



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0060143
(43) 공개일자 2016년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/505 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/505 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7011860

(22) 출원일자(국제) 2014년10월07일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2016년05월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059387

(87) 국제공개번호 WO 2015/054175

국제공개일자 2015년04월16일

(30) 우선권주장

61/889,640 2013년10월11일 미국(US)

61/911,089 2013년12월03일 미국(US)

(71) 출원인

에이스틸론 파마수티컬스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02210, 보스턴, 스위트 205, 70
팔고 스트리트

(72) 발명자

퀘이일, 스티븐, 노먼
미국, 매사추세츠 02445, 브룩클린, #1, 65 런던
스트리트

존스, 시몬, 스튜어트

미국, 매사추세츠 01451, 하버드, 46 웨스트코트
로드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

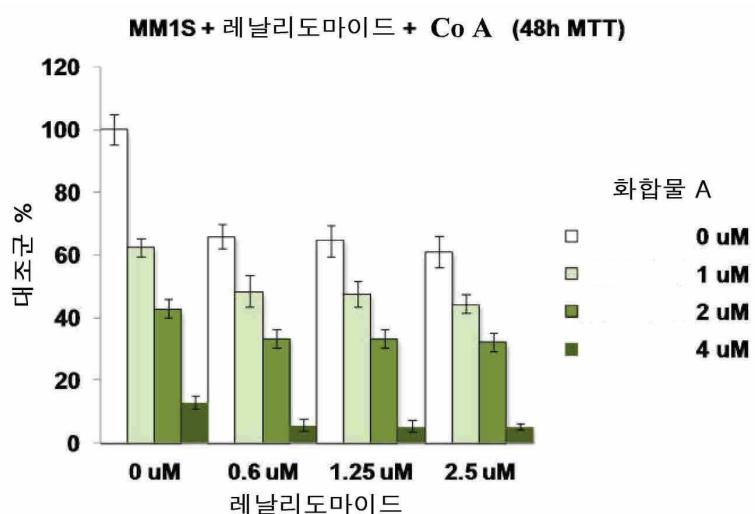
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 히스톤 디아세틸라아제 억제제와 면역조절성 약물의 조합물

(57) 요 약

본 발명은, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 임의로 추가로 포함할 수 있다. 유효량의 상기 조합물 중 하나를 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 방법이 또한 본원에서 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 239/42 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

앤더슨, 케네스, 씨.

미국, 매사추세츠 02482, 웰즐리, 264 웨스턴 로드

히데시마, 테루

미국, 매사추세츠 02446, 브룩클린, 72 프랜시스
스트리트

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 6 (HDAC6) 특이적 억제제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 면역조절성 약물 (IMiD) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제 조합물로서,

상기 HDAC6 억제제가 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인, 약제 조합물:



(II)

상기 식에서,

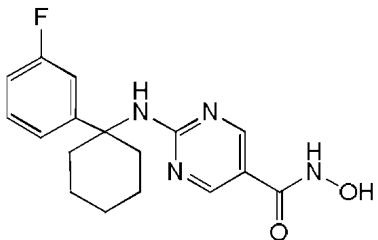
R_x 및 R_y 는, 이를 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸을 형성하고;

각각의 R_A 는 독립적으로 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로, OH, $-NO_2$, $-CN$, 또는 $-NH_2$ 이고;

m 은 0 또는 1이다.

청구항 2

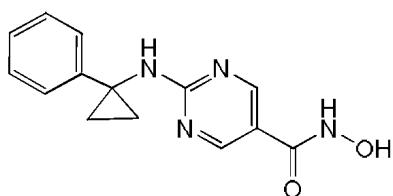
제1항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

첨구항 4

제1항에 있어서, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물:



(III)

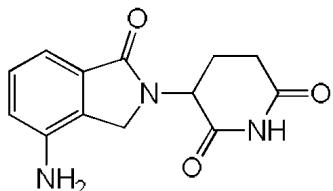
상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

청구항 5

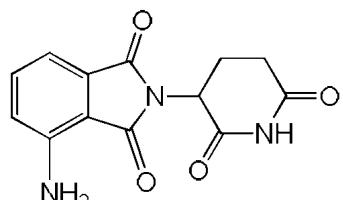
제4항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 조합물이 항-염증제를 추가로 포함하는, 약제 조합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 항-염증제가 텍사메타손인, 약제 조합물.

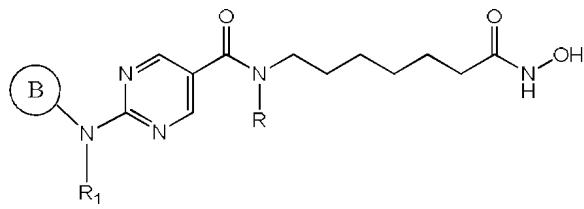
청구항 9

치료적 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 6 (HDAC6) 특이적 억제제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 면역조절성 약물 (IMiD) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제 조합물로서,

상기 조합물이 텍사메타손을 포함하지 않는, 약제 조합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물:



(I)

상기 식에서,

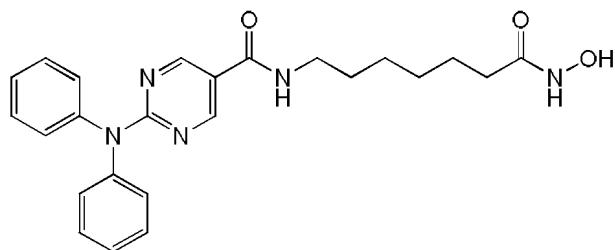
고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이를 각각은 OH, 할로, 또는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R은 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

청구항 11

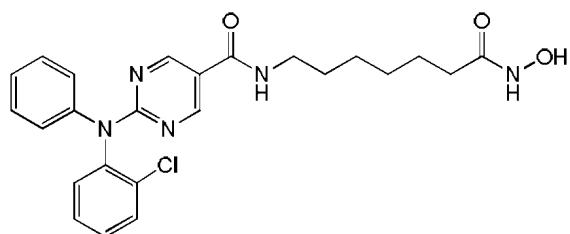
제10항에 있어서, 상기 식 I의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 12

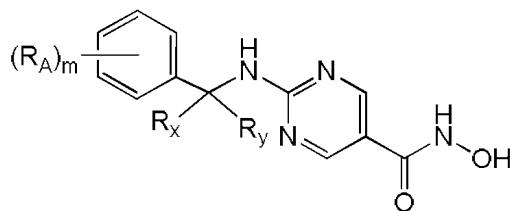
제10항에 있어서, 상기 식 I의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물:



(II)

상기 식에서,

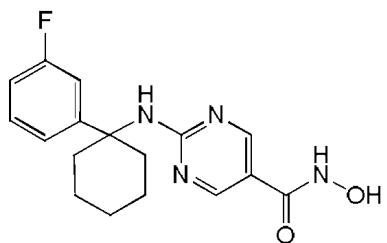
R_x 및 R_y 는, 이를 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸을 형성하고;

각각의 R_A 는 독립적으로 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로, OH , $-NO_2$, $-CN$, 또는 $-NH_2$ 이고;

m 은 0, 또는 1이다.

청구항 14

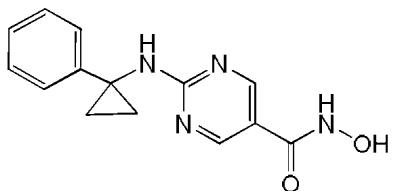
제13항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 15

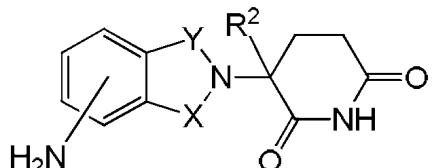
제13항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 16

제9항에 있어서, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물:



(III)

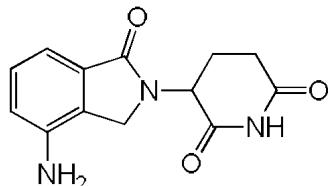
상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

청구항 17

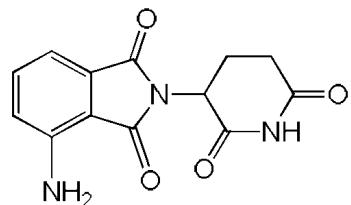
제16항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,

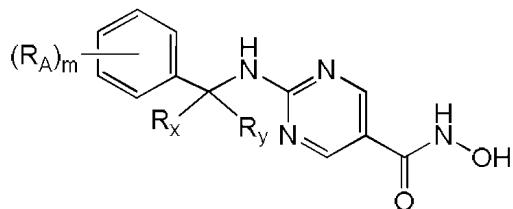


또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조합물.

청구항 19

다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 6 (HDAC6) 억제제 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역조절성 약물 (IMiD) 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법으로서,

상기 HDAC6 억제제가 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인, 치료 방법:



(II)

상기 식에서,

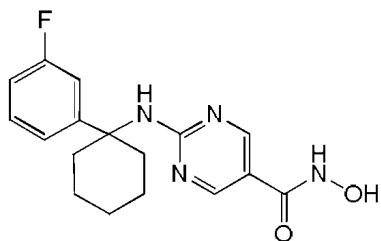
R_x 및 R_y는, 이를 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸을 형성하고;

각각의 R_A는 독립적으로 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, 할로, OH, -NO₂, -CN, 또는 -NH₂이고;

m은 0 또는 1이다.

청구항 20

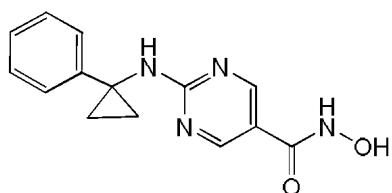
제19항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 21

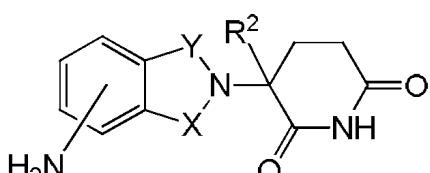
제19항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법:



(III)

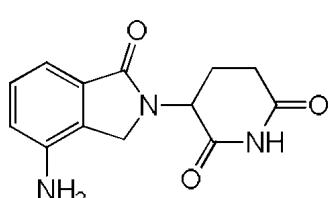
상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

청구항 23

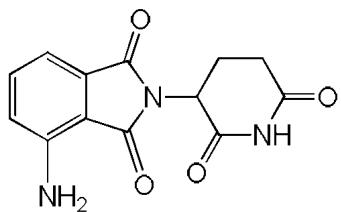
제22항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 25

제19항에 있어서, 조합물이 항-염증제를 추가로 포함하는, 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 항-염증제가 덱사메타손인, 치료 방법.

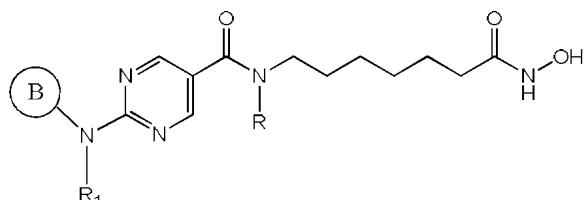
청구항 27

다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 치료적 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 6 (HDAC6) 억제제 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역조절성 약물 (IMiD) 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법으로서,

상기 조합물이 덱사메타손을 포함하지 않는, 치료 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법:



(I)

상기 식에서,

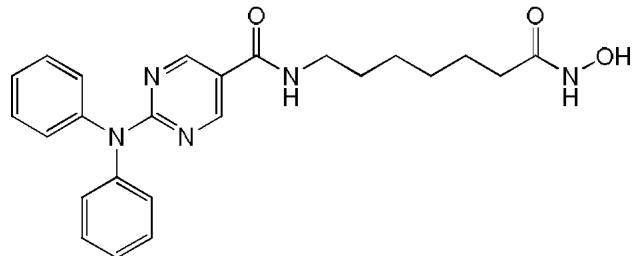
고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 OH, 할로, 또는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R은 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

청구항 29

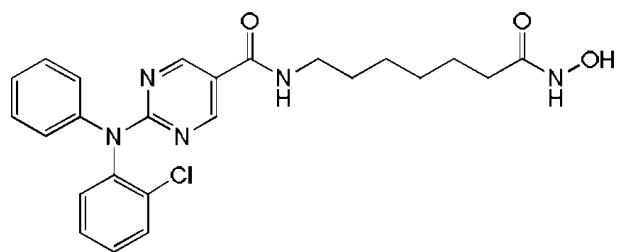
제28항에 있어서, 상기 식 I의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 30

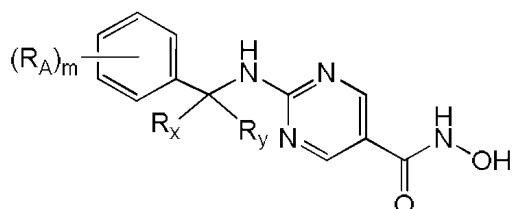
제28항에 있어서, 상기 식 I의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인, 치료 방법:



(II)

상기 식에서,

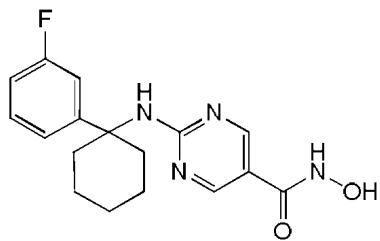
R_x 및 R_y 는, 이들 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸을 형성하고;

각각의 R_A 는 독립적으로 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로, OH, $-NO_2$, $-CN$, 또는 $-NH_2OH$ 이고;

m 은 0 또는 1이다.

청구항 32

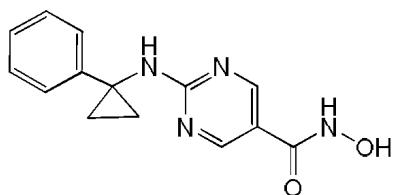
제31항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 33

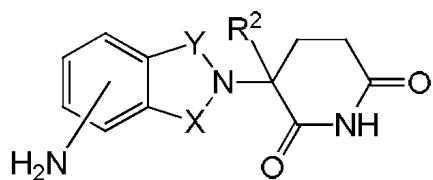
제31항에 있어서, 상기 식 II의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 34

제27항에 있어서, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법:



(III)

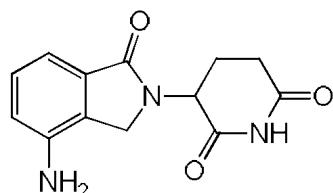
상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 $C=O$ 이고, X 및 Y 의 나머지는 CH_2 또는 $C=O$ 이고;

R^2 는 H 또는 C_{1-6} -알킬이다.

청구항 35

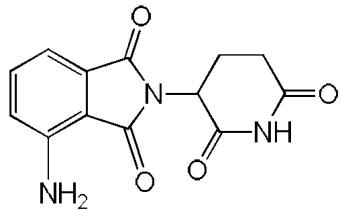
제34항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 식 III의 화합물이,



또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 37

제19항 또는 제27항에 있어서, 상기 대상체가 면역조절성 약물에 대해 이전에 난치성이었던, 치료 방법.

청구항 38

제19항 또는 제27항에 있어서, 상기 HDAC 억제제 및 면역조절성 약물이 별개의 투여 형태로 투여되는, 치료 방법.

청구항 39

제19항 또는 제27항에 있어서, 상기 HDAC 억제제 및 면역조절성 약물이 단일 투여 형태로 투여되는, 치료 방법.

청구항 40

제19항 또는 제27항에 있어서, 상기 HDAC 억제제 및 면역조절성 약물이 상이한 시간에 투여되는, 치료 방법.

청구항 41

제19항 또는 제27항에 있어서, 상기 HDAC 억제제 및 면역조절성 약물이 실질적으로 동시에 투여되는, 치료 방법.

청구항 42

히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여함으로써 암 세포의 세포 생존력을 상승작용적으로 감소시키는 방법.

청구항 43

히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여함으로써 암 세포의 세포자멸사를 상승작용적으로 증가시키는 방법.

청구항 44

히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여함으로써 암 세포의 세포 증식을 감소시키는 방법.

청구항 45

히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여함으로써 암 세포에서 MYC 및 IRF4 발현을 감소시키는 방법.

청구항 46

히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여함으로써 암 세포에서 P21 발현을 증가시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 상호참조

[0002] 본원은 2013년 10월 11일 자 출원된 미국 가출원 시리즈 번호 61/889,640, 및 2013년 12월 3일 자 출원된 미국 가출원 시리즈 번호 61/911,089를 우선권 주장하며, 상기 각각의 가출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

배경기술

[0003] 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 효소는 다발성 골수종에서 매력적인 치료 표적을 나타내지만, 불운하게도 비-선택적 HDAC 억제제는 환자에서 용량-제한 독성을 초래하였다.

[0004] 면역조절성 (IMiD) 부류의 약물, 예컨대 레날리도마이드 및 포말리도마이드는 다양한 다발성 골수종 모델에서 두드러진 항-골수종 특성을 나타내며, 다발성 골수종 환자에서 유의미한 임상 활성을 실증하였다.

[0005] 이전 연구들은 골수종 환자에서 비-선택적 HDAC 억제제 보리노스태트(vorinostat)와 레날리도마이드 및 텍사메타손의 조합물의 임상 활성을 입증하였다 (Richter *et al.*, ASH, 2011). 그러나, 많은 환자들은, 임상 유용성을 유의미하게 제한하는 이러한 치료계획(regimen)을 사용한 경우에 유의미한 독성을 경험하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 발명의 요약

[0007] 상기 요법의 용량-제한 독성 때문에, 당해 기술에서는 다발성 골수종의 치료를 위한 더 유효하며 덜 독성인 조성물 및 방법이 요구되고 있다. 이러한 요구를 충족시키기 위해, 다발성 골수종을 치료하기 위한, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물을 포함하는 약제 조합물 및 방법이 본원에서 제공된다. 본 발명의 상기 조합물 및 방법은 잘 용인되며, 이전 요법의 용량-제한 독성을 나타내지 않는다.

과제의 해결 수단

[0008] 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제 조합물이 본원에서 제공된다. 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 또한 본원에서 제공된다.

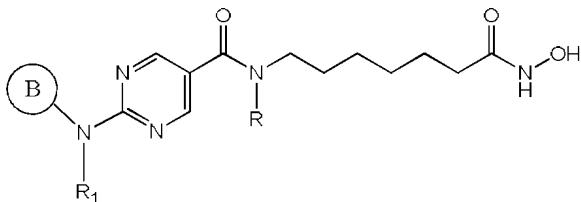
[0009] 일부 구현예에서, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 포함하는 조합물이 제공된다. 일부 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다. 다른 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 추가로 포함한다.

[0010] 예를 들면, 본 발명의 구현예는, 치료적 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 6 (HDAC6) 특이적 억제제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 면역조절성 약물 (IMiD) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 포함하지만 텍사메타손은 포함하지 않는, 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제 조합물을 제공한다.

[0011] 다른 구현예에서는, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법의 일부 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다. 상기 방법의 다른 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 추가로 포함한다.

[0012] 예를 들면, 본 발명의 구현예는, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 히스톤 디아세틸라아제 6 (HDAC6) 특이적 억제제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 면역조절성 약물 (IMiD) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 포함하지만 텍사메타손은 포함하지 않는 약제 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법을 제공한다.

[0013] 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(I)

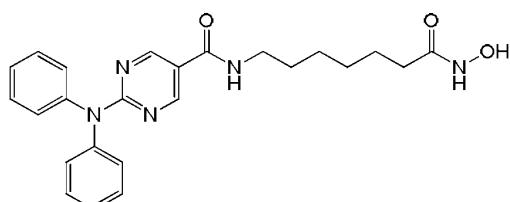
[0014] 상기 식에서,

[0016] 고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0017] R1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 OH, 할로, 또는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0018] R은 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

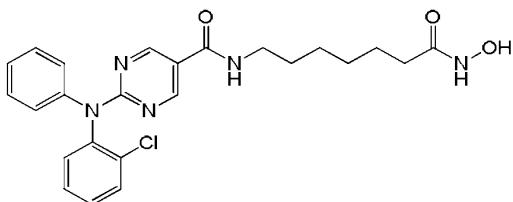
[0019] 바람직한 구현예에서, 식 I의 화합물은



[0020]

[0021] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0022] 또 다른 구현예에서, 식 I의 화합물은

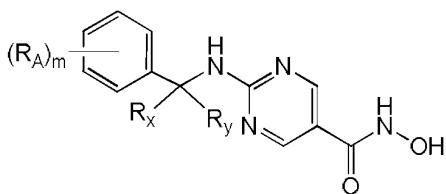


[0023]

[0024] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0025]

다른 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(II)

[0026] 상기 식에서,

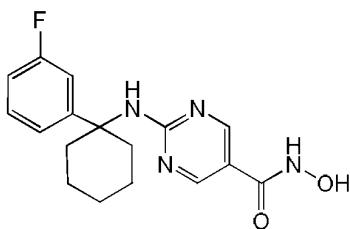
[0028] R_x 및 R_y는, 이들 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸을 형성하고;

[0029]

각각의 R_A는 독립적으로 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, 할로, OH, -NO₂, -CN, 또는 -NH₂이고;

[0030] m 은 0, 1, 또는 2이다.

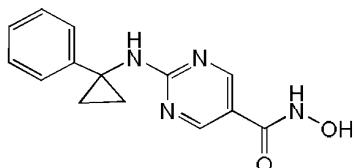
[0031] 바람직한 구현예에서, 식 II의 화합물은



[0032]

[0033] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

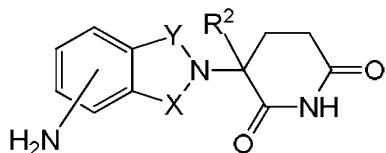
[0034] 다른 바람직한 구현예에서, 식 II의 화합물은



[0035]

[0036] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0037] 상기 조합물 및/또는 방법의 일부 구현예에서, 면역조절성 약물은 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



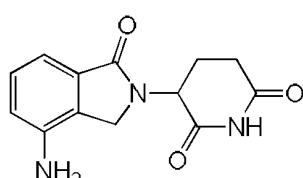
(III)

[0038] 상기 식에서,

[0040] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

[0041] R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

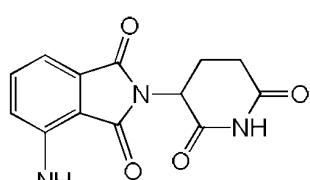
[0042] 바람직한 구현예에서, 식 III의 화합물은



[0043]

[0044] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0045] 또 다른 바람직한 구현예에서, 식 III의 화합물은



[0046]

[0047] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

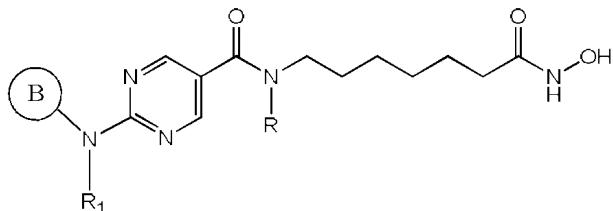
[0048] 일부 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물은 약제학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 투여된다.

[0049] 일부 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물은 별개의 투여 형태로 투여된다. 다른 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물은 단일 투여 형태로 투여된다.

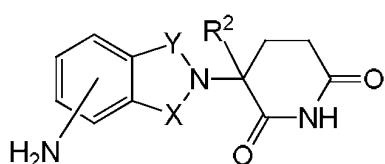
[0050] 일부 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물은 상이한 시간에 투여된다. 다른 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물은 실질적으로 동시에 투여된다.

[0051] 일부 구현예에서, HDAC 억제제와 IMiD의 조합물은 그것을 필요로 하는 대상체의 치료에서 상승작용적 효과를 나타낸다.

[0052] 상기 조합물 및/또는 방법의 일부 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 면역조절성 약물은 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(I)



(III)

[0053]

상기 식에서,

[0055] 고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

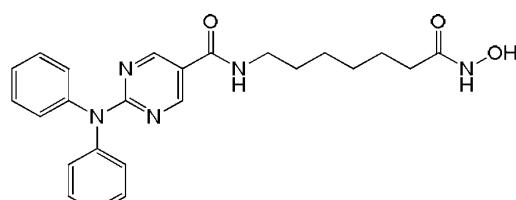
[0056] R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이를 각각은 OH, 할로, 또는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0057] R은 H 또는 C₁₋₆-알킬이며;

[0058] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

[0059] R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

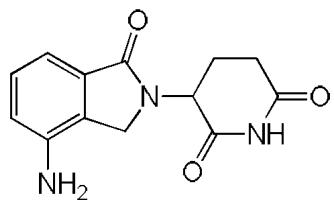
[0060] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0061]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0062] 면역조절성 약물은

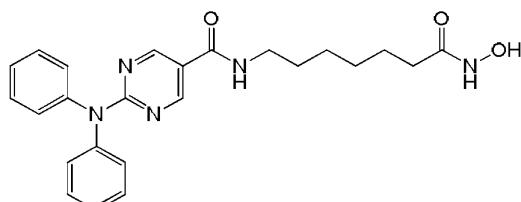


[0065]

[0066] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0067]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는

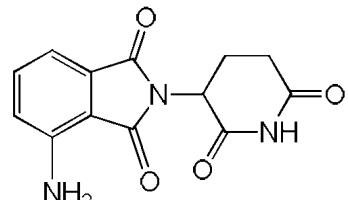


[0068]

[0069] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0070]

면역조절성 약물은

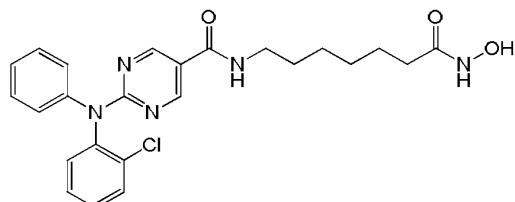


[0071]

[0072] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

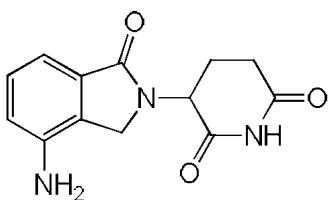
[0073]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0074]

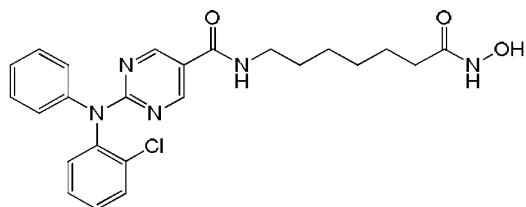
[0075] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 면역조절성 약물은



[0076]

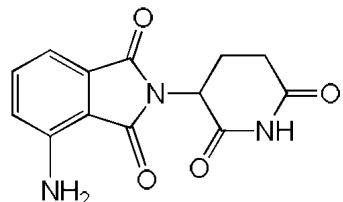
[0077] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0078] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0079]

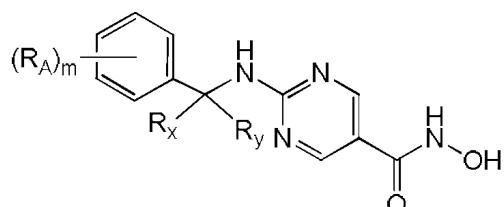
[0080] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 면역조절성 약물은



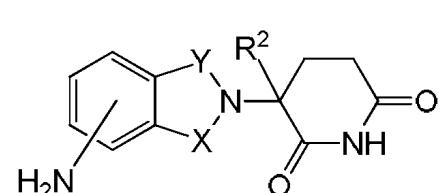
[0081]

[0082] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0083] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 면역조절성 약물은 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(II)



(III)

[0085]

상기 식에서,

[0086] R_x 및 R_y 는, 이를 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸을 형성하고;

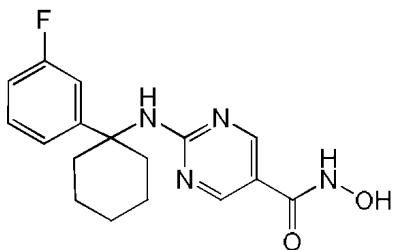
[0087] 각각의 R_A 는 독립적으로 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로, OH , $-NO_2$, $-CN$, 또는 $-NH_2$ 이고;

[0088] m 은 0, 1, 또는 2이고;

[0089] X 및 Y 중 하나는 $C=O$ 이고, X 및 Y 의 나머지는 CH_2 또는 $C=O$ 이고;

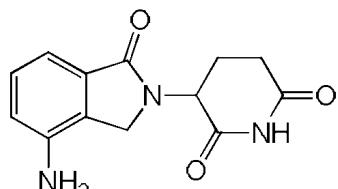
[0090] R^2 는 H 또는 C_{1-6} -알킬이다.

[0091] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0093]

[0094] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은

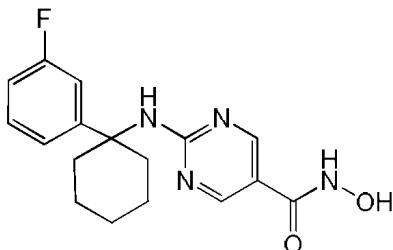


[0095]

[0096] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

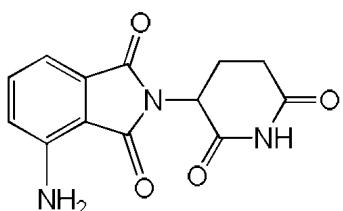
[0097]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0098]

[0099] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은

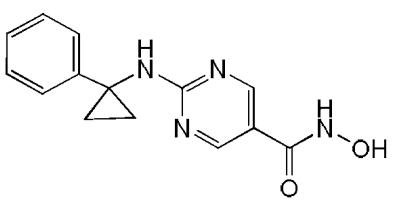


[0100]

[0101] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

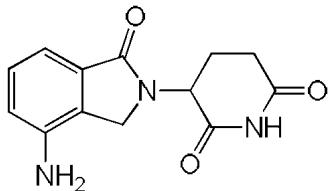
[0102]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0103]

[0104] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은

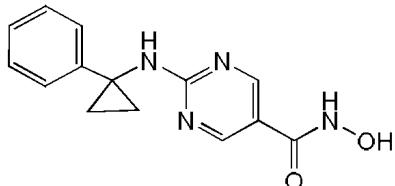


[0105]

[0106] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

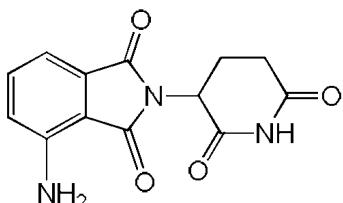
[0107]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0108]

[0109] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은



[0110]

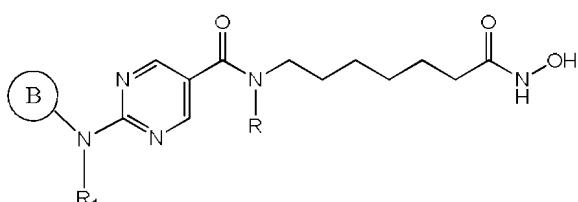
[0111] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0112]

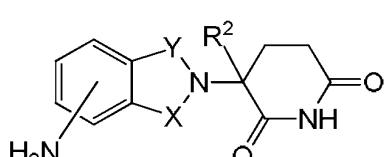
상기 조합물 및/또는 방법의 일부 구현예에서, 조합물은 항-염증제를 임의로 추가로 포함할 수 있다. 특정한 구현예에서, 항-염증제는 텍사메타손이다.

[0113]

상기 조합물 및/또는 방법의 일부 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 면역조절성 약물은 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 항-염증제는 임의의 항-염증제이다:



(I)



(III)

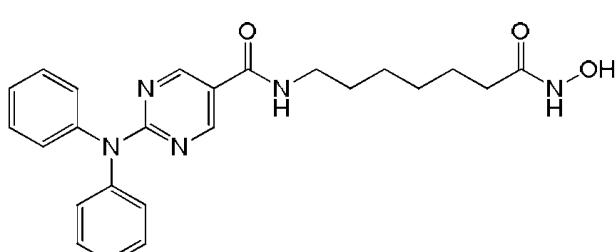
[0115]

[0116] 상기 식에서,

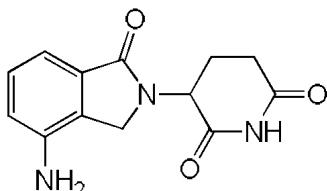
[0117]

고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

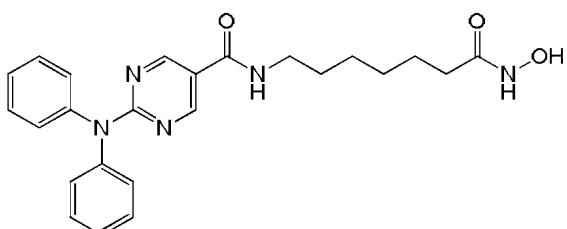
- [0118] R_1 은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이를 각각은 OH, 할로, 또는 C_{1-6} -알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- [0119] R은 H 또는 C_{1-6} -알킬이며;
- [0120] X 및 Y 중 하나는 $C=O$ 이고, X 및 Y의 나머지는 CH_2 또는 $C=O$ 이고;
- [0121] R^2 는 H 또는 C_{1-6} -알킬이다.
- [0122] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



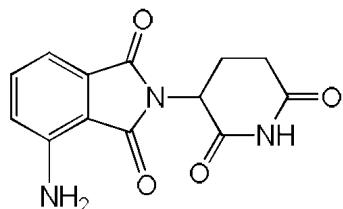
- [0123]
- [0124] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은



- [0125]
- [0126] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 덱사메타손이다.
- [0127] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는

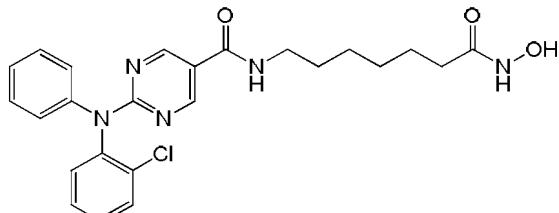


- [0128]
- [0129] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은

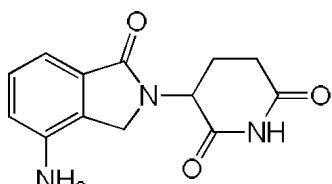


- [0130]
- [0131] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 덱사메타손이다.

[0132] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는

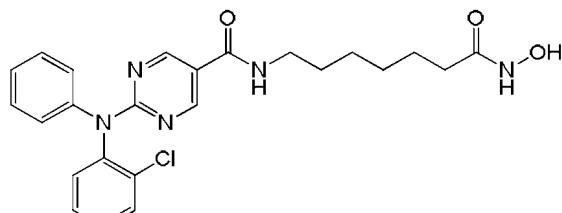


[0133] [0134] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은

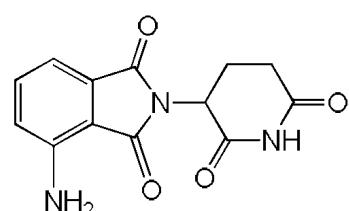


[0135] [0136] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 덱사메타손이다.

[0137] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는

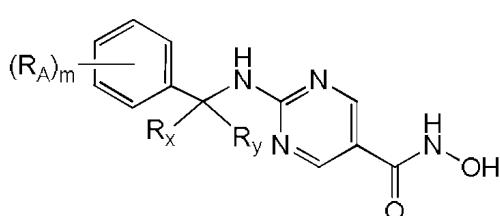


[0138] [0139] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은



[0140] [0141] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 덱사메타손이다.

[0142] 상기 조합물 및/또는 방법의 일부 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 임의의 항-염증제이다:



(II)

[0143]



(III)

[0144]

상기 식에서,

[0145]

R_x 및 R_y는, 이를 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸을 형성하고;

[0146]

각각의 R_A는 독립적으로 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, 할로, OH, -NO₂, -CN, 또는 -NH₂이고;

[0147]

m은 0, 1, 또는 2이고;

[0148]

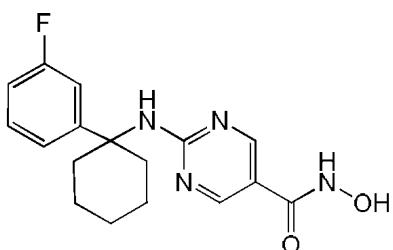
X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

[0149]

R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

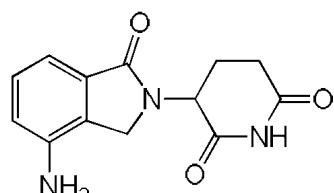
[0150]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0151]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은

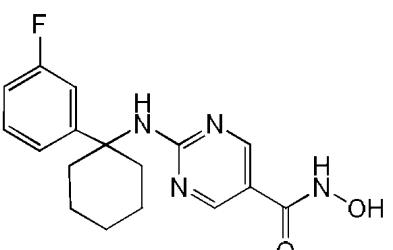


[0152]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 텍사메타손이다.

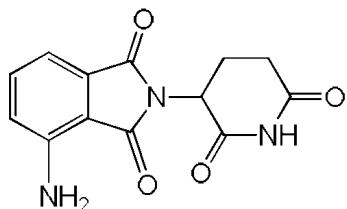
[0153]

상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0154]

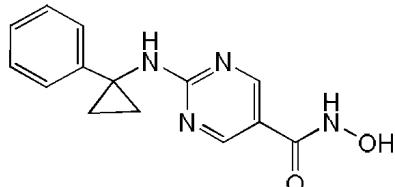
[0158] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은



[0159]

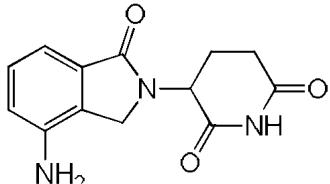
[0160] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 텍사메타손이다.

[0161] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0162]

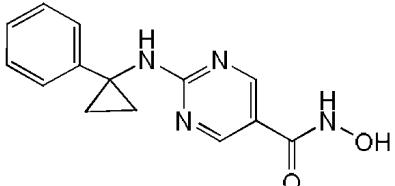
[0163] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은



[0164]

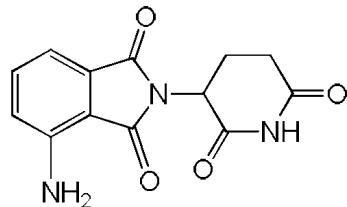
[0165] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 텍사메타손이다.

[0166] 상기 조합물 및/또는 방법의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0167]

[0168] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고; 면역조절성 약물은



[0169]

[0170] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 항-염증제는 텍사메타손이다.

[0171] 일부 구현예에서, HDAC 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제는 약제학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 투여된다.

[0172]

일부 구현예에서, HDAC 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제는 별개의 투여 형태로 투여된다. 다른 구현예에서, HDAC 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제는 단일 투여 형태로 투여된다.

[0173]

일부 구현예에서, HDAC 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제는 상이한 시간에 투여된다. 다른 구현예에서,

HDAC 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제는 실질적으로 동시에 투여된다.

[0174] 일부 구현예에서, HDAC 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제는 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하는 경우에 상승작용적 효과를 나타내는 양으로 존재한다.

[0175] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이전에 레날리도마이드 또는 보르테조립, 또는 이들의 조합물로 치료받았을 수 있다.

[0176] 본 발명의 구현예는, 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포의 세포 생존력을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0177] 본 발명의 구현예는, 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포의 세포자멸사를 상승작용적으로 증가시키는 방법을 포함한다.

[0178] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포의 세포 증식을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0179] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포에서 MYC 및 IRF4 발현을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0180] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포에서 P21 발현을 증가시키는 방법을 포함한다.

[0181] 다른 목적, 특징, 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명확해지게 될 것이다. 상세한 설명 및 구체적인 예들은, 본 발명의 사상 및 범위 내에서의 다양한 변형 및 변경이 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명확해지게 될 것이기 때문에, 단지 예시를 위해 제공된다. 또한, 예들은 본 발명의 원리를 실증한다.

도면의 간단한 설명

[0182] 도 1은 **화합물 A**가 레날리도마이드 (**화합물 E**)의 활성을 향상시킴을 보여주는 그래프이다.

도 2는 **화합물 A**가 포말리도마이드 (**화합물 F**)의 활성을 향상시킴을 보여주는 그래프이다.

도 3은 텍사메타손의 존재 또는 부재 하에서 **화합물 A**가 레날리도마이드 (**화합물 E**)의 활성을 향상시킴을 보여주는 그래프이다.

도 4A-C는 HDAC6 억제제 및 IMiD를 사용하여 MM.1s 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. 도 4A는 **화합물 A**, 및 레날리도마이드 (상부) 또는 포말리도마이드 (하부)를 사용하여 MM.1s 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. 도 4B는 **화합물 B**, 및 레날리도마이드 (상부) 또는 포말리도마이드 (하부)를 사용하여 MM.1s 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. 도 4C는 **화합물 C**, 및 레날리도마이드 (상부) 또는 포말리도마이드 (하부)를 사용하여 MM.1s 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. CI 값 < 1인 데이터 포인트는, 조합물을 사용한 처리에 의해 세포성 생존력에서 상승작용적인 감소가 초래됨을 나타낸다.

도 5A-C는 HDAC6 억제제 및 IMiD를 사용하여 H929 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. 도 5A는 **화합물 A**, 및 레날리도마이드 (상부) 또는 포말리도마이드 (하부)를 사용하여 H929 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. 도 5B는 **화합물 B**, 및 레날리도마이드 (상부) 또는 포말리도마이드 (하부)를 사용하여 H929 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. 도 5C는 **화합물 C**, 및 레날리도마이드 (상부) 또는 포말리도마이드 (하부)를 사용하여 H929 세포를 처리한 후의 F_A/CI 상승작용 플롯을 보여준다. CI 값 < 1인 데이터 포인트는, 조합물을 사용한 처리에 의해 세포성 생존력에서 상승작용적인 감소가 초래됨을 나타낸다.

도 6은 **화합물 A** 및 IMiD로 처리된 H929 세포에서 증가된 세포자멸사를 보여주는 그래프 쌍이다. 도 6A는 **화합물 A** 및 레날리도마이드로 처리한 H929 세포에서 세포자멸사를 보여주는 그래프이다. 도 6B는 **화합물 A** 및 포말리도마이드로 처리한 H929 세포에서 세포자멸사를 보여주는 그래프이다.

도 7A는 **화합물 A**, 레날리도마이드, 및/또는 텍사메타손의 다양한 조합물을 사용한 경우의 MM.1s 이종이식 종양 성장의 억제를 보여주는 그래프이다. 도 7B는 단일 제제와 비교하여 **화합물 B** 및 포말리도마이드의 조합물을 사

용하여 H929 종양 이종이식편을 보유한 마우스를 처리한 후의 증가된 전체 생존율을 보여주는 그래프이다.

도 8A-C는 **화합물 A**, 레날리도마이드 (**화합물 E**), 및 맥사메타손의 조합물이 암에서 중요한 전사 조절물질인 Myc 발현을 억제함을 보여주는 겔 사진 세트이다. 세포자멸사 표지자 (절단된 PARP 및 카스파제)는 증가되고 세포자멸사 억제제, 예컨대 XIAP는 감소된다. 도 8D는 **화합물 B** 및 포말리도마이드 (**화합물 F**)의 조합물이 또한 Myc 발현을 억제함을 보여주는 MM.1s 세포로부터의 면역블롯 이미지이다. 병용 치료에 의해 세포자멸사 표지자 (절단된 PARP 및 카스파제)는 증가되고 세포자멸사 억제제, 예컨대 XIAP는 감소된다.

도 9A-D는 HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물이 골수종 세포 성장 및 생존력에서 상승작용적 감소를 초래함을 보여주는 F_A/CI 상승작용 플롯 세트이다. 도 9A는 H929 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 **화합물 A**의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여주는 그래프 세트이다. 도 9B는 H929 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 **화합물 C**의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여주는 그래프 세트이다. 도 9C는 MM.1s 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 **화합물 A**의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여주는 그래프 세트이다. 도 9D는 MM.1s 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 **화합물 C**의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여주는 그래프 세트이다. 도 9E-F는 HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물이 골수종 세포 성장 및 생존력에서 상승작용적 감소를 초래함을 보여주는 그래프 세트이다. 도 9E는 H929 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 **화합물 B**의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여준다. 도 9F는 MM.1s 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 **화합물 B**의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여준다. 각각의 용량 조합물에 대한 조합 지수 (CI) 값 뿐만 아니라 전체 용량 범위에 걸쳐 CI 값의 시뮬레이션이 도시된다 (실제). CI 값 < 1 인 데이터 포인트는, 병용 치료에 의해 세포성 생존력에서 상승작용적 감소가 초래됨을 나타낸다.

도 10A-D는 단일 제제와 비교하여 **화합물 A** 및/또는 IMiD를 사용한 다발성 골수종 세포의 병용 치료에 의해 감소된 세포 주기 진행이 얻어짐을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 10A는 세포 주기 억제에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 3일 동안의 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 10B는 세포 주기 억제에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 5일 동안의 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 10C는 세포 주기 억제에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 3일 동안의 MM.1s 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 10D는 세포 주기 억제에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 5일 동안의 MM.1s 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 10E-F는 단일 제제와 비교하여 **화합물 B** 및/또는 IMiD를 사용한 다발성 골수종 세포의 병용 치료에 의해 감소된 세포 주기 진행이 얻어짐을 보여주는 그래프이다. 도 10E는 세포 주기 억제에 대한 DMSO, **화합물 B** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 B**와 IMiD의 조합물을 사용한 4일 동안의 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여준다. 도 10E는 세포 주기 억제에 대한 DMSO, **화합물 B** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 B**와 IMiD의 조합물을 사용한 5일 동안의 MM.1s 골수종 세포의 처리 효과를 보여준다.

도 11A-D는 **화합물 A** 및 IMiD를 사용한 다발성 골수종 세포의 병용 치료에 의해 세포자멸사에서 상승작용적 증가가 얻어짐을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 11A는 세포자멸사 유도에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 5일 동안의 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 11B는 세포자멸사 유도에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 7일 동안의 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 11C는 세포자멸사 유도에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 5일 동안의 MM.1s 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 11D는 세포자멸사 유도에 대한 DMSO, **화합물 A** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 7일 동안의 MM.1s 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 11E-F는 **화합물 B** 및/또는 IMiD를 사용한 다발성 골수종 세포의 처리에 의해 세포성 세포자멸사에서 상승작용적 증가가 얻어짐을 보여주는 그래프이다. 도 11E는 세포자멸사 유도에 대한 DMSO, **화합물 B** ($2 \mu M$), 레날리도마이드 ($2 \mu M$), 포말리도마이드 ($1 \mu M$), 또는 **화합물 B**와 IMiD의

조합물을 사용한 4일 동안의 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여준다. 도 11F는 세포자멸사 유도에 대한 DMSO, **화합물 B** (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 B**와 IMiD의 조합물을 사용한 5일 동안의 MM.1s 골수종 세포의 처리 효과를 보여준다.

도 12A-E는 **화합물 A** 및 IMiD를 사용한 병용 치료에 의해 MYC, IRF4, 및 CCRN의 mRNA의 발현 수준이 감소됨을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 12A는 MYC의 발현에 대한 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (1 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 12B는 IRF4의 발현에 대한 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (1 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 12C는 CCRN의 발현에 대한 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (1 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 12D는 P21의 발현에 대한 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (1 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용한 H929 골수종 세포의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 12E는 임의의 단일 제제와 비교하여 48시간의 병용 치료 후 H929 세포에서의 단백질 수준에서, MYC 및 IRF4 발현의 감소 및 P21 발현의 증가를 확증하는 면역블롯이다. 도 12F는 임의의 단일 제제와 비교하여 **화합물 B** 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 사용한 48시간의 병용 치료 후에 H929 세포에서의 단백질 수준에서 IRF4의 감소를 확증하는 면역블롯 이미지이다.

도 13A는 비히클, **화합물 A** 단독, 레날리도마이드 및 텍사메타손, 또는 레날리도마이드, 텍사메타손, 및 **화합물 A**의 3원 조합물을 사용한 SCID-베이지 마우스의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 도 13B는 CB17-SCID 마우스의 체중에 대한 비히클, **화합물 B** 단독, 포말리도마이드 단독, 또는 포말리도마이드와 **화합물 B**의 조합물을 사용한 경우의 처리 효과를 보여주는 그래프이다. 모든 조합물 처리는 독성에 대한 명백한 증거 없이 잘 용인되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0183] 본원은 일반적으로 다발성 골수종을 치료하기 위한 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 포함하는 조합물, 및 방법에 관한 것이다. 상기 조합물 및/또는 방법은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 임의로 추가로 포함할 수 있다.

[0184] 정의

[0185] 본 발명을 기술하는데 사용된 다양한 용어들의 정의가 하기 열거되어 있다. 이러한 정의는 개별적으로 또는 더욱 큰 그룹의 일부로, 특정 예에서 다르게 제한되지 않으면, 이 명세서 및 청구범위 전체를 통하여 사용된 용어에 적용된다.

[0186] 용어 "약"은 일반적으로 어느 값의 10%, 5%, 또는 1% 이하의 가능한 변동을 나타낸다. 예를 들면, "약 25 mg/kg"은 일반적으로 가장 광범위한 의미에서 22.5 - 27.5 mg/kg, 즉, 25 \pm 2.5 mg/kg의 값을 나타낼 것이다.

[0187] 용어 "알킬"은 특정 구현예에서 각각 1 내지 6개, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 선형- 또는 분지형-사슬 탄화수소 모이어티를 지칭한다. C₁₋₆ 알킬 모이어티의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실 모이어티를 포함하고; C₁₋₈ 알킬 모이어티의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, 헵틸, 및 옥틸 모이어티를 포함한다.

[0188] 알킬 치환체 내 탄소 원자의 수는 접두어 "C_{x-y},"로 표시될 수 있는데, 여기서 x는 치환체 내 최소 탄소 원자의 수이고 y는 치환체 내 최대 탄소 원자의 수이다. 마찬가지로, C_x 사슬은 x개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 사슬을 의미한다.

[0189] 용어 "알콕시"는 -0-알킬 모이어티를 지칭한다.

[0190] 용어 "사이클로알킬" 또는 "사이클로알킬렌"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭의 포화 또는 부분적 불포화 카보사이클릭 고리 화합물로부터 유도된 1가 그룹을 지칭한다. C₃-C₈-사이클로알킬의 예는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하고; C₃-C₁₂-사이클로알킬의 예는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[2.2.1] 헵틸, 및 바이사이클로[2.2.2] 옥틸을 포함한다. 단일 수소 원자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-

탄소 이중 결합을 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 고리 화합물로부터 유도된 1가 그룹이 또한 고려된다. 그와 같은 그룹의 예는 비제한적으로 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 등을 포함한다.

[0191] 용어 "아릴"은, 비제한적으로 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하는 용합된 또는 비-용합된 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 폴리-사이클릭 카보사이클릭 고리계를 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 6개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 6 내지 16개의 탄소 원자를 갖는다.

[0192] 용어 "조합물"은 본원에 기재된 치료 병태 또는 장애를 치료하기 위한 2 이상의 치료제를 지칭한다. 그와 같은 치료제의 조합물은 단일 알약, 캡슐, 또는 정맥내 용액의 형태일 수 있다. 그러나, 용어 "조합물"은 또한 2 이상의 치료제가 별개의 알약, 캡슐, 또는 정맥내 용액인 상황을 포함한다. 마찬가지로, 용어 "병용 요법"은 본원에 기재된 치료 병태 또는 장애를 치료하기 위한 2 이상의 치료제의 투여를 지칭한다. 그와 같은 투여는 실질적으로 동시적인 방식으로, 예컨대 고정된 비의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로 또는 다중 캡슐로, 또는 각각의 활성 성분에 대한 별개의 용기 (예를 들면, 캡슐)로 이러한 치료제의 병용 투여를 포함한다. 또한, 그와 같은 투여는 또한 대략 동시에 또는 상이한 시간에 각 유형의 치료제를 순차 방식으로 사용하는 것을 포함한다. 어느 하나의 경우에, 치료계획은 본원에 기재된 병태 또는 장애를 치료하는 데 있어서 약물 조합물의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0193] 용어 "헤테로아릴"은, 고리-형성 원자 중 하나 이상이 헤테로원자, 예컨대 산소, 황, 또는 질소인 적어도 하나의 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 폴리-사이클릭 (예를 들면, 바이-, 또는 트리-사이클릭 또는 그 이상의 사이클릭) 용합된 또는 비-용합된 모이어티 또는 고리계를 지칭한다. 일부 구현예에서 헤테로아릴 그룹은 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 추가 구현예에서 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 그룹은 5 내지 16개의 고리 원자를 함유하는데, 이것의 한 고리 원자는 산소, 황, 및 질소로부터 선택되고; 0, 1, 2 또는 3개의 고리 원자는 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자이며; 잔여 고리 원자는 탄소이다. 헤테로아릴은 비제한적으로 페리디닐, 페라지닐, 페리미디닐, 피롤릴, 페라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴녹살리닐, 아크리디닐 등을 포함한다.

[0194] 용어 "할로"는 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬, 및 요오드를 지칭한다.

[0195] 용어 "HDAC"는, 코어 히스톤 내 라이신 잔기로부터 아세틸 그룹을 제거하여 축합되고 전사적으로 침묵하는 (transcriptionally silenced) 크로마틴을 형성시키는 효소인 히스톤 디아세틸라아제를 지칭한다. 현재 18개의 공지된 히스톤 디아세틸라아제가 있는데, 이들은 4개 그룹으로 분류된다. HDAC1, HDAC2, HDAC3, 및 HDAC8을 포함하는 부류 I HDAC는 효모 RPD3 유전자에 관련된다. HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9, 및 HDAC10을 포함하는 부류 II HDAC는 효모 Hda1 유전자와 관련된다. 시르투인으로 또한 공지되는 부류 III HDAC는 Sir2 유전자에 관련되고 SIRT1-7을 포함한다. HDAC11만을 함유하는 부류 IV HDAC는 둘 모두의 부류 I 및 II HDAC의 특성을 갖는다. 용어 "HDAC"는, 다르게 특정되지 않으면 18개의 공지된 히스톤 디아세틸라아제 중 임의의 하나 이상을 지칭한다.

[0196] 용어 "HDAC6 특이적"은, 본 화합물이 임의의 다른 유형의 HDAC 효소, 예컨대 HDAC1 또는 HDAC2보다는 HDAC6에 실질적으로 더 큰 정도, 예컨대 5X, 10X, 15X, 20X보다 큰 또는 그 초과로 결합함을 의미한다. 즉, 본 화합물은 임의의 다른 유형의 HDAC 효소보다는 HDAC6에 대해서 선택적이다. 예를 들면, IC₅₀ 10 nM로 HDAC6에 및 IC₅₀ 50 nM로 HDAC1에 결합하는 화합물이 HDAC6 특이적이다. 다른 한편, IC₅₀ 50 nM로 HDAC6에 및 IC₅₀ 60 nM로 HDAC1에 결합하는 화합물은 HDAC6 특이적이지 않다.

[0197] 용어 "억제제"는 용어 길항제와 동의어이다.

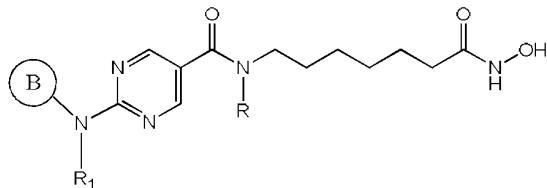
[0198] 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 억제제

[0199] 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제 조합물이 본원에서 제공된다. 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 또한 본원에서 제공된다.

[0200] 본 발명의 상기 조합물 및 방법은 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 억제제를 포함한다. HDAC 억제제는 임의의 HDAC 억제제일 수 있다. 따라서, HDAC 억제제는 특정한 유형의 히스톤 디아세틸라아제 효소에 대해 선택적 또는

비-선택적일 수 있다. 바람직하게는, HDAC 억제제는 선택적 HDAC 억제제이다. 더 바람직하게는, HDAC 억제제는 HDAC6 억제제이다.

[0201] 일부 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(I)

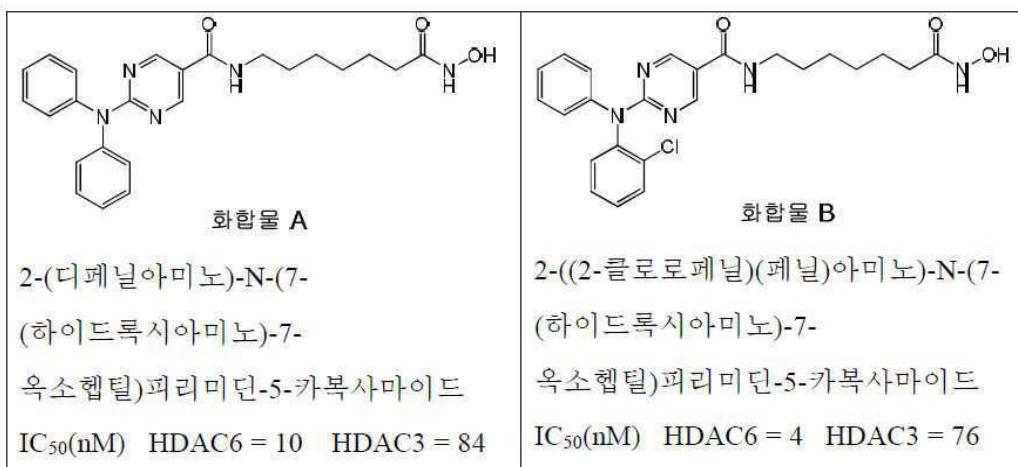
[0202] 상기 식에서,

[0204] 고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0205] R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 OH, 할로, 또는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0206] R은 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

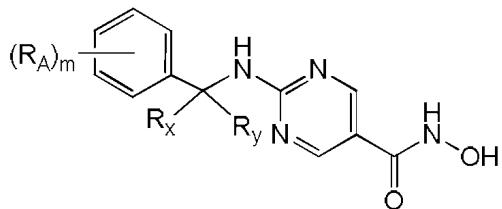
[0207] 대표적인 식 I의 화합물은 비제한적으로 하기 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0208]

[0209] 식 I에 따른 선택적 HDAC6 억제제의 제법 및 특성은, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2011/021982에 제시되어 있다.

[0210] 다른 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(II)

[0211]

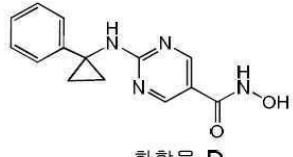
[0212] 상기 식에서,

[0213] R_x 및 R_y는, 이들 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸을 형성하고;

[0214] 각각의 R_A는 독립적으로 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, 할로, OH, -NO₂, -CN, 또는 -NH₂이고;

[0215] m 은 0, 1, 또는 2이다.

[0216] 대표적인 식 II의 화합물은 비제한적으로 하기 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

 화합물 C	 화합물 D
$IC_{50}(\text{nM})$ HDAC6 = 7 HDAC1 = 2123 (283.5x) HDAC2 = 2570 (9343.2x) HDAC3=11223 (1498.8x)	$IC_{50}(\text{nM})$ HDAC6 = 2 HDAC1 = 94 (60x) HDAC2 = 128 (81.9x) HDAC3=219 (139.5x)

[0217]

[0218] 식 II에 따른 선택적 HDAC6 억제제의 제법 및 특성은, 이들의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2011/060791에 제시되어 있다.

[0219]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않는다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 본 화합물은 용매화된 형태이다. 당해 기술에 공지된 바와 같이, 용매화물은 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등 중 임의 것일 수 있다.

[0220]

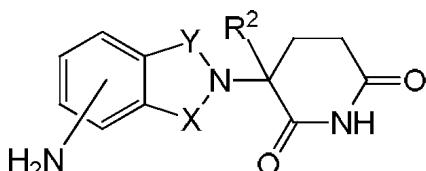
면역조절성 약물 (IMiD)

[0221]

본 발명의 상기 조합물 및 방법은 면역조절성 약물 (IMiD)을 포함한다. IMiD는 임의의 면역조절성 약물일 수 있다. 바람직하게는, IMiD는 식 III의 탈리도마이드이다.

[0222]

일부 구현예에서, 면역조절성 약물은 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(III)

[0223]

상기 식에서,

[0224]

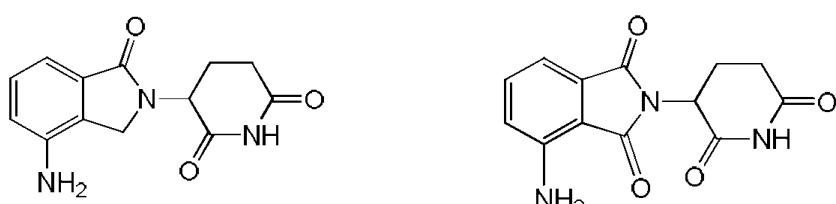
X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

[0225]

R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

[0226]

[0227] 대표적인 식 III의 화합물은 비제한적으로 하기 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0228]

화합물 E화합물 F

[0229]

식 III에 따른 면역조절성 약물의 제법 및 특성은, 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 U.S. 특허 번호 5,635,517; 6,281,230; 6,335,349; 및 6,476,052 뿐만 아니라, 국제 특허 출원 번호 PCT/US97/013375에 제시되어 있다.

[0231] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않는다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 본 화합물은 용매화된 형태이다. 당해 기술에 공지된 바와 같이, 용매화물은 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등 중 임의 것일 수 있다.

[0232] 항-염증제

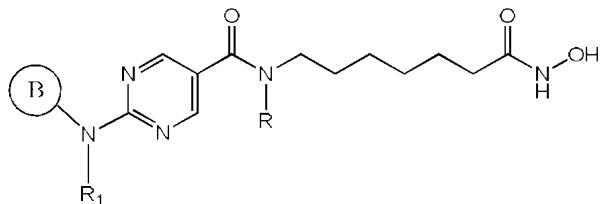
[0233] 본 발명의 상기 조합물 및 방법은 항-염증제를 임의로 추가로 포함할 수 있다. 항-염증제는 임의의 항-염증제일 수 있다. 바람직하게는, 항-염증제는 텍사메타손이다.

[0234] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않는다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 본 화합물은 용매화된 형태이다. 당해 기술에 공지된 바와 같이, 용매화물은 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등 중 임의 것일 수 있다.

[0235] 조합물/약제 조합물

[0236] 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 조합물이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 히스톤 디아세틸라제 (HDAC) 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 포함하는 조합물이 제공된다. 일부 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다. 다른 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 임의로 추가로 포함할 수 있다.

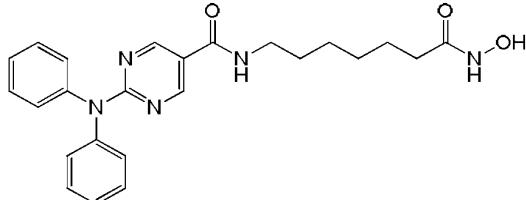
[0237] 상기 조합물의 일부 구현예에서, HDAC 억제제는 HDAC6 억제제이다. 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(I)

[0238]

바람직한 구현예에서, 식 I의 화합물은

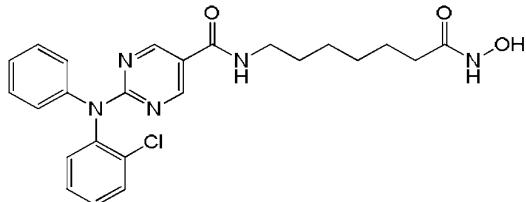


[0240]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0241]

또 다른 구현예에서, 식 I의 화합물은

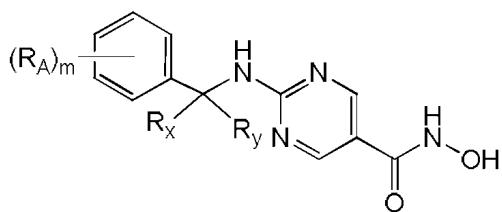


[0243]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0244]

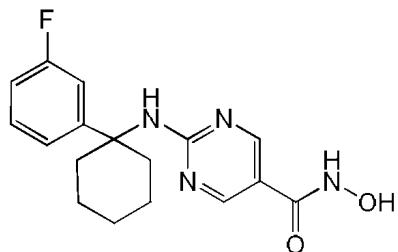
다른 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(II)

[0246]

바람직한 구현예에서, 식 II의 화합물은

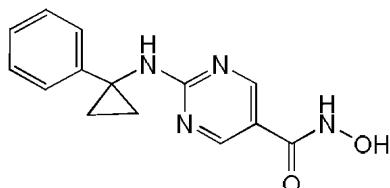


[0248]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0250]

다른 바람직한 구현예에서, 식 II의 화합물은

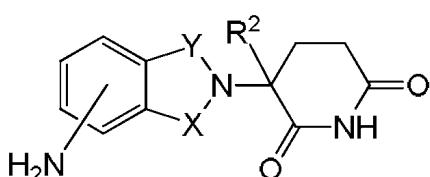


[0251]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0253]

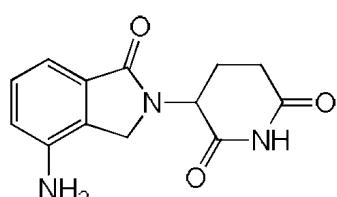
상기 조합물의 일부 구현예에서, 면역조절성 약물은 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(III)

[0254]

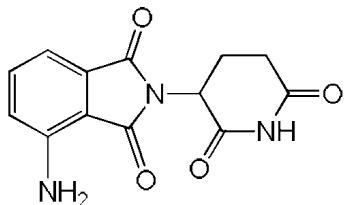
바람직한 구현예에서, 식 III의 화합물은



[0256]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

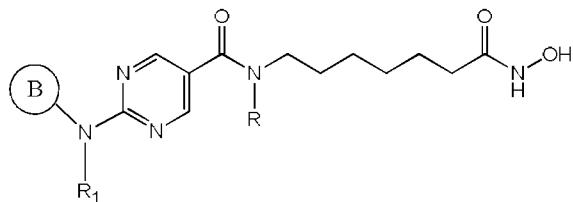
[0258] 또 다른 바람직한 구현예에서, 식 III의 화합물은



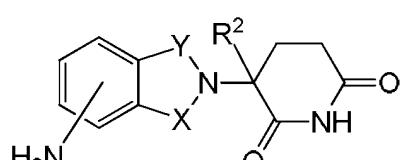
[0259]

[0260] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0261] 일 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제 및 면역조절성 약물을 포함하고, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 병용 요법이 본원에서 제공된다:



(I)



(III)

[0263]

[0264] 상기 식에서,

[0265] 고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0266] R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 OH, 할로, 또는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

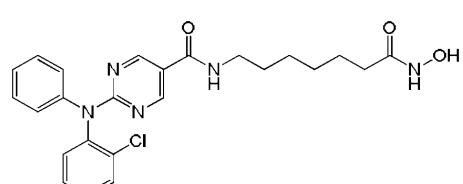
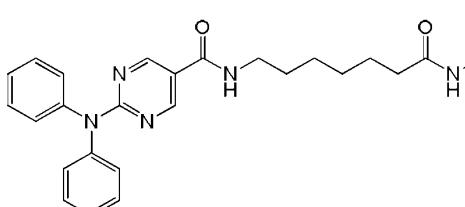
[0267] R은 H 또는 C₁₋₆-알킬이고;

[0268] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y의 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

[0269] R²는 H 또는 C₁₋₆-알킬이다.

[0270] 이하에서 추가로 상세히 기재되었듯이, 이 조합물의 일부 구현예는 항-염증제를 포함하는 반면, 이 조합물의 다른 구현예는 텍사메타손을 포함하지 않는다.

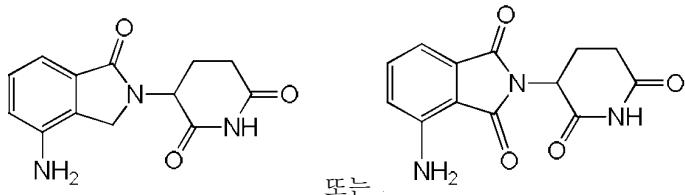
[0271] 본 조합물의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



또는

[0273] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0274] 면역조절성 약물은

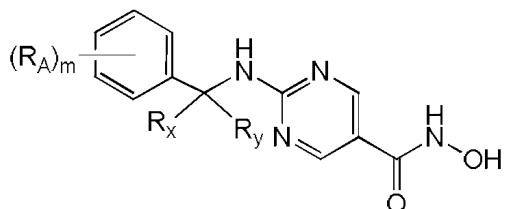


[0275]

[0276] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

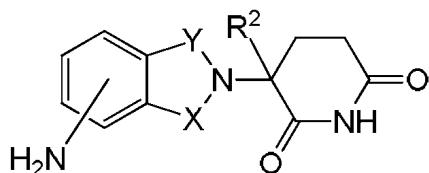
[0277] 일부 구현예에서, 본 조합물이 화합물 A 및 화합물 E를 포함하는 경우에, 이 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다. 유사하게, 본 조합물이 화합물 A 및 화합물 F를 포함하는 경우에, 이 조합물의 일부 구현예는 텍사메타손을 포함하지 않는다. 그러나, 본 조합물이 화합물 A 및 화합물 F를 포함하는 경우에, 이 조합물의 일부 구현 예는 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 포함한다.

[0278] 또 하나의 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제 및 면역조절성 약물을 포함하며, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 병용 요법이 본원에서 제공된다:



(II)

[0279]



(III)

[0280]

[0281] 상기 식에서,

[0282] R_x 및 R_y 는, 이를 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸을 형성하고;

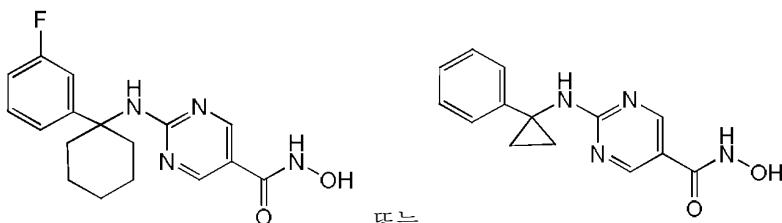
[0283] 각각의 R_A 는 독립적으로 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로, OH, $-NO_2$, $-CN$, 또는 $-NH_2$ 이고;

[0284] m 은 0, 1, 또는 2이고;

[0285] X 및 Y 중 하나는 $C=O$ 이고, X 및 Y의 나머지는 CH_2 또는 $C=O$ 이고;

[0286] R^2 는 H 또는 C_{1-6} -알킬이다.

[0287] 본 조합물의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0288]

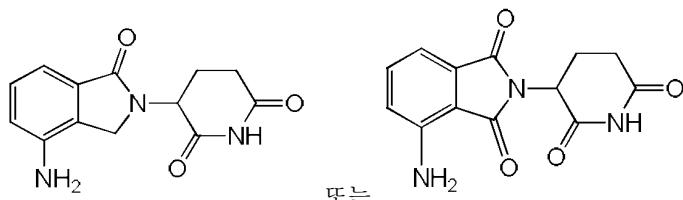
또는

[0289]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0290]

면역조절성 약물은



[0291]

또는

[0292]

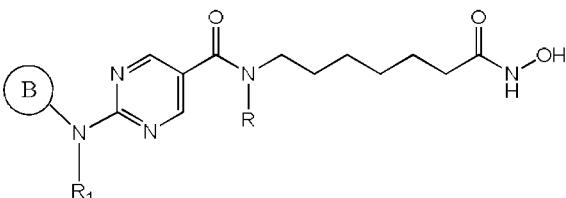
또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0293]

본 조합물의 일부 구현예에서, 이 조합물은 항-염증제를 임의로 추가로 포함할 수 있다. 특정한 구현예에서, 항-염증제는 텍사메타손이다.

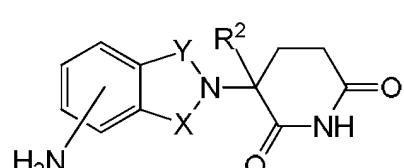
[0294]

일 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제를 포함하고, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 상기 면역조절성 약물이 하기 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 상기 항-염증제가 임의의 항-염증제인 병용 요법이 본원에 제공된다:



(I)

[0295]



(III)

[0296]

상기 식에서,

[0297]

고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0298]

 R_1 은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이를 각각은 OH, 할로, 또는 C_{1-6} -알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0299]

 R 은 H 또는 C_{1-6} -알킬이고;

[0300]

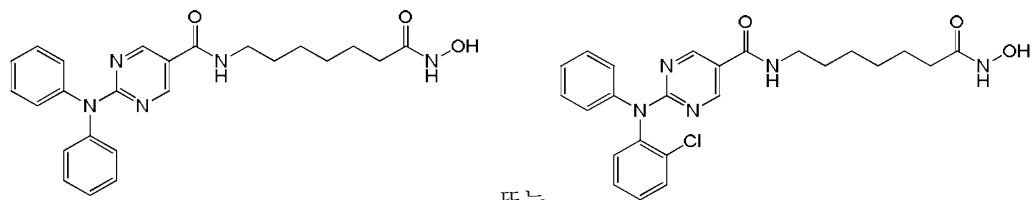
X 및 Y 중 하나는 $C=O$ 이고, X 및 Y의 나머지는 CH_2 또는 $C=O$ 이고;

[0301]

 R^2 는 H 또는 C_{1-6} -알킬이다.

[0302]

상기 조합물의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0304]

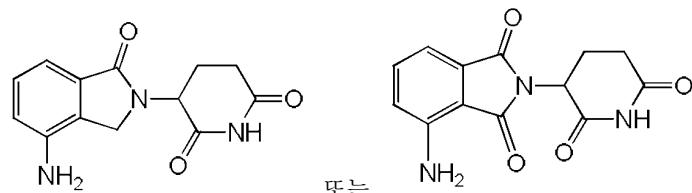
또는

[0305]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0306]

면역조절성 약물은



[0307]

또는

[0308]

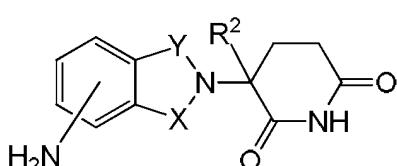
또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0309]

또 하나의 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제, 면역조절성 약물, 및 항-염증제를 포함하고, 상기 HDAC6 특이적 억제제가 하기 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 상기 면역조절성 약물이 식 III의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 상기 항-염증제가 임의의 항-염증제인 병용 요법이 본원에서 제공된다:



(II)



(III)

[0311]

상기 식에서,

[0312]

R_x 및 R_y 는, 이들 각각이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸을 형성하고;

[0313]

각각의 R_A 는 독립적으로 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로, OH, $-NO_2$, $-CN$, 또는 $-NH_2$ 이고;

[0314]

m 은 0, 1, 또는 2이고;

[0315]

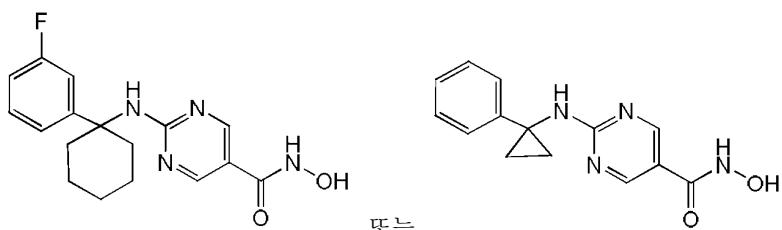
X 및 Y 중 하나는 $C=O$ 이고, X 및 Y의 나머지는 CH_2 또는 $C=O$ 이고;

[0316]

R^2 는 H 또는 C_{1-6} -알킬이다.

[0317]

상기 조합물의 특정한 구현예에서, HDAC6 특이적 억제제는



[0319]

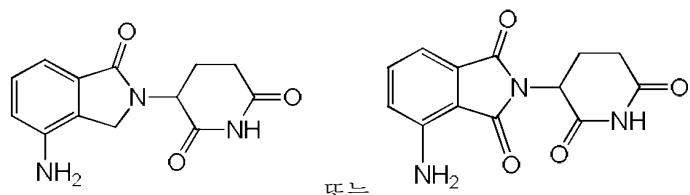
또는

[0320]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0321]

면역조절성 약물은



[0322]

또는

[0323]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고;

[0324]

항-염증제는 텍사메타손이다.

[0325]

식 I, II, 및 III의 화합물이 그 중성 형태로 표시되어 있지만, 일부 구현예에서 이러한 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 사용된다. 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 현존하는 산 또는 염기 모이어티를 그것의 염 형태로 전환시킴으로써 모 화합물이 개질되는, 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 비제한적으로 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 비독성의 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 수 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다; 일반적으로, 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 리스트는 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.sup.th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977))에서 확인된다.

[0326]

투여/용량

[0327]

일부 구현예에서, HDAC 억제제 (식 I 또는 II의 화합물)는 면역조절성 약물 (식 III의 화합물)과 동시에 투여된다. 동시 투여는 전형적으로 둘 모두의 화합물이 정확하게 동시에 환자에게 투입됨을 의미한다. 그러나, 동시 투여는 또한, HDAC 억제제 및 IMiD가 상이한 시간에 환자에게 투입되지만, 제1 투여된 화합물이 제2 투여된 화합물이 투입되기 전에 환자에게 효과를 나타내는 시간 이내에는 제공되지 않는 시간 차가 충분히 극소화 가능성을 포함한다. 그와 같은 지연된 시간은 전형적으로 1분 미만 및 더욱 전형적으로 30초 미만에 상응한다. 본 화합물이 용액인 한 예에서, 동시 투여는 화합물의 조합물을 함유하는 용액을 투여하여 달성될 수 있다. 또 하나의 예에서, 하나가 HDAC 억제제를 함유하고 나머지 하나가 IMiD를 함유하는 별개 용액의 동시 투여가 사용될 수 있다. 본 화합물이 고체 형태인 한 예에서, 동시 투여는 화합물의 조합물을 함유하는 조성물을 투여하여 달성될 수 있다. 대안적으로, 동시 투여는 하나가 HDAC 억제제를 포함하고 나머지 하나가 IMiD를 포함하는 2개의 별개 조성물을 투여하여 달성될 수 있다.

[0328]

다른 구현예에서, HDAC 억제제 및 IMiD는 동시 투여되지 않는다. 일부 구현예에서, HDAC 억제제는 IMiD 전에 투여된다. 다른 구현예에서, IMiD는 HDAC 억제제 전에 투여된다. 비동시적 투여에서의 시간 차는 1분, 5분, 10분, 15분, 30분, 45분, 60분, 2시간, 3시간, 6시간, 9시간, 12시간, 24시간, 36시간, 또는 48시간보다 클 수 있다. 다른 구현예에서, 제1 투여된 화합물은 제2 투여된 화합물이 투입되기 전에 환자에 대해 효과를 나타내는 시간 이내에 제공된다. 일반적으로, 상기 시간 차는 제1 투여된 화합물이 환자에서 그 효과를 나타내는 시간을 넘어서는, 또는 제1 투여된 화합물이 환자에서 완전히 또는 실질적으로 제거되거나 탈활성화되는 시간을 넘어서는

연장되지 않는다.

- [0329] 일부 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물 중 하나 또는 둘 모두는 치료적 유효량 또는 용량으로 투여된다. "치료적 유효량"은, 환자에게 단독으로 투여되는 경우에 다발성 골수종을 효과적으로 치료하는 HDAC6 억제제 (식 I의 화합물 또는 II) 또는 면역조절성 약물 (식 III의 화합물)의 양이다. 특수한 대상체에 대해 소정 예에서 "치료적 유효량"인 것으로 입증된 양은, 그와 같은 용량이 당업자에 의해 "치료적 유효량"으로 간주되더라도, 고려 중인 질환 또는 병태에 대해 유사하게 치료된 대상체 100%에 대해서는 효과적이지 않을 수 있다. 치료적 유효량에 상응하는 화합물의 양은 암의 유형, 암의 단계, 치료되는 환자 연령, 및 다른 인자에 강하게 의존한다. 일반적으로, 이러한 화합물의 치료적 유효량은 상기 인용된 지지되는 참조문헌에 제시된 것과 같이 당해 기술에 잘 공지되어 있다.
- [0330] 다른 구현예에서, HDAC 억제제 및 면역조절성 약물 중 하나 또는 이 둘 모두는 치료적 유효량 또는 용량보다 적은 양으로 투여된다. 치료적 유효량보다 적은 양은, 단독으로 환자에게 투여되는 경우에, 경시적으로 의도된 표적의 생물학적 활성을 완전히 억제시키지 않는 HDAC 억제제 (식 I 또는 II의 화합물) 또는 면역조절성 약물 (식 III의 화합물)의 양이다.
- [0331] 치료 양 또는 치료 양보다 적은 양으로 투여되든지 간에, HDAC 억제제와 면역조절성 약물의 조합물은 다발성 골수종을 치료하는데 효과적이어야 한다. 예를 들면, 치료 양보다 적은 양의 식 III의 화합물 (면역조절성 약물)은, 식 I 또는 II의 화합물 (HDAC 억제제)과 조합되어 이 조합물이 다발성 골수종의 치료에 효과적인 경우에는 유효량일 수 있다.
- [0332] 일부 구현예에서, 화합물의 조합물은 다발성 골수종의 치료에서 상승작용적 효과 (즉, 부가적 효과보다 큰)를 나타낸다. 용어 "상승작용적 효과"는, 단독으로 투여된 각각의 약물의 단순 부가 효과보다 큰, 예를 들면 암 또는 그 증상의 정후적 진행을 더디게 하는 효과를 나타내는, 2개 제제, 예컨대, 예를 들면, HDAC 억제제 및 IMiD의 작용을 지칭한다. 상승작용적 효과는 예를 들면, 적합한 방법, 예컨대 시그모이드-에맥스(Sigmoid-Emax) 방정식 (Holford, N. H. G. 및 Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), 로베 첨가 방정식 (Loewe, S. 및 Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중앙-효과 방정식 (Chou, T. C. 및 Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))을 사용하여 계산될 수 있다. 상기 지칭된 각각의 방정식을 실험 데이터에 적용하면 약물 조합물의 효과를 평가하는데 도움 주는 상응하는 그래프가 생성될 수 있다. 상기 지칭된 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그램 (isobologram) 곡선 및 조합 지수 곡선이다.
- [0333] 상이한 구현예에서, 조합물 및 사용된 유효량에 따라 다르게, 화합물의 조합물은 암 성장을 억제하고, 암 정체를 달성하거나, 심지어는 실질적인 또는 완전한 암 퇴행을 달성할 수 있다.
- [0334] HDAC 억제제 및 IMiD의 양이 다발성 골수종을 효과적으로 치료해야 한다 하더라도, 조합되는 경우 그 양은 바람직하게는 환자에게 과도하게 독성을 나타내지 않는다 (즉, 상기 양은 바람직하게는 의학적 지침에 의해 확립된 독성 한계 내이다). 일부 구현예에서, 과도한 독성을 방지하고/하거나 다발성 골수종의 더 효과적인 치료를 제공하기 위해, 투여된 총 용량에 대한 제한이 제공된다. 전형적으로, 본원에서 고려된 양은 매일의 양이다; 그러나, 1/2일 및 2일 또는 3일 주기가 또한 본원에서 고려된다.
- [0335] 다발성 골수종을 치료하기 위해 다양한 용량 치료계획이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 1일 용량, 예컨대 상기 예시적 용량 중 임의 것이 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일 동안 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 암의 단계 및 중증도에 따라 다르게, 높은 용량과 함께 더욱 짧은 치료 시간 (예를 들면, 최대 5일)이 사용될 수 있거나, 적은 용량과 함께 더욱 긴 치료 시간 (예를 들면, 10일 이상, 또는 몇 주, 또는 한 달 또는 그보다 길게)이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 격일로 매일 1회 또는 2회 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 각각의 용량은 단일 용량으로 전달될 HDAC 억제제 및 IMiD 둘 모두를 함유하는 한편, 다른 구현예에서 각각의 용량은 별개의 용량으로 전달될 HDAC 억제제 및 IMiD를 함유한다.
- [0336] 순수한 형태 또는 적절한 약제 조성을 내 식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태는 당해 기술에 공지된 허용된 투여 방식 또는 제제 중 임의 것을 통하여 투여될 수 있다. 상기 화합물은 예를 들면, 경구로, 비강으로, 비경구로 (정맥내, 근육내, 또는 피하), 국소로, 경피로, 질내로, 방광내로, 수조내로(intracisternally), 또는 직장으로 투여될 수 있다. 투여 형태는 바람직하게는 정확한 용량을 간편하게 투여하는데 적합한 단위 투여 형태로, 예를 들면, 고체, 반-고체, 동결건조된 분말, 또는 액체 투여 형태, 예컨대 예를 들면, 정제, 알약, 연질 탄성 또는 경질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액, 혼탁액, 쥐약,

에어로졸 등일 수 있다. 특정한 투여 경로는 경구, 특히 편리한 1일 용량 치료계획이 치료할 질환의 중증도에 따라서 조정될 수 있는 것이다.

[0337] 상기 논의된 바와 같이, 약제 조합물을 HDAC 억제제 및 IMiD는 단일 단위 용량 또는 별개의 투여 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 어구 "약제 조합물"은 단일 투여 형태 또는 별개의 투여 형태로 2개 약물의 조합물을 포함하는데, 즉 본원 전체를 통하여 기재된 약제학적으로 허용가능한 캐리어 및 부형제는 단일 단위 용량으로 HDAC 억제제 및 IMiD와 조합될 수 있을 뿐만 아니라, 이러한 화합물이 별개로 투여되는 경우에 HDAC 억제제 및 IMiD와 개별적으로 조합될 수 있다.

[0338] 보조 및 아쥬반트 제제는 예를 들면, 보존제, 습윤제, 혼탁제, 감미제, 풍미제, 항료, 에멀젼화제 및 분산제를 포함할 수 있다. 미생물 작용 방지는 다양한 항균 및 항진균제, 예컨대, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 제공된다. 등장제, 예컨대 당, 염화나트륨 등이 또한 포함될 수 있다. 주사가능한 약제 형태의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 얻어질 수 있다. 상기 보조제는 또한 습윤제, 에멀젼화제, pH 완충제, 및 항산화제, 예컨대, 예를 들면, 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸화된 하이드록시톨루엔 등을 포함할 수 있다.

[0339] 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 당해 기술에 잘 공지된 다른 것들을 사용하여 제조될 수 있다. 고체 투여 형태는 불투명화제를 함유할 수 있고, 이 고체 투여 형태가 장관의 특정한 부분 내에서 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출시키는 그와 같은 조성물로 되어 있을 수 있다. 사용될 수 있는 포매된 조성물의 예는 폴리머 물질 및 약스이다. 활성 화합물은 또한 적절한 경우에 상기-언급된 부형제 중 하나 이상과 함께 마이크로캡슐화 형태로 되어 있을 수 있다.

[0340] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함한다. 그와 같은 투여 형태는 예를 들면, 캐리어, 예컨대, 예를 들면, 물, 염수, 수성 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등; 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸 포름아미드; 오일, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일, 글리세롤, 테트라하이드로푸르포릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르; 또는 이러한 물질의 혼합물 등 중에서 본원에 기재된 HDAC 억제제 또는 면역조절성 약물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 임의의 약제학적 아쥬반트를 용해, 분산시켜서 용액 또는 혼탁액을 형성시킴으로서 제조된다.

[0341] 일반적으로, 의도된 투여 방식에 따라 다르게, 약제학적으로 허용가능한 조성물은 약 1 내지 약 99 중량%의 본원에 기재된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 99 내지 1 중량%의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 것이다. 일 예에서, 상기 조성물은 약 5 중량% 내지 약 75 중량%의 본원에 기재된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 잔여량의 적합한 약제학적 부형제로 이루어질 것이다.

[0342] 그와 같은 투여 형태의 실제적 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 자명할 것이다. 예를 들면, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)을 참조한다.

치료 방법

[0344] 본 발명은, 본 발명의 약제 조합물을 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법에 관한 것이다. 따라서, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 HDAC 억제제 및 면역조절성 약물을 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 방법들의 특정한 구현예에서, 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 멕사메타손을 임의로 추가로 포함할 수 있다.

[0345] 본원에서 고려된 상기 대상체는 전형적으로 인간이다. 그러나, 상기 대상체는 치료가 요망되는 임의의 포유동물일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 인간 및 수의학적 응용에 둘 모두에 적용될 수 있다.

[0346] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 본 방법이 적어도 완화된 비정상 세포 증식을 가짐을 나타낸다. 예를 들면, 본 방법은 환자에서 골수종 성장 속도를 감소시키거나, 골수종의 연속된 성장 또는 확산을 방지하거나, 심지어는 골수종의 전반적인 범위를 감소시킬 수 있다.

[0347] 이와 같이, 일 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 A 및 화합물 E를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 본 방법에서 상

기 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다.

[0348] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 A 및 화합물 F를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다. 본 방법에서 상기 조합물이 화합물 A 및 화합물 F를 포함하는 경우에, 이 조합물의 일부 구현예는 텍사메타손을 포함하지 않는다. 그러나, 상기 조합물이 화합물 A 및 화합물 F를 포함하는 경우에, 이 조합물의 일부 구현예는 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 포함한다.

[0349] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 B 및 화합물 E를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법에서 상기 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다. 그러나, 일부 구현예에서, 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 포함한다.

[0350] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 B 및 화합물 F를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법에서 상기 조합물은 텍사메타손을 포함하지 않는다. 그러나, 일부 구현예에서, 상기 조합물은 항-염증제, 예컨대 텍사메타손을 포함한다.

[0351] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 C 및 화합물 E를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0352] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 C 및 화합물 F를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0353] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 D 및 화합물 E를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0354] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 D 및 화합물 F를 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0355] 이전에 설명된 대로, 본 방법은 항-염증제를 추가로 포함할 수 있다.

[0356] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 A, 화합물 F, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0357] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 B, 화합물 E, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0358] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 B, 화합물 F, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0359] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 C, 화합물 E, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0360] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 C, 화합물 F, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0361] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 D, 화합물 E, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0362] 또 하나의 구현예에서, 치료적 유효량의 화합물 D, 화합물 F, 및 텍사메타손을 다발성 골수종의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다발성 골수종의 치료 방법이 제공된다.

[0363] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포의 세포 생존력을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0364] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포의 세포자멸사를 상승작용적으로 증가시키는 방법을 포함한다.

[0365] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포의 세포 증식을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0366] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포에서 MYC 및 IRF4 발현을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0367] 본 발명의 구현예는 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 특이적 억제제 및 면역조절성 약물 (IMiD)을 투여하여 암 세포에서 P21 발현을 증가시키는 방법을 포함한다.

[0368] 키트

[0369] 다른 구현예에서, 키트가 제공된다. 본 발명에 따른 키트는 본 발명의 화합물 또는 조성물을 포함하는 패키지(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 HDAC 억제제, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 IMiD 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0370] 어구 "패키지"는 본원에 제시된 화합물 또는 조성물을 포함하는 임의 용기를 의미한다. 일부 구현예에서, 상기 패키지는 박스 또는 랩핑(wrapping)일 수 있다. 의약품을 패키징하는데 사용되는 패키징 물질은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 의약 패키징 물질의 예는 비제한적으로 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징 물질을 포함한다.

[0371] 본 키트는 또한 패키지 내부에 함유되지 않지만 패키지 외부에 부착되는 항목, 예를 들면, 피펫을 함유할 수 있다.

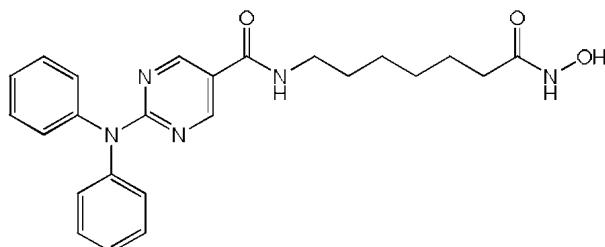
[0372] 키트는 본 발명의 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여하기 위한 설명서를 추가로 함유할 수 있다. 키트는 또한 본원 화합물의 관리 기관, 예컨대 미국 식품 의약품 안전청에 의한 승인된 사용을 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 또한 본 화합물에 대한 라벨링 또는 제품내 삽입물을 포함할 수 있다. 상기 패키지(들) 및/또는 임의의 제품내 삽입물(들)은 관리 기관에 의해 자체적으로 승인될 수 있다. 키트는 패키지 내 고체 상 중에 또는 액체 (예컨대 제공된 완충제) 중에 화합물을 포함할 수 있다. 키트는 또한 본 방법을 수행하기 위한 용액 제조용의 완충제, 및 한 용기에서 또 하나의 용기로 액체를 수송하기 위한 피펫을 포함할 수 있다.

[0373] 실시예

[0374] 실시예를, 예시를 목적으로 및 본 발명의 특정의 구체적인 구현예를 설명하기 위해 이하에 기재하였다. 그러나, 청구범위의 범위는 본원에 기재된 실시예에 의해 어떤 방식으로든지 제한되지 않아야 한다. 개시된 구현예에 대한 다양한 변형 및 변경은 당업자에게 명확할 것이며, 비제한적으로 본 발명의 화학 구조, 치환체, 유도체, 제형 및/또는 방법에 관련된 것들을 포함하는 그와 같은 변형 및 변경이 본 발명의 사상 및 첨부된 청구범위의 범위로부터 벗어나지 않으면서 행해질 수 있다. 본원에서의 도식 내 구조에서의 변수에 대한 정의는 본원에 제시된 식 내 상응하는 위치의 정의와 조화된다.

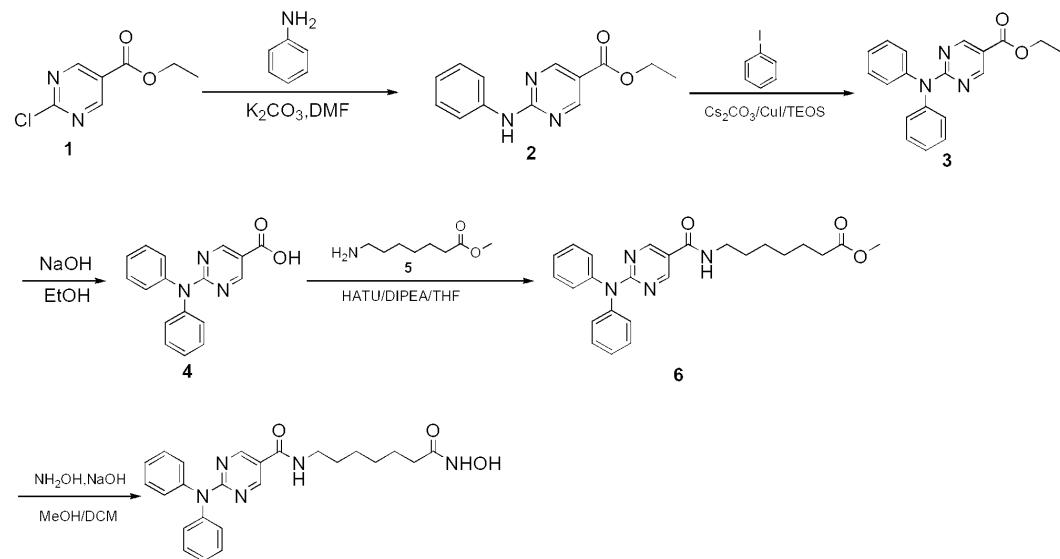
[0375] 식 I의 화합물의 합성은, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 PCT/US2011/021982에 제시되어 있다. 식 II의 화합물의 합성은, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 PCT/US2011/060791에 제시되어 있다. 식 III의 화합물의 합성은, 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 U.S. 특허 번호 5,635,517; 6,281,230; 6,335,349; 및 6,476,052; 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US97/013375에 제시되어 있다.

[0376] 실시예 1: 2-(디페닐아미노)-N-(7-(하이드록시아미노)-7-옥소헵틸)파리미딘-5-카복사마이드 (화합물 A)의 합성

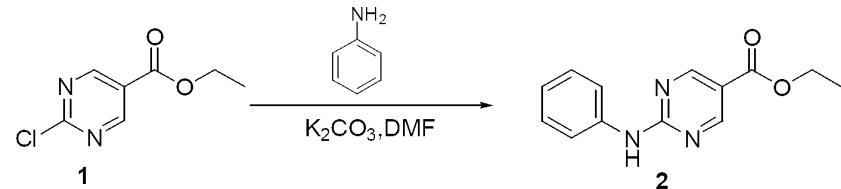


[0377]

[0378]

반응식

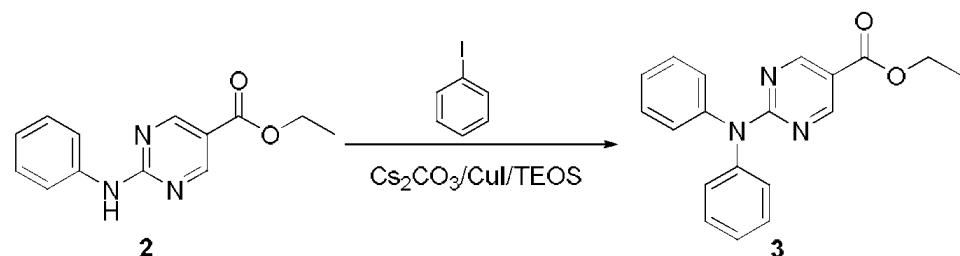
[0379]

[0380] 중간체 2의 합성

[0381]

[0382] 중간체 2의 합성

DMF (100 ml) 중의 아닐린 (3.7 g, 40 mmol), 에틸 2-클로로피리미딘-5-카복실레이트 1 (7.5 g, 40 mmol), K_2CO_3 (11 g, 80 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 밤새 N_2 하 120°C에서 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (200 ml)로 희석한 다음, 포화 염수 (200 ml x 3)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 원하는 생성물을 백색 고형물 (6.2 g, 64 %)로 수득하였다.

[0383] 중간체 3의 합성

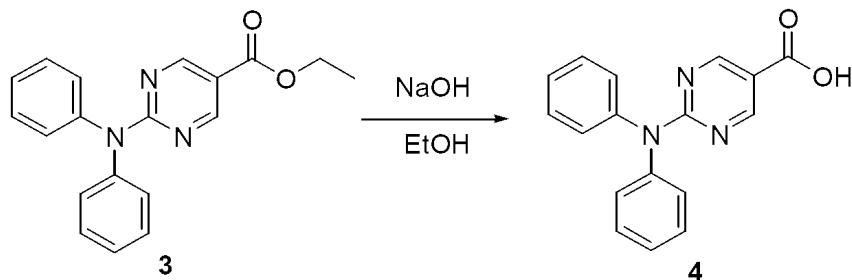
[0384]

[0385] 중간체 3의 합성

TEOS (200 ml) 중의 화합물 2 (6.2 g, 25 mmol), 아이오도벤젠 (6.12 g, 30 mmol), CuI (955 mg, 5.0 mmol), Cs_2CO_3 (16.3 g, 50 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 140°C에서 14시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 잔류물을 EtOAc (200 ml) 및 95% EtOH (200 ml)로 희석시키고, 실리카겔 상의 $NH_4F \cdot H_2O$ [50g, 물 (1500 ml) 중의 NH_4F (100g)]를 실리카겔 (500g, 100-200 메쉬)에 부가하여 사전 제조됨]를 부가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 유지하고, 고형화된 물질을 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 황색 고형물 (3 g, 38 %)을 수득하였다.

[0386]

중간체 4의 합성

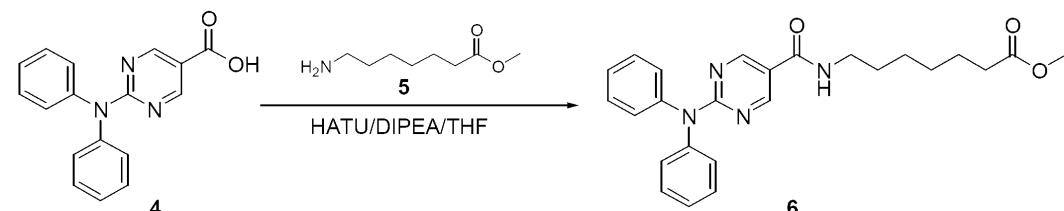


[0387]

[0388] 2N NaOH (200 ml)를, EtOH (200 ml) 중의 화합물 3 (3.0 g, 9.4 mmol)의 용액에 부가하였다. 상기 혼합물을 60 °C에서 30분 동안 교반시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 용액을 2N HCl로 중화하여 백색 침전물을 얻었다. 이 혼탁액을 EtOAc (2 x 200 ml)로 추출하고, 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 100 ml), 염수 (2 x 100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 갈색 고형물 (2.5 g, 92%)을 얻었다.

[0389]

중간체 6의 합성

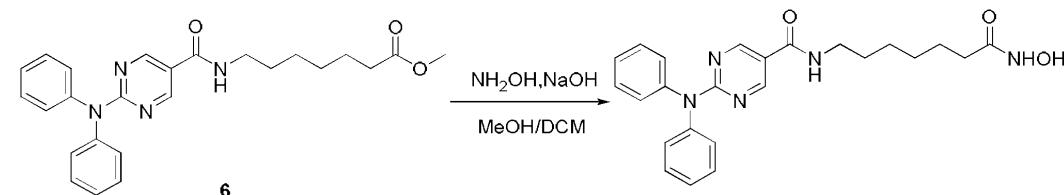


[0390]

[0391] 화합물 4 (2.5 g, 8.58 mmol), 아미노헵타노에이트 5 (2.52 g, 12.87 mmol), HATU (3.91 g, 10.30 mmol), DIPEA (4.43 g, 34.32 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과한 후에, 여과물을 증발 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여, 갈색 고형물 (2 g, 54 %)을 얻었다.

[0392]

2-(디페닐아미노)-N-(7-(하이드록시아미노)-7-옥소헵틸)파리미딘-5-카복사마이드의 합성

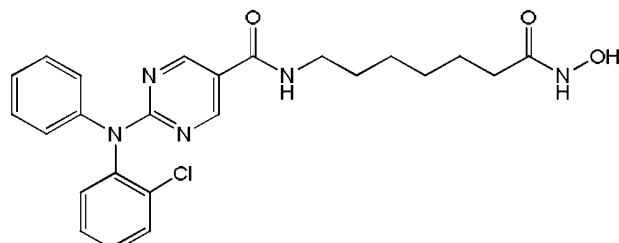


[0393]

[0394] MeOH (50 ml) 및 DCM (25 ml) 중의 화합물 6 (2.0 g, 4.6 mmol), 나트륨 하이드록사이드 (2N, 20 mL)의 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반시켰다. 하이드록실아민 (50%) (10 ml)을 0°C로 냉각시키고, 상기 혼합물에 부가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 용매를 제거한 후에, 상기 혼합물을 1M HCl로 중화하여 백색 침전물을 얻었다. 상기 미정제 생성물을 여과하고 분취-HPLC로 정제하여 갈색 고형물 (950 mg, 48%)을 얻었다.

[0395]

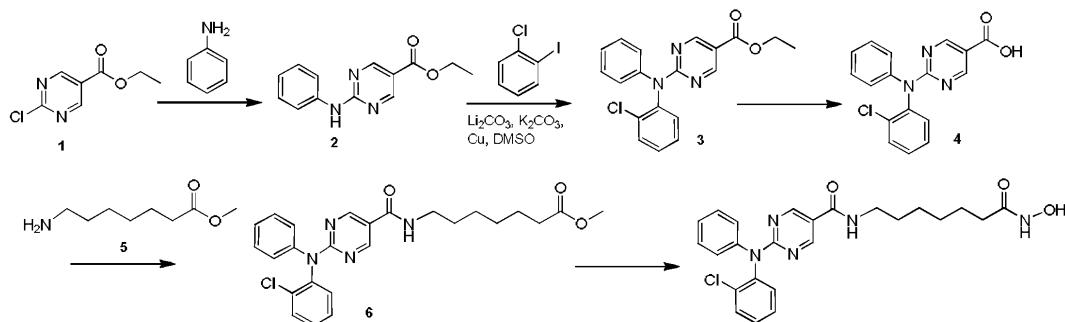
실시예 2: 2-((2-클로로페닐)(페닐)아미노)-N-(7-(하이드록시아미노)-7-옥소헵틸)파리미딘-5-카복사마이드 (화합물 B)의 합성



[0396]

[0397]

반응식:



[0398]

중간체 2의 합성: 실시예 1에서 중간체 2의 합성 참조.

[0400]

중간체 3의 합성: DMSO (690 ml) 중의 화합물 2 (69.2 g, 1 당량), 1-클로로-2-아이오도벤젠 (135.7 g, 2 당량), Li₂CO₃ (42.04 g, 2 당량), K₂CO₃ (39.32 g, 1 당량), Cu (1 당량 45 μm)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 140°C에서 교반시켰다. 반응물을 후속 작업(work-up)하여 화합물 3을 93% 수율로 수득하였다.

[0401]

중간체 4의 합성: 실시예 1에서 중간체 4의 합성 참조.

[0402]

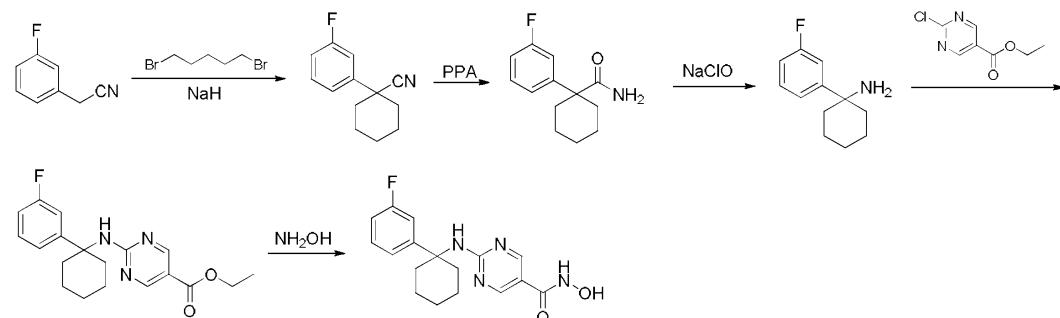
중간체 6의 합성: 실시예 1에서 중간체 6의 합성 참조.

[0403]

2-((2-클로로페닐)(페닐)아미노)-N-(7-(하이드록시아미노)-7-옥소헵틸)피리미딘-5-카복사마이드 (화합물 B)의 합성: 실시예 1에서 화합물 A의 합성 참조.

[0404]

실시예 3: 2-((1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실)아미노)-N-하이드록시피리미딘-5-카복사마이드 (화합물 C)의 합성



[0405]

1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴의 합성:

[0407]

무수 DMF (1000 ml) 중의 2-(3-플루오로페닐)아세토니트릴 (100 g, 0.74 mol)의 용액에 1,5-디브로모펜탄 (170 g, 0.74 mol)을 부가하고, NaH (65 g, 2.2 eq)을 빙욕에서 적가하였다. 부가 후에, 생성된 혼합물을 50°C에서 밤새 격렬하게 교반시켰다. 상기 혼탁액을 빙수로 주의 깊게 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (3*500 ml)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이것을 플래시 칼럼 상에서 정제하여, 1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 연한 고형물 (100 g, 67%)로 수득하였다.

[0408]

1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산카복사마이드의 합성:

[0409]

PPA (500 ml) 중의 1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴 (100 g, 0.49 mol)의 용액을 110°C에서 약 5-6 시간 동안 가열하였다. 완료된 후에, 생성된 혼합물을 pH = 8-9까지 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 주의 깊게 염기성화시켰다. 침전물을 수집하고, 물 (1000 ml)로 세척하여 1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산카복사마이드를 백색 고형물 (95 g, 87%)로 수득하였다.

[0410]

1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산아민의 합성:

[0411]

n-BuOH (800 ml) 중의 1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산카복사마이드 (95 g, 0.43 mol)의 용액에 NaClO (260 ml, 1.4 eq)를 부가한 다음, 3N NaOH (400 ml, 2.8 eq)을 0°C에서 부가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰

다. 생성된 혼합물을 EA (2*500 ml)로 추출하고, 합한 유기 용액을 염수로 세척하고 건조시켜서 미정제물을 얻고, 이것을 HCl 염으로 처리하여 추가 정제하여 백색 분말 (72 g, 73%)을 수득하였다.

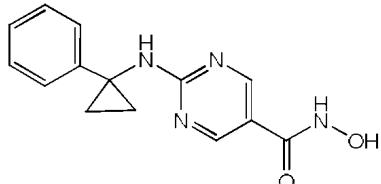
[0412] 에틸 2-(1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실아미노)페리미딘-5-카복실레이트의 합성:

[0413] 디옥산 (50 ml) 중의 1-(3-플루오로페닐)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (2.29 g 10 mmol)의 용액에 에틸 2-클로로페리미딘-5-카복실레이트 (1.87 g, 1.0 eq) 및 DIPEA (2.58 g, 2.0 eq)를 부가하였다. 상기 혼합물을 110-120°C에서 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에서 직접 정제하여, 커플링된 생성물을 백색 고형물 (1.37 g, 40%)로 수득하였다.

[0414] 2-((1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실)아미노)-N-하이드록시페리미딘-5-카복사마이드의 합성:

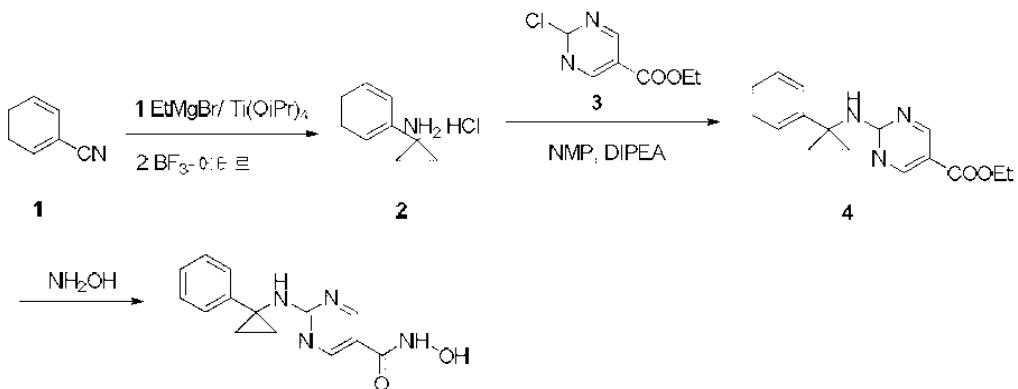
[0415] MeOH/DCM (10 ml, 1:1) 중의 에틸 2-(1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실아미노)페리미딘-5-카복실레이트 (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 물 (2 ml, 과량) 중의 50% NH₂OH를 부가한 다음, 0°C에서 MeOH (2 ml, 과량) 중의 포화 NaOH를 부가하고, 상기 반응물을 3-4시간 동안 교반시켰다. 완료된 후에, 생성된 혼합물을 농축시키고 2N HCl을 사용하여 pH=4-5로 산성화시켰다. 침전물을 수집하고, 물 (10 ml)로 세척하여 NH₂OH를 제거하고 건조시켜, 2-((1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실)아미노)-N-하이드록시페리미딘-5-카복사마이드를 백색 분말 (70 mg, 73%)로 수득하였다.

[0416] 실시 예 4: N-하이드록시-2-((1-페닐사이클로프로필)아미노)페리미딘-5-카복사마이드 (화합물 D)의 합성



[0417]

[0418] 반응식



[0419]

[0420] 중간체 2의 합성: MBTE (3750 ml) 중의 화합물 1, 벤조니트릴, (250 g, 1.0 당량), 및 Ti(OiPr)₄ (1330 ml, 1.5 당량)의 용액을 질소 분위기 하에 약 -10 내지 -5°C로 냉각시켰다. EtMgBr (1610 ml, 3.0M, 2.3 당량)을 60분의 기간에 걸쳐 적가하였는데, 이 동안 반응의 내부 온도를 5°C 미만으로 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 15-20°C로 가온시켰다. 내부 온도를 15°C 미만으로 유지하면서 BF₃-에테르 (1300 ml, 2.0 당량)를 60분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 15-20°C에서 1-2시간 동안 교반시키고, 적은 수준의 벤조니트릴이 잔류하게 되면 중단하였다. 내부 온도를 30°C 미만으로 유지하면서 1N HCl (2500 ml)을 적가하였다. 온도를 30°C 미만으로 계속 유지하면서 pH가 약 9.0이 되도록 NaOH (20%, 3000 ml)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 MTBE (3 L × 2) 및 EtOAc (3 L × 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 감압 (45°C 미만) 하에서 농축시켜, 적색 오일을 수득하였다. MTBE (2500 ml)을 상기 오일에 부가하여 투명한 용액을 얻고, 무수 HCl 가스를 사용하여 베블링시켜서 고체를 침전시켰다. 이 고형물을 여과하고 진공 건조시켜서, 143 g의 화합물 2를 수득하였다.

[0421] 중간체 4의 합성: 화합물 2 (620 g, 1.0 당량) 및 DIPEA (1080 g, 2.2 당량)를 NMP (3100 ml)에 용해시키고,

20분 동안 교반시켰다. 화합물 3 (680 g, 1.02 당량)을 부가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 약 85-95°C로 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 서서히 냉각시켰다. 이 용액을 H₂O (20 L) 위로 뺏고, 강하게 교반시켰더니 다량의 고형물이 상기 용액으로부터 침전되었다. 상기 혼합물을 여과하고, 케이크를 24시간 동안 감압 하 50°C에서 건조시켜서, 896 g의 화합물 4 (고체, 86.8%)를 수득하였다.

[0422] N-하이드록시-2-((1-페닐사이클로프로필)아미노)페리미딘-5-카복사마이드 (화합물 D)의 합성: MeOH(1000 ml) 용액을 교반시키면서 약 0-5°C로 냉각시켰다. NH₂OH HCl (1107 g, 10 당량)을 부가한 다음, NaOCH₃ (1000 g, 12.0 당량)을 주의 깊게 부가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 0-5°C에서 교반시키고, 여과하여 고형물을 제거하였다. 화합물 4 (450 g, 1.0 당량)를 반응 혼합물에 한번에 부가하고, 화합물 4가 소모될 때까지 10°C에서 2시간 동안 교반시켰다. HCl (6N)을 부가하여 반응 혼합물을 약 8.5-9의 pH로 조정되게 하고, 침전시켰다. 상기 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 강하게 교반시키면서 물 (3000 ml)을 잔류물에 부가하고, 침전물을 여과로 수집하였다. 생성물을 밤새 45°C의 오븐에서 건조시켰다 (340 g, 79% 수율).

실시예 5: HDAC 효소 검정

[0424] 시험용 화합물을 50배 최종 농도로 DMSO로 희석시키고, 10포인트 3배 희석물 시리즈를 제조하였다. 상기 화합물을 6배 최종 농도로 검정 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.4, 100 mM KCl, 0.001% 트윈-20, 0.05% BSA, 20 μM TCEP)로 희석시켰다. HDAC 효소 (비피에스 바이오사이언씨즈(BPS Biosciences)로부터 구입함)를 1.5배 최종 농도로 검정 완충제로 희석시켰다. 최종 농도 0.05 μM의 트리펩타이드 기질 및 트립신을 6배 최종 농도로 검정 완충제로 희석시켰다. 이러한 검정에서 사용된 최종 효소 농도는 3.3 ng/ml (HDAC1), 0.2 ng/ml (HDAC2), 0.08 ng/ml (HDAC3) 및 2 ng/ml (HDAC6)였다. 사용된 최종 기질 농도는 16 μM (HDAC1), 10 μM (HDAC2), 17 μM (HDAC3) 및 14 μM (HDAC6)였다. 5 μl의 화합물 및 20 μl의 효소를 반복하여 검은색의 불투명한 384 웰 플레이트의 웰에 부가하였다. 효소 및 화합물을 10분 동안 실온에서 함께 인큐베이션하였다. 5 μl의 기질을 각각의 웰에 부가하고, 플레이트를 60초 동안 진탕시키고, 빅터(Victor) 2 미량역가판 판독기 내로 위치시켰다. 형광의 진행을 60분 동안 모니터링하고, 선형 반응 속도를 계산하였다. 그래프 패드 프리즘을 사용하여 4개의 파라미터 곡선 팟에 의해 IC₅₀을 측정하였다.

실시예 6: HDAC6 억제제는 다발성 골수종 세포 치사에서 IMiD와 상승작용한다.

실험 1:

[0427] MM.1s 세포를 0, 0.6, 1.25, 또는 2.5 μM 레날리도마이드 (화합물 E), 또는 0, 0.6, 1.25, 또는 2.5 μM 포말리도마이드 (화합물 F)와 함께, 0, 1, 2, 또는 4 μM 화합물 A와 함께 48시간 동안 배양하였다. 세포 성장을 MTT 검정으로 평가하였다. 컴퓨신(CompuSyn) 소프트웨어를 사용하여 조합 지수 (CI)를 계산하였다.

[0428] 데이터는, 화합물 A를 화합물 E (레날리도마이드) (도 1 참조) 또는 화합물 F (포말리도마이드) (도 2 참조)와 조합시킨 경우에 시험관 내 다발성 골수종 세포에서 상승작용적인 세포독성이 얻어졌음을 보여준다. 둘 모두의 IMiD의 유효 임상 농도 내에서 이러한 상승작용이 관찰되었다.

실험 2:

[0430] 실험 1로부터의 이러한 상기 결과는 동일한 실험에서 매우 선택적인 HDAC6 억제제, 화합물 C를 사용하여 추가로 확증되었다. 데이터 도시되지 않음.

실험 3:

[0432] MM.1s 세포를, 0, 1.25, 또는 2.5 μM 레날리도마이드 (화합물 E) 및 0, 1, 2, 또는 4 μM 화합물 A와 함께, (50 nM) 텍사메타손과 함께 또는 (0 nM) 텍사메타손 없이 48시간 동안 배양하였다. 세포 성장을 MTT 검정으로 평가하였다. 조합 지수 (CI)를 컴퓨션 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0433] 데이터는, 화합물 A를 화합물 E (레날리도마이드) (도 3 참조)와 조합시킨 경우에 시험관 내 다발성 골수종 세포에서 상승작용적인 세포독성이 얻어졌음을 보여준다. 도 3은 또한 화합물 A 및 화합물 E를 사용하여 관찰된 활성이 텍사메타손의 부가에 의해 추가로 증대됨을 보여준다.

실험 4:

[0435] 이 실험에서는, HDAC6 억제제 (화합물 A 또는 화합물 B)를 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 조합시켰더니 시험관 내 2개의 상이한 다발성 골수종 세포주 (MM.1s 및 H929)의 생존력에서 상승작용적인 감소가 얻어짐이 보

여진다. 이러한 상승작용적 효과에 대한 HDAC6 억제의 관련성은, 부류 I HDAC보다 HDAC6에 대해 300배 초과로 더 선택적인 **화합물 C**를 사용한 IMiD 분자의 상승작용적인 상호작용을 실증함으로써 입증되었다. 추가로, 세포자멸사 표지자를 위해 H929 세포를 염색시킴으로써, **화합물 A**와 IMiD의 조합물을 사용하여 처리한 경우에 제제 단독으로 처리한 세포와 비교하여 세포자멸사가 일어나는 세포에서 대략 1.6 내지 2배의 증가가 나타났음을 실증하였다. 또한, **화합물 A**, 레날리도마이드, 및 텍사메타손의 조합물은 독성에 대한 명백한 증거 없이 생체 내에서 잘 용인되며 (도 13A), 다발성 골수종의 이종이식 모델에서 이러한 조합물을 사용한 생체 내에서의 효능 연구는 레날리도마이드 및 텍사메타손 단독보다는 상기 3개의 조합물에 의해 증대된 종양 성장 억제를 나타냈다 (도 7A).

[0436] 간단히, 생존력 검정을 위해, 세포를 384-웰 플레이트에 파종하고, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 함께 HDAC6 억제제 (**화합물 A**, **화합물 B**, 또는 **화합물 C**)를 함유하는 용량-매트릭스 포맷으로 4회 처리하였다. 이러한 세포를 48시간 동안 인큐베이팅시킨 후에, MTS 검정 (Aqueous One, Promega)을 통하여 총 세포 생존력을 평가하였다. 각각의 용량 조합물에 대해 영향받은 분획 (Fa)을 차후 측정하고, 초우-탈라레이(Chou-Talalay) 방법을 사용하여 조합 지수 (CI)를 평가하였다. 1 미만의 CI 값은 상승작용적 효과를 나타내며, 1의 값은 부가 효과를 시사하며, 2 초과의 값은 길항 효과를 나타낸다. 도 4A-C 및 5A-C에서의 Fa-CI 플롯에서 확인될 수 있듯이, 둘 모두의 골수종 세포주에서 모든 HDAC6 억제제는 광범위한 Fa를 가로질러 시험된 IMiD를 사용한 경우에 강한 상승작용의 증거를 보여주었다. 이것은 0.7의 매우 엄격한 컷오프 아래에 속하는 Fa-CI 플롯에서의 다수의 데이터 포인트 (개별 용량 조합물을 나타내는)에 의해 입증된다.

[0437] 세포자멸사의 유도에 대해 시험하기 위해서, H929 세포를 DMSO, 0.7uM **화합물 A**, 0.4uM 레날리도마이드, 또는 상기 둘 모두 약물의 조합물로 72시간 동안 처리하였다. 대안적으로, H929 세포를 DMSO, 0.7uM **화합물 A**, 0.02uM 포말리도마이드, 또는 둘 모두 약물의 조합물로 72시간 동안 처리하였다. 그 후, 세포를 수확하고, 아넥신 V (세포자멸사의 초기 단계에서 세포 상의 에피토프를 인지함) 및 프로페넴 아이오다이드 (완전한 막을 갖는 세포로부터 제외됨으로써, 죽은 세포만을 표지함)로 염색하였다. 그 후, 각각의 처리 조건 하에서 건강한 세포 및 세포자멸사 세포의 수를 측정하기 위해 유세포측정 분석을 사용하였다. 적은 용량의 각 화합물을 사용한 처리는 세포자멸사의 유도를 나타내지 않았던 반면, **화합물 A** 및 IMiD를 사용한 병용 치료는 세포자멸사가 일어나는 세포 백분율에서 대략 두 배 증가를 나타냈다. 도 6A-B 참조.

[0438] 동물 연구를 위해, MM.1s 세포를 면역저하된 마우스에 피하 이식하였다. 종양이 형성되면, 동물을 그룹으로 나누고, 비히를 단독, **화합물 A** 단독 (30mpk IP), 레날리도마이드 (15mpk IP) 및 텍사메타손 (1mpk IP)로 처리하거나, 레날리도마이드 및 텍사메타손 및 **화합물 A**를 경구로 (100mpk BID PO) 또는 복강내로 (30mpk IP) 전달하였다. 레날리도마이드 및 텍사메타손을 사용한 처리가 이 모델에서 종양 성장을 지연시켰기는 하지만, 이 조합물에 **화합물 A**를 부가하면 훨씬 더 큰 종양 성장 억제가 얻어졌다. 또한, 이러한 결과 (도 7A 참조)는, IMiD와 조합된 HDAC6의 억제는 상승작용적인 세포 치사를 나타내며, 약물을 표적화하는 HDAC6와 IMiD의 조합물이 다발성 골수종 환자에 대한 유의미한 임상적 이점을 제공할 수 있음을 추가로 시사하는 강한 증거를 제공한다.

[0439] 실시예 7: IMiD와 함께 HDAC6 억제제는 세포자멸사를 증가시키고 c-Myc를 감소시킨다.

[0440] MM.1s 세포를 **화합물 E** (1 μ M) 및 **화합물 A** (도 8A - 0.5, 1, 또는 2 μ M; 도 8B - 3 μ M)와 함께, 텍사메타손 (50 nM)과 함께 또는 이것 없이 48시간 동안 배양하였다. 전체 세포 용해물에 명시된 항체를 사용하여 면역블로팅을 실시하였다.

[0441] 초기 기계론적인 연구로부터의 데이터는, 세포자멸사 표지자인 카스파제-3/PARP 절단 (도 8A 및 8B 참조)에 의해 입증되었듯이, **화합물 A** 및 **화합물 E**의 병용 치료에 의한 상승작용적 세포독성의 유도가 증가된 세포자멸사에 기인한 것이었음을 보여주었다. 이전 연구는, c-MYC가 다발성 골수종 발병에서 결정적인 역할을 하며 c-MYC의 발현이 면역조절성 약물에 의해 유의미하게 하향조절됨을 보여주었다. 중요하게는, 면역조절성 약물에 의한 c-MYC의 하향조절은 용량-의존적인 방식으로 **화합물 A**의 존재하에서 현저히 증대되며, 항-세포자멸적 단백질 XIAP의 감소된 발현과 관련되었다 (도 8A 및 8B 및 8C 참조). 따라서, 텍사메타손과 함께 **화합물 A** 및 **화합물 E**는 암에서 중요한 전사 조절물질인 Myc 발현을 억제한다.

[0442] 실시예 8: **화합물 E**와 조합된 **화합물 A**, 선택적 HDAC6 억제제는 생물학적 활성을 실증하는 용량에서 다발성 골수종을 앓는 환자에서 용량 제한 독성없이 잘 용인된다: 단계 1B 임상 시험의 중간 결과

[0443] **화합물 A**는 임상시험에서 제1 선택적 HDAC6 억제제이며, 시험된 최대 용량인 최대 360 mg/1일의 단일요법으로 잘 용인된다. 약리적으로 관련된 $C_{max} \geq 1 \mu M$ 는 투여 수준 > 80 mg에서 달성되었다. 중증 피로, 구토, 설사, 및

골수억제와 관련되는 비선택적 HDAC 억제제와는 다르게, **화합물 A**를 사용한 경우에 용량 제한 독성 (DLT)은 관찰되지 않았다. **화합물 A**는 시험관 내 다발성 골수종 세포주에서 레날리도마이드 (**화합물 E**)와 상승작용하여, 적어도 하나의 이전 치료계획이 진행되었고 $> 50 \text{ mg/mL/min}$ 의 크레아티닌 제거율, 및 적절한 골수 및 간 기능을 지닌 환자에서 레날리도마이드와 조합된 **화합물 A**의 단계 1b 시험을 수행할 근거를 제공한다. 이 시험의 파트 A에서, 환자를 28일 주기의 1-5일 및 8-12일째에 표준 용량 및 계획의 레날리도마이드 및 텍사메타손과 조합된 경구 **화합물 A**의 증가하는 용량으로 처리하였다. 예를 들면, 집단 1의 환자에게는 40 mg의 **화합물 A**, 15 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손/1일을 투여하였고; 집단 2의 환자에게는 40 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손/1일을 투여하였고; 집단 3의 환자에게는 80 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손/1일을 투여하였고; 집단 4의 환자에게는 160 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손/1일을 투여하였고; 집단 5의 환자에게는 240 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손/1일을 투여하였다. 상기 시험의 파트 B에서는, 15-19일째에 **화합물 A**가 계획에 포함되며, 차후 집단은 나타나는 임상, 약력학적 (PK), 및 약동학적 (PD) 데이터를 기준으로 용인된 1일 2회 투여에 대해서 조사될 것이다. 예를 들면, 집단 6의 환자에게는 160 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손/1일을 투여하였고; 집단 7의 환자에게는 160 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손을 1일 2회 투여하였고; 집단 8의 환자에게는 240 mg의 **화합물 A**, 25 mg의 **화합물 E**, 및 40 mg의 텍사메타손을 1일 2회 투여하였다. 명시된 시점에서의 PK 및 PD 분석을 위해 말초 혈액 샘플을 얻었다. PD 평가는 말초 혈액 단핵 세포 (PBM C)에서 아세틸화된 튜불린 (HDAC6 억제 표지자) 및 아세틸화된 히스톤 (부류 1 HDAC 억제 표지자)의 4배 증가를 측정하였다.

[0444] 1 내지 >3의 사전 치료가 진행된 15명의 환자를 등록하였다; 8명은 재발되었고, 7명은 재발 및 난치성이었다. 환자를 최대 240 mg의 **화합물 A**로 매일 치료하였다. 14명의 환자에게는 사전 레날리도마이드가 투여되었는데, 이 중 6명은 이전에 치료 (1)에 대한 최소 반응 (MR) 미만을 갖는 것으로 정의된 난치성이거나, 완전 용량 또는 유지 치료 (5)에 대한 진행성 질환이었다. 환자들에서 0 내지 11+ 주기의 치료가 완료되었는데, 10명의 환자에서는 치료가 계속되었다. 5명의 환자는 진행성 질환 (PD) (3), 여행 어려움 (1), 또는 결손된 용량의 레날리도마이드 (1) 때문에 치료가 중단되었다. 후자 환자는 교체되었다.

[0445] 가장 흔한 치료 위급 상황은 피로 (43%), 상부 호흡 감염 (36%), 빈혈 및 말초 부종 (각각 21%), 호중구감소증 (29%), 및 근육 경련 (21%)이었다. 대부분은 등급 1 및 2였고, **화합물 A**에 대하여 용량 관련성이 없었다. 6명의 환자에서 주로 혈액 및 또한 피로 및 무증상 실험실 조사를 포함하는 9개의 등급 3 및 4 사건이 있었다. 단 하나의 호중구감소증은 조사자에 의해 **화합물 A**와 가능하게 관련된 것으로 간주되었다.

[0446] 최대 160 mg 용량 수준에서 12명의 환자로부터의 PK 및 PD 데이터가 이용가능하다. **화합물 A**에 대한 PK는 단계 1a 단일요법에서의 유사 용량 수준과 유사한데, 이것은 레날리도마이드의 병용투여가 **화합물 A**의 PK에 유의미하게 영향을 미치지 않음을 시사한다. 최대 수준은 $\geq 80 \text{ mg}$ 에서 $\geq 1 \mu\text{M}$ 였는데, 이것은 아세틸화된 히스톤에서의 최소 증가와 함께 아세틸화된 튜불린에서 $> 2x$ 의 측정가능한 증가와 상관되었다.

[0447] 최대 160 mg의 **화합물 A**의 용량에서의 12명의 환자를 (적어도 2주기 후의) 반응에 대하여 평가할 수 있다. 또한, 1주기 후에 치료가 중단된 1명의 환자는 이용가능한 반응 데이터를 지닌다. 9명의 환자 (69%)는 1 CR, 4 VGPR, 3 PR 및 1 PRu를 포함하는 $\geq \text{PR}$ 을 갖는다. 2명의 환자는 각각 최선 반응으로 MR 및 SD를 지녔다. 반응은 최대 11+ 치료 주기까지 지속가능하다. 레날리도마이드에 대해 난치성인 환자 중에서, 1 PR, 1 VGPR, 2 MR 및 2 SD가 있었다.

[0448] 따라서, **화합물 A**를, PBMC에서 PD 데이터에 의해 측정된 생물학적 활성을 갖는 용량에서 레날리도마이드와 조합 시킬 수 있다. 예컨대, 레날리도마이드에 대해 이전에 난치성인 환자에서 반응이 관찰되었다.

[0449] 실시예 9: HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물은 골수종 세포 성장 및 생존력에서 상승작용적인 감소를 초래한다.

[0450] 본 실시예는 HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물이 골수종 세포 성장 및 생존력에서 상승작용적인 감소를 초래함을 보여준다.

[0451] H929 (도 9A & 9B) 또는 MM.1s (도 9C & 9D) 골수종 세포를, 레날리도마이드 (도 9A & 9C) 또는 포말리도마이드 (도 9B & 9D)와 조합하여 또는 단독으로 증가하는 용량의 HDAC6 억제제 **화합물 A** (도 9A & 9C) 또는 **화합물 C** (도 9B & 9D)에 노출시켰다. HDAC6i 및 IMiD의 용량 사이에서는 일정한 비가 유지되었고, 72시간째에 MTS 검정에 의해 세포 생존력을 평가하였다. 그 후, 캘큐션(Calcusyn) 소프트웨어를 사용하여 각각의 용량 조합물에서의 조합 지수 (CI) 값, 및 영향받은 상대적 분획 (F_A) (실제)을 측정하고, 시뮬레이션을 수행하여 전체 F_A 범위

를 가로질러 상기 CI 값을 추정하였다 (시뮬레이션). 모든 조합물에서 측정된 1 미만의 CI 값을 시험된 HDAC6i 와 IMiD 사이에서의 상승작용적 상호작용을 강력히 지지한다.

[0452] **실시예 10: HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물은 세포성 증식 및 세포 주기 진행에 영향을 미친다.**

[0453] 본 실시예는, **화합물 A** 및/또는 IMiD를 사용한 다발성 골수종 세포의 처리가 감소된 세포 주기 진행을 초래함을 보여준다.

[0454] H929 (도 10A & 10B) 또는 MM.1s (도 10C & 10D) 골수종 세포를 3일 (도 10A & 10C) 및 5일 (도 10B & 10D) 동안 약물에 노출시키고, 프로피듐 아이오다이드를 혼입시킨 유세포측정에 의해 세포 주기 분포를 평가하였다. 그 후, 세포 주기의 각 단계 (G0/G1, S, 및 G2/M)에서 세포의 상대적 분획, 및 죽은 세포 분획 (Sub G1)을 추정하였다. 상기 세포를 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A** 와 IMiD의 조합물로 처리하였다. **화합물 A**를 사용한 처리는 S 단계에서 분할되는 세포의 작은 감소를 초래한 반면에, **화합물 A**와 조합되거나 또는 단독으로 IMiD를 사용한 처리는 S 및 G2/M 단계에서의 세포 백분율에서의 감소 및 G0/G1의 세포에서의 동반되는 증가를 초래하였다. 이러한 결과는, 약물 조합물에 장기간 노출시킴에 따라서 축적되는, **화합물 A** 및/또는 IMiD를 사용한 처리에 따른 감소된 증식과 일치한다.

[0455] **실시예 11: HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물은 다발성 골수종 세포에서 세포자멸사를 유도한다.**

[0456] 본 실시예는, **화합물 A** 및 IMiD를 사용한 다발성 골수종 세포의 처리는 세포성 세포자멸사에서 상승작용적 증가를 초래함을 보여준다.

[0457] H929 (도 11A & 11B) 또는 MM.1s (도 11C & 11D) 골수종 세포를 5일 (도 11A & 11C) 및 7일 (도 11B & 11D) 동안 약물에 노출시키고, 아넥신 V 결합 및 프로피듐 아이오다이드에 대한 세포 투과성을 측정함으로써 유세포측정에 의해 세포자멸사를 평가하였다. 그 후, 살아있는, 초기 세포자멸사되는, 후기 세포자멸사되는, 또는 죽은 세포의 상대적 분획을 측정하였다. 세포를 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A**와 IMiD의 조합물로 처리하였다. **화합물 A** (2 μ M)를 사용한 처리에 의해 대조군 세포와 비교하여 세포자멸사에서의 작은 증가가 얻어진 반면, IMiD를 사용한 처리에 의해 둘 모두의 시점에서 유의미하게 더 많은 세포자멸사 세포가 얻어졌다. 그러나, **화합물 A**와 IMiD의 조합물은 세포자멸사 세포의 백분율에서 상승작용적 증가를 나타냈다. 능동적으로 세포자멸사가 일어나는 세포의 백분율 또한 상기 약물 조합물에 대한 노출 시간을 증가시킨 경우에 증가하였다.

[0458] **실시예 12: HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물은 MYC, IRF4 및 CCRN의 mRNA 및 단백질 발현 수준은 감소시키고 P21 발현은 증가시킨다.**

[0459] 본 실시예는, **화합물 A** 및 IMiD를 사용한 처리에 의해서 MYC, IRF4, 및 CCRN의 발현 수준이 감소된 반면, 이 조합물을 사용한 처리에 의해서 P21의 발현이 증가됨을 보여준다.

[0460] H929 골수종 세포를 DMSO, **화합물 A** (2 μ M), 레날리도마이드 (1 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 **화합물 A** 와 IMiD의 조합물로 처리하고, 24, 48, 및 72 시간 후에 총 RNA를 수확하였다. 그 후, 정량적 역전사 PCR을 수행하여 각각의 시점에서 MYC (도 12A), IRF4 (도 12B), CCRN (도 12C), 및 P21 (도 12D)의 상대적 전사 수준을 평가하였다. MYC 및 IRF4는 다발성 골수종 세포에서 과발현되는 중요한 전사 인자이며 골수종 세포는 둘 모두의 전사에 대한 의존성을 나타내는 것으로 이전에 밝혀진 반면 (*Nature*, 454: 226; *Blood*, 120: 2450), CCRN의 발현은 IMiD를 사용한 세포의 처리에 의해 억제되는 것으로 이전에 밝혀졌다. 3개의 모든 유전자는 모든 단일 제제 처리에 의해서 감소된 반면, **화합물 A** 및 IMiD를 사용한 병용 치료는 이러한 중요한 전사물의 발현에서 추가 감소를 나타냈다. P21은 세포 주기 억제제이며, 따라서 P21의 증가된 발현은 증식을 억제하도록 예상될 것이다. MYC 및 IRF4의 감소 및 P21 발현의 증가는 48시간의 병용 치료 후 H929 세포에서의 면역불롯에 의한 단백질 수준에서 확증되었다 (도 12E). 세포자멸사 유도 또한 병용 치료에 의한 PARP 절단의 유도에 의해서 확증되었다. **화합물 A**에 의한 HDAC6의 억제는 α -튜불린의 과아세틸화를 검출함으로써 확증되었다.

[0461] **실시예 13: HDAC6 억제제, 레날리도마이드, 및 텍사메타손의 조합물은 잘 용인된다.**

[0462] 본 실시예는, HDAC6 억제제, IMiD, 및 텍사메타손의 조합물이 마우스에서 잘 용인됨을 보여준다.

[0463] SCID-베이지 마우스를 비히클, **화합물 A** 단독, 레날리도마이드 및 텍사메타손, 또는 레날리도마이드, 텍사메타손, 및 **화합물 A**의 삼중 조합물로 처리하였다. 투여 시작과 비교하여 체중 변화 백분율을 측정하고, 평균 변화 \pm SD를 플롯하였다. 모든 치료제는 3주기 동안 주 당 5일 동안 투여하였다: 100mpk PO BID에서의 **화합물 A**, 15mpk IP QD에서의 레날리도마이드, 및 5mpk IP QD에서의 텍사메타손. 모든 치료제는 독성에 대한 명백한 증거

없이 그리고 최소 체중 손실 후 완전히 회복되면서 잘 용인되었다. 도 13A 참조.

[0464] 실시예 14: 화합물 B, HDAC6의 선택적 억제제는 다발성 골수종 (MM) 세포에서 면역조절성 약물 (IMiD)과 상승작용한다.

[0465] 히스톤 디아세틸라아제 (HDAC) 효소는 MM에서 매력적인 치료 표적을 나타내지만, 특히 다른 치료제와 조합된 비-선택적 HDAC 억제제는 환자에서 용량-제한 독성을 나타냈다. HDAC6에 대해 11-배 선택적인 경우 이용가능한 신약(first-in-class) HDAC 억제제인 리콜리노스태트 (화합물 A)는 MM의 전임상 모델에서 시험관 내 및 생체 내에서 보르테조닙과 상승작용하며 (Blood, 20[210]: 4061), 따라서 지금까지 단계 I 시험에서 향상된 안전성 및 내성 프로파일을 실증하였다 (Raje, et al, EHA, 2014). 이러한 발견을 기초로, 화합물 B는 MM에서 임상 평가를 위한 HDAC6의 제2 세대 경우 이용가능한 동형체 선택적 억제제로 개발되고 있다.

[0466] MM에서 화합물 B에 대해 진행중인 임상 개발 프로그램의 도움으로, 화합물 B와 IMiD를 조합시킴으로써 시험관 내 MM 세포의 생존력에서 상승작용적 감소가 얻어짐이 여기서 입증된다. 도 9E-F는 HDAC6 억제제와 IMiD의 조합물이 골수종 세포 성장 및 생존력에서 상승작용적 감소를 초래하였음을 보여주는 그래프 세트이다. 도 9E는, H929 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 화합물 B의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여준다. 도 9F는, MM.1s 골수종 세포를 일정한 비에서 레날리도마이드 (상부 패널) 또는 포말리도마이드 (하부 패널)와 조합된 화합물 B의 증가하는 용량에 노출시킨 실험의 결과를 보여준다.

[0467] 시간 경과 연구는, IMiD로의 장기간 노출 후 세포에서 세포 주기 정지의 축적 뿐만 아니라, 이러한 세포에서 세포자멸사의 진행 유도를 실증하였다. 그래도 특히, IMiD에 화합물 B를 부가하면 세포자멸사가 일어나는 MM 세포 백분율에서 상승작용적 증가가 얻어졌다. 도 10E-F는, 화합물 B 및/또는 IMiD로 다발성 골수종 세포를 처리하였더니 감소된 세포 주기 진행이 얻어졌음을 보여주는 그래프이다. 도 10E는 H929 골수종 세포를 4일 동안 DMSO, 화합물 B (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 화합물 B와 IMiD의 조합물로 처리한 경우의 세포 주기 억제에 대한 효과를 보여준다. 도 10F는 MM1s 골수종 세포를 5일 동안 DMSO, 화합물 B (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 화합물 B와 IMiD의 조합물로 처리한 경우의 세포 주기 억제에 대한 효과를 보여준다. 도 11E-F는 다발성 골수종 세포를 화합물 B 및 IMiD로 처리하였더니 세포성 세포자멸사에서 상승작용적 증가가 얻어졌음을 보여주는 그래프이다. 도 11E는 H929 골수종 세포를 4일 동안 DMSO, 화합물 B (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 화합물 B와 IMiD의 조합물로 처리한 경우의 세포자멸사 유도에 대한 효과를 보여준다. 도 11F는 MM1s 골수종 세포를 5일 동안 DMSO, 화합물 B (2 μ M), 레날리도마이드 (2 μ M), 포말리도마이드 (1 μ M), 또는 화합물 B와 IMiD의 조합물로 처리한 경우의 세포자멸사 유도에 대한 효과를 보여준다.

[0468] 분자 수준에서, MM 세포는 MYC 및 IRF4 전사 인자의 발현에 의존적인 것으로 공지되어 있다. 도 8D는, 화합물 B와 포말리도마이드 (화합물 F)의 조합물이 암에서 중요한 전사 조절물질인 Myc 발현의 억제를 초래하였음을 보여주는, MM1s 세포로부터의 면역블롯 이미지를 보여준다. 병용 치료에 의해 세포자멸사 표지자 (절단된 PARP 및 카스파제)가 증가되었고 세포자멸사 억제제, 예컨대 XIAP는 감소되었다. 도 12F는, H929 세포 내 단백질 수준에서, 임의의 단일 제제와 비교하여 화합물 B 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드로 48시간 동안 병용 치료한 후의 IRF4의 감소를 확증하는 면역 블롯 이미지이다. 따라서, IMiD를 사용한 처리는 중요 유전자인 MYC 및 IRF4의 발현을 감소시켰는데, 이것은 화합물 B 및 IMiD를 사용한 처리에 의해서 훨씬 더 감소되었다. IMiD와 조합된 화합물 B에 의한 HDAC1, 2, 및 3의 낮은 수준의 억제 유지가 여기서 보고된 유전자 발현에 대한 증대된 효과에 기여할 수 있긴 하지만, 이 효과의 기저 분자 기전은 현재 조사되고 있다.

[0469] H929 종양 이종이식편을 보유하는 마우스를 최대 42일 동안 매일 DMSO, 화합물 B (50 mg/kg IP QD), 포말리도마이드 (1 mg/kg IP QD), 또는 화합물 B (50 mg/kg IP QD)와 포말리도마이드 (1 mg/kg IP QD)의 조합물로 처리하였다. 상기 조합물은 단일 제제와 비교하여 증가된 전체 생존율을 보여주었다. 도 7B 참조. 도 13B는 비히클, 화합물 B 단독, 포말리도마이드 단독, 또는 포말리도마이드와 화합물 B의 조합물로 처리한 경우의 CB17-SCID 마우스 체중에 대한 효과를 보여주는 그래프이다. 이러한 치료제들은 체중 감소 없고 독성에 대한 명백한 증거 없이 매우 잘 용인되었다.

[0470] 리콜리노스태트 (화합물 A)에 대한 유사한 내성 및 효능 프로파일을 실증함으로써, 이러한 발견은 MM 환자에서 IMiD와 조합된 화합물 B의 임상 평가에 대한 지지를 제공한다.

[0471] 참조문헌의 포함

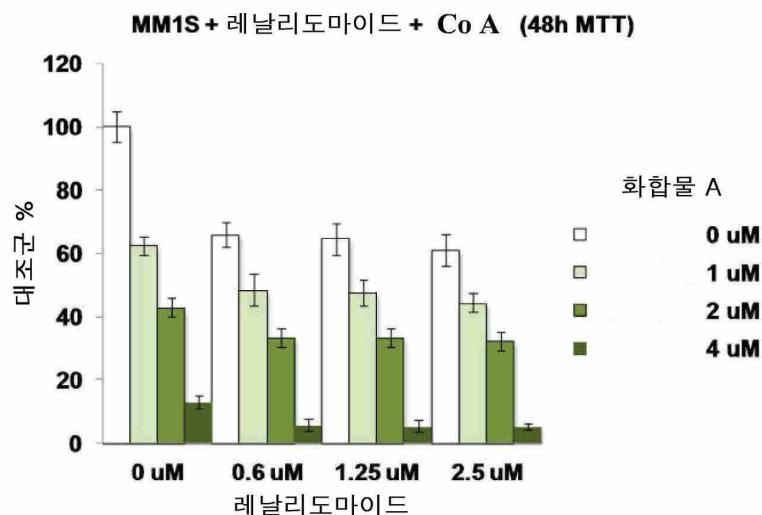
[0472] 본원 전체를 통하여 인용된 모든 참조문헌 (예컨대 문헌 참조문헌, 등록된 특허, 공개된 특허 출원, 및 공동계류 중인 특허 출원)의 내용은 그 전문이 본원에 명확하게 포함된다. 다르게 정의되지 않으면, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 당업자에게 일반적으로 공지된 의미와 일치된다.

[0473] 등가물

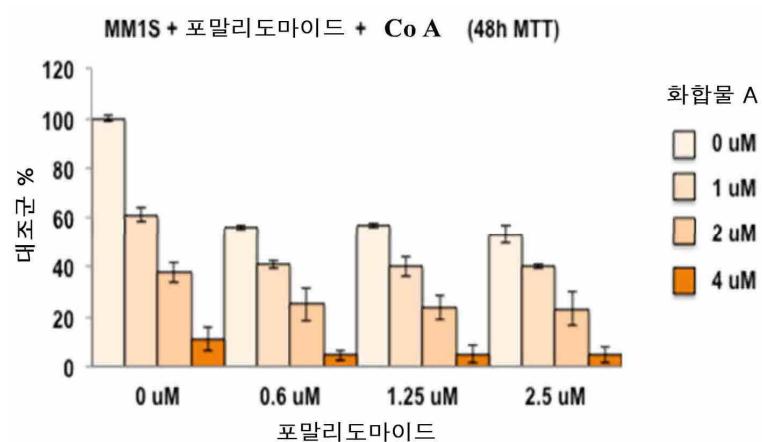
[0474] 당업자는 단지 일반적인 실험을 사용하여 본원에 기재된 발명의 특정 구현예의 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 그와 같은 등가물은 하기 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

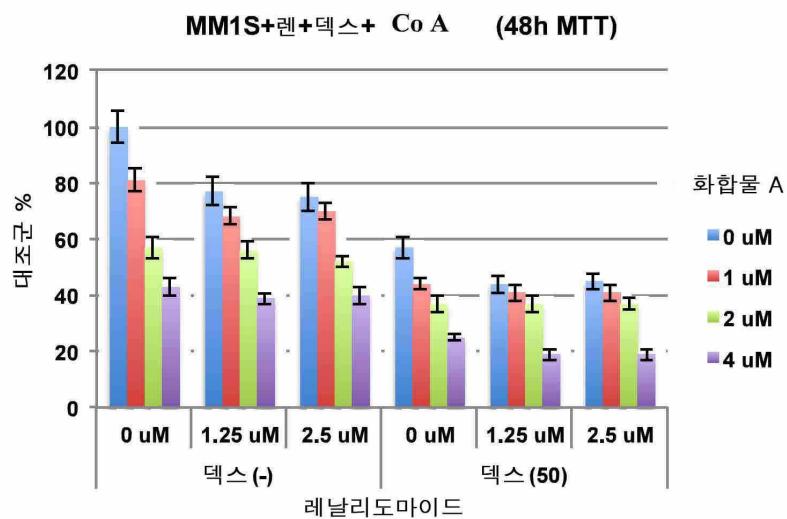
도면1



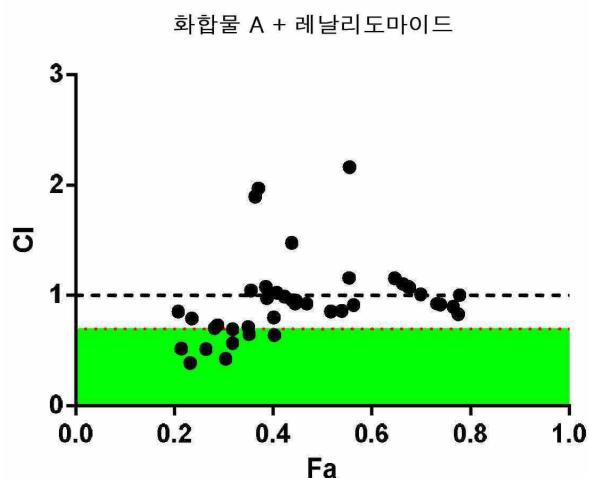
도면2



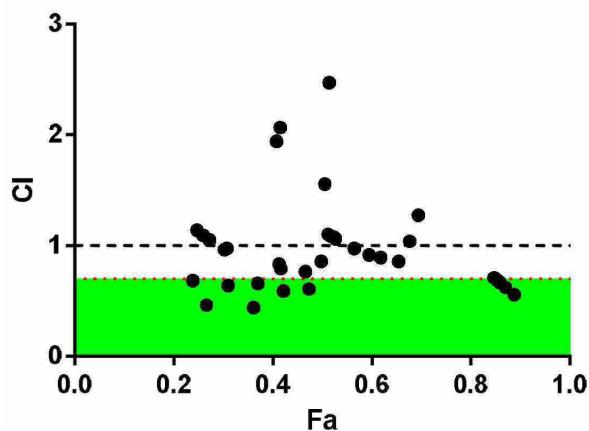
도면3



도면4a

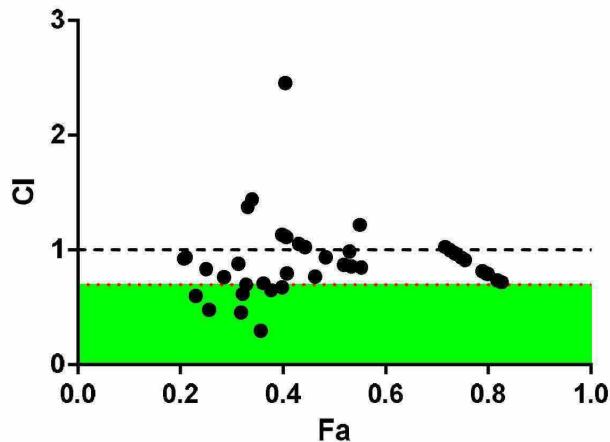


화합물 A + 포말리도마이드

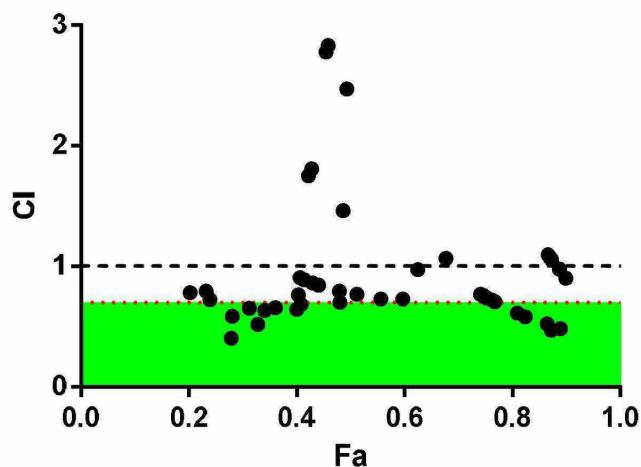


도면4b

화합물 B + 레날리도마이드

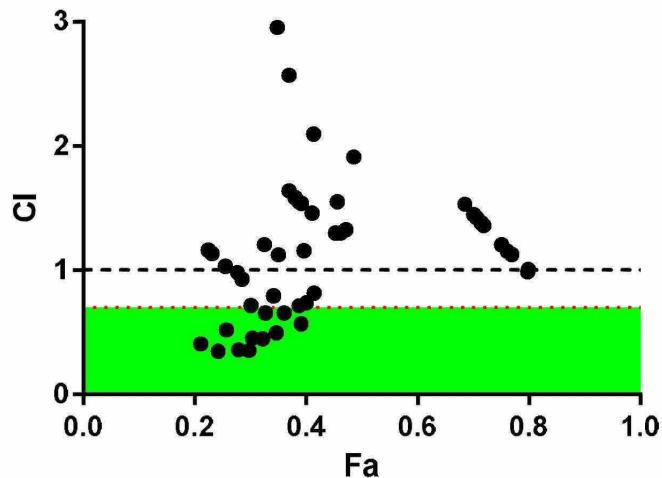


화합물 B + 포말리도마이드

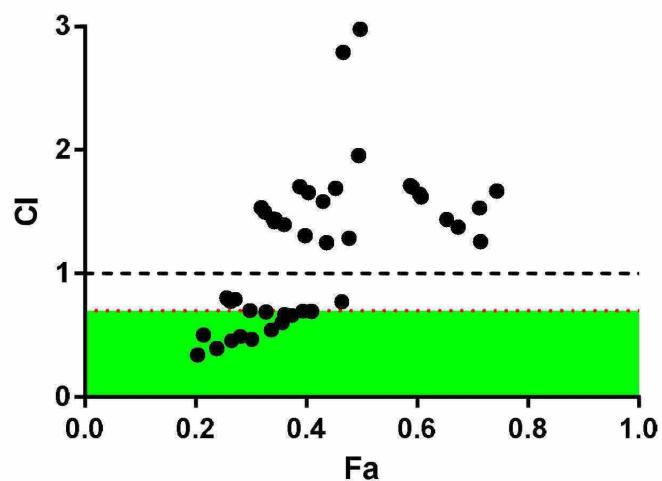


도면4c

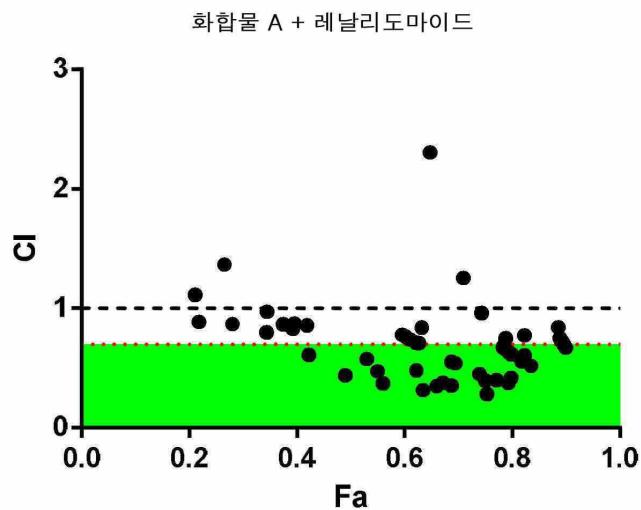
화합물 C + 레닐리도마이드



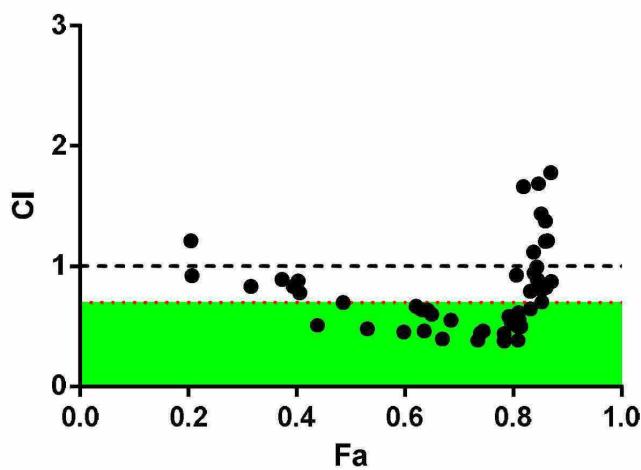
화합물 C + 포말리도마이드



도면5a

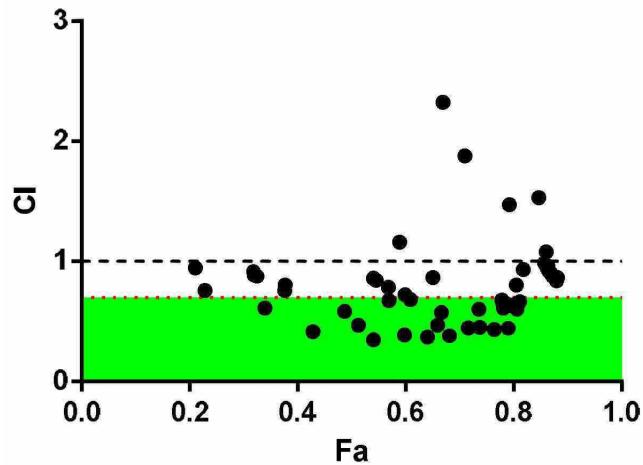


화합물 A + 포말리도마이드

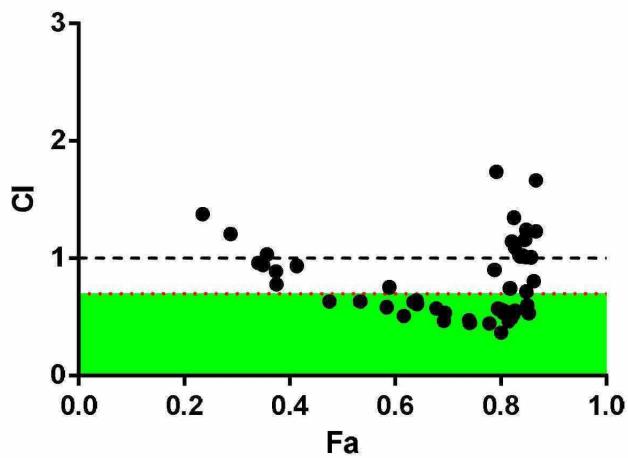


도면5b

화합물 B + 레날리도마이드

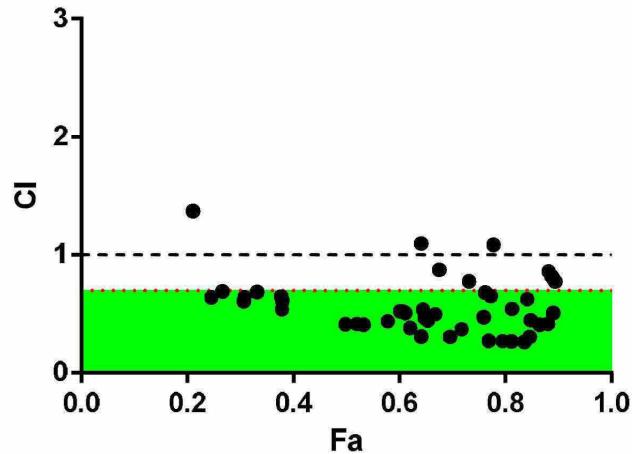


화합물 B + 포말리도마이드

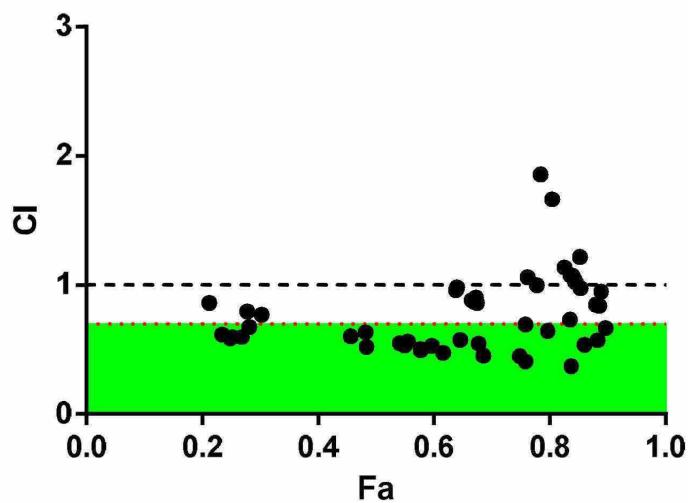


도면5c

화합물 C + 레날리도마이드

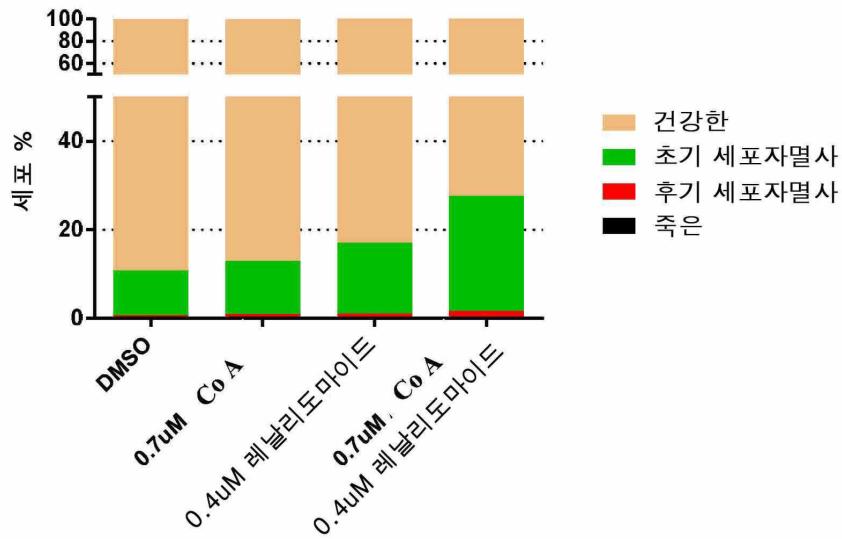


화합물 C + 포말리도마이드

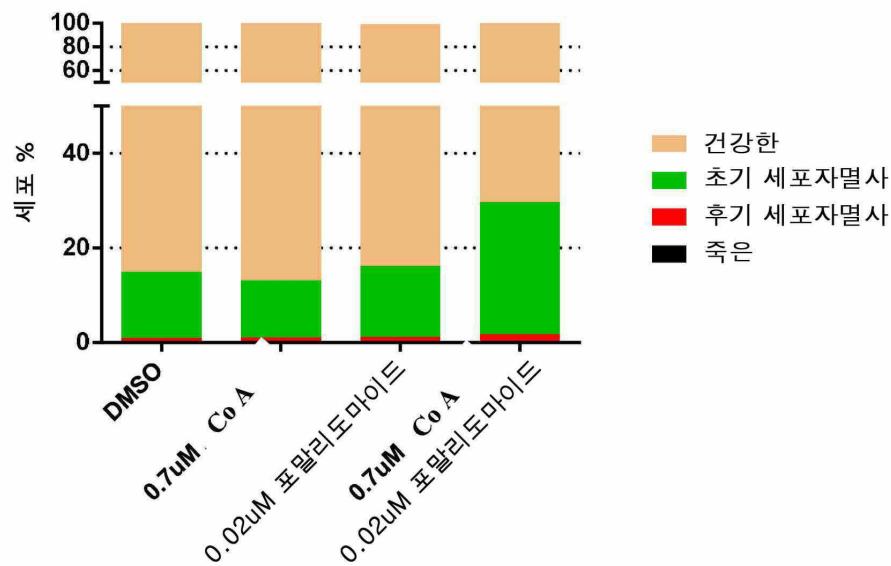


도면6

A

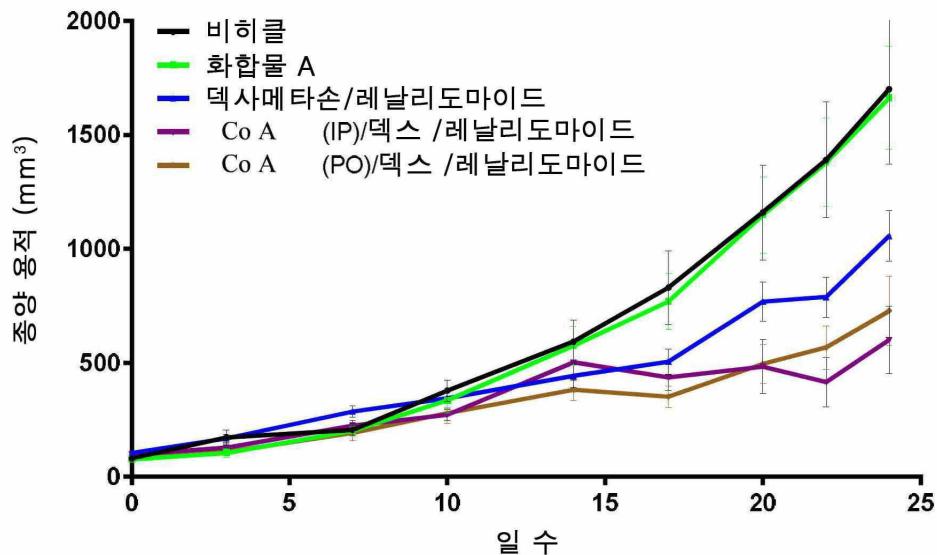


B

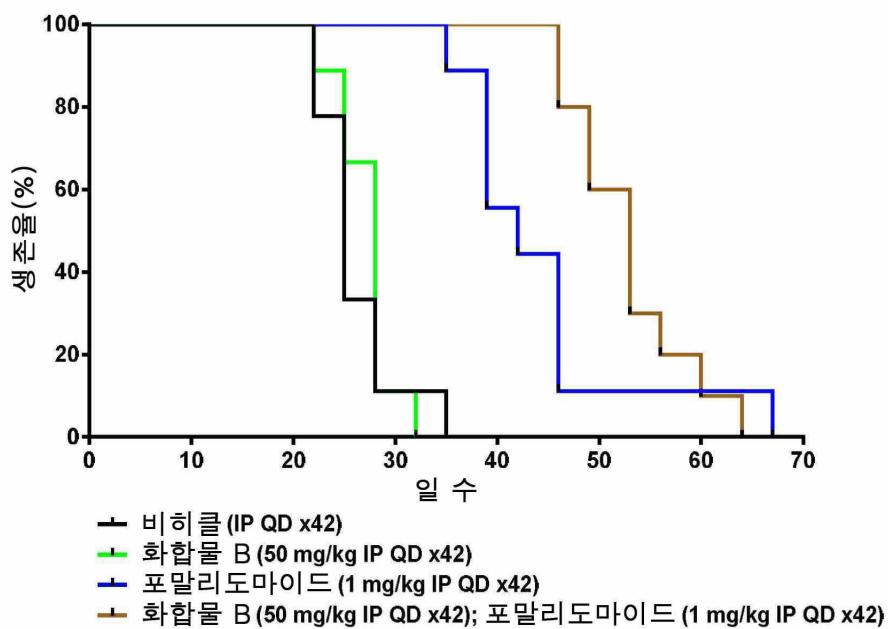


도면7

A

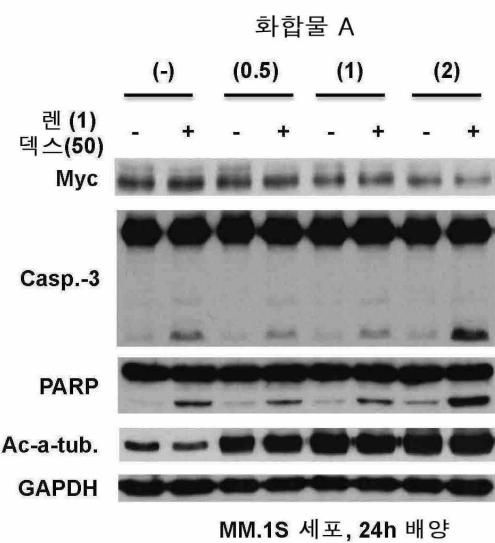


B



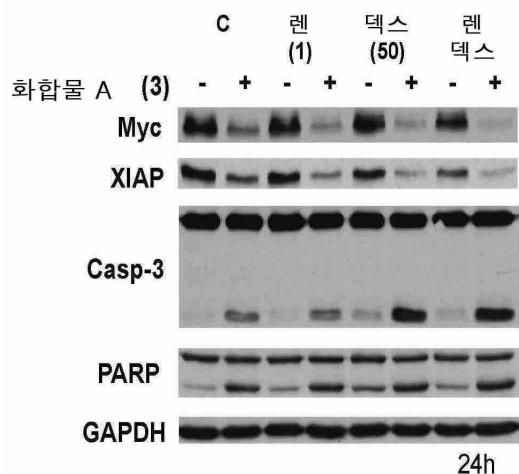
도면8a

A



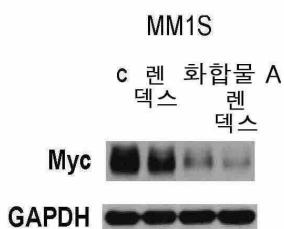
도면8b

B



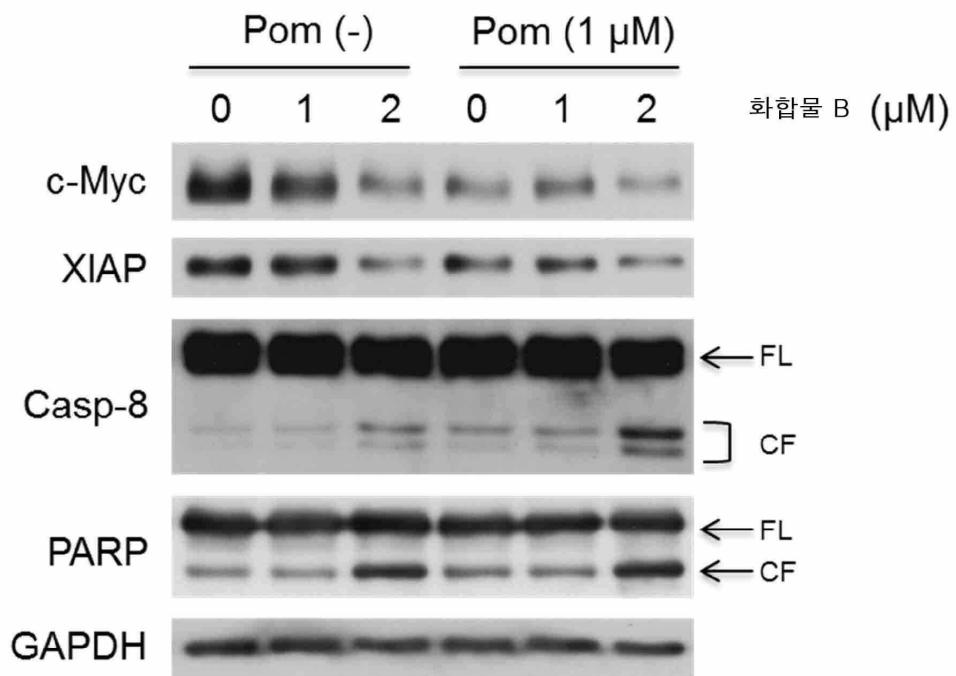
도면8c

C



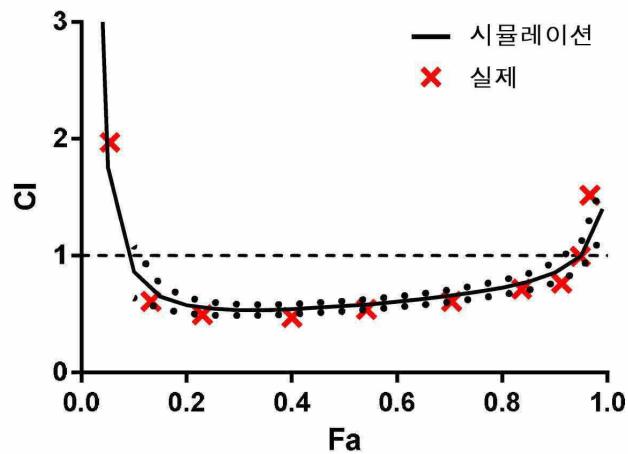
도면8d

D

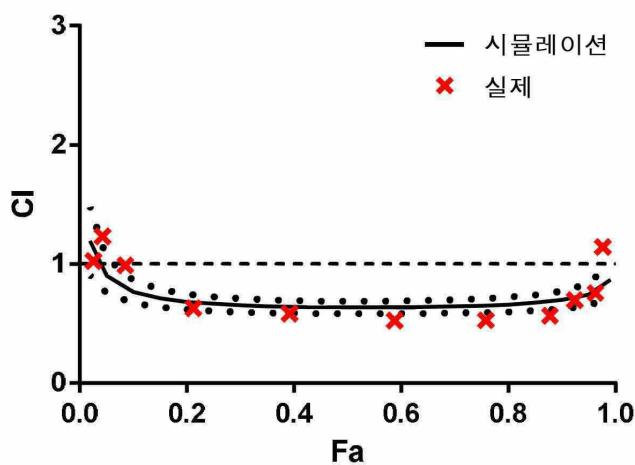


도면9a

화합물 A + 레날리도마이드

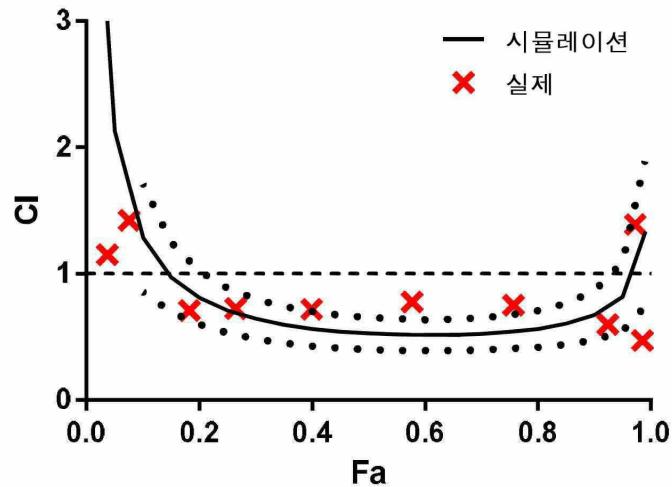


화합물 A + 포말리도마이드

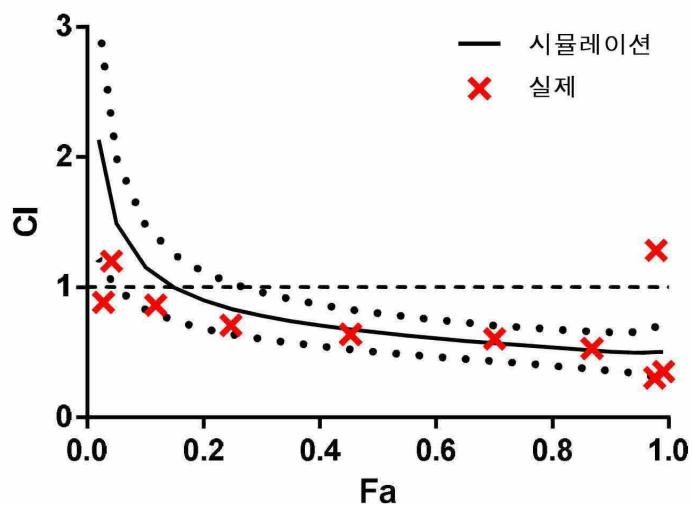


도면9b

화합물 C + 레날리도마이드

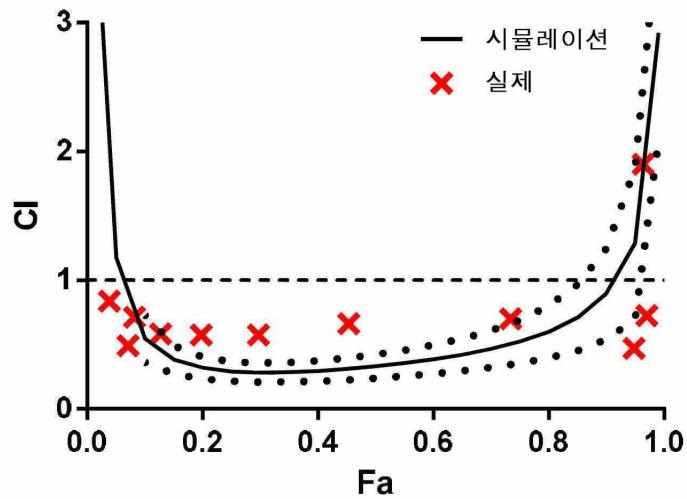


화합물 C + 포말리도마이드

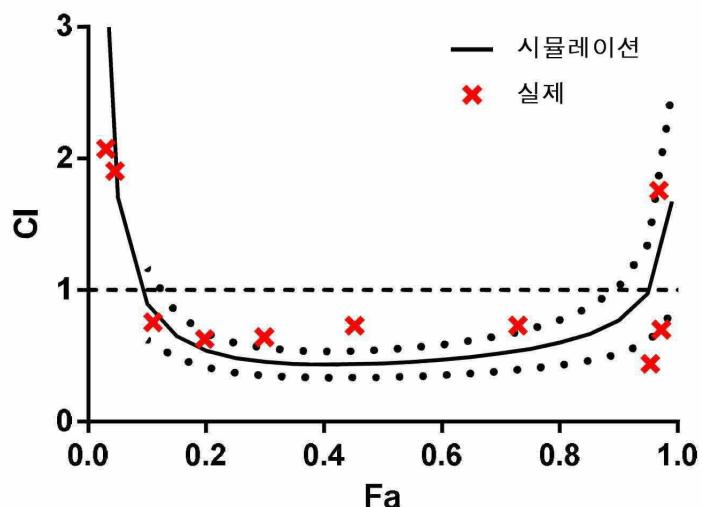


도면9c

화합물 A + 레날리도마이드

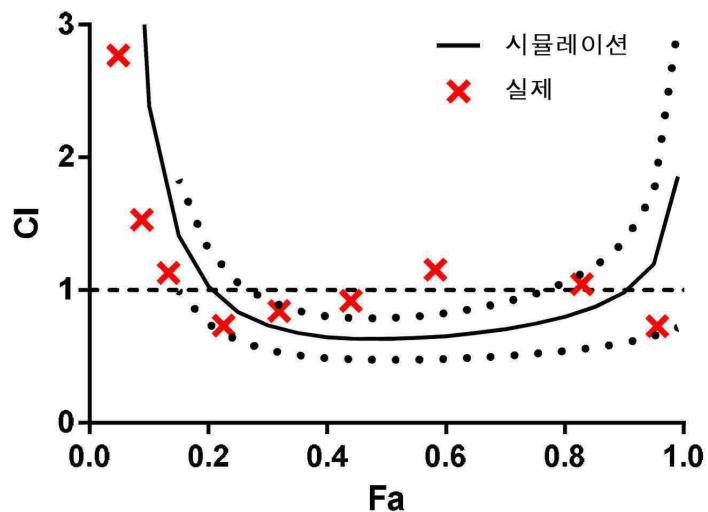


화합물 A + 포말리도마이드

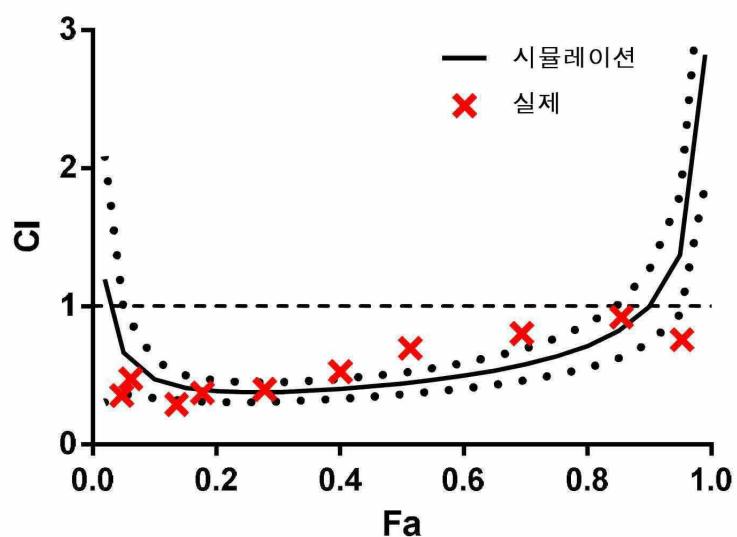


도면9d

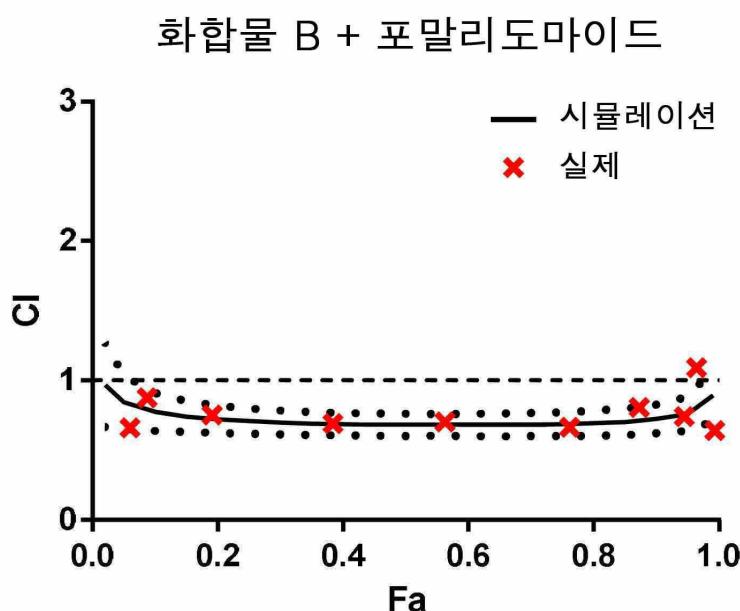
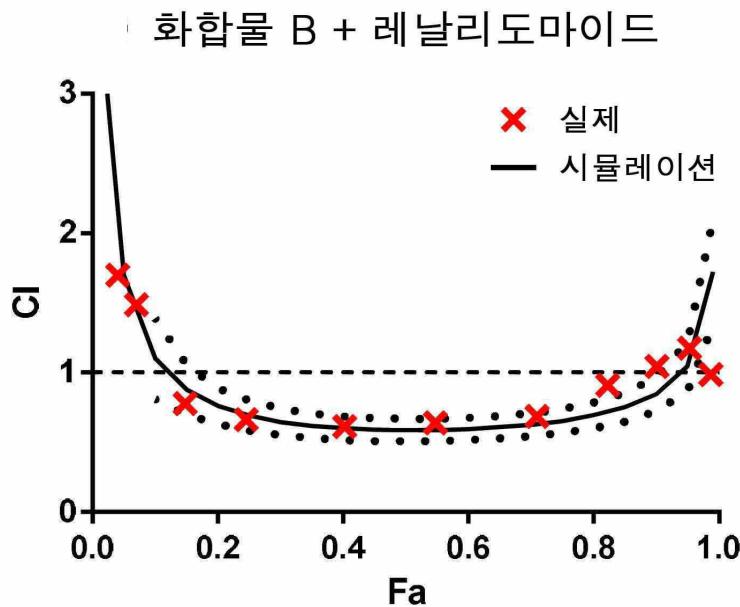
화합물 C + 레날리도마이드



화합물 C + 포말리도마이드

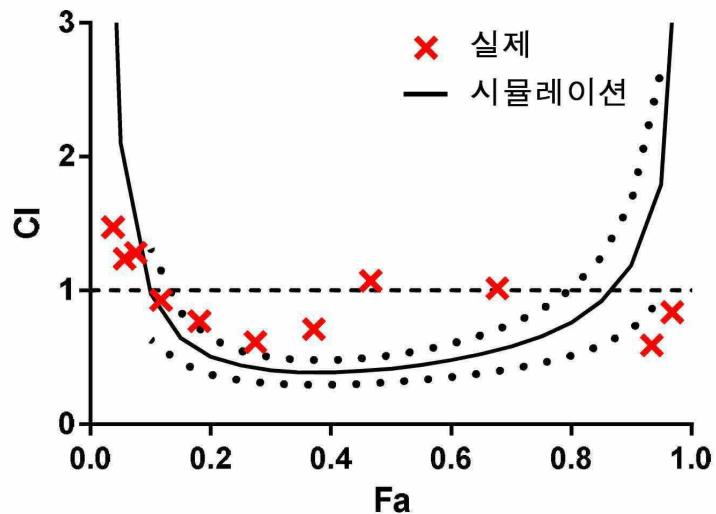


도면9e

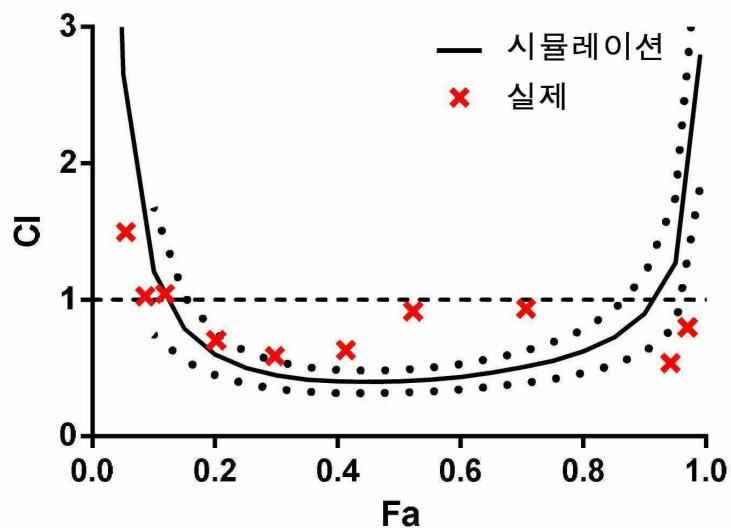


도면9f

화합물 B + 레날리도마이드

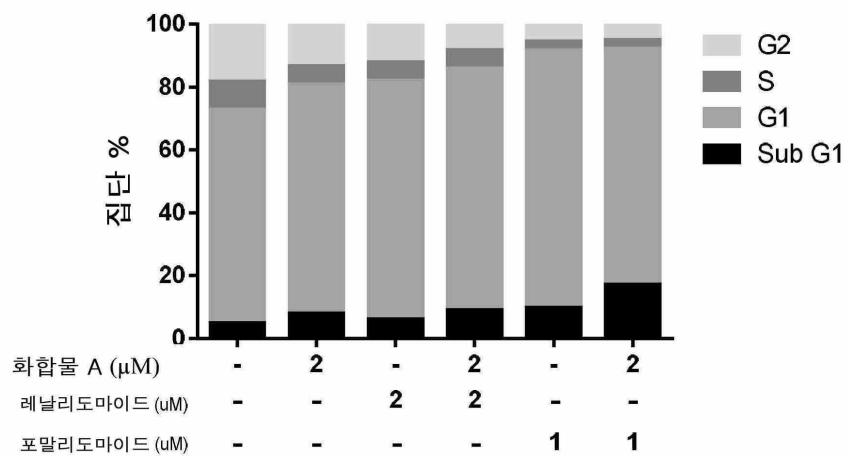


화합물 B + 포말리도마이드



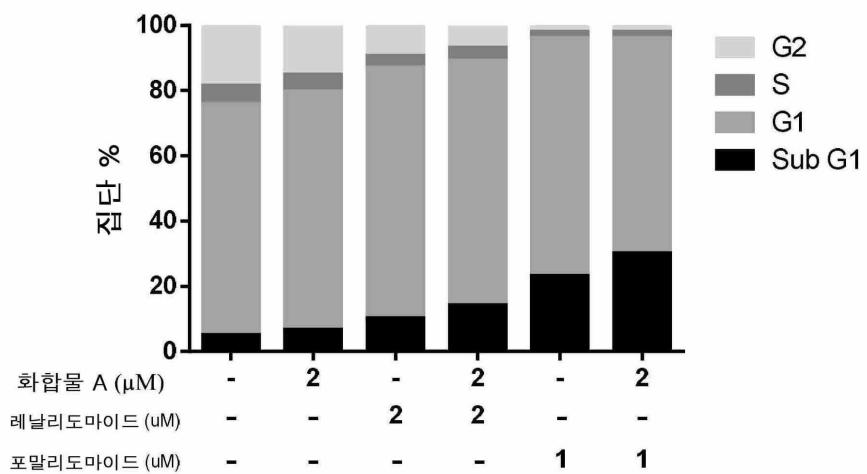
도면10a

A



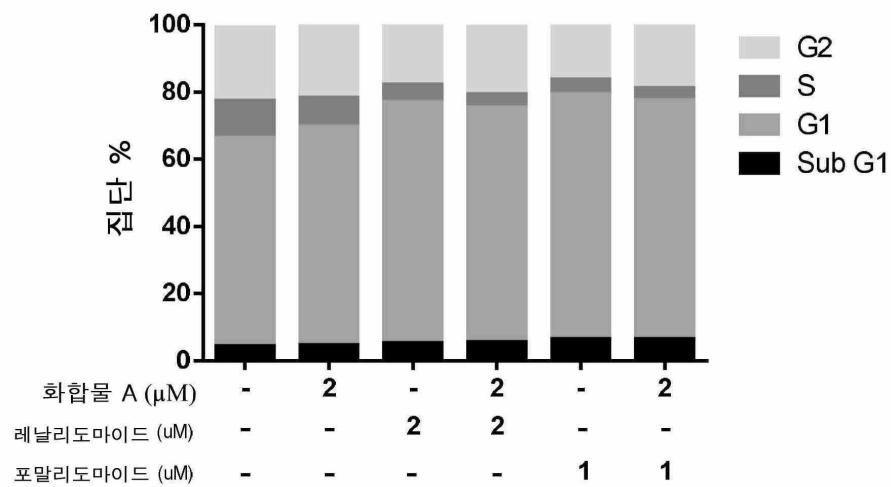
도면10b

B



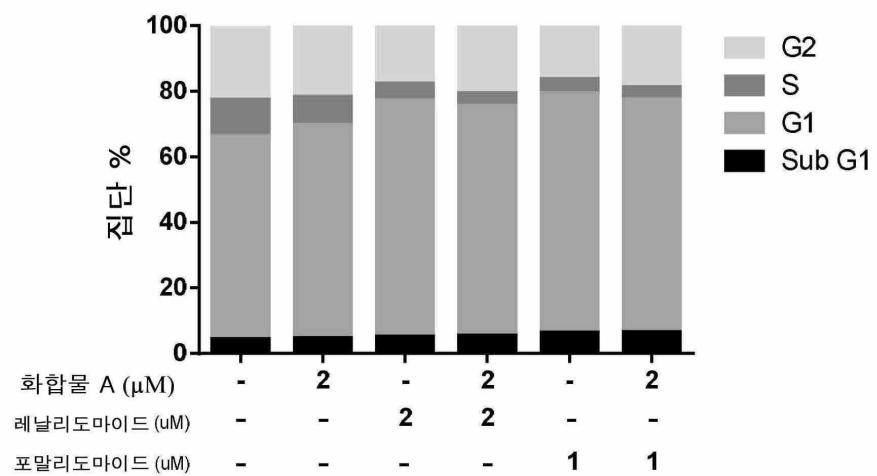
도면10c

C



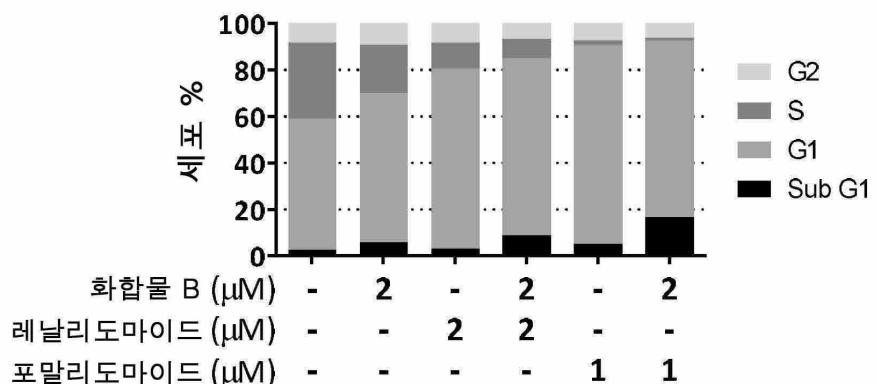
도면10d

D



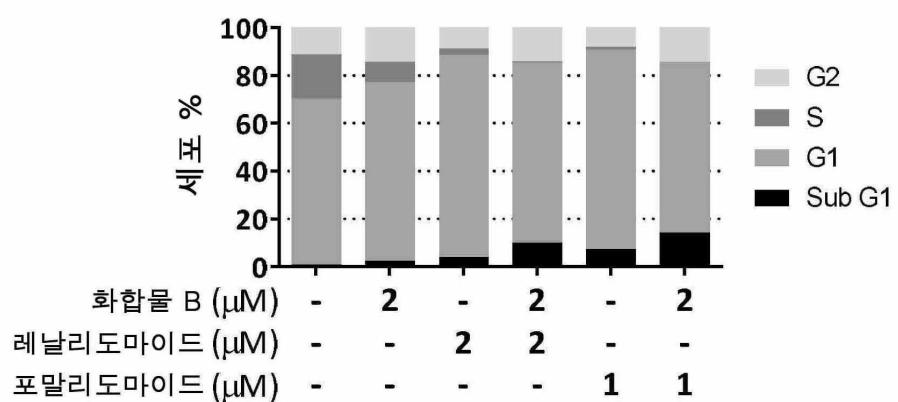
도면10e

E



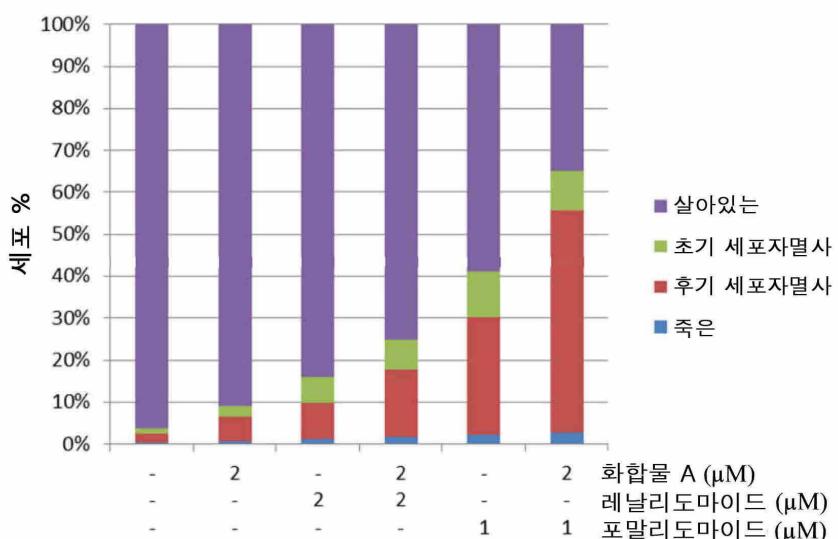
도면10f

F

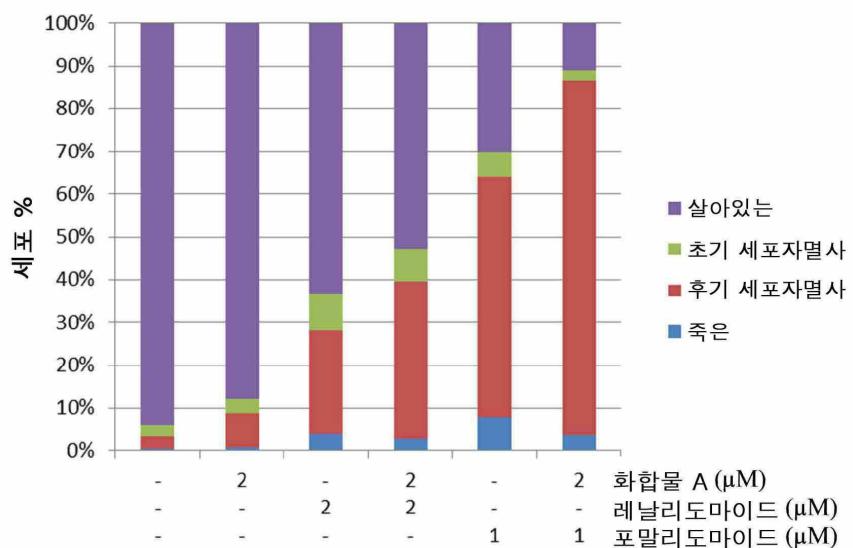


도면11a

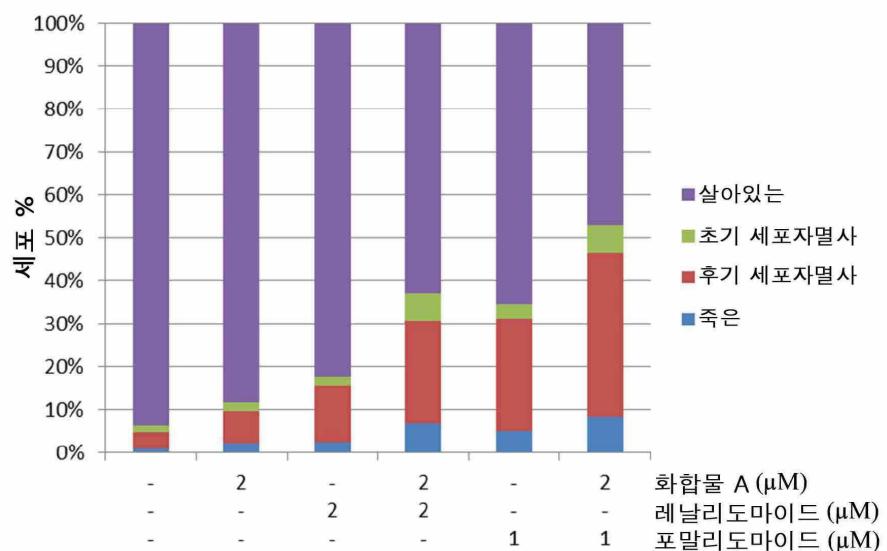
A



도면11b

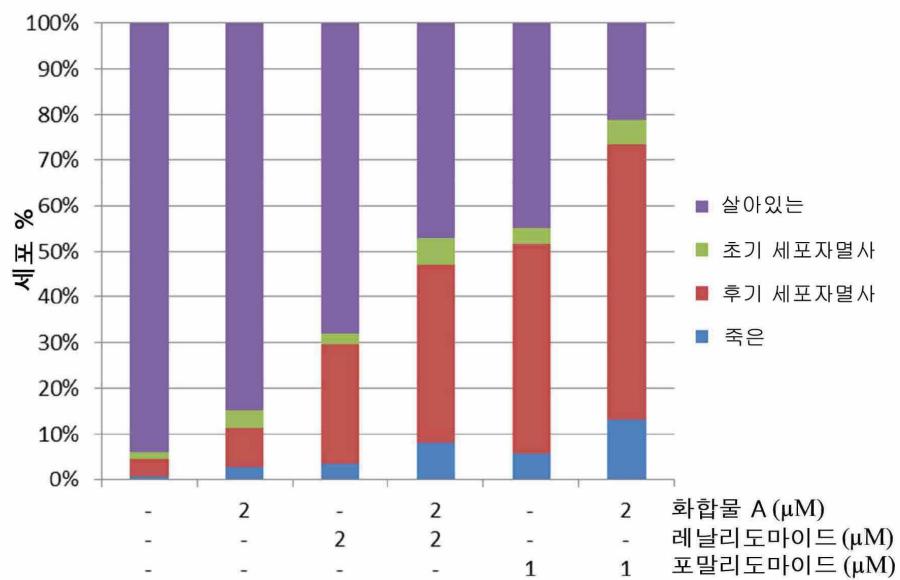
B

도면11c

C

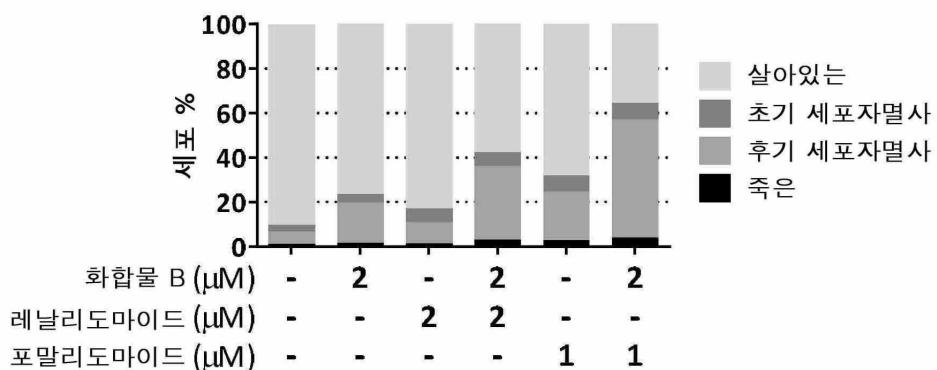
도면11d

D



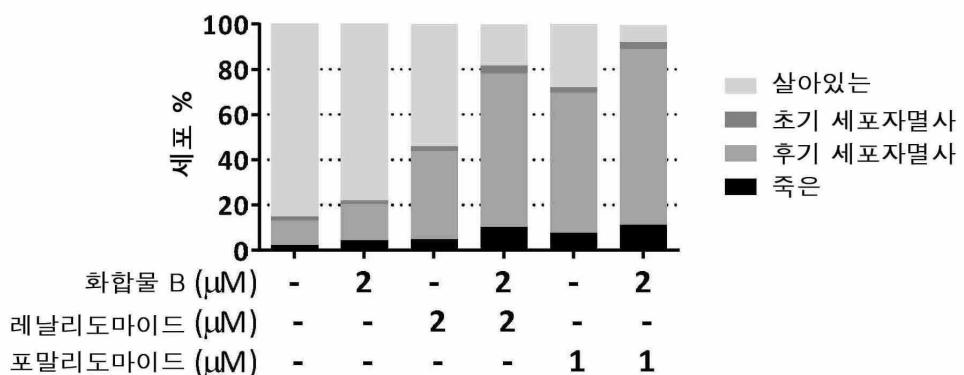
도면11e

E



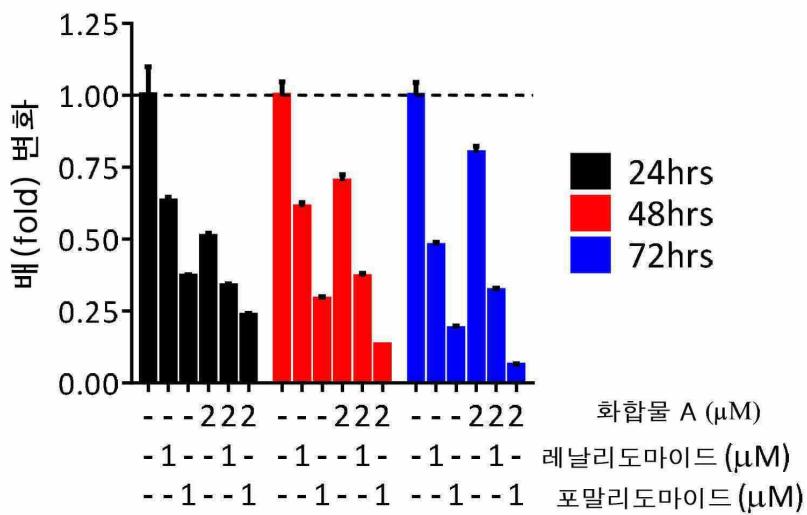
도면11f

F



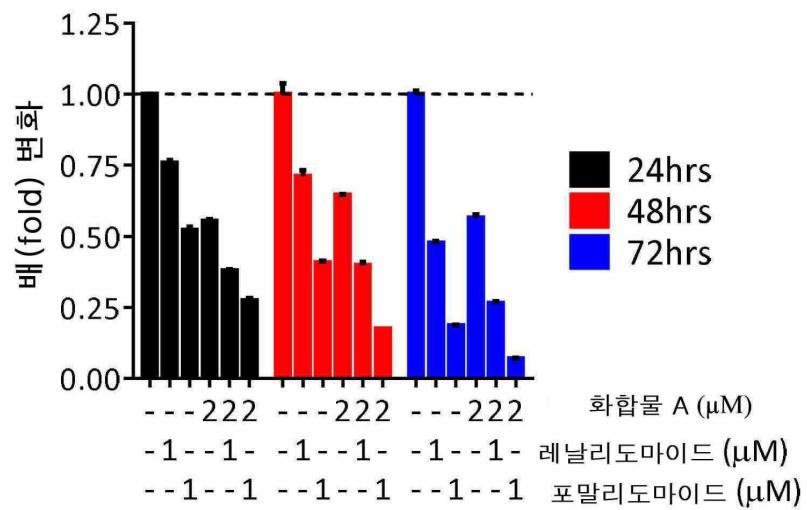
도면12a

A



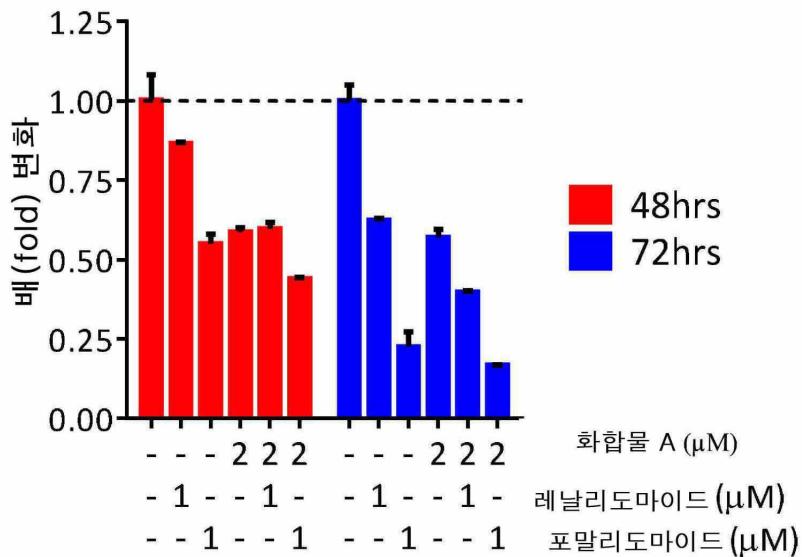
도면12b

B



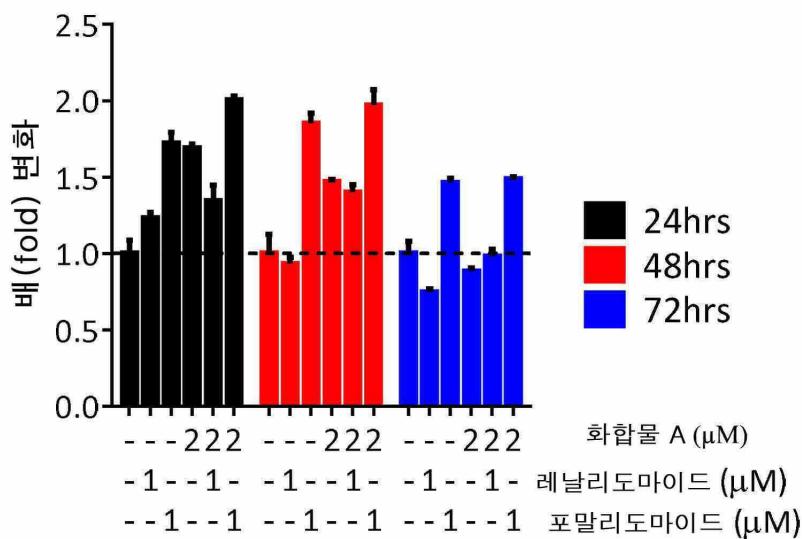
도면12c

c



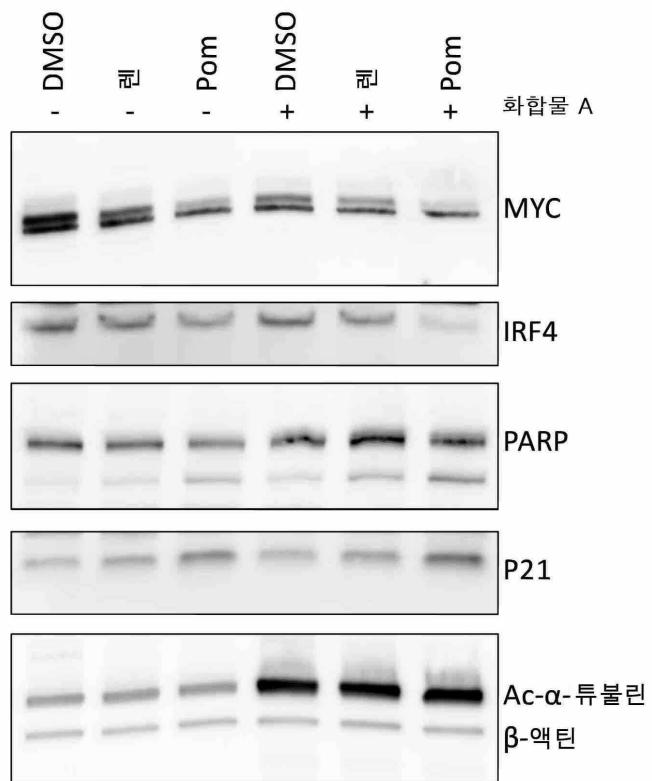
도면12d

d



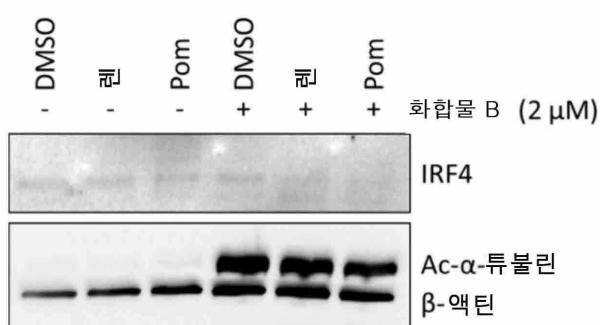
도면12e

E



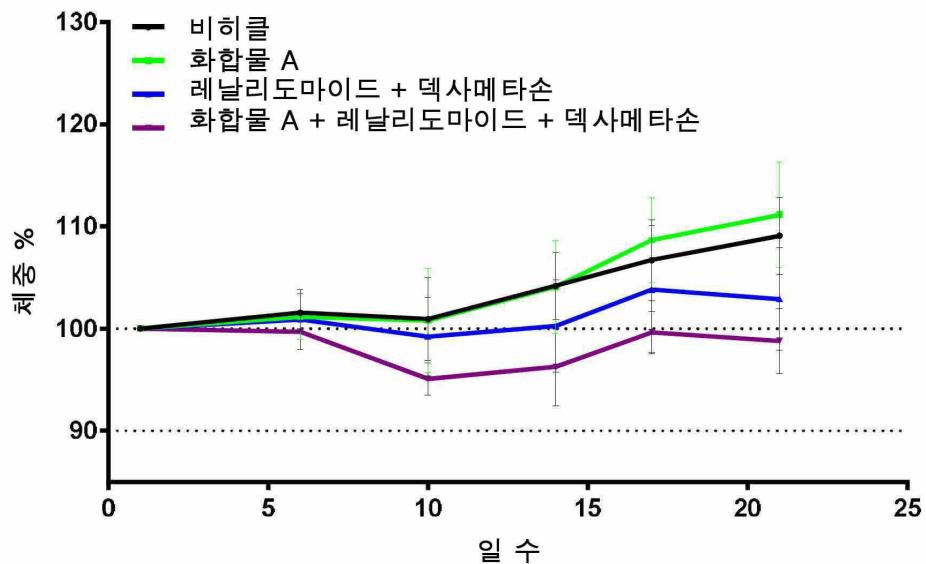
도면12f

F



도면13

A



B

