

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0100754

(43) 공개일자 2021년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/336 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C12Q 1/6827 (2018.01) **C12Q 1/6883** (2018.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/336 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7025060(분할)

(22) 출원일자(국제) 2014년06월02일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2015-7037286

원출원일자(국제) 2014년06월02일

심사청구일자 2019년05월31일

(85) 번역문제출일자 2021년08월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/040461

(87) 국제공개번호 WO 2014/194312

국제공개일자 2014년12월04일

(30) 우선권주장

61/829,739 2013년05월31일 미국(US)

(71) 출원인

델 마 파마슈티컬스캐나다 브이5체트 1케이5 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠
버 웨스트 브로드웨이 스위트 720-999**브라운, 데니스, 엠.**

미국 94025 덴로 파크 스윗 알 에디슨 웨이 3475

(72) 발명자

브라운, 데니스, 엠.

미국 94025 덴로 파크 스윗 알 에디슨 웨이 3475

시, 켄트, 씨.

미국 테네시 37205 내쉬빌 애덤스 파크 103

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

박장원

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 및 그의 유사체 및 유도체의 용도****(57) 요약**

재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료에 적합한 방법 및 조성물이 개시된다. 이들 방법은 디안히드로갈락티톨, 디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디아나히드로갈락티톨, 또는 디아세틸디아나히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체와 같은 헥시톨 유도체를 사용한다. 조성물은 이러한 헥시톨 유도체를 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6827 (2018.05)

C12Q 1/6883 (2018.05)

G01N 33/689 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

(72) 발명자

스타이노, 앤

캐나다 비씨주 브이6티 1지4 밴쿠버 호쏜 레인
206-6385

슈와르츠, 리차드

미국 캘리포니아 94010 벨링게임 피엠비 712 하워
드 애버뉴 1325

카네칼, 새레스

미국 캘리포니아 92131 샌디에고 스위트 월로우 웨
이 11483

버리스, 하워드, 에이. 씨드

미국 테네시 37203 내쉬빌 스위트 월로우 웨이
11483

마차, 제프리

캐나다 비씨주 브이5티 4티5 밴쿠버 그레이트 노더
스 웨이 887 스위트 115

가너, 윌리엄

미국 캘리포니아 샌프란시스코 스위트 102 잭슨 스트
리트 1701

명세서

청구범위

청구항 1

디안히드로갈락티톨 (DAG) 및 디아세틸디안히드로갈락티톨 (DADAG)로 이루어지는 군으로부터 선택된 헥시톨 유도체의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 2차 진행성 뇌 종양의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 헥시톨 유도체의 치료적 유효량은 각 치료 사이클 중 3일간 최대 40 mg/m^2 및 18 내지 21일의 회복 기간으로 이루어지는, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 헥시톨 유도체의 치료적 유효량은 각 치료 사이클 중 제1일, 제2일 및 제3일에 10 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 로 이루어지는 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 헥시톨 유도체의 치료적 유효량은 골수억제에 대항하는 물질로서의 디티오키르바메이트와 병용으로 사용되는 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 2차 진행성 뇌 종양은 유방의 선암종, 소세포 폐암종, 및 흑색종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 악성 종양의 전이인 것인, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 헥시톨 유도체는 DAG인 것인, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 헥시톨 유도체는 DADAG인 것인, 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 상기 헥시톨 유도체와 함께 적어도 1종의 부형제, 용매, 충전제, 희석제, 완충제, 보존제 또는 첨가제를 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 경구 또는 정맥내 투여용으로 조정된 것인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 켄트 C. 시, 제프리 A. 바하, 데니스 브라운, 윌리엄 J. 가너, 앤 슈타이너, 리하르트 슈바르츠, 사라쓰 카네갈, 알칸드 하워드 A. 버리스 III세.
- [0002] 관련 출원의 상호 참조
- [0003] [0001] 이 출원은 2013년 5월 31일 출원된 "재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 및 그의 유사체 및 유도체의 용도"라는 제하의 K.C. 시 등의 미국 가특허출원 No. 61/829,739에 기초한 출원이다. 이 출원의 내용 전문은 본 발명에 참조병합된다.
- [0004] [0002] 본 발명은 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양을 치료하기 위한 디안히드로갈락티톨 또는 그의 유사

체 또는 유도체를 포함하는 조성물 또는 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] [0003] 인간을 괴롭히고 생명을 위협하는 수 많은 질병들의 치유를 위한 탐구 및 동정은 여전히 실험적인 방법에 의존하며 때로는 뜻하지 않은 과정에 기대기도 한다. 많은 진전이 실제 환자 관리의 개선을 위한 기초적인 과학적 연구로부터 이루어져 왔지만, 암, 염증 병태, 감염 및 기타 병태와 같이 특히 생명을 위협하는 질병들에 있어서 유용한 치료법의 합리적이고 성공적인 발견에 이르기까지는 수많은 실패와 좌절이 경험되고 있다.
- [0006] [0004] 1970년대 초반 미국 국립 건강기관(NIH: National Institutes of Health)의 국립 암센터(NCI)에 의해 "암과의 전쟁"이 시작된 이래, 암을 예방, 진단, 치료 및 치유하기 위 광범위한 전략과 프로그램이 창안되어 시행되어 왔다. 가장 오래되고 논란의 여지가 있으면서도 가장 성공적인 프로그램은 암의 생물학적 활성을 제어하기 위한 소형 화합물질(<1500MW)의 합성 및 스크리닝이다. 이 프로그램은 생명을 위협하는 다양한 종류의 악성 종양의 치료법을 찾아내려는 희망에서, 인간을 대상으로 한 임상시험으로의 논리적인 진행을 위해 화합물질 합성 및 생물학적 스크리닝으로부터 전임상 연구에 이르기까지의 일련의 과정을 개선 및 능률화시키기 위해 조직되었다. 천연 산물 및 원생동물, 무척추 동물, 식물 컬렉션 및 기타 전세계 각지의 원료로부터의 추출물의 스크리닝에 더해, 학문적인 소스와 산업적 소스로부터의 수천 수만가지 화학 물질이 합성 및 스크리닝되었으며 잠재적으로 새롭고도 유용한 의약품으로서 신규한 선도적 구조물을 동정하려는 주요한 접근 방식으로 이어져 왔다. 이 방법은 백신, 치료용 항체, 시토카인, 림포카인, 종양 혈관 발달(혈관신생)의 저해제를 이용한 인간 면역계 통의 자극을 위해 고안된 생물 치료법이나 또는 암 세포의 유전적인 메이크업을 변경하기 위한 유전자 및 안티센스 치료법 및 기타 생물학적 반응 변형제를 비롯한 다른 프로그램에 추가적인 것이다.
- [0007] [0005] NCI, 국내 및 해외의 정부 당국에 의해 후원된, 학문적이거나 또는 산업적인 연구 개발 실험실의 연구 결과 방대한 생물학적, 화학적 및 임상적 정보가 모였다. 이에 더해, 성공적으로 사용되어 온 고도로 특징화된 시험관내 및 생체내 생물학적 스크리닝 시스템 뿐 아니라, 대규모의 케미컬 라이브러리도 만들어졌다. 그러나, 전임상적 및 임상적 양방 모두에서 과거 30년간 이들 프로그램을 지원하는데 수백억 달러가 소요되었으나, 오직 소수의 화합물만이 동정되어 유용한 치료 물질의 성공적인 개발로 이어졌을 뿐이다. 그럼에도 불구하고, 시험관내 및 생체내 양방의 생물학적 시스템 및 임상 연구로 이어지는 추가적인 동물 실험을 보증하는데 이용된 "결정 트리(decision trees)"가 입증되어왔다. 이들 프로그램, 생물학적 모델, 임상시험 프로토콜 및 이 연구에 의해 개발된 기타 정보들은 새로운 치료제의 발견 및 개발에 있어서 여전히 필수적인 것으로 남아있다.
- [0008] [0006] 불행히도, 임상적 가치에 요구되는 전임상 검사 및 연방 규제법에 따른 요구사항을 성공적으로 만족하였던 수많은 화합물들이 막상 인간을 대상으로 한 임상시험에서는 실패하였거나 실망스런 결과를 나타낸 경우가 많았다. 많은 화합물들이 최대 관용 투여량(MTD) 및 부작용 프로파일을 탐지하는데 이용되는, 인간을 대상으로 한 I상 투여량-증가 연구가 행해지는 동안 예상밖의 또는 기이한 부작용을 갖는 것으로 밝혀졌다. 몇몇 경우, 이러한 독성 또는 이들의 독성 강도는 전임상 독성학 연구에서는 동정되지도, 예측되지도 않았던 것이었다. 또 다른 경우, 시험관내 및 생체내 연구 결과, 특정 암 유형, 분자 표적 또는 생물학적 경로에 대해 잠재적으로 유니크한 활성을 가질 것으로 시사되었던 화합물질들이, 정부 승인 하 (예컨대, 미국 FDA), IRB 승인 임상 시험 하에, 특정 암 적응증/유형에 대해 특수한 시험이 실시되는 인간을 대상으로 한 II상 임상시험에서는 성공적이지 못하였다. 뿐만 아니라, 잠재적인 신물질이 무작위 III상 임상 시험에서 평가되었으나 그의 유의적인 임상적 잇점이 입증되지 못하여 크나큰 좌절과 실망을 안겨주었던 적도 많았다. 마지막으로, 몇몇 화합물들은 비록 상업화되긴 하였으나 단일요법으로서 효능이 저조하고(<25% 반응률) 예기치 못한 투여량-제한적인 부작용(III 등급 및 IV 등급) (예컨대, 골수억제, 신경독성, 심장독성, 위장관 독성 또는 기타 유의적인 부작용)으로 인해 그의 궁극적인 임상적 유용성이 제한적이었다.
- [0009] [0007] 조사 대상 약물을 개발하여 인간을 대상으로 한 임상 시험으로 이행하는데 막대한 시간과 비용을 들인 후 막상 임상 시험이 실패한 많은 경우에 있어서, 구조는 다르지만 잠재적으로 관련된 작용 메카니즘을 갖는 보다 나은 유사체를 만들어내기 위해 실험실로 회귀하거나 다른 약물 변형을 시도하려는 경향이 있다. 몇몇 경우, 선택된 환자 또는 암 징후에서 부작용 프로파일 또는 치료 효과를 개선시키려는 시도에서 부가적으로 I상 또는 II상 임상 시험이 시도되기도 한다. 그러한 많은 경우에 있어서, 약물 등록을 위한 추가적인 임상 개발을 보장할 정도로 유의적이고도 충분한 개선이 실현되지 못하였다. 상업화된 제품의 경우에서조차, 그들의 궁극적인 용도는 최적화(suboptimal) 성능을 나타냄으로 인해 여전히 제한적이다.
- [0010] [0008] 암 환자에 대해 승인된 치료제가 얼마 안 된다는 것과 암이 복합적인 병인을 갖는 질병의 집합체이며 치료적 개재에 대한 환자의 반응과 생존률이 질병 상태, 침윤 단계 및 전이 확산 정도, 환자의 성별, 연령, 건강

상태, 이전의 치료 또는 기타 질환 및 치료 효능 및 기타 인자를 촉진하거나 지연시킬 수 있는 유전자 마커를 비롯하여 치료의 성공과 실패에 있어 중요한 역할을 하는 많은 인자들이 연관된 복잡한 것이라는 인식과 함께, 가까운 장래에 치유할 수 있다는 것은 여전히 환상으로 남아 있다. 뿐만 아니라, 암 발병은 미국 암학회에 의해 미국에서 2003년에 약 4% 증가한 것으로 예측되어 130만명이 새롭게 암에 걸린 것으로 평가되었다. 이에 더해, 유방암에 있어서 유방촬영술 및 전립선암의 경우 PSA 테스트와 같은 진단학의 발달에 따라, 보다 많은 환자들이 젊은 나이에 암으로 진단받고 있다. 암 치료의 어려움을 감안하면, 환자의 치료 옵션은 종종 너무 빨리 없어져서 부가적인 치료술이 절실히 요구되고 있다. 가장 제한된 환자 집단에서조차, 추가 치료기회가 상당히 요망된다. 본 발명은 디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화(suboptimally) 투여된 화학적 화합물의 치료적 잇점을 개선시키기 위한 조성물 및 방법에 초점을 둔 것이다.

[0011] [0009] 관련 문헌으로는 Foye, W.O., "Cancer Chemotherapeutic Agents," American Chemical Society, 1995, 및 Dorr, R.T., 및 Von Hoff, D.D., "Cancer Chemotherapy Handbook," Appleton 및 Lange, 1994를 들 수 있다.

[0012] [0010] 따라서, 최적화 투여된 화학적 화합물 및 치료 조성물의 치료적 잇점을 개선하는 조성물 및 방법이 요구되고 있다. 특히 다형교모세포종과 같은 악성 신경교종의 치료 및 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이에 의하여 야기되는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위한 조성물 및 방법이 특히 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] [0011] 본 발명은 최적화 투여된 화학 화합물 및 치료 조성물의 치료적 잇점을 향상시키기 위한 조성물 및 방법에 대한 전술한 요구를 충족한다. 특히, 본 발명은 암, 특히 다형교모세포종과 같은 악성 신경교종 및 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이로부터 발생하는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양으로 고통받는 환자에 있어서 최적화 성능을 나타내는 화학 제제의 유용성을 개선시키기 위한 신규한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 신규한 개선, 제약 성분, 투여 제형, 부형제, 용매, 희석제, 약물전달 시스템, 보존제, 보다 정확한 약물 투여, 개선된 투여량 결정 및 투여 스케줄, 독성 모니터링 및 완화, 독성을 피하거나 감소시키기 위한 기술 또는 물질, 진단 키트 또는 약동학적 접근 또는 대사 모니터링 접근을 통한 표현형 또는 유전형 탐지에 의해 치료제를 사용할 경우 보다 나은 결과를 얻을 수 있을 환자들을 미리 동정/예측하기 위한 기술 및 도구를 설명한다. 본 발명은 또한 약물전달 시스템, 신규한 전구약물, 폴리머 컨쥬게이트, 신규한 투여 경로, 화합물의 활성을 개선시키거나 최적화 세포 효과 또는 준치사(sublethal) 손상의 복구를 저해하기 위한 또는 세포자멸사와 같은 보다 파괴적인 세포 폐지로 세포를 "밀어넣기(push)" 위한 다른 물질의 사용에 관한 것이기도 하다. 몇 가지 경우에서, 이들 최적화 치료제들을 방사선 또는 기타 통상적인 화학치료제 또는 바이오치료제 예컨대 항체, 백신, 시토킨, 림포카인, 유전자 및 안티센스 치료제 또는 기타 화학치료제 또는 바이오치료제와 병용할 경우, 새로운 접근법과 유의적인 개선이 제공될 것이다.

[0014] [0012] 본 발명의 조성물과 방법에서, 최적화 요법(suboptimal therapy)이라는 용어에는 I상 독성 시험에서 더 이상 인간을 대상으로 한 임상 평가가 배제된 약물이 포함된다. 이 용어는 또한 II상 시험에서 종양 반응이 제한적이거나(<25% 반응률) 전혀 유의적이지 않은 것으로 동정된 물질들도 포함한다. 또한, 최적화 요법은 III상 임상 시험 결과가 시판을 위해 정부 당국의 승인이나 규제법 검토의 대상이 될 정도로 의학적으로나 통계학적으로 유의적이지 못한 물질 또는 단일요법으로서 임상 성능(즉, 반응률)이 25% 미만인 시판 물질 또는 그의 부작용이 너무 커서 광범하게 사용될 수 없는 물질들도 포함한다. 최적화 임상 활성을 갖는 물질의 예로는: 우라실 머스타드 및 그의 유사체 및 유도체를 비롯한 머스타드계 알킬화제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 보다 구체적으로, 본 발명의 방법과 조성물은 우라실 머스타드 및 그의 유사체와 유도체를 비롯한 머스타드 알킬화제의 개선에 초점을 맞춘 것이기도 하다. 최적화 임상 활성을 나타내는 제제의 비제한적인 예로는 다음을 들 수 있다: 디안히드로갈락티톨 및 디아세틸디안히드로갈락티톨 및 그의 유도체 및 유사체와 같은 치환된 핵시톨. 더욱 구체적으로, 본 발명의 방법과 조성물은 디안히드로갈락티톨 및 디아세틸디안히드로갈락티톨, 특히 디안히드로갈락티톨을 비롯한 치환된 핵시톨의 개선에 초점이 맞춰져 있다..

[0015] [0013] 본 발명의 일 측면은 디안히드로갈락티톨, 디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안히드로갈락티톨, 및 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵시톨 유도체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 악성 종양(malignancy)의 치료 방법이다.

- [0016] [0014] 본 발명의 또 다른 측면은 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료를 위한 헥시톨 유도체 투여의 치료 효능 증가 및/또는 부작용 감소를 위한 방법으로서 이 방법은 다음 단계, 즉:
- [0017] (1) 악성 종양의 치료를 위한 헥시톨 유도체의 투여의 효능 및/또는 부작용 발생과 관련된 적어도 한 가지 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및
- [0018] (2) 악성 종양의 치료를 위한 헥시톨 유도체의 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 감소시키기 위해 상기 인자 또는 변수를 변형시키는 단계
- [0019] 를 포함한다.
- [0020] [0015] 이 방법에서, 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:
- [0021] (1) 투여량 변경;
- [0022] (2) 투여 경로;
- [0023] (3) 투여 스케줄;
- [0024] (4) 질병 단계의 선택;
- [0025] (5) 환자 선발;
- [0026] (6) 환자/질병 표현형;
- [0027] (7) 환자/질병 유전형;
- [0028] (8) 치료전/치료후 준비
- [0029] (9) 독성 관리;
- [0030] (10) 약동학/약력학 모니터링;
- [0031] (11) 약물 조합;
- [0032] (12) 화학요법감작화;
- [0033] (13) 화학상승작용;
- [0034] (14) 치료후 환자 관리;
- [0035] (15) 대체 의학/치료 보조법;
- [0036] (16) 원료의약품 개선;
- [0037] (17) 희석제 시스템;
- [0038] (18) 용매 시스템;
- [0039] (19) 부형제;
- [0040] (20) 투여 제형;
- [0041] (21) 투약 키트 및 패키징;
- [0042] (22) 약물전달 시스템;
- [0043] (23) 약물 권주게이트 형태;
- [0044] (24) 화합물 유사체;
- [0045] (25) 전구약물;
- [0046] (26) 다제 시스템;
- [0047] (27) 바이오치료 증진;
- [0048] (28) 생물요법 내성 조절;

- [0049] (29) 방사능 요법 증진;
- [0050] (30) 신규한 작용 메카니즘;
- [0051] (31) 선택적 표적 세포 집단 치료제; 및
- [0052] (32) 그의 활성을 개선시키는 물질과의 병용.
- [0053] [0016] 약물 치료제는 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는데 투여될 수 있다. 특히, 약물 치료제는 다형교모세포종과 같은 악성 신경교종 및 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이로부터 발생하는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 한 가지 방법으로, 약물 치료제는 암 줄기세포에 대한 세포독성 활성을 지닌다.
- [0054] [0017] 일반적으로, 최적화 투여된 약물 치료는 치환된 핵시톨의 투여를 포함한다. 한가지 방법에서, 치환된 핵시톨은 좋기로는 디안히드로갈락티톨 및 그의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 방법에서, 더욱 좋기로는 치환된 핵시톨은 디안히드로갈락티톨이다. 또 다른 방법에서, 치환된 핵시톨은 디아세틸디안히드로갈락티톨 및 그의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 방법에서, 더욱 좋기로는 치환된 핵시톨은 디아세틸디안히드로갈락티톨이다.
- [0055] [0018] 다음의 방법들은 약물 치료의 효능을 개선 및/또는 부작용을 감소시키기 위해, 전술한 바와 같은 인자 또는 변수의 변화와 함께, 디안히드로갈락티톨, 디아세틸디안히드로갈락티톨, 또는 몇몇 경우, 다음에 나열되는 것과 같은 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체의 사용을 설명한다.
- [0056] [0019] 본 발명의 또 다른 측면은 다형교모세포종과 같은 재발성 악성 신경교종의 치료 또는 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이로부터 야기되는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위한, 전술한 치환된 핵시톨을 사용하는, 최적화 투여된 약물 치료제의 효능을 개선 및/또는 부작용을 감소시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 대체물(alternative)를 포함한다.:
- [0057] (i) 치료적 유효량의 변형된 핵시톨 유도체 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 변형된 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [0058] (ii) 다음을 포함하는 조성물:
- [0059] (a) 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체의 치료적 유효량; 및 상기 조성물은
- [0060] (b) 적어도 1종의 부가적인 치료제, 화학요법감작화 처리되는 치료제 (therapeutic agent subject to chemosensitization), 화학상승작용 처리되는 치료제 (therapeutic agent subject to chemopotential), 희석제, 부형제, 용매 시스템, 또는 약물전달 시스템 [여기서 상기 조성물은 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [0061] (iii) 투여 제형 내로 병합된(incorporated) 치료적 유효량의 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투여 제형 내로 병합된 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [0062] (iv) 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 치료적 유효량의 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임]; 및
- [0063] (v) 원료의약품 개선(bulk drug product improvement) 처리된 치료적 유효량의 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 원료의약품 개선 처리된 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도

체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 알킬화 핵시틀 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임].

[0064] [0020] 일반적으로, 본 발명의 조성물은 암 치료, 특히 다형교모세포종과 같은 악성 신경교종의 치료 또는 진행성 2차 뇌종양 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이로부터 일어나는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양의 치료에 있어서 증가된 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다. 한 가지 별법에서, 이 조성물은 암 줄기세포에 대해 세포독성 활성을 갖는다. 전형적으로, 이 변형되지 않은 치료제는 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨이다.

[0065] [0021] 본 발명의 또 다른 측면은 악성 종양의 치료를 위한 전술한 바와 같은 핵시틀 유도체의 별도 포장된 2 이상의 치료적 유효량을 포함하는 키트이다.

과제의 해결 수단

[0066] 발명의 상세한 설명

[0067] [0026] 본 발명은 암 특히 다형교모세포종과 같은 악성 신경교종 또는 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이로부터 야기되는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양에 걸린 환자의 최적화 치료 성능을 갖는 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시틀을 비롯한 화학 치료제의 유용성을 개선시키기 위한 신규한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0068] [0027] 본 발명은 개선된 의약 성분의 개발, 투여 제형, 부형제, 용매, 희석제, 약물전달 시스템, 보존제, 보다 정확한 약물 투여, 개선된 투여량 결정 및 투여 스케줄, 독성 모니터링 및 경감, 독성을 피하거나 감소시키기 위한 기술 또는 물질, 진단 키트 또는 약동학적 접근 또는 대사 모니터링 접근을 통한 표현형 또는 유전형 탐지에 의해 치료제를 사용할 경우 보다 나은 결과를 얻을 수 있을 환자들을 미리 동정/예측하기 위한 기술 및 도구, 약물전달 시스템, 신규한 전구약물, 폴리머 컨쥬게이트, 신규한 투여 경로, 화합물의 활성을 개선시키거나 최적화 세포 효과 또는 준치사(sublethal) 손상의 복구를 저해하기 위한 또는 세포자멸사와 같은 보다 파괴적인 세포 폐지로 세포를 "밀어넣기(push)" 위한 다른 물질의 사용을 설명한다. 몇 가지 경우에서, 본 발명은 이들 최적화 치료제들을 방사선 또는 기타 통상적인 화학치료제 또는 바이오치료제 예컨대 항체, 백신, 시토키인, 림포카인, 유전자 및 안티센스 치료제 또는 기타 화학치료제 또는 바이오치료제와 병용하는 것을 포함한다.

[0069] [0028] 정의 상 "최적화(最適下) 요법(suboptimal therapy)"은 I상 독성 시험에서 더 이상 인간을 대상으로 한 임상 평가가 배제된 약물을 포함한다. 이 용어는 또한 II상 시험에서 종양 반응이 제한적이거나 전혀 유의적이지 않은 것으로 동정된 물질들도 포함한다. 또한, 최적화 요법은 III상 임상 시험 결과가 시판을 위해 정부 당국의 승인이나 규제법 검토의 대상이 될 정도로 의학적으로나 통계학적으로 유의적이지 못한 물질 또는 단일요법으로서 반응률이 25% 미만인 시판 물질 또는 그의 부작용이 너무 커서 광범하게 사용될 수 없는 물질들도 포함한다. 최적화 임상 활성을 갖는 물질의 비제한적인 예로는: 디안히드로갈락티톨 및 디아세틸디안히드로갈락티톨을 들 수 있다.

[0070] [0029] (I) 최적화 치료제 (Suboptimal Therapeutics)

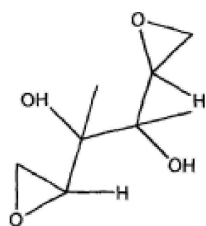
[0071] [0030] 일반적으로, 최적화 치료 활성을 갖는 화합물의 예로는 다음 부류의 화합물들을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다: DNA 핵산 결합/반응 물질, 토포이소머라제 저해제, 항튜불린제, 시그널 형질도입 저해제, 단백질 합성효소 저해제, DNA 전사효소의 저해제, DNA/RNA 인터칼레이팅 물질, DNA 마이너 그루브 바인더, 스테로이드 호르몬 작용을 차단하는 약물, 광화학적 활성물질, 면역조절물질, 저산소증 선택적 세포독소, 화학방사선 감작 화제 및 보호제, 안티센스 핵산, 올리고뉴클레오타이드 및 폴리뉴클레오타이드 치료제, 면역조절제, 항종양 항생제, 생물치료제, 생물학적 제제 예컨대 암 백신, 항체 치료제, 시토키인, 림포카인, 유전자 치료제 핵산 치료제, 및 세포 치료제. 몇몇 경우, 하나의 화합물이 이들 부류 중 두가지 이상에 해당할 수 있고; 이러한 화합물 역시도 본 발명에 포함된다.

[0072] [0031] 몇몇 경우에 있어서, 어떤 화합물 또는 조성물들은 1종 이상의 용도에 현재 임상적으로 사용중일 수 있으나, 다른 용도, 예컨대 다른 유형의 악성 종양에 대하여는, 종양과 연관된 세포 종류나 악성 종양의 진행단계 관점에서 최적화로 여겨질 수 있다. 이러한 화합물이나 조성물 모두 본 발명의 범위에 포함된다. 특히 이들의 예로서 디안히드로갈락티톨, 디아세틸디안히드로갈락티톨, 및 그의 유도체 및 유사체를 들 수 있다.

[0073] [0032] 특히, 본 발명은 디안히드로갈락티톨 및 디아세틸디안히드로갈락티톨 및 그의 유도체 또는 유사체를 비

못한, 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 및 그의 유도체 또는 유사체에 관한 것이다.

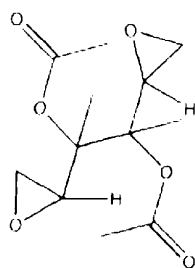
[0074] [0033] 디안히드로갈락티톨의 구조를 하기 화학식 (I)에 나타내었다.



[0075] (I)

[0076] [0034] 본 발명에는 또한 예컨대 히드록실기의 수소가 저급 알킬로 치환되어 있거나, 에폭사이드 고리에 부착된 수소가 저급 알킬로 치환되어 있거나, 또는 히드록실기가 결합되어 있는 탄소와 동일한 탄소에 결합된 메틸기가 저급 알킬기로 치환되거나 또는 예컨대 할로기로 치환된 디안하이드로갈락티톨의 유도체도 포함된다.

[0077] [0035] 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 구조는 하기 화학식 (II)에 나타낸 바와 같다.



[0078] (II)

[0079] [0036] 본 발명에는 또한 예컨대 아세틸 모이어티의 일부인 메틸기가 저급 알킬로 대체되어 있거나, 에폭사이드 고리에 결합된 수소가 저급 알킬로 대체되거나 또는 아세틸기가 결합되어 있는 탄소와 동일한 탄소에 결합된 메틸기가 저급 알킬기로 치환되거나 또는 예컨대 할로기로 치환된 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체도 포함된다.

[0080] [0037] 디안히드로갈락티톨의 특히 적절한 유도체 또는 유사체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디안히드로갈락티톨의 유도체이다: (i) 디안히드로갈락티톨의 2개의 히드록실기의 수소 하나 또는 두 개 모두가 저급 알킬로 대체되어 있는 디안히드로갈락티톨의 유도체; (ii) 2개의 에폭사이드 고리에 결합된 하나 이상의 수소 원자가 저급 알킬에 의해 대체되어 있는 디안히드로갈락티톨의 유도체; (iii) 디안히드로갈락티톨 내에 존재하고 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 결합되어 있는 하나 또는 두 개 모두의 메틸기가 C₂-C₆ 저급 알킬에 의해 대체되어 있는 디안히드로갈락티톨의 유도체; 및 (iv) 디안히드로갈락티톨 내에 존재하고 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 결합되어 있는 하나 또는 두 개 모두의 메틸기가, 상기 메틸기의 수소가 할로기에 의해 대체됨으로 해서, 할로기에 의해 치환되어 있는 디안히드로갈락티톨의 유도체.

[0081] [0038] 디아세틸디안히드로갈락티톨의 특히 적절한 유도체 또는 유사체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체이다: (i) 아세틸 모이어티들의 일부인 하나 또는 두 개 모두의 메틸기가 C₂-C₆ 저급 알킬에 의해 대체되어 있는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체; (ii) 에폭사이드 고리에 결합된 수소 하나 또는 두 개 모두가 저급 알킬에 의해 대체되어 있는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체; (iii) 아세틸기를 산생하는 동일한 탄소에 결합된 메틸기 하나 또는 두 개 모두가 C₂-C₆ 저급 알킬에 의해 대체되어 있는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체; 및 (iv) 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 결합되어 있는 하나 또는 두 개 모두의 메틸기가, 상기 메틸기의 수소가 할로기에 의해 대체됨으로 해서, 할로기에 의해 치환된 것인 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체.

[0082] [0039] 기타의 유도체 및 유사체들도 기술 분야에 알려져 있다. 이들 유도체 또는 유사체는 유도체 또는 유사체의 약학적 활성을 실질적으로 변화시키지 않는 하나 이상의 기들에 의해 임의 치환될 수 있다. 이러한 기들은 일반적으로 기술 분야에 공지이다. 임의 치환기로서 사용가능한 흔한 몇몇 기들에 대한 정의가 이하에 설명된다; 그러나, 이들 정의로부터 여하한 기가 누락되었다 해도, 그러한 임의 치환기의 화학적 및 약학적 요구사항이 만족되는 한, 그러한 임의 치환기를 사용할 수 없다고 해석되어서는 아니된다.

[0083] [0040] 본 발명에서, "알킬"이라는 용어는 임의 치환될 수 있는 1 내지 12개의 탄소 원자의 비분지형,

분지형, 또는 포화된 시클릭 히드로카르빌 잔기, 또는 이들의 조합을 가리키며; 알킬 잔기는 불포화된 경우 오직 C와 H만을 갖는다. 일반적으로, 비분지형 또는 분지형의 포화 히드로카르빌 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 이것을 "저급 알킬"이라 칭한다. 알킬 잔기가 시클릭이고 고리를 포함하면, 그 히드로카르빌 잔기가 탄소 원자를, 고리 형성을 위한 최소의 갯수인 3개 이상 포함하는 것으로 이해할 수 있다. 본 발명에서 "알케닐"이라는 용어는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 비분지형, 분지형 또는 시클릭히드로카르빌 잔기를 일컫는다. 본 발명에서, "알키닐"이라는 용어는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 비분지형, 분지형, 또는 시클릭 히드로카르빌 잔기를 가리키며; 상기 잔기는 1개 이상의 이중 결합도 가질 수 있다. "알케닐" 또는 "알키닐"의 사용과 관련하여, 복수개의 이중 결합의 존재는 방향족 고리를 생성할 수 없다. 본 발명에서, "히드록시알킬," "히드록시알케닐," 및 "히드록시알키닐,"은 각각 치환기로서 1개 이상의 히드록실기를 갖는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기를 각각 가리키는 것이며; 후술하는 바와 같이 추가 치환기들이 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, "아릴"이라는 용어는 잘 알려진 방향 특성을 갖는 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 모이어티를 가리키며; 그 예로는 임의 치환될 수 있는 페닐 및 나프틸을 들 수 있다. 본 발명에서, "히드록시아릴"이라는 용어는 치환기로서 1개 이상의 히드록실기를 포함하는 아릴기를 가리키며; 후술되는 바와 같이, 추가의 치환기들이 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, "헤테로아릴"이라 함은 방향 특성을 갖는 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 고리 시스템을 가리키는 것으로서, O, S, 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자들을 포함한다. 헤테로원자가 포함됨으로 해서 6원 고리 뿐 아니라 5원 고리에서도 방향성이 나타난다. 전형적인 헤테로방향족 시스템에는 모노시클릭 C₅-C₆ 헤테로방향족기 예컨대 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 퓨라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 테트라지닐 및 이미다졸릴, 뿐만 아니라, 이들 모노시클릭 헤테로방향족기들 중 하나를 페닐 고리 또는 헤테로방향족 모노시클릭기와 융합시킴으로써 형성된 융합된 바이시클릭 모이어티에 의해 형성된 C₈-C₁₀ 바이시클릭기 예컨대 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조퓨라닐, 피라졸릴피리딜, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 및 기술 분야에 알려진 기타 고리 시스템이 포함된다. 고리 시스템 전반에 걸쳐 축출된(delocalized) 전자 분포 관점에서 방향족 특성을 갖는 모든 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 고리 시스템 역시 이 정의에 포함된다. 이 정의는 또한 적어도, 분자의 나머지 부분에 직접 부착된 고리가 방향족 특성을 갖는 바이시클릭기도 포함하며 여기에는 방향족에 특징적인 축출된 전자 분포가 포함된다. 일반적으로, 고리 시스템은 5 내지 12개의 고리 원자들과 최대 4개의 헤테로원자를 함유하는데, 여기서 헤테로원자는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 흔히, 모노시클릭 헤테로아릴은 5 내지 6개의 고리원과 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 최대 3개의 헤테로원자를 함유한다; 종종, 바이시클릭 헤테로아릴은 8 내지 10개의 고리원과 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 최대 4개의 헤테로원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 구조 중 헤테로원자의 갯수와 위치는 방향특성 및 안정성과 관련한 공지의 한계에 의거하며, 여기서 안정성은 당해 헤테로방향족기가 급속한 분해없이 생리적 온도에서 물에 노출되는데 충분한 정도로 안정할 것을 요구한다. 본 발명에서, "히드록시헤테로아릴"이라는 용어는 치환기로서 1개 이상의 히드록실기를 포함하는 헤테로아릴기를 가리키며; 후술되는 바와 같이, 추가의 치환기들이 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, "할로아릴" 및 "할로헤테로아릴"이라는 용어는 적어도 1개의 할로기에 의해 치환된 아릴 및 헤테로아릴기를 각각 나타내며, 여기서 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로젠을 나타내며, 일반적으로, 할로젠은 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택된다; 후술하는 바와 같이, 추가의 치환기들이 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, "할로알킬," "할로알케닐," 및 "할로알키닐"이라는 용어는 적어도 하나의 할로기에 의해 치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐기를 각각 가리키며, 여기서 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로젠을 가리키고, 일반적으로 할로젠은 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되며; 후술되는 바와 같이, 추가의 치환기들이 임의로 포함될 수 있다.

[0084]

[0041] 본 발명에서, "임의로 치환된(optionally 치환된)"이라는 용어는 임의로 치환되는 것으로 칭해지는 특정 기 또는 기들이 비-수소(non-hydrogen) 치환기들을 갖지 않거나, 또는 상기 기 또는 기들이 결과적인 분자의 화학 및 약리학적 활성과 부합하는 1개 이상의 비-수소 치환기들을 가질 수 있음을 나타낸다. 달리 특정되지 않는 한, 존재할 수 있는 이러한 치환기들의 총 갯수는 설명되는 기의 치환되지 않은 형태에 존재하는 수소 원자들의 총 갯수와 같으며; 이러한 치환기들의 최대 갯수보다 적은 수로 존재할 수 있다. 임의 치환기가 이중 결합 예컨대 카르보닐 산소(C=O)를 통해 결합되는 경우, 그 기는 그 임의 치환기가 부착되는 탄소 원자 상에서 이용가능한 2 원자수를 취함으로 해서, 포함될 수 있는 치환기들의 총 갯수는 이용가능한 원자수의 수에 따라 감소된다. 본 발명에서, "치환된(치환된)"이라는 용어는 "임의로 치환된"이라는 용어의 일부로 사용되든 또는 달리 사용되든, 특정한 기, 모이어티 또는 래디칼을 변형시키도록 사용될 경우, 1개 이상의 수소 원자들이 각각 독립적으로 서로, 같거나 다른 치환기 또는 치환기들에 의해 대체됨을 의미한다.

[0085] [0042] 특정한 기, 모이어티 또는 래디칼 중 포화된 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기들의 비제한적인 예로는, $-Z^a$, $=O$, $-OZ^b$, $-SZ^b$, $=S^-$, $-NZ^cZ^c$, $=NZ^b$, $=N-OZ^b$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2Z^b$, $-S(O)_2NZ^b$, $-S(O_2)O^-$, $-S(O_2)OZ^b$, $-OS(O_2)OZ^b$, $-OS(O_2)O^-$, $-OS(O_2)OZ^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ^b)(O^-)$, $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$, $-C(O)Z^b$, $-C(S)Z^b$, $-C(NZ^b)Z^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OZ^b$, $-C(S)OZ^b$, $-C(O)NZ^cZ^c$, $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$, $-OC(O)Z^b$, $-OC(S)Z^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OZ^b$, $-OC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)Z^b$, $-NZ^bC(S)Z^b$, $-NZ^bC(O)O^-$, $-NZ^bC(O)OZ^b$, $-NZ^bC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$, $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$, $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ 을 들 수 있되, 여기서 Z^a 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다; 각각의 Z^b 는 독립적으로 수소 또는 Z^a 이고; 및 각각의 Z^c 는 독립적으로 Z^b 이거나 또는 2개의 Z^c 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 시클로헤테로알킬 고리 구조를 형성할 수 있고 이 고리 구조는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 같거나 다른 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있다. 특별한 예로서, $-NZ^cZ^c$ 는 $-NH_2$, $-NH$ -알킬, $-N$ -피롤리딘, 및 $-N$ -모르폴리닐을 포함하도록 의도되지만, 특정 대체물로 한정되는 것은 아니며, 기술 분야에 알려진 다른 대체물도 포함한다. 마찬가지로, 다른 특정한 예로서, 치환된 알킬은 -알킬렌-O-알킬, -알킬렌-헤테로아릴, -알킬렌-시클로헤테로아릴, -알킬렌- $C(O)OZ^b$, -알킬렌- $C(O)NZ^bZ^b$, 및 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ 를 포함하도록 의도되지만, 이들 특정 대체물로 한정되지 않으며, 기술 분야에 공지인 다른 대체물도 포함한다. 1개 이상의 치환기들은 이들이 결합된 원자들과 함께, 비제한적인 예로서 시클로알킬 및 시클로헤테로알킬을 비롯한 시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0086] [0043] 마찬가지로, 특정한 기, 모이어티 또는 래디칼 중 불포화 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기들의 비제한적인 예로는, $-Z^a$, 할로, $-O^-$, $-OZ^b$, $-SZ^b$, $-S^-$, $-NZ^cZ^c$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2Z^b$, $-S(O_2)O^-$, $-S(O_2)OZ^b$, $-OS(O_2)OZ^b$, $-OS(O_2)O^-$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ^b)(O^-)$, $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$, $-C(O)Z^b$, $-C(S)Z^b$, $-C(NZ^b)Z^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OZ^b$, $-C(S)OZ^b$, $-C(O)NZ^cZ^c$, $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$, $-OC(O)Z^b$, $-OC(S)Z^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OZ^b$, $-OC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)OZ^b$, $-NZ^bC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$, $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$, 및 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ 를 들 수 있으며, 여기서 Z^a , Z^b , 및 Z^c 는 상기 정의한 바와 같다.

[0087] [0044] 마찬가지로, 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬기 중의 질소 원자를 치환하는데 유용한 치환기의 비제한적인 예로는, $-Z^a$, 할로, $-O^-$, $-OZ^b$, $-SZ^b$, $-S^-$, $-NZ^cZ^c$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2Z^b$, $-S(O_2)O^-$, $-S(O_2)OZ^b$, $-OS(O_2)OZ^b$, $-OS(O_2)O^-$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ^b)(O^-)$, $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$, $-C(O)Z^b$, $-C(S)Z^b$, $-C(NZ^b)Z^b$, $-C(O)OZ^b$, $-C(S)OZ^b$, $-C(O)NZ^cZ^c$, $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$, $-OC(O)Z^b$, $-OC(S)Z^b$, $-OC(O)OZ^b$, $-OC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)Z^b$, $-NZ^bC(S)Z^b$, $-NZ^bC(O)OZ^b$, $-NZ^bC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$, $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$, 및 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ 를 들 수 있으며, 여기서 Z^a , Z^b , 및 Z^c 는 상기 정의한 바와 같다.

[0088] [0045] 본 발명에 설명된 화합물들은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으므로, 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체(즉, 기하 이성질체 예컨대 E 및 Z), 에난티오머 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 각각 분리된 입체이성질 형태(예컨대 에난티오머적으로 순수한 이성질체, E 및 Z 이성질체, 및 입체 이성질체의 기타 대체물) 및 키랄 순도와 E 및 Z의 백분율을 달리하는 입체이성질체들의 혼합물도 포괄한다(본 발명이 하나 이상의 입체이성질체로 특히 한정되지 않는 한). 따라서, 본 발명에 설명된 화학 구조들은 입체이성질체적으로 순수한 형태(예컨대 기하적으로 순수하거나, 에난티오머적으로 순수하거나 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 에난티오머 혼합물 및 입체이성질체 혼합물을 비롯하여, 설명된 화합물의 가능한 모든 에난티오머와 입체 이성질체를 모두 포괄한다(본 발명이 하나 이상의 입체이성질체로 특히 한정되지 않는 한). 에난티오머 혼합물과 입체이성질체 혼합물은 당업계에 잘 알려진 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 이용하여 그들의 대응하는 에난티오머 또는 입체이성질체 성분으로 분할될 수 있다. 본 발명은 각각의 분리된 입체이성질체 형태 뿐 아니라 라세미 혼합물을 비롯, 키랄 순도를 달리하는 입체이성질체의 혼합물도 포함한다. 본 발명은 또한 다양한 부분입체이성질체도 포괄한다. 기타 구조들이 특정 이성질체를 묘사하는 것으로 보일 수 있으나, 이는 편의상 그러한 것일 뿐, 본 발명이 그와 같이 특정하게 설명된 이성질체로 한정되는 것은

아니다. 화학명칭이 화합물의 이성질체 형태를 명시하지 않을 경우, 화합물의 이성질체 형태들의 가능한 모든 이성질체 형태 또는 그들의 혼합물을 가리키는 것이다.

[0089] [0046] 화합물은 또한 몇몇 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있으며, 편의 상 오직 하나의 호변이성질체에 대해서만 설명되어 있으나, 도시된 형태의 다른 호변이성질체도 포괄되는 것으로 이해하여야 한다. 따라서, 특히 하나의 호변이성질체로 한정되지 않는 한, 본 발명에 설명된 화학 구조들은 도시된 화합물의 가능한 모든 호변 이성질체 형태를 포괄한다. 본 발명에서 "호변이성질체(tautomer)"라 함은 상호간에 매우 쉽게 변함으로 해서 함께 평형상태로 존재할 수 있는 이성질체를 가리킨다; 평형상태는 안정성 관점에 따라, 호변이성질체들의 어느 하나에 우세하게 존재할 수 있는데, 예컨대, 케톤과 에놀은 하나의 화합물의 2가지 호변이성질체 형태이다.

[0090] [0047] 본 발명에서, "용매화물(solvate)"이라는 용어는 용매화에 의해 형성된 화합물 (용매 분자와 용질 분자 또는 이온과의 조합)을 의미하거나 또는 용질 이온 또는 분자, 즉 본 발명의 화합물과 1종 이상의 용매 분자들로 이루어진 집계(aggregate)를 의미한다. 만일 용매가 물이면, 대응하는 용매화물은 "수화물"이다. 수화물의 예로는 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 육수화물 및 기타 물을 함유하는 종을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 당업자라면 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 전구약물 역시 용매화물 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 용매화물은 전형적으로 본 발명의 화합물의 제조공정의 일부인 수화를 통해 형성되거나 또는 본 발명의 무수 화합물에 의한 수분의 자연적인 흡수를 통해 형성된다.

[0091] [0048] 본 발명에서, "에스테르"라는 용어는 당해 분자의 --COOH 관능기가 --COOR 관능기에 의해 대체된 에스테르로서, 상기 에스테르의 R 모이어티는 비제한적인 예로서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 그의 치환된 유도체를 비롯한 안정한 에스테르 모이어티를 형성하는 것이다. 본 발명의 화합물의 가수분해가능한 에스테르는 그의 카르복실이 가수분해가능한 에스테르기 형태로서 존재하는 화합물이다. 즉, 이들 에스테르들은 약학적으로 허용가능하며 생체내에서 대응하는 카르복실산으로 가수분해될 수 있다.

[0092] [0049] 전술한 치환기들에 더해, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 별법으로 또는 추가적으로 C₁-C₈ 아실, C₂-C₈ 헤테로아실, C₆-C₁₀ 아릴, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 헤테로시클릴, 또는 C₅-C₁₀ 헤테로아릴에 의해 치환될 수 있으며, 이들 각각은 임의의 치환될 수 있다. 또한, 추가적으로, 5원 내지 8원 고리를 형성할 수 있는 2개의 기들이 동일한 원자 또는 인접 원자들 상에 존재할 경우, 이들 2개의 기들은 치환기 중 이들이 결합한 원자 또는 원자들과 함께 임의로 취해져서 그러한 고리를 형성할 수 있다.

[0093] [0050] "헤테로알킬," "헤테로알케닐," 및 "헤테로알키닐" 등은 대응하는 히드로카르빌(알킬, 알케닐 및 알키닐) 기와 유사하게 정의되며, 단 '헤테로'라는 용어는 백본 잔기 내에서 1-3개의 O, S 또는 N 헤테로원자 또는 그의 조합을 함유하는 기를 의미하는 것이다; 따라서, 대응하는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기의 적어도 하나의 탄소 원자가, 명시된 헤테로원자들 중 하나에 의해 대체되어, 각각 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐기를 형성한다. 화학적 안정성의 이유로, 달리 언급하지 않는 한, 이러한 기들은 니트로 또는 술폰닐기에서와 같이 N 또는 S 상에 옥소기가 존재하는 경우를 제외하고는, 인접한 헤테로원자들을 세개 이상 포함하지 않는다.

[0094] [0051] 본 발명에서 "알킬"은 시클로알킬 및 시클로알킬알킬기를 포함하는 한편, "시클로알킬"이라는 용어는 본 발명에서 고리 탄소 원자를 통해 연결된 카르보시클릭 비방향족기를 설명하는데 이용될 수 있으며, "시클로알킬알킬"은 알킬 링커를 통해 분자에 연결된 카르보시클릭 비방향족 기를 설명하는데 이용될 수 있다.

[0095] [0052] 마찬가지로, "헤테로시클릴"은 고리 원자로서 적어도 1개의 헤테로원자(일반적으로 N, O 및 S로부터 선택됨)를 함유하고 C (탄소-링크됨) 또는 N (질소-링크됨)일 수 있는 고리 원자를 통해 그 분자에 연결되는 비방향족 시클릭기를 설명하는데 이용될 수 있다; 그리고 "헤테로시클릴알킬"은 링커르르 통해 다른 분자에 연결되는 기를 설명하는데 이용될 수 있다. 헤테로시클릴은 완전히 포화되거나 부분 포화될 수 있지만, 비방향족이다. 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬기에 적합한 크기와 치환기들은 알킬기에 대하여 전술한 바와 같다. 헤테로시클릴기는 일반적으로 고리 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며; N 또는 S는 헤테로시클릭 시스템 중 이들 원자상에서 흔히 발견되는 기들에 의해 치환될 수 있다. 본 발명에서, 이들 용어들은 결합된 고리가 방향족이 아닌 한, 이중 결합을 함유하는 고리도 포함한다. 치환된 시클로알킬 및 헤테로시클릴기는 또한, 당해 기의 결합 지점이 방향족/헤테로방향족 고리라기 보다는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리에 대한 것임을 전제로, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리도 포함한다.

- [0096] [0053] 본 발명에서, "아실"은 카르보닐 탄소 원자에서 이용가능한 2개의 원자가 위치들 중 하나에 부착된 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 아릴알킬 래디칼을 포함하는 기를 포괄하며, 헤테로아실은, 카르보닐 탄소가 아닌 적어도 하나의 다른 탄소가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체된 대응하는 기를 가리킨다.
- [0097] [0054] 아실 및 헤테로아실기는 카르보닐 탄소 원자의 오픈 원자기를 통해 이들이 부착되어 있는 기 또는 분자에 결합된다. 일반적으로, 이들은 포르밀, 아세틸, 피발로일, 및 벤조일을 비롯한 C_1-C_8 아실기, 및 메톡시아세틸, 에톡시카르보닐, 및 4-피리디노일을 비롯한 C_2-C_8 헤테로아실기이다.
- [0098] [0055] 마찬가지로, "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 시클릭 또는 비시클릭 링커들을 비롯하여, 알킬렌과 같은 링킹기를 통해, 그들의 부착점에 결합되는 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 가리킨다. 일반적으로, 링커는 C_1-C_8 알킬이다. 이들 링커들은 또한 카르보닐기 역시도 포함하므로, 이로 인해, 이들은 치환기를 아실 또는 헤테로아실 모이어티로서 제공할 수 있다. 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬기 중 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 아릴기에 대해 전술한 바와 같은 치환기들에 의해 치환될 수 있다. 종기로는, 아릴알킬기는 아릴기에 의해 상기 정의된 기들 및 1개 또는 2개의 C_1-C_4 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌에 의해 임의 치환된 페닐 고리를 포함하며 여기서 상기 알킬 또는 헤테로알킬기는 임의로 고리화되어 시클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사시클로펜탄과 같은 고리를 형성할 수 있다. 마찬가지로, 헤테로아릴알킬기는 치환기로서 아릴기에 일반적인 전술한 기들 및 1개 또는 2개의 C_1-C_4 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌에 의해 임의 치환된 C_5-C_6 모노시클릭 헤테로아릴기를 포함하거나, 또는 이것은 1개 또는 2개의 C_1-C_4 알킬 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C_5-C_6 모노시클릭 헤테로아릴 및 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 임의 치환된 페닐 고리를 포함하되, 여기서 상기 알킬 또는 헤테로알킬기는 임의로 고리화되어 시클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사시클로펜탄과 같은 고리를 형성할 수 있다.
- [0099] [0056] 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬기가 임의 치환된 것으로 설명되는 경우, 치환기들은 알킬 또는 헤테로알킬 부분 상에 또는 당해 기의 아릴 또는 헤테로아릴 부분 상에 존재할 수 있다. 알킬 또는 헤테로알킬 부분에 임의로 존재하는 치환기들은 알킬기에 대해 상기에서 일반적으로 설명된 것들과 동일하며; 아릴 또는 헤테로아릴 부분에 임의로 존재하는 치환기들은 아릴기에 대해 상기에서 일반적으로 설명된 것들과 동일하다.
- [0100] [0057] 본 발명에서 "아릴알킬" 기들은 만일 이들이 비치환되고, 고리 내의 탄소 원자들의 총 갯수 및 알칼렌 또는 유사한 링커에 의해 설명되면 히드로카르빌 기이다. 따라서, 벤질기는 C7-아릴알킬기이고, 페닐에틸은 C8-아릴알킬기이다.
- [0101] [0058] "헤테로아릴알킬"은 전술한 바와 같이 링킹기를 통해 부착된 아릴기를 포함하는 모이어티를 나타내며, 아릴 모이어티의 적어도 하나의 고리 원자 또는 링킹기 중의 하나의 원자가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자라는 점에서 "아릴알킬"과 다르다. 헤테로아릴알킬기는 본 발명에서 고리 내의 원자들의 총 갯수 및 결합된 링커에 따라 설명되며, 이들은 헤테로알킬 링커를 통해 링크된 아릴기; 알킬렌과 같은 히드로카르빌 링커를 통해 링크된 헤테로아릴기를 포함한다. 따라서, 예컨대, C7-헤테로아릴알킬은 피리딜메틸, 페녹시, 및 N-피롤릴메톡시를 포함하게 될 것이다.
- [0102] [0059] 본 발명에서 "알킬렌"은 2개의 히드로카르빌 기를 가리키는데; 이는 이것이 2가이므로 2개의 다른 기들과 함께 링크될 수 있기 때문이다. 일반적으로, 이것은 $-(CH_2)_n-$ 이며 여기서 n은 1-8이고 종기로는 n은 1-4이지만, 특정의 경우, 알킬렌은 다른 기들에 의해 치환될 수도 있으며, 길이가 다를 수도 있고, 오픈 원자들이 반드시 사슬의 반대쪽에 있어야 할 필요도 없다.
- [0103] [0060] 일반적으로, 치환기 내에 함유된 모든 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 또는 아릴 또는 아릴알킬기는 그 자체가 다른 부가적인 치환기들에 의해 임의 치환될 수 있다. 이들 치환기들의 성질은 치환기들이 달리 설명되지 않는 한, 일차 치환기들 자체에 대하여 인용된 것과 유사하다.
- [0104] [0061] 본 발명에서 "아미노"라 함은 $-NH_2$ 를 가리키지만, 아미노가 "치환"되거나 또는 "임의로 치환"된 것으로 설명되면, 이 용어는 $NR'R''$ 를 포함하며, 여기서 각각의 R'와 R''은 독립적으로 H이거나, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 아릴, 또는 아릴알킬기이고, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 아릴, 또는 아릴알킬기 각각은 대응하는 기들에서 적절한 것으로 설명된 치환기들에 의해 임의 치환된다; R' 및 R''기들 그리고 이들이 부착된 질소 원자는 3-내지 8-원 고리를 임의로 형성할 수 있는데 이 고리는 포화되거나 불포화되거나 방향족일 수 있고, 고리

구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자들을 독립적으로 함유하며, 알킬기에 있어서 적합한 것으로 설명된 치환기들에 의해 임의 치환될 수 있으며, 또는 만일 NR'R"이 방향족기이면, 이것은 헤테로아릴기에 있어서 일반적인 것으로 설명된 치환기들에 의해 임의로 치환된다.

- [0105] [0062] 본 발명에서, "카르보사이클," "카르보시클릴," 또는 "카르보시클릭"이라 함은 고리에 탄소 원자만을 함유하는 시클릭 고리를 가리키는 반면, "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"이라는 용어는 헤테로원자를 포함하는 고리를 가리킨다. 카르보시클릴은 완전히 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있지만 비방향족이다. 예컨대, 카르보시클릴은 시클로알킬을 포괄한다. 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 구조는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 복수개의 고리 시스템을 갖는 화합물을 포괄하며; 이러한 시스템은 방향족, 헤테로시클릭 및 카르보시클릭 고리를 혼합할 수 있다. 혼합된 고리 시스템은 설명되는 화합물의 나머지 부분에 부착된 고리에 따라 설명된다.
- [0106] [0063] 본 발명에서, "헤테로원자"라는 용어는 질소, 산소 또는 황처럼 탄소나 수소가 아닌 원자를 가리킨다. 이것이 사슬이나 고리의 백본 또는 골격의 일부이면, 헤테로원자는 적어도 2개여야 하며, 일반적으로 N, O, P, 및 S로부터 선택될 것이다.
- [0107] [0064] 본 발명에서, "알카노일"이라는 용어는 카르보닐(C=O) 기에 공유적으로 링크된 알킬기를 가리킨다. "저급 알카노일"이라는 용어는 알카노일기의 알킬 부분이 C₁-C₆인 알카노일기를 나타낸다. 알카노일기의 알킬 부분은 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다. "알킬카르보닐"이라는 용어는 달리 사용될 수 있다. 마찬가지로, "알케닐카르보닐" 및 "알킬닐카르보닐"이라는 용어들은 카르보닐기에 링크된 알케닐 또는 알킬닐기를 각각 가리킨다.
- [0108] [0065] 본 발명에서, "알콕시"라는 용어는 산소 원자에 공유적으로 링크된 알킬기를 가리키며; 알킬기는 히드록실기의 수소 원자를 대체하는 것으로 간주될 수 있다. "저급 알콕시"라는 용어는 알콕시기의 알킬 부분이 C₁-C₆인 알콕시기이다. 알콕시기의 알킬 부분은 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 본 발명에서, "할로알콕시"라는 용어는 알킬 부분이 1개 이상의 할로기에 의해 치환된 알콕시기를 가리킨다.
- [0109] [0066] 본 발명에서, "술포"라는 용어는 술폰산(-SO₃H) 치환기를 가리킨다.
- [0110] [0067] 본 발명에서, "술포모일"이라는 용어는 -S(O₂)NH₂ 구조를 갖는 치환기를 칭하되, 상기 기의 NH₂ 부분의 질소는 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다.
- [0111] [0068] 본 발명에서, "카르복실"이라는 용어는 -C(O₂)H 구조를 갖는 기를 가리킨다.
- [0112] [0069] 본 발명에서, "카르바밀"이라는 용어는 -C(O₂)NH₂ 구조의 기를 칭하되, 상기 기의 NH₂ 부분의 질소는 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다.
- [0113] [0070] 본 발명에서, "모노알킬아미노알킬" 및 "디알킬아미노알킬"이라는 용어는 -Alk₁-NH-Alk₂ 및 -Alk₁-N(Alk₂)(Alk₃)의 구조를 갖는 기들을 나타내되, 여기서 Alk₁, Alk₂, 및 Alk₃는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타낸다.
- [0114] [0071] 본 발명에서, "알킬술포닐"이라는 용어는 -S(O)₂-Alk 구조를 갖는 기를 나타내되, Alk는 상기 정의한 알킬기를 나타낸다. "알케닐술포닐" 및 "알킬닐술포닐"이라는 용어는 유사하게 각각 알케닐과 알케닐기에 공유 결합한 술포닐기들을 나타낸다. "아릴술포닐"이라는 용어는 -S(O)₂-Ar의 구조를 갖는 기를 나타내되, Ar은 전술한 바와 같은 아릴기를 나타낸다. "아릴옥시알킬술포닐"은 -S(O)₂-Alk-O-Ar의 구조를 갖는 기를 가리키되, Alk는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타내고 Ar은 전술한 바와 같은 아릴기를 나타낸다. "아릴알킬술포닐"이라는 용어는 -S(O)₂-AlkAr의 구조를 나타내되, 여기서 Alk는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타내고 Ar은 전술한 바와 같은 아릴기를 나타낸다.
- [0115] [0072] 본 발명에서, "알킬옥시카르보닐"이라는 용어는 알킬기를 포함하는 에스테르 치환기를 가리키는데 여기서 카르보닐 탄소는 그 분자에 대한 부착 지점이다. 한 가지 예는 CH₃CH₂OC(O)-인 에톡시카르보닐이다. 마찬가지로, "알케닐옥시카르보닐," "알킬닐옥시카르보닐," 및 "시클로알킬카르보닐"이라는 용어는 각각 알케닐기, 알케닐기, 또는 시클로알킬기를 포함하는 유사한 에스테르 치환기들을 가리킨다. 마찬가지로, "아릴옥시카르보닐"이라는 용어는 아릴기를 포함하는 에스테르 치환기를 가리키되 여기서 카르보닐 탄소는 그 분자에 대한 부착 지점

이다. 마찬가지로, "아릴옥시알킬카르보닐"이라는 용어는 알킬기를 포함하는 에스테르 치환기를 나타내되, 여기서 알킬기는 그 자체가 아릴옥시기에 의해 치환된다.

- [0116] [0073] 치환기들의 다른 조합들도 기술 분야에 공지이며, 예컨대 본 발명에 참조 병합된 Jung 등의 미국특허 No. 8,344,162에 설명되어 있다. 예컨대, "티오키르보닐"이라는 용어 및 "티오키르보닐"을 포함하는 치환기들의 조합은 이중결합된 황이 정상적인 이중결합된 산소를 대체하는 카르보닐기를 포함한다. "알킬리덴"이라는 용어 및 이와 유사한 용어는 하나의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자들이 제거되어, 상기 기가 그 구조의 나머지 부분에 이중-결합되어 있는 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 또는 시클로알킬기를 나타낸다.
- [0117] [0074] 디안히드로갈락티톨 및 기타 치환된 핵시톨은 재발성 악성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양, 뿐만 아니라 다른 악성 종양에 대해 사용시 몇가지 유리한 점을 갖는다. 이들 제제는 암 줄기 세포(CSC: cancer stem cells)의 성장을 억제할 수 있고, O^6 -메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 (MGMT)에 의한 약물 불활성화에 대해 내성적이다. 디안히드로갈락티톨은 N^7 에서 DNA의 가교를 일으키는 신규한 알킬화제이다.
- [0118] [0075] 핵시톨 유도체, 예컨대 디안히드로갈락티톨, 디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안히드로갈락티톨, 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는 핵시톨 유도체에 더해 적어도 1종의 부형제, 용매, 충전제, 희석제, 완충제, 보존제, 또는 첨가제를 포함하는 의약 조성물에 포함된 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 의약 조성물의 추가 상세에 대하여는 이하에 후술한다.
- [0119] [0076] 일반적으로, 악성 종양은 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일반적으로, 재발성 신경교종은 다형교모세포종이다. 일반적으로, 다형교모세포종은 테모졸로마이드 및 베바시주맵 중 적어도 1종에 대해 실제로 내성적이다. 일반적으로, 진행성 2차 뇌종양은 유방의 선암종, 소세포폐암종, 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 전이암이다.
- [0120] [0077] 이전의 화학요법과 방사능 요법으로 인해, 2차 뇌종양에 걸린 환자들은 골수억제가 되기가 더 쉽고 GBM 환자들은 다른 MTD (maximum tolerated dose: 최대 관용 투여량)을 갖는 경향이 있다. 이것은 면역계의 기능 평가 및 가능한 골수억제의 모니터링에 의해 알아낼 수 있다. 골수억제는 적혈구, 백혈구 또는 혈소판 중 적어도 한 가지의 농도를 구함으로써 모니터링할 수 있다. 골수억제의 존재여부 또는 위중도를 모니터링 또는 알아내기 위한 방법은 기술분야에 공지이며 예컨대 문헌 [J.E. Higgs et al., "Are Patients with Intermediate TPMT Activity at Increased Risk for Myelosuppression When Taking Thiopurine Medications," *Pharmacogenomics* 11: 177-188 (2010)]에 설명되어 있다. 상기 문헌은 본 발명에 참조병합된다.
- [0121] [0078] (II)투여량 변경
- [0122] [0079] 화합물 투여 시간의 변경, 화합물의 대사율을 조절하는 투여량 조절제의 사용, 정상조직 보호제 및 기타 변경에 의해 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학치료제를 개선시킨다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 주입 스케줄의 변경 (예컨대, 볼루스 정맥내 지속 주입), 면역반응 증진을 위해 백혈구 수를 늘리거나 또는 골수저해제에 의해 야기되는 빈혈을 방지하기 위해 덤포카인 (예컨대, G-CSF, GM-CSF, EPO)의 사용, 또는 5-FU에 대해 류코보린 또는 시스플라틴 치료에 대해 티오설페이트와 같은 레스큐 물질의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨의 경우 본 발명의 특정한 예로는: 수시간 내지 수일에 걸친 연속 정맥 주입; 주2회 투여; 5 mg/m^2 /일 초과 투여; 환자의 관용성에 기초해서 1 mg/m^2 /일로부터 투여량 점증; 대사 조절을 위한 카페인 사용; 대사 조절을 위해 이소니아지드 사용; 선택적이고도 간헐적인 간헐적 추가량 투여; 5 mg/m^2 /일로부터 점증시키는 단일 및 다회 볼루스 투여; 또는 30 mg/m^2 미만의 경구 투여; 또는 130 mg/m^2 초과와 경구 투여; 3일간 최대 40 mg/m^2 경구 투여 및 이어서 최하점 (nadir)/18-21일의 회복 기간; 장기간 (예컨대 21일간) 저용량 투여; 고용량 투여; 최하점 투여(dosing with a nadir)/21일 초과와 회복 기간; 단일 세포독성제로서 알킬화 핵시톨 유도체의 사용; 속방 투여량; 서방 투여량; 조절방출 투여량; 면역계 기능의 감소를 조절 또는 제한하기 위한 투여량 감소; 골수억제의 조절 또는 제한을 위한 투여량 감소; a dose of 1.5 mg/m^2 (33일 사이클 동안 누적 투여량 9 mg/m^2); 투여량 3.0 mg/m^2 (33일 사이클 동안 누적 투여량 18 mg/m^2); 투여량 5.0 mg/m^2 (33일 사이클 동안 누적 투여량 30 mg/m^2); 투여량 10 mg/m^2 (33일 사이클 동안 누적 투여량 60 mg/m^2); 투여량 15 mg/m^2 (33일 사이클 동안 누적 투여량 90 mg/m^2); 투여량 20

mg/m² (33일 사이클 동안 누적 투여량 120 mg/m²); 투여량 25 mg/m² (33일 사이클 동안 누적 투여량 150 mg/m²); 투여량 30 mg/m² (33일 사이클 동안 누적 투여량 180 mg/m²); 투여량 40 mg/m² (33일 사이클 동안 누적 투여량 240 mg/m²); 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지 증가하는 투여량; 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지, 이어서, 5.0 mg/m²까지 증가하는 투여량; 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m², 이어서 5.0 mg/m², 이어서 10 mg/m²까지 증가하는 투여량; 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지, 이어서 5.0 mg/m²까지, 이어서 10 mg/m²까지, 이어서 15 mg/m²까지 증가하는 투여량; 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지, 이어서 5.0 mg/m², 이어서 10 mg/m²까지 증가하는 투여량; 이어서 15 mg/m²까지, 이어서 20 mg/m²까지 증가하는 투여량; 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지, 이어서 5.0 mg/m²까지, 이어서 10 mg/m²까지; 이어서 15 mg/m²까지, 이어서 20 mg/m²까지, 이어서 25 mg/m²까지 증가하는 투여량; 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지, 이어서 5.0 mg/m²까지, 이어서 10 mg/m²까지, 이어서 15 mg/m²까지, 이어서 20 mg/m²까지, 이어서 25 mg/m²까지, 이어서 30 mg/m²까지 증가하는 투여량; 및 1.5 mg/m²에서 시작하여 3.0 mg/m²까지, 이어서 5.0 mg/m²까지, 이어서 10 mg/m²까지, 이어서 15 mg/m²까지, 이어서 20 mg/m²까지, 이어서 25 mg/m²까지, 이어서 30 mg/m²까지, 이어서 40 mg/m²까지 증가하는 투여량. 이전에 받은 화학치료 및 방사능 치료로 인해, 2차 뇌종양 환자들은 골수억제가 되기 쉽고 GBM 환자와는 다른 MTD (최대 관용 투여량)를 갖는 경향이 있다. 이것은 면역계의 기능 평가 및 가능한 골수억제의 모니터링에 의해 알아낼 수 있다. 골수억제는 적혈구, 백혈구 또는 혈소판 중 적어도 한 가지의 농도를 구함으로써 모니터링할 수 있다. 이어서 면역계의 기능 유지와 골수억제 방지에 필요하다면 투여량을 조정할 수 있다.

[0123] [0080] (III) 투여 경로

[0124] [0081] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학치료제의 개선은 화합물의 투여 경로를 변경시킴으로써 달성된다. 일반적인 예로는: 경구 투여로부터 정맥 투여로 변경 또는 그 반대; 또는 피하, 근육내, 동맥내, 복강내, 병변내, 림프내, 종양내, 경막내, 방광내, 두개내와 같은 특수 경로의 이용을 들 수 있다. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는: 국소 투여; 경구 투여; 서방성 경구 전달; 경막내 투여; 동맥내 투여; 지속 주입에 의한 투여; 또는 administration by 간헐 주입에 의한 투여를 들 수 있다.

[0125] [0082] (IV) 투여 스케줄

[0126] [0083] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학치료제의 개선은 화합물의 투여시기를 변경함으로써 달성된다. 일반적인 예로는: 매일 투여에서 매주 또는 매일 투여로의 변화 또는 투여 스케줄의 변화. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 매일(daily) 투여; 매주(weekly) 투여; 3주일간 매주 투여; 2주일간 매주 투여; 일주 이회(biweekly) 투여; 3주일간 1-2주일 휴지기를 가지면서 일주 이회 투여; 간헐적인 추가 접종(boost dose) 투여; 일주일에는 매일 투여 그리고 수요일에는 매주 투여; 3일간 최대 40 mg/m² 투여 및 이어서 최하점/18 내지 21간의 회복 기간; 장기간 (예컨대 21일)저용량 투여; 고용량 투여; 최하점 투여/21일 초과회복 기간; 또는 단일 치료제로서 알킬화 헥시톨 유도체의 사용.

[0127] [0084] (V) 질병 단계 (Disease Stages)

[0128] [0085] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학치료제의 개선은 화합물이 투여되는 질병의 진단/진행 단계를 변경함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 절제불가능한 위치의 질환에 대한 화학요법의 사용, 전이 확산 예방 또는 질병 진행 억제 또는 보다 악성 단계로의 진행을 방지하기 위한 예방적 사용. 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 다형교모세포종과 같은 재발성 악성 신경교종의 치료를 위한 사용 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료 또는 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이에 의해 야기되는 것과 같은 진행성 2차 뇌종양의 치료.

[0129] [0086](VI) 환자 선발

[0130] [0087] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 당해 화합물의 사용을 가장 잘 관용하거나 또는 그러한 사용에 의해 가장 큰 잇점을 얻도록 환자의 종류를 변경함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 노인 환자에게 소아 투여량을 사용하는 것, 비만 환자에 있어서의 투여량 변경; 당뇨병, 간경화 또는 그 화합물의 특징을 독특하게 이용할 수 있는 기타 병태와 같은 합병증 질환에 대한 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 대사 효소, 히스톤 데아세틸라제, 단백질 키나아제, 오르니틴 데카르복실라제의 수준이 높은 질병 상태를 갖는 환자; 대사 효소, 히스톤 데아세틸라제, 단백질 키나아제, 오르니틴 데카르복실라제의 수준이 낮은 질병 상태를 갖는 환자; 본태성 혈소판감소증 또는 호중구 감소증에 대해 낮거나 높은 감수성을 갖는 환자; GI 독성 불내성 환자; jun, GPCR's 및 시그널 형질도입 단백질, VEGF, 전립선 특이 유전자, 단백질 키나아제, 또는 텔로머라제의 과발현 또는 저발현 환자.

[0131] [0088](VII) 환자/질병 표현형

[0132] [0089] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 상기 화합물을 관용, 대사 및 이용하는 환자의 능력을 보다 정확히 동정함으로써 달성된다. 일반적인 예로는: 화학치료제를 처리/대사하는 환자의 능력, 또는 잠재적으로 특화된 세포상, 대사상, 기관상 표현형에 기인하는 독성에 대한 이들의 감수성을 더 잘 특징화하기 위한 진단 도구 및 기트의 사용을 들 수 있다. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 환자의 특정 표현형을 확인하고, 대사 효소 및 대사산물, 히스톤 데아세틸라제, 단백질 키나아제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, 전립선 특이 유전자, 단백질 키나아제, 텔로머라제, jun GPCR's를 측정하고; 대체 화합물 투여하거나 효소 상태를 알아보기 위해 저투여량 약물을 이용한 예비 검사하기 위한 진단 도구, 기술, 키트 및 분석법.

[0133] [0090](VIII) 환자/질병 유전형

[0134] [0091] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 당해 약물의 효능, 독성, 대사 또는 치료효과에 영향을 미치는 다른 인자들을 예측하는데 가치가 있을 수 있는 각별한 특징에 대한 환자의 유전형을 검사 및 분석함으로써 달성된다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 유전자 표적에 대한 특정 약물의 사용을 특수하게 맞추거나 모니터링하기 위해 분석 및 처리될 수도 있는 종양 또는 정상 조직 (예컨대 백혈구 세포)의 생검 샘플; 또는 특정한 약물-감수성 정상 조직 독성을 회피하거나 효능을 증강시키기 위한 분석; 독특한 종양 유전자 발현 패턴 연구; 또는 특정한 약물-감수성 종양 조직 독성을 회피하거나 효능을 증강시키기 위한 SNP (단일염기다형성) 분석을 들 수 있다. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 환자의 특정 유전형을 확인; 유전자/단백질 발현 칩 및 분석; 단일염기다형성 (SNP) 평가; 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, GPCR's, 단백질 키나아제, 텔로머라제, jun의 SNP; 대사 효소 및 대사산물의 동정 및 측정을 위한 진단 도구, 기술 키트 및 분석법.

[0135] [0092] (IX) 치료전/치료후 준비 (Pre/Post-Treatment Preparation)

[0136] [0093] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 화학요법제의 사용 전 또는 사용 후에 환자를 특별히 준비시킴으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 대사 효소의 유도 또는 억제, 감수성 있는 정상 조직 또는 장기의 특이적 보호. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 콜히친 또는 유사체의 사용; 프로베네시드와 같은 이뇨제의 사용; 유리카제의 사용; 니코틴아미드의 비경구 사용; 니코틴아미드의 서방형의 사용; 폴리ADP 리보스 폴리머라제의 저해제 사용; 카페인의 사용; 류코보린 레스큐; 감염 제어; 혈압강화제의 사용..

[0137] [0094] (X) 독성 관리

[0138] [0095] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 잠재적인 부작용 또는 독성을 예방 또는 감소시키기 위한 부가적인 약물 또는 공정의 사용에

의해 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 항구토제, 항구역질제, 호중구감소증, 빈혈, 본태성 혈소판 감소증을 제한 또는 예방하기 위한 혈액학적 지지체 물질, 비타민, 항우울제, 심기능 장애의 치료 및 기타 보조 기술. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 콜히친 또는 유사체의 사용; 프로베네시드와 같은 이뇨제의 사용; 유리카제의 사용; 니코틴아미드의 비경구 사용; 니코틴아미드의 서방형 사용; 폴리ADP-리보스 폴리머라제의 저해제의 사용; 카페인 사용; 류코보린 레스큐; 서방형 알로푸리놀의 사용; 알로푸리놀의 비경구 사용; 골수이식 자극제, 혈액, 혈소판 주입, Neupogen, G-CSF; GM-CSF; 통증 관리; 소염제의 투여; 플루이드의 투여; 코르티코스테로이드의 투여; 인슐린 조절 약물의 투여; 해열제의 투여; 항구역질 치료제의 투여; 항설사 치료의 사용; N-아세틸시스테인의 투여; 또는 항히스타민제의 투여.

[0139] [0096] (XI) 약동학/약력학 모니터링

[0140] [0097] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 환자의 약물 혈장 수준의 최대화, 독성 대사산물의 생성의 모니터링, 약물-약물 상호반응 관점에서 유익하거나 유해할 수 있는 보조 약물의 모니터링을 위한 노력의 일환으로 투약 후 약물 수준의 모니터링을 이용함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 약물 혈장 단백질 결합의 모니터링, 및 기타 약동학 또는 약력학적 변수의 모니터링. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 약물 혈장 수준의 다회 측정; 혈액 또는 소변 중의 대사산물의 다회 측정.

[0141] [0098] (XII) 약물 조합

[0142] [0099] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 효능 또는 부작용 관리에 있어서 부가적 이상 또는 상승적 개선을 제공할 수 있는 독특한 약물 조합의 이용에 의해 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 알킬화제와 항대사산물의 조합, 토포이소머라제 저해제와 항류블린제와의 조합. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 토포이소머라제 저해제와의 병용; 허구 뉴클레오사이드와의 병용; 허구 뉴클레오타이드와의 병용; 티미딜레이트 합성효소 저해제와의 병용; 시그널 형질도입 저해제와의 병용; 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 병용; 알킬화제 예컨대 니트로소우레아 (BCNU, 글리아텔 웨이퍼, CCNU, 니무스틴(ACNU), 벤다무스틴 (Treanda))와의 병용; 디안히드로갈락티톨 또는 다른 알킬화 핵시톨 유도체와는 다른 개소에서 DNA를 손상시키는 알킬화제와의 병용 (TMZ, BCNU, CCNU, 및 기타 알킬화제는 모두 구아닌의 O⁶에서 DNA를 손상시키는데 반해, 디안히드로갈락티톨은 N⁷에서 가교함); 단관능성 알킬화제와의 병용; 이관능성 알킬화제와의 병용; 항류블린제와의 병용; 항대사제와의 병용; 베르베린과의 병용; 아피게닌과의 병용; 아모나파이드와의 병용; 콜히친 또는 그의 유사체와의 병용; 제니스테인과의 병용; 에토포사이드와의 병용; 시타라빈과의 병용; 캄토테신과의 병용; 빈카 알칼로이드와의 병용; 토포이소머라제 저해제와의 병용; 5-플루오로우라실과의 병용; 쿠르쿠민과의 병용; NF-κB 저해제와의 병용; 로즈마린산과의 병용; 미토구아존과의 병용; 테트라드린과의 병용; 테모졸로마이드 (TMZ)와의 병용; 항체, 예컨대 아바스틴(VEGF 저해제), 리툭산, 허셉틴, 에르비투스와 같은 항체와 같은 생물학적 치료와의 병용; 암 백신 요법과의 병용; 후성 조절인자(epigenetic modulators)와의 병용; 전사인자 저해제와의 병용; 탁솔과의 병용; 호모해링토닌과의 병용; 피리독살과의 병용; 스피로게르마늄과의 병용; 카페인과의 병용; 니코틴아미드와의 병용; 메틸글리옥살비스구아닐히드라존과의 병용; Rho 키나아제 저해제와의 병용; 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드와의 병용; 알킬글리세롤과의 병용; Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 키나아제의 저해제와의 병용; ATR 키나아제의 저해제와의 병용; Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 조절인자와의 병용; 엔독시펜과의 병용; mTOR 저해제와의 병용; Mnk1a 키나아제, Mkn1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제의 저해제와의 병용; 피루베이트 키나아제 M2의 조절인자와의 병용; 포스포이노시타이드 3-키나아제의 조절인자와의 병용; 시스테인 프로테아제 저해제와의 병용; 켄포르민과의 병용; 신드비스 바이러스-기반 벡터와의 병용; Smac의 미메틱으로 작용하여 IAPs를 억제하여 세포자멸사를 촉진하는 켄토포미메틱과의 병용; Raf 키나아제 저해제와의 병용; 핵전달 조절인자와의 병용; 산 세라미다제 저해제 및 콜린 키나아제 저해제와의 병용; 티로신 키나아제 저해제의 병용; 항CS1 항체와의 병용; 단백질 키나아제 CK2의 저해제와의 병용; 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체와의 병용; 히스톤 데아세틸라제 저해제와의 병용; 칸나비노이드와의 병용; 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제와의 병용; Bcl-2 또는 Bcl-xL

의 저해제와의 병용: Stat3 경로 저해제와의 병용: 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)의 저해제와의 병용: GPAR1 활성화제와의 병용: 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 활성의 조절인자와의 병용: 타산과의 병용; 디히드로폴레이트 리덕타제의 저해제와의 병용: 아로마타제의 저해제와의 병용: 벤즈이미다졸계 항신생물질제와의 병용: O6-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 저해제와의 병용: CCR9 저해제와의 병용: 산 스핑고미엘리나제 저해제와의 병용: 펩티도미메틱 마크로사이클과의 병용: 콜란산 아마이드와의 병용: 치환된 옥사사포스포린과의 병용: 항TWEAK 수용체 항체와의 병용: ErbB3 결합 단백질과의 병용: 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 항신생물질 화합물과의 병용: 치환된 포스포로디아미데이트와의 병용: MEKK 단백질 키나아제의 저해제와의 병용: COX-2 저해제와의 병용: 시메티딘 및 시스테인 유도체와의 병용: 항IL-6 수용체 항체와의 병용: 항산화제와의 병용: 튜블린 중합의 이속사졸 저해제와의 병용: PARP 저해제와의 병용: Aurora 단백질 키나아제 저해제와의 병용: 진립선-특이 막 항원에 결합하는 펩타이드와의 병용: CD19 결합제와의 병용: 벤조디아제핀과의 병용: Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제와의 병용: 브릿지형 바이시클릭 술파미드와의 병용: 표피 성장인자 수용체 키나아제의 저해제와의 병용: 액틴-결합능을 갖는 T2 패밀리의 리보뉴클리아제와의 병용: 미르신산 또는 그의 유사체와의 병용: 시클린-의존성 키나아제의 저해제와의 병용: p53과 MDM2 간의 상호반응의 저해제와의 병용: 수용체 티로신 키나아제 MET의 저해제와의 병용: 라르가졸 또는 라르가졸 유사체와의 병용: AKT 단백질 키나아제의 저해제와의 병용: 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우리딘 또는 L-테옥시티미딘과의 병용: HSP90 조절인자와의 병용: JAK 키나아제의 저해제와의 병용: PDK1 단백질 키나아제의 저해제와의 병용: PDE4 저해제와의 병용: 프로토-종양유전자 c-Met 티로신 키나아제의 저해제와의 병용: 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 저해제와의 병용: ATDC (TRIM29)의 발현을 저해하는 물질과의 병용: 핵 수용체와 공활성인자 펩타이드 간의 상호반응의 프로테오미메틱 저해제와의 병용: XIAP 패밀리 단백질의 길항제와의 병용: 종양-표적화된 수퍼항원과의 병용: Pim 키나아제의 저해제와의 병용: CHK1 또는 CH2 키나아제의 저해제와의 병용: 안지오프이 에틴-유사 4 단백질의 저해제와의 병용: Smo 길항제와의 병용: 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제와의 병용: 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제와의 병용: 아데노신 A3 수용체 길항제와의 병용; 암 백신과의 병용; JAK2 저해제와의 병용; 또는 Src 저해제와의 병용.

[0143]

[0100] (XIII) 화학요법감작화 (Chemosensitization)

[0144]

[0101] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 단독으로 사용시 측정가능한 활성이 관찰되지 않지만 다른 치료제와 조합 사용시 그 효능이 단순 부가적 이상 또는 상승적으로 증가되는 것으로 관찰되는 화학감작제(chemosensitizers)로서 이들을 이용함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 미소니다졸과 알킬화제의 조합, 또는 트리파자민과 시스플라틴의 조합. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 화학감작제로서 토포이소머라제 저해제와의 조합; 사기적(fraudulent) 뉴클레오사이드와의 병용; 사기적 뉴클레오타이드와의 병용; 티미딜레이트 신세포제 저해제와의 병용; 시그널 형질도입 저해제와의 병용; 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 병용; 알킬화제 예컨대 BCNU 글리아텔 웨이퍼, CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 또는 테모졸로미드 (Temodar)와의 병용; 항튜블린제와의 병용; 항대사산물과의 병용; 베르베린; 아피게닌; 아모나파이드; 콜히친 및 유사체; 제니스테인; 에토포사이드; 시타라빈; 캄토테신; 빈카 알칼로이드; 토포이소머라제 저해제; 5-플루오로우라실; 쿠르쿠민; NF-kB 저해제; 로즈마린산; 미토구아존; 또는 테트라드린과의 병용.

[0145]

[0102] (XIV) 화학상승작용 (Chemopotential)

[0146]

[0103] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 단독 사용시 최소한의 치료적 활성이 관찰되지만 다른 독특한 치료 약물과 조합 사용시 단순 부가적 효과를 넘어 그 효능에 있어 상승적 개선이 관찰되는 화학상승제(chemopotentializers)로서 이들을 이용함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 시스플라틴 또는 5-FU와 아모나파이드와의 병용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 화학상승제로서 토포이소머라제 저해제와의 병용; 사기적 뉴클레오사이드와의 병용; 티미딜레이트 신세포제 저해제와의 병용; 시그널 형질도입 저해제와의 병용; 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 병용; 알킬화제 예컨대 BCNU, BCNU 웨이퍼, 글리아텔, 벤다무스틴 (Treanda)과의 병용; 항튜블린제와의 병용; 항대사산물과의 병용; 베르베린; 아피게닌; 아모나파이드; 콜히친 및 유사체; 제니스테인; 에토포사이드; 시타라빈; 캄토테신; 빈카 알칼로이드; 토포이소머라제 저해제; 5-플루오로우라실; 쿠르쿠민; NF-kB 저해제; 로즈마린산; 미토구아존; 또는 테트라드린과의 병용.

- [0147] [0104] (XV) 치료후 환자 관리 (Post-Treatment Management)
- [0148] [0105] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 어떤 화합물로 치료되는 환자에게 최대한 유리하도록 하는 약물, 치료방법 및 진단방법에 의해 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 통증 관리, 영양 보충, 항구토, 항구역질 치료법, 항빈혈 치료, 소염 치료. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 통증 관리와 연계된 치료법의 이용; 영양 보충; 항구토제; 항구역질 치료; 항빈혈 치료; 소염; 해열제; 면역자극제의 사용.
- [0149] [0106] (XVI) 대체 의학/치료 보조법 (Alternative Medicine/Therapeutic Support)
- [0150] [0107] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 효능 개선 또는 부작용 감소를 위하여 미승인/통상적이지 않은 치료법의 이용 또는 방법의 이용에 의하여 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 최면술, 침술, 명상, 허브 약물 및 추출물, 응용 운동학, 기도. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 최면술; 침술; 명상; NF- κ B 저해제(예컨대 페르테놀라이드, 쿠르쿠민, 로즈마린산)을 비롯하여 합성적으로 또는 추출에 의해 생성되는 허브 약물; 천연 소염제 (레인, 페르테놀라이드 포함); 면역자극제 (예컨대 에치나세아(Echinacea)에서 발견되는 것); 항미생물제 (예컨대 베르베린); 플라보노이드, 이소플라본 및 플라본 (예컨대 아피게넨, 게니스테인, 체니스틴, 6"-O-말로닐체니스틴, 6"-O-아세틸체니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6"-O-말로닐다이드진, 6"-O-아세틸체니스틴, 글리시테인, 글리시틴, 6"-O-말로닐글리시틴, 및 6-O-아세틸글리시틴); 응용 운동학의 이용.
- [0151] [0108] (XVII) 원료의약품 개선 (Bulk Drug Product Improvements)
- [0152] [0109] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 원료의약품에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 염 형성, 균질 결정 구조, 순수한 이성질체의 이용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 염 형성, 균질 결정 구조, 순수한 이성질체; 순도 증가; 다형(polymorphs); 또는 잔류용매 및 중금속 저감.
- [0153] [0110] (XVIII) 희석제 시스템 (Diluent Systems)
- [0154] [0111] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 투여를 위한 화합물의 가용화 및 전달/제공에 사용되는 희석제에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 수용성이 저조한 화합물을 위한 사이클로텍스트린, 크레모포어-EL의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 에틸렌; 디메틸설폭사이드 (DMSO); N-메틸포름아미드 (NMF); 디메틸포름아미드 (DMF); 디메틸아세트아미드 (DMA); 에탄올; 벤질 알코올; 텍스트로스-함유 주사용수; 크레모포어; 시클로텍스트린; 또는 PEG의 사용.
- [0155] [0112] (XIX) 용매 시스템 (Solvent System)
- [0156] [0113] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 투여를 위해 또는 추가 희석을 위해 화합물을 용해시키는데 사용되거나 그에 필요한 용매에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 에탄올, 디메틸아세트아미드 (DMA)의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 에틸렌; DMSO; NMF; DMF; DMA; 에탄올; 벤질 알코올; 텍스트로스-함유 주사용수; 크레모포어; PEG; 또는 염 시스템의 사용.
- [0157] [0114] (XX) 부형제 (Excipients)
- [0158] [0115] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 적절한 투여를 위해 화학적 화합물을 안정화 및 제공하는데 요구되는 물질/부형제, 완충제 또는 보존제에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 만니톨, 알부민, EDTA, 소듐 바이

솔파이트, 벤질 알코올의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 만니톨 사용; 알부민 사용; EDTA 사용; 소듐 바이솔파이트 사용; 벤질 알코올 사용; 카르보네이트 완충제 사용; 포스페이트 완충제 사용; 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 사용; 비타민 A 사용; 비타민 D 사용; 비타민 E 사용; 에스테라제 저해제 사용; 시토크롬 P450 저해제 사용; 다제내성 (MDR) 저해제 사용; 유기 수지 사용; 세제 사용; 페틸릴 알코올 또는 그의 유사체 사용; 채널-형성 수용체의 활성화제의 사용.

[0159] [0116] (XXII) 투여 제형 (Dosage Forms)

[0160] [0117] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 투여 경로, 효과 기간, 필요한 혈장 수준, 대사 효소 및 잠재적으로 부작용을 야기하는 정상 조직 노출 및 대사 효소 노출에 의존하는, 화합물의 잠재적인 투여 제형에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 정제 사용; 캡슐 사용; 국소용 겔 사용; 국소용 크림 사용; 패치 사용; 좌약 사용; 동결건조된 투여용 알약 사용; 속방형 포물레이션 사용; 서방형 포물레이션 사용; 조절-방출형 포물레이션 사용; 또는 캡슐 내 액체 사용

[0161] [0118] (XXII) 투약 키트 및 패키징 (Dosage Kits and Packaging)

[0162] [0119] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 투여 제형, 용기/밀봉 시스템, 혼합의 정밀도 및 용량의 조제 및 제공에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병, 특수 코팅된 스토퍼의 이용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병의 사용; 또는 유통 기간 안정성 개선을 위한 특수 코팅된 스토퍼의 사용.

[0163] [0120] (XXIII) 약물전달 시스템 (Drug Delivery Systems)

[0164] [0121] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 편의성, 효능 기간, 독성 감소와 같이 의약품의 잠재적 속성의 개선을 위해 전달계를 사용함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 나노결정, 생물침식성 폴리머, 리포솜, 서방형 주사가능 겔, 마이크로스피어의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 경구 투여 제형 사용; 나노결정 사용; 나노입자 사용; 공용매 사용; 슬러리 사용; 시럽의 사용, 생물 침식성 폴리머 사용; 리포솜 사용; 서방형 주사가능 겔 사용; 마이크로스피어 사용; 또는 표피성장인자 수용체-결합 펩타이드에 의한 표적 조성물의 사용.

[0165] [0122] (XXIV) 약물 컨쥬게이트 형태 (Drug Conjugate Forms)

[0166] [0123] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 효능, 독성, 약동학, 대사, 또는 투여 경로를 변경시키기 위해 공유결합, 이온결합 또는 수소 결합된 모이어티에 의해 모분자에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 폴리머 시스템 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 아미노산, 펩타이드, 다가 링커의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 폴리머 시스템 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 사용; 폴리락타이드 사용; 폴리글리콜라이드 사용; 아미노산 사용; 펩타이드 사용; 다가 링커 사용; 면역글로불린 사용; 시클로텍스트린 폴리머 사용; 개질된 트랜스페린 사용; 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머 사용; 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트 사용; 하전된 크로스-링커와 통합된 세포-결합제와의 컨쥬게이트 사용; 링커를 통한 β -글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트 사용.

[0167] [0124] (XXV) 화합물 유사체 (Compound Analogs)

[0168] [0125] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 효능을 변경하거나, 독성을 감소시키거나, 약학적 성능, 투여 경로 또는 치료 효능과 관련된 다른 인자들을 변경시킬 수 있는 부가적인 화학 관능기를 이용하여 모분자의 구조에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료

를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄의 변경; 반응성, 전자 친화도, 결합능의 변경을 위한 부가적인 화학적 관능기; 염 형태

[0169] [0126](XXVI) 전구약물 (Prodrugs)

[0170] [0127] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 체내 도입 후 분자의 일부가 절단되어 바람직한 활성 분자가 되도록 하는 점에서 활성 분자의 변이체에 의해 개선된 의약 성능이 얻어지도록 분자에 변경을 가함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 효소 민감성 에스테르, 다이머, 쉬프 염기. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 효소 민감성 에스테르 사용; 다이머 사용; 쉬프 염기 사용; 피리독살 복합체 사용; 카페인 복합체 사용; 산화질소-방출 전구약물; 또는 섬유모세포 활성화 단백질 α-절단가능한 올리고펩타이드를 갖는 전구약물의 사용; 아세틸화제 또는 카르바밀화제와의 반응 산물인 전구약물의 사용; 헥사노에이트 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 폴리머-제제 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 또는 레독스 활성화되는 전구약물의 사용.

[0171] [0128] (XXVII) 다제 시스템 (Multiple Drug Systems)

[0172] [0129] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 적절한 방식으로 투여될 경우, 독특하고 유익한 효과가 실현될 수 있는 부가적인 화합물, 생물학적 물질의 사용에 의해 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 다제내성 저해제, 특이적인 약물 내성 저해제, 선택적 효소의 특이적 저해제, 시그널 형질도입 저해제, 복구 저해. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 다제내성 저해제의 사용; 특이적인 약물 내성 저해제 사용; 선택적 효소의 특이적 저해제 사용; 시그널 형질도입 저해제 사용; 복구 저해 사용; 또는 부작용이 증폭되지 않은 토포이소머라제 저해제의 사용.

[0173] [0130] (XXVIII) 바이오치료 증진 (Biotherapeutic Enhancement)

[0174] [0131] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 그것을 감작화제/상승제로서 생물학적 반응 변형제와 함께 조합 사용함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 감작화제/상승제로서 생물학적 반응 변형제, 시토카인, 림포카인, 치료용 항체, 안티센스 요법, 유전자 요법과의 조합 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 감작화제/상승제로서 다음과의 조합 사용: 생물학적 반응 변형제; 시토카인; 림포카인; 치료 항체; 예컨대 아바스틴, 허셉틴, 리툭산 및 에르비투스와 같은 안티센스 요법; 유전자 요법; 리보자임; RNA 간섭.

[0175] [0132](XXIX) 생물요법 내성 조절 (Biotherapeutic Resistance Modulation)

[0176] [0133] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 바이오치료제의 효율적인 사용에 대한 내성 발달 또는 완전한 내성을 극복하기 위한 그들의 선택적 사용을 이용함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 생물학적 반응 조절인자, 시토카인, 림포카인, 치료용 항체, 안티센스 요법, 유전자 요법의 효과에 대해 내성을 갖는 종양. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 생물학적 반응 조절인자의 효과에 대해 내성을 갖는 종양에 대한 사용;

[0177] the use against tumors resistant to the effects of biological response modifiers; 시토카인; 림포카인; 치료용 항체; 안티센스 요법; 아바스틴, 리툭산, 허셉틴, 에르비투스와 같은 치료제; 유전자 요법; 리보자임; RNA 간섭.

[0178] [0134] (XXX) 방사능 요법 증진 (Radiation Therapy Enhancement)

[0179] [0135] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 이온화 방사선, 광선요법, 온열요법, 또는 고주파(radio-frequency) 생성 요법과의 조합 사용

에 의해 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 빈산소성(hypoxic) 세포 감작화제, 방사선 감작화제/보호제, 감광제, 방사선 복구 저해제. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 티올 결실(thiol depletion)과의 병용; 혈관-표적화제와의 병용; 방사선 핵종과의 병용; 라디오토타이드와의 병용; 방사능표지된 항체와의 병용, 근접치료.

[0136] (XXXI) 신규한 작용 메카니즘 (Novel Mechanism of Action)

[0137] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 다양한 작용 메카니즘, 대상 분자의 유용성을 더 잘 이해하고 이를 보다 잘 이용하기 위해 정밀성을 위해 화합물의 생물학적 표적을 탐지함으로써 그들의 유용성을 최적화함으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 만성 골수구성 백혈병 (CML)에 대해 글리백, 급성 전골수구성 백혈병 (APL)에 대해 삼산화 비소, APL에 대해 레틴산. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 저해제와의 병용; 혈관구조에 영향을 미치는 물질과의 병용; 혈관 확장; 종양유전자 표적화제; 시그널 형질도입 저해제; EGFR 저해; 단백질 키나아제 C 저해; 포스포리파제 C 하향조절; jun 하향조절; 히스톤 유전자; VEGF: 오르니틴 데카르복실라제; jun D: v-jun: GPCR; 단백질 키나아제 A; 텔로머라제, 전립선 특이 유전자; 단백질 키나아제; 히스톤 데아세틸라제.

[0138] (XXXII) 선택적 표적 세포 집단 치료제 (Selective Target Cell Population Therapeutics)

[0139] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 어떤 화합물을 정확히 동정하여 그 화합물의 효과가 최대한도로 이용될 수 있도록 선택된 세포 집단에 노출시킴으로써 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 저산소증 세포에 대해 트리파자민 및 미토마이신 c의 사용, 유사분열 단계에 진입하는 세포에 대해 빈카 알칼로이드의 사용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 방사능 민감 세포에 대한 사용; 방사능 내성 세포에 대한 사용; 에너지 고갈된 세포에 대한 사용; 또는 내피 세포에 대한 사용.

[0140] (XXXIII) 활성 개선제와의 병용 (an Agent Enhancing Activity)

[0141] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 치환된 핵시톨의 활성을 개선시키는 물질의 사용에 의해 달성된다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 니코틴아미드, 카페인, 테탄드린, 또는 베르베린과의 병용. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 니코틴아미드와의 병용; 카페인과의 병용; 테탄드린과의 병용; 또는 베르베린과의 병용.

[0142] (XXXIV) 골수억제에 대항하는 물질과의 병용

[0143] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 골수억제에 대항하는 물질 (agents to counteract myelosuppression)의 사용에 의해 달성된다. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 골수억제에 대항하기 위해 디티오키아르바메이트를 사용하는 것들을 수 있다.

[0144] (XXXV) 치환된 핵시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키기 위한 물질과의 병용

[0145] 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨을 비롯한 최적화 화학 치료제의 개선은 치환된 핵시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키는 물질의 사용에 의해 달성된다. 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양과 같은 악성 종양의 치료를 위한 디안히드로갈락티톨 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 키메라 펩타이드; 바이오티닐화된 치환된 핵시톨 유도체에 결합된 아비딘 또는 아비딘 융합 단백질을 포함하는 조성물; 폐쇄화되어 치환된 핵시톨 유도체 내로 통합된 중성 리포솜으로서, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 가닥은 적어도 하나의 이동 가능한 펩타이드 또는 표적화제에 컨쥬게이트된 것임; 아비딘-바이오틴 결합을 통해 치환된 핵시톨 유도체에 링크된 인간 인슐린 수용체에 대하여 결합하는 인간화된 쥐 항체; 및 아비딘-바이오틴 결합을 통해 핵시톨에 연결된

융합 단백질.

[0146] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 TKI-내성 악성 종양의 치료를 위해 알킬화 핵시톨 유도체 투여의 효능을 증강 및/또는 부작용을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 다음 단계들, 즉:

(1) TKI-내성 악성 종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 투여 효능 및/또는 부작용 발생과 관련된 적어도 하나의 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및

(2) TKI-내성 악성 종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 투여 효능을 증강 및/또는 부작용을 감소시키기 위해 상기 인자 또는 변수를 변형시키는 단계를 포함한다.

[0147] 일반적으로, 이러한 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- (1) 투여량 변경;
- (2) 투여 경로;
- (3) 투여 스케줄;
- (4) 질병 단계의 선택;
- (5) 환자 선발;
- (6) 환자/질병 표현형;
- (7) 환자/질병 유전형;
- (8) 치료전/치료후 준비
- (9) 독성 관리;
- (10) 약동학/약력학 모니터링;
- (11) 약물 조합;
- (12) 화학요법감작화;
- (13) 화학상승작용;
- (14) 치료후 환자 관리;
- (15) 대체 의학/치료 보조법;
- (16) 원료의약품 개선;
- (17) 회석제 시스템;
- (18) 용매 시스템;
- (19) 부형제;
- (20) 투여 제형;
- (21) 투약 키트 및 패키징;
- (22) 약물전달 시스템;
- (23) 약물 컨쥬게이트 형태;
- (24) 화합물 유사체;
- (25) 전구약물;
- (26) 다제 시스템;
- (27) 바이오치료 증진;
- (28) 생물요법 내성 조절;
- (29) 방사능 요법 증진;

- [0223] (30) 신규한 작용 메카니즘;
- [0224] (31) 선택적 표적 세포 집단 치료제;
- [0225] (32) 그의 활성을 개선시키는 물질과의 병용;
- [0226] (33) 골수억제에 대항하기 위한 물질과의 병용; 및
- [0227] (34) 치환된 헥시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키기 위한 물질과의 병용.
- [0228] **[0148]** 몇 가지 별법에서, 알킬화 헥시톨 유도체 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 감소시키기 위한 방법은 암 줄기 세포에 대해 세포독성 효과를 발휘한다.
- [0229] **[0149]** 상기 개선이 투여량 변경에 의한 것일 경우, 투여량 변경은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 한 가지 투여량 변경일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
 - [0230] (a) 수시간 내지 수일에 걸친 연속적 i.v. 주입;
 - [0231] (b) 1주 2회 투여;
 - [0232] (c) $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 초과 투여량;
 - [0233] (d) 환자 관용성에 기초하여 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로부터 출발하여 점진적으로 투여량 증가;
 - [0234] (e) 대사 조절을 위한 카페인 사용;
 - [0235] (f) 대사 조절을 위한 이소니아지드 사용;
 - [0236] (g) 선택된 투여량 및 간헐적 부스트 투여량 투여;
 - [0237] (h) 볼루스에 의해 5 mg/m^2 까지 상승하는 투여량으로 일회 또는 다회 투여;
 - [0238] (i) 30 mg/m^2 미만의 경구 투여량;
 - [0240] (j) 130 mg/m^2 초과와 경구 투여량;
 - [0241] (k) 3일간 최대 40 mg/m^2 및 이어서 최하점(nadir)/18-21일간의 회복 기간;
 - [0242] (l) 장기간(예컨대, 21일) 동안 저수준 투여;
 - [0243] (m) 보다 높은 수준으로 투여;
 - [0244] (n) 최하점 투여/21일 초과와 회복 기간;
 - [0245] (o) 단일 세포독성제로서 알킬화 헥시톨 유도체의 사용;
 - [0246] (p) 속방 투여량;
 - [0247] (q) 서방 투여량;
 - [0248] (r) 조절방출 투여량;
 - [0249] (s) 면역계 기능의 감소를 조절 또는 제한하기 위한 투여량 감소;
 - [0250] (t) 골수억제의 조절 또는 제한을 위한 투여량 감소;
 - [0251] (u) 1.5 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 9 mg/m^2);
 - [0252] (v) 3.0 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 18 mg/m^2);
 - [0253] (w) 5.0 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 30 mg/m^2);
 - [0254] (x) 10 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 60 mg/m^2);

- [0255] (y) 15 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 90 mg/m^2);
- [0256] (z) 20 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 120 mg/m^2);
- [0257] (aa) 25 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 150 mg/m^2);
- [0258] (ab) 30 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 180 mg/m^2);
- [0260] (ac) 40 mg/m^2 의 투여량 (33일 사이클에서 누적 투여량 240 mg/m^2);
- [0261] (ad) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지 증가하는 투여량
- [0262] (ae) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지, 이어서 5.0 mg/m^2 까지 증가하는 투여량;
- [0263] (af) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지, 이어서 5.0 mg/m^2 까지, 이어서 10 mg/m^2 까지 증가하는 투여량;
- [0264] (ag) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지, 이어서 5.0 mg/m^2 까지, 이어서 10 mg/m^2 까지, 이어서 20 mg/m^2 까지 증가하는 투여량;
- [0265] (ah) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지, 이어서 5.0 mg/m^2 까지, 이어서 10 mg/m^2 까지, 이어서 20 mg/m^2 까지, 이어서 25 mg/m^2 까지 증가하는 투여량;
- [0266] (ai) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지, 이어서 5.0 mg/m^2 까지, 이어서 10 mg/m^2 까지, 이어서 20 mg/m^2 까지, 이어서 25 mg/m^2 까지, 이어서 30 mg/m^2 까지 증가하는 투여량; 및
- [0267] (aj) 1.5 mg/m^2 에서 시작하여 3.0 mg/m^2 까지, 이어서 5.0 mg/m^2 까지, 이어서 10 mg/m^2 까지, 이어서 20 mg/m^2 까지, 이어서 25 mg/m^2 까지, 이어서 30 mg/m^2 까지, 이어서 40 mg/m^2 까지 증가하는 투여량.
- [0268] **[0150]** 전술한 투여량 단계의 어느 한 단계에서 시작하여 다른 투여량 단계까지 증가하는 다른 투여량 시리즈를 이용할 수도 있으며; 임상 반응에 따라, 하나 이상의 단계를 건너 뛸 수도 있다.
- [0269] **[0151]** 속방 투여량의 사용에 관하여는 Flanner 등의 미국특허 No. 8,299,052에 개시되어 있는데, 이 문헌은 본 발명에 참조 병합되었다. 서방 투여량의 사용에 관하여는 Vergnault 등의 미국특허 No. 8,303,986에 개시되어 있으며, 이 문헌 역시 본 발명에 참조 병합되었다. 조절방출 투여량에 관해서는 Dzierba 등의 미국특허 No. 8,304,577에 개시되어 있으며, 이 문헌 역시 본 발명에 참조 병합되었다. 조절방출 투여는 폴리락트산, 폴리엠피실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 하이드로겔의 가교되거나 양친매성인 블록 코폴리머와 같은 생분해성 폴리머(그러나 이들로 한정되지 않음)를 사용함으로써 달성될 수 있다.
- [0270] **[0152]** 이전에 받은 화학요법 또는 방사능 요법때문에, 2차 뇌종양 환자들은 골수억제를 나타내는 경향이 더 많고 GBM 환자들과는 다른 MTD (최대 관용 투여량)를 가질 수 있다. 이것은 면역계의 기능 평가 및 가능한 골수억제 모니터링에 의해 알아낼 수 있다. 그 후에 면역계의 기능을 유지하고 골수억제를 예방하기 위해 필요하다면 투여량을 조정할 수 있다. 면역기능의 임상 평가 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있고 문헌 [P. Hutchinson et al., "Laboratory Assessment of Immune Function in Renal Transplant Patients," Nephrol. Dial. Transplant. 18: 983-989 (2003), 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있으며, 여기에는 림프구 서브세트의 평가, 미토겐-유사 T-세포 반응의 측정, 호중구 포식능력, 및 반응성 산소종(ROS) 발생의 측정이 포함된다. 골수억제의 임상 평가법은 기술 분야에 잘 알려져 있고 문헌 [R.E. Parchment et al., "Predicting Hematological Toxicity (Myelosuppression) of Cytotoxic Drug Therapy from *in Vitro* Tests," Ann. Oncol. 9: 357-364 (1998)] 및 문헌 [J.W. Winter et al., "Assessment of Thiopurine Methyltransferase Activity Is Superior to Genotype in Predicting Myelosuppression Following Azathioprine Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease," Aliment. Pharmacol. Ther. 25: 1069-1077 (2007)]에 설명되어 있으며 이들 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다. 이들 문헌에는 CFU-GM (과립구-포식세포 집락-형성 세포)의 검출을 위한

클론형성 분석, 티오피린 메틸트랜스퍼라제에 대한 유전자의 유전형 분석 및 티오피린 메틸트랜스퍼라제 활성 분석 등이 설명되어 있다.

[0153] 상기 개선이 투여 경로에 의한 것일 경우, 이러한 투여 경로는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- (a) 국소 투여;
- (b) 경구 투여;
- (c) 서방성 경구 전달;
- (d) 경막내 투여;
- (e) 동맥내 투여;
- (f) 연속 주입;
- (g) 간헐 주입;
- (h) 정맥내 투여, 예컨대 30분간 정맥내 투여;
- (i) 장기간 주입을 통한 투여;
- (j) IV 푸쉬를 통한 투여; 및
- (k) 복강내 투여.

[0154] 상기 개선이 투여 스케줄에 의한 것일 경우, 이러한 투여 스케줄은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 투여 스케줄일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

- (a) 매일 투여;
- (b) 매주 투여;
- (c) 3주일간 매주 투여;
- (d) 1주 2회 투여 (biweekly administration);
- (e) 3주일간 1-2주의 휴지기를 두고 1주 2회 투여;
- (f) 간헐적인 추가 접종 투여; 및
- (g) 수주일간 1주일 동안 매일 투여(daily administration for one week for multiple weeks).

[0155] 상기 개선이 질병 단계의 선택에 의한 것일 경우, 이러한 질병 단계의 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 질병 단계의 선택일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

- (a) 재발성 악성 신경교종의 치료를 위한 사용; 및
- (b) 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종과 같은 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위한 사용.

[0156] 상기 개선이 환자 선발에 의한 것일 경우, 이러한 환자 선발은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 질병 단계의 선택일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

- (a) 히스톤 데아세틸라제, 단백질 키나아제, 및 오르니틴 데카르복실라제로 이루어진 군으로부터 선택되는 대사 효소의 고 수준을 특징으로 하는 질병 상태를 갖는 환자의 선발;
- (b) 본태성 혈소판감소증 및 중성구 감소증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태에 대해 낮거나 높은 감수성을 나타내는 환자의 선발;
- (c) GK 독성에 불내성을 갖는 환자의 선발; (d) jun, GPCRs, 시그널 전달도입 단백질, VEGF, 전립선 특이 유전자, 및 단백질 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자의 과발현 또는 저발현을 특징으로 하는 환자의 선발.

[0157] 세포성 프로토-종양유전자 c-Jun은 c-Fos와 조합하여, AP-1 조기 반응 전사 인자를 형성하는 단백질을

암호화한다. 이 프로토-종양유전자는 전사에 있어서 중요한 역할을 하며 전사 및 유전자 발현에 영향을 미치는 다수의 단백질들과 상호반응한다. 이것은 또한 자궁내막 세포 및 분비상피세포를 비롯한 여러 조직의 일부를 형성하는 세포의 증식 및 세포자멸사와도 연관이 있다. G-단백질 커플링된 수용체 (GPCRs)는 중요한 시그널 형질 도입 수용체이다. The superfamily of G 단백질 커플링된 수용체의 슈퍼패밀리에는 다수의 수용체가 포함된다. 이들 수용체들은 그 단백질의 트랜스막 스페닝 영역을 나타낼 것으로 예측되는 7개의 소수성 도메인을 함유하는 아미노산 서열에 의해 특징지어지는 인테그랄 막 단백질이다. 이들은 다양한 생명체에서 발견되며 헤테로트라이머 G 단백질과의 상호반응의 결과로서 세포 내부로 신호를 전달하는데 관여한다. 이들은 지질 유사체, 아미노산 유도체, 소분자 예컨대 에피네프린 및 도파민을 비롯한 다양한 물질 및 다양한 감각 자극에 응답한다. 공지의 많은 GPCR의 성질이 문헌 [S. Watson & S. Arkinstall, "The G-Protein Linked Receptor Facts Book" (Academic Press, London, 1994), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. GPCR 수용체의 비제한적인 예로는, 아세틸콜린 수용체, b-아드레날린 수용체, b₃-아드레날린 수용체, 세로토닌 (5-히드록시트립타민) 수용체, 도파민 수용체, 아데노신 수용체, 안지오텐신 II형 수용체, 브래디키닌 수용체, 칼시토닌 수용체, 칼시토닌 유전자-관련 수용체, 칸나비노이드 수용체, 콜레스티스토키닌 수용체, 케모카인 수용체, 시토카인 수용체, 가스트린 수용체, 엔도젤린 수용체, g-아미노부티르산 (GABA) 수용체, 갈라닌 수용체, 글루카곤 수용체, 글루타메이트 수용체, 황체형성 호르몬 수용체, 코리오키나도트로핀 수용체, 난포자극 호르몬 수용체, 갑상선-자극 호르몬 수용체, 성선자극호르몬-방출 호르몬 수용체, 류코트리엔 수용체, 뉴로펩타이드 Y 수용체, 아편유사 수용체, 부갑상선 호르몬 수용체, 혈소판 활성화인자 수용체, 프로스타노이드 (프로스타글란딘) 수용체, 소마토스타틴 수용체, 티로트로핀-방출 호르몬 수용체, 바소프레신 및 옥시토신 수용체를 들 수 있다.

- [0300] [0158] 상기 개선이 환자 또는 질병 표현형의 분석에 의할 경우 이러한 환자 또는 질병 표현형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행되는 환자 또는 질병 표현형의 분석 방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0301] (a) 환자의 특정 표현형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트 또는 진단 분석법의 사용;
- [0302] (b) 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, 전립선 특이 유전자의 유전자 산물인 단백질, jun의 유전자 산물인 단백질, 단백질 키나아제, 데스모글레인-3, 및 카스파제-유도된 네오-에피토프로 이루어진 군으로부터 선택된 마커의 측정 방법의 사용;
- [0303] (c) 대안 화합물 투여; 및
- [0304] (d) 효소 상태에 따른 저투여량 예비-테스팅.
- [0305] [0159] 종양에서 림프절로의 전이 마커로서의 단백질 데스모글레인-3의 측정 및 대상자로부터의 샘플 중의 데스모글레인-3의 양에 기반한 적절한 치료법의 선택 방법이 Gutkind 등의 미국특허출원공개 No. 2012/0087892 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다.
- [0306] [0160] 항신생물질제에 의해 유도되는 세포자멸사를 비롯한, 세포자멸사의 지시자로서 카스파제-유도된 네오-에피토프의 측정 방법이 Wells 등의 미국특허출원공개 No. 2012/0028266 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다.
- [0307] [0161] 상기 개선이 환자 또는 질병 유전형의 분석에 의할 경우, 이러한 환자 또는 질병 유전형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행되는 환자 또는 질병 유전형의 분석 방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다::
- [0308] (a) 환자의 특정 유전형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트 또는 진단 분석법의 사용;
- [0309] (b) 유전자 칩의 사용;
- [0310] (c) 유전자 발현 분석의 사용;
- [0311] (d) 단일염기 다형성(SNP) 분석의 사용; 및
- [0312] (e) 대사산물 또는 대사 효소의 수준의 측정.
- [0313] [0162] 유전자 칩의 사용에 관하여는 문헌[A.J. Lee & S. Ramaswamy, "DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care" inEssentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 7, pp. 73-88, 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있

다.

- [0314] [0163] 상기 방법이 단일염기 다형성(SNP) 분석의 사용에 의할 경우, SNP 분석은 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, 전립선 특이 유전자, c-Jun, 및 단백질 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자에 대해 수행될 수 있다. SNP 분석의 사용에 관해서는 문헌 [S. Levy 및 Y.-H. Rogers, "DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation" in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 3, pp. 27-37, 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있다.
- [0315] [0164] 복제수 다양성 분석 및 DNA 메틸화 분석과 같은 여타의 게놈 기술도 사용가능하다. 복제수 다양성 분석에 대해서는 문헌 [C. Lee 등, "Copy Number Variation and Human Health" in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 5, pp. 46-59, 본 발명에 참조 병합됨]을 참고할 수 있다. DNA 메틸화 분석에 관하여는 문헌 [S. Cottrell 등, "DNA Methylation Analysis: Providing New Insight into Human Disease" in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 6, pp. 60-72, 본 발명에 참조 병합됨]을 참고할 수 있다.
- [0316] [0165] 상기 개선이 치료전/치료후 준비에 의할 경우, 상기 치료전/치료후 준비는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료전/치료후 준비 방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0317] (a) 콜히친 또는 그의 유사체의 사용;
- [0318] (b) 요산배설촉진제의 사용;
- [0319] (c) 유리카제의 사용;
- [0320] (d) 니코틴아미드의 비경구 사용;
- [0321] (e) 니코틴아미드의 서방형 사용;
- [0322] (f) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 저해제의 사용;
- [0323] (g) 카페인의 사용;
- [0324] (h) 류코보린 레스큐의 사용;
- [0325] (i) 감염 조절제(infection control)의 사용; 및
- [0326] (j) 항고혈압제의 사용.
- [0327] [0166] 요산배설촉진제의 비제한적인 예로는, 프로베네시드, 벤즈브로마론 및 숄핀피라존을 들 수 있다. 특히 바람직한 요산배설촉진제는 프로베네시드이다. 프로베네시드를 비롯한 요산배설촉진제는 이뇨 활성을 가질 수도 있다.
- [0328] [0267] 폴리-ADP 리보스 폴리머라제 저해제는 문헌[are described in G.J. Southan & C. Szabo, "Poly(ADP-Ribose) Inhibitors," Curr. Med. Chem. 10: 321-240 (2003), 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있으며, 여기에는 니코틴아미드, 3-아미노벤즈아미드, 치환된 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 이소퀴놀린-1(2H)-온, 벤즈이미다졸, 인돌, 프탈라진-1(2H)-온, 퀴나졸린, 이소인돌리논, 페난트리디논, 및 기타 화합물이 포함된다.
- [0329] [0168] 류코보린 레스큐는 메토타렉세이트가 투여된 환자에게 폴린산 (류코보린)을 투여하는 것을 포함한다. 류코보린은 디히드로폴레이트 리덕타제를 우회하여 조혈 기능을 복구하는 엽산의 환원된 형태이다. 류코보린은 정맥내 또는 경구 투여될 수 있다.
- [0330] [0169] 투여전/투여후 치료가 요산배설촉진제의 사용인 한 가지 별법에서, , 요산배설촉진제는 프로베네시드 또는 그의 유사체이다.
- [0331] [0170] 상기 개선이 독성 관리에 의할 경우, 이러한 독성 관리의 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 독성 관리 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0332] (a) 콜히친 또는 그의 유사체의 사용 ;

- [0333] (b) 요산배설촉진제의 사용;
- [0334] (c) 유리카제의 사용;
- [0335] (d) 니코틴아미드의 비경구 사용;
- [0336] (e) 니코틴아미드의 서방형 사용;
- [0337] (f) 폴리ADP-리보스 폴리머라제의 저해제의 사용;
- [0338] (g) 카페인의 사용;
- [0339] (h) 류코보린 레스큐의 사용;
- [0340] (i) 서방형 알로푸리놀의 사용;
- [0341] (j) 알로푸리놀의 비경구 사용;
- [0342] (k) 골수 이식물의 사용
- [0343] (l) 혈액 세포 자극제의 사용;
- [0344] (m) 혈액 또는 혈소판 주입 사용;
- [0345] (n) 필그라스티움(Neupogen[®]), G-CSF 및또 GM-CSF으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질의 투여;
- [0346] (o) 통증 관리 기술의 적용;
- [0347] (p) 소염제의 투여;
- [0348] (q) 플루이드의 투여;
- [0349] (r) 코르티코스테로이드의 투여;
- [0350] (s) 인슐린 조절 약물의 투여;
- [0351] (t) 해열제의 투여;
- [0352] (u) 항구역질 치료제의 투여;
- [0353] (v) 설사 치료제의 투여;
- [0354] (w) N-아세틸시스테인의 투여;
- [0355] (x) 항히스타민제의 투여; 및
- [0356] (y) 위장 독성 감소제의 투여.
- [0357] **[0171]** 필그라스티움(Filgrastim)은 과립구의 증식과 분화를 자극하는데 사용되고 중성구 감소증을 치료하는데 사용되는, 재조합DNA 기술에 의해 제조된 과립구 콜로니-자극 인자 (G-CSF) 유사체이다; G-CSF는 이와 유사한 방식으로 이용가능하다. GM-CSF는 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자로서, 줄기세포를 자극하여 과립구(호산구, 호중구 및 호염기구) 및 단핵구를 생산하고; 이것을 투여하면 감염을 예방 또는 치료하는데 유용하다.
- [0358] **[0172]** 소염제는 기술 분야에 잘 알려져 있으며 여기에는 코르티코스테로이드 및 비스테로이드계 소염제(NSAIDs)가 포함된다. 소염 활성을 갖는 코르티코스테로이드의 비제한적인 예로는, 히드로코르티손, 코르티손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 텍사메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 플루오시놀론 아세토나이트 및 플루드로코르티손을 들 수 있다. 비스테로이드계 소염제의 비제한적인 예로는, 아세틸살리실산 (아스피린), 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살살레이트, 디플루니살, 술파살라진, 오살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숴린당, 톨메틴, 디클로페낙, 케토롤락, 이부프로펜, 나프록센, 플루비프로펜, 케토프로펜, 페노프로핀, 옥사프로진, 메페남산, 메클로페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 나부메톤, 로페록심, 셀레콕심, 에토돌락, 니메술리드 아세클로페낙, 알클로페낙, 알미노프로펜, 암페낙, 암피록시캄, 아파존, 아라프로펜, 아자프로파존, 벤다작, 베녹사프로펜, 벤지다민, 베르모프로펜, 벤즈피페릴론, 브롬페낙, 부클록스산, 부마디존, 부티부펜, 카르프로펜, 시미콕심, 신메타신, 신녹시캄, 클리다낙, 클로페존, 클로닉신, 클로피락, 다르부펜론, 데라콕심, 드록시캄, 엘테낙, 엔페남산, 에피리졸, 에스플루비프로펜, 에텐자미드, 에토페나메이트, 에토리콕심, 펠비낙, 펜부펜, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜클로진, 펜도살, 펜티아작, 페프라존, 필레

나돌, 플로부펜, 플로리페닌, 플로솔리드, 플루비친 메탄술포네이트, 플루페남산, 플루페니살, 플루닉신, 플루녹사프로펜, 플루프로펜, 플루프로쿠아존, 푸로페낙, 이부페낙, 임레콕심, 인도프로펜, 이소페졸락, 이속세팍, 이속시감, 리코펠론, 로부프로펜, 로목시감, 리노졸락, 록사프로펜, 루마리콕심, 마부프로펜, 미로프로펜, 모페부타존, 모페졸락, 모라존, 네파파낙, 니플롬산, 니트로페낙, 니트로플루비프로펜, 니트로나프록센, 오르파녹신, 옥사세프롤, 옥신다낙, 옥시피낙, 옥시펜부타존, 파미코그렐, 파르세타살, 파레콕시브, 파르살미드, 펠루비프로펜, 페메돌락, 페닐부타존, 피라졸락, 피르프로펜, 피라노프로펜, 살리신, 살리실아미드, 살리실살리실산, 사티그렐, 수독시감, 수프로펜, 탈메타신, 탈니플루메이트, 타조펠론, 테부펠론, 테니답, 테녹시감, 테폭살린, 티아프로펜산, 티아라미드, 티라콕심, 티노리딘, 티오피낙, 티옥사프로펜, 톨페남산, 트리플루살, 트로페신, 우르솔산, 발데콕심, 시모프로펜, 잘토프로펜, 지도메타신 및 조메피락, 및 그의 염, 용매화물, 유사체, 유사물(congeners), 생물동배체, 가수분해산물, 대사산물, 전구체, 및 전구약물을 들 수 있다.

- [0359] [0173] 코르티코스테로이드의 임상 사용에 대하여는 문헌 [B.P. Schimmer & K.L. Parker, "Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones" in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (L.L. Brunton, ed., 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006), ch. 59, pp. 1587-1612, 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있다.
- [0360] [0174] 항구역질 치료제의 비제한적인 예로는, 온단세트론, 메토클로프라미드, 프로메타진, 시클리진, 히오신, 드로나비롤, 디멘히드리네이트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메디진, 돌라세트론, 그라니세트론, 팔로노세트론, 라모세트론, 돔페리돈, 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 베타메타손, 텍사메타손, 로라제팜 및 티에틸페라진.을 들 수 있다
- [0361] [0175] 설사 치료제의 비제한적인 예로는, 디페녹시레이트, 디페녹신, 로페라미드, 코데인, 라세카도트릴, 옥트레오사이드, 및 베르베린을 들 수 있다.
- [0362] [0176] N-아세틸시스테인은 항산화제 및 점액용해제로서 생물학적으로 접근가능한 황도 제공한다.
- [0363] [0177] 위장 독성 감소제의 비제한적인 예로는, 페루기놀 (C. Areche 등, "Gastroprotective Activity of Ferruginol in Mice and Rats: Effects on Gastric Secretion, Endogenous Prostaglandins and Non-Protein Sulfhydryls," J. Pharm. Pharmacol. 60: 245-251 (2008), 본 발명에 참조 병합됨)을 들 수 있다.
- [0364] [0178] 상기 개선이 약동학/약력학 모니터링에 의할 경우, 이러한 약동학/약력학 모니터링의 비제한적인 예로는 다음으로부터 선택된 것을 들 수 있다:
- [0365] (a) 혈액 혈장 수준의 다회 검사; 및
- [0366] (b) 혈액 또는 소변 중 적어도 1종의 대사산물의 다회 검사.
- [0367] [0179] 일반적으로, 혈액 혈장 수준의 검사 또는 혈액 또는 소변 중 적어도 1종의 대사산물의 검사는 면역분석법에 의하여 수행된다. 면역분석법의 실시 방법은 기술 분야에 공지이며, 여기에는 방사능면역분석법, ELISA(효소-결합 면역흡수분석법), 경쟁적 면역분석법, 측방류 테스트 스트립을 이용하는 면역분석법, 및 기타 분석 방법이 포함된다.
- [0368] [0180] 개선이 약물 조합에 의한 경우, 약물 조합은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 조합일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0369] (a) 사기적 뉴클레오사이드와의 병용;
- [0370] (b) 사기적 뉴클레오타이드와의 병용;
- [0371] (c) 티미딜레이트 신세포자해제와의 병용;
- [0372] (d) 시그널 형질도입 저해제와의 병용;
- [0373] (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 병용;
- [0374] (f) 알킬화제와의 병용;
- [0375] (g) 항류블린제와의 병용;

- [0376] (h) 항대사산물과의 병용;
- [0377] (i) 베르베린과의 병용;
- [0378] (j) 아피게닌과의 병용;
- [0379] (k) 콜히친 또는 그의 유사체와의 병용;
- [0380] (l) 제니스테인과의 병용;
- [0381] (m) 에토포시드와의 병용;
- [0382] (n) 시타라빈과의 병용;
- [0383] (o) 캄토테신과의 병용;
- [0384] (p) 빈카 알칼로이드와의 병용;
- [0385] (q) 토포이소머라제 저해제와의 병용;
- [0386] (r) 5-플루오로우라실과의 병용;
- [0387] (s) 쿠르쿠민과의 병용;
- [0388] (t) NF- κ B 저해제와의 병용;
- [0389] (u) 로즈마린산과의 병용;
- [0390] (v) 미토구아존과의 병용;
- [0391] (w) 메이소인디고와의 병용;
- [0392] (x) 이마티닙과의 병용;
- [0393] (y) 다사티닙과의 병용;
- [0394] (z) 닐로티닙과의 병용;
- [0395] (aa) 후성적 조절인자와의 병용;
- [0396] (ab) 전사 인자 저해제와의 병용;
- [0397] (ac) 탁솔과의 병용;
- [0398] (ad) 호모해링토닌과의 병용;
- [0399] (ae) 피리독살과의 병용;
- [0400] (af) 스피로게르마늄과의 병용;
- [0401] (ag) 카페인과의 병용;
- [0402] (ah) 니코틴아미드와의 병용;
- [0403] (ai) 메틸글리옥살비스구아닐히드라존;
- [0404] (aj) Rho 키나아제 저해제와의 병용;
- [0405] (ak) 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드와의 병용;
- [0406] (al) 알킬글리세롤과의 병용;
- [0407] (am) Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0408] (an) ATR 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0409] (ao) Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 조절인자와의 병용;
- [0410] (ap) 엔독시펜과의 병용;

- [0411] (aq) mTOR 저해제와의 병용;
- [0412] (ar) Mnk1a 키나아제, Mkn1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0413] (as) 피루베이트 키나아제 M2의 조절인자와의 병용;
- [0414] (at) 포스포이노시타이드 3-키나아제의 조절인자와의 병용;
- [0415] (au) 시스테인 프로테아제 저해제와의 병용;
- [0416] (av) 펜포르민과의 병용;
- [0417] (aw) 신드비스 바이러스계 벡터와의 병용;
- [0418] (ax) Smac의 모방체로서 작용하고 세포자멸사를 촉진하는 IAPs를 억제하는 펩티도미메틱과의 병용;
- [0419] (ay) Raf 키나아제 저해제와의 병용;
- [0420] (az) 핵 전달 조절인자와의 병용;
- [0421] (ba) 산 세라미다제 저해제 및 콜린 키나아제 저해제와의 병용;
- [0422] (bb) 티로신 키나아제 저해제와의 병용;
- [0423] (bc) 항CS1 항체와의 병용;
- [0424] (bd) 단백질 키나아제 CK2의 저해제와의 병용;
- [0425] (be) 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체와의 병용;
- [0426] (bf) 히스톤 데아세틸라제 저해제와의 병용;
- [0427] (bg) 칸나비노이드와의 병용;
- [0428] (bh) 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제와의 병용;
- [0429] (bi) Bcl-2 또는 Bcl-xL의 저해제와의 병용;
- [0430] (bj) Stat3 경로 저해제와의 병용;
- [0431] (bk) 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)의 저해제와의 병용;
- [0432] (bl) GBPAR1 활성화제와의 병용;
- [0433] (bm) 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 활성의 조절인자와의 병용;
- [0434] (bn) 탁산과의 병용;
- [0435] (bo) 디히드로폴레이트 리덕타제의 저해제와의 병용;
- [0436] (bp) 아로마타제의 저해제와의 병용;
- [0437] (bq) 벤즈이미다졸계 항신생물질제와의 병용;
- [0438] (br) O6-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 저해제와의 병용;
- [0439] (bs) CCR9 저해제와의 병용;
- [0440] (bt) 산 스펅고미엘리나제 저해제와의 병용;
- [0441] (bu) 펩티도미메틱 마크로사이클과의 병용;
- [0442] (bv) 콜란산 아미드와의 병용;
- [0443] (bw) 치환된 옥사자포스포린과의 병용;
- [0444] (bx) 항TWEAK 수용체 항체와의 병용;
- [0445] (by) ErbB3 결합 단백질과의 병용;
- [0446] (bz) 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 항신생물질 화합물과의 병용;

- [0447] (ca) 치환된 포스포로디아미데이트와의 병용;
- [0448] (cb) MEKK 단백질 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0449] (cd) COX-2 저해제와의 병용;
- [0450] (ce) 시메티딘 및 a 시스테인 유도체와의 병용;
- [0451] (cf) 항IL-6 수용체 항체와의 병용;
- [0452] (cg) 항산화제와의 병용;
- [0453] (ch) 튜블린 중합의 이속사줄 저해제와의 병용;
- [0454] (ci) PARP 저해제와의 병용;
- [0455] (cj) Aurora 단백질 키나아제 저해제와의 병용;
- [0456] (ck) 전립선-특이 막 항원에 결합하는 펩타이드와의 병용;
- [0457] (cl) CD19 결합제와의 병용;
- [0458] (cm) 벤조디아제핀과의 병용;
- [0459] (cn) Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제와의 병용;
- [0460] (co) 브릿지형 바이시클릭 술파미드와의 병용;
- [0461] (cp) 표피성장인자 수용체 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0462] (cq) 액틴-결합능을 갖는 T2 패밀리의 리보뉴클리아제와의 병용;
- [0463] (cr) 미르신산 또는 그의 유사체와의 병용;
- [0464] (cs) 시클린-의존성 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0465] (ct) p53과 MDM2 간의 상호반응의 저해제와의 병용;
- [0466] (cu) 수용체 티로신 키나아제 MET의 저해제와의 병용;
- [0467] (cv) 라르가줄 또는 라르가줄 유사체와의 병용;
- [0468] (cw) AKT 단백질 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0469] (cx) 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우리딘 또는 L-데옥시티미딘과의 병용;
- [0470] (cy) HSP90 조절인자와의 병용;
- [0471] (cz) JAK 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0472] (da) PDK1 단백질 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0473] (db) PDE4 저해제와의 병용;
- [0474] (de) 프로토-종양유전자 c-Met 티로신 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0475] (df) 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 저해제와의 병용;
- [0476] (dg) ATDC (TRIM29)의 발현을 저해하는 물질과의 병용;
- [0477] (dh) 핵 수용체와 공활성인자 펩타이드 간의 상호반응의 프로테오미메틱 저해제와의 병용;
- [0478] (di) XIAP 패밀리 단백질의 길항제와의 병용;
- [0479] (dj) 종양-표적화된 슈퍼항원과의 병용;
- [0480] (dk) Pim 키나아제의 저해제의 저해제와의 병용;
- [0481] (dl) CHK1 또는 CHK2 키나아제의 저해제와의 병용;
- [0482] (dm) 안지오프리에틴-유사 4 단백질의 저해제와의 병용;

- [0483] (dn) Smo 길항제와의 병용;
- [0484] (do) 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제와의 병용;
- [0485] (dp) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제와의 병용;
- [0486] (dq) 아데노신 A3 수용체 길항제와의 병용.
- [0487] (dr) 암 백신과의 병용;
- [0488] (ds) JAK2 저해제와의 병용;
- [0489] (dt) Src 저해제와의 병용.
- [0490] [0181] 토포이소머라제 저해제의 비제한적인 예로는, 이리노테칸, 토포테칸, 캄토테신, 라멜라린 D, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 및 4-[2-(3,5-디옥소-1-피페라지닐)-1-메틸프로필]피페라진-2,6-디온 (ICRF-193)을 들 수 있다.
- [0491] [0182] 사기적 뉴클레오사이드의 비제한적인 예로는, 시토신 아라비노사이드, 겐시타빈, 및 플루다라빈을 들 수 있고; 기타 사기적 뉴클레오사이드는 기술분야에 공지이다.
- [0492] [0183] 사기적 뉴클레오타이드의 비제한적인 예로는, 테노포비어 디이소프로폭실 푸마레이트 및 아데포비어 디피복실을 들 수 있고; 기타 사기적 뉴클레오타이드 기술분야에 공지이다.
- [0493] [0184] 티미딜레이트 신체타제 저해제의 비제한적인 예로는, 칼티트렉세드, 페메트렉세드, 놀라트렉세드 ZD9331, GS7094L, 플루오로우라실, 및 BGC 945를 들 수 있다.
- [0494] [0185] 시그널 형질도입 저해제는 문헌 [A.V. Lee 등, "New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action: Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation," Clin. Cancer Res. 9: 516s (2003), 본 발명에 그 전문이 참조 병합됨]에 설명되어 있다.
- [0495] [0186] 알킬화제의 비제한적인 예로는, 미국특허 No. 7,446,122 (Chao 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시된 바와 같은, Shionogi 254-S, 알도-포스파미드 유사체, 알트레타민, 아탁시론, Boehringer Mannheim BBR-2207, 벤다무스틴, 베스트라부실, 부도티탄, Wakunaga CA-102, 카르보플라틴, 카르무스틴, Chinoine-139, Chinoine-153, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, 시플라테이트, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My₂), 디페닐스피로무스틴, 디플라티늄 세포증식억제제, Erba 디스타마이신 유도체, Chugai DWA-2114R, ITI E09, 엘무스틴, Erbamont FCE-24517, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 포트무스틴, Unimed G-6-M, Chinoine GYKI-17230, 헵솔팜, 이포스파미드, 이프로플라틴, 로무스틴, 마포스파미드, 멜팔란, 미토라톨 Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, 옥살리플라틴, Upjohn PCNU, 프레드니무스틴, Proter PTT-119, 라니무스틴, 세무스틴, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, 스피로무스틴, Tanabe Seiyaku TA-077, 타우로무스틴, 테모졸로마이드, 테록시론, 테트라플라틴 및 트리멜라몰을 들 수 있다.
- [0496] [0187] 항류블린제의 비제한적인 예로는, 빈카 알칼로이드, 탁산, 포도필로톡신, 할리콘드린 B 및 호모할리콘드린 B를 들 수 있다.
- [0497] [0188] 항대사산물의 비제한적인 예로는: 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 겐시타빈, 6-메르캅토피린, 및 펜토스타틴, 알라노신, AG2037 (Pfizer), 5-FU-피브리노젠, 아칸티업산, 아미노티아디아졸, 브레퀴나르 소듐, 카르모푸어, Ciba-Geigy CGP-30694, 시클로펜틸 시토신, 시타라빈 포스페이트 스테아레이트, 시타라빈 컨쥬게이트, Lilly DATHF, Merrill-Dow DDFC, 데아자구아닌, 디데옥시시티딘, 디데옥시구아노신, 디독스, Yoshitomi DMDC, 독시플루리딘, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, 파자라빈, 플록스우리딘, 플루다라빈 포스페이트, N-(2'-퓨라닐)-5-플루오로우라실, Daichi Seiyaku FO-152, 이소프로필 피롤리진, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, 메토벤자프람, 메토트렉세이트, Wellcome MZPES, 노르스피리딘, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, 피리트렉심, 플리카마이신, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, 티오구아닌, 티아조퓨린, Erbamont TIF, 트리메트렉세이트, 티로신 키나아제 저해제, 티로신 단백질 키나아제 저해제, Taiho UFT 및 우리시틴을 들 수 있다.
- [0498] [0189] 베르베린은 항생제 활성을 가지며 전-염증성 시토카인 및 E-셀렉틴의 발현을 예방 및 억제할 뿐 아니라 아디포넥틴 발현을 증가시킨다.

- [0499] [0190] 아피게닌은 시클로스포린의 부작용을 역전시킬 수 있으며 단독으로 또는 당에 의해 유도된 형태로, 화학 보호 활성을 갖는 플라본이다.
- [0500] [0191] 콜히친은 단백질 튜불린에 결합함으로써 그 활성을 발휘하는 트리시클릭 알칼로이드이다. 콜히친의 유사체의 비제한적인 예로는, 콜히세인아미드, *N*-테스아세틸티오콜히친, 데메콜신, *N*-아세틸요오도콜시놀, 트리메틸 콜히친산 (TMCA) 메틸 에테르, *N*-아세틸콜시놀, TMCA 에틸 에테르, 이소콜히친, 이소콜히세인아미드, 이소-TMCA 메틸 에테르, 콜히세인, TMCA, *N*-벤조일 TMCA, 콜히코스사미드, 콜히코사이드, 콜시놀 및 콜히산을 들 수 있고 이와 관련하여, 문헌 [(M.H. Zweig & C.F. Chignell, "Interaction of Some Colchicine Analogs, Vinblastine and Podophyllotoxin with Rat Brain Microtubule Protein," Biochem. Pharmacol. 22: 2141-2150 (1973) and B. Yang 등, "Syntheses and Biological Evaluation of Ring C-Modified Colchicine Analogs," Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 3831-3833 (2010)), 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨]을 참조할 수 있다.
- [0501] [0192] 제니스테인은 계통명이 5,7-디히드록시-3-(4-히드록시페닐)크로멘-4-온인 이소플라본이다. 제니스테인은 PPAR의 활성화, 몇몇 티로신 키나아제의 저해, 토포이소머라제의 저해, 항산화활성, Nrf2 항산화 반응의 활성화, 에스트로겐 수용체 β 의 활성화 및 포유동물의 육탄당 트랜스포터 GLUT2의 저해와 같은 몇몇 생물학적 활성을 갖는다.
- [0502] [0193] 에토포시드는 주로 토포이소머라제 II 저해제로서 작용하는 항암제이다. 에토포시드는 DNA 및 토포이소머라제 II 효소와 함께 3원 복합체를 형성하여, DNA 가닥의 재접합을 방지하고 이에 따라 DNA 가닥의 파괴를 유도하여 암세포의 세포자멸사를 촉진한다.
- [0503] [0194] 시타라빈은 리보스를 아라비노스로 대체한 뉴클레오사이드 유사체이다. 이것은 DNA에 통합되어 DNA 및 RNA 폴리머라제와 및 뉴클레오타이드 리덕타제 모두를 억제한다. 이것은 특히 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병을 치료하는데 유용하다,
- [0504] [0195] 캄토테신의 비제한적인 예로는, 캄토테신, 호모캄토테신, 토포테칸, 이리노테칸, DB 67, BNP 1350, 엑사테칸, 루르토테칸, ST 1481, 및 CKD 602을 들 수 있다. 이 화합물들은 토포이소머라제 I 저해제로서 작용하여 암 세포에서 DNA 합성을 차단한다.
- [0505] [0196] 빈카 알칼로이드의 비제한적인 예로는, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈을 들 수 있다.
- [0506] [0197] 토포이소머라제 저해제의 비제한적인 예로는, 토포이소머라제 I 저해제 및 토포이소머라제 II 저해제를 들 수 있다. 토포이소머라제 I 저해제에는 캄토테신 및 라멜라린 D이 포함된다. 토포이소머라제 II 저해제는 이에 더해 아모나파이드 및 유도체 및 그의 유사체, 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미토잔트론, 암사크린, 엘립티신 및 아우린트리카르복실산을 포함한다. 몇몇 식물-유래된 천연의 페놀 화합물, 예컨대 제니스테인, 케르세틴, 및 레스페라트롤은 토포이소머라제 I 및 토포이소머라제 II 두 가지 모두에 대해 저해 활성을 나타낸다.
- [0507] [0198] 5-플루오로우라실은 티미딜레이트 신생타제 저해제로서 작용하는 염기성 유사체로서 이에 따라 DNA 합성을 저해한다. 티미딘 공급이 충분하지 않으면, 급속히 분열하는 암세포들은 티미딘결핍 사멸이라 알려진 프로세스에 의해 죽는다.
- [0508] [0199] 쿠르쿠민은 항신생물질, 항염증성, 항산화제, 항허혈성, 항관절염성 및 항아밀로이드 특성을 갖는 것으로 믿어지며, 간보호 활성도 갖는 것으로 믿어진다.
- [0509] [0200] NF- κ B 저해제의 비제한적인 예로는, 보르테조미드를 들 수 있다.
- [0510] [0209] 로즈마린산 역시 소염 활성을 갖는 자연발생적인 페놀계 항산화제이다.
- [0511] [0202] 미토구아존은 S-아데노실메티오닌 데카르복실라제의 경쟁적 저해를 통한 폴리아민 생합성 저해제이다.
- [0512] [0203] 메이소인디고는 가능하게는 신규한 몇몇 작용 메커니즘을 통해 활성을 발휘한다. 이것은 세포주기 특이적 효과를 갖는데, 여기에는 AML 세포주의 경우 G(0)/G1 정지(arrest) 및 HT-29 직장결장 세포주의 경우 G2/M 정지가 포함된다. 이것은 몇몇 메커니즘을 통해 세포자멸사를 자극하기도 하는데, 이러한 메커니즘에는 원발 AML 세포에서 p21 및 p27의 상향조절 및 Bcl-2의 하향조절, AML 세포에서 Bak 및 Bax의 상향조절(화학요법에 민감하지 않은 DKO), 및 K562 세포에서의 신규한 카스파제-의존성 경로가 포함된다. 메이소인디고는 또한 미토콘드리아에도 영향을 미치지만, Bcl-2, Bax, 및 Bid 단백질 발현에는 영향을 미치지 않는다. 메이소인디고는 또한 HL-60 골수 세포에서 프로-카스파제 3, 8, 9 및 PARP의 절단을 자극하기도 한다. 메이소인디고는 또한 복수개의 세

포 표적에 지향하는데, 이에 의해 상승효과 및 보충 효과를 얻을 가능성이 있다. 예를 들어, 이것은 c-myc 유전자 발현의 하향 조절이 수반된, 인간 골수모세포성 백혈구 세포의 분화를 촉진한다. 이것은 또한 W256 세포에서 DNA 및 RNA 합성 저해, 마이크로튜불 어셈블리, 글리코젠 신생타제 키나아제-3b (GSK-3b) (5-50 nM에서), CDK1/사이클린 B, 및 CDK5/p25 (tau 마이크로튜불 단백질 인산화)를 촉진하기도 한다. 이에 더해, 메이소인디고는 b-카테닌 및 c-myc (HL-60 세포, 그러나 K562에서는 아님)를 감소시키고, GSK-3β의 억제를 통해 Wnt 경로에 영향을 미치며 β-카테닌 및 c-myc 단백질 발현을 하향조절한다. 메이소인디고는 또한 CD11b의 상향조절을 촉진하고, 골수 분화를 촉진하며, Jurkat 세포에서 Ahi-1의 상향조절을 촉진한다 (c-Myb의 인산화를 포함). 뿐만 아니라, 메이소인디고는 VEGF 보호 감소, VCAM-1, HUVEC에서 튜불 형성, 및 ECV304 세포자멸사를 포함하여 항혈관 신생 효과도 나타낸다.

- [0513] [0204] 이마티닙은 수용체 티로신 키나아제 효소 ABL의 저해제이며 만성 골수성 백혈병, 위장관 간질 종양, 및 기타 과증식성 질병을 치료하는데 이용된다.
- [0514] [0205] 다사티닙은BCR/ABL 및 Src 패밀리의 티로신 키나아제의 저해제로서 만성 골수성 백혈병 및 급성 림프모구 백혈병을 치료하는데 이용된다.
- [0515] [0206] 닐로티닙은 만성 골수성 백혈병 치료에 승인된 또 다른 티로신 키나아제 저해제로서; 이것은 키나아제 BCR/ABL, IT, LCK, EPHA3, 및 몇몇 다른 키나아제를 저해한다. 닐로티닙의 사용에 관하여는 미국특허출원공개 No. 2011/0028422 (Aloyz 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다.
- [0516] [0207] 후성적 조절인자(Epigenetic modulators)에는 폴리아민계 후성적 조절인자, 예컨대 문헌 [S.K. Sharma 등, "Polyamine-Based Small Molecule Epigenetic Modulators," Med. Chem. Commun. 3: 14-21 (2012), and L.G. Wang & J.W. Chiao, "Prostate Cancer Chemopreventive Activity of Phenethyl Isothio시아네이트 Through Epigenetic Regulation (Review), Int. J. Oncol. 37: 533-539 (2010), 두 문헌 모두 본 명세서에 참조 병합됨]에 설명된 바와 같은 폴리아민계 후성적 조절인자가 포함된다.
- [0517] [0208] 전사 인자 저해제의 비제한적인 예로는, 1-(4-헥사페닐)-2-프로판-1-온, 3-플루오로-4-[[2-히드록시-2-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프탈레닐)아세틸]아미노]-벤조산 (BMS 961), 4-[5-[8-(1-메틸에틸)-4-페닐-2-퀴놀리닐]-1H-피롤로-2-벤조산 (ER-50891), 7-에데닐-2-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-5-벤조사졸롤 (ERB 041), 및 기타 화합물들을 들 수 있다. 전사 인자 저해제는 문헌 [T. Berg, "Inhibition of Transcription Factors with Small Organic Molecules," Curr. Opin. Chem. Biol. 12: 464-471 (2008), 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있다.
- [0518] [0209] 테트라드린은 6,6',7,12-테트라메톡시-2,2'-디메틸-1 β-베르바만의 화학구조를 가지며, 항염증, 면역학적 및 항알레르기 효과 뿐 아니라 퀴니딘과 비슷한 항부정맥 효과 역시도 갖는 칼슘채널 차단제이다. 이것은 *Stephania Tetrandra* 및 기타 아시아산 허브로부터 분리되었다
- [0519] [0210] VEGF 저해제에는 VEGF에 대한 모노클로날 항체인 베바시주맙 (Avastin), 이트라코나졸 및 수라민 그리고 바티마스타트 및 마티마스타트 (매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제임) 및 칸나비노이드 및 그의 유도체가 포함된다.
- [0520] [0211] 암 백신도 개발되었다. 일반적으로, 암 백신은 정상 세포에서는 발생하지 않고 암 세포에서 발생하는 단백질 또는 단백질들에 대한 면역 반응에 기반한다. 암 백신에는 전이성 호르몬-난치성 전립선암 치료용 Provenge, 신장암에 대한 Oncophage, 폐암에 대한 CimaVax-EGF, 유방암, 결장암, 방광암 및 난소암과 같은 Her2/neu 발현 암에 대한 MOBILAN, Neuvence, 유방암 등에 대한 Stimuvax이 포함된다. 암 백신은 문헌 [S. Pejawar-Gaddy & O. Finn, "Cancer Vaccines: Accomplishments and Challenges," Crit. Rev. Oncol. Hematol. 67: 93-102 (2008), 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있다.
- [0521] [0212] 암 치료에 메틸글리옥살비스구아닐히드라존을 사용하는 것이 문헌 [D.D. Von Hoff, "MGBG: Teaching an Old Drug New Tricks," Ann. Oncol. 5: 487-493 (1994), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0522] [0213] (R)-(+)-N-(4-피리딜)-4-(1-아미노에틸)벤즈아미드, 에타크린산, 4-[2(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)아크릴로일]신남산, (+)-트랜스-4-(1-아미노에틸)-1-(4-피리딜카르바모일)시클로헥산, (+)-10 트랜스-N-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-4-(1-아미노에틸)시클로헥산카르복사미드, 및 (R)-(+)-N-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-4-(1-아미노에틸)벤즈아미드와 같은 Rho 키나아제 저해제의 사용레가 미국특허 No. 6,930,115 (Fujii 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

- [0523] [0214] 3-히드록시-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 3-아미노-7-트리플루오로메틸-1,2,4-벤조트리아진 1-옥사이드, 3-아미노-7-카르바밀-1,2,4-벤조트리아진 1-옥사이드, 7-아세틸-3-아미노-1,2,4-벤조트리아진 1-옥사이드 옥심, 3-아미노-6(7)데실-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 1,2,4-벤조트리아진 다이옥사이드, 7-클로로-3-히드록시-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 7-니트로-3-아미노-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 3-(3-N,N-디에틸아미노프로필아미노)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 7-니트로-3-(2-N,N-디에틸아미노에틸아미노)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 7-알릴옥시-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 7-(3-N-에틸아세트아미도-2-아세톡시프로폭시)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 7-니트로-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드. 3-프로필-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드, 및 3-(1-히드록시에틸)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-다이옥사이드와 같은 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드의 사용례가 미국특허 No. 6,277,835 (Brown, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다.
- [0524] [0215] 알킬글리세롤의 사용례는 미국특허 No. 6,121,245(Firshein, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0525] [0216] Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 티로신 키나아제의 저해제의 사용은 미국특허출원공개 No. 2012/0230991 (by Graham 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 이들 저해제는 모노클로날 항체를 비롯한 항체 또는 융합 단백질일 수 있다.
- [0526] [0217] ATR 키나아제의 사용은 미국특허출원공개 No. 2012/0177748 (Charrier 등, 본 발명에 참조됨)에 설명되어 있다. 이들 ATR 키나아제의 저해제는 치환된 피리딘 화합물 예컨대 2-아미노-N-페닐-5-(3-피리딜)피리딘-3-카르복사미드, 5-(4-(메틸술포닐)페닐)-3-(5-페닐-1,3,4-옥사디아조1-2-일)피리딘-2-아민, 및 5-(1-에틸술포닐-3,6-디히드로-2H-피리딘-4-일)-3-(5-페닐-1,3,4-옥사디아조1-2-일)피리딘-2-아민이다.
- [0527] [0218] 1종 이상의 Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 활성을 조절하는 화합물의 사용에 대해서는 미국특허출원공개 No. 2012/0165329 (Ibrahim 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이 화합물들은 (6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-[5-(7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘-5-일메틸)-피리미딘-2-일]-아민, (5-플루오로-2-메톡시-피리딘-3-일메틸)-[5-(7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘-5-일메틸)-피리미딘-2-y]-아민, 및 (5-플루오로-6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-[5-(7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘-5-일메틸)-피리미딘-2-일]-아민을 포함한다. Trk 키나아제, 특히 TrkA를 저해하는 화합물들이 미국특허출원공개 No. 2011/0301133 (Wu 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0528] [0219] 엔독시펜의 사용은 미국특허출원공개 No. 2012/0164075 (Ahmad 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0529] [0220] mTOR 저해제의 사용은 미국특허출원공개 No. 2012/0129881 (Burke 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 mTOR 저해제의 비제한적인 예로는, 40-O-(2-히드록시에틸)라파마이신을 들 수 있다. 이들 mTOR 저해제는 미국특허출원공개 No. 2011/0301184 (Lane, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명된 바와 같이 Raf 키나아제 저해제와 함께 사용될 수 있다. Raf 키나아제 저해제 역시도 미국특허출원공개 No. 2010/0286178 (Ibrahim 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있으며; 이들 화합물들의 비제한적인 예로는, 프로판-1-술포산 {2,4-디플루오로-3-[5-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐]-페닐}-아미드, 프로판-1-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-아미드, 프로판-1-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]-아미드, N-[3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-2,5-디플루오로-벤젠술포아미드, N-[3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-3-플루오로-벤젠술포아미드, 피롤리딘-1-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-아미드, 및 N,N-디메틸아미노-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-아미드를 들 수 있다. 이들 mTOR 저해제는 또한 미국특허출원공개 No. 2009/0274698 (Bhagwat 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명된 바와 같이 종양 세포에서 pAkt 수준을 상승시키는 화합물과 함께 사용될 수도 있다. pAkt 수준을 상승시키는 몇가지 화합물들의 예로는 화학요법제, 라파마이신의 유사체 및 기타 물질을 들 수 있다. mTOR 저해제의 사용은 미국특허 No. 8,268,819 (Jin 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 설명되어 있으며; 이들 mTOR 저해제는 핵사히드로옥사지노프테린 화합물이다.
- [0530] [0221] Mnk1a 키나아제, Mnk1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제의 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2012/0128686 (Austen 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 이들 화합물에는 티에노피리미딘이 포함된다. 이들 키나아제 1종 이상의 부가적인 티에노피리미딘 저해제가 미국특허출원공개 No. 2011/0212103 (Heckel 등), 및 미국특허출원공개 No. 2011/0212102 (Lehmann-Lintz 등)에 설명되어 있으며, 상

기 두 문헌 모두 본 명세서에 참조 병합되었다

- [0531] **[0222]** 피루베이트 키나아제 M2의 조절인자의 사용은 미국특허출원공개 2012/0122885 (Salituro 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되었다. 적절한 피루베이트키나아제 M2의 조절인자의 비제한적인 예로는, 1-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(3,5-디메틸페닐)-1H-이미다졸-5-술폰아미드; 1-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(5-메톡시페닐)-1H-이미다졸-5-술폰아미드; 및 N-(4-메톡시페닐)-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-H-이미다졸-5-술폰아미드를 들 수 있다.
- [0532] **[0223]** 포스포이노시타이드 3-키나아제의 조절인자의 사용이 미국특허출원공개 No. 2012/0122838 (Ren 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 포스포이노시타이드 3-키나아제의 저해제 역시 미국특허출원공개 No. 2010/0209420 (Lamb 등, 본 발명에 참조 병합됨), 및 미국특허출원공개 No. 2009/0209340 (Buhr 등, 본 발명에 참조 병합됨); 이들 저해제에는 피리도피리미돈이 포함된다. 포스포이노시타이드 3-키나아제의 저해제는 또한 미국특허 No. 8,242,104 (Blaquiere 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 개시되어 있고; 이들 저해제에는 벤족사제핀이 포함된다. 포스포이노시타이드 3-키나아제의 저해제는 또한 미국특허 No. 8,193,182 (Ren 등)에도 설명되어 있으며; 이들 저해제에는 이소퀴놀린-1(2H)-온이 포함된다. 포스포이노시타이드 3-키나아제의 저해제는 또한 미국특허 No. 7,928,428 (Do 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 설명되어 있고; 이들 저해제에는 벤조피란 및 벤족세핀이 포함된다.
- [0533] **[0224]** 시스테인 프로테아제 저해제의 사용예가 미국특허출원공개 No. 2012/0114765 (Cao 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 시스테인 프로테아제 저해제의 비제한적인 예로는, 1-[5-(2,4-디클로로페닐술폰아미드)-4-니트로-2-티에닐]에타논, 1-[5-(2,4-디플루오로페닐술폰아미드)-4-니트로-2-티에닐]에타논, 및 1-[4-니트로-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐술폰아미드]-2-티에닐]에타논을 들 수 있다.
- [0534] **[0225]** 펜포르민 사용예가 미국특허출원공개 No. 2012/0114676 (Thompson 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0535] **[0226]** 신드비스계 바이러스 벡터의 사용예는 미국특허출원공개 No. 2011/0318430 (Meruelo 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 벡터들은 고친화성 라미닌 수용체를 더 높은 수준으로 발현하는 고품종양에 결합할 수 있다.
- [0536] **[0227]** Smac의 모방체로서 작용하고 세포자멸사를 촉진하는 IAPs를 억제하는 펩티도미메틱의 사용예가 미국특허출원공개 No. 2011/0305777 (Condon 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0537] **[0228]** 핵 전달 조절인자, 특히 Crm1의 저해제의 사용예가, 미국특허출원공개 No. 2011/0275607 (Shacham 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 Crm1의 저해제의 비제한적인 예로는, (Z)-3-[3-(3-클로로페닐)][1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 에틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)][1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 에틸 에스테르, (Z)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 이소프로필 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 이소프로필 에스테르, (Z)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 *t*-부틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 *t*-부틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-N-페닐-아크릴아미드, (E)-N-(2-클로로페닐)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴아미드, (4-[(E)-3-[3-(3-클로로페닐)][1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴로일아미노)-페닐]-카르바민산 *t*-부틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-N-(4-메톡시페닐)-아크릴아미드, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-N-메틸-N-페닐-아크릴아미드, 및 (E)-N-(4-아미노페닐)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴아미드를 들 수 있다.
- [0538] **[0229]** 티로신 키나아제 저해제의 사용예는 티로신 키나아제의 트리메톡시페닐 저해제에 관해서는 미국특허출원공개 No. 2011/0206661 (Zhang 등)에, 티로신 키나아제의 퀴놀린 저해제에 대해서는 미국특허출원공개 No. 2011/0195066에 개시되어 있고 상기 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다. 티로신 키나아제 저해제의 사용예는 또한 미국특허출원공개 No. 2011/053968 (Zhang 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 개시되어 있는데 이것은 티로신 키나아제의 아미노피리딘 저해제에 대한 것이다. 또한 티로신 키나아제 저해제는 미국특허출원공개 No. 2010/0291025 (본 발명에 참조 병합됨)에도 개시되어 있고 이것은 티로신 키나아제의 인다졸 저해제에 대한 것이다. 티로신 키나아제 저해제의 사용예는 또한 미국특허출원공개 No. 2010/0190749 (Ren 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 설명되어 있으며; 이들 티로신 키나아제 저해제는 벤족사졸 화합물들이다; 이 부류의 화합물들은 mTOR 및 지질 키나아제 예컨대 포스포이노시타이드 3-키나아제를 억제한다. 티로신 키나아제 저해제의 사용예는 또한 미국특허 No. 8,242,270 (Lajeunesse 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 설명되어 있는데; 이들 티로신 키나

아제 저해제는 2-아미노티아졸-5-방향족 카르복사미드이다.

- [0539] [0230] 산 세라미다제 저해제 및 콜린 키나아제 저해제의 사용이 미국특허출원공개 No. 2011/0256241 (Ramirez de Molina 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0540] [0231] 항CS1 항체의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2011/0165154 (Afar, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다.
- [0541] [0232] 단백질 키나아제 CK2 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2011/0152240 (Haddach 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 단백질 키나아제 CK2 저해제에는 피라졸로피리미딘이 포함된다. 트리시클릭 화합물을 비롯한 부가적인 단백질 키나아제 CK2 저해제가 미국특허출원공개 No. 2011/0071136 (Haddach 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는데; 이들 단백질 키나아제 CK2 저해제는 Pim 키나아제 또는 기타 키나아제도 저해할 수 있다. 헤테로사이클-치환된 락탐을 비롯한 부가적인 단백질 키나아제 CK2 저해 역시도 미국특허출원공개 No. 2011/0071115 (Haddach 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있으며; 이들 단백질 키나아제 CK2 저해제도 Pim 키나아제 또는 기타 키나아제를 저해할 수 있다.
- [0542] [0233] 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체의 사용례가 미국특허출원공개 No. 2011/0110936 (Nam 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0543] [0234] 히스톤 데아세틸라제 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2011/0105474 (Thaler 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 히스톤 데아세틸라제 저해제의 비제한적인 예로는, (E)-N-히드록시-3-{4-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{3-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{3-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-3-[3-((E)-3-[1,4']bi 피페리딘-1'-일-3-옥소-프로페닐)-페닐]-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{3-[(E)-3-옥소-3-(시스-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-3-{3-[(E)-3-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자-바이시클로[2.2.1]헵-2-틸)-3-옥소-프로페닐]-페닐}-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{4-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-3-[4-((E)-3-[1,4']bi 피페리딘-1'-일-3-옥소-프로페닐)-페닐]-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{4-[(E)-3-옥소-3-(시스-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{4-[(E)-3-옥소-3-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자-바이시클로[2.2.1]헵-2-틸)-프로페닐]-페닐}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{5-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{5-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{6-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일}-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-{6-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일}-아크릴아미드; (E)-3-(6-{(E)-3-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-3-(6-{(E)-3-(4-벤조일-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐}-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 염산염; (E)-3-(6-{(E)-3-[4-(2-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 염산염; (E)-N-히드록시-3-{6-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페리딘-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일}-아크릴아미드 염산염; (E)-N-히드록시-3-{6-[(E)-3-옥소-3-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일}-아크릴아미드 염산염; (E)-3-(6-{(E)-3-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 염산염; 및 (E)-3-(6-[(E)-3-(4-벤질-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 염산염을 들 수 있다. 스피로시클릭 유도체를 비롯한 부가적인 히스톤 데아세틸라제 저해제가 미국특허출원공개 No. 2011/039840 (Varasi 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 히스톤 데아세틸라제 저해제의 전구약물은 미국특허 No. 8,227,636 (Miller 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 히스톤 데아세틸라제 저해제는 미국특허 No. 8,222,451 (Kozikowski 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이치환된 아닐린 화합물을 비롯한 히스톤 데아세틸라제 저해제는 미국특허 No. 8,119,685 (Heidebrecht 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 아릴-융합된 스피로시클릭 화합물을 비롯한 히스톤 데아세틸라제 저해제가 미국특허 No. 8,119,852 (Hamblett 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0544] [0235] 칸나비노이드의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2011/0086113 (Velasco Diez 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 칸나비노이드의 비제한적인 예로는, 테트라히드로칸나비놀 및 칸나비디올을 들 수 있다.
- [0545] [0236] 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2011/0046071

)Karasik 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 GLP-1 수용체 작용제(agonist)는 엑센딘-4이다.

[0546] [0237] 항세포자멸사 단백질 Bcl-2 또는 Bcl-xL의 저해제의 사용이 미국특허출원공개 No. 2011/0021440 (Martin 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0547] [0238] Stat3 경로 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0310503 (Li 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 이들 Stat3 경로 저해제의 비제한적인 예로는, 2-(1-히드록시메틸)-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 2-아세틸-7-클로로-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 2-아세틸-7-플루오로-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 및 2-에틸-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온을 들 수 있다.

[0548] [0239] 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)의 저해제의 사용례가 미국특허출원공개 No. 2010/0278833 (Stengel 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 티오펜-이미다조피리딘, 5-(6-클로로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-(1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-(3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 1-(5-카르바모일-4-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)-2-티에닐)-N-(2-메톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드, 1-(5-카르바모일-4-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)-2-티에닐)-N-(2-모르폴린-4-일메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드, 5-(6-[디에틸아미노]메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-(6-[(시클로프로필아미노)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-(6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 및 5-[6-(히드록시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드를 들 수 있다.

[0549] [0240] GPAR1 활성화제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0261758 (Arista 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 GPAR1 활성화제의 비제한적인 예로는, 헤테로시클릭 아미드를 들 수 있다. 이들 화합물들의 비제한적인 예로는, N-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-N-나프탈렌-2-일메틸-이소니코틴아미드, (3,5-디클로로페닐)-N-(2-메톡시벤질)-3-메틸-이소니코틴아미드, 3-메틸-N-페닐-N-피리딘-3-일메틸-이소니코틴아미드, N-나프탈렌-2-일메틸-1-옥시-N-페닐-이소니코틴아미드, N-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-N-(2-트리플루오로메톡시벤질)-이소니코틴아미드, 4-메틸-옥사졸-5-카르복실산 벤질-페닐아미드, N-벤질-N-페닐이소니코틴아미드, N-벤질-N-*p*-톨릴이소니코틴아미드, N-벤질-2-플루오로-N-페닐이소니코틴아미드, N-벤질-3,5-디클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-클로로-6-메틸-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-3-메틸-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-3-클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2,5-디클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-메틸-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-시아노-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-N-페네틸-이소니코틴아미드, N-벤질-N-(2-플루오로메톡시-페닐)-이소니코틴아미드, 및 N-벤질-N-(4-클로로페닐)-이소니코틴아미드를 들 수 있다. 피리다진, 피리딘, 및 피란 유도체를 비롯한 추가적인 GPAR1 활성화제가 미국특허출원공개 No. 2010/0048579 (Arista, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0550] [0241] 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 활성화의 조절인자의 사용례가 미국특허출원공개 No. 2009/0105233 (Chua 등) 및 미국특허출원공개 No. 2010/0173013 (Drygin 등)에 설명되어 있으며, 두 문헌 모두 본 명세서에 참조 병합되었다. 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제는 CK2, CK2a2, Pim-1, CDK1/cyclinB, c-RAF, Mer, MELK, DYRK2, Flt3, Flt3 (D835Y), Flt4, HIPK3, HIPK2, 및 ZIPK일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0551] [0242] 탁산의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0166872 (Singh 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 탁산의 비제한적인 예로는 파클리탁셀 또는 도시탁셀을 들 수 있다.

[0552] [0243] 디히드로폴레이트 리덕타제의 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0150896 (Gant 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 이들 디히드로폴레이트 리덕타제의 저해제의 비제한적인 예로는, 디아미노퀴나졸린을 들 수 있다.

[0553] [0244] 아로마타제의 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0111901 (Gant 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 아로마타제의 저해제의 비제한적인 예로는, 트리아졸을 들 수 있다.

[0554] [0245] 벤즈이미다졸계 항신생물 제제의 사용은 Goh 등의 미국특허 출원공개 No. 2010/0098691에 기재되어 있으며 이 문헌은 본 발명에 참조 병합되었다. 벤즈이미다졸계 항신생물 제제의 예로는 다음을 들 수 있으나 이에

한정되지 않는다: (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부틸-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2-메틸설퍼닐-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-에톡시메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소부틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부트-3-에닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부트-3-에닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부트-3-에닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부트-3-에닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-에톡시메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-아크릴아미드, (E)-3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-헥스-3-에닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-시클로헥실-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-바이시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-헥스-3-에닐-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-헥스-3-에닐-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-아크릴아미드, (E)-3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, 및 (E)-N-히드록시-3-[2-이소부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-아크릴아미드.

- [0555] [0246] O^6 -메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 저해제의 사용례는 미국특허출원 2010/0093647 (Liu 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 MGMT 저해제의 비제한적인 예로는, O^6 -벤질구아닌, O^6 -2-플루오로피리디닐메틸구아닌, O^6 -3-요오도벤질 구아닌, O^6 -4-브로모페닐구아닌, O^6 -5-요오도페닐구아닌 O^6 -벤질-8-옥소구아닌, O^6 -(*p*-클로로벤질)구아닌, O^6 -(*p*-메틸벤질)구아닌, O^6 -(*p*-브로모벤질)구아닌, O^6 -(*p*-이소프로필벤질)구아닌, O^6 -(3,5-디메틸벤질)구아닌, O^6 -(*p*-*n*-부틸벤질)구아닌, O^6 -(*p*-히드록시메틸벤질)구아닌, O^6 -벤질하이포잔틴, N^2 -아세틸- O^6 -벤질구아닌, N^2 -아세틸- O^6 -벤질-8-옥소-구아닌, 2-아미노-6-(*p*-메틸-벤질-티오)퓨린, 2-아미노-6-(벤질옥시)-9-[(에톡시카르보닐)메틸]퓨린, 2-아미노-6-(벤질옥시)-9-(피발로일옥시메틸)퓨린, 2-아미노-6-(벤질-티오)퓨린, O^6 -벤질-7,8-디히드로-8-옥소구아닌, 2,4,5-트리아미노-6-벤질옥시프리미딘, O^6 -벤질-9-[(3-옥소-5 α -안드로스탄-17 β -일옥시카르보닐메틸)구아닌, O^6 -벤질-9-[(3-옥소-4-안드로스텐-17 β -일옥시카르보닐)메틸(구아닌, 8-아미노- O^6 -벤질구아닌 (8-아미노-BG), 2,4-디아미노-6-벤질옥시-5-니트로소프리미딘, 2,4-디아미노-6-벤질옥시-5-니트로피리미딘, 및 2-아미노-4-벤질옥시-5-니트로피리미딘을 들 수 있다.
- [0556] [0247] CCR9 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0075963 (Lehr 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시

되어 있다. 이들 CCR9 저해제의 비제한적인 예로는, 벤질술포닐인돌을 들 수 있다.

- [0557] [0248] 산 스펡고미엘리나제 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2010/0022482 (Baumann 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 일반적으로, 이들 화합물들은 바이페닐 유도체이다.
- [0558] [0249] 펩티도미메틱 마크로사이클의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2009/0275519 (Nash 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0559] [0250] 콜란산 아미드의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2009/0258847 (Schreiner 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 콜란산 아미드의 비제한적인 예로는, 치환된 4-(3-히드록시-10,13-히드록시메틸-헥사데카히드로-시클로펜타(a)-페난트렌-17-일)펜탄산 아미드를 들 수 있다.
- [0560] [0251] 치환된 옥사자포스포린의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2009/0202540 (본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0561] [0252] 향TWEAK 수용체 항체의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2009/0074762 (Culp, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. TWEAK 수용체는 종양 괴사 수용체 슈퍼패밀리의 일원이며 다수의 고형 종양의 암세포 표면에서 발현된다.
- [0562] [0253] ErbB3 결합 단백질의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2008/0269133 (Zhang 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0563] [0254] 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 (GST-활성화된) 항신생물질 화합물의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2008/0166428 (Brown 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 바람직한 GST-활성화된 항신생물질 화합물은 칸포스파미드이다.
- [0564] [0255] 치환된 포스포로디아미데이트의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2008/0125398 (Ma 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있으며, 여기에는 2-([2-(치환된 아미노)에틸]술포닐)에틸 N,N,N',N'-테트라키스(2-클로로에틸)-포스포로디아미데이트가 개시되어 있고, 및 미국특허출원공개 No. 2008/0125397 (Lui 등, 본 발명에 참조 병합됨)에는 2-([2-옥소-2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]에틸]술포닐)에틸 N,N,N',N'-테트라키스(2-클로로에틸)포스포로디아미데이트가 개시되어 있다. 치환된 포스포로디아미데이트의 사용례는 또한 미국특허출원공개 No. 2008/0039429 (Allen 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있는데 이 문헌은 술포닐에틸 및 티오에틸 포스포로디아미데이트를 설명한다.
- [0565] [0256] MEKK 단백질 키나아제의 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2006/0100226 (Sikorski 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 2-티오피리미딘온, 예컨대 2-[3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-벤질술포닐]-4-(3-메톡시-페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-카르보니트릴, 2-[3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-벤질술포닐]-4-(3,4-디메톡시-페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-카르보니트릴, 및 2-[3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-벤질술포닐]-4-(4-메톡시-3-티오펜-2-일-페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-카르보니트릴을 들 수 있다.
- [0566] [0257] COX-2 저해제의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2004/0072889 (Masferrer 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 COX-2 저해제의 비제한적인 예로는, 셀레콕싯, 파레콕싯, 데라콕싯, 로페콕싯, 에토리콕싯, 발데콕싯 및 벨록시캄을 들 수 있다.
- [0567] [0258] 시메티딘 및 N-아세틸시스테인의 사용례는 미국특허출원공개 No. 2003/0158118 (Weidner, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 시메티딘 또는 N-아세틸시스테인의 유도체도 사용가능하다.
- [0568] [0259] 항IL-6 수용체 항체의 사용례가 미국특허출원공개 No. 2002/0131967 (Nakamura 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이 항체는 인간화 항체일 수 있다.
- [0569] [0260] 항산화제의 사용례가 미국특허출원공개 No. 2001/0049349 (Chinery 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 항산화제의 비제한적인 예로는, 피롤리딘디티오카르바메이트, 프로부콜 (4,4'-(이소프로필리덴디티오)비스(2,6-디-*t*-부틸페놀), 비타민 C, 비타민 E, 및 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산을 들 수 있다.
- [0570] [0261] 튜블린 중합의 이속사졸 저해제의 사용례에 대해서는 미국특허 No. 8,269,017 (Sun 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적절한 튜블린 중합의 이속사졸 저해제의 비제한적인 예로는, 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-이속사졸-4-일]-페닐)아세트아미드 염산염; 2-아미노-3-히드록시-N-(2-메톡시-5-

[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)프로판아미드 염산염; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)프로판아미드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)-4-(메틸티오)부탄아미드 염산염; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)부탄아미드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)-3-페닐프로판아미드 염산염; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)-4-메틸펜탄아미드 염산염; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로판아미드 염산염; 1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-2-메틸-프로필-암모늄 클로라이드; 1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-2-메틸-부틸-암모늄 클로라이드; 2-히드록시-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-프로필-암모늄 클로라이드; 2-(4-히드록시-페닐)-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; C-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-C-페닐-메틸-암모늄 클로라이드; 2-(1H-인돌-2-일)-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 2-벤조퓨란-2-일-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 2-카르복실-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 3-카르복실-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-프로필-암모늄 클로라이드; 3-카르바모일-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-프로필-암모늄 클로라이드; 2-카르바모일-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 2-(3H-이미다조[1-4-일]-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드를 들 수 있다.

[0571] [0262] 피리다진은 PARP 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,268,827 (Branca 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 피리다진은 PARP 저해제의 비제한적인 예로는, 6-{4-플루오로-3-[(3-옥소-4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]벤질}-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-늄 트리플루오로아세테이트; 6-{3-[(4-시클로헥실-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]-4-플루오로벤질}-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-늄 트리플루오로아세테이트; 6-{3-[(4-시클로펜틸-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]-4-플루오로벤질}-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온; 6-{4-플루오로-3-[(3-옥소-4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]벤질}-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 염산염; 4-에틸-6-{4-플루오로-3-[(3-옥소-4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]벤질}피리다진-3(2H)-온 트리플루오로아세테이트; 6-{3-[(4-시클로헥실-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]-4-플루오로벤질}-4-에틸피리다진-3(2H)-온 트리플루오로아세테이트; 3-{4-플루오로-3-[(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]벤질}-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다지-1-늄 트리플루오로아세테이트; 3-(4-플루오로-3-{[4-(4-플루오로벤질)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}벤질)-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다지-1-늄 트리플루오로아세테이트; 6-(3-{[4-(2-클로로페닐)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로벤질)-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-늄 트리플루오로아세테이트; 6-(3-{[4-(3,4-디플루오로페닐)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로벤질)-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-늄 트리플루오로아세테이트를 들 수 있다. 기타의 PARP 저해제는 미국특허 No. 8,143,447 (Moore 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있으며; 이들 화합물에는 니트로벤즈아미드 유도체가 포함된다.

[0572] [0263] Aurora 단백질 키나아제 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,268,811 (Mortimore 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. Aurora 단백질 키나아제 저해제의 비제한적인 예로는, 티아졸 및 피라졸을 들 수 있다. Aurora 단백질 키나아제 저해제의 사용례는 또한 미국특허 No. 8,129,399 (Binch 등, 본 발명에 참조 병합됨)에도 개시되어 있으며; 이들 Aurora 단백질 키나아제 저해제의 비제한적인 예로는, 아미노피리딘을 들 수 있다.

[0573] [0264] 전립선-특이 막 항원에 결합하는 펩타이드 (PSMA)의 사용례는 미국특허 No. 8,258,256 (Denmeade 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0574] [0265] CD19 결합제의 사용례는 미국특허 No. 8,242,252 (McDonagh 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 CD19 결합제의 비제한적인 예로는, 항CD19 항체를 들 수 있다.

[0575] [0266] 벤조디아제핀의 사용례는 미국특허 No. 8,242,109 (Glick, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0576] [0267] Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제의 사용례는 미국특허 No. 8,242,106 (Howbert 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

됨)에 개시되어 있다. 적절한 TLR 작용제의 비제한적인 예로는, (1E, 4E)-2-아미노-N,N-디프로필-8-(4-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드를 들 수 있다.

- [0577] [0268] 브릿지형 바이시클릭 술폰미드의 사용례는 미국특허 No. 8,242,103 (Lewis 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0578] [0269] 표피성장인자 수용체 (EGFR) 키나아제의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,242,080 (Kuriyan 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 전형적으로, 이들 EGFR 키나아제의 저해제는 비대칭 활성화 다이머 인터페이스를 표적으로 한다.
- [0579] [0270] 액틴-결합 활성을 갖는 T2 패밀리의 리보뉴클리아제의 사용례는 미국특허 No. 8,236,543 (Roiz 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 일반적으로, 리보뉴클리아제는 그의 활성 또는 불활성 리보뉴클레오라이틱 형태의 액틴과 결합한다
- [0580] [0271] 미르신산 또는 그의 유사체의 사용례는 미국특허 No. 8,232,318 (Lee 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0581] [0272] 시클린-의존성 키나아제의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,227,605 (Shipps 등)에 개시되어 있는데; 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 2-아미노티아졸-4-카르복실산 아미드를 들 수 있다. 시클린-의존성 키나아제의 저해제의 사용례는 또한 미국특허 No. 7,700,773 (Mallams 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있고; 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 피라졸로[1,5-c]피리미딘, 및 2H-인다졸 화합물의 4-시아노, 4-아미노, 및 4-아미노메틸 유도체 및 이미다조[1,2-a]피리딘 및 이미다조[1,5-a]피라진 화합물의 5-아미노메틸 유도체를 들 수 있다
- [0582] [0273] p53과 MDM2 간의 상호반응의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,222,288 (Wang 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0583] [0274] 수용체 티로신 키나아제 MET의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,222,269 (Dinsmore 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 수용체 티로신 키나아제 MET의 저해제의 비제한적인 예로는, 5H-벤조[4,5]시클로헥타[1,2-b]피리딘 유도체를 들 수 있다. 수용체 티로신 키나아제 MET의 저해제의 사용례는 또한 미국특허 No. 8,207,186 (Jewell 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 화합물들의 비제한적인 예로는, 5H-벤조[4,5]시클로헥타[1,2-b]피리딘 유도체를 비롯하여 벤조시클로헥타피리딘을 들 수 있다.
- [0584] [0275] 라르가졸 또는 라르가졸 유사체의 사용례는 미국특허 No. 8,217,076 (Williams 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0585] [0276] 단백질 키나아제 AKT의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,207,169 (Furuyama 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다; 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 치환된 [1,2,4]트리아졸[4',3':1,6]피리도[2,3-b]피라진을 비롯하여 트리아졸로피리도피리딘을 들 수 있다.
- [0586] [0277] 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우리딘 또는 L-데옥시티미딘의 사용례는 미국특허 No. 8,207,143 (Cheng, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0587] [0278] HSP90 활성을 조절하는 화합물들의 사용례가 미국특허 No. 8,188,075 (Ying 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 화합물들의 비제한적인 예로는, 치환된 트리아졸을 들 수 있고, 여기에는 3-(2-히드록시페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-[4-(2-메톡시에톡시)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-4-브로모페닐)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-에톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(5-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,6-디에틸페닐)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-6-에틸페닐)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,6-디이소프로필페닐)-5-메르캅토포트리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토포트리아졸; 및 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-5-메르캅토포트리아졸이 포함된다.
- [0588] [0279] JAK 키나아제 또는 PDK 키나아제의 저해제의 사용례가 미국특허 No. 8,183,245 (Guerin 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. JAK 키나아제의 예로는 JAK1, JAK2, JAK3, 및 TYK2를 들 수 있다. 이들 키나아제 부류의 적절한 저해제의 비제한적인 예로는, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(6-피페라진-1-일피라진-2-일)-

1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-[6-(피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 3-[6-(시클로헥실옥시)피라진-2-일]-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; N-메틸-6-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-N-피페리딘-4-일피라진-2-아민; 3-[6-(피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일]-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 3-{6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]피라진-2-일}-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 들 수 있다.

[0589] [0280] 포스포디에스테라제 IV형 (PDE4)의 저해제의 사용례가 미국특허 No. 8,158,672 (Muller 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. PDE4의 저해제로는 플루오로알콕시-치환된 1,3-디히드로이소인돌릴 화합물을 들 수 있다.

[0590] [0281] c-Met 프로토-종양유전자 수용체 티로신 키나아제의 저해제의 사용례가 미국특허 No. 8,143,251 (Zhuo 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 트리아졸트리아진을 들 수 있고, 여기에는 [1,2,4]트리아졸[4,3-b][1,2,4]트리아진이 포함된다. c-Met 프로토-종양유전자 수용체 티로신 키나아제의 저해제는 또한 미국특허 No. 8,106,197 (Cui 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다; 이들 저해제로는 아미노헤테로아릴 화합물을 들 수 있다.

[0591] [0282] 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 8,088,803 (Combs 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다; 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 1,2,5-옥사디아졸 유도체를 들 수 있다.

[0592] [0283] ATDC (TRIM29) 발현을 억제하는 물질의 사용례가 미국특허 No. 8,088,749 (Simeone 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 물질에는 RNA 간섭을 통해 기능하는 올리고뉴클레오타이드가 포함된다.

[0593] [0284] 핵 수용체와 공활성인자 펩타이드 간의 상호반응의 프로테오미메틱 저해제의 사용례가 미국특허 No. 8,084,471 (Hamilton 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 저해제들의 비제한적인 예로는 2, 3', 3''-트리스치환된 터페닐을 들 수 있다.

[0594] [0285] XIAP 패밀리 단백질의 길항제의 사용례가 미국특허 No. 7,910,621 (Chen 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 길항제의 비제한적인 예로는, 엠벨린을 들 수 있다.

[0595] [0286] 종양-표적화된 수퍼항원의 사용례는 미국특허 No. 7,763,253 (Hedlund 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0596] [0287] Pim 키나아제의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 7,750,007 (Bearss 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 이미다조[1,2-b]피리다진 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 들 수 있다.

[0597] [0288] CHK1 또는 CHK2 키나아제의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 7,732,436 (Tepe, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 인돌로아제핀 및 그의 산 아민 염을 들 수 있다.

[0598] [0289] 안지오프로테아제-유사 4 단백질의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 7,740,846 (Gerber 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다 이들 저해제의 비제한적인 예로는, 모노클로날 항체를 비롯한 항체를 들 수 있다.

[0599] [0290] Smo의 저해제의 사용례는 미국특허 No. 7,691,997 (Balkovec 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. Smo, 또는 Smoothened는 헤지호그 단백질에 의한 시그널링의 매개자이다. 이들 적절한 저해제의 비제한적인 예로는, 5-(1,1-디플루오로에틸)-3-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로 [2.2.2]옥-1-틸)-1,2,4-옥사디아졸; 5-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,2,4-옥사디아졸; 5-(1-플루오로-1-메틸에틸)-3-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,2,4-옥사디아졸; 2-(1,1-디플루오로에틸)-5-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,3,4-옥사디아졸; 2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-5-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,3,4-옥사디아졸; 및 2-(1-플루오로-1-메틸에틸)-5-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,3,4-옥사디아졸을 들 수 있다.

[0600] [0291] 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제의 사용례는 미국특허 No. 7,652,038 (Cooke 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제의 비제한적인 예로는, 메카밀아민, 헥사메토늄, 디히드로-β-에리스로이딘, d-튜보쿠라린, 펩피딘, 클로리손다민, 에리소딘, 트리메타판 캄실레이트, 펜톨리늄, 분가

로톡신, 숙시닐콜린, 테트라에틸암모늄, 트리메타판, 클로리손다민 및 트리메티디늄을 들 수 있다.

- [0601] [0292] 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제의 사용례는 미국특허 No. 7,557,107 (Zhu 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제에는 트리스클릭 화합물이 포함된다.
- [0602] [0293] 아데노신 A3 수용체 길항제의 사용례는 미국특허 No. 6,326,390 (Leung 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 아데노신 A3 수용체 길항제에는 트리스클릭 비-잔틴 길항제 및 트리아졸로퀴나졸린이 포함된다.
- [0603] [0294] 미국특허출원공개 No. 2010/0069458 (Atadja 등, 본 발명에 참조 병합됨)에는 전술한 바와 같은 알킬화 핵시톨 유도체와 함께 사용될 수 있는 다음의 부가적인 치료제들의 용례가 개시되어 있다:
- [0604] (1) ACE 저해제, 비제한적인 예로서, 베나제프릴, 에나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 페린도프릴 및 트란돌라프릴을 포함;
- [0605] (2) 아데노신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 5-요오도투베리시딘을 포함;
- [0606] (3) 부신피질 길항제, 비제한적인 예로서, 미토탄을 포함;
- [0607] (4) AKT 경로 저해제 (단백질 키나아제 B 저해제), 비제한적인 예로서, 데구엘린 및 1,5-디히드로-5-메틸-1-b-D-리보푸라노실-1,4,5,6,8-펜타아자아세나프틸렌-3-아민을 포함;
- [0608] (5) 혈관신생 저해제, 비제한적인 예로서, 푸마길린, Shikonin, Tranilast, 우르솔산; 수라민; 탈리도마이드, 레날리도마이드; 프탈라진, 비제한적인 예로서, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-메틸아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-아닐리노-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-벤질아미노-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-벤질옥시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(2-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-트리플루오로메틸아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-플루오로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-히드록시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-히드록시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-아미노아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3,4-디클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-브로모아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-클로로-4-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-시아노아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-메틸아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 및 PCT 특허출원 공개 No. WO 98/035958 (BoId 등, 본 발명에 내용 전체가 참조 병합됨)에 설명된 기타 프탈라진, 1-(3,5-디메틸아닐리노)-4-(피리딘-4-일메틸)-이소퀴놀린을 비롯하여 PCT 특허출원 공개 No. WO 00/09495 (Altmann 등, 본 발명에 내용 전체가 참조 병합됨)에 개시된 이소퀴놀린; PCT 특허출원 공개 No. WO 00/59509 (BoId 등, 본 발명에 내용 전체가 참조 병합됨)에 개시된 프탈라진으로서, 여기에는 E-1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)비닐)프탈라진, Z-1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)비닐)프탈라진, 1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-4-일)비닐)프탈라진, 1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(4-클로로아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(3-클로로벤질아미노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진, 1-(4-클로로아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진, 1-(3-클로로-5-트리플루오로메틸아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진, 및 1-(4-3차-부틸아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진이 포함됨; 및 모노클로날 항체;
- [0609] (6) 혈관신생억제 스테로이드, 비제한적인 예로서, 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11 α -에피히드로코티솔, 코르텍솔론, 17 α -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데속시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론, 및 텍사메타손을 포함;
- [0610] (7) 항안드로겐, 비제한적인 예로서, 닐루타미드 및 비칼루타미드를 포함;
- [0611] (8) 항에스트로겐, 비제한적인 예로서, 토레미펜, 레트로졸, 테스토라톤, 아나스트로졸, 바이칼루타미드, 플루타미드, 엑세메스탄, 타목시펜, 풀베스트란트 및 랄록시펜을 포함;
- [0612] (9) 항고칼슘혈증 약물, 비제한적인 예로서, 갈륨 (III) 니트레이트 히드레이트 및 파미드로네이트 디소듐을 포함;

- [0613] (10) 세포자멸사 유도제, 비제한적인 예로서, 2-[[3-(2,3-디클로로페녹시)프로필]아미노]-에탄올, 감보그산, 엠벨린, 및 삼산화비소를 포함;
- [0614] (11) ATI 수용체 길항제, 비제한적인 예로서, 발사르탄을 포함;
- [0615] (12) aurora 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 비누클레인 2를 포함;
- [0616] (13) 아로마타제 저해제, 비제한적인 예로서 다음을 포함: (a) 스테로이드, 비제한적인 예로서, 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포스메스탄; 및 (b) 비-스테로이드, 비제한적인 예로서, 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트리로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함;
- [0617] (14) 바이포스포네이트, 비제한적인 예로서, 에티드론산, 클로드론산, 틸루드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함;
- [0618] (15) Bruton's 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 테레산을 포함;
- [0619] (16) 칼시뉴린 저해제, 비제한적인 예로서, 시페르메트린, 델타메트린, 펜발레레이트 및 티르포스틴 8을 포함;
- [0620] (17) CaM 키나아제 II 저해제, 비제한적인 예로서, 5-이소퀴놀린술폰산 4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀린yl)술폰닐]메틸아미노]-3-옥소-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로필]페닐 에스테르, 및 N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤젠술폰아미드를 포함;
- [0621] (18) CD45 티로신 포스파타제 저해제, 비제한적인 예로서, [[2-(4-브로모페녹시)-5-니트로페닐]히드록시메틸]-포스폰산을 포함;
- [0622] (19) CDC25 포스파타제 저해제, 비제한적인 예로서, 2,3-비스[(2-히드로이에틸)티오]-1,4-나프탈렌디온을 포함;
- [0623] (20) CHK 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 데브로모히메니알디신을 포함;
- [0624] (21) 단백질 또는 지질 키나아제 활성 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 추가의 항혈관신생 화합물, 비제한적인 예로서, 단백질 티로신 키나아제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나아제 저해제 또는 지질 키나아제 저해제를 포함하여, 이의 비제한적인 예로는 다음을 들 수 있다:
- [0625] (a) 혈관 내피 성장인자 수용체 (VEGFR) 또는 of 혈관 내피 성장인자 (VEGF)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 비제한적인 예로서, [6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘피리미딘-4-일]-(R)-1-페닐-에틸]-아민 (AEE788로 알려짐), 내피 성장인자-9006; 및 (4-3차-부틸-페닐)-94-피리딘-4-일메틸-이소퀴놀린-1-일]-아민과 같은 PCT 특허출원 공개 No. WO 00/09495에 기재된 이소퀴놀린 화합물을 비롯한 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체가 포함됨
- [0626] (b) 혈소판-유래 성장인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물로서, 그의 비제한적인 예로는: N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대, 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111을 포함;
- [0627] (c) 섬유모세포 성장인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물;
- [0628] (d) 인슐린-유사 성장인자 수용체 1 (IGF-1R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물로서, 그의 비제한적인 예로는: WO 02/092599에 개시된 화합물 및 그의 유도체 4-아미노-5-페닐-7-시클로부틸-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체가 포함된다;
- [0629] (e) Trk 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물;
- [0630] (f) Ax1 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물;
- [0631] (g) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물;
- [0632] (h) Ret 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물;
- [0633] (i) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물;
- [0634] (j) C-kit 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물로서 그의 비제한적인 예로서 이마티닙을 들 수 있음;
- [0635] (k) c-Ab1 패밀리의 일원 및 그의 유전자-융합 산물의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대

BCR-Abl 키나아제, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 비제한적인 예로서: 이마티닙, 6-(2,6-디클로로페닐)-2-[(4-플루오로-3-메틸페닐)아미노]-8-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PD180970), 메틸-4-[N-(2',5'-디히드록시벤질)아미노]벤조에이트 (Tyrphostin AG957), 4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노]벤조산 트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테-1-실 에스테르 (아다포스틴 또는 NSC 680410), 6-(2,6-디클로로페닐)-8-메틸-2-(3-메틸술폰파닐아닐리노)피리도[2,3-d]피리미딘-7-온 (PD173955), 및 데사티닙을 포함;

[0636] (1) 단백질 키나아제 C (PKC)의 멤버 및 세린/쓰레오닌 키나아제의 Raf 패밀리를, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK 및 Ras/MAPK 패밀리를, 또는 PI(3) 키나아제 패밀리의 멤버, 또는 of the PI(3)-키나아제-관련된 키나아제 패밀리의 멤버, 및/또는 시클린-의존성 키나아제 패밀리를 (CDK)의 멤버의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물들은 특히 미국특허 No. 5,093,330에 개시된 스타우로스포린 유도체로서, 이의 비제한적인 예로는 미도스타우린 이 있고; 추가 화합물의 예로는 예컨대, UCN-01; 사핑글, 소라페닙, 브리오스타틴 1; 페리포신; 일모포신; 3-[3-(2,5-디히드로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-1-일]프로필 카르바미미도티오산 에스테르 (R0 318220), 3-[(8S)-8-[(디메틸아미노)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-10-일]-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1H-피롤-2,5-디온 (R0 320432), 12-(2-시아노에틸)-6,7,12,13-테트라히드로-13-메틸-5-옥소-5H-인돌로[2,3-a]피롤로[3,4-c]카르바졸 (GO 6976); Isis 3521; (S)-13-[(디메틸아미노)메틸]-10,11,14,15-테트라히드로-4,9:16, 21-디메테노-1H, 13H-디벤조[e,k]피롤로[3,4-h][1,4,13]옥사디아자실 클로헥사테센-1,3(2H)-디온 (LY333531), LY379196; 예컨대 PCT 특허출원 공개 No. WO 00/09495에 개시된 이소퀴놀린 화합물; 파르네실트랜스퍼라제 저해제, 비제한적인 예로서, 티피파르닙 및 로나파르닙; 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드 (PD184352); 및 QAN697, a PI3K 저해제를 들 수 있다;

[0637] (m) 단백질-티로신 키나아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 비제한적인 예로서 이마티닙 메실레이트, 티르포스틴, 피리미딜아미노벤즈아미드 및 그의 유도체를 들 수 있다; 티르포스틴은 종기로는 저분자량 ($M_r < 1500$) 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 특히 벤질리덴말로니트릴 클래스 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 이치환 퀴놀린 클래스 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 더욱 구체적으로는 Tyrphostin A23/RG-50810, Tyrphostin AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, Tyrphostin B44 (+) 광학이성질체, Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556; Tyrphostin AG957, 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르 또는 NSC 680410)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인 것이 바람직하다;

[0638] (n) 수용체 티로신 키나아제의 표피성장인자 패밀리를 (호모다имер 또는 헤테로다имер로서, ErbB2, ErbB3, ErbB4)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대, 그의 비제한적인 예로는, PCT 특허출원 공개 No. WO 97/02266 (Traxler 등)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 (R)-6-(4-히드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)-아미노]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘과 같은 단백질 또는 모노클로날 항체, 또는 유럽 특허출원 공개 No. EP 0564409 (Zimmermann), PCT 특허출원 공개 No. WO 99/03854 (Zimmermann 등), 유럽 특허출원 공개 No. EP 0520722 (Barker 등), 유럽 특허출원 공개 No. EP 0566226 (Barker 등), 유럽 특허출원 공개 EP 0787722 (Wissner 등), 유럽 특허출원 공개 EP 0837063 (Arnold 등), 미국특허 No. 5,747,498 (Schnur 등), PCT 특허출원 공개 WO 98/10767 (McMahon 등), PCT 특허출원 공개 WO 97/30034 (Barker), PCT 특허출원 공개 WO 97/49688 (Schnur), PCT 특허출원 공개 WO 97/38983 (Bridges 등), PCT 특허출원 공개 WO 96/30347 (Schnur 등), 비제한적인 예로서, N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 (CP 358774 또는 엘로티닙), PCT 특허출원 공개 WO 96/33980 (Gibson 등), 비제한적인 예로서, N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙); 및 PCT 특허출원 공개 WO 95/03283 (Barker 등), 비제한적인 예로서, 화합물 6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린 (ZM105180); 모노클로날 항체, 비제한적인 예로서 트라스투주맙 및 세톡시맙을 포함 및 기타 소분자 저해제, 비제한적인 예로서: PCT 특허출원 공개 WO 03/013541 (Bold 등)에 개시된 카네르티닙, 펠리티닙, 라파티닙, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체를 들 수 있다;

[0639] (22) 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 비제한적인 예로서, 포스파타제 1, 포스파타제 2A, PTEN 또는 CDC25의 저해제, 예컨대 비제한적인 예로서 그의 오카다산 또는 그의 유도체를 들 수 있다;

[0640] (23) 세포분화 프로세스를 유도하는 화합물, 비제한적인 예로서, 레티산, α -토코페롤, 감마-토코페롤, 델타-토코페롤, α -토코트리엔올, 감마-토코트리엔올, 및 델타-토코트리엔올;

[0641] (24) cRAF 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 3-(3,5-디브로모-4-히드록시벤질리덴)-5-요오도-1,3-디히드로

인돌-2-온 및 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]-벤즈아미드;

- [0642] (25) 사이클린 의존성 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, N9-이소프로필-올로뮤신; 올로뮤신; 푸르발라놀 B, 로아스코비틴, 켄파울론 및 푸라발라놀 A;
- [0643] (26) 시스테인 프로테아제 저해제, 비제한적인 예로서, N-[(1S)-3-플루오로-2-옥소-1-(2-페닐)에틸]프로필]아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-4-모르폴린카르복사미드;
- [0644] (27) DNA 인터칼레이터, 비제한적인 예로서, 플리카마이신 및 닥티노마이신;
- [0645] (28) DNA 가닥 분해제, 비제한적인 예로서, 블레오마이신;
- [0646] (29) E3 리가제 저해제, 비제한적인 예로서, N-((3,3,3-트리플루오로-2-트리플루오로메틸)프로피오닐)술폰아미드;
- [0647] (30) EDG 바인더, 비제한적인 예로서, FTY720;
- [0648] (31) 내분비 호르몬, 비제한적인 예로서, 류프롤라이드 및 메게스트롤 아세테이트;
- [0649] (32) 파르네실트랜스퍼라제 저해제, 비제한적인 예로서, α -히드록시파르네실포스포산, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-아미노-3-메르캅토프로필]아미노]-3-메틸헨틸]옥시]-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-4-(메틸술폰일)-, 1-메틸에틸 부탄산 에스테르 (2S), 및 마뉴마이신 A;
- [0650] (33) Flk-1 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 2-시아노-3-[4-히드록시-3,5-비스(1-메틸에틸)페닐]-N-(3-페닐프로필)-(2-E)-2-프로펜아미드;
- [0651] (34) Flt-3 저해제, 비제한적인 예로서, N-벤조일-스타우로스포린, 미도스타우린, 및 N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-7인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사미드 (수니티닙);
- [0652] (35) 고나도렐린 작용제, 비제한적인 예로서, 아바렐릭스, 고세렐린, 및 고세렐린 아세테이트;
- [0653] (36) 헤파라나제 저해제, 비제한적인 예로서, 포스포만노펜타오스 술페이트 (PI-88);
- [0654] (37) 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 저해제, 비제한적인 예로서, PCT 특허출원 공개 No. WO 02/22577 (Bair 등)에 개시된 화합물, 비제한적인 예로서, N-히드록시-3-[4-[[[(2-히드록시에틸)[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 수베로일아닐리드 히드록삼산, 4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-카르복산 피리딘-3-일메틸 에스테르 및 그의 유도체, 부티르산, 피콕사미드, 트리코스타틴 A, 옥삼플라틴, 아피시딘, 텡시캅타이드, 테푸테신, 트라폭신, HC 독소 및 소듐 페닐부티레이트;
- [0655] (38) HSP90 저해제, 비제한적인 예로서: 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG); a 겔다나마이신 유도체; other 겔다나마이신-관련된 화합물; 라디시콜; 및 5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-이속사졸-3-카르복실산 에틸아미드;
- [0656] (39) I κ B α 저해제 (IKKs), 비제한적인 예로서, 3-[(4-메틸페닐)술폰일]-(2E)-2-프로펜니트릴;
- [0657] (40) 인슐린 수용체 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 히드록시-2-나프탈렌메틸포스포산;
- [0658] (41) c-Jun N-말단 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 피라졸란트론 및 에피갈로카테킨 갈레이트;
- [0659] (42) 마이크로튜불 어셈블리 결합제, 비제한적인 예로서: 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 비노렐빈; 도세탁셀; 파클리탁셀; 디스코더몰라이드; 콜히친; 및 에포틸론 및 그의 유도체, 예컨대 에포틸론 B 또는 그의 유도체;
- [0660] (43) 미토겐-활성화된 단백질 (MAP) 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤젠술폰아미드;
- [0661] (44) MDM2 저해제, 비제한적인 예로서, 트랜스-4-요오도, 4'-보라닐-찰콘;
- [0662] (45) MEK 저해제, 비제한적인 예로서, 비스[아미노[2-아미노페닐]티오]메틸렌]-부탄디니트릴;
- [0663] (46) 메티오닌 아미노펩티다제 저해제, 비제한적인 예로서, 뱅가미드 및 그의 유도체;
- [0664] (47) MMP 저해제, 비제한적인 예로서: 악티노닌; 에피갈로카테킨 갈레이트; 콜라겐 펩티도미메틱 및 비-펩티도미메틱 저해제; 테트라사이클린 유도체 예컨대 히드록사메이트, 바티마스타트, 마리마스타트, 프리모마스타트,

TAA211, N-히드록시-2(R)-[[4-(4-메톡시페닐)술폰닐](3-피콜릴)아미노]-3-메틸부탄아미드 염산염 (MMI270B), 및 AAJ996;

- [0665] (48) NGFR 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, Tyrphostin AG 879;
- [0666] (49) p38 MAP 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]-벤즈아미드;
- [0667] (50) p56 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 9,10-디히드로-3-히드록시-1-메톡시-9,10-디옥소-2-안트라센카르복살데히드 및 Tyrphostin 46;
- [0668] (51) PDGFR 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, Tyrphostin AG 1296; Tyrphostin 9, 2-아미노-4-(1H-인돌-5-일)-1,3-부타디엔-1,1,3-트리카르보니트릴, 및 이마티닙;
- [0669] (52) 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 워르트만닌 및 케르세틴 디히드레이트;
- [0670] (53) 포스파타제 저해제, 비제한적인 예로서, 칸타리드산, 칸타리딘, 및 (E)-N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- α -글루타밀-L-류신아미드;
- [0671] (54) 백금 약물, 비제한적인 예로서, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 및 ZD0473;
- [0672] (55) 단백질 포스파타제 저해제, 비제한적인 예로서:
- [0673] (a) PP1 및 PP2A 저해제, 비제한적인 예로서, 칸타리드산 및 칸타리딘;
- [0674] (b) 티로신 포스파타제 저해제, 비제한적인 예로서, L-P-브로모테트라미솔 옥살레이트, 벤질포스폰산, 및 (5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-(1-옥소헥사데실)-2(5H)-퓨라논;
- [0675] (56) PKC 저해제, 비제한적인 예로서, -[1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-인돌-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-1H-피롤로-2,5-디온, 스펅고신, 스타우로스포린, Tyrphostin 51, 및 히페리신;
- [0676] (57) PKC 델타 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 로틀레린;
- [0677] (58) 폴리아민 합성 저해제, 비제한적인 예로서, (RS)-2,5-디아미노-2-(디플루오로메틸)펜탄산 (DMFO);
- [0678] (59) 프로테아솜 저해제, 비제한적인 예로서, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 및 보르테조밐;
- [0679] (60) PTP1B 저해제, 비제한적인 예로서, (E)-N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- α -글루타밀-L-류신아미드;
- [0680] (61) 단백질 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서: Tyrphostin AG 126; Tyrphostin AG 1288; Tyrphostin AG 1295; 켈다나마이신; 및 제니스테인;
- [0681] (62) SRC 패밀리 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 1-(1,1-디메틸에틸)-3-(1-나프탈레닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 및 3-(4-클로로페닐)-1-(1,1-디메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;
- [0682] (63) Syk 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서 피세아타놀;
- [0683] (64) Janus (JAK-2 및/또는 JAK-3) 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, Tyrphostin AG 490, 및 2-나프틸 비닐 케톤;
- [0684] (65) Ras 종양유전자 이소폼의 저해제, 비제한적인 예로서, (2S)-2-[[[(2S)-2-[(2S,3S)-2-[(2R)-2-아미노-3-메르캅토프로필]아미노]-3-메틸헨틸]옥시]-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-4-(메틸술폰닐)-부탄산 1-메틸에틸 에스테르 (L-744832), DK8G557, 및 티피파르닙;
- [0685] (66) 레티노이드, 비제한적인 예로서, 이소트레티노인 및 트레티노인;
- [0686] (67) 리보뉴클레오타이드 리덕타제 저해제, 비제한적인 예로서, 히드록시우레아 및 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온;
- [0687] (68) RNA 폴리머라제 II 연장 저해제, 비제한적인 예로서, 5,6-디클로로-1- β -D-리보푸라노실벤즈이미다졸;
- [0688] (69) S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 저해제, 비제한적인 예로서, 5-아미디노-1-테트라랄론-2'-아미디노히드라존 및 미국특허 No. 5,461,076 (Stanek 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시된 기타 화합물들;

- [0689] (70) 세린/쓰레오닌 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 소라페닙 및 2-아미노퓨린;
- [0690] (71) 세린/쓰레오닌 mTOR 키나아제의 활성 또는 기능을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 비제한적인 예로서, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 조타롤리무스, 라파마이신, 라파마이신의 유도체 및 유사체, 데포롤리무스, AP23841, 시롤리무스 및 에베롤리무스;
- [0691] (72) 소마토스타틴 수용체 길항제, 비제한적인 예로서, 옥트레오티드 및 파시레오티드 (SOM230);
- [0692] (73) 스테롤 생합성 저해제, 비제한적인 예로서, 테르비나딘;
- [0693] (74) 텔로머라제 저해제, 비제한적인 예로서, 텔로메스타틴; 및
- [0694] (75) 토포이소머라제 저해제, 비제한적인 예로서:
- [0695] (a) 토포이소머라제 I 저해제, 비제한적인 예로서, 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄토테신 및 그의 유사체, 9-니트로캄토테신 및 거대분자 캄토테신 컨쥬게이트 PNU-16614, 거대분자 캄토테신 컨쥬게이트 (PCT 특허출원 공개 No. WO 99/17804 (Angelucci 등)에 개시됨), 10-히드록시캄토테신 아세테이트 염, 에토포시드 이다루비신 염산염, 테니포시드, 독소루비신; 에피루비신 염산염, 미토잔트론 염산염, 및 다우노루비신 염산염; 및
- [0696] (b) 토포이소머라제 II 저해제, 비제한적인 예로서, 안트라사이클린, 예컨대 그의 리포좀성 포물레이션을 포함하는 독소루비신, 그의 리포좀성 포물레이션을 포함하는 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 네모루비신, 미토잔트론, 로속산트론, 에토포시드 및 에니포시드;
- [0697] (76) VEGFR 티로신 키나아제 저해제, 비제한적인 예로서, 3-(4-디메틸아미노벤질리데닐)-2-인돌리논; 및
- [0698] (77) RANKL 저해제, 비제한적인 예로서, 데노수맙.
- [0699] [0295] 상기 개선이 화학요법감작화에 의할 경우, 이러한 화학요법감작화는 화학감작제로서 알킬화 핵시톨 유도체를 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질과 조합 사용하는 것을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0700] (a) 토포이소머라제 저해제;
- [0701] (b) 사기적 뉴클레오사이드;
- [0702] (c) 사기적 뉴클레오타이드;
- [0703] (d) 티미딜레이트 신세포제 저해제;
- [0704] (e) 시그널 형질도입 저해제;
- [0705] (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [0706] (g) 알킬화제;
- [0707] (h) 항튜불린제;
- [0708] (i) 항대사산물;
- [0709] (j) 베르베린;
- [0710] (k) 아피게닌;
- [0711] (l) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [0712] (m) 체니스테인;
- [0713] (n) 에토포시드;
- [0714] (o) 시타라빈;
- [0715] (p) 캄토테신;
- [0716] (q) 빈카 알칼로이드;
- [0717] (r) 5-플루오로우라실;

- [0718] (s) 쿠르쿠민;
- [0719] (t) NF- κ B 저해제;
- [0720] (u) 로즈마린산; 및
- [0721] (v) 미토구아존.

- [0723] **[0296]** 상기 개선이 화학상승작용에 의한 경우, 이러한 화학상승작용은 화학상승제로서 알킬화 핵시톨 유도체를 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질과 조합 사용하는 것을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0724] (a) 사기적 뉴클레오사이드;
- [0725] (b) 사기적 뉴클레오타이드;
- [0726] (c) 티미딜레이트 신세포타제 저해제;
- [0727] (d) 시그널 형질도입 저해제;
- [0728] (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [0729] (f) 알킬화제;
- [0730] (g) 항튜불린제;
- [0731] (h) 항대사산물;
- [0732] (i) 베르베린;
- [0733] (j) 아피게닌;
- [0734] (k) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [0735] (l) 체니스테인;
- [0736] (m) 에토포시드;
- [0737] (n) 시타라빈;
- [0738] (o) 캄토테신;
- [0739] (p) 빈카 알칼로이드;
- [0740] (q) 토포이소머라제 저해제;
- [0741] (r) 5-플루오로우라실;
- [0742] (s) 쿠르쿠민;
- [0743] (t) NF- κ B 저해제;
- [0744] (u) 로즈마린산;
- [0745] (v) 미토구아존; 및
- [0746] (w) 바이오치료제

- [0747] **[0297]** 일 구체예에서, 화학상승작용은 알킬화 핵시톨 유도체의 활성화에 의한 알킬화제의 화학상승작용을 포함 하는데, 여기서 상기 알킬화제는 BCNU, BCNU 웨이퍼 글리아텔), CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 로무스틴, ACNU, 및 테모졸리마이드 (Temodar)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0748] **[0298]** 화학상승 치료되는 물질이 바이오치료제일 경우, 이 바이오치료제는 아바스틴, 허셉틴, 리톡산, 및 에 르비투스로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오치료제일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0749] **[0299]** 상기 개선이 치료후 환자관리에 의한 경우 이러한 치료후 환자 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의한 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[0750] (a) 통증 관리와 연계된 치료법;

[0751] (b) 영양 보충;

[0752] (c) 항구토제의 투여;

[0753] (d) 항구역질 치료;

[0754] (e) 소염제의 투여;

[0755] (f) 해열제의 투여 및

[0756] (g) 면역자극제의 투여.

[0757] **[0300]** 상기 개선이 대체 의학/치료 보조법에 의할 경우, 이러한 대체 의학/치료 보조법은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의할 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[0758] (a) 최면술;

[0759] (b) 침술;

[0760] (c) 명상;

[0761] (d) 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물; 및

[0762] (e) 응용 운동학.

[0763] **[0301]** 한 가지 별법에서 상기 방법이 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물요법인 경우, 합성 또는 추출을 통해 만들어진 이러한 허브 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[0764] (a) NF- κ B 저해제;

[0765] (b) 천연 소염제;

[0766] (c) 면역자극제;

[0767] (d) 항미생물제; 및

[0768] (e) 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본.

[0769] **[0302]** 합성 또는 추출을 통해 만들어진 이러한 허브 약물이 NF- κ B 저해제인 경우, 이러한 NF- κ B 저해제는 파르테놀라이드, 쿠르쿠민, 및 로즈마린산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 합성 또는 추출을 통해 만들어진 이러한 허브 약물이 천연 소염제이면, 이러한 천연 소염제는 레인 및 파르테놀라이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 합성 또는 추출을 통해 만들어진 이러한 허브 약물이 면역자극제이면, 이러한 면역자극제는 에치나세아에서 발견되거나 이로부터 분리된 생성물일 수 있다. 합성 또는 추출을 통해 만들어진 이러한 허브 약물이 항미생물제일 경우, 이러한 항미생물제는 베르베린일 수 있다. 합성 또는 추출을 통해 만들어진 이러한 허브 약물이 플라보노이드 또는 플라본일 경우, 이러한 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본은 아피게닌, 제니스테인, 아피게넨, 제니스테인, 제니스틴, 6"-O-말로닐제니스틴, 6"-O-아세틸제니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6"-O-말로닐다이드진, 6"-O-아세틸제니스틴, 글리시테인, 글리시틴, 6"-O-말로닐글리시틴, 및 6-O-아세틸글리시틴으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0770] **[0303]** 상기 개선이 원료의약품에 의할 경우, 상기 원료의약품 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 원료의약품 개선일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[0771] (a) 염 형성;

[0772] (b) 균질 결정 구조의 제조;

[0773] (c) 순수한 이성질체의 제조;

[0774] (d) 순도 증가;

[0775] (e) 잔류 용매 함량이 낮도록 제조; 및

[0776] (f) 잔류 중금속 함량이 낮도록 제조.

- [0777] **[0304]** 상기 개선이 희석제의 사용에 의한 것일 경우, 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 희석제일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0778] (a) 에틸렌;
- [0779] (b) 디메틸설폭사이드 (DMSO);
- [0780] (c) N-메틸포름아미드 (NMF)
- [0781] (d) 디메틸포름아미드 (DMF)
- [0782] (e) 디메틸아세트아미드 (DMA);
- [0783] (f) 에탄올;
- [0784] (g) 벤질 알코올;
- [0785] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0786] (i) 크레모포어;
- [0787] (j) 시클로텍스트린; 및
- [0788] (k) PEG.
- [0789] **[0305]** 상기 개선이 용매 시스템의 사용에 의한 것일 경우, 용매 시스템은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 시스템일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0790] (a) 에틸렌;
- [0791] (b) DMSO;
- [0792] (c) NMF;
- [0793] (d) DMF;
- [0794] (e) DMA;
- [0795] (f) 에탄올;
- [0796] (g) 벤질 알코올;
- [0797] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0798] (i) 크레모포어;
- [0799] (j) PEG; 및
- [0800] (k) 염 시스템.
- [0801] **[0306]** 상기 개선이 부형제의 사용에 의한 것일 경우, 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0802] (a) 만니톨;
- [0803] (b) 알부민;
- [0804] (c) EDTA;
- [0805] (d) 소듐 바이술파이트;
- [0806] (e) 벤질 알코올;
- [0807] (f) 카르보네이트 완충제;
- [0808] (g) 포스페이트 완충제;
- [0809] (h) PEG;

- [0810] (i) 비타민 A;
- [0811] (j) 비타민 D;
- [0812] (k) 비타민 E;
- [0813] (l) 에스테라제 저해제;
- [0814] (m) 시토크롬 P450 저해제;
- [0815] (n) 다제내성 (MDR) 저해제;
- [0816] (o) 유기 수지;
- [0817] (p) 세제;
- [0818] (q) 페틸릴 알코올 또는 그의 유사체; 및
- [0819] (r) 채널-형성 수용체의 활성화제.
- [0820] [0307] 적절한 에스테라제 저해제의 비제한적인 예로는, 에벨락톤 A 및 에벨락톤 B를 들 수 있다.
- [0822] [0308] 적절한 시토크롬 P450 저해제의 비제한적인 예로는, 1-아미노벤조트리아졸, N-히드록시-N'-(4-부틸-2-메틸페닐)포름아미딘, 케토코나졸, 메톡스살렌, 메티라폰, 로케포르틴 C, 프로아디펜, 2,3',4,5'-테트라메틸스틸벤 및 트롤레안도마이신을 들 수 있다.
- [0823] [0309] 적절한 MDR 저해제의 비제한적인 예로는, 5'-메톡시히드노카르핀, INF 240, INF 271, INF 277, INF 392, INF 55, 레세르핀, 및 GG918을 들 수 있다. MDR 저해제는 문헌 [M. Zloh & S. Gibbons, "Molecular Similarity of MDR9 Inhibitors," *Int. J. Mol. Sci.* 5: 37-47 (2004), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0824] [0310] 적절한 유기 수지의 비제한적인 예로는, 미국특허 No. 8,158,616 (Rodgers 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되니 바와 같은 부분 중화된 폴리아크릴산을 들 수 있다
- [0825] [0311] 적절한 세제의 비제한적인 예로는, 비이온계 세제 예컨대 폴리소르베이트 또는 폴록사머를 들 수 있으며 PCT 특허출원 공개 No. WO/1997/039768 (Bjoern 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다.
- [0826] [0312] 향신생물질제의 전달을 개선하기 위한 페틸릴 알코올 또는 그의 유사체의 사용이 미국특허출원 2012/0219541 (Chen 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0827] [0313] 채널-형성 수용체의 활성화제의 사용례가 미국특허출원공개 No. 2010/0311678 (Bean 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이러한 채널-형성 수용체의 활성화제의 비제한적인 예로는, 캅사이신, 리도카인, 유게놀, 아르바닐 (N-아라키도노일바닐라민), 아난다미드, 2-아미노에톡시디페닐 보레이트, 레시니페라톡신, 포르볼 12-페닐아세테이트 13-아세테이트 20-호모바닐레이트 (PPAHV), 올바닐, N-올레일도파민, N-아라키도닐도파민, 6'-요오도레시니페라톡신 (6'-IRTX), C₁₈ N-아실에탄올아민, 리폭시게나제 유도체 예컨대 12-히드로퍼옥시에이코사테트라엔산, 저해제 시스테인 knot (ICK) 펩타이드 (바닐로톡신), 피페린, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-2-[4-(2-아미노에톡시)-3-메톡시페닐]아세트아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N'-(4-히드록시-3-메톡시벤질)티오우레아, SU200 N-(4-*t*-부틸벤질)-N'-(4-히드록시-3-메톡시벤질)티오우레아, 트란사신, 신남알데히드, 알릴-이소티오시아네이트, 디알릴 디술파이드, 이실린, 시나몬 오일, 윈터그린 오일, 클로브 오일, 아크롤레인, 머스타드 오일, ATP, 2-메틸티오-ATP, 2' 및 3'-O-(4-벤조일벤조일)-ATP, ATP-5'-O-(3-티오텐리포스페이트), 멘톨, 유칼립톨, 리날룰, 제라니올 및 히드록시시트로넬랄을 들 수 있다.
- [0828] [0314] 상기 개선이 제형의 사용에 의한 것일 경우, 제형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제형일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0829] (a) 정제;
- [0830] (b) 캡슐;

- [0831] (c) 국소용 겔;
- [0832] (d) 국소용 크림;
- [0833] (e) 팻치;
- [0834] (f) 좌약;
- [0835] (g) 동결건조된 투여용 알약;
- [0836] (h) 즉시-방출형 포물레이션;
- [0837] (i) 서방형 포물레이션;
- [0838] (j) 조절-방출형 포물레이션;
- [0839] (k) 캡슐내 액제;
- [0840] **[0315]** 정제, 캡슐, 및 국소용 겔, 국소용 크림 또는 좌약 형태의 의약 조성물의 포물레이션은 기술 분야에 잘 알려져 있으며 예컨대 미국특허출원공개 No. 2004/0023290 (Griffin 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0841] **[0316]** 경피용 팻치와 같은 팻치로서 의약 조성물의 포물레이션은 기술 분야에 잘 알려져 있으며 예컨대 미국특허 No. 7,728,042 (Eros 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0842] **[0317]** 동결건조 투여 제형의 알약 역시도 기술 분야에 잘 알려져 있다. 디브로모돌시톨 및 그의 유도체에 적용 가능한 이러한 동결건조된 투여용 알약의 한 가지 일반적인 제조 방법은 다음 단계들을 포함한다:
- [0843] (1) 약물을 10℃ 미만으로 예냉시킨 주사용수에 용해시킨다. 차가운 주사용수로 최종 부피로 희석하여 40 mg/mL 용액을 얻는다.
- [0844] (2) 상기 벌크 용액을 무균 조건 하에 0.2-μm 필터로 여과하여 수납 용기에 모은다. 포물레이션 및 여과는 1 시간 이내에 완결되어야 한다.
- [0845] (3) 무균 조건 하, 제어된 표적 범위 중 멸균 유리병에 명목 1.0 mL 여과용액을 충전시킨다.
- [0846] (4) 충전 후, 모든 유리병에 "동결건조 위치"로 삽입된 고무 스톱퍼를 장착시키고 예냉시킨 냉동기에 적재한다. 냉동기는, 보관 온도를 +5℃로 설정하고 1시간 유지시킨다; 이어서 보관 온도를 -5℃로 조정하여 1시간 유지하고, 콘텐츠를 -60℃로 설정하여 켜다.
- [0847] (5) 이어서 유리병을 30℃ 이하로 냉동시키고 3시간 이상, 전형적으로 4시간 이상 유지시킨다.
- [0848] (6) 이어서 진공을 걸고, 보관 온도를 -5℃로 설정하고, 8시간 동안 일차 건조를 수행한 다음; 보관 온도를 다시 -5℃로 조정하고, 적어도 5시간 동안 건조시킨다.
- [0849] (7) 콘텐츠 (-60℃로 설정됨)와 진공이 켜진 후 2차 건조를 개시한다. 2차 건조에서, 보관 온도를 1 내지 3시간, 전형적으로 1.5 시간 동안 +5℃로 제어한 다음, 1 내지 3시간, 전형적으로 1.5 시간 동안 25℃로 제어하고, 마지막으로 적어도 5시간, 전형적으로 9시간 동안, 또는 제품이 완전히 건조될 때까지 35-40℃로 보관 온도를 제어한다.
- [0850] (8) 여과된 불활성 가스 (예컨대, 질소)로 진공을 깬다. 바이알에 스톱퍼를 장착하여 냉동고에 넣는다.
- [0851] (9) 유리병을 냉동실로부터 꺼내어 알루미늄 플립-오프 셀로 밀봉한다. 모든 유리병들을 육안 검사하고 인증 라벨을 붙인다.
- [0852] **[0318]** 즉시-방출형 포물레이션은 미국특허 No. 8,148,393 (van Dalen 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 즉시-방출형 포물레이션에는 예컨대 통상적인 필름-코팅정이 포함된다.
- [0853] **[0319]** 서방형 포물레이션은 미국특허 No. 8,178,125 (Wen 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 서방형 포물레이션에는 예컨대 마이크로에멀전 또는 액정이 포함된다.
- [0854] **[0320]** 조절-방출형 포물레이션은 미국특허 No. 8,231,898 (Oshlack 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 조절-방출형 포물레이션에는 예컨대 조절-방출형 물질을 포함하는 매트릭스가 포함된다. 이러한 조절-방출형 물질에는 친수성 및/또는 소수성 물질, 예컨대, 검, 셀룰로스 에테르, 아크릴 수지, 단백질 유래 물질,

왁스, 셀락 및 수소첨가된 카스터 오일, 수소첨가된 식물성 오일과 같은 오일이 포함된다. 그러나, 머스타드계 알킬화제에 조절-방출성을 부여할 수 있는 물질이면서 약학적으로 허용가능한 모든 소수성 또는 친수성 조절-방출형 물질이 본 발명에 사용될 수 있다. 바람직한 조절-방출형 폴리머의 예로는 알킬셀룰로스 예컨대 에틸셀룰로스, 아크릴 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머, 및 셀룰로스 에테르, 특히 히드록시알킬셀룰로스 (예컨대, 히드록시프로필메틸셀룰로스) 및 카르복시알킬셀룰로스를 들 수 있다. 바람직한 아크릴 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머에는 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 코폴리머, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산) (무수물), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 코폴리머를 들 수 있다.

[0855] [0321] 상기 개선이 투약 키트 및 패키징에 의한 경우, 이러한 투약 키트 및 패키징은 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병의 사용 및 유통 기간 안정성 개선을 위해 특수 코팅된 스톱퍼의 사용으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0856] [0322] 상기 개선이 약물전달 시스템의 사용에 의한 경우, 약물전달 시스템은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물전달 시스템일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0857] (a) 경구 투여 제형;
- [0858] (b) 나노결정;
- [0859] (c) 나노입자;
- [0860] (d) 공용매;
- [0861] (e) 슬러리;
- [0862] (f) 시럽;
- [0863] (g) 생물침식성 폴리머;
- [0864] (h) 리포솜;
- [0865] (i) 서방성 주사가능 겔;
- [0866] (j) 마이크로스피어; 및
- [0867] (k) 표피성장인자 수용체-결합 펩타이드에 의한 표적 조성물.

[0868] [0323] 나노결정은 미국특허 No. 7,101,576 (Hovey 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0869] [0324] 약물전달용 나노입자는 미국특허 No. 8,258,132 (Bosch 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 일반적으로, 이러한 나노입자는 활성성분의 평균 직경이 약 1000 nm 미만, 보다 좋기로는 약 400 nm 미만이고 가장 좋기로는 약 250 nm 미만이다. 나노입자는 비제한적인 예로서 젤라틴, 카제인, 레시틴(포스파타이드), 텍스트란, 아카시아검, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아르산, 벤잘코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로골, 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예컨대, 마크로골 에테르 예컨대 세토마크로골 1000), 폴리옥시에틸렌 카스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 시판되는 Tweens[®] 예컨대 Tween 20[®] 및 Tween 80[®] (ICI Speciality Chemicals)); 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대, Carbowaxes 3550[®] 및 934[®] (Union Carbide)), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 소듐 도데실설페이트, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트, 비결정성 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 폴리머 with 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드 (틸록사폴, 수페리온 및 트리톤이라고도 알려짐), 폴록사머 (예컨대, 코폴리머 of 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 코폴리머인 Pluronic F68[®] 및 F108[®]); 폴록사민 (예컨대, Tetronic 908[®], 폴록사민 908[®]로도 알려져 있으며, 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드를 에틸렌디아민 (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)에 순차 첨가하여 유도되는 4관능기 블록 코폴리머이다); Tetronic 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), 술포숙신산나트륨의 디알킬에스테르 (예컨

대, Aerosol OT[®], which is a 술포숙신산나트륨의 디옥틸에스테르 (American Cyanamid), 디옥틸 술포숙신산 나트륨 (DOSS), 도큐세이트 나트륨 (Ashland Chem. Co., Columbus, Ohio); Duponol P[®], 라우릴 황산나트륨이다 (DuPont); Triton X-200[®], 알킬 아릴 폴리에테르 술포네이트임 (Rohm 및 Haas); Crodestas F-110[®], 수크로스 스테아레이트와 수크로스 디스테아레이트의 혼합물임 (Croda Inc.); p-이소노닐페녹시-폴리-(글리시돌), Olin-IOG[®] 또는 Surfactant 10-G[®] 라고도 알려져 있음 (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40[®] (Croda, Inc.); 및 SA90HCO, which is C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃))--OCH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); 데카노일-N-메틸글루카미드; *n*-데실 β-D-글루코피라노사이드; *n*-데실 β-D-말토피라노사이드; *n*-도데실 β-D-글루코피라노사이드; *n*-도데실 β-D-말토사이드; 헵타노일-N-메틸-글루카미드; *n*-헵틸-β-D-글루코피라노사이드; *n*-헵틸 β-D-티오글루코사이드; *n*-헥실 β-D-글루코피라노사이드; 노나노일-N-메틸글루카미드; *n*-노나노일 β-D-글루코피라노사이드; 옥타노일-N-메틸글루카미드; *n*-옥틸 β-D-글루코피라노사이드; 및 옥틸 β-D-티오글루코피라노사이드에 의해 코팅될 수 있다. 약물전달용 나노입자는 또한 미국특허출원공개 No. 2010/209479 (Carroll 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이들 나노입자에는 카본 나노튜브와 같은 카본 나노입자가 포함된다.

[0870] [0325] 약학적으로 허용가능한 공용매가 미국특허 No. 8,207,195 (Navratil 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있으며 이의 비제한적인 예로는, 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 1-부탄올, 이소부탄올, *t*-부탄올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 벤젠, 톨루엔, 자일렌(들), 에틸렌 글리콜, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N-메틸포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸아세트아미드, 피리딘, 디옥산, 및 디에틸 에테르를 들 수 있다.

[0871] [0326] 의약 포물레이션에 사용되는 슬러리는 미국특허출원공개 No. 2006/0229277 (Laxminarayan, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0872] [0327] 의약 포물레이션에 사용되는 시럽은 미국특허 No. 8,252,930 (Stoit 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 이러한 시럽은 활성 성분 및 시럽-형성 성분 예컨대 당 또는 당 알코올 및 에탄올, 물, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물을 포함할 수 있다. 원하는 경우, 이러한 액상 제제는 색소, 향미제, 보존제, 사카린 및 카르복시메틸 셀룰로스 또는 기타 농후제를 포함할 수 있다.

[0873] [0328] 생물침식성 폴리머는 미국특허 No. 7,318,931 (Okumu 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 생물침식성 폴리머는 생물체 내에 위치되면, 경시적으로 폴리머의 분자량이 감소되는 것으로부터 측정되는 바와 같이 분해된다. 폴리머 분자량은 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)와 같은 다양한 방법으로 구할 수 있으며, 일반적으로 중량 평균 또는 수평균으로서 표시된다. 만일 폴리머가 37°C의 온도 하, pH 7.4의 포스페이트 완충염수 (PBS)에 존재시, 그의 중량 평균 분자량이 SEC로 측정시 6개월의 기간에 걸쳐 적어도 25%까지 감소한다면 그 폴리머는 생물침식성이다. 유용한 생물침식성 폴리머에는 폴리에스테르, 예컨대 폴리(카프로락톤), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산), 및 폴리(히드록시부티레이트); 폴리무수물, 예컨대 폴리(adipic 무수물) 및 폴리(무수 말레산); 폴리디옥사논; 폴리아민; 폴리아미드; 폴리우레탄; 폴리에스테르아미드; 폴리오르토에스테르; 폴리아세탈; 폴리케탈; 폴리카르보네이트; 폴리오르토카르보네이트; 폴리포스파젠; 폴리(말산); 폴리(아미노산); 폴리비닐피롤리돈; 폴리(메틸 비닐 에테르); 폴리(알킬렌 옥살레이트); 폴리(알킬렌 숙시네이트); 폴리히드록시셀룰로스; 키틴; 키토산; 및 코폴리머 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0874] [0329] 리포솜은 약물전달 비히클로서 잘 알려져 있다. 리포솜 제제는 유럽 특허출원 공개 No. EP 1332755 (Weng 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 리포솜은 미국특허출원공개 2012/0213844 (Huang 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는 바와 같이, EGFR 수용체를 표적화할 수 있는 짧은 올리고펩타이드 서열 내로 통합될 수 있다. 별법으로, 리포솜은 미국특허출원공개 2012/0183596 (Boulikas, 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는 바와 같이, 핵 국소화 시그널/융합생성(fusogenic) 펩타이드 컨쥬게이트를 포함하여 표적화된 리포솜 복합체를 형성할 수 있다.

[0875] [0330] 서방형 주사가능 겔은 기술 분야에 잘 알려져 있고 예컨대 문헌 [B. Jeong 등, "Drug Release from Biodegradable Injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymer," *J. Controlled Release* 63: 155-163 (2000), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

[0876] [0331] 약물전달용 마이크로스피어의 사용은 기술 분야에 잘 알려져 있고 예컨대 문헌 [H. Okada & H. Taguchi, "Biodegradable Microspheres in Drug Delivery," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.* 12: 1-99 (1995), 본

발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

- [0877] [0332] 표피성장인자 수용체-결합 펩타이드에 의한 표적 조성물의 사용은 미국특허출원공개 No. 2010/0151003 (Triakha 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0878] [0333] 상기 개선이 약물 컨쥬게이트 형태의 사용에 의한 것일 경우, 약물 컨쥬게이트 형태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 컨쥬게이트 형태일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0879] (a) 폴리머 시스템;
- [0880] (b) 폴리락타이드;
- [0881] (c) 폴리글리콜라이드;
- [0882] (d) 아미노산;
- [0883] (e) 펩타이드;
- [0884] (f) 다가 링커;
- [0885] (g) 면역글로불린;
- [0886] (h) 시클로텍스트린 폴리머;
- [0887] (i) 개질된 트랜스페린;
- [0888] (j) 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머;
- [0889] (k) 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트;
- [0890] (l) 하전된 크로스-링커와 통합된 세포-결합제와의 컨쥬게이트; 및
- [0891] (m) 링커를 통한 β -글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트.
- [0892] [0334] 폴리락타이드 컨쥬게이트는 기술 분야에 잘 알려져 있고 예컨대 문헌 [R. Tong & C. Cheng, "Controlled Synthesis of 캄토테신-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates," Bioconjugate Chem. 21: 111-121 (2010), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0893] [0335] 폴리글리콜라이드 컨쥬게이트 역시 기술 분야에 잘 알려져 있고 예컨대 PCT 특허출원 공개 No. WO 2003/070823 (Elmaleh 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0894] [0336] 다가 링커는 기술 분야에 잘 알려져 있고 예컨대 미국특허출원공개 No. 2007/0207952 (Silva 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 예를 들어, 다가 링커는 반응성 시스템과의 반응을 위해 친티오키 (thiophilic group)를 함유할 수 있고 생물학적으로 활성인 다수의 모이어티들을 링커에 부착시킬 수 있도록 다수의 친핵성기 (예컨대 NH 또는 OH) 또는 친전자기를 함유할 수 있다.
- [0895] [0337] 면역글로불린과의 컨쥬게이트는 미국특허 No. 4,925,662 (Oguchi 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 이 컨쥬게이트는 카르보디이미드, 글루타르알데히드 또는 디에틸 말론이미데이트와 같은 가교제를 사용하여 제조한다.
- [0896] [0338] 시클로텍스트린 폴리머, 이들의 치료활성제와의 컨쥬게이트 및 입자들과의 병용 투여에 관하여 미국특허출원공개 No. 2012/0213854 (Fetzer, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0897] [0339] 개질된 트랜스페린과의 컨쥬게이트에 대해 미국특허출원공개 No. 2011/0288023 (Kamei 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0898] [0340] 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머와의 컨쥬게이트는 미국특허출원공개 No. 2011/0268658 (Crawford 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 이들 폴리머들은 모노-, 디- 또는 트리펩타이드를 포함할 수 있다. 이들 폴리머는 또한 폴리락트산 (PLA), 폴리글리콜산 (PGA), 폴리 (락틱-코-글리콜)산 (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리디옥사논 (PDO), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 또는 키토산을 포함할 수도 있다.
- [0899] [0341] 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트는 미국특허출원공개 No. 2010/227831 (Saha 등, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0900] [0342] 하전된 크로스-링커와 통합된 세포-결합제와의 컨쥬게이트는 미국특허 No. 8,236,319 (Chari 등, 본 발

명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0901] [0343] 링커를 통한 β -글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트는 미국특허 No. 8,039,273 (Jeffrey, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.

[0902] [0344] 다양한 관능기들의 조합을 가교시키기 위한 적절한 시약들이 기술분야에 공지이다. 예컨대, 친전자기는 단백질 또는 폴리펩타이드에 존재하는 것을 포함하여 많은 관능기들과 반응할 수 있다. 반응성 아미노산과 친전자기와 다양한 조합이 기술분야에 공지이며 사용가능하다. 예를 들어, 티올기를 함유하는 N-말단 시스테인은 할로젠 또는 말레이미드와 반응할 수 있다. 티올기는 알킬 할라이드, 할로아세틸 유도체, 말레이미드, 아지리딘, 아크릴로일 유도체, 아릴 할라이드와 같은 아릴화제 및 기타 물질과 같은 다수의 커플링제들과 반응성을 갖는 것으로 알려져 있다. 이들은 문헌 [G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 146-150, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 시스테인 잔기의 반응성은 이웃하는 아미노산 잔기를 적절히 선택함으로써 최적화될 수 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기에 히스티딘 잔기가 인접하면 시스테인 잔기의 반응성이 증가된다. 반응성 아미노산 및 친전자성 물질의 기타 조합이 기술분야에 공지이다. 예를 들어, 말레이미드는 특히 높은 pH 범위에서 리신 측쇄의 ϵ -아미노기와 같은 아미노기와 반응할 수 있다. 아릴 할라이드 역시도 이러한 아미노기와 반응할 수 있다. 할로아세틸 유도체는 히스티딘의 이미다졸릴 측쇄 질소, 메티오닌 측쇄의 티오에테르기 및 리신 측쇄의 ϵ -아미노기와 반응할 수 있다. 그 밖의 많은 친전자 시약들이 리신 측쇄의 ϵ -아미노기와 반응하는 것으로 알려져 있는데, 이의 비제한적인 예로서, 이소티오시아네이트, 이소시아네이트, 아실 아자이드, N-히드록시숙신이미드 에스테르, 술폰일 클로라이드, 에폭사이드, 옥시란, 카르보네이트, 이미도에스테르, 카르보디이미드, 및 무수물을 들 수 있다. 이들은 문헌 [G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 137-146, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 이에 더해, 아스파르테이트 및 글루타메이트 등의 카르복실레이트 측쇄와 반응하는 것으로 알려진 친전자 시약들이 있으며, 이들의 예로는 디아조알칸 및 디아조아세틸 화합물, 카르보닐디이미다졸, 및 카르보디이미드를 들 수 있다. 이들은 문헌 [G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 152-154, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 뿐만 아니라, 예컨대 세린 및 트레오닌의 측쇄에 있는 히드록실기와 반응하는 것으로 알려진 친전자 시약들이 존재하며, 이들의 예로는 반응성 할로알칸 유도체를 들 수 있다. 이들은 문헌 [G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 154-158, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 또다른 별법 구체예에서는, 친전자기와 친핵성기(즉 친전자와 반응성인 분자)의 상대 위치가 역전되어 단백질이 친핵성기와 반응성인 친전자기를 갖는 아미노산 잔기를 가지고 표적 분자가 친핵성기를 가질 수 있다. 이의 예로는 전술한 알데히드(친전자성)와 히드록실아민(친핵성)과의 반응을 들 수 있으나, 그 반응보다 보다 일반적이다; 그 밖의 기들을 친전자성 및 친핵성 기로서 이용할 수 있다. 적절한 기는 유기화학분야에 널리 알려져 있으므로 이에 관하여는 추가 설명을 생략한다.

[0903] [0345] 가교를 위한 반응성기들의 부가적인 조합례가 기술분야에 공지이다. 예를 들어, 아미노기는 이소티오시아네이트, 이소시아네이트, 아실 아자이드, N-히드록시숙신이미드 (NHS) 에스테르, 술폰일 클로라이드, 알데히드, 글리옥살, 에폭사이드, 옥시란, 카르보네이트, 알킬화제, 이미도에스테르, 카르보디이미드, 및 무수물과 반응할 수 있다. 티올기는 할로아세틸 또는 알킬 할라이드 유도체, 말레이미드, 아지리딘, 아크릴로일 유도체, 아실화제 또는 기타 티올기와 산화에 의해 반응하여 혼합된 디설파이드를 형성할 수 있다. 카르복시기기는 디아조알칸, 디아조아세틸 화합물, 카르보닐디이미다졸, 카르보디이미드와 반응할 수 있다. 히드록실기는 에폭사이드, 옥시란, 카르보닐디이미다졸, N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, N-히드록시숙신이미딜 클로로포르메이트, 페리오데이트 (산화물 위해), 알킬 할로젠, 또는 이소시아네이트와 반응할 수 있다. 알데히드 및 케톤기는 히드라진, 슈프 염기를 형성하는 시약 및 다른 기들과 환원성 아민화 반응 또는 Mannich 축합 반응에 의해 반응할 수 있다. 가교 반응에 적합한 그 밖의 반응들이 기술분야에 공지이다. dfj한 가교제 및 반응에 관하여는 문헌 [G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

[0904] [0346] 상기 개선이 화합물 유사체에 의한 경우, 이러한 화합물 유사체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[0905] (a) 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄의 변경;

[0906] (b) 반응성, 전자 친화성 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특성을 변경시키기 위하여 부가적인 화학 작용기의 부가; 및

[0907] (c) 염 형태의 변경.

- [0908] [0347] 상기 개선이 전구약물 시스템에 의할 경우, 이러한 전구약물 시스템은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 전구약물 시스템일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0909] (a) 효소 민감성 에스테르의 사용;
- [0910] (b) 다이머의 사용;
- [0911] (c) 쉬프 염기의 사용;
- [0912] (d) 피리독살 복합체의 사용;
- [0913] (e) 카페인 복합체의 사용; 및
- [0914] (f) 산화질소-방출 전구약물의 사용;
- [0915] (g) 섬유모세포 활성화 단백질 α -절단가능한 올리고펩타이드를 갖는 전구약물의 사용;
- [0916] (h) 아세틸화제 또는 카르바밀화제와의 반응 생성물인 전구약물의 사용;
- [0917] (i) 핵사노에이트 컨쥬게이트인 전구약물의 사용;
- [0918] (j) 폴리머-제제 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 및
- [0919] (k) 레독스 활성화 처리되는 전구약물의 사용.
- [0920] [0348] 본 발명에서, 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 산생하는 화합물을 가리킨다. 몇몇 구체예에서, 전구약물은 생리적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 설명된 바와 같은 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물이다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 가리킨다. 전구약물은 대상자에게 투여될 때는 불활성이지만, 생체내에서 예컨대 가수분해 (예컨대 혈액 또는 조직 내에서 가수분해)에 의해 활성 화합물로 전환될 수 있다. 몇몇 경우, 전구약물은 그 전구약물이 유도된 모화합물보다 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 갖는다. 전구약물은 종종 포유동물에서 용해성, 조직 적합성 또는 지연방출성 측면에서 장점을 갖는다 [(H. Bundgard, Design of Prodrugs (Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24), 본 발명에 참조 병합됨]. 문헌 [T. Higuchi 등, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14 및 in E.B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987), 두 문헌 모두 본 명세서에 참조 병합됨]에는 전구약물에 관하여 논의되어 있다. 전구약물이 갖는 장점의 비제한적인 예로는, 모화합물에 비해 생리적 pH에서의 비경구 투여용 수용성 개선 등과 같은 물리적 성질의 개선, 소화 관으로부터의 흡수성 개선, 장기간 보관시 약물 안정성 개선을 들 수 있다.
- [0921] [0349] 용어 "전구약물"은 또한 전구약물이 대상자에게 투여되면 생체내에서 활성 화합물을 방출하는 공유 결합된 모든 담체들도 의미한다. 설명된 바와 같이, 치료활성 화합물의 전구약물은 그 치료 활성 화합물에 존재하는 하나 이상의 관능기를, 통상적인 조작 또는 생체 내에서 치료적 활성 모화합물을 생성하도록 하는 방식으로 변형부를 절단함으로써 제조될 수 있다. 전구약물로는, 당해 활성 화합물의 전구약물이 대상자에게 투여될 경우, 유리 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토기가 형성되도록 절단되는 여하한 기에 상기 히드록시, 아미노 또는 메르캅토기가 각각 공유결합되어 있는 화합물을 들 수 있다. 전구약물의 비제한적인 예로는 알코올 또는 아세트아미드의, 포르메이트 또는 벤조에이트 유도체, 반응에 이용가능한 아민 관능기를 갖는 치료적 활성 물질의 포름아미드 또는 벤즈아미드 유도체 등을 들 수 있다.
- [0922] [0350] 예를 들어, 만일 치료적 활성 물질 또는 치료적 활성 물질의 약학적으로 허용가능한 형태가 카르복실산 관능기를 함유할 경우, 전구약물은 그 카르복실산기의 수소 원자를 예컨대 C_{1-8} 알킬, C_{2-12} 알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N(C_1 - C_2)알킬아미노(C_2 - C_3)알킬 (예컨대 (3-디메틸아미노)에틸), 카르바모일-(C_1 - C_2)알킬, N,N-디 (C_1 - C_2)알킬카르바모일-(C_1 - C_2)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노-, 또는 모르폴리노(C_2 - C_3)알킬에 의해 치환시킴으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

- [0923] [0351] 마찬가지로, 만일 개시된 화합물 또는 그 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 알코올 관능기를 포함하는 경우, 전구약물은 그 알코올기의 수소 원자를 예컨대 (C_1-C_6) 알카노일옥시메틸, $1-((C_1-C_6))$ 알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1- $((C_1-C_6))$ 알카노일옥시)에틸 (C_1-C_6) 알콕시카르보닐옥시메틸, $N(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_1-C_6) 알카노일, α -아미노 (C_1-C_4) 알카노일, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실과 같은 기로 치환시킴으로써 형성될 수 있으며, 여기서 상기 각각의 -아미노아실기는 자연발생적인 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O(C_1-C_6)알킬)_2$ 또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실기를 제거할 경우 얻어지는 래디칼)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0924] [0352] 만일 개시된 화합물 또는 그 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 아민 관능기를 포함하는 경우, 전구약물은 그 아민기 내의 수소 원자를 예컨대 R-카르보닐, RO-카르보닐, NRR' -카르보닐과 같은 기로 치환시킴으로써 형성될 수 있으며, 여기서 R 및 R'은 각각 독립적으로 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 벤질이거나, 또는 R-카르보닐은 천연 α -아미노아실 또는 천연 α -아미노아실-천연 α -아미노아실, $C(OH)C(O)OY^1$ 이며 여기서 Y^1 는 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질, $C(OY^2)Y^3$ 이고 여기서 Y^2 는 (C_1-C_4) 알킬이며 Y^3 는 (C_1-C_6) 알킬, 카르복시 (C_1-C_6) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬 또는 모노-Nor 디-N,N (C_1-C_6) 알킬아미노알킬, $C(Y^4)Y^5$ 이고 여기서 Y^4 는 H 또는 메틸이며 Y^5 는 모노-Nor 디-N,N (C_1-C_6) 알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.
- [0925] [0353] 전구약물 시스템의 사용은 문헌 [T. Jarvinen 등, "Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch. 17, pp. 733-796, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 이 간행물에는 전구약물로서 효소 민감성 에스테르의 사용이 설명되어 있다. 전구약물로서 다이머를 사용하는 것이 미국특허 No. 7,879,896 (Allegretti 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 전구약물에서 펩타이드의 사용은 문헌 [S. Prasad 등, "Delivering Multiple Anticancer Pеп타이드 as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker," J. Peptide Sci. 13: 458-467 (2007), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 전구약물로서 쉬프 염기를 사용하는 것은 미국특허 No. 7,619,005 (Epstein 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 전구약물로서 카페인 복합체의 사용은 미국특허 No. 6,443,898 (Unger 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 산화질소-방출 전구약물의 사용은 문헌 [N. Nath et al., "JS-K, a Nitric Oxide-Releasing Prodrug, Modulates β -Catenin/TCF Signaling in Leukemic Jurkat Cells: Evidence of an S-Nitrosylated Mechanism," Biochem. Pharmacol. 80: 1641-1649 (2010), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 섬유모세포 활성화 단백질 α -절단가능한 올리고펩타이드가 있는 전구약물의 사용은 미국특허출원공개 No. No. 2002/0155565 (Garin-Chesa 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 아세틸화제 또는 카르바미드화제와의 반응 생성물인 전구약물의 사용은 문헌 [J.H. Lin & J.Y.H. Lu, "Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development," Pharmacol. Rev. 4: 403-449 (1997), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 핵사노에이트 컨쥬게이트의 사용은 Mickle의 미국특허 No. 8,101,661 (본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 폴리머-제제 컨쥬게이트의 사용은 문헌 [R. Satchi et al., "PDEPT: Polymer-Directed Enzyme Prodrug Therapy," Br. J. Cancer 85: 1070-1076 (2001), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 레독스 활성화 처리되는 전구약물의 사용은 문헌 [S.H. van Rijt & P.J. Sadler, "Current Applications and Future Potential for Bioinorganic Chemistry in the Development of Anticancer Drugs," Drug Discov. Today 14: 1089-1097 (2009), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0926] [0354] 상기 개선이 다제 시스템(amultiple drug system)의 사용에 의한 것일 경우, 다제 시스템은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다제 시스템일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0927] (a) 다제내성의 저해제;
- [0928] (b) 특이적인 약물 내성 저해제;
- [0929] (c) 선택적 효소의 특이적 저해제;
- [0930] (d) 시그널 형질도입 저해제;
- [0931] (e) 메이소인디고;
- [0932] (f) 이마티닙;

- [0933] (g) 히드록시우레아;
- [0934] (h) 다사티닙;
- [0935] (i) 카페시타빈;
- [0936] (j) 닐로티닙;
- [0937] (k) 복구 저해제; 및
- [0938] (l) 부작용이 중복되지 않은 토포이소머라제 저해제.
- [0939] [0355] 다제 내성 저해제 미국특허 No. 6,011,069 (Inomata 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0940] [0356] 특이적인 약물 내성 저해제가 문헌 [T. Hideshima 등, "The Proteasome Inhibitor PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells," Cancer Res. 61: 3071-3076 (2001), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0941] [0357] 특이 효소의 선택적 저해제는 문헌 [D. Leung et al., "Discovering Potent and Selective Reversible Inhibitors of Enzymes in Complex Proteomes," Nature Biotechnol. 21: 687-691 (2003), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0942] [0358] 복구 저해는 문헌 [N.M. Martin, "DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy," J. Photochem. Photobiol. B 63: 162-170 (2001), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0943] [0359] 상기 개선이 바이오치료 증진에 의한 것일 경우, 바이오치료 증진은 감작화제/상승제로서 치료제와의 조합 사용 또는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 기술에 의해 수행될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0944] (a) 생물학적 반응 조절인자;
- [0945] (b) 시토카인;
- [0946] (c) 림포카인;
- [0947] (d) 치료용 항체;
- [0948] (e) 안티센스 요법;
- [0949] (f) 유전자 요법;
- [0950] (g) 리보자임; 및
- [0951] (h) RNA 간섭.
- [0952] [0360] 생물학적 반응 변형제는 문헌 [T.E.G.K. Murthy 등, "Biological Response Modifiers," Int. J. Pharmtech Res. 2: 2152-2160 (2010), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0953] [0361] 안티센스 요법은 예컨대 문헌 [B. Weiss 등, "Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes," Cell. Mol. Life Sci. 55: 334-358 (1999), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0954] [0362] 리보자임은 예컨대 문헌 [S. Pascolo, "RNA-Based Therapies" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1273-1278, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0955] [0363] RNA 간섭은 예컨대 문헌 [S. Pascolo, "RNA-Based Therapies" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1278-1283, 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0956] [0364] 바이오치료 증진이 치료용 항체와 감작화제/상승제와의 조합인 경우, 상기 치료용 항체의 비제한적인 예로는 베바시주맙 (Avastin), 리툽시맙 (Rituxan), 트라스투주맙 (Herceptin), 및 세툽시맙 (Erbix)으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료용 항체를 들 수 있다.
- [0957] [0365] 상기 개선이 생물요법 내성 조절에 의한 것일 경우, 생물요법 내성 조절은 다음으로 이루어진 군으로부터

터 선택되는 치료제 또는 기술에 대해 내성인 악성 종양에 대한 사용일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0958] (a) 생물학적 반응 조절인자;
- [0959] (b) 시토카인;
- [0960] (c) 림포카인;
- [0961] (d) 치료용 항체;
- [0962] (e) 안티센스 요법;
- [0963] (f) 유전자 요법;
- [0964] (g) 리보자임; 및
- [0965] (h) RNA 간섭.

[0966] **[0366]** 또 다른 구체예에서, 상기 개선이 생물요법 내성 조절에 의한 것일 경우, 생물요법 내성 조절은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 기술에 대해 내성인 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절이상 (dysregulation)과 관련된 악성 종양에 대한 사용일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0967] (a) 생물학적 반응 조절인자;
- [0968] (b) 시토카인;
- [0969] (c) 림포카인;
- [0970] (d) 치료용 항체;
- [0971] (e) 안티센스 요법;
- [0972] (f) 유전자 요법;
- [0973] (g) 리보자임; 및
- [0974] (h) RNA 간섭.

[0975] **[0367]** 생물요법 내성 조절이 치료용 항체에 내성인 종양에 대한 사용인 경우, 상기 치료용 항체의 비제한적인 예로는 베바시주맵 (Avastin), 리투시맵 (Rituxan), 트라스투주맵 (Herceptin), 및 세톡시맵 (Erbix)에 개시되어 있다된 치료용 항체일 수 있다.

[0976] **[0368]** 상기 개선이 방사능 요법 증진에 의한 것일 경우, 방사능 요법 증진은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사능 요법 증진제 또는 기술일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0977] (a) 빈산소성 세포 감작화제;
- [0978] (b) 방사선 감작화제/보호제;
- [0979] (c) 감광제;
- [0980] (d) 방사선 복구 저해제;
- [0981] (e) 티올 고갈제 (thiol depleting agents);
- [0982] (f) 혈관-표적화제;
- [0983] (g) DNA 복구 저해제;
- [0984] (h) 방사선 핵종;
- [0985] (i) 라디오뉴클라이드;
- [0986] (j) 방사능표지된 항체; 및
- [0987] (k) 근접치료.

[0988] **[0369]** 알킬화 핵시톨 유도체는 TKI-내성 악성 종양의 치료를 위한 방사능 요법과 조합 사용될 수 있다.

- [0989] [0370] 빈산소성 세포 감작화제는 문헌 [C.C. Ling 등, "The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates," Radiation Res. 109: 396-406 (1987), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 방사선 감작화제는 문헌 [T.S. Lawrence, "Radiation Sensitizers and Targeted Therapies," Oncology 17 (Suppl. 13) 23-28 (2003), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 방사선 보호제는 문헌 [S.B. Vuyyuri 등, "Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis," Clin. Cancer Res. 14: 2161-2170 (2008), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 감광제는 문헌 [are described in R.R. Allison & C.H. Sibata, "Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers: A Clinical Review," Photodiagnosis Photodynamic Ther. 7: 61-75 (2010), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 방사선 복구 저해제 및 DNA 복구 저해제는 문헌 [M. Hingorani 등, "Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors," Cancer Res. 68: 9771-9778 (2008), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 티올 고갈제는 문헌 [K.D. Held 등, "Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate," Radiation Res. 127: 75-80 (1991), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 혈관-표적화제는 문헌 [A.L. Seynhaeve 등, "Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of 리포솜 in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response," Cancer Res. 67: 9455-9462 (2007)]에 개시되어 있다.
- [0990] [0371] 상기 개선이 신규한 작용 메카니즘에 의한 것일 경우, 신규한 작용 메카니즘은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 메카니즘 또는 표적과 상호반응하는 요법인 신규한 작용 메카니즘일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0991] (a) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 저해제;
- [0992] (b) 혈관구조에 영향을 미치는 물질;
- [0993] (c) 혈관확장을 촉진하는 물질;
- [0994] (d) 종양유전자 표적화제;
- [0995] (e) 시그널 형질도입 저해제;
- [0996] (f) EGFR 저해 유도제;
- [0997] (g) 단백질 키나아제 C 저해 유도제;
- [0998] (h) 포스포리파제 C 하향조절 유도제;
- [0999] (i) jun 하향조절에 관여하는 물질;
- [1000] (j) 히스톤 유전자의 발현 조절제;
- [1001] (k) VEGF의 발현 조절제;
- [1002] (l) 오르니틴 데카르복실라제의 발현 조절제;
- [1004] (m) jun D의 발현 조절제;
- [1005] (n) v-jun의 발현 조절제;
- [1006] (o) GPCR의 발현 조절제;
- [1007] (p) 단백질 키나아제 A의 발현 조절제;
- [1008] (q) 단백질 키나아제 A 이외의 단백질 키나아제의 발현 조절제;
- [1009] (r) 텔로머라제의 발현 조절제;
- [1010] (s) 전립선 특이 유전자의 발현 조절제; 및
- [1011] (t) 히스톤 데아세틸라제의 발현 조절제.
- [1012] [0372] 폴리 ADP-리보스 폴리머라제의 저해제에는 벨리파립 (ABT-888), AGO14699, 이니파립 (BSI-201), 카르보플라틴, 겐시타빈, INO-1001, MK4827, 니코틴아미드, 올라파립, 파클리탁셀, 테모졸로마이드, 및 토포테칸이 포

함되며, 문헌 [E.A. Comen & M. Robson, "Inhibition of Poly(ADP)-Ribose Polymerase as a Therapeutic Strategy for Breast Cancer," Oncology 24: 55-62 (2010), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 혈관확장을 촉진하는 물질로는 레보시멘단을 들 수 있으며 문헌 [W.G. Toller 등, "Levosimendan, a New Inotropic and Vasodilator Agent," Anesthesiology 104: 556-569 (2006), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. EGFR 저해는 문헌 [G. Giaccone & J.A. Rodriguez, "EGFR Inhibitors: What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer," Nat. Clin. Pract. Oncol. 11: 554-561 (2005), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 단백질 키나아제 C 저해는 문헌[H.C. Swannie & S.B. Kaye, "Protein Kinase C Inhibitors," Curr. Oncol. Rep. 4: 37-46 (2002), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 포스포리파제 C 하향조절은 문헌 [A.M. Martelli 등, "포스포inositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: 포스포lipase C b Downregulation Is Related to Cell Differentiation," Cancer Res. 54: 2536-2540 (1994), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. Jun (특히, c-Jun)의 하향조절은 문헌 [A. A. P. Zada 등, "Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation," Oncogene 22: 2296-2308 (2003), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 히스톤 유전자의 역할은 문헌 [B. Calabretta 등, "Altered Expression of Gl-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 1495-1498 (1986), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 VEGF의 역할은 문헌[A. Zielke 등, "VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy 및 Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors," Surgery 132: 1056-1063 (2002), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 오르니틴 데카복실라제의 역할은 문헌 [J.A. Nilsson 등, "Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation," Cancer Cell 7: 433-444 (2005), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 유비퀴틴 C의 역할은 문헌 [C. Aghajanian 등, "A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies," Clin. Cancer Res. 8: 2505-2511 (2002), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 Jun D의 역할은 문헌[M.M. Caffarel 등, "JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol/cannabinol on Human Breast Cancer Cells," Oncogene 27: 5033-5044 (2008), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 v-Jun의 역할은 문헌[M. Gao 등, "Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun," Cancer Res. 56: 4229-4235 (1996), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 단백질 키나아제 A의 역할은 문헌[P.C. Gorge 등, "Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue," Eur. J. Cancer 12: 2120-2126 (1996), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 텔로머라제의 역할은 문헌[E.K. Parkinson 등, "Telomerase as a Novel 및 Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy," Ann. Med. 35: 466-475 (2003), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 히스톤 데아세틸라제의 역할은 문헌 [A. Melnick & J.D. Licht, "Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies," Curr. Opin. Hematol. 9: 322-332 (2002), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

[1013] [0373] 상기 개선이 선택적 표적 세포 집단 치료제의 사용에 의한 것일 경우, 선택적 표적 세포 집단 치료제의 사용은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사용일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[1014] (a) 방사능 민감 세포에 대한 사용;

[1015] (b) 방사능 내성 세포에 대한 사용; 및

[1016] (c) 에너지 고갈된 세포에 대한 사용.

[1017] [0374] 상기 개선은 이온화 조사와 알킬화의 조합 사용에 의해서도 달성될 수 있다.

[1018] [0375] 상기 개선이 알킬화 핵시틀 유도체의 활성을 개선시키는 물질과의 병용에 의한 경우, 알킬화 핵시틀 유도체의 활성을 개선시키는 물질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사용일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[1019] (a) 니코틴아미드;

[1020] (b) 카페인;

[1021] (c) 테탄드린; 및

[1022] (d) 베르베린.

[1023] [0376] 상기 개선이 골수억제에 대항하는 물질과의 병용에 의한 경우, 골수억제에 대항하는 물질은 디티오프카르바메이트일 수 있으나 이에 한정되지 않는다. Borch 등의 미국특허 No. 5,035,878 (본 발명에 참조 병합됨)에는 골수억제 치료용 디티오프카르바메이트가 기재되어 있는데; 상기 디티오프카르바메이트는 화학식 $R^1R^2NCS(S)M$ 또는 $R^1R^2NCSS-SC(S)NR^3R^4$ 의 화합물로서, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 같거나 다르고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 히드록실에 의해 치환되거나 비치환된 지방족, 시클로지방족, 또는 헤테로시클로지방족기이며; 또는 R^1 및 R^2 중 하나와 R^3 및 R^4 중 하나는 수소일 수 있고; 또는 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 R기 쌍이 치환되어 있는 질소 원자와 함께 지방족 또는 산소 또는 제2 고리 질소에 의해 간접된 지방족인 5원 또는 6원의 N-헤테로시클릭 고리일 수 있으며, 및 M은 수소 또는 1 당량의 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서 상기 분자의 나머지는 음하전된다. Borch 등의 미국특허 No. 5,294,430 (본 발명에 참조 병합됨)은 골수억제의 치료를 위한 추가적인 디티오프카르바메이트를 개시하고 있다. 일반적으로, 이들은 화학식 (D-I)의 화합물이다:



[1024] (D-I)

[1025] 식 중:

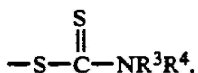
[1026] (i) R^1 및 R^2 는 같거나 다른 C_1 - C_6 알킬기, C_3 - C_6 시클로알킬기, 또는 C_5 - C_6 헤테로시클로알킬기이거나; 또는

[1027] (ii) R^1 및 R^2 중 하나 (두 개 모두는 아님)는 H일 수 있고; 또는

[1028] (iii) R^1 및 R^2 는 질소 원자와 함께, 지방족 또는 산소 또는 제2 고리 질소에 의해 간접된 지방족인 5원 또는 6원의 N-헤테로시클릭 고리일 수 있고; 및

[1029] (iv) M은 수소 또는 1 당량의 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서 상기 분자의 나머지는 음하전되는 것이거나; 또는

[1030] (v) M은 다음 (D-II)의 모이어티임:



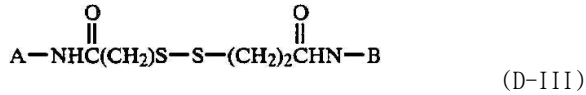
[1031] (D-II)

[1032] 식 중 R^3 및 R^4 는 R^1 및 R^2 과 같은 방식으로 정의된다. 화학식 (D-I)에 의해 정의된 기가 음이온인 경우, 양이온은 암모늄 양이온일 수 있거나 또는 알칼리금속 또는 알칼리 토금속 예컨대 Na^+ , K^+ , 또는 Zn^{+2} 와 같은 일가 또는 이가 금속으로부터 유래할 수 있다. 디티오프카르바메이트의 경우, 화학식 (D-I)에 정의된 기는 이온화가능한 수소 원자에 링크된다; 일반적으로, 수소 원자는 약 5.0 이상의 pH에서는 해리한다. 사용가능한 디티오프카르바메이트의 예로는 다음을 들 수 있다: N-메틸, N-에틸디티오프카르바메이트, 헥사메틸렌디티오프카르바메이트, 소듐 디(b-히드록시에틸)디티오프카르바메이트, 다양한 디프로필, 디부틸 및 디아밀 디티오프카르바메이트, 소듐 N-메틸, N-시클로부틸메틸 디티오프카르바메이트, 소듐 N-알릴-N-시클로프로필메틸디티오프카르바메이트, 시클로헥실아미디티오프카르바메이트, 디벤질-디티오프카르바메이트, 소듐 디메틸렌-디티오프카르바메이트, 다양한 펜타메틸렌 디티오프카르바메이트 염, 소듐 피롤리돈-N-카르보디티오프에이트, 소듐 피페리딘-N-카르보디티오프에이트, 소듐 모르폴린-N-카르보-디티오프에이트, α -푸르푸릴 디티오프카르바메이트 및 이미다졸린 디티오프카르바메이트. 또 다른 별법은 화학식 (D-I)의 R^1 이 히드록시-치환되거나 종기로는 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 (비스 내지 펜타) 폴리히드록시-치환된 저급알킬인 것이다. 예를 들어 R^1 은 $HO-CH_2-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH_2-$ 일 수 있다. 이 경우, R^2 는 H 또는 저급 알킬 (치환되지 않거나 또는 1 이상의 히드록실기에 의해 치환됨)일 수 있다. R^2 가 H, 메틸, 또는 에틸이면 입체 문제가 최소화될 수 있다. 따라서, 이 유형의특히 바람직한 화합물은 N-메틸-글루카민 디티오프카르바메이트

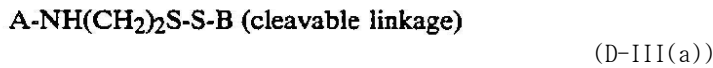
염이며, 이들 염의 가장 바람직한 양이온은 소듐 또는 포타슘이다. 바람직한 또 다른 디티오프카르바메이트로는 알칼리 또는 알칼리 토금속이 포함되며 여기서 음이온은 디-*n*-부틸디티오프카르바메이트, 디-*n*-프로필디티오프카르바메이트, 펜타메틸렌디티오프카르바메이트, 또는 테트라메틸렌 디티오프카르바메이트이다.

[1033] [0377] 상기 개선이 치환된 핵시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키는 물질의 사용에 의한 것일 경우, 치환된 핵시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키는 상기 물질은 다음일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

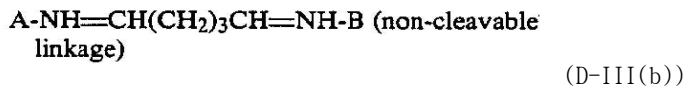
(a) 화학식 (D-III)의 구조를 갖는 키메라 펩타이드:



식 중: (A) A는 소마토스타틴, 타이로트로핀 방출 호르몬(TRH), 바소프레신, 알파 인터페론, 엔돌핀, 무라밀 디펩타이드 또는 ACTH 4-9 유사체이고; 및 (B) B는 인슐린, IGF-I, IGF-II, 트랜스페린, 양이온화(염기성) 알부민 또는 프로락틴; 또는 A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지(bridge)가 하기 서브화학식 (D-III(a))의 브릿지에 의해 대체되어 있는 화학식 (D-III)의 구조의 키메라 펩타이드:



식 중 브릿지는 브릿지 시약으로서 EDAC 및 시스테아민을 사용하여 형성됨; 또는 A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지(bridge)가 하기 서브화학식 (D-III(b))의 브릿지에 의해 대체되어 있는 화학식 (D-III)의 구조의 키메라 펩타이드:



식 중 브릿지는 브릿지 시약으로서 글루타르알데히드를 사용하여 형성됨;

(b) 인슐린, 트랜스페린, 항수용체 모노클로날 항체, 양이온화된 단백질 및 렉틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 내부에 포함하는 아비딘-바이오틴 물질 복합체의 형성을 위해 바이오티닐화된 치환된 핵시톨 유도체에 결합된 아비딘 융합 단백질 또는 아비딘을 포함하는 조성물;

(c) 폐길화(pegylated)되고 치환된 핵시톨 유도체가 병합된 중성 리포솜으로서, 여기서 상기 폴리에틸렌 글리콜 가닥은 적어도 하나의 수송가능한 펩타이드 또는 표적화제에 컨쥬게이트된 것임;

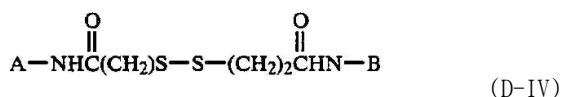
(d) 아비딘-바이오틴 결합을 통해 치환된 핵시톨 유도체에 링크된 인간 인슐린 수용체와 결합하는 인간화된 쥐 항체; 및

(e) 제1 세그먼트와 제2 세그먼트를 포함하는 융합 단백질로서: 상기 제1 세그먼트는 항체의 가변부와 결합 후 항체-수용체 매개된 세포내이입(endocytosis)을 수행하는, 세포 표면 상의 항원을 인식하는 항체 가변부 및 임의로 항체 불변부의 적어도 하나의 도메인을 부가적으로 포함하고; 제2 세그먼트는

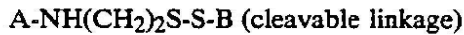
아비딘, 아비딘 mutein, 화학적으로 변형된 아비딘 유도체, 스트렙트아비딘, 스트렙트아비딘 mutein 및 화학적으로 변형된 스트렙트아비딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인을 포함하되 여기서 상기 융합 단백질은 바이오틴에 대한 공유 결합에 의해 치환된 핵시톨에 링크됨.

[0378] 혈액-뇌 장벽의 관통을 개선시키는 물질은 문헌 [W.M. Pardridge, "The 혈액-뇌 장벽: Bottleneck in Brain Drug Development," *NeuroRx* 2: 3-14 (2005), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

[0379] 이러한 물질의 한 가지 부류는 Pardridge의 미국특허 No. 4,801,575 (본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있고, 이 문헌은 혈액-뇌 장벽을 통해 물질을 전달하는 키메라 펩타이드가 개시되어 있다. 이들 키메라 펩타이드에는 다음 화학식 (D-IV)의 일반 구조를 갖는 펩타이드가 포함된다:

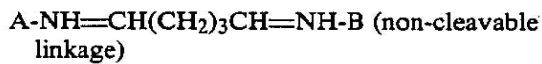


- [1049] 식 중:
- [1050] (i) A는 소마토스타틴, 타이로트로핀 방출 호르몬(TRH), 바소프레신, 알파 인터페론, 엔돌핀, 무라밀 디펩타이드 또는 ACTH 4-9 유사체이고; 및
- [1051] (ii) B는 인슐린, IGF-I, IGF-II, 트랜스페린, 양이온화(염기성) 알부민 또는 프로락틴이다. 또 다른 별법에서, A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지(bridge)는 하기 서브화합식 (D-IV(a))의 브릿지에 의해 대체된다:



- [1052] (D-IV(a))

- [1053] 식 중 서브화합식 (D-III(a))의 브릿지는 시스테아민과 EDAC가 브릿지 시약으로서 사용된 경우 형성된다. 또 다른 별법에서, A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지는 하기 서브화합식 (D-IV(b))의 브릿지에 의해 대체된다:



- [1054] (D-IV(b))

- [1055] 상기 서브화합식 (D-III(b))의 브릿지는 브릿지 시약으로서 글루타르알데히드가 사용된 경우 형성된다.

- [1056] [0380] Pardridge 등의 미국특허 No. 6,287,792 (본 발명에 참조 병합됨)에는 아비딘-바이오틴-물질 복합체의 형성을 위해 바이오티닐화된 물질에 결합된 아비딘 또는 아비딘 융합 단백질을 포함하는 혈액-뇌 장벽을 통과하여 물질을 전달시키기 위한 방법 및 조성물이 개시되어 있다. 상기 아비딘 융합 단백질에는 인슐린 또는 트랜스페린, 항수용체 모노클로날 항체, 양이온화된 단백질 또는 렉틴과 같은 단백질의 아미노산 서열이 포함될 수 있다.

- [1057] [0381] Pardridge 등의 미국특허 No. 6,372,250(본 발명에 참조 병합됨)에는 리포솜을 이용하여 혈액-뇌 장벽을 통해 물질을 전달시키기 위한 방법과 조성물이 개시되어 있다. 리포솜은 중성 리포솜이다. 중성 리포솜의 표면을 폐길화시킨다. 폴리에틸렌 글리콜 가닥을 수송가능한 펩타이드 또는 기타 표적 물질에 컨쥬게이션시킨다. 적절한 표적화 물질로는 인슐린, 트랜스페린, 인슐린-유사 성장 인자 또는 렉틴이 포함된다. 별법으로, 리포솜의 표면은 2 가지 상이한 수송가능한 펩타이드 (이중 한 가지 펩타이드는 내인성 BBB 수용체를 표적화하는 것이고 다른 한 가지는 내인성 BCM (뇌세포 혈장막)을 표적화하는 펩타이드임. 후자는 뉴런, 신경아교세포, 혈관주위세포, 평활근세포 또는 소교세포와 같은 뇌 내 특정 세포에 특이적일 수 있다. 표적 펩타이드는 수용체의 펩타이드 리간드, 내인성 리간드의 유사체, 내인성 리간드의 동일 수용체에 결합하는 펩티도미메틱 MAb일 수 있다. 트랜스페린 수용체-특이적인 펩티도미메틱 모노클로날 항체를 수송가능한 펩타이드로서 사용할 수 있다. 인간 인슐린 수용체에 대한 모노클로날 항체를 수송가능한 펩타이드로서 사용할 수 있다. 리포솜 표면에 혈액-장벽 표적화제를 컨쥬게이션시키는데 사용되는 컨쥬게이션 제제는 선회되는 PEG와 함께 스펅고미엘린, 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 또는 기타 유기 폴리머와 같은 공지의 폴리머 컨쥬게이션 제제일 수 있다. 리포솜은 직경이 200 나노미터 미만인 것이 바람직하다. 직경이 50 내지 150 나노미터인 리포솜이 바람직하다. 특히 바람직한 것은 회경이 약 80 나노미터인 리포솜 또는 기타 나노컨테이너이다. 적합한 유형의 리포솜은 중성 인지질 예컨대 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세롤-3-포스포콜린 (POPC), 디포스파티딜 포스포콜린, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 (DSPE), 또는 콜레스테롤로 만들어진 것들이다. 수송가능한 펩타이드는 다음과 같이 리포솜에 링크된다: 인슐린 또는 HIRMAb와 같은 수송가능한 펩타이드를 티올화시켜 PEG 가닥의 소분획의 선단 상의 말레이미드기에 컨쥬게이션시키거나; 또는 트랜스페린 또는 TfRMAb와 같은 수송가능한 펩타이드 상의 표면 카르복시기를 N-메틸-N'-3(디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드 (EDAC)와 같은 카르복실 활성화기로 PEG 가닥 선단 상의 히드라지드(Hz) 모이어티에 컨쥬게이션시킨다; 펩타이드를 티올화 및 디설파이드 링커를 통해 N-숙신이미드 3-(2-피리딜티오)프로피오네이트 (SPDP)와 반응된 리포솜에 컨쥬게이션시킨다; 또는 수송가능한 펩타이드를 아비딘-바이오틴 기술에 의해 리포솜 표면에 컨쥬게이션시킨다. 예컨대, 수송가능한 펩타이드를 모노-바이오티닐화시키고 PEG 가닥의 표면에 부착된 아비딘 또는 스트렙타아비딘(SA)에 결합시킨다.

- [1058] [0382] Pardridge 등의 미국특허 No. 7,388,079 (본 발명에 참조 병합됨)은 인간 인슐린 수용체에 결합하는 인간화된 쥐 항체의 사용에 대해 개시하고 있는데; 여기서 인간화된 쥐 항체는 아비딘-바이오틴 결합을 통해 전달되는 물질과 링크될 수 있다고 개시되어 있다.

- [1059] [0383] Pardridge 등의 미국특허 No. 8,124,095 (본 발명에 참조 병합됨)는 내인성 혈액-뇌 장벽 수용체-매개된 전달 시스템에 결합할 수 있고 따라서 치료제를 BBB (Blood-Brain Barrier)를 통과하여 수송할 수 있는 벡터

역할을 할 수 있는 모노클로날 항체를 개시하고 있다. 모노클로날 항체는 예컨대 인간 BBB 상의 인간 인슐린 수용체에 특이적으로 결합하는 항체일 수 있다.

- [1060] [0384] Morrison 등의 미국특허 출원공개 No. 2005/0085419 (본 발명에 참조 병합됨)는 항체-수용체-매개된 세포내이입을 통해 세포에 다양한 물질을 전달하기 위한, 제1 세그먼트와 제2 세그먼트를 포함하는 융합 단백질이 개시되어 있다; 상기 제1 세그먼트는 항체의 가변부와 결합 후 항체-수용체 매개된 세포내이입을 수행하는 세포 표면 상의 항원을 인식하는 항체 가변부 및 임의로 항체 불변부의 적어도 하나의 도메인을 부가적으로 포함하고; 제2 세그먼트는 아비딘, 아비딘 mutein, 화학적으로 변형된 아비딘 유도체, 스트렙타아비딘, 스트렙타아비딘 mutein 및 화학적으로 변형된 스트렙타아비딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인을 포함한다. 일반적으로, 항원은 단백질이다. 일반적으로, 세포 표면 상의 단백질 항원은 트랜스페린 수용체 또는 인슐린 수용체와 같은 수용체이다. 본 발명은 또한 상보적인 경쇄 또는 중쇄와 함께 온전한 항체 분자를 형성하는 중쇄 또는 경쇄인, 융합 단백질에 통합되는 항체 구조물도 포함한다. 치료제는 비단백질 분자일 수 있고 바이오틴에 공유적으로 링크될 수 있다
- [1061] [0385] 본 발명의 또 다른 측면은 다형교모세포종과 같은 재발성 악성 신경교종의 치료 또는 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이에 의해 야기되는 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위해 전술한 바와 같은 치환된 핵시톨을 이용한 최적화 투여된 약물의 효능을 증강시키고 및/또는 부작용을 감소시키는 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 대체물(alternative)를 포함한다:
- [1062] (i) 치료적 유효량의 변형된 핵시톨 유도체 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 변형된 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [1063] (ii) 다음을 포함하는 조성물:
- [1064] (a) 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체의 치료적 유효량; 및 상기 조성물은
- [1065] (b) 적어도 1종의 부가적인 치료제, 화학요법감작화 처리되는 치료제, 화학상승작용 처리되는 치료제, 희석제, 부형제, 용매 시스템, 약물전달 시스템, 골수억제에 대항하는 물질 또는 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체 또는 핵시톨 유도체나 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키는 물질 [여기서 상기 조성물은 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [1066] (iii) 투여 제형 내로 병합된(incorporated) 치료적 유효량의 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투여 제형 내로 병합된 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [1067] (iv) 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 치료적 유효량의 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임]; 및
- [1068] (v) 원료의약품 개선(bulk drug product improvement) 처리된 치료적 유효량의 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 원료의약품 개선 처리된 핵시톨 유도체, 변형된 핵시톨 유도체, 또는 핵시톨 유도체 또는 변형된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 재발성 신경교종 및 진행성 2차 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 악성 종양의 치료와 관련하여 변형되지 않은 알킬화 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임].
- [1069] [0386] 전술한 바와 같이, 알킬화 핵시톨 유도체는 디안히드로갈락티톨, 디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안히드로갈락티톨, 또는 디아세틸디안히드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체일 수 있으나 이에

한정되지 않는다.

[0387] 한 가지 별법에서, 의약 조성물은 암 줄기세포에 대해 세포독성 효과를 발휘하도록 조성된다.

[0388] 한 가지 별법에서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함한다:

(i) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체; 및

(ii) 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 부가적인 치료제:

(a) 토포이소머라제 저해제;

(b) 사기적 뉴클레오사이드;

(c) 사기적 뉴클레오타이드;

(d) 티미딜레이트 신세포타제 저해제;

(e) 시그널 형질도입 저해제;

(f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;

(g) 알킬화제;

(h) 항튜불린제;

(i) 항대사산물;

(j) 베르베린;

(k) 아피게닌;

(l) 아모나파이드;

(m) 빈카 알칼로이드;

(n) 5-플루오로우라실;

(o) 쿠르쿠민;

(p) NF- κ B 저해제;

(q) 로즈마린산;

(r) 미토구아존; 및

(s) 테트란드린.

[0389] 이러한 별법에서, 부가적인 치료제가 알킬화제이면, 그 알킬화제는 BCNU, BCNU 웨이퍼, CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 및 테모졸리마이드 (Temodar)로 이루어진 군으로부터 선택된 알킬화제일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0390] 또 다른 별법에서, 조성물은 다음을 포함한다:

(i) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체; 및

(ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법감작화 처리되는 치료제:

(a) 토포이소머라제 저해제;

(b) 사기적 뉴클레오사이드;

(c) 사기적 뉴클레오타이드;

(d) 티미딜레이트 신세포타제 저해제;

(e) 시그널 형질도입 저해제;

- [1102] (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [1103] (g) 알킬화제;
- [1104] (h) 항튜불린제;
- [1105] (i) 항대사산물;
- [1106] (j) 베르베린;
- [1107] (k) 아피게닌;
- [1108] (l) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [1109] (m) 체니스테인;
- [1110] (n) 에토포사이드;
- [1111] (o) 시타라빈;
- [1112] (p) 캄토테신;
- [1113] (q) 빈카 알칼로이드;
- [1114] (r) 5-플루오로우라실;
- [1115] (s) 쿠르쿠민;
- [1116] (t) NF-kB 저해제;
- [1117] (u) 로즈마린산; 및
- [1118] (v) 미토구아존;
- [1119] 여기서 상기 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체는 화학감작화제로서 작용한다.
- [1120] **[0391]** 또 다른 별법에서, 조성물은 다음을 포함한다:
- [1121] (i) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 전구체 of 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체; 및
- [1122] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학상승작용 처리되는 치료제:
- [1123] (a) 사기적 뉴클레오사이드;
- [1124] (b) 사기적 뉴클레오타이드;
- [1125] (c) 티미딜레이트 신세포타제 저해제;
- [1126] (d) 시그널 형질도입 저해제;
- [1127] (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [1129] (f) 알킬화제;
- [1130] (g) 항튜불린제;
- [1131] (h) 항대사산물;
- [1132] (i) 베르베린;
- [1133] (j) 아피게닌;
- [1134] (k) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [1135] (l) 체니스테인;

- [1136] (m) 에토포사이드;
- [1137] (n) 시타라빈;
- [1138] (o) 캄토테신;
- [1139] (p) 빈카 알칼로이드;
- [1140] (q) 토포이소머라제 저해제;
- [1141] (r) 5-플루오로우라실;
- [1142] (s) 쿠르쿠민;
- [1143] (t) NF-kB 저해제;
- [1144] (u) 로즈마린산;
- [1145] (v) 미토구아존; 및
- [1146] (w) 바이오치료제.
- [1147] 여기서 상기 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체는 화학상승제로서 작용한다.
- [1148] **[0392]** 부가적인 치료제가 바이오치료제인 이들 별법에서, 바이오치료제는 아바스틴, 허셉틴, 리투산, 및 에르비투스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [1149] **[0393]** 또 다른 별법에서, 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체는 원료의약품 개선 처리되며, 여기서 상기 원료의약품 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
 - [1150] (a) 염 형성;
 - [1151] (b) 균질 결정 구조의 제조;
 - [1152] (c) 순수한 이성질체의 제조;
 - [1153] (d) 순도 증가;
 - [1154] (e) 잔류 용매 함량이 낮도록 제조; 및
 - [1155] (f) 잔류 중금속 함량이 낮도록 제조.
- [1156] **[0394]** 또 다른 별법에서 조성물은 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체 및 희석제를 포함하되, 상기 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
 - [1157] (a) 에틸렌;
 - [1158] (b) 디메틸설폭사이드 (DMSO);
 - [1159] (c) N-메틸포름아미드 (NMF)
 - [1160] (d) 디메틸포름아미드 (DMF)
 - [1161] (e) 디메틸아세트아미드 (DMA);
 - [1162] (f) 에탄올;
 - [1163] (g) 벤질 알코올;
 - [1164] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
 - [1165] (i) 크레모포어;
 - [1166] (j) 시클로텍스트린; 및

- [1167] (k) PEG.
- [1168] **[0395]** 또 다른 별법에서 조성물은 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체 및 용매 시스템을 포함하되, 상기 용매 시스템은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
 - [1169] (a) 에틸렌;
 - [1170] (b) DMSO;
 - [1171] (c) NMF;
 - [1172] (d) DMF;
 - [1173] (e) DMA;
 - [1174] (f) 에탄올;
 - [1175] (g) 벤질 알코올;
 - [1176] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
 - [1177] (i) 크레모포어;
 - [1178] (j) PEG; 및
 - [1179] (k) 염 시스템.
- [1180] **[0396]** 또 다른 별법에서, 조성물은 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체 및 부형제를 포함하되, 상기 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
 - [1181] (a) 만니톨;
 - [1182] (b) 알부민;
 - [1183] (c) EDTA;
 - [1184] (d) 소듐 바이슬파이트;
 - [1185] (e) 벤질 알코올;
 - [1186] (f) 카르보네이트 완충제;
 - [1187] (g) 포스페이트 완충제;
 - [1188] (h) PEG;
 - [1189] (i) 비타민 A;
 - [1190] (j) 비타민 D;
 - [1191] (k) 비타민 E;
 - [1192] (l) 에스테라제 저해제;
 - [1193] (m) 시토크롬 P450 저해제;
 - [1194] (n) 다제내성 (MDR) 저해제;
 - [1195] (o) 유기 수지;
 - [1196] (p) 세제;
 - [1197] (q) 페릴릴 알코올 또는 그의 유사체; 및
 - [1198] (r) 채널-형성 수용체의 활성화제.
- [1199] **[0397]** 또 다른 별법에서, 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또

는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 제형에 혼입된다:

- [1200] (a) 정제;
- [1201] (b) 캡슐;
- [1202] (c) 국소용 겔;
- [1203] (d) 국소용 크림;
- [1204] (e) 패치;
- [1205] (f) 좌약;
- [1206] (g) 동결건조된 투여용 알약;
- [1207] (h) 즉시-방출형 포물레이션;
- [1208] (i) 서방형 포물레이션;
- [1209] (j) 조절-방출형 포물레이션;
- [1210] (k) 캡슐내 액제.

[1211] **[0398]** 또 다른 별법에서, 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체는 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병의 사용 및 유통 기간 안정성 개선을 위해 특수 코팅된 스토퍼로 이루어진 군으로부터 선택된 투약 키트 및 패키징에 포함될 수 있다

[1212] **[0399]** 또 다른 별법에서, 조성물은: (i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구체; 및 (ii) 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 약물 전달 시스템을 포함한다:

- [1213] (a) 경구 투여 제형;
- [1214] (b) 나노결정;
- [1215] (c) 나노입자;
- [1216] (d) 공용매;
- [1217] (e) 슬러리;
- [1218] (f) 시럽;
- [1219] (g) 생물침식성 폴리머;
- [1220] (h) 리포솜;
- [1221] (i) 서방성 주사가능 겔;
- [1222] (j) 마이크로스피어; 및
- [1223] (k) 표피성장인자 수용체-결합 펩타이드에 의한 표적 조성물.

[1224] **[0400]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체이고, 상기 변형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다:

- [1225] (a) 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄의 변경;
- [1226] (b) 반응성, 전자 친화성 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특성을 변경시키기 위하여 추가적인 화학 작용기의 부가; 및
- [1227] (c) 염 형태의 변경.

[1228] **[0401]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체 또는 유사

체이고 치료제는 약물 컨쥬게이트 형태로 존재하며, 상기 약물 컨쥬게이트 형태는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약물 컨쥬게이트 형태이다:

- [1229] (a) 폴리머 시스템;
- [1230] (b) 폴리락타이드;
- [1231] (c) 폴리글리콜라이드;
- [1232] (d) 아미노산;
- [1233] (e) 펩타이드;
- [1234] (f) 다가 링커;
- [1235] (g) 면역글로불린;
- [1236] (h) 시클로텍스트린 폴리머;
- [1237] (i) 개질된 트랜스페린;
- [1238] (j) 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머;
- [1239] (k) 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트;
- [1240] (l) 하전된 크로스-링커와 통합된 세포-결합제와의 컨쥬게이트; 및
- [1241] (m) 링커를 통한 β -글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트.

[1242] **[0402]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 또는 유사체이고 치료제는 전구체 시스템 형태로 존재하며, 상기 전구체 시스템은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다;

- [1243] (a) 효소 민감성 에스테르;
- [1244] (b) 다이머;
- [1245] (c) 쉬프 염기;
- [1246] (d) 피리독살 복합체;
- [1247] (e) 카페인 복합체;
- [1248] (f) 산화질소-방출 전구약물;
- [1249] (g) 섬유모세포 활성화 단백질 α -절단가능한 올리고펩타이드를 갖는 전구약물;
- [1250] (h) 아세틸화제 또는 카르바밀화제와의 반응 생성물;
- [1251] (i) 헥사노에이트 컨쥬게이트;
- [1252] (j) 폴리머-제제 컨쥬게이트; 및
- [1253] (k) 레독스 활성화 처리되는 전구약물.

[1254] **[0403]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체이고, 상기 조성물은 다제 시스템 형성을 위한 적어도 1종의 부가적인 치료제를 더 포함하되, 상기 적어도 1종의 부가적인 치료제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다:

- [1255] (a) 다제내성의 저해제;
- [1256] (b) 특이적인 약물 내성 저해제;
- [1257] (c) 선택적 효소의 특이적 저해제;
- [1258] (d) 시그널 형질도입 저해제;

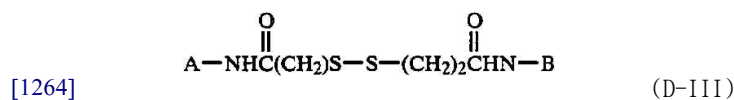
[1259] (e) 복구 효소의 저해제; 및

[1260] (f) 부작용이 중복되지 않은 토포이소머라제 저해제.

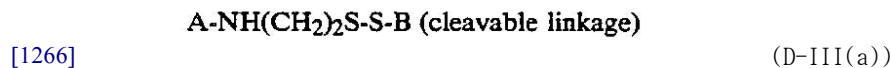
[1261] [0404] 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체이고, 상기 조성물은 골수억제에 대항하는 물질을 더 포함한다. 일반적으로, 골수억제에 대항하는 물질은 디티오키아르바메이트이다.

[1262] [0405] 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체이고, 상기 조성물은 치환된 헥시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키는 물질을 더 포함하되, 상기 치환된 헥시톨의 혈액-뇌 장벽 통과 능력을 증가시키는 물질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

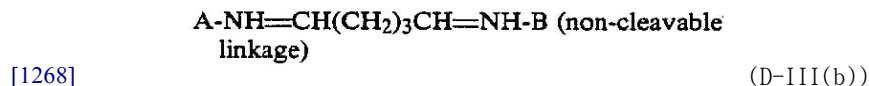
[1263] (a) 화학식 (D-III)의 구조를 갖는 키메라 펩타이드:



[1265] 식 중: (A) A는 소마토스타틴, 타이로트로핀 방출 호르몬(TRH), 바소프레신, 알파 인터페론, 엔돌핀, 무라밀 디펩타이드 또는 ACTH 4-9 유사체이고; 및 (B) B는 인슐린, IGF-I, IGF-II, 트랜스페린, 양이온화(염기성) 알부민 또는 프로락틴; 또는 A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지(bridge)가 하기 서브화학식 (D-III(a))의 브릿지에 의해 대체되어 있는 화학식 (D-III)의 구조의 키메라 펩타이드:



[1267] 식 중 브릿지는 브릿지 시약으로서 EDAC 및 시스테아민을 사용하여 형성됨; 또는 A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지(bridge)가 하기 서브화학식 (D-III(b))의 브릿지에 의해 대체되어 있는 화학식 (D-III)의 구조의 키메라 펩타이드:



[1269] 식 중 브릿지는 브릿지 시약으로서 글루타르알데히드를 사용하여 형성됨;

[1270] (b) 인슐린, 트랜스페린, 항수용체 모노클로날 항체, 양이온화된 단백질 및 렉틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 내부에 포함하는 아비딘-바이오틴 물질 복합체의 형성을 위해 바이오틴화된 치환된 헥시톨 유도체에 결합된 아비딘 융합 단백질 또는 아비딘을 포함하는 조성물;

[1271] (c) 페길화(pegylated)되고 치환된 헥시톨 유도체가 병합된 중성 리포솜으로서, 여기서 상기 폴리에틸렌 글리콜 가닥은 적어도 하나의 수송가능한 펩타이드 또는 표적화제에 컨쥬게이트된 것임;

[1272] (d) 아비딘-바이오틴 결합을 통해 치환된 헥시톨 유도체에 링크된 인간 인슐린 수용체와 결합하는 인간화된 쥐 항체; 및

[1273] (e) 제1 세그먼트와 제2 세그먼트를 포함하는 융합 단백질로서: 상기 제1 세그먼트는 항체의 가변부와 결합 후 항체-수용체 매개된 세포내이입(endocytosis)을 수행하는, 세포 표면 상의 항원을 인식하는 항체 가변부 및 임의로 항체 불변부의 적어도 하나의 도메인을 부가적으로 포함하고; 제2 세그먼트는

[1274] 아비딘, 아비딘 mutein, 화학적으로 변형된 아비딘 유도체, 스트렙트아비딘, 스트렙트아비딘 mutein 및 화학적으로 변형된 스트렙트아비딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인을 포함하되 여기서 상기 융합 단백질은 바이오틴에 대한 공유 결합에 의해 치환된 헥시톨에 링크됨.

[1275] [0406] 본 발명에 따른 의약 조성물이 전구약물을 포함하는 경우, 전구약물 및 화합물의 활성 대사산물은 기술 분야에 알려진 일반적인 기술을 이용하여 동정될 수 있다. 예컨대, Bertolini 등, J. Med. Chem., 40, 2011-2016(1997); Shan 등, J. Pharm. Sci., 86(7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230(1995);

Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331(1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, *Drug Design and Development*(Krogsgaard-Larsen 등, eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear 등, *J. Chromatogr. B*, 748, 281-293(2000); Spraul 등, *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605(1992); 및 Prox 등, *Xenobiol.*, 3, 103-112(1992) 참조.

[1276] [0407] 본 발명에 따른 의약 조성물 중의 약학적 활성 화합물이 충분한 산성, 충분한 염기성 또는 충분한 산성 및 충분한 염기성 두 가지 모두를 갖는 작용기를 지닐 경우, 이들 작용기 또는 작용기들은 그에 따라 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기산과 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염들의 예로는 약학적 활성 화합물과 무기 또는 유기산 또는 무기 염기와 반응에 의해 제조된 염들, 예컨대 술페이트, 파이로술페이트, 바이술페이트, 술파이트, 바이술파이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 파크로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 자일렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐 프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄-술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 및 만델레이트를 들 수 있다. 만일 약학적 활성 화합물이 하나 이상의 염기성 작용기를 가질 경우, 소망되는 약학적으로 허용가능한 염은 기술분야에서 이용가능한 적절한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법은 예컨대 유리 염기를 무기산 예컨대 염산, 히드로브롬산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, α -히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산 예컨대 아스파르트산, 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술포산, 예컨대 p-톨루엔술포산 또는 에탄술포산 등으로 처리하는 것이다. 만일 약학적 활성 화합물이 하나 이상의 산성 작용기를 갖는 경우, 소망되는 약학적으로 허용가능한 염은 기술 분야에서 이용가능한 적절한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법은 예컨대, 유리산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(일차, 이차 또는 삼차), 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리토금속 수산화물 등으로 처리하는 것이다. 적절한 염의 예시적인 예에는 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 일차, 이차 및 삼차 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기염이 포함된다.

[1277] [0408] 고체의 경우, 당업자들은 본 발명의 화합물 및 염들이 상이한 결정이나 다형으로 존재할 수 있음을 이해할 수 있을 것이며, 이들 모두 본 발명의 범위 및 특정 포물러에 포괄되는 것이다.

[1278] [0409] 전술한 디안히드로갈락티톨 또는 디안히드로갈락티톨의 유사체 또는 유도체와 같은, 본 발명에 따른 의약 조성물의 단위 투여제형에 포함되는 주어진 약학적 활성 물질의 양은 특정 화합물, 질병 상태 및 그의 위중도, 치료를 필요로 하는 대상자의 특징 (예컨대 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 당업자들은 일상적으로 그 양을 결정할 수 있다. 일반적으로, 이러한 의약 조성물은 치료적 유효량의 약리적 활성 물질 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 일반적으로 이들 조성물들은 선택된 투여 경로, 예컨대 경구 투여 또는 비경구 투여에 알맞는 단위 투여 제형으로 조제된다. 전술한 바와 같은 활성 성분으로서 치료적 유효량의 약리적 활성 물질은 통상적인 공정에 따라 적절한 약학적 담체 또는 희석제들과 조합됨으로써 통상적인 투여 제형으로 투여될 수 있다. 이러한 공정들은 성분들을 필요한 제제에 알맞게 혼합, 과립화 및 압착 또는 용해시키는 것을 포함할 수 있다. 사용되는 약학적 담체는 고체이거나 액체일 수 있다. 고체 담체의 예로는 락토스, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘, 스테아레이트, 스테아르산 등을 들 수 있다. 액체 담체의 예로는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 물 등을 들 수 있다. 마찬가지로, 담체 또는 희석제는 단독 또는 왁스와 조합된 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸메타크릴레이트 등과 같이, 기술 분야에 알려진 지연 물질 또는 경시적 방출 물질을 포함할 수도 있다.

[1279] [0410] 다양한 의약 제형을 사용할 수 있다. 따라서, 만일 고체 담체가 사용될 경우, 제제를 타정하여, 분말 또는 펠렛 형태 또는 트로키 또는 로젠지 형태로 경질 젤라틴 캡슐에 넣을 수 있다. 고체 담체의 양은 가변적이지만 대체로 약 25 mg 내지 약 1 g의 범위이다. 액체 담체가 사용될 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용액 또는 현탁액의 형태로 앰풀이나 바이알 또는 비수성 액체 현탁액에 넣어질 것이다.

- [1280] [0411] 안정한 수용성 투여 제형을 얻기 위해, 전술한 바와 같은 약리학적 활성 물질의 약학적으로 허용가능한 염을 숙신산이나 시트르산의 0.3M 용액과 같은 유기 또는 무기산 수용액에 용해시킨다. 만일 가용성 염 형태가 이용가능하지 않다면, 상기 활성 물질을 적절한 공용매 또는 공용매와의 조합물에 용해시킬 수 있다. 적절한 공용매의 비제한적인 예로는, 총 부피의 0-60%의 농도의 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리소르베이트 80, 글리세린 등을 들 수 있다. 예시적인 일 구체예에서 화학식 I의 화합물을 DMSO에 용해시켜 물로 희석한다. 조성물은 또한 물 또는 등장 염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 적절한 수성 비히클 중 활성 성분의 염 형태의 용액의 형태일 수도 있다.
- [1281] [0412] 본 발명의 조성물에 사용되는 물질들의 실제 용량은 사용되는 특정 복합체의 양, 특정 조성, 투여 방식 및 치료되는 특정 부위, 숙주 및 질병 및/또는 병태에 따라 달라질 수 있음을 이해하여야 한다. 본 발명의 의약 조성물 중의 활성 성분들의 실제 투여량 수준은 특정 대상자, 조성물, 투여 방식에 따라 대상자에게 독성을 미치지 않아, 소망되는 치료 반응을 얻는데 효과적인 활성 성분의 양이 수득될 수 있도록 적절히 가변시킬 수 있다. 선택된 투여량 수준은 특정 치료제의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배출율, 병태의 위중도, 대상자에게 영향을 미치는 기타 건강적 고려 사항 및 대상자의 간 상태와 신장 기능을 비롯한 다양한 약동학적 인자들에 따라 달라진다. 이것은 또한 치료 기간, 사용되는 특정 치료제와 조합 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질 뿐만 아니라 치료되는 대상자의 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강 상태 및 이전의 의료 이력 등의 인자에 따라서도 달라진다. 최적 투여량을 결정하는 방법은 기술 분야, 예컨대, Remington: *The Science 및 Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000에 설명되어 있다. 당업자는 당해 물질에 대한 실험 데이터를 참고로 통상적인 투여량-결정 테스트를 이용함으로써 주어진 상태에 있어서 최적의 투여량을 결정할 수 있다. 경구 투여의 경우, 예시적인 일일 투여량은 일반적으로 적절한 간격을 두고 치료를 반복하는 과정을 전제로, 약 0.001 내지 약 3000 mg/kg 체중이다. 몇몇 구체예에서, 일일 투여량은 약 1 내지 3000 mg/kg 체중이다.
- [1282] [0413] 환자에 있어서 일반적인 일일 투여량은 하루 1회 또는 2회 투여됨을 전제로, 약 500 mg 내지 약 3000 mg 일 수 있으며, 예를 들어 총 6000 mg의 투여량을 하루 2회 3000 mg씩 투여할 수 있다. 일 구체예에서, 투여량은 약 1000 내지 약 3000 mg이다. 또 다른 구체예에서, 투여량은 약 1500 내지 약 2800 mg이다. 또 다른 구체예에서, 투여량은 약 2000 내지 약 3000 mg이다.
- [1283] [0414] 대상자에서 혈장 농도는 약 100 μ M 내지 약 1000 μ M일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 혈장 농도는 약 200 μ M 내지 약 800 μ M일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 농도는 약 300 μ M 내지 약 600 μ M이다. 또 다른 구체예에서, 혈장 농도는 약 400 내지 약 800 μ M일 수 있다. 전구약물의 투여는 일반적으로, 완전히 활성적인 형태의 중량 수준에 화학적으로 상응하는 중량 수준으로 투여된다.
- [1284] [0415] 본 발명의 조성물은 의약 조성물 제조에 일반적으로 알려진 기술, 예컨대, 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 부양화(levitating), 유화, 캡슐화, 포집 또는 동결건조와 같은 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다. 의약 조성물은 활성 화합물을 제제로 만드는 것을 용이하게 해주는, 약제학적으로 사용가능한 부형제 및 보조제로부터 선택될 수 있는 1종 이상의 생리적으로 허용되는 담체를 이용하여 통상적인 방식으로 조성될 수 있다.
- [1285] [0416] 적절한 포물레이션은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 주사의 경우, 본 발명의 물질들을 수용액, 종기로는 행크 용액, 링거 용액 또는 생리적 식염수 용액과 같은 생리적으로 혼용가능한 완충액 중에 조성시킬 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과시킬 장벽에 적합한 침투제를 포물레이션에 사용한다. 이러한 침투제는 일반적으로 기술 분야에 알려져 있다.
- [1286] [0417] 경구 투여의 경우, 화합물은 기술 분야에 공지인 약학적으로 허용가능한 담체들과 활성 화합물을 조합시킴으로써 쉽게 조성시킬 수 있다. 이러한 담체들은 본 발명의 화합물을 치료받을 환자에 의해 경구 섭취되도록, 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 용액, 현탁액 등으로 조성시킬 수 있다. 경구 용도의 의약품들은 활성 성분(물질)과 고체 부형제를 혼합하고, 결과적인 혼합물을 임의로 마쇄하고, 소망될 경우 적절한 보조제를 첨가 후 과립 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어를 얻을 수 있다. 적절한 부형제의 예로는: 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 슈가와 같은 충전제; 및 셀룰로스 제제, 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 들 수 있다. 소망되는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 소듐 알기네이트와 같은 그의 염 등의 붕괴제를 첨가할 수 있다.
- [1287] [0418] 당의정 핵(dragee cores)에는 적절한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 아라비아검, 폴리비닐

피롤리돈, Carbopol 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 라커 용액을 임의로 함유하라 수 있는 농축 슈가 용액, 및 적절한 유기 용매나 용매 혼합물을 이용할 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 물질들의 상이한 조합을 특징짓기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료나 안료를 첨가할 수 있다.

[1288] [0419] 경구 이용가능한 의약 제제들은 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 젤라틴 및 가소제 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및, 임의로 안정화제와 조합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 물질들은 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 이에 더해, 안정화제를 첨가할 수 있다. 경구 투여용의 모든 포물레이션들은 이러한 투여에 적합한 투여 제형여야 한다. 협강(buccal) 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 정제 또는 로젠지 형태로 조성될 수 있다.

[1289] [0420] 비경구 투여용 의약 포물레이션은 수용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클에는 지방 오일 예컨대 참기름 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드가 포함된다. 주사용 수성 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질들을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 고농축 용액의 제조를 가능케 하도록 조성물의 용해도 또는 분산도를 증가시키는 적절한 안정화제 또는 모둘레이터를 함유하거나 또는 현탁제나 분산제를 함유할 수 있다. 경구 사용을 위한 의약 제제는 약리학적 활성 물질을 고형 부형제와 조합시키고, 얻어진 혼합물을 임의로 마쇄하고, 필요한 경우 적절한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 더 처리하여 정제 또는 당의정 핵을 수득할 수 있다. 적절한 부형제는 특히 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 슈가와 같은 충전제; 셀룰로스 제제, 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 소망되는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그의 염 등의 붕괴 조절제를 첨가할 수 있다.

[1290] [0421] 기타의 안정화제, 예컨대, 항산화제, 예컨대 소듐 시트레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 프로필 갈레이트, 환원제, 아스코르브산, 비타민 E, 소듐 바이술파이트, 부틸화된 히드록시톨루엔, BHA, 아세틸시스테인, 모노티오글리세롤, 페닐- α -나프틸아민 또는 레시틴을 이용할 수 있다. 또한, EDTA와 같은 킬레이터를 이용할 수도 있다. 정제 또는 알약 중의 윤활제, 착색제 또는 풍미제 등과 같이 의약 조성물 및 포물레이션 분야에서 통상적인 다른 성분들도 이용 가능하다.. 또한, 통상적인 의약 부형제 또는 담체를 사용할 수 있다. 의약 부형제의 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 슈가 또는 전분 종류, 셀룰로스 유도제, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 생리적으로 공용가능한 용매를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 다른 의약 부형제는 기술분야에 잘 알려져 있다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 담체의 비제한적인 예에는, 여하한 및/또는 모든 용매, 예컨대 수성 및 비수성 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및/또는 항진균제, 등장화제 및/또는 흡수 지연제, 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 약학적 활성 물질의 이러한 매질 및/또는 제제의 사용은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 이러한 통상적인 매질, 담체 또는 물질이 활성 성분이나 활성 성분들과 공용불가능한 것이 아닌 한, 본 발명에 따른 조성물에서의 이들의 사용을 상정할 수 있다. 보조적 활성 성분들 역시 상기 조성물, 특히 전술한 조성물에 혼입될 수 있다. 본 발명에 사용되는 화합물의 투여를 위해, 제제는 FDA Office of Biologics Standards 또는 약물을 규제하는 기타 당국이 부과하는 멸균성, 발열원성, 일반적 안전성 및 순도 기준을 만족하여야 한다.

[1291] [0422] 경비 또는 흡입 투여를 위해, 본 발명에 따라 사용될 화합물은 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 이용하여 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 형태로 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계측량만큼 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기 등에 사용될 젤라틴 카트리지 및 캡슐은 화합물의 분말 믹스 및 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스를 함유하도록 조성될 수 있다.

[1292] [0423] 화합물은 주사 예컨대 협강 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구적으로 투여되도록 조성될 수 있다. 주사용 포물레이션은 예컨대 보존제가 첨가된 앰플 또는 보존제가 첨가된 다회용 용기에 단위 투여 제형으로서 제공될 수 있다. 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 중에 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 조성 보조제를 함유할 수도 있다.

[1293] [0424] 비경구 투여용 의약 포물레이션은 수용성 형태로 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 이에 더해, 활성 물

질의 현탁액은 적절한 유성 주사용 현탁액으로서 조제될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클의 예로는 지방 오일 에컨대 참기름 또는 합성 지방산 에스테르, 에컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜을 들 수 있다. 수성 주사용 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 임의로 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능케하는 물질을 함유할 수도 있다.

[1294] [0425] 별법으로, 활성 성분은 사용 전에 에컨대 발열원이 없는 멸균수와 같은 적절한 비히클과 함께 조성되도록 분말 형태를 취할 수 있다. 화합물은 또한 좌제 또는 체류 관장액과 같은 직장용 조성물로 조성될 수도 있으며, 에컨대 코코아 버터나 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제용 베이스를 함유할 수 있다.

[1295] [0426] 전술한 포물레이션에 더해, 화합물은 또한 데포 제제로서 조성될 수도 있다. 이러한 장기간 작용 포물레이션은 이식되거나 (에컨대 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 에컨대, 화합물은 적절한 폴리머 또는 소수성 물질 (에컨대 허용가능한 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 조성되거나 또는 잘 용해되지 않는 염과 같이 잘 용해되지 않는 유도체로서 조성될 수 있다.

[1296] [0427] 소수성 화합물용의 예시적인 약학적 담체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 물과 혼화되는 유기 폴리머 및 수성상을 포함하는 공용매 시스템이다. 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템일 수 있다. VPD는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80, 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300 및 최종 부피가 되도록 하는 순수 에탄올을 함유하는 용액이다. VPD 공용매 시스템(VPD:5W)은 수용액 중 5% 텍스트로스와 1:1로 희석된 VPD를 함유한다. 이 공용매 시스템은 소수성 화합물을 잘 용해시키며, 전신 투여시 그 자체로 낮은 독성을 낸다. 자연적으로, 공용매 시스템의 비율은 그의 용해도와 독성 특성을 파괴함이 없이 상당히 많이 변화될 수 있다. 뿐만 아니라, 공용매 성분들도 다를 수 있다: 에컨대 폴리소르베이트 80 대신 다른 저독성 비극성 계면활성제를 사용할 수 있다; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기도 다양할 수 있다; 에컨대 폴리비닐 피롤리돈과 같은 다른 생물공용성 폴리머를 폴리에틸렌 글리콜 대신 사용할 수 있다; 또한 텍스트로스 대신 다른 슈가 또는 다당류를 사용할 수 있다.

[1297] [0428] 별법으로, 소수성 의약 화합물을 위한 다른 전달 시스템을 사용할 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 소수성 약물용 전달 비히클 또는 담체의 공지 예이다. 디메틸설폭사이드와 같은 특정한 유기 용매 역시 비록 독성이 조금 더 높기는 하지만, 사용가능하다. 이에 더해, 화합물을 치료제를 함유하는 소수성 고체 폴리머의 반투과성 매트릭스와 같은 서방성 시스템을 이용하여 전달할 수 있다. 다양한 서방성 물질이 확립되어 당업자에게 알려져 있다. 서방성 캡슐은, 그들의 화학적 성질에 따라, 화합물을 수주일에서 최대 100일간 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 특성과 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가적인 전략이 채용될 수도 있다.

[1298] [0429] 의약 조성물은 또한 적절한 고체- 또는 겔상 담체나 부형제를 포함할 수도 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 슈가, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 폴리머 에컨대 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다

[1299] [0430] 의약 조성물은 공지의 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 투여 경로 및/또는 방식은 소망되는 결과에 따라 달라진다. 투여 경로에 따라, 약리학적 활성 물질을 다른 재료로 코팅함으로써 표적 조성물 또는 기타 치료제를 그 물질을 불활성화시킬 수 있는 다른 화합물 및 산의 작용으로부터 보호할 수 있다. 통상적인 제약 실무를 적용하여 이러한 의약 조성물을 대상자에게 투여하기 위한 적절한 포물레이션 또는 조성물을 제공할 수 있다. 적절한 투여 경로를 이용할 수 있으며, 그의 비제한적인 예로는, 정맥내, 비경구, 복강내, 정맥내, 경피, 피하, 근육내, 자궁내, 또는 경구 투여를 들 수 있다. 치료하고자 하는 악성 종양 또는 기타 질환, 질병, 또는 상태의 위중도 뿐 아니라 치료하고자 하는 대상자에게 영향을 미치는 다른 조건들에 따라, 치료 과정에서 의약 조성물의 전신 또는 국소화 전달을 실시할 수 있다. 전술한 바와 같은 의약 조성물은 특정 질환을 치료하도록 의도된 추가적인 치료제와 함께 투여될 수 있으며, 상기 특정 질환은 상기 의약 조성물로 치료하고자 하는 질병이나 병태와 동일하거나, 관련된 질환 또는 병태일 수 있으며 또는 심지어는 무관한 질병이나 병태일 수도 있다.

[1300] [0431] 본 발명에 따른 의약 조성물은 기술 분야에 잘 알려지고 일상적으로 실시되는 방법으로 제조될 수 있다. 에컨대, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000; 및 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978 참조. 의약 조성물은 GMP 조건 하에 제조되는 것이 바람직하다. 비경구 투여용 포물레이션은 에컨대 부형제, 멸균수 또는 염수, 폴리알킬렌 글리콜, 에컨대 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원 오일 또는 수소첨가된 나프탈렌을 함유할 수 있다. 생물공용성, 생물분해성 락티드 폴리머, 락티드/글리콜리드 코폴리머, 또는 폴리옥시

에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머를 이용하여 화합물의 방출을 제어할 수 있다. 본 발명의 분자들의 잠재적으로 유용한 기타 비경구 전달계는 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머 입자, 삼투압 펌프 및 이식가능한 주입 시스템을 포함한다. 흡입용 포물레이션은 부형제, 예컨대, 락토스를 포함할 수 있으며, 또는 예컨대, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액이거나 또는 투여를 위한 유성 용액 또는 겔일 수 있다.

- [1301] [0432] 본 발명에 따른 의약 조성물은 대개 대상자에게 복수회 투여된다. 단일 투여들 간의 간격은 주, 월, 또는 년일 수 있다. 이러한 간격은 치료 반응이나 당업자에게 알려진 기타 변수에 의해 불규칙적일 수도 있다. 별 방법으로, 의약 조성물은 서방형 포물레이션으로서 투여될 수 있으며 이 경우 투약 빈도를 낮출 수 있다. 투여량 및 투여 빈도는 의약 조성물에 포함된 약리학적 활성 물질의 대상자 체내에서의 반감기에 따라 달라진다. 예방적 적용의 경우, 장기간 동안 비교적 드문 간격으로 비교적 저용량을 투여한다. 몇몇 대상자들은 여생동안 계속 치료를 받을 수도 있다. 치료적 적용의 경우, 질병의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 그리고 종기로는 대상자가 질병의 증상의 부분적 또는 완전한 개선을 나타낼 때까지, 비교적 고용량을 비교적 짧은 간격으로 투여할 필요가 있다. 그 후, 환자에게 예방적 투여량을 투여할 수도 있다.
- [1302] [0433] 본 발명의 목적상, 치료는 전술한 바와 같이 치료하고자 하는 질병, 장애 또는 상태와 연관되어 개선되는 한 가지 이상의 증상을 관찰하거나, 또는 치료하고자 하는 질병, 장애 또는 상태와 연관어 개선되는 한 가지 이상의 임상 변수를 관찰함으로써 모니터링할 수 있다.
- [1303] [0434] 서방형 포물레이션 또는 조절-방출형 포물레이션은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예컨대, 서방형 또는 조절-방출형 포물레이션은 (1) 경구용 매트릭스 서방형 또는 조절-방출형 포물레이션; (2) 경구용 다층형 서방형 또는 조절-방출형 정제 포물레이션; (3) 경구용 다미립자 서방형 또는 조절-방출형 포물레이션; (4) 경구용 삼투압 서방형 또는 조절-방출형 포물레이션; (5) 씹을 수 있는 경구용 서방형 또는 조절-방출형 포물레이션; 또는 (6) 피부용 서방형 또는 조절-방출형 패치 포물레이션일 수 있다.
- [1304] [0435] 조절된 약물 전달의 약동학적 원리가, 예컨대 본 발명에 참조 통합된 B.M. Silber 등, "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery" in Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 5, pp. 213-251에 설명되어 있다.
- [1305] [0436] 통상의 기술자라면 예컨대 본 발명에 참조 통합된 V.H.K. Li 등, "Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems" in Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 1, pp. 3-94에 개시된 원리를 참조로, 전술한 포물레이션을 변형시킴으로써 본 발명에 따른 약리학적 활성 물질을 포함하는 조절 방출 또는 서방성 포물레이션을 쉽게 제조할 수 있다. 이러한 제조 방법은 일반적으로 수용성, 분배계수, 분자 크기, 안정성 및 단백질 및 기타 생물학적 거대분자에 대한 비특이적 결합과 같은 약리학적 활성 물질의 생리화학적 특성을 고려하여 행한다. 이러한 제조 방법은 또한 약리학적 활성 물질의 흡수도, 분포도, 대사, 작용 기간, 가능한 부작용 및 안전도와 같은 생물학적 인자 역시도 고려하여 수행된다.
- [1306] [0437] 본 발명에 참조 병합된 Nardella의 미국특허 No. 6,573,292, Nardella의 미국특허 No. 6,921,722, Chao 등의 미국특허 No. 7,314,886, 및 Chao 등의 미국특허 No. 7,446,122에는 암을 비롯한 여러가지 질환 및 병태를 치료하는데 있어서 다양한 약리학적 활성 물질 및 의약 조성물의 사용 방법, 및 이러한 약리학적 활성 물질과 의약 조성물의 치료 효능을 결정하는 방법이 설명되어 있다.
- [1307] [0438] 일반적으로, 디안히드로갈락티톨의 치료적 유효량은 약 40 mg/m^2 이다. 디아세틸디안히드로갈락티톨의 치료적 유효량은 분자량의 차이를 고려할 때 유사하다.
- [1308] [0439] 일반적으로, 디안히드로갈락티톨은 정맥 및 경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로에 의해 투여된다. 종기로는 디안히드로갈락티톨은 정맥내 투여된다. 디아세틸디안히드로갈락티톨에 대해서도 유사한 경로를 이용할 수 있다.
- [1309] [0440] 본 발명의 방법은 이온화 조사의 치료적 유효 선량을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [1310] [0441] 본 발명의 또 다른 측면은 악성 종양의 치료를 위한 전술한 핵시톨 유도체가 2종 이상의 서로 다른 투여량으로 별도로 포장되어 포함된 키트이다. 일반적으로, 상기 핵시톨 유도체는 디안히드로갈락티톨 또는 디아

세틸디안히드로갈락티톨이다. 알킬화 헥시톨 유도체가 디안히드로갈락티톨이면, 키트는 다음의 투여량 조합을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다: (i) 1.5 mg/m² 및 3.0 mg/m²; (ii) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 및 5.0 mg/m²; (iii) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 5.0 mg/m², 및 10 mg/m²; (iv) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 5.0 mg/m², 10 mg/m², 및 15 mg/m²; (v) 10 mg/m²; (vi) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 5.0 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 및 20 mg/m²; (vii) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 5.0 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 및 25 mg/m²; (viii) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 5.0 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 및 30 mg/m²; 및 (ix) 1.5 mg/m², 3.0 mg/m², 5.0 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 30 mg/m², 및 40 mg/m². 이들 방법의 2종 이상을 포함하는 투여량들의 또 다른 조합 역시도 가능하다. 헥시톨 유도체는 의약 조성물의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 투여분들은 약물 투여분을 포장하는데 간편하게 이용되는 블리스터 팩의 형태로 포장될 수 있다. 키트는 사용 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[1311] [0442] 이하에 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 이 실시예는 어디까지나 설명 목적을 위해 제공되는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[1312] [0022] 본 발명의 전술한 특징과 기타 특징, 측면, 및 장점은 상세한 설명과 첨부된 청구범위 그리고 도면을 참조하면 더 잘 이해될 것이다:

[0023] 도 1은 MGMT 음성 소아 인간 GBM 세포주 SF188 (제1 패널), MGMT 음성 인간 GBM 세포주 U251 (제2 패널) 및 MGMT 양성 인간 GBM 세포주 T98G (제3 패널)에서의 디안히드로갈락티톨 (VAL-083) 및 테모졸로마이드 (TMZ)의 활성을 나타낸 도면이다; 개별 세포주에서 MGMT 및 액틴 (대조군으로서)의 검출을 가리키는 면역블롯들을 세포주의 특성을 제공하는 표에 나타내었다.

[0024] 도 2는 디안히드로갈락티톨의 혈장 농도-시간 프로파일을 나타내는 도면으로서 투여량-의존 시스템 노출을 나타낸다(코호트 당 대상자 3명의 평균값).

[0025] 도 3은 디안히드로갈락티톨로 2회 사이클 처리된 인간 대상자로부터의 MRI 스캔 결과를 나타낸다. 비정상적으로 증강된 두꺼운 융합성(confluent) 영역이 감소되었으며, 이제는 보다 이질적으로 보인다 (좌측 2개 스캔, T=0; 우측 2개 스캔, T= 64일).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1313] 실시예

[1314] 재발성 악성 신경교종 또는 진행성 2차 뇌종양에 걸린 환자의 치료를 위한

[1315] 디안히드로갈락티톨의 사용

[1316] [0443] 뇌의 종양은 치료하기 가장 어려운 악성 종양 중 하나이다.

[1317] Tumors of the brain are among the most challenging malignancies to treat. 재발성 질환 환자의 중앙 생존 (median survival) 시간은 다형교모세포종 (GBM)의 경우 < 6개월이다. 중추신경계(CNS) 전이질환은 뇌까지 확산되는 종양에는 닿을 수 없는 전신요법의 증가에 기초한 암 사망률의 주요 기여자로서 대두되었다.

[1318] [0444] 최전선의 전신요법은 테모졸로마이드이지만 O⁶-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT)에 기인한 내성으로 말미암아, 그 활성은 결과가 그 다지 좋지 않은 것으로 나타났다 이러한 내성은 생존률을 크게 감소시킨다.

[1319] [0445] 디안히드로갈락티톨은 혈액-뇌 장벽을 쉽게 통과하여 뇌 조직에 축적되는 퍼스트-인-클래스 이관능성 N⁷ DNA-알킬화제이다. 디안히드로갈락티톨은 N⁷-구아닌에서 가닥내(interstrand) DNA 가교를 일으키는데 (E. Institoris et al., "Absence of Cross-Resistance Between Two Alkylating Agents: BCNU vs. Bifunctional Galactitol," Cancer Chemother. Pharmacol. 24: 311-313 (1989), 본 발명에 참조 병합됨), 이것은 GBM에 사용되는 여타 알킬화제의 메카니즘과는 구별되는 메카니즘이다. 항신생물질제로서의 디안히드로갈락티톨의 용도는 문헌 [L. Nemeth et al., "Pharmacologic and Antitumor Effects of 1,2:5,6-Dianhydrogalactitol (NSC-

132313)," Cancer Chemother. Rep. 56: 593-602 (1972), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. 역사적인 임상 데이터에 의하면 TMZ 및 BCNU에 비해 필적하거나 향상된 생존율 및 개선된 안전성을 갖는 것으로 보고되었고 TMZ 및 BCNU 양자 모두와 디안히드로갈락티톨간의 교차반응도 부재하는 것으로 알려져, 다른 치료제로는 효과를 보지 못한 GBM 환자들의 치료에 디안히드로갈락티톨이 잠재적으로 효과가 있음을 시사하고 있다. 디안히드로갈락티톨은 FDA 및 EMA에 의해 신경교종 치료용 희귀약물로서 승인된 바 있다. 이전의 임상 연구에 의하면 디안히드로갈락티톨은 GBM을 비롯한 다양한 암에 대해 항종양 활성을 갖는다.

- [1320] [0446] 시험관내 연구에서, 디안히드로갈락티톨은 소아 및 성인 GBM 세포주와 GBM 암줄기 세포에서 모두 활성을 갖는 것으로 입증되었다. 특히, 디안히드로갈락티톨은 시험관내 MGMT 활성으로 인한 내성을 극복할 수 있다.
- [1321] [0447] 임상연구로부터 얻어진 집중적인 안전성 데이터와 중추신경계(CNS) 종양에서의 유망한 효능을 참조하여, 본 발명자들은 GBM에 대한 앞으로의 효능 시험을 위해 최대 관용 투여량(MTD)을 확립하고 투여량 및 투여 스케줄을 동정하기 위해 새로운 임상 연구를 개시하였다.
- [1322] [0448] 투여량 제한 독성은 골수억제를 일으킬 것으로 예상되는 것이므로, 이의 관리는 최근 진전을 이루었다.
- [1323] [0449] 뇌암에 있어서, 디안히드로갈락티톨의 개발 초기, 방사능 치료와 병용하여, 35일 사이클 동안 전달된 125 mg/m^2 의 누적 투여량은 방사능 요법 단독보다 더 효과적인 것으로 나타났다 (R.T. Eagan et al., "Dianhydrogalactitol and Radiation Therapy. Treatment of Supratentorial Glioma," JAMA 241: 2046-2050 (1979), 본 발명에 참조 병합됨).
- [1324] [0450] 전술한 바와 같이, 0^6 -메틸구아닌 메틸트랜스퍼라제 (MGMT)의 발현은 테모졸로마이드(TMZ)로 치료된 GBM 환자에서의 저조한 치료 결과와 결부되어 왔다. 디안히드로갈락티톨의 세포독성 활성은 시험관내 MGMT와 연관된 화학요법 내성과 무관하며 (도 1) 따라서 TMZ-내성 GBM에서 효과적일 수 있는 잠재력이 있다.
- [1325] [0451] 현재 연구에서, 33일 사이클 동안의 누적 투여량은 9 mg/m^2 (코호트 1) 내지 240 mg/m^2 (코호트 7)이다. 최고 33일 사이클 누적 투여량이 120 mg/m^2 인 5가지 투여량 코호트들이 약물-관련된 심각한 부작용 없이 임상 시험을 마쳤다: MTD에는 아직 도달하지 못했다. 코호트 6 (33일 누적 투여량: 180 mg/m^2)에 대한 등록이 시작되었다. 이 연구의 마지막 코호트인, 코호트 7 (33일 누적 투여량: 240 mg/m^2)은 코호트 6에서 투여량-제한 독성 (DLT: dose-limiting toxicity) 없이 시작될 것이다; 그 결과는 안전성 및 효능 등록 시험을 설계방향을 결정할 것이다.
- [1326] [0452] 이 실시예에서 보고된 연구의 방법론은 다음과 같다: (i) 원발성 WHO IV급 악성 GBM인 것으로 조직학적으로 최초 진단 확인되어 현재 재발성인 환자, 또는 (ii) 표준 뇌 방사능요법으로 낮지 않은 진행성 2차 뇌종양 환자로서, 적어도 한 번(one line)의 전신 치료 후 뇌종양이 진행된 환자에 있어서, 디안히드로갈락티톨의 안전성, 관용성, 약동학 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계된 오픈-라벨, 단일 암(arm) I상/II상 투여량-증가 연구. 이 연구는 MTD 또는 최대 특정 투여량에 도달할 때까지 3 + 3 투여량 증가 디자인을 이용한다. 환자에게 할당된 투여량의 디안히드로갈락티톨을 각 21일 치료 사이클의 제1일, 제2일 및 제3일에 정맥 투여한다. II상에서는, 종양 반응을 살펴보기 위해 MTD (또는 기타 선택된 최적 II상 투여량)를 부가적인 환자들에게 투여할 것이다. 달리 적시하지 않는 한 등록한 모든 환자들은 적절하다면 이전에 외과수술 및/또는 방사능 치료르 받은 적이 있고 베바시주맵 및 TMZ 두 가지 모두의 치료가 실패했어야 한다. 이들 연구에서, 다음은 포함 기준을 요약한 것이다: (1) 환자는 18세 이상이어야 한다. (2) 원발성 WHO IV급 악성 GBM인 것으로 조직학적으로 최초 진단 확인되어 현재 재발성이거나, 또는 표준 뇌 방사능요법으로 낮지 않은 진행성 2차 뇌종양 환자로서, 적어도 한 번(one line)의 전신 치료 후 뇌종양이 진행된 환자여야 한다. (3) GBM이면, 환자는 이전에 외과수술 및/또는 적절하다면 방사능 치료에 의해 GBM 치료를 받은 적이 있어야 하고, 달리 명시되지 않는 한, 환자는 베바시주맵 (아바스틴®) 및 테모졸로마이드 (Temodar®) 두 가지 모두로는 치료에 실패했어야 한다. (4) 환자의 기대 여명은 적어도 12주일이여야 한다. 다음은 배제 기준을 요약한 것이다: (1) 등록 진단명 외에 다른 신생물 이력이 현재 존재함. 이전의 암이 치료되었고 국소 요법만으로 완치된 환자는 고려될 수 있다. (2) 질병의 연수막 확산(leptomeningeal spread)의 증거가 있음. (3) 최초 치료 (제0일) 전 60일 이내에 환자가 카르무스틴 웨이퍼 (글리아텔® 웨이퍼)로 프로리페프로스판(prolifeprosan) 20 치료를 이전에 받은 바 있음. (4) 환자가 이전에 뇌내 약물 치료를 받은 적이 있음. (5) 환자가 뇌의 베이스라인 MRI 상에 최근 출혈 소견을 나타냄. (6) 환자가 사이클 1의 제1일 전 최대 14일 이내에 시토크롬 P450 및 CYP3A의 강력한 저해제 (피모자아이드, 딜티아젠펜, 에

리쓰로마이신, 클라리쓰로마이신 및 퀴니딘)를, 최대 90일 이전에 아모나파이드를 동시 투여받은 적이 있음.

- [1327] [0453] 결과는 다음과 같다: 약물-관련된 심각한 부작용은 검출되지 않았고 최대 관용 투여량 (MTD)은 30 mg/m² 이하의 투여량에서는 도달하지 않았다. 코호트 7 (40mg/m²)의 등록 및 평가는 진행 중에 있다. 코호트 6 (30mg/m²)의 필수 안전성 관찰 기간이 종결되면 보다 높은 용량으로 대상자들을 등록받을 수도 있다. 등록 환자들은 난치성의 진행 GBM을 앓고 있으며 예후가 위중하다. 현재까지 등록된 모든 GBM 환자들은 제1선의 테모졸로마이드로는 모두 실패하였고 한 명을 제외하고는 모두 제2선의 베마시주맵 치료도 실패하였다. 이 부분의 연구의 일차 종결점은 등록-지향된 임상시험을 진일보시키기 위한 현대화된 투여량 스케줄을 알아내는 것이다. 2차 사이클이 지나면 항상 종양 크기를 측정하고 연구 기간 내 언제든지 지속적인 진행 증거가 포착된 환자들에 대하여는 연구를 중단하지만, 단 사이클 1 독성은 MTD 결정을 위해 캡처한다. 이 설계에서는, 느린 종양 성장으로 인해, 환자에게 이로운 점을 철저히 평가하기는 불가능하다. 종양 크기는 RANO 기준에 근거해서 연구기간 동안 평가한다. 초기 코호트에서 보고된 반응 (질병 안정화 또는 부분적 반응)을 나타낸 2명의 환자들은 연구와 관계 없는 유해사례로 인해 연구를 중단하기 전까지 28 사이클 (84 주일)의 최대 반응과 함께 개선된 임상 징후를 나타냈다. 현재까지, 코호트 6 (30 mg/m²)의 환자 2명 중 1명은 1사이클의 치료 후 안정한 질병을 나타냈다. 코호트6의 결과 분석은 진행 중에 있다. 이들 예비 데이터는 고용량 코호트의 지속적인 탐사를 뒷받침해준다.
- [1328] [0454] 도 1은 MGMT 음성 소아 인간 GBM 세포주 SF188 (제1 패널), MGMT 음성 인간 GBM 세포주 U251 (제2 패널) 및 MGMT 양성 인간 GBM 세포주 T98G (제3 패널)에서의 디안히드로갈락티톨 (VAL-083) 및 테모졸로마이드 (TMZ)의 활성을 나타낸 도면이다; 개별 세포주에서 MGMT 및 액틴 (대조군으로서)의 검출을 가리키는 면역블롯들을 세포주의 특성을 제공하는 표에 나타내었다.
- [1329] [0455] 디안히드로갈락티톨은 GBM 세포주 SF188, U251, 및 T98G에서 종양 성장을 억제하는데 있어 TMZ보다 우수하였고, MGMT와 활성이 무관했다 (도 1). 디안히드로갈락티톨은 또한 신경구(neurosphere) 성장 분석에서 암 줄기세포(BT74, GBM4 및 GBM8)의 성장을 80-100%까지 억제하였으며, 정상적인 인간 신경 줄기 세포에 대해서는 최소 효과를 나타냈다 (K. Hu et al., "VAL083, a Novel N7 Alkylating Agent, Surpasses Temozolomide Activity and Inhibits Cancer Stem Cells Providing a New Potential Treatment Option for Glioblastoma Multiforme," Cancer Res. 72(8) Suppl. 1: 1538 (2012), 본 발명에 참조 병합됨).
- [1330] [0456] 약동학 분석 결과 투여량-의존성 전신 노출로 나타났고 1-2 시간의 짧은 혈장 반감기를 갖는 것으로 나타났다: 20 mg/m²에서의 평균 C_{max}는 266 ng/mL (0.18 g/mL 또는 ~1.8 μM)이다. 코호트 6 (30 mg/m²)의 약동학 분석은 진행 중에 있다. 오늘날의 LC-MS-MS 방법 보다 덜 민감한 생물분석법을 이용한 이전의 임상 연구에서 (R.T. Eagan et al., "Clinical and Pharmacologic Evaluation of Split-Dose Intermittent Therapy with Dianhydrogalactitol," Cancer Treat. Rep. 66: 283-287 (1982), 본 발명에 참조 병합됨), 3-4배 더 높은 투여량(60-72 mg/m²)을 정맥내 주입하자 1.9 내지 5.6 μg/mL 범위의 C_{max}가 얻어졌고, 농도-시간 곡선은 현재의 시험에서 발견된 것과 유사한 바이익스포넨셜(bi-exponential) 곡선이었다. 약동학은 선형적이고 앞서 간행된 데이터와도 일치하여 현행 시험에서 고투여량으로 고수준의 결과를 얻을 수 있음을 시사하였다. 시험관내 연구 결과 코호트 4, 5 및 6에서 얻어진 μM 농도의 디안히드로갈락티톨이 다양한 신경교종 세포주에서 효과적인 것으로 나타났다 (도 1에 도시된 바와 같음). 도 2는 투여량-의존성 시스템 노출을 나타내는 디안히드로갈락티톨의 혈장 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다 (코호트 당 평균 3명의 대상자).

표 1

평가된 환자의 이전 치료, 심각한 유해사례 (SAE), 투여량-제한 독성 (DLT) 및

종양 반응

종양 유형	n	이전 치료	DLT	SAE	종양 반응
GBM	8	외과수술 /XRT/TMZ/BEV	없음	없음 (n=6) 연구 약물과 관계없음 (n=2)*	전체 = 25% PR (1); SD (1)
	6**	표준 케어***	없음	None (n=5)	전체 = 17% SD (1)

*2 명의 환자에서 3 사례; **유방 선암종 (2); 소세포 폐암종 (3); 흑색종 (1); ***전체 뇌 방사능요법
및 적절한 경우 정위 방사능요법, 플러스 적어도 1 라인의 전신 치료.

[1331]

[1332] [0457] 표 2는 다른 치료제와 비교한 디안히드로갈락티톨의 역사적 임상 데이터(historical clinical data)를 나타낸 것이다.

표 2

Historical Clinical Data with Dianhydrogalactitol Support the Potential for
Comparable or Enhanced Survival Similar to Standard Chemotherapy with an
Improved Safety Profile in the Treatment of GBM

GBM 화학요법	디안히드로갈락티톨 (Eagan (1979))	테모졸로마이드 (Stupp (2005))	카르무스틴 (BCNU)
종양 O.S. (XRT + 화학)	67 주일	58 주일	40-50 주일
DLT	혈액학적	혈액학적	혈액학적
Nadir	18-21 일	21-28 일	21-35 일
회복	Within 7-8 일	Within 14 일	42-56 일
보고된 기타 심각한 독성 (>2%)	None	구토, 구역질, 피로, 무력증, 신경병증	폐, 구토, 구역질, 뇌병, 신장,

[1333]

[1334] [0458] Table 2의 레퍼런스들은 다음과 같다: "Eagan (1979)"은 문헌 [R.T. Eagan et al., "Dianhydrogalactitol and Radiation Therapy. Treatment of Supratentorial Glioma," JAMA 241: 2046-2050 (1979)]; "Stupp (2005)"은 문헌 [R. Stupp et al., "Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma," New. Engl. J. Med. 352: 987-996 (2005)]을 나타내며 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다.

[1335] [0459] 표 3은 이 실시예에서 보고된 임상시험의 투여량 스케줄을 요약한 것이다.

표 3

투여량 증가 계획 (mg/m ²)		처리된 환자	상태	33 일 사이클에서의 누적 투여량 (사이클 당 125 mg/m ² 의 NCI 역사적 투여량과 비교됨)
오리지널	수정됨			
1.5	1.5	3	완결됨 – No DLT	9 mg/m ²
3.0	3.0	4	완결됨 – No DLT	18 mg/m ²
5.0	5.0	10*	완결됨 – No DLT	30 mg/m ²
10.0	10.0	3	완결됨 – NO DLT	60 mg/m ²
15.0	20.0	4	완결됨 – NO DLT	120 mg/m ²
20.0				
25.0	30.0	3	완결됨 – No DLT 분석 진행중	180 mg/m ²
30.0				
n/a	40.0	3 (planned)	등록	240 mg/m ²

*코호트 2 및 3은 환자의 요구에 따라 확장되어 CNS 전이암 환자에 대한 추가

데이터를 수집 중이다.

[1336]

[1337] [0460] 도 3은 디안히드로갈락티톨 2회 사이클 처리 전 (T=0일) (좌측 패널) 및 처리 후 (T=64일)(우측 패널)의 인간 환자 (환자 #26)의 MRI 스캔 결과를 나타낸 도면이다. 비정상적으로 증강된 두꺼운 융합성 영역이 감소되어, 이제는 보다 이질적으로 보인다 (좌측 2개 스캔, T=0; 우측 2개 스캔, T= 64일).

[1338] [0461] 요약하면, 디안히드로갈락티톨은 테모졸로마이드 또는 베바시주맙을 이용한 이전의 치료에 대해 내성을 갖는 것으로 입증된 재발성 다형교세포종에 대해 활성을 나타낸다. 디안히드로갈락티톨은 또한 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종의 전이로부터 발생하는 종양을 비롯한 진행성 2차 뇌종양에 대해서도 활성을 나타낸다. 디안히드로갈락티톨은 따라서 중추신경계의 이들 악성 질환의 치료, 특히, 치료하고자 하는 악성 종양이 테모졸로마이드 또는 베바시주맙과 같은 치료제에 대해 내성을 갖는 것으로 입증된 상황에서 새로운 치료 방법론을 제공할 것이다.

[1339] [0462] 특히, 디안히드로갈락티톨은 역사적인 NCI-후원된 임상시험에서 새롭게 진단된 재발성 GBM에 대해 유망한 임상 활성을 갖는 것으로 입증된 바 있다. 디안히드로갈락티톨은 시험관내에서 GBM 세포주에 대해 강력한

MGMT-독립적 세포독성 활성을 갖는다. 약동학 분석 결과 1-2 시간의 짧은 혈장 반감기 및 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 $<265\text{ng}/\text{mL}$ ($1.8\ \mu\text{M}$)의 C_{max} 를 나타내어 투여량-의존 증가를 나타냈다 (도 2 참조). 이 약동학 데이터는 이전의 임상 시험으로부터의 문헌상 기록과 부합하며, 뇌종양에서 디안히드로갈락티톨의 활성을 시사한다; $20\ \text{mg}/\text{m}^2$ 코호트에서 달성된 혈장 농도는 시험관내에서 신경교종 세포 성장을 억제하는데 충분하다. 디안히드로갈락티톨 치료는 현재까지 잘 관용되고 있다; 어떠한 약물-관련된 심각한 유해사례도 검출된 바 없다. 코호트 6 ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$) 종결 후 최대 관용 투여량(MTD)에는 도달하지 않았다; 코호트 7($40\ \text{mg}/\text{m}^2$)의 등록 및 분석은 진행 중에 있다.

[1340] [0463] 이전의 화학요법 및 방사능 요법으로 인해, 2차 뇌종양 환자들은 골수억제가 일어나기 쉽고 GBM 환자와는 다른 MTD(최대 관용 투여량)를 가질 수 있다. 이것은 면역 시스템의 기능을 평가하여 가능한 골수억제를 모니터링함으로써 알아낼 수 있다.

[1341] 발명의 효과

[1342] [0464] 본 발명은 재발성 악성 신경교종, 특히 다형교모세포종의 치료, 및 진행성 2차 뇌종양, 특히 유방 선암종, 소세포 폐암종, 또는 흑색종으로부터 발생하는 진행성 2차 뇌종양의 치료를 위한 효과적인 조성물 및 방법을 제공한다. 이들 방법 및 조성물은 잘 관용되며 심각한 부작용을 일으키지 않는다. 이들은 방사능요법, 외과 수술 또는 기타 화학치료제와 함께 사용될 수 있다.

[1343] [0465] 본 발명에 따른 방법은 중추신경계의 악성 종양을 비롯한, 대상자의 다양한 질병 및 병태의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 산업적 이용가능성을 갖는다. 본 발명에 따른 조성물은 의약 조성물로서 산업적 이용가능성을 갖는다.

[1344] [0466] 본 발명의 방법 청구항들은 자연법칙의 일반적인 적용을 넘어선 것으로 이를 실시하기 위해서는 설명되거나 청구범위에 시사된 자연법칙의 특수한 적용에 더해, 기술 분야에 공지인 통상적인 단계들이 아닌 단계들을 이용하며, 따라서, 본 발명의 청구범위는 본 명세서에 기재된 특수한 적용례로 국한된다. 문맥 상, 이들 청구항들은 기존 약물의 새로운 사용 방법에 관한 것이다.

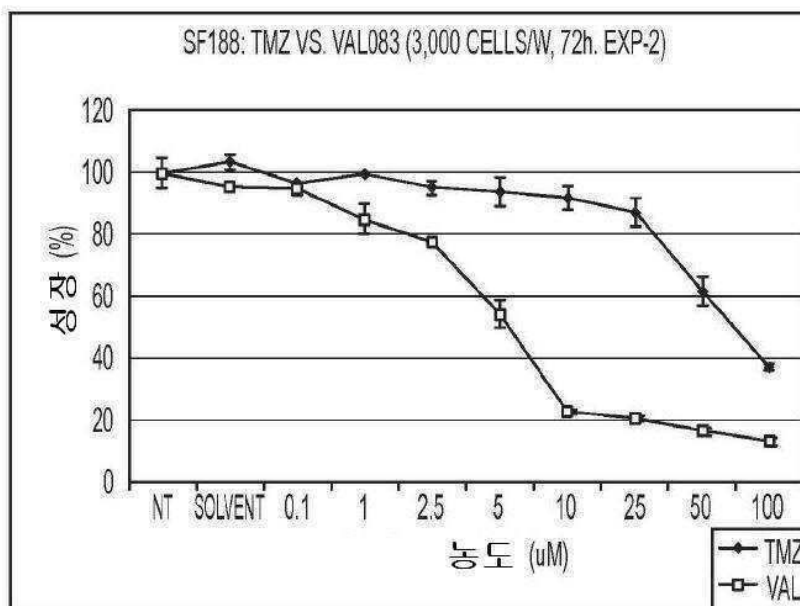
[1345] [0467] 본 명세서에 설명된 본 발명은 본 명세서에 특히 기재되지 않은 여하한 구성 요소(들), 한정 사항(들)이 없이도 적절히 실시될 수 있다. 그러므로, 예를 들어, "포함하다", "포함하는", "포괄하는", "함유하는" 등의 용어는 제한없이, 확장적으로 해석되어야 한다. 또한, 본 명세서에 사용된 용어와 표현들은 어디까지나 설명을 위한 것이므로 이에 의해 발명의 범위가 제한되는 것은 아니며, 이러한 용어와 표현의 사용이 장애에 나타나거나 이미 설명된 어떤 동등물을 배제하는 것도 아니고, 다양한 변형예가 청구된 본 발명의 보호 범위 내에서 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 비록 본 발명이 바람직한 구체예와 선택적인 특징을 참조로 특징적으로 기재되었으나, 본 명세서에 개시된 본 발명의 변형과 변화 역시도 통상의 기술자에게 쉽게 복원될 수 있고, 따라서 이러한 변형과 변화 역시도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 광범하고 일반적으로 설명되었다. 이러한 일반 기재 범위 내에 속하는 보다 좁은 구체예와 하위 그룹 각각 역시도 본 발명의 일부를 구성하는 것이다. 여기에는 포함되지 않은 물질이 특히 내재되건 아니건 간에 해당 속(genus)로부터의 주제를 제거하는 부정적인 한정이나 단서와 함께 각 발명의 일반 설명이 포함된다.

[1346] [0468] 또한, 본 발명의 특징이나 측면이 마쿠쉬 그룹으로 표현될 경우, 통상의 기술자는 본 발명이 그에 의해 마쿠쉬 그룹의 개별적인 구성요소 또는 하위 요소의 개개 관점에서도 설명되는 것임을 이해할 것이다. 나아가 전술한 설명은 어디까지나 설명 목적으로 제시되는 것이지 발명의 범위가 이에 의해 한정되는 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 통상의 기술자에게는 전술한 설명을 참조로 많은 구체예가 자명할 것이다. 따라서 본 발명의 범위는 전술한 설명을 참조로 결정되어서는 아니되며, 첨부된 특허청구범위를 참조하되 이러한 청구범위에 의해 확보되는 완전한 동등 범위까지 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 명세서에 인용된 모든 특허문헌이나 논문, 간행물은 모두 참조 병합된다.

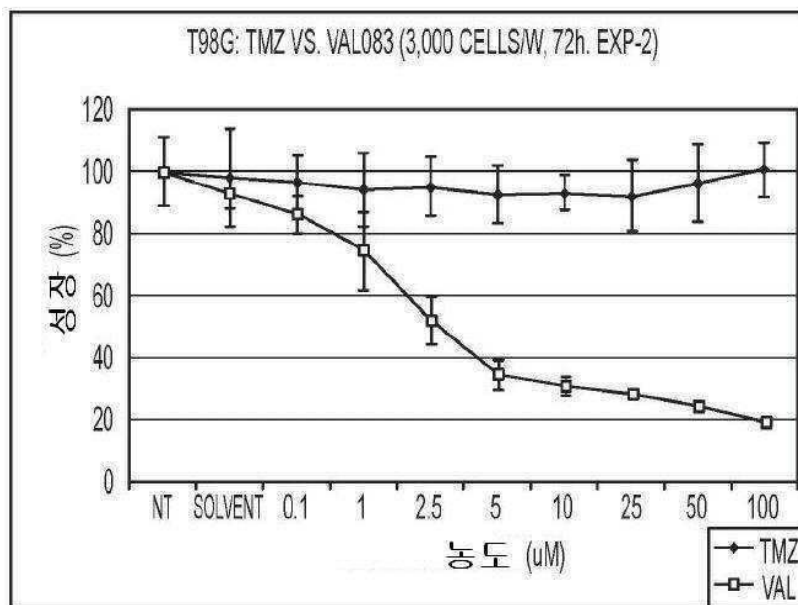
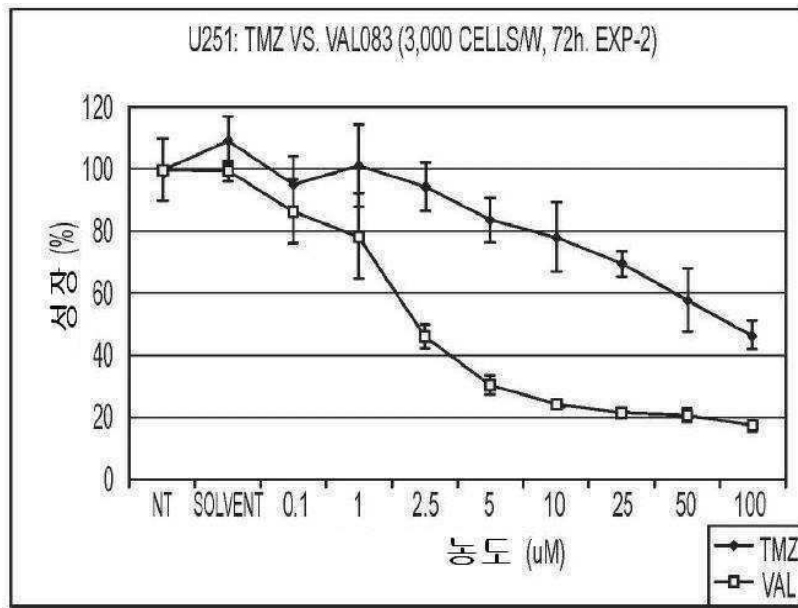
도면

도면1a

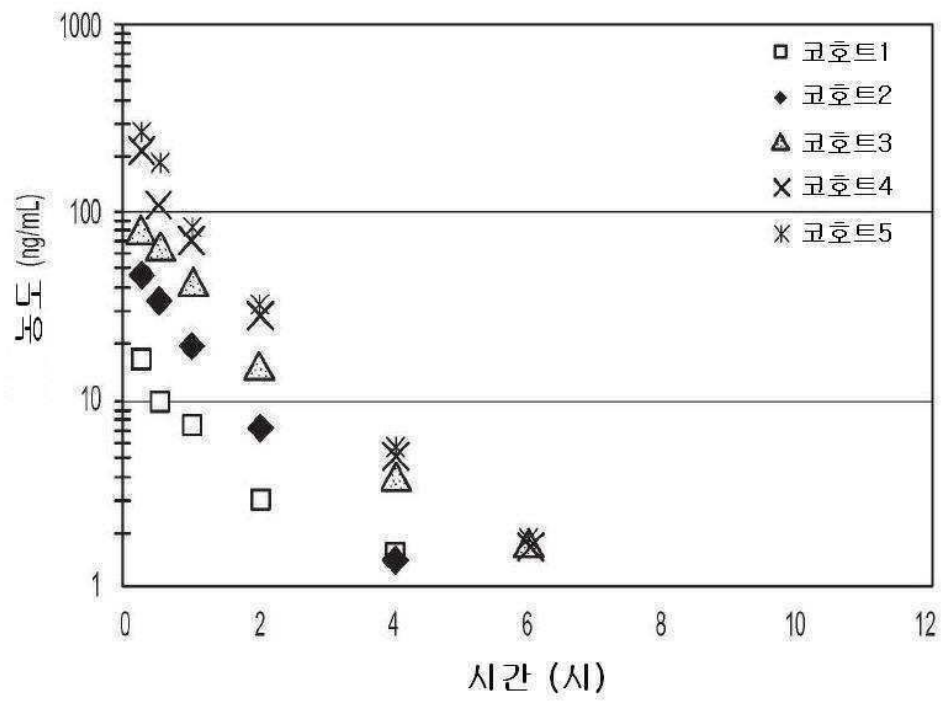
GBM 세포주	SF188	U251	T98G
TMZ 내성	++	+	+++
MGMT 상태	-	-	+



도면1b



도면2



도면3

