



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0058960  
 (43) 공개일자 2016년05월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/4745* (2006.01) *A61K 31/706* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 49/00* (2006.01)  
*C07D 471/14* (2006.01) *C12Q 1/68* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 31/4745* (2013.01)  
*A61K 31/706* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7011859

(22) 출원일자(국제) 2014년10월03일  
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년05월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059140

(87) 국제공개번호 WO 2015/051302  
 국제공개일자 2015년04월09일

(30) 우선권주장  
 61/887,285 2013년10월04일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)

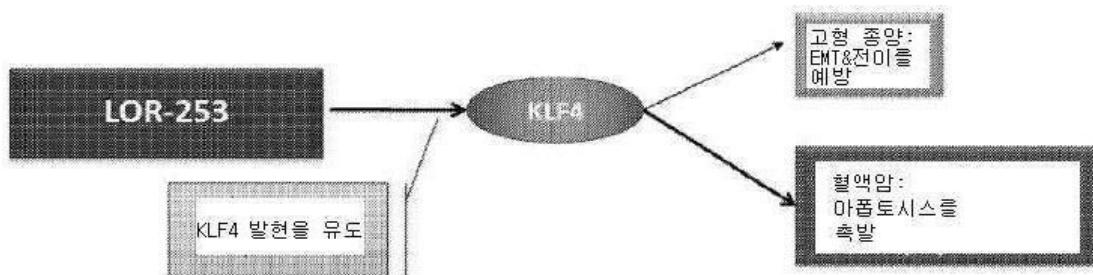
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 조성물과 방법

### (57) 요약

본 발명은 암을 치료하기 위한 조성물과 방법에 관계한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 CDX2-KLF4 신호전달 경로에서 성분을 조정하여, 골수형성이상 증후군 (MDS), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 성인 T-세포 백혈병 (ATLL), 림프종, 위암, 다발성 골수종, 또는 이들의 조합, 또는 CDX2-KLF4 신호전달 경로의 비정상적인 활성화와 연관된 질환을 치료할 수 있는 작용제의 용도에 관계한다.

### 대 표 도



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 49/0004* (2013.01)  
*C07D 471/14* (2013.01)  
*C12Q 1/6886* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)  
*C12Q 2600/106* (2013.01)  
*C12Q 2600/158* (2013.01)

---

(30) 우선권주장

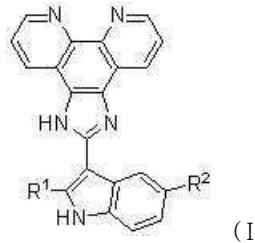
61/919,023 2013년12월20일 미국(US)  
62/017,505 2014년06월26일 미국(US)  
62/037,868 2014년08월15일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 개체에서 골수형성이상 증후군 (MDS)을 치료하는 방법으로서, 화학식 I를 갖는 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효과량을 상기 치료가 필요한 인간 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법:



여기서

$R^1$ 은 C1-C4 알킬이고; 및

$R^2$ 는 할로겐이다.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 인간 개체는 골수성 혈액 세포의 무효한 생산을 갖는 방법.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 인간 개체는 빈혈을 앓는 방법.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 인간 개체는 골수 부전에 의해 유발된 낮은 혈구수를 갖는 방법.

#### 청구항 5

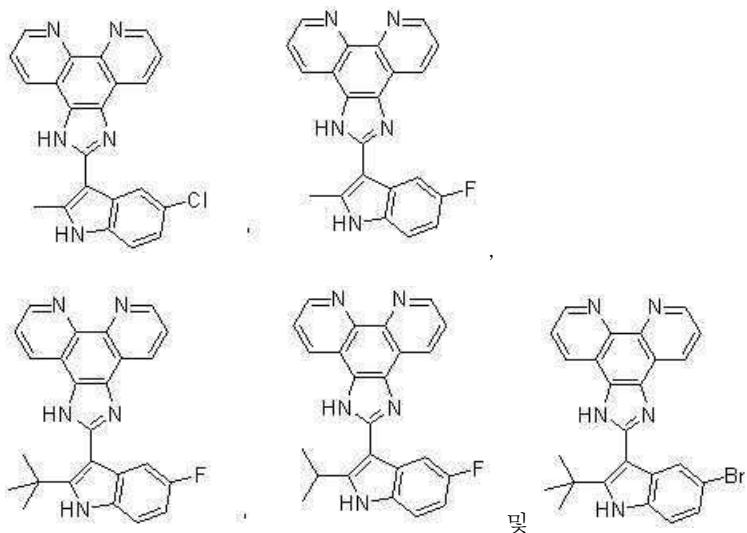
청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 은 메틸, 이소프로필, 또는 t-부틸인 방법.

#### 청구항 6

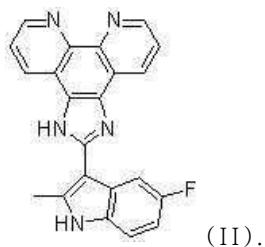
청구항 5에 있어서,

상기 화합물은 다음과 같이 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는 방법:

**청구항 7**

청구항 6에 있어서,

상기 화합물은 화학식 II를 갖는 방법:

**청구항 8**

청구항 1에 있어서,

상기 인간 개체는 MDS의 하나 또는 그 이상의 증상을 앓는 방법.

**청구항 9**

청구항 1에 있어서,

상기 MDS는 고위험 MDS인 방법.

**청구항 10**

인간 개체를 치료하는 방법으로서, 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 또는 용매화 물의 효과량을 인간 개체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 인간 개체는 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프 성 백혈병 (ALL), 성인 T-세포 백혈병 (ATLL), 림프종, 위암 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓는 방법:

**청구항 11**

청구항 10에 있어서,

상기 질환은 AML인 방법.

### 청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 인간 개체는 60 세보다 나이가 많은 방법.

### 청구항 13

청구항 11에 있어서,

상기 AML은 난치성 AML인 방법.

### 청구항 14

청구항 10에 있어서,

상기 질환은 ALL인 방법.

### 청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 ALL은 소아성 T-세포 ALL 또는 소아성 B-세포 ALL인 방법.

### 청구항 16

청구항 10에 있어서,

상기 질환은 ATLL인 방법.

### 청구항 17

청구항 10에 있어서,

상기 질환은 림프종인 방법.

### 청구항 18

청구항 17에 있어서,

상기 림프종은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 (NHL), 벼켓 림프종, 또는 B-세포 림프종인 방법.

### 청구항 19

청구항 10에 있어서,

상기 질환은 위암인 방법.

### 청구항 20

청구항 10에 있어서,

상기 질환은 다발성 골수종인 방법.

### 청구항 21

청구항 10 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 복합 요법의 일부로서 투여되는 방법.

### 청구항 22

청구항 21에 있어서,

상기 복합 요법은 방사선요법을 포함하는 방법.

### 청구항 23

청구항 21에 있어서,

상기 복합 요법은 화학요법을 포함하는 방법.

### 청구항 24

청구항 11에 있어서,

상기 화합물은 약  $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ <sup>2</sup>의 용량으로 투여되는 방법.

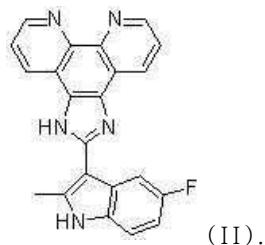
### 청구항 25

청구항 11에 있어서,

상기 화합물은 4 주 동안 주 2회 투여되는 방법.

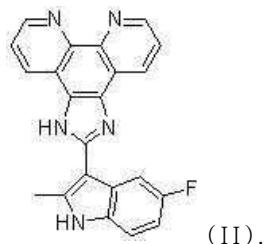
### 청구항 26

KLF4 활성의 정상보다 낮은 수준과 연관된 질환을 치료하는 방법으로서, 화학식 II의 화합물의 효과량을 상기 치료가 필요한 인간 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법:



### 청구항 27

CDX2 활성의 비정상적인 수준과 연관된 질환을 치료하는 방법으로서, 화학식 II의 화합물의 효과량을 상기 치료가 필요한 인간 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법:



## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2013년 10월 4일자 제출된 U.S. 가출원 번호 61/887,285, 2013년 12월 20일자 제출된 U.S. 가출원 번호 61/919,023, 2014년 6월 26일자 제출된 U.S. 가출원 번호 62/017,505, 그리고 2014년 8월 15일자 제출된 U.S. 가출원 번호 62/037,868에 우선권을 주장하고, 이들 모두 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 암을 치료하기 위한 조성물과 방법에 전반적으로 관계한다.

## 배경 기술

### [0005] 발명의 배경

[0006] 일부 소형 분자 화합물을 비롯한 많은 약물 또는 약물 후보가 다양한 암의 치료를 위해 개발되었다. 하지만, 많은 암에 대한 현재 치료는 암의 특정한 부분집합을 앓는 환자에서 별로 효과적이지 않거나, 또는 이런 환자에서 또는 일반적으로 독성이 너무 강하다.

[0007] 골수형성이상 증후군 (MDS)은 골수와 혈액에 영향을 주는 일군의 질환이다. MDS의 일부 유형은 경미하고 쉽게 관리되지만, 다른 유형은 심각하고 치명적이다. 골수형성이상 증후군 (MDS)은 드물게 치유된다; 대부분의 환자는 실질적으로 완전한 치료를 결코 달성하지 못한다. MDS의 현재 치료는 질환 과정의 특정 시기를 지배하는 상기 질환의 시기와 기전에 근거된다. 불량한 예후 또는 후기 단계 MDS를 앓는 환자에서 골수 이식이 이용되었다. Epstein and Slease, 1985, *Surg. Ann.* 17:125. 이러한 유형의 요법은 하지만, 침습성 시술의 개입으로 인해 공여자와 수용자 둘 모두에게 고통스럽고, 그리고 특히 동종이계 이식을 받은 수용자에게 심각하고 심지어 치명적인 합병증 및 관련된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 결과를 유발할 수 있다. 이런 이유로, GVHD의 위험은 만약 그렇지 않으면 치명적인 질환을 앓는 환자에 대한 골수 이식의 이용을 제한한다. 게다가, 대부분의 환자가 노인이고, 그리고 단지 소수의 어린 MDS 환자만 정합된 공여자를 가질 것이기 때문에, 골수 이식의 이용이 제한된다. MDS 및 이의 관련된 장애를 치료하기 위한 더욱 효과적인 방법이 여전히 요구된다.

[0008] 경미한 MDS는 시간의 추이에서 더욱 심각하게 발달할 수 있다. 이것은 또한, 빠른-발달, 심각한 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 발달할 수 있다. AML은 백혈병의 부분집합이다. 이것은 5년 후 생존율이 <20% 및 환자의 연령이 >65세이면 5%보다 적은 성인 백혈병 (혈액 암)의 가장 흔한 형태이다. AML에 대한 현재 치료는 표적화되지 않고 제한하는 부정확한 독성을 갖는 무디고 가혹한 화학요법 (가령, 시타라빈, 안트라사이클린 등)이다. 따라서, 일정한 치료에 잠재적으로 민감한 환자 및 민감하지 않은 환자를 식별하기 위한 심각한 충족되지 않은 의료 수요가 있다.

[0009] 본 발명은 이러한 수요에 부합하고, 그리고 암의 효과적인 치료를 위한 조성물과 방법을 제공한다.

## 발명의 내용

### [0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명은 암을 치료하기 위한 조성물과 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 *Caudal*-관련된 호메오복스 단백질 CDX2 - 크루펠-유사 인자 4 (KLF4) 신호전달 경로 ("CDX-KLF4 신호전달 경로")가 일군의 암의 병인에 중요하고, 그리고 CDX2-KLF4 신호전달 경로를 조정하는 능력을 갖는 활성제가 이런 암을 효과적으로 치료하는데 이용될 수 있다는 발견에 부분적으로 기초된다.

[0012] 한 양상에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 조성물은 인간 개체에서 CDX2-KLF4 신호전달 경로를 조정할 수 있는 최소한 하나의 항암 활성제를 포함한다. 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 본 발명의 항암제는 하나 또는 그 이상의 기전을 통해 행동할 수 있다. 이런 기전은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: (1) CDX2 활성의 저해; (2) KLF4 활성의 유도; (3) p21 CDK 저해제의 유도; (4) G1/S 세포 주기 정지의 유도; (5) 카스파제 3 효소의 유도; 그리고 (6) 아폽토시스의 유도. 본원에서 이용된 바와 같이, CDX2-KLF4 신호전달 경로에서 성분의 용어 "활성"은 유전자 활성, RNA 활성, 그리고 단백질 활성을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 유전체 DNA 수준, 전사 수준, 전사후 수준, 번역 수준, 번역후 수준에서 파라미터일 수 있다. 유전자 활성은 유전자 사본수, 유전자 증폭 숫자, 또는 프로모터 활성 등일 수 있다. RNA 활성은 mRNA 존재비, 합성 비율, 및/또는 안정성 등일 수 있다. 단백질 활성은 단백질 존재비, 합성 비율, 안정성, 효소적 활성, 인산화 비율, 변형, 결합 활성 등일 수 있다.

[0013] 일부 구체예에서, 활성제는 소형 분자 제약학적 화합물이다. 일부 구체예에서, 제약학적 화합물은 US 2007/0123553A1에서 설명된 2,4,5-삼중치환된 이미다졸 화합물, 또는 US 8,148,392에서 설명된 2-인돌릴 이미다조[4,5-d]페난트롤린 화합물, 또는 이들의 기능적 유도체이다. 일부 구체예에서, 제약학적 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는다:



[0014] (I),

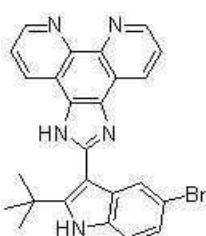
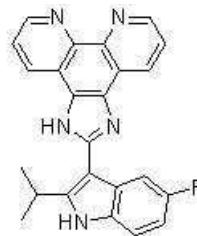
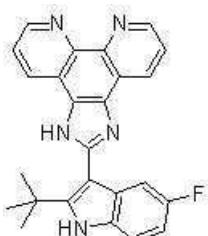
[0015] 여기서 R1은 C1-C4 알킬이고; 그리고 R2는 할로겐이다.

[0016] 일부 구체예에서, R<sup>1</sup>은 메틸, 이소프로필, 또는 t-부틸이다.

[0017] 일부 구체예에서, 제약학적 화합물은 다음과 같이 이루어진 군으로부터 선택된다:

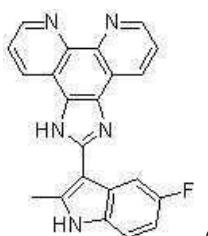


[0018]



[0019]

[0020] 일부 구체예에서, 제약학적 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는다:



[0021] (II). (별칭으로 LOR-253 또는 APTO-253)

[0022] 일부 구체예에서, 암은 인간 개체에서 CDX2 - KLF4 신호전달 경로의 비정상적인 활성과 연관된다. 일부 구체예에서, CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 성분은 대조군의 활성과 비교할 때, 비정상적인 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, 암은 백혈병/림프종이다. 일부 구체예에서, 암은 골수형성이상 증후군 (MDS)이다. 일부 구체예에서, MDS는 고위험 MDS이다. 일부 구체예에서, 암은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 일부 구체예에서, AML은 난치성 AML이다. 일부 구체예에서, AML은 노인성 AML이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 급성 림프성 백혈병 (ALL)이다. 일부 구체예에서, ALL은 소아성 ALL이다. 일부 구체예에서, 소아성 ALL은 소아성 T-세포 ALL 또는 소아성 B-세포 ALL이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 만성 골수성 백혈병 (CML)이다. 일부 구체예에서, 암은 성인 T-세포 백혈병 (ATLL)이다. 일부 구체예에서, 암은 인간 T-백혈병 바이러스 유형 1에 의해 유발된다. 일부 구체예에서, 암은 림프종, 위암, 또는 다발성 골수종이다. 일부 구체예에서, 림프종은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 (NHL), 베켓 림프종, 또는 B-세포 림프종이다. 일부 구체예에서, 암은 본원에서 설명된 임의의 암의 조합이다.

[0023] 일부 구체예에서, 인간 개체는 MDS의 하나 또는 그 이상의 증상을 갖는다. 일부 구체예에서, 치료되는 인간 개체는 혈액 세포, 예를 들면, 골수성 혈액 세포의 무효한 생산을 갖는다. 일부 구체예에서, 인간 개체는 빈혈을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간 개체는 골수 부전에 의해 유발된 낮은 혈구수를 갖는다.

[0024] 일부 구체예에서, 암은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 일부 구체예에서, AML은 난치성 AML이다. 일부 구체예에

서, AML은 노인성 AML이다. 본원에서 이용된 바와 같이, 노인성 AML 환자는 60세 초과의 연령에서 AML을 앓거나, 또는 앓을 수 있는 환자이다. 일부 구체예에서, 노인성 AML 환자는 그들의 첫 번째 재발 단계에 있다. 일부 구체예에서, AML은 노인성 AML이 아니다. 본원에서 이용된 바와 같이, 비-노인성 AML 환자는 60세에 동등하거나 또는 그 미만의 연령에서 AML을 앓거나, 또는 앓을 수 있는 환자이다. 일부 구체예에서, 비-노인성 AML 환자는 그들의 두 번째 재발 단계에 있다.

[0025] 일부 구체예에서, 암은 급성 램프성 백혈병 (ALL)이다. 일부 구체예에서, ALL은 소아 또는 아동 ALL이다. 본원에서 이용된 바와 같이, 소아 또는 아동 ALL 환자는 21세 미만의 연령에서 AML을 앓거나, 또는 앓을 수 있는 환자이다. 일부 구체예에서, ALL은 소아 또는 아동 ALL이 아니다. 본원에서 이용된 바와 같이, 비-소아성 ALL 환자는 21세에 동등하거나 또는 그 이상의 연령에서 AML을 앓거나, 또는 앓을 수 있는 환자이다.

[0026] 일부 구체예에서, 본 발명의 항암 화합물은 복합 요법의 일부로서 필요한 인간 개체에 투여된다. 일부 구체예에서, 복합 요법은 방사선요법을 포함한다. 일부 구체예에서, 복합 요법은 화학요법을 포함한다.

[0027] 일부 구체예에서, 본 발명의 항암제 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효과량이 인간 개체에 투여된다. 일부 구체예에서, 항암제의 효과량은 암 또는 암의 증상을 치료하는데 효과적이거나, 암 세포 증식을 저해하는데 효과적이거나, 또는 암 또는 암의 증상에 감수성이고 및/또는 이것이 발달할 수 있는 개체에 투여될 때 암의 장래 발생을 예방하거나 또는 이의 심각도를 감축하는데 효과적이다. 일부 구체예에서, 항암제의 투여는 암을 치료하기 위한 통계학적으로 유의한 치료 효과 또는 임상 효능을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 항암 화합물은 약 0.01 내지 약 200mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 항암 화합물은 약 0.05 내지 약 100mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 항암 화합물은 약 1.0 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물의 일일 용량은 전형적으로, 단일 또는 분할 용량에서 약 0.01 내지 약 100 mg/체중 kg 범위, 또는 약 20 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup> 범위 내에 들어간다. 일부 구체예에서, 본 발명의 항암 화합물은 하루에 1회, 2회, 3회 또는 그 이상 투여된다.

[0028] 일부 구체예에서, 치료는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회, 또는 그 이상 주기 동안 지속된다. 일부 구체예에서, 각 주기는 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 또는 그 이상 동안 지속된다. 일부 구체예에서, 두 주기 사이에 간극은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 또는 그 이상이다.

[0029] 일부 구체예에서, 항암제는 단위 약형이다.

[0030] 일부 구체예에서, 치료되는 암은 AML이고, 화합물은 LOR-253 (a. k. a. APTO-253)이고, 그리고 화합물은 약 125 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일정한 구체예에서, 화합물은 4 주 동안 주 2회 투여된다.

[0031] 본 발명은 CDX2 - KLF4 신호전달 경로의 비정상적인 활성과 연관된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 질환은 인간 개체에서 CDX2 - KLF4 신호전달 경로의 하나 또는 그 이상의 성분, 예를 들면, CDX2, KLF4, p21, 및/또는 p53의 비정상적인 활성과 연관된다. 일부 구체예에서, 질환은 KLF4 활성의 비정상적인 (가령, 정상보다 낮은) 수준과 연관된다. 일부 구체예에서, 질환은 CDX2 활성의 비정상적인 (가령, 정상보다 높은) 수준과 연관된다. 일부 구체예에서, CDX2의 비정상적인 수준은 CDX2의 유전자 변경에 기인한다.

[0032] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 치료 전, 치료 동안, 및/또는 치료 후 인간 개체에서 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 활성, 예를 들면, KLF4 활성 및/또는 CDX2 활성을 결정하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 CDX2의 유전자 변경의 존재 또는 부재를 결정하는 것을 더욱 포함한다.

[0033] 본 발명의 추가 양상과 구체예는 다음의 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 본 발명의 활성제 (가령, 화학식 I, 별칭으로 LOR-253 또는 APTO-253)가 암을 치료하는 방식의 무제한적 기전의 다이어그램이다. 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 일정한 암 유형, 예를 들면, 고형 종양에서, KLF4는 하향조절되는데, 이것은 가속된 세포 증식, 상피-배엽간 이행 (EMT) 및 전이에 필수적이다; 일정한 혈액학적 암에서: KLF4는 하향조절되는데, 이것은 백혈병유발에 필수적이다. LOR-253은 KLF4 발현을 유도하고, 이것은 차례로, 암 세포 증식, EMT 및 전이를 저해하고, 및/또는 아폽토시스를 촉발한다.

도 2는 CDX2가 일정한 암에서 기능하고 LOR-253이 이런 암을 치료하는 방식의 무제한적 기전을 보여주는 다이어그램이다. 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 조혈계의 정상적인 세포에서, CDX2 유전자는 꺼지거나 또는 상대적으로 낮은 수준에서 발현된다. AML을 비롯한 일정한 암에서, CDX2는 켜지거나 또는 증가되어, 일탈적으로 발현

된 CDX2 전사 인자를 야기한다. CDX2는 KLF4 유전자의 프로모터 영역에 결합하고 KLF4 발현을 저해하는데, 이것은 백혈병유발을 증진하는데 필수적인 단계이다. LOR-253은 KLF4 발현을 유도하고, 이것은 차례로, 암성 백혈구의 아폽토시스를 촉발한다.

도 3은 시험관내에서 다수의 암 세포주의 증식에 대한 LOR-253의 효과의 그래프적 표현이다. 다양한 암 세포주의 세포가 실시예에서 설명된 바와 같이 LOR-253과 함께 배양되었고, 그리고 LOR-253에 의한 세포 증식의 최대 저해의 50% ( $GI_{50}$ )를 위한 다양한 세포주의 세포 농도가 결정되고 본 도면에서 도시되었다.

도 4는 2가지 세포주, THP-1과 HL60에서 KLF4의 발현 수준에 대한 LOR-253의 효과의 그래프적 표현이다.

도 5는 DMSO 또는 LOR-253으로 처리된 THP1과 HL-60 AML 세포주에 대한 BD FACSCalibur 유세포분석기 검정 결과를 묘사한다 (왼쪽 패널). 도 5는 또한, LOR-253의 처리가 THP1과 HL-60 세포주에서 G1/S 세포 주기 정지를 유발한다는 것을 보여준다 (오른쪽 패널).

도 6은 DMSO, 0.5 또는 1  $\mu$ M의 LOR-253으로 처리된 THP-1 세포에 대한 BD FACSCanto 유세포분석법 획득 플롯을 묘사한다. LOR-253으로 처리된 THP-1 세포는 상승된 아넥신 V 염색을 보여주었는데, 이것은 아폽토시스의 유도를 지시하였다 (Q3: 아넥신 V+/PI-).

도 7은 DMSO 또는 LOR-253으로 처리된 THP1과 HL-60 AML 세포주에서 카스파제 3 발현 수준을 묘사한다.

도 8은 DMSO 또는 0.5  $\mu$ M LOR-253으로 처리된 THP1 세포에서 BAX와 BCL2의 발현에서 배수적 변화를 묘사한다.

도 9는 H226 이종이식편 모형 생쥐에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력을 묘사한다. 지정된 일자에서 계측된 LOR-253 HCL 또는 음성 대조로 처리된 H226\_이종이식편 생쥐의 종양 크기가 도시된다.

도 10은 1, 5, 또는 15 mg/kg의 용량에서 LOR-253에 의해 처리된 CD-1 누드 생쥐에서 약동학 (PK)을 묘사한다. LOR-253의 혈청 수준은 용량 관련된 증가를 갖는다.

도 11은 1, 5와 15 mg/kg LOR-253으로 5 연속일 동안 처리된 생쥐에서 약력학적 (PD) 반응을 묘사한다. KLF4 단백질 수준이 최종 투약 후 16 시간에 계측되었다.

도 12는 치료 전 (위쪽 패널 참조) 및 치료 후 (아래쪽 패널 참조) NSCLC (불량하게 분화된 선암종)를 앓는 환자에서 종양 수축을 묘사한다.

도 13은 KLF4 유전자 또는 유전자 산물을 침묵시키는 것이 다양한 힘 악성에서 핵심적인 역할을 수행하는 방식의 무제한적 기전을 보여주는 다이어그램이다. 가령, KLF4 유전자의 후성적 메틸화는 성인 T-세포 림프종 환자에 관계하고, KLF4 유전자 또는 단백질에서 돌연변이는 소아성 T-세포 ALL 환자에 관계하고, 상승된 마이크로 RNA-2909는 소아성 B-세포 ALL 환자에 관계하고, CDX2의 일탈적 발현은 AML, ALL과 MDS 환자에 관계하는데, 이들 모두 KLF4 활성 (발현적 활성과 기능적 활성을 포함하지만 이들에 한정되지 않음)의 침묵을 야기한다. KLF4의 침묵은 또한, 다양한 림프종에서 관찰되었다. 다이어그램의 아래쪽 부분은 침묵된 KLF4가 다양한 "세포 운명 유전자"를 통해 증가된 암 세포 증식을 유발한다는 것을 예증한다.

도 14는 KLF4 유전자 활성이 유전적 돌연변이 또는 후성적 이벤트에 의해 침묵될 수 있고, 그리고 LOR-253/APTO-253이 KLF4 발현을 유도할 수 있는 방식의 무제한적 기전을 보여주는 다이어그램이다. 이런 후성적 이벤트는 DNA 하이포메틸화 또는 탈메틸화, klf4 유전자의 상류 조절 영역에서 탈메틸효소 KDM5B의 증가된 존재를 야기할 수 있는 CDX2의 일탈적/상승된 발현, 그리고 miR-2909의 상승된 양을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. LOR-253/APTO-253은 최소한 CDX2/KDM5B 및/또는 다른 기전에 의해 유발된 유전자 침묵을 완화함으로써 KLF4 발현을 유도할 수 있다.

도 15는 Kasumi-1 이종이식편 모형 생쥐에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력을 묘사한다. 지정된 일자에서 계측된 LOR-253 HCL 또는 음성 대조로 처리된 Kasumi-1 이종이식편 생쥐의 종양 크기가 도시된다.

도 16은 LOR-253 HCL 또는 음성 대조로 처리된 Kasumi-1 종양-보유 생쥐의 지정된 일자에서 체중 치수를 묘사한다.

도 17은 HL-60 이종이식편 모형 생쥐에서 단일 작용제로서 또는 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCL의 생체내 효력을 묘사한다. 지정된 일자에서 계측된 지정된 조건으로 처리된 HL-60 이종이식편 생쥐의 종양 크기가 도시된다.

도 18 및 도 19는 각각, 도 17의 연구의 시작 (1 일자)과 종결 (19 일자) 시점에서 개별 동물의 종양 크기를 묘

사한다.

도 20은 KG-1 이종이식편 모형 생쥐에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력을 묘사한다. 지정된 일자에서 계측된 LOR-253 HCL 또는 음성 대조로 처리된 KG-1 이종이식편 생쥐의 종양 크기가 도시된다.

도 21은 THP-1 이종이식편 모형 생쥐에서 단일 작용제로서 또는 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCL의 생체내 효력을 묘사한다. 지정된 일자에서 계측된 지정된 조건으로 처리된 THP-1 이종이식편 생쥐의 종양 크기가 도시된다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

#### **정의**

[0035] [0036] 상세한 설명과 청구항에서 이용된 바와 같은 동사 "포함한다"는 및 이의 활용은 상기 단어 이후에 문항이 포함되지만, 특이적으로 언급되지 않은 문항이 배제되지 않는다는 것을 의미하는 무제한적 의미에서 이용된다.

[0037] 용어 단수 ("a" 또는 "an")는 상기 실체 중에서 하나 또는 그 이상을 지칭한다; 예로서, 단수 (a) "유전자"는 하나 또는 그 이상의 유전자 또는 최소한 하나의 유전자를 지칭한다. 따라서, 용어 단수 ("a" 또는 "an"), "하나 또는 그 이상" 및 "최소한 하나"는 본원에서 교체가능하게 이용된다. 이에 더하여, 부정 관사 "a" 또는 "a n"에 의한 "요소"에 대한 참조는 문맥이 하나의 요소 및 요소들 중에서 단지 한 가지만 있다고 명시하지 않으면, 하나 이상의 요소가 존재하는 가능성을 배제하지 않는다.

[0038] 본 발명은 단리된, 키메라, 재조합 또는 합성 폴리뉴클레오티드 서열을 제공한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드", "폴리뉴클레오티드 서열", "핵산 서열", "핵산 단편", 그리고 "단리된 핵산 단편"은 본원에서 교체가능하게 이용되고, 그리고 단일 가닥 또는 이중 가닥인 지에 상관없이 DNA, RNA, cDNA뿐만 아니라 이들의 화학적 변형을 포괄한다. 이를 용어는 뉴클레오티드 서열 등을 포괄한다. 폴리뉴클레오티드는 단일- 또는 이중 가닥이고, 합성, 비자연 또는 변경된 뉴클레오티드 염기를 임의선택적으로 내포하는 RNA 또는 DNA의 중합체일 수 있다. DNA의 중합체의 형태에서 폴리뉴클레오티드는 cDNA, 유전체 DNA, 합성 DNA의 하나 또는 그 이상의 분절, 또는 이들의 혼합물로 구성될 수 있다. 뉴클레오티드 (그들의 5' -일인산염 형태에서 통상적으로 발견됨)는 아래와 같이 1 문자 지정에 의해 지칭된다: 아데닐레이트 또는 테옥시아데닐레이트 (각각, RNA 또는 DNA의 경우)에 대한 "A", 시티딜레이트 또는 테옥시시티딜레이트에 대한 "C", 구아닐레이트 또는 테옥시구아닐레이트에 대한 "G", 우리딜레이트에 대한 "U", 테옥시티미딜레이트에 대한 "T", 퓨린 (A 또는 G)에 대한 "R", 피리미딘 (C 또는 T)에 대한 "Y", G 또는 T에 대한 "K", A 또는 C 또는 T에 대한 "H", 이노신에 대한 "I", 그리고 임의의 뉴클레오티드에 대한 "N". 일부 구체예에서, 단리된, 키메라, 재조합 또는 합성 폴리뉴클레오티드 서열은 본 발명의 유전자 마커로부터 유래된다.

[0039] 본 발명은 또한, 단백질 또는 폴리펩티드를 제공한다. 일부 구체예에서, 단백질 또는 폴리펩티드는 단리되거나, 정제되거나, 키메라, 재조합 또는 합성이다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산 중합체를 지칭한다. 중합체는 선형이거나 또는 분지될 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 그리고 비-아미노산이 끼어들 수 있다. 이를 용어는 또한, 자연적으로 또는 개입에 의해; 예를 들면, 이황화 결합 형성, 당화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예를 들면, 표지화 성분으로 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 또한, 예로서, 아미노산의 하나 또는 그 이상의 유사체 (예로서, 비자연적인 아미노산 등 포함)뿐만 아니라 당분야에서 공지된 다른 변형을 내포하는 폴리펩티드가 포함된다. 폴리펩티드는 단일 사슬 또는 연관된 사슬로서 발생할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 다양한 형태 (가령, 선천적, 융합, 당화된, 비당화된, 지질화된, 비지질화된, 인산화된, 비인산화된, 미리스토일화된, 비미리스토일화된, 단위체, 다합체, 미립자, 변성된, 기타 등등)를 취할 수 있다. 일부 구체예에서, 이를 단백질 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 본 발명의 유전자 마커로부터 유래된다.

[0040] 본원에서 이용된 1 문자 아미노산 약어는 당분야에서 그들의 표준 의미를 갖고, 그리고 본원에서 설명된 모든 웹티드 서열은 관례에 따라, N 말단 단부가 왼쪽에, 그리고 C 말단 단부가 오른쪽에 기재된다.

[0041] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분"은 CDX2, KLF4, 또는 CDX2 및/또는 KLF4의 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 조정할 수 있는 다른 유전자, 유전자 산물 (RNA 및 단백질을 포함하지만 이들에 한정되지 않음), 또는 다른 생물학적 문자, 또는 CDX2 및/또는 KLF4에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 조정될 수 있는 유전자, 유전자 산물, 또는 다른 생물학적 문자를 지칭한다. 조정은 소정의 유전자의 활성 수준을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 이런 성분은 CDX2, KLF4, KDM5B, miR-2909, p53, p21, 카스파제-3, 아

넥신 V, BAX, BCL2, BCL3, BMP, Wnt, HNF4α, Fgf, Hox, SP1, MYC, CCND1, AATF, 그리고 Scholl 등 ("The homeobox gene CDX2 is aberrantly expressed in most cases of acute myeloid leukemia and promotes leukemogenesis", *J. Clin. Invest.* 117:1037-1048 (2007).), Yoon 등 (Krüppel-like Factor 4 Mediates p53-dependent G1/S Cell Cycle Arrest in Response to DNA Damage, Vol. 278, No. 4, Issue of January 24, pp. 2101-2105, 2003), Faber 등 (CDX2-driven leukemogenesis involves KLF4 repression and deregulated PPAR γ signaling, *J Clin Invest.* doi:10.1172/JCI64745.), Rouhi 등 ("Deregulation of the CDX2-KLF4 axis in acute myeloid leukemia and colon cancer", *Oncotarget.* 2013 Feb;4(2):174-175.), Lengerke 등 ("BMP and Wnt specify hematopoietic fate by activation of the Cdx-Hox pathway", *Cell Stem Cell.* 2008 Jan 10;2(1):72-82.), Saandi 등 ("Regulation of the tumor suppressor homeogene Cdx2 by HNF4α in intestinal cancer", *Oncogene.* 2013 Aug 8;32(32):3782-8.), Malik 등 (miR-2909-mediated regulation of KLF4: a novel molecular mechanism for differentiating between B-cell and T-cell pediatric acute lymphoblastic leukemias. *Mol Cancer.* 13:175, 2014), 그리고 Rowland 등 ("KLF4, p21 and context-dependent opposing forces in cancer", *Nat Rev Cancer.* 2006 Jan;6(1):11-23)에서 기술된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않고, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. KLF4는 SP1, MYC, BCL3, CCND1, 그리고 AATF의 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 음성으로 조절하고 (또는 억제하고), 반면 p21의 활성을 양성으로 조절한다. 이에 더하여, KLF4는 일부 암 유형 (가령, Rowland et al., The KLF4 tumour suppressor is a transcriptional repressor of p53 that acts as a context-dependent oncogene. *Nat Cell Biol.* 2005. 7:1074-82에 의해 설명된 바와 같이, 유방암)에서 p53의 활성을 음성으로 조절하지만, 일부 다른 암 유형 (가령, Ghaleb 등 (Krüppel-like factor 4 exhibits antiapoptotic activity following gamma-radiation-induced DNA damage. *Oncogene.* 2007. 26:2365-73), 그리고 Schoenhals 등 (Krüppel-like factor 4 blocks tumor cell proliferation and promotes drug resistance in multiple myeloma. *Haematologica.* 2013. 98:1442-9)에 의해 설명된 바와 같이, 결장암 및 다발성 골수종)에서 p53의 활성을 양성으로 조절한다. KLF4에 의해 조절되는 유전자 중에서 다수는 "세포 운명 유전자"로서 지칭된다. KLF4에 의해 조정되는 유전자 중에서 일부에 대한 침묵된 KLF4 유전자 발현 또는 활성의 일부 가능한 효과의 예시는 도 13에서 발견될 수 있다. CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 일부 다른 성분이 KLF4의 발현을 조정할 수 있다. 이런 성분의 실례는 CDX2, KDM5B (탈메틸효소), 그리고 miRNA "miR-2909"를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이들 KLF4 조절인자가 다양한 암 유형에서 KLF4 유전자 발현 또는 활성에 영향을 줄 수 있는 방식의 일부 가능한 기전의 예시는 도 13과 도 14에서 발견될 수 있다. CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분은 암을 치료하기 위한, 특히 본 발명의 항암제, 예를 들면, LOR-253/APTO-253에 의해 암을 치료하기 위한 본원에서 설명된 방법에 따른 생물마커로서 이용될 수 있다.

[0042]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "CDX2 - KLF4 신호전달 경로를 조정한다"는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 성분이 작용제 또는 이벤트 (돌연변이 포함)에 의해 조정되는 과정을 지칭한다. 일부 구체 예에서, 이런 조정은 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 성분의 증가된, 감소된, 정상화된, 및/또는 안정된 활성을 야기한다.

[0043]

용어 저급 알킬은 ( $C_1-C_6$ )알킬을 지칭한다. 저급 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 펜틸, 3-펜틸, 헥실, ( $C_3-C_6$ )시클로알킬 (가령, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실), ( $C_3-C_6$ )시클로알킬( $C_1-C_6$ )알킬 (가령, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로부틸에틸, 2-시클로펜틸에틸, 또는 2-시클로헥실에틸), ( $C_1-C_6$ )알콕시 (가령, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 3-펜톡시, 또는 헥실옥시) ( $C_2-C_6$ )알케닐 (가령, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1,-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 또는 5-헥세닐), ( $C_2-C_6$ )알카노일 (가령, 아세틸, 프로파노일 또는 부타노일), 할로( $C_1-C_6$ )알킬 (가령, 요오도메틸, 브로모메틸, 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 또는 펜타플루오로에틸), 히드록시( $C_1-C_6$ )알킬 (가령, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 1-히드록시 부틸, 4-히드록시부틸, 1-히드록시펜틸, 5-히드록시펜틸, 1-히드록시헥실, 또는 6-히

드록시헥실), ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐 (가령, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐, 또는 헥실옥시카르보닐), ( $C_1-C_6$ )알킬티오 (가령, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 이소부틸티오, 펜틸티오, 또는 헥실티오), 및/또는 ( $C_2-C_6$ )알카노일옥시 (가령, 아세톡시, 프로파노일옥시, 부타노일옥시, 이소부타노일옥시, 펜타노일옥시, 또는 헥사노일옥시)를 포함한다.

[0044] 본원에서 설명된 화합물 또는 이의 기능 유도체가 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 소정의 화합물의 유도체, 유사체, 전구약물, 그리고 비정상적인 전구체를 포함한다.

[0045] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료 효력" 및 이의 변이체는 일반적으로, 질환과 연관된 하나 또는 그 이상의 정후 또는 증상의 경감에 의해 지시되고 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. "치료 효력"은 또한, 질환의 표준 또는 비표준 치료와 전형적으로 연관된 독성의 정후와 증상의 예방 또는 개선을 지칭할 수 있다. 치료 효력의 결정은 통상적으로 정조와 질환 특이적이고, 그리고 치료가 유익한 효과를 개체에 제공하는지를 결정하기 위한 당분야에서 공지되거나 또는 가용한 임의의 방법을 포함할 수 있다. 가령, 치료 효력의 증거는 개체의 전체 건강에서 전반적인 향상, 예를 들면, 하지만 제한 없이, 환자 삶의 질의 증강, 예측된 개체 생존율에서 증가, 우울증에서 감소, 질환으로부터 발생하는 하나 또는 그 이상의 증상의 심각도 및/또는 빈도 감소, 질환의 정도 축소, 질환의 안정화 (가령, 질환의 예방 또는 질환의 악화 지연), 질환의 진행을 자연시키거나 또는 늦춤, 질환 상태의 개선, 기타 등을 포함할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 일부 구체예에서, 치료 효력은 임상 효능이거나 또는 통계학적으로 유의하다.

[0046] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 임상적 결과를 비롯한 유익한 또는 원하는 결과를 획득하기 위한 접근법을 지칭하고, 그리고 치료되는 질환 또는 장애의 하나 또는 그 이상의 계측가능한 마커에서 심지어 최소 변화 또는 향상을 포함할 수 있다. 치료는 통상적으로, 상태, 질환, 장애, 손상 또는 피해의 최소한 하나의 증상을 감소시키는데 효과적이다. 임상적 향상의 예시적인 마커는 당업자에게 명백할 것이다. 실례는 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 질환으로부터 발생하는 하나 또는 그 이상의 증상의 심각도 및/또는 빈도 감소, 질환의 정도 축소, 질환의 안정화 (가령, 질환의 예방 또는 질환의 악화 지연), 질환의 진행을 자연시키거나 또는 늦춤, 질환 상태의 개선, 질환을 치료하는데 필요한 하나 또는 그 이상의 다른 약제의 용량 감소, 및/또는 삶의 질 증가 등.

[0047] "예방", "예방적 처치" 또는 "예방적 치료"는 하나 또는 그 이상의 증상 및/또는 그들의 근원적인 원인의 발생 또는 심각도의 예방 또는 감소, 예를 들면, 발달하는 질환 또는 장애에 감수성인 개체 (가령, 유전적 소인, 환경적 인자, 소인적 질환 또는 장애, 또는 기타 유사한 것의 결과로서 더욱 고위험에 처해 있는)에서 질환 또는 장애의 예방을 지칭한다.

[0048] 본원에서 교체가능하게 이용된 용어 "장애" 또는 "질환"은 장기 기능 및/또는 조직 기능의 성과를 차단하거나 또는 교란하고 (가령, 장기 기능장애를 유발하고) 및/또는 질환으로 고통받는 개체에 증상, 예를 들면, 불편, 기능장애, 곤란, 또는 심지어 사망을 유발하는, 신체 또는 이의 장기 및/또는 조직 중에서 한 가지의 상태에서 임의의 변경을 지칭한다.

[0049] "제약학적으로 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것인 아닌 물질인 것으로 의미된다. 다시 말하면, 상기 물질은 임의의 유의미한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 또는 이것이 내포되는 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서, 환자에 투여되는 제약학적 조성물 내로 통합될 수 있다. 용어 "제약학적으로 허용되는"이 제약학적 담체 또는 부형제를 지칭하는데 이용될 때, 담체 또는 부형제는 독물학적 시험과 제조 시험의 필요한 기준을 충족했거나 또는 미국 식품의약국에 의해 마련된 비활성 성분 가이드에 포함되는 것으로 암시된다.

[0050] 용어 "효과량"은 원하는 치료 결과를 제공하는 하나 또는 그 이상의 화합물의 양을 지칭한다. 효과량은 하나 또는 그 이상의 분량 내에 포함될 수 있다, 다시 말하면, 단일 분량 또는 복수 분량이 원하는 치료 종결점을 달성하는데 필요할 수 있다.

[0051] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료 효과량"은 임의선택적으로, 유의미한 부정적 또는 불리한 부작용을 유발하지 않으면서, 질환을 치료하거나, 또는 손상 또는 피해를 감소시키거나 또는 예방하는데 필요한 하나 또는 그 이상의 작용제의 수준 또는 양을 지칭한다.

[0052] "예방적 효과량"은 질환 또는 장애에 감수성인 및/또는 질환 또는 장애가 발달할 수 있는 개체에 투여될 때, 장

래 질환 또는 장애를 예방하거나 또는 이의 심각도를 감소시키는데 충분한 작용제의 양을 지칭한다.

[0053] 본 발명의 방법에 따라, 용어 "개체" 및 이의 변이체는 본원에서 이용된 바와 같이, 질환 또는 장애를 앓거나, 앓는 것으로 의심되거나, 또는 앓을 위험에 처해있는 임의의 개체를 포함한다. 적합한 개체 (또는 환자)는 포유동물, 예를 들면, 실험 동물 (가령, 생쥐, 쥐, 토끼, 기니 피그), 경작용 동물, 그리고 가축 또는 애완 동물 (가령, 고양이, 개)을 포함한다. 비인간 영장류 및 바람직하게는, 인간 환자가 포함된다. "위험에 처해있는" 개체는 검출가능한 질환을 앓거나 또는 앓지 않을 수도 있고, 그리고 본원에서 설명된 진단 또는 치료 방법에 앞서, 검출가능한 질환을 전시하거나 또는 전시하지 않았을 수도 있다. "위험에 처해있는"은 개체가 본원에서 설명되는, 본원에서 설명된 질환의 발달과 상관하는 계측가능한 파라미터인 하나 또는 그 이상의 이른바 위험 요인을 갖는다는 것을 표시한다. 이들 위험 요인 중에서 하나 또는 그 이상을 갖는 개체는 이들 위험 요인(들)이 없는 개체보다 본원에서 설명된 질환이 발달할 더욱 높은 확률을 갖는다. 이런 위험 요인의 한 가지 실례는 임상적으로 정상적인 표본과 비교하여 본 발명의 생물마커에서 증가 또는 감소이다.

[0054] 일정한 구체예에서, 치료의 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 활성 수준을 계측할 때, "증가된" 또는 "감소된" 양 또는 수준은 "통계학적으로 유의한" 양을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항암제, 예를 들면, LOR-253의 투여는 암을 치료하기 위한 통계학적으로 유의한 치료 효과 또는 임상 효능을 제공한다. 일부 구체예에서, 이런 통계학적으로 유의한 치료 효과 또는 임상 효능은 대조 운반제와 비교하여, 항암제에 의해 유발된 더욱 느린 암 세포 증식 또는 종양 성장을 포함한다. 이것이 우연히 일어났을 개연성이 낮으면, 결과는 전형적으로, 통계학적으로 유의한 것으로 지칭된다. 시험 또는 결과의 유의성 수준은 전통적으로, 이벤트가 우연히 발생했을 개연성이 낮다는 것을 수용하기 위해 필요한 증거의 양이다. 일정한 경우에, 통계학적 유의성을 귀무 가설이 실질적으로 참일 때 귀무 가설을 거부하는 결정 (제I형 오류, 또는 "가양성 결정"으로서 알려져 있는 결정)을 내리는 확률로서 규정될 수 있다. 이러한 결정은 종종, p-값을 이용하여 내려진다: p-값이 유의성 수준 보다 적으면, 귀무 가설은 거부된다. p-값이 더욱 적을수록, 결과는 더욱 유의미하다. 통계학적 유의성을 결정하기 위해 베이즈 인자 또한 활용될 수 있다 (가령, Goodman S., *Ann Intern Med.* 130:1005-13, 1999를 참조한다). 일부 구체예에서, "증가된" 또는 "감소된" 양 또는 수준은 미리 결정된 기준의 양, 또는 이전 또는 앞선 시점에 비하여 결정된 시점의 양의 약 1.1x, 1.2x, 1.3x, 1.4x, 1.5x, 2x, 2.5x, 3x, 3.5x, 4x, 4.5x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x, 40x, 또는 50x 정도이다.

[0055] 본 발명의 일부 구체예에 따라, 본 발명의 방법에 따라 항암제, 예를 들면, LOR-253을 투여하는 것은 통계학적으로 유의한 치료 효과를 제공한다. 한 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 미국에서 하나 또는 그 이상의 규제 당국, 예를 들면, FDA 또는 다른 국가에 의해 제공된 하나 또는 그 이상의 표준 또는 규준에 근거하여 결정된다. 다른 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 규제 당국 승인된 임상 시험 설정 및/또는 절차로부터 획득된 결과에 근거하여 결정된다.

[0056] 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 최소한 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 또는 2000명의 환자 개체군에 근거하여 결정된다. 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 무작위화 이중 맹검 임상 시험 설정으로부터 획득된 데이터에 근거하여 결정된다. 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 약 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 또는 0.01보다 적거나 또는 이와 동등한 p-값을 갖는 데이터에 근거하여 결정된다. 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%보다 크거나 또는 이와 동등한 신뢰 구간을 갖는 데이터에 근거하여 결정된다. 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 예로서, US에서 FDA에 의한, 본 발명에 의해 제공된 방법의 III 단계 임상 시험의 승인 후에 결정된다.

[0057] 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 표준 간호와 합동으로, 항암제, 예를 들면, LOR-253으로 치료된 최소한 300 또는 350명의 환자 개체군의 무작위화 이중 맹검 임상 시험에 의해 결정된다. 일부 구체예에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 최소한 300 또는 350명의 환자 개체군의 무작위화 임상 시험에 의해, 그리고 28 일 사망률, 병원내 사망률, ICU 사망률, ICU 지속 기간, ICU 없는 일자, 순차적 장기 부전 사정 점수 (SOFA), 사망의 상대적 위험도, ICU 빈도, 통풍의 지속 기간, 통풍의 빈도, 통풍 없는 일자 또는 이들의 임의의 조합 또는 패혈증 사정을 위한 임의의 다른 통상적으로 인정되는 규준을 이용하여 결정된다.

[0058] 일반적으로, 통계학적 분석은 규제 당국, 예를 들면, US에서 FDA 또는 중국 또는 임의의 다른 국가에 의해 허용되는 임의의 적절한 방법을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 통계학적 분석은 비-충화된 분석, 예로서 Kaplan-Meier, Jacobson-Truax, Gulliken-Lord-Novick, Edwards-Nunnally, Hageman-Arrindel과 계층적 선형 모형화 (HLM)로부터 로그 순위 분석, 그리고 Cox 회귀 분석을 포함한다.

[0059] 본원에서 이용된 바와 같이, 관용구 "하루에"는 작용제가 투여되는 일자에서 투여된 양을 설명한다. 관용구 "하

루에"는 양이 매일 투여된다는 것을 지시하지 않는다.

[0060] 본원에서 이용된 바와 같이, 관용구 "제약학적으로 허용되는 염(들)"은 달리 지시되지 않으면, 화합물 내에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 군의 염을 포함한다. 성질에서 염기성인 화합물은 다양한 무기와 유기 산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이런 염기성 화합물의 제약학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는데 이용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 다시 말하면, 약리학적으로 허용되는 음이온을 내포하는 염, 예를 들면, 아세트산염, 벤젠술폰산염, 벤조산염, 중탄산염, 중황산염, 비스토실레이트, 중주석산염, 봉산염, 브롬화물, 칼슘에데테이트, 캄실산염, 탄산염, 염화물, 클라불라네이트, 구연산염, 중염산염, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에틸숙시네이트, 푸마르산염, 글루셉테이트, 글루콘산염, 글루타민산염, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 브롬화수소산염, 염산염, 요오드화물, 이소티오네이트, 젖산염, 락토비오네이트, 라우린산염, 말산염, 말레인산염, 만델레이트, 메실레이트, 메틸황산염, 뮤케이트, 납실레이트, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 파모산염 (엠보네이트), 팔미트산염, 판토텐산염, 포스페이트/이인산염, 폴리갈락토로네이트, 살리실산염, 스테아르산염, 아아세트산염, 숙신산염, 탄닌산염, 주석산염, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오도드, 그리고 발레르산염 염을 형성하는 것들이다.

[0061] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "전구약물"은 달리 지시되지 않으면, 투여 이후에, 일부 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 약물을 생체내에서 방출하는 약물 전구체인 화합물을 의미한다 (가령, 생리학적 pH로 이끌려온 전구약물은 원하는 약물 형태로 전환된다).

[0062] 본원에서 이용된 바와 같이, "연속적 투약 일정"은 달리 지시되지 않으면, 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 약형이 휴지기 없이 치료 기간 동안 투여되는 투약 일정을 지칭한다. 연속적 투약 일정의 치료 기간 내내, 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 약형은 예로서, 매일, 격일로, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 기타 등등으로 투여될 수 있다. 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약형이 투여되는 일자에, 이것은 단일 분량으로, 또는 하루 종일 복수 분량으로 투여될 수 있다.

[0063] 본원에서 이용된 바와 같이, "간헐적 투약 일정"은 달리 지시되지 않으면, 치료 기간 및 휴지기를 포함하는 투약 일정을 지칭한다. 간헐적 투약 일정의 치료 기간 내내, 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 약형은 예로서, 매일, 또는 격일로, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 기타 등등으로 투여될 수 있다. 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약형이 투여되는 일자에, 이것은 단일 분량으로, 또는 하루 종일 복수 분량으로 투여될 수 있다. 휴지기 동안, 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약형은 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 휴지기는 최소한 하루, 최소한 2 일, 최소한 3 일, 최소한 4 일, 최소한 5 일, 최소한 6 일, 최소한 1 주, 최소한 1.5 주, 최소한 2 주, 최소한 3 주, 최소한 4 주, 최소한 1 개월, 최소한 2 개월, 최소한 3 개월, 최소한 4 개월, 최소한 5 개월, 최소한 반년, 최소한 1 년, 최소한 2 년, 또는 그 이상 동안 지속된다. 일부 간헐적 투약 섭생에서, 치료 기간은 전형적으로 약 1 일 내지 30 일, 예를 들면, 약 10 일 내지 30 일, 예를 들면, 약 2, 3 또는 4 주이고, 그리고 휴지기는 전형적으로 1 내지 30 일, 예를 들면, 3 내지 15 일, 예를 들면, 1 또는 2 주이다. 10 내지 30 일의 임의의 치료 기간 및 3 내지 15 일의 임의의 휴지기의 조합이 예기된다. 간헐적 투약 섭생은 주 단위 치료 기간 /주 단위 휴지기로서 표현될 수 있다. 가령, 4/1 간헐적 투약 일정은 치료 기간이 4 주이고 휴지기가 1 주인 간헐적 투약 일정을 지칭한다. 4/2 간헐적 투약 일정은 치료 기간이 4 주이고 휴지기가 2 주인 간헐적 투약 일정을 지칭한다. 유사하게, 3/1 간헐적 투약 일정은 치료 기간이 3 주이고 휴지기가 1 주인 간헐적 투약 일정을 지칭한다.

[0064] 본 발명의 항암제에 의해 치료된 인간 개체는 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 보여줄 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 완전한 반응 (CR)은 달리 지시되지 않으면, 치료 중인 환자에서 모든 계측가능한 증상과 계측 할 수 없는 증상의 소실 및 새로운 증상의 출현 없음을 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 부분적인 반응 (PR)은 달리 지시되지 않으면, 치료 중인 환자에서 최소한 하나의 계측가능한 증상과 계측 할 수 없는 증상이 유의미하게 감소되거나, 또는 새로운 증상의 출현이 없다는 것을 지칭한다.

[0065] 투약 섭생은 투약 섭생, 그리고 추가 치료적 작용제의 조화를 더욱 편의하게 수용하기 위해 당업자에 의해 조정 될 수 있는 것으로 더욱 인지되어야 하고, 다만 이런 조정은 치료적으로 허용되는 것이어야 한다.

[0066] 본원에서 이용된 바와 같이, " $C_{\max}$ "는 최고 혈장 농도를 지칭한다;  $t_{\max}$ 는 용량을 투여한 이후에  $C_{\max}$ 가 발생하는 시간을 지칭한다; AUC는 시간 제로로부터 무한대까지 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적을 지칭한다;  $t_{1/2}$ 는 혈장 소실 반감기를 지칭한다; % CV는 변이의 퍼센트 계수를 지칭한다;  $C(24 \text{ 시까지})$ 는 투약 후 24 시간에서 구유 혈장 농도를 지칭한다; 그리고 QD는 하루 1회를 지시한다.

[0067] **앞**

본 발명의 한 구체예에 따라서 치료될 수 있는 암은 따라서, 백혈병; 선암종, 그리고 편평상피 세포 암종을 비롯한 암종을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 암종은 또한, 앞서 설명된 바와 같이, "고형 종양"으로서 빈번하게 지칭되고, 그리고 본 발명에 따라 치료될 수 있는 통상적으로 발생하는 고형 종양의 실례는 항문암, 방광암, 결장암, 대장암, 십이지장암, 위(위)암, 폐(비소세포)암, 식도암, 전립선암, 직장암 및 소장암을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 따라서, 본 발명의 한 구체예는 백혈병, 방광암, 폐(비소세포)암, 전립선암 및 GI 관의 암의 군에서 선택되는 암의 치료에서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하고, 여기서 GI 관의 암은 항문암, 결장암, 대장암, 십이지장암, 위(위)암, 식도암, 직장암 및 소장암을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 이용된 바와 같이, " $C_{max}$ "는 최고 혈장 농도를 지칭한다;  $t_{max}$ 는 용량을 투여한 이후에  $C_{max}$ 가 발생하는 시간을 지칭한다; AUC는 시간 제로로부터 무한대까지 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적을 지칭한다;  $t_{1/2}$ 는 혈장 소실 반감기를 지칭한다; % CV는 변이의 퍼센트 계수를 지칭한다;  $C(24\text{ 시까지})$ 는 투약 후 24 시간에서 구유 혈장 농도를 지칭한다; 그리고 QD는 하루 1회를 지시한다.

용어 "백혈병" 또는 "백혈병"은 혈액-형성 장기의 진행성, 악성 질환을 광범위하게 지칭한다. 백혈병은 전형적으로, 혈액과 골수 내에 백혈구와 이들의 전구체의 왜곡된 증식과 발달에 의해 특징화되지만, 또한 다른 혈액 세포의 악성 질환, 예를 들면, 적백혈병을 지칭할 수 있는데, 이것은 미성숙 적혈구에 영향을 준다. 백혈병은 일반적으로, (1) 질환-급성 또는 만성의 지속 기간과 특징; (2) 세포 관련된-골수성 (골수성), 림프구양 (림프 형성) 또는 단핵구성의 유형, 그리고 (3) 혈액 내에 비정상적인 세포 - 백혈병성 또는 비백혈병성 (아백혈병성)의 숫자에서 증가 또는 비-증가의 기초에서 임상적으로 분류된다. 백혈병은 예로서, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 성인 백혈병, 소아/아동 백혈병, 림프구성 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 급성 비림프 구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 (CML), T-세포 백혈병, B-세포 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 소아 T-세포 ALL, 소아 B-세포 ALL, 비백혈병성 백혈병, 비백혈구증가성 백혈병, 호염기성 백혈병, 모세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 피부 백혈병, 태아 백혈병, 호산성 백혈병, Gross 백혈병, 텔-세포 백혈병, 혈모세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 백혈구감소성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프구양 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만 세포 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수모구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 골수모세포성 백혈병, 골수성 백혈병, 골수성 과립구성 백혈병, 골수단구성 백혈병, Naegeli 백혈병, 형질 세포 백혈병, 형질세포성 백혈병, 전골수성 백혈병, 리더 세포 백혈병, Schilling 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈병성 백혈병, 그리고 미분화 세포 백혈병을 포함한다.

용어 "암종"은 주위 조직을 침윤하고 전이를 발생시키는 경향이 있는 상피 세포로 구성된 악성의 새로운 성장물을 지칭한다. 용어 "암종"은 또한, 선암종을 포함한다. 선암종은 선(분비성) 성질을 갖는 장기를 만드는 세포에서 기원하거나 또는 속이 빈 내장에 줄지어 있는 세포, 예를 들면, 위장관 또는 기관지 상피에서 기원하는 암종이고, 그리고 폐와 전립선의 선암종을 포함한다.

본 발명의 방법은 작고, 느린 성장, 국부화 및/또는 비공격적일 수 있는 초기 신생물을 비롯한 초기 단계 암의 치료에서, 예로서 상기 질환을 치료하거나 또는 상기 암의 회귀를 유발하는 의도로 뿐만 아니라 진행된 및/또는 전이성 및/또는 공격적 신생물을 비롯한 중간 단계 암의 치료와 후기 단계 암의 치료에서, 예로서 상기 질환의 진행을 늦추거나, 전이를 감소시키거나 또는 환자의 생존을 증가시키는데 적용될 수 있다. 유사하게, 조합이 저등급 암, 중간 등급 암 및 또는 고등급 암의 치료에서 이용될 수 있다.

본 발명의 방법은 또한, 무통성 암, 국부 재발성, 원위 재발성 및/또는 난치성 암 (즉, 치료에 반응하지 않았던 암)을 비롯한 재발암, 전이성 암, 국부 진행암 및 공격적 암의 치료에서 이용될 수 있다. 따라서, "진행된" 암은 국부 진행암 및 전이성 암을 포함하고, 그리고 환자에서 명시적인 질환을 지칭하는데, 여기서 이런 명시적인 질환은 치료의 국부 양상, 예를 들면, 수술 또는 방사선요법에 의한 치유에 순응하지 않는다. 용어 "전이성 암"은 신체의 한 부위로부터 다른 신체 부위로 확산된 암을 지칭한다. 진행암은 또한, 절제불가능할 수 있다. 다시 말하면, 이들은 주위 조직으로 확산되었고 외과적으로 제거될 수 없다.

본 발명의 방법은 또한, 다제 내성 종양을 비롯한 약제 내성 암의 치료에서 이용될 수 있다. 당분야에서 공지된 바와 같이, 화학요법에 대한 암 세포의 내성은 암의 관리에서 중심 문제 중에서 한 가지이다.

당업자는 이를 범주 중에서 다수가 중첩될 수 있다는 것을 인지할 것이다, 예를 들면, 공격적 암은 전형적으로

또한 전이성이다. "공격적 암"은 본원에서 이용된 바와 같이, 급속히 성장하는 암을 지칭한다. 당업자는 일부 암, 예를 들면, 유방암 또는 전립선암의 경우에, 용어 "공격적 암"이 소정의 암에 대한 재발 시간의 스펙트럼의 대략 이전 2/3 이내에 재발한 진행암을 지칭할 것이고, 반면 다른 유형의 암의 경우에, 거의 모든 사례가 공격적인 것으로 고려되는 급속히 성장하는 암을 나타낸다는 것을 인지할 것이다. 상기 용어는 따라서, 일정한 암 유형의 하위섹션을 커버하거나 또는 모든 다른 암 유형을 포괄할 수 있다.

[0075] 일부 구체예에서, 암은 백혈병/림프종이다. 일부 구체예에서, 암은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 일부 구체예에서, 암은 림프종, 위암, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군, 또는 이들의 조합이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 KLF4 유전자의 후성적 메틸화와 연관된 T-세포 백혈병, 예를 들면, 성인 T-세포 백혈병이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 ALL, 예를 들면, 소아성 ALL이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 KLF4 유전자 또는 단백질에서 하나 또는 그 이상의 돌연변이와 연관된 소아성 T-세포 ALL이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 상승된 miRNA-2902와 연관된 소아성 B-세포 ALL이다. 일부 다른 구체예에서, 암은 AML, ALL 또는 MDS, 예를 들면, 고위험 MDS 인데, 이들 모두 정상보다 높은 CDX2 활성과 연관된다. 일부 다른 구체예에서, 암은 호지킨, 베킷, 또는 B-세포 림프종인데, 이들 모두 KLF4 유전자의 메틸화와 연관된다.

[0076] 급성 골수성 백혈병 (AML): 급성 골수성 백혈병 또는 급성 비림프구성 백혈병 (ANLL)으로서 또한 알려져 있는 상기 백혈병은 골수에서 축적하고 정상적인 혈액 세포의 생산을 간섭하는 비정상적인 백혈구의 급속한 성장에 의해 특징화되는, 혈액 세포의 골수성 라인의 암이다. AML의 증상은 정상적인 골수의 백혈병 세포로의 대체에 의해 유발되는데, 이것은 적혈구, 혈소판, 그리고 정상적인 백혈구에서 하락을 유발한다. 이들 증상은 피로, 숨 가쁨, 쉬운 타박상과 출혈, 그리고 감염의 증가된 위험을 포함한다. 여러 위험 요인 및 염색체 비정상이 확인되었지만, 특정한 원인은 분명하지 않다. 급성 백혈병으로서, AML은 급속히 진행되고, 그리고 전형적으로, 치료되지 않은 채 방치되면 수주 또는 개월 이내에 치명적이다. AML이 발달하기 위한 여러 위험 요인은 전백혈병성 혈액 질환, 예를 들면, 골수형성이상 증후군 또는 골수증식성 질환; 항암 화학요법에 노출; 방사선, 예를 들면, 높은 양의 전리 방사선 노출; 그리고 유전적 이유, 예를 들면, Taylor 등 ("The hereditary basis of human leukemia". In Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. Leukemia (6th ed.). Philadelphia: WB Saunders. p. 210. ISBN 0-7216-5381-2), Horwitz 등 ("Anticipation in familial leukemia". Am. J. Hum. Genet. 59 (5): 990-8. PMC 1914843. PMID 8900225), Crittenden ("An interpretation of familial aggregation based on multiple genetic and environmental factors". Ann. N. Y. Acad. Sci. 91 (3): 769-80), 그리고 Horwitz ("The genetics of familial leukemia". Leukemia 11 (8): 1347-59)에서 설명된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 급성 골수성 백혈병의 세계 보건 기구 (WHO) 분류는 FAB 규준보다 임상적으로 더욱 유용하고, 그리고 더욱 의미있는 예측 정보를 산출하려고 시도한다. 각 WHO 범주는 혈액병리전문의 및 종양전문의에게 관심되는 다양한 서술적 하위범주를 내포한다; 하지만, WHO 개요에서 임상적으로 유의미한 정보 중에서 대부분은 아래에 열거된 아형 중에서 한 가지로 범주화를 통해 소통된다:

## 표 1

명칭	설명	ICD-O (종양학에 대한 국제 질병 분류)
재발성 유전자 비정 상을 동반한 급성 골수성 백혈병	다음을 포함한다: <ul style="list-style-type: none"> <li>· 염색체 8과 21 사이에 전위 [t(8;21)]를 갖는 AML (ICD-O 9896/3); RUNX1/RUNX1T1</li> <li>· 염색체 16에서 전도 [inv(16)]를 갖는 AML (ICD-O 9871/3); CBFB/MYH11</li> <li>· 염색체 15와 17 사이에 전위를 갖는 APL [t(15;17)] (ICD-O 9866/3); RARA;PML</li> <li>· 염색체 9와 11에서 전위 [t(9;11)]를 갖는 AML; MLLT3-MLL</li> </ul> 이러한 범주에서 AML을 앓는 환자는 일반적으로, 다른 유형의 AML과 비교하여, 높은 관해 비율 및 더욱 우수한 예후를 갖는다.	다중
다중계통 형성 장애 를 동반한 AML	이러한 범주는 AML로 변환하는 이전 골수형성이상 증후군 (MDS) 또는 골수증식성 질환 (MPD)을 앓았던 환자를 포함한다. 이러한 범주의 AML은 노인 환자에서 수시로 발생하고, 그리고 종종, 더욱 나쁜 예후를 갖는다.	M9895/3

AML과 MDS, 요법-관련된	이러한 범주는 이전 화학요법 및/또는 방사선을 받았고 AML 또는 MDS가 차후에 발달하는 환자를 포함한다. 이들 백혈병은 특정한 염색체 비정상에 의해 특징화될 수 있고, 그리고 종종, 더욱 나쁜 예후를 갖는다.	M9920/3
달리 분류되지 않는 AML	상기 범주에 속하지 않는 AML의 아형을 포함한다.	M9861/3

[0078] French-American-British (FAB) 분류 시스템은 백혈병이 발달한 세포의 유형 및 이의 성숙 정도에 근거하여, AML을 8가지 아형, M0 내지 M7로 분할한다. 비록 WHO 분류 (상기 참조)가 더욱 유용할 수 있긴 하지만, FAB 시스템은 여전히 폭넓게 이용된다.

## 표 2

유형	명칭	세포유전학	성인 AML 환자의 백분율
M0	급성 골수모구성 백혈병, 최소한으로 분화		5%
M1	급성 골수모구성 백혈병, 성숙 없음		15%
M2	급성 골수모구성 백혈병, 과립구 성숙	t(8;21)(q22;q22), t(6;9)	25%
M3	전골수성, 또는 급성 전골수성 백혈병 (APL)	t(15;17)	10%
M4	급성 골수단핵구성 백혈병	inv(16)(p13q22), del(16q)	20%
M4eo	골수 호산구증가증과 함께 골수단구성	inv(16), t(16;16)	5%
M5	급성 단핵모구성 백혈병 (M5a) 또는 급성 단핵구성 백혈병 (M5b)	del (11q), t(9;11), t(11;19)	10%
M6	적백혈병 (M6a) 및 매우 희귀한 순수한 적혈구 백혈병 (M6b)을 비롯한 급성 적혈구 백혈병		5%
M7	급성 거핵모구성 백혈병	t(1;22)	5%

[0080] AML을 치료하기 위한 이전 방법은 Bishop J ("The treatment of adult acute myeloid leukemia". Semin Oncol 24 (1): 57-69. 1997), Weick 등 ("A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study" (PDF). Blood 88 (8): 2841-51, 1996), Bishop 등 ("A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia" Blood 87 (5): 1710-7, 1996), Huang 등 ("Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia". Blood 72 (2): 567-72, 1988), Tallman 등 ("All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia". N. Engl. J. Med. 337 (15): 1021-8, 1997), Fenaux 등 ("A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group". Blood 94 (4): 1192-200, 1999), Estey E ("Treatment of acute myelogenous leukemia". Oncology (Williston Park) 16 (3): 343-52, 355-6; discussion 357, 362, 365-6, 2002), 그리고 Cassileth 등 ("Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia". J Clin Oncol 6 (4): 583-7, 1988)에서 설명된다.

[0081] 급성 림프성 백혈병 (ALL): 급성 림프모구성 백혈병으로서 또한 알려져 있는 상기 백혈병은 골수 및 다양한 골수의 부위에서 백혈병성 림프구/림프모구 (미성숙 백혈구, 예를 들면, 초기 B-와 T-림프구 선조체)의 조절장애된 증식과 축적에 의해 특징화되는 급성 백혈병이다. ALL은 아동에서 가장 흔한 유형의 암이고, 그리고 성인에서 상대적으로 흔하지 않은 암이다. ALL이 발달하기 위한 위험 요인은 유전 질환/돌연변이 및 다양한 후성적 변형, 예를 들면, Iacobucci 등 ("Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments", Curr Hematol Malig Rep. 2012 Jun;7(2):133-43.) 및 Florean 등 ("Epigenomics of leukemia: from mechanisms to therapeutic applications". Epigenomics. 2011 Oct;3(5):581-609)에 의해 설명된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0082] 만성 골수성 백혈병 (CML): 만성 골수성 백혈병으로서 또한 알려져 있는 상기 백혈병은 다양한 혈액 세포, 주로 말초혈에서 골수 세포, 그리고 골수에서 이들의 전구체의 조절장애된/증가된 증식, 그리고 이에 따른, 혈액 내에 이들의 축적에 의해 특징화되는 만성 백혈병이다. 이것은 서양에서 성인에서 만성 림프성 백혈병 (CLL)보다

덜 빈번하고, 그리고 CML 개시의 중앙 연령이 50-60 세이다. CML이 발달하기 위한 위험 요인은 또한, 유전 질환/돌연변이 및 다양한 후성적 변형, 예를 들면, Floreat 등에 의해 설명된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 질환 코스는 삼상인데, 만성 단계 (CP) 질환으로서 또한 알려져 있는 초기 단계로 시작한다. 이후, 백혈병 줄기 세포는 추가 유전자 결함을 획득할 수 있다.

[0083] 성인 T-세포 백혈병 (ATLL): 성인 T-세포 림프종으로서 또한 알려져 있는 상기 백혈병은 Qayyum 등 ("Adult T-cell leukemia/lymphoma". Arch Pathol Lab Med. 2014 Feb;138(2):282-6)에 의해 검토된 바와 같이, 레트로바이러스 인간 T-백혈병 바이러스 유형 1 (HTLV-1)에 의해 유발되는 성숙 CD4+ T 세포의 흔하지 않은 림프세포증식성 질환이다. 현재, 전 세계적으로 약 20 백만 사람들이 HTLV-1 보균자인데, 대부분의 감염된 개체는 풍토병 지역, 예를 들면, 일본 남부, 아프리카, 카리브해 연안, 그리고 라틴 아메리카에서 거주한다. 평생 바이러스 보균 상태 및 긴 잠복 (20-40 년)은 HTLV-1 감염 후에 통상적이고, 이런 이유로 이러한 유형의 백혈병/림프종은 거의 배타적으로 성인에서 발견되고 아동에서는 극히 드물다. HTLV-1-양성 환자에서 ATLL로 진행의 생애 위험은 여성의 경우 2.1% 및 남성의 경우 6.6%이다. 평균 개시 연령은 60 세 (20-80 세 범위)이다. 암도적인 다수의 ATLL 사례는 삶의 초년 동안 감염된 환자에서 발생하는데, 이것은 아마도, 이러한 연령 군에서 덜 효율적인 면역 반응 때문이다. 이에 더하여, 연장된 감염은 누적되는 차후 돌연변이, 그리고 궁극적으로 악성 전환의 기회를 증가시킬 수 있다. 바이러스 전파의 주요 통로는 모유 영양, 혈액 노출, 그리고 비보호 성관계이다. 2008년에 조혈과 림프구양 조직의 종양의 세계 보건 기구 분류는 ATLL을 Shimoyama 분류에 따라 4가지 상이한 변이체로 하위분류하였다: 급성 (60%), 림프종성 (20%), 만성 (15%), 그리고 무증상 (5%). 각 변이체에 대한 절대적으로 필요한 특질은 없고, 그리고 중복이 목격된다. 급성 변이체는 비정형 림프구와 호산구증가증을 동반한 현저한 백혈구증가증으로서 현성한다. 증상은 골용해성 병변, 신장 기능장애와 신경정신병적 교란, 상승된 젖산 탈수소효소 수준, 중추 신경 고리-증강 병변, 그리고 이차성 호흡성 합병증과 함께 또는 이들 없이, 고칼슘혈증을 포함한다. 림프종성 변이체는 급성-개시 아형과 닮은 공격적인 진행된 질환이고, 그리고 백혈병이 없는 현저한 림프절병증이 이러한 변이체의 두드러진 특질이다. 만성 변이체는 전형적으로, 피부 발진, 절대적 림프구증가증을 동반한 백혈구증가증, 경미한 림프절병증, 그리고 고칼슘혈증을 나타낸다. 무증상 변이체는 무증후성이고, 그리고 비록 피부와 폐 침범이 종종 발생하긴 하지만, 연관된 고칼슘혈증 또는 장기비대 없이, 5%보다 적은 순환하는 비정형성 림프구양 세포와 함께 정상적인 백혈구 수치에 의해 특징화된다. 무증상 변이체로부터 급성 변이체로의 진행이 일어날 수 있다.

[0084] 림프종: 림프종은 면역계의 일부를 형성하고 신체를 감염 및 질환으로부터 보호하는데 도움을 주는 백혈구인 B 또는 T 림프구가 정상 세포보다 빨리 분열하거나 또는 그들이 그려해야 하는 것보다 오래 생존할 때 발생하는 혈액 암의 한 유형이다. 전형적으로, 림프종은 림프구양 세포의 고형 종양으로서 존재한다. 2001년에 공개되고 2008년에 개신된 현재 WHO 분류는 림프종의 최신 분류이고, 그리고 "개정된 유럽-아메리카 림프종 분류" (REAL) 내에 마련된 기초에 근거된다:

[0085] A. 성숙 B-세포 신생물:

[0086] ● 만성 림프성 백혈병/작은 림프성 림프종

[0087] ● B-세포 전립프구성 백혈병

[0088] ● 림프구형질세포 림프종 (가령, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증)

[0089] ● 비장 변연대 림프종

[0090] ● 형질 세포 신생물:

[0091] ○ 형질 세포 골수종

[0092] ○ 형질세포종

[0093] ○ 단일클론 면역글로불린 침적 질환

[0094] ○ 중쇄병

[0095] ● 외부 결절성 변연대 B 세포 림프종, 또한 MALT 림프종으로 불림

[0096] ● 결절성 변연대 B 세포 림프종 (NMZL)

[0097] ● 소포 림프종

- [0098] ● 외투 세포 림프종
- [0099] ● 미만성 큰 B 세포 림프종
- [0100] ● 종격 (흉선) 큰 B 세포 림프종
- [0101] ● 혈관내 큰 B 세포 림프종
- [0102] ● 원발성 삼출액 림프종
- [0103] ● 베킷 림프종/백혈병
- [0104] B. 성숙 T 세포와 자연 킬러 (NK) 세포 신생물
- [0105] ● T 세포 전립프구성 백혈병
- [0106] ● T 세포 큰 과립성 림프구성 백혈병
- [0107] ● 공격적 NK 세포 백혈병
- [0108] ● 성인 T 세포 백혈병/림프종
- [0109] ● 외부 결절성 NK/T 세포 림프종, 코 유형
- [0110] ● 장병증형 T 세포 림프종
- [0111] ● 간비장 T 세포 림프종
- [0112] ● 분아형 NK 세포 림프종
- [0113] ● 균상식육종 / 세자리 증후군
- [0114] ● 원발성 피부 CD30-양성 T 세포 림프세포증식성 질환
- [0115] ○ 원발성 피부 역형성 큰 세포 림프종
- [0116] ○ 림프종모양 구진증
- [0117] ● 혈관면역아세포성 T 세포 림프종
- [0118] ● 말초 T 세포 림프종, 특정되지 않음
- [0119] ● 역형성 큰 세포 림프종
- [0120] C. 호지킨 림프종
- [0121] ● 고전적 호지킨 림프종:
- [0122] ○ 결절 경화
- [0123] ○ 혼합된 세포충실성
- [0124] ○ 림프구-풍부
- [0125] ○ 림프구 고갈되거나 또는 고갈되지 않음
- [0126] ● 소결절성 림프구-우세한 호지킨 림프종
- [0127] D. 면역결핍-연관된 림프세포증식성 질환
- [0128] ● 원발성 면역질환과 연관됨
- [0129] ● 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)와 연관됨
- [0130] ● 이식후
- [0131] ● 메토트렉사트 요법과 연관됨
- [0132] ● 원발성 중추신경계 림프종이 면역손상된 환자, 특히 AIDS를 앓는 환자에서 수시로 발생하지만, 면역적격 개체에서도 일어날 수 있다. 이것은 특히, AIDS를 앓는 환자에서 불량한 예후를 갖는다. 치료는 코르티코스테로이드

드, 방사선요법, 그리고 종종 메토트렉사트로 화학요법으로 구성될 수 있다.

[0133] 상대적 발생, 조직병리학, 면역표현형, 전반적인 t-년 생존을 갖는 림프종의 아형이 아래에 제시된다 (*Robbins basic pathology* (8th ed.). Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2007. pp. Table 12-8.):

표 3

림프종 유형	상대적 발생 [13]	조직병리학 [13]	면역표현형	전체 5-년 생존	다른 논평
<b>전구체 T-세포 백혈병/림프종</b>	아동기에서 림프종의 40%.	불규칙한 핵 윤곽, 농축 염색질, 작은 핵소체 및 과립이 없는 부족한 세포 질을 갖는 <u>림프모고</u> .	<u>TdT</u> , <u>CD2</u> , <u>CD7</u>		이것은 종종, <u>흉선</u> 의 침범 때문에, 종격 질량으로서 존재한다. 이것은 <u>NOTCH1</u> 돌연변이와 고도로 연관된다. 사춘기 남성에서 가장 흔함.
<b>소포 림프종</b>	성인에서 림프종의 40%	큰 활성화된 세포 ( <u>중심모세포</u> )와 혼합된 작은 "개열된" 세포 ( <u>중심세포</u> ). 통상적으로 소결절성 ("모낭성") 성장 패턴	<u>CD10</u> , 표면 Ig	72-77%	나이든 성인에서 발생한다. 통상적으로 림프절, 골수와 비장을 침범한다. <u>Bcl-2</u> 를 과다 발현하는 <u>t(14;18)</u> 전위와 연관됨. <u>무통성</u>
<b>미만성 큰 B 세포 림프종</b>	성인에서 림프종의 40 내지 50%	가변적. 대부분은 큰 종자 중심의 B 세포와 유사하다. 미만성 성장 패턴.	<u>CD10</u> 과 표면 Ig의 가변적 발현	60%	모든 연령에서 발생하지만, 나이든 성인에서 가장 흔히 발생한다. 림프절 외부에서 종종 발생한다. 공격적.
<b>외투 세포 림프종</b>	성인에서 림프종의 3 내지 4%	미만성 패턴에서 성장하는 작은 내지 중간 크기의 림프구	<u>CD5</u>	50% 내지 70%	성인 남성에서 주로 발생한다. 통상적으로 림프절, 골수, 비장과 GI 관을 침범한다. 사이클린 D1을 과다발현하는 <u>t(11;14)</u> 전위와 연관됨. 중간 정도로 공격적.
<b>B-세포 만성 림프성 백혈병/림프종</b>	성인에서 림프종의 3 내지 4%	가변적 숫자의 큰 활성화된 세포와 혼합된 작은 안정 림프구. 림프절은 미만성으로 <u>없어진다</u>	<u>CD5</u> , 표면 면역 글로불린	50%	나이든 성인에서 발생한다. 통상적으로 림프절, 골수와 비장을 침범한다. 대부분의 환자는 말초혈 침범을 갖는다. <u>무통성</u>
<b>MALT 림프종</b>	성인에서 림프종의 ~5%	가변적 세포 크기와 분화. 40%는 <u>형질 세포</u> 분화를 보여준다. 상피에 B 세포의 <u>귀소</u> 는 림프상피성 병변을 창출한다.	<u>CD5</u> , <u>CD10</u> , 표면 Ig		림프절 외부에서 빈번하게 발생한다. 매우 <u>무통성</u> . 국부 절제에 의해 치유될 수 있다.
<b>버켓 림프종</b>	미국에서 림프종의 < 1%	여러 핵소체를 갖는 중간 크기의 원형 림프구양 세포. 산재된 <u>아프토시스</u> 와 함께 미만성 확산에 의한 <u>별이 총총한 하늘 모습</u> .	<u>CD10</u> , 표면 Ig	50%	아프리카에서 풍토병성, 다른 곳에서 산발성. 면역손상된 개체와 아동에서 더욱 흔함. 종종 내장 침범. 고도로 공격적.
<b>균상식육종</b>	가장 흔한 피부 림프구 양 악성	표피를 종종 침윤하여, Pautrier 미세동양을 창출하는 구불구불한 핵을 갖는 통상적으로 작은 림프구양 세포.	<u>CD4</u>	75%	국부화된 또는 더욱 전신적인 피부 증상. 일반적으로 <u>무통성</u> . 더욱 공격적 변이체, <u>세자리병</u> 에서, 피부 <u>홍반</u> 및 말초혈 침범이 존재한다.

<u>말초 T-세포 림프종-달리-특정되지 않음</u>	가장 흔한 T 세포 림프종	가변적. 통상적으로, 불규칙한 핵 윤곽을 갖는 작은 내지 큰 림프구양 세포가 뒤섞인다.	CD3		아마도, 여러 희귀한 종양 유형으로 구성된다. 이것은 종종 과종 성이고, 그리고 일반적으로 공격적이다.
<u>호지킨 림프종의 결절 경화 형태</u>	호지킨 림프 종의 가장 흔한 유형	리드 슈테른베르크 세포 변이체와 염증. 콜라겐으로 구성되는 통상적으로 광범위한 경화성띠.	CD15, CD30		어린 성인에서 가장 흔함. 이것은 종종, 종격 또는 경부 림프절에서 발생한다.
<u>호지킨 림프종의 혼합된-세포종 실성 악형</u>	호지킨 림프 종의 두 번째로 가장 흔한 형태	많은 고전적인 리드 슈테른베르크 세포와 염증	CD15, CD30		남성에서 가장 흔함. 결절 경화 형태보다 진행된 시기에서 진단될 개연성이 더욱 높다. 웹스타인 바르 바이러스가 사례 중에서 70%에 관련된다.

[0135]

위암: 별칭으로 위암, 이것은 위의 임의의 부분으로부터 발생하는 암을 지칭한다. 위암은 종종, 이의 초기 단계에서 무중후성 (뚜렷한 증상을 발생시키지 않음)이거나 또는 단지 비특이적 증상 (위암뿐만 아니라 다른 관련된 또는 관련 없는 장애에 특정하지 않은 증상)만을 유발할 수 있다. 이것은 위경 검사, 상부 GI 계열, 또는 전산화 단층촬영술 또는 CT 주사에 의해 진단될 수 있다. 이것은 이전에, 수술, 화학요법, 그리고 방사선에 의해 치료된다.

[0136]

대장암: 별칭으로 결장암, 직장암, 장암 또는 대장 선암종은 결장 또는 직장 (대장의 일부)에서, 또는 충수에서 통제되지 않은 세포 성장으로부터 암이다. 75-95% 이상의 결장암이 유전적 위험이 거의 또는 전혀 없는 사람들에서 발생한다. 다른 위험 요인은 나이든 연령, 남성, 지방의 높은 섭취, 알코올 또는 적색 고기, 비만, 흡연 및 물리적 운동의 결여를 포함한다. 사례의 대략 10%가 불충분한 활동에 연결된다. 알코올에 대한 위험은 하루에 한 잔 이상일 때 증가하는 것으로 보인다. 대장암은 가장 빈번하게는, 신호전달 활성을 인위적으로 증가시키는 Wnt 신호전달 경로에서 돌연변이의 결과로서, 위장관의 결장 또는 직장에 줄지어 있는 상피 세포로부터 기원하는 질환이다. 돌연변이는 유전될 수 있거나 또는 획득되고, 그리고 십중팔구, 창자움 줄기 세포에서 발생한다. 대장암에 관련되는 Wnt 신호전달 경로에서 유전자는 APC,  $\beta$ -카테닌, AXIN1, AXIN2, TCF7L2, 또는 NKD1을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. Wnt-APC-베타-카테닌 신호전달 경로에서 결함을 뛰어넘어, 세포가 암성이 되기 위해서는 다른 돌연변이가 발생해야 한다. TP53 유전자에 의해 생산되는 p53 단백질은 세포 분열을 정상적으로 모니터링하고 세포가 Wnt 경로 결함을 갖고 있으면 이를 사멸시킨다. 궁극적으로, 세포주는 TP53 유전자에서 돌연변이를 획득하고, 그리고 선종으로부터 조직을 침습성 암종으로 변환한다. 대장암에서 통상적으로 불활성화되는 다른 아폽토시스성 단백질은 TGF- $\beta$  와 DCC이다. 대장암에서 과다발현되는 다른 종양유전자는 단백질 KRAS, RAF, 그리고 PI3K를 인코딩하는 유전자를 포함하는데, 이들은 성장 인자에 대한 응답으로 세포가 분열하도록 정상적으로 자극하고, 세포 증식의 과다활성화를 유발하는 돌연변이를 획득할 수 있다. 상기 유전자에 대해 설명된 종양원성과 비활성화 돌연변이에 더하여, 비-과돌연변이된 표본은 또한, 돌연변이된 CTNNB1, FAM123B, SOX9, ATM, 그리고 ARID1A를 내포한다. 상이한 세트의 유전자 이벤트를 통해 진행하면서, 과돌연변이된 종양은 ACVR2A, TGFBR2, MSH3, MSH6, SLC9A9, TCF7L2, 그리고 BRAF의 돌연변이된 형태를 전시한다. 양쪽 종양 유형을 교차하여 이들 유전자 사이에 공통된 테마는 WNT와 TGF- $\beta$  신호전달 경로에서 그들의 침범인데, 이것은 차례로, 대장암에서 중심 플레이어인 MYC의 증가된 활성을 유발한다.

[0137]

다발성 골수종: 별칭으로 형질 세포 골수종 또는 칼러병은 항체를 생산하는 것을 정상적으로 책임지는 백혈구의 한 유형인 형질 세포의 암이다. 이것은 증후성 골수종, 무증후성 골수종 및 MGUS (결정되지 않은 유의성의 단일 클론 감마글로불린병증)이다. 골수종은 혈액 검사 (혈청 단백질 전기영동, 혈청 유리 카파/람다 경쇄 검정), 골수 검사, 소변 단백질 전기영동, 그리고 통상적으로 침범된 뼈의 X선으로 진단된다. 이것은 이전에, 스테로이드, 화학요법, 프로테아제 저해제, 면역조정성 약물 (IMiDs), 예를 들면, 탈리도미드 또는 레날리도미드, 그리고 줄기 세포 이식조직에 의해 치료된다.

[0138]

골수형성이상 증후군 (MDS): 골수형성이상 증후군 ("MDS")은 조혈 줄기 세포 장애의 다양한 군을 지칭하고, 이들은 혈액 세포의 골수성 부류의 무효한 생산 (또는 형성 장애)을 갖는 혈액학적 (혈액-관련된) 질병이다. MDS는 손상된 형태와 성숙 (골수발생이상)을 갖는 세포 골수, 말초혈 혈구감소증, 그리고 무효한 혈액 세포 생산으

로부터 발생하는 급성 백혈병으로의 진행의 가변적 위험에 의해 특징화된다. *The Merck Manual* 953 (17<sup>th</sup> ed. 1999) 및 List et al., 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424. "낮은 위험 MDS"로서 지칭되는 MDS의 일부 유형은 천천히 진행하고 경등도 내지 중등도 빈혈, 또는 다른 유형의 세포에 감소를 유발할 수 있다. MDS의 일부 다른 유형은 "고위험 MDS"로 불리고 심각한 문제를 유발할 수 있다. 고위험 MDS를 앓는 환자에서, 모세포로 불리는 미성숙 세포는 골수 내에 세포의 5 퍼센트 이상을 구성하고, 그리고 정상적인 적혈구, 백혈구와 혈소판으로 발달하지 못하고, 이들 세포/혈소판에서 더욱 심각한 결핍을 종종 유발한다. MDS 환자가 20 퍼센트보다 많은 모세포를 발달시키면, 이들은 삼계열 형성 장애를 동반한 AML (AML-TLD)을 앓는 것으로 재분류된다.

[0139]

초기 조혈 줄기 세포 손상은 원인, 예를 들면, 하지만 제한 없이, 세포독성 화학요법, 방사선, 바이러스, 화학적 노출, 그리고 유전적 소인으로부터 유발될 수 있다. 물론 돌연변이가 골수를 지배하고, 건강한 줄기 세포를 억제한다. MDS의 초기 단계에서, 혈구감소증의 주요 원인은 증가된 예정된 세포 사멸 (아폽토시스)이다. 질환이 진행하고 백혈병으로 전환함에 따라서, 유전자 돌연변이가 드물게 발생하고, 그리고 백혈병 세포의 증식이 건강한 골수를 압도한다. 질환 코스가 다른데, 일부 사례는 무통성 질환으로서 행동하고, 그리고 다른 사례는 백혈병의 급성 형태로 전환하는 매우 짧은 임상적 코스에서 공격적으로 행동한다. MDS를 앓는 환자는 심각한 빈혈이 발달할 수 있고, 그리고 수혈을 필요로 한다. 일부 경우에, 상기 질환은 더욱 악화되고, 그리고 환자는 진행성 골수 부전에 의해 유발된 혈구감소증 (낮은 혈구수)이 발달한다.

[0140]

1976년에 공개되고 1982년에 개정된 French-American-British 분류에 따라, 사례는 5가지 범주로 분류되었다:

표 4

ICD-O	명칭	설명
M9980/3	난치성 빈혈 (RA)	골수 내에 5%보다 적은 원시 혈액 세포 (골수모세포) 및 적혈구 전구체에서 일차적으로 목격된 병리학적 비정상에 의해 특징화됨
M9982/3	환상 철적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 (RARS)	또한, 골수 내에 5%보다 적은 골수모세포에 의해 특징화되지만, 골수 내에서 "환상 철적혈모구"로 불리는 비정상적인 철-포식된 세포인 15% 또는 그 이상 적혈구 전구체의 존재에 의해 식별됨
M9983/3	파잉 모구를 갖는 난치성 빈혈 (RAEB)	골수 내에 5-20% 골수모세포에 의해 특징화됨
M9984/3	형질전환되는 파잉 모구를 갖는 난치성 빈혈 (RAEB-T)	골수 내에 21-30% 골수모세포에 의해 특징화됨 (>30% 모구는 급성 골수성 백혈병으로서 규정된다)
M9945/3	만성 골수성 백혈병 또는 CML과 혼동되지 않는 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML)	골수 내에 20%보다 적은 골수모세포 및 말초혈 내에 순환하는 $1^{*}10^9/L$ 보다 많은 단핵구 (백혈구의 한 유형)에 의해 특징화됨.

[0142]

세계 보건 기구 (WHO)는 이러한 분류를 변형하여, 여러 새로운 질환 범주를 도입하고 다른 것들을 제거하였다. 가장 최근에, WHO는 유전자 조사 결과에 더욱 기초되는 새로운 분류 규약 (2008)을 전시하였다:

표 5

이전 시스템	새로운 시스템
난치성 빈혈 (RA)	단계별 형성 장애 (난치성 빈혈, 난치성 호중구감소증, 그리고 난치성 혈소판감소증)을 동반한 난치성 혈구감소증
환상 철적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 (RARS)	환상 철적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 (RARS) 환상 철적혈모구 - 혈소판증가증을 동반한 난치성 빈혈 (RARS-t) (일시적인 실체), 이것은 본질적으로 골수형성이 상/골수증식성 장애이고, 그리고 통상적으로, JAK2 돌연변이 (야누스 키나아제)를 갖는다 - 새로운 WHO 분류 2008
	다계별 형성 장애를 동반한 난치성 혈구감소증 (RCMD)은 다계별 형성 장애 및 환상 철적혈모구 (RCMD-RS)를 동반한 부분집합 난치성 혈구감소증을 포함한다. RCMD는 적혈구 (다시 말하면, 중요한 백혈구 전구체 및 혈소판 전구체 (거대핵 세포) 형성 장애에 한정되지 않는 병리학적 변화를 갖는 환자를 포함한다.
파잉 모구를 갖는 난치성 빈혈 (RAEB)	파잉 모구 I과 II를 갖는 난치성 빈혈. RAEB는 *RAEB-I (5-9% 모구) 및 RAEB-I보다 더욱 불량한 예후를 갖는 RAEB-II (10-19%) 모구로 나누어졌다. 아우어 막대가 급성 골수성 백혈병과 식별하기 어려울 수 있는 RAEB-II에서 목격될 수 있다.

형질전환되는 과잉 모구를 갖는 난치 성 빈혈 (RAEB-T)	RAEB-T의 범주는 제거되었다; 이런 환자는 현재, 급성 백혈병을 앓는 것으로 고려된다. 정상적인 또는 높은 혈소판 수치 및 골수 세포에서 염색체 5의 긴 팔의 고립된 결실을 갖는 나이든 여성에서 전형적으로 목격되는 5q- 증후군이 분류에 추가되었다.
만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML)	CMML은 골수형성이상 증후군으로부터 제거되고, 그리고 골수형성이상-골수증식 성 증후군의 새로운 범주에 넣어졌다.
5q- 증후군	
	분류할 수 없는 척수형성이상증 (섬유증 등을 동반한 거대핵세포 형성 장애의 사례에서 목격됨)
	아동기의 난치성 혈구감소증 (아동기에서 형성 장애) - 새로운 WHO 분류 2008

[0144] MDS의 징후와 증상은 만성 피로, 숨가쁨, 냉각된 감각, 때때로 흉통과 함께 빈혈 (낮은 적혈구 수치 또는 환원 혈색소); 감염에 대한 증가된 감수성과 함께 쇠약 또는 피곤함, 더욱 창백한 피부, 쉬운 타박상 또는 출혈, 점상 출혈, 열병, 호중구감소증 (낮은 호중구 수치); 출혈과 반상출혈 (타박상)뿐만 아니라 자반병을 유발하는 피하 출혈 또는 점상 출혈에 증가된 감수성과 함께 혈소판감소증 (낮은 혈소판 수치); 비장비대 또는 드물게 간비대; 세포에서 비정상적인 과립, 비정상적인 핵 모양과 크기; 및/또는 염색체 전위 및 비정상적인 염색체 숫자를 비롯한 염색체 비정상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0145] 남성 또는 백인, 60 세 이상, 화학요법 또는 방사선 요법으로 과거 치료, 담배 연기, 살충제 및 용매, 예를 들면, 벤젠을 비롯한 일정한 화학물질에 노출, 그리고 중금속, 예를 들면, 수은 또는 납에 노출을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 많은 인자가 MDS의 위험을 증가시킬 수 있다.

[0146] MDS에 대한 이전 치료 방법은 골수 이식, 수용자에서 혈액 세포 발달을 자극하는 조혈 성장 인자 또는 사이토킨, 예를 들면, 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF), 그리고 과립구 집락 자극 인자 (G-CSF)의 이용을 포함한다 (Metcalfe, 1985, Science 229:16; Dexter, 1987, J. Cell Sci. 88:1; Golde and Gasson, 1988, Scientific American, July: 62; Tabbara and Robinson, 1991, Anti-Cancer Res. 11:81; Ogawa, 1989, Environ. Health Persp. 80:199; 그리고 Dexter, 1989, Br. Med. Bull. 45:337.). 유감스럽게도, 뼈 이식은 공여자와 수용자에게 고통스럽고, 그리고 조혈 성장 인자는 많은 임상적 세팅에서 효과적인 것으로 증명되지 않았다. 다른 방법은 5-아자시티딘, 데시타빈, 레날리도미드, 면역억제, 백혈병 요법, 그리고 조사 접근법을 포함한다.

[0147] 일부 구체예에서, 암의 조직구조는 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후 결정된다. 임의의 적절한 시험이 암의 조직구조를 결정하는데 이용될 수 있다. 이런 시험과 검사는 식도와 아마도 입을 통한 식품의 후진 (역류)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 식도암의 통상적인 징후와 증상, 식사에 관련되지 않은 흉통, 고체 또는 액체의 삼키기 어려움, 속쓰림, 토혈, 천소리, 만성 기침, 딸꾹질, 폐렴, 뼈 통증, 식도 내로 출혈, 그리고 체중 감소, 병력과 신체 검사, 영상 검사, 흉부 X선, 전산화 단층촬영술 (CT) 주사, 자기 공명 영상법 (MRI) 주사, 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 주사, 뼈 스캔, 객담 세포학, 바늘 생검, 기관지경술, 기관지내 초음파, 내시경 식도 초음파, 종격내시경술과 종격절개술, 흉강천자, 흉강경검사, 면역조직화학, 분자 검사, 혈액 검사, 바륨 연하, 내시경 초음파, 위내시경 (EGD)과 생검, 또는 이들로부터 유래된 임의의 적절한 방법을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

#### CDX2 - KLF4 신호전달 경로

[0149] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "CDX2 - KLF4 신호전달 경로"는 CDX2 및/또는 KLF4를 통해, 또는 본원에서 설명된 바와 같이 CDX2 또는 KLF4의 발현 또는 활성에 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 줌으로써, 하나 또는 그 이상의 세포 기능을 제어하기 위해 함께 작동하는 일군의 생물학적 분자를 지칭한다. 때때로, CDX2 및/또는 KLF4의 발현 수준 및/또는 활성은 "CDX2 - KLF4 축"으로서 또한 지칭된다.

[0150] CDX2, 별칭으로 Caudal 유형 호메오복스 2, CDX3, Caudal 유형 호메오복스 전사 인자 2, Caudal-유형 호메오복스 단백질 2, 또는 호메오복스 단백질 CDX-2는 caudal-관련된 호메오복스 전사 인자 유전자군의 구성원이다. 인코딩된 단백질은 세포 성장과 분화에 관련된 장-특이적 유전자의 주요 조절인자이다. 이러한 단백질은 또한, 장관의 초기 배아 발달에서 일정한 역할을 수행한다. 이러한 유전자의 일탈적 발현은 장관 염증 및 종양발생과 연관된다. CDX2와 연관된 질환은 위축성 위염 및 인환 세포 선암종을 포함하고, 그리고 이의 관련된 슈퍼-경로 중에는 골다공증에 관련된 유전자의 조절에서 VDR의 전사 역할 및 Rho GTP가수분해효소에 의한 액틴 세포골격의 세포골격 재형성 조절이 포함된다. 이러한 유전자에 관련된 GO 주제는 전사 조절 영역 서열-특이적 DNA 결합과 서열-특이적 DNA 결합 전사 인자 활성을 포함한다. 이러한 유전자의 중요한 파라로그는 CDX1이다. 이것은 장관

상피에서 발현된 복수 유전자의 전사 조절에 관련되고, 그리고 초기 분화로부터 소장과 대장 둘 모두의 장관 상피 내층의 유지까지 기능의 광범위한 범위에서 중요하다. 인간 CDX2의 DNA와 단백질 서열은 이미 보고되었고, GenBank 번호 NC\_000013.10, NC\_018924.2, NT\_024524.14, NP\_001256.3, ENSP00000370408, 그리고 Uniprot 번호 Q99626을 참조하는데, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 이런 서열은 당업자에게 공지된 방식에 의해 CDX2 활성의 수준의 검출과 분석을 위한 절차를 설계하는데 활용될 수 있다. CDX2는 급성 골수성 백혈병의 대부분의 사례에서 일탈적으로 발현되고 백혈병유발을 증진하는데 (Scholl et al., The Journal of Clinical Investigation, 17(4): 1037-1048), mRNA 사본수가 약 30개 사본 내지 약 89,000개 사본 사이에서 변한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 관용구 "CDX2 유전자가 켜진다" 또는 "CDX2 활성이 온 (on)이다"는 인간 개체에서 CDX2의 mRNA 사본이 최소한 약 30개 사본이라는 것을 지칭한다. 만약 그렇지 않으면, CDX2 유전자는 꺼져 있는 것으로 고려된다.

[0151]

크루펠-유사 인자 4 (KLF4), 별칭으로 Gut, EZF, GKLF, 상피 아연 평거 단백질 EZF, Gut-농축된 크루펠-유사 인자, 내피 크루펠-유사 아연 평거 단백질, 또는 크루펠-유사 인자 4는 백혈병, 피부 편평상피 세포 암종, 그리고 가족성 샘종 풀립증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 질환과 연관된다. 이러한 유전자의 중요한 파라로그는 KLF1이다. KLF4는 활성체 및 억제인자 둘 모두로서 행동할 수 있다. 이것은 5'-CACCC-3' 코어 서열, 예를 들면, 이의 자체 유전자의 프로모터 영역에 결합한다. 이것은 배아 발달 동안 핵심 전사 인자의 발현을 조절하고, 그리고 배아 줄기 세포를 유지하고 이들의 분화를 예방하는데 중요한 역할을 한다. 이것은 피부의 장벽 기능을 확립하기 위해, 그리고 안구 표면의 산후 성숙과 유지를 위해 필요하다. 이것은 또한, 상피 세포의 분화에 관련되고, 그리고 또한, 골격과 신장 발달에서 기능할 수 있다. 이것은 p53/TP53 전사의 하향조절, 그리고 p21의 유도에 더욱 기여한다. 인간 KLF4의 DNA와 단백질 서열은 이미 보고되었고, GenBank 번호 NC\_000009.11, NT\_008470.19, NC\_018920.2, 그리고 Uniprot 번호 O43474를 참조하는데, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 이런 서열은 당업자에게 공지된 방식에 의해 KLF4 활성의 수준의 검출과 분석을 위한 절차를 설계하는데 활용될 수 있다.

[0152]

p21, 별칭으로 사이클린-의존성 키나아제 저해제 1A, Cip1, CDJN1, CIP1, WAF1, CAP20, MDA-6, SDI1, CDK-상호작용 단백질 1, CDK-상호작용 단백질 1, 사이클린-의존성 키나아제 저해제 1, DNA 합성 저해제, 흑색종 분화 연관된 단백질, p21CIP, 암생형 P53-활성화된 단편, mDA6, 또는 PCI1은 강력한 사이클린-의존성 키나아제 저해제를 인코딩한다. 인코딩된 단백질은 사이클린-CDK2 또는 -CDK4 복합체에 결합하고 이의 활성을 저해하고, 그리고 따라서, G1에서 세포 주기 진행의 조절인자로서 기능한다. 이러한 유전자의 발현은 종양 억제인자 단백질 p53에 의해 염격하게 제어되는데, 이를 통해 이러한 단백질은 다양한 스트레스 자극에 대한 응답으로 p53-의존성 세포 주기 G1 시기 정지를 매개한다. 이러한 단백질은 DNA 중합효소 보조 인자인 중식 세포 핵 항원 (PCNA)과 상호작용할 수 있고, 그리고 S 시기 DNA 복제와 DNA 피해 수복에서 조절 역할을 수행한다. 이러한 단백질은 CASP3-유사 스파제 (spase)에 의해 특이적으로 개열되는 것으로 보고되었고, 이것은 따라서, CDK2의 극적인 활성화를 야기하고, 그리고 카스파제 활성화 이후에 아폽토시스의 이행에서 중요할 수 있다. 복수의 대안으로 스플라이싱된 변이체가 이러한 유전자에 대해 밝혀졌다. 인간 p21의 DNA와 단백질 서열은 이미 보고되었고, GenBank 번호 NC\_000006.11, NT\_007592.15, NC\_018917.2 및 Uniprot 번호 P38936을 참조하는데, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 이런 서열은 당업자에게 공지된 방식에 의해 p21 활성의 수준의 검출과 분석을 위한 절차를 설계하는데 활용될 수 있다.

[0153]

CDX2 - KLF4 신호전달 경로의 일부 다른 성분은 H3K4 탈메틸효소 Jarid1b (KDM5B, 별칭으로 Plu-1 또는 Rbp2-h1), 마이크로RNA miR-2909, 종양 억제인자 p53 (별칭으로 TP53 또는 종양 단백질 (EC : 2.7.1.37)), 시스테인-아스파르트산 프로테아제 카스파제-3, 아넥신 V, B-세포 CLL/림프종 2 (BCL2), B-세포 CLL/림프종 3 (BCL3), BCL2-연관된 X 단백질 (BAX), 뼈 형성 단백질 (BMPs), Wnt (별칭으로 뮤린 int-1), 간세포 핵 인자 4  $\alpha$  (HNF4  $\alpha$ ), 섬유모세포 성장 인자 (Fgf), 호메오복스 (Hox), 전사 인자 SP1, 전사 인자 MYC, 사이클린 D1 (CCND1, 별칭으로 PRAD1), 그리고 아폽토시스-길항 전사 인자 (AATF)이다.

[0154]

본 발명의 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 성분의 활성을 조정할 수 있다. 일부 구체예에서, 활성제는 소형 분자이다. 일부 구체예에서, 활성제는 폴리펩티드, 예를 들면, 항체이다. 일부 구체예에서, 활성제는 폴리뉴클레오티드, 예를 들면, siRNA이다.

[0155]

일부 구체예에서, 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 유전자 사본수를 조정한다. 일부 구체예에서, 활성제는 치료 전 유전자 사본수와 비교할 때, 유전자 사본수를 0.5X, 1.0X, 1.5X, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X, 100X, 1000X, 10000X 또는 그 이상 증가 또는 감소시킬 수 있다.

- [0156] 일부 구체예에서, 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 mRNA 존재비를 조정한다. 일부 구체예에서, 활성제는 치료 전 mRNA 존재비와 비교할 때, mRNA 존재비를 0.5X, 1.0X, 1.5X, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X, 100X, 1000X, 10000X 또는 그 이상 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- [0157] 일부 구체예에서, 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 단백질 수준을 조정한다. 일부 구체예에서, 활성제는 치료 전 단백질 수준과 비교할 때, 단백질 수준을 0.5X, 1.0X, 1.5X, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X, 100X, 1000X, 10000X 또는 그 이상 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- [0158] 일부 구체예에서, 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 mRNA 및/또는 단백질 안정성을 조정한다. 일부 구체예에서, 활성제는 치료 전 안정성과 비교할 때, 안정성을 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- [0159] 일부 구체예에서, 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 효소적 활성을 조정한다. 일부 구체예에서, 활성제는 치료 전 안정성과 비교할 때, 효소적 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- [0160] CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 활성은 당업자에게 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, 생물학적 표본은 개체로부터 채취되고 분석된다. 일부 구체예에서, 생물학적 표본은 이후, CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 활성, 예를 들면, 유전자 증폭 숫자, RNA, mRNA, cDNA, cRNA, 단백질 등에 대해 검정된다.
- [0161] 일부 구체예에서, 생물학적 표본으로부터 mRNA가 활성의 수준을 결정하는데 직접적으로 이용된다. 일부 구체예에서, 수준은 혼성화에 의해 결정된다. 일부 구체예에서, RNA는 당분야에서 공지된 방법을 이용하여 cDNA (상보성 DNA) 사본으로 전환된다. 일부 특정 구체예에서, cDNA는 형광 라벨 또는 다른 검출가능한 라벨로 표지화된다. cDNA는 이후, 관심되는 복수의 프로브를 내포하는 기질에 혼성화된다. 관심되는 프로브는 전형적으로 염격한 혼성화 조건 하에, 유전자 서명의 최소한 하나의 DNA 서열에 혼성화한다. 일정한 구체예에서, 복수의 프로브가 혼성화 조건 하에, 유전자 생물마커로부터 유래된 서열에 혼성화할 수 있다. 일부 구체예에서, 이들 조건은 65°C에서 6xSSC (0.9 M NaCl, 0.09 M 구연산나트륨, pH 7.4)를 이용하는 것을 포함한다. 프로브는 핵산을 포함할 수 있다. 용어 "핵산"은 공지된 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 중추 잔기 또는 연쇄를 포괄하는데, 이들은 합성, 자연발생, 그리고 비자연발생이고, 참조 핵산과 유사한 결합 성질을 갖고, 그리고 참조 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 물질대사된다. 이런 유사체의 실례는 제한 없이, 포스포로티오에이트, 포스포라미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 펩티드-핵산 (PNAs)을 포함한다. 검출하기 위한 방법은 RT-PCR, 노던 블롯 분석, 유전자 발현 분석, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 칩 분석, 혼성화 기술 (FISH 포함), 발현 비드칩 어레이 및 크로마토그래피뿐만 아니라 당분야에서 공지된 임의의 다른 기술을 포함할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. DNA를 검출하기 위한 방법은 PCR, 실시간 PCR, 디지털 PCR, 혼성화 (FISH 포함), 마이크로어레이 분석, SNP 검출 검정, SNP 유전자형분석 검정 및 크로마토그래피뿐만 아니라 당분야에서 공지된 임의의 다른 기술을 포함할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0162] 일부 구체예에서, 단백질 발현 수준이 활성의 수준을 결정하는데 이용된다. CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 단백질 발현 수준은 당업자에게 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 결정될 수 있다. 단백질 검출, 정량화와 비교의 임의의 적절한 방법, 예를 들면, Tschesche (*Methods in Protein Biochemistry*, ISBN Walter de Gruyter, 2011, ISBN 3110252368, 9783110252361), Goluch 등 (*Chip-based detection of protein cancer markers*, ProQuest, 2007, ISBN 0549463453, 9780549463450), Speicher (*Proteome Analysis: Interpreting the Genome*, Elsevier, 2004, ISBN 0080515304, 9780080515304), Albala 등 (*Protein Arrays, Biochips and Proteomics*, CRC Press, 2003, ISBN 0203911121, 9780203911129), Walker (*The Protein Protocols Handbook*, Springer, 2002, ISBN 0896039404, 9780896039407), Fung (*Protein Arrays: Methods and Protocols*, Springer, 2004, ISBN 1592597599, 9781592597598), 그리고 Bienvenut (*Acceleration and Improvement of Protein Identification by Mass Spectrometry*, Springer, 2005, ISBN 1402033184, 9781402033186)에서 설명된 것들이 이용될 수 있고, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 일부 구체예에서, 생물마커의 단백질 발현 수준은 면역조직화학 (IHC), 웨스턴 블롯, 단백질 면역염색, 단백질 면역침전, 면역전기이동, 면역블로팅, BCA 검정, 분광광도법, 질량 분광분석법 또는 효소 검정, 또는 이들의 조합에 의해 검출되고 계측된다. 생물마커 수준의 검출, 정량과 비교에 관련된 추가 방법에 대해, 가령 *Current Protocols in Molecular Biology*, Ed. Ausubel, Frederick M. (2010); *Current Protocols in Protein Science* Last, Ed. Coligan, John E., et al. (2010); *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, Ed. Egli, Martin (2010); *Current Protocols in Bioinformatics*, Ed. Baxevanis, Andreas D. (2010); 그리고 *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Third Edition, Sambrook, Joseph (2001)를 참조하고, 이를 모두, 전체적으로 본원에 참조로서 편입된

다.

[0163] 일부 구체예에서, CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 항체가 활성제로서 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, KLF4 및/또는 p21을 음성으로 제어하는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분, 또는 KLF4 및/또는 p21에 의해 음성으로 제어되는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 항체가 활성제로서 이용될 수 있다. 가령, CDX2의 항체가 본 발명의 암을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0164] 일부 구체예에서, CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 항체가 성분의 단백질 수준을 검출하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 검출을 위한 키트가 이용된다. 이런 항체와 키트는 EMD Millipore, OriGene Custom Assay Services, R&D Systems for biochemical assays, GenScript Custom Assay Services, Enzo Life Sciences for kits & assays, Cloud-Clone Corp. ELISAs, 또는 Cloud-Clone Corp. CLIsAs로부터 가용하다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항체"는 단일클론 항체, 다중클론 항체, 그리고 키메라 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 항체는 재조합 공급원으로부터 유래되고 및/또는 유전자도입 동물에서 생산될 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항체 단편"은 Fab, Fab', F(ab')2, scFv, dsFv, ds-scFv, 이합체, 미니바디, 디아바디, 그리고 이들의 다합체 및 생물특정 항체 단편을 포함하는 것으로 의도된다. 항체는 전통적인 기술을 이용하여 단편화될 수 있다. 가령, F(ab')2 단편은 항체를 펩신으로 처리함으로써 산출될 수 있다. 결과의 F(ab')2 단편은 Fab' 단편을 생산하기 위해 이황화 다리를 환원시키도록 처리될 수 있다. 파파인 소화는 Fab 단편의 형성을 야기할 수 있다. Fab, Fab'와 F(ab')2, scFv, dsFv, ds-scFv, 이합체, 미니바디, 디아바디, 생물특정 항체 단편 및 다른 단편은 또한, 재조합 기술에 의해 합성될 수 있다.

[0165] 본 발명에 따라 수행된 면역검정은 균질한 검정 또는 이질성 검정일 수 있다. 균질한 검정에서 면역학적 반응은 통상적으로, 특이적 항체, 표지화된 피분석물, 그리고 관심되는 표본을 수반한다. 라벨로부터 발생하는 신호는 표지화된 피분석물에 항체의 결합 시에, 직접적으로 또는 간접적으로 변형된다. 면역학적 반응 및 이의 정도의 검출 둘 모두 균질한 용액에서 수행될 수 있다. 이용될 수 있는 면역화학성 라벨은 유리 라디칼, 방사성동위원소, 형광 염료, 효소, 박테리오파지, 또는 보조효소를 포함한다.

[0166] 이질성 검정 접근법에서, 시약은 통상적으로 표본, 항체, 그리고 검출가능한 신호를 생산하기 위한 수단이다. 표본은 앞서 설명된 바와 같이 이용될 수 있다. 항체는 지지체, 예를 들면, 비드 (가령, 단백질 A와 단백질 G 아가로오스 비드), 평판 또는 슬라이드 위에 고정될 수 있고, 그리고 액체상에서 항원을 내포하는 것으로 의심되는 검체와 접촉된다. 지지체는 이후, 액체상으로부터 분리되고, 그리고 지지체 상 또는 액체상 중에서 어느 하나가 이런 신호를 생산하기 위한 수단을 이용하여, 검출가능한 신호에 대해 조사된다. 신호는 표본 내에 피분석물의 존재에 관련된다. 검출가능한 신호를 생산하기 위한 수단은 방사성 라벨, 형광 라벨, 또는 효소 라벨의 이용을 포함한다. 가령, 검출되는 항원이 두 번째 결합 부위를 내포하면, 상기 부위에 결합하는 항체는 검출가능한 기에 접합되고 분리 단계 전 액체상 반응 용액에 첨가될 수 있다. 고체 지지체 상에서 검출가능한 기의 존재는 검사 표본에서 항원의 존재를 지시한다. 적합한 면역검정의 실례는 올리고뉴클레오티드, 면역블롯팅, 면역침전, 면역형광 방법, 화학발광 방법, 전자화학발광 (ECL) 또는 효소-연결된 면역검정을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0167] 당업자는 본원에서 개시된 방법을 실행하는데 유용할 수 있는 다양한 특정한 면역검정 형식 및 이들의 변이에 익숙할 것이다. 전반적으로 E. Maggio, Enzyme-Immunoassay, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.)를 참조하고; 또한, U.S. 특허 번호 4,727,022, U.S. 특허 번호 4,659,678, U.S. 특허 번호 4,376,110, U.S. 특허 번호 4,275,149, U.S. 특허 번호 4,233,402, U.S. 특허 번호 4,230,767을 참조하고, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0168] 항체는 공지된 기술, 예를 들면, 수동 결합에 따라서, 진단적 검정에 적합한 고체 지지체 (가령, 비드, 예를 들면, 단백질 A 또는 단백질 G 아가로오스, 마이크로스피어, 평판, 슬라이드 또는 라텍스 또는 폴리스티렌과 같은 물질로부터 형성된 웰)에 접합될 수 있다. 항체는 본원에서 설명된 바와 같이, 공지된 기술에 따라서, 검출가능한 라벨 또는 기, 예를 들면, 방사성표지 (가령, 35S, 125I, 131I), 효소 라벨 (가령, 양고추냉이 과산화효소, 알칼리 인산분해효소), 그리고 형광 라벨 (가령, 플루오레세인, Alexa, 녹색 형광 단백질, 로다민)에 유사하게 접합될 수 있다.

[0169] 항체는 또한, 단백질, 폴리펩티드, 돌연변이, 그리고 다형성의 번역후 변형, 예를 들면, 티로신 인산화, 트레오닌 인산화, 세린 인산화, 당화 (가령, O-GlcNAc)를 검출하는데 유용할 수 있다. 이런 항체는 관심되는 단백질 또는 단백질들에서 인산화된 아미노산을 특이적으로 검출하고, 그리고 본원에서 설명된 면역블롯팅, 면역형광, 그리고 ELISA 검정에서 이용될 수 있다. 이들 항체는 당업자에게 널리 공지되고, 그리고 상업적으로 가용하다.

번역후 변형은 또한, 반사체 매트릭스-보조된 레이저 탈착 이온화-비행 시간 질량 분광분석법 (MALDI-TOF) (Wirth, U. et al. (2002) Proteomics 2(10): 1445-51)에서 준안정 이온을 이용하여 결정될 수 있다.

[0170] 일부 구체예에서, 검출 시약이 최소한 하나의 검출 부위를 형성하기 위해, 고체 매트릭스, 예를 들면, 다공성 스트립 위에 고정될 수 있다. 일부 구체예에서, 생물마커의 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드에 혼성화하는 복수의 검출 작용제를 내포하는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 어레이 또는 마이크로어레이가 활용된다. 대안으로, 기질 어레이는 U.S. 특히 번호 5,744,305에서 설명된 바와 같이, 예로서, 고체 기질, 예를 들면, "칩" 상에 있을 수 있다. 대안으로, 기질 어레이는 용액 어레이일 수 있다.

[0171] CDX2-KLF4 신호전달 경로에서 성분을 검출하기 위한 조성물과 방법에 대한 무제한적 실례는 U.S. 특히 번호 4762706, 5081230, 5300631, 5443956, 7695926, 7785817, 7479376, 7364868, 그리고 U.S. 특히 공개 번호 20050196793, 20110281277, 20120251509, 20050186642, 20140011279, 20110171221, 20040235073, 20130011411 및 20130034862에서 설명되고, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

#### 항암 조성물

[0173] 본 발명에서 활용될 수 있는 항암 조성물은 최소한 하나의 활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성제는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로의 활성을 조정할 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "조정한다"는 조성물이 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 활성을 증가시키거나, 감소시키거나, 제거하거나, 증강하거나, 지연시키거나, 감축하거나, 또는 차단할 수 있다는 것을 지칭한다. 일부 구체예에서, 화합물은 인간 개체에서 CDX2 활성을 감소시키고, 및/또는 KLF4 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 상류 또는 하류 성분의 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 KLF4에 의해 양성으로 조절되는 하나 또는 그 이상의 하류 성분 (가령, p21)의 활성을 증가시키거나, 또는 KLF4에 의해 음성으로 조절되는 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 하류 성분 (가령, SP1)의 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 CDX2에 의해 양성으로 조절되는 하나 또는 그 이상의 하류 성분의 활성을 감소시키거나, 또는 CDX2에 의해 음성으로 조절되는 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 하류 성분의 활성을 증가시킬 수 있다.

[0174] 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 본 발명의 항암제는 하나 또는 그 이상의 기전을 통해 행동할 수 있다. 이런 기전은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: (1) CDX2 활성의 저해; (2) KLF4 활성의 유도; (3) p21 CDK 저해제의 유도; (4) G1/S 세포 주기 정지의 유도; (5) 카스파제 3 효소의 유도; 그리고 (6) 아폽토시스의 유도.

[0175] 활성제는 화학적 화합물 또는 조성물, 생물학적 분자, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구체예에서, 활성제는 소형 분자이다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "소형 분자"는 500 MW보다 적은 분자량을 갖는 분자를 지칭하고, 여기서 약물은 비-펩ти딜 또는 웨프티드 작용제이다. 일부 구체예에서, 활성제는 항체이다. 일부 구체예에서, 활성제는 항체이다. 일부 구체예에서, 활성제는 폴리뉴클레오티드, 예를 들면, siRNA이다.

[0176] 일부 구체예에서, 활성제는 예로서, DNA, RNA, 단백질 수준, 또는 이들의 조합에서 CDX2의 활성을 저해하거나 또는 감소시킬 수 있는 하나 또는 그 이상의 실체를 내포한다.

[0177] 일부 구체예에서, 활성제는 KLF4를 음성으로 조절하거나, 또는 KLF4에 의해 음성으로 조절되는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 성분의 활성을 감소시키거나, 저해하거나 또는 지연시킬 수 있는 하나 또는 그 이상의 항체를 내포한다. 일부 구체예에서, 성분은 CDX2, p53, p21, 카스파제-3, 아넥신 V, BAX, BCL2, BCL3, BMP, Wnt, HNF4  $\alpha$ , Fgf, Hox, SP1, MYC, CCND1, 또는 AATF일 수 있다. 일부 구체예에서, 활성제는 항체이다. 일부 구체예에서, 활성제는 siRNA이다. 가령, 항-CDX2 작용제는 항-CDX2 항체이다. 본 발명에 따라서, 항-CDX2 항체는 하나 또는 그 이상의 항-CDX2 CDR을 최소한 포함한다.

[0178] 가령, 안티센스 RNA, 리보자임, dsRNAi, RNA 간섭 (RNAi) 기술이 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 하나 또는 그 이상의 성분의 RNA 전사체를 표적으로 하기 위해 본 발명에서 이용될 수 있다. 안티센스 RNA 기술은 세포 내에 특정 mRNA에서 발견된 서열에 상보적이거나, 또는 안티센스인 RNA 분자 (또는 RNA 유도체)를 세포에서 발현시키거나, 또는 세포 내로 도입하는 것을 수반한다. mRNA와 연관됨으로써, 안티센스 RNA는 인코딩된 유전자 산물의 번역을 저해할 수 있다. 가령, 항-CDX2 작용제는 작은 간섭 RNA 분자, 예를 들면, Wang 등 ("siRNA targeting of Cdx2 inhibits growth of human gastric cancer MGC-803 cells", *World J Gastroenterol*. Apr 28, 2012; 18(16): 1903-1914.)에 의해 개시된 것들일 수 있다.

[0179] RNA 간섭 (RNAi)은 침묵된 유전자에 서열에서 상동한 이중 가닥 RNA (dsRNA)에 의해 시작된, 동물과 식물에서 서열-특이적, 전사후 유전자 침묵 또는 전사 유전자 침묵의 과정이다. RNAi 기술은 예로서, Elshabir, et al.,

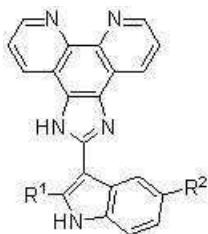
Methods Enzymol. 26:199 (2002); McManus & Sharp, Nature Rev. Genetics 3:737 (2002); PCT 출원 WO 01/75164; Martinez et al., Cell 110:563 (2002); Elbashir et al., 상기; Lagos-Quintana et al., Curr. Biol. 12:735 (2002); Tuschl et al., Nature Biotechnol. 20:446 (2002); Tuschl, Chembiochem. 2:239 (2001); Harborth et al., J. Cell Sci. 114:4557 (2001); et al., EMBO J. 20:6877 (2001); Lagos-Quintana et al., Science 294:8538 (2001); Hutvagner et al., loc cit, 834; Elbashir et al., Nature 411:494 (2001)에서 논의된다.

[0180] 용어 "dsRNA" 또는 "dsRNA 분자" 또는 "이중 가닥 RNA 작동체 분자"는 이중 가닥 입체형태인 최소한 약 19개 또는 그 이상 뉴클레오티드의 영역을 내포하는 최소한 부분적으로 이중 가닥 리보핵산 분자를 지칭한다. 이중 가닥 RNA 작동체 분자는 2개의 별개의 RNA 가닥으로부터 형성된 이중나선 이중 가닥 RNA이거나, 또는 최소한 부분적으로 이중 가닥 헤어핀 입체형태를 취할 수 있는 자기 상보성의 영역을 갖는 단일 RNA 가닥 (즉, 헤어핀 dsRNA 또는 줄기-루프 dsRNA)일 수 있다. 다양한 구체예에서, dsRNA는 완전하게 리보뉴클레오티드로 구성되거나 또는 리보뉴클레오티드와 데옥시뉴클레오티드의 혼합물, 예를 들면, RNA/DNA 하이브리드로 구성된다. dsRNA는 분자의 한 분절에서 뉴클레오티드가 분자의 다른 분절에서 뉴클레오티드와 염기 짹짓기하도록, 자기 상보성의 영역을 갖는 단일 분자일 수 있다. 한 양상에서, 자기 상보성의 영역은 분자의 다른 부분에 상보성을 결여하고, 따라서 단일 가닥으로 남아있는 최소한 약 3-4개 뉴클레오티드, 또는 약 5, 6, 7, 9 내지 15개 뉴클레오티드 또는 그 이상의 영역 (즉, "루프 영역")에 의해 연결된다. 이런 분자는 임의선택적으로, 짧은 단일 가닥 5' 및/또는 3' 단부를 갖는 부분적으로 이중 가닥 줄기-루프 구조를 취할 것이다. 한 양상에서, 헤어핀 dsRNA의 자기 상보성의 영역 또는 이중나선 dsRNA의 이중 가닥 영역은 작동체 서열 및 작동체 보체 (가령, 헤어핀 dsRNA 내에 단일 가닥 루프 영역에 의해 연결된)를 포함할 것이다. 작동체 서열 또는 작동체 가닥은 RISC 내에 통합되거나 또는 이것과 연관되는 이중 가닥 영역 또는 이중나선의 가닥이다. 한 양상에서, 이중 가닥 RNA 작동체 분자는 최소한 19개 인접한 뉴클레오티드 작동체 서열, 바람직하게는 19 내지 29, 19 내지 27, 또는 19 내지 21개 뉴클레오티드를 포함할 것인데, 이것은 표적 유전자의 RNA에 역보체, 또는 마주보는 가닥 복제 중간물, 또는 표적 유전자의 항-유전체 플러스 가닥 또는 비-mRNA 플러스 가닥 서열이다.

[0181] 일부 구체예에서, 본 발명의 dsRNA 작동체 분자는 "헤어핀 dsRNA", "dsRNA 헤어핀", "짧은-헤어핀 RNA" 또는 "shRNA", 다시 말하면, 대략 400 내지 500개 뉴클레오티드 (nt)보다 적은, 또는 100 내지 200 nt보다 적은 RNA 분자이고, 여기서 최소한 15 내지 100개 뉴클레오티드 (가령, 17 내지 50개 nt, 19 내지 29개 nt)의 최소한 하나의 스트레치가 동일한 RNA 분자 (단일 RNA 가닥) 상에 위치된 상보성 서열과 염기 짹짓기되고, 그리고 여기서 상기 서열과 상보성 서열은 염기 상보성의 두 영역에 의해 창출된 줄기 구조 위에서 단일 가닥 루프를 형성하는 최소한 약 4 내지 7개 뉴클레오티드 (또는 약 9 내지 약 15개 nt, 약 15 내지 약 100개 nt, 약 100 내지 약 1000개 nt)의 비대칭 영역에 의해 분리된다. shRNA 분자는 저해되는 표적 서열에 상동하고 상보적인, 약 17 내지 약 100개 bp; 약 17 내지 약 50개 bp; 약 40 내지 약 100개 bp; 약 18 내지 약 40개 bp; 또는 약 19 내지 약 29개 bp의 이중 가닥 줄기 영역; 그리고 염기 상보성의 두 영역에 의해 창출된 줄기 구조 위에서 단일 가닥 루프를 형성하는, 최소한 약 4 내지 7개 뉴클레오티드, 또는 약 9 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 100개 nt, 약 100 내지 약 1000 nt의 비대칭 루프 영역을 포함하는 최소한 하나의 줄기-루프 구조를 포함한다. 하지만, "루프 영역" 또는 "루프 서열"을 포함하는 것이 엄격하게 필요하지는 않은 것으로 인식될 것인데, 그 이유는 역보체가 바로 뒤에 위치하는 서열을 포함하는 RNA 분자가 심지어 무관한 "스터퍼" 서열에 의해 분리되지 않을 때에도 줄기-루프 입체형태를 취하는 경향이 있을 것이기 때문이다.

[0182] 일부 구체예에서, 활성제는 예로서, DNA, RNA, 단백질 수준, 또는 이들의 조합에서, KLF4의 활성을 증가시키거나, 또는 KLF4에 의해 양성으로 조절되는 CDX2 - KLF4 신호전달 경로에서 실체의 활성을 증가시키거나, 또는 KLF4를 양성으로 조절할 수 있는 실체의 활성을 증가시킬 수 있는 하나 또는 그 이상의 실체를 내포한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 활성제는 2-인돌릴 이미다조[4,5-d]페난트롤린 유도체, 예를 들면, U.S. 특허 번호 8,148,392 또는 U.S. 특허 공개 번호 2007/0123553A1에서 설명된 것들이고, 이들은 각각, 모든 점에서 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

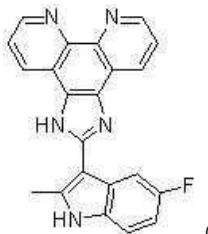
[0183] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 I의 구조, 또는 이의 염을 갖는다:



[0184] (I),

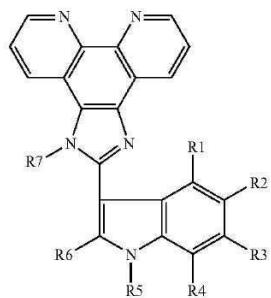
[0185] 여기서 R1은 C1-C4 알킬이고; 그리고 R2는 할로겐이다. 일부 구체예에서, R<sup>1</sup>은 메틸, 이소프로필, 또는 t-부틸이다.

[0186] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 II의 구조, 또는 이의 염을 갖는다:



[0187] (II). (LOR-253)

[0188] 일부 구체예에서, 화합물은 구조식 (III), 또는 이의 염을 갖는다:

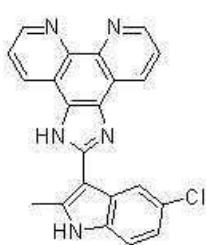


[0189] (III).

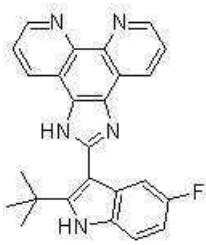
[0190] 여기서: R1, R2, R3, R4, R6과 R7은 수소, 할로겐, 히드록실, 티올, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 알케닐, 치환된 저급 알케닐, 저급 알키닐, 치환된 저급 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 카르복실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로환, 치환된 헤�테로환, 헤테로알킬, 치환된 헤�테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 니트로, 또는 시아노 또는 -S(O)1-2R에서 독립적으로 선택되고, 여기서 R은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로환, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로환, 또는 치환된 헤�테로아릴이고; 그리고 여기서 R5는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아실, -CH<sub>2</sub>-아릴, -CH<sub>2</sub>- 헤테로아릴이다.

[0191] 일부 구체예에서, R1, R2, R3, R4는 독립적으로 수소; 할로겐; C1-C4 알킬; C1-C4 알콕시; 또는 C6-C14 아릴이고; R5는 수소; C1-C4 알킬; C6-C14 아릴로 치환된 C1-C4 알킬; 또는 C4-C6 시클로알킬이고; R6은 수소; 할로겐; C1-C4 알킬; C5-C6 헤테로시클로알킬로 치환된 C1-C4 알킬, 여기서 헤�테로원자는 N이고; C6-C14 아릴; C1-C4 알킬 또는 할로로 치환된 C6-C14 아릴; C5-C6 시클로알킬; C5-C6 헤�테로시클로알킬; 또는 폴리시클로알킬이다. 일부 다른 구체예에서, R1, R2, R3, R4는 독립적으로 수소; 할로겐; C1-C4 알킬; C1-C4 알콕시; 또는 페닐이고; R5는 수소; C1-C4 알킬; 페닐로 치환된 C1-C4 알킬; 또는 시클로펜틸이고; R6은 수소; 할로겐; C1-C4 알킬; C5-C6 헤�테로시클로알킬로 치환된 C1-C4 알킬, 여기서 헤�테로원자는 N이고; 페닐; C1-C4 알킬 또는 할로로 치환된 페닐; C5-C6 시클로알킬; C5-C6 헤�테로시클로알킬; 또는 아다만탄이고; 그리고 R7은 H이다.

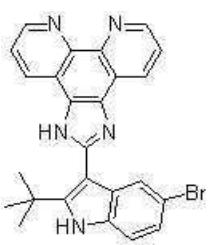
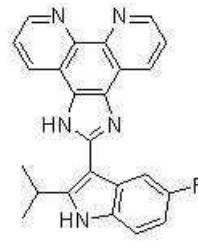
[0192] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 다음과 같이 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는다:



[0193]



[0194]



그리고

[0195] 본 발명의 활성제는 전형적으로, 투여에 앞서 조제된다. 본 발명은 따라서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 활성제를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함한다. 제약학적 조성물은 널리 공지되고 쉽게 가용한 성분을 이용하여 공지된 절차에 의해 제조된다.

[0196]

본 발명의 활성제 또는 상기 활성제를 포함하는 제약학적 조성물은 투약 단위 제제에서 경구, 국소, 비경구, 흡입 또는 스프레이에 의해, 또는 직장을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 임의의 적절한 방법을 통해 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 비경구, 암주위, 경첩막, 경피, 근육내, 정맥내, 피내, 피하, 복막내, 심실내, 두개내 및 종양내 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 단위 제제는 전통적인 비독성 제약학적으로 허용되는 담체, 어쥬번트와 운반제를 내포한다. 상용의 치료 코스에서, 활성제는 영향을 받은 구역에 국소 투여를 위한 조성물, 예를 들면, 소수성 또는 친수성 크림 또는 로션을 형성하기 위한 허용되는 운반제 내로, 또는 경구, 직장 또는 비경구 투여에 적합한 형태, 예를 들면, 시럽, 엘릭시르, 정제, 트로키제, 로젠지, 경성 또는 연성 캡슐, 알약, 좌약, 유성 또는 수성 혼탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 유제, 주사가능물질, 또는 용액 내로 통합된다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 비경구는 피하 주사, 피내, 관절내, 정맥내, 근육내, 혈관내, 흉골내, 척수강내 주사 또는 주입 기술을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0197]

본 발명은 또한, 본 발명의 활성제 중에서 한 가지 또는 그 이상 및 운반제, 예를 들면, 인공 막 소포 (리포솜, 지질 미셀 등 포함), 마이크로입자 또는 마이크로캡슐을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0198]

경구 이용에 의도된 조성물은 고체 또는 유체 단위 약형에서 제조될 수 있다. 유체 단위 약형은 제약학적 조성물의 제조를 위한 당분야에서 공지된 절차에 따라 제조될 수 있고, 그리고 이런 조성물은 제약학적으로 우아하고 맛있는 제조물을 제공하기 위해, 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 작용제를 내포할 수 있다. 엘릭시르는 방향족 풍미제와 함께, 적합한 감미료, 예를 들면, 당파사카린을 포함하는 하이드로알코올성 (가령, 에탄올) 운반제를 이용함으로써 제조된다. 혼탁액은 혼탁제, 예를 들면, 아카시아, 트래거캔스, 메틸셀룰로오스 등의 도움으로, 수성 운반제로 제조될 수 있다.

[0199]

고체 제제, 예를 들면, 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합으로 활성 성분을 내포한다. 이들 부형제는 예로서, 비활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨: 제립화제와 봉해제, 예를 들면, 옥수수 전분, 또는 알긴산: 결합 작용제, 예를 들면, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아르산염, 스테아르산 또는 활석, 그리고 다른 전통적인 성분, 예를 들면, 인산이칼슘, 마그네슘 알루미늄 규산염, 황산칼슘, 전분, 락토오스, 메틸셀룰로오스 및 기능적으로 유사한 물질을 포함한다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 이들은 위장관에서 봉괴와 흡수를 저연시키고, 따라서, 더욱 긴 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 가령, 시간 지연 물질, 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다.

[0200]

경구 이용을 위한 제제는 경성 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있고, 여기서 활성 성분은 비활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되고, 또는 연성 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있고, 여기서 활성 성분은 물 또는 오일 매체, 예를 들면, 낙화생유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된다. 연성 젤라-

틴 캡슐은 허용되는 식물성 오일, 가벼운 액체 바셀린 또는 다른 비활성 오일로 화합물의 슬러리의 기계 피포에 의해 제조된다.

[0201]

수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합으로 활성 물질을 내포한다. 이런 부형제는 혼탁제, 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 겹 트래거캔스와 겹 아카시아이다; 분산제 또는 적심제는 자연발생 인지질, 예를 들면, 레시틴, 또는 알킬렌 산화물 및 지방산의 축합 산물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 스테아르산염, 또는 에틸렌 산화물 및 긴 사슬 지방족 알코올의 축합 산물, 예를 들면, 헵타-데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 산화물 및 지방산과 헥시톨로부터 유래된 부분적인 에스테르의 축합 산물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 산화물 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적인 에스테르의 축합 산물, 예를 들면, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 혼탁액은 또한, 하나 또는 그 이상의 보존제, 예를 들면, 에틸, 또는 n-프로필-p-히드록시 벤조산염, 하나 또는 그 이상의 착색제, 하나 또는 그 이상의 풍미제 또는 하나 또는 그 이상의 감미제, 예를 들면, 수크로오스 또는 사카린을 내포할 수 있다.

[0202]

유성 혼탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들면, 낙화생유, 올리브유, 호마유 또는 코코넛 오일에서, 또는 무기질 오일, 예를 들면, 액체 파라핀에서 혼탁함으로써 조제될 수 있다. 유성 혼탁액은 농화제, 예를 들면, 밀립, 경성 파라핀 또는 세틸 알코올을 내포할 수 있다. 감미제, 예를 들면, 상기 진술된 것들, 그리고 풍미제가 맛있는 경구 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들면, 아스코르빈산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0203]

물의 첨가에 의한 수성 혼탁액의 제조에 접합한 분산가능 분말과 과립은 분산제 또는 적심제, 혼탁제 및 하나 또는 그 이상의 보존제와 혼합으로 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 적심제와 혼탁제는 이미 전술한 것들에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들면, 감미제, 풍미제와 착색제 역시 존재할 수 있다.

[0204]

본 발명의 제약학적 조성물은 또한, 수중유 유제의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 무기질 오일, 예를 들면, 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연발생 겹, 예를 들면, 겹 아카시아 또는 겹 트래거캔스, 자연발생 인지질, 예를 들면, 콩, 레시틴, 그리고 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분적인 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노올레이트, 그리고 상기 부분적인 에스테르 및 에틸렌 산화물의 축합 산물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 유제는 또한, 감미제와 풍미제를 내포할 수 있다.

[0205]

이들 제약학적 조성물은 무균 주사가능 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 전술한 적합한 분산제 또는 적심제와 혼탁제를 이용하여 주지 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 비독성 비경구-허용되는 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액 또는 혼탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올에서 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 운반제와 용매 중에는 물, 립거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이에 더하여, 무균, 고정유가 용매 또는 혼탁 매체로서 전통적으로 이용된다. 이런 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있다. 이에 더하여, 지방산, 예를 들면, 올레산은 주사가능물질의 제조에서 용도를 발견한다. 어쥬번트, 예를 들면, 국부 마취제, 보존제와 완충제 또한, 주사 가능 용액 또는 혼탁액 내에 포함될 수 있다.

[0206]

일부 구체예에서, 적합한 전달 시스템은 시간-방출, 지체된 방출, 지속된 방출, 또는 제어된 방출 전달 시스템을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 제어된 방출 시스템, 예를 들면, 지속된 방출 매트릭스에서 전달될 수 있다. 지속된 방출 매트릭스의 무제한적 실례는 폴리에스테르, Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res., 15:167-277 and Langer, 1982, Chem. Tech., 12:98-105)에 의해 설명된 바와 같은 하이드로겔 (가령, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)], 폴리락티드 (U.S. 특허 번호 3,773,919; EP 58,481), L-글루타민산과 감마 에틸-L-글루타민산염의 공중합체 (Sidman et al., 1983, Biopolymers, 22:547-556), 비분해성 에틸렌-비닐 아세트산염 (Langer et al., 상기), 분해성 젖산-글리콜산 공중합체, 예를 들면, LUPRON DEPOT™ (젖산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세트산염으로 구성된 주사가능 마이크로스피어), 그리고 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산 (EP 133,988)을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 정맥내 주입, 이식가능한 삼투성 펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 다른 투여 방식을 이용하여 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 펌프가 이용될 수 있다 (Langer, 상기; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989) 참조). 다른 구체예에서, 중합성 물질이 이용될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제어된 방출 시스템은 치료적 표적, 예를 들면, 간의 인근에 배치될 수 있고, 따라서 전신 용량 중에서 단지 소량만을 필요로 한다 (가령, Goodson,

in Medical Applications of Controlled Release, 상기, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). 다른 제어된 방출 시스템은 Langer (Science 249:1527-1533 (1990))에 의한 평론에서 논의된다.

[0207] 일부 구체예에서, 조성물의 방출은 파열 시에 발생한다. 파열 시에 방출이 발생하는 시스템의 실례는 예로서, 중합체 매트릭스 내에 피포되는 리포솜 내에 조성물이 포획되는 시스템을 포함하고, 상기 리포솜은 특정한 자극, 예를 들면, 온도, pH, 광, 또는 분해 효소 및 조성물이 마이크로캡슐 코어 분해 효소를 갖는 이온성으로-코팅된 마이크로캡슐에 의해 피포되는 시스템에 민감하다.

[0208] 일부 구체예에서, 조성물의 방출은 점진적/연속적이다. 저해제의 방출이 점진적이고 연속적인 시스템의 실례는 예로서, 조성물이 매트릭스 내에서 임의의 형태로 내포되는 부식성 시스템 및 조성물이 예로서, 중합체를 통해 제어된 비율에서 관통하는 삼출성 시스템을 포함한다. 이런 지속된 방출 시스템은 예로서, 펠렛, 또는 캡슐의 형태일 수 있다.

[0209] 본 발명에 따라 투여되는 조성물의 다른 구체예는 다양한 투여 루트, 예를 들면, 비경구, 폐, 코와 경구를 위한 미립자 형태, 보호 코팅, 단백질분해효소 저해제 또는 침투 강화제를 통합한다.

[0210] 본 발명의 제약학적 조성물은 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태에서, 함께 또는 별개로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 일상적인 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 이런 이유로 직장에서 융해하여 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이런 물질은 코코아 버터와 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0211] 다른 제약학적 조성물 및 제약학적 조성물을 제조하는 방법은 당분야에서 공지되고 예로서, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (formerly "Remington's Pharmaceutical Sciences"); Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2000)에서 설명된다.

[0212] 본 발명의 제약학적 조성물은 치료되는 암에 따라, 다양한 루트에 의해 개체에 투여될 수 있다, 예를 들면, 조성물은 투약 단위 제제에서 경구, 국소, 비경구, 흡입 또는 스프레이에 의해, 또는 직장 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 화합물은 개체에 전신적으로, 예를 들면, 일시 주사 또는 주입에 의해 개체의 혈류 내로, 또는 경구 투여에 의해 투여된다. 하나 또는 그 이상의 공지된 화학요법 작용제와 함께 이용될 때, 화합물은 화학요법 작용제의 투여에 앞서 또는 투여 이후에 투여될 수 있거나, 또는 이들은 부수적으로 투여될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 화학요법은 또한, 전신적으로, 예를 들면, 일시 주사, 주입, 또는 경구 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0213] 본 발명의 제약학적 조성물은 네오-보조 요법 (일차 요법에 대한)의 일부로서, 또는 보조 요법 섭생의 일부로서 이용될 수 있다. 본 발명은 진행된 및/또는 공격적 신생물 (즉, 치료의 국부 양상, 예를 들면, 수술 또는 방사선요법에 의한 치유에 순응하지 않는 개체에서 명시적인 질환)의 치료에서, 전이성 질환, 국부 진행된 질환 및/또는 난치성 종양 (즉, 치료에 반응하지 않았던 암 또는 종양)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 종양 발달과 진행의 다양한 시기에서 본 발명의 제약학적 조성물의 이용을 예기한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "일차 요법"은 개체에서 암의 초기 진단 시에 치료의 첫 번째 라인을 지칭한다. 예시적인 일차 요법은 수술, 넓은 범위의 화학요법 및 방사선요법을 수반할 수 있다. "보조 요법"은 재발의 위험에 처해있는 개체에 투여되는 일차 요법을 동행하는 요법을 지칭한다. 보조 전신 요법은 통상적으로, 재발을 지연시키거나, 생존을 연장하거나 또는 개체를 치유하기 위해 일차 요법 직후에 시작된다.

[0214] 본 발명의 제약학적 조성물은 단독으로, 또는 일차 요법 또는 보조 요법의 일부로서 하나 또는 그 이상의 다른 항암제, 예를 들면, 화학요법 작용제와 합동으로 이용될 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물 및 표준 화학요법 제의 조합은 화학요법의 효력을 향상시키는 행동을 할 수 있고, 이런 이유로 표준 암 요법을 향상시키는데 이용될 수 있다. 본 출원은 표준 치료에 반응하지 않는 약제 내성 암의 치료에서 중요할 수 있다. 약제 내성 암은 예로서, 종양 세포 개체군의 이질성, 화학요법에 대한 반응에서 변경 및 증가된 악성 잠재력으로부터 발생할 수 있다. 이런 변화는 종종, 질환의 진행된 단계에서 더욱 확연하다.

[0215] 본 발명의 제약학적 조성물은 단독으로 또는 방사선 치료와 합동으로 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방사선 치료는 약 40 Gy 내지 약 80 Gy의 선량에서 투여된다. 일부 구체예에서 선량은 약 50 Gy 내지 약 70 Gy이고, 일부 구체예에서, 선량은 약 50 Gy 내지 약 65 Gy이다. 일부 구체예에서, 방사선 요법은 약 50 Gy, 약 55 Gy, 약 60 Gy 또는 약 65 Gy의 선량에서 투여된다.

[0216] 투여되는 용량은 규정된 한계에 종속되지 않지만, 통상적으로 효과량일 것이다. 이것은 통상적으로, 이의 원하는 약리학적 효과와 생리학적 효과를 달성하기 위해 활성 유리 약물의 물질대사 방출 시에 투약 제제로부터 생산된 약리학적으로 활성 자유 형태의 물 기초에서 당량일 것이다. 조성물은 단위 약형으로 조제될 수 있다. 용

어 "단위 약형"은 인간 개체와 다른 포유동물에 대한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 지칭하고, 각 단위는 적합한 제약학적 부형제와 관련하여, 원하는 치료 효과를 산출하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 내포한다.

[0217] 일부 구체예에서, 활성제는 본원에서 설명된 화학식의 구조를 갖는 화합물이다. 하지만, 투여되는 화합물(들)의 실제 양은 치료되는 질환, 선택된 투여 루트, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중과 반응, 그리고 환자의 증상의 심각도를 비롯한 유관한 상황에 비추어, 의사에 의해 결정되는 것으로 이해될 것이다. 상기 용량 범위는 단지 실례로서 제공되고 발명의 범위를 어떤 방식으로도 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 일부 경우에, 전술한 범위의 하한선 아래에 용량 수준은 적합한 용량보다 클 수 있고, 반면 다른 경우에 훨씬 큰 분량이 예로서, 먼저 더욱 큰 분량을 하루 종일 투여를 위한 여러 더욱 작은 분량으로 분할함으로써, 유해한 부작용을 유발하지 않으면서 이용될 수 있다.

[0218] 특정 개체에 대한 용량은 전통적인 고려 사항 (가령, 적절한, 전통적인 약리학적 프로토콜에 의하여)을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 의사는 예로서, 처음에 상대적으로 낮은 용량을 처방하고, 차후에 적절한 반응이 획득될 때까지 용량을 증가시킨다. 개체에 투여된 용량은 시간의 추이에서 개체에서 유익한 치료 반응을 달성하거나, 또는 예로서, 적용에 따라, 증상, 또는 다른 적절한 활성을 감소시키는데 충분하다. 용량은 특정 제제의 효력, 조성물의 활성, 안정성 또는 혈청 반감기, 그리고 개체의 상태뿐만 아니라 치료되는 개체의 체중 또는 표면적에 의해 결정된다. 용량의 크기는 또한, 특정 개체에서 특정 백터, 제제, 또는 기타 유사한 것의 투여를 동행하는 임의의 불리한 부작용의 실존, 성격과 정도에 의해 결정된다.

[0219] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물에 대한 복용 단위는 약 0.001 mg, 약 0.002 mg, 약 0.003 mg, 약 0.004 mg, 약 0.005 mg, 약 0.006 mg, 약 0.007 mg, 약 0.008 mg, 약 0.009 mg, 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg 또는 그 이상일 수 있다.

[0220] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물의 일일 용량은 전형적으로, 약 0.001 mg/체중 kg, 약 0.002 mg/체중 kg, 약 0.003 mg/체중 kg, 약 0.004 mg/체중 kg, 약 0.005 mg/체중 kg, 약 0.006 mg/체중 kg, 약 0.007 mg/체중 kg, 약 0.008 mg/체중 kg, 약 0.009 mg/체중 kg, 약 0.01 mg/체중 kg, 약 0.02 mg/체중 kg, 약 0.03 mg/체중 kg, 약 0.04 mg/체중 kg, 약 0.05 mg/체중 kg, 약 0.06 mg/체중 kg, 약 0.07 mg/체중 kg, 약 0.08 mg/체중 kg, 약 0.09 mg/체중 kg, 약 0.1 mg/체중 kg, 약 0.2 mg/체중 kg, 약 0.3 mg/체중 kg, 약 0.4 mg/체중 kg, 약 0.5 mg/체중 kg, 약 0.6 mg/체중 kg, 약 0.7 mg/체중 kg, 약 0.8 mg/체중 kg, 약 0.9 mg/체중 kg, 약 1 mg/체중 kg, 약 2 mg/체중 kg, 약 3 mg/체중 kg, 약 4 mg/체중 kg, 약 5 mg/체중 kg, 약 6 mg/체중 kg, 약 7 mg/체중 kg, 약 8 mg/체중 kg, 약 9 mg/체중 kg, 약 10 mg/체중 kg, 약 15 mg/체중 kg, 약 20 mg/체중 kg, 약 30 mg/체중 kg, 약 35 mg/체중 kg, 약 40 mg/체중 kg, 약 45 mg/체중 kg, 약 50 mg/체중 kg, 약 60 mg/체중 kg, 약 70 mg/체중 kg, 약 80 mg/체중 kg, 약 90 mg/체중 kg, 약 100 mg/체중 kg, 약 200 mg/체중 kg, 약 300 mg/체중 kg, 약 400 mg/체중 kg, 약 500 mg/체중 kg 또는 그 이상이 것이다. 단일 또는 분할된 용량이 이용될 수 있다.

[0221] 일부 구체예에서, 본 발명의 약형은 상기 인간 개체에서, 화합물의 유리 염기 등가물의 약 1 pg/mL, 약 5 pg/mL, 약 10 pg/mL, 약 50 pg/mL, 약 100 pg/mL, 약 500 pg/mL, 약 1 ng/mL, 약 5 ng/mL, 약 10 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 100 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 1 μg/mL, 약 5 μg/mL, 약 10 μg/mL, 약 50 μg/mL, 약 100 μg/mL, 약 500 μg/mL, 약 1 mg/mL 또는 그 이상 이내의 최고 전체 혈장 농도를 제공하는데 효과적이다.

[0222] 본원에서 설명된 바와 같은 약형 중에서 한 가지의 추가의 양상에서, 약형은 경구 약형이다. 다른 추가의 양상에서, 약형은 정맥내 약형이다. 약형은 특히, 본원에서 설명된 임의의 장애의 치료에서 이용을 위해 인간 개체에 투여에 적합하다. 일부 구체예에서, 약형은 피하 약형이다.

[0223] 하나 또는 그 이상의 다른 항암제와 합동으로 하나 또는 그 이상의 본원에서 설명된 화합물을 포함하는 제약학적 조성물 역시 이용될 수 있다. 이런 공동 치료는 치료의 개별 성분의 동시적, 순차적 또는 별개의 투약에 의하여 달성될 수 있다.

[0224] 일부 구체예에서, 항암제는 화학요법제이다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 알킬화제, 대사길항물질, 항미소관 작용제, 국소이성화효소 저해제, 그리고 세포독성 항생제에서 선택된다. 화학요법 작용제의 실례는 파클리탁셀

(Taxotere®), 도세탁셀 (Taxotere®), 시스플라틴, 카르보플라틴 (Paraplatin®), 쟈시타빈 염산염 (Gemzar®), 독소루비신, 에토포시드 (Etopophos®, Vepesid®), 페메트렉스드 (Alimta®), 토포테칸 (Hycamtin®), 빈블라스틴 (Velbe®), 빈데신 (Eldisine®), 비노렐빈 (Navelbine®), 이포스파미드 (Mitoxana®), 미토마이신, 그리고 쟈시타빈을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이들 작용제는 합동으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 비노렐빈 및 시스플라틴 또는 카르보플라틴; 쟈시타빈 및 시스플라틴 또는 카르보플라틴; MIC (미토마이신, 이포스파미드 및 시스플라틴); MVP (미토마이신, 빈블라스틴 및 시스플라틴); 그리고 EC (에토포시드 및 카르보플라틴). 유용한 화학요법 약물의 실례는 히드록시요소, 부설판, 시스플라틴, 카르보플라틴, 클로람부실, 멜팔란, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 빈크리스틴, 빈블라스틴, Navelbine® (비노렐빈), 에토포시드, 테니포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 쟈시타빈, 시토신, 아라비노시드, 블레오마이신, 네오카르시노스타틴, 수라민, 탁솔, 미토마이신 C 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0225]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "알킬화제"는 개체에서 분자를 알킬화시키는 능력을 갖는 작용제를 지칭하고, 단백질, RNA와 DNA를 포함한다. 알킬화제의 무제한적 실례는 질소 머스타드, 니트로소요소, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴과 유도체, 그리고 비고전적 알킬화제를 포함한다. 질소 머스타드는 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드 및 부설판을 포함한다. 니트로소요소는 N-니트로소-N-메틸요소 (MNNU), 카르무스틴 (BCNU), 로무스틴 (CCNU)과 세무스틴 (MeCCNU), 포테무스틴 및 스트렙토조토신을 포함한다. 테트라진은 다카르바진, 미토졸로미드 및 테모졸로미드를 포함한다. 아지리딘은 티오텐파, 미토마이신 및 디아지퀸 (AZQ)을 포함한다. 시스플라틴과 유도체는 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다. 이들은 생물학적으로 중요한 분자에서 아미노, 카르복실, 술퍼드릴 그리고 인산염 기와 공유 결합을 형성함으로써 세포 기능을 손상시킨다.[20] 비고전적 알킬화제는 프로카르바진 및 혼사메틸멜라민을 포함한다.

[0226]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "대사길항물질"은 DNA, RNA, 또는 단백질 합성을 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 구체예에서, 대사길항물질은 핵염기 또는 뉴클레오시드 (인산염 기가 없는 뉴클레오티드)와 유사하지만, 변경된 화학적 기를 갖는다. 이들 약물은 DNA 합성에 필요한 효소를 차단하거나 또는 DNA 또는 RNA 내로 함입됨으로써 그들의 효과를 발휘한다. DNA 합성에 관련된 효소를 저해함으로써, 이들은 유사분열을 예방하는데, 그 이유는 DNA가 그 자신을 복제할 수는 없기 때문이다. 또한, DNA 내로 분자의 오판입 후, DNA 손상이 일어날 수 있고 예정된 세포 사멸 (아폽토시스)이 유도된다. 일부 구체예에서, 대사길항물질은 엽산길항제, 플루오로파리미딘, 테옥시뉴클레오시드 유사체 및 티오픽린이다. 일부 구체예에서, 대사길항물질은 메토트렉사트, 페메트렉스드, 플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 쟈시타빈, 데시타빈, 비다자, 플루다라빈, 멜라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 펜토스타틴, 티오구아닌 및 메르캅토푸린에서 선택된다.

[0227]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항미소관 작용제"는 미소관 기능을 방해함으로써 세포 분열을 차단하는 화학물질을 지칭한다. 이런 작용제의 대표적인 실례는 탁산 (가령, 파클리탁셀 (아래에 더욱 상세하게 논의됨) 및 도세탁셀) (Schiff et al., Nature 277: 665-667, 1979; Long and Fairchild, Cancer Research 54: 4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, J. Natl. Cancer Inst. 83(4): 288-291, 1991; Pazdur et al., Cancer Treat. Rev. 19(4): 351-386, 1993), 캄포테신, 미톡산트론, 엘루테로빈 (가령, U.S. 특허 번호 5,473,057), 사르코딕틴 (사르코딕틴 A 포함), 에포틸론 A와 B (Bollag et al., Cancer Research 55: 2325-2333, 1995), 디스코데르몰리드 (ter Haar et al., Biochemistry 35: 243-250, 1996), 산화증수소 (D20) (James and Lefebvre, Genetics 130(2): 305-314, 1992; Sollott et al., J. Clin. Invest. 95: 1869-1876, 1995), 헥실렌 글리콜 (2-메틸-2,4-펜탄디올) (Oka et al., Cell Struct. Funct. 16(2): 125-134, 1991), 튜베르시딘 (7-데아자아데노신) (Mooberry et al., Cancer Lett. 96(2): 261-266, 1995), LY290181 (2-아미노-4-(3-파리딜)-4H-나프토(1,2-b)파란-3-카르보니트릴) (Panda et al., J. Biol. Chem. 272(12): 7681-7687, 1997; Wood et al., Mol. Pharmacol. 52(3): 437-444, 1997), 알루미늄 플루오르화물 (Song et al., J. Cell. Sci. Suppl. 14: 147-150, 1991), 에틸렌 글리콜 비스-(숙신이미딜숙시네이트) (Caplow and Shanks, J. Biol. Chem. 265(15): 8935-8941, 1990), 글리신 에틸 에스테르 (Mejillano et al., Biochemistry 31(13): 3478-3483, 1992), 노코다졸 (Ding et al., J. Exp. Med. 171(3): 715-727, 1990; Dotti et al., J. Cell Sci. Suppl. 15: 75-84, 1991; Oka et al., Cell Struct. Funct. 16(2): 125-134, 1991; Weimer et al., J. Cell. Biol. 136(1), 71-80, 1997), 시토칼라신 B (Illinger et al., Biol. Cell 73(2-3): 131-138, 1991), 콜히친 및 CI 980 (Allen et al., Am. J. Physiol. 261(4 Pt. 1): L315-L321, 1991; Ding et al., J. Exp. Med. 171(3): 715-727, 1990; Gonzalez et al., Exp. Cell. Res. 192(1): 10-15, 1991; Stargell et al., Mol. Cell. Biol. 12(4): 1443-1450, 1992; Garcia et al., Antican. Drugs 6(4): 533-544, 1995), 콜세미드 (Barlow et al., Cell. Motil. Cytoskeleton 19(1): 9-17, 1991; Meschini et al., J. Microsc. 176(Pt. 3): 204-210, 1994; Oka et al.,

Cell Struct. Funct. 16(2): 125-134, 1991), 포도필로톡신 (Ding et al., J. Exp. Med. 171(3): 715-727, 1990), 베노밀 (Hardwick et al., J. Cell. Biol. 131(3): 709-720, 1995; Shero et al., Genes Dev. 5(4): 549-560, 1991), 오리잘린 (Stargell et al., Mol. Cell. Biol. 12(4): 1443-1450, 1992), 마주스콜라미드 C (Moore, J. Ind. Microbiol. 16(2): 134-143, 1996), 테메콜신 (Van Dolah and Ramsdell, J. Cell. Physiol. 166(1): 49-56, 1996; Wiemer et al., J. Cell. Biol. 136(1): 71-80, 1997), 메틸-2-벤즈이미다졸카바메이트 (MBC) (Brown et al., J. Cell. Biol. 123(2): 387-403, 1993), LY195448 (Barlow & Cabral, Cell Motil. Cytoskel. 19: 9-17, 1991), 서브틸리신 (Saoudi et al., J. Cell Sci. 108: 357-367, 1995), 1069C85 (Raynaud et al., Cancer Chemother Pharmacol. 35: 169-173, 1994), 스태가나신 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 콤브레타스타틴 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 큐라신 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 에스트라디올 (Aizu-Yokata et al., Carcinogen. 15(9): 1875-1879, 1994), 2-메톡시에스타라디올 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 플라바놀 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 로테논 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 그리세오플빈 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 빈블라스틴과 빈크리스틴을 비롯한 빈카 알칼로이드 (Ding et al., J. Exp. Med. 171(3): 715-727, 1990; Dirk et al., Neurochem. Res. 15(11): 1135-1139, 1990; Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996; Illinger et al., Biol. Cell 73(2-3): 131-138, 1991; Wiemer et al., J. Cell. Biol. 136(1): 71-80, 1997), 메이탄시노이드 및 안사미토신 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 리족신 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 포롭신 A (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 우스틸록신 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 돌라스타틴 10 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 할리콘드린 및 할리스 타틴 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 스폰지스타틴 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 크립토파신 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 라지닐람 (Hamel, Med. Res. Rev. 16(2): 207-231, 1996), 베타인 (Hashimoto et al., Zool. Sci. 1: 195-204, 1984), 타우린 (Hashimoto et al., Zool. Sci. 1: 195-204, 1984), 이세티오네이트 (Hashimoto et al., Zool. Sci. 1: 195-204, 1984), HO-221 (Ando et al., Cancer Chemother Pharmacol. 37: 63-69, 1995), 아도시아술페이트-2 (Sakowicz et al., Science 280: 292-295, 1998), 에스트라무스틴 (Panda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 10560-10564, 1997), 단일클론 항이디오타입 항체 (Leu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91(22): 10690-10694, 1994), 미소관 어셈블리 증진 단백질 (탁솔-유사 단백질, TALP) (Hwang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 208(3): 1174-1180, 1995), 저장성 (190 mosmol/L) 조건, 인슐린 (100 mmol/L) 또는 글루타민 (10 mmol/L)에 의해 유도된 세포 종창 (Haussinger et al., Biochem. Cell. Biol. 72(1-2): 12-19, 1994), 디네인 결합 (Ohba et al., Biochim. Biophys. Acta 1158(3): 323-332, 1993), 지베렐린 (Mita and Shibaoka, Protoplasma 119(1/2): 100-109, 1984), XCHOI (키네신-유사 단백질) (Yonetani et al., Mol. Biol. Cell 7(suppl): 211 A, 1996), 리소포스파티드산 (Cook et al., Mol. Biol. Cell 6(suppl): 260A, 1995), 리튬 이온 (Bhattacharyya and Wolff, Biochem. Biophys. Res. Commun. 73(2): 383-390, 1976), 식물 세포 벽 성분 (가령, 폴리-L-리신 및 익스텐신) (Akashi et al., Planta 182(3): 363-369, 1990), 글리세롤 완충액 (Schilstra et al., Biochem. J. 277(Pt. 3): 839-847, 1991; Farrell and Keates, Biochem. Cell. Biol. 68(11): 1256-1261, 1990; Lopez et al., J. Cell. Biochem. 43(3): 281-291, 1990), Triton X-100 미소관 안정 완충액 (Brown et al., J. Cell Sci. 104(Pt. 2): 339-352, 1993; Safiejko-Mroczka and Bell, J. Histochem. Cytochem. 44(6): 641-656, 1996), 미소관 연관된 단백질 (가령, MAP2, MAP4, tau, 큰 tau, 엔스콘신, 연장 인자-1-알파 (EF-1 $\alpha$ ) 및 E-MAP-115) (Burgess et al., Cell Motil. Cytoskeleton 20(4): 289-300, 1991; Saoudi et al., J. Cell. Sci. 108(Pt. 1): 357-367, 1995; Bulinski and Bossler, J. Cell. Sci. 107(Pt. 10): 2839-2849, 1994; Ookata et al., J. Cell Biol. 128(5): 849-862, 1995; Boyne et al., J. Comp. Neurol. 358(2): 279-293, 1995; Ferreira and Caceres, J. Neurosci. 11(2): 392-400, 1991; Thurston et al., Chromosoma 105(1): 20-30, 1996; Wang et al., Brain Res. Mol. Brain Res. 38(2): 200-208, 1996; Moore and Cyr, Mol. Biol. Cell 7(suppl): 221-A, 1996; Masson and Kreis, J. Cell Biol. 123(2), 357-371, 1993), 세포 실체 (가령, 히스톤 H1, 미엘린 염기성 단백질 및 동원체) (Saoudi et al., J. Cell. Sci. 108(Pt. 1): 357-367, 1995; Simerly et al., J. Cell Biol. 111(4): 1491-1504, 1990), 내인성 미소관 구조 (가령, 축세사 구조, 플러그 및 GTP 캡) (Dye et al., Cell Motil. Cytoskeleton 21(3): 171-186, 1992; Azhar and Murphy, Cell Motil. Cytoskeleton 15(3): 156-161, 1990; Walker et al., J. Cell Biol. 114(1): 73-81, 1991; Drechsel and Kirschner, Curr. Biol. 4(12): 1053-1061, 1994), 안정된 소관 단독 폴리펩티드 (가령, STOP145 및 STOP220) (Pirollet et al., Biochim. Biophys. Acta 1160(1): 113-119, 1992; Pirollet et al., Biochemistry 31(37): 8849-8855, 1992; Bosc et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(5): 2125-2130, 1996;

Margolis et al., EMBO J. 9(12): 4095-4102, 1990), 그리고 유사분열 힘으로부터 장력 (Nicklas and Ward, J. Cell Biol. 126(5): 1241-1253, 1994)뿐만 아니라 상기 중에서 한 가지의 임의의 유사체와 유도체를 포함한다. 이런 화합물은 미소관을 해중합함으로써 (가령, 콜히친 및 빈블라스틴), 또는 미소관 형성을 안정시킴으로써 (가령, 파클리탁셀) 행동할 수 있다.

[0228]

일부 구체예에서, 항암제는 유사분열 저해제, 예를 들면, 빈카 알칼로이드 유도체, 예를 들면, 빈블라스틴 비노렐빈, 빈데신 및 빈크리스틴; 콜치네스 알로코친, 할리콘드린, N-벤조일트리메틸-메틸 에테르 콜히친 산, 돌라스타틴 10, 메이스탄신, 리죽신, 탁산, 예를 들면, 탁솔 (파클리탁셀), 도세탁셀 (탁소테르), 2'-N-[3-(디메틸아미노)프로필]글루타라메이트 (탁솔 유도체), 티오콜치신, 트리틸 시스테인, 테니포시드, 메토트렉사트, 아자티오프린, 플루오로우라실, 사이토신 아라비노시드, 2'2'-디플루오로데옥시시티딘 (젬시타빈), 아드리아마이신 및 미타마이신을 포함한다. 알킬화제, 예를 들면, 시스플라틴, 카르보플라틴 옥시플라틴, 이프로플라틴, N-아세틸-DL-사크코실-L-류신의 에틸 에스테르 (아살레이 또는 아살렉스), 1,4-시클로헥사디엔-1,4-디카르bam산, 2,5-비스(1-아지르디닐)-3,6-디옥소-, 디에틸 에스테르 (디아지퀸), 1,4-비스(메탄술포닐옥시) 부탄 (비설판 또는 류코설판) 클로로조토신, 클로메손, 시아노모르폴리노독소루비신, 시클로디손, 디안히드로글락티톨, 플루오로도파, 헵슬팜, 미토마이신 C, 히칸테오네미토마이신 C, 미토졸라미드, 1-(2-클로로에틸)-4-(3-클로로프로필)-피페라진 중염산염, 피페라진디온, 피포브로만, 포르피로마이신, 스피로히단토인 머스타드, 테록시론, 테트라플라틴, 티오텐파, 트리에틸렌멜라민, 우라실 질소 머스타드, 비스(3-메실옥시프로필) 아민 염산염, 미토마이신, 니트로소요소 작용제, 예를 들면, 시클로헥실-클로로에틸니트로소요소, 메틸시클로헥실-클로로에틸니트로소요소 1-(2-클로로에틸)-3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-니트로소-요소, 비스(2-클로로에틸) 니트로소요소, 프로카르바진, 다카르바진, 질소 머스타드-관련된 화합물, 예를 들면, 메클로에타민, 시클로포스파미드, 이포사미드, 멜팔란, 클로람부실, 에스트라무스틴 인산나트륨, 스트립토조인, 그리고 테모졸라미드. DNA 대사길항물질, 예를 들면, 5-플루오로우라실, 시토신 아라비노시드, 히드록시요소, 2-[3-히드록시-2-피리노디닐]메틸렌]-히드라진카르보티오아미드, 데옥시플루오로우리딘, 5-히드록시-2-포르밀피리딘 티오세미카르바존, 알파-2'-데옥시-6-티오구아노신, 아피디콜린 글리시네이트, 5-아자데옥시시티딘, 베타-티오구아닌 데옥시리보시드, 시클로시티딘, 구아나졸, 이노신 글리코디알데하이드, 마크베신 II, 피라졸리미다졸, 클라드리빈, 펜토스타틴, 티오구아닌, 메르캅토푸린, 블레오마이신, 2-클로로데옥시아데노신, 티미딜산염 신타아제의 저해제, 예를 들면, 랄티트렉스드와 폐메트렉스드 이나트륨, 클로파라빈, 플록수리딘 및 플루다라빈. DNA/RNA 대사길항물질, 예를 들면, L-알라노신, 5-아자시티딘, 아시비신, 아미노프테린 및 이들의 유도체, 예를 들면, N-[2-클로로-5-[(2,4-디아미노-5-메틸-6-퀴나졸리닐)메틸]아미노]벤조일]-L-아스파르트산, N-[4-[(2,4-디아미노-5-에틸-6-퀴나졸리닐)메틸]아미노]벤조일]-L-아스파르트산, N-[2-클로로-4-[(2,4-디아미노프테리디닐)메틸]아미노]벤조일]-L-아스파르트산, 가용성 Baker의 안티풀, 디클로로알릴 로손, 브레퀴나르, 프로라프, 디히드로-5-아자시티딘, 메토트렉사트, N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산 테트라소듐 염, 피라조푸란, 트리메트렉사트, 폴리카마이신, 악티노마이신 D, 크립토피신, 그리고 유사체, 예를 들면, 크립토피신-52 또는 예로서, 유럽 특허 출원 번호 239362에서 개시된 바람직한 대사길항물질 중에서 한 가지, 예를 들면, N-(5-[N-(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-L-글루타민산; 성장 인자 저해제; 세포 주기 저해제; 개재성 항생제, 예를 들면, 아드리아마이신 및 블레오마이신; 단백질, 예를 들면, 인터페론; 그리고 항호르몬, 예를 들면, 항에스트로겐, 예를 들면, Nolvadex™ (타목시펜) 또는 예로서, 항안드로겐, 예를 들면, Casodex™ (4'-시아노-3-(4-플루오페닐술포닐)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리풀루오로메틸)프로피온아닐리드).

[0229]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "국소이성화효소 저해제"는 국소이성화효소 I 및/또는 국소이성화효소 II의 활성을 조정할 수 있는 작용제를 지칭한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 국소이성화효소 저해제는 국소이성화효소 I 저해제일 수 있고, 이것은 일부 구체예에서, 캄프토테신 유도체일 수 있다. 본 발명의 캄프토테신 유도체는 벨로테칸 (CKD602), 캄프토테신, 7-에틸-10-히드록시-CPT, 10-히드록시-CPT, 루비테칸 (9-니트로-CPT), 7-에틸-CPT, 토포테칸, 아리노테칸, 실라테칸 (DB67) 및 이들의 임의의 조합일 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 일부 구체예에서, 국소이성화효소 I 저해제는 인데노이소퀴놀린 유도체일 수 있는데, 이것은 NSC706744, NSC725776, NSC724998 및 이들의 임의의 조합일 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 추가의 구체예에서, 국소이성화효소 저해제는 국소이성화효소 II 저해제이고, 이것은 일부 구체예에서, 아크리딘 유도체일 수 있는데, 이것은 암사크라인일 수 있지만 이에 한정되지 않고, 일부 구체예에서, 국소이성화효소 II 저해제는 포도필로톡신 유도체일 수 있고, 이것은 에토포시드일 수 있지만 이에 한정되지 않고, 그리고 일부 구체예에서, 국소이성화효소 II 저해제는 비스디옥소피페라진 유도체일 수 있고, 이것은 ICRF-193, 텍스라족세인 (ICRF-187) 및 이들의 임의의 조합일 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 다른 추가의 구체예에서, 국소이성화효소 저해제는 레스베라트롤 (PMID: 20304553; PMID: 15796584)41, 에피갈로카테킨 갈산염 (PMID:

18293940; PMID: 11594758; PMID: 11558576; PMID: 1313232)42.43, 제니스테인 (PMID: 17458941)44, 다이제인 (PMID: 17458941)45. 케르세틴 (PMID: 1313232; PMID: 16950806; PMID: 15312049), 국소이성화효소를 저해하는 케르세틴에 관련된 자연 플라본, 예를 들면, 아카세틴, 아피게닌, 캠페롤 및 모린 (PMID: 8567688)46-48, 루테올린 (PMID: 12027807; PMID: 16950806; PMID: 15312049)46; 미리세틴 (PMID: 20025993)49, 그리고 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일정한 구체예에서, 국소이성화효소 저해제는 국소이성화효소 I, 국소이성화효소 II 또는 둘 모두를 표적으로 하는 간섭 RNA (RNAi) 분자이다. RNAi 분자의 무제한적 실례는 당분야에서 널리 공지된 바와 같은 짧은 간섭 RNA (siRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 마이크로RNA (miRNA), 안티센스 핵산 분자, 기타 등을 포함한다. 본 발명의 siRNA와 shRNA의 무제한적 실례는 표 2에서 제공된다. 일부 구체예에서, 아연 평거뉴클레아제, 항체 및/또는 리보자임이 본 발명의 방법에서 국소이성화효소 활성을 저해하는데 이용될 수 있다.

[0230] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "세포독성 항생제" 세포독성 항생제는 안티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 플리카마이신 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 티로신 키나아제 저해제의 실례는 닐로티닙, 이마티닙, 제페티닙, 에를로티닙, 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 마투주만 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0231] 일부 구체예에서, 다른 항암제는 단일클론 항체, 예를 들면, 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 켐투주맙, 리툭시맙 및 트라스투주맙; 감광제, 예를 들면 아미노레불리닉산, 메틸 아미노레불린산염, 포르피며 나트륨 및 베르테포르핀; 그리고 다른 작용제, 예를 들면, 알리트레티노인, 알트레타민, 암사크라인, 아나그렐리드, 삼산화비소, 아스파라기나아제, 백사로텐, 보르테조맙, 셀레콕시브, 데닐류킨 디프티톡스, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 제페티닙, 히드록시카르바미드, 이마티닙, 펜토스타틴, 마소프로콜, 미토탄, 페가스파가제 및 트레티노인이다.

[0232] 일부 구체예에서, 다른 항암제는 백혈병을 치료하는데 이용될 수 있는 것들, 예를 들면, 아비트렉사트 (메토트렉사트), 아드리아마이신 PFS (독소루비신 염산염), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 염산염), 아라논 (넬라라빈), 아스파라기나아제 에르위니아 크리산테미 (*Erwinia chrysanthemi*), 세루비딘 (다우노루비신 염산염), 클라펜 (시클로포스파미드), 클로파라빈, 클로파렉스 (클로파라빈), 클로라 (클로파라빈), 시클로포스파미드, 시타라빈, 사이토사르-U (시타라빈), 사이톡산 (시클로포스파미드), 다사티닙, 다우노루비신 염산염, 독소루비신 염산염, 에르위나제 (아스파라기나아제 에르위니아 크리산테미 (*Erwinia chrysanthemi*)), 폴렉스 (메토트렉사트), 폴렉스 PFS (메토트렉사트), 글리벡 (이마티닙 메실레이트), 이클루식 (포나티닙 염산염), 이마티닙 메실레이트, 마르퀴보 (빈크리스틴 황산염 리포솜), 메르캅토푸린, 메토트렉사트, 메토트렉사트 LPF (메토트렉사트), 맥사트 (메토트렉사트), 맥사트-AQ (메토트렉사트), 넬라라빈, 네오사르 (시클로포스파미드), 온카스파 (페가스파가제), 페가스파가제, 퓨린톨 (메르캅토푸린), 루비도마이신 (다우노루비신 염산염), 스프리셀 (다사티닙), 타라빈 PFS (시타라빈), 빈카사르 PFS, 인크리스틴 황산염, 빈크리스틴 황산염, 빈크리스틴 황산염 리포솜, 하이퍼-CVAD, 아드리아마이신 PFS (독소루비신 염산염), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 염산염), 삼산화비소, 세루비딘 (다우노루비신 염산염), 클라펜 (시클로포스파미드), 시클로포스파미드, 시타라빈, 사이토사르-U (시타라빈), 사이톡산 (시클로포스파미드), 다우노루비신 염산염, 독소루비신 염산염, 네오사르 (시클로포스파미드), 루비도마이신 (다우노루비신 염산염), 타라빈 PFS (시타라빈), 트리세녹스 (삼산화비소), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 황산염), 빈크리스틴 황산염, ADE, 알렘투주맙, 암보클로린 (클로람부실), 암보크로린 (클로람부실), 아르제라 (오파투무맙), 벤다무스틴, 염산염, 캄페스 (알렘투주맙), 클로람부실, 클라펜 (시클로포스파미드), 시클로포스파미드, 사이톡산 (시클로포스파미드), 플루다라 (플루다라빈 인산염), 플루다라빈 인산염, 가지바 (오비누투주맙), 이부르티닙, 임브루비카 (이부르티닙), 류케란 (클로람부실), 린폴리진 (클로람부실), 네오사르 (시클로포스파미드), 오비누투주맙, 오파투무맙, 트레안다 (벤다무스틴 염산염), 클로람부실-프레드니손, CVP, 보술리프 (보수티닙), 보수티닙, 부설판, 부설팩스 (부설판), 클라펜 (시클로포스파미드), 시클로포스파미드, 시타라빈, 사이토사르-U (시타라빈), 사이톡산 (시클로포스파미드), 다사티닙, 글리벡 (이마티닙 메실레이트), 이클루식 (포나티닙 염산염), 이마티닙 메실레이트, 마일레란 (부설판), 네오사르 (시클로포스파미드), 닐로티닙, 오마세탁신 메페숙시네이트, 포나티닙 염산염, 스프리셀 (다사티닙), 신리보 (오마세탁신 메페숙시네이트), 타라빈 PFS (시타라빈), 타시그나 (닐로티닙), 시타라빈, 사이토사르-U (시타라빈) 그리고 타라빈 PFS (시타라빈)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 급성 립프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 립프성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 그리고 뇌막 백혈병에 대한 약물이다.

[0233] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물과 함께 이용될 수 있는 추가 항암제는 EGFR (표피 성장 인자 수용체) 반응을 저해할 수 있는 작용제, 예를 들면, EGFR 항체, EGF 항체, 그리고 EGFR 저해제인 분자; VEGF (혈관 내피 성장 인자) 저해제; 그리고 erbB2 수용체 저해제, 예를 들면, erbB2 수용체에 결합하는 유기 분자 또는 항체를 포

함한다. EGFR 저해제는 예로서, WO 95/19970, WO 98/14451, WO 98/02434 및 U.S. 특허 번호 5,747,498에서 설명된다. EGFR-저해 작용제는 단일클론 항체 C225와 항-EGFR 22Mab (New York, N.Y., USA의 ImClone Systems Incorporated), 화합물 ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Annandale, N.J., USA의 Medarex Inc.), 그리고 OLX-103 (Whitehouse Station, N.J., USA의 Merck & Co.), VRCTC-310 (Ventech Research) 및 EGF 융합 독소 (Hopkinton, Mass.의 Seragen Inc.)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. VEGF 저해제, 예를 들면, AG-13736 (Pfizer, Inc.) 역시 조성물과 합동되거나 또는 공동투여될 수 있다. VEGF 저해제는 예로서, WO 99/24440, WO 95/21613, WO 99/61422, U.S. 특허 번호 5,834,504, WO 98/50356 (1998년 11월 12일자 공개됨), U.S. 특허 번호 5,883,113, U.S. 특허 번호 5,886,020, U.S. 특허 번호 5,792,783, U.S. 특허 번호 6,534,524, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, 그리고 WO 98/02437에서 설명되고, 이들 모두 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 일부 특정한 VEGF 저해제의 다른 실례는 IM862 (Kirkland, Wash., USA의 Cytran Inc.); Avastin™ 또는 베바시주맙, 항-VEGF 단일클론 항체 단일클론 항체 (South San Francisco, Calif.의 Genentech, Inc.); 그리고 엔지오자임, 리보자임 (Boulder, Colo.) 및 키론 (Emeryville, Calif.)으로부터 합성 리보자임이다. ErbB2 수용체 저해제, 예를 들면, GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), 그리고 단일클론 항체 AR-209 (The Woodlands, Tex., USA의 Aronex Pharmaceuticals Inc.)와 2B-1 (Chiron)이 조성물과 합동으로 투여될 수 있다. 이런 erbB2 저해제는 WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, U.S. 특허 번호 5,587,458 그리고 U.S. 특허 번호 5,877,305에서 설명된 것들을 포함하고, 이들은 각각, 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0234]

일부 구체예에서, 연속적 투약 일정이 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 약형의 화합물은 하루 1회, 하루 2회, 하루 3회, 또는 하루 수 회, 또는 하루의 기간 동안 연속적으로, 또는 하루 종일 연속적으로, 매일 일정에서, 또는 격일로, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다, 또는 매주 투여된다. 치료는 의사에 의해 결정된 기간 동안, 또는 암 세포가 완전하게 또는 유의미하게 저해될 때까지 지속될 수 있다.

[0235]

일부 구체예에서, 간헐적 투약 일정이 치료에 이용된다. 이런 치료는 독성 우려가 있는 경우에 특히 유용하다. 일부 구체예에서,

[0236]

다음 실시예는 본 발명의 다양한 양상을 예증한다. 이들 실시예는 당연히, 본 발명의 일정한 구체예를 단지 예시하고, 그리고 발명의 범위에 대한 제한을 구성하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0237]

### 실시예

[0238]

#### 실시예 1 - 백혈병, 림프종과 다발성 골수종 세포주에서 LOR-253의 시험관내 항증식성 활성

[0239]

LOR-253의 항증식성 활성은 아래와 같이 XTT 검정에 의해 결정되었다. 100  $\mu$ L의 성장 배지에서 세포 ( $4 \times 10^3$ /웰)가 96-웰 세포 배양 평판에서 과종되고 37°C에서 하룻밤 동안 배양되었다. 배지는 제거되고, 그리고 개별 실험에서 설명된 바와 같이, LOR-253 (또는 0.1% DMSO 운반제 대조)을 내포하는 100  $\mu$ L 총 부피의 성장 배지로 대체되었다. 혼탁 세포는 50  $\mu$ L 성장 배지에서 도말되었고 ( $4-6 \times 10^3$ /웰), 그리고 LOR-253 (또는 0.1% DMSO 운반제 대조)을 내포하는 50  $\mu$ L 성장 배지가 각 웰에 첨가되었다. 37°C에서 5 일 동안 세포의 배양 후, 세포 생존력이 나트륨 3'-[1-(페닐아미노-카르보닐)-3,4-테트라졸륨]-비스 (4-메톡시-6-니트로) 벤젠 술폰산 수화물 (XTT) 비색 검정 (Roche)의 이용으로 정량되었다. XTT 표지화 시약 (1 mg/mL)이 제조업체의 사용설명서에 따라서, 전자-연계 시약과 혼합되었고, 그리고 50  $\mu$ L의 혼합물이 세포에 직접적으로 첨가되었다. 이들 평판은 37°C에서 4 시간 동안 더욱 배양되었고, 그리고 각 웰의 흡광도가 다중웰 분광광도계 (Bio-Tek Instruments Inc.)로 490 nm에서 계측되었다. 데이터는 블랭크에 비하여 조정되고, 그리고 운반제 대조와 비교하여 세포 성장의 백분율로서 표시되었다. (참조: Huesca et al., Mol Cancer Ther. 2009. 8:2586-96; Lorus publication on LOR-133)

[0240]

시험관내 검정 결과 (도 3)는 AML 세포주, 예를 들면, HL-60, MV 411, THP-1, HEL92.1.7, CCRF-CEM, MOLT-4, Jurkat, K-562, Ramos 및 Raji를 비롯한 백혈병/림프종이 LOR-253에 가장 민감한 세포주이고, 반면 폐암, 방광암, 결장암, 전립선암, 흑색종과 유방암의 다른 세포주가 LOR-253에 덜 민감하다는 것을 지시한다. LOR-253에 대한 감수성에서 가변성은 선천성 KLF4 억제의 정도에 기인할 수 있다. 각 백혈병과 림프종 세포주에 대한 LOR-253의 IC<sub>50</sub> 값이 아래에 도시된다.

표 6

암 유형	세포주	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
급성 골수성 백혈병	Kasumi-1	0.0069
	KG-1	0.033
	HL-60	0.046
	EOL-1	0.058
	NB4	0.06
	MV-4-11	0.069
	OCI-AML2	0.076
	THP-1	0.077
	MOLM13 (CD47+)	0.13
	NOMO-1	0.121
	SKM-1	0.145
	HEL92.1.7	0.305
급성 림프모구성 백혈병	CCRF-CEM	0.039
	MOLT-4	0.07
	Jurkat	0.071
만성 골수성 백혈병	K562	0.25
비호지킨 림프종	Ramos	0.125
	Raji	0.011
	CA46	0.19
	Toledo	0.077
	DB	0.099
	Mino	0.14
	RL	0.19
다발성 골수종	MM.1R	0.15
	U266B1	0.18
	HuNS1	0.072

[0242] 실시예 2 - 시험관내에서 AML 세포주에서 KLF4/p21 유도

[0243] KLF4 및/또는 p21 발현이 LOR-253에 의해 유도되는지를 결정하기 위해, AML 세포 (THP1, HL-60)는 DMSO (운반제 대조) 또는 0.5  $\mu$ M LOR-253으로 16 시간 동안 처리되었다. 전체 RNA는 제조업체의 사용설명서에 따라 TRIzol Plus RNA 정제 키트 (Ambion, Life Technologies)를 이용하여 추출되었다. 첫 번째 가닥 cDNA는 무작위 핵사머 프라이머 (Invitrogen) 및 SuperScript II 역전사효소 키트 (Invitrogen)를 이용하여 1-2 ug 전체 RNA로부터 합성되었다. 정량적 RT-PCR은 크루펠-유사 인자 4 (KLF4)에 대한 cDNA와 인간 TaqMan 유전자 발현 검정 프라이머/프로브 세트, 사이클린-의존성 키나아제 저해제 1A (p21), 그리고 ABI TaqMan 보편적인 PCR 마스터 믹스 프로토콜을 이용하여 ABI 프리즘 7000 서열 검출 시스템에서 수행되었다. 유전자 발현은 동일한 표본에서  $\beta$ -액틴 유전자 발현으로 정규화되었고, 그리고 KLF4 또는 p21에서 배수적 변화는 비교 CT 방법을 이용하여 DMSO 처리된 표본에서 상응하는 발현 수준에 비하여 표현되었다. LOR-253으로 THP1과 HL-60 AML 세포주의 처리는 증가된 발현 KLF4와 p21을 유발한다 (도 4 참조).

[0244] 실시예 3 - AML 세포주에서 LOR-253으로 처리는 G1/S 세포 주기 정지를 유발한다.

[0245] THP1과 HL-60 AML 세포주는 DMSO (운반제 대조) 또는 0.5  $\mu$ M LOR-253으로 16 시간 동안 처리되었다. 세포는 PBS+1% FCS에서 1회 세척되고, 그리고 얼음같이 차가운 70% 에탄올을 이용하여 하룻밤 동안 고정되었다. 고정된 세포는 2회 세척되고, 20  $\mu$ g/mL 프로페디움 요오드화물 및 250  $\mu$ g/mL RNA분해효소A를 내포하는 PI/RNA분해효소A 용액에서 재현탁되고, 그리고 37°C에서 30 분 동안 염색되었다. 염색된 세포는 BD FACSCalibur 유세포분석기를 이용하여 분석되었다. 이를 결과는 AML 세포주에서 LOR-253으로 처리가 G1/S 세포 주기 정지를 유발한다는 것을 지시한다 (도 5).

[0246] 실시예 4 - LOR-253으로 처리는 세포주에서 아폽토시스를 유도한다.

[0247] THP-1 세포는 DMSO, 0.5 또는 1  $\mu$ M의 LOR-253으로 16 시간 동안 처리되었다. 세포는 차가운 PBS로 2회 세척되고, 그리고 아넥신 V 결합 완충액으로 재현탁되었다. 100  $\mu$ L에서  $1 \times 10^5$  세포는 FITC-아넥신 V 및 프로페디움

요오드화물로 염색되고, 그리고 실온에서 15 분 동안 배양되었다. 염색 후, 400  $\mu$ l의 결합 완충액이 첨가되었고, 그리고 세포는 BD FACSCanto 유세포분석기에서 분석될 때까지 얼음 위에서 유지되었다. LOR-253으로 처리된 THP-1 세포는 상승된 아넥신 V 염색을 보여주었는데, 이것은 아폽토시스의 유도를 지시하였다. 세포를 처리하는데 이용된 증가하는 농도의 LOR-253은 초기 아폽토시스성 개체군에서 증가를 유발하였다 (Q3: 아넥신 V+/PI-). 이들 결과는 LOR-253으로 처리가 AML 세포주에서 아폽토시스를 유도한다는 것을 지시한다 (도 6).

[0248] THP1과 HL-60 세포는 DMSO (운반제 대조) 또는 0.5  $\mu$ M LOR-253으로 48 시간 동안 처리되었다. 세포 용해물은 1% Triton-X100 용해를 이용하여 수집되었다. 카스파제 3 활성을 제조업체의 프로토콜에 따라, 5  $\mu$ g의 세포 용해물로 EnzChek 카스파제-3 검정 키트 #1 (Life Technologies)을 이용하여 계측되었다. LOR-253으로 THP1과 HL-60 세포의 처리는 상승된 카스파제 3 활성을 유발하는데, 이것은 아폽토시스의 유도를 지시한다 (도 7).

[0249] THP1 세포는 DMSO (운반제 대조) 또는 0.5  $\mu$ M LOR-253으로 48 시간 동안 처리되었다. 전체 RNA는 제조업체의 사용설명서에 따라 TRIzol Plus RNA 정제 키트 (Ambion, Life Technologies)를 이용하여 추출되었다. 첫 번째 가닥 cDNA는 무작위 핵사며 프라이머 (Invitrogen) 및 SuperScript II 역전사효소 키트 (Invitrogen)를 이용하여 1-2 ug 전체 RNA로부터 합성되었다. 정량적 RT-PCR은 BCL2-연관된 X 단백질 (BAX)에 대한 cDNA와 인간 TaqMan 유전자 발현 검정 프라이머/프로브 세트, B-세포 CLL/림프종 2 (BCL2), 그리고 ABI TaqMan 보편적인 PCR 마스터 믹스 프로토콜을 이용하여 ABI 프리즘 7000 서열 검출 시스템에서 수행되었다. 유전자 발현은 동일한 표본에서  $\beta$ -액틴 유전자 발현으로 정규화되었고, 그리고 BAX 또는 BCL2에서 배수적 변화는 비교 CT 방법을 이용하여 DMSO 처리된 표본에서 상승하는 발현 수준에 비하여 표현되었다. LOR-253으로 THP1 세포의 처리 시에 BAX의 상승 및 BCL2의 억제는 아폽토시스의 유도를 지시한다 (도 8).

[0250] 실시예 5 - H226 이종이식편 모형에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력 - 용량 및 일정.

[0251] H226 모형 생쥐는 아래 표에서 보여지는 바와 같이 여러 투여 일정에 따라 치료되었다.

**표 7**

군	용량 수준	투여 일정 /주기 (일)	치료 (1 주기 = 28 일)
1 n=8	10mg/kg-i.v	2T-12B- 2T	2 주기
2 n=8	10mg/kg-i.v	3T-12B-3T	2 주기
3 n=8	10mg/kg-i.v	2T-5B-2T	2 주기
4 n=8	10mg/kg-i.v	3T-5B-3T	2 주기
5 n=8	운반제 단독	3T-5B-3T	2 주기

T= 치료 연속일  
B= 중단

[0253] 이들 결과는 군 2, 3과 4가 LOR-253에 의해 효과적으로 치료된다는 것을 보여준다 (도 9). 이들 결과는 1 주 간극을 갖는 일정이 2-주 간극보다 뛰어나다는 것을 지시하고, 그리고 주 1회 투여 일정이 선호된다는 것을 암시한다.

[0254] 실시예 6 - LOR-253 HCL에 의해 처리된 이종이식편 CD-1 누드 생쥐에서 생체내 용량 의존성 약동학적 (PK) 반응과 약력학적 (PD) 반응

[0255] LOR-253에 의해 처리된 종양 세포에서 약동학 (PK)을 연구하기 위해, CD-1 누드 생쥐가 1, 5와 15 mg/kg에서 LOR-253 HCl의 i.v. 일시 주사에 의해 처리되었다. LOR-253의 혈청 수준이 계측되었다. 상기 결과는 LOR-253의 혈청 수준이 용량 관련된 증가를 갖는다는 것을 지시한다 (도 10).

[0256] 약력학적 (PD) 반응을 연구하기 위해, 생쥐는 1, 5와 15 mg/kg LOR-253으로 5 연속일 동안 처리되었다. 종양이 최종 투약 후 16 시간에 계측되었고, 그리고 KLF-4 단백질 수준이 계측되었다. 평균 KLF4 단백질 수준은 용량 의존성 방식으로 증가하고, 종양 생체분포 및 용량 반응 항종양 활성과 상관하였다 (도 11).

[0257] 실시예 7 - AML을 치료하기 위한 LOR-253, I 단계 임상 시험

[0258] 전임상 시험은 LOR-253에 대한 광범위한 치료 지수를 확립하였다: LOR-253의 효력은 복수 종양 유형에 대항하여 이종이식편 모형에서 증명되었다; 광범위한 GLP 안전성과 PK 연구가 쥐와 개에서 수행되었다; 시험된 가장 높은

분량에서 개의 반복-투약 독성 연구에서 어떤 치료-관련된 심혈관 효과도 관찰되지 않았다 (데이터 제시되지 않음); hERG 꼬리 전류 밀도 또는 CYP450 효소의 유의미한 저해 없음; 그리고 GLP 혈액 양립성 연구는 IV 제제의 적합성을 확증하였다.

[0259] I 단계: 이것은 최대 내성 용량 (MTD) 또는 MTD가 도달되지 않으면 적절한 표적 용량을 결정하여, 진행된 또는 전이성 고형 종양을 앓는 환자에서 LOR-253 HCl의 권장된 2 단계 용량을 확인하기 위한 개방 표지, 1 단계 연구 이었다. 첫 번째 세트의 용량에서, LOR-253 HCl은 최고 투여된 용량 또는 적절한 표적 용량이 도달될 때까지, 상승 용량으로 제공되었다. 다른 세트의 용량에서, LOR-253 HCl은 최고 투여된 용량 또는 적절한 표적 용량이 도달될 때까지, 20 mg/m<sup>2</sup>로부터 시작하여 상승 용량으로 제공되었다. 평가를 위해 2 주기 동안 LOR-253 HCl에서 치료된 환자.

[0260] 다른 명칭: 다른 명칭이 이용되지 않는다.

[0261] 연구 유형: 중재적

[0262] 연구 설계: 종결점 분류: 안전성 연구

[0263] 개입 모형: 단일 군 배정

[0264] 마스킹: 개방 표지

[0265] 일차 목적: 치료

[0266] 공식 표제: 진행된 또는 전이성 고형 종양을 앓는 환자에서 LOR-253 HCl의 개방 표지, 1 단계 연구

[0267] 일차 결과 척도:

- 최대 내성 용량 (MTD) 또는 MTD가 도달되지 않으면 적절한 표적 용량을 결정하여, 진행된 또는 전이성 고형 종양을 앓는 환자에서 LOR-253 HCl의 권장된 2 단계 용량을 확인하기 위해. [ 시간 프레임: 8 주 ]

[0269] 이차 결과 척도:

- 진행된 또는 전이성 고형 종양을 앓는 환자에 투여될 때, LOR-253 HCl의 안전성 프로필을 특징짓기 위해. [ 시간 프레임: 8 주 ]

[0271] 포함 기준:

[0272] 1. 18 세 또는 그 이상의 남성 또는 여성.

[0273] 2. 효과적인 요법이 사용하지 않거나 또는 전통적인 요법에 반응이 없는 고형 종양의 조직학적으로 확증된 진단.

[0274] 3. 연구 엔트리에서 실험실 파라미터 요건에 부합한다.

[0275] 배제 기준:

[0276] 1. LOR-253 HCl로 연구 치료를 시작하고 21 일 이내에 화학요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 면역요법 또는 임의의 다른 조사 약물.

[0277] 2. 혈액암.

[0278] 3. 뇌 또는 다른 중추신경계 전이의 병력.

[0279] 4. 유의미한 감염의 존재를 갖는다.

[0280] 5. 임상적으로 유의미한 자가면역 질환.

[0281] 6. 통제되지 않은 병발성 질병.

[0282] 7. 철 또는 구리 과부하 증후군을 앓음.

[0283] 8. 임신 또는 모유 영양.

[0284] I 단계 시험에서 증명된 안전성과 항종양 활성:

[0285] • 진행된 고형 종양을 앓는 환자에서 용량 확대 연구

- [0286] · 7가지 용량 수준에 걸쳐 탁월한 안전성 프로필 (N=27명 환자)
- [0287] · 가장 흔한 AE와 SAE: 피로 및 1가지 사례의 가역성 저인산혈증
- [0288] · 평가가능한 환자 중에서 41%에서 달성된 안정된 질환; RECIST PR 없음
- [0289] · NSCLC (불량하게 분화된 선암종) 및 이전 표준 요법과 조사 요법에 불응하는 광범위한 전이를 앓는 환자에서 종양 수축 (도 12)
- [0290] I 단계 시험 결과는 LOR-253이 고형 종양을 치료하기 위한 안전한 활성 약물이라는 것을 증명하였다.
- [0291] 실시예 8 - 골수형성이상 증후군 (MDS), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성체 T-세포 백혈병 (ATLL), 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주에서 LOR-253의 시험관내 항증식성 활성이 실시예 1에서 설명된 바와 같이 XTT 검정에 의해 결정된다.
- [0292] MDS, ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주에서 LOR-253의 항증식성 활성이 실시예 1에서 설명된 바와 같이 XTT 검정에 의해 결정된다.
- [0293] 본 검정에서 시험된 MDS 세포주는 TER-3 (Mishima et al., New human myelodysplastic cell line, TER-3: G-CSF specific downregulation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase IV, J Cell Physiol. 2002 May;191(2):183-90), MDS92 (Tohyama et al., A novel factor-dependent human myelodysplastic cell line, MDS92, contains haemopoietic cells of several lineages, Br J Haematol. 1995 Dec;91(4):795-9), 그리고 SKM-1 (Kimura et al., Antiproliferative and Antitumor Effects of Azacitidine Against the Human Myelodysplastic Syndrome Cell Line SKM-1, Anticancer Research 32:795-798, 2002)을 포함하지만 이들에 한정되지 않고, 이들은 각각, 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.
- [0294] 본 검정에서 시험된 ALL 세포주는 CCRF-CEM (Foley et al., Continuous culture of human lymphoblasts from peripheral blood of a child with acute leukemia. Cancer 1965 18:522-529), MOLT-4 (Minowada et al., Rosette-forming human lymphoid cell lines. I. Establishment and evidence for origin of thymus-derived lymphocytes. Journal of the National Cancer Institute 1972 49 (3): 891-895), 그리고 Jurkat (Schneider et al., Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer. 1977 May 15;19(5):621-6)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0295] 본 검정에서 시험된 CML 세포주는 K562 (Drexler, Leukemia cell lines: in vitro models for the study of chronic myeloid leukemia. Leuk Res. 1994 Dec;18(12):919-27)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0296] 본 검정에서 시험된 림프종 세포주는 Ramos, Raji, CA46, Toledo, DB, Mino, 그리고 RL을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0297] 본 검정에서 시험된 위암 세포주는 AGS (ATCC 수탁 번호 CRL-1739TM), SNU-1 (ATCC 수탁 번호 CRL-5971TM), SNU-5 (ATCC 수탁 번호 CRL-5973TM), SNU-16 (ATCC 수탁 번호 CRL-5974TM), Hs 746T (ATCC 수탁 번호 HTB-135TM), NCI-N87 (N87; ATCC 수탁 번호 CRL-5822TM), KATO III (ATCC 수탁 번호 HTB-103TM), SNU-520, SNU-719, NUGC-4, STKM-2, MKN-45, MKN-74, 20M, AKG, ECC4, G42LATE, GCIY, GCIY, GT3TKB, H-111, H-162, H-30, H-55, HGC-27, HSC-39, HUG-1N, JR1, KWS, MKN-1, MKN-28, MKN-7, MKN-74, MKN-74, NCI-N87, NUGC-3, OKAJIMA, SK-GT-1, SK-GT-2, SK-GT-5, SNU-16, SNU-216, SNU-484, SNU-55, SNU-601, SNU-638, SNU-668, TGBC11TKB, TGBC11TKB, TMK-1, 그리고 YCC-3을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0298] 본 검정에서 시험된 다발성 골수종 세포주는 Lombardi 등 (Molecular characterization of human multiple myeloma cell lines by integrative genomics: insights into the biology of the disease. Genes Chromosomes Cancer. 2007 Mar;46(3):226-38.)에서 설명된 HMCLs, XGs, NANs, BCN, MDN, SBN HMCLs, U266, RPMI8226, RPMI1640, ANBL-6, KMS-11, KMS12-BM, KMS12-PE, KMM1, LP1, L363, OPM2, NCI-H929, JIM3, MO-1, LP1, L363, NCIH929, OPM2, UHKT-89, SKMM2, U266B1 (Nilsson et al., Established immunoglobulin producing myeloma (IgE) and lymphblastoid (IgG) cell lines from an IgE myeloma patient. Clin Exp Immunol. 1970 Oct;7(4):477-89), MM.1R (Greenstein et al., Characterization of the MM.1 human multiple myeloma (MM) cell lines: a model system to elucidate the characteristics, behavior, and signaling of steroid-sensitive and -resistant MM cells. Exp Hematol. 2003 Apr;31(4):271-82), 그리고 HuNS1 (Winkelhake, Myelomas for producing human/human hybridomas. 1988년 1월 19일자 US 특허 4,720,459)을 포함하지만 이들에

한정되지 않는다.

- [0299] 시험관내 검정 결과는 MDS, ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암, 또는 다발성 골수종 세포주 중에서 하나 또는 그 이상의 세포주가 LOR-253에 민감하다는 것을 지시한다.
- [0300] 실시예 9 - 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주에서 시험관내에서 KLF4/p21 유도
- [0301] KLF4 및/또는 p21 발현이 LOR-253에 의해 유도되는지를 결정하기 위해, 실시예 8에서 설명된 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주는 DMSO (운반제 대조) 또는 0.1, 0.2, 0.5 또는 1  $\mu$ M LOR-253으로 16 시간 동안 처리된다. 전체 RNA는 제조업체의 사용설명서에 따라 TRIzol Plus RNA 정제 키트 (Ambion, Life Technologies)를 이용하여 추출된다. 첫 번째 가닥 cDNA는 무작위 핵사며 프라이머 (Invitrogen) 및 SuperScript II 역전사효소 키트 (Invitrogen)를 이용하여 1-2 ug 전체 RNA로부터 합성된다. 정량적 RT-PCR은 크루펠-유사 인자 4 (KLF4)에 대한 cDNA와 인간 TaqMan 유전자 발현 검정 프라이머/프로브 세트, 사이클린-의존성 키나아제 저해제 1A (p21), 그리고 ABI TaqMan 보편적인 PCR 마스터 믹스 프로토콜을 이용하여 ABI 프리즘 7000 서열 검출 시스템에서 수행된다. 유전자 발현은 동일한 표본에서  $\beta$ -액틴 유전자 발현으로 정규화되고, 그리고 KLF4 또는 p21에서 배수적 변화는 비교 CT 방법을 이용하여 DMSO 처리된 표본에서 상응하는 발현 수준에 비하여 표현된다. LOR-253으로 하나 또는 그 이상의 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암, 또는 다발성 골수종 세포주의 처리는 증가된 발현 KLF4 및/또는 p21을 유발한다.
- [0302] 실시예 10 - LOR-253으로 처리는 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주에서 G1/S 세포 주기 정지를 유발한다
- [0303] 실시예 8에서 설명된 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주는 DMSO (운반제 대조) 또는 0.1, 0.2, 0.5 또는 1  $\mu$ M LOR-253으로 16 시간 동안 처리된다. 세포는 PBS+1% FCS에서 1회 세척되고, 그리고 열음같이 차가운 70% 에탄올을 이용하여 하룻밤 동안 고정된다. 고정된 세포는 2회 세척되고, 20  $\mu$ g/mL 프로페디움 요오드화물 및 250  $\mu$ g/mL RNA분해효소A를 내포하는 PI/RNA분해효소A 용액에서 재현탁되고, 그리고 37°C에서 30 분 동안 염색된다. 염색된 세포는 BD FACSCalibur 유세포분석기를 이용하여 분석된다. 이를 결과는 LOR-253으로 처리가 하나 또는 그 이상의 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암, 또는 다발성 골수종 세포주에서 G1/S 세포 주기 정지를 유발한다는 것을 지시한다.
- [0304] 실시예 11 - LOR-253으로 처리는 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주에서 아폽토시스를 유도한다
- [0305] 실시예 8에서 설명된 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 세포주는 DMSO, 0.1, 0.2, 0.5 또는 1  $\mu$ M의 LOR-253으로 16 시간 동안 처리된다. 세포는 차가운 PBS로 2회 세척되고, 그리고 아넥신 V 결합 완충액으로 재현탁되었다. 100  $\mu$ L에서  $1 \times 10^5$  세포는 FITC-아넥신 V 및 프로페디움 요오드화물로 염색되고, 그리고 실온에서 15 분 동안 배양된다. 염색 후, 400  $\mu$ l의 결합 완충액이 첨가되고, 그리고 세포는 BD FACSCanto 유세포분석기에서 분석될 때까지 열음 위에서 유지된다. LOR-253으로 처리된 하나 또는 그 이상의 세포주는 상승된 아넥신 V 염색을 보여주는데, 이것은 아폽토시스의 유도를 지시한다. 세포를 처리하는데 이용된 증가하는 농도의 LOR-253은 초기 아폽토시스성 개체군에서 증가를 유발한다 (Q3: 아넥신 V+/PI-).
- [0306] 세포주는 또한, DMSO (운반제 대조) 또는 0.1, 0.2, 0.5 또는 1  $\mu$ M LOR-253으로 48 시간 동안 처리된다. 세포 용해물은 1% Triton-X100 용해를 이용하여 수집된다. 카스파제 3 활성을 제조업체의 프로토콜에 따라, 5  $\mu$ g의 세포 용해물로 EnzChek 카스파제-3 검정 키트 #1 (Life Technologies)을 이용하여 계측된다. LOR-253으로 하나 또는 그 이상의 세포주의 처리는 상승된 카스파제 3 활성을 유발하는데, 이것은 아폽토시스의 유도를 지시한다.
- [0307] 처리된 세포주의 전체 RNA는 제조업체의 사용설명서에 따라, TRIzol Plus RNA 정제 키트 (Ambion, Life Technologies)를 이용하여 추출된다. 첫 번째 가닥 cDNA는 무작위 핵사며 프라이머 (Invitrogen) 및 SuperScript II 역전사효소 키트 (Invitrogen)를 이용하여 1-2  $\mu$ g 전체 RNA로부터 합성된다. 정량적 RT-PCR은 BCL2-연관된 X 단백질 (BAX)에 대한 cDNA와 인간 TaqMan 유전자 발현 검정 프라이머/프로브 세트, B-세포1 CLL/림프종 2 (BCL2), 그리고 ABI TaqMan 보편적인 PCR 마스터 믹스 프로토콜을 이용하여 ABI 프리즘 7000 서열 검출 시스템에서 수행된다. 유전자 발현은 동일한 표본에서  $\beta$ -액틴 유전자 발현으로 정규화되고, 그리고 BAX 또는 BCL2에서 배수적 변화는 비교 CT 방법을 이용하여 DMSO 처리된 표본에서 상응하는 발현 수준에 비하여 표현된다. LOR-253으로 하나 또는 그 이상의 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암, 또는 다발

성 골수종 세포주의 처리 시에 BAX의 상승 및 BCL2의 억제는 아폽토시스의 유도를 지시한다.

[0308] 실시예 12 - 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종의 이종이식편 모형에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력

[0309] 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종의 모형 생쥐는 표준 절차에 따라 창출된다. 모형 생쥐는 아래 표에서 보여지는 바와 같이 여러 투여 일정에 따라 치료된다.

**표 8**

군	용량 수준	투여 일정 /주기	치료 (1 주기 = 7, 14, 21, 또는 28 일)
1 n=8	1mg/kg-i.v	2T-12B- 2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
2 n=8	1mg/kg-i.v	3T-12B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
3 n=8	1mg/kg-i.v	2T-5B-2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
4 n=8	1mg/kg-i.v	3T-5B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
5 n=8	5mg/kg-i.v	2T-12B- 2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
6 n=8	5mg/kg-i.v	3T-12B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
7 n=8	5mg/kg-i.v	2T-5B-2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
8 n=8	5mg/kg-i.v	3T-5B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
9 n=8	10mg/kg-i.v	2T-12B- 2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
10 n=8	10mg/kg-i.v	3T-12B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
11 n=8	10mg/kg-i.v	2T-5B-2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
12 n=8	10mg/kg-i.v	3T-5B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
13 n=8	20mg/kg-i.v	2T-12B- 2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
14 n=8	20mg/kg-i.v	3T-12B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
15 n=8	20mg/kg-i.v	2T-5B-2T	1, 2, 3, 또는 4 주기
16 n=8	20mg/kg-i.v	3T-5B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기
17 n=8	운반제 단독	3T-5B-3T	1, 2, 3, 또는 4 주기

T= 치료 연속일  
B= 중단

[0311] 이를 결과는 하나 또는 그 이상의 군이 LOR-253에 의해 효과적으로 치료된다는 것을 보여준다.

[0312] 실시예 13 - 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종을 앓는, LOR-253 HCL에 의해 처리된 이종이식편 모형 생쥐에서 생체내 용량 의존성 약동학적 (PK) 반응과 약력학적 (PD) 반응

[0313] LOR-253에 의해 처리된 골수형성이상 증후군 (MDS), ALL, CML, ATLL, 림프종, 위암과 다발성 골수종 종양 세포에서 약동학 (PK)을 연구하기 위해, CD-1 누드 생쥐는 1, 5와 15 mg/kg에서 LOR-253 HC1의 i.v. 일시 주사에 의해 처리된다. 각 처리에서 LOR-253의 혈청 수준이 계측된다.

[0314] 약력학적 (PD) 반응을 연구하기 위해, 생쥐는 1, 5와 15 mg/kg LOR-253으로 5 연속일 동안 처리된다. 종양이 최종 투약 후 16 시간에 계측되고, 그리고 KLF-4 단백질 수준이 계측된다. 이러한 결과는 하나 또는 그 이상의 처리에서 평균 KLF4 단백질 수준이 용량 의존성 방식으로 증가하고, 종양 생체분포 및 용량 반응 항종양 활성과 상관한다는 것을 보여준다.

[0315] 실시예 14 - Kasumi-1 AML 이종이식편 모형에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력

[0316] LOR-253 HC1의 항종양 활성이 인간 AML의 다른 생체내 동물 모형에서 평가되었다. 인간 AML 세포주 Kasumi-1이 무흉선 누드 생쥐 내로 퍼져 이식되었다. 일부 종양-보유 생쥐는 4 주 동안 주당 2 연속일 동안 30 mg/kg (15 mg/kg 하루 2 회)에서 LOR-253 HC1로 처리되었다 ("LOR-253 처리군"). LOR-253은 60% 물에서 20% 폴리에틸렌 글리콜 400, 10% 프로필렌 글리콜 및 10% Solutol HS에서 조제된 염화수소산 염 형태 (LOR-253-HC1)로서 정맥내 (i.v.) 일시 주사에 의해 투여되었다. 다른 종양-보유 생쥐는 LOR-253을 갖지 않는 제제로 처리되었다 ("운반제 대조군").

[0317] 주요 종결점은 LOR-253 HC1로 처리 후 종양 성장 저해를 관찰하고 상이한 투약 일정의 항종양 효과를 비교하는 것이었다. 종양 크기는 종양 세포 접종 후 10 일자로부터 주 3회 계측되었다. 종양은 캘리퍼스를 이용하여 3차

원 계측되었고, 그리고 용적은 공식:  $V = 0.5 a \times b \times c$ 를 이용하여 세제곱된 밀리미터 단위에서 표현되었는데, 여기서 a, b와 c는 각각, 종양의 길이, 너비와 높이이다. 평균 종양 체적 +/- 표준 오차 (SE)가 각 계측으로부터 계산되고, 그리고 이후, 약물 치료의 항종양 효력을 대조의 항종양 효력과 비교하기 위해 표준 그래프에서 플롯팅되었다 (도 15). 독성은 임상적 관찰에 의해, 그리고 연구의 경과 동안 주 2회 생쥐 체중 (그램 단위)의 계측에 의해 사정되었다. 평균 체중은 각 계측으로부터 계산되고, 그리고 이후, 약물 치료 군에서 체중 변화를 대조의 체중 변화와 비교하기 위해 플롯팅되었다 (도 16).

[0318] 도 15에서 보여지는 바와 같은 종양 저해 결과는 LOR-253 치료군이 운반제 대조군과 비교하여 이러한 모형에서 통계학적으로 유의한 증가된 저해 효과를 산출하였다는 것을 증명한다 (스튜던트 t 검증에 의해  $p = 0.028$ ). 이에 더하여, 도 16에서 보여지는 바와 같은 독성 결과는 치료군에서 생쥐가 체중 감소를 보여주지 않았다는 것을 증명한다. 치료군에서 생쥐는 또한, 독성의 다른 명시적인 징후를 보여주지 않았다. 이들 결과는 이러한 치료 일정이 충분히 용인되었다는 것을 지시한다. LOR-253 HCl은 독성의 명백한 징후 없이 주 2회 투약에서 단일 작용제로서 유의미한 종양 성장 저해를 보여주었는데, 이것은 LOR-253 HCl이 충분한 치료 윈도우를 갖고, 그리고 이러한 작용제가 AML의 치료를 위한 잠재적 화학요법 작용제라는 것을 암시한다.

#### 실시예 15 - HL-60 AML 이종이식편 모형에서 LOR-253 HCl의 생체내 효력

[0320] 단일 작용제로서 및 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCl의 항종양 활성이 인간 AML의 다른 생체내 동물 모형에서 평가되었다. 인간 AML 세포주 HL-60이 무흉선 누드 생쥐 내로 피하 이식되었다. 종양-보유 생쥐는 단독으로 또는 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCl, 아자시티딘 단독, 또는 음성 대조 운반제로 치료되었다. 상술된 치료 조건은 다음과 같다.

[0321] 군 1: 음성 대조 군. LOR-253 HCl 대조 운반제, 2X/일, 2 연속일의 3 주기, 주기 사이에 5 일, i.v., + s.c. 주사에 의해 4 일마다 1% D-만니톨

[0322] 군 2: 피하 (s.c.) 주사에 의해 1, 4, 8, 11, 15와 18 일자에 10 mg/kg 1X에서 아자시티딘 (1% D-만니톨에서)

[0323] 군 3: 3 주기 동안 15 mg/kg bid에서 LOR-253 HCl, 각 주기는 주당 2 연속일의 투약 및 5 일의 비-투약, i.v., n=9 (2T-5B)이다

[0324] 군 4: 3 주기 동안 15 mg/kg 2X/일 (bid)에서 LOR-253 HCl, 각 주기는 주당 1 일의 투약 및 6 일의 비-투약, i.v., n=9 (1T-6B)이다

[0325] 군 5: LOR-253 (2T-5B) 및 아자시티딘의 조합. 3 주기 동안 15 mg/kg bid에서 LOR-253 HCl, 각 주기는 주당 2 연속일의 투약 및 5 일의 비-투약, i.v., n=9 (2T-5B) + s.c. 주사에 의해 4 일마다 10 mg/kg 1X에서 아자시티딘

[0326] 군 6: LOR-253 (1T-6B) 및 아자시티딘의 조합. 3 주기 동안 15 mg/kg bid에서 LOR-253 HCl, 각 주기는 주당 1 일의 투약 및 6 일의 비-투약, i.v., n=9 (1T-6B) + s.c. 주사에 의해 4 일마다 10 mg/kg 1X에서 아자시티딘

[0327] 주요 종결점은 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCl로 치료 후 종양 성장 저해를 관찰하는 것이었다. 종양 크기는 주 3회 계측되었다. 종양은 캘리퍼스를 이용하여 3차원 계측되었고, 그리고 용적은 공식:  $V = 0.5 a \times b \times c$ 를 이용하여 세제곱된 밀리미터 단위에서 표현되었는데, 여기서 a, b와 c는 각각, 종양의 길이, 너비와 높이이다. 평균 종양 체적 +/- 표준 오차 (SE)가 각 계측으로부터 계산되고, 그리고 이후, 약물 치료의 항종양 효력을 대조의 항종양 효력과 비교하기 위해 표준 그래프에서 플롯팅되었다 (도 17).

[0328] 도 17에서 보여지는 바와 같은 종양 저해 결과는 주당 1 (군 4) 또는 2 (군 3) 연속일 동안 하루 2 회 15 mg/kg에서 단독 투여된 LOR-253 HCl이 HL-60 종양의 성장을 아자시티딘 단독과 거의 동일한 정도까지 또는 이보다 약간 많이 저해하였다는 것을 증명한다. 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCl의 주 1회와 2회 투약 (각각, 군 6과 군 5) 둘 모두 어느 하나의 단일 작용제 단독과 비교하여 훨씬 높은 수준의 종양 성장 저해를 유발하였다 (각각, 1X와 2X LOR-253 HCl 치료에 대해  $p = 0.0002$  및  $p = 0.0006$ ; 스튜던트 t 검증에 의해 결정될 때, 대조와 비교하여). 도 18과 도 19는 본 연구의 시작 (1 일자)과 종결 (19 일자) 시점에서 개별 동물로부터 종양 크기 데이터를 보여준다.

[0329] 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HCl이 어느 하나의 단일 작용제 단독보다 훨씬 높은 수준의 종양 성장 저해를 유발하였기 때문에, LOR-253 HCl은 또한, 혈액학적 악성에 대한 관리 기준 화학요법에 가산적 항암 효력을 제공

할 수 있다.

[0330] 실시예 16 - KG-1 AML 이종이식편 모형에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력

LOR-253 HC1의 항종양 활성이 인간 AML의 또 다른 생체내 동물 모형에서 평가되었다. AML 세포주 KG-1에 대한 이종이식편 모형 생쥐는 실시예 14와 15에서와 동일한 방법으로 산출되었고, 그리고 다음의 체제에 따라 LOR-253 HC1 또는 대조로 치료되었다.

[0332] 대조 -IV-1 일자

[0333] LOR-253-15mg/kg-iv, bid, 2T/wk-1 일자

[0334] 대조-IV-8 일자

[0335] LOR-253- 15 mg/kg-iv, bid, 2T/wk- 8 일자

[0336] 대조-IV- 13 일자

[0337] LOR-253-15mg/kg-iv, bid, 2T/wk- 13 일자

[0338] 대조-IV- 16 일자

[0339] LOR-253-15mg/kg-iv, bid, 2T/wk- 16 일자

[0340] 대조-IV- 20 일자

[0341] LOR-253-15mg/kg-iv, bid, 2T/wk-20 일자

[0342] 대조-IV- 26 일자

[0343] LOR-253-15mg/kg-iv, bid, 2T/wk- 26 일자

[0344] 종양 크기는 실시예 14와 15에서 설명된 바와 같이 계측되고, 그리고 결과는 도 20에서 도시된다. LOR-253 HC1은 이러한 AML 동물 모형에서도 단일 작용제로서 유의미한 종양 성장 저해를 보여주었다.

[0345] 실시예 17 - THP-1 AML 이종이식편 모형에서 LOR-253 HCL의 생체내 효력

[0346] 단일 작용제로서 및 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HC1의 항종양 활성이 인간 AML의 또 다른 생체내 동물 모형에서 평가되었다. AML 세포주 THP-1에 대한 이종이식편 모형 생쥐는 실시예 14와 15에서와 동일한 방법으로 산출되었고, 그리고 단독으로 또는 아자시티딘과 합동으로 LOR-253 HC1, 아자시티딘 단독, 또는 음성 대조 운반제로 치료되었고, 그리고 종양 크기가 실시예 14와 15에서 설명된 바와 같이 계측되었다. 상술된 치료 조건은 아래와 같이 제시되고, 그리고 결과는 도 21에서 도시된다.

[0347] 군 1 대조: 1,2,8,9,15 &16 일자에 LOR-253 대조 운반제(CV)로 i.v. 치료를 제공받았다; 1,4,8,11,15,18,22,25,29 &32 일자에 아자시티딘 대조 운반제로 피하 (SC) 치료를 제공받았다; 그리고 22,23,24,25, 29&30 일자에 LOR-253- CV로 복막내 (IP) 치료를 제공받았다.

[0348] 군-2- LOR-253: 1,2,8,9,15 &16 일자에 i.v. 치료를 제공받았다; 22,23,24,25, 29&30 일자에 IP 치료를 제공받았다

[0349] 군-3-아자시티딘: 1,4,8,11,15,18,22,25,29 &32 일자에 SC 치료를 제공받았다.

[0350] 군-4-조합: 1,2,8,9,15 &16 일자에 LOR-253으로 i.v. 치료를 제공받았다; 22,23,24 &25 일자에 LOR-253으로 IP 치료를 제공받았다; 그리고 1,4,8,11,15,18,22 &25 일자에 아자시티딘으로 SC-치료를 제공받았다

[0351] 본 실시예의 종양 저해 결과는 단독 투여된 LOR-253 HC1이 THP-1 종양의 성장을 아자시티딘 단독과 거의 동일한 정도까지 또는 이보다 약간 많이 저해하였다는 것을 증명한다. 아자시티딘과 합동으로 이용될 때, LOR-253 HC1은 다시 한 번, 훨씬 높은 수준의 종양 성장 저해를 유발하였다.

[0352] 본원에서 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원, 그리고 공보의 청구항, 도면 및/또는 그림을 포함하는 개시는 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0353] 달리 정의되지 않으면, 본원에서 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 비록 본원에서 설명된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법과 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 이용될 수 있지만, 바람직한 방법과 재료가 본원에서 설명된다. 본

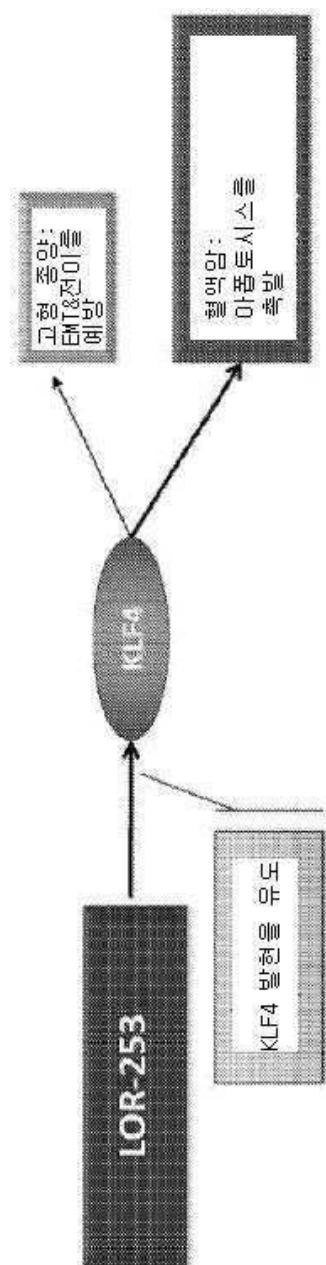
원에서 인용된 모든 간행물, 특히, 그리고 특허 공보는 모든 점에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0354] 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일에 앞서 오로지 그들의 개시 목적으로만 제공된다. 본원에서 어떤 것도 본 발명이 선행 발명에 의해서 이런 공개보다 선행할 권리가 없다는 것을 시인하는 것으로 해석되지 않는다.

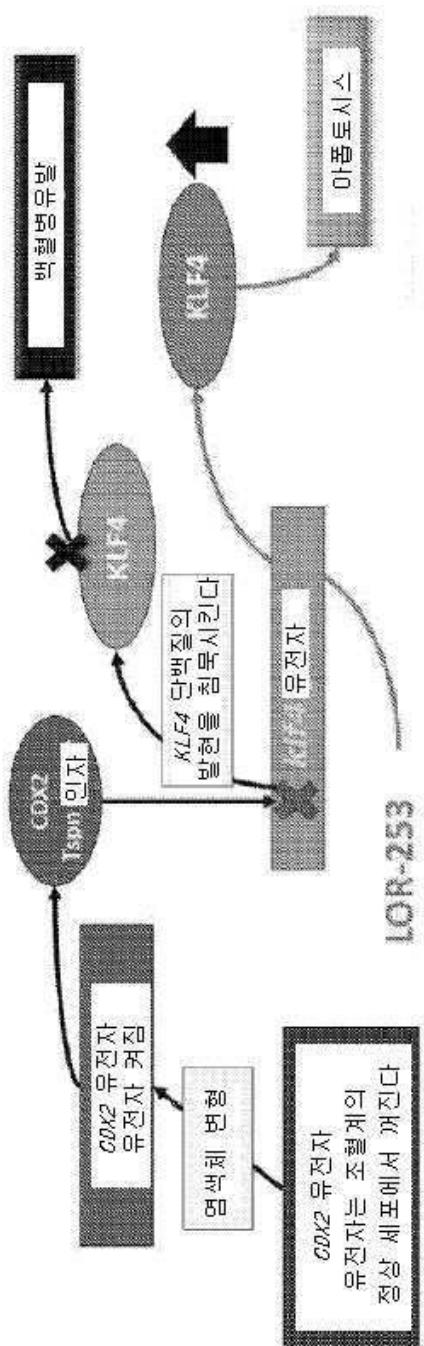
[0355] 본 발명이 특정한 구체예와 관련하여 설명되었지만, 본 발명은 추가 변형이 가능하고, 그리고 본 출원은 일반적으로, 본 발명의 원리를 따르고, 그리고 본 발명이 관련되는 당해 분야에서 공지된 또는 관례적인 실시의 범위 안에 있고, 위에서 진술된 필수적인 특질에 적용될 수 있고, 그리고 첨부된 청구항의 범위에서 추종되는 본 발명으로부터 이런 벗어남을 포함하는 본 발명의 임의의 변이, 이용, 또는 적응을 커버하는 것으로 의도되는 것으로 이해될 것이다.

## 도면

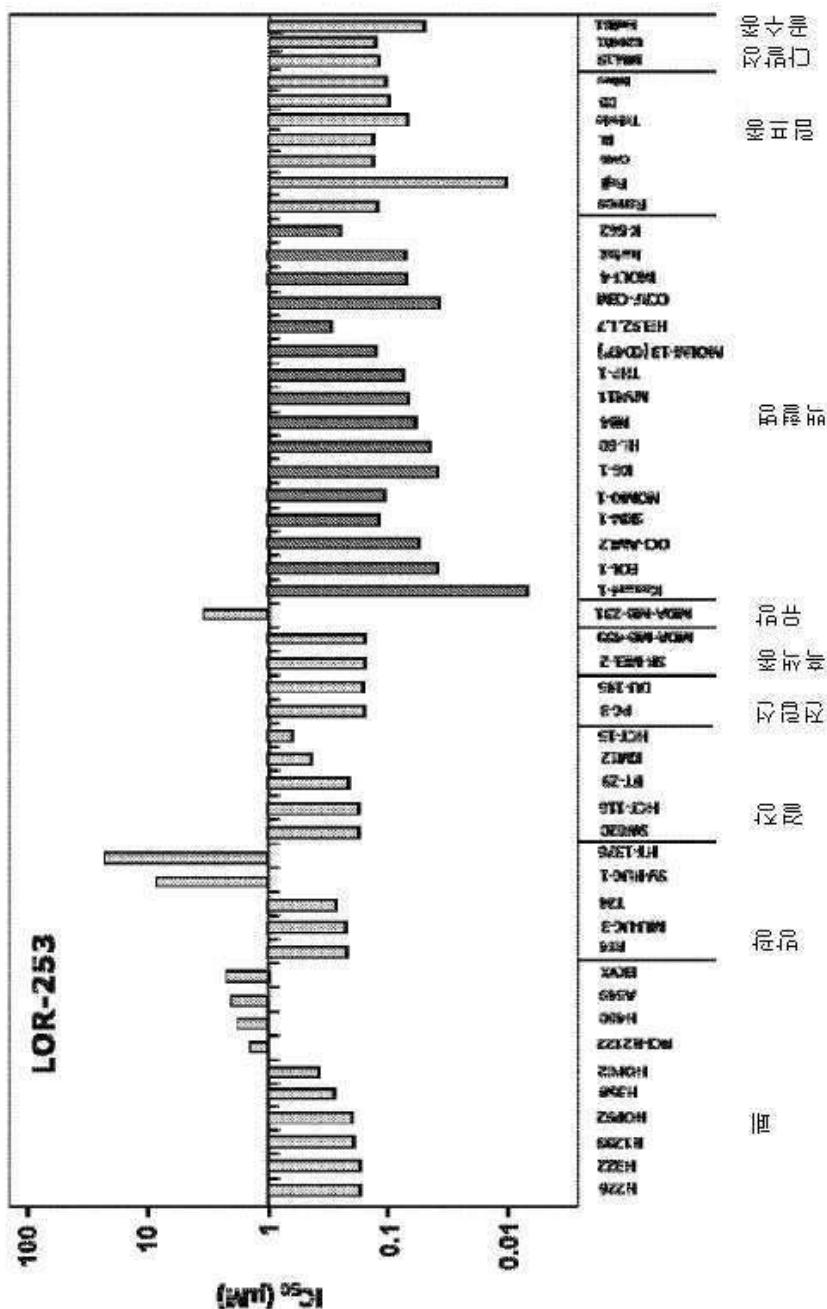
### 도면1



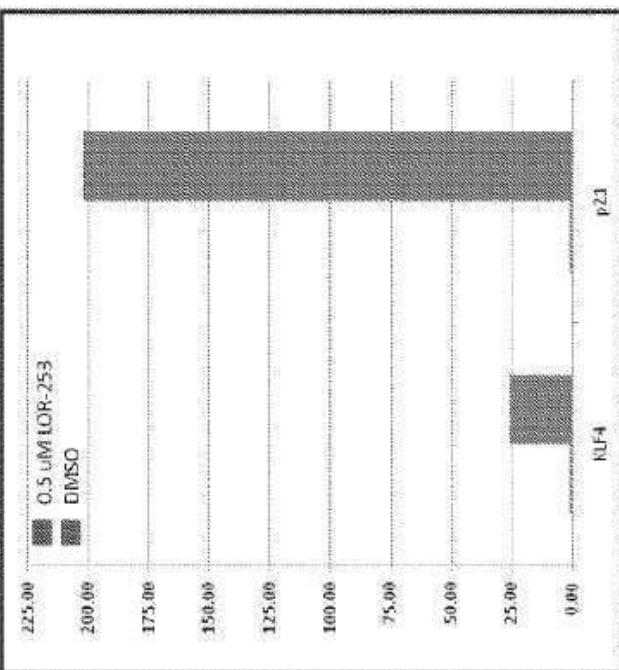
## 도면2



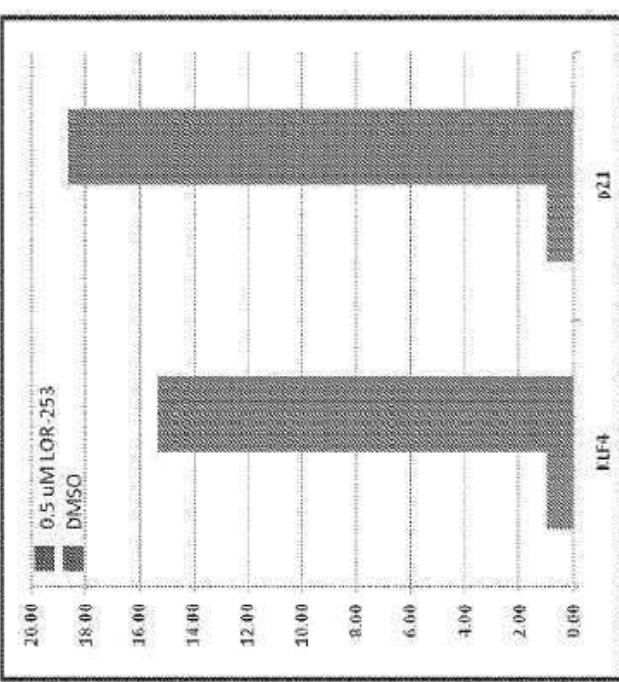
도면3



## 도면4

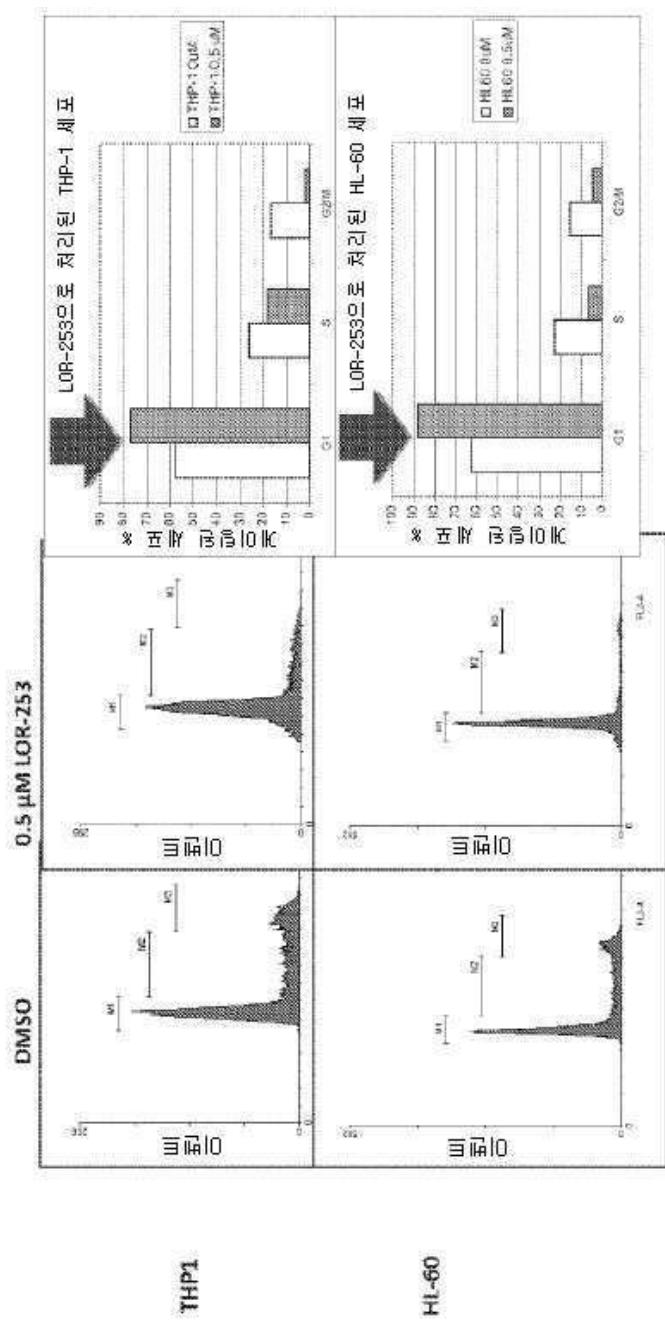
THP-1 캠프 + 0.5uM LOR-253<sup>[1]</sup>HL60 캠프 + 0.5uM LOR-253<sup>[1]</sup>

제품명	주성분	단위	제조일
DMSO		1.00	1.00
0.5 uM LOR-253		25.71	202.07

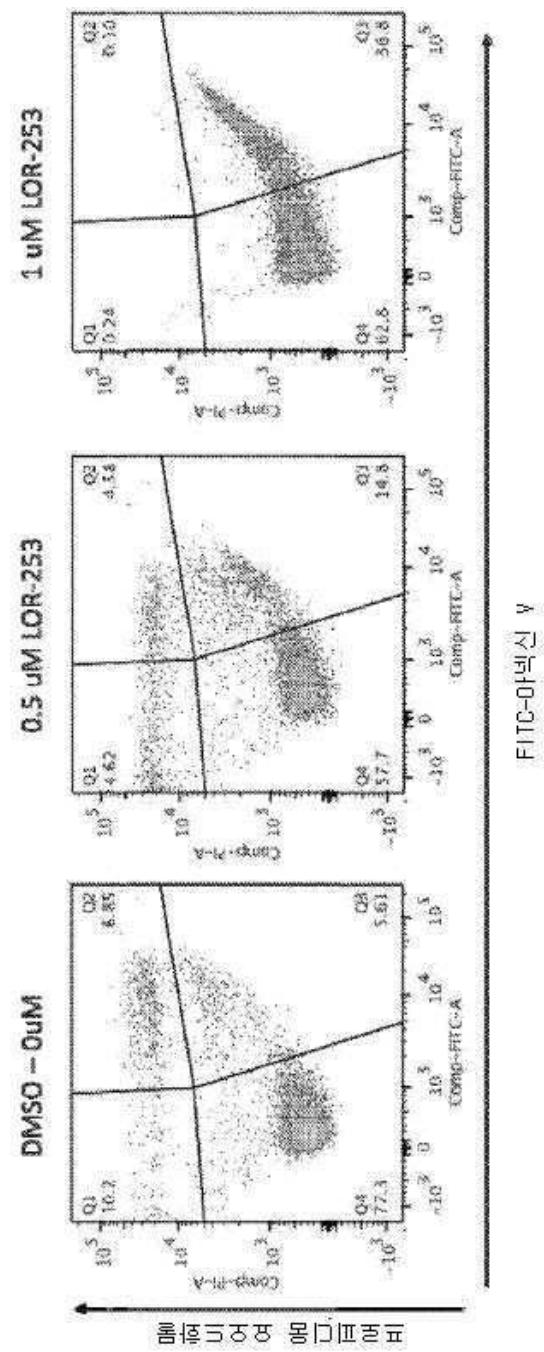


제품명	주성분	단위	제조일
DMSO		1.00	1.00
0.5 uM LOR-253		18.64	

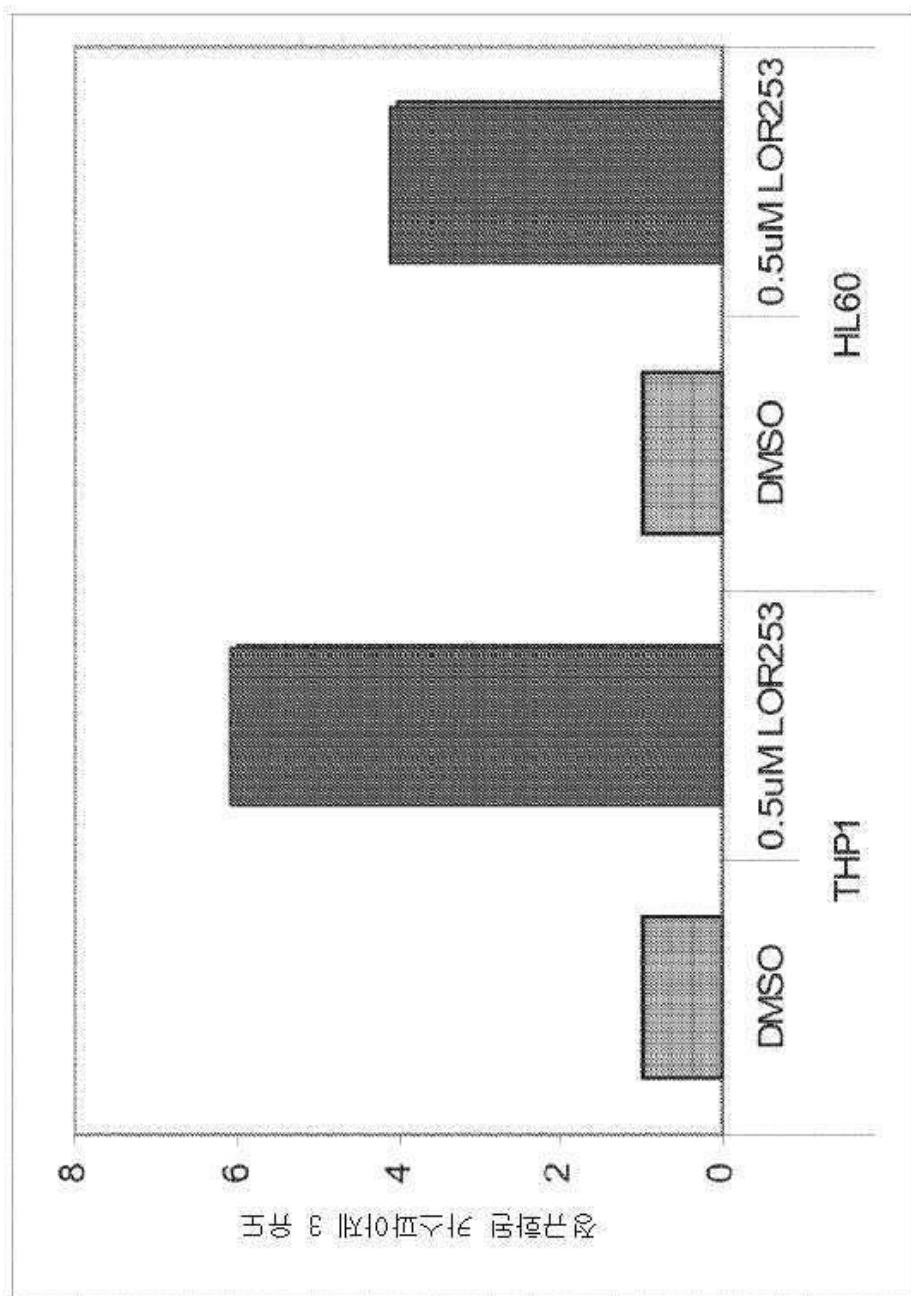
## 도면5



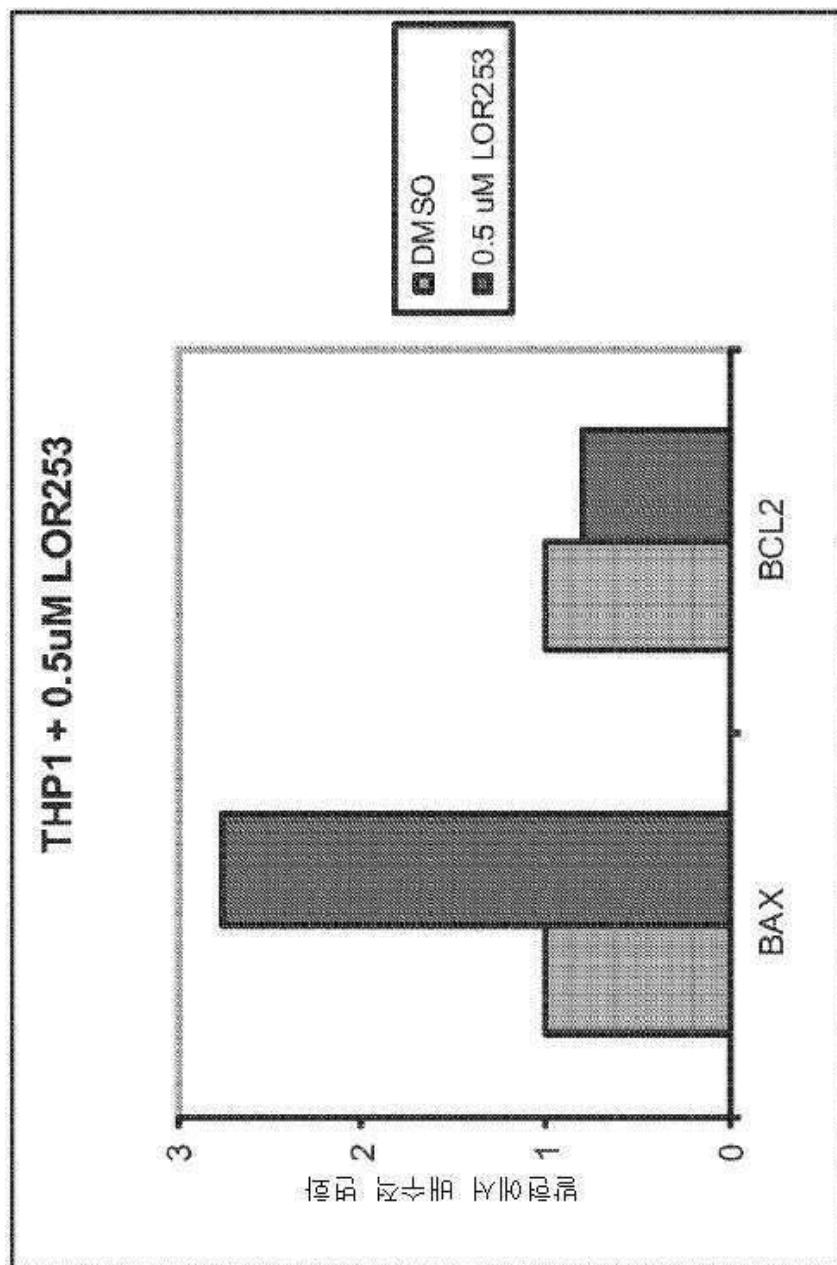
## 도면6



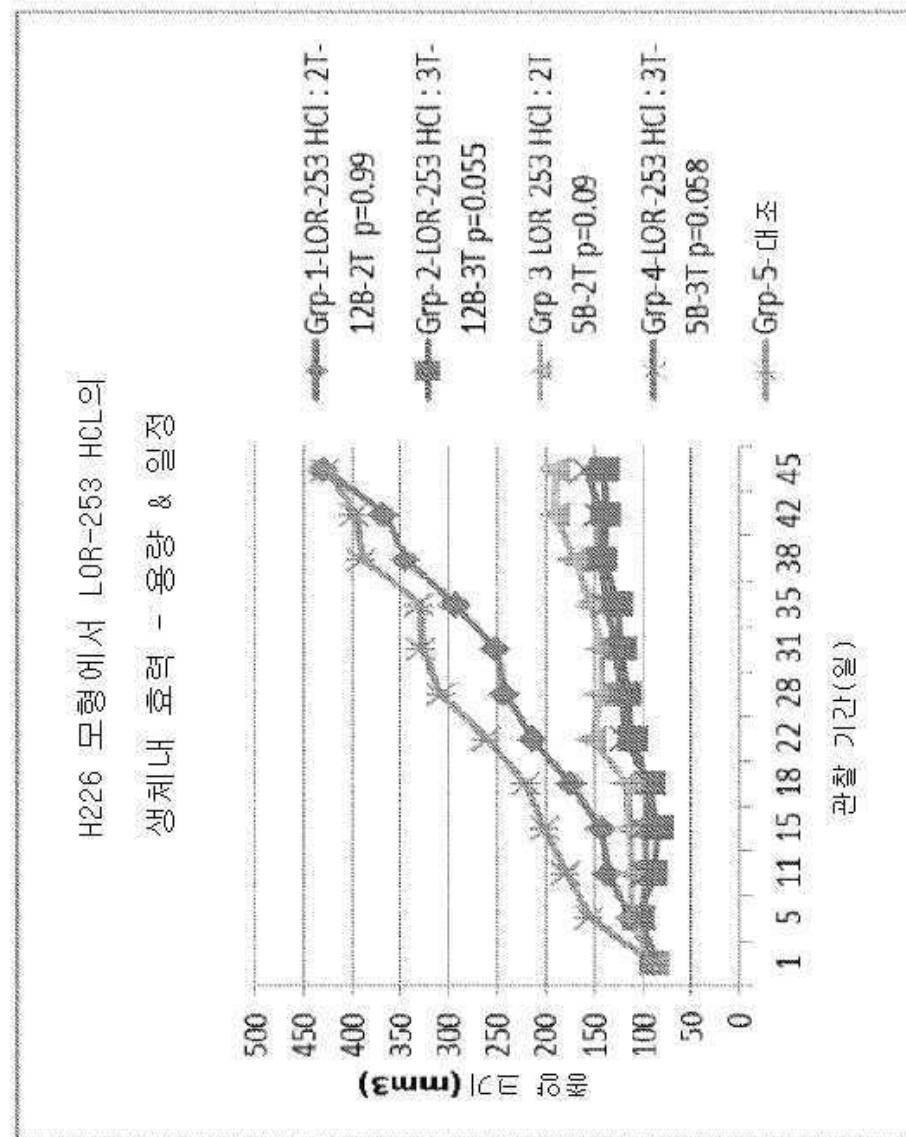
도면7



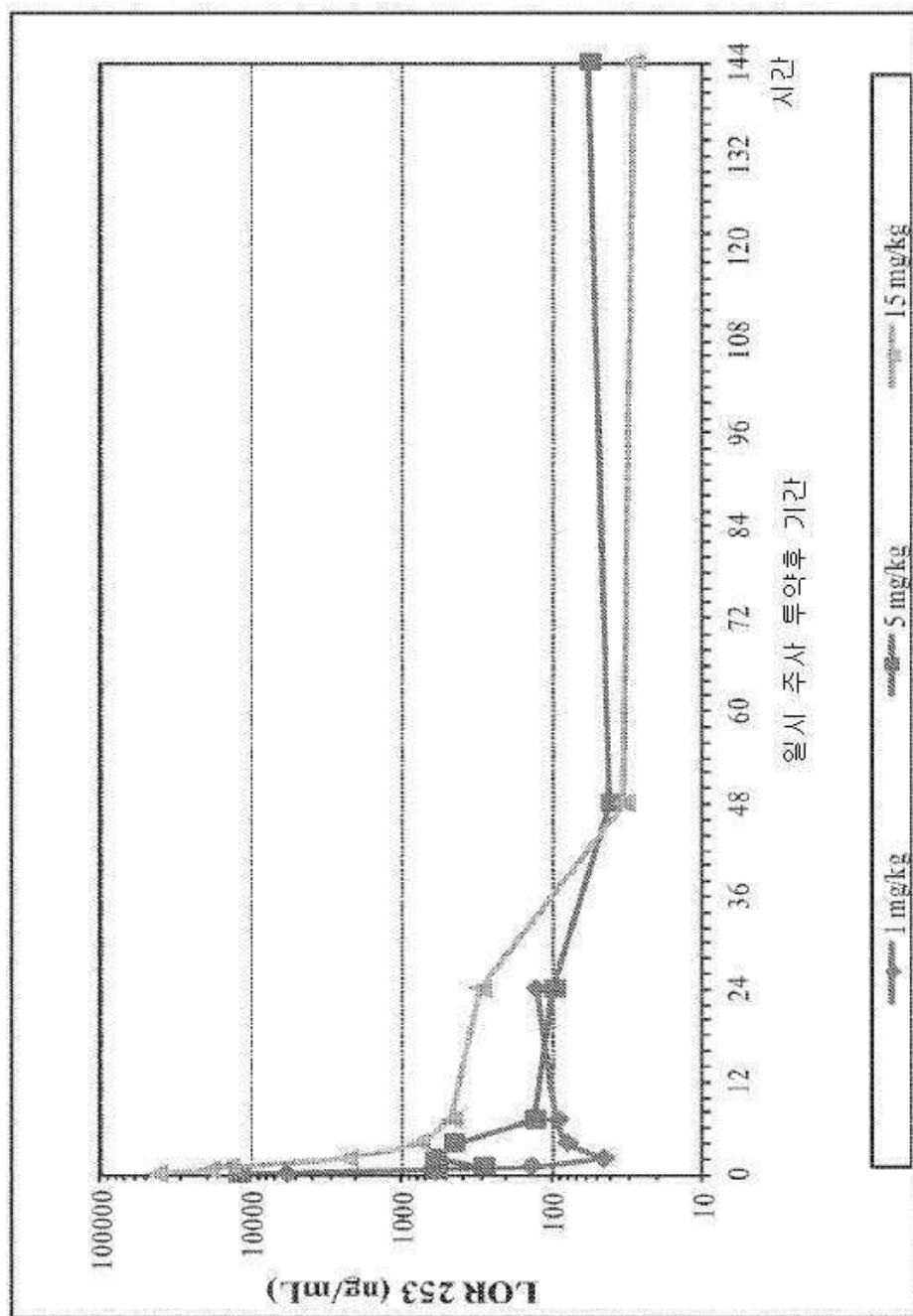
도면8



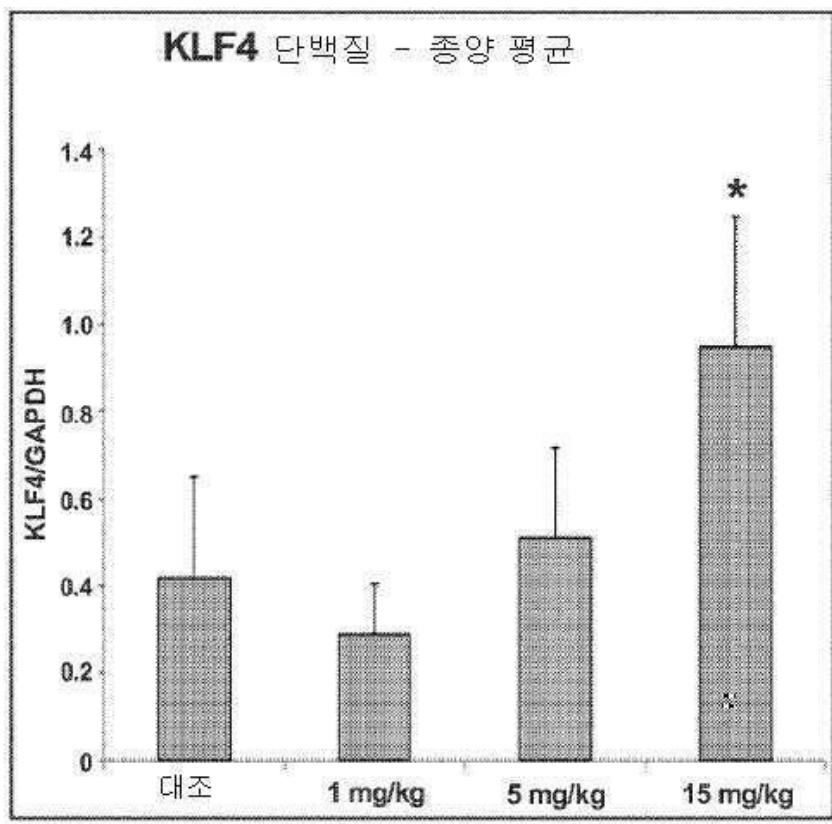
## 도면9



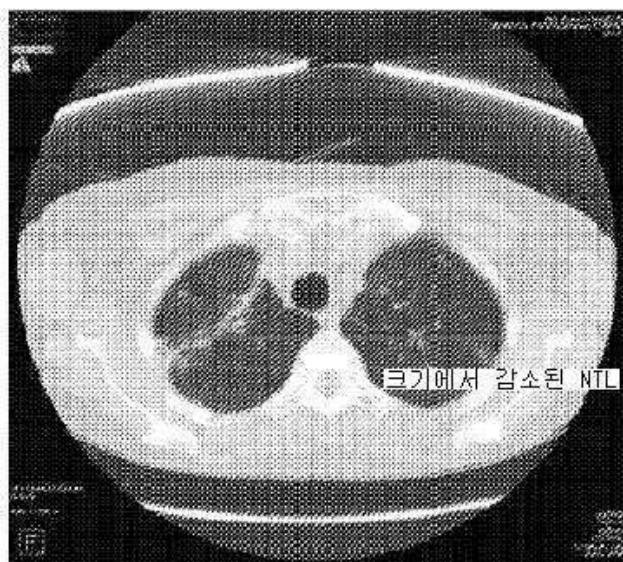
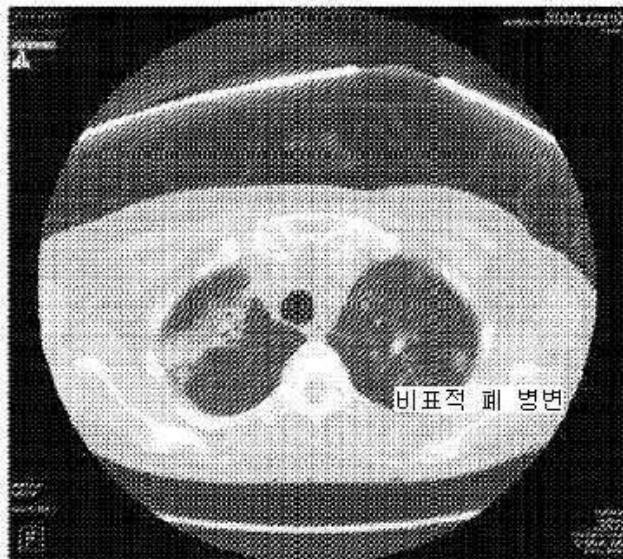
도면10



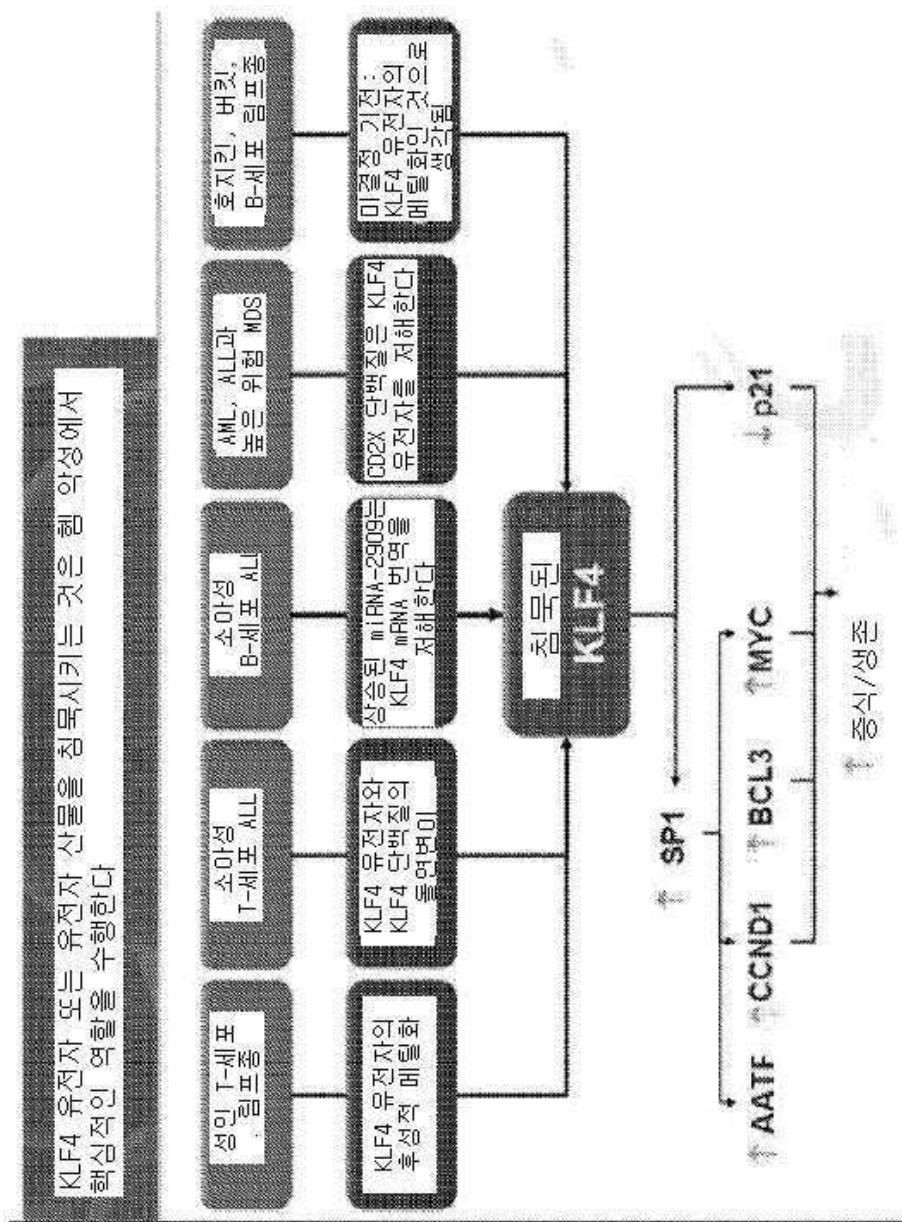
## 도면11



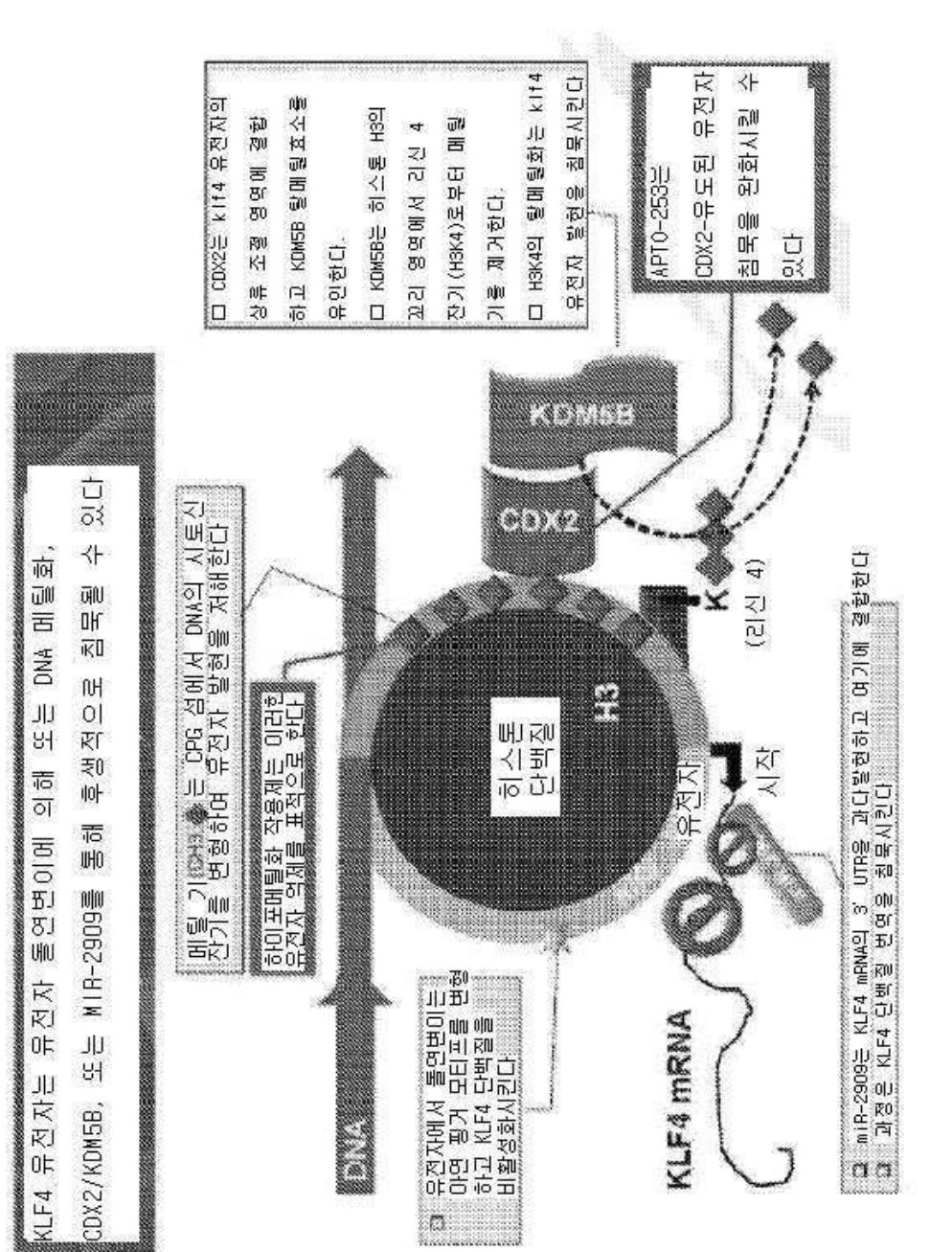
도면12



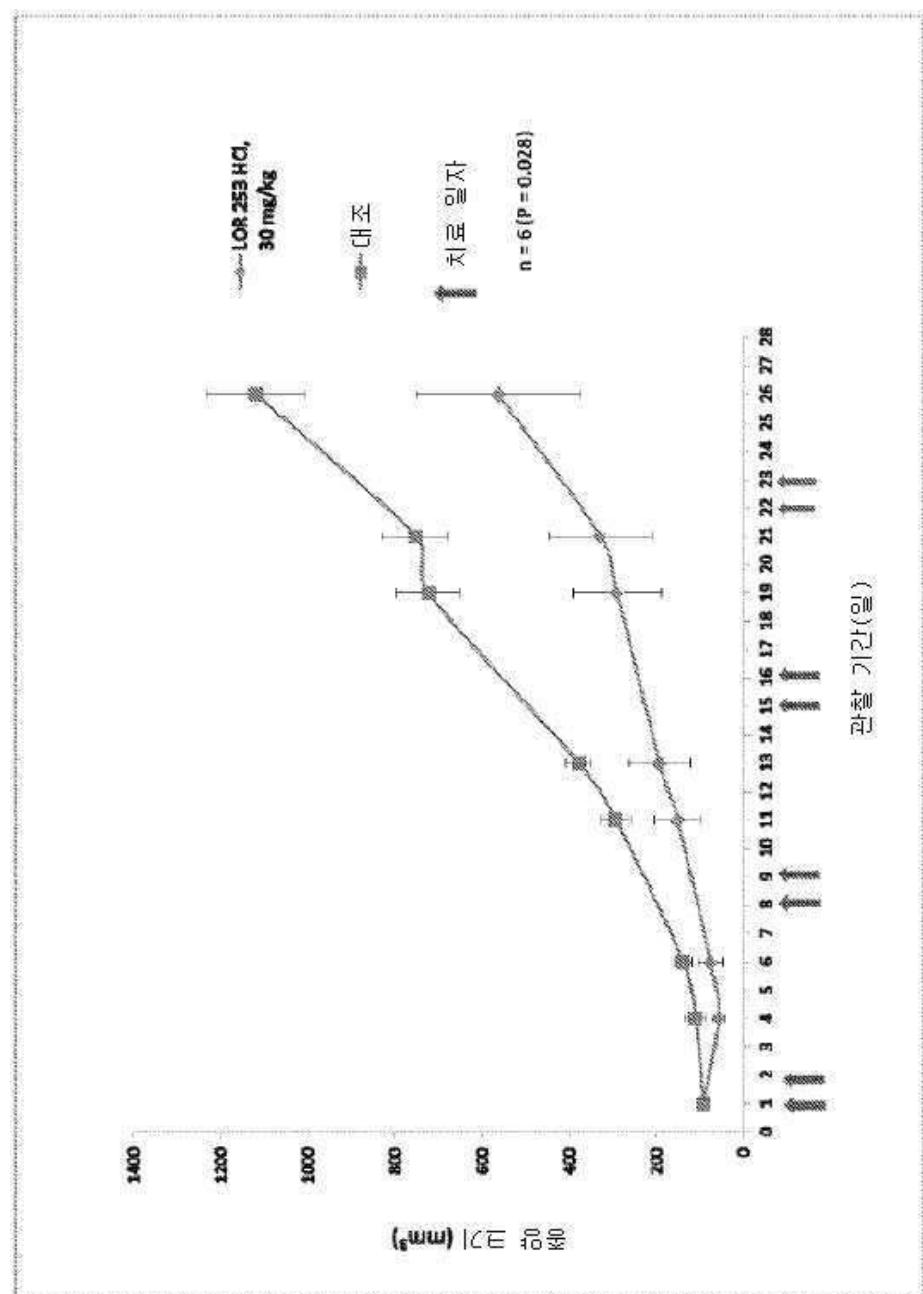
## 도면13



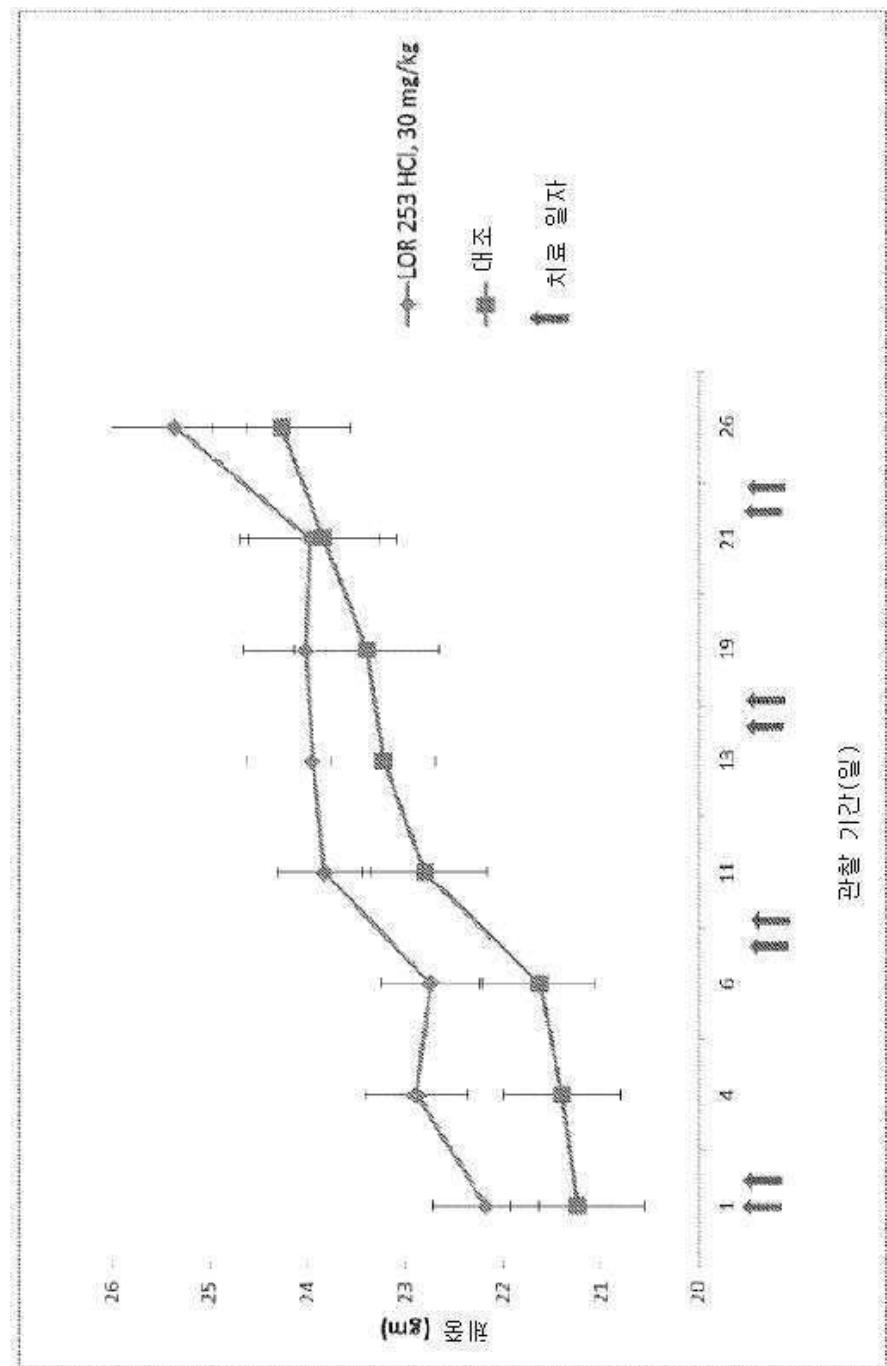
## 도면14



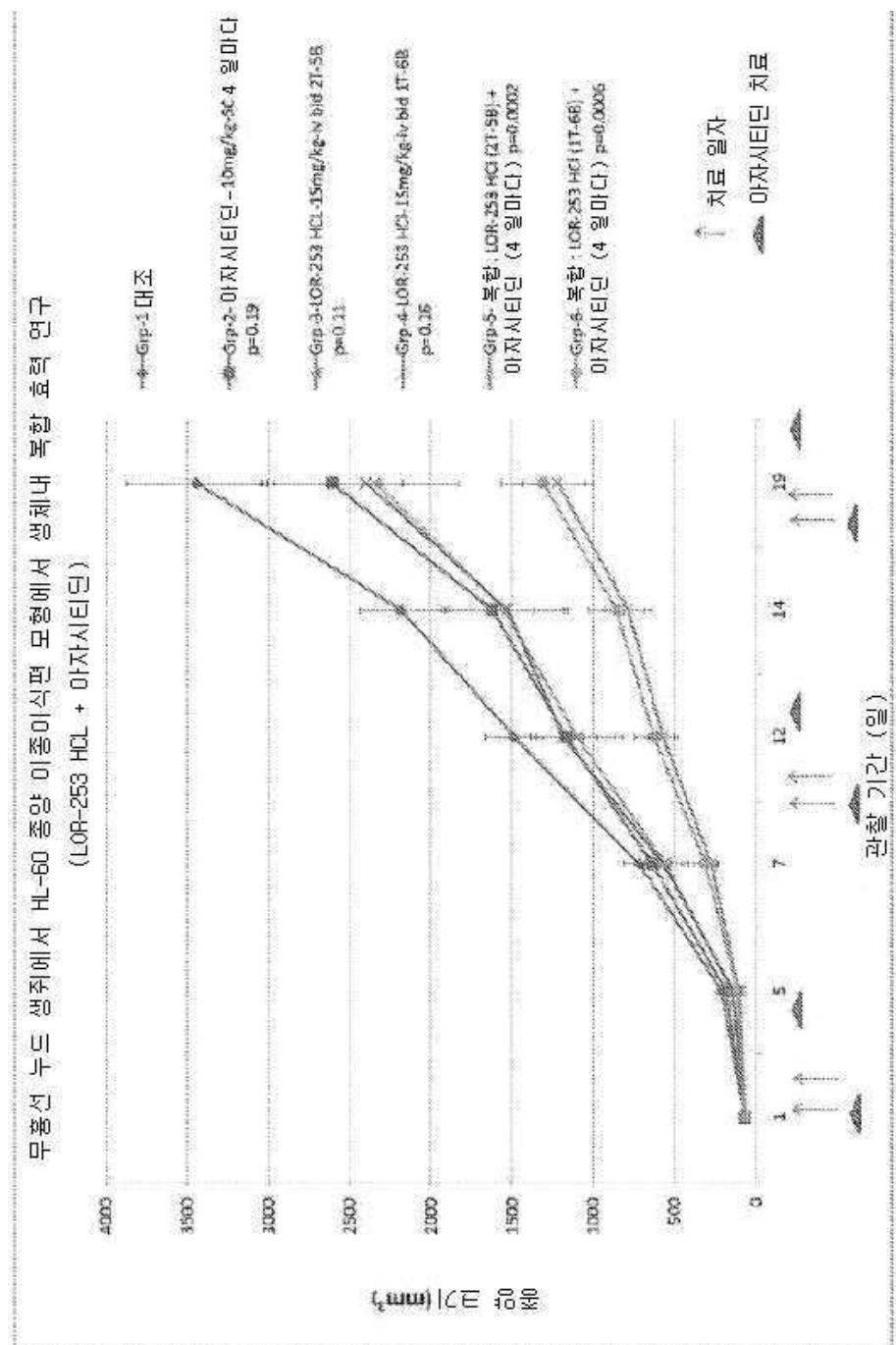
## 도면15



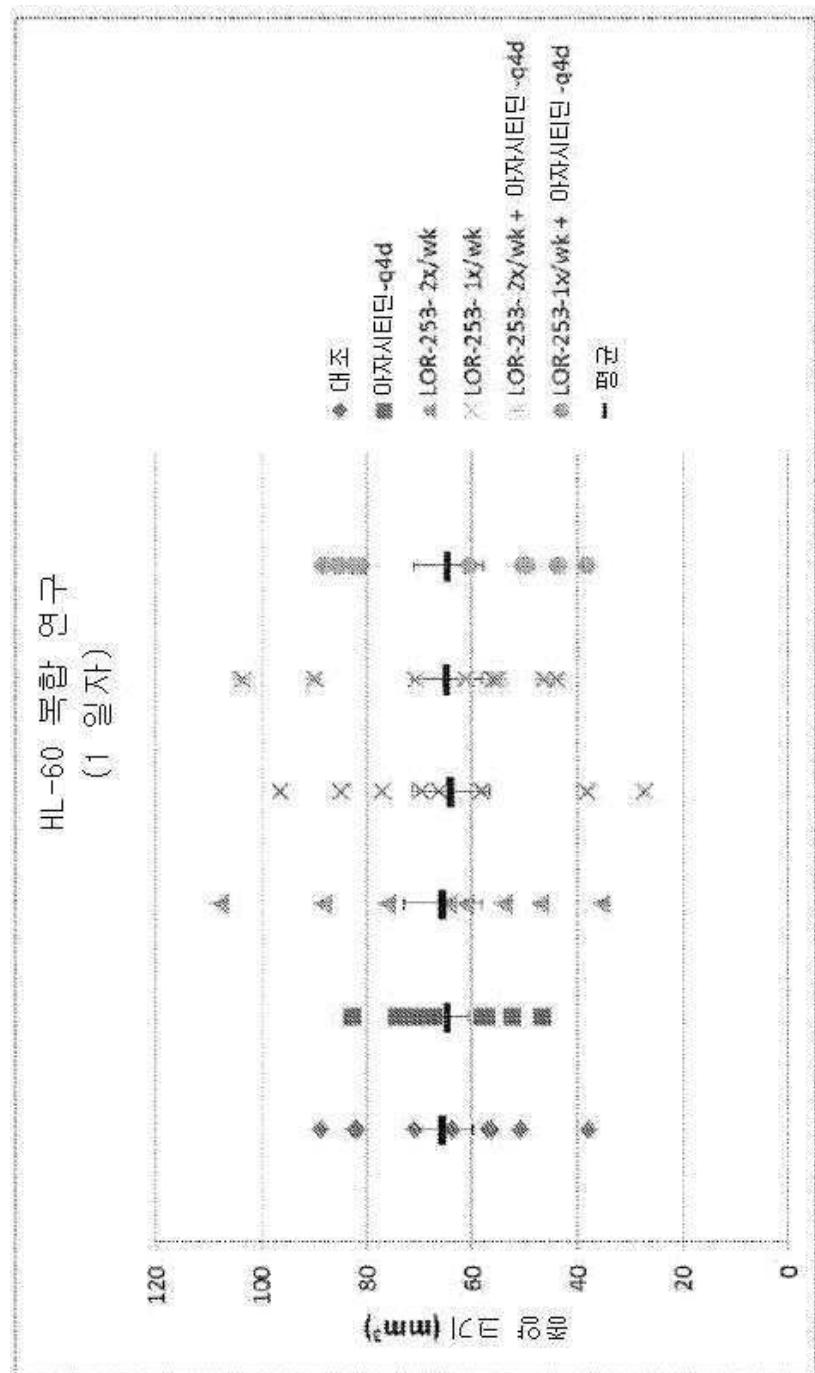
도면16



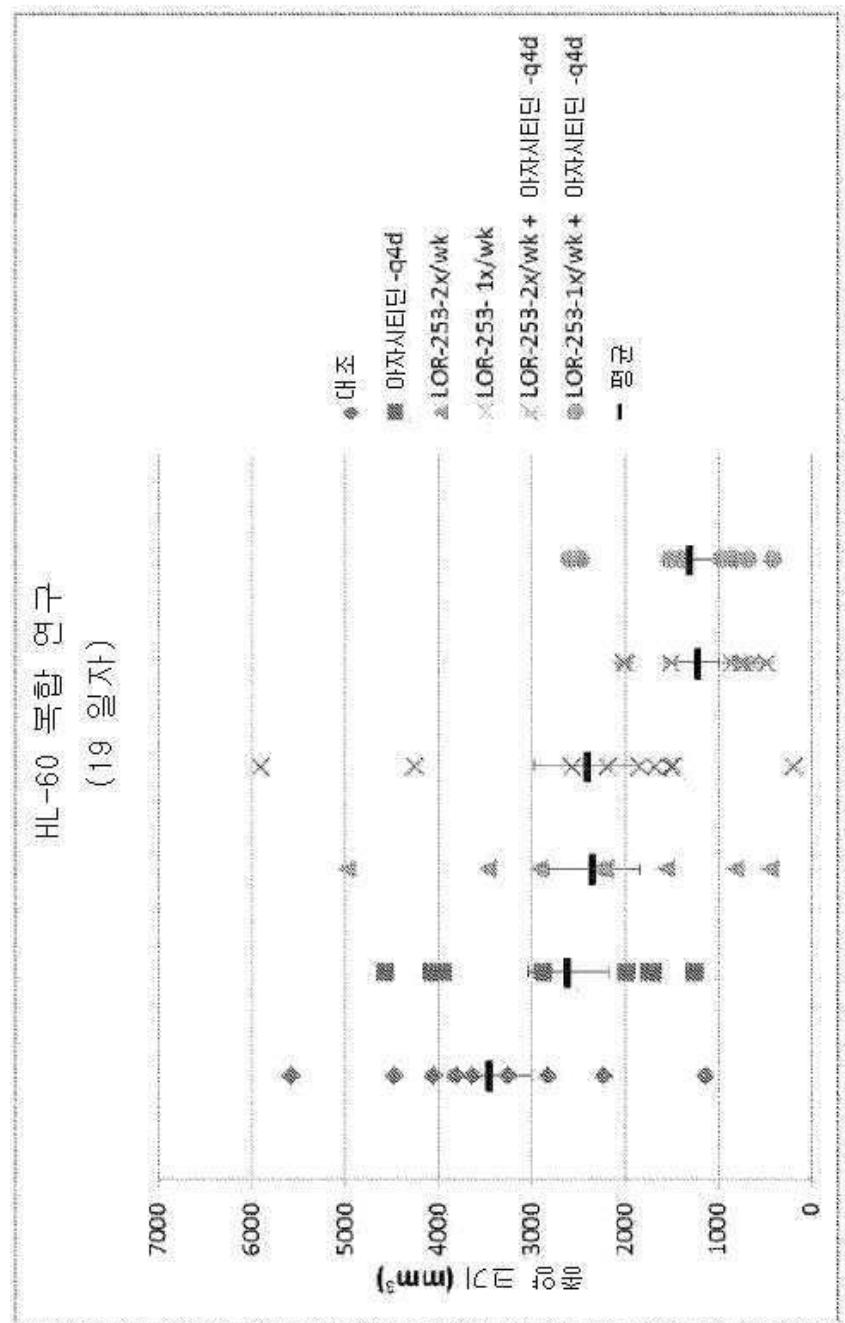
## 도면17



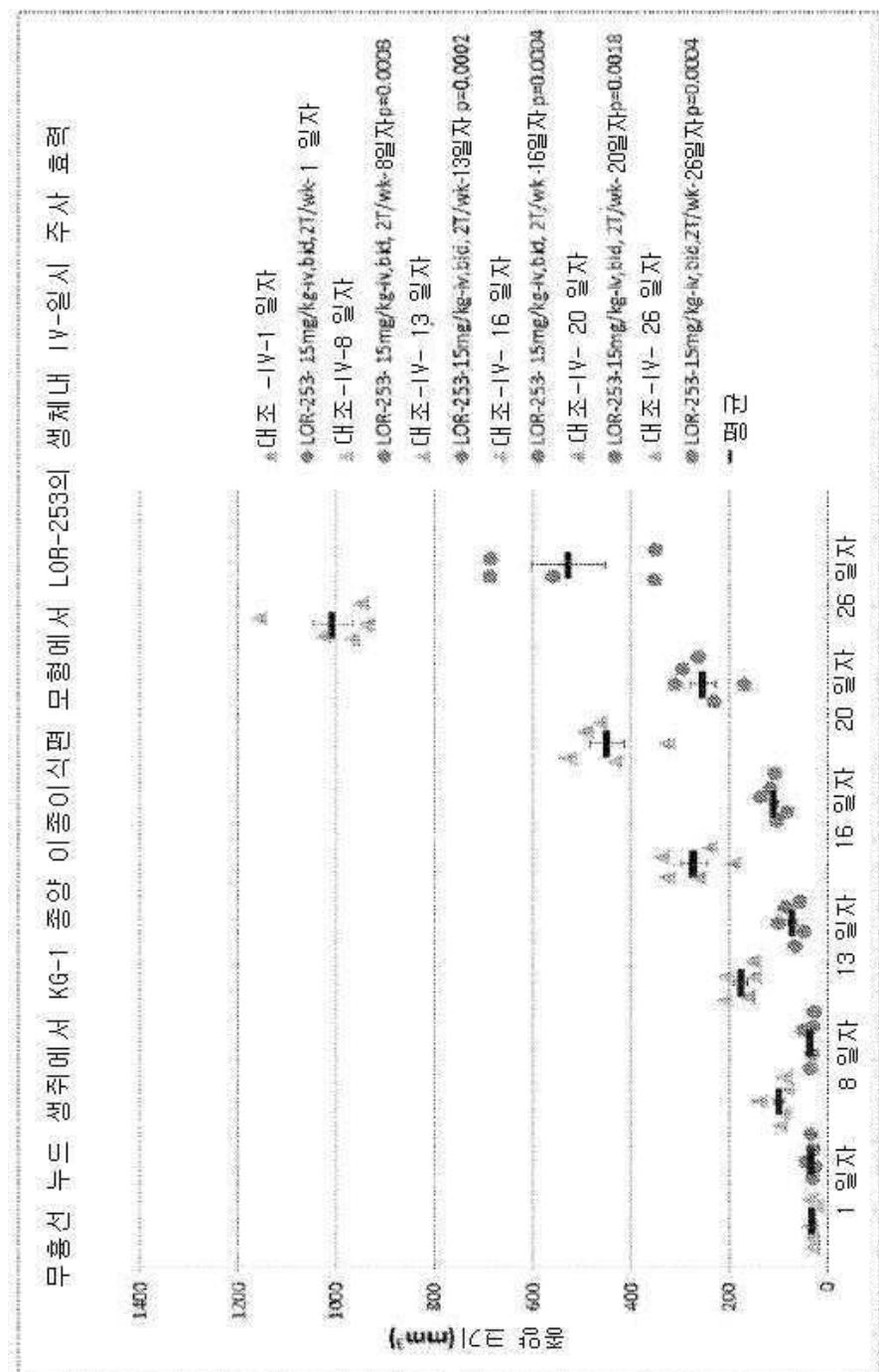
## 도면18



## 도면19



## 도면20



## 도면21

