



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월04일

(11) 등록번호 10-2703122

(24) 등록일자 2024년09월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/675** (2006.01) **A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 31/685** (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/675** (2013.01)  
**A61K 31/4412** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7028361
- (22) 출원일자(국제) 2017년02월28일  
 심사청구일자 2022년02월22일
- (85) 번역문제출일자 2018년10월01일
- (65) 공개번호 10-2018-0118745
- (43) 공개일자 2018년10월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/SE2017/050186
- (87) 국제공개번호 WO 2017/151044  
 국제공개일자 2017년09월08일
- (30) 우선권주장  
 1650274-2 2016년03월02일 스웨덴(SE)  
 1651204-8 2016년09월08일 스웨덴(SE)
- (56) 선행기술조사문헌  
 W02015081133 A1  
 W02015081297 A1
- (73) 특허권자  
**메디비르 아크티에보라그**  
 스웨덴 141 22 후딩에 박스 1086
- (72) 발명자  
**알브레텔라 마크**  
 스웨덴 141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아크티에보라그 내
- 이안로트 안데르스**  
 스웨덴 141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아크티에보라그 내  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**특허법인아주김장리**

전체 청구항 수 : 총 14 항

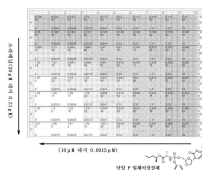
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **소라페닙 또는 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 병용 요법**

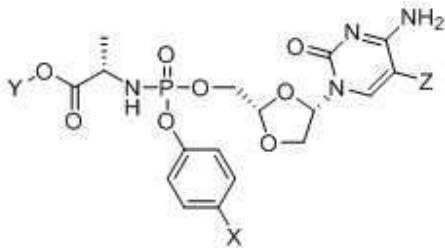
### (57) 요약

소라페닙 또는 레고라페닙과 하기 화학식의 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물, 또는 이의 약제학적으로 (뒷면에 계속)

### 대표도



허용 가능한 염에 의한 병용 요법은, 간암 또는 간 전이의 치료에서 놀라운 유용성을 나타낸다:



식 중, Y는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, X는 H, 할로, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이며, Z는 H 또는 플루오로이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/685* (2013.01)

*A61K 9/0053* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**클라슨 비요른**

스웨덴 141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아크티  
에보라그 내

**오버그 프레드리크**

스웨덴 141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아크티  
에보라그 내

**오드 존**

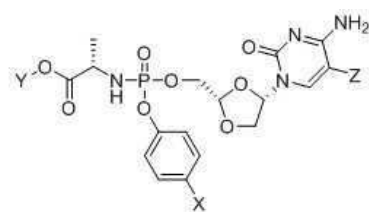
스웨덴 141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아크티  
에보라그 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I)을 갖는 트록사시타빈(troxacitabine)의 포스포라미데이트 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 간암 또는 간 전이를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 소라페닙(sorafenib) 및 레고라페닙(regorafenib)으로부터 선택된 표적화된 치료제와 병용되는, 조성물:



(I)

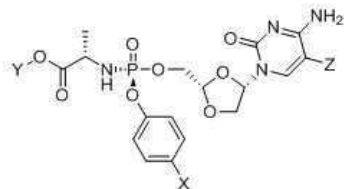
식 중, Y는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, X는 H, 할로, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이며, Z는 H 또는 플루오로이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 표적화된 치료제는 소라페닙인, 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 하기 입체화학을 갖는, 조성물:



#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 H인, 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) X는 H이고, Y는 2-프로필펜틸이며, Z는 H이거나;
- b) X는 H이고, Y는 (S)-펜탄-2-일이며, Z는 H이거나;
- c) X는 Br이고, Y는 (S)-펜탄-2-일이며, Z는 H이거나;
- d) X는 H이고, Y는 (R)-sec-부틸이며, Z는 H이거나;
- e) X는 H이고, Y는 2-에틸부틸이며, Z는 H이거나;
- f) X는 사이클로프로필이고, Y는 (S)-펜탄-2-일이며, Z는 H이거나; 또는
- g) X는 t-부틸이고, Y는 (S)-펜탄-2-일이며, Z는 H인, 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소라페닙과 상기 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은

각각 같은 날에 매일 (하루 한번(QD), 하루 두번(BID) 또는 하루 세번(TID)으로서) 투여되는, 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 소라페닙과 상기 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 공동의 경구 투여되는 용량 단위로 동시 전달되는, 조성물.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 소라페닙과 상기 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 별개의 경구 투여되는 용량 단위로서 투여되는, 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 소라페닙의 용량 단위(들)와 상기 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 용량 단위(들)는 임의의 주어진 날에 적어도 6시간 투여되는, 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소라페닙과 상기 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은, 1 내지 28일의 단일요법 치료 사이클에서, 선택적으로 1 내지 28일의 무치료 기간을 개재해서, 교대로 투여되는, 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 소라페닙 사이클로 치료가 시작되는, 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간암은 HCC(hepatocellular carcinoma) 또는 간내담관암종인, 조성물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간 전이는 결장직장암으로부터 유래되는, 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간 전이는 유방암, 식도암, 폐암, 흑색종, 췌장암 또는 위암으로부터 유래되는, 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 암에 대한 병용 요법(combination therapy), 더욱 구체적으로는 간암 및 간 전이에 대한 소라페닙-트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물 병용 요법 및 레고라페닙-트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물 병용 요법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 간암(또는 간장암)은 암에서 기원되는 암이다. 원발성 간암은 전 세계적으로 다섯 번째로 흔히 진단되는 암으로 암 사망의 두 번째 주요 원인이다. 간암은 표면이나 간 내부에서 자라는 악성 종양이다. 이들은 간에 자체로 또는 혈관이나 담관을 비롯하여 간 내의 구조로부터 형성된다.

[0003] 간암의 주요 원인은 B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스에 의한 바이러스 감염이다. 암은 통상 이러한 바이러스로 인해 발생하는 간경화로 부차적으로 형성된다. 이러한 이유로, 이러한 바이러스가 동아시아 및 사하라 사막 이남의 아프리카를 포함하여 풍토성인 곳에서 가장 높은 간암 발생률을 나타낸다. 간암은 이차 간암이라고도 알려진 간 전이와 혼동되어서는 안되며, 이 간암은 인체의 다른 곳의 장기에서 발생하여 간으로 이동하는 암이다.

- [0004] 모든 원발성 간암의 대략 75%를 차지하는 가장 빈번한 간암은 간세포암종(hepatocellular carcinoma: HCC)이다. HCC는 간세포(hepatocyte)라고 알려진 간 세포(liver cell)에 의해 형성된 암으로 악성으로 된다. 간세포에 의해 형성된 암의 또 다른 유형은 미성숙 간세포에 의해 특이적으로 형성된 간모세포종(hepatoblastoma)이다. 이것은 주로 소아에서 발생하는 드문 악성 종양으로, 소아의 모든 암 중 대략 1%를 차지하며, 15세 미만의 모든 원발성 암의 79%를 차지한다.
- [0005] 간암은 또한 담관, 혈관 및 면역 세포와 같은 간 내의 다른 구조로부터 형성 될 수 있습니다. 담관의 암(담관암과 담관세포의 낭선암)은 주요 원발성 간암의 대략 6%를 차지한다. 또한 HCC와 담관암 둘 다로 이루어진 HCC의 변형 유형이 있다. 간 혈관의 종양에는 혈관 육종과 혈관 내피종을 포함한다. 배아 육종과 섬유 육종은 간중질(mesenchyme)으로 알려진 결합조직의 형태로 생산된다. 간 내 근육으로부터 생성된 암은 평활근육종과 횡문근육종이다. 덜 일반적인 다른 간암은 암육종, 기형종, 난황낭 종양, 유암종 종양 및 림프종을 포함한다. 림프종은 통상 간에 확산되는 침윤을 지니지만, 드문 경우에 간세포를 형성할 수도 있다.
- [0006] 외과적 절제술은 종종 간경변이 없는 간에서의 치료법이다. 간부전과 같은 합병증의 위험이 증가하면 간경변 간의 절제술을 시행할 수 있다. 절제술 후 5년 생존율은 지난 수십 년 동안 엄청나게 향상되었으며 이제는 50%를 초과할 수 있다. 초기 종양의 확산이나 새로운 종양의 형성으로 인한 절제 후 재발률은 70%를 초과한다. 간 이식은 이 형태의 치료가 용인될 수 있고 종양이 특정 기준(예컨대, 밀란 기준(Milan criteria))에 적합한 HCC의 경우에도 사용될 수 있다. 암은 종종 말기를 감지하기 때문에 HCC를 지니는 개인의 30 내지 40% 미만은 수술과 이식을 받을 수 있다. 또한, 이식을 궁극적으로 예방할 수 있는 간 이식 대기 시간 동안 HCC가 진행될 수 있다.
- [0007] 경피적 절제는 치유를 제공할 수 있는 유일한 비외과적 치료법이다. 간에 화학 물질(에탄올 또는 아세트산)을 주입하거나 라디오 주파수 절제, 전자 레인지, 레이저 또는 냉동 요법을 사용하여 극한의 온도를 생성하는 여러 형태의 경피 절제가 있다. 이 중에서, 무선 주파수 절제는 HCC에서 가장 좋은 평판 중 하나를 갖지만, 한계는 발열 및 열 싱크 효과(heat sync effect)로 인해 다른 장기 및 혈관에 가까운 종양의 치료를 불가능하게 하는 것을 포함한다.
- [0008] 전신 화학 요법은 HCC에서 일상적으로 사용되지 않지만, 국소 화학 요법은 간암 화학색전술(transarterial chemoembolization: TACE)로 알려진 시술에서 사용될 수 있다. 이 시술에서, 독소루비신 또는 시스플라틴과 리피옴과 같은 세포 독성 약물을 투여하고 간에 공급하는 동맥을 젤라틴 스폰지 또는 다른 입자로 차단한다. 대부분의 전신 약물은 HCC의 치료에 효과가 없기 때문에, 간암 생성에 관여하는 분자 경로를 연구한 결과, 일부 상황에서는 세포 증식과 혈액 세포 성장을 방해하는 표적 치료 약물인 소라페닙이 생성되었다. 추가의 연구에서, 소라페닙의 플루오로 유사체인 레고라페닙이 제작되었습니다. 레고라페닙은 세포 분열을 촉진시키는 중요한 경로를 차단하는 구강 수용체 티로신 키나제 저해제인 표적 치료 약물이다.
- [0009] 간은 방사선에 내성이 없으므로 방사선 요법은 HCC에서 자주 사용되지 않는다. 간의 특정 영역에 잘 표적화된 방사선을 제공하는 현대의 수법에 의해서도, 주변 간 조직에 대한 부수적인 손상은, 더 나은, "간 스페어링"(liver sparing) 요법의 필요성을 강조하는 문제이다. 방사선 요법과 화학 요법, 국소 화학 요법, 전신 화학 요법 또는 표적화된 요법 약물의 이중 치료는 방사선 요법 단독에 비해서 이점을 나타낼 수 있다.
- [0010] 소라페닙(NEXAVAR®로서 시판됨)은, 진행된 원발성 간암을 가진 환자를 위한 FDA-승인 약물이다. 이것은 Raf/Mek/Erk 경로를 포함하는 다수 세포내 및 세포 표면 키나제와 상호 작용하는 작은 분자이다. 이러한 키나제를 저해시킴으로써, 세포 증식과 혈관 신생을 수반하는 유전자 전사가 억제되고 고형 종양 조직에서의 저산소증이 종양으로의 혈액 공급을 감소시키는 치료로 인해 증가될 수 있다는 흥미로운 관찰이었다. 그러나 소라페닙과 같은 약물의 개발에 의해서도, 이의 제한된 유효성과 심각한 독성으로 인해 간암에 대한 현재의 치료 옵션이 충분하지 않다.
- [0011] 레고라페닙(STIVARGA®로서 시판됨)은, 표준 치료에 대해서 실패한 전이성 결장직장암 환자를 위한 그리고 외과적으로 제거될 수 없고 더 이상 해당 질환에 대해서 다른 FDA-승인 치료에 반응할 수 없는 진행된 위장관 기질 종양(advanced gastrointestinal stromal tumor: GIST)을 지닌 환자를 위한 FDA-승인 약물이다. 레고라페닙은 또한 소라페닙 치료 후 진행된 간암을 지닌 환자에 대한 2차 계열 약물로서 제II상 임상 시험에서 진행 시간(time to progress: TTP) 및 전체 생존기간(overall survival: OS)의 관점에서 양성 결과를 나타내었다.
- [0012] 트록사시타빈(베타-L-다이옥솔란 사이티딘)은 고형 및 조혈성 악성 종양 둘 다에 대해서 시험관내 및 생체내에서 광범위한 활성을 나타내는 비천연 L-입체형태를 지닌 세포독성 데옥시사이티딘 유사체이다. 특히, 인간 암세포 주 및 간세포, 전립선 및 신장 기원의 이중 이식물에 대하여 인상적인 활성이 관찰되었다(Cancer Res., 55,

3008-3011, 1995). 트록사시타빈 치료는 통상 뉴클레오사이드의 제1 인산화 단계를 담당하며, 매우 낮은 수준 또는 전혀 없는 트록사시타빈 일인산염을 초래하는, 키나제 데옥시사이티딘 키나제(dCK)의 저항성 돌연변이를 일으키는 것으로 나타났다.

[0013] 트록사시타빈은 급성 골수성 백혈병 징후에서 2008년에 제III상 임상 시험에 진입했지만, 등록은 진행되지 않았다. 트록사시타빈에 의한 중단된 제II상 시험은 유방암, 결장직장암, 췌장암, 흑색종, NSCLC, 신장, 전립선 및 난소 종양을 포함한다. 트록사시타빈은 일반적으로 정맥내 주입으로서 투여됨으로써, 암의 부위에 관계 없이 많은 조직을 약물에 노출시켰다. 이것으로 인해 트록사시타빈의 임상 개발이 중단된 것으로 여겨진다.

관련 선행 기술문헌

WO2005/009961;

WO2016/030335;

Llovet J. M. et al, N Engl J Med 2008; 359:378-390;

Carlson R. H., Oncology Times 38(16):p 27, August 25, 2016

### 발명의 내용

[0014] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 소라페닙과 트록사시타빈의 특정 포스포라미데이트 전구약물의 소정의 조합이 간암 세포의 증식을 저해 및 예방하는데 특히 유효하다는 발견에 기초한다. 이 발견은 간암(예컨대, HCC) 분야 내에서 소라페닙 및 이들 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물에 특이적인 시너지 또는 부가 효과보다 높은 것으로 기술될 수 있다. 본 발명자들은 이 유익한 상호작용이 심지어 간 전이의 치료로 확대될 수 있다고 가정하고 있다.

[0015] 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 본 발명자들은 소라페닙에 의해 발생된 간 조직 내 국소 저산소증이 트록사시타빈 전구약물의 대사 활성화를 이의 세포독성 삼인산염으로 증대시킬 것이기 때문에 소라페닙과 트록사시타빈의 특정 포스포라미데이트 전구약물의 예기치 않은 현저한 항발암 활성이 더욱 증대될 수 있을 것이라고 더욱 가정하고 있다.

[0016] 본 발명의 추가의 양상은, 적어도 부분적으로, 레고라페닙과 트록사시타빈의 특정 포스포라미데이트 전구약물의 소정의 조합이 간암 세포의 증식을 저해 및 예방하는데 특히 유효하다는 발견에 기초한다. 이 발견은 간암(예컨대, HCC) 분야 내에서 레고라페닙 및 이들 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물에 특이적인 시너지 또는 부가 효과보다 높은 것으로 기술될 수 있다. 본 발명자들은 이 유익한 상호작용이 심지어 간 전이의 치료로 확대될 수 있다고 가정하고 있다.

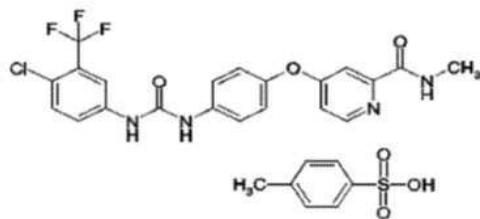
[0017] 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 본 발명자들은 레고라페닙에 의해 발생된 간 조직 내 국소 저산소증이 트록사시타빈 전구약물의 대사 활성화를 이의 세포독성 삼인산염으로 증대시킬 것이기 때문에 레고라페닙과 트록사시타빈의 특정 포스포라미데이트 전구약물의 예기치 않은 현저한 항발암 활성이 더욱 증대될 수 있을 것이라고 더욱 가정하고 있다.

[0018] 따라서, 본 발명은 간암 및 간 전이를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공하며, 이에 따라서, 소라페닙과 본 명세서에서 정의된 바와 같은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물이 인간 또는 포유류 개체에 병용하여 투여된다.

[0019] 또한, 본 발명은 간암 및 간 전이를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공하며, 이에 따라서, 레고라페닙과 본 명세서에서 정의된 바와 같은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물이 인간 또는 포유류 개체에 병용하여 투여된다.

[0020] 소라페닙

[0021] 본 발명은, 각종 양상 및 실시형태에 있어서, 소라페닙(즉, 소라페닙 토실레이트뿐만 아니라 소라페닙의 기타 약제학적으로 허용 가능한 형태, 염 및 에스터)의 용도를 포함한다. 소라페닙은 소라페닙의 토실레이트염인 NEXAVAR®로서 상업적으로 입수 가능하다. 소라페닙 토실레이트는 화학명 4-(4-{3-[4-클로로-3(트라이플루오로메틸)페닐]우레이드} 페녹시) N-메틸피리딘-2-카복사아마이드 4-메틸벤젠설포네이트를 갖고, 그의 구조식은 다음과 같다:



[0022]

[0023]

소라페닙 토실레이트는  $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \times C_7H_8O_3S$ 의 분자식 및 637.0 g/mol의 분자량을 갖는 백색 내지 황색계 또는 갈색계 고체이다. 소라페닙 토실레이트는 수성 매질에 실제로 불용성이고, 에탄올에 약간 가용성이며, PEG 400에 가용성이다. 소라페닙은 또한 미국 특허 제7,235,576호, 제7,897,623호 및 제8,124,630호에 기재되어 있다.

[0024]

소라페닙의 용량 및 투여는 음식 없이 1일 2회 경구로 400mg(2개 정제)에 대해서 승인되어 있다. 그러나, 치료 중단 및/또는 용량 감소는 의심되는 부정적인 약물 반응을 관리하는데 필요로 될 수 있다. 이러한 경우에, 용량은 1일 1회 400mg으로 또는 하루 걸러마다 400mg으로 저감될 수 있다(예컨대, [the FDA label for NEXAVAR® tablets, oral, Initial U.S. Approval: 2005] 참조). 당업자라면 소라페닙 투약량 및 투여는 의학적으로 승인된 지침서뿐만 아니라, 이러한 지침서에 대한 의학적으로 허용된 편차 또는 변형량을 따를 수 있음이 이해될 것이다. 또한 소라페닙 투약 및 투여에 대한 추가의 설명 및 상세는 이하의 병용 화학요법 부문에 제공된다.

[0025]

본 발명은 또한 원자(들) 중 하나 이상이 그/그들 원자(들)의 동위원소, 즉, 자연에서 전형적으로 발견되는 것(들)과는 원자량은 다르지만 동일한 원자번호를 갖는 원자로 대체된 화합물을 포함한다. 보나의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는, 수소의 동위원소, 예컨대,  $^2H$  및  $^3H$ (또한 중수소에 대해서는 D로, 삼중수소에 대해서는 T로 각각 지칭됨), 탄소의 동위원소, 예컨대,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$  및  $^{14}C$ , 질소의 동위원소, 예컨대,  $^{13}N$  및  $^{15}N$ , 산소의 동위원소, 예컨대,  $^{15}O$ ,  $^{17}O$  및  $^{18}O$ , 인, 예컨대,  $^{31}P$  및  $^{32}P$ , 플루오린의 동위원소, 예컨대,  $^{18}F$ , 염소의 동위원소, 예컨대,  $^{36}Cl$  및 브로민의 동위원소, 예컨대,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$  및  $^{82}Br$ 를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 동위원소 표지된 화합물은, 예를 들어, 방사성 동위원소, 예컨대,  $^3H$  및  $^{14}C$ 가 존재하는 것들, 또는 비-방사성 동위원소, 예컨대,  $^2H$  및  $^{13}C$ 가 존재하는 것들을 포함한다.

[0026]

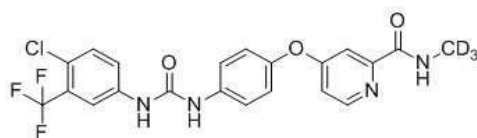
동위원소-함유 화합물에 포함된 동위원소의 선택은 그 화합물의 특정 용도에 따를 것이다. 예를 들어, 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 위하여 또는  $^3H$  또는  $^{14}C$ 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 대사 연구 화합물에서, 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-영상화 응용 분야, 예를 들어 양성자 방출 단층촬영(PET)을 위하여,  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{13}N$  또는  $^{15}O$ 와 같은 양성자 방출 동위원소가 유용할 것이다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대, 중수소, 즉,  $^2H$ 의 혼입은 본 발명의 화합물에 더 큰 대사 안정성을 초래하는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 이것은 예를 들어, 화합물의 생체내 반감기의 증가, 용량 요건의 감소 또는 치료 지수의 개선을 초래할 수 있다.

[0027]

화학식 I의 동위원소-표지된 화합물 또는 화학식 I의 하위군은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 수법에 의해 또는 대응하는 비-동위원소-표지된 시약 또는 출발 물질 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약 또는 출발 물질을 사용함으로써 본 명세서에의 반응식 및/또는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0028]

일 실시형태에 있어서, 본 발명은 중수소화된 오메가 다이페닐유레아 또는 이의 염, 더욱 특히 도나페닙(donafenib)인 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-1',1',1'-트라이듀테로메틸 피콜린아마이드 또는 이의 염, 즉, 하기 구조식을 갖는 화합물을 포함한다:



[0029]

[0030]

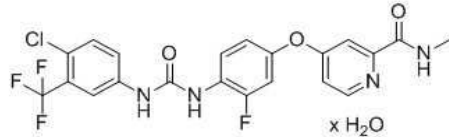
도나페닙 및 이의 합성은, 예컨대, W02011/113367 및 W02014/012480에 광범위하게 개시되어 있다.

[0031]

레고라페닙



[0032] 본 발명은, 각종 양상 및 실시형태에 있어서, 레고라페닙(즉, 레고라페닙 일수화물뿐만 아니라 레고라페닙의 기타 약제학적으로 허용 가능한 형태, 염 및 에스터)의 용도를 포함한다. 레고라페닙은 레고라페닙의 일수화물인 STIVARGA®로서 상업적으로 입수 가능하다. 레고라페닙 일수화물은 화학명 4-[4-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐] 카바모일} 아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카복스아마이드 일수화물을 갖고, 그의 구조식은 다음과 같다:

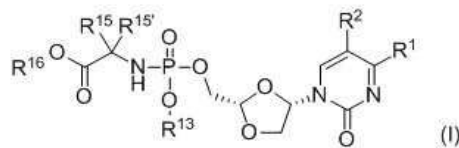


[0033]

[0034] 레고라페닙 일수화물은  $C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3 \times H_2O$ 의 분자식 및 500.83 g/mol의 분자량을 갖는 고체이다. 레고라페닙 일수화물은 실제로 수성 매질에 불용성이고, 아세트나이트릴, 메탄올, 에탄올, 및 에틸 아세테이트에 약간 가용성이며, 아세톤에 난용성이다. 레고라페닙은 또한 W02004/113274, W02005/000284 및 W02005009961에 기재되어 있다.

[0035] 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물

[0036] 본 발명의 범위 내에서 사용되는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 전형적으로 하기 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물로 표시된다:



[0037]

[0038] 식 중,

[0039]  $R^1$ 은  $OR^{11}$ , 또는  $NR^5R^{5'}$  이고;

[0040]  $R^2$ 는 H 또는 F이며;

[0041]  $R^5$ 는 H,  $C_1-C_6$ 알킬, OH,  $C(=O)R^6$ ,  $O(C=O)R^6$  또는  $O(C=O)OR^6$ 이고;

[0042]  $R^{5'}$ 은 H 또는  $C_1-C_6$ 알킬이며;

[0043]  $R^6$ 은  $C_1-C_{22}$ 알킬 또는  $C_3-C_7$ 사이클로알킬이고;

[0044]  $R^{11}$ 은 H 또는  $C_1-C_6$ 알킬이며;

[0045]  $R^{13}$ 은 H, 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 또는 나프틸이되, 여기서 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 및 나프틸은 1, 2 또는 3개의  $R^{22}$ 로 선택적으로 치환되고

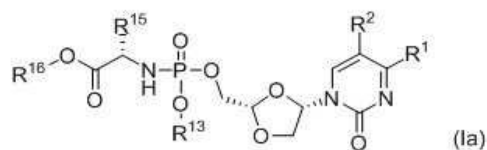
[0046]  $R^{15}$ 는 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_7$ 사이클로알킬,  $C_3-C_7$ 사이클로알킬- $C_1-C_3$ 알킬, 페닐, 벤질 또는 인돌릴이며;

[0047]  $R^{15'}$ 은 H 또는  $C_1-C_6$ 알킬이거나; 또는

[0048]  $R^{15}$ 와  $R^{15'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께  $C_3-C_7$ 사이클로알킬렌기를 형성하며, 여기서 각각의  $C_1-C_6$ 알킬은 선택적으로 할로,  $OR^{18}$  및  $SR^{18}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 기로 선택적으로 치환되고, 각각의  $C_3-C_7$ 사이클로알킬,  $C_3-C_7$ 사이클로알킬렌, 페닐 및 벤질은  $C_1-C_3$ 알킬, 할로 및  $OR^{18}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며;



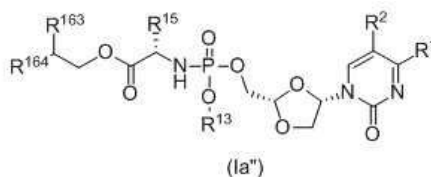
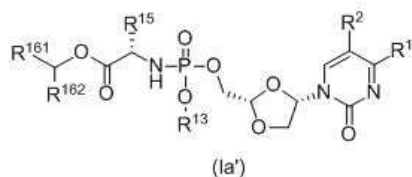
- [0049]  $R^{16}$ 은 H,  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알켄일,  $C_3-C_7$ 사이클로알킬,  $C_3-C_7$ 사이클로알킬 $C_1-C_3$ 알킬, 벤질, 또는 페닐이되, 이들의 어느 것이라도 할로,  $OR^{18}$  및  $N(R^{18})_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0050] 각각의  $R^{18}$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는  $C_3-C_7$ 사이클로알킬이며;
- [0051] 각각의  $R^{22}$ 는 독립적으로 할로,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 할로알콕시, 페닐, 하이드록시 $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 사이클로알킬,  $C_1-C_6$ 알킬카보닐,  $C_3-C_6$ 사이클로알킬카보닐,  $C_1-C_3$ 알콕시카보닐 $C_1-C_6$ 알킬, 카복시 $C_1-C_6$ 알킬, 하이드록시, 아미노 CN 및  $NO_2$ 로부터 선택되거나 또는 인접한 고리 탄소 원자에 부착된 임의의 2개의  $R^{22}$ 기는 조합되어  $-O-(CR^{23}R^{23'})_{1-6}-O-$ 를 형성하고;
- [0052]  $R^{23}$  및  $R^{23'}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1-C_3$ 알킬이다.
- [0053] 화학식 (I)의 화합물은 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물의 형태로, 또는 유리 형태로 서 제공될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 전형적인 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $NR^5R^5$ , 예컨대,  $NH_2$  또는  $NHC(=O)C_1-C_6$ 알킬이다.
- [0055]  $R^2$ 는 전형적으로 H이다.
- [0056] 바람직한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고  $R^2$ 는 H이다.
- [0057] 대안적인 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고  $R^2$ 는 F이다.
- [0058] 전형적으로 화학식 (I)의 화합물에서, 모이어티  $-NHC(R^{15})(R^{15'})-C(=O)OR^{16}$ 은 천연 및 비천연 아미노산 잔기를 비롯하여 아미노산 에스터 잔기를 형성한다. 특히 관심있는 것은,  $R^{15'}$ 이 수소이고  $R^{15}$ 가 메틸, 아이소프로필, 아이소부틸 또는 벤질인 아미노산 잔기이다. 전형적인 입체형태에 있어서,  $R^{15'}$ 은 H이고  $R^{15}$ 는  $C_1-C_3$ 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필이다.
- [0059]  $R^{15'}$ 이 수소이고  $R^{15}$ 가 수소 이외의 것인 화합물에서, 비대칭 탄소 원자에서의 입체형태는 전형적으로 L-아미노산의 것이며, 따라서 하기 화학식 (Ia)로 표시되는 입체화학을 갖는 화합물을 제공한다:



- [0060]
- [0061] 화학식 Ia의 화합물의 바람직한 입체형태에 있어서,  $R^{15}$ 는 메틸이다.
- [0062] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 입체형태에 있어서,  $R^{15}$ 는 벤질이다.
- [0063] 화학식 Ia의 화합물의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0064]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0065]  $R^2$ 는 H이며;
- [0066]  $R^{13}$ 은 페닐 나프틸 또는 인돌릴이되, 이들 중 임의의 것은 할로, 예컨대, 브로모 또는  $C_3-C_4$ 사이클로알킬 예컨대, 사이클로프로필로 선택적으로 치환되고;

- [0067]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이며;
- [0068]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0069] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0070]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0071]  $R^2$ 는 H이며;
- [0072]  $R^{13}$ 은 나프틸이고;
- [0073]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이며;
- [0074]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_8$ 알킬 또는 벤질이다.
- [0075] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0076]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0077]  $R^2$ 는 H이며;
- [0078]  $R^{13}$ 은 할로, 예컨대, 브로모로 또는  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬, 예컨대, 사이클로프로필로 4번 위치에서 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0079]  $R^{15}$ 는 메틸이며;
- [0080]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0081] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0082]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0083]  $R^2$ 는 H이며;
- [0084]  $R^{13}$ 은 페닐이고;
- [0085]  $R^{15}$ 는 메틸이며;
- [0086]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0087] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0088]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0089]  $R^2$ 는 F이며;
- [0090]  $R^{13}$ 은 페닐 나프틸 또는 인돌릴이되, 이들 중 임의의 것은 할로, 예컨대, 브로모 또는  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬 예컨대, 사이클로프로필로 선택적으로 치환되고;
- [0091]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이며;
- [0092]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_8$ 알킬이다.

- [0093] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0094]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0095]  $R^2$ 는 F이며;
- [0096]  $R^{13}$ 은 나프틸이고;
- [0097]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이며;
- [0098]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_8$ 알킬 또는 벤질이다.
- [0099] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0100]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0101]  $R^2$ 는 F이며;
- [0102]  $R^{13}$ 은 할로, 예컨대, 브로모로 또는  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬, 예컨대, 사이클로프로필로 4번 위치에서 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0103]  $R^{15}$ 는 메틸이며;
- [0104]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0105] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체형태에 있어서,
- [0106]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0107]  $R^2$ 는 F이며;
- [0108]  $R^{13}$ 은 페닐이고;
- [0109]  $R^{15}$ 는 메틸이며;
- [0110]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0111] 추가의 입체형태에 있어서,  $R^{15}$ 와  $R^{15'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 형성한다.
- [0112]  $R^{16}$ 은 전형적으로  $C_1$ - $C_{10}$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬이다.
- [0113]  $R^{16}$ 에 대한 대표적인 값은  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필을 포함한다.  $R^{16}$ 에 대한 바람직한 값은 메틸이고,  $R^{16}$ 에 대한 추가의 바람직한 값은 아이소프로필이다.
- [0114] 일 실시형태에 있어서,  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_{10}$ 알킬이다.
- [0115] 이 실시형태에 따른  $R^{16}$ 에 대한 대표적인 값은 분지된  $C_5$ - $C_8$ 알킬을 포함한다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{16}$ 의 분지점은  $C_1$ 에 있다. 대안적인 실시형태에 있어서,  $R^{16}$ 의 분지점은  $C_2$ 에 있다. 전형적으로 이들 실시형태에 따르면,  $R^{15'}$ 은 H이고,  $R^{15}$ 가 부착되는 탄소 원자에서의 입체화학은 L-아미노산의 것이고, 따라서 하기 일반식의 화합물을 제공한다:



[0116]

[0117] 식 중,  $R^{161}$  및  $R^{162}$ 는 동일 또는 상이한  $C_1$ - $C_3$ 알킬이고,  $R^{163}$  및  $R^{164}$ 는 동일 또는 상이한  $C_1$ - $C_3$ 알킬이다.

[0118] 전형적으로 화학식 (Ia')의 화합물에서,  $R^{16}$ 은 펜탄-2-일이며, 즉,  $R^{161}$ 은 프로필이고  $R^{162}$ 는 메틸이다.

[0119] 화학식 (Ia')의 화합물의 추가의 전형적인 입체형태에 있어서,  $R^{16}$ 은 부탄-2-일이며, 즉,  $R^{161}$ 은 에틸이고  $R^{162}$ 는 메틸이다.

[0120] 전형적으로 화학식 (Ia'')의 화합물에서,  $R^{16}$ 은 2-프로필펜틸 또는 2-에틸부틸이고, 즉,  $R^{163}$  및  $R^{164}$ 은 각각 둘 다 프로필 또는 에틸이다.

[0121]  $R^{16}$ 에 대한 추가의 대표적인 값은  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬, 예컨대, 사이클로헥실을 포함한다.

[0122]  $R^{16}$ 에 대한 추가의 대표적인 값은 사이클로펜틸이다.

[0123]  $R^{16}$ 에 대한 추가의 대표적인 값은 벤질이다.

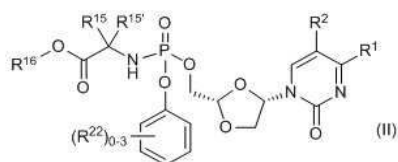
[0124]  $R^{13}$ 은 전형적으로 페닐, 나프틸 또는 인돌릴이며, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2개의  $R^{22}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0125] 본 발명의 일 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 페닐 또는 나프틸이되, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환된다.

[0126] 본 발명의 일 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 나프틸이다.

[0127] 본 발명의 바람직한 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 페닐이다.

[0128]  $R^{13}$ 의 대표적인 예는 1, 2 또는 3개의  $R^{22}$ 로 선택적으로 치환된 페닐을 포함하므로, 하기 화학식 (II)의 화합물을 제공한다:



[0129]

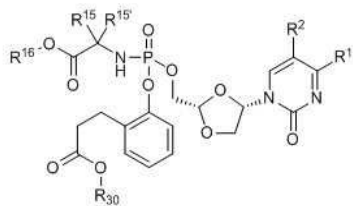
[0130] 식 중, 각각의  $R^{22}$ 는, 존재할 경우, 독립적으로 할로,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일 and  $C_1$ - $C_6$ 알콕시로부터 선택된다. 전형적으로, 페닐 고리는 비치환되거나, 또는 1개의  $R^{22}$ 로 치환된다.

[0131] 화학식 (II)의 화합물의 하나의 입체형태에 있어서, 페닐 고리는 비치환된다.

[0132] 화학식 (II)의 화합물의 추가의 입체형태에 있어서, 페닐 고리는 1개의  $R^{22}$ 로 치환된다. 전형적으로 이 입체형태에 있어서, 치환기  $R^{22}$ 는 페닐 고리의 4번 위치에 위치된다.

[0133] 본 발명의 화합물의 하나의 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 할로, 예컨대, 브로모로 또는  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬, 예컨대, 사이클로프로필로 4번 위치에 치환된 페닐이다.

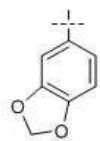
[0134] 화학식 (II)의 화합물의 하나의 입체형태에 있어서, 페닐 고리는  $C_1$ - $C_3$  알콕시카보닐  $C_1$ - $C_3$ 알킬로 치환된다. 입체형태의 대표적인 예는 하기 부분 화학식으로 예시된다:



[0135]

[0136] 식 중, R<sub>30</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 예컨대, 메틸 또는 아이소프로필이다.

[0137] 화학식 (II)의 화합물의 추가의 입체형태에 있어서, 페닐 고리는 인접한 탄소 원자에 위치된 2개의 R<sup>22</sup>로 치환되고, 2개의 R<sup>22</sup>는 결합하여 -O-CH<sub>2</sub>-O-를 형성하며, 따라서 하기 부분 구조를 형성한다:



[0138]

[0139] R<sup>13</sup>에 대한 추가의 대표적인 값은 선택적으로 치환된 피리딜을 포함한다. 전형적으로, 피리딜 모이어티는 비치환되거나 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 하이드록시, 아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0140] 화학식 (I)의 화합물의 전형적인 실시형태에 있어서,

[0141] R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub> 또는 NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

[0142] R<sup>13</sup>은 페닐, 나프틸 또는 인돌릴, 이들 중 임의의 것은 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>할로알킬로 선택적으로 치환되며;

[0143] R<sup>15'</sup>은 H이고 R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 또는 벤질이며;

[0144] R<sup>16</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이다.

[0145] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 전형적인 실시형태에 있어서,

[0146] R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub> 또는 NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

[0147] R<sup>13</sup>은 페닐 또는 나프틸이고, 이들 중 임의의 것은 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>할로알킬로 선택적으로 치환되며;

[0148] R<sup>15'</sup>은 H이고 R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 또는 벤질이고;

[0149] R<sup>16</sup>은 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이다.

[0150] 화학식 (I)의 화합물의 추가의 전형적인 실시형태에 있어서,

[0151] R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub>이고;

[0152] R<sup>2</sup>는 H이며;

[0153] R<sup>13</sup>은 페닐이고;

[0154]  $R^{15'}$ 는 H이고  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이며;

[0155]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 사이클로헥실이다.

[0156] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 추가의 전형적인 실시형태에 있어서,

[0157]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;

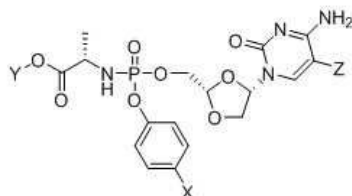
[0158]  $R^2$ 는 H이며;

[0159]  $R^{13}$ 은 페닐이고;

[0160]  $R^{15'}$ 은 H이고  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 벤질이다;

[0161]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

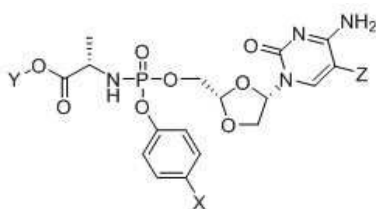
[0162] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 인간 또는 포유류에서 간암 또는 간 전이의 치료 방법을 제공하되, 해당 방법은 간암 또는 간 전이의 치료에서 소라페닙과 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물을 (본 명세서에서 추가로 정의된 바와 같이) 병용하여 투여하는 단계를 포함한다:



[0163]

[0164] 식 중, Y는  $C_1$ - $C_8$  직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, X는 H, 할로,  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이며, Z는 H 또는 플루오로, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

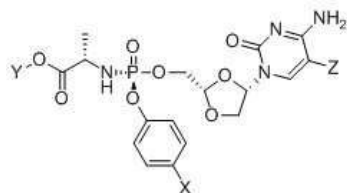
[0165] 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명은 간암 또는 간 전이의 치료에서 레고라페닙과 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물을 (본 명세서에서 추가로 정의된 바와 같이) 병용하여 투여하는 단계를 포함한다:



[0166]

[0167] 식 중, Y는  $C_1$ - $C_8$  직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, X는 H, 할로,  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이며, Z는 H 또는 플루오로, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

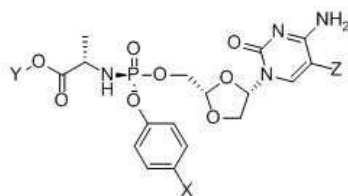
[0168] 소정의 실시형태에 있어서, 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 하기 입체화학을 갖는다:



[0169]

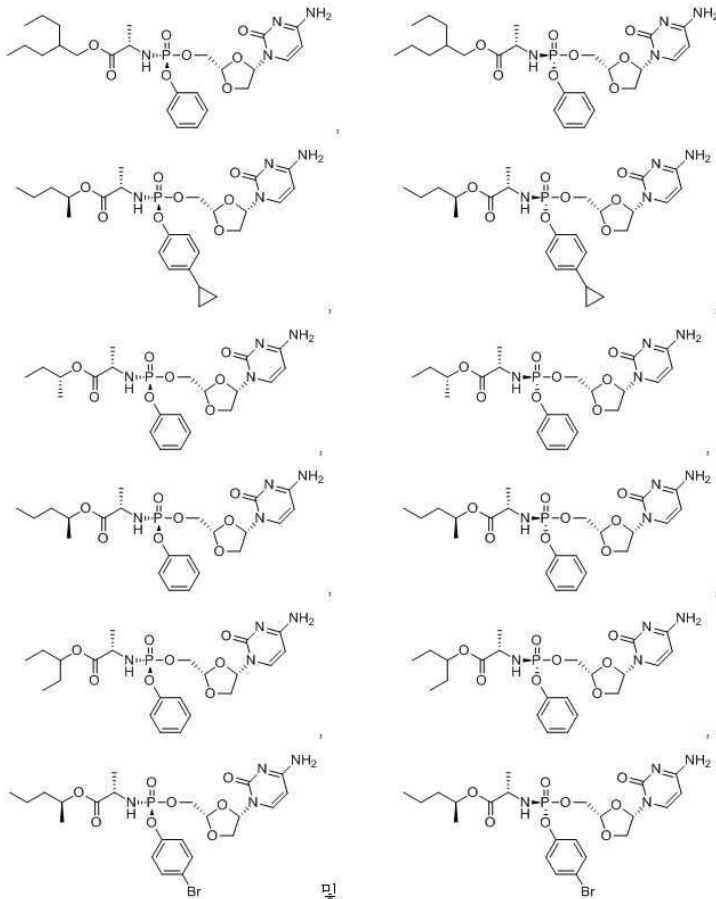
[0170] 식 중, X, Y 및 Z는 위에서 정의된 바와 같다.

- [0171] 바람직한 실시형태에 있어서, Z는 H이다.
- [0172] 소정의 실시형태에 있어서:
- [0173] 각 경우에서 특히 Z가 H일 경우에,
- [0174] a) X는 H이고 Y는 2-프로필펜틸이거나;
- [0175] b) X는 H이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이거나;
- [0176] c) X는 Br이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이거나;
- [0177] d) X는 H이고 Y는 (R)-sec-부틸이거나;
- [0178] e) X는 H이고 Y는 2-에틸부틸이거나;
- [0179] f) X는 사이클로프로필이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이거나; 또는
- [0180] g) X는 t-부틸이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이다.
- [0181] 대안적인 실시형태에 있어서, 트룩사시타빈의 포스포라미테이트 전구약물은 하기 입체화학을 갖는다:



- [0182]
- [0183] 식 중, X, Y 및 Z는 위에서 정의된 바와 같다.
- [0184] 바람직한 실시형태에 있어서, Z는 H이다.
- [0185] 소정의 실시형태에 있어서:
- [0186] 각 경우에서 특히 Z가 H일 경우에,
- [0187] a) X는 H이고 Y는 2-프로필펜틸이거나;
- [0188] b) X는 H이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이거나;
- [0189] c) X는 Br이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이거나;
- [0190] d) X는 H이고 Y는 (R)-sec-부틸이거나;
- [0191] e) X는 H이고 Y는 2-에틸부틸이거나;
- [0192] f) X는 사이클로프로필이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이거나; 또는
- [0193] g) X는 t-부틸이고 Y는 (S)-펜탄-2-일이다.
- [0194] 소정의 실시형태에 있어서, 트룩사시타빈의 포스포라미테이트 전구약물은 하기에 묘사된 화합물로부터 선택된다:

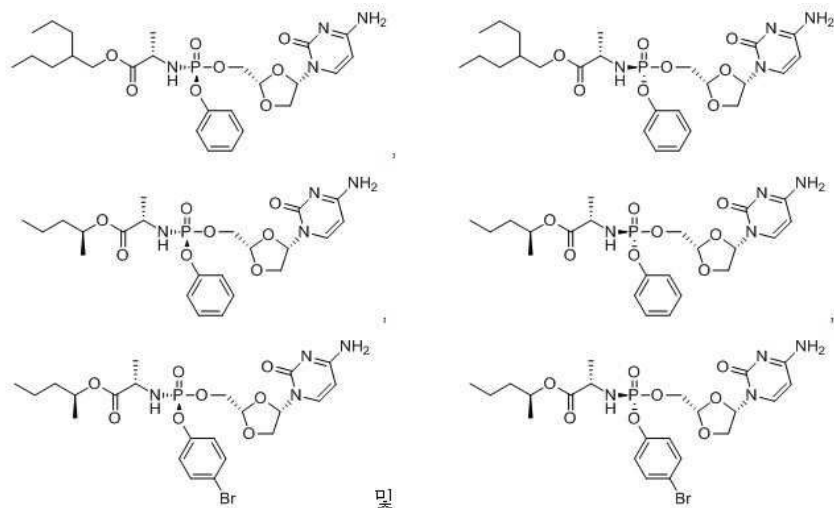




[0195]

[0196]

전형적인 실시형태에 있어서, 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 하기에 묘사된 화합물로부터 선택된다:



[0197]

[0198]

트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물에 대한 합성 방법은, PCT/EP2015/069370(이의 내용은 그의 전문이 참고로 편입됨)에 광범위하게 기재되고 예시되어 있다.

[0199]

간암

[0200]

본 발명은, 각종 양상 및 실시형태에 있어서, 영양류, 예컨대, 인간일 수 있는 대상체에서 간암의 치료에 적용 가능하다. 대상체는 포유류, 예컨대, 마우스 이외의 포유류일 수 있다. 대상체는 성인 인간(즉, 18세 이상) 또는 청소년 인간(즉, 18세 미만)일 수 있다.

[0201]

각종 실시형태에 있어서, 간암(예컨대, HCC)은 소라페닙에 내성이 없다. 대안적으로, 간암(예컨대, HCC)은 소라페닙에 1차 또는 2차 내성이 있다. 대상체는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 부재 시 소라페닙에

대한 반응자일 수 있다. 대상체는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 부재 시 소라페닙에 대한 비반응자일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 2, 4, 6, 8, 10개월 이상 지속되는 소라페닙에 의한 이전 치료를 거친 자이다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 소라페닙에 대한 하나 이상의 상당한 부작용을 경험했고 따라서 용량의 저감을 필요로 하는 환자이다.

[0202] 각종 실시형태에 있어서, 간암(예컨대, HCC)은 레고라페닙에 내성이 없다. 대안적으로, 간암(예컨대, HCC)은 레고라페닙에 대한 1차 또는 2차 내성을 가질 수 있다. 대상체는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 부재 시 레고라페닙에 대한 반응자일 수 있다. 대상체는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 부재 시 레고라페닙에 대한 비반응자일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 2, 4, 6, 8, 10개월 이상 지속적인 레고라페닙에 의한 이전 치료를 받은 자이다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 레고라페닙에 대한 하나 이상의 상당한 부작용을 경험했고 따라서 용량의 저감을 필요로 하는 환자이다.

[0203] 각종 실시형태에 있어서, 간암(예컨대, HCC)은 중간, 진행 또는 말기 단계이다. 간암(예컨대, HCC)은 전이성 또는 비-전이성일 수 있다. 간암(예컨대, HCC)은 절제 가능하거나 또는 절제 불가능할 수 있다. 간암(예컨대, HCC)은 단일 종양, 다수 종양 또는 침윤성 성장 패턴(간문맥 또는 간정맥으로)을 가진 형편 없이 정의된 종양을 포함할 수 있다. 간암(예컨대, HCC)은 섬유증, 유사선상(편도), 다형성(거대세포), 또는 깨긋한 세포 패턴을 포함할 수 있다. 간암(예컨대, HCC)은 잘 분화된 형태를 포함할 수 있고, 종양 세포는 간세포와 유사하고, 비주(trabeculae), 코드(cord), 및 네스트(nest)를 형성하고, 그리고/또는 세포질 내 담즙 색소를 함유한다. 간암(예컨대, HCC)은 형편없이 분화된 형태를 포함할 수 있으며, 악성 상피 세포는 반응집성, 다형성, 역형성, 및/또는 거대하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 간암(예컨대, HCC)은 B형 간염, C형 간염, 간경변, 또는 제2형 당뇨병과 연관된다.

[0204] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 성능 상태 < 2를 가진 인간이다.

[0205] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 다음과 같이 정의된 허용 가능한 간 기능을 가진 인간이다: (i) 총 빌리루빈 < 정상에 대한 상한(ULN)의 1.5배; 간세포암종만을 가진 환자에 대해서, 총 빌리루빈 < 3mg/dL(즉, 빌리루빈에 대한 차일드-푸 점수(Child-Pugh Score)가 2 초과임); (ii) 아스파테이트 아미노전이효소(AST), 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 알칼리성 포스파타제(ALP) < 5 x ULN; 또는 (iii) 허용 가능한 신장 기능: · 혈청 크레아티닌 < ULN의 1.5배, 또는 계산된 크레아티닌 청소율 > 크레아티닌 수준이 기관 정상(institutional normal)의 1.5배 초과인 환자에 대해서 60 mL/분/1.73 m<sup>2</sup>.

[0206] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 다음과 같이 정의된 허용 가능한 혈액학적 상태를 가진 인간이다: (i) 절대 호중구수(absolute Neutrophil Count: ANC) > 1500 세포/mm<sup>3</sup>; (ii) 혈소판 계수치 > 100,000 피트(pit)/mm<sup>3</sup>(수혈 없음); 간세포암종만을 가진 환자에 대해서 75,000 피트/mm<sup>3</sup> 미만; 또는 (iii) 헤모글로빈 > 9 g/dL.

[0207] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 이하를 가진 인간이다: 프로트롬빈 시간(prothrombin time: PT) 또는 국제 표준화 비율(International Normalized Ratio: INR) < 1.25 x ULN; INR < 1.7 또는 프로트롬빈 시간(PT) 또는 < ULN보다 4초 초과(즉, 차일드-푸 점수가 옹고 파라미터에 대해서 1 이하임); 또는 혈청 알부민 > 2.8 g/dL(즉, 알부민에 대한 차일드-푸 점수가 2 이하임).

[0208] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 트로트롬빈 차일드-푸 클래스 A(점수 5 내지 6) 질환을 가진 인간이다. 간성 뇌병증에 대한 점수는 1이어야 하고; 복수에 대한 점수는 2 이하이어야 하고 차일드-푸 클래스의 결정에 대해서 임상적으로 무관해야 한다.

[0209] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 과거 6개월 이내에 뉴욕 심장 연합(New York Heart Association: NYHA) 클래스 III 또는 IV 심장병, 심근경색증, 불안정한 및/또는 증상을 보이는 부정맥, 또는 ECG 상의 허혈의 증거를 지니지 않는 인간이다.

[0210] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 전신 요법을 요하는 활성, 비통제 박테리아, 바이러스, 또는 진균 감염을 지니지 않은 인간이다.

[0211] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 임신한 또는 간호직 여성이 아닌 인간이다.

[0212] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 알려진 감염을 지니지 않은 인간이다.

[0213] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 요법에 상충할 수 있는 중증의 비악성 질환(예컨대, 수신증, 간부전, 또는

기타 병태)을 지니지 않은 인간이다.

- [0214] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 최근 출혈 병력을 지니지 않은 인간 및 혈액응고장애 또는 구조적 이상으로 인해 출혈의 소지가 있는 환자이다.
- [0215] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 쿠마린-유형 항응고제의 치료적 용량으로 치료를 요하지 않는 인간이다.
- [0216] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 차일드-푸 B 또는 C로서 분류된 간경변을 지니지 않은 인간이다.
- [0217] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는, 그 대상체가 알파-태아단백질(AFP) > 10, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500 ng/mL을 가진 인간이다.
- [0218] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이되, 그 대상체는 상승하는(>10%) AFP-L3 수준을 가진 인간이다.
- [0219] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 데스-감마-카복시(비정상) 프로트롬빈(DCP) > 5, 7.5, 10, 25, 50, 75, 또는 100 ng/mL를 가진 인간이다.
- [0220] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 비정상 수준의 상피 성장 인자(EGFR)(erbB-1), c-erb-2(Her-2/neu), c-erb-3(HER-3), c-erb-4(HER-4), 또는 이들의 조합을 지닌 인간이다.
- [0221] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 비정상 수준의 알파-태아단백질(AFP); 글리피칸-3(GPC3); 데스-감마-카복시(비정상) 프로트롬빈(DCP); 혈청 감마-글루타밀 전이효소(GGT); 알파-1-푸코시다제(AFU); 인간 카보닐 환원효소 2; 골지 인단백질 2(GOLPH2); 전환 성장 인자-베타(TGF-베타); 종양-특이적 성장 인자(TSGF); 간세포 성장 인자/산란 인자(HGF/SF); 염기성 섬유모세포 성장인자; 알파-태아단백질 mRNA(AFP mRNA); 감마-글루타밀 전이효소 mRNA(GGT mRNA); 인슐린-유사 성장 인자 II(IGF-II) mRNA; 알부민 mRNA; DK 1; 골지 단백질 73(GP73); 비타민 K 부재 또는 길항제 II에 의해 유도된 단백질(PIVKA-II); miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a 및 miR-801, 또는 이들의 조합을 지닌 인간이다.
- [0222] 각종 실시형태에 있어서, 임의의 양상 및 실시형태는 이하의 특징 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 예를 들어:
- [0223] 몇몇 실시형태에 있어서, 간암은 원발성 간암이다.
- [0224] 몇몇 실시형태에 있어서, 간암은 간세포암종(HCC)이다.
- [0225] 몇몇 실시형태에 있어서, 간암은 간내 담관암종이다.
- [0226] 몇몇 실시형태에 있어서, 간 전이는 결장직장암뿐만 아니라, 유방암, 식도암, 폐암, 흑색종, 췌장암 및 위암으로부터 유래된다
- [0227] 병용 화학요법
- [0228] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "병용 투여"는 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 또는 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물을 둘 다 정제 또는 경구 현탁액과 같은 공통 용량 단위로 인간 또는 포유동물에게 동시 투여되는 상황으로 제한되지 않지만, 이러한 공통 용량 단위는 투약 편의성, 환자 순응성 및 용량의 정확성의 관점에서 이점을 가질 수 있다.
- [0229] 더욱 전형적으로 각각의 용량 단위의 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 또는 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 처방 의사에게 보다 많은 용량 교정의 자유도를 허용한다. 소라페닙의 경우에, 상업적으로 입수 가능한 제품은 현재 Nexavar® 필름 코팅된 정제 200mg을 포함한다. 레고라페닙의 경우에, 상업적으로 입수 가능한 제품은 현재 Stivarga® 필름 코팅된 40mg을 포함한다.
- [0230] 소라페닙 투약량 및/또는 스케줄은 임상 승인된 또는 실험적 지침서를 따를 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 소라페닙의 용량은 약 800, 600, 400, 또는 200mg/일이다. 200mg/일 용량은 하루 걸러 400mg 용량으로서 투여될 수 있다. 청소년 및 노인과 같은 저체중을 지닌 개체는 일반적으로 부분 정제로 투약될 것이다.
- [0231] 레고라페닙 투약량 및/또는 스케줄은 임상 승인된 또는 실험적 지침서를 따를 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 레고라페닙의 용량은 약 640, 480, 320, 또는 160mg/일이다. 160mg/일 용량은 하루 걸러 320mg 용량으로서 투여될 수 있다. 청소년 및 노인과 같은 저체중을 지닌 개체는 일반적으로 부분 정제로 투약될 것이다.
- [0232] 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 일반적으로 경구로, 가장 전형적으로는 1 또는 수개의 정제 또는 캡슐로서 투여될 것이며, 각각은 10mg 내지 600mg의 활성 약제학적 성분을 함유한다. 대표적인 정제 또는 캡슐은 25mg 내지 500mg, 또는 50mg 내지 450mg, 또는 100mg 내지 400mg, 예컨대, 150mg 내지 400mg, 200mg 내지

500mg 또는 250mg 내지 500mg 함유할 수 있다.

- [0233] 각종 실시형태에 있어서, 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 단일 주(7일)에 걸쳐서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 1일 용량으로 대상체에게 투여된다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 14일에 걸쳐서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14회 1일 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 21일에 걸쳐서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21회 1일 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 28일에 걸쳐서 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 28회 1일 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0234] 다양한 실시형태에 있어서, 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 2주(총 14일) 동안 투여되고; 1주 투여되고 1주 쉬고(총 14일); 연속 3주(총 21일) 투여되고; 2주 투여되고 1주 쉬고(총 21일); 1주 투여되고 2주 쉬고(총 21일); 연속 4주 투여되고(총 28일); 연속 3주 투여되고 1주 쉬고(총 28일); 2주 투여되고 2주 쉬고(총 28일); 1주 투여되고 연속 3주 쉬다(총 28일).
- [0235] 각종 실시형태에 있어서, 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 7, 14, 21 또는 28일 사이클 중 제1일에 투여되거나; 21 또는 28일 사이클 중 제1일과 제15에 투여되거나; 21 또는 28일 사이클 중 제1, 8 및 15일에 투여되거나; 또는 21 또는 28일 사이클 중 제1, 2, 8 및 15일에 투여된다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0236] 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 공통 용량 단위 또는 각각의 용량 단위로서 실질적으로 동시에 투여될 수 있거나, 또는 소라페닙 및 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 개별의 사이클에 의한 것인 병용 투여는 스테거링되거나 교대될 수 있다. 예를 들어, 매일의 레고라페닙의 연속 주 길이 사이클 사이에, 매일의 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 1, 2, 3, 5 또는 7일 사이클이 들어갈 수 있다.
- [0237] 대안적으로, 하나의 제제, 예를 들어, 소라페닙 성분의 장입 용량은, 예를 들어, 간에서의 국소 저산소증을 구축하도록 시작하고 나서 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과의 동시-투약을 시작할 수 있다.
- [0238] 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 간의 표적 물 또는 mg 비를 참조해서 스테거링식 병용 투여를 모니터링하는 것이 편리할 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 비(예컨대, 소라페닙:트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 몰비)는 약 20:1 내지 1:20, 예컨대, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5 또는 1:10이다.
- [0239] 소라페닙:트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 몰비는 상이한 시간 기간에 걸쳐서 측정될 수 있다. 예를 들어, 그 몰비는 단일 일, 단일 주, 14일, 21일 또는 28일에 대상체에게 투여되는 소라페닙:트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 양일 수 있다.
- [0240] 소정의 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은, 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물이 각각 같은 날에 매일(QD, BID 또는 TID로서) 투여되는 것을 상정한다.
- [0241] 이러한 실시형태에 있어서, 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 캡슐, 연질겔 캡슐 또는 정제와 같은 공동의, 경구 투여되는 용량 단위로 동시 전달될 수 있다.
- [0242] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물이 별개의 경구 투여되는 용량 단위로서 투여되는 것을 상정한다.
- [0243] 바로 위의 단락의 대표적인 실시형태에 있어서, 소라페닙의 용량 단위(들) 및 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 용량 단위(들)는, 환자의 편안을 위하여, 임의의 주어진 날에 적어도 6시간 간격으로, 바람직하게는 적어도 8시간, 전형적으로 대략 12시간 간격으로 투여된다.
- [0244] 본 발명의 방법의 소정의 실시형태는 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물을 선택적으로 1 내지 28일의 무치료 기간을 개입시켜서 1 내지 28일의 단일요법 치료 사이클에서 교대로 투여되는 것을 상정한다.
- [0245] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 소라페닙 또는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 "단일요법"은, 소라페닙이 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 사이클 동안 투여되지 않거나 또는 그 반대인 경우를 의미한다. 단일요법은 다른 치료제(다른 항암제를 포함)의 공동 투여 또는 일시적 투여를 못하게 하지 않으며, 이들 모두는 담당 의사에 의해 미리 정해진다.
- [0246] 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 공통 용량 단위 또는 각각의 용량 단위로서 실질적으로 동시에 투여될 수 있거나, 또는 레고라페닙 및 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 개별의 사이



클에 의한 것인 병용 투여는 스테거링되거나 교대될 수 있다. 예를 들어, 매일의 레고라페닙의 연속 주 길이 사이클 사이에, 매일의 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 1, 2, 3, 5 또는 7일 사이클이 들어갈 수 있다.

- [0247] 대안적으로, 하나의 제제, 예를 들어, 레고라페닙 성분의 장입 용량은, 예를 들어, 간에서의 국소 저산소증을 구축하도록 시작하고 나서 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과의 동시-투약을 시작할 수 있다.
- [0248] 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 간의 표적 몰 또는 mg 비를 참조해서 스테거링식 병용 투여를 모니터링하는 것이 편리할 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 비(예컨대, 레고라페닙:트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 몰비)는 약 20:1 내지 1:20, 예컨대, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5 또는 1:10이다.
- [0249] 레고라페닙:트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 몰비는 상이한 시간 기간에 걸쳐서 측정될 수 있다. 예를 들어, 그 몰비는 단일 일, 단일 주, 14일, 21일 또는 28일에 대상체에게 투여되는 레고라페닙:트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 양일 수 있다.
- [0250] 소정의 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은, 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물이 각각 같은 날에 매일 (하루 한번(QD), 하루 두번(BID) 또는 하루 세번(TID)으로서) 투여되는 것을 상정한다.
- [0251] 이러한 실시형태에 있어서, 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물은 캡슐, 연질겔 캡슐 또는 정제와 같은 공동의, 경구 투여되는 용량 단위로 동시 전달될 수 있다.
- [0252] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물이 별개의 경구 투여되는 용량 단위로서 투여되는 것을 상정한다.
- [0253] 바로 위의 단락의 대표적인 실시형태에 있어서, 레고라페닙의 용량 단위(들) 및 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 용량 단위(들)는, 환자의 편안을 위하여, 임의의 주어진 날에 적어도 6시간 간격으로, 바람직하게는 적어도 8시간, 전형적으로 대략 12시간 간격으로 투여된다.
- [0254] 본 발명의 방법의 소정의 실시형태는 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물을 선택적으로 1 내지 28일의 무치료 기간을 개입시켜서 1 내지 28일의 단일요법 치료 사이클에서 교대로 투여되는 것을 상정한다.
- [0255] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 레고라페닙 또는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 "단일요법"은, 레고라페닙이 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 사이클 동안 투여되지 않거나 또는 그 반대인 경우를 의미한다. 단일요법은 다른 치료제(다른 항암제를 포함)의 공동 투여 또는 일시적 투여를 못하게 하지 않으며, 이들 모두는 담당 의사에 의해 미리 정해진다.
- [0256] 예컨대, 비, 용량, 시간 등의 범위를 기재하기 위하여 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약"은 관련된 오차의 허용 범위 내, 본질적으로 동일(예컨대, 정상 또는 가우스 분포를 따르는 현상에 대해서 95%와 같은 당 업계에서 허용되는 신뢰성 간격 내)인 편차를 포함하거나, 또는 다르게는 정량화되는 것의 효과를 실질적으로 변화시키지 않는다.
- [0257] 소라페닙-트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 요법 또는 레고라페닙-트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 요법의 과정은 임상의에 의해 처방될 수 있다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물(그러므로 병용 요법)은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 사이클 동안 투여될 수 있다.
- [0258] 소라페닙-트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 요법 또는 레고라페닙-트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 요법의 과정은 임상 종말점이 충족될 때까지 계속될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 요법은 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 일어날 때까지 계속된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 요법은 간암(예컨대, HCC)의 부재로서 정의된 병적 완료 응답(pathological complete response: pCR) 비율에 도달할 때까지 계속된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 요법은 간암의 부분적 또는 완전한 차도가 있을 때까지 계속된다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 및 레고라페닙을 HCC를 가진 복수의 대상체에게 투여하는 것은 전체 생존기간 (OS), 무진행 생존율(Progression free Survival: PFS), 무병 생존율(Disease Free Survival: DFS), 응답률(Response Rate: RR), 삶의 질(Quality of Life: QoL), 또는 이들의 조합을 증가시킨다.
- [0259] 각종 실시형태에 있어서, 치료는 간암 종양(들)의 크기 및/또는 수를 저감시킨다. 치료는 간암 종양(들)이 크기 및/또는 수가 증가하는 것을 방지할 수 있다. 치료는 간암 종양(들)이 전이되는 것을 방지할 수 있다.
- [0260] 본 발명의 방법에서, 투여는 임의의 특정 전달 시스템으로 제한되지 않고, 제한 없이, 비경구(피하, 정맥내, 척

수내, 관절내, 근육내 또는 복강내 주입을 포함), 직장, 국소, 경피 또는 바람직하게는 경구(예를 들어, 캡슐, 현탁액 또는 정제로)를 포함할 수 있다.

[0261] 개체에의 투여는 단일 용량으로 또는 반복 투여로 그리고 각종 생리학적으로 허용 가능한 염 형태 중 임의의 것으로 그리고/또는 약제학적 조성물의 일부로서의 허용 가능한 약제학적 담체 및/또는 첨가제와 함께 행할 수 있다.

[0262] 생리학적으로 허용 가능한 염 형태 및 표준 약제학적 제형 수법, 용량 및 부형제는 당업자에게 잘 알려져 있다 (예컨대, 문헌[Physicians' Desk Reference (PDR®) 2005, 59<sup>th</sup> ed., Medical Economics Company, 2004; 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, eds. Gennado et al. 21th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2005] 참조).

[0263] 또한, 하나의 동물에서 달성되는 유효 용량은 당업계에 공지된 전환 인자를 이용해서 인간을 비롯한 다른 동물에서 사용하기 위하여 외삽될 수 있다. 예컨대, 문헌[Freireich et al., Cancer Chemother Reports 50(4):219-244 (1966)] 및 등가 표면적 용량 인자(equivalent surface area dosage factor)에 대한 이하의 표 참조.

등가 표면적 용량 인자

로부터: 로:	마우스 (20 g)	랫트 (150 g)	원숭이 (3.5 kg)	개 (8 kg)	인간 (60 kg)
마우스	1	0.5	0.25	0.17	0.08
랫트	2	1	0.5	0.25	0.14
원숭이	4	2	1	0.6	0.33
개	6	4	1.7	1	0.5
인간	12	7	3	2	1

[0264]

본 발명의 병용 요법은 임의의 특정 과정 또는 요법으로 구체적으로 제한되지 않고, 기타 치료 방식(예컨대, 화학요법 또는 방사선요법)과 함께 또는 개별적으로 이용될 수 있다.

[0266] 본 발명에 따른 병용 요법은 소라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 또는 레고라페닙과 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물을 넘어 추가의 요법(예컨대, 약제, 방사선 등)을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 본 발명은 보강 요법(예컨대, 수술과 조합된 경우)으로서 사용될 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 대상체는 또한 수술적 절제, 경피 에탄올 또는 아세트산 주입, 간암 화학색전술, 고주파 절제술, 레이저 절제술, 냉동절제술, 집중된 외부빔 방사선 주축성 방사선요법, 선택적 내부 방사선 요법, 동맥내 요오드-131-리포돌 투여, 및/또는 고 강도 집속 초음파에 의해 치료된다.

[0267] 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과 소라페닙의 병용은 보강, 신보강, 동반, 동시 또는 일시적 요법으로서 사용될 수 있다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과 소라페닙의 병용은 1차 요법, 2차 요법, 또는 교차 요법으로서 사용될 수 있다.

[0268] 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과 레고라페닙의 병용은 보강, 신보강, 동반, 동시 또는 일시적 요법으로서 사용될 수 있다. 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과 레고라페닙의 병용은 1차 요법, 2차 요법, 또는 교차 요법으로서 사용될 수 있다.

[0269] 몇몇 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 소라페닙은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과의 병용을 통해서 저감된다. 예를 들어, 소라페닙의 매주 또는 매달 용량은 최대 권장 용량 또는 최대 내성 용량에 대해서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상만큼 저감될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 소라페닙은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 투여의 부재 시 유효한 것으로 요구되는 용량보다 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 낮은 유효 용량으로 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 소라페닙의 IC<sub>50</sub>은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 부재 시 IC<sub>50</sub>에 대해서 적어도 4-, 5-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 또는 100-배만큼 저감된다.

[0270] 몇몇 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 레고라페닙은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물과의 병용을 통해서 저감된다. 예를 들어, 레고라페닙의 매주 또는 매달 용량은 최대 권장 용량 또는 최대 내성 용량에 대해

서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상만큼 저감된다. 다른 실시형태에 있어서, 레고라페닙은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물 투여의 부재 시 유효한 것으로 요구되는 용량보다 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 낮은 유효 용량으로 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 레고라페닙의 IC<sub>50</sub>은 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 부재 시 IC<sub>50</sub>에 대해서 적어도 4-, 5-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 또는 100-배만큼 저감된다.

[0271] 병용 요법의 추가의 설명 및 실시형태는 이하의 실시예 부문에서 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0272] 본 발명의 예시적인 실시형태가 첨부 도면을 참조하여 이하의 실시예에 기재된다:

도 1a는 소라페닙 및 (2S)-2-프로필펜틸 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-다이옥솔란-2-일)메톡시)-(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트로 표기되는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 단일의 인 입체이성질체의 약물 농도/활성도 배열을 예시한다.

도 1b는 도 1a의 데이터로부터 유래된 3D-시너지 플롯(synergy plot)을 나타낸다.

도 2a는 소라페닙 및 (2S)-(R)-sec-부틸 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-다이옥솔란-2-일)메톡시)-(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트로 표기되는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 단일의 인 입체이성질체의 약물 농도/활성도 배열을 예시한다.

도 2b는 도 2a의 데이터로부터 유래된 i3D-시너지 플롯을 나타낸다.

도 3a는 소라페닙 및 (2S)-2-프로필펜틸 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-다이옥솔란-2-일)메톡시)-(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트로 표기되는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 단일의 인 입체이성질체의 약물 농도/활성도 배열을 예시한다.

도 3b는 도 3a의 데이터로부터 유래된 i3D-시너지 플롯을 나타낸다.

도 4a는 소라페닙 및 (2S)-(S)-펜탄-2-일 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-다이옥솔란-2-일)메톡시)-(4-브로모페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트로 표기되는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 단일의 인 입체이성질체의 약물 농도/활성도 배열을 예시한다.

도 4b는 도 4a의 데이터로부터 유래된 i3D-시너지 플롯을 나타낸다.

도 5a는 소라페닙 및 (2S)-(R)-sec-부틸 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-다이옥솔란-2-일)메톡시)-(페녹시)포스포릴)아미노)-3-메틸부타노에이트로 표기되는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물의 단일의 인 입체이성질체의 약물 농도/활성도 배열을 예시한다.

도 5b는 도 5a의 데이터로부터 유래된 i3D-시너지 플롯을 나타낸다.

당업자라면 본 발명의 정신 또는 범위를 변경하는 일 없이 수행될 수 있는 많은 변형 및 변화를 인지할 것이다. 이러한 변형 및 변화는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 실시예는 본 발명을 하등 제한하지 않는다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0273] 세포 배양액 중 조합 평가에 대한 일반적 절차

[0274] 계대배양:

[0275] DSMZ로부터의 인간 간세포암종 세포주 Hep3B(ACC 93)를 분석을 위하여 사용하였다. Hep3B 세포는 배양 배지로서의 90% MEM(이얼즈염(Earle's salts)을 가짐) + 10% h.i. FBS + 2mM L-글루타민 + 50u/ml 페니실린/0.05mg/ml 스트렙토마이신에서 단층으로 세포상피-유사 세포로서 배양하였다. 융합성 배양액은 트립/EDTA를 이용해서 매 3 내지 5일마다 1:4 내지 1:10으로 분할하고 0.5 내지  $1 \times 10^6$  개 세포/80 cm<sup>2</sup>에서 재파종하였다.

[0276] 재료:

[0277] 페놀 레드가 없는 완전 세포 배지가 사용되었다:

[0278] 페놀 레드가 없는 DMEM



- [0279] 10% FCS
- [0280] 50u/ml 페니실린/0.05mg/ml 스트렙토마이신
- [0281] 피셔 사이언티픽사(Fisher Scientific)로부터의 트립신-EDTA PAA 카탈로그 번호 L11-004
- [0282] 부착 세포에 대한 96-웰 세포 검정 플레이트인, 피셔 사이언티픽사로부터의 카탈로그 번호 128009296
- [0283] 밀봉 테이프인 VWR로부터의 Nunc 카탈로그 번호 732 610
- [0284] 시험 화합물:
- [0285] DMSO(Carlo Erba Reactifs - SDS, 카탈로그 번호 03502T16) 중 최대 10mM 스톱 용액으로 구성된 화합물
- [0286] 세포 증식의 분석:
- [0287] 도진도사(Dojindo)로부터의 세포 계수 키트(Cell Counting Kit)-8 CK04
- [0288] 기기:
- [0289] Echo 550 Acoustic Liquid handler(랩사이트사(Labcyte))
- [0290] 테칸 선라이즈(Tecan sunrise), 분광기
- [0291] 소프트웨어(세어웨어)
- [0292] <https://www.uab.edu/medicine/peds/macsynergy>로부터 다운로드되는 MacSynergy II
- [0293] (Prichard, M.N. and C. Shipman, Jr. 1990. (Review) A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions. Antiviral Res. 14:181-206.)
- [0294] 시험 절차:
- [0295] 제1일. 세포 파종:
- [0296] 세포 배양 플라스크를 5ml의 PBS로 2회 세척하고 PBS를 폐기하였다. 1.5ml의 트립신을 첨가하고 인큐베이터에 플라스크를 3 내지 4분 동안 넣었다. 플라스크를 진탕시키고, 10ml의 DMEM, 10% FCS, 50  $\mu$ /ml 페니실린/0.05mg/ml 스트렙토마이신(페놀 레드 무함유)을 첨가하였다. 세포를 셉터 세포 계수기(Scepter cell counter)를 이용하여 계수하고, Hep3B 세포를 페놀 레드 없는 완전 세포 배지에  $20 \times 10^3$  개 세포/ml로 희석시켰다. 100 $\mu$ l의 세포 현탁액/웰을 96-웰 세포 검정 플레이트에 파종하였다. 각 조합에 대해서 2개의 플레이트를 반복하였다.
- [0297] 제2일, 시험 화합물 첨가:
- [0298] 시험 화합물을 1:3 희석 계열에서 5 $\mu$ M 내지 0.00076 $\mu$ M 또는 10 $\mu$ M 내지 0.0015 $\mu$ M의 9개의 농도에서 시험하였다. 소라페닙을 1:2 희석 계열에서 20 $\mu$ M 내지 0.3 1 $\mu$ M의 7개 농도에서 시험하였다. 4개의 희석 플레이트를 에코 기기(Echo instrument)와 함께 준비하였다.
- [0299] 화합물 희석은 목적하는 최종 농도의 2배였다. 각 웰 내 희석 플레이트의 용적은 화합물을 가진 125 $\mu$ l의 배지이다.
- [0300] 상이한 농도에서 화합물을 가진 희석 플레이트로부터의 100 $\mu$ l를 100 $\mu$ l(총 용적 중 200  $\mu$ l/웰)를 가진 세포 검정 플레이트의 대응한 웰로 옮겼다. 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>에서 6일 동안 플레이트를 항온처리하였다.
- [0301] 제7일, 플레이트의 판독:
- [0302] 10 $\mu$ l의 CCK Kit-8를 멀티-채널 피펫을 이용해서 각 웰에 첨가하였다(각 웰 내 표면 이하에 선단부를 침지시킨다). 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>에서 4시간 동안 항온처리하였다.
- [0303] 플레이트의 상부에 밀봉 테이프를 붙이고, 플레이트 내용물을 온화하게 혼합하였다.
- [0304] 플레이트를 450nm의 파장에서 분광기로 판독하고, 650nm의 기준 필터를 이용하였다. 평균 흡광도는 비히클 처리된 세포 대조군에 대해서 1 초과 내지 3 미만이었다.
- [0305] 각 조합의 2개의 플레이트로부터의 원시 데이터는 Mac Synergy II 세어웨어에 입력하고 여기에서 조합, 즉, 병용 효과를 계산하고 3D 용량-반응 곡선 그래프에 플롯팅하였다. 이론적인 첨가제 상호작용은 각 약물에 대해서

개별적으로 용량 반응 곡선으로부터 계산한다. 계산된 첨가제 표면은 비-첨가제 활성의 영역을 드러내기 위하여 실험적으로 결정된 용량-반응 표면으로부터 차감한다. 최종 결과는 MacSynergy II에 대해서 매뉴얼에 부여된 지침서에 따라서 시너지 또는 길항작용 용적( $\mu M^2$ )으로서 부여된다:

- [0306] 시너지 용적(Synergy volume):
- [0307] 1. 95% 신뢰성에서 25  $\mu M^2$  미만의 시너지 또는 길항작용의 값(로그 용적 < 2)은 무의미한 것으로 간주되어야 하며 아마도 중요하지 않다.
- [0308] 2. 25  $\mu M^2$  내지 50  $\mu M^2$  사이의 값(로그 용적 > 2 및 < 5)은 미미하지만 유의한 양의 시너지인 것으로 간주되어야 한다.
- [0309] 3. 50  $\mu M^2$  내지 100  $\mu M^2$  사이의 값(로그 용적 > 5 및 < 9)은 중간의 시너지 또는 길항작용을 나타낸다. 이 상호작용은 생체내에서 중요할 수 있다.
- [0310] 4. 100  $\mu M^2$ 를 넘는 값(로그 용적 > 9)은 강력한 시너지를 나타내며 아마도 생체내에서 중요하다.
- [0311] 소라페닙과 트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물의 병용의 생체내 평가에 대한 일반적 절차
- [0312] 소라페닙과 병용하여 트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물 치료의 효과가 간세포암종(HCC)의 피하 이종이식 모델에서 생체내에서 평가될 수 있다. 이 모델은 면역손상된 마우스의 좌측 옆구리에 HCC 세포(예컨대, Hep3B, Huh-7 또는 HepG2)의 접종에 기초한다. 종양 용적은 주당 대략 3회 평가되고 화합물에 의한 치료는 전형적으로 100 내지 200mm<sup>2</sup>의 종양 크기에서 시작된다. 전형적인 연구는 하기 4개 군(n = 10마리 마우스/군)으로 이루어진다;
- [0313] 1) 비히클(대조군),
- [0314] 2) 트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물,
- [0315] 3) 소라페닙 단독 및
- [0316] 4) 소라페닙과 병용된 트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물.
- [0317] 트록사시타빈 포스포라미데이트 전구약물은 5 내지 21일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 25 내지 100 mg/kg의 용량으로 경구 위관영양법을 통해서 부여된다. 대안적으로 설치류 혈액에서 신속한 대사를 갖는 전구약물에 대해서, 시너지는 1일 1회 또는 2회 2.5 내지 25 mg/kg의 용량으로 모체 복강내에(i.p.) 트록사시타빈을 투여함으로써 모델링될 수 있다. 소라페닙은 총 21일의 기간 동안 10 내지 50 mg/kg의 용량으로 1일 1회 경구 위관영양법을 통해서 부여된다. 종양 성장은 치료 기간의 과정 동안 그리고 적용 가능한 경우 치료의 중단 후에 평가된다. 종양 성장 저해 및 종양 성장 지연이 계산되고, 통계학적 분석이 대조군과 비교해서 치료의 유의한 효과를 평가하기 위하여 수행되었다.
- [0318] 실시예 1
- [0319] 소라페닙과, 인 원자에서 단일 입체이성질체인 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물:
- [0320] \$28
- [0321] 은 상기 조합 세포 배양 검정에서 검정되었다. 도 1a는 두 화합물의 각 농도 순열(permutation)에 대해서 측정된 세포독성 활성도를 나타낸다. 도 1b는 MacSynergy II에 의해 계산된 3D-시너지 플롯을 나타내고, 95% 신뢰성에서 76의 로그 용적으로 종결되며, 이는 강력한 항증식 시너지에 대응한다.
- [0322] 실시예 2
- [0323] 소라페닙과, 인 원자에서 단일 입체이성질체인 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물:
- [0324] \$29-1
- [0325] 은 상기 조합 세포 배양 검정에서 검정되었다. 도 2a는 두 화합물의 각 농도 순열에 대해서 측정된 세포독성 활성도를 나타낸다. 도 2b는 MacSynergy II에 의해 계산된 아이소볼로그람(isobologram)을 나타내고, 95% 신뢰성에서 11의 로그 용적으로 종결되며, 이는 강력한 항증식 시너지에 대응한다.

[0326] 실시예 3

[0327] 소라페닙과, 인 원자에서 단일 입체이성질체인 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물:

[0328] \$29-2

[0329] 은 상기 조합 세포 배양 검정에서 검정되었다. 도 3a는 두 화합물의 각 농도 순열에 대해서 측정된 세포독성 활성도를 나타낸다. 도 3b는 MacSynergy II에 의해 계산된 3D-시너지 플롯을 나타내고, 95% 신뢰성에서 32의 로그 용적으로 종결되며, 이는 강력한 항증식 시너지에 대응한다.

[0330] 실시예 4

[0331] 소라페닙과, 인 원자에서 단일 입체이성질체인 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물:

[0332] \$29-3

[0333] 은 상기 조합 세포 배양 검정에서 검정되었다. 도 4a는 두 화합물의 각 농도 순열에 대해서 측정된 세포독성 활성도를 나타낸다. 도 4b는 MacSynergy II에 의해 계산된 아이소볼로그그램을 나타내고, 95% 신뢰성에서 40의 로그 용적으로 종결되며, 이는 강력한 항증식 시너지에 대응한다.

[0334] 실시예 5

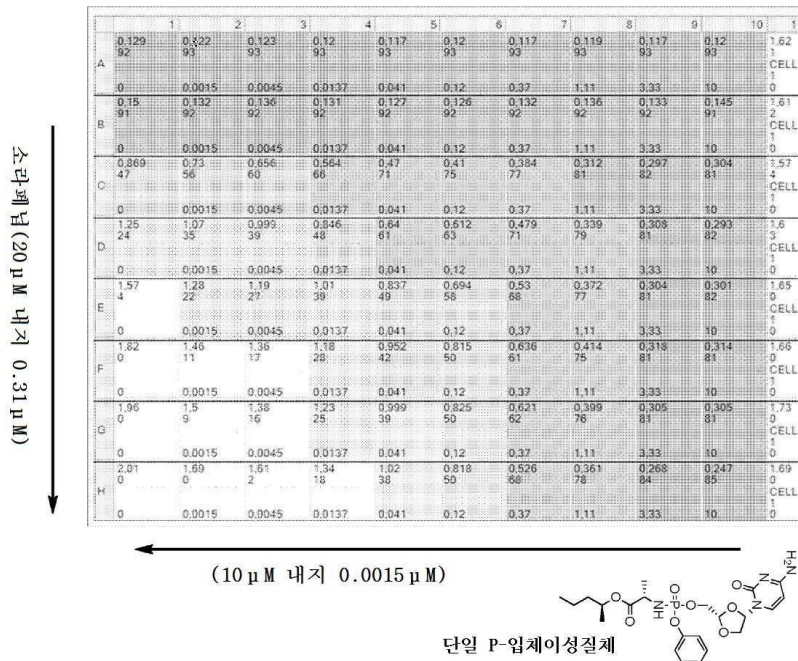
[0335] 소라페닙과, 인 원자에서 단일 입체이성질체인 하기 화학식을 갖는 트록사시타빈의 포스포라미데이트 전구약물:

[0336] \$30

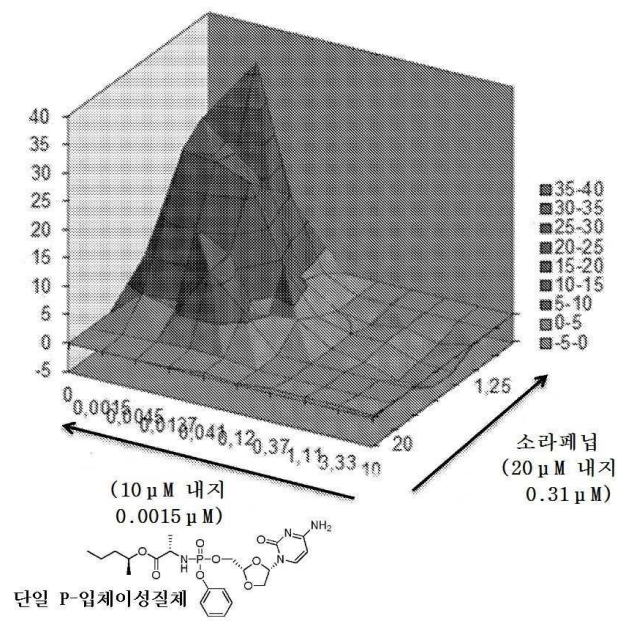
[0337] 은 상기 조합 세포 배양 검정에서 검정되었다. 도 5a는 두 화합물의 각 농도 순열에 대해서 측정된 세포독성 활성도를 나타낸다. 도 5b는 MacSynergy II에 의해 계산된 아이소볼로그그램을 나타내고, 95% 신뢰성에서 46의 로그 용적으로 종결되며, 이는 강력한 항증식 시너지에 대응한다.

## 도면

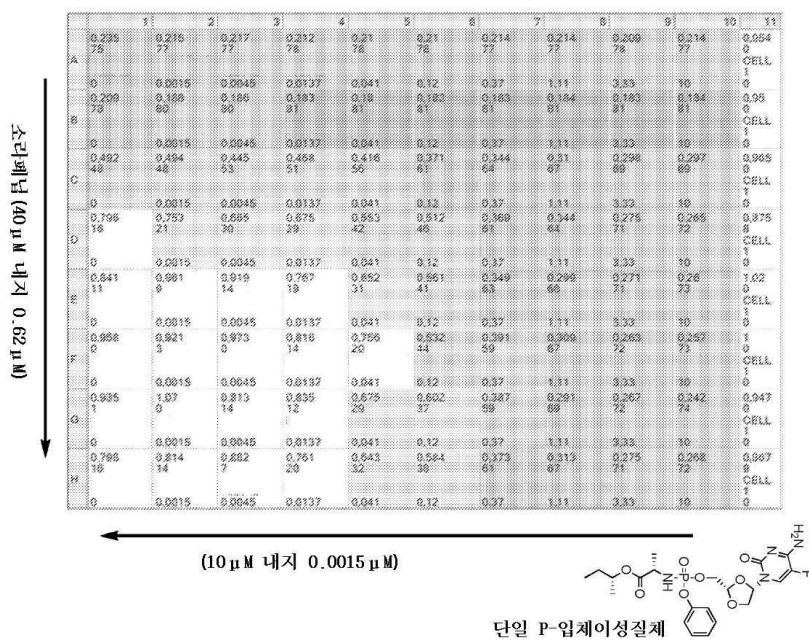
### 도면1a



도면1b

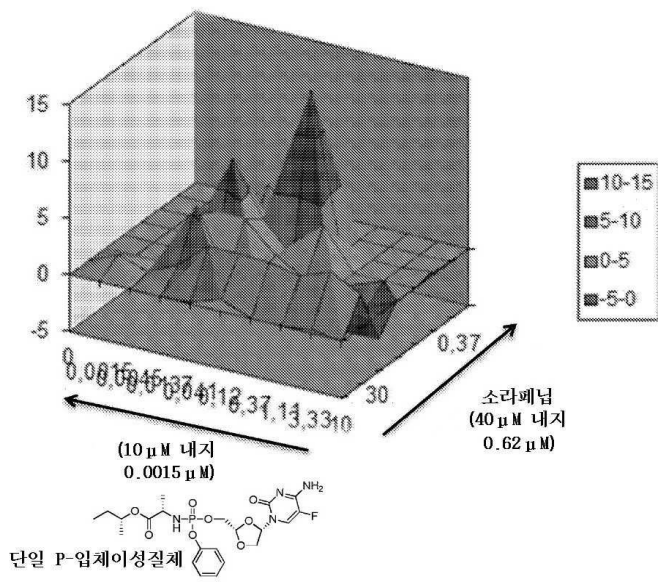


도면2a

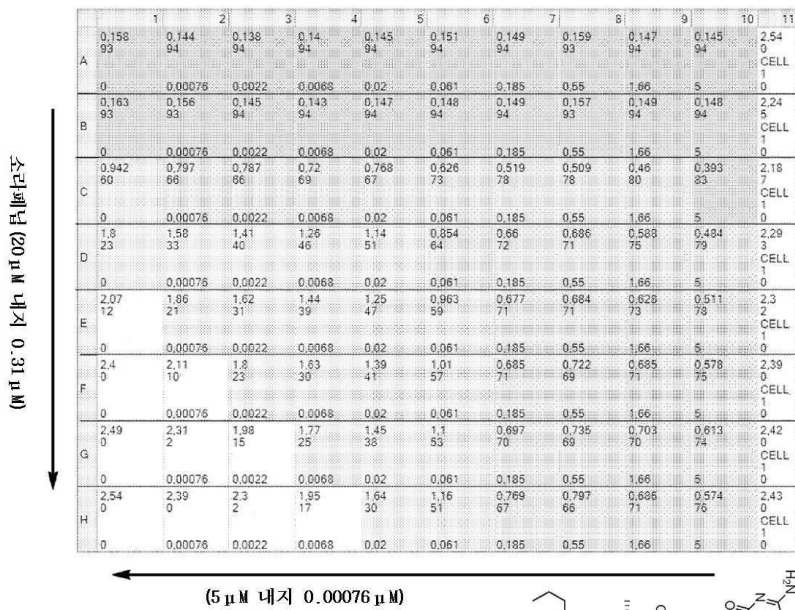




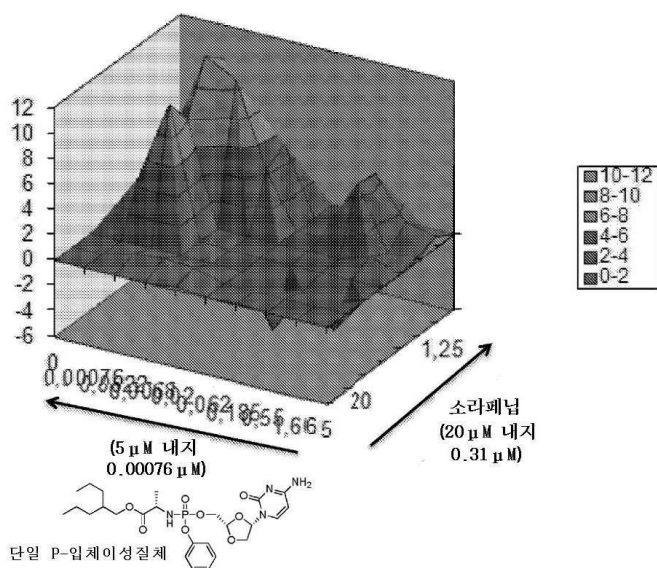
도면2b



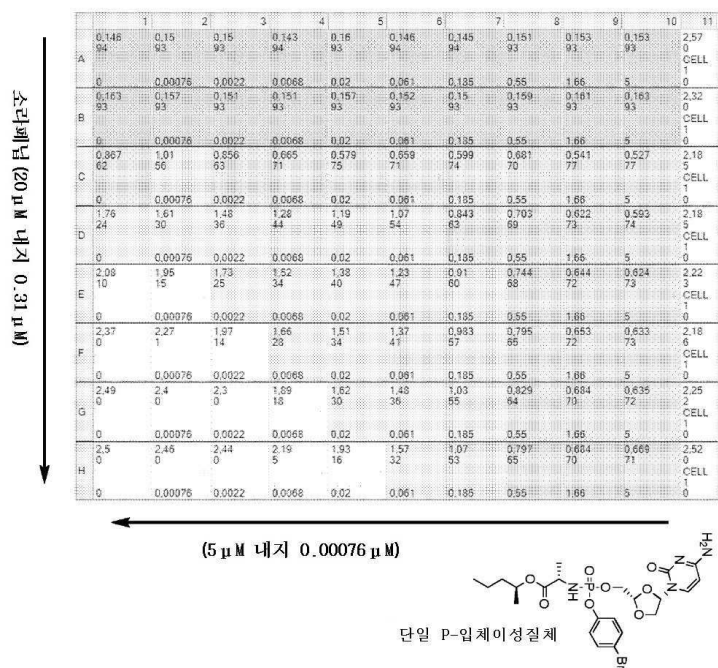
도면3a



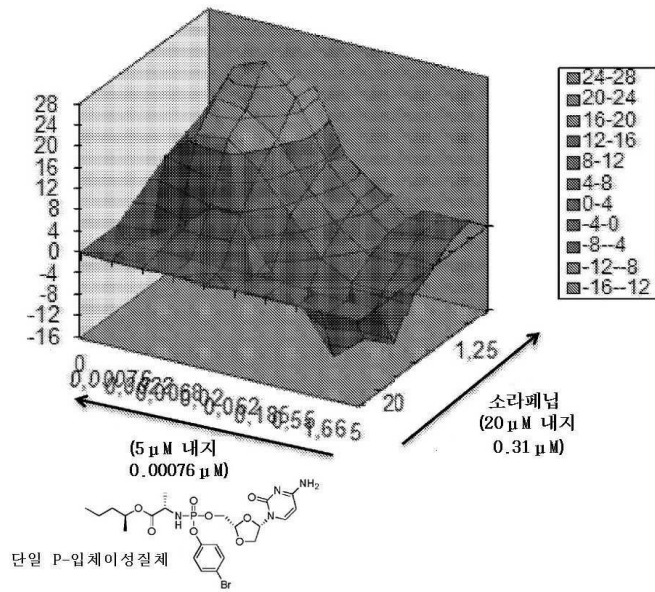
도면 3b



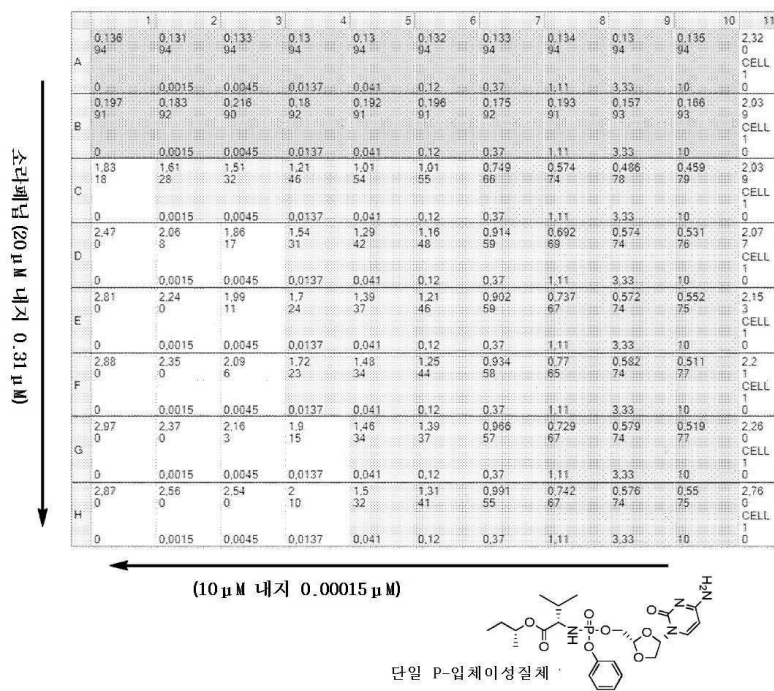
도면4a



도면4b



도면5a





도면5b

