(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0113976
(43) 공개일자 2018년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/551 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7017359
(22) 출원일자(국제) 2016년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년06월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/061176
(87) 국제공개번호 WO 2017/087235
국제공개일자 2017년05월26일
(30) 우선권주장
62/258,211 2015년11월20일 미국(US)

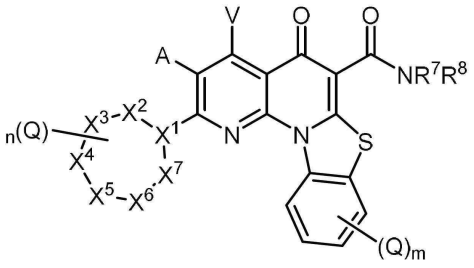
(71) 출원인
센화 바이오사이언시즈 인코포레이티드
대만 신북시 23143 신-점구 북-신로 3구역 225호 10층
(72) 발명자
승 존
미국 캘리포니아주 91710 치노 메도우 라크 스트리트 6691
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **암을 치료하기 위한 테트라사이클릭 퀴놀론 유사체의 병행 요법**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물; 및 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성 억제제로부터 선택된 적어도 하나의 치료적 활성제의 병행 사용을 통하여 암을 치료하기 위한 방법, 조성물, 및 조합물을 제공하며, 여기서 A, Q, n, m, R^7, R^8, V, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 본원에서 정의된 바와 같다:



(I)

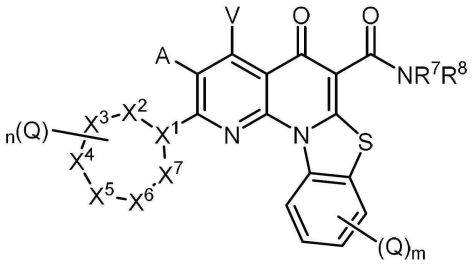
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물; 및 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성제로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물:



(I)

[상기 화학식 (I)에서,

X^1은 CH 또는 N이고;

X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 0, 1 또는 2개는 NR^4인 경우, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7은 독립적으로 NR^4, CH_2, CHQ 또는 $C(Q)_2$이고;

A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나의 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

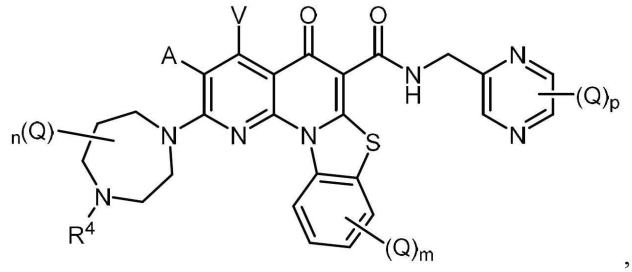
R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고; 또는 $-NR^7R^8$에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다].

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ⅱ)에 의해 표시되는 약제학적 조합물:



(II)

[상기 화학식 (Ⅱ)에서,

A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^1은 H, 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

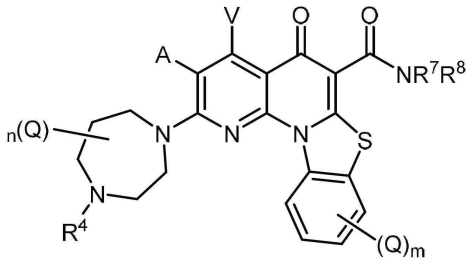
m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

p는 0, 1, 2 또는 3이다].

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ⅲ)로 표시되는 약제학적 조합물:



(III)

[상기 화학식 (Ⅲ)에서,

A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^1은 H, 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

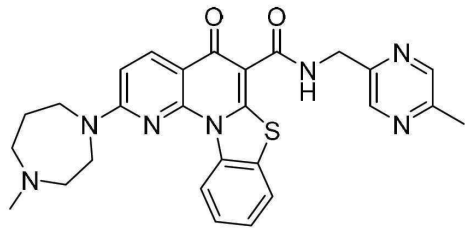
R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다].

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물이 하기의 화합물 A인 약제학적 조합물:



화합물 A

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 단일 투여 형태 또는 별개의 투여 형태인 약제학적 조합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 별개의 투여 형태는 동일한 투여 방식 또는 상이한 투여 방식을 통해 투여되는 약제학적 조합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 별개의 투여 형태는 동시 투여, 순차 투여, 중복 투여, 간헐 투여, 연속 투여, 또는 이들의 조합을 통해 병행-투여되는 약제학적 조합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 적어도 하나의 면역치료제를 포함하는 약제학적 조합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역치료제는 단클론성 항체, 면역 효과기 세포, 입양 세포 전달(adoptive cell transfer), 면역독소, 백신, 또는 사이토카인으로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역치료제는 프로그래밍된 사멸-1 (PD-1)과 프로그래밍된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 사이의 상호작용을 방해하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분인 약제학적 조합물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역치료제가 항-PD-1 항체, PD-1 길항제, 항-PD-L1 항체, PD-1의 발현을 표적화하는 siRNA, PD-L1의 발현을 표적화하는 siRNA, 및 PD-1 또는 PD-L1의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 또는 가용성 형태로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 단클론성 항체인 약제학적 조합물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 인간화된 항체인 약제학적 조합물.

청구항 14

제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역치료제는 CTLA-4 길항제, 항-CTLA-4 항체, CTLA-4의 발현을 표적화는 siRNA, 및 CTLA-4의 펩타이드, 절편, 우세한 음성, 또는 가용성 형태로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 15

제9항에 있어서, 상기 단클론성 항체가 항-PD-1 항체, 니볼루맙, 펨브롤리주맙 알렘투주맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 세툭시맙, 젬투주맙 오조가미신, 이브리투모맙 티욱세탄, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 항-B7-H4, 항-B7-H1, 항-LAG3, BTLA, 항-Tim3, 항-B7-DC, 항-CD160, MR 길항제 항체, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-CD27, 및 CD40 효능제 항체로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 단클론성 항체가 니볼루맙 및 펨브롤리주맙로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 단클론성 항체가 니볼루맙인 약제학적 조합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 적어도 하나의 항암제를 포함하는 약제학적 조합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항암제는 알킬화제, 항-대사물, 빈카 알카로이드, 탁산, 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 면역억제성 매크롤라이드, Akt 억제제, HDAC 억제제, Hsp90 억

제제, mTOR 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PI3K 억제제, CDK (사이클린-의존적 키나제) 억제제, CHK (체크포인트 키나제) 억제제, 및 PARP (폴리 (DP-리보오스)폴리머라제) 억제제로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항암제가 PI3K 억제제인 약제학적 조합물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 PI3K 억제제가 이델랄리십인 약제학적 조합물.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항암제가 PARP 억제제인 약제학적 조합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 올라파립인 약제학적 조합물.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 적어도 하나의 혈관신생 억제제를 포함하는 약제학적 조합물.

청구항 25

제25항에 있어서, 상기 적어도 하나의 혈관신생 억제제는 2-메톡시에스트라디올, AG3340, 프리노마스타트, 바티마스타트, BAY 12-9566, 카복시아미도트리아졸, CC-1088, 덱스트로메토르판 아세트산, 디메틸잔테논 아세트산, EMD 121974, 엔도스타틴, IM-862, 마리마스타트, 매트릭스 메탈로프로테이나제, 페니실라민, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, 스쿠알라민, 스쿠알라민 락테이트, 3-[2,4-디메틸파이롤-5-일-메틸리덴일]-2-인돌리논 (SU5416), (±)-탈리도마이드, S-탈리도마이드, R-탈리도마이드, O-(클로로아세틸카바모일)푸마길롤 (TNP-470), 콤브레타스타틴, 파클리탁셀, 타목시펜, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, SU6668, 2-ME, 인터페론-알파, 항-VEGF 항체, Medi-522 (비탁신 II), CAI (칼슘 유입의 억제제), 셀레콕십, 인터류킨-12, IM862, 아밀로라이드, 안지오스타틴® 단백질, 안지오스타틴 K1-3, 안지오스타틴 K1-5, 카프토프릴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴 HCl, His-Tag® 엔도스타틴™ 단백질, 푸마길린, 허비마이신 A, 4-하이드록시페닐레틴아미드, 감마-인터페론, 주글론, 라미닌, 라미닌 헥사펩타이드, 라미닌 펜타펩타이드, 라벤더스틴 A, 메드록시프로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 미노사이클린, 미노사이클린 HCl, 태반 리보뉴클레아제 억제제, 수라민, 나트륨염 수라민, 인간 혈소판 트롬보스폰딘, 메탈로프로테이나제 1의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 1의 호중성 과립구 조직 억제제, 또는 메탈로프로테이나제 2의 류마티스성 활액 섬유아세포 조직 억제제로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물.

청구항 26

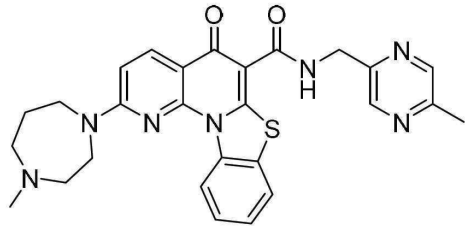
제1항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약제학적 제형인 약제학적 조합물.

청구항 27

제4항에 있어서, 상기 화합물 A가 약 1 mg 내지 약 500 mg의 양으로 존재하는 약제학적 조합물.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 A이고, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 PARP 억제제 및 항-PD-1 항체로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물:



화합물 A

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 올라파립인 약제학적 조합물.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙인 약제학적 조합물.

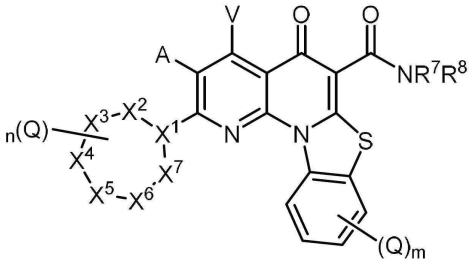
청구항 31

피험체에서 세포 증식 장애를 치료하거나 또는 완화하는 방법으로서,

이를 필요로 하는 피험체에게 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 투여하는 단계; 및

상기 피험체가 하기 화학식 (I)의 화합물이 투여받기 이전, 그 과정 또는 그 이후에 방사선요법 또는 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 투여하는 단계;

를 포함하는 방법:



(I)

[상기 화학식 (I)에서,

X^1은 CH 또는 N이고;

X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 0, 1 또는 2개는 NR^4인 경우, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7은 독립적으로 NR^4, CH_2, CHQ 또는 $C(Q)_2$이고;

A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나의 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선

택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고; 또는 $-NR^7R^8$에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다].

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 세포 증식 장애가 암인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 암이 헴암(heme cancer), 대장암(colorectum cancer), 난소암, 유방암, 자궁경부암, 폐암, 간암, 췌장암, 림프절암, 결장암(colon cancer), 전립선암, 뇌암, 두경부암, 골암, 유잉 육종(Edwing's cancer), 피부암, 신장암, 및 심장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 암이 유방암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유잉 육종, 두경부 암, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 헴암이 백혈병, 림프종, 골수종, 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

제32항에 있어서, 상기 암이 상동성 재조합 (HR) 의존적 이중 가닥 절단 (DSB) 수선 결핍 암 또는 비-상동성 말단 연결 (NHEJ) DSB 수선 결핍 암인 방법.

청구항 37

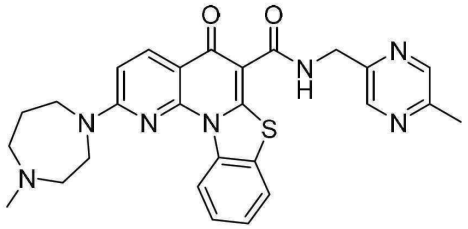
제33항에 있어서, 상기 피험체가 인간인 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가의 치료제가 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성제로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 39

제31항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 A인 방법:



화합물 A

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 PARP 억제제 및 항-PD-1 항체로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 올라파립인 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 특허 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2015년 11월 20일에 출원된 미국 가특허 출원 일련번호 62/258,211에 대한 우선권 및 이의 이익을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시내용의 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 암 및 종양을 치료하기 위한 병행 요법에 관한 것이다.

배 경 기 술

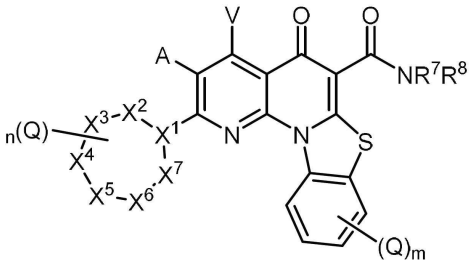
[0005] 다양한 테트라사이클릭 퀴놀론 화합물은 핵산의 사중체 형성 영역과 상호작용하고, 리보솜 RNA 전사를 조정하는 것에 의해 작용하는 것으로 제시된 바 있다. 예를 들면, 미국특허 7,928,100 및 8,853,234를 참조한다. 구체적으로, 테트라사이클릭 퀴놀론 화합물은 암 세포에서 DNA G-사중체 (G4)를 안정화시키고, 이로써 암 세포에서의 합성 치사를 유도할 수 있다. G4-안정화제로 세포를 처리한 것이 DNA 이중 가닥 절단 (DSB)의 형성을 야기할 수 있기 때문에, G4-안정화 리간드/제제 (예컨대 테트라사이클릭 퀴놀론)에 의해 유도된 DSB 형성은 비-상동성 말단 연결 (NHEJ), 상동성 재조합 수선 (HRR) 모두를 포함하는 수선 경로에서 유전자적으로 결핍되거나, 또는 화학적으로 억제된 세포에서 더욱 우세할 것이다. 또한, 테트라사이클릭 퀴놀론 화합물은 선택적으로 핵소체에서의 Pol I에 의해 rRNA 합성을 억제하나, RNA 폴리머라제 Ⅱ (Pol Ⅱ)에 의해 mRNA 합성을 억제하지 않고, DNA 복제 또는 단백질 합성을 억제하지 않는다. 예를 들어, 핵 스트레스 경로를 통해 p53를 활성화시키기 위해 RNA 폴리머라제 I (Pol I)를 표적화하는 것은 종양 세포에서의 p53의 선택적 활성화를 야기할 수 있는 것이 제시되었다. p53 단백질은 암세포가 자기-파괴되도록 야기함으로써 종양 억제인자로서 정상적으로 기능할 수 있다. 암세포를 사멸시키기 위해 p53을 활성화시키는 것은 잘 입증된 항암 전략이고, 수많은 방법이 이러한 경로를 활용하기 위해 이용된다. 종양 세포에서의 p53의 선택적 활성화는 정상적인 건강한 세포에 영향을 주지 않으면서 종양 세포를 치료하고, 조절하고, 완화하는 매력적인 방법일 수 있다. 상기 언급된 테트라사이클릭 퀴놀론은 미국특허 7,928,100 및 8,853,234에 개시되어 있고, 이 공보의 내용은 모든 의도된 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0006] 항암제의 최근 개발에도 불구하고, 효과적인 신규한 암 요법을 개발하기 위한 절실한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] 개시내용의 요약

[0008] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 테트라사이클릭 퀴놀론 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물; 및 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물을 제공한다:



(I)

[0009]

[0010] [상기 화학식 (I)에서,

[0011] X^1은 CH 또는 N이고;

[0012] X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 0, 1 또는 2개는 NR^4인 경우, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7은 독립적으로 NR^4, CH_2, CHQ 또는 $C(Q)_2$이고;

[0013] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0014] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0015] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나의 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0016] R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0017] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0018] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

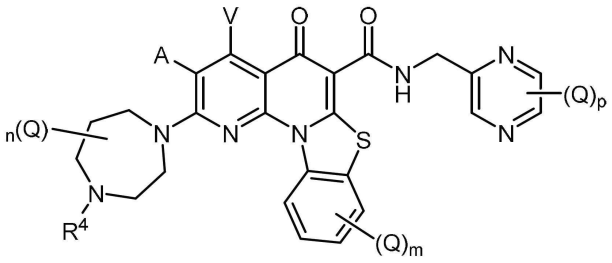
[0019] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

[0020] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고; 또는 $-NR^7R^8$에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0021] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0022] n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다].

[0023] 또 다른 구현예에서, 치료적 유효량의 하기 화학식 (Ⅱ)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물; 및 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다:



(II)

[0024]

[0025] [상기 화학식 (Ⅱ)에서,

[0026] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0027] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0028] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0029] R^1은 H 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0030] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0031] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

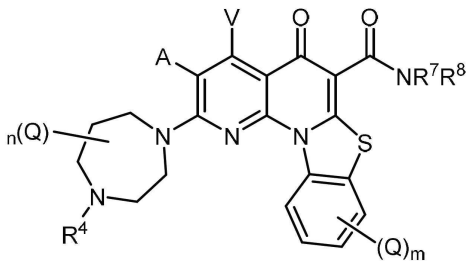
[0032] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

[0033] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0034] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

[0035] p는 0, 1, 2 또는 3이다].

[0036] 일 구현예에서, 치료적 유효량의 하기 화학식 (Ⅲ)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물; 및 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다:



(III)

[0037]

[0038] [하기 화학식 (Ⅲ)에서,

[0039] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0040] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0041] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0042] R^1은 H 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0043] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0044] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

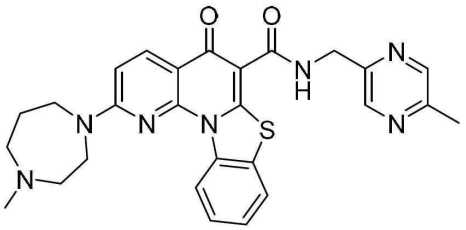
[0045] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

[0046] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0047] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0048] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다].

[0049] 일 구현예에서, 하기의 화합물 A 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다.



화합물 A

[0050]

[0051] 일 구현예에서, 단일 투여 형태 또는 별개 투여 형태로 상기 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 별개 투여 형태인 약제학적 조합물은 동일한 투여 방식 또는 상이한 투여 방식으로 투여된다. 일 구현예에서, 본원에 제공되는 약제학적 조합물의 별개 투여 형태는 동시 투여, 순차 투여, 중복 투여, 간헐 투여, 연속 투여, 또는 이들의 조합에 의해 병행-투여된다.

[0052] 본 발명의 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료적 활성제는 면역치료제, 항암제, 및/또는 혈관신생 억제제이다.

[0053] 일 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 면역치료제이다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 단클론성 항체, 면역 효과기 세포, 입양 세포 전달(adoptive cell transfer), 면역독소, 백신, 또는 사이토카인.

[0054] 다른 구현예에서, 면역치료제는 암의 종양 미세환경에서의 하나 이상의 사이토카인의 생리적 수준을 조절할 수 있는 제제이다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 종양 세포에 대해 세포독성 효과를 갖는 적어도 하나의 내인성 사이토카인, 예컨대 TNF-α 또는 IFN-γ의 국소적 생산을 유도한다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 T-세포 인

식 및 암 세포의 파괴를 방해하는 내인성 사이토카인, 예컨대 IL-10, TGFβ, 또는 VEGF의 생성을 억제한다.

[0055] 다른 구현예에서, 면역치료제는 종양 세포로 면역 세포, 예컨대 수지상 세포, 효과기 T-세포 (예를 들어, CD8+ 림프구), 및 자연 살해 (NK) 세포로 끌어들이는 하나 이상의 케모카인의 종양 세포 생산을 유도할 수 있는 제제이다. 일부 구현예에서, 케모카인은 비제한적으로, CCL19, CCL20, CCL21, CX3CL1, CXCL9, 및 CXCL10을 포함한다.

[0056] 다른 구현예에서, 면역치료제는 면역 관문(checkpoint) 봉쇄, 예컨대 PD-1 봉쇄 및 CTLA-4 봉쇄를 유도하는 제제이다.

[0057] 일부 구현예에서, 면역치료제는 프로그래밍된 사멸-1 (PD-1)과 프로그래밍된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 사이의 상호작용을 방해하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일 구현예에서, 면역치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 항-PD-1 항체, PD-1 길항제, 항-PD-L1 항체, PD-1의 발현을 표적화하는 siRNA, PD-L1의 발현을 표적화하는 siRNA, 및 PD-1 또는 PD-L1의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 또는 가용성 형태.

[0058] 일 구현예에서, 면역치료제는 단클론성 항체이다. 일 구현예에서, 단클론성 항체는 항-PD-1 항체, 니볼루맙, 펨브롤리주맙 알렘투주맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 세툭시맙, 젬투주맙 오조가미신, 이브리투모맙 티욱세탄, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 항-B7-H4, 항-B7-H1, 항-LAG3, BTLA, 항-Tim3, 항-B7-DC, 항-CD160, MR 길항제 항체, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-CD27, 및/또는 CD40 효능제 항체로 이루어진 군으로 선택된다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 항-PD-1 항체이다. 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 인간화된 항체이다. 일 구현예에서, 단클론성 항체는 니볼루맙 및 펨브롤리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 단클론성 항체는 니볼루맙이다.

[0059] 일 구현예에서, 면역치료제는 CTLA-4 길항제, 항-CTLA-4 항체, CTLA-4의 발현을 표적화하는 siRNA, 및/또는 CTLA-4의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 또는 가용성 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0060] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 항암제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 항암제는 알킬화제, 항-대사물, 빈카 알카로이드, 탁산, 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 면역억제성 매크롤라이드, Akt 억제제, HDAC 억제제, Hsp90 억제제, mTOR 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PI3K 억제제, CDK (사이클린-의존적 키나제) 억제제, CHK (체크포인트 키나제) 억제제, PARP (폴리 (DP-리보오스)폴리머라제) 억제제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 일 구현예에서, 적어도 하나의 항암제는 PI3K 억제제이다. 또 다른 구현예에서, PI3K 억제제는 이델랄리십이다.

[0062] 일 구현예에서, 적어도 하나의 항암제는 PARP 억제제이다. 또 다른 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립이다.

[0063] 다른 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 혈관신생 억제제를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 항혈관형성제는 2-메톡시에스트라디올, AG3340, 프리노마스타트, 바티마스타트, BAY 12-9566, 카복시아미도트리아졸, CC-1088, 덱스트로메토르판 아세트산, 디메틸잔테논 아세트산, EMD 121974, 엔도스타틴, IM-862, 마리마스타트, 매트릭스 메탈로프로테이나제, 페니실라민, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, 스쿠알라민, 스쿠알라민 락테이트, 3-[2,4-디메틸파이롤-5-일-메틸리덴일]-2-인돌리논 (SU5416), (±)-탈리도마이드, S-탈리도마이드, R-탈리도마이드, O-(클로로아세틸카바모일)푸마길롤 (TNP-470), 콤브레타스타틴, 파클리탁셀, 타목시펜, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, SU6668, 2-ME, 인터페론-알파, 항-VEGF 항체, Medi-522 (비탁신 II), CAI (칼슘 유입의 억제제), 셀레콕십, 인터류킨-12, IM862, 아밀로라이드, 안지오스타틴® 단백질, 안지오스타틴 K1-3, 안지오스타틴 K1-5, 카프토프릴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴 HCl, His-Tag® Endostatin™ 단백질, 푸마길린, 허비마이신 A, 4-하이드록시페닐레틴아미드, 감마-인터페론, 주글론, 라미닌, 라미닌 헥사펩타이드, 라미닌 펜타펩타이드, 라벤더스틴 A, 메드록시프로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 미노사이클린, 미노사이클린 HCl, 태반 리보뉴클레아제 억제제, 수라민, 나트륨염 수라민, 인간 혈소판 트롬보스폰딘, 메탈로프로테이나제 1의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 1의 호중성 과립구 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 2의 류마티스성 활액 섬유아세포 조직 억제제, 및 이들의 조합로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다.

[0065] 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조합물이 제공되고, 이는 약 1 mg 내지 약 500 mg의 양으로 존재한다.

[0066] 또 다른 구현예에서, 화합물이 화합물 A이고, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 PARP 억제제 및 항-PD-1 항체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 약제학적 조합물이 제공된다. 특정 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다.

[0067] 일 구현예에서, 피험체에서의 G-사중체 (G4)를 안정화시키는 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 상기 피험체에게 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 피험체에서의 G-사중체 (G4)를 안정화시키기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 피험체에게 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계; 및 상기 피험체에게 상기 언급된 화합물을 투여하기 이전, 그 과정 또는 그 이후에 방사선요법 또는 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0068] 일 구현예에서, 피험체에서 p53 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 피험체에게 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 피험체에서 p53 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 피험체에게 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계 및 상기 피험체에게 상기 언급된 화합물을 투여하기 이전, 그 과정 또는 그 이후에 방사선요법 또는 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0069] 일 구현예에서, 피험체에서의 세포 증식 장애를 치료하거나 또는 완화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 약제학적 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 피험체에서의 세포 증식 장애를 치료하거나 또는 완화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA), 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 투여하는 단계; 및 상기 피험체에게 상기 언급된 화합물을 투여하기 이전, 그 동안, 또는 그 이후에 방사선요법 또는 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0070] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제을 포함하는 약제학적 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 제공하며, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 면역치료제, 항암제, 및 혈관형성제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0071] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 암의 치료에 유용하다. 일 구현예에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 헴암(heme cancer), 대장암(colorectum cancer), 난소암, 유방암, 자궁경부암, 폐암, 간암, 췌장암, 림프절암, 결장암(colon cancer), 전립선암, 뇌암, 두경부암, 골암, 유잉 육종(Edwing's sarcoma), 피부암, 신장암, 및 심장암. 또 다른 구현예에서, 암은 유방암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유잉 육종, 두경부암, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암으로부터 선택된다.

[0072] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 헴암의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 헴암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 백혈병, 림프종, 골수종, 및 다발성 골수종.

[0073] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 상동 재조합 의존적 이중 가닥 절단 수선 결핍성 암(homologous recombination dependent double strand break repair deficient cancer)인 암의 치료에 유용하다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 유방암 1 (BRCA1), 유방암 2 (BRCA2)에의 결함, 및/또는 상동 재조합 경로의 다른 구성원이 잠복하는 암 세포의 치료에 유용하다. 일 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 표현형을 가진다: 변이 혈관확장성 운동실조증 (ATM) 결핍된 표현형(ataxia telangiectasia mutated (ATM) deficient phenotype), 혈관확장성 운동실조증 및 Rad3 관련 (ATR) 결핍된 표현형(ataxia telangiectasia and Rad3 related (ATR) deficient phenotype), CHK1 체크포인트 동족체 (S. 폼베) (CHK1) 결핍된 표현형(CHK1 checkpoint homolog (S. pombe) (CHK1) deficient phenotype), CHK2 체크포인트 동족체 (S. 폼베) (CHK2) 결핍된 표현형(CHK2 checkpoint homolog (S. pombe) (CHK2) deficient phenotype), RAD51 동족체 (RecA 동족체, E. 콜리) (S. 세레비지애) (Rad51) 결핍된 표현형(RAD51 homoiog (RecA homolog, E. coli) (S. cerevisiae) (Rad51) deficient phenotype), 복제 단백질 A (RPA) 결핍된 표현형(replication protein A (RPA) deficient phenotype) 및 차이니즈 햄스터 세포 3 (XRCC3)에서의 X-선 수선 상보적 결함 수선 결핍된 표현형(X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 3 (XRCC3) deficient phenotype). 일 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자가 결핍된다: ATM, ATR, CHK1, CHK2, Rad51, RPA 및 XRCC3. 또 다른 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자가 결핍된다: 판코니 빈혈, 상보성 그룹 A (FANCA), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 (FANCC), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 D2 (FANCD2), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 F (FANCF), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 G (FANCG) 및 판코니 빈혈, 상보성 그룹 M (FANCM). 또 다른 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자에서의 돌연변이에 대해 동형접합성이다: FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, FANCG 및 FANCM. 일부 구현예에서, 암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2이 결핍된다. 일 구현예에서, 암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서의 돌연변이에 대해 동종접합성이다. 또 다른 구현예에서, 암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서의 돌연변이에 대해 이종접합성이다.

[0074] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 인간 피험체를 치료하는데 유용하다.

[0075] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 상기 하나 이상의 추가의 치료제는 항암제이다.

[0076] 일 구현예에서, 본 방법은 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하기 위해 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물 및 본 명세서에서 기재된 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 포함하는 치료적 유효량의 약제학적 조합물과 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하기 위해 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물와 세포를 접촉시키는 단계; 및 세포가 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A와 접촉되기 이전, 그 과정, 또는 그 이후에 방사선요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0077] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하기 위한 방법은, 피험체의 암 세포주 또는 종양에 대한 것이다. 일 구현예에서, 암 세포주는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 암 세포주이다: 헴암, 대장암, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 폐암, 간암, 췌장암, 림프절암, 결장암, 전립선암, 뇌암, 두경부암, 골암, 유잉 육종, 피부암, 신장암, 및 심장암. 또 다른 구현예에서, 암 세포주는 암이 유방암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유잉 육종, 두경부암, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0078] 일 구현예에서, 본 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 피험체에서의 암 세포주 또는 종양에서의 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하기 위한 것으로, 헴암 세포주는 백혈병, 림프종, 골수종, 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0079] 일 구현예에서, 본 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 유방암 1 (BRCA1), 유방암 2 (BRCA2)에의 결함, 및/또는 상동 재조합 경로의 다른 구성원이 잠복하는 암 세포에서 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하기 위한 것이다. 일 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 표현형을 가진다: 변이 혈관확장성 운동실조증 (ATM) 결핍된 표현형, 혈관확장성 운동실조증 및 Rad3 관련 (ATR) 결핍된 표현형, CHK1 체크포인트 동족체 (S. 폼베) (CHK1) 결핍된 표현형, CHK2 체크포인트 동족체 (S. 폼베) (CHK2) 결핍된 표현형, RAD51 homoiog (RecA 동족체, E. 콜리) (S. 세레비지애) (Rad51) 결핍된 표현형, 복제 단백질 A (RPA) 결핍된 표현형 및 차이

니즈 햄스터 세포 3 (XRCC3)에서의 X-선 수선 상보적 결함 수선 결핍된 표현형. 일 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자가 결핍된다: ATM, ATR, CHK1, CHK2, Rad51, RPA 및 XRCC3. 또 다른 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자가 결핍된다: 판코니 빈혈, 상보성 그룹 A (FANCA), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 (FANCC), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 D2 (FANCD2), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 F (FANCF), 판코니 빈혈, 상보성 그룹 G (FANCG) 및 판코니 빈혈, 상보성 그룹 M (FANCM). 또 다른 구현예에서, 암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자에서의 돌연변이에 대해 동종접합성이다: FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, FANCG 및 FANCM. 일부 구현예에서, 암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2이 결핍된다. 일 구현예에서, 암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서의 돌연변이에 대해 동종접합성이다. 또 다른 구현예에서, 암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서의 돌연변이에 대해 이종접합성이다.

[0080] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 상기 약제학적 조합물을 1일 1-4회, 매주 1-6회, 매월 1-4회, 1주 1회, 매2주 1회, 매3주 1회, 또는 매월 1회로 투여하는데 있어서 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0081] 도 1a 내지 도 1-d는 48시간 동안 화합물 A 및 올라파립 조합의 성장 억제 및 로오베 과잉(Loewe Excess)을 나타낸다. 도 1a는 DLD1 친계 세포주에서의 조합물에 대한 억제(%)를 나타내는 용량 매트릭스(dose matrix)를 나타낸다. 도 1b는 도 1a에서의 조합물에 대한 로오베 과잉을 나타낸다. 도 1c는 DLD1-BRCA2 (-/-) 동질유전자 세포주에서의 조합물에 대한 억제(%)를 나타내는 용량 매트릭스를 나타낸다. 도 1d는 도 1c에서의 조합물에 대한 로오베 과잉을 나타낸다.

도 2a 내지 도 2d는 144시간 동안 화합물 A 및 올라파립 조합의 성장 억제 및 로오베 과잉을 나타낸다. 도 2a는 DLD1 친계 세포주에서의 조합물에 대한 억제(%)를 나타내는 용량 매트릭스를 나타낸다. 도 2b는 도 2a에서의 조합물에 대한 로오베 과잉을 나타낸다. 도 2c는 DLD1-BRCA2 (-/-) 동질유전자 세포주에서의 조합물에 대한 억제(%)를 나타내는 용량 매트릭스를 나타낸다. 도 2d는 도 2c에서의 조합물에 대한 로오베 과잉을 나타낸다.

도 3a 내지 도 3c는 BRCA2-결핍된 TNBC의 PDX 모델에서의 생체내 상승 효과를 나타내는 화합물 A 및 PARP 억제제 올라파립의 병행 요법을 나타낸다. 도 3a는 BRCA2-결핍된 TNBC의 PDX 모델에서의 생체내 상승효과를 나타내는 화합물 A와 PARP 억제제 올라파립의 병행 요법을 나타낸다. 도 3b는 올라파립 (50 mg, qd x 7), 및 화합물 A (50 mg qwk x 2)와 조합되는 올라파립 (50 mg, qd x 7)의 처리를 나타낸다. 도 3b는 올라파립 (50 mg, qd x 28), 및 화합물 A (50 mg qwk x 2)와 조합되는 올라파립 (50 mg, qd x 28)의 처리를 나타낸다. 도 3c는 올라파립 (50 mg, qd x 28), 및 올라파립 (50 mg, qd x 7)와 조합되는 화합물 A (50 mg qwk x 2)의 처리를 나타낸다.

도 4a는 다양한 농도의 화합물 A로의 처리 이후의 BRCA 양성 (UWB1.289) 세포 생존력에 대한 TNF-α의 용량 반응 곡선을 나타낸다. 도 4b는 다양한 농도의 화합물 A를 처리한 이후의 BRCA 양성 세포 생존력에 대한 INF-γ의 용량 반응 곡선을 나타낸다. CellTiter-Glo® 발광성 세포 생존력 검정의 억제율 값(%).

도 5a는 다양한 농도의 화합물 A를 처리한 이후의 BRCA1 음성 (UWB1.289-2945) 세포 생존력에 대한 TNF-α의 용량 반응 곡선을 나타낸다. 도 5b는 다양한 농도의 화합물 A를 처리한 이후의 BRCA1 음성 세포 생존력에 대한 INF-γ의 용량 반응 곡선을 나타낸다. CellTiter-Glo® 발광성 세포 생존력 검정의 억제율 값(%). 각각의 데이터 포인트는 3개의 독립적인 결정값으로부터의 평균 ± SD를 의미한다.

도 6a는 다양한 농도의 화합물 A를 처리한 이후의 BRCA1 음성 (UWB1.289-2945) 세포에 대한 TNF-α 생존력의 스튜던트 t-시험을 나타낸다. 도 6b는 다양한 농도의 화합물 A을 처리한 이후의 BRCA1 음성 세포에 대한 TNF-α 생존력의 스튜던트 t-시험을 나타낸다. 각각의 데이터 포인트는 3개의 독립적인 결정값으로부터의 평균 ± SD를 의미한다. ** $p<0.01$, * $p<0.05$.

도 7은 니볼루맙 또는 아이소타입 대조군 항체 (hIgG4 대조군)에 의한 IFN-γ의 시험관내 유도를 나타낸다. 10^5 개의 정제된 $CD4^+$ T 세포를 6일 동안 3회로 니볼루맙 또는 아이소타입 대조군 항체의 적정의 존재 하에 10^4 개의 동종이계 단핵구-유래된 수지상 세포 (DC)로 배양하였다. 상청액을 5일차에 수집하였고, ELISA에 의해 IFN-γ 생산을 위해 측정하였다. 다중 공여체 DC/T-세포 쌍으로부터의 대표적인 데이터를 나타낸다. 좌측 패널: 니볼루맙 또는 아이소타입 대조군 항체의 적정의 존재 하의 유도된 IFN-γ 농도. 우측 패널: 분당 수(CPM)로 측정된 IFN-γ 농도.

도 8a 내지 도 8c는 BRCA2 야생형 (WT) 및 돌연변이체 (Mut) PDX-유래된 유방암 세포에서의 케모카인 발현에 대한 화합물 A 처리의 효과를 나타낸다. 도 8a는 14 및 18일 차에서 화합물의 적정의 처리에 의한 암 세포에서의

두 WT (좌측 패널) 및 Mut (우측 패널)에서의 CCL19의 배수 변화를 나타낸다. 도 8b는 14 및 18일차에서 화합물의 적정의 처리에 의한 암 세포에서의 두 WT (좌측 패널) 및 MUT (우측 패널)에서의 CCL21의 배수 변화를 나타낸다. 도 8c는 14 및 18일차에서 화합물의 적정의 처리에 의한 암 세포에서의 두 WT (좌측 패널) 및 Mut (우측 패널)의 CXCL9의 배수 변화를 나타낸다.

도 9는 본 발명의 화합물, 예컨대 화합물 A, 및 면역치료제, 예컨대 암에서 내인성 세포독성 사이토카인 (예를 들어, TNF-α 및 IFN-γ), 예컨대 항-PD-1 항체의 생산을 유도할 수 있는 제제를 포함하는 약제학적 조합물에 의한 가설 메커니즘을 나타낸다. 조합물은 암 세포의 증가된 면역원성을 통해 강력한 항종양 효과를 발휘할 수 있다. 화합물 A는 종양 세포에서의 케모카인, 예컨대 CCL19, CCL20, CCL21, CXCL9, CXCL10, 및 CXCL12의 생산을 유도한다. 이들 케모카인은 결국 활성 면역 세포, 예컨대 DC, NK, 및 TCD8을 끌어당긴다. 이들 면역 세포는 세포독성 화합물, 예컨대 사이토카인 TNF-α 및 IFN-γ을 방출한다. 따라서, 화합물 A는 종양 세포 사멸을 야기하는 TNF-α 및 IFN-γ의 세포 독성을 향상시킨다. DC: 수지상 세포; NL: 자연 살해 세포; TCD8: $CD8^+$ T-세포.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 세포의 증식, 예컨대 암과 관련된 장애를 가진 환자에서, p53 단백질의 활성화는 세포 증식을 억제하고, 변경하거나 또는 감소시키고 및/또는 세포의 세포자멸사를 유도한다. 따라서, 이러한 장애를 앓고 있는 환자에게 암 및/또는 종양 세포의 p53 단백질을 선택적으로 활성화시키는 약제학적 활성 Pol I 억제제를 제공하여 장애 또는 장애의 진행을 완화시키거나 또는 예방할 수 있다. 본 발명은 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제 또는 요법과 조합하여 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 및/또는 전구약물의 사용을 포함하는 암 또는 종양의 치료를 위한 방법, 조합물, 및 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 A 및 또 다른 요법, 예컨대 방사선요법의 사용을 위한 병행 요법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 면역치료제, 표적화된 치료제 (키나제 억제제 포함), 및 항-항혈관형성제를 포함하는 화합물 A 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 위한 병행 요법에 관한 것이다.

[0083] *정의*

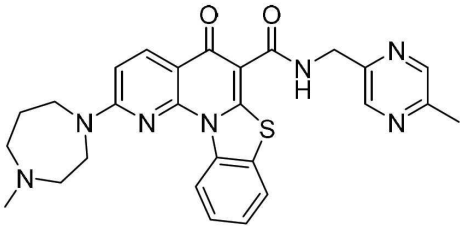
[0084] 본원에 사용되는 용어는 단지 특정 구현예를 기술하는 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0085] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 출원이 속하는 기술분야의 숙련가에게 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 동일한 임의의 방법 및 물질이 본 출원의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 대표적인 방법 및 물질이 본원에 기재되어 있다.

[0086] 오래된 특허법 관습에 따라, 관사 용어("a", "an", 및 "the")는 청구항을 포함하는 본 출원에서 사용되는 경우에 "하나 이상"을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "담체"에 대한 언급은 하나 이상의 담체, 2개 이상의 담체 등의 혼합물을 포함한다.

[0087] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구항에 사용되어 기재된 성분, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 수는 용어 "약"에 의해 모든 경우에서 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상반되게 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 제시된 대수적 파라미터는 본 출원에서 얻기 위해 추구되는 원하는 특정에 따라 변화될 수 있는 근사값이다. 일반적으로 측정가능한 값, 예컨대 중량, 시간, 용량 등에 대해 언급되는 경우에 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 지정된 양으로부터 일 예에서 ±15% 또는 ±10%, 또 다른 예에서 ±5%, 또 다른 예에서 ±1%, 및 또 다른 예에서 ±0.1%의 변동을 포괄하고, 이러한 변동은 개시된 방법을 수행하는데 적절한 것이다.

[0088] 용어 "본 발명의 화합물(들)" 또는 "본 화합물(들)"은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 2-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일)-5-옥소-5H-7-티아-1,11b-디아자-벤조[c]플루오렌-6-카복실산 (5-메틸-피라진-2-일메틸)-아미드 (화합물 A) 또는 이의 이성질체, N-산화물, 염, 에스테르, 용매화물, 전구약물을 지칭한다. 대안적으로, 상기 용어는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A의 염 형태 또는 이의 용매화물을 지칭할 수 있다. 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 본 출원에 걸쳐 기재된 화합물 A는 임의의 단일 이성질체 또는 임의의 수의 이성질체의 혼합물을 포함할 수 있다.



화합물 A

[0089]

[0090] 용어 "이성질체"는 동일한 화학식을 가지나, 상이한 입체화학식, 구조식, 또는 특별한 원자의 배열을 가질 수 있는 화합물을 지칭한다. 이성질체의 예는 입체이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 형태적 이성질체, 회전이성질체, 기하 이성질체, 및 회전장애이성질체(atropisomer)를 포함한다.

[0091] 아민 옥사이드 또는 아민-N-산화물로도 공지된 용어 "N-산화물"은 본 발명의 화합물의 아민기의 산화를 통해 본 발명의 화합물을 통해 유도되는 화합물을 의미한다. N-산화물은 전형적으로 작용기 $R_3N^+-O^-$ (때때로 $R_3N=O$ 또는 $R_3N\rightarrow O$로 기재됨)을 포함한다.

[0092] 용어 "에스테르"는 본 발명의 화합물의 임의의 에스테르를 지칭하고, 분자의 어떠한 -COOH 작용기가 -COOR 작용기로 대체되고, 에스테르의 R 잔기는 비제한적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 치환된 그것의 유도체를 포함하는 안정적인 에스테르 잔기를 형성하는 임의의 탄소-함유기이다. 용어 "에스테르"는 비제한적으로 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르를 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 에스테르는 비제한적으로, 카복실산, 인산, 포스핀산, 설폰산, 설핀산 및 붕산을 포함하는 산 그룹의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 에스테르를 포함한다.

[0093] 용어 "조성물" 또는 "제형"은 물리적 형태, 예컨대 고체, 액체, 가스, 또는 이들의 혼합으로의 하나 이상의 물질을 의미한다. 조성물의 하나의 예는 약제학적 조성물, 즉, 의료 치료를 위해 제조되거나 또는 이에서 사용되는 조성물이다.

[0094] 용어 "카복실산"은 하나 이상의 카복실기를 특징으로 하는 유기산, 예컨대 아세트산 및 옥살산을 지칭한다. "설폰산"은 $R-(S(O)_2-OH)_n$의 일반 화학식을 갖는 유기산을 지칭하고, 여기서 R은 유기 잔기이고, n은 제로 초과의 정수, 예컨대 1, 2, 및 3이다. 용어 "폴리하이드록시산"은 2개 이상의 하이드록실기를 포함하는 카복실산을 지칭한다. 폴리하이드록시산의 예는 비제한적으로, 락토바이온산, 글루콘산, 및 갈락토오스를 포함한다.

[0095] 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용가능한"은 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응 등이 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉되어 사용하기에 적합하며, 합리적인 유익/유해 비율에 상응하며, 타당한 의료 판단의 범위 내에서의 그것의 의도된 용도에 대해 효과적인 것을 의미한다.

[0096] "염"은 활성제의 유도체를 포함하고, 여기서 활성제는 이의 산 또는 염기 부가염을 제조함으로써 개질된다. 바람직하게는, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 그와 같은 염은 비제한적으로, 약제학적으로 허용가능한 산 부가염, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염, 약제학적으로 허용가능한 금속염, 암모늄 및 알킬화된 암모늄염을 포함한다. 산 부가염은 무기산뿐만 아니라 유기산의 염을 포함한다. 적합한 무기산의 대표적인 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산, 질산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 대표적인 예는 포름산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글라이콜산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 석신산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 타르타르산, 아스코르브산, 파모산, 비스메틸렌 살리실산, 에탄디설폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글라이콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 아세테이트, 벤조에이트, 하이드록시나프토네이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트 등을 포함한다. 염기 부가염은 비제한적으로, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스-(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 수산화물, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민, 데하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민,

염기성 아미노산, 예를 들어, 라이신 및 아르기닌 디사이클로헥실아민 등을 포함한다. 금속염의 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘염 등을 포함한다. 암모늄 및 알킬화된 암모늄염의 예는 암모늄, 메틸암모늄, 디메틸암모늄, 트리메틸암모늄, 에틸암모늄, 하이드록시에틸암모늄, 디에틸암모늄, 부틸암모늄, 테트라메틸암모늄염 등을 포함한다. 유기 염기의 예는 라이신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민, 콜린 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염 및 그것의 제형의 제조를 위한 표준 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있고, 예를 들면, 문헌 ["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA]을 포함하는 다양한 참조문헌에 개시되어 있다.

[0097] 본 명세서에서 사용된 "용매화물"은 용매화 (본 발명의 활성제의 분자 또는 이온과의 용매 분자의 조합)에 의해 형성된 착물, 또는 하나 이상의 용매 분자와 함께 용질 이온 또는 분자 (본 발명의 활성제)로 이루어진 응집물을 의미한다. 본 발명에서 바람직한 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 비제한적으로, 반수화물(semihydrate), 일수화물, 이수화물, 3수화물, 헥사히드레이트 등을 포함한다. 본 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이 용매화물 형태로 존재할 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련가에 의해 이해될 수 있을 것이다. 용매화물은 전형적으로 본 화합물의 제조의 일부인 수화를 통해 또는 본 발명의 무수 화합물에 의한 수분의 자연 흡수를 통해 형성된다. 수화물을 포함하는 용매화물은 예를 들어, 용매화물 또는 수화물 분자당 2, 3, 4개의 염 분자와 화학양론적 비로 구성될 수 있다. 2개의 염 분자가 3, 5, 7개의 용매 또는 수화물 분자와 화학양론적으로 관련되는 또 다른 가능성이 있다. 결정화를 위해 사용되는 용매, 예컨대 알코올, 특히 메탄올 및 에탄올; 알데하이드; 케톤, 특히 아세톤; 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트는 결정 격자 내에 내포될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 용매가 바람직하다.

[0098] 용어 "부형제", "담체", 및 "비히클"은 본 출원에서 상호교환적으로 사용되고, 본 발명의 화합물이 투여되는 물질을 의미한다.

[0099] "치료적 유효량"은 질환 또는 다른 바람직하지 않은 의료 병태를 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우에 이 질환 또는 병태와 관련하여 유리한 효과를 가지기에 충분한 화합물 또는 치료적 활성제의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 치료되는 환자의 선택된 화합물 또는 치료적 활성제, 질환 또는 병태 및 그것의 중증도, 및 연령, 체중 등에 따라 변화될 것이다. 주어진 화합물 또는 치료적 활성제의 치료적 유효량을 결정하는 것은 본 기술분야의 통상적인 기술 내의 것이고, 단지 일상적인 실험과정을 요구한다.

[0100] 용어 "병행 요법"은 질환 또는 병태를 치료하고, 안정화시키고, 예방하고, 및/또는 지연시키는데 유용한 제2 요법 (예를 들어, 요법, 수술 및/또는 추가의 약제)과 결합되는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A를 포함하는 제1 요법에 관한 것이다. 또 다른 치료적 활성제와 "결합되는" 투여는 동일 또는 상이한 경로를 통해 순차적으로, 동시에, 또는 계속하여 동일 또는 상이한 조성물(들) 및/또는 조합물로의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 병행 요법은 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제, 비-약제학적으로 활성 화합물, 및/또는 불활성 물질을 포함한다.

[0101] 본 명세서에서 사용된 용어 "약제학적 조합물," "치료 조합" 또는 "조합"은 적어도 2개의 치료적 활성제를 포함하는 단일 투여 또는 병행 요법에서 사용하기 위해 함께 또는 개별적으로 적어도 2개의 치료적 활성제를 포함하는 별개의 투여를 지칭한다. 예를 들면, 하나의 치료적 활성제는 하나의 투여 형태로 제형화될 수 있고, 다른 치료적 활성제는 단일 또는 상이한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 하나의 치료적 활성제는 고체 경구 투여 형태로 제형화도리 수 있고, 반면 제2 치료적 활성제는 비경구 투여를 위한 용액 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0102] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 본 명세서에서 기재된 화합물와 같은 용어 "추가의 약제" 또는 "추가의 치료제" 또는 "추가의 치료적 활성제"는 치료 효과를 유도하기 위해 투여되는, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A가 아닌 활성제를 지칭한다. 약제(들)은 본 개시내용의 화합물이 (예를 들어, 암을) 치료하거나 또는 예방하는 것으로 의도되는 병태와 관련된 치료 효과를 유도할 수 있거나, 또는 약제는 기저 병태 (예를 들어, 종양 성장, 출혈, 궤양화, 통증, 확장된 림프절, 기침, 황달, 팽윤, 체중 감소, 악액질, 땀흘리기, 빈혈, 방종양성 현상(paraneoplastic phenomena), 혈전증 등)의 증상을 치료하거나 또는 예방하기 위한 것으로 또는 추가로 본 개시내용의 화합물의 부작용의 발현 또는 중증도를 감소시키기 위한 것으로 의도될 수 있다.

[0103] 용어 "면역치료제"는 바람직한 치료 효과를 부여하기 위한 사람의 면역 반응을 조절하는 화학물질 및 생물제제를 지칭한다.

[0104] 용어 "항암제"는 암 또는 종양 성장에 의해 야기되는 병태를 치료하거나, 감소시키거나, 예방하거나, 또는 완화할 수 있는 화학물질 및 생물제제를 지칭한다.

[0105] 용어 "항-혈관형성제" 또는 "혈관신생 억제제"는 종양 및 암 세포에 의한 신규한 혈관의 형성 (혈관신생)을 차단하는 화학물질을 지칭한다.

[0106] 용어 "방사선요법" 또는 "방사선 요법"은 당해 분야에 공지되어 있는 바와 같이 이온화 방사선의 빔의 사용을 통해 암 또는 종양의 치료를 지칭한다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 어구 "세포 증식을 특징으로 하는 장애" 또는 "세포 증식을 특징으로 하는 병태"는 비제한적으로, 암, 양성 및 악성 종양을 포함한다. 암 및 종양의 예는 비제한적으로, 대장, 유방, 폐, 간, 췌장, 림프절, 결장, 전립선, 뇌, 두경부, 피부, 신장, 혈액 및 심장 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 암종)의 암 또는 종양 성장을 포함한다.

[0108] 특정 질환 또는 장애와 관련되는 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 예방, 및/또는 질환 또는 장애의 증상 및/또는 병리학의 감소, 개선, 완화 또는 근절을 포함한다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어는 질환 또는 병태의 증상의 완화, 경감, 감소 및 제거를 지칭한다. 본원에 기재된 후보 분자 또는 화합물은 제형 또는 의약에서의 치료적 유효량으로의 것일 수 있고, 이는 생물학적 효과, 예컨대 특정 세포 (예를 들어, 암 세포)의 세포자멸사, 특정 세포의 증식의 감소를 야기할 수 있거나, 또는 예를 들면 질환 또는 병태의 완화, 경감, 감소, 또는 제거를 야기할 수 있는 양이다. 상기 용어는 또한 세포 증식 속도를 감소시키거나 또는 정지시키는 것 (예를 들어, 종양 성장을 느리게 하거나 또는 중지시킴) 또는 증식하는 암 세포를 감소시키는 것 (예를 들어, 종양의 일부 또는 모두를 감소시키는 것)을 지칭할 수 있다. 이들 용어는 또한 미생물로 감염된 계 (즉, 세포, 조직 또는 피험체)에서의 미생물의 농도를 감소시키고, 미생물 번식의 속도를 감소시키고, 미생물 감염의 증상 또는 증상의 효과의 수를 감소시키고, 및/또는 계로부터의 미생물의 검출가능한 양을 감소시키기는 것에 적용가능하다. 미생물의 예는 비제한적으로 바이러스, 박테리움 및 진균을 포함한다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 용어 세포 증식을 "억제함" 또는 "감소함"은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 측정되는 바와 같이, 본 출원의 방법, 조성물, 및 조합물에 가해지지 않은 증식된 세포와 비교하여, 예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%까지 세포 증식을 느리게 하고, 감소시키고, 예를 들어, 중단시키는 것을 의미한다.

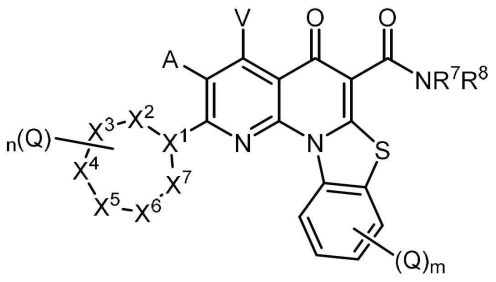
[0110] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세포자멸사"는 고유 세포 자기-파괴 또는 자살 프로그램을 지칭한다. 자극을 유발하는 반응에 있어서, 세포는 세포 수축, 세포막의 수포형성 및 크로마틴 응축 및 절편화(chromatic condensation and fragmentation)를 포함하는 연속의 사건을 겪는다. 이들 사건은 이후에 대식세포에 의해 둘러싸이는 막-결합 입자 (세포사멸체)의 클러스터의 세포 전환에서 절정에 이른다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자" 또는 "피험체"는 인간 및 동물, 바람직하게는 포유동물을 포함한다.

[0112] *화합물*

[0113] 본 발명은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 퀴놀론 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 제공한다. 본원에 개시된 화합물은 적어도 하나의 추가의 치료제 또는 치료 요법과 조합하여 사용될 수 있다 (병행 요법).

[0114] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:



(IA)

[0115]

[0116] [상기 화학식 (IA)에서,

[0117] X^1은 CH 또는 N이고;

[0118] X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7은 독립적으로 NR^4, CH_2, CHQ 또는 $C(Q)_2$이고, 단, (i) X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 0, 1, 또는 2개는 NR^4이고; (Ⅱ) X^1이 N인 경우, X^2 및 X^7은 모두 NR^4가 아니고; (Ⅲ) X^1이 N인 경우, X^3 및 X^6는 NR^4가 아니고; (iv) X^1이 CH인 경우에, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 2개는 NR^4이고, 2개의 NR^4는 인접한 고리 위치에 위치하거나 또는 2개 이상의 다른 고리 위치에 의해 분리되고;

[0119] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 $-L-N(R)-W^0$이고;

[0120] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 $-L-N(R)-W^0$이고;

[0121] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 하나의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있다;

[0122] R^1은 H 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O으로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0123] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0124] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0125] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이거나; 또는 R^4는 -W, -L-W 또는 $-L-N(R)-W^0$일 수 있고;

[0126] 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0127] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고; 또는 $-NR^7R^8$에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0128] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0129] n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5;

[0130] L은 C1-C10 알킬렌, C1-C10 헤테로알킬렌, C2-C10 알케닐렌 또는 C2-C10 헤테로알케닐렌 링커이고, 이들 각각은 선택적으로 할로겐, 옥소 (=O), 또는 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될

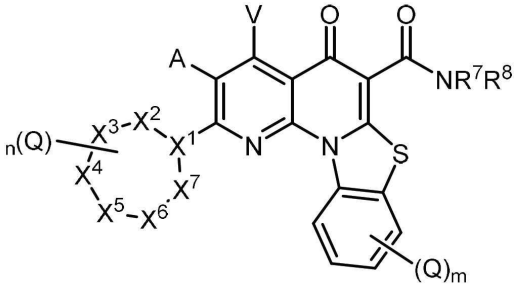
수 있고;

[0131] W는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 4-7원 아자사이클릭 고리이고,

[0132] W^0는 선택적으로 치환된 3-4 원 탄소환형 고리, 또는 C1-C6 알킬기 (1 내지 4개의 불소 원자로 치환됨)이다].

[0133] 이들 화합물의 일부 구현예에서, X^1은 CH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 2개는 NR^4이다. 일부 구현예에서, X^1은 CH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 하나는 NR^4이다. 다른 구현예에서, X^1은 CH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 어느 것도 NR^4가 아니다. 또 다른 구현예에서, X^1은 N이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 어느 것도 NR^4가 아니다. 또 다른 구현예에서, X^1은 N이고, X^4 또는 X^5 중 하나는 NR^4이다.

[0134] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IB)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공한다:



(IB)

[0135]

[0136] [상기 화학식 (IB)에서,

[0137] X^1은 CH 또는 N이고;

[0138] X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 0, 1 또는 2개는 NR^4인 경우, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7은 독립적으로 NR^4, CH_2, CHQ 또는 $C(Q)_2$이고;

[0139] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 -L-N(R)-W^0이고;

[0140] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 -L-N(R)-W^0이고;

[0141] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 하나의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0142] R^1은 H 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고,

[0143] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고,

[0144] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0145] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이거나; 또는 R^4는 -W, -L-W 또는 -L-N(R)-W^0일 수 있고;

[0146] 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0147] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있거나, 또는 -NR^7R^8에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0148] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

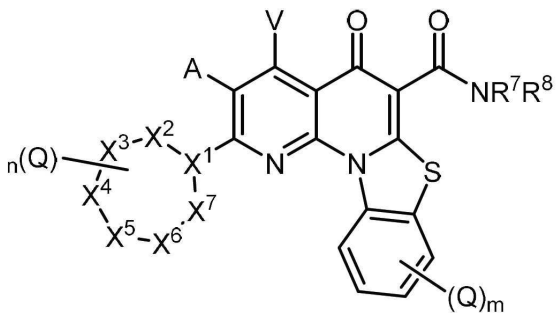
[0149] n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0150] L은 C1-C10 알킬렌, C1-C10 헤테로알킬렌, C2-C10 알케닐렌 또는 C2-C10 헤테로알케닐렌 링커이고, 이들 각각은 할로겐, 옥소 (=O), 또는 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0151] W는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 4-7원 아자사이클릭 고리이고;

[0152] W^0는 선택적으로 치환된 3-4 원 탄소환형 고리, 또는 C1-C6 알킬기 (1 내지 4개의 불소 원자로 치환됨)이다].

[0153] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공한다:



(I)

[0154]

[0155] [상기 화학식 (I)에서,

[0156] X^1은 CH 또는 N이고;

[0157] X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7 중 0, 1, 또는 2개는 NR^4인 경우, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 및 X^7은 독립적으로 NR^4, CH_2, CHQ 또는 $C(Q)_2$이고;

[0158] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, -$CONR^1R^2$, -NR^1R^2, -SR^2, -OR^2, 또는 -R^3이고;

[0159] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, -$CONR^1R^2$, -NR^1R^2, -SR^2, -OR^2, 또는 -R^3이고;

[0160] 각각의 -NR^1R^2에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 하나의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0161] R^1은 H 또는 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0162] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 선택적으로 치

환될 수 있고;

[0163] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

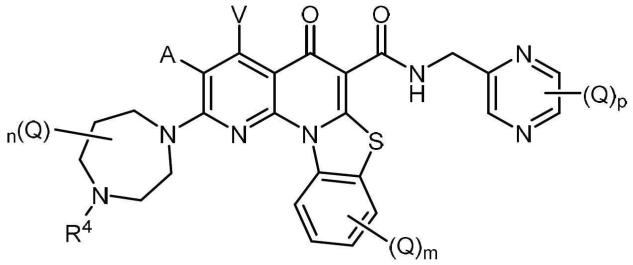
[0164] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

[0165] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있거나; 또는 $-NR^7R^8$에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 하나의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0166] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0167] n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다].

[0168] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공한다:



(IIA)

[0169]

[0170] [상기 화학식 (IIA)에서,

[0171] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 -L-N(R)-W^0이고;

[0172] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 -L-N(R)-W^0이고;

[0173] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N와 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0174] R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0175] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0176] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0177] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이거나; 또는 R^4는 -W, -L-W 또는 -L-N(R)-W^0일 수 있고;

[0178] 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0179] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0180] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

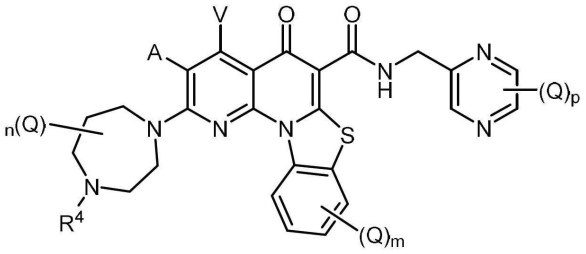
[0181] p는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0182] L은 C1-C10 알킬렌, C1-C10 헤테로알킬렌, C2-C10 알케닐렌 또는 C2-C10 헤테로알케닐렌 링커이고, 이들 각각은 선택적으로 할로겐, 옥소 (=O), 또는 C1-C6 알킬로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0183] W는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 4-7 원 아자사이클릭 고리이고;

[0184] W^0는 선택적으로 치환된 3-4 원 탄소환형 고리, 또는 C1-C6 알킬기 (1 내지 4개의 불소 원자로 치환됨)이다].

[0185] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공한다.



(II)

[0186]

[0187] [상기 화학식 (Ⅱ)에서,

[0188] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0189] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0190] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0191] R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0192] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 임으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0193] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

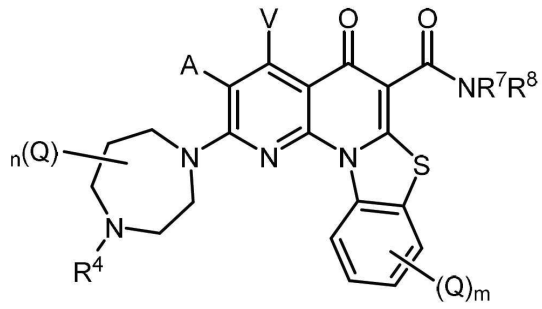
[0194] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

[0195] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0196] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0197] p는 0, 1, 2 또는 3이다].

[0198] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (ⅢA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공한다:



(IIIA)

[0199]

[0200] [상기 화학식 (IIIA)에서,

[0201] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 -L-N(R)-W^0이고;

[0202] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, $-R^3$, -W, -L-W, $-W^0$, 또는 -L-N(R)-W^0이고;

[0203] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0204] R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0205] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0206] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0207] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이거나; 또는 R^4는 -W, -L-W 또는 -L-N(R)-W^0일 수 있고;

[0208] 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0209] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있거나; 또는 $-NR^7R^8$에서, N과 함께 R^7 및 R^8는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0210] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

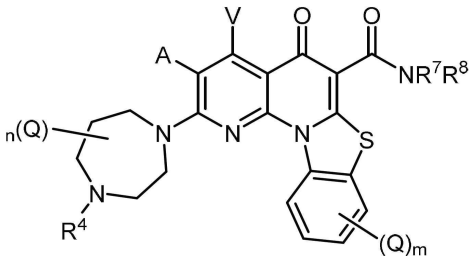
[0211] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0212] L는 C1-C10 알킬렌, C1-C10 헤테로알킬렌, C2-C10 알케닐렌 또는 C2-C10 헤테로알케닐렌 링커이고, 이들 각각은 선택적으로 할로겐, 옥소 (=O), 또는 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0213] W는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 4-7원 아자사이클릭 고리이고;

[0214] W^0는 선택적으로 치환된 3-4 원 탄소환형 고리, 또는 C1-C6 알킬기 (1 내지 4개의 불소 원자로 치환됨)이다].

[0215] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (Ⅲ)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공한다:



(III)

[0216]

[0217] [상기 화학식 (Ⅲ)에서,

[0218] A 및 V는 독립적으로 H, 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0219] 각각의 Q는 독립적으로 할로, 아지도, -CN, $-CF_3$, $-CONR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-SR^2$, $-OR^2$, 또는 $-R^3$이고;

[0220] 각각의 $-NR^1R^2$에서, N과 함께 R^1 및 R^2는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 선택적으로 치환된 아자사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0221] R^1은 H 또는 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 또는 =O로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[0222] R^2는 H, 또는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0223] R^3는 선택적으로 치환된 C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C5-C10 아릴, 또는 C6-C12 아릴알킬, 또는 이들 중 하나의 헤테로형태이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-6 원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

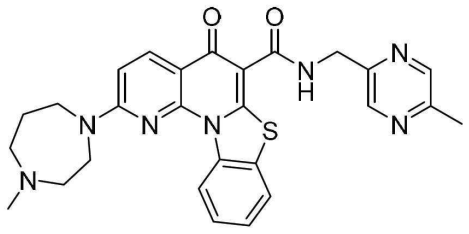
[0224] 각각의 R^4는 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알킬이고;

[0225] R^7은 H이고, R^8는 C1-C10 알킬, C1-C10 헤테로알킬, C2-C10 알케닐, 또는 C2-C10 헤테로알케닐이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐, =O, 또는 선택적으로 치환된 3-7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리로 치환될 수 있고;

[0226] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0227] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다).

[0228] 일 구현예에서, 본 개시내용은 하기에 나타낸 2-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일)-5-옥소-5H-7-티아-1,11b-디아자-벤조[c]플루오렌-6-카복실산 (5-메틸-피라진-2-일메틸)-아미드 (화합물 A)을 제공한다:



화합물 A

[0229] .

[0230] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화합물 A의 염 및/또는 용매화물을 제공한다.

[0231] *추가의 치료적 활성제*

[0232] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (III), (IIIA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위 부류, 또는 화합물 A와, 적어도 하나의 치료제 또는 치료 요법을 포함하는 병행 치료 요법을 제공한다. 하기의 치료제, 치료적 활성제, 및 치료 요법은 상기 기재된 화합물의 투여와 결합하여 이용될 수 있다.

[0233] ***면역치료제***

[0234] 면역요법은 면역 반응을 유도하고, 향상시키고, 억제하거나 또는 그렇지 않으면 변경하는 것을 포함하는 방법에 의해, 질환으로 고통받거나 또는 질환에 걸릴 위험 또는 질환의 재발을 겪을 위험에 있는 피험체를 치료하는 것을 지칭한다. 일 구현예에서, 면역치료제는 억제성 면역조절자로부터의 신호전달을 방해하거나, 감소시키거나 또는 억제한다. 그 자체의 대부분의 면역치료적 방법은 대부분의 암에 대해 제한된다. 이에 대한 원인은 다양한 세포-발현된 및 분비된 분자를 통해 암 세포 및 백혈구 집단에 의해 매개되는 면역 조절을 포함한다. 예를 들어, 종양 미세환경에서의 항종양 면역력은 조절 T 세포 (Treg), 골수-유래된 억제 세포 (MDSC) 및 대안적으로 활성화된 (유형 2) 대식세포 (M2)를 포함하는 다양한 종양 침윤 백혈구에 의해 억제된다. 효과적인 면역을 억제하는 이러한 세포 유형에 의해 이용되는 메커니즘은 사이토카인, 예컨대 IL-10 및 TGFβ의 분비, 및 억제성 수용체, 예컨대 CTLA-4 및 PD-L1의 발현을 포함한다. 종양 세포는 수많은 메카니즘, 예컨대 T 세포 인식 및 종양 세포의 파괴, 또는 활성화된 T 세포 상에서 발현된 PD-1의 기능을 억제하는 프로그래밍된 세포사-1 (PD-L1)의 리간드의 생성을 활성적으로 억제하는 사이토카인 (예를 들어, VEGF 및 TGFβ)의 분비를 통해 면역요법을 활성적으로 억제할 수 있다(문헌 [Devaud et al., Oncolmmunology 2:8 e25961, 2013] 참조).

[0235] 본 발명은 본원에 기재된 화합물, 예컨대 화합물 A, 및 적어도 하나의 면역치료제를 포함하는 약제학적 조합물을 제공한다. 조합물은 세포 증식 장애, 예컨대 암을 치료하거나 또는 완화하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 조합물은 화합물 단독 또는 면역치료제 단독과 비교하여 상승작용 치료 효과를 제공한다.

[0236] 임의의 특정한 이론과 결합됨을 원하지 않고, 이러한 약제학적 조합물은 본원에 기재된 하나 이상의 메커니즘을 통해 세포 증식 장애를 치료하거나 또는 완화하는데 효과적이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 면역치료제는 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 가지는 하나 이상의 사이토카인의 국부적 생산을 증가시킨다. 이러한 사이토카인은 비제한적으로 종양 괴사 인자 α (TNFα) 및 인터페론 감마 (IFNγ)을 포함한다. 본원에 기재된 화합물, 예컨대 화합물 A는 종양 세포, 예컨대 상동성 재조합이 결핍된 종양 세포(예를 들어, BRCA1 및/또는 BRCA2 돌연변이를 갖는 종양 세포)에서의 케모카인의 생성을 유도할 수 있다. 생성된 케모카인은 결국 면역 세포, 수지상 세포 (DC), 활성화된 효과기 T-세포 (예를 들어, CD8+ 림프구), 및/또는 종양 세포에 대한 자연 살해 (NK) 세포를 끌어당겨, 종양 세포를 파괴한다. 일부 구현예에서, 유도된 케모카인은 수지상 세포를 끌어들이는 CCL19, CCL20, 및/또는 CCL21이다. 일부 구현예에서, 유도된 케모카인은 활성화된 효과기 T-세포 (예를 들어, CD8+ 림프구)을 끌어들이는 CX3CL1이다. 일부 구현예에서, 유도된 케모카인은 활성화된 효과기 T-세포 (예를 들어, CD8+ 림프구) 및 NK 세포를 끌어들이는 CXCL9 및/또는 CXCL10이다.

[0237] 일 구현예에서, 면역치료제는 단클론성 항체, 면역 효과기 세포, 입양 세포 전달, 면역독소, 백신, 및/또는 사이토카인이다.

[0238] 일 구현예에서, 면역치료제는 암의 종양 미세환경에서의 하나 이상의 사이토카인의 생리적 수준을 조절할 수 있는 제제이다. 일 구현예에서, 면역치료제에 의해 조절된 사이토카인은 TNF-α, IFN-γ, IL-10, TGFβ, 및 VEGF로 이루어진 군 중의 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 종양 세포에 대해 세포독성 효과를 가지는 내인성 사이토카인, 예컨대 TNF-α 또는 IFN-γ의 생성을 유도한다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 T-세포 인식 및 암 세포의 파괴를 방해하는 내인성 사이토카인, 예컨대 IL-10, TGFβ 또는 VEGF의 생성을 억제한다.

[0239] 다른 구현예에서, 면역치료제는 면역 세포, 예컨대 수지상 세포, 효과기 T-세포 (예를 들어, CD8+ 림프구), 및/또는 종양 세포에 대한 자연 살해 (NK) 세포를 끌어들이는 하나 이상의 케모카인의 종양 세포 생성을 유도할 수 있는 제제이다. 일부 구현예에서, 케모카인은 비제한적으로, CCL19, CCL20, CCL21, CX3CL1, CXCL9, 및 CXCL10을 포함한다.

[0240] 다른 구현예에서, 면역치료제는 면역 관문 봉쇄, 예컨대 PD-1 봉쇄 및 CTLA-4 봉쇄를 유도하는 제제이다.

[0241] 일부 구현예에서, 면역치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 방해하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 항-PD-1 항체, PD-1 길항제, 항-PD-L1 항체, PD-1의 발현을 표적화하는 siRNA,

PD-L1의 발현을 표적화하는 siRNA, 또는 PD-1 또는 PD-L1의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 또는 가용성 형태이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 단클론성 항체 및/또는 인간화된 항체이다. 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA4, CD152로도 공지됨)는 T-세포에 대해서만 독점적으로 발현되는 면역글로불린 상과의 구성원이다. CTLA4는 T-세포 활성화를 억제하는 역할을 하고, 헬퍼 T-세포 활성을 억제하고, 조절 T-세포 면역억제성 활성을 향상시키는 것으로 보고되어 있다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 CTLA4를 방해하는 항체이다. 다른 구현예에서, 면역치료제는 CTLA-4 길항제, 항-CLTA-4 항체, CTLA-4의 발현을 표적화하는 siRNA, 또는 CTLA-4의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 또는 가용성 형태이다. 다른 면역글로불린 상과 구성원은 비제한적으로 CD28, ICOS 및 BTLA를 포함한다.

[0242] 일부 구현예에서, 면역치료제는 항-PD-1 항체, 니볼루맙 (BMS-936558, ONO-4538), 람브롤리주맙 (MK-3475), 피딜리주맙 (CT-011), 알렘투주맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 세툭시맙, 젬투주맙 오조가미신, 이브리투모맙 티욱세탄, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 릴루맙(릴루맙), 트레빌리주맙(트레빌리주맙), AB134090, 11159-H03H, 11159-H08H, PA5-29572, PA5-23967, PA5-26465, MA1-12205, MA1-35914, AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, MIH1, 항-B7-H4, 항-B7-H1, 항-LAG3, BTLA, 항-Tim3, 항-B7-DC, 항-CD160, MR 길항제 항체, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-CD27, CD40 효능제 항체, 클론 UC10-4F10-11, 클론 RPM1-14, 클론 9D9, 클론 10F.9G2 등, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0243] 일 구현예에서, 면역치료제는 항-PD-1 항체이다. 또 다른 구현예에서, 면역치료제는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다. 다른 구현예에서, 면역치료제는 항-CTLA-4 항체이다. 일 구현예에서, 면역치료제는 이필리무맙이다.

[0244] ***항암제***

[0245] 본원의 화합물과 조합되어 사용되는 항암제는 예를 들어, 알킬화제, 항-대사물, 식물성 알칼로이드 및 테르페노이드 (예를 들어, 탁산), 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 키나제 억제제, 호르몬 요법, 분자 표적화된 제제 등을 포함하는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 분류로부터 선택되는 제제를 포함할 수 있다. 일반적으로 그와 같은 항암제는 알킬화제, 항-대사물, 빈카 알카로이드, 탁산, 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 면역억제성 매크롤라이드, Akt 억제제, HDAC 억제제, Hsp90 억제제, mTOR 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PI3K 억제제, CDK (사이클린-의존적 키나제) 억제제, CHK (체크포인트 키나제) 억제제, PARP (폴리 (DP-리보오스)폴리머라제) 억제제 등이다.

[0246] 알킬화제는 (a) 알킬화-유사 백금계 화학치료제, 예컨대 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 및 (SP-4-3)-(시스)-암민디클로로-[2-메틸피리딘] 백금(Ⅱ); (b) 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판; (c) 에틸렌이민 및 메틸멜라민 유도체, 예컨대 알트레타민 및 티오테파; (d) 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 사이클로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 트로포스아미드, 프레드니무스틴, 멜팔란, 및 우라무스틴; (e) 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 로무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴 및 스트렙토조신; (f) 트리아젠 및 이미다조테트라진, 예컨대 다카바진, 프로카바진, 테모졸라마이드, 및 테모졸로마이드를 포함한다.

[0247] 항-대사물은 (a) 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 클라드리빈, 클로로데옥시아데노신, 클로파라빈, 메르캅토퓨린, 펜토스타틴, 및 티오구아닌; (b) 피리미딘 유사체, 예컨대 플루오로우라실, 젬시타빈, 카페시타빈, 사이타라빈, 아자시티딘, 데다트렉세이트, 플록수리딘, 및 트록사시타빈; (c) 항엽산제(antifolate), 예컨대 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 및 트리메트렉세이트를 포함한다. 항-대사물은 또한 타이미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 플루오로우라실, 랄티트렉세드, 카페시타빈, 플록수리딘 및 페메트렉세드; 및 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제, 예컨대 클라리빈, 클로파라빈 및 플루다라빈을 포함한다.

[0248] 식물성 알칼로이드 및 테르페노이드 유래된 제제는 유사분열 억제제, 예컨대 빈카 알카로이드 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈; 및 미세소관 폴리머 안정화제, 예컨대 비제한적으로 파클리탁셀, 도세탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀, 및 테세탁셀을 포함하는 탁산을 포함한다.

[0249] 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제는 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 루비테칸, 및 벨로테칸; 및 토포이소머라제 Ⅱ억제제, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 및 암사크린을 포함한다.

[0250] 항종양 항생제는 (a) 안트라사이클린, 예컨대 다우노루비신 (리포좀 다우노루비신을 포함함), 독소루비신 (리포좀 독소루비신을 포함함), 에피루비신, 이다루비신, 및 발루비신; (b) 스트렙토마이세스-관련된 제제, 예컨대

블레오마이신, 악티노마이신, 미트라마이신, 미토마이신, 포르피로마이신; 및 (c) 안트라센디온, 예컨대 미톡산트론 및 픽산트론을 포함한다. 안트라사이클린은 3개의 메커니즘의 작용을 가진다: DNA/RNA 가닥의 염기쌍 사이에의 개재; 토포이소머라제 Ⅱ 효소의 억제; 및 DNA 및 세포막을 손상시키는 철-매개 자유 산소 라디칼의 생성. 안트라사이클린은 일반적으로 토포이소머라제 Ⅱ억제제로서 특성화된다.

[0251] 호르몬 요법은 (a) 안드로겐, 예컨대 플루옥시메스테론 및 테스토락톤; (b) 안티안드로겐, 예컨대 바이칼루타마이드, 사이프로테론, 플루타미드, 및 닐루타마이드; (c) 방향화효소 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 및 레트로졸; (d) 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손 및 프레드니손; (e) 에스트로겐, 예컨대 디에틸스틸베스트롤; (f) 항에스트로겐, 예컨대 풀베스트란트, 랄록시펜, 타목시펜, 및 토레미핀; (g) LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대 부세렐린, 고세렐린, 류프롤라이드, 및 트립토렐린; (h) 프로게스틴, 예컨대 메드록시프로게스테론 아세테이트 및 메게스트롤 아세테이트; 및 (i) 갑상선 호르몬, 예컨대 레보티록신 및 리오티로닌을 포함한다.

[0252] 분자 표적화 제제는 (a) 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 예컨대 에를로티닙, 게피티닙, 및 네라티닙을 포함하는 EGFR의 억제제; 반데타닙, 세막시닙, 및 세디라닙을 포함하는 VEGFR의 억제제; 및 PDGFR의 억제제; 추가로, EGFR 및 HER2 모두를 억제하는, 다중 수용체 부위에서 작용하는 RTK 억제제, 예컨대 라파티닙뿐만 아니라 비제한적으로 악시티닙, 수니티닙, 소라페닙 및 토세라닙을 포함하는, 각각의 C-kit, PDGFR 및 VEGFR에서 작용하는 억제제가 포함되고; 또한 BCR-ABL, C-kit 및 PDGFR의 억제제, 예컨대 이마티닙이 포함됨; (b) FKBP 결합제, 예컨대 바필로마이신, 라파마이신 (시롤리무스) 및 에버롤리무스를 포함하는 면역억제성 매크롤라이드 항생제; (c) 유전자 요법 제제, 안티센스 요법 제제, 및 유전자 발현 모듈레이터, 예컨대 레티노이드 및 렉시노이드, 예를 들어 아다팔렌, 벡사로텐, 트랜스-레틴산, 9 시스 레틴산, 및 N (4 하이드록시페닐)레틴아미드; (d) 단클론성 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 이브리투모맙 티욱세탄, 리툭시맙, 및 트라스투주맙을 포함하는 표현형-유도된 요법 제제; (e) 면역독소, 예컨대 젬투주맙 오조가미신; (f) 방사선면역접합체, 예컨대 131I-토시투모맙; 및 (g) 암 백신을 포함한다.

[0253] Akt 억제제는 비제한적으로, 1L6 하이드록시메틸-키로-이노시톨-2-(R)-2-O-메틸-3-O-옥타데실-sn-글리세로카보네이트, SH-5 (Calbiochem 카탈로그 번호. 124008), SH-6 (Calbiochem 카탈로그 번호. 카탈로그 번호. 124009), Calbiochem 카탈로그 번호. 124011, 트리시리빈 (NSC 154020, Calbiochem 카탈로그 번호. 124012), 10-(4'-(N-디에틸아미노)부틸)-2-클로로펜옥사진, Cu(Ⅱ)Cl2(3-포르밀크로몬 티오세미카바존), 1,3-디하이드로-1-(1-((4-(6-페닐-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-7-일)페닐)메틸)-4-피페리디닐)-2H-벤즈이미다졸-2-온, GSK690693 (4-(2-(4-아미노-1,2,5-옥사디아졸-3-일)-1-에틸-7-{[(3S)-3-피페리디닐메틸]옥시}-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)-2-메틸-3-부틴-2-올), SR13668 ((2,10-디카브에톡시-6-메톡시-5,7-디하이드로-인돌로[2,3-b] 카바졸), GSK2141795, 페리포신, GSK21110183, XL418, XL147, PF-04691502, BEZ-235 [2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디하이드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴], PX-866 ((아세트산 (1S,4E,10R,11R,13S,14R)-[4-디알릴아미노메틸렌-6-하이드록시-1-메톡시메틸-10,13-디메틸-3,7,17-트리옥소-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-2-옥사-사이클로펜타[a]펜안트렌-11-일 에스테르)), D 106669, CAL-101, GDC0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘), SF1126, SF1188, SF2523, TG100-115 [3-[2,4-디아미노-6-(3-하이드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀]을 포함한다. 수많은 이들 억제제, 예컨대, 예를 들어, BEZ-235, PX-866, D 106669, CAL 101, GDC0941, SF1126, SF2523은 또한 PI3K/mTOR 억제제로서 당해 분야에서 확인되었고, 추가의 예, 예컨대 PI-103 [3-[4-(4-모폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일]페놀 하이드로클로라이드]가 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 추가의 잘 알려진 PI3K 억제제는 LY294002 [2-(4-모폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온] 및 보르트만닌을 포함한다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 mTOR 억제제는 템시롤리무스, 데포로리무스, 시롤리무스, 에버롤리무스, 조타롤리무스, 및 바이오리무스 A9를 포함한다. 이러한 억제제의 대표적인 하위세트는 템시롤리무스, 데포로리무스, 조타롤리무스, 및 바이오리무스 A9를 포함한다.

[0254] HDAC 억제제는 비제한적으로, (i) 하이드록삼산, 예컨대 트리코스타틴 A, 보리노스타트 (수베로일아닐라이드 하이드록삼산 (SAHA)), 파노비노스타트 (LBH589) 및 벨리노스타트 (PXD101) (Ⅱ) 환형 펩타이드, 예컨대 트라폭신 B, 및 뎁시펩타이드, 예컨대 로미뎁신 (NSC 630176), (Ⅲ) 벤즈아미드, 예컨대 MS-275 (3-피리딜메틸-N-{4-[(2-아미노페닐)-카바모일]-벤질}-카바메이트), CI994 (4-아세틸아미노-N-(2아미노페닐)-벤즈아미드) 및 MGCD0103 (N-(2-아미노페닐)-4-((4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드), (iv) 친전자성 케톤, (v) 지방족 산 화합물, 예컨대 페닐부티레이트 및 발프로산을 포함한다. 일 구현예에서, PI3K 억제제는 이델랄리십 (CAL-101)이다.

[0255] Hsp90 억제제는 비제한적으로, 벤조퀴논 안사마이신, 예컨대 젤다나마이신, 17 DMAG (17-디메틸아미노-에틸아미노-17-데메톡시젤다나마이신), 타네스피마이신 (17 AAG, 17-알릴아미노-17 데메톡시젤다나마이신), EC5, 레타스피마이신 (IPI-504, 18,21 디데하이드로-17-데메톡시-18,21-디데옥소-18,21-디하이드록시-17-(2 프로페닐아미노)-젤다나마이신), 및 허비마이신; 피라졸, 예컨대 CCT 018159 (4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일]-6-에틸-1,3-벤젠디올); 매크롤라이드, 예컨대 다디코콜뿐만 아니라 BIIB021 (CNF2024), SNX-5422, STA-9090, 및 AUY922을 포함한다.

[0256] CDK 억제제는 비제한적으로, AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, 플라보피리돌, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, 셀리시클립 (CYC202, R-로스코비틴), ZK-304709 AT7519M, P276-00, SCH 727965, AG-024322, LEE011, LY2835219, P1446A-05, BAY 1000394, SNS-032 등을 포함한다.

[0257] CHK 억제제는 비제한적으로, 5-(3-플루오로페닐)-3-우레이도티오펜-N-[(S)-피페리딘-3-일]-2-카복사미드 (AZD7762), 7-니트로-1H-인돌-2-카복실산 {4-[1-(구아니디노하이드라존)-에틸]-페닐}-아미드 (PV1019), 5-[(8-클로로-3-이소퀴놀리닐)아미노]-3-[(1R)-2-(디메틸아미노)-1-메틸에톡시]-2-피라진카보니트릴 (SAR-020106), PF-00477736, CCT241533, 6-브로모-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3R)-3-피페리디닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 (SCH900776), 7-하이드록시스타우로스포린 (UCN-01), 4-[((3S)-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온 (CHIR 124), 7-아미노닥티노마이신 (7-AAD), 이소그라눌라티미드, 디브로모히메니알디신, N-[5-브로모-4-메틸-2-[(2S)-2-모폴리닐메톡시]-페닐]-N'-(5-메틸-2-피라지니우레아) (LY2603618), 설포라판 (4-메틸설피닐부틸 이소티오시아네이트), 9,10,11,12-테트라하이드로-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]피롤로[3,4-*i*][1,6]벤조디아조신-1,3(2H)-디온 (SB-218078), TAT-S216A (합성 펩타이드; 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함된 US9415118을 참조함), CBP501 (본 명세서에 그 전문이 참조로 포함된 US20100112089A1을 참조함) 등을 포함한다.

[0258] PARP 억제제는 비제한적으로, 4-(3-(1-(사이클로프로판카보닐)피페라진-4-카보닐)-4-플루오로벤질)프탈라진-1(2H)-온 (올라파립, AZD2281, Ku-0059436), 2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-4-카복사미드 (벨리파립, ABT-888), (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 (탈라조파립, BMN 673), 4-아이오도-3-니트로벤즈아미드 (이니파립, BSI-201), 8-플루오로-5-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)-3,4-디하이드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1(6H)-온 인산 (루카파립, AG-014699, PF-01367338), 2-[4-[(디메틸아미노)메틸]페닐]-5,6-디하이드로이미다조[4,5,1-*jk*][1,4]벤조디아제핀-7(4H)-온 (AG14361), 3-아미노벤즈아미드 (INO-1001), 2-(2-플루오로-4-((S)-피롤리딘-2-일)페닐)-3H-벤조[d]이미다졸-4-카복사미드 (A-966492), N-(5,6-디하이드로-6-옥소-2-펜안트리디닐)-2-아세트아미드 하이드로클로라이드 (PJ34, PJ34 HCl), MK-4827, 3,4-디하이드로-4-옥소-3,4-디하이드로-4-옥소-N-[(1S)-1-페닐에틸]-2-퀴나졸린프로판아미드 (ME0328), 5-(2-옥소-2-페닐에톡시)-1(2H)-이소퀴놀리논 (UPF-1069), 4-[[4-플루오로-3-[(4-메톡시-1-피페리디닐)카보닐]페닐]메틸]-1(2H)-프탈라지논 (AZD 2461) 등을 포함한다. 일 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립이다.

[0259] 기타 제제는 알트레타민, 삼산화 비소, 갈륨 니트레이트, 하이드록시우레아, 레바미솔, 미토탄, 옥트레오타이드, 프로카바진, 수라민, 탈리도마이드, 광역학적 화합물, 예컨대 메톡스살렌 및 나트륨 포르피머, 및 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밉을 포함한다.

[0260] 생물학적 요법 제제는 인터페론, 예컨대 인터페론-α2a 및 인터페론-α2b, 및 인터류킨, 예컨대 알데스류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 및 오프렐베킨을 포함한다.

[0261] 암 세포에 대해 작용하는 것으로 의도되는 항암제 이외에, 세포보호성 제제, 예컨대 아미포스틴, 덱스라존산, 및 메스나, 포스포네이트, 예컨대 팔미드로네이트 및 졸레드론산, 및 자극 인자, 예컨대 에포에틴, 다르베오페틴, 필그라스팀, PEG-필그라스팀, 및 사르그라모스팀을 포함하는 방호제 또는 아주반트 제제의 사용을 포함하는 병행 요법이 구상된다.

[0262] ***항-항혈관형성제***

[0263] 혈관신생은 신규한 혈관의 형성을 지칭한다. 암 세포 및 종양은 신규한 혈관의 성장 및 형성을 신호화하는 화학물질을 방출한다. 혈관신생은 암 및 종양 세포의 세포 증식에서 중요한 역할을 하며, 이는 신규한 혈관의 형성은 필요한 영양을 성장하는 세포에의 전달을 가능하게 하기 때문이다. 혈관신생 억제제는 이들이 주위 조직으로부터 고형 종양까지의 신규한 혈관의 형성을 차단하여 암의 성장을 방지할 수 있기 때문에 중요한 그룹의 화학물질이다.

[0264] 혈관신생 억제제는 내피-특이적 수용체 티로신 키나제 (Tie-2) 억제제, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 인슐린 성장 인자-2 수용체 (IGFR-2) 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제-2 (MMP-2) 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제-9 (MMP-9) 억제제, 혈소판-유래된 성장 인자 수용체 (PDGFR) 억제제, 트롬보스폰딘 유사체 혈관내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 (VEGFR) 억제제 등을 포함한다.

[0265] 또한, 혈관신생 억제제는 비제한적으로, 2-메톡시에스트라디올, AG3340, 프리노마스타트, 바티마스타트, BAY 12-9566, 카복시아미도트리아졸, CC-1088, 텍스트로메토르판 아세트산, 디메틸잔테논 아세트산, EMD 121974, 엔도스타틴, IM-862, 마리마스타트, 매트릭스 메탈로프로테이나제, 페니실라민, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, 스쿠알라민, 스쿠알라민 락테이트, 3-[2,4-디메틸파이롤-5-일-메틸리덴일]-2-인돌리논 (SU5416), (±)-탈리도마이드, S-탈리도마이드, R-탈리도마이드, O-(클로로아세틸카바모일)푸마길롤 (TNP-470), 콤브레타스타틴, 파클리탁셀, 타목시펜, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, SU6668, 2-ME, 인터페론-알파, 항-VEGF 항체, Medi-522 (비탁신 II), CAI (칼슘 유입의 억제제), 셀레콕십, 인터류킨-12, IM862, 아밀로라이드, 안지오스타틴® 단백질, 안지오스타틴 K1-3, 안지오스타틴 K1-5, 카프토프릴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴 HCl, His-Tag® 엔도스타틴™ 단백질, 푸마길린, 허비마이신 A, 4-하이드록시페닐레틴아미드, 감마-인터페론, 주글론, 라미닌, 라미닌 헥사펩타이드, 라미닌 펜타펩타이드, 라벤더스틴 A, 메드록시프로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 미노사이클린, 미노사이클린 HCl, 태반 리보뉴클레아제 억제제, 수라민, 나트륨염 수라민, 인간 혈소판 트롬보스폰딘, 메탈로프로테이나제 1의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 1의 호중성 과립구 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 2의 류마티스성 활액 섬유아세포 조직 억제제 등을 포함할 수 있다.

[0266] ***방사선요법***

[0267] 방사선요법은 외부 빔 방사선요법 또는 내부 빔 방사선요법으로서 주어진 고-에너지 x-선을 사용하여 암 세포의 추가의 증식을 방지하거나 또는 감소시키거나 또는 암 세포에서의 세포자멸사를 야기한다. 방사선요법이 암 세포 뿐만 아니라 건강한 세포 모두에 영향을 줄 수 있지만, 건강한 세포는 방사선의 효과에 더 저항적이거나 또는 더 잘 회복될 수 있다.

[0268] 일 구현예에서, 방사선요법은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물의 치료적 유효량의 투여와 조합되어 투여되는 경우에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 방사선요법은 피험체가 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물의 치료적 유효량을 포함하는 치료 요법을 개시하거나 종료되기 이전, 그 동안 또는 그 이후에 투여될 수 있다.

[0269] *병행 요법*

[0270] 일 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에서의 세포 증식과 관련된 병태를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 본 발명은 암 또는 종양을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물과, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 병행-투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 면역치료적, 항암제, 및 혈관신생 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0271] 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 약 5 mg/일 내지 약 500 mg/일의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 약 1 mg/일 내지 약 500 mg/일로 투여된다.

[0272] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및/또는 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 약 1 mg/m^2 내지 약 3 g/m^2, 약 5 mg/m^2 내지 약 1 g/m^2, 또는 약 10 mg/m^2 내지 약 500 mg/m^2의 용량으로 투여된다.

[0273] 투여된 용량은 환자의 체표면적 (BSA)이 환자의 신장 및 체중을 사용하여 다양한 이용가능한 식을 사용하여 m^2의 단위로 계산될 수 있는 mg/m^2/일의 단위로 표현될 수 있다. 투여된 용량은 대안적으로 환자의 BSA로 고려하지

않은 mg/일의 단위로 표현될 수 있다. 하나의 단위를 다른 주어진 환자의 신장 및 체중으로 전환시키는 것은 간단한 것이다.

[0274] 용어 "병행-투여" 또는 "병행 투여"는 (a) 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 (b) 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 공동 작용하는 방식으로의 투여를 지칭한다. 예를 들어, 병행-투여는 동시 투여, 순차 투여, 중복 투여, 간헐 투여, 연속 투여또는, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 단일 투여 형태로 제형화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA), 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 별개의 투여 형태로 제공된다.

[0275] 일 구현예에서, 병행-투여는 하나 이상의 치료 주기 동안 수행된다. "치료 주기"는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 및 적어도 하나의 치료적 활성제를 병행-투여하기 위한 예정된 기간을 의미한다. 전형적으로, 환자는 본 조합물 요법의 효과를 평가하기 위해 각 치료 주기의 종료시 조사된다. 일 구현예에서, 병행-투여는 1 내지 48회의 치료 주기 동안 수행된다. 또 다른 구현예에서, 병행-투여는 1 내지 36회의 치료 주기 동안 수행된다. 또 다른 구현예에서, 병행-투여는 1 내지 24회의 치료 주기 동안 수행된다.

[0276] 일 구현예에서, 각각의 치료 주기는 약 3일 이상을 가진다. 또 다른 구현예에서, 각각의 치료 주기는 약 3일 내지 약 60일을 가진다. 또 다른 구현예에서, 각각의 치료 주기는 약 5일 내지 약 50일을 가진다. 또 다른 구현예에서, 각각의 치료 주기는 약 7일 내지 약 28일을 가진다. 또 다른 구현예에서, 각각의 치료 주기는 28일을 가진다. 일 구현예에서, 치료 주기는 약 29일을 가진다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 약 30일을 가진다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 약 한 달의 치료 주기를 가진다. 다른 구현예에서, 치료 주기는 약 4일 내지 약 6주를 가진다.

[0277] 환자의 상태 및 의도된 치료 효과에 따라, 각각의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 적어도 하나의 치료적 활성제의 투여 빈도는 1일 1회 내지 1일 6회로 가변될 수 있다. 즉, 투여 빈도는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 또는 1일 6회일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 빈도는 매주 1 내지 6회 또는 매월 1회 내지 4회일 수 있다. 일 구현예에서, 투여 빈도는 1주 1회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회, 또는 매월 1회일 수 있다.

[0278] 치료 주기에서 1일 이상의 공백일이 있을 수 있다. "공백일"은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 또는 적어도 하나의 치료적 활성제가 투여되지 않는 날을 의미한다. 환언하면, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제가 공백일에 투여되지 않는다. 임의의 치료 주기는 적어도 1일의 비-공백일을 가져야 한다. "비-공백일"은 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제 중 적어도 하나가 투여되는 날을 의미한다.

[0279] "동시 투여"는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 적어도 하나의 치료적 활성제가 동일한 날에 투여되는 것을 의미한다. 동시 투여의 경우, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제는 동시에 또는 한번에 투여될 수 있다.

[0280] 동시 투여의 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물이 1일 1 내지 4회, 매주 1 내지 4회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회, 또는 매월 1 내지 4회로 투여되고; 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 1일 1 내지 4회, 매주 1 내지 4회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회 또는 매월 1

내지 4회로 투여된다. 동시 투여의 또 다른 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 1주 1회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회, 또는 매월 1회로 투여되고; 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 1일 1 내지 4회, 매주 1 내지 4회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회 또는 매월 1 내지 4회로 투여된다.

[0281] "순차 투여"는 공백일 없이 2일 이상의 연속 병행-투여 기간 동안, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제 중 단지 하나만이 주어진 임의의 일자에 투여되는 것을 의미한다.

[0282] 순차 투여의 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 1일 1 내지 4회, 매주 1 내지 4회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회 또는 매월 1 내지 4회로 투여되고; 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 1일 1 내지 4회, 매주 1 내지 4회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회 또는 매월 1 내지 4회로 투여된다. 순차 투여의 또 다른 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 1주 1회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회, 또는 1월 1회로 투여되고; 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 1일 1 내지 4회, 매주 1 내지 4회, 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회 또는 매월 1 내지 4회로 투여된다.

[0283] "중복 투여"는 적어도 하루의 동시 투여, 및 적어도 하루의 공백일 없는 연속 병행-투여의 2일 이상의 기간 동안 유일하게 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제를 주어진 임의의 날에 투여되는 경우가 존재하는 것을 의미한다.

[0284] "간헐 투여"는 적어도 하루의 공백일을 갖는 일정 기간의 병행-투여를 의미한다. "연속 투여"는 공백일 없는 일정 기간의 병행-투여를 의미한다. 연속 투여는 상기 기재된 바와 같이 동시적, 순차적, 또는 중복적일 수 있다.

[0285] 본 방법에서, 병행-투여는 경구 투여, 비경구 투여, 또는 이들의 조합을 포함한다. 비경구 투여의 예는 비제한적으로 정맥내 (IV) 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 골내 투여, 척추강내 투여, 또는 이들의 조합을 포함한다. 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제는 독립적으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제는 비경구로 투여된다. 비경구 투여는 주사 또는 주입을 통해 수행될 수 있다.

[0286] 본 방법의 일 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제와 함께 병행 요법에서 사용하기 위해 제공된다. 일 구현예에서, 병행 요법은 화합물 A 및 면역치료제, 항암제, 또는 항-항혈관형성제에 대한 병행-투여를 수반한다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 병행 요법은 화합물 A 및 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 및 이필리무맙으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제를 제공한다.

[0287] 일 구현예에서, 화합물 A 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 경구로, 피하로, 또는 정맥내로 투여된다.

[0288] ***약제학적 제형***

[0289] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 조합되는 활성 성분으로서, 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 조합물을 제공한다. 부형제는 다양한 목적을 위해 제형에 첨가된다.

[0290] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제는 단일 약제학적 조성물 및/또는 조합물로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제는 약제학적으로

허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 별개의 약제학적 조성물 및/또는 조합물로 제형화된다.

[0291] 일 구현예에서, 단일 약제학적 조성물 및/또는 복합 조성물에서의 적어도 하나의 치료적 활성제는 면역치료제, 항암제, 및/또는 항-혈관신생제이다.

[0292] 일 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 단클론성 항체, 면역 효과기 세포, 입양 세포 전달, 면역독소, 백신, 및/또는 사이토카인이다. 하나의 특정 구현예에서, 면역치료제는 사이토카인이다. 일 구현예에서, 면역치료제로서 사이토카인은 TNF-α 및/또는 IFN-γ로부터 선택된다.

[0293] 일부 구현예에서, 조성물에서의 면역치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 방해하여 이로써 T 세포를 암 세포로 끌어들이는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, 조성물에서의 면역치료제는 항-PD-1 항체, PD-1 길항제, 항-PD-L1 항체, PD-1의 발현을 표적화하는 siRNA, PD-L1의 발현을 표적화하는 siRNA, 또는 PD-1 또는 PD-L1의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 또는 가용성 형태이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 단클론성 항체 및/또는 인간화된 항체이다. 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA4, CD152로도 공지됨)는 T-세포 상에서 배타적으로 발현되는 면역글로불린 상과의 구성원이다. CTLA4는 T-세포 활성화를 억제하는 역할을 하고, 헬퍼 T-세포 활성을 억제하고, 조절 T-세포 면역억제성 활성을 향상시키는 것을 보고되어 있다. 일부 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 CTLA4를 방해하는 항체이다. 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 TLA-4 길항제, 항-CLTA-4 항체, CTLA-4의 발현을 표적화하는 siRNA, CTLA-4의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 또는 가용성 형태이다. 다른 면역글로불린 상과 구성원은 비제한적으로, CD28, ICOS 및 BTLA를 포함한다.

[0294] 일부 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 항-PD-1 항체, 니볼루맙 (BMS-936558, ONO-4538), 람브롤리주맙 (MK-3475), 피딜리주맙 (CT-011), 알렘투주맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 세툭시맙, 젬투주맙 오조가미신, 이브리투모맙 티욱세탄, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 릴루맙, 트레빌리주맙, AB134090, 11159-H03H, 11159-H08H, PA5-29572, PA5-23967, PA5-26465, MA1-12205, MA1-35914, AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, MIH1, 항-B7-H4, 항-B7-H1, 항-LAG3, BTLA, 항-Tim3, 항-B7-DC, 항-CD160, MR 길항제 항체, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-CD27, CD40 효능제 항체, 클론 UC10-4F10-11, 클론 RPM1-14, 클론 9D9, 클론 10F.9G2 등, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0295] 일부 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 항-PD-1 항체이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다. 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 항-CTLA-4 항체이다. 일 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 이필리무맙이다.

[0296] 일부 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 CTLA4를 방해하는 항체이다. 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 CTLA-4 길항제, 항-CLTA-4 항체, CTLA-4의 발현을 표적화하는 siRNA, 또는 CTLA-4의 펩타이드, 절편, 우세한 음성 형태, 및/또는 가용성 형태이다. 다른 면역글로불린 상과 구성원은 비제한적으로, CD28, ICOS 및 BTLA를 포함한다.

[0297] 일부 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 피딜리주맙 (CT-011), 알렘투주맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 세툭시맙, 젬투주맙 오조가미신, 이브리투모맙 티욱세탄, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 릴루맙, 트레빌리주맙, AB134090, 11159-H03H, 11159-H08H, PA5-29572, PA5-23967, PA5-26465, MA1-12205, MA1-35914, AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, MIH1, 항-B7-H4, 항-B7-H1, 항-LAG3, BTLA, 항-Tim3, 항-B7-DC, 항-CD160, MR 길항제 항체, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-CD27, CD40 효능제 항체, 클론 UC10-4F10-11, 클론 RPM1-14, 클론 9D9, 클론 10F.9G2 등, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0298] 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 항-CTLA-4 항체이다. 일 구현예에서, 본 조성물에서의 면역치료제는 이필리무맙이다.

[0299] 본 출원의 조성물에서의 항암제는 예를 들어, 알킬화제, 항-대사물, 식물성 알칼로이드 및 테르페노이드 (예를 들어, 탁산), 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 키나제 억제제, 호르몬 요법, 분자 표적화된 제제 등을 포함하는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 부류로부터 선택된 제제를 포함할 수 있다. 일반적으로 그와 같은 항암제는 알킬화제, 항-대사물, 빈카 알카로이드, 탁산, 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 면역억제성 매크롤라이드, Akt 억제제, HDAC 억제제 Hsp90 억제제, mTOR 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PI3K 억제제, CDK (사이클린-의존적 키나제) 억제제, CHK (체크포인트 키나제) 억제제, PARP (폴리 (DP-리보오스)폴리머라제) 억제제 등이다.

[0300] 본 조성물에서의 알킬화제는 (a) 알킬화-유사 백금계 화학치료제, 예컨대 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 및 (SP-4-3)-(시스)-암민디클로로-[2-메틸피리딘] 백금(Ⅱ); (b) 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판; (c) 에틸렌이민 및 메틸멜라민 유도체, 예컨대 알트레타민 및 티오테파; (d) 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 사이클로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 트로포스아미드, 프레드니무스틴, 멜팔란, 및 우라무스틴; (e) 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 로무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴 및 스트렙토조신; (f) 트리아젠 및 이미다조테트라진, 예컨대 다카바진, 프로카바진, 테모졸라마이드, 및 테모졸로마이드를 포함할 수 있다.

[0301] 본 조성물에서의 항-대사물은 (a) 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 클라드리빈, 클로로데옥시아데노신, 클로파라빈, 메르캅토퓨린, 펜토스타틴, 및 티오구아닌; (b) 피리미딘 유사체, 예컨대 플루오로우라실, 젬시타빈, 카페시타빈, 사이타라빈, 아자시티딘, 데다트렉세이트, 플록수리딘, 및 트록사시타빈; (c) 항엽산제, 예컨대 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 및 트리메트렉세이트를 포함할 수 있다. 항-대사물은 또한 타이미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 플루오로우라실, 랄티트렉세드, 카페시타빈, 플록수리딘 및 페메트렉세드; 및 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제, 예컨대 클라리빈, 클로파라빈 및 플루다라빈을 포함한다.

[0302] 본 조성물에서의 식물성 알칼로이드 및 테르페노이드 유래된 제제는 유사분열 억제제, 예컨대 빈카 알카로이드 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈; 및 미세소관 폴리머 안정화제, 예컨대 비제한적으로 파클리탁셀, 도세탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀, 및 테세탁셀을 포함하는 탁산을 포함할 수 있다.

[0303] 본 조성물에서의 토포이소머라제 억제제는 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 루비테칸, 및 벨로테칸; 및 토포이소머라제 Ⅱ억제제, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 및 암사크린을 포함할 수 있다.

[0304] 본 조성물에서의 항종양 항생제는 (a) 안트라사이클린, 예컨대 다우노루비신 (리포좀 다우노루비신을 포함함), 독소루비신 (리포좀 독소루비신을 포함함), 에피루비신, 이다루비신, 및 발루비신; (b) 스트렙토마이세스-관련된 제제, 예컨대 블레오마이신, 악티노마이신, 미트라마이신, 미토마이신, 포르피로마이신; 및 (c) 안트라센디온, 예컨대 미톡산트론 및 픽산트론을 포함할 수 있다. 안트라사이클린은 3개의 작용 메커니즘을 가진다: DNA/RNA 가닥의 염기쌍 사이에의 개재(intercalating); 토포이소머라제 Ⅱ 효소의 억제; 및 DNA 및 세포막을 손상시키는 철-매개 자유 산소 라디칼의 생성. 안트라사이클린은 일반적으로 토포이소머라제 Ⅱ 억제제로서 특성화된다.

[0305] 본 조성물에서의 호르몬 요법은 (a) 안드로겐, 예컨대 플루옥시메스테론 및 테스토락톤; (b) 안티안드로겐, 예컨대 바이칼루타마이드, 사이프로테론, 플루타미드, 및 닐루타마이드; (c) 방향화효소 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 및 레트로졸; (d) 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손 및 프레드니손; (e) 에스트로겐, 예컨대 디에틸스틸베스트롤; (f) 항에스트로겐, 예컨대 풀베스트란트, 랄록시펜, 타목시펜, 및 토레미핀; (g) LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대 부세렐린, 고세렐린, 류프롤라이드, 및 트립토렐린; (h) 프로게스틴, 예컨대 메드록시프로게스테론 아세테이트 및 메게스트롤 아세테이트; 및 (i) 갑상선 호르몬, 예컨대 레보티록신 및 리오티로닌을 포함할 수 있다.

[0306] 본 조성물에서의 분자 표적화된 제제는 (a) 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 예컨대 에를로티닙, 게피티닙, 및 네라티닙을 포함하는 EGFR의 억제제; 반데타닙, 세막시닙, 및 세디라닙을 포함하는 VEGFR의 억제제; 및 PDGFR의 억제제; 추가로, EGFR 및 HER2 모두를 억제하는, 다중 수용체 부위에서 작용하는 RTK 억제제, 예컨대 라파티닙뿐만 아니라 비제한적으로 악시티닙, 수니티닙, 소라페닙 및 토세라닙을 포함하는, 각각의 C-kit, PDGFR 및 VEGFR에서 작용하는 억제제가 포함되고; 또한 BCR-ABL, C-kit 및 PDGFR의 억제제, 예컨대 이마티닙이 포함됨; (b) FKBP 결합제, 예컨대 바필로마이신, 라파마이신 (시롤리무스) 및 에버롤리무스를 포함하는 면역억제성 매크롤라이드 항생제; (c) 유전자 요법 제제, 안티센스 요법 제제, 및 유전자 발현 모듈레이터, 예컨대 레티노이드 및 렉시노이드, 예를 들어 아다팔렌, 벡사로텐, 트랜스-레틴산, 9 시스 레틴산, 및 N (4 하이드록시페닐)레틴아미드; (d) 단클론성 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 이브리투모맙 티욱세탄, 리툭시맙, 및 트라스투주맙을 포함하는 표현형-유도된 요법 제제; (e) 면역독소, 예컨대 젬투주맙 오조가미신; (f) 방사선면역접합체, 예컨대 131I-토시투모맙; 및 (g) 암 백신을 포함할 수 있다.

[0307] 본 조성물에서의 Akt 억제제는 비제한적으로, 1L6 하이드록시메틸-키로-이노시톨-2-(R)-2-O-메틸-3-O-옥타데실-sn-글리세로카보네이트, SH-5 (Calbiochem 카탈로그 번호. 124008), SH-6 (Calbiochem 카탈로그 번호. 카탈로그 번호. 124009), Calbiochem 카탈로그 번호. 124011, 트리시리빈 (NSC 154020, Calbiochem 카탈로그 번호. 124012), 10-(4'-(N-디에틸아미노)부틸)-2-클로로펜옥사진, Cu(Ⅱ)Cl2(3-포르밀크로몬 티오세미카바존), 1,3-디

하이드로-1-(1-((4-(6-페닐-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-7-일)페닐)메틸)-4-피페리디닐)-2H-벤즈이미다졸-2-온, GSK690693 (4-(2-(4-아미노-1,2,5-옥사디아졸-3-일)-1-에틸-7-{[(3S)-3-피페리디닐메틸]옥시}-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)-2-메틸-3-부틴-2-올), SR13668 ((2,10-디카브에톡시-6-메톡시-5,7-디하이드로-인돌로[2,3-b] 카바졸), GSK2141795, 페리포신, GSK21110183, XL418, XL147, PF-04691502, BEZ-235 [2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디하이드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴], PX-866 ((아세트산 (1S,4E,10R,11R,13S,14R)-[4-디알릴아미노메틸렌-6-하이드록시-1-메톡시메틸-10,13-디메틸-3,7,17-트리옥소-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16, 17-도데카하이드로-2-옥사-사이클로펜타[a]펜안트렌-11-일 에스테르)), D 106669, CAL-101, GDC0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘), SF1126, SF1188, SF2523, TG100-115 [3-[2,4-디아미노-6-(3-하이드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀]을 포함한다. 수많은 이들 억제제, 예컨대, 예를 들어, BEZ-235, PX-866, D 106669, CAL 101, GDC0941, SF1126, SF2523은 또한 PI3K/mTOR 억제제로서 당해 분야에서 확인되었고, 추가의 예, 예컨대 PI-103 [3-[4-(4-모폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일]페놀 하이드로클로라이드]가 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 추가의 공지된 PI3K 억제제는 LY294002 [2-(4-모폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온] 및 보르트만닌을 포함한다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 mTOR 억제제는 템시롤리무스, 데포로리무스, 시롤리무스, 에버롤리무스, 조타롤리무스, 및 바이오리무스 A9를 포함한다. 이러한 억제제의 대표적인 하위세트는 템시롤리무스, 데포로리무스, 조타롤리무스, 및 바이오리무스 A9를 포함한다.

[0308] 본 조성물에서의 HDAC 억제제는 비제한적으로, (i) 하이드록삼산, 예컨대 트리코스타틴 A, 보리노스타트 (수베로일아닐라이드 하이드록삼산 (SAHA)), 파노비노스타트 (LBH589) 및 벨리노스타트 (PXD101) (Ⅱ) 환형 펩타이드, 예컨대 트라폭신 B, 및 뎁시펩타이드, 예컨대 로미뎁신 (NSC 630176), (Ⅲ) 벤즈아미드, 예컨대 MS-275 (3-피리딜메틸-N-{4-[(2-아미노페닐)-카바모일]-벤질}-카바메이트), CI994 (4-아세틸아미노-N-(2아미노페닐)-벤즈아미드) 및 MGCD0103 (N-(2-아미노페닐)-4-((4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드), (iv) 친전자성 케톤, (v) 지방족 산 화합물, 예컨대 페닐부티레이트 및 발프로산을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 조성물에서의 PI3K 억제제는 이델랄리십 (CAL-101)이다.

[0309] 본 조성물에서의 Hsp90 억제제는 비제한적으로, 벤조퀴논 안사마이신, 예컨대 겔다나마이신, 17 DMAG (17-디메틸아미노-에틸아미노-17-데메톡시겔다나마이신), 타네스피마이신 (17 AAG, 17-알릴아미노-17 데메톡시겔다나마이신), EC5, 레타스피마이신 (IPI-504, 18,21 디데하이드로-17-데메톡시-18,21-디데옥소-18,21-디하이드록시-17-(2 프로페닐아미노)-겔다나마이신), 및 허비마이신; 피라졸, 예컨대 CCT 018159 (4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일]-6-에틸-1,3-벤젠디올); 매크롤라이드, 예컨대 라디코콜뿐만 아니라 BIIB021 (CNF2024), SNX-5422, STA-9090, 및 AUY922를 포함할 수 있다.

[0310] 본 조성물에서의 CDK 억제제는 비제한적으로, AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, 플라보피리돌, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, 셀리시클립 (CYC202, R-로스코비틴), ZK-304709 AT7519M, P276-00, SCH 727965, AG-024322, LEE011, LY2835219, P1446A-05, BAY 1000394, SNS-032 등을 포함할 수 있다.

[0311] 본 조성물에서의 CHK 억제제는 비제한적으로, 5-(3-플루오로페닐)-3-우레이도티오펜-N-[(S)-피페리딘-3-일]-2-카복사미드 (AZD7762), 7-니트로-1H-인돌-2-카복실산 {4-[1-(구아니디노하이드라존)-에틸]-페닐}-아미드 (PV1019), 5-[(8-클로로-3-이소퀴놀리닐)아미노]-3-[(1R)-2-(디메틸아미노)-1-메틸에톡시]-2-피라진카보니트릴 (SAR-020106), PF-00477736, CCT241533, 6-브로모-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3R)-3-피페리디닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 (SCH900776), 7-하이드록시스타우로스포린 (UCN-01), 4-[((3S)-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온 (CHIR 124), 7-아미노닥티노마이신 (7-AAD), 이소그라누레이트이미드, 디브로모히메니알디신, N-[5-브로모-4-메틸-2-[(2S)-2-모폴리닐메톡시]-페닐]-N'-(5-메틸-2-피라지니우레아) (LY2603618), 설포라판 (4-메틸설피닐부틸 이소티오시아네이트), 9,10,11,12-테트라하이드로-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]피롤로[3,4-*i*][1,6]벤조디아조신-1,3(2H)-디온 (SB-218078), TAT-S216A (합성 펩타이드; YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL), CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr) 등을 포함할 수 있다.

[0312] 본 조성물에서의 PARP 억제제는 비제한적으로, 4-(3-(1-(사이클로프로판카보닐)피페라진-4-카보닐)-4-플루오로벤질)프탈라진-1(2H)-온 (올라파립, AZD2281, Ku-0059436), 2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-4-카복사미드 (벨리파립, ABT-888), (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 (탈라조파립, BMN 673), 4-아이오도-3-니트로벤즈아미드 (이니파립, BSI-201), 8-플루오로-5-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)-3,4-디하이드로-2H-아제피노[5,4,3-

cd]인돌-1(6H)-온 인산 (루카파립, AG-014699, PF-01367338), 2-[4-[(디메틸아미노)메틸]페닐]-5,6-디하이드로이미다조[4,5,1-*jk*][1,4]벤조디아제핀-7(4H)-온 (AG14361), 3-아미노벤즈아미드 (INO-1001), 2-(2-플루오로-4-((S)-피롤리딘-2-일)페닐)-3H-벤조[d]이미다졸-4-카복사미드 (A-966492), N-(5,6-디하이드로-6-옥소-2-펜안트리디닐)-2-아세트아미드 하이드로클로라이드 (PJ34, PJ34 HCl), MK-4827, 3,4-디하이드로-4-옥소-3,4-디하이드로-4-옥소-N-[(1S)-1-페닐에틸]-2-퀴나졸린프로판아미드 (ME0328), 5-(2-옥소-2-페닐에톡시)-1(2H)-이소퀴놀리논 (UPF-1069), 4-[[4-플루오로-3-[(4-메톡시-1-피페리디닐)카보닐]페닐]메틸]-1(2H)-프탈라진온 (AZD 2461) 등을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 조성물에서의 PARP 억제제는 올라파립이다.

[0313] 본 조성물에서의 기타 제제는 알트레타민, 삼산화 비소, 갈륨 니트레이트, 하이드록시우레아, 레바미솔, 미토탄, 옥트레오타이드, 프로카바진, 수라민, 탈리도마이드, 광역학적 화합물, 예컨대 메톡스살렌 및 나트륨 포르피머, 및 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밉을 포함할 수 있다.

[0314] 본 조성물에서의 생물학적 요법 제제는 인터페론, 예컨대 인터페론-α2a 및 인터페론-α2b, 및 인터류킨, 예컨대 알데스류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 및 오프렐베킨을 포함할 수 있다.

[0315] 암 세포에 대해 작용하는 것으로 의도된 항암제 이외에, 세포보호성 제제, 예컨대 아미포스틴, 덱스라존산, 및 메스나, 포스포네이트, 예컨대 팔미드로네이트 및 졸레드론산, 및 자극 인자, 예컨대 에포에틴, 다르베오페틴, 필그라스팀, PEG-필그라스팀, 및 사르그라모스팀을 포함하는 조성물에서의 방호제 또는 아주반트 제제의 사용을 포함하는 병행 요법이 구상된다.

[0316] 본 조성물에서의 혈관신생 억제제는 내피-특이적 수용체 티로신 키나제 (Tie-2) 억제제, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 인슐린 성장 인자-2 수용체 (IGFR-2) 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제-2 (MMP-2) 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제-9 (MMP-9) 억제제, 혈소판-유래된 성장 인자 수용체 (PDGFR) 억제제, 트롬보스폰딘 유사체 혈관 내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 (VEGFR) 억제제 등을 포함할 수 있다.

[0317] 본 조성물에서의 혈관신생 억제제는 비제한적으로, 2-메톡시에스트라디올, AG3340, 프리노마스타트, 바티마스타트, BAY 12-9566, 카복시아미도트리아졸, CC-1088, 덱스트로메토르판 아세트산, 디메틸잔테논 아세트산, EMD 121974, 엔도스타틴, IM-862, 마리마스타트, 매트릭스 메탈로프로테이나제, 페니실라민, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, 스쿠알라민, 스쿠알라민 락테이트, 3-[2,4-디메틸파이롤-5-일-메틸리덴일]-2-인돌리논 (SU5416), (±)-탈리도마이드, S-탈리도마이드, R-탈리도마이드, O-(클로로아세틸카바모일)푸마길롤 (TNP-470), 콤브레타스타틴, 파클리탁셀, 타목시펜, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, SU6668, 2-ME, 인터페론-알파, 항-VEGF 항체, Medi-522 (비탁신 II), CAI (칼슘 유입의 억제제), 셀레콕십, 인터류킨-12, IM862, 아밀로라이드, 안지오스타틴® 단백질, 안지오스타틴 K1-3, 안지오스타틴 K1-5, 카프토프릴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴, DL-알파-디플루오로메틸오르니틴 HCl, His-Tag® 엔도스타틴™ 단백질, 푸마길린, 허비마이신 A, 4-하이드록시페닐레틴아미드, 감마-인터페론, 주글론, 라미닌, 라미닌 헥사펩타이드, 라미닌 펜타펩타이드, 라벤더스틴 A, 메드록시프로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 미노사이클린, 미노사이클린 HCl, 태반 리보뉴클레아제 억제제, 수라민, 나트륨 염 수라민, 인간 혈소판 트롬보스폰딘, 메탈로프로테이나제 1의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 1의 호중성 과립구 조직 억제제, 메탈로프로테이나제 2의 류마티스성 활액 섬유아세포 조직 억제제 등을 포함할 수 있다.

[0318] 특정 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제는 단일 약제학적 조성물 및/또는 복합 조성물로 제형화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 5 mg 내지 약 500 mg의 양으로 본 명세서에 개시된 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 양은 약 20 mg 내지 약 400 mg이다. 또 다른 구현예에서, 양은 약 50 mg 내지 약 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 양은 약 100 mg 내지 약 200 mg이다.

[0319] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 PARP 억제제를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립이다.

[0320] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 올라파립을 포함할 수 있고, 본 조성물에서의 올라파립의 양은 약 10 mg 내지 약 800 mg이다. 또 다른 구현예에서, 올라파립의 양은 약 20 mg 내지 약 600 mg이다. 또 다른 구현예에서, 올라파립의 양은 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 구현예에서, 올라파립의 양은 약 300 mg 내지 약 400 mg이다.

[0321] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또

는 전구약물, 및 PI3K 억제제를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PI3K 억제제는 이델랄리십이다.

[0322] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 이델랄리십을 포함할 수 있고, 본 조성물에서 이델랄리십의 양은 약 10 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 구현예에서, 이델랄리십의 양은 약 40 mg 내지 약 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 이델랄리십의 양은 약 75 mg 내지 약 200 mg이다. 또 다른 구현예에서, 이델랄리십의 양은 약 100 mg 내지 약 175 mg이다.

[0323] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 하나 이상의 면역치료제 (사이토카인의 내인성 생성을 유도함)을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 TNF-α 및/또는 IFN-γ이다.

[0324] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 면역치료제 (TNF-α의 내인성 생성을 유도함)을 포함할 수 있고, 종양 미세환경에서의 유도된 TNF-α의 양 (예를 들어, ELISA에 의해 유도된 생리적 수준)은 약 0.01 ng/ml 내지 약 20 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, TNF-α의 양은 약 0.1 ng/ml 내지 약 10 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, TNF-α의 양은 약 0.2 ng/ml 내지 약 5 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, TNF-α의 양은 약 0.5 ng/ml 내지 약 2 ng/ml이다. TNF-α의 양은 임의의 적합한 방법, 예컨대 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정될 수 있다.

[0325] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 면역치료제 (IFN-γ의 내인성 생성을 유도함)을 포함할 수 있고, 종양 미세환경에서의 유도된 IFN-γ의 양 (예를 들어, ELISA에 의해 유도된 생리적 수준)은 약 0.01 ng/ml 내지 약 20 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, IFN-γ의 양은 약 0.1 ng/ml 내지 약 10 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, IFN-γ의 양은 약 0.2 ng/ml 내지 약 5 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, IFN-γ의 양은 약 0.5 ng/ml 내지 약 2 ng/ml이다. IFN-γ의 유도된 양은 임의의 적합한 방법, 예컨대 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정될 수 있다.

[0326] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 면역치료제 (상기 기재된 범위의 TNF-α, 및 IFN-γ의 내인성 분비를 유도함)를 포함할 수 있다.

[0327] 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 면역치료제 (상기 기재된 범위의 TNF-α, 및 IFN-γ의 내인성 분비를 유도함)를 포함할 수 있고, 상기 면역치료제는 PD-1 억제제이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 면역치료제 (상기 기재된 범위의 TNF-α, 및 IFN-γ의 내인성 분비를 유도함)를 포함할 수 있고, 상기 PD-1 억제제는 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다. 또 다른 구현예에서, 농도는 약 2.5 mg/mL 내지 약 25 mg/mL이다. 또 다른 구현예에서, 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 양은 약 25 mg 내지 약 1,000 mg이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 양은 약 50 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 양은 약 150 mg 내지 약 300 mg이다.

[0328] 약제학적 허용가능한 부형제는 조성물/제형에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 희석제는 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다. 희석제는 고체 약제학적 조성물 및/또는 조합물의 벌크를 증가시키고, 조성물 및/또는 조합물을 포함하는 약제학적 투여 형태가 환자 또는 보호자에게 취급을 용이하게 할 수 있다. 고체 조성물 및/또는 조합물에 대한 희석제는 예를 들어, 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들어, AVICEL), 초미립자 셀룰로오스, 락토오스, 전분, 사전절라틴화된 전분, 탈산칼슘, 황산칼슘, 당, 덱스트레이트, 덱스트린, 덱스트로오스, 이염기성 인산칼슘 이수화물, 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트 (예를 들어, EUDRAGIT(r)), 칼륨 염화물, 분말화된 셀룰로오스, 염화나트륨, 소르비톨, 및 탈크를 포함한다.

[0329] 투여 형태, 예컨대 정제로 압착시킨 고체 약제학적 조성물 및/또는 조합물은 이의 기능이 압축 이후 활성 성분 및 다른 부형제를 결합시키는 것을 보조하는 것을 포함하는 부형제를 포함할 수 있다. 고체 약제학적 조성물 및/또는 조합에 대한 결합제는 아카시아, 알긴산, 카보머 (예를 들어, 카보폴), 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 덱스트린, 에틸 셀룰로오스, 젤라틴, 구아르 검, 트라가칸쓰검, 수소화된 식물성 오일, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 (예를 들어, KLUCEL), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (예를 들어, METHOCEL), 액체 글루코스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 메틸셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트, 포비돈 (예를 들어, KOLLIDON, PLASDONE), 사전젤라틴화된 전분, 나트륨 알기네이트, 및

전분을 포함한다.

[0330] 환자의 위에서의 압착된 고체 약제학적 조성물 및/또는 조합물의 용해 속도는 조성물 및/또는 조합물에 대한 붕해제의 첨가에 의해 증가될 수 있다. 붕해제는 알긴산, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨 (예를 들어, AC-DI-SOL 및 PRIMELLOSE), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈 (예를 들어, KOLLIDON 및 POLYPLASDONE), 구아르 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리크릴린 칼륨, 분말화된 셀룰로오스, 사전젤라틴화된 전분, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글라이콜레이트 (예를 들어, EXPLOTAB), 감자 전분, 및 전분을 포함한다.

[0331] 활윤제는 비-압착된 고체 조성물 및/또는 조합물의 유동성을 개선하고, 투여의 정확도를 개선하기 위해 첨가될 수 있다. 활윤제로서 역할을 하는 부형제는 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 트리실리케이트, 분말화된 셀룰로오스, 전분, 탈크, 및 삼염기성 인산칼슘을 포함한다.

[0332] 투여 형태, 예컨대 정제가 분말화된 조성물 및/또는 조합물의 압착에 의해 제조되는 경우, 조성물 및/또는 조합물에 펀치(punch) 및 염료로부터의 압력이 가해진다. 일부 부형제 및 활성 성분은 펀치 및 염료의 표면에 부착되는 경향을 가지고, 이는 제품이 피팅(pitting) 및 다른 표면 불규칙성을 가지는 것을 야기할 수 있다. 윤활제는 조성물 및/또는 조합물에 첨가되어 접착력 및 염료로부터의 제품의 용이한 방출을 감소시킬 수 있다. 윤활제는 스테아르산마그네슘, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 피마자유, 수소화된 식물성 오일, 광유, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 탈크, 및 스테아르산아연을 포함한다.

[0333] 풍미제 및 풍미제 인핸서는 상기 투여 형태가 환자에게 더욱 풍미를 갖도록 한다. 본 발명의 조성물 및/또는 조합물에 포함될 수 있는 의약품에 대한 일반 풍미제 및 풍미제 인핸서는 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산, 에틸 말톨, 및 타르타르산을 포함한다.

[0334] 또한, 고체 및 액체 조성물 및/또는 조합물은 임의의 약제학적으로 허용가능한 착색제를 사용하여 염색되어 그것의 외관의 개선하고 및/또는 환자가 제품 및 단위 용량 수준의 확인될 수 있게 할 수 있다.

[0335] 액체 약제학적 조성물 및/또는 조합물은 본 발명의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 임의의 다른 고체 부형제를 사용하여 제조될 수 있고, 여기서 상기 성분은 액체 담체, 예컨대 물, 식물성 오일, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 또는 글리세린에 용해되거나 또는 현탁된다.

[0336] 액체 약제학적 조성물 및/또는 조합물은 액체 담체에 가용성이 아닌 조성물 및/또는 조합 활성 성분 또는 다른 부형제에 걸쳐 균일하게 분산되도록 유화제를 포함할 수 있다. 본 발명의 액체 조성물 및/또는 조합물에서 유용할 수 있는 유화제는 예를 들어, 젤라틴, 계란 노른자, 카세인, 콜레스테롤, 아카시아, 트라가칸쓰, 콘드러스, 펙틴, 메틸 셀룰로오스, 카보머, 세토스테아릴 알코올, 및 세틸 알코올을 포함한다.

[0337] 또한, 액체 약제학적 조성물 및/또는 조합물은 제품의 구강-촉감을 개선하고 및/또는 위장관의 내부를 코팅하기 위한 점도 향상제를 포함할 수 있다. 그와 같은 제제는 아카시아, 알긴산 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘 또는 나트륨, 세토스테아릴 알코올, 메틸 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴 구아르 검, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 말토덱스트린, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 전분 트라가칸쓰, 및 잔탄 검을 포함한다.

[0338] 감미제, 예컨대 아스파르탐, 락토오스, 소르비톨, 사카린, 나트륨 사카린, 수크로오스, 아스파르탐, 푸룩토오스, 만니톨, 및 전화당이 맛을 개선하기 위해 첨가될 수 있다.

[0339] 보존제 및 킬레이트제, 예컨대 알코올, 나트륨 벤조에이트, 부틸화된 하이드록실 톨루엔, 부틸화된 하이드록시 아니솔, 및 에틸렌디아민 테트라아세트산은 저장 안정성을 개선하기 위해 섭취를 위해 안전한 수준에서 첨가될 수 있다.

[0340] 또한, 액체 조성물 및/또는 조합물은 완충액, 예컨대 글루콘산, 락트산, 시트르산 또는 아세트산, 나트륨 글루코네이트, 나트륨 락테이트, 나트륨 시트레이트, 또는 아세트산나트륨을 포함할 수 있다. 부형제의 선택 및 사용되는 양은 기술분야에서의 표준 절차 및 표준 작업의 경험 및 고려사항에 기초하여 제형 과학자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0341] 본 발명의 고체 조성물 및/또는 조합물은 분말, 과립, 응집물 및 압착된 조성물 및/또는 조합물을 포함한다. 투여는 경구, 구강, 직장, 비경구 (피하, 근육내, 및 정맥내 포함), 흡입 및 안구 투여를 위해 적합한 투여를 포함한다. 임의의 주어진 경우에서의 대부분의 적합한 투여가 치료되는 병태의 특징 및 중증도에 좌우될 것이지만, 본 발명의 가장 바람직한 경로는 경구이다. 투여는 단위 투여 형태로 편리하게 제공되고, 약제학적 기술에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0342] 투여 형태는 고형 투여 형태, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 좌약, 샤세트, 트로키 및 로젠지뿐만 아니라 액체 시럽, 현탁액, 에어로졸 및 엘릭시르를 포함한다.

[0343] 본 발명의 투여 형태는 조성물 및/또는 조합물을 포함하는 캡슐, 바람직하게는 경질 또는 연질 쉘 내의 본 발명의 분말화된 또는 과립화된 고체 조성물 및/또는 조합물일 수 있다. 쉘은 젤라틴으로 제조될 수 있고, 선택적으로 가소제, 예컨대 글리세린 및 소르비톨, 및 불투명화제 또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0344] 정제화 또는 캡슐 충전을 위한 조성물 및/또는 조합물은 습식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 습식 과립화에서, 분말 형태로의 활성 성분 및 부형제의 일부 또는 모두는 블렌딩되고, 그 다음 액체, 전형적으로 분말이 과립으로 응집되게 하는 물의 존재 하에 추가로 혼합된다. 과립은 스크리닝되고 및/또는 밀링되고, 건조되고, 이후 원하는 입자 크기로 스크리닝되고 및/또는 밀링된다. 과립은 정제화되거나 또는 다른 부형제, 예컨대 활윤제 및/또는 윤활제가 정제화 이전에 첨가될 수 있다.

[0345] 정제화 조성물 및/또는 조합물은 종래와 같이 건조 블렌딩에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성물질 및 부형제의 블렌딩된 조성물 및/또는 조합물은 슬러그 또는 시트로 압착되고, 그 다음 압착된 과립으로 분쇄된다. 압착된 과립은 이후 정제로 압축될 수 있다.

[0346] 건조 과립화에 대한 대안으로서, 블렌딩된 조성물 및/또는 조합물은 직접적인 압축 기술을 사용하여 압착된 투여 형태로 압축될 수 있다. 직접적인 압축은 과립 없이 보다 균일한 정제를 생성한다. 특히 직접적인 압축 정제화에 매우 접합한 부형제는 미세결정성 셀룰로오스, 분무 건조된 락토오스, 인산제2칼슘 이수화물 및 콜로이드 실리카를 포함한다. 직접적인 압축 정제화에서의 이들 및 다른 부형제의 적절한 사용은 직접적인 압축 정제화의 특정 제형 극복과제에서의 경험과 기술을 가진 당해 기술의 숙련가에게 공지된 것이다.

[0347] 본 발명의 캡슐 충전은 정제화와 관련하여 기재된 상술한 임의의 블렌드 및 과립을 포함할 수 있으나; 이는 최종 정제화 단계를 거치지 않는다.

[0348] 활성 성분 및 부형제는 당해 분야에서 공지된 방법에 따른 조성물 및/또는 조합물 및 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0349] 일 구현예에서, 투여 형태는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 별개의 성분으로서 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 담체를 포함하는 키트로 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 투여 형태는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제, 및 별개의 성분으로서 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 담체를 포함하는 키트로서 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 투여 형태는 용해시키거나, 현탁시키거나, 또는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 담체와 혼합함으로써 사용하기 이전에 경구 용액 또는 주사 용액으로 의사 및 환자가 제형화할 수 있게 한다. 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 제공하는 투여 형태 키트는 사전-제형화된 제형 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물과 비교하여 개선된 안정성을 가진다.

[0350] 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 제형에서 사용된다. 본 발명의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 다른 형태의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A와 함께 단일 성분 또는 혼합물로서 약제학적 제형 또는 조성물 및/또는 조합물에서 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명

의 약제학적 제형 또는 조성물 및/또는 조합물은 제형 또는 조성물 및/또는 조합물에서 25-100% 또는 50-100 중량%의 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다.

[0351] *치료 용도*

[0352] 또한, 본 발명은 세포의 증식과 관련된 장애의 치료를 제공한다. 일 구현예에서, 세포 증식과 관련된 장애를 가진 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 p53 단백질을 선택적으로 활성화시키는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 암 및/또는 종양 세포를 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 암 및/또는 종양 세포를 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0353] 또 다른 구현예에서, 암 및/또는 종양 세포를 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물과 접촉시키는 방법은 세포 세포자멸사를 유도하거나 또는 장애의 진행을 감소시키거나 방지할 수 있다. 일 구현예에서, 암 및/또는 종양 세포를 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제와 접촉시키는 방법은 세포 세포자멸사를 유도하거나 또는 장애의 진행을 감소시키거나 방지할 수 있다.

[0354] 또 다른 구현예에서, 암 및/또는 종양 세포를 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물와 접촉시키는 방법은 암의 발병률 및/또는 종양 성장을 감소시킬 수 있다. 추가로, 암, 암 세포, 종양, 또는 종양 세포를 치료하기 위한 방법이 개시되어 있다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 비제한적인 예는 대장, 유방, 난소, 자궁경부, 폐, 간, 췌장, 림프절, 결장, 전립선, 뇌, 두경부, 피부, 신장, 뼈 (예를 들어, 유잉 육종) 및 혈액 및 심장 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 암종)의 암 또는 암 세포를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료될 수 있는 종양의 비제한적인 예는 대장, 유방, 난소, 자궁경부, 폐, 간, 췌장, 림프절, 결장, 전립선, 뇌, 두경부, 피부, 신장, 뼈 (예를 들어, 유잉 육종) 및 혈액 및 심장 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 암종)의 종양 및 종양 세포를 포함한다.

[0355] 일 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 PI3K 억제제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 제공한다. 본원에 개시된 다양한 방법의 일 구현예에서, 병행-투여는 화합물 A 및 PI3K 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 방법을 위한 병행-투여는 화합물 A 및 이델랄리십을 포함한다.

[0356] 일 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물과 PARP 억제제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 제공한다. 본원에 개시된 다양한 방법의 일 구현예에서, 병행-투여는 화합물 A 및 PARP 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 방법을 위한 병행-투여는 화합물 A 및 올라파립을 포함한다.

[0357] 일 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 사이토카인을 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 제공한다. 본원에 개시된 다양한 방법의 일 구현예에서, 병행-투여 단계는 화합물 A 및 사이토카인을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 방법에 대한 병행-투여는 화합물 A 및 TNF-α를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 방법에 대한 병행-투여는 화합물 A 및 IFN-γ을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적

유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제를 단일 약제학적 조성물 및/또는 복합 조성물로 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본 명세서에서 개시된 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 약 5 mg 내지 약 500 mg의 양으로 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 양은 약 20 mg 내지 약 400 mg이다. 또 다른 구현예에서, 양은 약 50 mg 내지 약 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 양은 약 100 mg 내지 약 200 mg이다.

[0358] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 PARP 억제제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립이다.

[0359] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 올라파립을 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있고, 여기서 본 조성물에서의 올라파립의 양은 약 10 mg 내지 약 800 mg이다. 또 다른 구현예에서, 올라파립의 양은 약 20 mg 내지 약 600 mg이다. 또 다른 구현예에서, 올라파립의 양은 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 구현예에서, 올라파립의 양은 약 300 mg 내지 약 400 mg이다.

[0360] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 PI3K 억제제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PI3K 억제제는 이델랄리십이다.

[0361] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 이델랄리십을 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있고, 여기서 본 조성물에서의 이델랄리십의 양은 약 10 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 구현예에서, 이델랄리십의 양은 약 40 mg 내지 약 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 이델랄리십의 양은 75 mg 내지 약 200 mg이다. 또 다른 구현예에서, 이델랄리십의 양은 약 100 mg 내지 약 175 mg이다.

[0362] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 하나 이상의 사이토카인의 내인성 분비를 조절하는 면역치료제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 TNF-α 및/또는 IFN-γ이다.

[0363] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 TNF-α의 내인성 분비를 조절하는 면역치료제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있고, 여기서 유도된 TNF-α의 양은 약 0.01 ng/ml 내지 약 20 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, 유도된 TNF-α의 양은 약 0.1 ng/ml 내지 약 10 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, 유도된 TNF-α의 양은 약 0.2 ng/ml 내지 약 5 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, 유도된 TNF-α의 양은 약 0.5 ng/ml 내지 약 2 ng/ml이다. TNF-α의 유도된 내인성 생성의 양은 임의의 적합한 방법, 예컨대 ELISA에 의해 정량화될 수 있다.

[0364] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 IFN-γ의 내인성 분비를 유도하는 면역치료제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있고, 여기서 유도된 IFN-γ의 양은 약 0.01 ng/ml 내지 약 20 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, 유도된 IFN-γ의 양은 약 0.1 ng/ml 내지 약 10 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, 유도된 IFN-γ의 양은 약 0.2 ng/ml 내지 약 5 ng/ml이다. 또 다른 구현예에서, 유도된 IFN-γ의 양은 약 0.5 ng/ml 내지 약 2 ng/ml이다. IFN-γ의 유도된 내인성 생성의 양은 임의의 적합한 방법, 예컨대 ELISA에 의해 정량화될 수 있다.

[0365] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 상기 기재된 범위의 TNF-α, 및/또는 IFN-γ의 내인성 분비를 유도하는 면역치료제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있다.

[0366] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 상기 기재된 범위의 TNF-α, 및/또는 IFN-γ의 내인성 분비를 유도하는 면역치료제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있고, 여기서 상기 면역치료제는 PD-1 억제제이다. 또 다른 구현예에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물, 및 상기 기재된 범위의 TNF-α, 및/또는 IFN-γ의 내인성 분비를 유도하는 면역치료제를 병행-투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식을 감소시키거나 또는 억제하는 방법, 및/또는 암의 치료 방법을 포함할 수 있고, 여기서 상기 PD-1 억제제는 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다. 또 다른 구현예에서, 농도는 약 2.5 mg/mL 내지 약 25 mg/mL이다. 또 다른 구현예에서, 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 양은 약 25 mg 내지 약 1,000 mg이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 양은 약 50 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물에서의 니볼루맙의 양은 약 150 mg 내지 약 300 mg이다.

[0367] 일 구현예에서, 이의 환자로의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물의 올라파립, 이델랄리십, 또는 TNF-α 및/또는 IFN-γ의 내인성 분비를 유도하는 면역 치료제의 병행-투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 1일 6회, 1일 7회, 1일 8회, 1일 9회 또는 1일 10회로 수행될 수 있다.

[0368] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 제공되는 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 상동성 재조합 의존적 데옥시리보핵산 이중 가닥 절단 수선 (HR 의존적 DNA DSB 수선) 결핍된 암 (또한 HRD 암으로 지칭됨)이다. 일부 구현예에서, HR 의존적 DNA DSB 수선 결핍 암은 피험체로부터 얻은 암 세포의 HR 의존적 DNA DSB 수선 활성을 결정함으로써 확인된다.

[0369] 일 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 및/또는 조합물은 HRD 암을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (III), (IIIA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 치료적 활성제를 병행-투여하는 것은 HRD 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (III), (IIIA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 PI3K 억제제, PARP 억제제, 및 사이토카인로부터 선택된 적어도 하나의 치료적 활성제를 병행-투여하는 것은 HRD 암을 치료하기 위해 유용할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물 A 및 PI3K 억제제, PARP 억제제, 및 사이토카인으로부터 선택된 적어도 하나의 치료적 활성제를 병행-투여하는 것은 HRD 암을 치료하기 위해 유용할 수 있다.

[0370] 또한, 본 발명은 피험체에서 세포 증식을 특징으로 하는 장애 또는 병태의 진행을 치료하고, 예방하고, 완화하고, 및/또는 경감하는 방법을 제공한다. 더 상세하게는, 본 발명의 방법은 세포 증식을 특징으로 하는 장애 또는 병태를 치료하기 위해 본 명세서에서 기재된 유효량의 퀴놀론을 피험체에 투여하는 것을 수반한다. 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (III), (IIIA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 암 및/또는 종양 세포에서 p53 단백질을 선택적으로 활성화시키는데 효과적인 양으로 투여될 수 있고, 이는 세포사 또는 세포자멸사를 야기할 수 있다. 용어 "피험체" 및 "환자"는 본원 전반에서 상호교환적으로 사용된다.

[0371] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 투여는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 다양한 방법을 사용하여 실시되거나 또는 수행될 수 있다. 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (III), (IIIA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 예를 들어, 피하로, 정맥내로, 비경구로, 복강내로, 진피내로, 근육내로, 국소적으로, 장관 (예를 들어, 경구로), 직장으로, 비강으로, 구강으로, 설하로, 질로, 흡입 스프레이에 의해, 약물 펌프에 의해 또는 종래의 무독성, 생리적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 투여 제형으로의 이식된 저장소(implanted reservoir)를 통해 투여될 수 있다.

[0372] 또한, 현재 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (III), (IIIA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류,

또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 국소화된 치료가 필요한 부분에 투여될 수 있다. 이것은 예를 들어, 비제한적으로 수술 과정에서의 국소 주입, 국소 도포, 경피 패치, 주사로, 카테터에 의해, 좌약에 의해, 또는 멤브레인, 예컨대 시알라스틱 멤브레인 또는 섬유를 포함하는 임플란트 (임플란트는 선택적으로 다공성, 비다공성, 또는 젤라틴성 물질일 수 있음)에 의해 달성될 수 있다.

[0373] 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물이 투여된 형태 (예를 들어, 시럽, 엘릭시르, 캡슐, 정제, 포옴, 에멀젼, 겔 등)는 부분적으로 이것이 투여되는 경로에 좌우될 것이다. 예를 들어, 점막 (예를 들어, 경구 점막, 직장, 장 점막, 기관지 점막) 투여의 경우, 점비약, 에어로졸, 흡입제, 분무기, 안약 또는 좌약이 사용될 수 있다. 또한, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 경돌기 성장, 신경 생존, 또는 임플란트 표면과의 세포 상호작용을 향상시키는 생체이식가능 물질을 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 다른 생물학적 활성 제제, 예컨대 항암제, 진통제, 항-염증제, 마취제 및 하나 이상의 증상 또는 세포 증식을 특징으로 하는 장애 또는 병태의 원인을 을 조절할 수 있는 다른 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0374] 일 구현예에서, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 추가의 치료적 활성제는 제2 치료적 활성제 또는 제2 이상의 치료적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 제2 치료적 활성제는 항암제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료적으로 활성 항암제는 비제한적으로, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 에토포시드, 독소루비신, 헤르셉틴, 라파티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 타목시펜, 풀베스트란트, 아나스트라졸, 렉트로졸, 엑세메스탄, 파드로졸, 사이클로포스파마이드, 탁소테르, 멜팔란, 클로르암부실, 메클로르에타민, 클로르암부실, 페닐알라닌, 머스타드, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 카무스틴 (BCNU), 로무스틴 (CCNU), 스트렙토조토신, 부설판, 티오테파, 시스플라틴, 카보플라틴, 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 독소루비신 (아드리아마이신), 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 플리카마이신, 미토마이신, C 블레오마이신, 이들의 조합 등을 포함한다.

[0375] 추가로, 투여는 적합한 기간에 걸쳐 상기 피험체에게 복수의 투여량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 투여 요법은 본 개시내용의 검토시 일반적인 방법에 따라 결정될 수 있다.

[0376] 본 발명의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 일반적으로 약 0.01 mg/kg/용량 내지 약 100 mg/kg/용량의 용량으로 투여된다. 대안적으로 용량은 약 0.1 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량; 또는 약 1 mg/kg/용량 내지 10 mg/kg/용량일 수 있다. 경시적 방출 제제가 이용될 수 있거나 또는 상기 용량은 편리한 수많은 분할 투여로서 투여될 수 있다. 다른 방법이 (예를 들어 정맥내 투여로) 사용되는 경우, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물은 약 0.05 내지 약 10 mg/kg/시의 속도로 감염된 조직에 투여된다. 이와 같은 속도는 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물이 본 명세서에서 논의된 바와 같이 정맥내로 투여되는 경우에 용이하게 유지된다. 일반적으로, 국소적으로 투여된 제형은 약 0.5 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량 범위의 용량으로 투여된다. 대안적으로, 국소 제형은 약 1 mg/kg/용량 내지 약 7.5 mg/kg/용량 또는 심지어 약 1 mg/kg/용량 내지 약 5 mg/kg/용량의 용량으로 투여된다.

[0377] 약 0.1 내지 약 100 mg/kg의 범위는 단일 용량에 대해 적절하다. 연속 투여는 약 0.05 내지 약 10 mg/kg의 범위에서 적절하다.

[0378] 또한, 약물 용량은 체중보다 체표면적 의 제곱미터당 밀리그램으로 주어질 수 있고, 이러한 방법이 특정 대사 및 배출 기능에 양호한 상관관계를 달성하기 때문이다. 또한, 체표면적은 성인 및 소아뿐만 아니라 상이한 동물 종에서 약물 투여를 위한 공통 분모로서 사용될 수 있다 (문헌 [Freireich et al., (1966) Cancer Chemother Rep. 50, 219-244]). 간단하게는, 동일한 mg/sq m 용량으로서 임의의 주어진 종에서의 mg/kg 용량을 표현하기 위해, 투여량은 적절한 km 인자가 곱해진다. 성인 인간에서, 100 mg/kg은 100 mg/kg × 37 kg/sq m=3700 mg/m^2

와 동등하다.

[0379] 본 발명의 투여 형태는 본 명세서에서 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물을 약 5 mg 내지 약 500 mg의 양으로 포함할 수 있다. 즉, 본 발명의 투여 형태는 약 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 390 mg, 400 mg, 410 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 490 mg, 또는 500 mg의 양으로 포함될 수 있다.

[0380] 본 발명의 투여 형태는 매시간, 매일, 매주, 또는 매월로 투여될 수 있다. 본 발명의 투여 형태는 1일 2회 또는 1일 1회로 투여될 수 있다. 본 발명의 투여 형태는 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다.

[0381] 본원에 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 형태가 모방체 또는 이의 절편의 형태를 가질 수 있는 한, 효력 및 이에 따른 유효량의 용량이 변화될 수 있는 것으로 이해된다. 그러나, 당해 분야의 숙련가는 본원에 현재 구상된 유형의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물의 효력을 용이하게 평가할 수 있다.

[0382] 세포 증식을 특징으로 하는 점진적 진행성 장애 또는 병태의 경우, 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 일반적으로 지속적으로 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제가 질환을 지연시키거나 또는 예방하기 위한 전략의 일부로서 질환 증상의 발달 이전에 시작될 수 있다. 다른 경우에서, 본원에 개시된 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 질환 과정을 느리게 하거나 또는 역전시키기 위한 전략의 일부로서 및/또는 세포 기능을 개선하고, 증상을 감소시키기 위한 전략의 일부로서 질환 증상의 개시 이후에 투여된다.

[0383] 투여 범위가 특정한 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제, 및 그것의 효력에 좌우될 것이라는 것은 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다. 투여 범위는 신경퇴행성 또는 다른 장애 및 이와 관련된 증상이 완화되고 및/또는 감당할 수 없는 유해한 부작용을 야기하지 않고 세포의 생존이 달성되는 원하는 효과를 일으키도록 충분히 큰 것으로 이해된다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정 용량 수준은 당해 분야의 숙련가에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 이용되는 특정 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물의 활성; 치료되는 사람의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단; 시간 및 투여 경로; 배출 속도; 이전에 투여된 다른 약물; 및 요법이 진행되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이라는 것이 이해될 것이다. 또한, 투여량은 임의의 합병증의 경우에서 주치의에 의해 조정될 수 있다. 허용될 수 없는 독물학적 효과는 본원에 개시된 화합물이 본원에 따라 사용되는 경우에 예상되지 않는다.

[0384] 본원에 개시된 유효량의 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제는 측정가능한 생물학적 반응을 생성하기에 충분한 양을 포함한다. 본 출원의 활성 성분의 실제의 투여량 수준은 특정 피험체 및/또는 응용을 위해 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 화학식 (I), (IA), (IB), (Ⅱ), (ⅡA), (Ⅲ), (ⅢA)의 화합물, 및/또는 그것의 하위부류, 또는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 및/또는 전구약물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제의 양을 투여하도록 변화될 수 있다. 바람직하게는, 최소 용량이 투여되고, 용량은 용량-제한 독성의 부재 하에

서 최소 유효량까지 증가된다. 치료적으로 효과적인 용량의 결정 및 조정뿐만 아니라 이러한 조정의 시기 및 방법의 평가는 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다.

[0385] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하나, 임의의 방식으로 이의 범위를 제한하는 것으로 해석되서는 안된다.

[0386] 실시예

[0387] **실시예 1**: 항-증식 검정

[0388] 3개의 인간 림프종 세포주 Toledo, MC116 및 HT를 Bioresource Collection and Research Center (BCRC, 대만)으로부터 구입하였다. 모든 세포를 37℃에서 5% CO_2를 포함하는 가습된 분위기에서 인큐베이션시켰다.

[0389] 이델랄리십으로 알려진 CAL-101은 잠재적인 면역 조절 및 항신생물성 활성을 갖는 PI3K-델타 억제제이다. 3개의 인간 림프종 세포주 (Toledo, MC116, HT)에 대한 화합물 A 및 CAL-101의 조합의 항암 활성은, 시험관내 세포 증식 검정을 사용하여 평가하였다. 약물-처리된 인간 암 세포의 세포 증식은, MTS (Promega) 비색계 검정을 사용하여 96시간 후처리시 결정하였다. 시험된 화합물의 50% 억제성 농도 (IC_{50}) 및 25% IC (IC_{25})는 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 3개의 세포주에 대한 단일 및 병행 치료에서의 화합물 A의 항-증식성 효과는 표 1-4에 나타나 있다.

[0390] 보정된 흡광도 값은, 모든 다른 흡광도 값으로부터 대조군 웰 (배지 단독, 세포 없음)의 평균 490 nm 흡광도를 차감하여 얻었다. 화합물 처리에 대한 세포 성장의 억제 백분율은 하기 수학식 1을 사용하여 계산하였다:

수학식 1

[0391]
$$\% \text{ 억제} = \left[1 - \frac{\text{처리된 웰에서의 } OD_{490} \text{ 값}}{\text{모의 대조군 웰에서의 평균 } OD_{490} \text{ 값}}\right] \times 100$$

[0392] 에스자형(sigmoidal) 용량-반응 곡선은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 화합물 농도의 로그의 함수로서 억제 백분율 값을 핏팅함으로써 생성된다. IC_{50} 값은 세포 성장의 50% 억제율에 필요한 농도로서 정의된다. IC_{25} 값은 세포 성장의 25% 억제율에 필요한 농도로서 정의된다. 모든 데이터는 3회 실험의 결과를 나타낸다.

[0393] **단일 화합물 처리**

[0394] 상기 결과는 화합물 A가 모든 3개의 인간 림프종 세포주의 세포 증식을 효과적으로 억제하였고, IC_{50} 값은 45.9 내지 723.1 nM의 범위임을 나타내었다. 화합물 A는 Toledo 세포에 대해서는 최대 억제 효과 (IC_{50}는 45.9 nM임)를 나타내고, MC116 및 HT 세포 (IC_{50}는 각각 723.1 및 525.5 nM임)에 대해서는 덜 강력한 것으로 나타났다. CAL-101 단독은 Toledo 세포에 대해서는 항-증식성 효과 (IC_{50}는 76.0 nM임)를 발휘하고, 다른 2개의 세포주 (IC_{50}는 10 μM 초과임)에 대해서는 비감수성이었다. 화합물 A 또는 CAL-101의 항-증식성 효과를 평가하였고, 추정된 IC_{50} 및 IC_{25} 값은 하기의 표 1에 요약되어 있다.

표 1

3 개의 세포주에 대한 단일 약물 처리의 추정된 IC_{50} 및 IC_{25}

세포주(nM) \ 화합물		화합물 A	CAL-101
Toledo	IC_{50}	45.9 ± 2.3	76.0 ± 44.8
	IC_{25}	15.3 ± 0.8	25.3 ± 14.9
MC116	IC_{50}	723.1 ± 19.5	117860.0 ± 29613.6
	IC_{25}	241.0 ± 6.5	39286.7 ± 9871.2
HT	IC_{50}	525.5 ± 19.9	10072.0 ± 1383.1
	IC_{25}	175.1 ± 6.6	3357.3± 461.0

[0395]

[0396] 추정된 IC_{50} 및 IC_{25} 값은 단일 처리에서의 약물 농도의 로그의 함수로서 세포 증식 비 (%)의 용량- 반응 곡선의 비-선형 회귀에 기초하여 계산하였다.

[0397] **2-화합물 병행 치료**

[0398] 세포 증식에 대한 2-약물 병행 치료는 3개의 인간 림프종 세포주 (Toledo, MC116 및 HT)를 사용하여 수행하였다. CAL-101을 그것의 추정된 IC_{50} 및 IC_{25}에 근사한 농도에서 화합물 A와 조합하였다. 세포주에 대한 단일 및 병행 치료에서의 화합물 A의 항-증식성 효과는 하기의 표 2 내지 표 4에 나타나 있다. IC_{25} 값이 나타난 바와 같이, 화합물 A 및 CAL-101에 의한 병행 치료는 상승작용적으로 MC116 및 HT 세포에서의 항-증식성 활성을 향상시켰다.

표 2

Toledo 세포주에 대한 단일 및 병용 치료에서의 화합물 A 의 항-증식성 활성

Toledo 세포			
화합물	화합물 A	CAL-101	화합물 A + CAL-101
사용된 IC_{50} 농도 (nM)	50	---	50
	---	400	400
억제율* (%)	25.6 ± 2.5	49.6 ± 1.7	66.0 ± 2.8

[0399] *억제율 (%) 는 Toledo 세포에서 증식 억제를 위한 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 3

MC116 세포주에 대한 단일 및 병용 치료에서의 화합물 A 의 항-증식성 활성

MC116 세포			
화합물	**화합물 A**	**CAL-101**	**화합물 A + CAL-101**
사용된 IC_{50} 농도 (nM)	450	---	450
	---	35000	35000
억제율* (%)	83.4 ± 1.2	70.4 ± 3.1	100.7 ± 1.4
사용된 IC_{25} 농도 (nM)	150	---	150
	---	17500	17500
억제율 * (%)	44.3 ± 5.5	9.2 ± 3.4	88.0 ± 1.6

[0400] * 억제율 (%) 는 MC116 세포에서 증식 억제를 위한 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 4

HT 세포주에서의 단일 및 병용 치료에서의 화합물 A 의 항-증식성 활성

HT 세포			
화합물	**화합물 A**	**CAL-101**	**화합물 A + CAL-101**
사용된 IC_{50} 농도 (nM)	400	---	400
	---	8000	8000
억제율* (%)	41.2 ± 1.9	37.6 ± 1.5	70.5 ± 1.8
사용된 IC_{25} 농도 (nM)	133.3	---	133.3
	---	2666.7	2666.7
억제율 * (%)	15.2 ± 0.9	19.7 ± 4.3	51.5 ± 3.6

[0401] * 억제율 (%) 는 HT 세포에서 증식 억제를 위한 IC_{50} 값을 나타낸다.

[0402] **실시예 2**: 병용 시험의 분석

[0403] 용량 매트릭스에 걸친 조합물 상호작용은 사용자 매뉴얼에 설명된 Horizon의 Chalice™ 조합 분석 소프트웨어 (Horizon's Chalice™ Combination Analysis Software)를 사용한 로오베 상가성 모델(Loewe Additivity model)에 의해 결정하였다:

[0404] (http://chalice.horizondiscovery.com/chalice-portal/documentation/analyzer/home.jsp).

[0405] 상승효과(synergy)는 매트릭스의 엣지에 따른 단일-제제 반응으로부터 유도된 상가성에 대해 예상된 값을 갖는 각각의 병용 지점에서 억제의 실험적으로 관측된 수준을 비교함으로써 결정된다. Chalice™을 사용하여, 잠재적인 상승작용 상호작용을 히트 맵(heat map)으로서 매트릭스에서의 각각의 시험 포인트에서 예상된 것에 대한 계

산된 과잉 억제를 플롯팅함으로써 시각화하였고, 여기서 더 밝고/따듯한 색상은 더 높은 활성 수준을 나타낸다.

[0406] 전반적인 조합 상호작용은 간단한 용적 평점을 사용하여 평점을 매길 수 있고, 측정되고, 그리고 예상된 반응 표면 사이의 용적을 계산한 것이다. 이러한 용적 평점은 조합물에 대한 전반적인 반응이 상승작용적이거나 (양의 값), 길항적이거나 (음의 값) 또는 부가적인 것(~ 0 값)인지 여부를 나타낸다.

[0407] **약물 병용 연구**

[0408] 올라파립과 화합물 A을 병용하는 효과는, Horizon의 Chalice™ 조합 분석 소프트웨어를 사용하는 로오베 상가성 모델을 사용하는 농축물의 매트릭스 전체에 걸쳐, DLD1 친계 및 DLD1-BRCA2 (-/-) 동질유전자 세포주에서 평가되었다. 화합물의 활성은 단기 (48 시간) 및 장기 (6일, 144 시간) 처리 시간으로 평가하였다.

[0409] Chalice™을 사용하여, 잠재적인 상승작용적 상호작용은 히트 맵(heat map)으로서 매트릭스에서의 각각의 시험 포인트에서, 예상치에 대해 계산된 과잉 억제율을 플롯팅함으로써 시각화하였고, 여기서 더 밝고/따듯한 색상은 더 높은 활성 수준을 나타낸다 (도 1a-도 1b 및 도 2a-도 2b).

[0410] 두 세포주에서의 이러한 조합물에 대한 용적 평점은 양성이었고, 이는 추가로 상호작용이 상승작용적 (양의 값) 및 (~ 0 값)인 것을 확인하였다. 두 세포주에서의 용적 및 상승 효과 평점은 하기의 도 1c-도 1d, 및 도 2c-도 2d, 및 표 5에 나타나 있다.

[0411] **PARP 억제제 및 화합물 A 병행 치료의 생체내 검증**

[0412] PARP 억제제 올라파립만의 처리와 비교하여, 올라파립 (50 mg/kg)과 화합물 A (50 mg/kg)의 병행 치료는 BRCA2-결핍된 삼중-음성 유방암 (TNBC) 환자-유래의 이종이식 (PDX) 모델의 종양 성장을 상당히 억제하였고 (도 3a-도 3b), 이는 생체내 PARPi와 상승작용하는 화합물의 능력이 종양에서의 DNA 수선 경로와 관련된다는 것을 보여준다. 또한, 본 발명자는 TNBC 이종이식편이 이식된 마우스에, 올라파립 (50 mg, qd × 28), 이후 2회 후속 용량의 화합물 A (50 mg qwk × 2), 및 그 이후 7회 후속 용량의 올라파립 (50 mg, qd × 7)을 처리하였다 (도 3b-도 3c). 올라파립 전처리 (도 3b) 또는 후처리 (도 3c)를 포함하는 2단계 처리 시스템은, 상당한 항종양 활성을 나타내었다.

표 5

DLD1 친계 및 BRCA2 (-/-) 동질유전자 세포주에서의 조합물에 대한 용적 및 상승효과 평점

[0413]

로오베 용적 :

	48h		144h	
	Par	BRCA2 (-/-)	Par	BRCA2 (-/-)
CX-5461 x 올라파립	1.34	1.32	0.828	1.81

[0414] **실시예 3**: 항-증식 검정

[0415] RCA1 음성 (UWB1.289-2945) 및 BRCA1 양성 (UWB1.289) 인간 난소암 세포주를 미국 종균 협회 (ATCC)로부터 구입하였다. 이러한 세포를 5% CO_2를 포함하는 가습된 분위기에서 37℃에서 인큐베이션시켰다.

[0416] BRCA1 음성 및 BRCA1 양성 인간 난소암 세포주에 대한 화합물 A의 항암 활성은, 시험관내 세포 증식 검정을 사용하여 평가하였다. 약물-처리된 인간 암 세포의 세포 증식은, CellTiter-Glo® 발광성 세포 생존력 검정 (Promega)을 사용하여 72 시간 후처리에서 결정하였다. IC_{50} 값은 세포 성장의 50% 억제율에 대해 필요한 농도로서 정의되고, GraphPad에서 계산되었다. 이러한 2개의 세포주에 대한 화합물 A 단독으로 또는 사이토카인과 조합되는 항-증식성 효과는, 하기의 도 4 내지 도 6에 나타나 있다.

[0417] 화합물 처리에 대한 세포 성장의 억제 백분율은, 하기 수학식 2를 사용하여 계산하였다:

수학식 2

$$\% \text{ 사멸 세포} = 100 - \left[\text{처리된 웰에서의 발광 값} \times \frac{100}{\text{모의 대조군 웰에서의 평균 발광 값}} \right]$$

[0418]

[0419] 빌트인 액셀-매크로를 사용하여 데이터를 가공하였다. 세포 생존력/증식률을 각 플레이트의 미처리된 대조군 웰로부터의 평균 신호에 대한 %사멸 세포로서 표현하였다. (3회 반복의) 아웃-라이어 값(Out-liar value)은 QC 과정 동안 거절되었다. 가공된 데이터를 Graphpad 소프트웨어를 사용하여 플롯팅하였다. 통계적인 분석은 엑셀(마이크로소프트)을 사용하여 실시하였고, 2개의 그룹의 쌍대 비교(pair-wise comparison)를 스튜던트 t 시험을 사용하여 실시하였다. 모든 데이터는 3회 반복 실험의 결과를 나타낸다.

[0420] 도 4 및 B에 나타난 바와 같이, BRCA1 음성 세포주 (도 5a-도 5b)는 BRCA1 양성 세포주보다 화합물 A에 대해 더 민감성이다 (도 4a-b). 화합물 A는 BRCA1 음성 인간 난소암 세포주의 증식을 억제하였으며, 대략 2.34 ± 1.67 nM 내지 3.78 ± 2.24 nM의 IC_{50} 값을 갖는다. BRCA1 양성 난소암 세포주 UWB1.289에서, 화합물 A는 용량 의존적 경향의 세포 독성을 나타낸다. 그러나, 최고 농도(100 nM)에서 관측된 최대 독성은 40%를 초과하지 않는다. 따라서, IC_{50}은 계산될 수 없었다.

[0421] CTLA-4 봉쇄의 초기 연구는 생체내 처리로 인해 세포내 사이토카인을 생성할 수 있는 메모리 $CD8^+$ T-세포 군집의 확장이 유도되는 것을 입증하였다. 여기서, 2개의 유형의 사이토카인, TNF-α 및 IFN-γ은 화합물 A와 함께 사용되었다 (0, 0.008, 0.04, 0.2, 1, 5 ng/mL).

[0422] 두 사이토카인인 TNF-α 및 IFN-γ은, 그 자체로 최소한 독성을 가지나, 난소암 세포주에 대한 용량이 증가할수록 세포 독성이 증가하는 경향을 나타내었다. 복합 약물 검정은 BRCA1 음성 및 BRCA1 양성 인간 난소암 세포주를 사용하여 수행하였다. 화합물 A의 존재 하에, 이러한 2개의 사이토카인, TNF-α 및 IFN-γ은 BRCA1 음성 인간 난소암 세포에 대한 세포 독성에 관하여 부가적인 효과를 나타내었다. 도 6a-도 6b는 화합물 A와 다양한 농도의 TNF-α 및 IFN-γ의, BRCA1 음성 세포에 대한 효과의 용량 반응 곡선을 나타낸다.

[0423] **실시예 4. 화합물 A 및 면역치료제의 약제학적 조합물**

[0424] 실시예 3에서는, 화합물 A의 존재 하에 사이토카인 TNF-α 및 IFN-γ가, 용량-의존 방식으로 BRCA1 음성 인간 난소암 세포에 대한 부가적인 세포독성 효과를 갖는 것으로 나타났다. 따라서, 암 세포에서의 내인성 사이토카인의 생성을 증가시키거나 또는 유도하는 또 다른 제제의 첨가는, 또한 암세포 독성을 보조할 것이다.

[0425] 따라서, 본 발명의 하나의 구현예는 본 발명의 화합물, 예컨대 화합물 A와, 면역치료제, 예컨대 내인성 세포독성 사이토카인 (예를 들어, TNF-α 및 IFN-γ)의 생성을 유도할 수 있는 제제를 포함하는 약제학적 조합물일 수 있다. 이와 같은 약제학적 조합물은 세포 증식 장애를 치료하거나 또는 완화하는데 더욱 큰 효과를 가질 것이다. 마찬가지로, 임의의 특정한 이론에 구속됨을 원하지 않고, 본 발명자는 면역치료제가 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 하나 이상의 사이토카인, 예컨대 종양 괴사 인자 α (TNF-α) 및 인터페론 감마 (IFN-γ)의 국소적 생산을 증가시킬 수 있는 것으로 여긴다. 한편, 본원에 기재된 화합물, 예컨대 화합물 A는 TNF-α 및/또는 IFN-γ의 세포독성 효과를 향상시킬 수 있고, 이에 따라 조합물은 더 큰 치료 효과를 달성할 수 있다.

[0426] 사실상, 항-PD-1 항체는 시험관내에서 T-세포 반응 및 사이토카인 생산을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, Wang 등 (Cancer Immuno Res 2(9): 846-856, 그 전문이 참조로 포함됨)은 동종이계 혼합된 림프구 반응 검정에서, 니볼루맙 (BMS-936558)에 의한 PD-1 봉쇄는 체계적으로 IFN-γ의 적정가능한 향상을 야기하고, 일부 공여체 T-세포/DC 쌍에서, 향상된 T-세포 증식이 관측된 것을 입증하였다. (도 7, Wang 등으로부터 채택됨). CMV-재자극 검정을 사용하여, Wang 등은 또한 니볼루맙이 CMV-반응성 공여체로부터의 IFN-γ 분비의 농도-의존적 확대를 야기하는 것을 나타내었다.

[0427] 실시예 3에서의 본 발명자의 결과는, 이미 TNF-α 및 IFN-γ가 화합물 A의 존재 하에 BRCA1 음성 인간 난소암 세포에 대한 세포 독성에 관한 부가적 효과를 나타내는 것을 실증하였다. 특히, 도 6a- 도 6b는 화합물 A가 용량 의존적 방식으로 TNF-α 및 IFN-γ의 세포독성 효과를 향상시킬 수 있음을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화

합물, 예컨대 화합물 A와, 면역치료제, 예컨대 내인성 세포독성 사이토카인 (예를 들어, TNF-α 및 IFN-γ)의 생성을 유도할 수 있는 제제를 포함하는 약제학적 조합물은, 종양 세포를 사멸시키는데 더 큰 효율을 생성할 것이다.

[0428] 종양 세포에서 케모카인의 생성을 증가시키는데 있어서의 본 발명의 화합물, 예컨대 화합물 A의 능력을 또한 조사하였다. 케모카인은 면역 세포, 예컨대 효과기 T-세포를 당기는 종양 세포에 의해 생성된 분자이다. 케모카인 및 케모카인 수용체는 종양 면역원성에 중요한 역할을 하는데, 이는 이들이 원발성 종양에서 백혈구 침윤을 야기하는 주요 조절 시스템을 포함할 뿐만 아니라 종양 세포의 증식 및 전이 유도에도 개입하기 때문이다. 암 세포, 기질 세포, 및 침윤된 면역 세포는 케모카인을 분비할 수 있다. 암 세포 자체는 또한 케모카인 수용체를 발현할 수 있고, 이들 케모카인에 반응할 수 있다. 이는 종양 세포 성장, 생존, 이동, 및 혈관신생뿐만 아니라 면역 세포 침윤에 영향을 주는 복합 케모카인 네트워크를 형성한다.

[0429] 화합물 A를, 시험관내 HBCx-39 (BRCA2 야생형) 및 HBCx-17 (BRCA2 돌연변이체) 암 세포주 모두에 적용하였다. HBCx-17은 BRCA2 돌연변이를 갖는 상동성 재조합 결핍 종양 세포주이다. 놀랍게도, 본 발명자의 결과는 화합물 A가 종양 세포에서 다수의 중요한 케모카인의 생성을 유도할 수 있음을 나타낸다 (도 8a 내지 도 8c). 또한, 화합물 A 처리는 더 많은 CCL9를 증가시켰다. BRCA2 돌연변이체를 갖는 암 세포에서의 CCL21 및 CXCL9 mRNA 발현을, 야생형 암 세포와 비교하였다. 그 결과는 추가로 본 발명의 화합물, 예컨대 화합물 A와, 면역치료제, 예컨대 내인성 세포독성 사이토카인 (예를 들어, TNF-α 및 IFN-γ)의 생성을 유도할 수 있는 제제를 포함하는 약제학적 조합물이 암을 치료하는데 더 큰 효율을 가질 것이고, 이는 화합물 A에 의해 유도된 케모카인이 면역 세포, 예컨대 수지상 세포 (DC), 활성화된 효과기 T-세포 (예를 들어, CD8+ 림프구), 및/또는 자연 살해 (NK) 세포를 종양 세포로 끌어당겨, 종양 세포의 파괴를 야기하는 것을 입증하였다.

[0430] 본원에 설명된 바와 같은 본 발명의 약제학적 조합물의 이중 기능은, 이러한 약제학적 조합물이 놀랍게도 암을 치료하는데 효과적임을 나타낸다.

[0431] **실시예 5. 화합물 A 및 항-PD-1 항체의 약제학적 조합물**

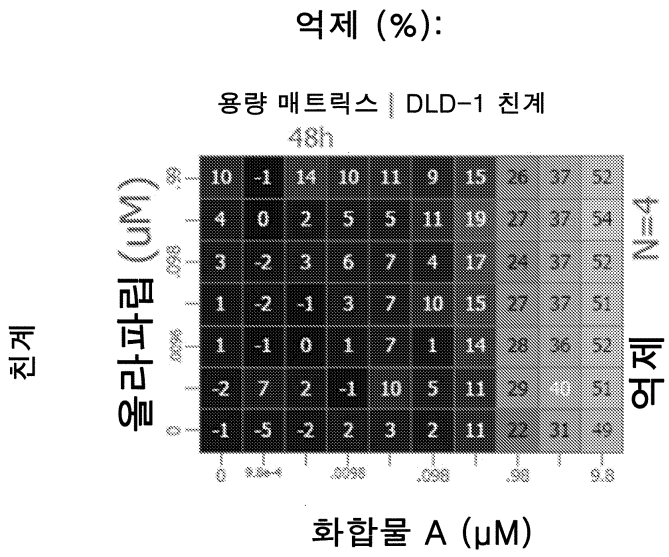
[0432] 시험관내 및 생체내 실험을 모두 수행하여, 암, 예컨대 백혈병, 림프종, 골수종, 다발성 골수종, 유방암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유잉 육종, 두경부 암, 흼암, 대장암, 자궁경부암, 간암, 림프절암, 결장암, 전립선암, 뇌암, 두경부암, 골암, 피부암, 신장암, 및 심장암을 치료함에 있어서 화합물 A 및 항-PD-1 항체, 니볼루맙을 포함하는 약제학적 조합물을 시험하였다. 일부 시험에서, 상기 암은 상동성 재조합 (HR) 의존적 이중 가닥 절단 (DSB) 수선 결핍 암 또는 비-상동성 말단 연결 (NHEJ) DSB 수선 결핍 암이다.

[0433] 화합물 A 및 니볼루맙은, 시험관내 또는 생체내에서, 화합물 A 단독의 처리 및 대조군으로서 항-PD-1 항체 단독의 처리와 함께, 적용가능한 암 세포주 또는 환자로 병행-투여되었다. 그 결과는 약제학적 조합물이 화합물 A 단독 및 항-PD-1 항체 처리 단독과 비교하여, 암 치료에 상승작용 효과를 보여주는 것으로 나타났다.

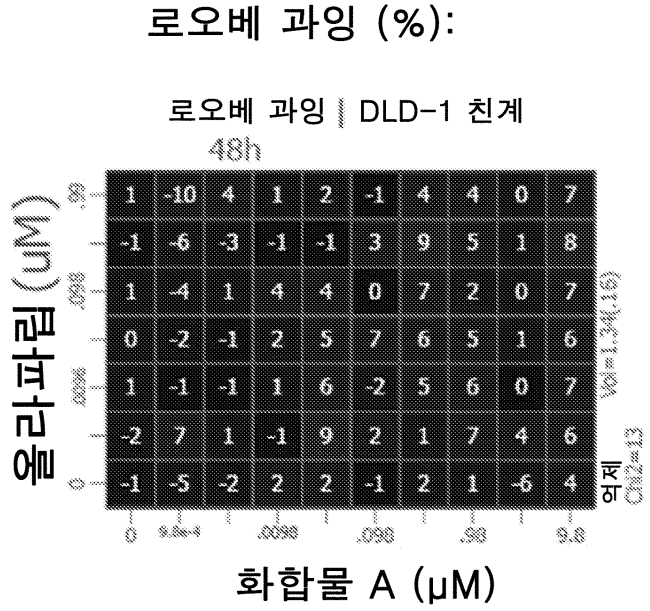
[0434] 본원에 열거된 특허 및 공보는 본 기술 분야에 일반적인 기술을 기재하고 있고, 각각이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 포함되는 것을 나타내는 동일한 범위로 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 본원에 포함되어 있다. 선행 발명에 의해 이러한 공보가 본 발명에 선행되는 것에 대한 자격을 주는 것으로의 인정으로 해석되서는 안된다. 인용된 참조문헌과 본 명세서 사이에서 임의의 상충되는 경우에는, 본 명세서가 우선한다. 본원의 구현예를 기술함에 있어서, 특정 전문용어는 명확함을 위해 이용된다. 그러나, 본 발명은 이와 같이 선택된 특정 전문 용어에 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서의 어느 것도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 고려되지 않는다. 전술한 설명 및 관련된 도면에 나타낸 교시의 장점을 가지는 본원에 제시된 본 발명의 다수의 변형예 및 다른 구현예는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련가에게 구상될 것이다. 나타낸 모든 실시예는 대표적인 것이고, 비제한적인 것이다. 상기 기재된 구현예는 상기 교시와 관련하여 당해 분야의 숙련가에 의해 인정되는 바와 같이 본 발명에서 벗어남 없이 변형되거나 또는 변화될 수 있다. 따라서, 특허청구 범위 및 이의 동등물 내에서 본 발명은 구체적으로 기재된 것과 다르게 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

도면

도면1a


억제 (%):
용량 매트릭스 | DLD-1 친계
48h
올라파립 (uM)
화합물 A (μM)
친계
N=4

도면1b

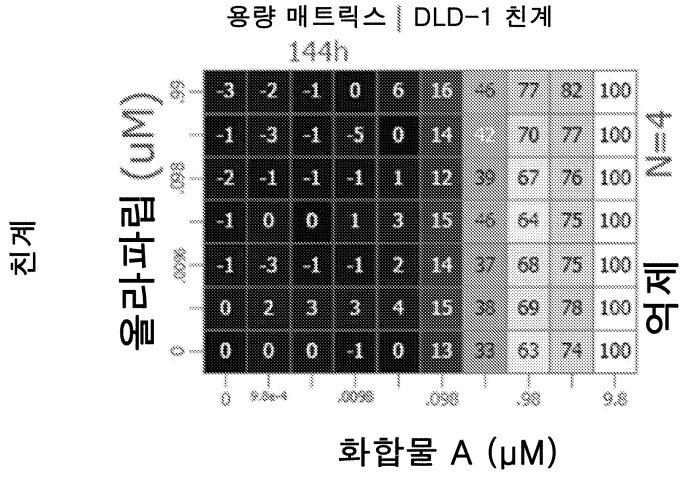

로오베 과잉 (%):
로오베 과잉 | DLD-1 친계
48h
올라파립 (uM)
화합물 A (μM)
Vol=1.34(16)
Chi2=43

도면1c

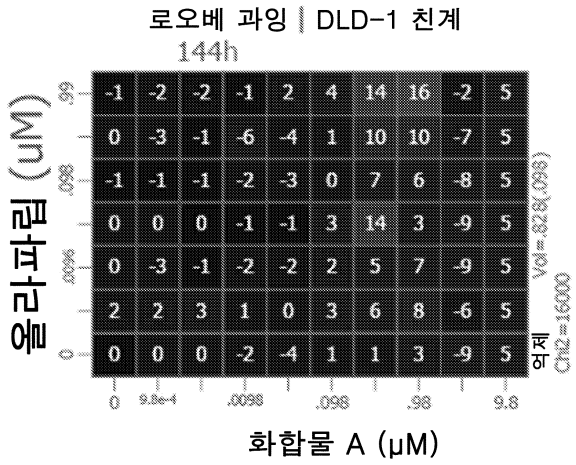
도면1d

도면2a

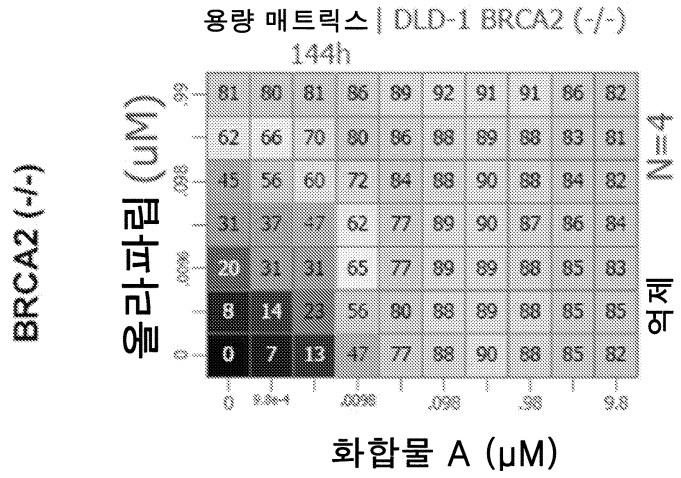
억제 (%):



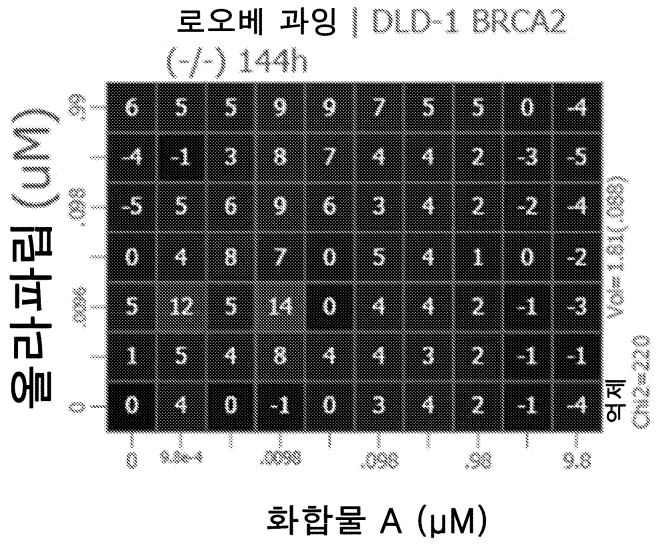
도면2b



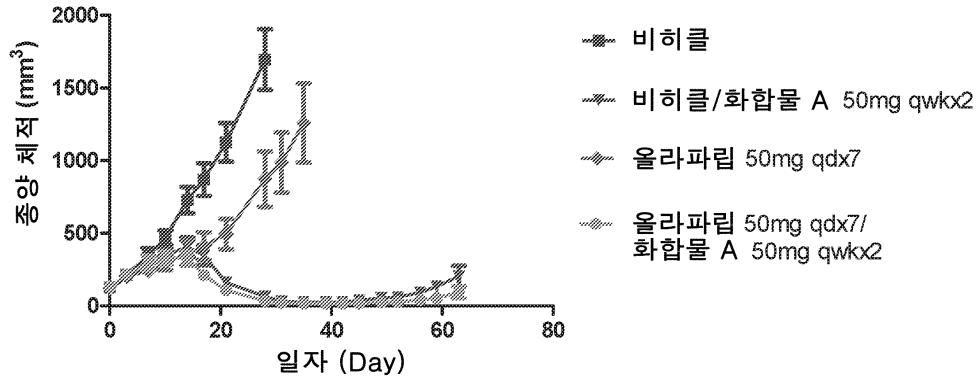
도면2c



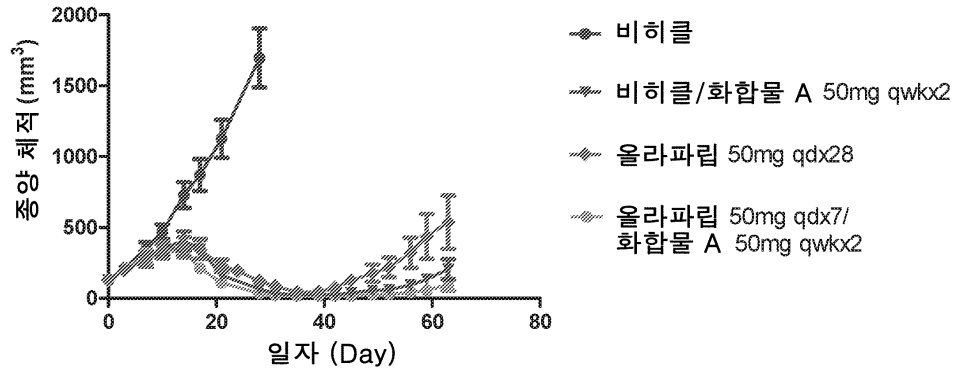
도면2d



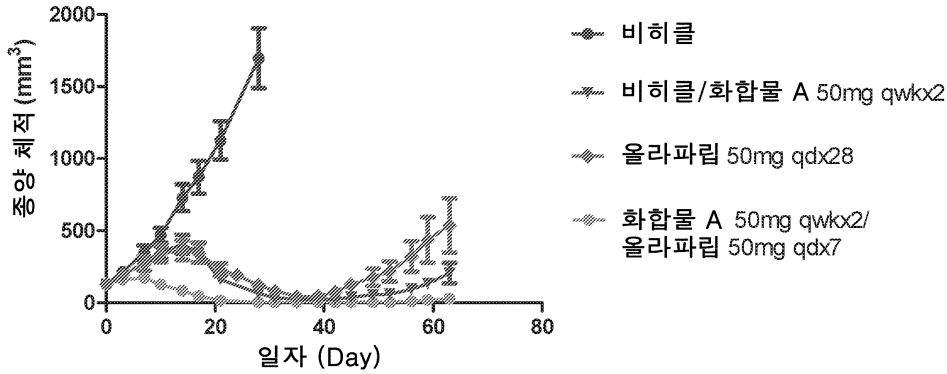
도면3a



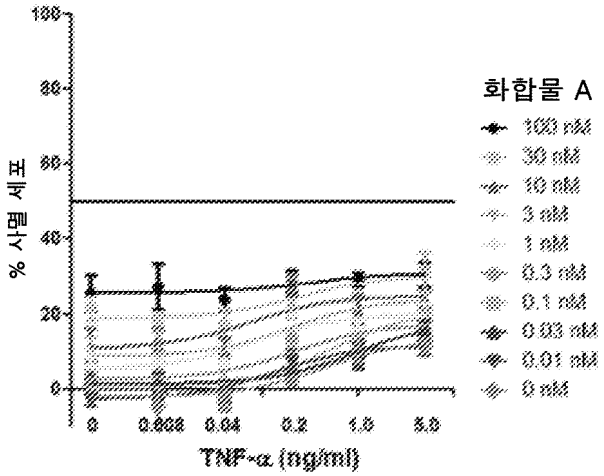
도면3b



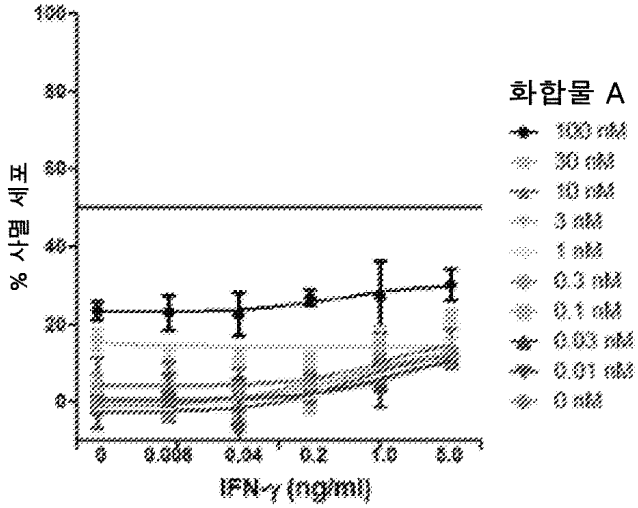
도면3c



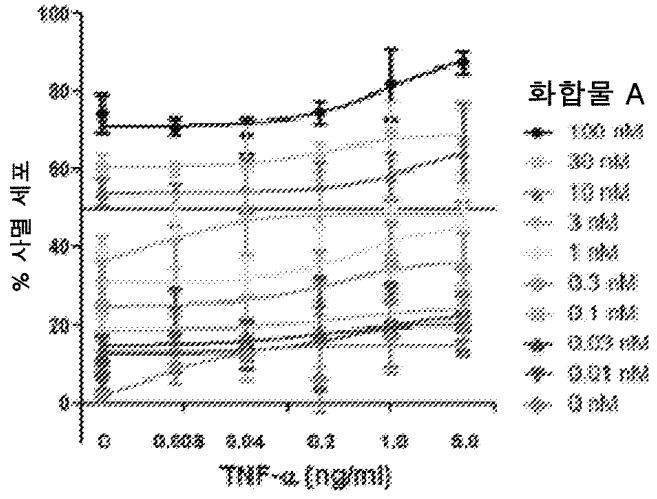
도면4a



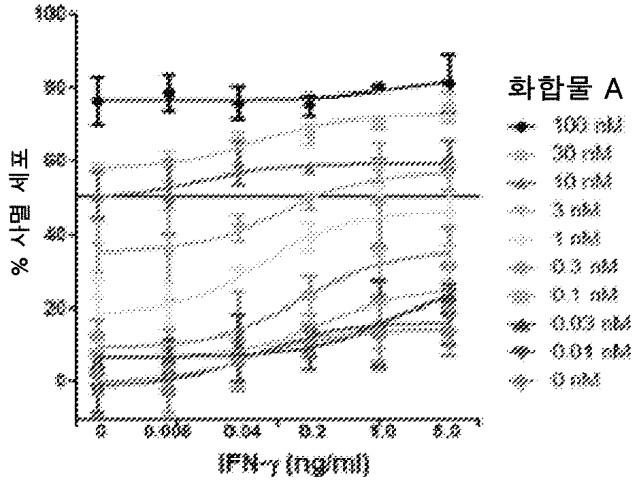
도면4b



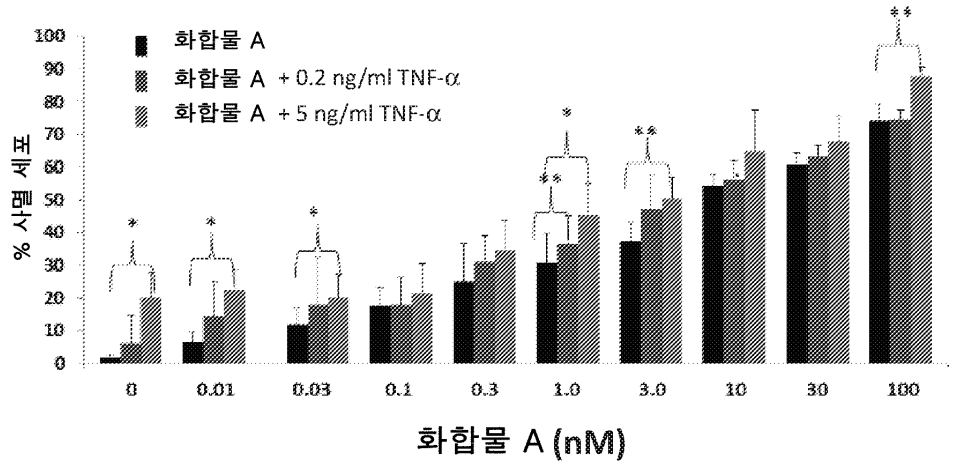
도면5a



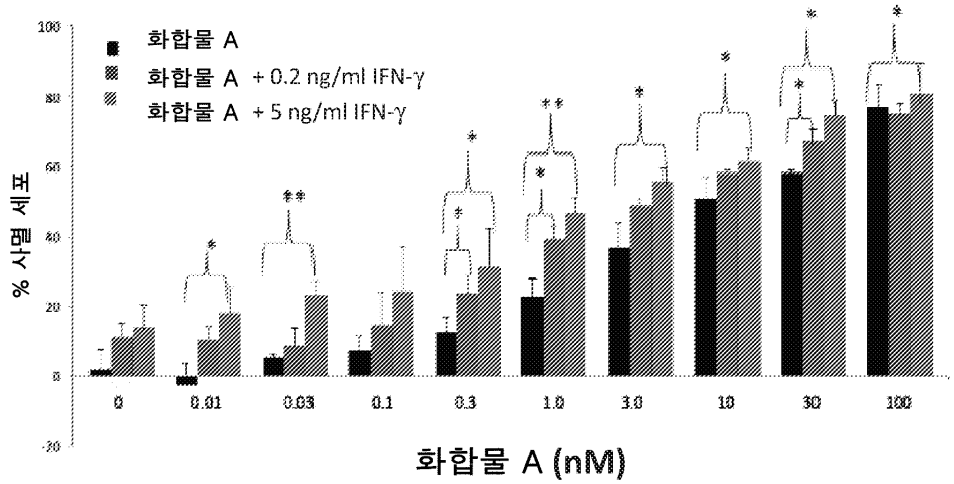
도면5b



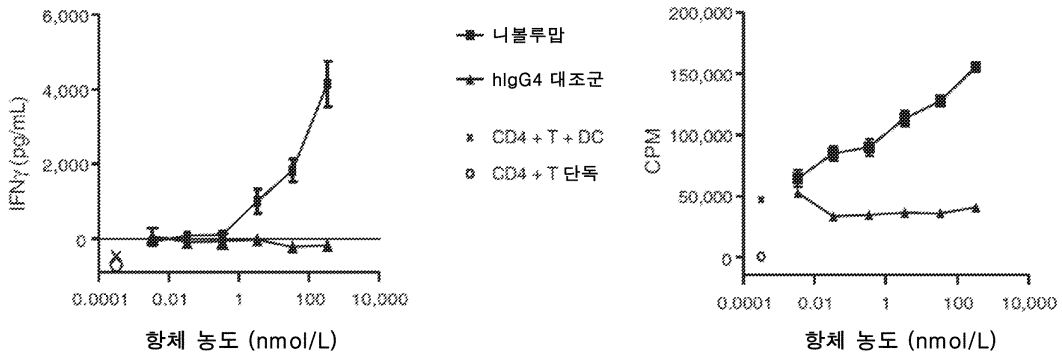
도면6a



도면6b



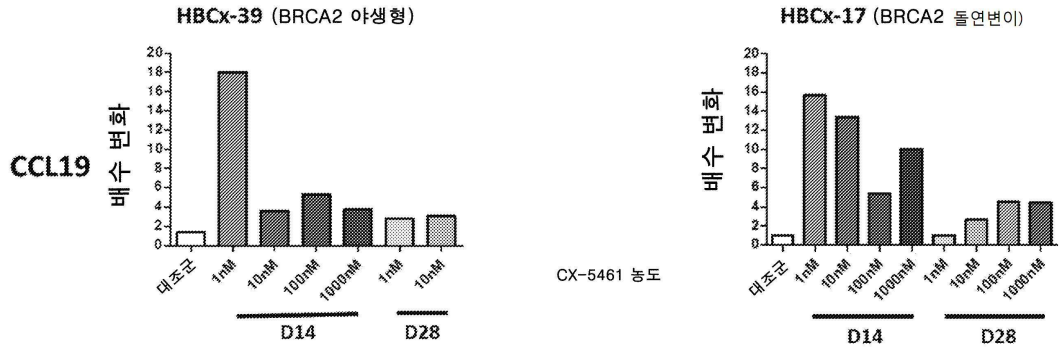
도면7



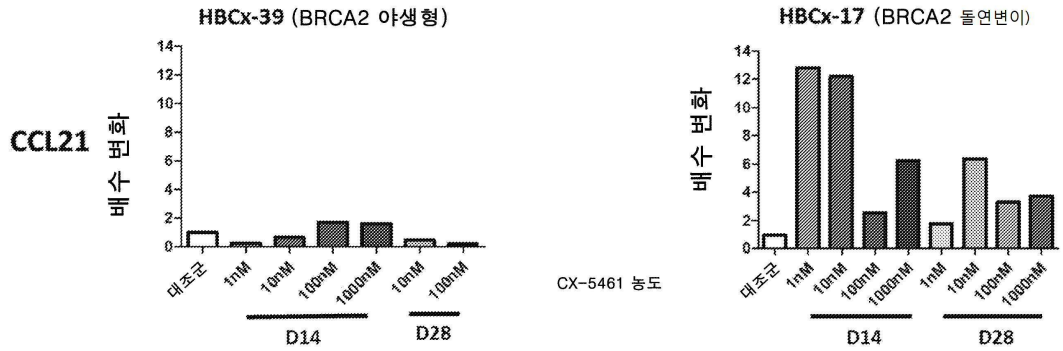
▲ 니볼루맙

■ hIgG4 대조군

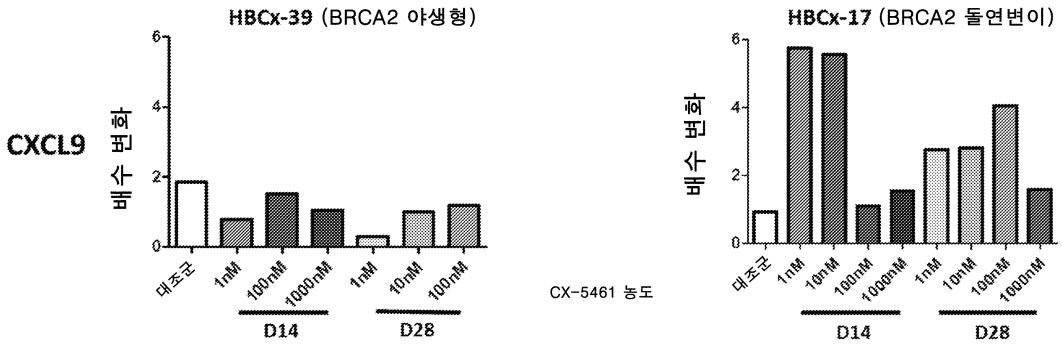
도면8a



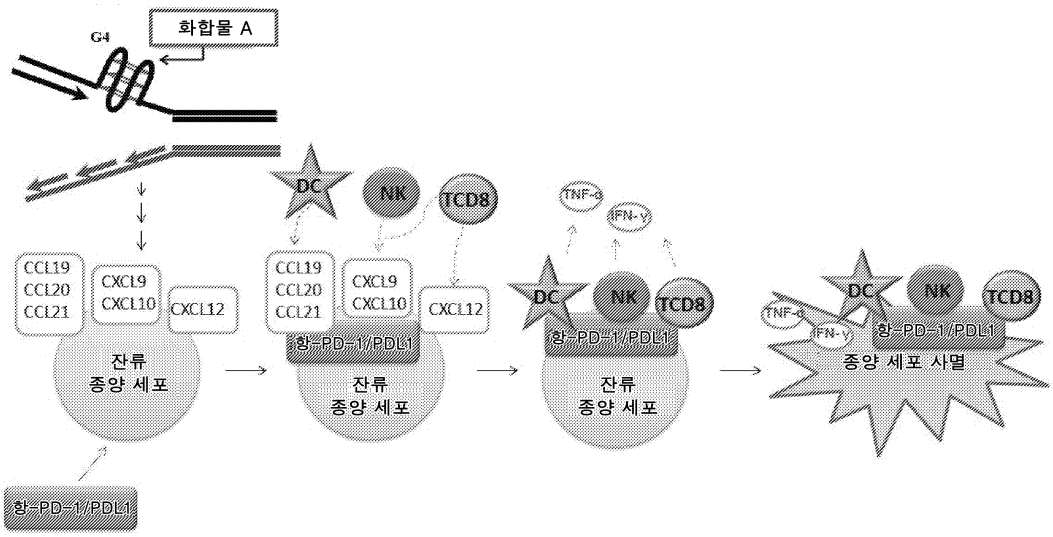
도면8b



도면8c



도면9


화합물 A
G-4
DC
NK
TCD8
CCL19
CCL20
CCL21
CXCL9
CXCL10
CXCL12
잔류
종양 세포
항-PD-1/PDL1
TNF-α
IFN-γ
종양 세포 사멸