

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.<sup>7</sup>A61K 31/5377  
A61K 31/475  
A61K 31/70  
A61K 31/337(11) 공개번호 10-2005-0075018  
(43) 공개일자 2005년07월19일

(21) 출원번호 10-2005-7008697

(22) 출원일자 2005년05월13일

번역문 제출일자 2005년05월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/036209

(87) 국제공개번호 WO 2004/045593

국제출원일자 2003년11월14일

국제공개일자 2004년06월03일

(30) 우선권주장 60/426,983 2002년11월15일 미국(US)

(71) 출원인 텔리크 인코포레이티드  
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3165(72) 발명자 쉬 화  
미국 94087 캘리포니아주 서니베일 세임드라 스트리트 1567  
브라운 게일 엘  
미국 94062 캘리포니아주 우드사이드 우드사이드 로드 2995 넘버401  
쇼우 스티븐 알  
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 멘도시노 웨이 204  
썸 제임스 지  
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 하버 콜로니 코트 617

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

## (54) G S T-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법을사용한 복합 암 치료요법

## 명세서

[관련 출원의 상호 참조]

본 출원은 35 USC 119 (e) 하에서, 2002 년 11 월 15일에 출원된, 미국 가출원 제 60/426,983 호를 우선권 주장 출원으로 한다.

[발명의 배경]

[발명의 분야]

본 발명은 암 치료에 관한 것이다.

[관련 공지 기술의 설명]

암 치료요법(항암 치료요법)의 의도는 암세포의 증식, 침입, 전이 및 궁극적으로 숙주 기관, 예를 들면 인간 또는 다른 포유동물의 살해를 예방하는 것이다. 세포 증식은 암세포 뿐 만 아니라, 많은 정상 세포의 특징이기 때문에, 대부분의 항암 치료요법은 또한 정상 세포, 특히 골수 및 점액성 막 세포와 같은 빠른 속도의 전환을 하고 있는 정상 세포에 대해서도 독성 효과를 가지고 있다. 따라서, 효과적인 암 치료요법 선택에 있어서의 목적은, 암세포에 대한 현저한 성장 저해 또는 조절 효과 및 숙주에 대한 최소한의 독성 효과를 가지는 치료요법을 발견하는 것이다. 대부분의 효과적인 치료요법에 있어서, 사용되는 약제는, 정상 세포를 충분하게 보호하여 숙주가 정상으로 또는 적어도 만족스러운 삶의 기능 또는 질로 돌아가는 것을 허용하면서, 모든 암세포를 저해할 수 있을 뿐만 아니라 근절할 수 있다. 암 치료요법은, 모든 분열중인 세포를

표적으로 하는 항증식제(전형적으로, 작은 분자)를 사용한 고전적인 화학치료요법(chemotherapy); 유전자 치료요법, 안티센스 치료요법(antisense therapy) 및 에틀로티니브 하이드로클로라이드, 게피티니브 및 이마티니브 메실레이트와 같은 약물을 사용하여 암 세포 내의 분자적 기능을 변경하도록 설계된 기능적 치료요법, 및 단일클론 항체, 면역 독소, 방사선 면역 포함체(radioimmunoconjugate) 및 암 백신을 사용한 치료요법과 같은 암세포의 독자적인 표현형을 표적화하도록 설계된 표현형-지정 치료요법과 같은, 표적 암 세포에 특이적으로 설계된 분자성 표적화 치료요법(molecular targeted therapy); 인터루킨-2 및 인터페론- $\alpha$ 와 같은 사이토킨을 사용한 생물학적 치료요법(biological therapy); 및 방사선 치료요법(radiotherapy)을 포함한다.

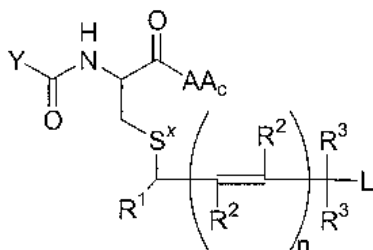
그러나, 비록 최초의 효과적인 항암 화합물이 1940 년 대에 임상시험에 도입되었으나, 초기 치료 결과는 실망적이었다. 니트로젠 머스타드, 안티폴레이트, 코르티코스테로이드 및 빈카 알칼로이드와 같은 단일 제제를 사용하여 급성 림프구 백혈병(acute lymphocytic leukemia) 및 성인 림프종의 퇴행이 획득되었지만, 반응은 빈번하게 부분적이었고 지속 시간이 짧았으며, 재발은 원래의 약물에 대한 내성과 연관되었다. 주어진 단일 제제에 대한 초기 내성(천연 내성)은 빈번하고, 심지어 초기에 반응하는 암은, 아마도 이종의 모집단으로부터 이미 존재하는 내성 암 세포의 선택 및 또한 아마도 내성에 대한 변이의 증가율 때문에, 빈번하게 약물에 대한 노출 후에 획득된 내성을 나타낸다. 이는 몇가지 예외가 있으나, 암은 복합 치료요법에 의해서만 치료된다는 임상적 관찰과 일관된다. 암은 항암 치료요법에 대하여, 내성(치료요법의 초기 과정 동안 반응을 나타내지 않음) 또는 불응(초기 반응을 나타낸 후 재발되며, 그 후의 치료요법의 과정에 반응을 나타내지 않음)으로 빈번하게 특징지어진다. 하나의 항암제, 예를 들면 시스플라틴과 같은 백금 항암 화합물에 대한 내성은, 종종 같은 분류, 예를 들면 백금 화합물의 다른 약물에 대한 교차 내성과 연관된다. 다면발현성 내성(pleiotropic resistance)이라고도 불리는 복합 약물 내성은, 하나의 약물을 사용한 치료가 그 약물 및 그 분류의 다른 약물 뿐 만 아니라, 관계되지 않은 다른 약물에 대해서도 내성을 수여하는 현상이다.

항암 치료요법, 특히 화학 치료요법은 몇가지 주요한 이유로 인해 복합에서 빈번하게 사용된다. 첫째, 2 이상의 비 교차 내성 치료요법을 사용한 치료는 내성 클론의 형성을 막을 수 있고; 둘째, 성장의 상이한 상(휴지기 - $G_0$ 에, 후분열기 - $G_1$ , DNA 합성기 -S, 전분열기 - $G_2$  및 분열기 -M)에서의 세포에 대하여 활성인 2 이상의 치료요법의 복합은 활동적으로 분열하고 있는 세포 뿐 만 아니라, 천천히 분열하고 있는 세포도 살해할 수 있고/있거나 이들을 다수의 항암 치료요법에 대하여 더욱 민감하게 만들면서 세포를 더욱 활동적으로 분열하고 있는 상태로 동원(recruit) 할 수 있다; 셋째로, 상기 복합은 단일의 생화학적 경로 내에서 상이한 경로 또는 상이한 단계에 작용하여 생화학적 증강 효과를 야기할 수 있다. 특히, 치료요법의 독성이 비-중복적인 경우, 2 이상의 치료요법이 전체 또는 거의 전체량으로 사용될 수 있고, 각각의 치료요법의 효과는 복합 내에서 유지될 것이므로; 전통적인 골수억제 약물은 빈카 알칼로이드, 프레드니손 및 블레오마이신과 같은 비골수억제약물에 의해서 보충될 수 있으며; 복합 화학 치료요법은 단일 약제로 치료될 수 없는 수많은 암에 대하여 발전하여 왔다. 2 이상의 화학 치료요법, 분자성 표적화 치료요법, 생물학적 치료요법 및 방사선 치료요법의 복합은 또한 공지되어 사용되고 있다. 비록 매우 다양한 기계적으로 구별되는 항암 치료요법의 존재가 비교차 내성 치료요법이 발견될 수 있다는 것을 암시하고 있기는 하지만, 암 세포는 다면발현성 약물 내성을 수여하는 다양한 기전(mechanism)을 가지고 있는 것으로 공지되어 있다. 상기 내성의 기전은 전이 결합암 및 전립선 암과 같은 통상의 암을 치료하기 위한 복합 치료요법의 실패에 기여한다.

항암 화학 치료요법 및 생물학적 치료요법에 대한 논의, 및 적절한 치료 프로토콜의 예는, [*Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (2001), Chabner and Longo, eds.] 및 [*Handbook of Cancer Chemotherapy*, 6th ed. (2003), Skeel, de., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.] 와 같은 문헌에서 발견될 수 있고; 항암 치료요법, 특히 화학치료요법에 있어서의 요법(regimen)은 National Cancer Institute ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)), the American Society for Clinical Oncology ([www.asco.org](http://www.asco.org)) alc the National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) 에 의해 운영되는 것과 같은 웹 사이트 상에서 발견될 수 있다.

그 환원된 형태에서, 글루타티온(GSH)은 화학식  $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly 의 트리펩티드이다. 환원된 글루타티온은 세포 내에서 산화환원 조건을 유지하는데 중심적인 역할을 가지고, 또한 글루타티온 S-전이효소 (GST) 에 있어서 필수적인 기질이다. GST 는 포유 동물에서, 세포 내로 도입된 외부 물질의 대사 및 해독을 조절하는 동종효소(isoenzyme)의 상과(superfamily)로서 존재한다. 일반적으로, GST 는 외부 물질 (항암제 포함)의 해독을 촉진할 수 있으나, 이는 또한 특정 전구체를 독성 물질로 전환시킬 수 있다. 동종효소 GST P1-1 는 구조적으로 난소, 비소 세포성 폐, 유방, 결장직장, 췌장 및 림프종 조직(유방암, 폐암, 간암 및 결장직장암으로부터의 인간 암 표본의 75 % 이상이 GST P1-1 을 발현하는 것으로 보고됨)과 같은 다수의 암세포 내에서 발현된다. 이는 다수의 화학 치료요법제를 사용한 치료 후에 암에서 빈번하게 과발현되고, 암 세포 내에서 상기 약제에 내성을 발달시키는 것으로 보여진다.

미국 특허 제 5,556,942 호는 하기 화학식의 화합물 및 그 아미드, 에스테르 및 염, 및 그 합성법을 개시하고 있다:



[식 중, L 은 전자끄는 이탈기(electron withdrawing leaving group)이고;

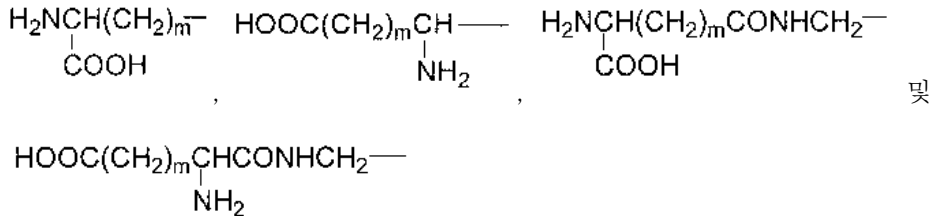
S<sup>x</sup> 는

$-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=NH)-$ ,  $-S(=O)(=NH)-$ ,  $-S^+(C_1-C_6\text{알킬})-$ ,  $-Se(=O)-$ ,  $-Se(=O)_2-$ ,  $-Se(=NH)-$  또는  $-Se(=O)(=NH)-$  이거나  $-O-C(=O)-$  또는  $-HN-C(=O)-$  이고;

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  은, 각각 독립적으로, H 또는 비-간접 치환체이고;

$n$  은 0, 1 또는 2 이고;

$Y$  는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

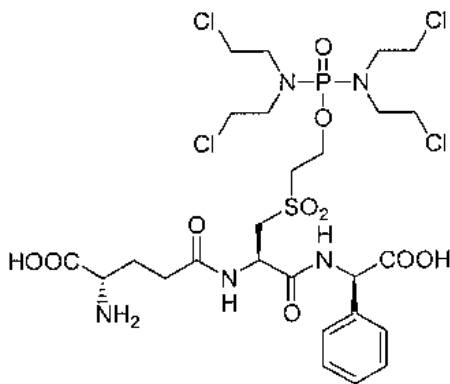


{식 중,  $m$  은 1 또는 2 임}; 그리고

$AA_c$  는 상기 화합물의 잔여부분(remainder)에 펩티드 결합을 통하여 연결되어 있는 아미노산임].

본 출원의 화합물은, 양립가능한 GST 동종효소를 함유하고 있고, 동시에 골수에서 GM 전구세포(progenitor cell)의 수준을 향상시키는 표적 조직의 선택적 치료에 유용한 약물로 언급된다. 개시되어 있는 L에 대한 구현에는, 포스포르아미테이트 및 포스포로디아미테이트 머스타드를 포함하는, 원치않는 세포에 세포독성인 약물을 발생시키는 것을 포함한다.

본 특허에서 TER 286 로서 확인되고(identified),  $\gamma$ -글루타밀- $\alpha$ -아미노- $\beta$ -((2-에틸-N,N,N,N-테트라(2'-클로로)에틸 포스포르아미테이트)술포닐)프로피오닐-(R)-(-)페닐글리신으로 이름지어진, TLK286 은 상기 화합물들 중 하나이다. TLK286 은 하기 화학식의 화합물이고:



L- $\gamma$ -글루타밀-3-[[2-[[비스[비스(2-클로로에틸)아미노]포스피닐]옥시]에틸]술포닐]-L-알라닐-2-페닐-(2R)-글리신의 CAS 이름을 가진다. 하이드로클로라이드 염으로서의 TLK286 은 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드의 제안된 United States Adopted Name 을 가진다. TLK286 은 GST P1-1 의 작용 및 GST A1-1 에 의해서 활성화되어, 세포독성 포스포로디아미테이트 머스타드 모이어티(moiety)를 유리시키는 항암 화합물이다. GST P1-1 에 의한 TLK286 의 활성화에 이어서, 세포자살(apoptosis)이 MKK4, JNK, p38MAP 키나아제 및 카스파제 3 의 활성화를 사용하여 경로를 신호화하는 스트레스 반응을 통하여 유도된다.

*In vitro* 에서, TLK286 은, 모두 GST P1-1 을 그 부모 세포 라인에 대하여 과발현시키는, 독소루비신에 대한 내성을 위해 선택된 M6709 인간 직장 암종 세포 라인(line) 및 사이클로포스파미드에 대한 내성을 위해 선택된 MCF-7 인간 유방암종 세포 라인 내에서 더욱 강력하게 나타나며; GST P1-1 의 높고, 낮은 배지를 갖도록 가공된 M7609 의 뮤린(murine) 이중이식(xenografts)에서, TLK286 의 효능은 GST P1-1 의 수준과 명확하게 상호 관련된다(Morgan 등, *Cancer Res.*, 58:2568 (1998)).

그 하이드로클로라이드 염 형태로서의, TLK286 은, 난소암, 유방암, 비소 세포성 폐암 및 결장직장암의 치료를 위한 다중 임상 시험에서 현재 평가되고 있다. 이는, 비소 세포성 폐암 및 난소암 환자에 있어서 중요한 단일 약제 항암 활성 및 생존율의 개선, 및 결장직장암 및 유방암에서 단일 약제 항암 활성을 나타냈다. *in vitro* 세포 배양 및 암 생검(biopsy)의 증거는, TLK286 이 백금, 파클리탁셀 및 독소루비신 (Rosario 등, *Mol. Pharmacol.*, 58:167 (2000)) 및 또한 겐시타빈에 대하여 비-교차 내성이라는 것을 지시한다. TLK286 으로 치료된 환자는 임상적으로 중요한 혈액학적 독성의 매우 낮은 발생률을 나타낸다.

미국 특허 제 5,556,942 호 에서 특별히 언급된 다른 화합물은, GST M1a-1a에 의해서 활성화되는 L-γ-글루타밀-3-[[2-[[비스[비스(2-클로로에틸)아미노]포스포닐]옥시]에틸]술포닐]-L-알라닐-글리신, **TLK231 (TER 231)**; GST A1-1 에 의해서 활성화되는 L-γ-글루타밀-3-[[2-[[비스[비스(2-클로로에틸)아미노]포스포닐]옥시]에틸]술포닐]-L-알라닐-2-페닐-(2S)-알라닌, **TLK303(TER 303)**; GST P1-1 에 의해서 활성화되는 L-γ-글루타밀-3-[[2-[[비스[비스(2-클로로에틸)아미노]포스포닐]옥시]에틸]술포닐]-L-페닐알라닐-글리신, **TLK296 (TER 296)**; 및 L-γ-글루타밀-3-[[2-[[비스[비스(2-클로로에틸)아미노]포스포닐]옥시]에틸]술포닐]-L-페닐알라닐-2-페닐-(2R)-글리신, **TLK297 (TER 297)** 및 그의 염이다.

미국 특허 제 5,556,942 호의 개시 및 본 출원에 참조된 다른 문헌의 개시는, 참조문헌으로서 본 출원에 편입된다.

암 치료는 점차적으로 진화하고 있으나, 이는 심지어 현재의 최상의 치료요법조차도, 심지어 초기에도 항상 효과적인 것이 아니며, 치료 후에 빈번하게 효과가 없게 되는 점이 사실이므로, 개선된 암치료요법이 끊임없이 추구되어야 한다.

#### [발명의 요약]

제 1 측면에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물 및 치료학적 유효량의 다른 항암 치료요법, 즉, GST-활성화 항암 화합물을 사용한 치료법이 아닌 항암 치료요법(단일 또는 복합 치료에 사용되는 화합물; 분자성 표적화 요법; 생물학적 요법; 및 방사선요법 등을 포함)의 투여(administration)를 포함하는, 포유 동물, 특히 인간에 있어서의 복합 암 치료요법의 방법이다.

제 2 측면에서, 본 발명은, 항암 치료요법으로 치료되고 있는 포유 동물에 대한 치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물의 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물, 특히 인간에 있어서의 항암 치료요법을 강화시키는 방법이다.

제 3 측면에서, 본 발명은, GST-활성화 항암 화합물, 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제, 또는 생물학적 치료요법제 및 부형제를 포함하는, 항암 치료요법을 위한 약제학적 조성물이다.

제 4 측면에서, 본 발명은, 제제(dosage form)인 GST-활성화된 항암 화합물 및 또한 제제인 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제 또는 생물학적 치료요법제를 포함하는, 항암 치료요법을 위한 약제학적 제품 또는 키트이다.

제 5 측면에서, 본 발명은, 포유 동물, 특히 인간에 있어서 암 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, GST-활성화 항암 화합물 및 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제, 또는 생물학적 치료요법제의 용도이다.

제 6 측면에서, 본 발명은, 방사선 치료요법으로 치료되고 있는 포유 동물, 특히 인간에 있어서, 암 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, GST-활성화된 항암 화합물의 용도이다.

본 발명의 바람직한 구현예(바람직한 방법, 조성물, 제품, 키트 및 용도)에서, GST-활성화 항암 화합물은 미국 특허 제 5,556,942 호 의 화합물, 특히 TLK286 또는 그 아미드, 에스테르, 아미드/에스테르 또는 염, 특히 TLK286 의 염, 특히 TLK286 하이드로클로라이드이고, 상기 바람직한 것들 및 바람직한 다른 항암 치료요법은 상세한 설명 및 특허청구범위 제 2 항 내지 제 20 항의 방법의 특징에 의해서 특징지어진다.

본 발명의 특징의 구현예에서, 본 발명의 복합 암 치료요법은 TLK286 및 도세탁셀의 두가지 약물의 복합을 사용한 복합 치료요법을 배제하거나; 단지 TLK286 60 - 1280 mg/m<sup>2</sup>, 특히 400 - 1000 mg/m<sup>2</sup> 및 도세탁셀 35 - 100 mg/m<sup>2</sup>, 특히 50 - 100 mg/m<sup>2</sup> 의 용량의, TLK286 및 도세탁셀의 두가지 약물의 복합을 사용한 복합 치료요법을 포함한다.

#### [도면의 간단한 설명]

도 1 은 카르보플라틴, TLK286 및 카르보플라틴 + TLK286 을 사용한 OVCAR-3 세포의 성장 저해를 나타낸다.

도 2 는 옥살리플라틴, TLK286 및 옥살리플라틴 + TLK286 을 사용한 DLD-1 세포의 성장 저해를 나타낸다.

도 3 은 독소루빈, TLK286 및 독소루빈 + TLK286 을 사용한 OVCAR-3 세포의 성장 저해를 나타낸다.

도 4 는 도세탁셀, TLK286 및 도세탁셀 + TLK286 을 사용한 MCF-7 세포의 증식 저해를 나타낸다.

도 5 는 시스플라틴, TLK286 및 시스플라틴 + TLK286 을 사용한 A-549 세포의 증식 저해를 나타낸다.

도 6 은 파클리탁셀, TLK286 및 파클리탁셀 + TLK286 을 사용한 A-549 세포의 증식 저해를 나타낸다.

도 7 은 겐시타빈, TLK286 및 겐시타빈 + TLK286 을 사용한 RL 세포의 성장 저해를 나타낸다.

도 8 은 리톡시마브, TLK286 및 리톡시마브 + TLK286 을 사용한 RL 세포의 증식 저해를 나타낸다.

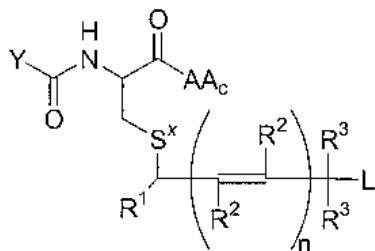
도 9 는 게피티니브, TLK286 및 게피티니브 + TLK286 을 사용한 MX-1 세포의 증식 저해를 나타낸다.

## [발명의 상세한 설명]

GST-활성화 항암 화합물

"GST-활성화 항암 화합물"은 화학적으로 세포 독성 모이어티에 결합되어 있는 글루타티온 또는 글루타티온 유사체를 포함하는 화합물이며, 하나 이상의 GST 동종효소 존재 하에서, 세포 독성 모이어티는 글루타티온 또는 글루타티온 유사체로부터의 절단에 의하여 유리된다.

상기 적절한 화합물은, 미국 특허 제 5,546,942 호에 개시되어 있는 화합물을 포함하고 및 하기 화학식의 화합물 및 그 아미드, 에스테르 및 염이다:



[식 중, L 은 전자끄는 이탈기(electron withdrawing leaving group)이고;

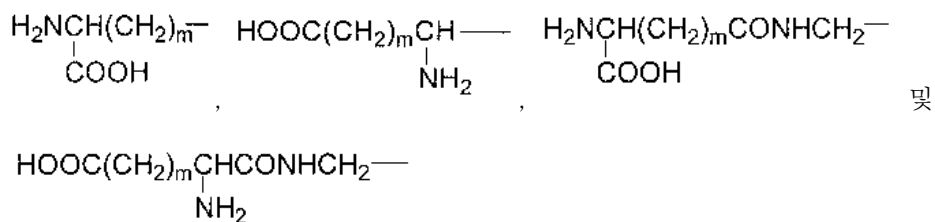
$S^x$  는

$-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=NH)-$ ,  $-S(=O)(=NH)-$ ,  $-S^+(C_1-C_6\text{알킬})-$ ,  $-Se(=O)-$ ,  $-Se(=O)_2-$ ,  $-Se(=NH)-$  또는  $-Se(=O)(=NH)-$  이거나  $-O-C(=O)-$  또는  $-HN-C(=O)-$  이고;

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  은, 각각 독립적으로, H, 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬(예를 들면, 메틸, *tert*-부틸, 사이클로헥실 등), 치환될 수 있는  $C_6-C_{12}$  아릴(예를 들면, 페닐, 나프틸, 피리딜 등), 치환될 수 있는  $C_7-C_{12}$  아랄킬(예를 들면, 벤질, 페닐에틸, 2-피리딜에틸 등), 시아노, 할로, 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알콕시, 치환될 수 있는  $C_6-C_{12}$  아릴옥시 또는 치환될 수 있는  $C_7-C_{12}$  아랄콕시 {여기서, 치환체는 할로,  $-OR$ ,  $-SR$ ; 및  $-NR_2$  (식 중, R 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬임)}와 같은 H 또는 비-간섭 치환체이고;

n 은 0, 1 또는 2 이고;

Y 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



{식 중, m 은 1 또는 2 임}; 그리고

$AA_c$  는 상기 화합물의 잔여부분에 펩티드 결합을 통하여 연결되어 있는 아미노산임].

바람직한 구현예에서, 하나 이상의 하기 바람직한 것들이 충족된다: L 은 리신 또는 디프테리아 독소와 같은 독소, 독소루비신 또는 다우노루비신과 같은 연결 가능한 항암제 또는 포스포르아미데이트 또는 포스포로디아미데이트 머스타드, 특히 화학식  $-OP(=O)(NHCH_2CH_2X)_2$ ,  $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$ , 특히 화학식  $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$

[식 중, X 는 Cl 또는 Br, 특히 Cl 이고;

$S^x$  는  $O=S=O$  이고;

$R^1$  은 H,  $C_1-C_4$ 알킬, 또는 페닐, 특히 H 또는 페닐, 특히 H 이고;

$R^2$  은 각각 독립적으로, H 및  $C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되며, 특히 H 이고;

$R^3$  은 각각 독립적으로, H 및  $C_1-C_4$ 알킬로부터 선택되며, 특히 H이고;

n 은 0 이고;

Y-C(=O)- 는  $\gamma$ -글루타밀,  $\beta$ -아스파르틸, 글루타밀, 아스파르틸,  $\beta$ -글루타밀글리실,  $\beta$ -아스파르틸글리실, 글루타밀글리실 또는 아스파르틸글리실, 특히  $\gamma$ -글루타밀이고;

AAc 는 글리신, 페닐글리신,  $\beta$ -알라닌, 알라닌, 페닐알라닌, 발린, 4-아미노부티르산, 아스파르산, 히스티딘, 페닐 고리가 상기 정의된  $R^1$  내지  $R^3$  로서 치환될 수 있는, (S)- 또는 (R)- 이성질체로서의 티로신, 특히 글리신, 페닐글리신,  $\beta$ -알라닌, 알라닌 또는 페닐알라닌, 및 특히 (R)-페닐글리신임].

상기 화합물의 적절한 아마이드 및 에스테르는, 하나 이상의 카르복실기가 아마이드화 또는 에스테르화되어  $C_1-C_6$  알킬 또는 알케닐,  $C_6-C_{10}$  아릴 또는  $C_7-C_{12}$  아랄킬 아마이드 또는 에스테르를 형성하는 것을 포함하며, 여기서 알킬 또는 아릴기는 할로, 알콕시 또는 알킬아미노와 같은 비간섭 치환체로 치환될 수 있다. 아마이드 및 에스테르는 모노아מיד, 디아מיד 또는 (적절한 경우) 트리아מיד, 모노에스테르, 디에스테르 또는 (적절한 경우) 트리에스테르 또는 혼합된 아마이드-에스테르일 수 있다. 적절한 염(Berge 등, *J.Pharm. Sci.*, **66**:1 (1971) 참조, 비배타적 목록)은, 무기 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화칼슘) 또는 유기 염기(예를 들면, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트로메타민, N-메틸글루카민)가 카르복실기와 반응할 때 형성되는 것, 및 무기산(예를 들면, 염산, 브롬산, 황산, 질산 및 염황산) 또는 유기산(예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 푸마르산 또는 타르타르산, 및 알칸- 또는 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 클로로벤젠술폰산 및 톨루엔술폰산과 같은 치환된 벤젠술폰산, 나프탈렌술폰산 및 치환된 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산 및 치환된 나프탈렌디술폰산, 및 캄페르술폰산)이 반응하여 아민기의 산 추가 염을 형성할 때 형성되는 것이다. 혼합된 아마이드 염 및 에스테르 염은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수화물 및 다른 용매화물로서 또한 포함된다.

상기 화합물 및 그 유도체는, 당업자에게 공지되어 있고 미국 특허 제 5,556,942 호에 기재되어 있는 방법에 의하여 제조될 수 있다.

특히 바람직한 GST-활성화 항암 화합물은, 그 하이드로클로라이드 염(명세서를 통하여, TLK286 은 그 하이드로클로라이드 염으로서의 TLK286 을 지칭함)으로서의 TLK286 이다.

난소암, 유방암, 비소세포폐암, 결장직장암을 포함하는 많은 암의 단일 치료요법으로서, TLK286 을, 1 주에 한번 및 3 주에 한번, 400 - 1000 mg/m<sup>2</sup> 체표면적 의 용량으로 정맥 내 주입을 통하여 투여하였다.

도세탁셀 (75 mg/m<sup>2</sup>)을 사용한 복합 치료요법으로서, TLK286 을, 3 주 간격으로 500, 750 및 960 mg/m<sup>2</sup> 로 투여하였다. 카르보플라틴(AUC 5 또는 6 mg/mL·min)을 사용한 복합 치료요법으로서, TLK286 을, 3 내지 4 주 간격으로 500, 750 및 960 mg/m<sup>2</sup> 로 투여하였다. 리포솜 독소루비신(40 또는 50 mg/m<sup>2</sup>)을 사용한 복합 치료요법으로서, TLK286 을, 4 주 간격으로 500, 750 및 960 mg/m<sup>2</sup> 로 투여하였다.

#### 다른 항암 치료요법

"다른 항암 치료요법" 은 GST-활성화 항암 화합물, 특히 상기 식별기호 <54> 내지 <76> 에 개시되어 있는 화합물을 사용하는 치료가 아닌 항암 치료요법이다. 상기 "다른 항암 치료요법"은 고전적인 화학 치료요법; 분자성 표적화 치료요법; 생물학적 치료요법; 및 방사선 치료요법을 포함한다. 상기 치료요법들은 단일 치료요법으로서 또는 복합 치료요법 내에서 사용되는 것이다.

화학 치료요법제는 하기를 포함한다:

- 하기를 포함하는 알킬화제:

부술판과 같은 알킬 술포네이트,

티오테파와 같은 에틸렌이민 유도체,

클로람부실, 사이클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메팔란 및 우라무스틴와 같은 니트로겐 머스타드,

카르무스틴, 로무스틴 및 스트렙토조신과 같은 니트로소우레아,

다카르바진, 프로카르바진 및 테모졸아미드와 같은 트리아젠, 및

시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴 및 (SP-4-3)-(cis)-아민디클로로-[2-메틸피리딘]플래티넘(II)와 같은 백금 화합물;

- 하기를 포함하는 항대사제:

메토트렉세이트, 페르메트렉세드, 알티트렉세드 및 트리메트렉세이트와 같은 안티폴레이트,

클라드리빈, 클로로디옥시아데노신, 클로파라빈, 플루다라빈, 메르캅토프린, 펜토스타틴 및 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체,

아자시티딘, 카페시타빈, 시타라빈, 에다트렉세이트, 플록스우리딘, 플루오로우라실, 겐시타빈 및 트록사시타빈과 같은 피리미딘 유사체;

- 하기를 포함하는 천연물:

블레오마이신, 닥티노마이신, 미스라마이신, 미토마이신, 미토잔트론, 포르피로마이신, 및 다우노루비신(리포솜 다우노루비신 포함), 독소루비신(리포솜 독소루비신 포함), 에피루비신, 이다루비신 및 발루비신과 같은 안트라사이클린류와 같은 항암 항생물질,

L-아스파라기나아제 및 PEG-L-아스파라기나아제와 같은 효소,

탁산 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 미세관 중합체 안정제,

빈카 알칼로이드 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 빈오렐빈과 같은 세포 분열 저해제,

캄프토테신, 이리노테칸 및 토포테칸과 같은 국소이성화효소 I 저해제 (topoisomerase I inhibitor), 및

암사크린, 에토포시드 및 테니포시드와 같은 국소이성화효소 II 저해제;

- 하기를 포함하는 호르몬 및 호르몬 길항제:

플루옥시메스테론 및 테스토라톤과 같은 안드로겐,

비칼루타미드, 사이프로테론, 플루타미드 및 닐루타미드와 같은 항안드로겐,

아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄 및 레트로졸과 같은 아로마타제 저해제,

텍사메타손 및 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드,

디에틸스틸베스트롤과 같은 에스트로겐,

풀베스트란트, 탈록시펜, 타목시펜 및 토레미핀과 같은 항에스트로겐,

부세렐린, 고세렐렌, 류프롤리드 및 트리프트렐린과 같은 LHRH 효능제 및 길항제,

메드록시프로게스테론 아세테이트 및 메게스트롤 아세테이트와 같은 프로게스틴, 및

레보티록신 및 리오티로닌과 같은 티로이드 호르몬; 및

- 하기를 포함하는 기타 제제: 알트레타민, 알세닉 트리옥시드, 겐츨 니트레이트, 하이드록시우레아, 레바미솔, 미토탄, 옥트레오티드, 프로카르바진, 수라민, 탈리도미드, 메톡스살렌 및 소듐 포르피머와 같은 광역학 화합물 및 보르테조미브와 같은 프로테아솜 저해제.

분자성 표적화 치료요법제는 하기를 포함한다:

- 하기를 포함하는 기능적 치료요법제:

유전자 치료요법제,

안티센스 치료요법제,

에를로티니브 하이드로클로라이드, 게피티니브, 이마티니브 메실레이트 및 세막사니브와 같은 티로신 키나아제, 및

레티노이드 및 렉시노이드, 예를 들면, 아다팔렌, 벡사로텐, *trans*-레티노산, 9-*cis*-레티노산 및 N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드와 같은 유전자 발현 조절자;

- 하기를 포함하는 표현형-지정 치료요법제:

알렘투주마브, 베바시주마브, 세톡시마브, 이브리투모마브 티옥세탄, 리톡시마브 및 트랜스투주마브와 같은 단일클론 항체(monoclonal antibody),

겔투주마브 오조가마이신과 같은 면역 독소,

$^{131}\text{I}$ -토시투모마브와 같은 방사선 면역포합체, 및

암 백신.

생물학적 치료요법제는 하기를 포함한다:

인터페론- $\alpha_{2a}$  및 인터페론- $\alpha_{2b}$  와 같은 인터페론, 및

알데스루킨, 데닐루킨 디프티톡스 및 오프렐베킨과 같은 인터루킨.

암세포에 대하여 작용하는 것을 의도로 하는 상기 약제들 외에, 암 치료요법은 하기를 포함하는 보호적 또는 부가적인 약제의 사용을 포함한다:

아미포스틴, 텍스라존크산(dexrazonxane) 및 메스나와 같은 세포 보호제(cytoprotective agent),

파미드로네이트 및 졸레드론산과 같은 포스포네이트, 및

에포에틴, 달베오페틴, 필그라스티프, PEG-필그라스티프 및 살그라모스티프와 같은 자극 인자.

복합될 수 있는 GST-활성화 항암 화합물을 사용한 복합 암 치료 요법은, 둘 이상의 상기 식별기호 <83> 내지 <130> 에서 언급된 것과 같은 항암 치료요법(항암제) 및/또는 방사선 치료요법의 사용을 수반하는 모든 치료요법을 포함하며, 이는 상기 식별기호 <131> 에서 언급된 것과 같은 보호적 또는 부가적 약제를 포함할 수 있고; TLK286 은 상기 식별번호 <10> 에 언급되어 있는 요법과 같은, 다양한 암의 치료에 있어서 공지되어 있는 존재하는 항암 요법에 추가될 수 있다.

백금 화합물 및 타산, 예를 들면, 카르보플라틴/파클리탁셀, 카페시타빈/도세탁셀, "쿠퍼 요법(cooper regimen)", 플루오로우라실-레바미솔, 플루오로우라실-류코보린, 메토틱렉세이트-류코보린, 및 두문자 ABDIC, ABVD, AC, ADIC, AI, BACOD, BACOP, BVCPP, CABO, CAD, CAE, CAF, CAP, CD, CEC, CF, CHOP, CHOP + 리톡시마브, CIC, CMF, CMFP, CyADIC, CyVADIC, DAC, DVD, FAC, FAC-S, FAM-S, FOLFOX-4, FOLFOX-6, M-BACOD, MACOB-B, MAID, MOPP, MVAC, PCV, T-5, VAC, VAD, VAPA, VAP-Cyclo, VAP-II, VBM, VBMCP, VIP, VP 등으로 공지된 것의 복합과 같은 다수의 복합 화학 치료요법이 공지되어 있다.

화학 치료요법 및 분자성 표적화 치료요법, 생물학적 치료요법 및 방사선 요법의 복합 또한 공지되어 있으며; 단독으로 또는 카르보플라틴과의 복합에 추가하여, 특정 유방암에 대한 트라스투주마브 + 파클리탁셀과 같은 치료요법 및 다른 암에 대한 다수의 다른 상기와 같은 치료요법; 모두 식도암에 대한 "두블린 요법" (최초 3 주에 걸쳐 15 분획으로 40 Gy 방사선 치료요법과 복합으로, 1 - 5 일에, 16 시간에 걸쳐, 555 mg/m<sup>2</sup> 의 플루오로우라실 IV 및 7 일에, 8 시간에 걸쳐, 75 mg/m<sup>2</sup> 시스플라틴 IV, 6 주 반복) 및 "미시간 요법" (플루오로우라실 + 시스플라틴 + 빈블라스틴 + 방사선 치료요법) 및 다른 암에 대한 다수의 다른 상기와 같은 치료요법을 포함한다.

#### GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법을 사용한 복합 치료

본 발명은 치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물 및 치료학적 유효량의 다른 항암 치료요법의 투여에 의하여 포유 동물, 특히 인간에 있어서의 복합 암 치료요법의 방법이다.

"복합 요법" 은, 암 화학 치료요법의 과정 동안의, GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법의 투여를 의미한다. 그러한 복합 요법은 다른 항암 치료요법의 투여 전, 동안 및/또는 후에, GST-활성화 항암 화합물의 투여를 수반할 수 있다. GST-활성화 항암 화합물의 투여는, 몇 주 후에, 다른 항암 치료요법의 투여로부터 때맞추어 분리될 수 있고, 그보다 선행 또는 후행할 수 있으나, GST-활성화 항암 화합물의 투여는, 더욱 통상적으로 48 시간 내에, 가장 통상적으로 24 시간 이내에, 하나 이상의 (화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제, 생물학적 치료요법제 또는 방사선 치료요법제와 같은) 다른 항암 치료요법의 측면을 수반한다.

"치료학적 유효량" 은, 암 치료를 위해서 포유 동물, 특히 인간에 대하여 투여될 때 암 치료에 효과를 나타내기에 충분한 양을 의미한다. 포유 동물에 있어서 암의 "치료" 또는 "치료요법" 은 하기의 하나 이상을 포함한다:

(1) 암의 성장을 저해함, 즉, 그 발달을 저지시킴,



- (2) 암의 확산을 예방함, 즉, 전이를 예방함,
- (3) 암을 경감시킴, 즉, 암의 퇴행을 야기시킴,
- (4) 암의 재발을 예방함, 및
- .5) 암의 증상을 완화함(palliating).

본 발명의 방법에 의하여 효과적으로 치료될 수 있는 암은 포유 동물의 암, 특히, 인간의 암을 포함한다. 본 발명의 방법에 의하여 특히 치료가능한 암은 세포자살(apoptosis)의 유도자에 대한 지각을 가지고 있는 암, 및 더욱 특별하게는 하나 이상의 글루타티온 S-전이효소 동종 효소를 발현시키거나 특히 과발현시키는 암이다. 다른 항암 화합물 또는 암 화학 치료 요법(즉, GST-활성화 항암 화합물을 포함하지 않는 것)을 사용하여 치료될때, 하나 이상의 글루타티온 S-전이효소 동종 효소를 발현 또는 과발현시키는 암은, 특히 본발명의 방법에 의하여 치료 가능하다. 그러한 암들은 뇌, 유방, 방광, 자궁경부, 결장 및 직장, 식도, 머리 및 목, 신장, 폐, 간, 난소, 이자, 전립선 및 위의 암; ALL, AML, AMML, CLL, CML, CMML 및 모발 세포 백혈병과 같은 백혈병; 호지킨스 및 비-호지킨스 림프종; 중피종(mesothelioma), 다발성 골수종(multiple myeloma); 및 뼈 및 연조직의 육종(sarcoma)을 포함한다. GST-활성화 항암 화합물로서 TLK286 을 사용한 본 발명의 방법에 의하여 특히 치료 가능한 암은 유방암, 난소암, 결장직장암 및 비소세포폐암을 포함하고; TLK296 은 GST P1-1 에 의하여 또한 활성화되기 때문에 동일한 암에 대하여 또한 유용할 수 있다. 다른 GST-활성화 항암 화합물은 치료되는 암에 의해서 발현되는 GST 동종효소의 성질에 따라서 상기 또는 다른 암에 적절할 것으로 기대된다.

본 발명의 방법은 치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물 및 치료학적으로 활성화량의 다른 항암 치료요법의 투여의 복합을 포함한다. 다른 항암 치료요법은 일반적으로, 심지어 GST-활성화 항암 화합물의 동시 투여(concomitant administration)없이 치료되고 있는 암의 치료에 있어서도 유용성을 가지는 것이고; 치료되는 특정 암에 대한 적절한 상기 다른 항암 치료요법은 당업자에 의하여 결정될 것이다. 물론, 본 발명의 복합 치료요법이 아직 사용되지 않는 다른 항암 치료요법과 함께 사용될 수 있음이 예기된다. GST-활성화 항암제는 또한, 방사선 치료요법과 함께 보강 또는 신보강 치료요법으로서 사용될 수 있다.

포유 동물에 투여되는 GST-활성화 항암 화합물의 양은 다른 항암 치료요법과 결합(conjunction)되어 사용될 때, 치료학적 유효량이어야 하고; 유사하게, 포유 동물에 투여되는 다른 항암 치료요법의 양은 GST-활성화 항암 화합물과 결합되어 사용될 때, 치료학적 유효량이어야 한다. 그러나, 본 발명의 복합 암 화학 치료요법에 투여될 때, 치료학적으로 유효한 GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 요법의 양은, 포유동물에 단독으로 전달되는 경우 치료학적으로 유효한 양 미만일 수 있다. 암 치료에 있어서, 비록 사용된 치료요법의 통상의 독성 또는 다른 하나에 의한 하나의 치료요법의 독성의 강화로 인한 감소로 인하여, 각각의 치료요법의 최대 내성 용량을 사용하는 것이 통상적이다. 예를 들면, 몇몇의 통상의 화학 치료 요법제와 TLK286 의 교차내성의 결핍 및 그 임상적으로 심각한 독성, 특히 임상적으로 심각한 혈액학적 독성의 상대적인 결핍때문에, TLK286 이 필수적으로 단일 제제로서의 그 최대 내성 용량으로 투여될 것이고, 다른 항암 치료요법의 양에 있어서 어떠한 감소도 요구되지 않는다. 실제로 10 내지 12 는 3 가지 통상의 항암제에서 이러한 내용이 나타남을 보여준다.

이론에 의하지 않더라도, GST-활성화 항암 화합물, 특히 TLK286 과 같은 GST P1-1 활성화 항암 화합물, 및 다른 항암 치료요법을 사용한 복합 치료요법이 하기 기전의 하나 또는 양자 모두로 인해 이로울 것임이 고려된다:

(1) GST P1-1 은 암 세포 라인이 백금-함유 화합물 및 독소투비신을 사용한 치료와 같이 공지된 항암 치료요법을 사용하여 치료될때 과발현되고; GST P1-1 내에서의 상승은 항암 치료요법에 대한 내성의 증가와 상호관련된다. TLK286 과 같은 화합물이 GST P1-1 에 의해서 활성화되어 세포독성 포스포로디아미데이트 모이어티를 유리시키기 때문에, 다른 항암 치료요법을 사용하여 치료되는 암 세포는 GST P1-1 의 상승된 수준을 함유하고, 따라서 그 세포 독성을 증가시키면서 상기 세포 내에서 TLK 286 의 활성을 증가시킨다. 따라서, TLK286 과 같은 GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법을 사용한 복합 치료요법의 투여는, 복합을 단독 치료요법보다 더욱 효과적이게 하고;

(2) TLK286 과 같은 화합물은 GST P1-1에 의해서 활성화되고, 상기 활성화는 TLK286 과 효소 활성자리와의 상호 작용에 의해서 획득된다. 상기 상호작용은 효소가 GST P1-1 에 의해서 해독될 수 있는 다른 항암제와 상호작용하거나 이를 해독하는 능력을 제한한다. 따라서, TLK286 과 같은 GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법을 사용한 복합 치료요법의 투여는, 복합을 단독 치료요법보다 더욱 효과적이게 한다.

다른 항암 치료요법을 사용한 TLK286 의 상승 효과(synergistic effect)에 대한 첨가제(additive)를 본 출원의 실시예에 나타내었다.

GST-활성화 화합물로서의 TLK286 의 적절한 용량은 약 60 - 1280 mg/m<sup>2</sup> 체표면적, 특히 500 - 1000 mg/m<sup>2</sup> 이다. 투약(dosing)은 1 - 35 일 간격이고; 예를 들면, 1 - 5 주 간격, 특히 1, 2, 3 또는 4 주 간격으로 약 500 - 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 수 일(예를 들면 5 또는 7 일)동안 높은 빈도로 하루에 한번씩, 매 2, 3 또는 4 주 투여를 반복하거나, 6 - 72 시간의 기간 동안 지속적으로 주입하면서, 또한 매 2, 3, 또는 4 주 투여를 반복하며; 상기 투약 유연성(flexibility)은 현재 사용되고 있는 항암 치료요법과의 복합 치료요법을 용이하게 가능하게 한다. 적절한 용량 및 투약 빈도는 당업자에 의해서 용이하게 결정될 것이다.

다른 항암 치료요법을 위한 적절한 투약은, 상기 식별번호 <10> 에 열거된 문서에 기재된 바와 같이 상기 치료에 있어서 이미 확립된 투약이다. 상기 투약은 치료에 있어서 광범위하게 변화하는데: 예를 들면, 카페시타빈 (경구 2500mg/m<sup>2</sup>) 은 2 주 투여 및 1 주 투여중단으로 하루에 두번씩, 이마티니브 메실레이트 (경구 400 또는 600 mg/일) 는 매일 투약되고, 리투시마브는 매주 투여되고, 파클리탁셀(135 - 175 mg/m<sup>2</sup>) 및 도세탁셀 (60 - 100 mg/m<sup>2</sup>) 는 매주 내지 매 3 주 마다 투

여되고, 카르보플라틴(4 - 6 mg/mL·min) 는 매 3 또는 4 주에 한번씩 투여되고(비록 상기 용량이 분산될 수 있고 수일 동안에 걸쳐서 투여될 수 있더라도), 카르무스틴과 같은 니트로소우레아 알킬화제는 매 6 주에 한번씩 드물게 투여된다. 방사선 치료요법은 매주(심지어 매일 투여되는 더 작은 용량으로의 분할 내에서) 빈번하게 투여될 수 있다.

암 치료요법에 있어서의 당업자는, 과도한 실험을 하지 않고 개인적인 지식과 본 출원의 개시내용에 의하여, 주어진 암 및 질병의 단계에 대한 GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법의 치료학적으로 유효한 양을 확인할 수 있다.

GST-활성화 항암 화합물 및 다른 항암 치료요법은 치료받고 있는 피검체 및 피검체의 상태의 성질에 적합한 어떠한 경로에 의해서도 투여될 수 있다. 투여 경로는 정맥주사, 복강내주사, 근육내주사 및 피하주사를 포함하는 주사, 국소 적용, 코 분무, 좌약 등을 통한 점막경유전달 또는 경피전달을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며, 또는 경구적으로 투여될 수 있다. 제형물은 리포솜 제형물, 유탁액, 점액 막을 가로지르는 약물을 투여하기 위하여 고안된 제형물 또는 피부경유 제형물일 수 있다. 상기 각가의 투여 방법에 적합한 제형물은, 예를 들면, [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., A. Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.] 에서 발견될 수 있다. 전형적인 제형물은 경구(카페시타빈과 같은 화합물에 있어서) 또는 정맥내 주입을 위한 용액이다. 전형적인 제제(dosage form)는 정제(경구 투여의 경우) 또는 정맥 내 주입을 위한 용액 및 정맥 내 주입을 위한 용액으로의 개조를 위한 동결건조(lyophilized) 분말이다. 키트는 예를 들면 통상의 외부 패키징(packaging) 내에서 서로 패키지(package)된 제제인 GST-활성화 항암 화합물을 함유할 수 있고, 또한 패키징된 제제인 다른 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제 및/또는 생물학적 치료요법제를 함유할 수 있다.

특정한 본 관심사의 고려되는 복합은 TLK286 의 하기와와 복합이다: 겐시타빈 또는 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 같은 탁산과 추가 복합될 수 있는 카르보플라틴 또는 시스플라틴과 같은 백금 화합물; 겐시타빈; 탁산; 독소루비신 또는 리포솜 독소루비신과 같은 안트라사이클린; 카페시타빈 또는 플루오로우라실/류코보린과 추가 복합될 수 있는 옥살리플라틴; 및 빈오렐빈과 같은 빈카 알칼로이드와 추가 복합되는 겐시타빈 또는 카르보플라틴 또는 시스플라틴과 같은 백금 화합물. TLK286 이 이미 언급된 다양한 다른 항암 치료요법과 함께 상승 작용을 하는데 대한 첨가제라는 것은 *in vitro* 및 치료학적 실시예로부터 나타내어지고, TLK286 또는 다른 GST-활성화 항암 화합물이 존재하는 항암 치료요법에 일반적으로 첨가될 수 있을 것임이 기대된다.

#### [In vitro 실시예]

하기의 실시예는, *in vitro* 에서 인간의 암 세포 라인에 대한 다른 항암 화합물과의 복합에서의 TLK286, GST-활성화 항암 화합물의 유리한 효과를 나타내었다. 상기 실험 결과는 시험된 TLK286 및 다른 항암제 각각이 인간에게 항암 활성을 나타내는 것을 보여주므로, 인간의 암 화학 치료요법에 있어서의 효능의 중요한 예언(predictive)이다.

#### 암 세포 라인

인간 암 세포 라인 A549 (폐 암종), DLD-1 (결장직장 선암종), HT29 (결장직장 선암종), K-562 (만성 골수 백혈병), MCF-7 (유방 선암종), MG-63 (골육종), OVCAR-3 (난소 선암종) 및 RL (비-호지킨스 B 세포 림프종) 을 [American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, U.S.A.] 로부터 수득하였다. 인간 유방 암종 세포 라인 MX-1 을 [National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, U.S.A.] 로부터 수득하였다.

#### 항암 화합물

게피티니브 및 TLK286 은 TELIK 사 에 의하여 제조되었다. 카르보플라틴, 시스플라틴, 독소루비신 및 파클리탁셀을 [Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, Missouri, U.S.A.] 로부터 수득하였다. 도세탁셀을 [Aventis Pharmaceuticals Inc.] 로부터, 겐시타빈을 [Eli Lilly and Company] 로부터, 옥살리플라틴을 [Sanofi-Synthelabo Inc.] 로부터, 및 리투산을 [IDEC Pharmaceuticals Corporation] 으로부터 수득하였다.

#### 분석 방법

모든 분석은 용매 대조구와 함께 3 겹의 웰(well) 내에서 수행하였다. 세포 성장의 정도를 용매 대조구 웰로부터의 신호의 백분율로서 표현하였다. 오차로서 나타난 표준 편차와 함께, 평균을 계산하고 그래프로 그렸다.

#### 실시예 1: TLK286 하이드로클로라이드 및 카르보플라틴

인간 난소 암 세포 라인 OVCAR-3 을  $4 \times 10^4$  세포/mL, 150  $\mu$ L/웰 로 살포하였고, 4 - 5 시간 동안 웰에 부착하였다. 그 후, 희석된 화합물 또는 용매 대조구를 50  $\mu$ L/웰 로 첨가하였다. TLK286 단독 및 카르보플라틴과의 복합에 있어서의 배양을 세포의 3 번의 배가(doubling) 동안 계속하였고, 세포 생활력(viability)을, 판이 대사 색소 Wst-1 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Indiana, U.S.A.) (20  $\mu$ L/웰) 으로 박동되는, Wst-1 분석을 사용하여 측정하고, 1 - 2 시간 동안 배양하였다. 검출의 직선성(linearity)을 보증하기 위하여 각각의 다중웰 판을 30 분 간격으로 수차례 판독하였다. 고정 및 가변 비율을 사용한 다양한 연구 설계에서, 화합물 단독인 경우와 비교하여, TLK286 이 카르보플라틴과 복합되었을 때, 세포 독성의 현저한 강화가 있었다. 상기 실험 결과를 Biosoft 사의 "CalcuSyn" 프로그램을 사용한 복합 지수(Combination Index: CI) 방법을 사용하여 추가로 분석하였다. 상기 분석은 TLK286 및 카르보플라틴의 복합이, 반복된 실험에서 1 미만의 평균 CI 값을 가지므로 일반적으로 상승작용을 나타냄을 지시하였다. 도 1 은 TLK286 (3.1  $\mu$ M, 약 IC<sub>30</sub>) 및 카르보플라틴(약 1.85 내지 4  $\mu$ M 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

#### 실시예 2: TLK286 및 옥살리플라틴

인간 결장 암 세포 라인 DLD-1 을  $4 \times 10^4$  세포/mL, 150  $\mu$ L/웰 로 살포하였고, 밤새도록 웰에 부착하였다. 그 후, 희석된 화합물 또는 용매 대조구를 50  $\mu$ L/웰 로 첨가하였다. TLK286 단독 및 옥살리플라틴과의 복합에 있어서의 배양을 세포의 4 번의 배가(doubling) 동안 계속하였고, 세포 생활력(viability)을, 분석 키트 지침에 따라서 사용된 CellTiter-Glo 분석 (Promega Corporation, Madison, Wisconsin, U.S.A.) 을 사용하여 측정하였다. 동일한 효능 및 가변 비율을 사용한 다양한 연구 설계에서, 화합물 단독인 경우와 비교하여, TLK286 이 옥살리플라틴과 복합되었을 때, 세포 독성의 현저한 강화가 있었다. 상기 실험 결과를 Biosoft 사의 "CalcuSyn" 프로그램을 사용한 복합 지수(CI) 방법을 사용하여 추가로 분석하였다. 1 미만의 CI 값은 상승작용을 나타내고, 1 은 상가 효과(additive effect)를 나타내며, 1 초과는 길항작용을 나타낸다. 상기 분석은 TLK286 및 옥살리플라틴의 복합이, 반복된 실험에서 1 미만의 평균 CI 값을 가지므로 일반적으로 상승작용을 나타냄을 지시하였다. 도 2 은 TLK286 (9  $\mu$ M, 약  $IC_{20}$ ) 및 옥살리플라틴(약 1 내지 25  $\mu$ M 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

TLK286 및 옥살리플라틴에 의한 DLD-1 세포의 상승적인 성장을 저해는, 비록 최대 상승 효과는 TLK286 이 옥살리플라틴보다 먼저 투여되었을 때 나타났지만, 독립적으로 상기 약물이 동시에 또는 순차적으로 (TLK286 또는 옥살리플라틴 어느 것이 먼저이든) 투여되는 경우 나타났다. TLK286 및 옥살리플라틴을 인간의 결장직장 암 세포 라인 HT-29 또한 분석하였고, 또한 상기 복합의 유리한 효과를 보여주었다.

### **실시예 3: TLK 286 및 독소루비신**

독소루비신은 DNA 및 RNA 합성을 차단하고 국소이성화효소 II 에 작용하는 DNA 중격제(intercalating agent)이다. 또한, 독소루비신은 막 유동성을 변경시키고 세미퀴논(semiquinone) 자유 라디칼을 발생시킨다. 인간의 만성 골수 백혈병 세포 라인 K-562, 인간 골육종 세포 라인 MG-63 및 인간 난소 암 세포 라인 OVCAR-3 을 각각 TLK 286 단독 및 독소루비신과의 복합에서 배양하였고, 세포 생활력을 측정하였다. 상기 실험 결과를 Biosoft 사의 "CalcuSyn" 프로그램을 사용한 복합 지수 방법에 따라서 분석하였다. 10 내지 20 nM 농도의 독소루비신이 가변량의 TLK286 과 복합되었을 때 상승작용이 관찰되었다. 3 가지 모든 세포 라인에 대한 데이터는 TLK286 및 독소루비신의 복합이 고정 및 가변 비율에서 모든 분석 가능한 데이터 포인트에 기초한 첨가제(additive)에 대하여 상승적인 것을 보여주었다. 도 3 은 OVCAR-3 세포에서, TLK286 (1.7  $\mu$ M, 약  $IC_{10}$ ) 및 독소루비신(약 8 내지 40 nM 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### **실시예 4: TLK286 및 도세탁셀**

도세탁셀이 주로 인간 유방 암 세포 라인 MCF-7 에 대하여 세포증식 억제작용이 있기때문에, 세포 증식 분석을 사용하였다. MCF-7 을  $4 \times 10^4$  세포/mL, 150  $\mu$ L/웰 로 살포하였고, 4 - 5 시간 동안 웰에 부착하였다. 그 후, 희석된 화합물 또는 용매 대조구를 50  $\mu$ L/웰 로 첨가하였다. TLK286 단독 및 도세탁셀과의 복합에 있어서의 배양을 세포의 1 번의 배가(doubling) 동안 계속하였고, 세포 증식을 밤새도록 BrdU(Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Indiana, U.S.A.) 을 사용한 표지화에 의한, BrdU (chemiluminescence) 분석을 사용하여 측정하였다. 상기 분석은 DNA 합성 동안, BrdU, 티미딘 유사체의 편입(incorporation)에 기초하였다. 그 후, 세포 증식의 정도를 반영하는 BrdU 의 편입을, ELISA 키트(역시 Roche Diagnostics Corporation)를 사용하여 정량화하였다. 상기 실험 결과를 복합 지수 방법에 따라서 분석하였다. TLK286 및 도세탁셀의 복합을 사용한 데이터는 고정 및 가변 비율에서 첨가제에 상승작용을 나타냈다. 도 4 은 TLK286 (3.3  $\mu$ M, 약  $IC_{40}$ ) 및 도세탁셀 (약 0.8 내지 3 nM 의 농도에서, 거의 무효 내지 약 60 % 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### **실시예 5: TLK 286 및 시스플라틴**

실시예 4 의 방법과 동일한 방법을 사용하여, TLK286 및 시스플라틴을 인간 폐 암 세포 라인 A-549 에서 분석하였다. 도 5 는 TLK286 (4  $\mu$ M, 약  $IC_{50}$ ) 및 시스플라틴(약 0.5 내지 8  $\mu$ M 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### **실시예 6: TLK286 및 파클리탁셀**

실시예 4 의 방법과 동일한 방법을 사용하여, TLK286 및 파클리탁셀을 인간 폐 암 세포 라인 A-549 에서 분석하였다. 도 6 는 TLK286 (6  $\mu$ M) 및 파클리탁셀(약 1 내지 6 nM 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다. TLK286 및 파클리탁셀을 또한 인간 난소 암 세포 라인 OVCAR-3 에서 분석하였고, 또한 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### **실시예 7: TLK286 및 겐시타빈**

실시예 1 의 방법과 동일한 방법을 사용하여, TLK286 및 겐시타빈을 인간 유방 암 세포 라인 MCF-7 에서 분석하였다. 도 7 은 TLK286 및 약 0.1 내지 4  $IC_{50}$  의 농도에서, 단독 및 복합에서의 겐시타빈의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### **실시예 8: TLK286 및 리톡시마브**

실시예 2 의 방법과 동일한 방법을 사용하여, TLK286 및 리톡시마브를 인간 비-호지킨스 B 세포 림프종 세포 라인 RL 에서 분석하였다. 도 8 은 TLK286 (4.6  $\mu$ M, 약  $IC_{25}$ ) 및 리톡시마브(약 0.01 내지 3  $\mu$ g/mL 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해)의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### 실시예 9: TLK286 및 게피티니브

실시예 2의 방법과 동일한 방법을 사용하여, TLK286 및 게피티니브를 인간 유방 암 세포 라인 MX-1에서 분석하였다. 도 9는 TLK286 (약 12 내지 200  $\mu\text{M}$ 의 농도에서, 거의 무효 내지 거의 최대 저해) 및 게피티니브(2.0  $\mu\text{M}$ , 약  $\text{IC}_{30}$ )의 활성을 나타내고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### 치료적 실시예

하기의 실시예는 다른 항암 치료요법과 복합으로 TLK286, GST-활성화 항암 화합물에 대한 용량 요법을 나타낸다.

### 실시예 10. 비소세포폐암중에서, TLK286 및 도세탁셀을 사용한 복합 치료요법

IIIB 단계 또는 IV 단계인 비소세포폐암중 환자 46명을 임상 시험에 등록하였고, 환자 20명을 가분석(interim analysis) 평가하였다. 20명의 환자 중에서, 모두가 백금 항암 화합물에 대하여 내성 또는 불응이었고, 16명은 파클리탁셀에 내성 또는 불응이었고, 다수가 겐시타빈, 페르메트렉세드, 에플로티니브 하이드로 클로라이드 및 게피티니브와 같은 EGFR 저해제 및 안지오스타틴을 포함하는 다른 화학 치료요법에 대하여 반응하는데 실패하였다. 초기 용량 500  $\text{mg}/\text{m}^2$  체표면적으로 TLK286을 정맥 내로 투여하였고, 이어서 30분 후 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 도세탁셀을 정맥 내 투여하였다. TLK286 용량은 750  $\text{mg}/\text{m}^2$  및 추가로 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 증가하였다. 20명의 환자 중, 3명은 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, 3명은 750  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, 14명은 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, TLK286을 투여하였고, 각각의 경우에서 그 후, 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 도세탁셀을 투여하였다. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 기준(criteria)을 사용하여, 3명의 환자는 750  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, 1명의 환자는 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 TLK286을 투여한 경우는 모두 불변질환(stable disease)을 나타낸 반면, 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 TLK286을 투여한 14명의 환자 중에서, 4명은 부분적인 반응을 나타냈고, 5명은 불변질환을 나타내었다. 상기 연구는 3주 간격으로 약물의 투여를 하면서 진행하였고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### 실시예 11. 난소 암중에서의 TLK286 및 카르보플라틴의 복합

전이 난소 암중 환자 13명을 임상 시험에 등록하였고, 환자 8명을 가분석 평가하였다. 8명의 환자 중에서, 6명이 백금 항암 화합물에 대하여 내성 또는 불응이었고, 모두가 파클리탁셀에 내성 또는 불응이었고, 다수가 리포솜 독소루비신, 겐시타빈 및 토포테칸을 포함하는 다른 화학 치료요법에 대하여 반응하는데 실패하였다. 500  $\text{mg}/\text{m}^2$  체표면적으로 TLK286을 정맥 내로 투여하였고, 이어서 30분 후 5 또는 6  $\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{min}$ 으로 카르보플라틴을 정맥 내 투여하였다. 8명의 환자 중, 1명은 완전한 반응을 나타냈고, 4명은 부분적인 반응을 나타냈고, 2명은 불변질환을 나타내었다. 상기 연구는 3 또는 4주 간격으로 TLK286의 용량의 단계적 증가를 포함하는 약물의 투여를 하면서 진행하였고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### 실시예 12. 난소 암중에서의 TLK286 및 리포솜 독소루비신의 복합

전이 난소 암중 환자 17명을 임상 시험에 등록하였고, 환자 13명을 가분석 평가하였다. 13명의 환자 중에서, 모두가 백금 항암 화합물에 대하여 내성 또는 불응이었고, 9명이 파클리탁셀에 내성 또는 불응이었고, 다수가 다른 화학 치료요법(선행하는 화학 치료요법의 중간 수(median number)가 2)에 대하여 반응하는데 실패하였다. 500  $\text{mg}/\text{m}^2$  체표면적으로 TLK286을 정맥 내로 투여하였고, 이어서 30분 후 40  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 리포솜 독소루비신을 정맥 내 투여하였다. TLK286 용량은 750  $\text{mg}/\text{m}^2$  및 추가로 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 증가하였고, 리포솜 독소루비신 용량은 50  $\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 증가하였다. 17명의 환자 중, 3명은 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, 3명은 750  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, 4명은 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, TLK286을 투여하였고, 각각의 경우에서 그 후, 40  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 리포솜 독소루비신을 투여하였고, 7명은 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로, TLK286을 투여한 후, 50  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 리포솜 독소루비신을 투여하였다. 960  $\text{mg}/\text{m}^2$  TLK286 / 40  $\text{mg}/\text{m}^2$  리포솜 독소루비신으로 평가된 3명 중 2명, 750  $\text{mg}/\text{m}^2$  / 40  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로의 3명 중 1명 및 500  $\text{mg}/\text{m}^2$  / 40  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로의 3명 중 1명이 불변질환을 나타낸 반면, 960  $\text{mg}/\text{m}^2$  TLK286 / 50  $\text{mg}/\text{m}^2$  리포솜 독소루비신으로 평가된 3명의 환자 중에서, 1명이 부분적인 반응을 나타냈다. 상기 연구는 3주 간격으로 약물의 투여를 하면서 진행하였고, 상기 복합의 유리한 효과를 명백하게 보여주었다.

### TLK286 및 다른 항암 치료요법을 사용한 복합 치료요법

초기 용량 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 TLK286을 정맥 내로 투여하였고, 이어서 30분 후 85  $\text{mg}/\text{m}^2$ 와 같은 치료학적 유효량으로 옥살리플라틴을 정맥 내 투여하였다. TLK286 용량은 850  $\text{mg}/\text{m}^2$  및 추가로 1280  $\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 증가하였고, 옥살리플라틴 용량 또한 변화하였다. 상기 복합을 2주 간격으로 투여하였다.

초기 용량 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 TLK286을 3주 간격으로 정맥 내로 투여하였고, 이와 함께 1250  $\text{mg}/\text{m}^2$ 와 같은 치료학적 유효량으로 카페시타빈을 14일 동안 하루에 두번씩 경구로 투여하였고, 7일 동안 아무런 치료도 하지 않았다. TLK286 용량은 750  $\text{mg}/\text{m}^2$  및 추가로 960  $\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 증가하였고, 카페시타빈의 용량 또한 변화하였다.

초기 용량 400  $\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 TLK286을 2주 간격으로 정맥 내로 투여하였고, 이어서 30분 후 12  $\text{mg}/\text{Kg}$ 와 같은 치료학적 유효량으로 플루오로우라실을, 4일 간의 플루오로우라실 치료요법 후에 류코보린 구조(rescue)와 함께 정맥 내 투여하였다. TLK286 용량은 700  $\text{mg}/\text{m}^2$  및 추가로 1000  $\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 증가하였고, 플루오로우라실의 용량 또한 변화하였다.

다른 GST-활성화 항암 화합물은 유사하게 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 다른 화학 치료요법, 분자성 표적화 치료요법, 생물학적 치료요법 및 방사선 치료요법과 같은 상이한 다른 항암 치료요법은 또한 유사하게 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.

본 발명이 특정 구현예 및 실시예를 나타내고 있지만, 구체적으로 개시되어 있는 자료(material) 및 방법의 균등의 범위 또한 본 발명에 적용되는, 관련 기술 및 개시 내용을 알고 있는 당업자에게 명백하며, 그러한 균등의 범위들은 하기 특허청구범위 내에 포함되도록 의도된다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

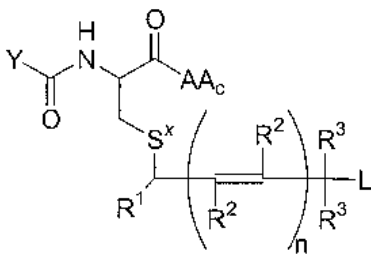
치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물 및 치료학적 유효량의 다른 항암 치료요법의 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에 있어서의 복합 암 치료요법의 방법.

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 포유 동물이 인간인 방법.

### 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, GST-활성화 항암 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그 아미드, 에스테르 또는 염인 방법:



[식 중, L 은 세포 독성 전자끄는 이탈기(electron withdrawing leaving group)이고;

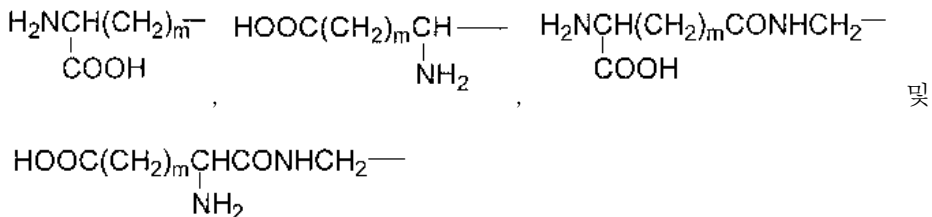
$S^x$  는

$-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=NH)-$ ,  $-S(=O)(=NH)-$ ,  $-S^+(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ ,  $-Se(=O)-$ ,  $-Se(=O)_2-$ ,  $-Se(=NH)-$  또는  $-Se(=O)(=NH)-$  이거나  $-O-C(=O)-$  또는  $-HN-C(=O)-$  이고;

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  은, 각각 독립적으로, H 또는 비-간접 치환체이고;

$n$  은 0, 1 또는 2 이고;

Y 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

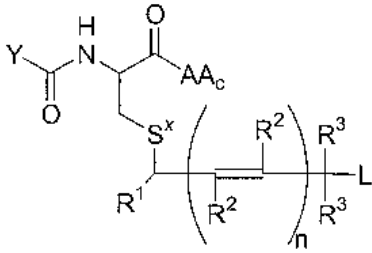


{식 중,  $m$  은 1 또는 2 임}; 그리고

$AA_c$  는 상기 화합물의 잔여부분(remainder)에 펩티드 결합을 통하여 연결되어 있는 아미노산임].

#### 청구항 4.

제 3 항에 있어서, GST-활성화 항암 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그 아미드, 에스테르 또는 염인 방법:



[식 중, L 은 세포 독성 전자끄는 이탈기이고;

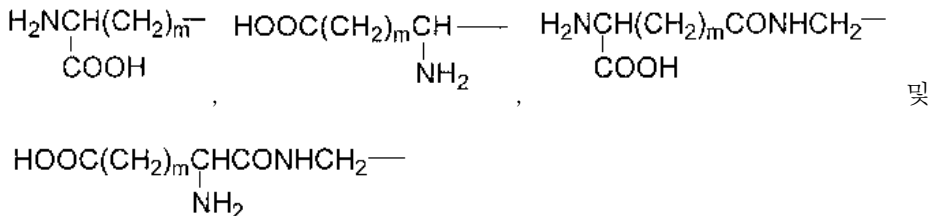
$S^x$  는

$-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=NH)-$ ,  $-S(=O)(=NH)-$ ,  $-S^+(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ ,  $-Se(=O)-$ ,  $-Se(=O)_2-$ ,  $-Se(=NH)-$  또는  $-Se(=O)(=NH)-$  이거나  $-O-C(=O)-$  또는  $-HN-C(=O)-$  이고;

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  은, 각각 독립적으로, H, 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬, 치환될 수 있는  $C_6-C_{12}$  아릴, 치환될 수 있는  $C_7-C_{12}$  아랄킬, 시아노, 할로, 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알콕시, 치환될 수 있는  $C_6-C_{12}$  아릴옥시 또는 치환될 수 있는  $C_7-C_{12}$  아랄콕시 {여기서, 치환체는 할로,  $-OR$ ,  $-SR$ ; 및  $-NR_2$  (식 중, R 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬임)}이고;

n 은 0, 1 또는 2 이고;

Y 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



{식 중, m 은 1 또는 2 임}; 그리고

$AA_c$  는 상기 화합물의 잔여부분에 펩티드 결합을 통하여 연결되어 있는 아미노산임].

#### 청구항 5.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, L 이 독소, 연결 가능한 항암제, 또는 포스포라미데이트 또는 포스포로디아미데이트 머스타드; 및/또는

$S^x$  는  $O=S=O$  이고/이거나;

$R^1$  은 H,  $C_1-C_4$ 알킬 또는 페닐이고/이거나;

각  $R^2$  는 독립적으로, H 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되고/되거나;

각  $R^3$  은 독립적으로, H,  $C_1-C_4$  알킬 및 페닐로부터 선택되고/되거나;

n 은 0 이고/이거나;

Y-C(=O)- 는  $\gamma$ -글루타밀,  $\beta$ -아스파르틸, 글루타밀, 아스파르틸,  $\beta$ -글루타밀글리실,  $\beta$ -아스파르틸글리실, 글루타밀글리실 또는 아스파르틸글리실이고/이거나;

AAC 는 글리신, 페닐글리신,  $\beta$ -알라닌, 알라닌, 페닐알라닌, 발린, 4-아미노부티르산, 아스파르산, 히스티딘, 트립토판, 및 페닐 고리가 상기 정의된 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>3</sup> 로 치환될 수 있는, (S)- 또는 (R)- 이성질체로서의 티로신인 방법.

## 청구항 6.

제 5 항에 있어서, L 이 화학식 -OP(=O)(NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X)<sub>2</sub> 또는 -OP(=O)(N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 의 포스포로디아미데이트 머스트라드인 방법:

[식 중, X 는 Cl 또는 Br 이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 은, 각각 H 이고;

Y-C(=O)- 는  $\gamma$ -글루타밀이고;

AAC 는 글리신, 페닐글리신,  $\beta$ -알라닌, 알라닌 또는 페닐알라닌임].

## 청구항 7.

제 6 항에 있어서, L 이 -OP(=O)(N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 이고; AAC 가 (R)-페닐글리신인 방법.

## 청구항 8.

제 7 항에 있어서, GST-활성화 항암 화합물이 칸글루스트라티드 또는 그 염인 방법.

## 청구항 9.

제 8 항에 있어서, GST-활성화 항암 화합물이 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 방법.

## 청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 하나 이상의 화학 치료요법, 분자성 표적화 치료요법, 생물학적 치료요법 및 방사선 치료요법으로부터 선택되는 방법.

## 청구항 11.

제 10 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 하나 이상의 알킬화제, 항대사제, 천연물, 호르몬 또는 호르몬 길항제, 기타 제제, 기능적 치료요법제, 유전자 치료요법제, 안티센스(antisense) 치료요법제, 티로신 키나아제 저해제, 유전자 발현 조절자, 표현형-지정 치료요법제, 단일클론 항체, 면역 독소, 방사선 면역포합체(radioimmunoconjugate), 암 백신, 인터페론 및 인터루킨의 투여인 방법.

## 청구항 12.

제 11 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 하나 이상의 부술판, 티오테파, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메팔란, 우라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 프로카르바진, 테모졸라미드, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, (SP-4-3)-(cis)-아민디클로로-[2-메틸피리딘]플래티넘(II), 메토트렉세이트, 페르메트렉세드, 알티트렉세드, 트리메트렉세이트, 클라드리빈, 클로로디옥시아데노신, 클로라빈, 플루다라빈, 메르캅토프린, 펜토스타틴, 티오구아닌, 아자시타딘, 카페시타빈, 시타라빈, 에다트렉세이트, 플록스우리딘, 플루오로우라실, 겐시타빈, 트록사시타빈, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미스라마이신, 미토마이신, 미토잔트론, 포르피로마이신, 다우노루비신, 리포솜 다우노루비신, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 발루비신, L-아스파라기나아제, PEG-L-아스파라기나아제, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈오렐

빈, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드, 테니포시드, 플루옥시메스테론, 테스토라톤, 비칼루타미드, 사이프로테론, 플루타미드, 닐루타미드, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸, 텍사메타손, 프레드니손, 디에틸stil베스트롤, 폴베스트란트, 팔록시펜, 타목시펜, 토레미핀, 부세렐린, 고세렐린, 류프롤리드, 트리프로렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 레보티록신, 리오티로닌, 알트레타민, 알세닉 트리옥시드, 겔륨 니트레이트, 하이드록시우레아, 레바미솔, 미토탄, 옥트레오티드, 프로카르바진, 수라민, 탈리도미드, 메톡스살렌, 소듐 포르피머, 보르테조미브, 에를로티니브 하이드로클로라이드, 게피티니브, 이마티니브 메실레이트, 세막사니브, 아다팔렌, 벡사로텐, *trans*-레티노산, 9-*cis*-레티노산 및 N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드, 알렘투주마브, 베바시주마브, 세특시마브, 이브리투모마브 티옥세탄, 리톡시마브, 트랜스투주마브, 겐투주마브 오조가마이신,  $^{131}\text{I}$ -토시투모마브, 인터페론- $\alpha_{2a}$ , 인터페론- $\alpha_{2b}$ , 알테스루킨, 데닐루킨 디프티톡스 및 오프렐베킨의 투여인 방법.

### 청구항 13.

제 11 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 하기의 투여인 방법:

겔시타빈 또는 탁산과 추가 복합될 수 있는 백금 화합물; 겔시타빈; 탁산; 안트라사이클린; 카페시타빈 또는 플루오로우라실/류코보린과 추가 복합될 수 있는 옥살리플라틴; 및 빈카 알칼로이드와 추가 복합되는 겔시타빈 또는 백금 화합물.

### 청구항 14.

제 11 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 2 이상의 화학 치료요법; 분자성 표적화 치료요법; 생물학적 치료요법; 및 방사선 치료요법의 투여인 방법.

### 청구항 15.

제 11 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 2 이상의 화학 치료요법제의 투여인 방법.

### 청구항 16.

제 10 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 방사선 치료요법을 포함하는 방법.

### 청구항 17.

제 15 항에 있어서, 다른 항암 치료요법이 방사선 치료요법인 방법.

### 청구항 18.

제 1 항에 있어서, GST-활성화 화합물의 용량이, 1 - 35 일 간격으로, 약 60 - 1280 mg/m<sup>2</sup> 체표면적, 특히 500 - 1000 mg/m<sup>2</sup> 인 방법.

### 청구항 19.

제 18 항에 있어서, 상기 용량이, 1 - 5 주 간격, 특히 1, 2, 3 또는 4 주 간격으로, 약 500 - 1000 mg/m<sup>2</sup> 인 방법.

### 청구항 20.

제 19 항에 있어서, GST-활성화 항암 화합물이 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드이고, 용량이 약 1, 2, 3 또는 4 주 간격으로, 약 500 - 1000 mg/m<sup>2</sup> 인 방법.

### 청구항 21.



항암 치료요법으로 치료되고 있는 포유 동물에 대한 치료학적 유효량의 GST-활성화 항암제를 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에 있어서의 항암 치료요법의 효과를 강화시키는 방법.

#### 청구항 22.

제 21 항에 있어서, 포유 동물이 인간인 방법.

#### 청구항 23.

제 21 항 또는 제 22 항에 있어서, GST-활성화 항암제가 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 방법.

#### 청구항 24.

GST-활성화 항암 화합물, 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제 및 생물학적 치료요법제 및 부형제를 포함하는, 항암 치료요법을 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 25.

제 24 항에 있어서, GST-활성화 항암제가 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 조성물.

#### 청구항 26.

GST-활성화 항암 화합물 및 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제 및 생물학적 치료요법제를 포함하는, 항암 치료요법을 위한 약제학적 제품.

#### 청구항 27.

제 26 항에 있어서, GST-활성화 항암제가 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 제품.

#### 청구항 28.

제제(dosage form)인 GST-활성화 항암 화합물 및 또한 제제인 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제 및 생물학적 치료요법제를 포함하는, 항암 치료요법을 위한 약제학적 키트.

#### 청구항 29.

제 28 항에 있어서, GST-활성화 항암제가 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 제품.

#### 청구항 30.

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서, 제제가 통상의 외부 패키징(packaging) 내에서 서로 패키지(package)되어 있는 키트.

#### 청구항 31.

포유 동물에서의 암 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, GST-활성화 항암 화합물 및 하나 이상의 다른 항암 화학 치료요법제, 분자성 표적화 치료요법제 및 생물학적 치료요법제의 용도.

**청구항 32.**

제 28 항에 있어서, GST-활성화 항암제가 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 용도.

**청구항 33.**

방사선 치료요법으로 치료되고 있는 포유 동물에서의, 암 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, GST-활성화된 항암 화합물의 용도.

**청구항 34.**

제 33 항에 있어서, GST-활성화 항암제가 칸글루스트라티드 하이드로클로라이드인 용도.

**요약**

치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물 및 치료학적 유효량의 다른 항암 치료 요법의 투여에 의한 포유 동물에서, 특히 인간에서의 복합 암 치료요법의 방법. 본 방법에 의한 약제학적 조성물, 제품 및 키트. 본 방법의 의약의 제조에 있어서의 GST-활성화 항암 화합물의 용도. 항암 치료를 받고 있는 포유동물에 치료학적 유효량의 GST-활성화 항암 화합물의 투여하는 것을 포함하는 항암 치료요법을 강화시키는 방법. 본 방법의 의약의 제조에 있어서의, GST-활성화 항암 화합물이 용도. GST-활성화 항암 화합물은 바람직하게는 미국 특허 제 5,556,942 호의 화합물, 더욱 바람직하게는 TLK286, 특히 하이드로클로라이드 염으로서의 TLK286 이다.

**대표도**

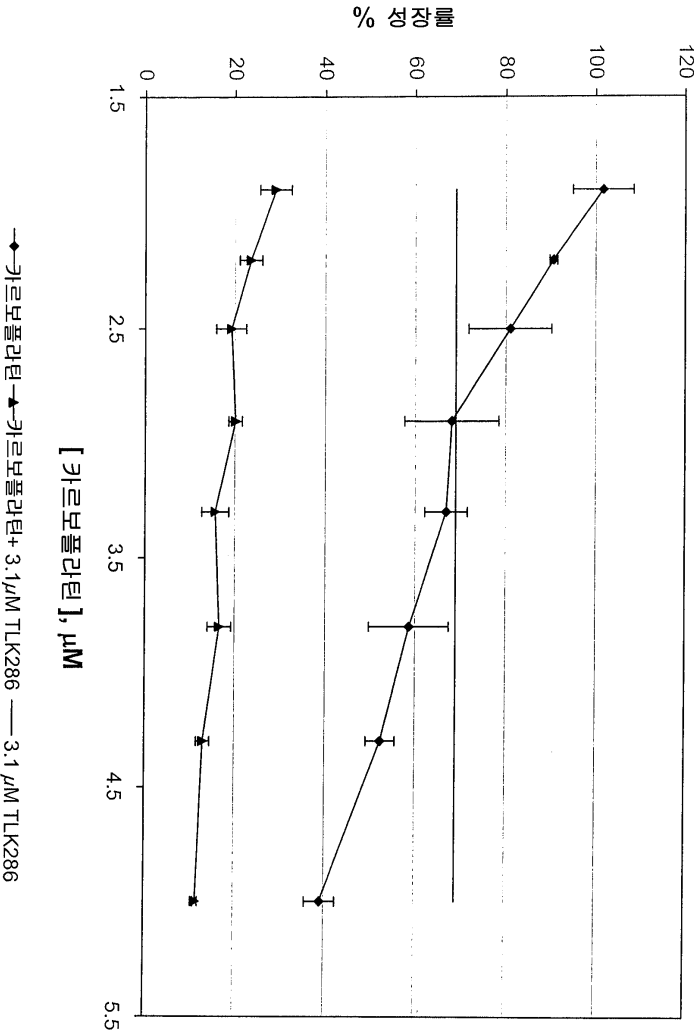
도 1

**색인어**

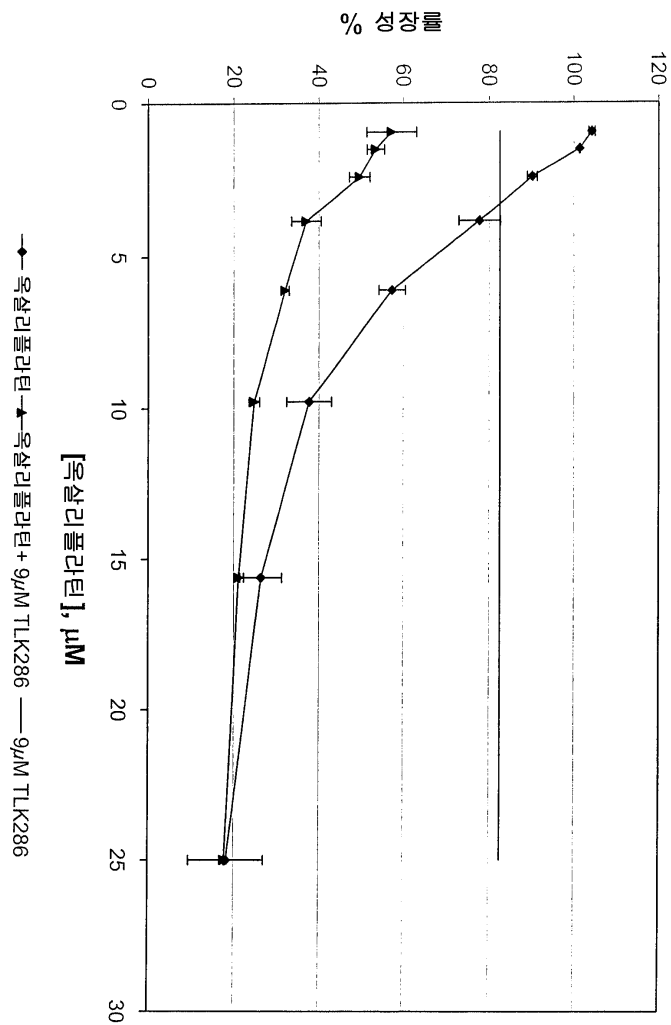
GST-활성화 항암 화합물, 복합 암 치료요법

**도면**

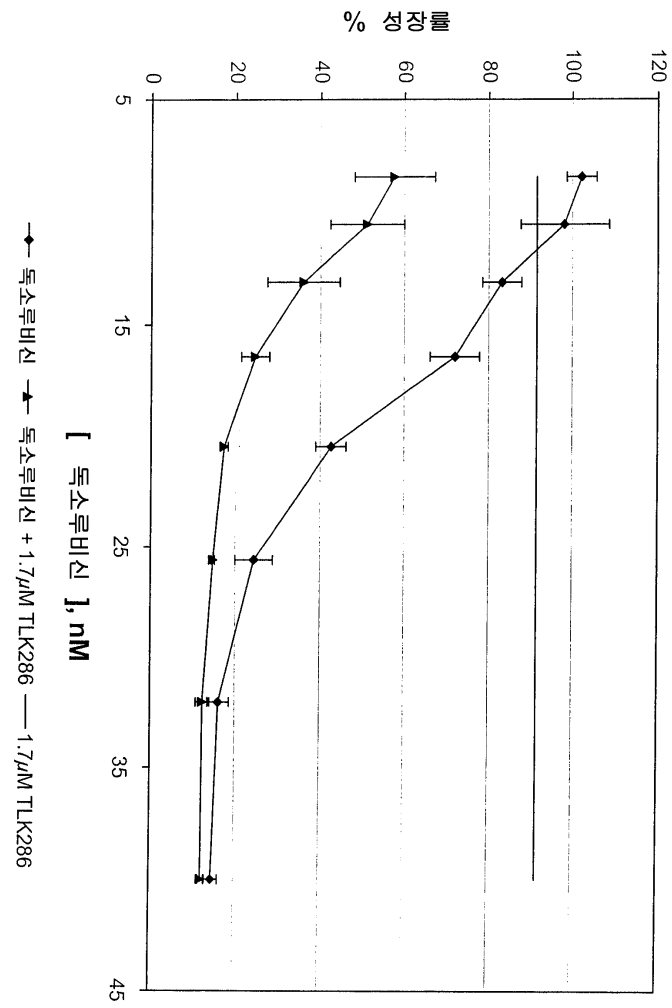
도면1



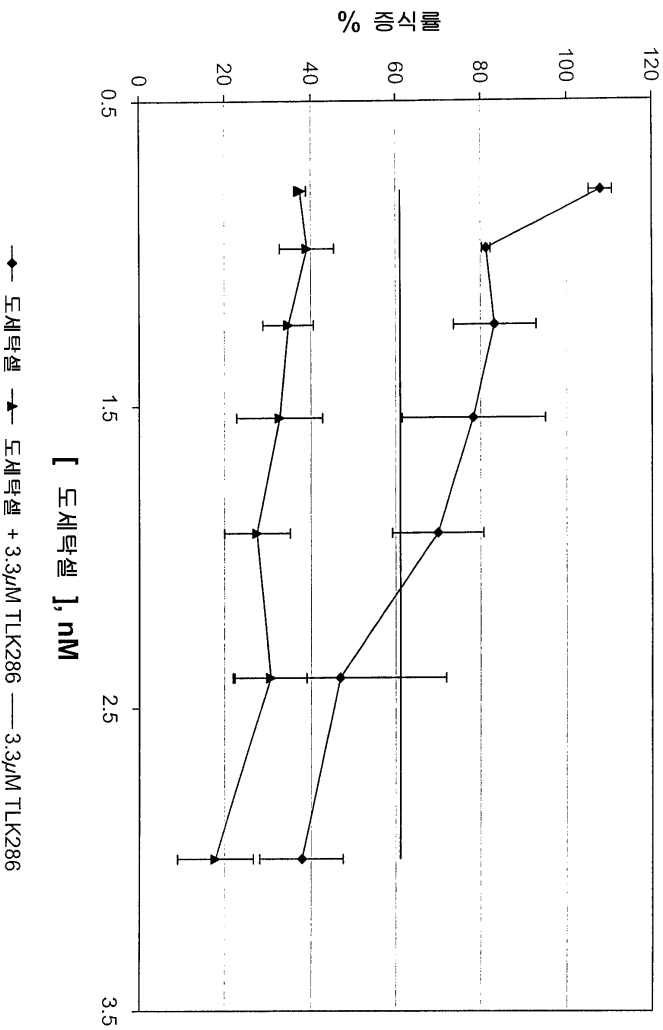
도면2



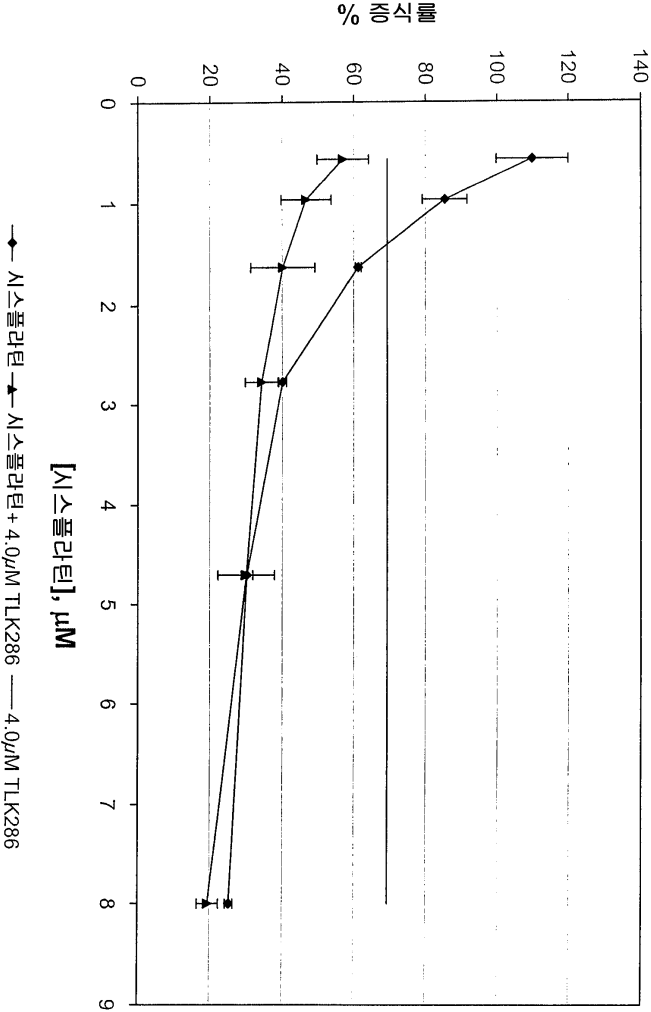
도면3



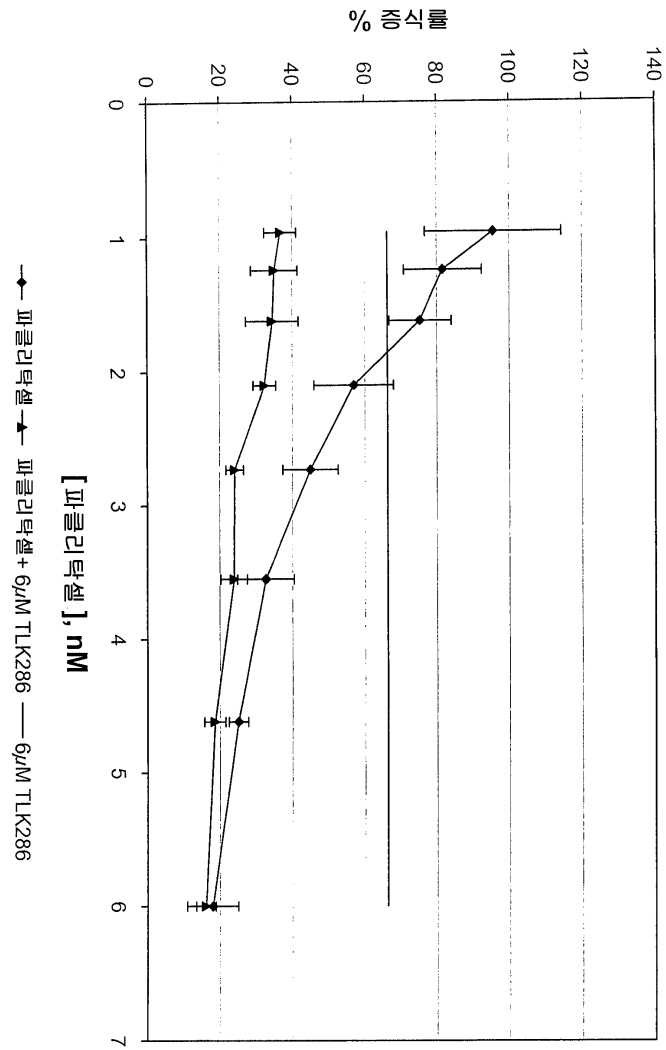
도면4



도면5

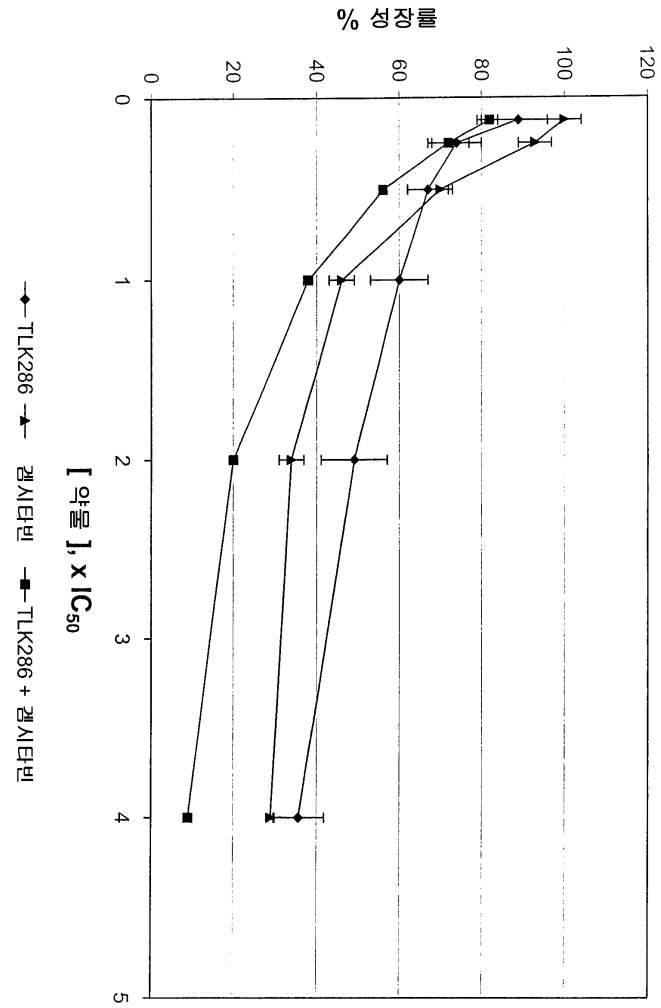


도면6

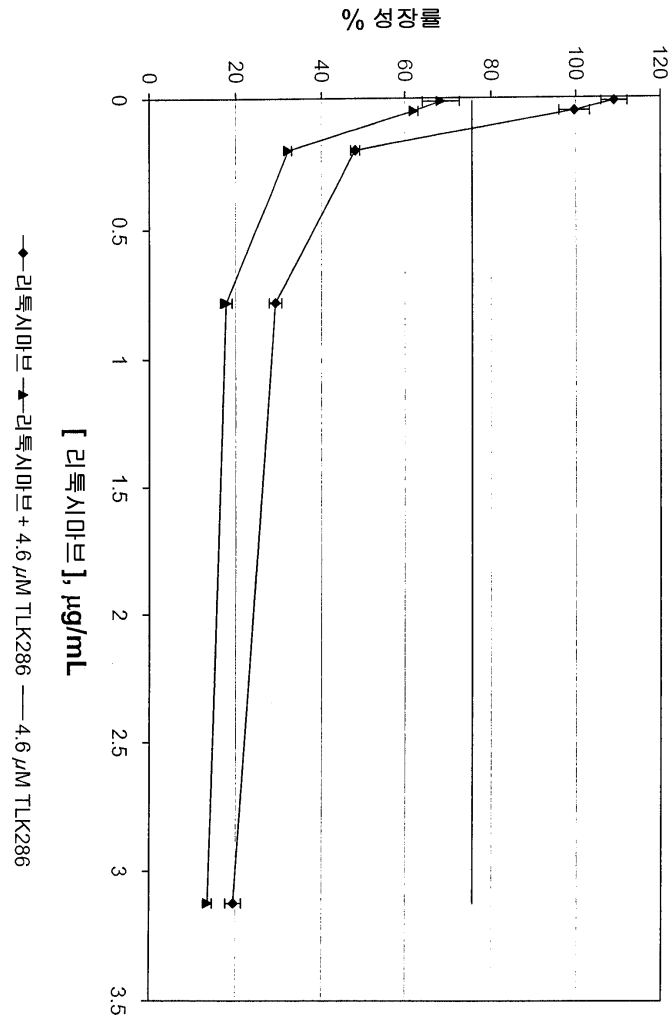




도면7



도면8



도면9

