



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월07일  
(11) 등록번호 10-2359214  
(24) 등록일자 2022년01월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/336 (2006.01) A61K 33/24 (2019.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
C12Q 1/68 (2018.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/336 (2013.01)  
A61K 33/24 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7030879
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월06일  
심사청구일자 2020년03월31일
- (85) 번역문제출일자 2016년11월03일
- (65) 공개번호 10-2016-0132130
- (43) 공개일자 2016년11월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/024462
- (87) 국제공개번호 WO 2015/154064  
국제공개일자 2015년10월08일
- (30) 우선권주장  
61/975,587 2014년04월04일 미국(US)  
62/062,246 2014년10월10일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02014004376 A1\*  
W02012024367 A1  
Seminars in Oncology, 13(3), suppl.3.,  
104-114, 1986.\*  
Gynecologic Oncology, 15(3), 381-390, 1983.\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
델 마 파마슈티컬스  
캐나다 브이5제트 1케이5 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버  
버 웨스트 브로드웨이 스위트 720-999
- (72) 발명자  
바차, 제프리, 에이.  
캐나다 브이5티 4티5 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버  
그레이트 노던 웨이 스위트 115-887  
브라운, 데니스, 엠.  
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 스위트 알 에디슨  
웨이 3475  
스타이노, 앤  
캐나다 브이5티 4티5 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버  
그레이트 노던 웨이 스위트 115-887
- (74) 대리인  
박장원

전체 청구항 수 : 총 15 항

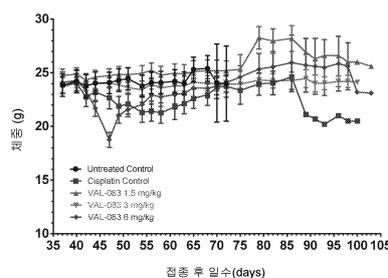
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 폐의 비소세포 암종 및 난소암을 치료하기 위한 디안하이드로갈락티톨 및 이의 유사체 또는 유도체

(57) 요약

디안하이드로갈락티톨의 사용은 비소세포 폐암종(NSCLC) 및 난소암의 치료를 위한 새로운 치료 양식을 제공한다. 디안하이드로갈락티톨은 DNA에 N<sup>7</sup> 메틸화를 생성하는 알킬화제로서 작용한다. 디안하이드로갈락티톨은 암 줄기세포의 성장을 억제하는데 유효하고, 테모졸로미드, 시스플라틴, 및 티미딘 키나제 저해제에 대해 난치성인 종양에 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



대하여 활성이 있다; 이 약물은 MGMT 복구 메커니즘과 독립적으로 작용한다. 디안하이드로갈락티톨 다른 항신생 물체와 함께 사용될 수 있으며, 부가적 또는 초부가적 효과를 가질 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*C12Q 1/6886* (2022.01)

*C12Q 2600/156* (2013.01)

*C12Q 2600/158* (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

**청구항 64**

삭제

**청구항 65**

삭제

**청구항 66**

삭제

**청구항 67**

삭제

**청구항 68**

삭제

**청구항 69**

삭제

**청구항 70**

삭제

**청구항 71**

삭제

**청구항 72**

삭제

**청구항 73**

삭제

**청구항 74**

삭제

**청구항 75**

삭제

**청구항 76**

삭제

**청구항 77**

삭제

**청구항 78**

삭제

**청구항 79**

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

**청구항 112**

삭제

**청구항 113**

삭제

**청구항 114**

삭제

**청구항 115**

삭제

**청구항 116**

삭제

**청구항 117**

삭제

**청구항 118**

삭제

**청구항 119**

삭제

**청구항 120**

삭제

**청구항 121**

삭제

**청구항 122**

환자의 백금계 화학요법에 내성인 비소세포 폐암종(NSCLC)을 치료하기 위한, 디안하이드로갈락티톨을 포함하는 의약 조성물.

**청구항 123**

삭제

**청구항 124**

삭제

**청구항 125**

삭제

**청구항 126**

제122항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨은  $1 \text{ mg/m}^2$  내지  $40 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량을 경과하는 양으로 제공되는 것인 의약 조성물.

**청구항 127**

제126항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨은  $5 \text{ mg/m}^2$  내지  $25 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량을 경과하는 양으로 제공되는 것인 의약 조성물.

**청구항 128**

제122항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨은 정맥 및 경구 중에서 선택되는 경로로 투여되도록 제형화된 것인 의약 조성물.

**청구항 129**

삭제

**청구항 130**

삭제

**청구항 131**

삭제

**청구항 132**

제122항에 있어서, 백금-함유 화학요법제에 내성인 NSCLC를 갖는 환자의 암 줄기세포(CSCs)의 성장을 실질적으로 억제하는데 사용하기 위한 것인 의약 조성물.

**청구항 133**

제122항에 있어서, 백금-함유 화학요법제에 내성인 NSCLC를 갖는 환자의 치료에 있어서  $O^6$ -메틸구아닌-DNA 메틸 전달효소(MGMT)-유도된 약물 내성을 갖는 암세포의 성장을 억제하는데 사용하기 위한 것인 의약 조성물.

**청구항 134**

제122항에 있어서, NSCLC 치료에 있어서 테모졸로미드에 대한 내성의 암세포의 성장을 억제하는데 사용하기 위한 것인 의약 조성물.

**청구항 135**

삭제

**청구항 136**

삭제

**청구항 137**

삭제

**청구항 138**

삭제

**청구항 139**

삭제

**청구항 140**

삭제

**청구항 141**

제122항에 있어서, 환자의 p53 또는 p25를 인코딩하는 유전자들 중 적어도 하나는 기능상실 돌연변이에 의해 영향받은 것인 의약 조성물.

**청구항 142**

환자의 백금계 화학요법제에 내성인 난소암을 치료하기 위한, 디안하이드로갈락티톨을 포함하는 의약 조성물.

**청구항 143**

삭제

**청구항 144**

삭제

**청구항 145**

삭제

**청구항 146**

제142항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨은  $1 \text{ mg/m}^2$  내지  $40 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량을 경과하도록 제형화되는 것인 의약 조성물.

**청구항 147**

제146항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨은  $5 \text{ mg/m}^2$  내지  $25 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량을 경과하도록 제형화되는 것인 의약 조성물.

**청구항 148**

제142항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨은 정맥 또는 경구 중에서 선택되는 경로로 투여되도록 제형화되는 것인 의약 조성물.

**청구항 149**

제142항에 있어서, 환자는 시스플라틴-내성의 야생형 p53 압인 난소암을 가지는 것인 의약 조성물.

**청구항 150**

삭제

**청구항 151**

삭제

**청구항 152**

제142항에 있어서, 백금-함유 화학요법제에 내성인 난소암을 갖는 환자의 암 줄기세포의 성장을 억제하는데 사용하기 위한 것인 의약 조성물.

**청구항 153**

제142항에 있어서, 백금-함유 화학요법제에 내성인 난소암을 갖는 환자의  $O^6$ -메틸구아닌-DNA 메틸전달효소 (MGMT)-유도된 약물 내성을 갖는 암세포의 성장을 억제하는데 사용하기 위한 것인 의약 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 J.A. 바차 등이 2014년 4월 4일에 출원한, "폐의 비소세포 암종(non-small-cell carcinoma)

을 치료하기 위한 디안하이드로갈락티톨 및 이의 유사체 및 유도체의 용도"라는 제목의 미국특허 가출원번호 61/975,587호 및 J.A. 바차 등이 2014년 10월 10일에 출원한, "폐의 비소세포 암종을 치료하기 위한 디안하이드로갈락티톨 및 이의 유사체 및 유도체의 용도"라는 제목의 미국특허 가출원번호 62/062,246호에 대한 권리를 주장한다. 이들 미국특허 가출원의 전체 내용은 본 발명에 참조병합된다.

[0002] [0002] 본 발명은 디안하이드로갈락티톨 및 디아세틸디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 및 그의 유형의 화학물질을 포함하는, 최적화(suboptimal) 인간 치료 성능에 의해 이전에 제한된 화학물질, 화합물, 및 투약 형태를 개선하여 사용하기 위한 새로운 방법 및 조성물에 초점을 둔, 암을 비롯한 과잉증식 질병의 일반적인 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 또는 이의 유도체 또는 유사체에 의한 폐의 비소세포 암종의 치료에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] [0003] 인간을 괴롭히는 생명을 위협하는 다수의 질병에 대한 치료법을 연구하고 동정하는 것은 여전히 실증적 이면서 때로는 우연히 발견하는 과정이다. 실제 환자 관리의 개선에 대한 기초 과학 연구에 의하여 많은 진보가 이루어졌지만, 특히 생명을 위협하는 질병, 예컨대 암, 염증성 병태, 감염 및 기타 병태에 대한 유용한 치료의 합리적이고 성공적인 발견은 여전히 크게 좌절되고 있다.

[0004] [0004] 1970년대 초반 미국 국립 건강기관(NIH: National Cancer Institute)의 국립 암센터(NCI)에 의해 "암과의 전쟁"이 시작된 이래, 암을 예방, 진단, 치료 및 치유하기 위한 광범위한 전략과 프로그램이 창안되어 시행되어 왔다. 가장 오래되고 논란의 여지가 있으면서도 가장 성공적인 프로그램은 암의 생물학적 활성을 제어하기 위한 소형 화합물질(<1500 MW)의 합성 및 스크리닝이다. 이 프로그램은 생명을 위협하는 다양한 종류의 악성 종양의 치료법을 찾아내려는 희망에서, 인간을 대상으로 한 임상시험으로의 논리적인 진행을 위해 화학물질 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 화학물질이 합성 및 스크리닝되었으며 잠재적으로 새롭고도 유용한 의약품으로서 신규한 선도적 구조물을 동정하려는 주요한 접근 방식으로 이어져 왔다. 이 방법은 백신, 치료용 항체, 시토카인, 림포카인, 중앙 혈관 발달(혈관신생)의 저해제를 이용한 인간 면역계통의 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.

[0005] [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 케미칼 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.

[0006] [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 독특한 활성을 가질 것으로 시사되었던 화학물질들이, 정부 승인 하 (예컨대, 미국 FDA), IRB 승인 임상 시험하에, 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.

[0007] [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 메커니즘을 갖는 보다 나은 유사체를 만들어내기 위해 실험실로 회귀하거나 다른 약물 변형을 시도하려는 경향이 있다. 몇몇 경우, 선택된 환자 또는 암 적응증에서 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 최적하(suboptimal) 성능을 나타냄으로 인해 여전히 제한적이다.

[0008] [0008] 암 환자에 대해 승인된 치료제가 얼마 안 된다는 것과 암이 복합적인 병인을 갖는 질병의 집합체이며 치료적 개재에 대한 환자의 반응과 생존률이 질병 적응증, 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 투여된 화학적 화합물의 치료적 이점을 개선시키기 위한 조성물 및 방법에 초점을 둔 것이다.

[0009] [0009] 비소세포 폐암종(NSCLC: Non-small-cell lung carcinoma)은 편평세포 암종, 대세포 암종, 선암종 및 기타 유형의 폐암을 비롯하여 몇가지 유형의 폐암을 포함한다. 비록 흡연은 편평세포 암종의 가장 흔한 원인이지만, 전에 담배 흡연하지 않았던 환자에게서 폐암이 발생하는 경우, 이는 선암종이다. 많은 경우, NSCLC는 화학요법에 불응하므로, 특히 악성 종양이 조기 진단될 경우, 종량 덩어리의 수술적 절제가 일반적으로 선택되는 치료이다. 하지만, 악성 종양의 조기 단계에서 진단이 이루어질 수 없는 경우, 화학요법 및 방사선요법이 자주 시도된다. 다른 치료로는 고주파 열치료 및 색전술 등이 있다. 진행 NSCLC 또는 전이성 NSCLC의 광범위한 화학요법 치료가 시도되었다. EGFR 유전자에 특정 돌연변이를 갖는 일부 환자는 EGFR 티로신 키나제 억제제, 예컨대 게피티닙(gefitinib)에 반응한다 (M.G. Kris, "How Today's Developments in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Will Change Tomorrow's Standards of Care," *Oncologist* 10 (Suppl. 2): 23-29 (2005), 이 문헌은 여기에 참조 병합된다). 시스플라틴은 수술과 함께 보조 요법으로 자주 사용된다. 엘로티닙(erlotinib), 페메트렉시드, 약 7%의 NSCLC는 EML4-ALK 전좌를 갖고, 이러한 환자는 ALK 억제제, 예컨대 크리조티닙(crizotinib)으로부터 효과를 얻을 수 있다. 다른 요법, 예를 들어 백신 TG4010, 모테사닙 디포스페이트, 티반티닙, 벨로테칸, 에리블린, 메실레이트, 라무시루맵, 네시투무맵, 백신 GSK1572932A, 쿠스티르센 소듐, 리포솜계 백신 BLP25, 니블루맵, EMD531444, 다코미티닙, 및 게네테스립은 특히 진행 NSCLC 또는 전이 NSCLC에 대하여 평가되고 있다.

[0010] [0010] 그러나, NSCLC, 특히 진행 또는 전이 NSCLC에 대한 효과적인 치료법이 여전히 요구된다. 좋기로는, 이러한 치료법은 잘 용인되고, 부작용이 있는 경우 용이하게 제어될 수 있는 것이어야 한다. 또한, 좋기로는, 이러한 치료법은 다른 화학요법과, 및 수술 또는 방사선요법과 병용가능한 것이어야 한다. 또한, 좋기로는, 이러한 치료법은 다른 치료방법에 시너지 효과를 발휘할 수 있는 것이어야 한다.

**선행기술문헌**

**비특허문헌**

(비특허문헌 0001) M.G. Kris, "How Today's Developments in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Will Change Tomorrow's Standards of Care," *Oncologist* 10 (Suppl. 2): 23-29 (2005)

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

[0011] [0011] 비소세포 폐암종(NSCLC)을 치료하기 위한 치환된 핵시톨 유도체의 용도는 생존율을 증가시키고 부작용이 실질적으로 없는, NSCLC 및 난소암을 위한 개선된 치료법을 제공한다. 일반적으로, 본 발명에 따른 방법 및 조

성물에서 사용가능한 치환된 핵시들은 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 들시톨, 및 치환된 들시톨을 포함한다. 일반적으로, 치환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모들시톨, 및 디브로모들시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 치환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨(DAG)이다. 치환된 핵시톨 유도체는 이들 악성 종양에 대한 다른 치료방법과 함께 사용될 수 있다. 디안하이드로갈락티톨은, 암 줄기세포(cancer stem cells: CSC)의 성장을 억제할 수 있고,  $O^6$ -메틸구아닌-DNA 메틸전달효소(MGMT)에 의한 약물 비활성에 내성이 있기 때문에, 이들 악성 종양의 치료에 특히 적합하다. 치환된 핵시톨 유도체는 NSCLC 및 난소암을 앓는 환자에 있어 반응률(response rates)을 증가시키고 삶의 질을 개선한다.

- [0012] [0012] 디안하이드로갈락티톨은 DNA에  $N^7$ -메틸화를 생성하는 신규한 알킬화제이다. 구체적으로, 디안하이드로갈락티톨 작용의 주요 메커니즘은 DNA 사슬을 가교시키는, 실제 또는 유도된 에폭사이드기를 통한 2-관능  $N^7$  DNA 알킬화에 기인한다.
- [0013] [0013] 따라서, 본 발명의 일 측면은 NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 치환된 핵시톨 유도체 투여의 효능을 개선하고 및/또는 부작용을 감소시키는 방법이며, 이는 다음 단계를 포함한다:
- [0014] (1) NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 치환된 핵시톨 유도체 투여의 효능 및/또는 부작용 발생과 연관이 있는 적어도 1종의 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및
- [0015] (2) NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 치환된 핵시톨 유도체 투여의 효능을 개선하고 및/또는 부작용을 감소시키기 위하여 인자 또는 변수를 변형시키는 단계.
- [0016] [0014] 일반적으로, 상기 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0017] (1) 투여량 변경;
- [0018] (2) 투여 경로;
- [0019] (3) 투여 스케줄;
- [0020] (4) 적응증
- [0021] (5) 질병 단계의 선택;
- [0022] (6) 기타 적응증;
- [0023] (7) 환자 선택;
- [0024] (8) 환자/질병 표현형;
- [0025] (9) 환자/질병 유전형;
- [0026] (10) 치료전/치료후 준비
- [0027] (11) 독성 관리;
- [0028] (12) 약동학/약력학 모니터링;
- [0029] (13) 약물 조합;
- [0030] (14) 화학감작화;
- [0031] (15) 화학상승작용;
- [0032] (16) 치료후 환자 관리;
- [0033] (17) 대체 의학/보조 치료;
- [0034] (18) 원료의약품 개선;
- [0035] (19) 회석계;
- [0036] (20) 용매계;

- [0037] (21) 부형제;
- [0038] (22) 제형;
- [0039] (23) 투여 키트 및 패키징;
- [0040] (24) 약물 전달계;
- [0041] (25) 약물 컨쥬게이트 형태;
- [0042] (26) 화합물 유사체;
- [0043] (27) 전구약물;
- [0044] (28) 다중약물계;
- [0045] (29) 생물요법 증진;
- [0046] (30) 생물요법 내성 조절;
- [0047] (31) 방사선요법 개선;
- [0048] (32) 신규 작용 메커니즘; 및
- [0049] (33) 선택적 표적 세포 집단 치료법;
- [0050] (34) 이온화 방사선 사용;
- [0051] (35) 골수억제를 상쇄시키는 물질과의 병용; 및
- [0052] (36) NSCLC 또는 난소암의 뇌 전이를 치료하기 위한, 치환된 헥시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질과의 병용.
- [0053] **[0015]** 앞서 설명한 바와 같이, 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 종기로는, 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다.
- [0054] **[0016]** 본 발명의 또 다른 측면은 NSCLC 또는 난소암의 치료를 위한, 치환된 헥시톨 유도체를 사용하는, 최적화 투여된 약물 치료법의 효능을 개선 및/또는 부작용을 감소시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 대체물(alternative)을 포함한다:
  - [0055] (i) 치료적 유효량의 변형된 치환된(modified substituted) 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물 [여기서 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물은 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체에 비하여 NSCLC 치료에 있어 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
  - [0056] (ii) 다음을 포함하는 조성물:
    - [0057] (a) 치료적 유효량의 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물; 및
    - [0058] (b) 적어도 1종의 부가적인 치료제, 화학감작화 처리되는 치료제(therapeutic agent subject to chemosensitization), 화학상승 처리되는 치료제(therapeutic agent subject to chemopotential), 희석제, 부형제, 용매제, 약물 전달계 또는 골수억제를 상쇄시키는 물질 [여기서 상기 조성물은 NSCLC의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
  - [0059] (iii) 투여 제형 내로 병합된(incorporated) 치료적 유효량의 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투여 제형 내로 병합된 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 NSCLC의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
  - [0060] (iv) 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥

시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 NSCLC의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임]; 및

[0061] (v) 원료의약품 개선(bulk drug product improvement) 처리된 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 원료의약품 개선 처리된 치환된 헥시톨 유도체, 변형된 치환된 헥시톨 유도체, 또는 치환된 헥시톨 유도체 또는 변형된 치환된 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 NSCLC의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임].

[0062] [0017] 앞서 설명한 바와 같이, 일반적으로, 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모도시톨, 및 디브로모도시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 종기로는, 변형되지 않은 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다.

[0063] [0018] 본 발명의 또 다른 측면은 악성 종양을 앓는 환자에게 치료적 유효량의 치환된 헥시톨 유도체를 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 치료 방법이다. 앞서 설명한 바와 같이, 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모도시톨, 및 디브로모도시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 종기로는, 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다. 상기 방법은 티로신 키나제 억제제(TKI) 또는 시스플라틴과 같은 백금계 화학요법제에 대한 내성이 발달된 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 적합한 백금계 화학요법제로는 비제한적으로 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 들 수 있다.

[0064] [0019] 본 발명의 또 다른 측면은 난소암을 앓는 환자에게 치료적 유효량의 치환된 헥시톨 유도체를 투여하는 단계를 포함하는 난소암의 치료 방법이다. 적합한 치환된 헥시톨 유도체는 전술한 바와 같으며; 특히 바람직한 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다. 한 가지 대안에서, 난소암은 시스플라틴-내성 야생형 p53 암이다.

[0065] [0020] 본 발명은 이하의 명세서, 첨부된 청구항, 및 첨부된 도면을 참조하여 구체적으로 이해될 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0066] [0021] 도 1은 5백만 A549 세포의 피하 접종한 후 암컷 Rag2 마우스의 체중을 나타낸 그래프이다. 실시예의 결과에 대하여 체중은 x-축 상의 접종후 일수(days)에 대하여 y-축 상에 나타내었다. 실시예의 도 1-2에서, ●은 비치료 대조군이요; ■은 시스플라틴 대조군이요; ▲은 디안하이드로갈락티톨 1.5 mg/kg 용량이고; ▼은 디안하이드로갈락티톨 3.0 mg/kg 용량이며; ◆은 디안하이드로갈락티톨 6.0 mg/kg 용량이다.

[0022] 도 2는 실시예 결과 A549 종양-함유 암컷 Rag2 마우스에 대한 종양 부피[평균 ± 표준오차(S.E.M.)]를 나타낸 그래프로서, x-축 상의 접종후 일수에 대하여 종양 부피는 y 축 상에 나타내었다. 도 2의 상단 패널은 연구 기간 전체의 모든 마우스를 나타낸다. 도 2의 하단 패널은 70일(비치료 대조군 그룹의 마지막 날)까지의 모든 마우스를 나타낸다.

[0023] 도 3은 A549(TKI-민감성) 세포에 대한 5 mg/kg의 시스플라틴 및 1.5 mg/kg 및 3.0 mg/kg의 디안하이드로갈락티톨의 효과과 비교하여, 암컷 Rag2 마우스에서 A549(TKI-민감성) 세포의 생체내 모델에서의 Kaplan-Meier 생존 그래프이다.

[0024] 도 4는 H1975(TKI-내성) 세포에 대한 5 mg/kg의 시스플라틴 및 2 mg/kg, 3 mg/kg 및 4 mg/kg의 디안하이드로갈락티톨의 효과과 비교하여, 암컷 Rag2 마우스에서 A549(TKI-민감성) 세포의 생체내 모델에서의 Kaplan-Meier 생존 그래프이다.

[0025] 도 5는 시험관내 A549(TKI-민감성) 세포에서 디안하이드로갈락티톨 단독 또는 시스플라틴(도 5A) 또는 옥살리플라틴(도 5B)과의 조합 사용의 효과를 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 ± SE로 나타내었다.

[0026] 도 6은 시험관내 H1975(TKI-내성) 세포에서 디안하이드로갈락티톨 단독 또는 시스플라틴(도 6A) 또는 옥살리플라틴(도 6B)과의 조합 사용의 효과를 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 ± SE로 나타내었다.

[0027] 도 7은 시험관내 디안하이드로갈락티톨로 치료한 난소 종양 세포주 패널의 투여량-반응 곡선을 나타내는

그래프이다. 난소 종양 패널 주는 다음과 같다: ●은 A2780이고; ■은 2780-CP16이며; ▲은 OVCAR-10이고; ▼은 HEY이며; ◆은 OVCA-433이다. 투여량-반응 곡선은 세포 생존율을 결정하기 위하여 5일 MTT 분석을 사용하여 얻어졌다. A2780은 시스플라틴-민감성 모델을 나타내는 반면, 나머지 4가지 세포주는 시스플라틴-내성을 나타낸다.

[0028] 도 8은 시험관내 야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서 디안하이드로갈락티톨("DAG"), 시스플라틴("cis-Pt") 및 옥살리플라틴("Oxali-Pt")의 세포독성을 나타내는 그래프이다. 야생형 p53 난소 종양 세포에 대한 디안하이드로갈락티톨, 시스플라틴, 및 옥살리플라틴의 상대활성(IC<sub>50</sub>)이 나타나 있다.

[0029] 도 9는 시험관내 야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서 디안하이드로갈락티톨 및 백금 약물 시스플라틴 및 옥살리플라틴의 내성 인자를 나타내는 그래프이다; 내성 인자는 A2780에 대비하여 나타낸 것이다. 디안하이드로갈락티톨 및 백금 약물의 활성은 민감성 A2780 모델에 대하여 정규화되었다. 상기 그래프는 내성 종양 모델이 시스플라틴에 대하여 10- 내지 30-배 내성이고, 옥살리플라틴에 대하여 2- 내지 5-배 내성이며, 디안하이드로갈락티톨에 대하여 4- 내지 7-배 내성임을 나타낸다. 따라서, 시스플라틴-내성 야생형 p53 난소 종양 모델은 옥살리플라틴 및 디안하이드로갈락티톨에 대하여 단지 부분적인 교차내성을 나타낸다.

[0030] 도 10은 시험관내 인간 NSCLC 종양 패널에서 시스플라틴의 세포독성 및 상대 내성을 나타내는 그래프이다. 사용된 세포주는 야생형 p53을 갖는 H460, A549, H838, 및 H226; 돌연변이된 p53을 갖는 H1975, SkLU1, H2122, 및 H157; 및 무효 p53을 갖는 H1229이다.

[0031] 도 11은 시험관내 인간 NSCLC 종양 패널에서 옥살리플라틴의 세포독성 및 상대 내성을 나타내는 그래프이다. 사용된 세포주는 야생형 p53을 갖는 H460, A549, H838, 및 H226; 돌연변이된 p53을 갖는 H1975, SkLU1, H2122, 및 H157; 및 무효 p53을 갖는 H1229이다.

[0032] 도 12는 시험관내 인간 NSCLC 종양 패널에서 DAG의 세포독성 및 상대 내성을 나타내는 그래프이다. 사용된 세포주는 야생형 p53을 갖는 H460, A549, H838, 및 H226; 돌연변이된 p53을 갖는 H1975, SkLU1, H2122, 및 H157; 및 무효 p53을 갖는 H1229이다.

[0033] 도 13은 시험관내 개조된(engineered) HCT-116 종양 모델에 대한 디안하이드로갈락티톨("DAG") 및 백금 약물 시스플라틴("cis-Pt") 및 옥살리플라틴("Oxali-Pt")의 세포독성을 나타내는 그래프이다. p53 상태에 대한 활성 의존도를 더 잘 조사하기 위하여, 분자상 개조된 대장(colorectal) HCT-116 모델을 사용하였다. 이들 동종 모델은 분자상으로 개조되어 p53 (p53<sup>-/-</sup>) 또는 p21 (p21<sup>-/-</sup>)을 결손시켰다. p53<sup>+/+</sup> 또는 p21<sup>+/+</sup>은 대응 대조군을 나타낸다. 이들 IC<sub>50</sub> 값은 대응 대조군과 대비한 결손 모델의 내성을 결정하기 위하여 사용되었다.

[0034] 도 14는 시험관내 개조된 HCT-116 종양 모델에서 디안하이드로갈락티톨 ("DAG") 및 백금 약물 시스플라틴 ("cis-Pt") 및 옥살리플라틴 ("Oxali-Pt")의 내성 인자를 나타내는 그래프이다. 개조된 대장 HCT-116 종양 모델에서 내성 인자는, p53 및 p21의 손실은 시스플라틴 및 옥살리플라틴에 대하여 약 2배 이상의 내성을 야기하지만, DAG에 대한 내성은 낮거나(p53<sup>-/-</sup>) 존재하지 않는(p21<sup>-/-</sup>)다는 것을 입증한다.

[0035] 도 15는 시험관내 인간 A549 NSCLC 모델에서 디안하이드로갈락티톨 ("DAG")과 시스플라틴 또는 옥살리플라틴의 조합 인덱스를 나타낸다.

[0036] 도 16은 시험관내 A549 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 세포독성 효과를 나타내는 그래프이다. 왼쪽 패널은 시스플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여주고; 오른쪽 패널은 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여준다.

[0037] 도 17은 시험관내 H460 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 세포독성 효과를 나타내는 그래프이다. 왼쪽 패널은 시스플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여주고; 오른쪽 패널은 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여준다. H460 세포에 대한 N=3인 독립적 연구에서, 시스플라틴 + DAG의 조합은 초부가적 유의성에 거의 도달하는 반면, 옥살리플라틴 + DAG의 조합은 초부가적이다. 데이터는 평균 +/- SE로 나타내었다.

[0038] 도 18은 시험관내 H1975 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 세포독성 효과를 나타내는 그래프이다. 왼쪽 패널은 시스플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여주고; 오른쪽 패널은 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여준다. H1975 세포에 대한 N=3인 독립적 연구에서, 시스플라틴 + DAG의 조합은 부가적인 반면, 옥살리플라틴 + DAG의 조합은 초부가적 유의성에 접근한다. 데이터는 평균 +/- SE

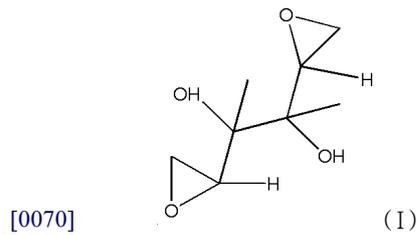
로 나타내었다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0067] [0039] 화합물 디안하이드로갈락티톨(DAG)은 비소세포 폐암종(NSCLC) 세포의 성장을 억제하는데 실질적인 효능을 갖는 것으로 나타났다. GBM의 경우, DAG는 마우스 모델에서 NSCLC 세포의 성장을 억제하는데 있어, 현재 NSCLC에 대해 선택되는 화학요법인 시스플라틴에 비해 더욱 효과적이라는 것이 입증되었다. 이하에서 설명하는 바와 같이, DAG는 암 줄기세포(CSCs)의 성장을 효과적으로 억제할 수 있다. DAG는 독립적으로 MGMT 복구 메커니즘의 역할을 한다.

[0068] [0040] 이하에서 설명하는 바와 같이, DAG는 또한 난소 종양 세포에 대하여 효능을 나타낸다. 난소암에 사용하기에 적합한 방법 및 조성물을 이하에 기술한다.

[0069] [0041] 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 구조는 아래 화학식 (I)과 같다.

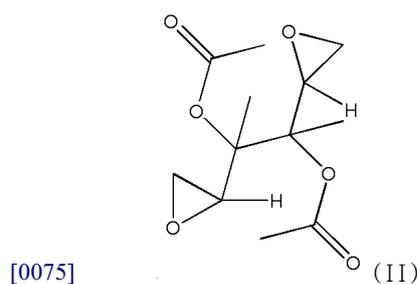


[0070] [0042] 이하에서 설명하는 바와 같이, 다른 치환된 핵시톨도 본 발명에 따른 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 방법 및 조성물에 사용가능한 치환된 핵시톨로는 디안하이드로갈락티톨, 디아세틸 디안하이드로갈락티톨, 디브로모둘시톨, 및 이들의 유도체 및 유사체를 비롯한, 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 들시톨, 및 치환된 들시톨을 들 수 있다. 일반적으로, 치환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 종기로는, 치환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다.

[0072] [0043] 이들 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 들시톨, 및 치환된 들시톨은 이하에 기술하는 바와 같은 알킬화제 또는 알킬화제의 전구체이다.

[0073] [0044] 또한, 본 발명에는, 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 2개의 히드록실기의 수소 하나 또는 두개 모두가 저급 알킬로 대체되어 있거나, 2개의 에폭사이드 고리에 결합된 하나 이상의 수소원자가 저급 알킬에 의해 대체되어 있거나, 또는 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하고 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 결합되어 있는 메틸기가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬에 의해 대체되어 있는 히드록실기가 결합되어 있거나, 또는 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하고 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 결합되어 있는 메틸기가, 상기 메틸기의 수소가 할로기에 의해 대체됨으로써 해서, 할로기에 의해 치환되어 있는 디안하이드로갈락티톨의 유도체도 포함된다. 여기서, "할로기(halo group)"라 함은, 추가 제한 없이, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오드를 의미한다. 여기서, "저급 알킬"이라 함은, 추가 제한 없이, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 기를 의미하며, 메틸을 포함한다. "저급 알킬"이라 함은 메틸을 배제하는 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬"로 더욱 한정될 수 있다. "저급 알킬"이라 함은, 추가로 제한하지 않는 한, 직쇄 및 분지형 알킬기 모두를 의미한다. 이들 기는 선택적으로 이하에 서술한 바와 같이 치환될 수 있다.

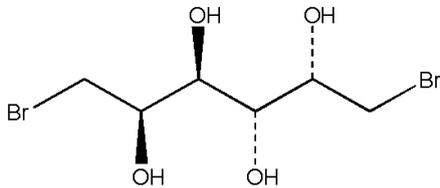
[0074] [0045] 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 구조는 아래 화학식 (II)와 같다.



[0076] [0046] 또한, 본 발명에는, 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 아세틸 모이어티들의 일부인 하나 또는 두 개 모두

의 메틸기가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬에 의해 대체되어 있거나, 에폭사이드 고리에 결합된 수소 하나 또는 두 개 모두가 저급 알킬에 의해 대체되어 있거나, 아세틸기를 산생하는 동일한 탄소에 결합된 메틸기가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬에 의해 대체되어 있거나, 아세틸기를 산생하는 동일한 탄소에 결합된 메틸기가, 상기 메틸기의 수소가 예컨대 할로기에 의해 대체됨으로 해서, 예컨대 할로기에 의해 치환되어 있는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체도 포함된다.

[0077] [0047] 디브로모둘시톨의 구조는 아래 화학식 (III)과 같다. 디브로모둘시톨은 고온에서 둘시톨과 브롬화수소산의 반응시킨 후, 디브로모둘시톨을 결정화하여 제조할 수 있다. 디브로모둘시톨의 특성 중 일부가 N.E. Mischler 등의 "Dibromodulcitol," *Cancer Treat. Rev.* 6: 191-204 (1979)에 기술되었으며, 그 내용은 여기에 참조병합된다. 특히, α, ω-디브로모화 헥시톨로서 디브로모둘시톨은 유사한 약물, 예컨대 디브로모만니톨 및 만니톨 마이러란(myleran)의 많은 생화학적 및 생물학적 특성을 공유한다. 디브로모둘시톨에서 디에폭사이드 디안하이드로갈락티톨로의 활성화는 *생체내에서* 일어나며, 디안하이드로갈락티톨은 약물의 주된 활성 형태를 나타낼 수 있다; 이는 디브로모갈락티톨이 전구약물의 특성을 많이 갖는다는 것을 의미한다. 경구를 통한 디브로모둘시톨의 흡수는 신속하고 매우 완전하다. 디브로모둘시톨은 흑색종, 유방 림프종 (호지킨 및 비호지킨 모두), 대장암, 급성 림프구성 백혈병에 대한 활성이 알려져 있고, 중추신경계 림프종, 비소세포 폐암, 자궁경부 암종, 방광 암종, 및 전이성 혈관주위세포종(hemangiopericytoma)의 발생을 낮추는 것으로 알려져 있다.



(III)

[0078] [0048] 또한, 본 발명에는, 예컨대 히드록실기의 수소 하나 이상이 저급 알킬로 대체되어 있거나, 브로모기의 하나 또는 두개 모두가 클로로, 플루오로, 또는 요오도와 같은 할로기로 대체되어 있는 디브로모둘시톨의 유도체도 포함된다.

[0080] [0049] 일반적으로, 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체의 일부 구조와 같은 포화 탄소 원자에서의 선택적 치환기로서, 다음 치환기들이 사용될 수 있다: C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, N, O, 및 S로부터 선택된 1-4 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 시클로알킬, F, 아미노 (NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), 니트로, -SR, -S(O)R, -S(O<sub>2</sub>)R, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 및 -CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 이들은 다시 선택적으로 치환될 수 있다. 잠재적인 선택적 치환기는 아래에서 더 설명된다.

[0081] [0050] 본 발명에 포함되는 전술한 선택적 치환기들은 유도체의 활성 또는 유도체의 안정성, 특히 수용액 중의 유도체의 안정성에 실질적으로 영향을 주지 않는다. 선택적 치환체로 사용될 수 있는 여러가지 일반적인 기들을 아래에 정의하였으나; 이들 정의에서 여하한 기가 누락되었다 해도, 선택적 치환기로서 화학적 및 약리학적 요구사항이 충족되는 한, 그러한 선택적 치환기를 사용할 수 없다고 해석되어서는 아니된다.

[0082] [0051] 본 발명에서, "알킬"이라는 용어는 선택적으로 치환될 수 있는 1 내지 12개의 탄소 원자의 비분지형, 분지형, 또는 시클릭 포화 히드رو카르빌 잔기, 또는 이들의 조합을 가리키며; 알킬 잔기는 불포화인 경우 오직 C와 H만을 갖는다. 일반적으로, 비분지형 또는 분지형의 포화 히드رو카르빌 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 이것을 "저급 알킬"이라 칭한다. 알킬 잔기가 시클릭이고 고리를 포함하면, 그 히드رو카르빌 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 시클릭 히드رو카르빌 잔기를 일컫는다. 본 발명에서, "알키닐"이라는 용어는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 비분지형, 분지형, 또는 시클릭 히드رو카르빌 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 선택적으로 포함될 수 있다. 본 발명에서, "아릴"이라는 용어는 잘 알려진 방향 특성을 갖는 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 모이더티를

가리키며; 그 예로는 선택적으로 치환될 수 있는 페닐 및 나프틸을 들 수 있다. 본 발명에서, "히드록시아릴"이라는 용어는 치환기로서 1개 이상의 히드록실기를 포함하는 아릴기를 가리키되; 후술되는 바와 같이, 추가의 치환기들이 선택적으로 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 헤테로원자를 포함한다. 헤테로원자가 포함됨으로 해서 6원 고리 뿐 아니라 5원 고리에서도 방향성이 나타난다. 일반적인 헤테로방향족 시스템에는 모노시클릭 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 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 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 바이시클릭기 예컨대 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조퓨라닐, 피라졸릴피리딜, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 신놀리닐 및 당해 기술분야에 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, 방향족에 특징적인 축출된 전자 분포를 비롯한 방향족 특성을 갖는 바이시클릭기도 포함한다. 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 한정에 의거하며, 여기서 안정성은 당해 헤테로방향족기가 급속한 분해없이 생리적 온도에서 물에 노출되는데 충분할 정도로 안정할 것을 요구한다. 본 발명에서, "히드록시헤테로아릴"이라는 용어는 치환기로서 1개 이상의 히드록실기를 포함하는 헤테로아릴기를 가리키며; 후술되는 바와 같이, 추가의 치환기들이 선택적으로 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 선택적으로 포함될 수 있다. 본 발명에서, "할로알킬," "할로알케닐," 및 "할로알키닐"이라는 용어는 적어도 하나의 할로기에 의해 치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐기를 각각 가리키되, 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 선택적으로 포함될 수 있다.

[0083] [0052] 본 발명에서, "선택적으로 치환된( optionally substituted)"이라는 용어는 선택적으로 치환되는 것으로 칭해지는 특정 기 또는 기들이 비-수소 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. 선택적 치환기가 이중 결합 예컨대 카르보닐 산소(C=O)를 통해 결합되는 경우, 그 기는 그 선택적 치환기가 부착되는 탄소 원자 상에서 이용 가능한 2 원자가를 취함으로 해서, 포함될 수 있는 치환기들의 총 갯수는 이용가능한 원자개의 수에 따라 감소된다. 본 발명에서, "치환된"이라는 용어는 "선택적으로 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.

[0084] [0053] 특정한 기, 모이어티 또는 래디칼 중 포화 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기들의 비제한적인 예로는, -Z<sup>a</sup>, =O, -OZ<sup>b</sup>, -SZ<sup>b</sup>, =S<sup>-</sup>, -NZ<sup>c</sup>Z<sup>c</sup>, =NZ<sup>b</sup>, =N-OZ<sup>b</sup>, 트리할로메틸, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>Z<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NZ<sup>b</sup>, -S(O<sub>2</sub>)O<sup>-</sup>, -S(O<sub>2</sub>)OZ<sup>b</sup>, -OS(O<sub>2</sub>)OZ<sup>b</sup>, -OS(O<sub>2</sub>)O<sup>-</sup>, -OS(O<sub>2</sub>)OZ<sup>b</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OZ<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>), -P(O)(OZ<sup>b</sup>)(OZ<sup>b</sup>), -C(O)Z<sup>b</sup>, -C(S)Z<sup>b</sup>, -C(NZ<sup>b</sup>)Z<sup>b</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(O)OZ<sup>b</sup>, -C(S)OZ<sup>b</sup>, -C(O)NZ<sup>c</sup>Z<sup>c</sup>, -C(NZ<sup>b</sup>)NZ<sup>c</sup>Z<sup>c</sup>, -OC(O)Z<sup>b</sup>, -OC(S)Z<sup>b</sup>, -OC(O)O<sup>-</sup>, -OC(O)OZ<sup>b</sup>, -OC(S)OZ<sup>b</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(O)Z<sup>b</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(S)Z<sup>b</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(O)O<sup>-</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(O)OZ<sup>b</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(S)OZ<sup>b</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(O)NZ<sup>c</sup>Z<sup>c</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(O)NZ<sup>b</sup>Z<sup>b</sup>, -NZ<sup>b</sup>C(NZ<sup>b</sup>)NZ<sup>c</sup>Z<sup>c</sup>을 들 수 있되, 여기서 Z<sup>a</sup>는 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다; 각각의 Z<sup>b</sup>는 독립적으로 수소 또는 Z<sup>a</sup>이고; 및 각각의 Z<sup>c</sup>는 독립적으로 Z<sup>b</sup>이거나 또는 2개의 Z<sup>c</sup>는 이들이 결합된

질소 원자와 함께 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 시클로헥테로알킬 고리 구조를 형성할 수 있고 이 고리 구조는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 같거나 다른 1 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 포함할 수 있다. 특별한 예로서,  $-NZ^cZ^c$ 는  $-NH_2$ ,  $-NH$ -알킬,  $-N$ -피롤리디닐, 및  $-N$ -모르폴리닐을 포함하도록 의도되지만, 특정 대체물로 한정되는 것은 아니며, 당해 기술분야에 알려진 다른 대체물도 포함한다. 마찬가지로, 다른 특정한 예로서, 치환된 알킬은  $-알킬렌-O-알킬$ ,  $-알킬렌-헤테로아릴$ ,  $-알킬렌-시클로헥테로아릴$ ,  $-알킬렌-C(O)OZ^b$ ,  $-알킬렌-C(O)NZ^bZ^b$ , 및  $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ 를 포함하도록 의도되지만, 이들 특정 대체예로 한정되지 않으며, 당해 기술분야에 공지인 다른 대체예도 포함한다. 1개 이상의 치환기들은 이들이 결합된 원자들과 함께, 비제한적인 예로서 시클로알킬 및 시클로헥테로알킬을 비롯한 시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0085] [0054] 마찬가지로, 특정한 기, 모이어티 또는 래디컬 중 불포화 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기들의 비제한적인 예로는,  $-Z^a$ , halo,  $-O^-$ ,  $-OZ^b$ ,  $-SZ^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NZ^cZ^c$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2Z^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ ,  $-C(O)Z^b$ ,  $-C(S)Z^b$ ,  $-C(NZ^b)Z^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OZ^b$ ,  $-C(S)OZ^b$ ,  $-C(O)NZ^cZ^c$ ,  $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ ,  $-OC(O)Z^b$ ,  $-OC(S)Z^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OZ^b$ ,  $-OC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ ,  $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ , 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.

[0086] [0055] 마찬가지로, 헤테로알킬 및 시클로헥테로알킬기 중의 질소 원자를 치환하는데 유용한 치환기의 비제한적인 예로는,  $-Z^a$ , halo,  $-O^-$ ,  $-OZ^b$ ,  $-SZ^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NZ^cZ^c$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2Z^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ ,  $-C(O)Z^b$ ,  $-C(S)Z^b$ ,  $-C(NZ^b)Z^b$ ,  $-C(O)OZ^b$ ,  $-C(S)OZ^b$ ,  $-C(O)NZ^cZ^c$ ,  $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ ,  $-OC(O)Z^b$ ,  $-OC(S)Z^b$ ,  $-OC(O)OZ^b$ ,  $-OC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)Z^b$ ,  $-NZ^bC(S)Z^b$ ,  $-NZ^bC(O)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ ,  $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ , 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.

[0087] [0056] 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(특정 입체이성질체로 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. 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.

[0088] [0057] 화합물은 또한 몇몇 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있으며, 편의상 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 호변이성질체 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.

[0089] [0058] 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 분자들

로 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 일반적으로 본 발명의 화합물의 제조공정의 일부인 수화를 통해 형성되거나 또는 본 발명의 무수 화합물에 의한 수분의 자연적인 흡수를 통해 형성된다.

[0090] [0059] 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.

[0091] [0060] 전술한 치환기들에 더해, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 대안적으로 또는 추가적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 아실, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아실, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클릴, 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴에 의해 치환될 수 있으며, 이들 각각은 선택적으로 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 선택적으로 취해져서 그러한 고리를 형성할 수 있다.

[0092] [0061] "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 옥소가 존재하는 경우를 제외하고는, 인접한 헤테로원자들을 세개 이상 포함하지 않는다.

[0093] [0062] 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.

[0094] [0063] 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 링커를 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 고리라기보다는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리에 대한 것임을 전제로, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리도 포함한다.

[0095] [0064] 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.

[0096] [0065] 아실 및 헤테로아실기는 카르보닐 탄소 원자의 오픈 원자를 통해 [0097] 이들이 부착되어 있는 기 또는 분자에 결합된다. 일반적으로, 이들은 포르밀, 아세틸, 피발로일, 및 벤조일을 비롯한 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 아실기, 및 메톡시아세틸, 에톡시카르보닐, 및 4-피리디노일을 비롯한 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아실기이다.

[0097] [0066] 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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬이다. 이들 링커들은 또한 카르보닐기 역시도 포함하

므로, 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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌에 의해 선택적으로 치환된 페닐 고리를 포함하며 여기서 상기 알킬 또는 헤테로알킬기는 선택적으로 고리화되어 시클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사시클로펜탄과 같은 고리를 형성할 수 있다. 마찬가지로, 헤테로아릴알킬기는 종기로는, 치환기로서 아릴기에 일반적인 전술한 기들 및 1개 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 모노시클릭 헤테로아릴기를 포함하거나, 또는 이것은 1개 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 모노시클릭 헤테로아릴 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 페닐 고리를 포함 하되, 여기서 상기 알킬 또는 헤테로알킬기는 선택적으로 고리화되어 시클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사시클로펜탄과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0098] [0067] 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬기가 선택적으로 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 선택적으로 존재하는 치환기들은 알킬기에 대해 상기에서 일반적으로 설명된 것들과 동일하며; 아릴 또는 헤테로아릴 부분에 선택적으로 존재하는 치환기들은 아릴기에 대해 상기에서 일반적으로 설명된 것들과 동일하다.

[0099] [0068] 본 발명에서 "아릴알킬" 기들은 만일 이들이 비치환되고, 고리 내의 탄소 원자들의 총 갯수 및 알킬렌 또는 유사한 링커에 의해 설명되면 히드로카르빌 기이다. 따라서, 벤질기는 C7-아릴알킬기이고, 페닐에틸은 C8-아릴알킬기이다.

[0100] [0069] "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.

[0101] [0070] 본 발명에서 "알킬렌"은 2개의 히드로카르빌 기를 가리키는데; 이는 이것이 2가이므로 2개의 다른 기들과 함께 링크될 수 있기 때문이다. 일반적으로, 이것은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-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.

[0102] [0071] 일반적으로, 치환기 내에 함유된 모든 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 또는 아릴 또는 아릴알킬기는 그 자체가 다른 부가적인 치환기들에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 이들 치환기들의 성질은 치환기들이 달리 설명되지 않는 한, 일차 치환기들 자체에 대하여 인용된 것과 유사하다.

[0103] [0072] 본 발명에서 "아미노"라 함은 -NH<sub>2</sub>를 가리키지만, 아미노가 "치환"되거나 또는 "선택적으로 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 선택적으로 치환된다; R' 및 R"기들 그리고 이들이 부착된 질소 원자는 3-내지 8-원 고리를 선택적으로 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 선택적으로 치환될 수 있으며, 또는 만일 NR'R"이 방향족기이면, 이것은 헤테로아릴기에 있어서 일반적인 것으로 설명된 치환기들에 의해 선택적으로 치환된다.

[0104] [0073] 발명에서, "카르보사이클," "카르보시클릴," 또는 "카르보시클릭"[0105] 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.

- [0105] [0074] 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.
- [0106] [0075] 본 발명에서, "알카노일"이라는 용어는 카르보닐(C=O) 기에 공유적으로 링크된 알킬기를 가리킨다. "저급 알카노일"이라는 용어는 알카노일기의 알킬 부분이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>인 알카노일기를 나타낸다. 알카노일기의 알킬 부분은 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. "알킬카르보닐"이라는 용어는 달리 사용될 수 있다. 마찬가지로, "알케닐카르보닐" 및 "알키닐카르보닐"이라는 용어들은 카르보닐기에 링크된 알케닐 또는 알키닐기를 각각 가리킨다.
- [0107] [0076] 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>인 알콕시기이다. 알콕시기의 알킬 부분은 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 본 발명에서, "할로 알콕시"라는 용어는 알킬 부분이 1개 이상의 할로기에 의해 치환된 알콕시기를 가리킨다.
- [0108] [0077] 본 발명에서, "술포"라는 용어는 술포산(-SO<sub>3</sub>H) 치환기를 가리킨다.
- [0109] [0078] 본 발명에서, "술포모일"이라는 용어는 -S(O<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub> 구조를 갖는 치환기를 칭하되, 상기 기의 NH<sub>2</sub> 부분의 질소는 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0110] [0079] 본 발명에서, "카르복실"이라는 용어는 -C(O<sub>2</sub>)H 구조를 갖는 기를 가리킨다.
- [0111] [0080] 본 발명에서, "카르바밀"이라는 용어는 -C(O<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub> 구조의 기를 칭하되, 상기 기의 NH<sub>2</sub> 부분의 질소는 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0112] [0081] 본 발명에서, "모노알킬아미노알킬" 및 "디아alkyl아미노알킬"이라는 용어는 -Alk<sub>1</sub>-NH-Alk<sub>2</sub> 및 -Alk<sub>1</sub>-N(Alk<sub>2</sub>)(Alk<sub>3</sub>)의 구조를 갖는 기들을 나타내되, 여기서 Alk<sub>1</sub>, Alk<sub>2</sub>, 및 Alk<sub>3</sub>는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타낸다.
- [0113] [0082] 본 발명에서, "알킬술포닐"이라는 용어는 -S(O)<sub>2</sub>-Alk 구조를 갖는 기를 나타내되, Alk는 상기 정의한 알킬기를 나타낸다. "알케닐술포닐" 및 "알키닐술포닐"이라는 용어는 유사하게 각각 알케닐과 알케닐기에 공유 결합한 술포닐기들을 나타낸다. "아릴술포닐"이라는 용어는 -S(O)<sub>2</sub>-Ar의 구조를 갖는 기를 나타내되, Ar은 전술한 바와 같은 아릴기를 나타낸다. "아릴옥시알킬술포닐"은 -S(O)<sub>2</sub>-Alk-O-Ar의 구조를 갖는 기를 가리키되, Alk는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타내고 Ar은 전술한 바와 같은 아릴기를 나타낸다. "아릴알킬술포닐"이라는 용어는 -S(O)<sub>2</sub>-AlkAr의 구조를 나타내되, 여기서 Alk는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타내고 Ar은 전술한 바와 같은 아릴기를 나타낸다.
- [0114] [0083] 본 발명에서, "알킬옥시카르보닐"이라는 용어는 알킬기를 포함하는 에스테르 치환기를 가리키는데 여기서 카르보닐 탄소는 그 분자에 대한 부착 지점이다. 한 가지 예는 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-인 에톡시카르보닐이다. 마찬가지로, "알케닐옥시카르보닐," "알키닐옥시카르보닐," 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 지점이다. 마찬가지로, "아릴옥시알킬카르보닐"이라는 용어는 알킬기를 포함하는 에스테르 치환기를 나타내되, 여기서 알킬기는 그 자체가 아릴옥시기에 의해 치환된다.
- [0115] [0084] 치환기들의 다른 조합들도 당해 기술분야에 공지이며, 예컨대 본 발명에 참조 병합된 Jung 등의 미국특허 No. 8,344,162에 설명되어 있다. 예컨대, "티오카르보닐"이라는 용어 및 "티오카르보닐"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.
- [0116] [0085] 치환된 헥시톨 유도체의 치료적 이용의 개선에 관련하여 기술된 측면에서, 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체는, 달리 특정되지 않는 한, 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드

로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 좋기로는, 달리 특정되지 않는 한, 환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다. 일부의 경우, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 예컨대 화합물 유사체 또는 전구체가 이하 기재한 바와 같이 바람직하다.

[0117] [0086] 본 발명의 일 측면은, 화합물 투여 시간의 변경, 화합물의 대사율을 조절하는 투여량 조절제의 사용, 정상조직 보호제, 및 기타 변경에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 치료적 이용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 주입 스케줄의 변경(예컨대, 볼루스 정맥 내 지속 주입), 면역반응 증진을 위해 백혈수 수를 늘리거나 또는 골수저해제에 의해 야기되는 빈혈을 방지하기 위해 림포카인(예컨대, G-CSF, GM-CSF, EPO)의 사용, 또는 5-FU에 대한 류코보린 또는 시스플란틴 치료에 대한 티오설페이트와 같은 레스큐 물질의 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 본 발명의 특정한 예로는 다음을 들 수 있다: 수시간 내지 수일에 걸친 연속 정맥 주입; 주2회 투여; 5 mg/m<sup>2</sup>/일 초과 투여; 환자의 관용성에 기초해서 1 mg/m<sup>2</sup>/일로부터 투여량 점증; 14일 초과 1 mg/m<sup>2</sup> 미만의 투여; 대사 조절을 위한 카페인 사용; 대사 조절을 위해 이소니아지드 사용; 5mg/m<sup>2</sup>/일로부터 점증시키는 단일 및 다회 볼루스 투여; 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 미만 또는 130 mg/m<sup>2</sup> 초과 3일 투여; 3일간 최대 40 mg/m<sup>2</sup> 경구 투여 및 이어서 18-21일의 최저치(nadir)/회복 기간; 장기간(예컨대, 21일간) 저용량 투여; 고용량 투여; 21일 초과 40 mg/m<sup>2</sup> 최저치/회복 기간 투여; 일반적으로 매달 반복하여 30 mg/m<sup>2</sup>/day×5일 용량으로 단일 세포독성제로서 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 사용; 3 mg/kg의 투여; 일반적으로 30 mg/m<sup>2</sup>/day×5일 용량으로 조합 요법으로서 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 사용; 또는 성인 환자에게 2주마다 반복하여 40mg/m<sup>2</sup>/day×5일 투여.

[0118] [0087] 본 발명의 일 측면은, 화합물의 투여 경로 변경에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 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. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는: 국소 투여; 경구 투여; 서방성 경구 전달; 경막내 투여; 동맥내 투여; 지속 주입; 간헐 주입; 정맥 투여; 또는 장시간 주입을 통한 투여; 또한 정맥 푸시를 통한 투여를 들 수 있다.

[0119] [0088] 본 발명의 또 다른 측면은, 화합물의 투여 스케줄 변경에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는: 매일 투여, 주2회(biweekly) 투여, 또는 매주 투여를 들 수 있다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 매일 투여; 매주 투여; 3주간 매주 투여; 주2회 투여; 1-2주의 휴식기간을 가지면서 3주간 주2회 투여; 간헐적 부스트 용량 투여; 또는 다수의 주 중에서 한주간 매일 투여.

[0120] [0089] 본 발명의 또 다른 측면은, 화합물을 투여하는 질환의 진단/진행 단계를 변경함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 절제불가능한 위치의 질환, 전이 확산 예방 또는 질병 진행 억제 또는 보다 악성 단계로의 진행을 방지하기 위한 예방적 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: NSCLC 또는 난소암에 대한 적절한 질병 단계에서의 사용; 전이 확산을 예방하거나 제한하기 위하여 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 아바스틴과 같은 혈관신생 억제제 및 VEGF 억제제와의 병용; 새로 진단된 질환에 대하여 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 사용; 재발성 질환에 대하여 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 사용; 또는 저항성 또는 난치성 질환에 대하여 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 사용.

[0121] [0090] 본 발명의 또 다른 측면은, 당해 화합물의 사용을 가장 잘 관용하거나 또는 그러한 사용에 의해 가장 큰 잇점을 얻는 환자 유형으로 변경함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 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 동반질환에 대한 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 히스톤 데아세틸라제 및 오르니틴 데카르복실라제로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 효소가 고농도인 특징이 있는 질병 상태를 갖는 환자; 혈소판 감소증 또는 호중구 감소증으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태에 대해 낮거나 높은 감수성을 갖는 환자; GI 독성 불내성 환자; c-jun, GPCR's 및 시그널 형질도입 단백질, VEGF, 전립선 특이 유전자, 및 단백질 키나제로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 과발현 또는 저발현 환자; 비제한적으로 EGFR Variant III을 포함하는 EGFR 돌연변이가 있는 환자; 병용요법으로 백금계 약물을 투여하는 환자; EGFR 돌연변이가 없으므로 티로신 키나제 억제제(TKI)에 반응할 가능성이 적은 환자; TKI 치료에 내성이 생긴 환자; BIM 공동결실 돌연변이를 가지므로 TKI 치료에 반응할 가능성이 적은 환자; 백금계 약물 치료에 내성이 생긴 환자; 또는 뇌 전이 환자.

[0122] [0091] 본 발명의 또 다른 측면은, 특정 표현형의 환자와 관련된 화합물을 관용, 대사 및 이용하는 환자의 능력을 보다 정확히 동정함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는: 화학치료제를 처리/대사하는 환자의 능력, 또는 잠재적으로 특화된 세포상, 대사상, 기관상 표현형에 기인하는 독성에 대한 이들의 감수성을 더 잘 특장화하기 위한 진단 도구 및 키트의 사용을 들 수 있다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 환자의 특정 표현형을 확인하기 위한 진단 도구, 기술, 키트 또는 분석법; 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, jun의 유전자 산물인 단백질, 및 단백질 키나제로 이루어진 군으로부터 선택된 마커의 측정 방법을 이용; 표준물질 (surrogate compound) 시험; 또는 효소 상태에 대한 저투여량 예비 테스트.

[0123] [0092] 본 발명의 또 다른 측면은, 특정 유전형의 환자와 관련된 화합물을 관용, 대사 및 이용하는 환자의 능력을 보다 정확히 동정함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 유전자 표적에 대한 특정 약물의 사용을 특수하게 맞추거나 모니터링하기 위해 채취 및 분석될 수도 있는 종양 또는 정상 조직 (예컨대, 신경아교세포 또는 중추신경계의 다른 세포)의 생검 샘플; 독특한 종양 유전자 발현 패턴 연구; 또는 효능을 증강시키거나 특정한 약물-감수성 정상 조직 독성을 회피하기 위한 SNP (단일염기 다형성) 분석. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 환자의 특정 유전형을 확인하기 위한 진단 도구, 기술, 키트 및 분석법; 유전자/단백질 발현 칩 및 분석; 단일염기 다형성 (SNP) 분석; 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, GPCR's, 단백질 키나제, 텔로머라제, jun의 SNP; 대사 효소 및 대사산물의 동정 및 측정; PDGFRA 유전자의 돌연변이 판별; IDH1 유전자의 돌연변이 판별; NF1 유전자의 돌연변이 판별; EGFR 유전자의 복제수 판별; MGMT 유전자의 프로모터의 메틸화 상태의 판별; MGMT 유전자의 비메틸화 프로모터 영역에 의해 특징지어지는 질환에의 사용; MGMT 유전자의 메틸화 프로모터 영역에 의해 특징지어지는 질환에의 사용; MGMT의 고발현에 의해 특징지어지는 질환에의 사용; MGMT의 저발현에 의해 특징지어지는 질환에의 사용; 또는 EML4-ALK 전좌에 의해 특징지어지는 질환에의 사용.

[0124] [0093] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학요법제의 사용 전 또는 사용 후에 환자를 특별히 준비시킴으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는: 대사 효소의 유도 또는 억제, 감수성 있는 정상 조직 또는 장기의 특이적 보호. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 콜히친 또는 유사체의 사용; 프로베네시드와 같은 이뇨제의 사용; 요산배설촉진제(uricosuric)의 사용; 유리카제의 사용; 니코틴아미드의 비경구 사용; 니코틴아미드의 서방형의 사용; 폴리(ADP 리보스) 폴리머라제의 저해제 사용; 카페인의 사용; 류코보린 레스큐; 감염 제어; 혈압강화제의 사용.

[0125] [0094] 본 발명의 또 다른 측면은, 잠재적인 부작용 또는 독성을 예방 또는 감소시키기 위한 부가적인 약물 또는 절차의 사용에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는: 항구토제, 항구역질제, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 제한 또는 예방하기 위한 혈액학적 지지제 물질, 비타민, 항우울제, 성기능 장애의 치료 및 기타 보조 기술. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 콜히친 또는 유사체의 사용; 프로베네시드와 같은 이뇨제의 사용; 요산배설촉진제의 사용; 유리카제의 사용; 니코틴아미드의 비경구 사용; 니코틴아미드의 서방형 사용; 폴리 ADP-리보스 폴리머라제의 저해제의 사용; 카페인의 사용; 류코보린 레스큐; 서방형 알로푸리놀의 사용; 알로푸리놀

의 비경구 사용; 골수이식 자극제; 혈액 자극제의 사용; 혈액 또는 혈소판 주입의 사용; 필그라스티م, G-CSF 또는 GM-CSF의 사용; 통증 관리 기술의 사용; 소염제의 사용; 플루이드의 사용; 코르티코스테로이드의 사용; 인슐린 조절 약물의 사용; 해열제의 사용; 항구역질 치료의 사용; 항설사 치료의 사용; N-아세틸시스테인의 사용; 또는 항히스타민제의 사용.

[0126] [0095] 본 발명의 또 다른 측면은, 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 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예로는: 약물 혈장 단백질 결합의 모니터링, 및 기타 약동학 또는 약력학적 변수의 모니터링. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 약물 혈장 수준의 다회 측정; 혈액 또는 소변 중의 대사산물의 다회 측정.

[0127] [0096] 본 발명의 또 다른 측면은, 효능 또는 부작용 관리에 있어서 초과 부가적(more than additive) 또는 상승적 개선을 제공할 수 있는 독특한 약물 조합의 이용에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 토포이소머라제 저해제와의 병용; 사기적 뉴클레오사이드와의 병용; 사기적 뉴클레오타이드와의 병용; 티미딜레이트 합성효소 저해제와의 병용; 시그널 형질도입 저해제와의 병용; 시스플라틴, 옥살리플라틴 또는 기타 백금 유사체와의 병용; 알킬화제 예컨대 니트로소우레아 (BCNU, 글리아텔 웨이퍼, CCNU, 니무스틴(ACNU), 벤다무스틴(Treanda))와의 병용; DAG와는 다른 개소에서 DNA를 손상시키는 알킬화제와의 병용 (TMZ, BCNU, CCNU, 및 기타 알킬화제는 모두 구아닌의 O<sup>6</sup>에서 DNA를 손상시키는데 반해, DAG은 N<sup>7</sup>에서 가교함); 단관능성 알킬화제와의 병용; 이관능성 알킬화제와의 병용; 항류블린제와의 병용; 항대사제와의 병용; 베르베린과의 병용; 아피게닌과의 병용; 아모나파이드와의 병용; 콜히친 또는 그의 유사체와의 병용; 체니스테인과의 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)과의 병용; 항체, 예컨대 아바스틴(VEGF 저해제), 리툭산, 허셉틴, 에르비투스와 같은 항체와 같은 생물학적 치료와의 병용; 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 저해제와의 병용; 티로신 키나제 억제제와의 병용; 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제(PARP) 저해제와의 병용; 또는 암 백신 치료와의 병용. 초과 부가적 또는 상승적 개선 능력은 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체와 시스플라틴, 옥살리플라틴 또는 기타 백금 함유 화학요법제와의 병용에 있어서 특히 유의하다.

[0128] [0097] 본 발명에 따른 방법이 난소암 치료를 위한 것이라면, 약물 조합은 전술한 치환된 핵시톨 유도체와 함께, 난소 종양에 대하여 항신생물 활성을 갖는 추가 물질을 함께 사용하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 추가 물질은 비제한적으로, 파클리탁셀, 도세탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겐시타빈, 블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신(폐결핵화된 리포솜 형태로 사용될 수 있음), 타목시펜, 레트로졸, 올라파립, 셀루메티닙, mTOR 저해제, PI3 키나제 저해제, 및 트리코스타틴 A.

[0129] [0098] NSCLC에 대한 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들 추가 물질의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 전술한 치환된 핵시톨 유도체와 함께 본 발명에 따른 약물 조합에 포함될 수 있다. 1종 이상의 이들 추가 물질이 사용될 수 있다. 이들 추가 물질은, 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨을 포함하는 약물 조합에서, 전술한 바와 같이 NSCLC에 대하여 활성을 갖는 1종 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다. 종합적으로, 이들 물질은 본 명세서에서 "NSCLC에 대하여 활성을 갖는 추가 보조 물질"이라고 칭한다. 이들 물질은 다음을 포함한다: Nguyen 등의 미국특허 No. 8,841,277은 5-아자시티딘의 사용을 개시한다. Boylan 등의 미국특허 No. 8,741,889는 γ-세크레타제 저해제의 사용을 개시한다. Chen 등의 미국특허 No. 8,575,191은 EGFR 저해제와 피롤로퀴놀리닐-피롤-2,5-디온 화합물의 병용을 개시한다. Alifano 등의 미국특허 No. 8,529,900은 뉴로텐신 수용체 1(NTSR1)의 뉴로텐신 활성화 억제제의 사용을 개시한다. Narita 등의 미국특허 No. 5,795,870은 14- 또는 15-원 고리 매크롤라이드 화합물, 예컨대 클라리스로마이신 또는 에리스로마이신 B의 사용을 개시한다. Johnson의 미국특허 No. 5,756,512는 수용성 캄프토테신 유사체의 사용을 개시한다. Elslager 등의 미국특허 No. 4,853,221은 5-메틸-6-[[[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-메틸]-2,4-퀴나졸린디아민 (트리메트렉세이트)의 사용을 개시한다. Nie 등의 미국특허 No. 8,987,461은 치환된 피라졸릴피리딘, 피라졸릴피리다진, 및 피라졸릴피리미딘 유도체의 사용을 개시한다. Arora 등의 미국특허 No. 8,987,412는 수소결합 대체 거대고리 펩타이드의 사용을 개시한다.

Reddy 등의 미국특허 No. 8,987,281은 엽산-빈카 컨주게이트의 사용을 개시한다. Dotson 등의 미국특허 No. 8,987,280은 피라졸로피리미딘 PIK3 저해제, 예컨대 4-(3,4-디메톡시페녹시)-6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-4-(4-(메틸설포닐)페녹시)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; N-(3-(6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)메탄설폰아미드; 6-(1H-인다졸-4-일)-4-(3-(메톡시메틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 3-(6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)벤조니트릴; 3-(6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-N-메틸벤즈아미드; 6-(1H-인다졸-4-일)-4-(3-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; N-(3-(6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아세트아미드; 6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 6-(1H-인다졸-4-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 4-(3,4-디메톡시페닐)-6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 6-(1H-인다졸-4-일)-1-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 6-(1H-인다졸-4-일)-4-(3-메톡시페녹시)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 및 6-(1H-인다졸-4-일)-N-(3-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민)의 사용을 개시한다. Reddy 등의 8,987,267은 2-치환된-8-알킬-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴, 예컨대 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴; 및 8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페니)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴의 사용을 개시한다. Chuckowree 등의 미국특허 No. 8,987,260은 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘 비스메실레이트의 사용을 개시한다. Radetich 등의 미국특허 No. 8,987,257은 다음을 포함하는 모르폴린yl 퓨린 유도체를 개시한다: 3-[2-((2S,6R)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-6-모르폴린-4-일-9H-퓨린-8-일]-페놀; 2,6-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-9H-퓨린; {2-플루오로-5-[6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-모르폴린-4-일-9H-퓨린-8-일]-페닐}-메탄올; 2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-8-(1H-인돌-4-일)-6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린; 5-[2,6-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린-8-일]-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온; {5-[2,6-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린-8-일]-2-메톡시-페닐}-메탄올; 8-(1H-인돌-4-일)-2-모르폴린-4-일-6-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-9H-퓨린; 2-메톡시-5-[6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-모르폴린-4-일-9H-퓨린-8-일]-벤조산; {4-클로로-3-[6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-모르폴린-4-일-9H-퓨린-8-일]-페닐}-메탄올; 3-(2,6-디-모르폴린-4-일-9H-퓨린-8-일)-벤질아민; 1-{3-[6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-모르폴린-4-일-9H-퓨린-8-일]-페닐}-에탄올; 2,6-디-모르폴린-4-일-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)-9H-퓨린; 8-(1H-인돌-6-일)-2,6-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린; 8-(1H-인돌-4-일)-2,6-비스-((R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린; 1-[8-(1H-인돌-4-일)-6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린-2-일]-피페리딘-4-일; {3-[2,6-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린-8-일]-5-메톡시-페닐}-메탄올; 및 8-(1H-인돌-4-일)-2-((R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-6-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-9H-퓨린. Turchi 등의 미국특허 No. 8,980,955는 치환된 할로에스테르 이소보르네올을 포함하는 복제 단백질 A의 소분자 저해제의 사용을 개시한다. Cong 등의 미국특허 No. 8,980,824는 항분열제로서 튜블리신의 사용을 개시한다. Qian 등의 미국특허 No. 8,975,401은 아연 결합 모이어티를 함유하는 키나졸린계 EGFR 저해제의 사용을 개시한다. Ince 등의 미국특허 No. 8,975,265는 치환된 이미다조[1,2-a]피리미딘 및 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘의 사용을 개시한다. Currie 등의 미국특허 No. 8,975,260은 Btk 키나제 저해제로서 피리다지논의 사용을 개시한다. Zaknoen 등의 미국특허 No. 8,975,248은 파클리탁셀, 에포틸론 B, 시스플라틴, 카르보플라틴, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민, 에베롤리무스, 이마티닙, 또는 보르테조미프와 7-t-부톡시이미노 메틸캄프토테신의 병용을 개시한다. Maier 등의 미국특허 No. 8,969,401은 HDAC 저해제로서 다음과 같은 설포닐 피롤의 사용을 개시한다: (E)-N-히드록시-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드; N-히드록시-3-(1-페닐메탄설포닐-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드; (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드; (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(1-페닐메탄설포닐-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드; (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노)-메틸]-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드; (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드; 및 (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((피리딘-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드. Furitsu 등의 미국특허 No. 8,969,379는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미

노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 사용을 개시한다. Huesca 등의 미국특허 No. 8,969,372는 2,4,5-삼치환된 아릴이미다졸의 사용을 개시한다. McAllister 등의 미국특허 No. 8,962,637은 듀얼 c-SRC/JAK 저해제인, 피리미딘 및 피리딘 모이어티를 갖는 방향족 두고리식 화합물의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-(4-메틸-3-(2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐아미노]-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드; N-(4-메틸-3-(2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-5-옥소-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드; 5-[6-[2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-페닐]-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피리딘-2-카르복시산 시클로프로필아미드; N-{3-[2-(4-시클로프로필설파오일)-페닐아미노]-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-4-메틸-페닐}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드; N-(4-클로로-3-(2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-5-옥소-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드; 4-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복시산 {4-클로로-3-[2-(4-메틸카바모일)-페닐아미노]-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-페닐}-아미드; 4,4,4-트리플루오로-3-메틸-N-[4-메틸-3-(2-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-페닐아미노}-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-페닐]-부티르아미드; 및 1-시클로헥틸-3-(4-메틸-3-(2-[4-(2-피롤리딘-1-일)-에톡시]-페닐아미노)-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-페닐)-우레아. Kuntz 등의 미국특허 No. 8,962,620는 비정상적인 H3-K27 히스톤 메틸화를 방지하는 치환된 6,5-융합 두고리식 헤테로아릴 화합물을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸)-6-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복사미드; 6-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-N-[(1,2-디하이드로-4,6-디메틸-2-옥소-3-피리디닐)메틸]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복사미드; 6-시클로프로필-N-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸)-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복사미드; N-[(1,2-디하이드로-4,6-디메틸-2-옥소-3-피리디닐)메틸]-1,3,6-트리메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복사미드; N-[(1,2-디하이드로-4,6-디메틸-2-옥소-3-피리디닐)메틸]-6-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복사미드; 및 6-시클로프로필-N-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸)-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복사미드. Ashwell 등의 미국특허 No. 8,962,619는 치환된 이미다조피리디닐-아미노피리딘 화합물의 사용을 개시한다. Perrior 등의 미국특허 No. 8,962,609는 단백질 키나제 IKKε 및/또는 TBK-1의 저해제로서 다음과 같은 피리미딘 화합물을 개시한다: 5-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(피리딘-4-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(피리딘-2-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 2-피롤리딘-1-일-5-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-벤조니트릴; 2-[4-(3-시아노-4-피롤리딘-1-일-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-옥사졸-5-카르복시산 아미드; 5-[2-(5-메틸-이속사졸-3-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 2-[4-(3-시아노-4-피롤리딘-1-일-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-옥사졸-4-카르복시산 아미드; 5-[4-(3-시아노-4-피롤리딘-1-일-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-2-메틸-2H-피라졸-3-카르복시산 아미드; 5-[2-(5-메틸-티아졸-2-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(옥사졸-2-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(4-메틸-티아졸-2-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 4-[4-(3-시아노-4-피롤리딘-1-일-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-3-메틸-벤즈아미드; 5-[2-(3-플루오로-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(4-플루오로-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(3-메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(피리딘-3-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 5-[2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴; 및 5-[2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-피리미딘-4-일]-2-피롤리딘-1-일-벤조니트릴. Fernandez Rodriguez 등의 미국특허 No. 8,962,602는 부파디에놀리드 (bufadienolide)와 연관된 불포화 스테로이드 락톤 유도체의 사용을 개시한다. Huang 등의 미국특허 No. 8,961,970은 MEK 저해제 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복시산 (2-히드록시에티옥시)-아미드와 IGFR1 저해제인 항체의 병용을 개시한다. Chen 등의 미국특허 No. 8,952,151은 히스톤 디메틸라아제 저해제인 치환된 아미도피리딘 또는 아미도피리다진 유도체를 개시한다. Hu 등의 미국특허 No. 8,951,993은 ALK 또는 c-Met 키나제 저해제로서 인-치환된 아릴 화합물을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴페닐)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-[1-[1-(디메틸포스포릴메틸)-4-피페리딜]피라졸-4-일]피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-[1-(디메틸포스포릴메틸)피라졸-4-일]피리딘-2-아민; 5-[4-[(비스(디메틸포스포릴메틸)아미노)메틸]페닐]-3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-[4-[(디메틸포스포릴메틸아미노)메틸]페닐]피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(5-디메틸포스포릴-3-피리딜)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페

닐)에톡시]-5-[4-(디메틸포스포릴옥시메틸)페닐]피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴-2-메톡시-페닐)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴-1-나프틸)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴-2-플루오로-5-메톡시-페닐)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴페닐)피라진-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴-3-메톡시-페닐)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴-2-플루오로-페닐)피리딘-2-아민; 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-(4-디메틸포스포릴-3-플루오로-페닐)피리딘-2-아민; 및 3-[1-(2,6-디클로로-3-플루오로-페닐)에톡시]-5-[4-디메틸포스포릴-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-아민. Lennox 등의 미국 특허 No. 8,946,444는 VEGF 합성 저해제로서 테트라하이드로카르바졸의 사용을 개시한다. Ortega Munoz 등의 미국 특허 No. 8,946,296은 리신 특이적 디메틸라아제-1 저해제로서 치환된 헤테로아릴- 및 아릴-시클로프로필아민 아세트아미드의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 2-((t)-2-(4-(4-시아노벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(3-시아노벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(4(벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(3-클로로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(4-클로로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-(3,5-디플루오로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(4-벤에톡시페닐)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(3'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(3'-클로로비페닐-4-일)시클로프로필아미노)아세트아미드; 2-((t)-2-(6-(4-클로로페닐)피리딘-3-일)시클로프로필아미노)아세트아미드; (R)-2-((t)-2-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)프로판아미드; (S)-2-((t)-2-(4-(4-플루오로벤질옥시)펜아시클로프로필아미노)프로판아미드; (R)-2-((t)-2-(4-(4-플루오로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)프로판아미드; (S)-2-((t)-2-(4-(4-플루오로벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)프로판아미드; 및 (R)-2-((t)-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로필아미노)프로판아미드. Magedov 등의 미국 특허 No. 8,946,246은 리지딘 유사체의 사용을 개시한다. Butterworth 등의 미국 특허 No. 8,946,235는 돌연변이된 EGFR의 저해제로서 2-(2,4,5-치환된-아닐리노)피리미딘 화합물의 사용을 개시한다. Crawford 등의 미국 특허 No. 8,946,213은 Btk 저해제로서 알킬화된 피페라진의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: (S)-2-(5-플루오로-2-(히드록시메틸)-3-(1-메틸-5-(5-(2-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[3,4-b]인돌리진-1(2H)-온; (S)-5-[5-플루오로-2-(히드록시메틸)-3-(1-메틸-5-(5-(2-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)페닐]-8-티아-4,5-디아자트리시클로[7.4.0.02,7]트리데카-[(9),2(7),3-트리엔-6-온; (2S)-10-[5-플루오로-2-(히드록시메틸)-3-[1-메틸-5-(5-(2-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일]페닐]-4,4-디메틸-1,10-디아자트리시클로[6.4.0.02,6]도데카-2(6),7-디엔-9-온; 2-(3-(5-(5-(2S,5R)-2,5-디메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온; (S)-2-(3-(5-(5-(2-에틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온; (S)-2-(5-플루오로-2-(히드록시메틸)-3-(1-메틸-5-(5-(2-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온; (S)-2-(3-(5-(5-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온; (R)-2-(3-(5-(5-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온; 및 (R)-2-(3-(5-(5-(2,4-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온. Zahn 등의 미국 특허 No. 8,937,095는 듀얼 오로라 키나제/MEK 저해제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 3-[3-[[4-(디메틸옥시도아미노메티)아닐리노]-페닐메틸렌]-2-옥소-1H-인돌-6-일]-N-에틸프로프-2-핀아미드. Blake 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0087664는 세린/트레오닌 키나제 저해제로서 퀴나졸린의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복사산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복사산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드; 2-(테트라하

이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드; 2-이소프로필아미노-퀴나졸린-7-카르복시산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드; N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복시산; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드; 2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드; 및 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복시산. Chen 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0087630은 디아자카르바졸의 사용을 개시한다. Ostrem 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0087628은, K-Ras 시스템인 잔기 또는 K-Ras 아스파르트이트 잔기 공유결합을 형성할 수 있는 스위치-2 결합 포켓 모이어티 및 친전자성 화학 모이어티를 포함하는 K-Ras 활성 조절제의 사용을 개시한다. Popovici-Muller 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0087600 이소시트레이트 탈수소효소 1 또는 이소시트레이트 탈수소효소 2 돌연변이의 저해제의 사용을 개시한다. Chen 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0086551는 HDAC 경로를 억제하는 히드록삼산 유도체의 사용을 개시한다. Wang 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0080392는 키나제 저해제로서 퀴나졸린 유도체를 개시하였는데, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 1종 이상의 EGFR, VEGFR-2, c-erbB-2, c-erbB-4, c-met, tie-2, PDGFR, c-src, lck, Zap70 및 fyn 키나제, 예컨대 N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((4-히드록시부틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((3-페닐프로필)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((n-헥실아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((에틸아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((N,N-디에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-부테닐)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((2-(1,3-디하이드록시프로필)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((시클로헥실메틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-(3-시클로헥세닐)에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((3-클로로시클로헥실)메틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((4-메톡시부틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((3-클로로벤질)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-(4-니트로페닐)에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-(4-히드록시페닐)에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-(3,5-디메톡시페닐)에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-(3-히드록시-5-플루오로페닐)에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-(((2-,6-디하이드록시헥실)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민; 및 N-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-6-(5-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-퓨릴)-4-퀴나졸린아민. Dotson 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0079081은 세고리식 PI3K 저해제를 개시하였는데, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 1-[4-(3a,8-디메틸-7-모르폴린-4-일-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-1-옥사-4,6,8-트리아자-시클로펜타[a]인텐-5-일)-페닐]-3-에틸-우레아; 5-(6,6-디메틸-4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)-4-메틸피리미딘-2-아민; 5-(6,6-디메틸-4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(6,6-디메틸-4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피리디-2-아민; 5-(4-모르폴리노-8,9-디하이드로-7H-[1,3]옥사지노[2,3-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(4-모르폴리노-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2,1-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(4-모르폴리노-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2,1-e]퓨린-2-일)피리디-2-아민; 5-(4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피리디-2-아민; 5-(4-모르폴리노-7,8-디하이드로-6H-피롤로[2,1-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 6,6-디메틸-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린; 5-(6,6-디메틸-4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)피리디-2-아민; 5-(4-모르폴리노-8,9-디

하이드로스피로[[1,3]옥사지노[2,3-e]퓨린-7,1'-시클로프로판]-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(4-모르폴리노-8,9-디하이드로스피로[[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-6,3'-옥세탄]-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(7,7-디메틸-4-모르폴리노-8,9-디하이드로-7H-[1,3]옥사지노[2,3-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 5-(4-모르폴리노-6-(트리플루오로메틸)-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민; 및 5-(6,6-(헥사듀테리오)디메틸-4-모르폴리노-8,9-디하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,4-e]퓨린-2-일)피리미딘-2-아민. Strongin 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0073054는 퓨린 저해제 및 기타 전구단백질 전환효소 저해제의 사용을 개시한다. Dagan 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0073003은 스펅고지질 유사체의 사용을 개시한다. Deng 등의 미국특허출원공개 No. 2015/065526은 니클로사미드를 비롯한 Stat3 저해제의 사용을 개시한다. Vakkalanka 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0057309는 c-Met 조절제로서 3,5-이치환된-3h-이미다조[4,5-b]피리딘 및 3,5-이치환된-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘 화합물의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(3-(퀴놀린-7-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

N-(3-아미노-3-옥소프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드: N-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 2-클로로-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-7-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드: 2-클로로-N-(2-히드록시에톡시)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드: 2-클로로-N-(2-히드록시에톡시)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 염산염: 2-클로로-N-(2-히드록시에톡시)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 4-메틸벤젠설포네이트 2-클로로-N-(2-히드록시에톡시)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 브롬산염; 및 소듐 (2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일)(2-히드록시에톡시)아미드. Reiser 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0057295 SMAC 모방체(mimetic)로서 6-알킬피리딘 유도체의 사용을 개시한다. Angibaud 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0057293은 나프티리딘 유도체의 사용을 개시한다. Reiser 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0057286은 SMAC 모방체로서 비스-아미도피리딘의 사용을 개시한다. Bock 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0051209는 이미다조퀴놀론 또는 이미다조퀴놀린 모이어티를 갖는 MEK 저해제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 1-((3S,4S)-4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)-2-히드록시에타논; 1-((3R,4R)-4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)-2-히드록시에타논; 8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-1-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀론; 2-(4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)에탄올; 8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1-(1-(3-메틸옥세탄-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀론; 8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀론; 1-(4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)-2-히드록시프로판-1-온; 1-(4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)프로판-2-올; 8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-1-(1-(시클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀론; 8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-1-(1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀론; 4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-N,N-디메틸피페리딘-1-설포아미드; 4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복사미드; 및 1-(4-(8-(2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)페닐)-7-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)에타논. Bencherif 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0045386은 (2S,3R)-N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드의 사용을 개시한다. Cha 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0045324는 다음과 같은 융합된 피리미딘 유도체를 개시한다: N-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((4-(4-모르폴리노페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((4-((디메틸아미노)메틸)페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((4-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((3-플루오로-4-(1-메틸피페라진-4-일)페

닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((4-(2-디메틸아미노)에틸)아미노)-3-플루오로페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-((2-((3-플루오로-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; N-(3-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐)아미노)-퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)-페닐)-아크릴아미드; 및 N-(3-((2-((4-설펜모일)페닐)아미노)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드. Nacro 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0038506은 MNK1 또는 MNK2 저해제로서 이미다조피라진, 이미다조피리딘, 이미다조피리다진 및 이미다조피리미딘 화합물의 사용을 개시한다. Nash 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0038430은 MCL-1에 결합하는 펩티도모방 거대고리의 사용을 개시한다. Woodhead 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0031669는 FGFR 키나제 저해제로서 벤조피라진의 사용을 개시한다. Allwein 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0011561은 듀얼 ALK 및 FAK 저해제로서 융합된 두고리식 2,4-디아미노피리딘 유도체의 사용을 개시한다. Olhava 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0011506 붕소-함유 프로테아좀 저해제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: [(1R)-1-({[(2,3-디플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(5-클로로-2-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(3,5-디플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2,5-디플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2-브로모벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2-클로로-5-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(4-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(3-클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2,5-디클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(3,4-디클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(3-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2-클로로-4-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2,3-디클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2-클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2,4-디플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(4-클로로-2-플루오로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(4-클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; [(1R)-1-({[(2,4-디클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산; 및 [(1R)-1-({[(3,5-디클로로벤조일)아미노]아세틸)아미노)-3-메틸부틸]보론산. Crawford 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0011461은 Btk 저해제로서 헤테로아릴 피리딘 및 아자-피리딘 아미드 화합물의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-[5-[2-(7,7-디메틸-4-옥소-1,2,6,8-테트라하이드로시클로펜타[3,4]피롤로[3,5-b]피라진-3-일)-3-(히드록시메틸)-4-피리딜]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]시클로부탄카르복사미드; N-[5-[2-(7,7-디메틸-4-옥소-1,2,6,8-테트라하이드로시클로펜타[3,4]피롤로[3,5-b]피라진-3-일)-3-(히드록시메틸)-4-피리딜]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]시클로프로판카르복사미드; 2-시클로프로필-N-[5-[2-(7,7-디메틸-4-옥소-1,2,6,8-테트라하이드로시클로펜타[3,4]피롤로[3,5-b]피라진-3-일)-3-(히드록시메틸)-4-피리딜]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]아세트아미드; N-[5-[2-(7,7-디메틸-4-옥소-1,2,6,8-테트라하이드로시클로펜타[3,4]피롤로[3,5-b]피라진-3-일)-3-(히드록시메틸)-4-피리딜]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]옥세탄-3-카르복사미드; N-[5-[2-(7,7-디메틸-4-옥소-1,2,6,8-테트라하이드로시클로펜타[3,4]피롤로[3,5-b]피라진-3-일)-3-(히드록시메틸)-4-피리딜]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]-2-메틸-시클로프로판카르복사미드; 및 N-[5-[2-(7,7-디메틸-4-옥소-1,2,6,8-테트라하이드로시클로펜타[3,4]피롤로[3,5-b]피라진-3-일)-3-(히드록시메틸)-4-피리딜]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]프로판아미드. Barfacker 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0005309는 PI3K/Akt 저해제로서 치환된 이미다조피라진의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 2-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-8-올; 1-[4-(6,8-디메틸-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]-시클로부탄아민; 1-[4-(6-브로모-8-메톡시-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]-시클로부탄아민; 1-[4-(6-에틸-8-메톡시-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]-시클로부탄아민; 에틸 2-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트; 2-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복사미드; 메틸 2-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-8-메톡시-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트; 및 2-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-8-메톡시-3-페닐이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복사미드. Maderna 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0378466은 MEK 저해제로서 N-(아릴아미노) 설펜아미드 유도체의 사용을 개시한다. Leung 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0371254는 상귀나린을 비롯한 이소퀴놀린 알칼로이드의 사용을 개시한다. Chadli 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0371158은 Hsp90 샤페론 경로 저해제로서 뷰베리신 및 그 유사체 및 유도체의 사용을 개시한다. Gavai 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0357605는 노치 수용체 저해제로서 비스-

(플루오로알킬)-1,4-벤조디아자피논 화합물의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: (2R,3S)-N-((3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-1-(2H<sub>3</sub>)메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-7-클로로-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-8-메톡시-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; (2R,3S)-N-((3S)-8-플루오로-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드; 및 (2R,3S)-N-((3S)-7-메톡시-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일)-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드. Hendrickson 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0357594는 DNA 메틸전달효소를 억제하는 퓨리닐-함유 헤테로아릴 화합물의 사용을 개시한다. Yang 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0350096은 안드로신의 사용을 개시하여다.

[0130]

[0099] 난소암에 대한 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들 추가 물질의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 전술한 치환된 핵시톨 유도체와 함께 본 발명에 따른 약물 조합에 포함될 수 있다. 1종 이상의 이들 추가 물질이 사용될 수 있다. 이들 추가 물질은, 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨을 포함하는 약물 조합에서, 전술한 바와 같이 난소암에 대하여 활성을 갖는 1종 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다. 종합적으로, 이들 물질은 본 명세서에서 "난소암에 대하여 활성을 갖는 추가 보조 물질"이라고 칭한다. 이들 물질은 다음을 포함한다: Bhedi 등의 미국특허 No. 8,981,131은 다음과 같은 세고리식 화합물의 사용을 개시한다: (5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-옥타하이드로나프토[1,2-b]퓨란-2(9bH)-온 염산염; 에틸 4-(((5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-데카하이드로나프타[1,2-b]퓨란-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 염산염; (5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-3-((4-톨릴피페라진-1-일)메틸)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-옥타하이드로나프토[1,2-b]퓨란-2(9bH)-온 염산염; 또는 (5aR,9bR)-3a-히드록시-3-(((5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-데카하이드로나프토[1,2-b]퓨란-3-일)메틸아미노)메틸)-5a,9-디메틸-3,3a,4,5,5a,6,7,8-옥타하이드로나프토[1,2-b]퓨란-2(9bH)-온 염산염). Bongartz 등의 미국특허 No. 8,981,094는 DGAT 저해제, 특히 DGAT1 저해제인 피페리딘/피페라진 유도체의 사용을 개시한다. Le Huerou 등의 미국특허 No. 8,981,085는 피롤로피리미딘 CHK1 또는 CHK2 저해제의 사용을 개시한다. Balogu 등의 미국특허 No. 8,981,084는 옥사디아졸 HDAC 저해제의 사용을 개시한다. Turchi 등의 미국특허 No. 8,980,955는 할로에스테르 이소보르네올 유도체인 복제 단백질 A 저해제의 사용을 개시한다. Pauls 등의 미국특허 No. 8,980,934는 TTK 단백질 키나제의 인다졸 저해제의 사용을 개시한다. Schobert 등의 미국특허 No. 8,980,933은 캄브레타스타틴 유사체의 사용을 개시한다. Chen 등의 미국특허 No. 8,980,909는 HDAC을 억제하는 캄프토테신 유도체의 사용을 개시한다. Brown 등 미국특허 No. 8,980,902는 피페라지닐벤즈아미드 PARP 저해제의 사용을 개시한다. Liu 등의 미국특허 No. 8,980,879는 BET 브로모영역 저해제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 5-(시클로프로필메틸)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-1-온; 5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-1-온; 5-(2,4-디플루오로페닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-1-온; 5-(시클로프로판카르보닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-1-온; 5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-4-일)프로파노에이트; N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-8-일)에탄설포나미드; 8-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,6,11-테트라아자디벤조[cd,h]아줄렌-1-온; N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,6,11-테트라아자디벤조[cd,h]아줄렌-8-일)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드; 8-아미노-5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자-디벤조[cd,h]아줄렌-1-온; N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아줄렌-8-일)벤젠설포나미드; N-(4-(N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-

2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-8-일)설파모일)페닐)아세트아미드. Mailliet 등의 미국특허 No. 8,980,875는 백금 N-헤테로고리 카르벤 유도체의 사용을 개시하였다. Smith의 미국특허 No. 8,980,850은 NEDD8-활성화 효소 저해제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: ((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 또는 {(1S,2S,4R)-4-[(6-[[1R,2S)-5-클로로-2-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]아미노]피리미딘-4-일)옥시]-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트. Wang 등의 미국특허 No. 8,980,838은 WDR5/MLL1 상호작용의 고리식 펩티도모방 저해제의 사용을 개시한다. Lowy 등의 미국특허 No. 8,980,268은 항-Ang-2 항체의 사용을 개시한다. Kaneda 등의 미국특허 No. 8,980,257은 항-TGF $\alpha$  항체의 사용을 개시한다. Hansen 등의 미국특허 No. 8,975,398은 다음과 같은 NAMPT 저해제의 사용을 개시한다: N-[4-[1-(2-메틸프로파노일)피페리딘-4-일]페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-[[1-(2-클로로벤조일)피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-([1-(2S)-2-메틸부타노일]피페리딘-4-일)옥시]페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-(1,3-티아졸-2-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-([1-[디플루오로(페닐)아세틸]피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-([1-[4,4-디플루오로시클로헥실]카르보닐]피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-[[1-(2-메틸-2-페닐프로파노일)피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-(1,3-티아졸-4-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-([1-(5-메틸티오펜-2-일)카르보닐]피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-((4-((트리플루오로메틸)페닐)아세틸]피페리딘-4-일)옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-(테트라하이드로퓨란-2-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-[4-([1-[3-(트리플루오로메틸)벤조일]피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-(티오펜-3-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-[4-([1-[3-(트리플루오로메톡시)벤조일]피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-[[1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-[[1-(테트라하이드로퓨란-3-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]페닐)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-([1-(3-플루오로페닐)아세틸]피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-[[1-(2-플루오로벤조일)피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-[[1-(2,4-디플루오로벤조일)피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-[[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일]옥시]페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드. Blein 등의 미국특허 No. 8,975,376은 항- $\alpha_2$ -인테그린 항체의 사용을 개시한다. Karp 등의 미국특허 No. 8,975,287은 1,2,4-옥사디아졸벤조산 화합물의 사용을 개시한다. Caldarelli 등의 미국특허 No. 8,975,267은 다음과 같은 세고리식 피롤 유도체의 사용을 개시한다: N-(2,6-디에틸페닐)-9-(메톡시메틸)-2-{{2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}아미노}-8-메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, 2-[(4-브로모-2-메톡시페닐)아미노]-N-(2,6-디에틸페닐)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-{{2-메톡시-4-[4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]페닐}아미노}-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-{{4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-2-m-에톡시페닐}아미노}-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-{{2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}아미노}-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-{{4-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메톡시페닐}아미노}-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, 2-[[2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미노]-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, 및 2-[(4-브로모-2-메톡시페닐)아미노]-N-(2,6-디에틸페닐)-9-메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드. Bauer 등의 미국특허 No. 8,974,781은 항-P-캐드헤린 항체의 사용을 개시한다. Abraham 등의 미국특허 No. 8,969,587은 BRAF 키나제 저해제, 예컨대 1-(3-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 사용을 개시한다. Maier 등의 미국특허 No. 8,969,401은 HDAC 저해제로서 설포닐피롤의 사용을 개시한다. Du 등의 미국특허 No. 8,969,396은 Hsp90 저해제를 비롯한 BRAF 저해제, 예컨대 3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸의 사용을 개시한다. Ribeiro Salvador 등의 미국특허 No. 8,969,395는 트리테르페노이드 유도체의 사용을 개시한다. Wilson 등의 미국특허

No. 8,969,381은 케모카인 CXCR4 조절제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다:  $N^1-(((S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일)메틸)-N^1-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민$ ;  
 $N^1-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일)메틸)-N^1-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민$ ;  
 $N^1-(((S)-4-벤질피페라진-2-일)메틸)-N^1-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민$ ; 및  $N^1-(((R)-4-벤질피페라진-2-일)메틸)-N^1-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민$ . Furitsu 등의 미국특허 No. 8,969,379는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 사용을 개시한다. Lai 등의 미국특허 No. 8,969,375는 다음과 같은 CDK9 키나제 저해제를 개시한다: 4-[1-(3-플루오로벤질)-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일]-2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1-(3-플루오로벤질)-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸;  
1-벤질-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-인돌-3-카르보니트릴; 1-(3-플루오로벤질)-6-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}-1H-벤즈이미다졸; 6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸; 6-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸; 5-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘;  
1-(3-플루오로벤질)-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-인돌-3-카르보니트릴; 4-[5-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-1H-인돌-6-일]-2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 6-{2-[1-(2,3-디하이드록시프로필)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}-1-(3-플루오로벤질)-1H-인돌-3-카르보니트릴; 1-(3-플루오로벤질)-6-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}-1H-인돌-3-카르보니트릴; 및 1-[(5-플루오로피리딘-3-일)메틸]-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸.  
Marchionni 등의 미국특허 No. 8,969,366은 치환된 피리미디닐피롤로피리딘은 유도체의 사용을 개시한다. Charrier 등의 미국특허 No. 8,969,360은 ATR 키나제 저해제의 사용을 개시한다. Hoelzemann 등의 미국특허 No. 8,969,335은 벤조니트릴 유도체를 비롯한 IKKe 및 TBK1 저해제의 사용을 개시한다. Yu의 미국특허 No. 8,969,313은 DACT 단백질 활성화제의 사용을 개시한다. Chen 등의 미국특허 No. 8,962,855는 니트로젠 머스타드 유도체의 사용을 개시한다. Wang 등의 미국특허 No. 8,962,679는 알콕시크로미논-4-온을 비롯한 다이드진(다이드제인) 유도체의 사용을 개시한다. Mahadevan 등의 미국특허 No. 8,962,663은 플렉스트린 상동 영역(pleckstrin homology domain) 저해제의 사용을 개시한다. Mortimore 등 미국특허 No. 8,962,642는 5-시아노-4-(피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 사용을 개시한다. McAllister 등의 미국특허 No. 8,962,637은 c-SRC/JAK 저해제로서 치환된 방향족 두고리식 화합물의 사용을 개시한다. Brain 등의 미국특허 No. 8,962,630은 CDK 단백질 키나제 저해제로서 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복시산 디메틸아미드를 비롯한 피롤로피리미딘 화합물의 사용을 개시한다. Kuntz 등의 미국특허 No. 8,962,620은 치환된 6,5-융합된 두고리식 아릴 화합물의 사용을 개시한다. Ashwell 등의 미국특허 No. 8,962,619는 치환된 이미다조피리디닐-아미노피리딘 화합물의 사용을 개시한다. Christopher 등의 미국특허 No. 8,962,611은 HDM2 저해제로서 치환된 이미다조피리딘의 사용을 개시한다. Brubaker 등의 미국특허 No. 8,962,608은 야누스(janus) 키나제 저해제로서 시클로알킬니트릴 피라졸 카르복사미드의 사용을 개시한다. Schoeberl 등의 미국특허 No. 8,961,966은 항-ERBB3 항체의 사용을 개시한다. Heaton 등의 미국특허 No. 8,957,109는 크로만 유도체의 사용을 개시한다. Dannhardt 등의 미국특허 No. 8,957,103은 퀴퀴게이트된 3-(인돌릴)- 및 3-(아자인돌릴)-4-아릴말레이미드 화합물의 사용을 개시한다. Kim 등의 미국특허 No. 8,957,102는 다음과 같은 c-Met 저해제의 사용을 개시한다: 1,5-디메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 [3-플루오로-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드; 2-(4-플루오로-페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 [3-플루오로-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드; 2-(4-플루오로-페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 [3-플루오로-4-(3-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드; N-(3-플루오로-4-(2-(티오펜-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드; 및 N-(3-플루오로-4-(2-(티오펜-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드. Brenchley 등의 미국특허 No. 8,957,078은 ATR 키나제 저해제로서 피라졸로피리미딘의 사용을 개시한다. Caferro 등 미국특허 No. 8,957,068은 돌연변이 IDH 저해제로서 3-피리미딘-4-일-옥사졸리딘-2-온의 사용을 개시한다. Danishefsky 등의 미국특허 No. 8,957,056은 미그라스타틴 유사체의 사용을 개시한다. Wu 등의 미국특허 No. 8,956,613은 겐시타빈 전구약물의 사용을 개시한다. Blackburn의 미

국특허 No. 8,952,163은 HDAC6 저해제로서 치환된 히드록삼산의 사용을 개시한다. Beaton 등의 미국특허 No. 8,952,161은 생식선자극호르몬-방출 호르몬 수용체 길항제의 사용을 개시한다. Ding 등의 미국특허 No. 8,952,157은 다음과 같은 항-세포자살 Bcl-2 단백질 저해제의 사용을 개시한다: 4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디플루오로페녹시)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 2-(4-아미노-3-클로로페녹시)-4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-2-(2,5-디클로로페녹시)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; N-(4-((4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)-2-(3-클로로페녹시)-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드;

4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-2-(3-플루오로페녹시)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 2-(2-클로로페녹시)-4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-2-(2-플루오로페녹시)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-2-(2-플루오로페녹시)-N-([4-([2-모르폴린-4-일)에틸]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드; 및 2-(3-클로로페녹시)-4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-N-([4-([3-모르폴린-4-일프로필]아미노)-3-니트로페닐]설포닐)벤즈아미드. Kufe 등의 미국특허 No. 8,952,054는 MUC1 올리고머화의 소분자 저해제, 예컨대 플라본 유도체의 사용을 개시한다. Blaquiere 등의 미국특허 No. 8,952,043은 벤즈옥세핀 PI3K 저해제의 사용을 개시한다. Hamilton 등의 미국특허 No. 8,951,987은 테트라하이드로유리딘 유도체의 사용을 개시한다. Combs 등의 미국특허 No. 8,951,536은 인돌아민 2,3-디옥시게나제 조절제로서 N-히드록시아미디노 헤테로고리의 사용을 개시한다. Wang의 미국특허 No. 8,946,445는 다음과 같은 헤테로고리 세포자살 저해제의 사용을 개시한다: (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-4H-티에노[3,2-b]피롤 (Z)-2-클로로-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-4H-티에노[3,2-b]피롤; (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-2-메틸-4H-티에노[3,2-b]피롤; (Z)-2-브로모-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-4H-티에노[3,2-b]피롤;

(Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-6H-티에노[2,3-b]피롤; 및 (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-2-메틸-6H-티에노[2,3-b]피롤. Hughes 등의 미국특허 No. 8,946,413은 케모카인 수용체 길항제로서 3-아미노시클로헥탄카르복사미드의 사용을 개시한다. Becker 등의 미국특허 No. 8,946,409는 다고리식 β-락탐 유도체의 사용을 개시한다. Hong 등의 미국특허 No. 8,946,289는 HIF 경로를 차단하는 마나사틴 화합물의 사용을 개시한다. Seefeld 등의 미국특허 No. 8,946,278은 AKT 저해제로서 다음과 같은 헤테로고리 카르복사미드의 사용을 개시한다: N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; 및 N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드. Curd 등의 미국특허 No. 8,946,205는 N,N'-비스(2-브로모에틸)포스포라미드산 (1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸-5-일)메틸 에스테르를 비롯한 저산소증 활성화 전구약물의 사용을 개시한다. Gangjee의 미국특허 No. 8,946,239는 치환된 피롤로-, 피라노-, 및 시클로헥틸피리미딘 두고리식 화합물. Butterworth 등의 미국특허 No. 8,946,235는 2-(2,4,5-치환된-아닐리노)피리미딘 화합물의 사용을 개시한다. Craighead 등의 미국특허

No. 8,946,224는 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진의 사용을 개시한다. Deng 등의 미국특허 No. 8,946,216은 ERK 저해제로서 다음과 같은 인다졸 유도체의 사용을 개시한다: N-[3-[6-(1-메틸에톡시)-3-피리디닐]-1H-인다졸-5-일]-4-(페닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-[6-(1-메틸에톡시)-3-피리디닐]-1H-인다졸-5-일]-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(4-티아졸릴메틸)-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(3-티에닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; 4-[(2-플루오로페닐)메틸]-N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(2-피리디닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(2-피리디닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; 및 4-[(2-브로모페닐)메틸]-N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-2-모르폴린카르복사미드. Lee 등의 미국특허 No. 8,940,936은 아릴옥시 페녹시 아크릴 화합물의 사용을 개시한다. Page 등의 미국특허 No. 8,940,760은 NADPH 옥시다제 저해제로서 피라졸로피리딘 유도체의 사용을 개시한다. Flynn 등의 미국특허 No. 8,940,756은 c-Kit 저해제로서 디하이드로나프티리딘의 사용을 개시한다. Wang 등의 미국특허 No. 8,940,737은 다음과 같은 세포자살-유도체의 사용을 개시한다: 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(4-히드록시벤질)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-- [1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]벤질}-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복시산; 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-6-{8-[(5,6-디플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일}피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 및 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-6-{8-[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일}피리딘-2-카르복시산. Howard 등의 미국특허 No. 8,940,733은 비대칭 피롤로벤조디아제핀 다이머의 사용을 개시한다. Duncan 등의 미국특허 No. 8,940,726은 PRMT5 저해제의 사용을 개시한다. Pellicchia 등의 미국특허 No. 8,937,193은 아포고시폴론 유도체의 사용을 개시한다. Burlison 등의 미국특허 No. 8,937,094는 다음과 같은 p90 조절제의 사용을 개시한다: 5-(4-에톡시-2-히드록시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-iso프로폭시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2,4-디메톡시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-이소프로필페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-메틸페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(4-히드록시-3-이소프로필페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(3-tert-부틸-4-히드록시페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 및 5-(4-히드록시-3-프로필페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드. Seipelt 등의 미국특허 No. 8,937,068은 피리도피라진 화합물의 사용을 개시한다. Fayard 등의 미국특허 No. 8,933,212는 전이를 감소시키기 위한 프로테아제 넥신 1 저해제의 사용을 개시한다. Wu 등의 미국특허 No. 8,933,116은 g-세크레타제 저해제의 사용을 개시한다. Ohki 등의 미국특허 No. 8,933,103은 N-{4-[2-아미노-5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]페닐}-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 염산염을 비롯한 피리돈 유도체인 Ax1 저해제의 사용을 개시한다. Andrews 등의 미국특허 No. 8,933,084는 Trk 저해제로서 (6R)-9-플루오로-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타시클로[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-디온을 비롯한 거대고리식 화합물의 사용을 개시한다. Singh 등의 미국특허 No. 8,933,080은 Ax1 저해제로서 다리결합(bridged) 두고리식 헤테로아릴 치환된 트리아졸의 사용을 개시한다. McGuigan 등의 미국특허 No. 8,933,053은 5-플루오로-2'-데옥시유리딘의 포스포라미데이트 유도체의 사용을 개시한다. Sasaki 등의 미국특허 No. 8,927,718은 Smo 저해제로서 다음과 같은 융합된 헤테로고리 유도체의 사용을 개시한다: 3,6-디에틸-N-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-4-일]-1-메틸-4-옥소-5-(2-옥소-2-페닐에틸)-4,5-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드; 3-에틸-6-에틸-N-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-4-일]-1-메틸-4-옥소-5-(2-옥소-2-페닐에틸)-4,5-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드; 및 6-에틸-3-(에틸아미노)-N-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-4-일]-1-메틸-4-옥소-5-(2-옥소-2-페닐에틸)-4,5-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

-2-카르복사미드. Huang 등의 미국특허 No. 8,927,717은 다음과 같은 티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온 유도체의 사용을 개시한다: 3-((4-클로로페닐)티오)-2-히드록시퀴놀린-4-카르복시산, 6,9-디클로로-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-히드록시-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-메톡시-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-디메틸아미노-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(4-에틸피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 및 6-(4-벤질피페라진-1-일)-10-클로로-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온. Abraham 등의 미국특허 No. 8,927,711은 다음과 같은 퀴나졸린 JAK 저해제의 사용을 개시한다: (3-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)(3-플루오로페닐)메타논; (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)(4-플루오로페닐)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)(2-메톡시페닐)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올; 2-(플루오로(4-플루오로페닐)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 2-(디플루오로(4-플루오로페닐)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 2-(디플루오로(4-플루오로페닐)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-(디플루오로(4-플루오로페닐)메틸)퀴나졸린-4-아민; 3-(2-(4-플루오로벤조일)퀴나졸린-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르보니트릴; (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄올; 2-((4-플루오로페닐)(메톡시)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 2-(아미노(4-플루오로페닐)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 3-(2-((4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)퀴나졸린-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르보니트릴; (5-플루오로-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올; (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-2-일)메타논; 및 (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-2-일)메탄올. Richardson 등의 미국특허 No. 8,927,580은 디피리딜 티오세미카르바존, 예컨대 디-2-피리딜케톤 4-에틸-4-메틸-3-티오세미카르바존의 사용을 개시한다. Meng 등의 미국특허 No. 8,927,562은 융합된 세고리식 mTOR 저해제의 사용을 개시한다. Ahmed 등의 미국특허 No. 8,927,560은 4-아자-2,3-디데하이드로 포도필로톡신 화합물의 사용을 개시한다. Ying 등의 미국특허 No. 8,927,548은 Hsp90 저해제인 트리아졸 화합물의 사용을 개시한다. Kamal 등의 미국특허 No. 8,927,538 DNA와 반응하여, N10-C11 위치에서 친전자성 이민과의 산-불안정성 아민 결합을 통하여 이중 DNA의 작은 홈 내에 놓이는 N2-구아닌 부가체(adduct)를 형성하는 물질로서 카르바졸 연결 피롤로[2, 1-c][1,4]벤조디아제핀 하이브리드의 사용을 개시한다. Giannini 등의 미국특허 No. 8,927,533은 락탐-치환된 티오 유도체의 사용을 개시한다. Flynn 등의 미국특허 No. 8,921,565는 c-Met 키나제 저해제로서 다음과 같은 피리돈 아미드의 사용을 개시한다: N-(4-((2-아세트아미도피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(2,5-디플루오로-4-((2-프로피온아미도피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(4-(2-(시클로프로판카르복사아미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(2,5-디플루오로-4-((2-피발아미도피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(2,5-디플루오로-4-((2-이소부티라미도피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드. Kamal 등의 미국특허 No. 8,921,522는 올레핀, 칼콘, 피라졸린, 피라졸, 이속사졸린, 및 2-페닐벤조티아졸에 연결된 이속사졸 등의 벤조티아졸 유도체의 사용을 개시한다. Chao의 미국특허 No. 8,921,546은 이미다조티아졸, 예컨대 7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-2-(4-니트로-페닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸 및 4-(7-(2-모르폴리노에톡시)벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)아닐린의 사용을 개시한다. Reddell 등의 미국특허 No. 8,921,414는 스피로케탈의 사용을 개시한다. Ying 등의 미국특허 No. 8,921,407은 Hsp90 조절제로서 피라졸 화합물의 사용을 개시한다. Friberg 등의 미국특허 No. 8,921,367은 오로라 키나제 저해제로서 AMG 900 (N-(4-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)피리딘-2-일옥시)페닐)-4-(4-메틸티오펜-2-일)프탈라진-1-아민)의 사용을 개시한다. Graham 등의 미국특허 No. 8,920,799는 Ax1 티로신 키나제 수용체의 Ax1 리간드-결합 부분의 사용을 개시한다. Dupont 등의 미국특허 No. 8,778,340은 항체를 비롯한 항-혈관신생 물질의 사용을 개시한다. Lengyel 등의 미국특허 No. 8,748,470은 다음과 같은 지방산 결합 단백질 저해제의 사용을 개시한다: 카르바졸 부탄산, 아릴 설포아미드, 설포닐티오펜, 4-히드록시피리미딘, 2,3-디메틸인돌, 벤조일벤젠, 비페닐-알칸산, 2-옥사졸-알칸산, 테트라하이드로피리미돈, 피리돈, 피라지논, 아릴 카르복시산, 테트라졸, 트리아졸로피리미디논, 인돌, BMS480404 ((2S)-2-[2,3-비스[(2-클로로페닐)메톡시]페닐]-2-히드록시아세트산), 또는 BMS309403 (2-[[2'-(5-에틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)][1,1'-비페닐]-3-일]옥시]-아세트산. Clozel 등의 미국특허 No. 8,541,433은 마시텐탄의 사용을 개시한다. Jensen 등의 미국특허 No. 8,362,072는 BRCA1 생성 증강제의 사용을 개시한다.

Kloog 등의 미국특허 No. 8,268,889는 파르네실티오살리실산 및 그 유사체의 사용을 개시한다. Coelinh Bennink 등의 미국특허 No. 7,968,514는 면역성 펩타이드의 사용을 개시한다. Chandrasekher 등의 미국특허 No. 7,323,164는 인터루킨 24의 사용을 개시한다. Chandrasekher 등의 미국특허 No. 7,074,575는 인터루킨 19의 사용을 개시한다. Miller 등의 미국특허 No. 6,237,307은 2-페닐-1-[4-(2-아미노에톡시)-벤질]-인돌 유도체의 사용을 개시한다. Howell 등의 미국특허 No. 5,597,798은 탁솔과 표피생장인자의 병용을 개시한다. Frederick의 미국특허출원공개 No. 2014/0336150은 카레니테신 (7-[(2'-트리메틸실릴)에틸]-20(S) 캄프토테신)의 사용을 개시한다. Moore 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0315959는 벤질리딘벤조히드라지드의 사용을 개시한다. Rocconi 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0309184는 백금-함유 물질을 비롯한 다른 약물과 조합 사용된 Smo 저해제의 사용을 개시한다. Chan 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0302174는 겐시타빈, 시스플라틴 또는 카르보플라틴과, 5-[2-tert-부틸-5-(4-플루오로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아민의 병용요법을 개시한다. Moore 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0275174는 2-아미노-4H-나프토[1,2-b]피란-3-카르보니트릴의 사용을 개시한다. Kuhnert 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0134169는 D114 길항제의 사용을 개시한다. Chen의 미국특허출원공개 No. 2013/0231286은 프로락틴 수용체 길항제의 사용을 개시한다. Liu 등의 미국특허출원공개 No. 2013/0203861은 시클로헥세논 화합물의 사용을 개시한다. Whiteman 등의 미국특허출원공개 No. 2012/0269827은 CD56와의 컨주게이트의 사용을 개시한다. Darnowski의 미국특허출원공개 No. 2012/0237502는 17,20-분해효소 저해제의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 3b-아세톡시-17-(3-피리딜)안드로스타-5,16-디엔, 6-[(7S)-7-히드록시-6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일]-N-메틸-2-나프탈렌카르복사미드, 3b-히드록시-17-(1H-벤즈이미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔, 또는 6-[(7S)-7-히드록시-6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일]-N-메틸-2-나프탈렌카르복사미드. Weinreich의 미국특허출원공개 No. 2012/0183546은 안지오펜이에틴-2 저해제의 사용을 개시한다. Sherman 등의 미국특허출원공개 No. 2010/0009330은 4-요오도-3-니트로벤즈아미드를 비롯한 PARP 저해제의 사용을 개시한다. Umeda 등의 미국특허출원공개 No. 2009/0118271은 수용성 전구약물의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: (9S)-1-부틸-9-에틸-9-히드록시-1H,12H-피라노[3',4'':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-[2-(4-모르폴리노)에틸]-1H,12H-피라노[3'',4''':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-1-[3-(디메틸아미노)프로필]-9-에틸-9-히드록시-1H,12H-피라노[3'',4''':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-펜에틸-1H,12H-피라노[3'',4''':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-[2-(피리딘-2-일)에틸]-1H,12H-피라노[3'',4''':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-1-헵틸-9-히드록시-1H,12H-피라노[3'',4''':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; 및 (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-프로필-1H,12H-피라노[3'',4''':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온. Ye 등의 미국특허출원공개 No. 2009/0099102는 징코라이드 A 및 B를 비롯한 징코라이드의 사용을 개시한다. Zeldis의 미국특허출원공개 No. 2007/0299020은 4-(아미노)-2(2,6-디옥소(3-피페리딜)-이소인돌린-1,3-디온)의 사용을 개시한다. White 등의 미국특허출원공개 No. 2006/0058217은 항알라민의 사용을 개시한다. Koya 등의 미국특허출원공개 No. 2005/0272766은 1-글리옥실아미드 인돌리진의 사용을 개시한다.

[0131]

**[0100]** 본 발명의 또 다른 측면은, 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 유도체를, 단독으로 사용시 측정가능한 활성이 관찰되지 않지만 다른 치료제와 조합 사용시 그 효능이 단순 초과 부가적 또는 상승적으로 증가되는 것으로 관찰되는 화학감작제로 사용함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 유도체를 화학감작제로서 사용하는 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 토포이소머라제 저해제와의 병용; 사기적 뉴클레오사이드와의 병용; 사기적 뉴클레오타이드와의 병용; 티미딜레이트 합성효소 저해제와의 병용; 시그널 형질도입 저해제와의 병용; 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체와의 병용; 알킬화제, 예컨대 BCNU, BCNU 웨이퍼, 글리아델(Gliadel), CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 또는 테모졸로미드 (Temodar)와의 병용; 항류블린제와의 병용; 항대사산물와의 병용; 베르베린과의 병용; 아피게닌과의 병용; 아모나피드와의 병용; 콜히친 또는 그 유사체와의 병용; 제니스테인과의 병용; 에토포시드와의 병용; 시타라빈과의 병용; 캄프토테신과의 병용; 빈카 알칼로이드와의 병용; 토포이소머라제 저해제와의 병용; 5-플루오로우라실과의 병용; 쿠르쿠민과의 병용; NF-κB 저해제와의 병용; 로즈마린산과의 병용; 미토구아존과의 병용; 테트란드린과의 병용; 티로신 키나제 저해제와의 병용; EGFR 저해제와의 병용; 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제 (PARP) 저해제와의 병용.

- [0132] [0101] 본 발명의 또 다른 측면은, 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체를, 단독 사용시 최소한의 치료적 활성이 관찰되지만 다른 치료 약물과 조합 사용시 단순 부가적 효과를 넘어 그 효능에 있어 상승적 개선이 관찰되는 화학상승제(chemopotentiators)로서 이들을 이용함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체를 화학상승제로서 사용하는 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 토포이소머라제 저해제와의 병용; 사기적 뉴클레오사이드와의 병용; 사기적 뉴클레오타이드와의 병용; 티미딜레이트 합성효소 저해제와의 병용; 시그널 형질도입 저해제와의 병용; 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체와의 병용; 알킬화제, 예컨대 BCNU, BCNU 웨이퍼, 글리아델(Gliadel), CCNU, 벤다무스틴(Treanda), 또는 테모졸로미드(Temodar)와의 병용; 항류불린제와의 병용; 항대사산물와의 병용; 베르베린과의 병용; 아피게닌과의 병용; 아모나피드와의 병용; 콜히친 또는 그 유사체와의 병용; 제니스테인과의 병용; 에토포시드와의 병용; 시타라빈과의 병용; 캄프토테신과의 병용; 빈카 알칼로이드와의 병용; 토포이소머라제 저해제와의 병용; 5-플루오로우라실과의 병용; 쿠르쿠민과의 병용; NF- $\kappa$ B 저해제와의 병용; 로즈마린산과의 병용; 미토구아존과의 병용; 테트라드린과의 병용; 티로신 키나제 저해제와의 병용; EGFR 저해제와의 병용; 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제(PARP) 저해제와의 병용.
- [0133] [0102] 본 발명의 또 다른 측면은, 어떤 화합물로 치료되는 환자에게 최대한 유리하도록 하는 약물, 치료방법 및 진단방법에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 통증 관리, 영양 보충, 항구토, 항구역질 치료법, 항빈혈 치료, 소염 치료. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 통증 관리와 연계된 치료법의 이용; 영양 보충; 항구토제; 항구역질 치료; 항빈혈 치료; 소염; 해열제;면역자극제의 사용.
- [0134] [0103] 본 발명의 또 다른 측면은, 효능 개선 또는 부작용 감소하기 위한 보완(complementary) 치료법 또는 방법을 이용함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 최면술; 침술; 명상; NF- $\kappa$ B 저해제(예컨대 파르테놀라이드, 쿠르쿠민, 로즈마린산)을 비롯하여 합성적으로 또는 추출에 의해 생성되는 허브 약물; 천연 소염제 (레인, 파르테놀라이드 포함); 면역자극제 (예컨대 에치나세아(Echinacea)에서 발견되는 것); 항미생물제 (예컨대 베르베린); 플라보노이드, 이소플라본 및 플라본 (예컨대 아피게닌, 제니스테인, 제니스틴, 6"-0-말로닐제니스틴, 6"-0-아세틸제니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6"-0-말로닐다이드진, 6"-0-아세틸제니스틴, 글리시테인, 글리시틴, 6"-0-말로닐글리시틴, 및 6-0-아세틸글리시틴); 응용 운동학의 이용.
- [0135] [0104] 본 발명의 또 다른 측면은, 원료의약품에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 염 형성, 균질 결정 구조, 순수한 이성질체의 이용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 염 형성, 균질 결정 구조, 순수한 이성질체; 순도 증가; 잔류용매 저감; 또는 중금속 저감.
- [0136] [0105] 본 발명의 또 다른 측면은, 투여를 위한 화합물의 가용화 및 전달/제공에 사용되는 희석제에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 수용성이 저조한 화합물을 위한 사이클로텍스트린, 크레모포어-EL의 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 에멀전; 디메틸술폭사이드(DMSO); N-메틸포름아미드(NMF); 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸아세트아미드(DMA); 에탄올; 벤질 알코올; 텍스트로스-함유 주사용수; 크레모포어; 시클로텍스트린; 또는 PEG의 사용.
- [0137] [0106] 본 발명의 또 다른 측면은, 투여를 위해 또는 추가 희석을 위해 화합물을 용해시키는데 사용되거나 그에 필요한 용매에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 에탄올, 디메틸아세트아미드(DMA). NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 에멀전; DMSO; NMF; DMF; DMA; 에탄올; 벤질 알코올; 텍스트로스-함유 주사용수; 크레모포어; 시클로텍스트린; 또는 PEG의 사용.
- [0138] [0107] 본 발명의 또 다른 측면은, 적절한 투여를 위해 화학적 화합물을 안정화 및 제공하는데 요구되는 물질/

부형제, 완충제 또는 보존제에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 만니톨, 알부민, EDTA, 소듐 바이술파이트, 벤질 알코올의 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 만니톨; 알부민; EDTA; 소듐 바이술파이트; 벤질 알코올; 탄산 버퍼; 인산 버퍼의 사용.

[0139] [0108] 본 발명의 또 다른 측면은, 투여 경로, 효과 기간, 필요한 혈장 수준, 잠재적으로 부작용을 야기하는 정상 조직 노출 및 대사 효소 노출에 의존하는, 화합물의 잠재적인 투여 제형에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 정제, 캡슐, 국소용 겔, 크림, 팻치, 좌약. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 정제; 캡슐; 국소용 겔; 국소용 크림; 팻치; 좌약 사용; 동결건조된 투여용 알약 사용.

[0140] [0109] 본 발명의 또 다른 측면은, 투여 제형, 용기/밀봉 시스템, 혼합의 정밀도 및 용량의 조제 및 제공에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병, 특수 코팅된 스토퍼의 이용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병의 사용; 또는 유통 기간 안정성 개선을 위한 특수 코팅된 스토퍼의 사용.

[0141] [0110] 본 발명의 또 다른 측면은, 편의성, 효능 기간, 독성 감소와 같이 의약품의 잠재적 속성의 개선을 위해 전달계를 사용함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 나노결정, 생물침식성 폴리머, 리포솜, 서방형 주사가능 겔, 마이크로스피어. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 경구 투여 제형 사용; 나노결정; 생물침식성 폴리머; 리포솜; 서방형 주사가능 겔 사용; 마이크로스피어의 사용.

[0142] [0111] 본 발명의 또 다른 측면은, 효능, 독성, 약동학, 대사, 또는 투여 경로를 변경시키기 위해 공유결합, 이온결합 또는 수소 결합된 모이어티에 의해 모분자에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 폴리머 시스템 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 아미노산, 펩타이드, 다가 링커의 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 폴리머 시스템 예컨대 폴리에틸렌 글리콜; 폴리락타이드; 폴리글리콜라이드; 아미노산; 펩타이드; 다가 링커의 사용.

[0143] [0112] 본 발명의 또 다른 측면은, 체내 도입 후 분자의 일부가 절단되어 바람직한 활성 분자가 되도록 하는 점에서 활성 분자의 변이체에 의해 개선된 의약 성능이 얻어지도록 분자에 변경을 가함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 효소 민감성 에스테르, 다이머, 쉬프 염기. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 효소 민감성 에스테르 사용; 다이머 사용; 쉬프 염기 사용; 피리독살 복합체 사용; 카페인 복합체 사용.

[0144] [0113] 본 발명의 또 다른 측면은, 적절한 방식으로 투여될 경우, 독특하고 유익한 효과가 실현될 수 있는 부가적인 화합물, 생물학적 물질의 사용에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 다체내성 저해제, 특이적인 약물 내성 저해제, 선택적 효소의 특이적 저해제, 시그널 형질도입 저해제, 복구 저해. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 다체내성 저해제; 특이적인 약물 내성 저해제, 선택적 효소의 특이적 저해제, 시그널 형질도입 저해제, 복구 저해; 또는 부작용이 중복되지 않은 토포이소머라제 저해제의 사용.

[0145] [0114] 본 발명의 또 다른 측면은, 감각화제/상승제로서 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체를 생물학적 반응 변형제와 함께 조합 사용함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 생물학적 반응 변형제, 시토키인, 림포카인, 치료용 항체, 안티센스 요법, 유전자 요법과 조합하여 감각화제/상승제로 사용. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명

의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 감작화제/상승제로서 다음과의 조합 사용: 생물학적 반응 변형제; 시토카인; 림포카인; 치료 항체, 예컨대 아바스틴, 허셉틴, 리투산 및 에르비투스; 안티센스 요법; 유전자 요법; 리보자임; RNA 간섭; 또는 백신.

[0146] [0115] 본 발명의 또 다른 측면은, 바이오치료제의 효율적인 사용에 대한 내성 발달 또는 완전한 내성을 극복하기 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 선택적 사용을 이용함으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 생물학적 반응 조절인자, 시토카인, 림포카인, 치료용 항체, 안티센스 요법, 유전자 요법의 효과에 대해 내성을 갖는 종양. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 생물학적 반응 조절인자; 시토카인; 림포카인; 치료용 항체; 안티센스 요법; 아바스틴, 리투산, 허셉틴, 에르비투스와 같은 치료제; 유전자 요법; 리보자임; RNA 간섭; 및 백신의 효과에 대해 내성을 갖는 종양에 대하여 사용.

[0147] [0116] 본 발명의 또 다른 측면은, 이온화 방사선, 광선요법, 온열요법, 또는 고주파(radio-frequency) 생성 요법과의 조합 사용에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. 일반적인 예에는 다음이 포함된다: 빈산소성(hypoxic) 세포 감작화제, 방사선 감작화제/보호제, 감광제, 방사선 복구 저해제. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 이온화 방사선과의 병용; 빈산소성 세포 감작화제와의 병용; 방사선 감작화제/보호제와의 병용; 감광제와의 병용; 방사선 복구 저해제; 티올 고갈제(thiol depletion)와의 병용; 혈관-표적화제와의 병용; 방사선 핵종과의 병용; 라디오뉴클라이드와의 병용; 방사선표지된 항체와의 병용, 근접치료와의 병용. 이는 방사선 치료가 NSCLC 또는 난소암, 특히 진행된 질환의 치료에 자주 사용되고, 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 투여와 방사선 치료가 조합됨으로써 이러한 방사선 치료의 효능 개선 또는 상승효과를 발휘할 수 있는 능력이 유의하기 때문에 유용하다.

[0148] [0117] 본 발명의 또 다른 측면은, 대상 분자의 유용성을 더 잘 이해하고 이를 보다 잘 이용하기 위한 정밀성을 위해 다양한 작용 메커니즘, 화합물의 생물학적 표적을 탐지함으로써 그 유용성의 최적화에 의해 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 저해제; 혈관구조 또는 혈관확장에 영향을 미치는 물질; 종양유전자 표적화제; 시그널 형질도입 저해제; EGFR 저해; 단백질 키나제 C 저해; 포스포리파제 C 하향조절; jun 하향조절; 히스톤 유전자; VEGF: 오르니틴 데카르복실라제: 유비퀴틴 C; jun D: v-jun: GPCR; 단백질 키나제 A; 텔로머라제, 전립선 특이 유전자; 단백질 키나제 A 외의 단백질 키나제; 히스톤 데아세틸라제; 및 티로신 키나제 저해제와의 병용.

[0149] [0118] 본 발명의 또 다른 측면은, 화합물을 정확히 동정하여 그 화합물의 효과가 최대한도로 이용될 수 있는 선택된 세포 집단에 노출시킴으로써 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 방사선 민감 세포에 대한 사용; 방사선 내성 세포에 대한 사용; 또는 에너지 고갈된 세포에 대한 사용.

[0150] [0119] 본 발명의 또 다른 측면은, 골수억제를 상쇄시키는 물질의 사용에 이루어지는, NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 골수억제를 상쇄시키기 위해 디티오키카르바메이트를 사용하는 것을 수 있다.

[0151] [0120] 본 발명의 또 다른 측면은, 치환된 핵시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질의 사용에 이루어지는, NSCLC 또는 난소암의 뇌 전이 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선에 관한 것이다. NSCLC 또는 난소암의 뇌 전이 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음이 포함된다: 키메라 펩타이드; 바이오터닐화된 치환된 핵시톨 유도체에 결합된 아비딘 또는 아비딘 융합 단백질을 포함하는 조성물; 폐길화되어 치환된 핵시톨 유도체 내로 통합된 중성 리포솜으로서, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 가닥은 적어도 하나의 이동가능한 펩타이드 또는 표적화제에 컨쥬게이트된 것임; 아비딘-비오틴 결합을 통해 치환된 핵시톨 유도체에 링크된 인간 인슐린 수용체에 대하여 결합하는 인간화된 쥐 항체; 및 아비딘-비오틴 결합을 통해 핵시톨에 연결된 융합 단백질.

- [0152] [0121] 따라서, 본 발명의 일 측면은 NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 유도체 투여의 효능을 개선하고 및/또는 부작용을 감소시키는 방법이며, 이는 다음 단계를 포함한다:
- [0153] (1) NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 유도체 투여의 효능 및/또는 부작용 발생과 연관이 있는 적어도 1종의 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및
- [0154] (2) NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 헥시톨 유도체 투여의 효능을 개선하고 및/또는 부작용을 감소시키기 위하여 인자 또는 변수를 변형시키는 단계.
- [0155] [0122] 일 대안에서, 상기 방법은 NSCLC 치료를 위한 치환된 헥시톨 유도체 투여의 효능을 개선하고 및/또는 부작용을 감소시킨다. 다른 일 대안에서, 상기 방법은 난소암 치료를 위한 치환된 헥시톨 유도체 투여의 효능을 개선하고 및/또는 부작용을 감소시킨다.
- [0156] [0123] 일반적으로, 상기 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0157] (1) 투여량 변경;
- [0158] (2) 투여 경로;
- [0159] (3) 투여 스케줄;
- [0160] (4) 적응증;
- [0161] (5) 질병 단계의 선택;
- [0162] (6) 기타 적응증;
- [0163] (7) 환자 선택;
- [0164] (8) 환자/질병 표현형;
- [0165] (9) 환자/질병 유전형;
- [0166] (10) 치료전/치료후 준비
- [0167] (11) 독성 관리;
- [0168] (12) 약동학/약력학 모니터링;
- [0169] (13) 약물 조합;
- [0170] (14) 화학감작화;
- [0171] (15) 화학상승작용;
- [0172] (16) 치료후 환자 관리;
- [0173] (17) 대체 의학/보조 치료;
- [0174] (18) 원료의약품 개선;
- [0175] (19) 회석계;
- [0176] (20) 용매계;
- [0177] (21) 부형제;
- [0178] (22) 제형;
- [0179] (23) 투여 키트 및 패키징;
- [0180] (24) 약물 전달계;
- [0181] (25) 약물 컨쥬게이트 형태;
- [0182] (26) 화합물 유사체;
- [0183] (27) 전구약물;

- [0184] (28) 다중약물계;
- [0185] (29) 생물요법 증진;
- [0186] (30) 생물요법 내성 조절;
- [0187] (31) 방사선요법 개선;
- [0188] (32) 신규 작용 메커니즘; 및
- [0189] (33) 선택적 표적 세포 집단 치료법;
- [0190] (34) 이온화 방사선 사용;
- [0191] (35) 골수억제를 상쇄시키는 물질과의 병용; 및
- [0192] (36) NSCLC 또는 난소암의 뇌 전이를 치료하기 위한, 치환된 헥시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질과의 병용.
- [0193] **[0124]** 전술한 바와 같이, 일반적으로 본 발명에 따른 방법 및 조성물에 사용가능한 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브로모둘시톨, 및 그 유도체 및 유사체를 비롯한, 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 둘시톨, 및 치환된 둘시톨을 포함한다. 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다.
- [0194] **[0125]** 상기 개선이 투여량 변경에 의하여 이루어질 경우, 투여량 변경은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 한가지 투여량 변경일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0195] (a) 수시간 내지 수일에 걸친 연속적 i.v. 주입;
  - [0196] (b) 1주 2회 투여;
  - [0197] (c)  $5 \text{ mg/m}^2$ /일 초과 투여량;
  - [0198] (d) 환자 관용성에 기초하여  $1 \text{ mg/m}^2$ /일로부터 출발하여 점진적으로 투여량 증가;
  - [0199] (e) 대사 조절을 위한 카페인 사용;
  - [0200] (f) 대사 조절을 위한 이소니아지드 사용;
  - [0201] (g) 선택된 투여량 및 간헐적 부스트 투여량 투여;
  - [0202] (h) 볼루스에 의해  $5 \text{ mg/m}^2$ /일로부터 출발하여 상승하는 투여량으로 일회 및 다회 투여;
  - [0203] (i)  $30 \text{ mg/m}^2$  미만의 경구 투여량;
  - [0204] (j)  $130 \text{ mg/m}^2$  초과와 경구 투여량;
  - [0205] (k) 3일간 최대  $40 \text{ mg/m}^2$  경구 투여 및 이어서 18-21일의 최저치(nadir)/회복 기간;
  - [0206] (l) 장기간(예컨대, 21일간) 저용량 투여;
  - [0207] (m) 고용량 투여;
  - [0208] (n) 21일 초과와 최저치/회복 기간 투여;
  - [0209] (o) 일반적으로 매달 반복하여  $30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5$ 일 용량으로 단일 세포독성체로서 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 사용;
  - [0210] (p)  $3 \text{ mg/kg}$ 의 투여;
  - [0211] (q) t 일반적으로  $30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5$ 일 용량으로 조합 요법으로서 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락

티톨의 사용;

- [0212] (r) 성인 환자에게 2주마다 반복하여  $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{day} \times 5$ 일 투여.
- [0213] **[0126]** 상기 개선이 투여 경로에 의하여 이루어질 경우, 투여 경로는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 한가지 투여 경로일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0214] (a) 국소 투여;
  - [0215] (b) 경구 투여;
  - [0216] (c) 서방성 경구 전달;
  - [0217] (d) 경막내 투여;
  - [0218] (e) 동맥내 투여;
  - [0219] (f) 지속 주입;
  - [0220] (g) 간헐 주입;
  - [0221] (h) 정맥 투여, 예컨대 30분간 정맥 투여;
  - [0222] (i) 장시간 주입을 통한 투여; 및
  - [0223] (j) 정맥 푸시를 통한 투여.
- [0224] **[0127]** 상기 개선이 투여 스케줄에 의하여 이루어질 경우, 투여 스케줄은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 한가지 투여 스케줄일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0225] (a) 매일 투여;
  - [0226] (b) 매주 투여;
  - [0227] (c) 3주간 매주 투여;
  - [0228] (d) 주2회 투여;
  - [0229] (e) 1-2주의 휴식기간을 가지면서 3주간 주2회 투여;
  - [0230] (f) 간헐적 부스트 용량 투여; 및
  - [0231] (g) 다수의 주 중에서 한주간 매일 투여.
- [0232] **[0128]** 상기 개선이 질병 단계의 선택에 의하여 이루어질 경우, 질병 단계의 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 한가지 질병 단계의 선택일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0233] (a) NSCLC 또는 난소암에 대한 적절한 질병 단계에서의 사용;
  - [0234] (b) 전이 확산을 예방하거나 제한하기 위하여 혈관신생 억제제와의 병용;
  - [0235] (c) 새로 진단된 질환에 대하여 사용;
  - [0236] (d) 재발성 질환에 대하여 사용; 및
  - [0237] (e) 저항성 또는 난치성 질환에 대하여 사용.
- [0238] **[0129]** 상기 개선이 환자 선택에 의하여 이루어질 경우, 환자 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 한가지 환자 선택일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0239] (a) 히스톤 데아세틸라제 및 오르니틴 데카복실라제로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 효소가 고농도인 특징이 있는 질병 상태를 갖는 환자를 선택;
  - [0240] (b) 혈소판 감소증 또는 호중구 감소증으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태에 대해 낮거나 높은 감수성을 갖는 환자를 선택;
  - [0241] (c) GI 독성 불내성 환자를 선택;

- [0242] (d) c-jun, GPCR's 및 시그널 형질도입 단백질, VEGF, 전립선 특이 유전자, 및 단백질 키나제로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 과발현 또는 저발현 환자를 선택;
- [0243] (e) NSCLC에 대한 복제된 잉여 EGFR 유전자를 운반함에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0244] (f) MGMT 유전자 프로모터의 메틸화 또는 메틸화 결여에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0245] (g) MGMT (O<sup>6</sup>-메틸구아닌 메틸전달효소)의 비메틸화 프로모터 영역에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0246] (h) 메틸화 MGMT 프로모터 영역에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0247] (i) MGMT의 과발현에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0248] (j) MGMT의 저발현에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0249] (k) 비제한적으로 EGFR Variant III을 포함하는 EGFR 돌연변이에 의해 특징지어지는 환자를 선택;
- [0250] (l) 병용요법으로 백금계 약물을 투여하는 환자를 선택;
- [0251] (m) EGFR 돌연변이가 없으므로 티로신 키나제 억제제(TKI)에 반응할 가능성이 적은 환자를 선택;
- [0252] (n) TKI 치료에 내성이 생긴 환자를 선택;
- [0253] (o) *BIM* 공동결실 돌연변이를 가지므로 TKI 치료에 반응할 가능성이 적은 환자를 선택;
- [0254] (p) 백금계 약물 치료에 내성이 생기 환자를 선택; 및
- [0255] (q) 뇌 전이 환자를 선택.
- [0256] **[0130]** 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 세포자살과도 연관이 있다. G-단백질 커플링된 수용체 (GPCRs)는 중요한 시그널 형질도입 수용체이다. G 단백질 커플링된 수용체의 수퍼패밀리에 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. Arkininstall, "The G-Protein Linked Receptor Facts Book" (Academic Press, London, 1994), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. GPCR 수용체의 비제한적인 예로는, 아세틸콜린 수용체, β-아드레날린 수용체, β<sub>3</sub>-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, 엔도셀린 수용체, γ-아미노부티르산 (GABA) 수용체, 갈라닌 수용체, 글루카곤 수용체, 글루타메이트 수용체, 황체형성 호르몬 수용체, 코리�고나도트로핀 수용체, 난포자극 호르몬 수용체, 갑상선-자극 호르몬 수용체, 생식선자극호르몬-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.
- [0257] **[0131]** 문헌[J.G. Paez 등, "EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib," *Science* 304: 1497-1500 (2004), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시된 바와 같이, EGFR 돌연변이는 게피티닙과 같은 치료제의 감도와 관련이 있을 수 있다. 티로신 키나제 저해제에 대한 내성과 관련된 EGFR의 특정 돌연변이는 EGFR Variant III로 알려져 있으며, 이는 문헌[C.A. Learn 등, "Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition by Mutant Epidermal Growth Factor Variant III Contributes to the Neoplastic Phenotype of Glioblastoma Multiforme," *Clin. Cancer Res.* 10: 3216-3224 (2004), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다. EGFR Variant III는 코돈을 분할하고 융합 접합부에서 새로운 글리신을 생산하는 세포외 영역으로부터 801 bp의 일관성 있는 중앙-특이적 인-프레임 결실에 의해 특징지어진다. 이 돌연변이는 이 돌연변이를 운반하는 세포의 종양형성능(tumorigenicity)을 향상시키는 구성적 활성 티미딘 키나제에 의해 단백질을 암호화한다. 이렇

게 돌연변이된 단백질 시퀀스는 정상 조직에는 존재하지 않는다.

- [0258] [0132] 최근 연구는, TKI (티로신 키나제 저해제) 화학요법에 대한 내성은 TKI에 대한 세포자살 반응에 영향을 주는 유전적 다형성(polymorphism)에 적어도 부분적으로 기인한다는 것을 입증하였다.
- [0259] [0133] 특히, 이들 다형성은 BCL-2 패밀리의 일원인 BH3-단독 단백질을 암호화하는 *BCL2L11* 유전자 (*BIM*으로도 알려짐)에서의 다형성을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. BH3-단독 단백질은 BCL2 패밀리(BCL2, BCL2-유사 1(BCL-XL, BCL2L1로도 알려짐), 골수세포 백혈병 시퀀스 1(MCL1), 및 BCL2-관련 단백질 A1(BCL2A1)의 예비생존 구성원에 반대함으로써, 또는 예비-세포자살 BCL2 패밀리의 일원(BCL2-관련 X 단백질 (BAX) 및 BCL2-길항제/킬러 1(BAK1))에 결합하여 예비-세포자살 기능을 직접 활성화함으로써 세포사멸을 활성화한다; 이러한 예비-세포자살 기능은 세포 사멸을 초래한다 [R.J. Youle & A. Strasser, "The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities that Mediate Cell Death," Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 9: 47-59 (2008), 본 발명에 참조 통합됨].
- [0260] [0134] 몇 가지 키나제-유도 암, 예컨대 CML 및 EGFR NSCLC는 *BIM* 전사를 억제함으로써, 또한 미토겐-활성화 단백질 키나제 1(MAPK-1)-의존 인산화를 통해 프로테아좀 분해를 위하여 BIM 단백질을 표적화함으로써 생존 우위를 유지할 수 있다는 것이 이전에 알려졌다. 이러한 악성 종양 모두에서, BIM 상향조절은 TKI가 암 세포의 세포자살을 유도하기 위해 필요하고, BIM 발현의 억제는 TKI에 체외 저항을 부여하기에 충분하다 [J. Kuroda 등, "Bim and Bad Mediate Imatinib-Induced Killing of Bcr/Abl<sup>+</sup> Leukemic Cells, and Resistance Due to Their Loss is Overcome by a BH3 Mimetic," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 14907-14912 (2006); K.J. Aichberger 등, "Low-Level Expression of Proapoptotic Bcl-2-Interacting Mediator in Leukemic Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Role of BCR/ABL, Characterization of Underlying Signaling Pathways, and Reexpression by Novel Pharmacologic compound," Cancer Res. 65: 9436-9444 (2005); R. Kuribara 등, "Roles of Bim in Apoptosis of Normal and Bcl-Abr-Expressing Hematopoietic Progenitors," Mol. Cell. Biol. 24: 6172-6183 (2004); M.S. Cragg 등, "Gefitinib-Induced Killing of NSCLC Cell Lines Expressing Mutant EGFR Requires BIM and Can Be Enhanced by BH3 Mimetics," PLoS Med. 4: 1681-1689 (2007); Y. Gong 등, "Induction of BIM Is Essential for Apoptosis Triggered by EGFR Kinase Inhibitors in Mutant EGFR-Dependent Lung Adenocarcinomas," PLoS Med. 4: e294 (2007); D.B. Costa 등, "BIM Mediates EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Apoptosis in Lung Cancers with Oncogenic EGFR Mutations," PLoS Med. 4: 1669-1679 (2007), 이들 문헌 모두는 본 발명에 참조 통합됨].
- [0261] [0135] 최근의 연구결과는, 세포자살의 촉진에 관여하는 중요한 BH3 영역이 부족한 BIM의 대안적 스플라이싱된 이소폼의 생성을 초래하는 *BIM* 유전자의 결실 다형성의 발견이었다. 이러한 다형성은 결실된 대립유전자의 하나의 복제가 세포에 내재적인 TKI 내성을 만들기에 충분할 정도로, CML 및 EGFR NSCLC 세포의 TKI 감도에 지대한 영향을 준다. 따라서, 이러한 다형성은 우세한 방식으로 이러한 세포가 TKI 화학요법에 대하여 내성이 생기도록 작용한다. 또한, 이 발견은 다형성을 갖는 개체가 다형성이 없는 개체에 비해 TKI에 대한 현저하게 떨어지는 반응을 나타내는 결과를 포함한다. 특히, 다형성의 존재는 CML에서 이마티닙, TKI에 대한 낮은 정도의 반응 및 EGFR NSCLC에서 EGFR TKI 요법에 의한 더 짧은 무진행생존(PFS)과 상관관계가 있었다 [K.P. Ng 등, "A Common *BIM* Deletion Polymorphism Mediates Intrinsic Resistance and Inferior Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer," Nature Med. doi 10.138/nm.2713 (March 18, 2012), 본 발명에 참조 통합됨].
- [0262] [0136] 본 발명의 방법이 NSCLC를 치료하고자 할 경우, NSCLC의 예후나 진행 단계에 특이적인 다른 바이오마커들이 공지되어 있으며 이들이 사용될 수 있다. NSCLC에 대한 예측 바이오마커가 문헌[F.R. Hirsch 등, "Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer," J. Clin. Oncol. 24: 5034-5042 (2006), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. 이들 바이오마커의 예로는 다음이 포함된다: (i) EGFR 유전자 복제수; (ii) Exon 18 G719A; Exon 19 결실; Exon 19 A743S; 및 Exon 21 L858R/L861Q를 비롯한 EGFR 돌연변이의 존재; (iii) EGFR 단백질 발현; (iv) p-Akt 단백질 발현; (v) *KRAS* 돌연변이의 존재; 및 (vi) *BRAF* 돌연변이의 존재. ERCC1에 대한 mRNA 수준을 비롯한 다른 바이오마커가 문헌[M. Cobo 등, "Customizing Cisplatin Based on Quantitative Excision Repair Cross-Complementing 1 mRNA Expression: A Phase III Trial in Non-Small-Cell Lung Cancer," J. Clin. Oncol. 25: 2747-2754 (2006), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다.
- [0263] [0137] NSCLC에 대한 또 다른 바이오마커가 당해 기술분야에 공지되어 있다. Buckingham의 미국특허 No. 8,969,001은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 DNA 메틸화를 개시한다. Amler 등의 미국특허 No. 8,940,302는

NSCLC에 대한 바이오마커로서 낮은 HER3의 존재를 개시한다. Weiss 등의 미국특허 No. 8,911,940는 NSCLC에 대한 바이오마커로서 miRNA 발현을 개시한다. Rafnar 등의 미국특허 No. 8,828,657은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 대립유전자 rs1051730 대립유전자 T, rs16969968 대립유전자 A, ss107794645 대립유전자 C, 및 rs8034191 대립유전자 C를 비롯한 유전자 변이주를 개시한다. Von Hoff 등의 미국특허 No. 8,768,629는 NSCLC에 대한 바이오마커로서 TOP1, TYMS, MGMT, PTEN, ERBB2, 및 SPARC를 개시한다. Roessler 등의 미국특허 No. 8,741,587은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 초기 종양에서 전이된 아르기닌-풍부(ARMET) 단백질로 알려진 단백질을 개시한다. Lam 등의 미국특허 No. 8,728,823은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 CTAP-III 관련 바이오마커를 개시한다. Von Hoff 등의 미국특허 No. 8,700,335는 NSCLC에 대한 바이오마커로서 ERBB2, ESR1, PGR, KIT, EGFR, PTGS2 및 AR을 개시한다. Schoeberl의 미국특허 No. 8,632,592는 NSCLC에 대한 바이오마커로서 pErbB3을 개시한다; pErbB3은 다음과 같은 간접적인 측정에 의해 결정된다: 샘플 내의 총 단백질, 및 (i) ErbB1, ErbB2, 및 ErbB3 중에서 선택된 적어도 1종의 수용체 및 (ii) 헤레굴린 및 베타셀룰린 중에서 적어도 1종의 수준을 측정함. Showe 등의 미국특허 No. 8,476,420은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 유전자 발현 프로파일을 개시한다. Costa 등의 미국특허 No. 8,377,888은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 14-3-3 시그마를 암호화하는 핵산의 메틸화 상태를 개시한다. Tsao 등의 미국특허 No. 8,211,643은 NSCLC에 대한 바이오마커로서 다유전자 시그니처를 개시한다. Jove 등의 미국특허 No. 8,133,692는 NSCLC에 대한 바이오마커로서 인산화 Stat 및 서바이빈(survivin)의 발현을 개시한다. Brennscheidt 등의 미국특허 No. 7,655,414는 NSCLC에 대한 바이오마커로서 인산화 AKT 단백질 및/또는 인산화 MAPK 단백질의 과발현을 개시한다. 이들 바이오마커 및 당해 기술분야에 공지된 기타 바이오마커는 환자 선별을 위하여 사용될 수 있다.

[0264] [0138] 본 발명의 방법이 난소암을 치료하고자 할 경우, 난소암의 예후나 진행 단계에 특이적인 다른 바이오마커들이 공지되어 있으며 이들이 사용될 수 있다. 난소암에 대한 바이오마커는 문헌[B. Zhang 등, "An Overview of Biomarkers for the Ovarian Cancer Diagnosis," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2: 119-123 (2011), 본 발명에 참조 통합됨]에 기재되어 있다. 이들 바이오마커는 다음을 포함한다: *BRCA1* 또는 *BRCA2*의 돌연변이; *BRCA1*, *RASSF1A*, *APC*, *p14ARF*, *p16INK4a*, 또는 *DAP키나제*의 과메틸화; 난소암에 특이적인 유전자 발현 프로파일; *CLDN3*, *HE4*, *FOLR1*, *COL18A1*, *CCND1*, 또는 *FLJ12988*에 대한 유전자 발현 시리얼 분석(SAGE)으로부터 유래한 프로파일; 인터- $\alpha$ -트립신 저해제 중쇄 H4의 절단 단편; 트랜스페린; 아파민(afamin); 아폴리프로틴 A-IV; 및 miRNA 발현 프로파일. 난소암에 대하여 종종 사용되어온 다른 바이오마커는 단백질 CA125 이다. CA125는 일반적으로 혈청에서 분석되는 아미노산의 고도로 당화된 단백질이다. 난소암에 대하여 사용되어온 또 다른 바이오마커로는 단백질 DF3이 있으며; 이 단백질 역시 일반적으로 혈청에서 분석된다.

[0265] [0139] 난소암에 대한 또 다른 바이오마커가 당해 기술분야에 공지되어 있다. Inazawa 등의 미국특허 No. 8,741,641은 염색체 영역 2q14.2, 3p24.1, 3q26.2, 3q29,4q34.2, 6q23, 9p21 3, 11q13.3, 13q22.1, 13q33.1, 13q33.3, 15q12, 15q15.1, 17p12, 17p13.1, 17p13.3, 18q21.1, 18q21.2, 18q21.31, 18q21.32, 18q21.33, 18q23, 20q13.13, 20q13.2, 20q13.31, 20q13.33, Xp11.23, Xp13.1, Xp13.3, Xp26.2, Xp26.3, 또는 Xq28에 존재하는 유전자의 변형을 난소암에 대한 바이오마커로서 개시한다. Chan 등의 미국특허 No. 8,682,591은 변형된 ApoA1 및 시스테이닐화 트랜스티레틴(transthyretin), 술론화 트랜스티레틴, CysGly 변형 트랜스티레틴, 및 글루타티오닐화 트랜스티레틴로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 변형된 트랜스티레틴을 비롯한 난소암에 대한 바이오마커를 개시한다. Mansfield 등의 미국특허 No. 8,664,358은 CA-125, CRP, EGF-R, CA-19-9, Apo-AI, Apo-CIII, IL-6, IL-18, MIP-1a, 테나신(tenascin) C 및 미오글로빈, 및 이들의 단편을 비롯한 난소암에 대한 다수의 바이오마커를 개시한다. Kamalakaran 등의 미국특허 No. 8,652,777은 난소암에 대한 바이오마커로서 CpG 디뉴클레오티드의 메틸화 상태를 개시한다. Ye 등의 미국특허 No. 8,642,347은 난소암에 대한 바이오마커로서 소변에 존재하는 CA125의 분해로부터 유래한 펩타이드를 개시한다. Alex 등의 미국특허 No. 8,476,026은 다수의 항원에 대한 항체가 난소암에 대한 바이오마커임을 개시한다; 항원은 카세인 키나제 1을 포함한다. Fung 등의 미국특허 No. 8,465,929는 칼시클린, 칼그래눌린 C, 헵시딘, ApoC1, ApoAII, ApoCII, 칼그래눌린 A, 및 트랜스티레틴을 비롯한 다수의 난소암에 대한 바이오마커를 개시한다. Gray 등의 미국특허 No. 8,404,829는 난소암에 대한 바이오마커로서 *PVT1*의 높은 발현을 개시한다. Veiby 등의 미국특허 No. 8,323,906은 난소암에 대한 바이오마커로서 LIV-1의 사용을 개시한다. Al-Murrani의 미국특허 No. 8,192,935는 난소암에서의 시스플라틴 내성에 대한 바이오마커로서 *MetAP2*의 발현 수준을 개시한다. Guo의 미국특허 No. 8,030,060은 난소암에서 재발 및 전이의 예측을 위한 바이오마커로서 15-유전자 시그니처, 23-유전자 시그니처, 및 28-유전자 시그니처를 비롯한 유전자 시그니처를 개시한다. Frackelton, Jr. 등의 미국특허 No. 7,910,314는 난소암에 대한 바이오마커로서 p66-Shc 및 인산화 Shc를 개시한다. Al-Murrani의 미국특허 No. 7,700,280은 난소암에서 시스플라틴 내성에 대한 바이오마커로서 *SIOOAI0* 및 *SIOOAI1*의 발현 수준을 개시한다. van Ommen 등의 미국특허 No. 7,507,800

은 난소암에 대한 바이오마커로서 *BRCA1as*의 생식샘(germline) 결실을 개시한다. Van Krieking 등 미국특허 No. 7,507,536은 난소암에 대한 바이오마커로서 다수의 유전자, 예컨대 플라스몰리핀을 암호화하는 유전자, TNFRSF10B 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리(member 10b), RUNX3 런트-관련 전자 인자 3, ACTN1 액티닌(알파 1), 및 FANCG 판코니 빈혈(보완 그룹 G)의 후생적 침묵을 개시한다. Lancaster 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0080249는 난소암에 대한 바이오마커로서 0-글리칸 경로에 관여하는 다수의 유전자의 높은 발현 수준의 사용을 개시한다; 이들 유전자는 다음을 포함한다: *B3GALT1*, *B3GALT2*, *B3GALT4*, *B3GALT5*, *B3GNT6*, *B4GALT1*, *B4GALT2*, *B4GALT3*, *C1GALT1*, *GALNT1*, *GALNT10*, *GALNT11*, *GALNT12*, *GALNT13*, *GALNT14*, *GALNT2*, *GALNT3*, *GALNT4*, *GALNT5*, *GALNT6*, *GALNT7*, *GALNT8*, *GALNT9*, *GALNTL1*, *GALNTL2*, *GALNTL4*, *GALNTL5*, *GCNT1*, *GCNT2*, *GCNT3*, *ST3GAL1*, *ST3GAL2*, *ST6GALN*, 및 *WBSCR17*. Bertenshaw 등의 미국특허출원공개 No. 2015/0031561은 난소암에 대한 다수의 바이오마커, 예컨대 CA125, HE4, IL-2Ra, α-1-안티트립신, C-반응성 단백질, YKL-40, 세포의 피브로넥틴, 프로스타신, TIMP-1, IL-8, IL-6, VEGF-B, MMP-7, 칼프로텍틴, IGFBP-2, LOX-1, 뉴로필린-1, TNFR2, MPIF-1, 및 CA-72-4를 개시한다. Bertenshaw 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0364341은 난소암에 대한 다수의 바이오마커, 예컨대 CA 15-3 (MUC-1), Her2/Neu (erbB-2), 칼리크레인-5, 대식세포 저해 인자 (MIF), 오스테오폰틴, TAG-72, IGF-II, HE4, IL6-R, IL18-R, IL-18BP, VCAM-1, IP-10 (인터페론-감마 유도가능한 10 kD 단백질), SMRP, Tg11 (조직 트랜스글루타미나아제), 엑소타신-1, Cyfra 21-1(시토케라틴 19 단편), IGF2BP3, TIMP-1, 알파-1 항트립신, MMP7, IL-8, IL-6, 소르틸린, CD40, 알파 1-항키모트립신, VEGF, 및 합토글로빈을 개시한다. Lancaster 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0017703은 세포사멸 경로 단백질의 BCL2 길항제가 BAD, Bax, Bcl-XL, PP2C/PPM1A, AKT, EGFR, IRS-1, Shc, H-Ras, CDK1, G-단백질 알파-s, G-단백질 베타/감마, PI3K cat class 1A, c-Raf-1, p90Rsk, MEK2 (MAP2K2), PKA-cat, 또는 PKA-reg인 백금계 암 치료, 타산 암 치료, 또는 시클로포스파미드 치료의 임상 결과를 예측하기 위한 바이오마커로서 세포사멸 경로 단백질의 BCL2 길항제의 인산화 수준이 사용될 수 있음을 개시한다.

- [0266] [0140] 상기 개선이 환자 또는 질병 표현형의 분석에 의하여 이루어질 경우, 환자 또는 질병 표현형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의해 수행되는 환자 또는 질병 표현형의 분석 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0267] (a) 환자의 특정 표현형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트 또는 진단 분석법의 사용;
- [0268] (b) 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, jun의 유전자 산물인 단백질, 및 단백질 키나제로 이루어진 군으로부터 선택된 마커의 측정 방법을 이용;
- [0269] (c) 표준물질(surrogate compound) 시험; 및
- [0270] (d) 효소 상태에 대한 저투여량 예비 테스트.
- [0271] [0141] 상기 개선이 환자 또는 질병 유전형의 분석에 의하여 이루어질 경우, 환자 또는 질병 유전형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의해 수행되는 환자 또는 질병 유전형의 분석 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0272] (a) 환자의 특정 유전형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트 또는 진단 분석법의 사용;
- [0273] (b) 유전자 칩의 사용;
- [0274] (c) 단백질 발현 분석의 사용;
- [0275] (d) 단일염기 다형성 (SNP) 분석의 사용;
- [0276] (e) 대사산물 또는 대사 효소 수준의 측정;
- [0277] (f) EGFR 유전자의 복제수 판별;
- [0278] (g) MGMT 유전자의 프로모터의 메틸화 상태의 판별;
- [0279] (h) MGMT 유전자의 비메틸화 프로모터 영역 존재의 판별;
- [0280] (i) MGMT 유전자의 메틸화 프로모터 영역 존재의 판별;
- [0281] (j) MGMT의 고발현 존재의 판별;
- [0282] (k) MGMT의 저발현 존재의 판별; 및

- [0283] (1) 난소암에 대하여 p53의 유전형 상태의 판별.
- [0284] [0142] 유전자 칩의 사용에 관하여는 문헌[A.J. Lee & S. Ramaswamy, "DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care" in Essentials 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 있다.
- [0285] [0143] 상기 방법이 단일염기 다형성(SNP) 분석의 사용일 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.
- [0286] [0144] 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. 이는 약물 내성을 증진하는 MGMT 유전자의 역할 때문에 NSCLC의 예후가 MGMT 유전자 프로모터의 메틸화 정도에 따라 달라질 수 있다는 점에서 NSCLC에 대하여 특히 유의하다.
- [0287] [0145] 상기 개선이 치료전/치료후 준비에 의하여 이루어질 경우, 치료전/치료후 준비는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료전/치료후 준비 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0288] (a) 콜히친 또는 그 유사체의 사용;
- [0289] (b) 이노제의 사용;
- [0290] (c) 요산배설촉진제(uricosuric)의 사용;
- [0291] (d) 유리카제의 사용;
- [0292] (e) 니코틴아미드의 비경구 사용;
- [0293] (f) 니코틴아미드의 서방형의 사용;
- [0294] (g) 폴리(ADP 리보스) 폴리머라제의 저해제 사용;
- [0295] (h) 카페인의 사용;
- [0296] (i) 류코보린 레스큐의 사용;
- [0297] (j) 감염 제어; 및
- [0298] (k) 혈압강하제의 사용.
- [0299] [0146] 요산배설촉진제의 비제한적인 예로는, 프로베네시드, 벤즈브로마론 및 숄핀피라존을 들 수 있다. 특히 바람직한 요산배설촉진제는 프로베네시드이다. 프로베네시드를 비롯한 요산배설촉진제는 이노 활성을 가질 수도 있다. 다른 이노제가 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 비제한적인 예로는 하이드로클로로티아자이드, 탄산무수화효소 저해제, 퓨로세미드, 에타크린산, 아밀로라이드, 및 스피로놀락톤을 들 수 있다.
- [0300] [0147] 폴리-ADP 리보스 폴리머라제 저해제는 문헌[G.J. Southan & C. Szabo, "Poly(ADPRibose) 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, 퀴나졸리논, 이소인돌리논, 페난트리디논, 및 기타 화합물이 포함된다.
- [0301] [0148] 류코보린 레스큐는 메토크세이트가 투여된 환자에게 폴린산(류코보린)을 투여하는 것을 포함한다. 류코보린은 디히드로폴레이트 리덕타제를 우회하여 조혈 기능을 복구하는 엽산의 환원된 형태이다. 류코보린은 정

백 또는 경구 투여될 수 있다.

- [0302] **[0149]** 치료전/치료후 준비가 요산배설촉진제의 사용인 일 대안에서, 요산배설촉진제는 프로베네시드 또는 그의 유사체이다.
- [0303] **[0150]** 상기 개선이 독성 관리에 의하여 이루어질 경우, 독성 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 독성 관리 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0304] (a) 콜히친 또는 그 유사체의 사용;
  - [0305] (b) 이노제의 사용;
  - [0306] (c) 요산배설촉진제의 사용;
  - [0307] (d) 유리카제의 사용;
  - [0308] (e) 니코틴아미드의 비경구 사용;
  - [0309] (f) 니코틴아미드의 서방형 사용;
  - [0310] (g) 폴리 ADP-리보스 폴리머라제의 저해제의 사용;
  - [0311] (h) 카페인의 사용;
  - [0312] (i) 류코보린 레스큐의 사용;
  - [0313] (j) 서방형 알로푸리놀의 사용;
  - [0314] (k) 알로푸리놀의 비경구 사용;
  - [0315] (l) 골수이식 자극제의 사용;
  - [0316] (m) 혈액 자극제의 사용;
  - [0317] (n) 혈액 또는 혈소판 주입의 사용;
  - [0318] (o) 필그라스티움, G-CSF 및 GM-CSF로 이루어진 군으로부터 선택된 물질의 투여;
  - [0319] (p) 통증 관리 기술의 사용;
  - [0320] (q) 소염제의 투여;
  - [0321] (r) 플루이드의 투여;
  - [0322] (s) 코르티코스테로이드의 투여;
  - [0323] (t) 인슐린 조절 약물의 투여;
  - [0324] (u) 해열제의 투여;
  - [0325] (v) 항구역질 치료제의 투여;
  - [0326] (w) 항설사 치료제의 투여;
  - [0327] (x) N-아세틸시스테인의 투여; 및
  - [0328] (y) 항히스타민제의 투여.
- [0329] **[0151]** 필그라스티움(Filgrastim)은 과립구의 증식과 분화를 자극하는데 사용되고 중성구 감소증을 치료하는데 사용되는, 재조합 DNA 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.
- [0330] **[0152]** 소염제는 당해 기술분야에 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 아세트나이트 및 플루드코르티손을 들 수 있다. 비스테로이드계 소염제의 비제한적인 예로는, 아세틸살리실산 (아스피린), 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살살레이트, 디플루니살, 술과

살라진, 오살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숄린당, 틀메틴, 디클로페낙, 케토롤락, 이부프로펜, 나프록센, 플루비프로펜, 케토프로펜, 페노프로핀, 옥사프로진, 메페남산, 메클로페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 나부메톤, 로페콕심, 셀레콕심, 에토돌락, 니메술리드, 아세클로페낙, 알클로페낙, 알미노프로펜, 암페낙, 암피록시캄, 아파존, 아라프로펜, 아자프로파존, 벤다자, 베녹사프로펜, 벤지다민, 베르모프로펜, 벤즈피페릴론, 브롬페낙, 부클록스산, 부마디존, 부티부펜, 카르프로펜, 시미콕심, 신메타신, 신녹시캄, 클리다나, 클로페존, 클로닉신, 클로피락, 다르부펜론, 데라콕심, 드록시캄, 엘테낙, 엔페남산, 에피리졸, 에스플루비프로펜, 에텐자미드, 에토펜아메이트, 에토리콕심, 펠비낙, 펜부펜, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜클로진, 펜도살, 펜티아자, 페프라존, 필레나돌, 플로부펜, 플로리페닌, 플로술리드, 플루비친 메탄술포네이트, 플루페남산, 플루페니살, 플루닉신, 플루녹사프로펜, 플루프로펜, 플루프노쿠아존, 푸로페낙, 이부페낙, 임레콕심, 인도프로펜, 이소페졸락, 이속세팍, 이속시캄, 리코켈론, 로부프로펜, 로목시캄, 리노졸락, 록사프로펜, 루마리콕심, 마부프로펜, 미로프로펜, 모페부타존, 모페졸락, 모라존, 네과파낙, 니플롭산, 니트로페낙, 니트로플루비프로펜, 니트로나프록센, 오르파녹신, 옥사세프롤, 옥신다낙, 옥시피낙, 옥시펜부타존, 파미코그렐, 파르세타살, 파레콕시브, 파르살미드, 펠루비프로펜, 페메돌락, 페닐부타존, 피라졸락, 피르프로펜, 피라노프로펜, 살리신, 살리실아미드, 살리실살리실산, 사티그렐, 수독시캄, 수프로펜, 탈메타신, 탈니플루메이트, 타조켈론, 테부펜론, 테니답, 테녹시캄, 테폭살린, 티아프로펜산, 티아라미드, 티마콕심, 티노리딘, 티오피낙, 티옥사프로펜, 틀페남산, 트리플루살, 트로페신, 우르술산, 발데콕심, 시모프로펜, 잘토프로펜, 지도메타신 및 조메피락, 및 그의 염, 용매화물, 유사체, 유사물(congeners), 생물동배체, 가수분해산물, 대사산물, 전구체, 및 전구약물을 들 수 있다.

[0331] [0153] 코르티코스테로이드의 임상 사용에 대하여는 문헌 [B.P. Schimmer [0356] & K.L. Parker, "Adrenocorticotropic 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., 11<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, 2006), ch. 59, pp. 1587-1612, 본 발명에 참조 병합됨]에 설명되어 있다.

[0332] [0154] 항구역질 치료제의 비제한적인 예로는, 온단세트론, 메토클로프라미드, 프로메타진, 시클리진, 히오신, 드로나비롤, 디멘히드리네이트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메디진, 둘라세트론, 그라니세트론, 팔로노세트론, 라모세트론, 돔페리돈, 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 베타메타손, 텍사메타손, 로라제팜 및 티에틸페라진을 들 수 있다.

[0333] [0155] 설사 치료제의 비제한적인 예로는, 디페녹시레이트, 디페녹신, 로페라미드, 코데인, 라세카도트릴, 옥트레오사이드, 및 베르베린을 들 수 있다.

[0334] [0156] N-아세틸시스테인은 항산화제 및 점액용해제로서 생물학적으로 접근가능한 황도 제공한다.

[0335] [0157] 폴리-ADP 리보스 폴리머라제(PARP) 저해제의 비제한적인 예로는 다음을 들 수 있다: (1) Duncan 등의 미국특허 No. 8,338,477에 개시된 테트라시클린 유도체; (2) Gerson 등의 미국특허 No. 8,324,282에 개시된 3,4-디하이드로-5-메틸-1(2H)-이소퀴놀린, 3-아미노벤즈아미드, 6-아미노니코틴아미드, 및 8-히드록시-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논; (3) Yuan 등의 미국특허 No. 8,324,262에 개시된 6-(5H)-페난트리디논(phenanthridinone) 및 1,5-이소퀴놀린디올; (4) Fujio 등의 미국특허 No. 8,309,573에 개시된 (R)-3-[2-(2-히드록시메틸피롤리딘-1-일)에틸]-5-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온; (5) Vialard 등의 미국특허 No. 8,299,256에 개시된 6-알케닐-치환된 2-퀴놀리논, 6-페닐알킬-치환된 퀴놀리논, 6-알케닐-치환된 2-퀴놀살리논, 6-페닐알킬-치환된 2-퀴놀살리논, 치환된 6-시클로헥실알킬 치환된 2-퀴놀리논, 6-시클로헥실알킬 치환된 2-퀴놀살리논, 치환된 피리돈, 퀴나졸리논 유도체, 프탈라진 유도체, 퀴나졸린디온 유도체, 및치환된 2-알킬 퀴나졸리논 유도체; (6) Mateucci 등의 미국특허 No. 8,299,088에 개시된 5-브로모이소퀴놀린; (7) Gallagher 등의 미국특허 No. 8,227,807에 개시된 5-비스-(2-클로로에틸)아미노]-1-메틸-2-벤즈이미다졸부티르산, 4-요오도-3-니트로벤즈아미드, 8-플루오로-5-(4-(메틸아미노)메틸)페닐]-3,4-디하이드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1(6H)-온 인산, 및 N-[3-(3,4-디하이드로-4-옥소-1-프탈라진yl)페닐]-4-모르폴린부탄아미드 메탄술포네이트; (8) Branca 등의 미국특허 No. 8,268,827에 개시된 피리다지논 유도체; (9) Menear 등의 미국특허 No. 8,247,416에 개시된 4-[3-(4-시클로프로판카르보닐)-피페라진-1-카르보닐]-4-플루오로벤질]-2H-프탈라진-1-온; (10) Xu 등의 미국특허 No. 8,236,802에 개시된 테트라아자 페날렌-3-온 화합물; (11) Zhu 등의 미국특허 No. 8,217,070에 개시된 2-치환된-1H-벤즈이미다졸-4-카르복사미드; (12) Van der Aa 등의 미국특허 No. 8,188,103에 개시된 치환된 2-알킬 퀴나졸리논; (13) Penning 등의 미국특허 No. 8,183,250에 개시된 1H-벤즈이미다졸-4-카르복사미드; (14) Jagtap 등의 미국특허 No.

8,119,654에 개시된 인데노이소퀴놀린 유도체; (15) Chu 등의 미국특허 No. 8,088,760에 개시된 벤즈옥사졸 카르복사미드; (16) Xu 등의 미국특허 No. 8,058,075에 개시된 디아자벤조[데] 안트라센-3-온 화합물; (17) Wang 등의 미국특허 No. 8,012,976에 개시된 디하이드로피리도프탈라지논; (18) Jiang 등의 미국특허 No. 8,008,491에 개시된 치환된 아자인돌; (19) Chua 등의 미국특허 No. 7,956,064에 개시된 융합된 세고리식 화합물; (20) Gangloff 등의 미국특허 No. 7,928,105에 개시된 치환된 6a,7,8,9-테트라하이드로피리도[3,2-e]피롤로[1,2-a]피라진-6(5H)-온; 및 (21) 미국특허 No. 7,825,129에 개시된 티에노[2,3-c] 이소퀴놀린, 상기 특허 모두는 본 발명에 참조 통합됨. 여타의 PARP 저해제는 당해 기술분야에 공지되어 있다.

[0336] [0158] 상기 개선이 약동학/약력학 모니터링에 의하여 이루어질 경우, 약동학/약력학 모니터링은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

[0337] (a) 약물 혈장 수준의 다회 측정; 및

[0338] (b) 혈액 또는 소변 중의 적어도 1종의 대사산물의 다회 측정.

[0339] [0159] 일반적으로, 혈액 혈장 수준의 검사 또는 혈액 또는 소변 중 적어도 1종의 대사산물의 검사는 면역분석법에 의하여 수행된다. 면역분석법의 실시 방법은 당해 기술분야에 공지이며, 여기에는 방사능면역분석법, ELISA(효소-결합 면역흡수분석법), 경쟁적 면역분석법, 측방류 테스트 스트립을 이용하는 면역분석법, 및 기타 분석 방법이 포함된다.

[0340] [0160] 상기 개선이 약물 조합에 의하여 이루어질 경우, 약물 조합은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 조합일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

[0341] (a) 토포이소머라제 저해제와의 병용;

[0342] (b) 사기적 뉴클레오사이드와의 병용;

[0343] (c) 사기적 뉴클레오타이드와의 병용;

[0344] (d) 티미딜레이트 합성효소 저해제와의 병용;

[0345] (e) 시그널 형질도입 저해제와의 병용;

[0346] (f) 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체와의 병용;

[0347] (g) 단관능성 알킬화제와의 병용;

[0348] (h) 이관능성 알킬화제와의 병용;

[0349] (i) 디안하이드로갈락티톨과는 다른 개소에서 DNA를 손상시키는 알킬화제와의 병용;

[0350] (j) 항튜불린제와의 병용;

[0351] (k) 항대사산물과의 병용;

[0352] (l) 베르베린과의 병용;

[0353] (m) 아피게닌과의 병용;

[0354] (n) 아모나피드와의 병용;

[0355] (o) 콜히친 또는 그 유사체와의 병용;

[0356] (p) 제니스테인과의 병용;

[0357] (q) 에토포시드와의 병용;

[0358] (r) 시타라빈과의 병용;

[0359] (s) 캄프토테신과의 병용;

[0360] (t) 빈카 알칼로이드와의 병용;

[0361] (u) 5-플루오로우라실과의 병용;

[0362] (v) 쿠르쿠민과의 병용;

- [0363] (w) NF-κB 저해제와의 병용;
- [0364] (x) 로즈마린산과의 병용;
- [0365] (y) 미토구아존과의 병용;
- [0366] (z) 테트라드린과의 병용;
- [0367] (aa) 테모졸로미드와의 병용;
- [0368] (ab) VEGF 저해제와의 병용;
- [0369] (ac) 암 백신과의 병용;
- [0370] (ad) EGFR 저해제와의 병용;
- [0371] (ae) 티로신 키나제 저해제와의 병용;
- [0372] (af) 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제 (PARP) 저해제와의 병용; 및
- [0373] (ag) ALK 저해제와의 병용.
- [0374] **[0161]** 토포이소머라제 저해제의 비제한적인 예로는, 이리노테칸, 토포테칸, 캄프토테신, 라멜라린 D, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 및 ICRF-193을 들 수 있다.
- [0375] **[0162]** 사기적 뉴클레오사이드의 비제한적인 예로는, 시토신 아라비노사이드, 겐시타빈, 및 플루다라빈을 들 수 있고; 기타 사기적 뉴클레오사이드는 당해 기술분야에 공지되어 있다.
- [0376] **[0163]** 사기적 뉴클레오타이드의 비제한적인 예로는, 테노포비어 디소프로폭실 푸마레이트 및 아데포비어 디피복실을 들 수 있고; 기타 사기적 뉴클레오타이드 당해 기술분야에 공지되어 있다.
- [0377] **[0164]** 티미딜레이트 합성효소 저해제의 비제한적인 예로는, 칼티트렉세드, 페메트렉세드, 놀라트렉세드 ZD9331, GS7094L, 플루오로우라실, 및 BGC 945를 들 수 있다.
- [0378] **[0165]** 시그널 전달도입 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.
- [0379] **[0166]** 알킬화제의 비제한적인 예로는, 미국특허 No. 7,446,122 (Chao 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시된 바와 같은, Shionogi 254-S, 알도-포스파미드 유사체, 알트라타민, 아탁시론, Boehringer Mannheim BBR-2207, 벤다무스틴, 베스트라부실, 부도티탄, Wakunaga CA-102, 카르보플라틴, 카르무스틴, Chinoin-139, Chinoin-153, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, 시플라테이트, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My)2, 디페닐스피로무스틴, 디플라티늄 세포증식억제제, Erba 디스타마이신 유도체, Chugai DWA-2114R, ITI E09, 엘무스틴, Erbamont FCE-24517, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 포트무스틴, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, 험술팜, 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. 테모졸로미드, BCNU, CCNU, 및 ACNU 모두 구아닌의 O<sup>6</sup>에서 DNA를 손상시키는데 반해, DAG은 N<sup>7</sup>에서 가교함; 따라서, 일 대안은 DAG와는 다른 개소에서 DNA를 손상시키는 알킬화제와 DAG와의 병용이다. 알킬화제는 단관능성 알킬화제 또는 이관능성 알킬화제일 수 있다. 단관능성 알킬화제의 비제한적인 예로는 문헌[N. Kondo 등, "DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways," *J. Nucl. Acids* doi:10.4061/2010/543531 (2010), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시된 바와 같은 카르무스틴, 로무스틴, 테모졸로미드, 및 다카르바진을 들 수 있다; 또한 단관능성 알킬화제에는 문헌[J.M. Walling & I.J. Stratford, "Chemosensitization by Monofunctional 알킬화제," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1397-1400 (1986), 본 발명에 참조 통합됨]에 기술된 바와 같은 메틸 메탄설포네이트, 에틸메탄설포네이트, 및 N-메틸-N-니트로소구아니딘과 같은 물질도 포함된다. 이관능성 알킬화제의 비제한적인 예로는 메클로레사민, 클로람부실, 시클로포스파미드, 부술판, 니무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 포트무스틴, 및 비스-(2-클로로에틸) 술폰아이드(N. Kondo 등 (2010), supra)를 들 수 있다. 유의한 유형의 이관능성 알킬화제는 DNA에서 구아닌의 O<sup>6</sup>을 표적

화하는 알킬화제를 포함한다. 다른 유의한 유형의 알킬화제는 시스플라틴 및 기타 백금-함유 물질을 포함하며, 비제한적인 예로서 시스플라틴, 카르보플라틴, 이프로플라틴 옥살리플라틴, 테트라플라틴, 설프라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 및 트리플라틴을 들 수 있다. 이들 물질은 DNA 가교를 일으킨 후, 세포자살을 유도한다. 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금-함유 물질과의 병용은 표준 백금 이중 치료법의 잠정적 요소이다. 초과 부가적 또는 상승적 개선 능력은 디안하이드로갈락티톨과 같은 치환된 핵시톨 유도체와 시스플라틴, 옥살리플라틴 또는 기타 백금 함유 화학요법제, 및 본 발명에서 설명한 기타 화학요법제와의 병용에 있어서 특히 유의하다.

- [0380] [0167] 항류블린제의 비제한적인 예로는, 빈카 알칼로이드, 탁산, 포도필로톡신, 할리콘드린 B 및 호모할리콘드린 B를 들 수 있다.
- [0381] [0168] 항대사산물의 비제한적인 예로는: 메토틱렉세이트, 페메트렉세드, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 잼시타빈, 6-메르캅토피리딘, 및 퀴놀리딘, 알라노신, AG2037 (Pfizer), 5-FU-피브리노젠, 아칸티업산, 아미노티아디아졸, 브레퀴나르 소디움, 카르모푸어, Ciba-Geigy CGP-30694, 시클로펜틸 시토신, 시타라빈 포스페이트 스테아레이트, 시타라빈 킨주게이트, Lilly DATHF, Merrill-Dow DDFC, 데아자구아닌, 디데옥시시티딘, 디데옥시구아노신, 디독스, Yoshitomi DMDC, 독시플루리딘, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, 파자라빈, 플록스우리딘, 플루다라빈 포스페이트, N-(2'-푸라닐)-5-플루오로우라실, Daiichi Seiyaku FO-152, 이소프로필 피롤리진, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, 메토틱렉세이트, 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.
- [0382] [0169] 베르베린은 항생제 활성을 가지며 전-염증성 시토카인 및 E-셀렉틴의 발현을 예방 및 억제할 뿐 아니라 아디포넥틴 발현을 증가시킨다.
- [0383] [0170] 아피게닌은 시클로스포린의 부작용을 역전시킬 수 있으며 단독으로 또는 당에 의해 유도된 형태로, 화학 보호 활성을 갖는 플라본이다.
- [0384] [0171] 아모나피드는 토포이소머라제 저해제 및 항신생물 활성을 갖는 DNA 인터칼레이터이다.
- [0385] [0172] 쿠르쿠민은 항신생물, 항염증성, 항산화제, 항허혈성, 항관절염성 및 항아밀로이드 특성을 갖는 것으로 믿어지며, 간보호 활성도 갖는 것으로 믿어진다.
- [0386] [0173] NF- $\kappa$ B 저해제의 비제한적인 예로는, 보르테조미드를 들 수 있다.
- [0387] [0174] 로즈마린산 역시 소염 활성을 갖는 자연발생적인 페놀계 항산화제이다.
- [0388] [0175] 미토구아존은 S-아데노실메티오닌 데카르복실라제의 경쟁적 저해를 통한 폴리아민 생합성 저해제이다.
- [0389] [0176] 테트라드린은 6,6',7,12-테트라메톡시-2,2'-디메틸-1  $\beta$ -베르바민의 화학구조를 가지며, 항염증, 면역억제 및 항알레르기 효과 뿐 아니라 퀴니딘과 비슷한 항부정맥 효과 역시도 갖는 칼슘채널 차단제이다. 이것은 *Stephania Tetrandra* 및 기타 아시아산 허브로부터 분리되었다.
- [0390] [0177] VEGF 저해제에는 VEGF에 대한 모노클로날 항체인 베바시주맙 (Avastin), 이트라코나졸 및 수라민 그리고 바티마스타트 및 마리마스타트 (매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제) 및 칸나비노이드 및 그의 유도체가 포함된다.
- [0391] [0178] 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.
- [0392] [0179] 표피성장인자 수용체(EGFR)는 포유동물 세포의 표면에 존재하며, 특정 리간드, 비제한적 예로서 표피성장인자 및 형질전환성장인자  $\alpha$ 에 수용체를 결합시킴으로써 활성화된다. 성장인자 리간드에 결합함으로써 활성화되면, 미리형성된 활성 다이머가 리간드 결합 전에 존재할 수 있지만 EGFR은 비활성 모노머 형태로부터 활성 호모다이머를 형성하는 전환을 겪는다. 리간드 결합 후 활성 호모다이머의 형성에 더하여, EGFR은 ErbB 수용체

패밀리의 다른 일원, 예컨대 ErbB2/Her2/neu와 짝을 이루어 활성화 헤테로다имер을 생성할 수 있다. 활성화 EGFR의 클러스터가 그 자체의 활성화에 중요한지, 또는 개별 다имер의 활성화 이후에 발생하는지의 여부는 불확실하지만, 그러한 클러스터가 형성된다는 증거가 있다. EGFR 다имер화는 그 세포내 고유의 단백질-티로신 키나제 활성을 자극한다. 그 결과, EGFR의 카르복시-말단 영역에서 여러 티로신 잔기의 자기인산화가 일어난다. 이들 잔기로는 Y992, Y1045, Y1068, Y1148, 및 Y1171이 포함된다. 이러한 자기인산화는 하향 활성화 및 포스포티로신-결합 SH2 영역을 통해 인산화 티로신 잔기와 연관된 여러가지 다른 단백질에 의해 시그널링을 이끈다. 포스포티로신-결합 SH2 영역을 통한 인산화 티로신 잔기와 연관된 여러가지 다른 단백질의 시그널링은 이어서 여러가지 시그널 형질도입 캐스캐이드를 개시하고 DNA 합성 및 세포 증식을 유도할 수 있다. 또한, EGFR의 키나제 영역은, 응집되어 상기와 같은 방법으로 그 자신이 활성화될 수 있는 다른 수용체의 티로신 잔기 역시 크로스-인산화할 수 있다. EGFR은 *c-erbB1* 원발암유전자에 의해 암호화되고 170 kDa의 분자량을 갖는다. 이는 시스테인-풍부 세포외 영역, 중단되지 않은 티로신 키나제 영역을 포함하는 세포내 영역, 및 전술한 바와 같이 카르복실-말단에 클러스터된 다수의 자기인산화 부위를 갖는 막관통 당단백질이다. 세포외 영역은 4가지 영역으로 나누어진다: 37%의 서열 동일성을 갖는 영역 I 및 III은, 시스테인이 부족하고 구조적으로 리간드(EGF 및 형질전환성장인자  $\alpha$ (TGF  $\alpha$ )) 결합을 위한 부위를 갖는다. 시스테인-풍부 영역 II 및 IV는 *N*-결합 글리코실화 부위 및 디설파이드 결합을 포함하며, 이는 단백질 분자의 외부 영역의 3차원 구조를 결정한다. 많은 인간 세포주에서, TGF  $\alpha$  발현은 EGFR 과발현과 강산 상관관계를 가지므로, 따라서 TGF  $\alpha$ 는 자가분비 방식으로 작용하고, EGFR 활성화를 통해 그것이 생성되는 해당 세포의 증식을 자극하는 것으로 생각된다. EGFR 세포외 영역에의 자극성 리간드의 결합은 수용체 다imer화 및 세포내 시그널 형질도입을 개시를 초래하는데, 그 첫번째 단계는 티로신 키나제의 활성화이다. 키나제 활성화의 초기 결과는 전술한 바와 같은 그 자신의 티로신 잔기의 인산화(자기인산화)이다. 이어서, 세포분화로 이어지는 시그널 변환체의 활성이 관련된다. EGFR 발현 또는 과다반응을 초래하는 돌연변이는 다형성신경교아종을 비롯한 다수의 악성종양과 관련되어 있다. EGFR Variant III으로 알려진 EGFR의 특정 돌연변이는 교모세포종(glioblastoma)에서 자주 발견되었다[C.T. Kuan 등, "EGF Mutant Receptor VIII as a Molecular Target in Cancer Therapy," *Endocr. Relat. Cancer* 8: 83-96 (2001), 본 발명에 참조 병합됨]. EGFR은 발암유전자로 여겨진다. EGFR 저해제의 비제한적인 예로는 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 라파티닙 디토실레이트, 아파티닙, 카네르티닙, 네라티닙, CP-724714, WHI-P154, TAK-285, AST-1306, ARRY-334543, ARRY-380, AG-1478, 티르포스틴 9, 다크미티닙, 데스메틸러로티닙, OSI-420, AZD8931, AEE788, 펠리티닙, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035 HCl, BMS-599626, BIBW 2992, CI 1033, CP 724714, OSI 420, 및 반테티닙을 들 수 있다. 특히 바람직한 EGFR 저해제에는 에를로티닙, 아파티닙, 및 라파티닙이 포함된다.

[0393] [0180] 티로신 키나제 저해제의 비제한적인 예로는, 이마티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 수니티닙, 소라페닙, 포레티닙, 세테리닙, 악시티닙, 카르보잔티닙, BIBF1120, 골바티닙, 도비티닙, ZM 306416, ZM 323881 HCl, SAR 131675, 세막시닙, 텔라티닙, 파조파닙, 포나티닙, 크레놀라닙, 티바니닙, 무브리티닙, 다누세르티닙, 프리바닙, 핀골리모드, 사라카티닙, 레바스티닙, 퀴자르티닙, 탄두티닙, 아무바티닙, 이브루티닙, 포스타마티닙, 크리조티닙, 및 린시티닙. 이러한 티로신 키나제 저해제는 다음과 같은 수용체의 1종 이상과 관련된 티로신 키나제를 억제할 수 있다: VEGFR, EGFR, PDGFR, c-Kit, c-Met, Her-2, FGFR, FLT-3, IGF-1R, ALK, c-RET, 및 Tie-2. 표피성장인자 수용체(EGFR)의 활성이 티로신 키나제의 활성화에 관여하기 때문에, 티로신 키나제 저해제의 카테고리는 EGFR 저해제의 카테고리 중 중복된다. 다수의 티로신 키나제 저해제가 EGFR 및 적어도 1종의 다른 티로신 키나제 모두의 활성을 억제한다. 일반적으로, 티로신 키나제 저해제는 4가지 서로다른 메커니즘에 의해 작동될 수 있다: 인산화 반응을 수행하는 티로신 키나제에 의해 사용되는 아데노신 트리포스페이트(ATP)와의 경쟁; 기질과의 경쟁; ATP 및 기질 모두와의 경쟁; 알로스테릭 억제. 이들 저해제의 활성은 문헌[P. Yaish 등, "Blocking of EGF-Dependent Cell Proliferation by EGF 수용체 키나제 저해제," *Science* 242: 933-935 (1988); A. Gazit 등, "Tyrophostins. 2. Heterocyclic and  $\alpha$ -Substituted Benzylidenemalononitrile Tyrophostins as Potent Inhibitors of EGF Receptor and ErbB2/neu Tyrosine Kinases," *J. Med. Chem.* 34: 1896-1907 (1991); N. Osherov 등, "Selective Inhibition of the Epidermal Growth Factor and HER2/neu Receptors by Tyrophostins," *J. Biol. Chem.* 268: 11134-11142 (1993); and A. Levitzki & E. Mishani, "Tyrophostins and Other Tyrosine Kinase Inhibitors," *Annu. Rev. Biochem.* 75: 93-109 (2006), 이들 문헌 모두는 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

[0394] [0181] ALK 저해제는 역형성 림프종 키나제(ALK)의 변형, 예컨대 EML4-ALK 전좌를 갖는 종양에 작용한다. ALK 저해제의 비제한적인 예로는 다음을 들 수 있다: 크리조티닙 (3-[(1R)-1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시]-5-(1-피페리딘-4-일피라졸-4-일)피리딘-2-아민); AP26113 ((2-((5-클로로-2-((4-(4-(디메틸아미노)피페리

딘-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)디메틸포스핀 옥사이드); ASP-3026 (N2-[2-메톡시-4-[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-피페리디닐]페닐]-N4-[2-[(1-메틸에틸)설포닐]페닐]-1,3,5-트리아진-2,4-디아민); 알렉티닙 (9-에틸-6,6-디메틸-8-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)-11-옥소-5H-벤조[b]카르바졸-3-카르보닐트릴); NMS-E628 (N-(5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)벤즈아미드); 세리티닙; PF-06363922; TSR-011; CEP-37440 (2-[[5-클로로-2-[[[(6S)-6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-1-메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]에놀렌-2-일]아미노]피리미딘-4-일]아미노]-N-메틸-벤즈아미드); 및 X-396(R)-6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피리다진-3-카르복사미드).

[0395] [0182] 전술한 추가 물질은 NSCLC 또는 난소암의 치료를 위하여 치환된 핵시톨 유도체와 함께 약물 조합에 사용될 수 있다. 포함될 추가 물질은 치료될 암 유형(NSCLC 또는 난소암)에 대하여 활성을 갖는다는 것이 공지되었거나, 치료될 암 유형에 대하여 활성을 갖는다고 알려진 화합물 또는 화합물 유형과 구조적으로 관련이 있거나, 또는 치료될 암 유형에 대하여 효과적인 것으로 나타난 경로 조절이 알려진 것이다. 본 명세서에 사용된 "조절(modulation)"이라는 용어는 관여된 경로의 활성 또는 억제체를 포함하지만, 일반적으로는 경로의 억제를 의미한다.

[0396] [0183] 본 발명에 따른 방법이 난소암의 치료를 목적으로 하는 경우, 약물 조합은 전술한 바와 같은 치환된 핵시톨 유도체와 함께, 난소 종양에 대하여 항신생물 활성을 갖는 추가 물질을 병용하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 추가 물질의 비제한적인 예로는, 파클리탁셀, 도세탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겐시타빈, 블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신(이는 폐경화 리조좀 형태로 사용될 수 있음), 타목시펜, 레트로졸, 올라파립, 셀루메티닙, mTOR 저해제, PI3 키나제 저해제, 및 트리코스타틴 A를 들 수 있다.

[0397] [0184] NSCLC에 대하여 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들 추가 물질의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 전술한 치환된 핵시톨 유도체와 함께 본 발명에 따른 약물 조합에 포함될 수 있다. 이들 추가 물질의 1종 이상이 사용될 수 있다. 이들 추가 물질은, 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨을 포함하는 약물 조합에서, 전술한 바와 같이 NSCLC에 대한 활성을 갖는 1종 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다. 종합적으로, 이들 물질은 본 명세서에서 "NSCLC에 대하여 활성을 갖는 추가 보조 물질"이라고 칭한다.

[0398] [0185] 난소암에 대한 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들 추가 물질의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 전술한 치환된 핵시톨 유도체와 함께 본 발명에 따른 약물 조합에 포함될 수 있다. 이들 추가 물질의 1종 이상이 사용될 수 있다. 이들 추가 물질은, 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨을 포함하는 약물 조합에서, 전술한 바와 같이 난소암에 대하여 활성을 갖는 1종 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다. 종합적으로, 이들 물질은 본 명세서에서 "난소암에 대하여 활성을 갖는 추가 보조 물질"이라고 칭한다.

[0399] [0186] 상기 개선이 화학감작화에 의해 이루어질 경우, 화학감작화는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질과 조합하여, 화학감작화제로서 치환된 핵시톨 유도체를 사용하는 것을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

- [0400] (a) 토포이소머라제 저해제;
- [0401] (b) 사기적 뉴클레오사이드;
- [0402] (c) 사기적 뉴클레오타이드;
- [0403] (d) 티미딜레이트 합성효소 저해제;
- [0404] (e) 시그널 형질도입 저해제;
- [0405] (f) 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체;
- [0406] (g) 알킬화제;
- [0407] (h) 향투블린제;
- [0408] (i) 항대사산물;
- [0409] (j) 베르베린;

- [0410] (k) 아피게닌;
- [0411] (l) 아모나피드;
- [0412] (m) 콜히친 또는 그 유사체;
- [0413] (n) 제니스테인;
- [0414] (o) 에토포시드;
- [0415] (p) 시타라빈;
- [0416] (q) 캄프토테신;
- [0417] (r) 빈카 알칼로이드;
- [0418] (s) 토포이소머라제 저해제;
- [0419] (t) 5-플루오로우라실;
- [0420] (u) 쿠르쿠민;
- [0421] (v) NF- $\kappa$ B 저해제;
- [0422] (w) 로즈마린산;
- [0423] (x) 미토구아존;
- [0424] (y) 테트라드린;
- [0425] (z) 티로신 키나제 저해제;
- [0426] (aa) EGFR 저해제; 및
- [0427] (ab) PARP 저해제.
- [0428] **[0187]** 상기 개선이 화학상승작용에 의해 이루어질 경우, 화학상승작용은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질과 조합하여, 화학상승제로서 치환된 핵시틀 유도체를 사용하는 것을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0429] (a) 토포이소머라제 저해제;
- [0430] (b) 사기적 뉴클레오사이드;
- [0431] (c) 사기적 뉴클레오타이드;
- [0432] (d) 티미딜레이트 합성효소 저해제;
- [0433] (e) 시그널 형질도입 저해제;
- [0434] (f) 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체;
- [0435] (g) 알킬화제;
- [0436] (h) 항류불린제;
- [0437] (i) 항대사산물;
- [0438] (j) 베르베린;
- [0439] (k) 아피게닌;
- [0440] (l) 아모나피드;
- [0441] (m) 콜히친 또는 그 유사체;
- [0442] (n) 제니스테인;
- [0443] (o) 에토포시드;

- [0444] (p) 시타라빈;
- [0445] (q) 캄프토테신;
- [0446] (r) 빈카 알칼로이드;
- [0447] (s) 5-플루오로우라실;
- [0448] (t) 쿠르쿠민;
- [0449] (u) NF- $\kappa$ B 저해제;
- [0450] (v) 로즈마린산;
- [0451] (w) 미토구아존;
- [0452] (x) 테트라드린;
- [0453] (y) 티로신 키나제 저해제;
- [0454] (z) EGFR 저해제; 및
- [0455] (aa) PARP 저해제.
- [0456] **[0188]** 상기 개선이 치료후 관리에 의해 이루어질 경우, 치료후 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0457] (a) 통증 관리와 연계된 치료법;
  - [0458] (b) 항구토제의 투여;
  - [0459] (c) 항구역질 치료;
  - [0460] (d) 소염제의 투여;
  - [0461] (e) 해열제의 투여 및
  - [0462] (f) 면역자극제의 투여.
- [0463] **[0189]** 상기 개선이 대체 의학/치료후 보조법에 의해 이루어질 경우, 대체 의학/치료후 보조법은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0464] (a) 최면술;
  - [0465] (b) 침술;
  - [0466] (c) 명상;
  - [0467] (d) 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물; 및
  - [0468] (e) 응용 운동학.
- [0469] **[0190]** 일 대안에서, 상기 방법이 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물일 경우, 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:
  - [0470] (a) NF- $\kappa$ B 저해제;
  - [0471] (b) 천연 소염제;
  - [0472] (c) 면역자극제;
  - [0473] (d) 항미생물제; 및
  - [0474] (e) 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본.
- [0475] **[0191]** 상기 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물이 NF- $\kappa$ B 저해제일 경우, NF- $\kappa$ B 저해제는 파르테놀라이드, 쿠르쿠민, 및 로즈마린산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물이 천연 소염제일 경우, 천연 소염제는 레인 및 파르테놀라이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물이 면역자극제일 경우, 면역자극제는 에치나세아

(Echinacea)에서 발견되거나 분리되는 산물일 수 있다. 상기 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물이 향미 생물제일 경우, 향미생물제는 베르베린일 수 있다. 상기 합성 또는 추출에 의해 만들어진 허브 약물이 플라보노이드 또는 플라본일 경우, 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본은 아피게닌, 제니스테인, 아피게넨, 제니스테인, 제니스틴, 6"-0-말로닐제니스틴, 6"-0-아세틸제니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6"-0-말로닐다이드진, 6"-0-아세틸제니스틴, 글리시테인, 글리시틴, 6"-0-말로닐글리시틴, 및 6-0-아세틸글리시틴으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0476] **[0192]** 상기 개선이 원료의약품 개선에 의해 이루어질 경우, 원료의약품 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원료의약품 개선일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0477] (a) 염 형성;
- [0478] (b) 균질 결정 구조로 제조;
- [0479] (c) 순수한 이성질체로 제조;
- [0480] (d) 순도 증가;
- [0481] (e) 잔류용매 함량이 낮도록 제조; 및
- [0482] (f) 중금속 함량이 낮도록 제조.
- [0483] **[0193]** 상기 개선이 희석제의 사용에 의해 이루어질 경우, 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 희석제일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0484] (a) 에틸렌;
- [0485] (b) 디메틸술폭사이드(DMSO);
- [0486] (c) N-메틸포름아미드(NMF);
- [0487] (d) 디메틸포름아미드(DMF);
- [0488] (e) 에탄올;
- [0489] (f) 벤질 알코올;
- [0490] (g) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0491] (h) 크레모포어;
- [0492] (i) 시클로텍스트린; 및
- [0493] (j) PEG.
- [0494] **[0194]** 상기 개선이 용매계의 사용에 의해 이루어질 경우, 용매계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매계일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0495] (a) 에틸렌;
- [0496] (b) 디메틸술폭사이드(DMSO);
- [0497] (c) N-메틸포름아미드(NMF);
- [0498] (d) 디메틸포름아미드(DMF);
- [0499] (e) 에탄올;
- [0500] (f) 벤질 알코올;
- [0501] (g) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0502] (h) 크레모포어;
- [0503] (i) 시클로텍스트린; 및
- [0504] (j) PEG.

- [0505] [0195] 상기 개선이 부형제의 사용에 의해 이루어질 경우, 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0506] (a) 만나톨;
- [0507] (b) 알부민;
- [0508] (c) EDTA;
- [0509] (d) 소듐 바이술파이트;
- [0510] (e) 벤질 알코올;
- [0511] (f) 탄산 베퍼; 및
- [0512] (g) 인산 베퍼.
- [0513] [0196] 상기 개선이 제형의 사용에 의해 이루어질 경우, 제형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제형일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0514] (a) 정제;
- [0515] (b) 캡슐;
- [0516] (c) 국소용 겔;
- [0517] (d) 국소용 크림;
- [0518] (e) 팻치;
- [0519] (f) 좌약; 및
- [0520] (g) 동결건조된 투여용 알약.
- [0521] [0197] 정제, 캡슐, 및 국소용 겔, 국소용 크림 또는 좌약 형태의 의약 조성물의 제형은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며 예컨대 미국특허출원공개 No. 2004/0023290 (Griffin 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0522] [0198] 경피용 팻치와 같은 팻치로서 의약 조성물의 제형은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며 예컨대 미국특허 No. 7,728,042 (Eros 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0523] [0199] 동결건조된 투여용 알약 역시도 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 디안하이드로갈락티톨 및 그 유도체 및 디아세틸디안하이드로갈락티톨 및 그 유도체에 적용 가능한 이러한 동결건조된 투여용 알약의 한 가지 일반적인 제조 방법은 다음 단계들을 포함한다:
- [0524] (1) 약물을 10°C 미만으로 예냉시킨 주사용수에 용해시킨다. 차가운 주사용수로 최종 부피로 희석하여 40 mg/mL 용액을 얻는다.
- [0525] (2) 상기 벌크 용액을 무균 조건 하에 0.2- $\mu$ m 필터로 여과하여 수납 용기에 모은다. 제형화 및 여과는 1시간 이내에 완결되어야 한다.
- [0526] (3) 무균 조건 하, 제어된 표적 범위 중 멸균 유리병에 명목 1.0 mL 여과용액을 충전시킨다.
- [0527] (4) 충전 후, 모든 유리병에 "동결건조 위치"로 삽입된 고무 스톱퍼를 장착시키고 예냉시킨 냉동기에 적재한다. 냉동기는, 보관 온도를 +5°C로 설정하고 1시간 유지시킨다; 이어서 보관 온도를 -5°C로 조정하여 1시간 유지하고, 콘덴서를 -60°C로 설정하여 켜다.
- [0528] (5) 이어서 유리병을 30°C 이하로 냉동시키고 3시간 이상, 일반적으로 4시간 이상 유지시킨다.
- [0529] (6) 이어서 진공을 걸고, 보관 온도를 -5°C로 설정하고, 8시간 동안 일차 건조를 수행한 다음; 보관 온도를 다시 -5°C로 조정하고, 적어도 5시간 동안 건조시킨다.
- [0530] (7) 콘덴서 (-60°C로 설정됨)와 진공이 켜진 후 2차 건조를 개시한다. 2차 건조에서, 보관 온도를 1 내지 3시간, 일반적으로 1.5 시간 동안 +5°C로 제어한 다음, 1 내지 3시간, 일반적으로 1.5 시간 동안 25°C로 제어하고, 마지막으로 적어도 5시간, 일반적으로 9시간 동안, 또는 제품이 완전히 건조될 때까지 35-40°C로 보관 온도

를 제어한다.

- [0531] (8) 여과된 불활성 가스 (예컨대, 질소)로 진공을 깬다. 바이알에 스톱퍼를 장착하여 냉동고에 넣는다.
- [0532] (9) 유리병을 냉동실로부터 꺼내어 알루미늄 플립-오프 셸로 밀봉한다. 모든 유리병들을 육안 검사하고 인증라벨을 붙인다.
- [0533] [0200] 상기 개선이 투여 키트 및 패키징의 사용에 의해 이루어질 경우, 투여 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.
- [0534] [0201] 상기 개선이 약물 전달계의 사용에 의해 이루어질 경우, 약물 전달계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 전달계일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0535] (a) 나노결정;
  - [0536] (b) 생물침식성 폴리머;
  - [0537] (c) 리포솜;
  - [0538] (d) 서방형 주사가능 겔; 및
  - [0539] (e) 마이크로스피어.
- [0540] [0202] 나노결정은 미국특허 No. 7,101,576 (Hovey 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0541] [0203] 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(무수 아디프산) 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.
- [0542] [0204] 리포솜은 약물전달 비히클로서 잘 알려져 있다. 리포솜 제제는 유럽 특허출원 공개 No. EP 1332755 (Weng 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0543] [0205] 서방형 주사가능 겔은 당해 기술분야에 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.
- [0544] [0206] 약물전달용 마이크로스피어의 사용은 당해 기술분야에 잘 알려져 있고 예컨대 문헌[H. Okada & H. Taguchi, "Biodegradable Microspheres in Drug Delivery," Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys. 12: 1-99 (1995), 본발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0545] [0207] 상기 개선이 약물 컨쥬게이트 형태의 사용에 의해 이루어질 경우, 약물 컨쥬게이트 형태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 컨쥬게이트 형태일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0546] (a) 폴리머 시스템;
  - [0547] (b) 폴리락타이드;
  - [0548] (c) 폴리글리콜라이드;
  - [0549] (d) 아미노산;
  - [0550] (e) 펩타이드; 및
  - [0551] (f) 다가 링커.

- [0552] [0208] 폴리락타이드 컨주게이트는 당해 기술분야에 잘 알려져 있고 예컨대 문헌 [R. Tong & C. Cheng, "Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates," *Bioconjugate Chem.*, 21: 111-121 (2010), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0553] [0209] 폴리글리콜라이드 컨주게이트 역시 당해 기술분야에 잘 알려져 있고 예컨대 PCT 특허출원 공개 No. WO2003/070823 (Elmaleh 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0554] [0210] 다가 링커는 당해 기술분야에 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 친전자기(예컨대 활성화 에스테르)를 함유할 수 있다.
- [0555] [0211] 다양한 관능기들의 조합을 가교시키기 위한 적절한 시약들이 당해 기술분야에 공지이다. 예컨대, 친전자기는 단백질 또는 폴리펩타이드에 존재하는 것을 포함하여 많은 관능기들과 반응할 수 있다. 반응성 아미노산과 친전자기와의 다양한 조합이 당해 기술분야에 공지이며 사용가능하다. 예를 들어, 티올기를 함유하는 N-말단 시스템은 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. 시스템 잔기의 반응성은 이웃하는 아미노산 잔기를 적절히 선택함으로써 최적화될 수 있다. 예를 들어, 시스템 잔기에 히스티딘 잔기가 인접하면 시스템 잔기의 반응성이 증가된다. 반응성 아미노산 및 친전자성 물질의 기타 조합이 당해 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, 술폰닐 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. 또 다른 대안적 구현예에서는, 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.
- [0556] [0212] 가교를 위한 반응성기들의 부가적인 조합례가 당해 기술분야에 공지이다. 예를 들어, 아미노기는 이소티오시아네이트, 이소시아네이트, 아실 아자이드, N-히드록시숙신이미드 (NHS) 에스테르, 술폰닐 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. 카르복시기는 디아조알칸, 디아조아세틸 화합물, 카르보닐디이미다졸, 카르보디이미드와 반응할 수 있다. 히드록실기는 에폭사이드, 옥시란, 카르보닐디이미다졸, N,N'-디숙신이미드 카르보네이트, N-히드록시숙신이미드 클로로포르메이트, 페리오데이트 (산화를 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 당해 기술분야에 공지이다. 이러한 가교제 및 반응에 관하여는 문헌[G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.
- [0557] [0213] 상기 개선이 화합물 유사체의 사용에 의해 이루어질 경우, 화합물 유사체는 다음으로 이루어진 군으로부터

터 선택되는 화합물 유사체일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

- [0558] (a) 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄의 변경;
- [0559] (b) 반응성, 전자 친화성 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특성을 변경시키기 위한 추가적인 화학 작용기의 부가; 및
- [0560] (c) 염 형태의 변경.
- [0561] **[0214]** 상기 개선이 전구약물계의 사용에 의해 이루어질 경우, 전구약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 전구약물계일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0562] (a) 효소 민감성 에스테르의 사용;
  - [0563] (b) 다이머의 사용;
  - [0564] (c) 쉬프 염기의 사용;
  - [0565] (d) 피리독살 복합체의 사용; 및
  - [0566] (e) 카페인 복합체의 사용.
- [0567] **[0215]** 전구약물계의 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 펩타이드 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.
- [0568] **[0216]** 상기 개선이 다중약물계의 사용에 의해 이루어질 경우, 다중약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중약물계일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0569] (a) 다제내성 저해제의 사용;
  - [0570] (b) 특이적인 약물 내성 저해제의 사용;
  - [0571] (c) 선택적 효소의 특이적 저해제의 사용;
  - [0572] (d) 시그널 형질도입 저해제의 사용;
  - [0573] (e) 복구 저해제의 사용; 및
  - [0574] (f) 부작용이 중복되지 않은 토포이소머라제 저해제의 사용.
- [0575] **[0217]** 다제내성 저해제는 미국특허 No. 6,011,069(Inomata 등, 본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다.
- [0576] **[0218]** 특이적인 약물 내성 저해제는 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.
- [0577] **[0219]** 복구 저해제는 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.
- [0578] **[0220]** 상기 개선이 생물요법 증진에 의해 이루어질 경우, 생물요법 증진은 감각화제/상승제로서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 치료법과의 조합 사용에 의해 수행될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
  - [0579] (a) 시토카인;
  - [0580] (b) 림포카인;
  - [0581] (c) 치료용 항체;

- [0582] (d) 안티센스 요법;
- [0583] (e) 유전자 요법;
- [0584] (f) 리보자임;
- [0585] (g) RNA 간섭; 및
- [0586] (h) 백신.
- [0587] [0221] 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.
- [0588] [0222] 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.
- [0589] [0223] 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.
- [0590] [0224] 전술한 바와 같이, 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 (2008), *supra*]에 설명되어 있다.
- [0591] [0225] 생물요법 증진이 치료용 항체와 감작화제/상승제와의 조합인 경우, 상기 치료용 항체의 비제한적인 예로는 베바시주맵(Avastin), 리톡시맵(Rituxan), 트라스투주맵(Herceptin), 및 세특시맵(Erbitux)으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료용 항체를 들 수 있다.
- [0592] [0226] 상기 개선이 생물요법 내성 조절에 의해 이루어질 경우, 생물요법 내성 조절은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 치료법에 대한 NSCLC 내성에 대한 사용일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0593] (a) 생물학적 반응 조절인자;
- [0594] (b) 시토카인;
- [0595] (c) 림포카인;
- [0596] (d) 치료용 항체;
- [0597] (e) 안티센스 요법;
- [0598] (f) 유전자 요법;
- [0599] (g) 리보자임;
- [0600] (h) RNA 간섭; 및
- [0601] (i) 백신.
- [0602] [0227] 생물요법 내성 조절이 치료용 항체에 대하여 내성인 종양에 대하여 사용될 경우, 상기 치료용 항체의 비제한적인 예로는 베바시주맵(Avastin), 리톡시맵(Rituxan), 트라스투주맵(Herceptin), 및 세특시맵(Erbitux)으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료용 항체를 들 수 있다.
- [0603] [0228] 상기 개선이 방사선요법 개선에 의해 이루어질 경우, 방사선요법 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사선요법 개선제 또는 개선법일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0604] (a) 빈산소성 세포 감작화제;
- [0605] (b) 방사선 감작화제/보호제;
- [0606] (c) 감광제;

- [0607] (d) 방사선 복구 저해제;
- [0608] (e) 티올 고갈제;
- [0609] (f) 혈관-표적화제;
- [0610] (g) DNA 복구 저해제;
- [0611] (h) 방사선 핵종;
- [0612] (i) 라디오뉴클라이드;
- [0613] (j) 방사선표지된 항체; 및
- [0614] (k) 근접치료.
- [0615] **[0229]** 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 NSCLC의 치료 또는 난소암의 치료를 위한 방사선 요법과 조합 사용될 수 있다.
- [0616] **[0230]** 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  $\alpha$  Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response," Cancer Res. 67: 9455-9462 (2007)]에 개시되어 있다. 전술한 바와 같이, 방사선요법은 NSCLC의 치료를 위하여 도입되므로, 방사선요법 개선은 이러한 악성종양에 대하여 유의하다.
- [0617] **[0231]** 상기 개선이 신규 작용 메커니즘의 사용에 의해 이루어질 경우, 신규 작용 메커니즘은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 또는 메커니즘과의 치료적 상호작용인 신규 작용 메커니즘일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0618] (a) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 저해제;
- [0619] (b) 혈관구조 또는 혈관확장에 영향을 미치는 물질;
- [0620] (c) 종양유전자 표적화제;
- [0621] (d) 시그널 형질도입 저해제;
- [0622] (e) EGFR 저해;
- [0623] (f) 단백질 키나아제 C 저해;
- [0624] (g) 포스포리파제 C 하향조절;
- [0625] (h) jun 하향조절;
- [0626] (i) 히스톤 유전자;
- [0627] (j) VEGF;
- [0628] (k) 오르니틴 데카르복실라제;
- [0629] (l) 유비퀴틴 C;

- [0630] (m) jun D;
- [0631] (n) v-jun;
- [0632] (o) GPCR;
- [0633] (p) 단백질 키나아제 A;
- [0634] (q) 단백질 키나아제 A 이외의 단백질 키나아제;
- [0635] (r) 전립선 특이 유전자;
- [0636] (s) 텔로머라제;
- [0637] (t) 히스톤 데아세틸라제; 및
- [0638] (u) 티로신 키나제 저해제.
- [0639] **[0232]** EGFR 저해는 문헌[G. Giaccone & J.A. Rodriguez, "EGFR 저해제: What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer," Nat. Clin. Pract. Oncol. 11: 554-561 (2005), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. 단백질 키나제 C는 문헌[H.C. Swannie & S.B. Kaye, "Protein Kinase C Inhibitors," Curr. Oncol. Rep. 4: 37-46 (2002), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. 포스포리파제 C 하향조절은 문헌[A.M. Martelli 등, "Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase C b Downregulation Is Related to Cell Differentiation," Cancer Res. 54: 2536-2540 (1994), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. jun(특히, c-Jun) 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 통합됨]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)]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 VEGF의 역할은 문헌[A. Zielke 등, "VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors," Surgery 132: 1056-1063 (2002), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 오르니틴 데카르복실라제의 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 통합됨]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 통합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 Jun D의 역할은 문헌[M.M. Caffarel 등, "JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of D<sup>9</sup>-Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells," Oncogene 27: 5033-5044 (2008), 본 발명에 참조 통합됨]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 통합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 단백질 키나제 A의 역할은 문헌[P.C. Gordge 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 통합됨]에 개시되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 텔로머라제의 역할은 문헌[E.K. Parkinson 등, "Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy," Ann. Med. 35: 466-475 (2003), 본 발명에 참조 통합됨]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 통합됨]에 개시되어 있다.
- [0640] **[0233]** 상기 개선이 선택적 표적 세포 집단 치료법의 사용에 의해 이루어질 경우, 선택적 표적 세포 집단 치료법의 사용은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0641] (a) 방사능 민감 세포에 대한 사용;
- [0642] (b) 방사능 내성 세포에 대한 사용; 및
- [0643] (c) 에너지 고갈된 세포에 대한 사용.

[0644] [0234] 상기 개선은 이온화 방사선과 치환된 핵시틀 유도체의 조합 사용에 의해서도 달성될 수 있다.

[0645] [0235] 상기 개선이 골수억제를 상쇄시키는 물질의 사용에 의해 이루어질 경우, 골수억제를 상쇄시키는 물질은 디티오키아르바메이트일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0646] [0236] Borch 등의 미국특허 No. 5,035,878 (본 발명에 참조 병합됨)에는 골수억제 치료용 디티오키아르바메이트가 기재되어 있는데; 상기 디티오키아르바메이트는 화학식  $R^1R^2NCS(S)M$  또는  $R^1R^2NCSS-SC(S)NR^3R^4$ 이고, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 서로 같거나 다르고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 히드록실에 의해 치환되거나 비치환된 지방족, 시클로 지방족, 또는 헤테로시클로지방족기이며; 또는 여기서  $R^1$  및  $R^2$  중에 하나 및  $R^3$  및  $R^4$  중에 하나는 수소이고; 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 간섭된 지방족인 5원 또는 6원의 N-헤테로시클릭 고리일 수 있으며, 및 M은 수소 또는 1 당량의 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서 상기 분자의 나머지는 음하전된다.

[0647] [0237] Borch 등의 미국특허 No. 5,294,430 (본 발명에 참조 병합됨)은 골수억제의 치료를 위한 부가적인 디티오키아르바메이트를 개시하고 있다. 일반적으로, 이들은 화학식 (D-I)의 화합물이다:



[0648] (D-I)

[0649] 식 중,

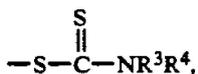
[0650] (i)  $R^1$  및  $R^2$ 는 서로 같거나 다른  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_3-C_6$  시클로알킬기, 또는  $C_5-C_6$  헤테로시클로알킬기이거나; 또는

[0651] (ii)  $R^1$  및  $R^2$  중 하나 (두 개 모두는 아님)는 H일 수 있고; 또는

[0652] (iii)  $R^1$  및  $R^2$ 는 질소 원자와 함께, 지방족 또는 산소 또는 제2 고리 질소에 의해 간섭된 지방족인 5원 또는 6원의 N-헤테로시클릭 고리일 수 있고; 및

[0653] (iv) M은 수소 또는 1 당량의 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서 상기 분자의 나머지는 음하전되는 것이거나; 또는

[0654] (v) M은 다음 화학식 (D-II)의 모이어티임:



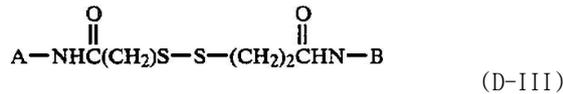
[0655] (D-II)

[0656] 식 중  $R^3$  및  $R^4$ 는  $R^1$  및  $R^2$ 와 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. 디티오키아르바메이트의 경우, 화학식 (D-I)에 정의된 기는 이온화가능한 수소 원자에 링크된다; 일반적으로, 수소 원자는 약 5.0 이상의 pH 에서는 해리한다. 사용가능한 디티오키아르바메이트의 예로는 다음을 들 수 있다: N-메틸, N-에틸디티오키아르바메이트, 헥사메틸렌디티오키아르바메이트, 소듐 디( $\beta$ -히드록시에틸)디티오키아르바메이트, 다양한 디프로필, 디부틸 및 디아밀 디티오키아르바메이트, 소듐 N-메틸, N-시클로부틸메틸 디티오키아르바메이트, 소듐 N-알릴-N-시클로프로필메틸디티오키아르바메이트, 시클로헥실아밀디티오키아르바메이트, 디벤질-디티오키아르바메이트, 소듐 디메틸렌-디티오키아르바메이트, 다양한 펜타메틸렌 디티오키아르바메이트 염, 소듐 피롤리돈-N-카르보디티오에이트, 소듐 피페리딘-N-카르보디티오에이트, 소듐 모르폴린-N-카르보-디티오에이트,  $\alpha$ -푸르푸릴 디티오키아르바메이트 및 이미다졸린 디티오키아르바메이트. 또 다른 대안은 화학식 (DI)의  $R^1$ 이 히드록시-치환되거나 좋기로는 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

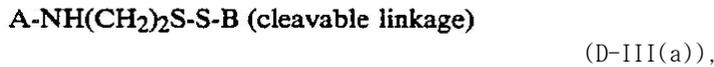
에틸이면 입체 문제가 최소화될 수 있다. 따라서, 이 유형의특히 바람직한 화합물은 N-메틸-글루카민 디티오카르바메이트 염이며, 이들 염의 가장 바람직한 양이온은 소듐 또는 포타슘이다. 바람직한 또 다른 디티오카르바메이트로는 알칼리 또는 알칼리 토금속이 포함되며 여기서 음이온은 디-*n*-부틸디티오카르바메이트, 디-*n*-프로필디티오카르바메이트, 펜타메틸렌디티오카르바메이트, 또는 테트라메틸렌 디티오카르바메이트이다.

[0657] [0238] 상기 개선이 NSCLC 또는 난소암의 뇌 전이 치료를 위한 치환된 핵시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질의 사용에 의해 이루어질 경우, 치환된 핵시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

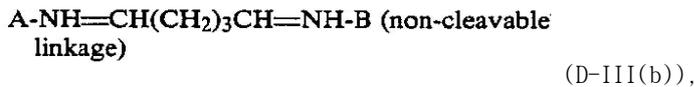
[0658] (a) 화학식 (D-III)의 구조를 갖는 키메라 펩타이드:



[0660] 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 컨주게이팅 브릿지(bridge)가 하기 서브화학식 (D-III(a))의 브릿지에 의해 대체되어 있는 화학식 (D-III)의 구조의 키메라 펩타이드:



[0662] 식 중, 브릿지는 브릿지 시약으로서 EDAC 및 시스테아민을 사용하여 형성됨; 또는 A와 B 사이의 디설파이드 컨주게이팅 브릿지가 하기 서브화학식 (D-III(b))의 브릿지에 의해 대체되어 있는 화학식 (D-III)의 구조의 키메라 펩타이드:



[0664] 식 중, 브릿지는 브릿지 시약으로서 글루타르알데히드를 사용하여 형성됨;

[0665] (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;

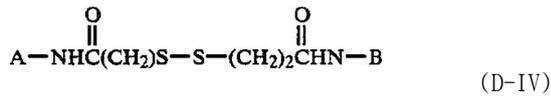
[0666] (c) 폐길화되고 치환된 핵시톨 유도체가 병합된 중성 리포솜으로서, 여기서 상기 폴리에틸렌 글리콜 가닥은 적어도 하나의 수용가능한 펩타이드 또는 표적화제에 컨주게이트된 것임;

[0667] (d) 아비딘-바이오틴 결합을 통해 치환된 핵시톨 유도체에 링크된 인간 인슐린 수용체와 결합하는 인간화된 귀향체; 및

[0668] (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 뮤테인, 화학적으로 변형된 아비딘 유도체, 스트렙트아비딘, 스트렙트아비딘 뮤테인 및 화학적으로 변형된 스트렙트아비딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인을 포함하되 여기서 상기 융합 단백질은 바이오틴에 대한 공유 결합에 의해 치환된 핵시톨에 링크됨.

[0669] [0239] 혈액-뇌장벽의 관통을 개선시키는 물질은 문헌 [W.M. Pardridge, "The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development," *NeuroRx* 2: 3-14 (2005), 본 발명에 참조 병합됨]에 개시되어 있다.

[0670] [0240] 이러한 물질의 한 가지 부류는 Pardridge의 미국특허 No. 4,801,575 (본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있고, 이 문헌은 혈액-뇌장벽을 통해 물질을 전달하는 키메라 펩타이드가 개시되어 있다. 이들 키메라 펩타이드에는 다음 화학식 (D-IV)의 일반 구조를 갖는 펩타이드가 포함된다:



[0671]

[0672]

[0673]

[0674]

식 중:

(i) A는 소마토스타틴, 타이로트로핀 방출 호르몬(TRH), 바소프레신, 알파 인터페론, 엔돌핀, 무라밀 디펩타이드 또는 ACTH 4-9 유사체이고;

(ii) B는 인슐린, IGF-I, IGF-II, 트랜스페린, 양이온화(염기성) 알부민 또는 프로락틴이다. 또 다른 대안에서, A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지는 하기 서브화학식 (D-IV(a))의 브릿지에 의해 대체된다:

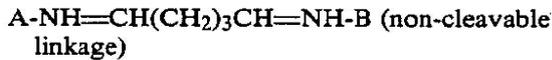


[0675]

(D-IV(a));

[0676]

식 중 서브화학식 (D-III(a))의 브릿지는 시스테인과 EDAC가 브릿지 시약으로서 사용된 경우 형성된다. 또 다른 대안에서, A와 B 사이의 디설파이드 컨쥬게이팅 브릿지는 하기 서브화학식 (D-IV(b))의 브릿지에 의해 대체된다:



[0677]

(D-IV(b));

[0678]

상기 서브화학식 (D-III(b))의 브릿지는 브릿지 시약으로서 글루타르알데히드가 사용된 경우 형성된다.

[0679]

[0241] Pardridge 등의 미국특허 No. 6,287,792 (본 발명에 참조 병합됨)에는 아비딘-바이오틴-물질 복합체의 형성을 위해 바이오틴화된 물질에 결합된 아비딘 또는 아비딘 융합 단백질을 포함하는 혈액-뇌장벽을 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.

[0680]

[0242] Pardridge 등의 미국특허 No. 6,372,250(본 발명에 참조 병합됨)에는 리포솜을 이용하여 혈액-뇌장벽을 통해 물질을 전달시키기 위한 방법과 조성물이 개시되어 있다. 리포솜은 중성 리포솜이다. 중성 리포솜의 표면을 폐질화시킨다. 폴리에틸렌 글리콜 가닥을 수송가능한 펩타이드 또는 기타 표적 물질에 컨쥬게이션시킨다. 적절한 표적화 물질로는 인슐린, 트랜스페린, 인슐린-유사 성장 인자 또는 렉틴이 포함된다. 대안적으로, 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 선호되는 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 히드로클로라이드 (EDAC)와 같은 카르복실 활성화기로 PEG 가닥 선단 상의 히드라지드(Hz) 모이머에 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-바이오틴화시키고 PEG 가닥의 표면에 부착된 아비딘 또는 스트렙타아비딘(SA)에 결합시킨다.

[0681]

[0243] Pardridge 등의 미국특허 No. 7,388,079 (본 발명에 참조 병합됨)은 인간 인슐린 수용체에 결합하는 인

간화된 쥐 항체의 사용에 대해 개시하고 있는데; 여기서 인간화된 쥐 항체는 아비딘-바이오틴 결합을 통해 전달되는 물질과 링크될 수 있다고 개시되어 있다.

- [0682] [0244] Pardridge 등의 미국특허 No. 8,124,095 (본 발명에 참조 병합됨)는 내인성 혈액-뇌장벽 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.
- [0683] [0245] 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 뮤테인, 화학적으로 변형된 아비딘 유도체, 스트렙트아비딘, 스트렙트아비딘 뮤테인 및 화학적으로 변형된 스트렙트아비딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 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.
- [0684] [0246] 본 발명의 또 다른 측면은 NSCLC 또는 난소암의 치료를 위한, 치환된 핵시톨 유도체를 사용하는, 최적화 투여된 약물 치료법의 효능을 개선 및/또는 부작용을 감소시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 대체물을 포함한다:
- [0685] (i) 치료적 유효량의 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물 [여기서 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물은 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체에 비하여 NSCLC 또는 난소암의 치료에 있어 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [0686] (ii) 다음을 포함하는 조성물:
  - [0687] (a) 치료적 유효량의 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물; 및
  - [0688] (b) 적어도 1종의 부가적인 치료제, 화학감작화 처리되는 치료제, 화학상승 처리되는 치료제, 희석제, 부형제, 용매제, 약물 전달제, 골수억제를 상쇄시키는 물질, 또는 치환된 핵시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질 [여기서 상기 조성물은 NSCLC의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [0689] (iii) 투여 제형 내로 병합된 치료적 유효량의 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투여 제형 내로 병합된 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 NSCLC 또는 난소암의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임];
- [0690] (iv) 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 투약 키트 및 패키징 내로 병합된 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 NSCLC 또는 난소암의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임]; 및
- [0691] (v) 원료의약품 개선 처리된 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체 [여기서 상기 원료의약품 개선 처리된 치환된 핵시톨 유도체, 변형된 치환된 핵시톨 유도체, 또는 치환된 핵시톨 유도체 또는 변형된 치환된 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구체는 NSCLC 또는 난소암의 치료에 있어 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체에 비해 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것임].
- [0692] [0247] 앞서 설명한 바와 같이, 일반적으로, 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디

안하이드로갈락티톨의 유도체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 좋기로는, 변형되지 않은 치환된 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다.

- [0693] [0248] 일 대안에서, 본 발명에 따른 조성물은 NSCLC 또는 난소암의 치료에 대하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용 갖는다. 다른 일 대안에서, 본 발명에 따른 조성물은 NSCLC 치료에 대하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용 갖는다. 또 다른 일 대안에서, 본 발명에 따른 조성물은 난소암 치료에 대하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용 갖는다.
- [0694] [0249] 일 대안에서, 상기 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함한다:
- [0695] (i) 치환된 핵시톨 유도체; 및
- [0696] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가 치료제:
- [0697] (a) 토포이소머라제 저해제;
- [0698] (b) 사기적 뉴클레오사이드;
- [0699] (c) 사기적 뉴클레오타이드;
- [0700] (d) 티미딜레이트 합성효소 저해제;
- [0701] (e) 시그널 형질도입 저해제;
- [0702] (f) 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체;
- [0703] (g) 단관능성 알킬화제;
- [0704] (h) 이관능성 알킬화제;
- [0705] (i) 디안하이드로갈락티톨과는 다른 개소에서 DNA를 손상시키는 알킬화제와의 병용;
- [0706] (j) 항류블린제;
- [0707] (k) 항대사산물;
- [0708] (l) 베르베린;
- [0709] (m) 아피게닌;
- [0710] (n) 아모나피드;
- [0711] (o) 콜히친 또는 그 유사체;
- [0712] (p) 제니스테인;
- [0713] (q) 에토포시드;
- [0714] (r) 시타라빈;
- [0715] (s) 캄프토테신;
- [0716] (t) 빈카 알칼로이드;
- [0717] (u) 5-플루오로우라실;
- [0718] (v) 쿠르쿠민;
- [0719] (w) NF- $\kappa$ B 저해제;
- [0720] (x) 로즈마린산;
- [0721] (y) 미토구아존;
- [0722] (z) 테트라드린;
- [0723] (aa) 테모졸로미드;

- [0724] (ab) VEGF 저해제;
- [0725] (ac) 암 백신;
- [0726] (ad) EGFR 저해제;
- [0727] (ae) 티로신 키나제 저해제;
- [0728] (af) 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제 (PARP) 저해제; 및
- [0729] (ag) ALK 저해제.
- [0730] **[0250]** 전술한 추가 물질은 NSCLC 또는 난소암의 치료를 위하여 치환된 헥시톨 유도체와 함께 약물 조합에 사용될 수 있다. 포함될 추가 물질은 치료될 암 유형(NSCLC 또는 난소암)에 대하여 활성을 갖는다는 것이 공지되었거나, 치료될 암 유형에 대하여 활성을 갖는다고 알려진 화합물 또는 화합물 유형과 구조적으로 관련이 있거나, 또는 치료될 암 유형에 대하여 효과적인 것으로 나타난 경로 조절이 알려진 것이다. 본 명세서에 사용된 "조절(modulation)"이라는 용어는 관여된 경로의 활성 또는 억제를 포함하지만, 일반적으로는 경로의 억제를 의미한다.
- [0731] **[0251]** 본 발명에 따른 방법이 난소암의 치료를 목적으로 하는 경우, 약물 조합은 전술한 바와 같은 치환된 헥시톨 유도체와 함께, 난소 종양에 대하여 항신생물 활성을 갖는 추가 물질을 병용하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 추가 물질의 비제한적인 예로는, 파클리탁셀, 도세탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겐시타빈, 블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신(이는 폐결핵 리포솜 형태로 사용될 수 있음), 타목시펜, 레트로졸, 올라파립, 셀루메티닙, mTOR 저해제, PI3 키나제 저해제, 및 트리코스타틴 A를 들 수 있다.
- [0732] **[0252]** NSCLC에 대하여 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들 추가 물질의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 전술한 치환된 헥시톨 유도체와 함께 본 발명에 따른 약물 조합에 포함될 수 있다. 이들 추가 물질의 1종 이상이 약물 조합으로 조성물에 포함될 수 있다. 이들 추가 물질은, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨을 포함하는 약물 조합에서, 전술한 바와 같이 NSCLC에 대한 활성을 갖는 1종 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다. 종합적으로, 이들 물질은 본 명세서에서 "NSCLC에 대하여 활성을 갖는 추가 보조 물질"이라고 칭한다.
- [0733] **[0253]** 난소암에 대한 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들 추가 물질의 치료적 유효량은 치료적 유효량의 전술한 치환된 헥시톨 유도체와 함께 본 발명에 따른 약물 조합에 포함될 수 있다. 이들 추가 물질의 1종 이상이 약물 조합으로 조성물에 포함될 수 있다. 이들 추가 물질은, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디아세틸디안하이드로갈락티톨을 포함하는 약물 조합에서, 전술한 바와 같이 난소암에 대하여 활성을 갖는 1종 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다. 종합적으로, 이들 물질은 본 명세서에서 "난소암에 대하여 활성을 갖는 추가 보조 물질"이라고 칭한다.
- [0734] **[0254]** 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 다음을 포함한다:
- [0735] (i) 치환된 헥시톨 유도체; 및
- [0736] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학감작화 처리되는 치료제:
  - [0737] (a) 토포이소머라제 저해제;
  - [0738] (b) 사기적 뉴클레오사이드;
  - [0739] (c) 사기적 뉴클레오타이드;
  - [0740] (d) 티미딜레이트 합성효소 저해제;
  - [0741] (e) 시그널 형질도입 저해제;
  - [0742] (f) 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체;
  - [0743] (g) 알킬화제;
  - [0744] (h) 항튜불린제;
  - [0745] (i) 항대사산물;

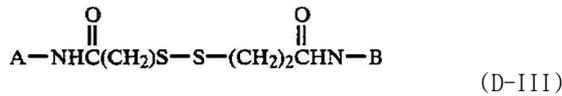
- [0746] (j) 베르베린;
- [0747] (k) 아피게닌;
- [0748] (l) 아모나피드;
- [0749] (m) 콜히친 또는 그 유사체;
- [0750] (n) 제니스테인;
- [0751] (o) 에토포시드;
- [0752] (p) 시타라빈;
- [0753] (q) 캄프토테신;
- [0754] (r) 빈카 알칼로이드;
- [0755] (s) 토포이소머라제 저해제;
- [0756] (t) 5-플루오로우라실;
- [0757] (u) 쿠르쿠민;
- [0758] (v) NF- $\kappa$ B 저해제;
- [0759] (w) 로즈마린산;
- [0760] (x) 미토구아존;
- [0761] (y) 테트라드린;
- [0762] (z) 티로신 키나제 저해제;
- [0763] (aa) EGFR 저해제; 및
- [0764] (ab) PARP 저해제;
- [0765] 여기서, 치환된 핵시톨 유도체는 화학감작화제로서 작용한다.
- [0766] **[0255]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물을 다음을 포함한다:
- [0767] (i) 치환된 핵시톨 유도체; 및
- [0768] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학상승 처리되는 치료제:
  - [0769] (a) 토포이소머라제 저해제;
  - [0770] (b) 사기적 뉴클레오사이드;
  - [0771] (c) 사기적 뉴클레오타이드;
  - [0772] (d) 티미딜레이트 합성효소 저해제;
  - [0773] (e) 시그널 형질도입 저해제;
  - [0774] (f) 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 기타 백금 유사체;
  - [0775] (g) 알킬화제;
  - [0776] (h) 항류블린제;
  - [0777] (i) 항대사산물;
  - [0778] (j) 베르베린;
  - [0779] (k) 아피게닌;
  - [0780] (l) 아모나피드;
  - [0781] (m) 콜히친 또는 그 유사체;

- [0782] (n) 제니스테인;
- [0783] (o) 에토포시드;
- [0784] (p) 시타라빈;
- [0785] (q) 캄프토테신;
- [0786] (r) 빈카 알칼로이드;
- [0787] (s) 5-플루오로우라실;
- [0788] (t) 쿠르쿠민;
- [0789] (u) NF- $\kappa$ B 저해제;
- [0790] (v) 로즈마린산;
- [0791] (w) 미토구아존;
- [0792] (x) 테트라드린;
- [0793] (y) 티로신 키나제 저해제;
- [0794] (z) EGFR 저해제; 및
- [0795] (aa) PARP 저해제;
- [0796] 여기서, 치환된 핵시톨 유도체는 화학상승제로서 작용한다.
- [0797] **[0256]** 또 다른 일 대안에서, 치환된 핵시톨 유도체는 원료의약품 개선 처리되며, 여기서 원료의약품 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
  - [0798] (a) 염 형성;
  - [0799] (b) 균질 결정 구조로 제조;
  - [0800] (c) 순수한 이성질체로 제조;
  - [0801] (d) 순도 증가;
  - [0802] (e) 잔류용매 함량이 낮도록 제조; 및
  - [0803] (f) 중금속 함량이 낮도록 제조.
- [0804] **[0257]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 핵시톨 유도체 및 희석제를 포함하며, 여기서 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
  - [0805] (a) 에멀전;
  - [0806] (b) 디메틸설폭사이드(DMSO);
  - [0807] (c) N-메틸포름아미드(NMF);
  - [0808] (d) 디메틸포름아미드(DMF);
  - [0809] (e) 에탄올;
  - [0810] (f) 벤질 알코올;
  - [0811] (g) 텍스트로스-함유 주사용수;
  - [0812] (h) 크레모포어;
  - [0813] (i) 시클로텍스트린; 및
  - [0814] (j) PEG.
- [0815] **[0258]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 핵시톨 유도체 및 용매계를 포함하며, 여기서 용매계는 다

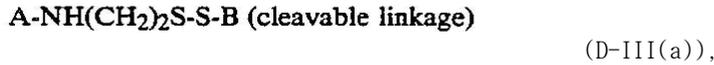
음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0816] (a) 에틸렌;
- [0817] (b) 디메틸설폭사이드(DMSO);
- [0818] (c) N-메틸포름아미드(NMF);
- [0819] (d) 디메틸포름아미드(DMF);
- [0820] (e) 에탄올;
- [0821] (f) 벤질 알코올;
- [0822] (g) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0823] (h) 크레모포어;
- [0824] (i) 시클로텍스트린; 및
- [0825] (j) PEG.
- [0826] **[0259]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 헥시톨 유도체 및 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0827] (a) 만니톨;
- [0828] (b) 알부민;
- [0829] (c) EDTA;
- [0830] (d) 소듐 바이술파이트;
- [0831] (e) 벤질 알코올;
- [0832] (f) 탄산 버퍼; 및
- [0833] (g) 인산 버퍼.
- [0834] **[0260]** 또 다른 일 대안에서, 치환된 헥시톨 유도체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 제형에 혼입된다:
- [0835] (a) 정제;
- [0836] (b) 캡슐;
- [0837] (c) 국소용 겔;
- [0838] (d) 국소용 크림;
- [0839] (e) 팻치;
- [0840] (f) 좌약; 및
- [0841] (g) 동결건조된 투여용 알약.
- [0842] **[0261]** 또 다른 일 대안에서, 치환된 헥시톨 유도체는 빛으로부터의 보호를 위한 갈색병의 사용 및 유통 기간 안정성 개선을 위해 특수 코팅된 스톱퍼의 사용으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 키트 및 패키징으로 혼입된다.
- [0843] **[0262]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 헥시톨 유도체 및 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 전달계를 포함한다:
- [0844] (a) 나노결정;
- [0845] (b) 생물침식성 폴리머;
- [0846] (c) 리포솜;
- [0847] (d) 서방형 주사가능 겔; 및

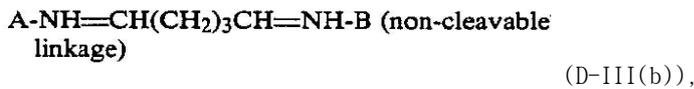
- [0848] (e) 마이크로스피어.
- [0849] **[0263]** 또 다른 일 대안에서, 치환된 헥시톨 유도체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 컨쥬게이트 형태로 조성물에 존재한다:
- [0850] (a) 폴리머 시스템;
- [0851] (b) 폴리락타이드;
- [0852] (c) 폴리글리콜라이드;
- [0853] (d) 아미노산;
- [0854] (e) 펩타이드; 및
- [0855] (f) 다가 링커.
- [0856] **[0264]** 또 다른 일 대안에서, 치료제는 변형된 치환된 헥시톨 유도체이고, 변형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0857] (a) 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄의 변경;
- [0858] (b) 반응성, 전자 친화성 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특성을 변경시키기 위한 추가적인 화학 작용기의 부가; 및
- [0859] (c) 염 형태의 변경.
- [0860] **[0265]** 또 다른 일 대안에서, 치환된 헥시톨 유도체는 전구약물계의 형태이고, 여기서 전구약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0861] (a) 효소 민감성 에스테르의 사용;
- [0862] (b) 다이머의 사용;
- [0863] (c) 쉬프 염기의 사용;
- [0864] (d) 피리독살 복합체의 사용; 및
- [0865] (e) 카페인 복합체의 사용.
- [0866] **[0266]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 헥시톨 유도체 및 다중약물계를 형성하는 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하고, 여기서 적어도 1종의 추가 치료제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0867] (a) 다제내성 저해제의 사용;
- [0868] (b) 특이적인 약물 내성 저해제의 사용;
- [0869] (c) 선택적 효소의 특이적 저해제의 사용;
- [0870] (d) 시그널 형질도입 저해제의 사용;
- [0871] (e) 복구 저해제의 사용; 및
- [0872] (f) 부작용이 중복되지 않은 토포이소머라제 저해제의 사용.
- [0873] **[0267]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 헥시톨 유도체 및 전술한 바와 같은 골수억제를 상쇄시키는 물질을 포함한다. 일반적으로 골수억제를 상쇄시키는 물질은 디티오키카르바메이트이다.
- [0874] **[0268]** 또 다른 일 대안에서, 상기 조성물은 치환된 헥시톨 유도체 및 전술한 바와 같은 치환된 헥시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질을 포함한다. 일반적으로, 상기 치환된 헥시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0875] (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 컨주게이팅 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 시스테인을 사용하여 형성됨; 또는 A와 B 사이의 디설파이드 컨주게이팅 브릿지가 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 헥시톨 유도체에 결합된 아비딘 융합 단백질 또는 아비딘을 포함하는 조성물;

(c) 폐결화되고 치환된 헥시톨 유도체가 병합된 중성 리포솜으로서, 여기서 상기 폴리에틸렌 글리콜 가닥은 적어도 하나의 수송가능한 펩타이드 또는 표적화제에 컨주게이트된 것임;

(d) 아비딘-바이오틴 결합을 통해 치환된 헥시톨 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 뮤테인, 화학적으로 변형된 아비딘 유도체, 스트렙트아비딘, 스트렙트아비딘 뮤테인 및 화학적으로 변형된 스트렙트아비딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인을 포함하되 여기서 상기 융합 단백질은 바이오틴에 대한 공유 결합에 의해 치환된 헥시톨에 링크됨.

[0269] 본 발명에 따른 의약 조성물이 전구약물을 포함하는 경우, 전구약물 및 화합물의 활성 대사산물은 당해 기술분야에 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.

[0270] 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, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 자일렌술포네이트, 페닐아세

테이트, 페닐 프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -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 당해 기술분야에서 이용가능한 적절한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법은 예컨대 유리 염기를 무기산 예컨대 염산, 히드رو브롬산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산,  $\alpha$ -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 당해 기술분야에서 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.

[0888] [0271] 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.

[0889] [0272] 본 발명에 따른 의약 조성물의 단위 투여제형에 포함되는 주어진 약학적 활성 물질, 예컨대 전술한 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 디안하이드로갈락티톨의 유사체 또는 유도체의 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.

[0890] 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 약리학적 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, 당해 기술분야에 알려진 지연 물질 또는 경시적 방출 물질을 포함할 수도 있다.

[0891] [0273] 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.

[0892] [0274] 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 구현예에서 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.

[0893] [0275] 본 발명의 조성물에 사용되는 물질들의 실제 용량은 사용되는 특정 복합체, 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 없이, 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 약동

학적 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 당해 기술분야, 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 구현예에서, 일일 투여량은 약 1 내지 3000 mg/kg 체중이다.

[0894] [0276] 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 구현예에서, 투여량은 약 1000 내지 약 3000 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여량은 약 1500 내지 약 2800 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여량은 약 2000 내지 약 3000 mg이다. 일반적으로, 투여량은 약 1 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 40 mg/m<sup>2</sup>이다. 종기로는, 투여량은 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>이다. 투여량의 추가적 대안은 투여 스케줄 및 투여 변경에 대하여 전술한 바와 같다. 투여량은 치료 반응에 따라 달라질 수 있다.

[0895] [0277] 대상자에서 혈장 농도는 약 100 μM 내지 약 1000 μM일 수 있다. 몇몇 구현예에서, 혈장 농도는 약 200 μM 내지 약 800 μM일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 농도는 약 300 μM 내지 약 600 μM이다. 또 다른 구현예에서, 혈장 농도는 약 400 내지 약 800 μM일 수 있다. 다른 일 구현예에서, 혈장 농도는 약 0.5 μM 내지 약 20 μM, 일반적으로 1 μM 내지 10 μM일 수 있다. 전구약물의 투여는 일반적으로, 완전히 활성적인 형태의 중량 수준에 화학적으로 상응하는 중량 수준으로 투여된다.

[0896] [0278] 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.

[0897] [0279] 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 당해 기술분야에 알려져 있다.

[0898] [0280] 경구 투여의 경우, 화합물은 당해 기술분야에 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, 겔, 시럽, 슬러리, 용액, 현탁액 등으로 조성시킬 수 있다. 경구 용도의 의약 제품들은 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.

[0899] [0281] 당의정 핵(dragee cores)에는 적절한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 아라비아검, 폴리비닐피롤리돈, 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.

[0900] [0282] 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. 구강(buccal) 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 정제 또는 로젠지 형태로 조성될 수 있다.

- [0901] [0283] 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 모듈레이터를 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.
- [0902] [0284] 기타의 안정화제, 예컨대, 항산화제, 예컨대 소듐 시트레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 프로필갈레이트, 환원제, 아스코르브산, 비타민 E, 소듐 바이술파이트, 부틸화된 히드록시톨루엔, BHA, 아세틸시스테인, 모노티오글리세롤, 페닐- $\alpha$ -나프틸아민 또는 레시틴을 이용할 수 있다. 또한, EDTA와 같은 킬레이터를 이용할 수도 있다. 정제 또는 알약 중의 유효제, 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 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 생리적으로 공용가능한 용매를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 다른 의약 부형제는 당해 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 향진균제, 등장화제 및/또는 흡수 지연제, 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 약학적 활성 물질의 이러한 매질 및/또는 제제의 사용은 당해 기술분야에 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.
- [0903] [0285] 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.
- [0904] [0286] 화합물은 주사, 예컨대 볼루스 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.
- [0905] [0287] 비경구 투여용 의약 포물레이션은 수용성 형태로 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 이에 더해, 활성 물질의 현탁액은 적절한 유성 주사용 현탁액으로서 조제될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클의 예로는 지방 오일 예컨대 참기름 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 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.
- [0906] [0288] 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 예컨대 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, 예컨대 코코아 버터나 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제용 베이스를 함유할 수 있다.
- [0907] [0289] 전술한 포물레이션에 더해, 화합물은 또한 데포(depot) 제제로서 조성될 수도 있다. 이러한 장기간 작용 포물레이션은 이식되거나 (예컨대 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서,

예컨대, 화합물은 적절한 폴리머 또는 소수성 물질 (예컨대 허용가능한 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 조성되거나 또는 잘 용해되지 않는 염과 같이 잘 용해되지 않는 유도체로서 조성될 수 있다.

[0908] [0290] 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)는 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: 예컨대 폴리소르베이트 80 대신 다른 저독성 비극성 계면활성제를 사용할 수 있다; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기도 다양할 수 있다; 예컨대 폴리비닐 피롤리돈과 같은 다른 생물공용성 폴리머를 폴리에틸렌 글리콜 대신 사용할 수 있다; 또한 텍스트로스 대신 다른 슈가 또는 다당류를 사용할 수 있다.

[0909] [0291] 대안적으로, 소수성 의약 화합물을 위한 다른 전달 시스템을 사용할 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 소수성 약물용 전달 비히클 또는 담체의 공지 예이다. 디메틸술폭사이드와 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; 다른 대안에서, 사용된 치료제 및 포물레이션에 따라 방출은 수시간, 수일, 수주일, 또는 수개월 동안 일어날 수 있다. 치료제의 화학적 특성과 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가적인 전략이 채용될 수도 있다.

[0910] [0292] 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 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.

[0911] [0293] 의약 조성물은 당해 기술분야에 공지된 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.

[0912] [0294] 본 발명에 따른 의약 조성물은 당해 기술분야에 잘 알려지고 일상적으로 실시되는 방법으로 제조될 수 있다. 예컨대, 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 예컨대 부형제, 멸균수 또는 염수, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 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.

[0913] [0295] 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. 대안적으로, 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. 예

방적 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 좋기로는 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.

- [0914] [0296] 본 발명의 목적상, 치료는 전술한 바와 같이 치료하고자 하는 질병, 장애 또는 상태와 연관된 한 가지 이상의 개선되는 증상을 관찰하거나, 또는 치료하고자 하는 질병, 장애 또는 병태와 연관되어 개선되는 한 가지 이상의 임상 변수를 관찰함으로써 모니터링할 수 있다. NSCLC의 경우, 임상적 변수의 비제한적 예로는 종양 존재량(tumor burden) 감소, 통증 감소, 폐기능 개선, Karnofsky 수행 점수의 개선, 종양 확산 또는 전이 발생의 감소를 들 수 있다. 본 명세서에 사용된 "치료", "치료하는", 또는 그와 동등한 용어는 치료하고자 하는 질병, 장애, 병태의 영구적 치유를 암시하려는 의도로 사용된 것이 아니다. 본 발명에 따른 조성물 및 방법은 인간의 치료에 한정되지 않으며, 사회적 또는 경제적으로 중요한 동물, 예컨대 개, 고양이, 말, 소, 양, 염소, 돼지, 및 기타 사회적 또는 경제적으로 중요한 동물 중의 치료에 적용가능하다. 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 본 발명에 따른 조성물 및 방법은 인간의 치료에 한정되지 않는다.
- [0915] [0297] 서방형 포물레이션 또는 조절-방출형 포물레이션은 당해 기술분야에 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 팻치 포물레이션일 수 있다.
- [0916] [0298] 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.
- [0917] [0299] 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 제조방법은 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 안전함과 같은 생물학적 인자 역시도 고려하여 수행된다. 따라서, 통상의 기술자라면 특정한 적용을 위하여 소망하는 특성을 갖는 제형으로 제형을 변형시킬 수 있다.
- [0918] [0300] 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.
- [0919] [0301] 하기 실시예에서 보고된 결과를 볼 때, 본 발명의 또 다른 측면은 치료적 유효량의 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨을 악성종양을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC의 치료방법에 관한 것이다.
- [0920] [0302] 일반적으로, 치환된 핵시톨 유도체가 디안하이드로갈락티톨일 경우, 디안하이드로갈락티톨의 치료적 유효량은 약  $1 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $40 \text{ mg/m}^2$ 이다. 좋기로는, 디안하이드로갈락티톨의 치료적 유효량은 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $25 \text{ mg/m}^2$ 이다. 디안하이드로갈락티톨이 아닌 치환된 핵시톨 유도체의 치료적 유효량은 특정 치환된 핵시톨 유도체의 분자량, 및 특정 치환된 핵시톨 유도체의 활성, 예컨대 표준 세포주에 대한 치환된 핵시톨 유도체의 체외 활성을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 기타 적합한 투여량이 투여량 변경 및 투여 스케줄과 관련하여 기술되었으며, 실시예에서도 기술된다.
- [0921] [0303] 일반적으로, 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 정맥 및 경구로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통해 투여된다. 좋기로는, 치환된 핵시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 정맥 투

여된다.

- [0922] [0304] 본 발명의 방법은 이온화 방사선의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 베바시주맙, 파클리탁셀, 아브라산(전달 비히클로서 알부민에 결합된 파클리탁셀), 도세탁셀, 에토포시드, 겐시타빈, 비노렐빈 타르트레이트, 및 페메트렉시드로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 화학요법제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이들 물질의 적합한 투여방법 및 적합한 투여량은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다.
- [0923] [0305] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 실질적으로 암 줄기세포(CSCs)의 성장을 억제한다. 일반적으로, 암 줄기세포 성장의 억제는 적어도 50%이다. 좋기로는, 암 줄기세포 성장의 억제는 적어도 99%이다.
- [0924] [0306] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은  $O^6$ -메틸구아닌-DNA 메틸전달효소(MGMT)-유도된 약물 내성을 갖는 암세포의 성장을 억제하는데 효과적이다. 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 테모졸로미드에 대한 내성의 암세포의 성장을 억제하는데도 효과적이다.
- [0925] [0307] 본 발명의 방법은 전술한 바와 같은 치료적 유효량의 티로신 키나제 저해제의 투여를 더 포함할 수 있다.
- [0926] [0308] 본 발명의 방법은 전술한 바와 같은 치료적 유효량의 표피성장인자 수용체(EGFR) 저해제의 투여를 더 포함할 수 있다. 이러한 EGFR 저해제는 전술한 바와 같이 야생형 결합 부위 또는 EGFR Variant III을 비롯한 돌연변이된 결합 부위에 영향을 끼칠 수 있다.
- [0927] [0309] 또한, 본 발명의 방법은, NSCLC의 뇌전이를 치료하기 위하여, 환자에게 치료적 유효량의 치환된 헥시톨의 혈액-뇌장벽 통과 능력을 증가시키는 물질을 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 방법은 환자에게 치료적 유효량의 골수억제를 상쇄시키는 물질을 투여하는 것을 더 포함할 수 있다..
- [0928] [0310] 하기 실시예에서 보고된 결과를 볼 때, 본 발명의 또 다른 측면은 치료적 유효량의 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨을 악성종양을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 난소암의 치료방법에 관한 것이다.
- [0929] [0311] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체가 디안하이드로갈락티톨일 경우, 디안하이드로갈락티톨의 치료적 유효량은 약  $1 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $40 \text{ mg/m}^2$ 이다. 좋기로는, 디안하이드로갈락티톨의 치료적 유효량은 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $25 \text{ mg/m}^2$ 이다. 디안하이드로갈락티톨이 아닌 치환된 헥시톨 유도체의 치료적 유효량은 특정 치환된 헥시톨 유도체의 분자량, 및 특정 치환된 헥시톨 유도체의 활성, 예컨대 표준 세포주에 대한 치환된 헥시톨 유도체의 체외 활성을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 기타 적합한 투여량이 투여량 변경 및 투여 스케줄과 관련하여 기술되었으며, 실시예에서도 기술된다.
- [0930] [0312] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 정맥 및 경구로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통해 투여된다. 좋기로는, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 정맥 투여된다.
- [0931] [0313] 본 발명의 방법은 이온화 방사선의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 베바시주맙, 파클리탁셀, 아브라산(전달 비히클로서 알부민에 결합된 파클리탁셀), 도세탁셀, 에토포시드, 겐시타빈, 비노렐빈 타르트레이트, 및 페메트렉시드로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 화학요법제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이들 물질의 적합한 투여방법 및 적합한 투여량은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 난소암을 치료할 경우, 난소암에 유효하거나 유효할 수 있는 추가 치료제 역시 투여될 수 있다: 이들 물질은 이하에 상세하게 기술된다.
- [0932] [0314] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 실질적으로 암 줄기세포(CSCs)의 성장을 억제한다. 일반적으로, 암 줄기세포 성장의 억제는 적어도 50%이다. 좋기로는, 암 줄기세포 성장의 억제는 적어도 99%이다.
- [0933] [0315] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은  $O^6$ -메틸구아닌-DNA 메틸전달효소(MGMT)-유도된 약물 내성을 갖는 암세포의 성장을 억제하는데 유효하다. 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로갈락티톨은 테모졸로미드에 대한 내성의 암세포의 성장을 억제하는데도 유효하다.

- [0934] [0316] 본 발명의 방법은 전술한 바와 같은 치료적 유효량의 티로신 키나제 저해제의 투여를 더 포함할 수 있다.
- [0935] [0317] 일반적으로, 디안하이드로갈락티톨과, 시스플라틴 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 백금-함유 물질의 투여 효과는 적어도 부가적이다. 일부 경우에서, 상기 물질을 모두 투여한 효과는 초부가적 (super-additive)이다.
- [0936] [0318] 전술한 바와 같이, 및 이하 실시예에서 제시한 바와 같이, 치환된 헥시톨 유도체, 예컨대 디안하이드로 갈락티톨은 난소암 치료에도 사용될 수 있다.
- [0937] [0319] 난소암의 위험은 배란 빈도 및 지속기간에 따라 증가한다. 다른 위험 인자로는 폐경후 호르몬 치료, 불임 약물, 비만 등이 있다. 약 10%의 경우는 증가된 유전적 위험에 관련되며; 유전자 돌연변이 *BRCA1* 또는 *BRCA2* 이 있는 여성은 최대 50%의 난소암 발생 위험을 갖는다. 이러한 돌연변이는, 비록 어떤 인종 배경을 갖는 개체에서도 발생할 수 있지만, 아시케나지 유대인(독일, 오스트리아, 폴란드, 헝가리, 루마니아, 체코, 슬로바키아, 우크라이나, 벨라루스, 리투아니아, 라트비아, 러시아 등의 지역에 조상을 추적할 수 있는 유대인)과 같은 특정한 구체적 인종 배경이 있는 개체에서 더 자주 발생한다.
- [0938] [0320] 난소암 사례의 95%를 초과하는 가장 흔한 유형의 난소암은 난소 암종(ovarian carcinoma)의 5가지 주요 하위유형이 있는데, 가장 심각한 등급이 가장 흔하다. 이들 종양은 난소를 덮는 세포에서 시작하는 것으로 믿어지지만, 일부는 나팔관(Fallopian tubes)에 형성될 수도 있다. 덜 흔한 유형으로는 생식세포 종양 및 성기삭 기질 종양(sex cord stromal tumors)이 포함된다. 난소암의 증상은 질병 초기 단계에서는 주로 존재하지 않고, 만일 존재하는 경우에는 통상 포괄적이며 난소암에 명확하게 기인하지 않으므로, 확인을 위해서는 조직검사가 필요하다.
- [0939] [0321] 현재의 치료 방법은 수술, 방사선 치료, 및 화학요법의 몇가지 조합이 포함한다. 그러나, 미국 전체의 5년 생존율은 단지 약 45%이다. 난소암에 사용되는 현재의 화학요법제로는 파클리탁셀, 도세탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 겐시타빈, 토포테칸, 에토포시드, 및 독소루비신이 있다. 또한, 기타 백금-함유 약물, 예컨대 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 및 리포플라틴이 사용될 수 있다. 올라파립, PARP 저해제가 최근에 난소암 화학요법제로 개발되었다. 하지만, 유의한 비율의 사례에서, 종양은 백금-함유 약물에 대하여 내성을 발생시킨다. 재발성 악성종양의 경우, 카르보플라틴은 겐시타빈 또는 파클리탁셀과 조합될 수 있다. 타목시펜 또는 레트로졸은 사용될 수 있으나, 일반적으로 효과가 없다. 또 다른 약물, 예컨대 셀루메티닙, mTOR 저해제, 및 PI3 키나제 저해제가 제안되었다. 또한, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제, 예컨대 트리초스타틴 A도 항난소암 물질로 제안되었다.
- [0940] [0322] 대부분의 난소암에서, 모니터링은 *MUC16*에 의해 암호화된, CA-125로 알려져 있으며, 뮤신 16으로도 알려져 있는 항원의 수준을 평가함으로써 수행된다. 상기 항원은 단일 막관통 영역을 포함하는 뮤신과 관련된 막인단백질 항원이다.
- [0941] [0323] 따라서, 본 발명의 일 측면은 치료적 유효량의 치환된 헥시톨 유도체를 난소암을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 난소암의 치료방법에 관한 것이다. 적합한 치환된 헥시톨 유도체는 전술한 바와 같으며; 특히 바람직한 치환된 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨이다. 일반적으로, 치료적 유효량의 디안하이드로갈락티톨은 투여량이 약  $1 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $40 \text{ mg/m}^2$ 이 되도록 하는 양의 디안하이드로갈락티톨이다. 좋기로는, 치료적 유효량의 디안하이드로갈락티톨은 투여량이 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $25 \text{ mg/m}^2$ 이 되도록 하는 양의 디안하이드로갈락티톨이다. 일반적으로, 디안하이드로갈락티톨은 정맥 및 경구로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로로 투여된다.
- [0942] [0324] 일 대안에서, 난소암은 시스플라틴-내성의 야생형 p53 암이다.
- [0943] [0325] 본 발명에 따른 방법에서, 전술한 바와 같은 치환된 헥시톨의 치료적 유효량은 난소암 치료를 위한 1종 이상의 항신생물제의 치료적 유효량과 함께 사용될 수 있다. 일반적으로, 전술한 바와 같이, 치환된 헥시톨은 디안하이드로갈락티톨이다. 난소암에 대하여 항신생물 활성을 갖는 적합한 물질의 비제한적인 예로는 다음을 포함한다: 파클리탁셀, 도세탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겐시타빈, 블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신 (폐결핵화된 리포솜 형태로 사용될 수 있음), 타목시펜, 레트로졸, 올라파립, 셀루메티닙, mTOR 저해제, PI3 키나제 저해제, 및 트리초스타틴 A.
- [0944] [0326] 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도체는 암 줄기세포의 성장을 억제한다. 일반적으로, 치환된 헥시톨 유도

체는 O<sup>6</sup>-메틸구아닌-DNA 메틸전달효소(MGMT)-유도된 약물 내성을 갖는 암세포의 성장을 억제한다.

[0945] [0327] 다른 일 대안에서, 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 백금-함유 화학요법제를 투여하는 단계를 더 포함하며, 이러한 백금-함유 화학요법제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 이프로플라틴, 옥살리플라틴, 테트라플라틴, 사트라프라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 및 트리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0946] [0328] 난소 종양에 대한 항신생물 활성을 갖는 추가 물질은 당해 기술분야에 공지되어 있다. Bhedi 등의 미국특허 No. 8,981,131은 다음과 같은 세고리식 화합물의 사용을 개시한다: (5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-옥타하이드로나프토[1,2-b]퓨란-2(9bH)-온 염산염; 에틸 4-(((5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-데카하이드로나프토[1,2-b]퓨란-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 염산염; (5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-3-((4-o-톨릴피페라진-1-일)메틸)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-옥타하이드로나프토[1,2-b]퓨란-2(9bH)-온 염산염; 또는 (5aR,9bR)-3a-히드록시-3-(((5aR,9bS)-3a-히드록시-5a,9-디메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-데카하이드로나프토[1,2-b]퓨란-3-일)메틸아미노)메틸)-5a,9-디메틸-3,3a,4,5,5a,6,7,8-옥타하이드로나프토[1,2-b]퓨란-2(9bH)-온 염산염). Bongartz 등의 미국특허 No. 8,981,094는 DGAT 저해제, 특히 DGAT1 저해제인 피페리딘/피페라진 유도체의 사용을 개시한다. Le Huerou 등의 미국특허 No. 8,981,085는 피롤로피리미딘 CHK1 또는 CHK2 저해제의 사용을 개시한다. Balogu 등의 미국특허 No. 8,981,084는 옥사디아졸 HDAC 저해제의 사용을 개시한다. Turchi 등의 미국특허 No. 8,980,955는 할로에스테르 이소보르네올 유도체인 복제 단백질 A 저해제의 사용을 개시한다. Pauls 등의 미국특허 No. 8,980,934는 TTK 단백질 키나제의 인다졸 저해제의 사용을 개시한다. Schobert 등의 미국특허 No. 8,980,933은 캄브레타스타틴 유사체의 사용을 개시한다. Chen 등의 미국특허 No. 8,980,909는 캄프토테신의 HDAC 저해 유도체의 사용을 개시한다. Brown 등의 미국특허 No. 8,980,902는 피페라지닐벤즈아미드 PARP 저해제의 사용을 개시한다. Liu 등의 미국특허 No. 8,980,879는 다음과 같은 BET 브로모영역 저해제의 사용을 개시한다: 5-(시클로프로필메틸)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; 5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; 5-(2,4-디플루오로페닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; 5-(시클로프로판카르보닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; 5-(4-플루오로페닐)-4-(2-메톡시에틸)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; 메틸 3-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-8-((메틸설포닐)메틸)-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-4-일)프로파노에이트; N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-8-일)에탄설포나미드; 8-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,6,11-테트라아자디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,6,11-테트라아자디벤조[cd,h]아졸렌-8-일)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드; 8-아미노-5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자-디벤조[cd,h]아졸렌-1-온; N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-8-일)벤젠설포나미드; N-(4-(N-(5-(4-플루오로페닐)-11-메틸-1-옥소-2,4,5,11-테트라하이드로-1H-2,5,11-트리아자디벤조[cd,h]아졸렌-8-일)설페모일)페닐)아세트아미드. Mailliet 등의 미국특허 No. 8,980,875는 백금 N-헤테로고리 카르벤 유도체의 사용을 개시한다. Smith 의 미국특허 No. 8,980,850은 NEDD8-활성화 효소 저해제, 예컨대 ((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설페메이트 또는 ((1S,2S,4R)-4-[(6-((1R,2S)-5-클로로-2-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)아미노)피리미딘-4-일]옥시)-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설페메이트의 사용을 개시한다. Wang 등의 미국특허 No. 8,980,838은 WDR5/MLL1 상호작용의 고리식 펩티도모방 저해제의 사용을 개시한다. Lowy 등의 미국특허 No. 8,980,268은 항-Ang-2 항체의 사용을 개시한다. Kaneda 등의 미국특허 No. 8,980,257은 항-TGFα 항체의 사용을 개시한다. Hansen 등의 미국특허 No. 8,975,398은 다음과 같은 NAMPT 저해제의 사용을 개시한다: N-{4-[1-(2-메틸프로파노일)피페리딘-4-일]페닐}-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-([1-(2-클로로벤조일)피페리딘-4-일]옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-({1-[(2S)-2-메틸부타노일]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-([1-(1,3-티아졸-2-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시)페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-([1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시)페닐)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-({1-[디플루오로(페닐)아세틸]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-({1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)카르보닐]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-([1-(2-메틸-2-페닐프로파노일)피페리딘-4-일]옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-

일)-N-(4-({1-(1,3-티아졸-4-일카르보닐)피페리딘-4-일}옥시)페닐)아제티딘-3-카르복사미드; N-[4-({1-[(5-메틸티오펜-2-일)카르보닐]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(피리다진-3-일)-N-[4-({1-[(4-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸)피페리딘-4-일}옥시)페닐]아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-({1-(테트라하이드로퓨란-2-일카르보닐)피페리딘-4-일}옥시)페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-[4-({1-[(3-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-일}옥시)페닐]아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-({1-(티오펜-3-일카르보닐)피페리딘-4-일}옥시)페닐)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-[4-({1-[(3-(트리플루오로메톡시)벤조일)피페리딘-4-일}옥시)페닐]아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-({1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일}옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 1-(피리다진-3-일)-N-(4-({1-(테트라하이드로퓨란-3-일카르보닐)피페리딘-4-일}옥시)페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-[4-({1-[(3-플루오로페닐)아세틸]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-({1-[(2-플루오로벤조일)피페리딘-4-일}옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-({1-[(2,4-디플루오로벤조일)피페리딘-4-일}옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; N-(4-({1-[(4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일}옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드; 및 N-(4-({1-[(3-플루오로벤조일)피페리딘-4-일}옥시)페닐)-1-(피리다진-3-일)아제티딘-3-카르복사미드. Blein 등의 미국특허 No. 8,975,376은 항- $\alpha_2$ -인테그린 항체의 사용을 개시한다. Karp 등의 미국특허 No. 8,975,287은 1,2,4-옥사디아졸벤조산 화합물의 사용을 개시한다. Caldarelli 등의 미국특허 No. 8,975,267은 다음과 같은 세고리식 피롤 유도체의 사용을 개시한다: N-(2,6-디에틸페닐)-9-(메톡시메틸)-2-({2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}아미노)-8-메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, 2-[(4-브로모-2-메톡시페닐)아미노]-N-(2,6-디에틸페닐)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-({2-메톡시-4-[4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]페닐}아미노)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-({4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-2-m-에톡시페닐}아미노)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-({2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}아미노)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, N-(2,6-디에틸페닐)-2-({4-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메톡시페닐}아미노)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, 2-({2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}아미노)-8,9-디메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드, 및 2-[(4-브로모-2-메톡시페닐)아미노]-N-(2,6-디에틸페닐)-9-메틸-6,9-디하이드로-5H-피롤로[3,2-h]퀴나졸린-7-카르복사미드. Bauer 등의 미국특허 No. 8,974,781은 항-P-캐드헤린 항체의 사용을 개시한다. Abraham 등의 미국특허 No. 8,969,587은 BRAF 키나제 저해제, 예컨대 1-(3-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 사용을 개시한다. Maier 등의 미국특허 No. 8,969,401은 HDAC 저해제로서 설포닐피롤의 사용을 개시한다. Du 등의 미국특허 No. 8,969,396은 Hsp90 저해제, 예컨대 3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸을 비롯한 BRAF 저해제의 사용을 개시한다. Ribeiro Salvador 등의 미국특허 No. 8,969,395는 트리테르페노이드 유도체의 사용을 개시한다. Wilson 등의 미국특허 No. 8,969,381은 다음과 같은 케모카인 CXCR4 조절제의 사용을 개시한다: N<sup>1</sup>-(((S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일)메틸)-N<sup>1</sup>-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민; N<sup>1</sup>-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일)메틸)-N<sup>1</sup>-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민; N<sup>1</sup>-((S)-4-벤질피페라진-2-일)메틸)-N<sup>1</sup>-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민; 및 N<sup>1</sup>-(((R)-4-벤질피페라진-2-일)메틸)-N<sup>1</sup>-((S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민. Furitsu 등의 미국특허 No. 8,969,379는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 사용을 개시한다. Lai 등의 미국특허 No. 8,969,375는 다음과 같은 CDK9 키나제 저해제의 사용을 개시한다: 4-[1-(3-플루오로벤질)-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일]-2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1-(3-플루오로벤질)-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸; 1-벤질-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-인돌-3-카르보니트릴; 1-(3-플루오로벤질)-6-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸; 6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸; 6-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸; 5-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 1-(3-플루오로벤질)-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-인돌-3-카르보니트릴; 4-[5-플루오로

-1-(3-플루오로벤질)-1H-인돌-6-일]-2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 6-{2-[1-(2,3-디하이드록시프로필)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}-1-(3-플루오로벤질)-1H-인돌-3-카르보니트릴; 1-(3-플루오로벤질)-6-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}-1H-인돌-3-카르보니트릴; 및 1-[(5-플루오로피리딘-3-일)메틸]-6-[2-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸.

Marchionni 등의 미국특허 No. 8,969,366은 치환된 피리미디닐피롤로피리딘은 유도체의 사용을 개시한다. Charrier 등의 미국특허 No. 8,969,360은 ATR 키나제 저해제의 사용을 개시한다. Hoelzemann 등의 미국특허 No. 8,969,335는 벤조니트릴 유도체를 비롯한 IKKe 및 TBK1 저해제의 사용을 개시한다. Yu의 미국특허 No. 8,969,313은 DACT 단백질 활성화제의 사용을 개시한다. Chen 등의 미국특허 No. 8,962,855는 질소 머스타드 유도체의 사용을 개시한다. Wang 등의 미국특허 No. 8,962,679는 알콕시크로미논-4-온을 비롯한 다이드제인 유도체의 사용을 개시한다. Mahadevan 등의 미국특허 No. 8,962,663은 플렉스트린 상동 영역 저해제의 사용을 개시한다. Mortimore 등의 미국특허 No. 8,962,642는 5-시아노-4-(피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 사용을 개시한다. McAllister 등의 미국특허 No. 8,962,637은 c-SRC/JAK 저해제로서 치환된 방향족 두고리식 화합물의 사용을 개시한다. Brain 등의 미국특허 No. 8,962,630은 CDK 단백질 키나제 저해제로서 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복시산 디메틸아미드를 비롯한 피롤로피리미딘 화합물의 사용을 개시한다. Kuntz 등의 미국특허 No. 8,962,620은 치환된 6,5-융합된 두고리식 아틸 화합물의 사용을 개시한다. Ashwell 등의 미국특허 No. 8,962,619는 치환된 이미다조피리디닐-아미노피리딘 화합물의 사용을 개시한다. Christopher 등의 미국특허 No. 8,962,611은 HDM2 저해제로서 치환된 이미다조피리딘의 사용을 개시한다. Brubaker 등의 미국특허 No. 8,962,608은 야누스 키나제 저해제로서 시클로알킬니트릴 피라졸 카르복사미드의 사용을 개시한다. Schoeberl 등의 미국특허 No. 8,961,966은 항-ERBB3 항체의 사용을 개시한다. Heaton 등의 미국특허 No. 8,957,109는 크로만 유도체의 사용을 개시한다. Dannhardt 등의 미국특허 No. 8,957,103은 컨쥬게이트된 3-(인돌릴)- 및 3-(아자인돌릴)-4-아릴말레이미드 화합물의 사용을 개시한다. Kim 등의 미국특허 No. 8,957,102는 다음과 같은 c-Met 저해제의 사용을 개시한다: 1,5-디메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 [3-플루오로-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드; 2-(4-플루오로-페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 [3-플루오로-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드; 2-(4-플루오로-페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 [3-플루오로-4-(3-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드; N-(3-플루오로-4-(2-(티오펜-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드; 및 N-(3-플루오로-4-(2-(티오펜-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드. Brenchley 등의 미국특허 No. 8,957,078은 ATR 키나제 저해제로서 피라졸로피리미딘의 사용을 개시한다. Caferro 등의 미국특허 No. 8,957,068은 돌연변이 IDH 저해제로서 3-피리미딘-4-일-옥사졸리딘-2-온의 사용을 개시한다. Danishefsky 등의 미국특허 No. 8,957,056은 미그라스타틴 유사체의 사용을 개시한다. Wu 등의 미국특허 No. 8,956,613은 겐시타빈 전구약물의 사용을 개시한다. Blackburn의 미국특허 No. 8,952,163은 HDAC6 저해제로서 치환된 히드록삼산의 사용을 개시한다. Beaton 등의 미국특허 No. 8,952,161은 생식선자극호르몬-방출 호르몬 수용체 길항체의 사용을 개시한다. Ding 등의 미국특허 No. 8,952,157은 다음과 같은 항-세포자살 Bcl-2 단백질의 저해제의 사용을 개시한다: 4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-2-(2,3-디플루오로페녹시)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 2-(4-아미노-3-클로로페녹시)-4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-2-(2,5-디클로로페녹시)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; N-(4-((4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)-2-(3-클로로페녹시)-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드; 4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-2-(3-플루오로페녹시)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 2-(2-클로로페녹시)-4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-2-(2-플루오로페녹시)-N-({4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-2-(2-플루오로페녹시)-N-({4-[(2-모르폴린-4-일)에틸]아미노}-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드; 및 2-(3-클로로페녹시)-4-(4-{{2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일}메틸}피페라진-1-일)-N-({4-

[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]-3-니트로페닐}설포닐)벤즈아미드. Kufe 등의 미국특허 No. 8,952,054는 MUC1 올리고머화의 소분자 저해제, 예컨대 플라본 유도체. Blaquiere 등의 미국특허 No. 8,952,043은 벤즈옥세핀 PI3K 저해제의 사용을 개시한다. Hamilton 등의 미국특허 No. 8,951,987은 테트라하이드로유리딘 유도체의 사용을 개시한다. Combs 등의 미국특허 No. 8,951,536은 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 조절체로서 N-히드록시아미디노 헤테로고리의 사용을 개시한다. Wang의 미국특허 No. 8,946,445는 다음과 같은 헤테로고리 세포자살 저해제의 사용을 개시한다: (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-4H-티에노[3,2-b]피롤 (Z)-2-클로로-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-4H-티에노[3,2-b]피롤; (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-2-메틸-4H-티에노[3,2-b]피롤; (Z)-2-브로모-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-4H-티에노[3,2-b]피롤; (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-6H-티에노[2,3-b]피롤; 및 (Z)-5-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-2-메틸-6H-티에노[2,3-b]피롤. Hughes 등의 미국특허 No. 8,946,413은 케모카인 수용체 길항체로서 3-아미노시클로펜탄카르복사미드의 사용을 개시한다. Becker 등의 미국특허 No. 8,946,409는 다고리식  $\beta$ -락탐 유도체의 사용을 개시한다. Hong 등의 미국특허 No. 8,946,289는 HIF 경로를 차단하는 마나사틴 화합물의 사용을 개시한다. Seefeld 등의 미국특허 No. 8,946,278은 Akt 저해제로서 헤테로고리 카르복사미드의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드; 및 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드. Curd 등의 미국특허 No. 8,946,205는 N,N'-비스(2-브로모에틸)포스포라미드산 (1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸-5-일)메틸 에스테르를 비롯한 저산소증 활성화 전구약물의 사용을 개시한다. Gangjee의 미국특허 No. 8,946,239는 치환된 피롤로-, 퓨라노-, 및 시클로펜틸피리미딘 두고리식 화합물의 사용을 개시한다. Butterworth 등의 미국특허 No. 8,946,235는 2-(2,4,5-치환된-아닐리노)피리미딘 화합물의 사용을 개시한다. Craighead 등의 미국특허 No. 8,946,224는 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진의 사용을 개시한다. Deng 등의 미국특허 No. 8,946,216은 ERK 저해제로서 인다졸 유도체의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: N-[3-[6-(1-메틸에톡시)-3-피리디닐]-1H-인다졸-5-일]-4-(페닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-[6-(1-메틸에톡시)-3-피리디닐]-1H-인다졸-5-일]-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(4-티아졸릴메틸)-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(3-티에닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; 4-[(2-플루오로페닐)메틸]-N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-2-모르폴린카르복사미드; N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-4-(2-피리디닐메틸)-2-모르폴린카르복사미드; 및 4-[(2-브로모페닐)메틸]-N-[3-(4-피리디닐)-1H-인다졸-5-일]-2-모르폴린카르복사미드. Lee 등의 미국특허 No. 8,940,936은 아릴옥시 페녹시 아크릴 화합물의 사용을 개시한다. Page 등의 미국특허 No. 8,940,760은 NADPH 옥시다제 저해제로서 피라졸로피리딘 유도체의 사용을 개시한다. Flynn 등의 미국특허 No. 8,940,756은 c-Kit 저해제로서 디하이드로나프티리딘의 사용을 개시한다. Wang 등의 미국특허 No. 8,940,737은 다음과 같은 세포자살-유도체의 사용을 개시한다: 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(4-히드록시벤질)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{4-[2-(디메틸

아미노)에톡시]벤질}-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복시산; 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-6-{8-[(5,6-디플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일}피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복시산; 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복시산; 및 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-6-{8-[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일}피리딘-2-카르복시산. Howard 등의 미국특허 No. 8,940,733은 비대칭 피롤로벤조디아제핀 다이머의 사용을 개시한다. Duncan 등의 미국특허 No. 8,940,726은 PRMT5 저해제의 사용을 개시한다. Pellicchia 등의 미국특허 No. 8,937,193은 아포고시폴론(apogossypolone) 유도체의 사용을 개시한다. Burlison 등의 미국특허 No. 8,937,094는 다음과 같은 Hsp90 조절제의 사용을 개시한다: 5-(4-에톡시-2-히드록시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-iso프로폭시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2,4-디메톡시페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-이소프로필페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(2-히드록시-4-메틸페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(4-히드록시-3-이소프로필페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 5-(3-tert-부틸-4-히드록시페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드; 및 5-(4-히드록시-3-프로필페닐)-4-(4-메톡시페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드. Seipelt 등의 미국특허 No. 8,937,068은 피리도피라진 화합물의 사용을 개시한다. Fayard 등의 미국특허 No. 8,933,212는 전이를 감소시키기 위한 프로테아제 백신 1 저해제의 사용을 개시한다. Wu 등의 미국특허 No. 8,933,116은 g-세크레타제 저해제의 사용을 개시한다. Ohki 등의 미국특허 No. 8,933,103은 N-{4-[2-아미노-5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]페닐}-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 염산염을 비롯한 피리돈 유도체인 Ax1 저해제의 사용을 개시한다. Andrews 등의 미국특허 No. 8,933,084는 Trk 저해제로서 (6R)-9-플루오로-2,11,15,19,20,23-헥사아자헵타시클로[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]헵타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-디온을 비롯한 거대고리식 화합물의 사용을 개시한다. Singh 등의 미국특허 No. 8,933,080은 Ax1 저해제로서 다리결합 두고리식 헤테로아릴 치환된 트리아졸의 사용을 개시한다. McGuigan 등의 미국특허 No. 8,933,053은 5-플루오로-2'-데옥시유리딘의 포스포라미데이트 유도체의 사용을 개시한다. Sasaki 등의 미국특허 No. 8,927,718 Smo 저해제로서 융합된 헤테로고리 유도체의 사용을 개시하며, 그 예로는 다음을 들 수 있다: 3,6-디에틸-N-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-4-일]-1-메틸-4-옥소-5-(2-옥소-2-페닐에틸)-4,5-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드; 3-에틸-6-에틸-N-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-4-일]-1-메틸-4-옥소-5-(2-옥소-2-페닐에틸)-4,5-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드; 및 6-에틸-3-(에틸아미노)-N-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-4-일]-1-메틸-4-옥소-5-(2-옥소-2-페닐에틸)-4,5-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드. Huang 등의 미국특허 No. 8,927,717은 다음과 같은 티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온 유도체의 사용을 개시한다: 3-((4-클로로페닐)티오)-2-히드록시퀴놀린-4-카르복시산, 6,9-디클로로-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-히드록시-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-메톡시-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-디메틸아미노-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(4-에틸피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 10-클로로-6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온, 및 6-(4-벤질피페라진-1-일)-10-클로로-12H-티오크로메노[2,3-c]퀴놀린-12-온. Abraham 등의 미국특허 No. 8,927,711은 다음과 같은 퀴나졸린 JAK 저해제의 사용을 개시한다: (3-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)(3-플루오로페닐)메타논; (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)(4-플루오로페닐)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)(2-메톡시페닐)메타논; (4-(1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올; 2-(플루오로(4-플루오로페닐)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 2-(디플루오로(4-플루오로페닐)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 2-(디플루오로(4-플루오로페닐)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-(디플루오로(4-플루오로페닐)메틸)퀴나졸린-4-아민; 3-(2-(4-플루오로벤조일)퀴나졸린-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-카르보닐트릴; (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)메탄올; 2-((4-플루오로페닐)(메톡시)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 2-(아미노(4-플루오로페닐)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 3-(2-((4-플루오

로페닐)(히드록시)메틸)퀴나졸린-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르보니트릴; (5-플루오로-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올; (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-2-일)메탄올; 및 (4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-2-일)메탄올. Richardson 등의 미국특허 No. 8,927,580은 디-2-피리딜케톤 4-에틸-4-메틸-3-티오세미카르바존과 같은 디피리딜 티오세미카르바존의 사용을 개시한다. Meng 등의 미국특허 No. 8,927,562는 mTOR의 융합된 세고리식 저해제의 사용을 개시한다. Ahmed 등의 미국특허 No. 8,927,560은 4-아자-2,3-디데하이드로포도필로톡신 화합물의 사용을 개시한다. Ying 등의 미국특허 No. 8,927,548은 Hsp90 저해제인 트리아졸 화합물의 사용을 개시한다. Kamal 등의 미국특허 No. 8,927,538은 DNA와 반응하여, N10-C11 위치에서 친전자성 이민과의 산-불안정성 아민 결합을 통하여 이중 DNA의 작은 홈 내에 놓이는 N2-구아닌 부가체를 형성하는 물질로서 카르바졸 링크된 피롤로[2, 1-c][1,4]벤조디아제핀 하이브리드의 사용을 개시한다. Giannini 등의 미국특허 No. 8,927,533은 락탐-치환된 티오 유도체의 사용을 개시한다. Flynn 등의 미국특허 No. 8,921,565는 c-Met 키나제 저해제로서 다음과 같은 피리돈 아미드의 사용을 개시한다: N-(4-((2-아세트아미도피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(2,5-디플루오로-4-((2-프로피온아미도피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(4-(2-(시클로프로판카르복사아미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(2,5-디플루오로-4-((2-피발아미도피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드, N-(2,5-디플루오로-4-((2-이소부티라미도피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복사미드. Kamal 등의 미국특허 No. 8,921,522는 2-페닐벤조티아졸에 링크된 올레핀, 칼콘, 피라졸린, 피라졸, 이속사졸린, 및 이속사졸을 비롯한 벤조티아졸 유도체의 사용을 개시한다. Chao의 미국특허 No. 8,921,546은 이미다조티아졸, 예컨대 7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-2-(4-니트로-페닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸 및 4-(7-(2-모르폴리노에톡시)벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)아닐린의 사용을 개시한다. Reddel 등의 미국특허 No. 8,921,414 스피로케탈의 사용을 개시한다. Ying 등의 미국특허 No. 8,921,407은 Hsp90 조절제로서 피라졸 화합물의 사용을 개시한다. Friberg 등의 미국특허 No. 8,921,367은 오로라 키나제 저해제로서 AMG 900 (N-(4-(3-(2-아미도피리미딘-4-일)피리딘-2-일옥시)페닐)-4-(4-메틸티오펜-2-일)프탈라진-1-아민)의 사용을 개시한다. Graham 등의 미국특허 No. 8,920,799는 Ax1 티로신 키나제 수용체의 Ax1 리간드-결합 부분의 사용을 개시한다. Dupont 등의 미국특허 No. 8,778,340은 항체를 비롯한 항-혈관신생 물질의 사용을 개시한다. Lengyel 등의 미국특허 No. 8,748,470은 다음과 같은 지방산 결합 단백질 저해제의 사용을 개시한다: 카르바졸 부탄산, 아릴 설폰아미드, 설포닐티오펜, 4-히드록시피리미딘, 2,3-디메틸인돌, 벤조일벤젠, 비페닐-알칸산, 2-옥사졸-알칸산, 테트라하이드로피리미돈, 피리돈, 피라지논, 아릴 카르복시산, 테트라졸, 트리아졸로피리미딘, 인돌, BMS480404 ((2S)-2-[2,3-비스((2-클로로페닐)메톡시)페닐]-2-히드록시아세트산), 또는 BMS309403 (2-[[2'-(5-에틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)[1,1'-비페닐]-3-일]옥시]-아세트산. Clozel 등의 미국특허 No. 8,541,433은 마시텐탄의 사용을 개시한다. Jensen 등의 미국특허 No. 8,362,072는 BRCA1 생성 증강제의 사용을 개시한다. Kloog 등의 미국특허 No. 8,268,889는 파르네실티오살리실산 및 그 유사체의 사용을 개시한다. Coelingh Bennink 등의 미국특허 No. 7,968,514는 면역성 펩타이드의 사용을 개시한다. Chandrasekher 등의 미국특허 No. 7,323,164는 인터루킨 24의 사용을 개시한다. Chandrasekher 등의 미국특허 No. 7,074,575는 인터루킨 19의 사용을 개시한다. Miller 등의 미국특허 No. 6,237,307은 2-페닐-1-[4-(2-아미노에톡시)-벤질]-인돌 유도체의 사용을 개시한다. Howell 등의 미국특허 No. 5,597,798은 탁술 및 표피성장인자와의 조합물의 사용을 개시한다. Frederick의 미국특허출원공개 No. 2014/0336150은 카레니테신 (7-[(2'-트리메틸실릴)에틸]-20(S) 캄프토테신)의 사용을 개시한다. Moore 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0315959는 벤질리딘벤조히드라지드의 사용을 개시한다. Rocconi 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0309184는 백금-함유 물질을 비롯한 다른 약물과 조합하여 사용된 Smo 저해제의 사용을 개시한다. Chan 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0302174는 겐시타빈, 시스플라틴 또는 카르보플라틴, 및 5-[2-tert-부틸-5-(4-플루오로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아민과의 병용요법의 사용을 개시한다. Moore 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0275174는 2-아미노-4H-나프도[1,2-b]피란-3-카르보니트릴의 사용을 개시한다. Kuhnert 등의 미국특허출원공개 No. 2014/0134169는 D114 길항제의 사용을 개시한다. Chen의 미국특허출원공개 No. 2013/0231286은 프로락틴 수용체 길항제의 사용을 개시한다. Liu 등의 미국특허출원공개 No. 2013/0203861은 시클로헥세논 화합물의 사용을 개시한다. Whiteman 등의 미국특허출원공개 No. 2012/0269827은 CD56과의 컨쥬게이트의 사용을 개시한다. Darnowski의 미국특허출원공개 No. 2012/0237502는 다음과 같은 17,20-분해효소 저해제의 사용을 개시한다: 3b-아세톡시-17-(3-피리딜)안드로스타-5,16-디엔, 6-[(7S)-7-히드록시-6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일]-N-메틸-2-나프탈렌카르복사미드, 3b-히드록시-17-(1H-벤즈이미다졸-1-일)안

드로스타-5,16-디엔, 또는 6-[(7S)-7-히드록시-6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일]-N-메틸-2-나프탈렌카르복사미드. Weinreich의 미국특허출원공개 No. 2012/0183546은 안지오프이에틴-2 저해제의 사용을 개시한다. Sherman 등의 미국특허출원공개 No. 2010/0009330은 요오도-3-니트로벤즈아미드를 비롯한 PARP 저해제의 사용을 개시한다. Umeda 등의 미국특허출원공개 No. 2009/0118271은 다음과 같은 수용성 전구약물의 사용을 개시한다: (9S)-1-부틸-9-에틸-9-히드록시-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-[2-(4-모르폴리노)에틸]-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-1-[3-(디메틸아미노)프로필]-9-에틸-9-히드록시-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-헵에틸-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-[2-(피리딘-2-일)에틸]-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; (9S)-9-에틸-1-헵에틸-9-히드록시-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온; 및 (9S)-9-에틸-9-히드록시-1-프로필-1H,12H-피라노[3',4':6',7']인돌리지노[1',2':6,5]피리도[4,3,2-데]퀴나졸린-2,10,13(3H,9H,15H)-트리온. Ye 등의 미국특허출원공개 No. 2009/0099102는 징코라이드 A 및 B를 비롯한 징코라이드의 사용을 개시한다. Zeldis의 미국특허출원공개 No. 2007/0299020은 4-(아미노)-2(2,6-디옥소(3-피페리딘)-이소인돌린-1,3-디온의 사용을 개시한다. White 등의 미국특허출원공개 No. 2006/0058217은 항알라민의 사용을 개시한다. Koya 등의 미국특허출원공개 No. 2005/0272766은 1-글리옥실아미드 인돌리진의 사용을 개시한다. 이들 특허 및 특허출원공개는 그 전체가 본 발명에 참조 통합된다.

[0947] [0329] 이하, 본 발명을 하기 실시예를 통해 상세히 설명한다. 이들 실시예는 설명하기 위한 목적으로 포함된 것이며 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다.

[0948] 실시예 1

[0949] 마우스 이종이식(Xenograft) 모델을 사용한 비소세포 폐암의 치료에 있어 디안하이드로갈락티톨의 생체내 효능

[0950] [0330] 배경

[0951] [0331] 단계 IV 비소세포 폐암(NSCLC) 환자의 중앙(median) 전체 생존 시간은 4개월이고, 1- 및 5-년 생존율은 각각 16% 및 2% 미만이다. NSCLC는 보통 수술 후 티로신 키나제 저해제(TKIs)(예컨대, 에를로티닙, 게피티닙) 또는 백금계 요법(예컨대, 시스플라틴)으로 치료한다. TKI는 EGFR 돌연변이를 갖는 환자에 있어 크게 개선된 결과를 가져왔다; 그러나 TKI 내성은 유의하게 충족되지 못한 의학적 필요로 나타나고 있으며, 백금계 치료는 장기 예후가 좋지 않다. 또한, 예후가 좋지 않은 CLC 환자에서 뇌 전이의 빈도가 높다.

[0952] [0332] 디안하이드로갈락티톨은 구아닌의 N<sup>7</sup>을 표적화하여 쇠간 DNA 가교를 매개하는, 구조적으로 독특한 이관능성 알킬화제이며, 따라서 TKI 및 시스플라틴과는 작용 메커니즘을 달리한다. 더구나, 디안하이드로갈락티톨은 혈액-뇌장벽을 통과하고, 중앙 조직에 축적된다. 디안하이드로갈락티톨은 단독 물질로서나 다른 치료요법과의 병용 모두에 있어 임상 전 및 임상 시험에서 NSCLC에 대한 활성을 나타내며, 이는 디안하이드로갈락티톨이 약제 내성 NSCLC 및 뇌전이가 있는 NSCLC 환자에 대하여 치료적 옵션이 될 수 있음을 제안하는 것이다.

[0953] [0333] 본 실시예에 보고된 연구의 목적은 디안하이드로갈락티톨의 약제내성 NSCLC의 생체내 모델에서의 활성을 시스플라틴을 비롯한 다른 약물과 비교하여 평가하는 것이다. 원점에서 TKI 내성(H1975) 또는 TKI 민감성(A549)의 인간 폐선암 이종이식 종양을 피하에 품은 Rag2 마우스를 치료하였다.

[0954] [0334] 세포주 및 동물

[0955] [0335] 두가지 인간 NSCLC 세포주, A549(TKI-민감성) 및 H1975(TKI-내성)를 암컷 Rag2 마우스에서 이종이식 종양 모델로 사용하였다. 마우스는 나이가 6주 내지 8주이고 무게가 18-23 그램이었다. 그룹당 10마리의 마우스가 사용되었다. 아래에 보고된 결과는 A549 NSCLC 세포주이다.

[0956] [0336] 약물

[0957] [0337] 시스플라틴을 생리 식염수 중의 5 mg/kg 투여량으로 사용하였다. 투여는 정맥으로 하였다.

[0958] [0338] 디안하이드로갈락티톨을 주사용 0.9% 소듐염 클로라이드 중의 1.5 mg/kg 내지 6 mg/kg 투여량으로 사용하였다. 투여는 복강내로 하였다.

[0959] [0339] 연구 그룹을 아래 표 1에 나타내었다("VAL-083"이 디안하이드로갈락티톨임).

표 1

[0960]

그룹 번호	그룹 명칭	마우스 수	TA/CA* 투여량 (mg/kg)	투여 경로	부피 ( $\mu$ l/20g)	시점/ 스케줄
1	비치료 대조군	10	-			
2	시스플라틴 대조군	10	5	정맥내	200	Q7D $\times$ 3
3	VAL-083 투여량 1	10	1.5	복강내	200	M,W,F $\times$ 3
4	VAL-083 투여량 2	10	3	복강내	200	M,W,F $\times$ 3
5	VAL-083 투여량 3	10	6	복강내	200	M,W,F $\times$ 3

\*TA: 시험품; CA:대조품

[0961] [0340] 치료는 100 mm<sup>3</sup> 내지 150 mm<sup>3</sup>의 종양 부피에서 개시하였다.

[0962] [0341] 실험 설계

[0963] [0342] 세포 준비 및 조직 배양 A549 인간 폐선암 세포주를 American Type Culture Collection (Cat. # CCL-185)에서 입수하였다. 세포는 ATCC의 원래 바이얼로부터 냉동시킨 것인 실험실 보관의 냉동 바이얼에서 시작하여 액화 질소에 보관하였다. 패시지 번호 3 내지 10 및 80%-90%의 합류를 갖는 세포 배양물을 사용하였다. 10% 소 태아 혈청 및 2 mL L-글루타민이 보충된 RPMI 1640에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 환경에서 세포를 성장시켰다. 세포를 1:3 내지 1:8 분할비로 매주 계대배양(subculture)하고 확장시켰다.

[0964] [0343] 피하(s.c.) 접종을 위한 세포 준비와 채취를 위하여, 칼슘 또는 마그네슘이 없는 헵크스 균형 염용액으로 간단하게 한번 씻었다. 신선한 트립신/EDTA 용액(테트라소듐 EDTA가 들어있는 0.25% 트립신)을 첨가하고, 세포가 트립신/EDTA로 덮이도록 플라스크를 배치하였으며, 여분의 트립신/EDTA를 흡입하였다. 세포를 37°C에 수분 동안 방치하였다. 세포층이 분산될 때까지 세포를 도립현미경으로 관찰하고, 신선한 배지를 추가하였으며, 50  $\mu$ l의 세포 현탁액을 취하여 트리판 블루(1:1)와 혼합시키고, 세포를 계수하였으며, 세포 생존율은 Cellometer Auto T4를 사용하여 평가하였다. 세포를 200  $\times$  g에서 7분 동안 원심분리하고, 상청액을 흡입하였다. 세포를 성장 배지에서 재현탁하여 100  $\times$  10<sup>6</sup> 세포/mL의 농도를 얻었다. 접종을 위하여 5  $\times$  10<sup>6</sup> 세포를 사용하여 1:1 매트릭젤(Matrigel)로 마우스당 주입량이 50  $\mu$ l가 되게 하였다.

[0965] [0344] 종양 세포 이식 0일(day 0)에, 28-게이지 니들을 사용하여 매트릭젤 중의 50  $\mu$ l의 양으로 종양 세포를 마우스의 피하에 이식하였다; 종양 세포를 마우스의 등에 주입하였다. 마우스는 종양 부피를 기준으로 무작위로 그룹에 배정되었다. 무작위 배정 전에 종양 부피의 평균은 그룹 1-5에 대하여 각각 89.15 mm<sup>3</sup>, 86.08 mm<sup>3</sup>, 95.49 mm<sup>3</sup>, 87.15 mm<sup>3</sup> 및 81.76 mm<sup>3</sup>이었다.

[0966] [0345] 용량 투여 디안하이드로갈락티톨(DAG)은 바이알(vial)당 40 mg인 동결건조 제품으로 제공되었다. 투여를 위하여, 주사용 0.9% 염화나트륨, USP (saline) 5 mL를 첨가하여 8 mg/mL 농도의 DAG 용액을 얻었다. 이 스톱 용액은 실온에서 4시간 동안 또는 4°C에서 24시간 동안 안정하였다. 추가 희석하여 0.9 mg/mL의 주사 용액(0.2 mL 중의 0.18 mg/마우스 투여용; 8 mg/mL의 재구성된 용액으로부터 희석됨); 0.45 mg/mL의 주사 용액(0.2 mL 중의 0.09 mg/마우스 투여용; 0.9 mg/mL 용액을 1-2회 희석함); 및 0.225 mg/mL의 주사 용액(0.2 mL 중의 0.045 mg/마우스 투여용; 0.45 mg/mL 용액을 1-2회 희석함)을 제조하였다.

[0967] [0346] 정맥 주사 28-게이지 니들을 사용하여 개별 마우스 체중에 따라 동물에 처방된 용량(mg/kg)을 투여하기 위한 필요 부피를 주입하였다. 주입 부피는 20-g 마우스에 대하여 200  $\mu$ l이었다. 정맥 주사시 마우스를 잠시(30 초 미만) 묶어 두었다. 정맥 주사를 위한 정맥 팽창은 1-2분의 기간 동안 가열 램프 하에 동물을 둠으로써 달성하였다.

[0968] [0347] 복강내 주사 마우스를 개별적으로 무게를 달고, 체중에 따라 특정 주입 농도로 복강내 주사하였다(표 1 참조). 주입 부피는 20-g 마우스당 200  $\mu$ l을 기준으로 하였다. 주사 부위를 청결히 하기 위해 70% 이소프로필알코올로 복부 표면을 닦았다.

[0969]

[0348] 데이터 수집

[0970]

[0349] 종양 모니터링 치료 첫날부터 캘리퍼스로 종양의 크기를 측정함으로써 종양 성장을 모니터링하였다. 종양의 길이 및 폭 측정값을 매주 월요일, 수요일, 및 금요일에 얻었다. 종양 부피를 종양의 장축으로 정의된 길이(mm 단위)를 가지고 방정식  $L \times W^2/2$  에 따라 계산하였다. 종양 측정시 동물의 무게를 달았다. 살해 전에 종양이 최대 800 mm<sup>3</sup>까지 성장하도록 하였다.

[0971]

[0350] 감별계수를 포함한 CBC(온혈구계산)을 위하여 살해시 심장 천자에 의해 모든 동물에서 혈액을 수집하였다. 비치료 대조군 및 그룹 4 또는 5 (디안하이드로갈락티톨-처리 그룹) 사이의 통계적 유의성(p<0.05)이 CBC 분석을 위한 헤모글로빈(g/L)에 대하여 발견되었다. 감별 분석을 수행하였다; 하지만 (WBC 생산에 영향을 줄 수 있는 주(strain)가 번역저하되어 있기 때문에) 대조군 마우스에서조차 백혈구(WBC) 수가 낮다는 것을 알 수 있다. WBC에 있어서, 림프구 및 호산구에 대하여 통계적 유의성(p<0.05)이 관찰되었다. CBC/감별 분석에 있어, 종양-비함유 동물 대조군(마우스 ID 번호: 대조군 1 및 대조군 2)과 비치료된 종양-함유 동물 대조군(그룹 1; 마우스 ID 번호 1-10) 사이에는 차이가 없었다.

[0972]

[0351] 동물 관찰

[0973]

[0352] 임상 관찰 이환율(morbidity) 및 사망률을 위하여 치료전 및 치료 기간 동안, 투여후 하루에 적어도 한 번, 더욱 좋기로는 필요하다고 판단될 경우 모든 동물을 관찰하였다. 특히, 질병 건강의 징후는 체중 감소, 식욕 변화, 및 행동 징후, 예컨대 변경된 걸음걸이, 기면, 및 과도한 스트레스 양상을 기준으로 하였다. 심각한 독성 또는 종양-관련 질병의 징후가 관찰되면, 동물을 이소플루란 과량투여한 후 CO<sub>2</sub> 질식시켜 살해하고, 독성의 다른 징후를 평가하기 위하여 검시를 수행하였다. 다음 기관들을 검사하였다: 간, 담낭, 비장, 폐, 신장, 심장, 소장, 림프절, 및 방광. 비정상적 결과가 관찰되었다.

[0974]

[0353] 방법론을 검토하고 브리티쉬 컬럼비아 대학의 기관 동물 관리위원회(IACC)에 의해 승인되었다. 동물의 집과 사용은 동물 관리 지침에 대한 캐나다 의회에 따라 수행하였다.

[0975]

[0354] 디안하이드로갈락티톨("VAL-083") 및 시스플라틴의 투여를 하기 표 2-3에 요약하여 나타내었다:

**표 2**

디안하이드로갈락티톨의 투여

[0976]

그룹 번호	치료	투여량 mg/kg	그룹당 마우스 수	평균 체중 g	농도 mg/mL	주사 ml/20g	총 mL	총 mg	스톡 mL	염수 mL
3	VAL-083	1.5	10	20.0	0.150	0.200	3.00	0.450	0.563	2.438
4	VAL-083	3.0	10	20.0	0.300	0.200	3.00	0.900	1.125	1.875
5	VAL-083	6.0	10	20.0	0.600	0.200	3.00	1.800	2.250	0.750
						합계	9.00	3.150	3.938	
VAL-083 스톡 농도 0.80* mg/ml										

**표 3**

시스플라틴의 투여

[0977]

그룹 번호	치료	투여량 mg/kg	그룹당 마우스 수	평균 체중 g	농도 mg/mL	주사 ml/20g	총 mL	총 mg	스톡 mL	염수 mL
시스플라틴 대조군	시스플라틴	5.0	10	20.0	0.500	0.200	3.00	1.500	1.500	1.500

[0978]

[0355] 결과 및 결론

[0979]

[0356] 도 1-2에 결과를 나타내었다.

- [0980] [0357] 도 1은 5백만 A549 세포의 피하 접종한 후 암컷 Rag2 마우스의 체중을 나타낸 그래프이다. 실시예의 결과에 대하여 체중은 x-축 상의 접종후 일수(days)에 대하여 y-축 상에 나타내었다. 실시예의 도 1-2에서, ●은 비치료 대조군이고; ■은 시스플라틴 대조군이며; ▲은 디안하이드로갈락티톨 1.5 mg/kg 용량이고; ▼은 디안하이드로갈락티톨 3.0 mg/kg 용량이며; ◆은 디안하이드로갈락티톨 6.0 mg/kg 용량이다.
- [0981] [0358] 도 1의 결과에 따르면, 체중 감소는 5 mg/kg 시스플라틴으로 치료된 마우스(그룹 2) 및 6 mg/kg 디안하이드로갈락티톨(그룹 5)에서 관찰되었다. 그룹 5치료는 유의한 체중 감소로 인하여 3번 투여한 후 중지하였다. 체중은 평균 ± 표준편차(S.D.)로 표시되었다.
- [0982] [0359] 도 2는 실시예 결과 A549 종양-함유 암컷 Rag2 마우스에 대한 종양 부피[평균 ± 표준오차(S.E.M.)]를 나타낸 그래프로서, x-축 상의 접종후 일수에 대하여 종양 부피는 y 축 상에 나타내었다. 도 2의 상단 패널은 연구 기간 전체의 모든 마우스를 나타낸다. 도 2의 하단 패널은 70일(비치료 대조군 그룹의 마지막 날)까지의 모든 마우스를 나타낸다.
- [0983] [0360] 결과를 요약하면, 비치료 대조군(그룹 1), 정맥으로 시스플라틴 5 mg/kg Q7D×3(그룹 2) 또는 복강내로 디안하이드로갈락티톨 1.5 mg/kg(그룹 3), 3 mg/kg(그룹 4), 및 6 mg/kg(그룹 5)을 마우스에게 3주 동안 월요일, 수요일, 금요일에 투여하였고, 종양 부피를 매주×3 측정하고 도 2에 정리하였다. 상단 패널은 모든 동물에 대한 종양 부피를 나타내고, 하단 패널은 70일까지의 동물 결과를 보여준다. 70일에 연구에 남아있는 동물의 수는 2/10 (그룹 1), 6/10 (그룹 2), 7/10 (그룹 3), 6/10 (그룹 4) 및 8/10 (그룹 5)이다. 그룹 1-5에 있어서, 200 mm<sup>3</sup>의 평균 종양 부피는 각각 43일, 49일, 45일, 42일 및 54일에 관찰되었다. 그룹 1-4에 있어서, 400 mm<sup>3</sup>의 평균 종양 부피는 각각 56일, 66일, 67일 및 81에 도달하였다. 그룹 1-4의 배가시간은 각각 13, 17, 22 및 39이다. 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨이 투여된 동물에서 비치료 대조군에 비해 26일의 종양 성장 지연이 관찰되었다. 5 mg/kg 시스플라틴의 양성 대조군은 비교시 단지 4일의 성장 지연을 보인다.
- [0984] [0361] 투여량에 대한 내약성 측면에서, 6 mg/kg의 디안하이드로갈락티톨은 마우스의 유의한 체중 감소 및 이환율을 가져왔으므로, 계획된 9회의 투여 중 단지 3회를 투여하였다. 시스플라틴의 5 mg/kg 투여량도 1마리의 마우스가 마지막 투여량을 받을 수 없었으므로 MTD(최대허용용량)에 가깝다.
- [0985] [0362] 결론적으로, 3 mg/kg 용량의 디안하이드로갈락티톨은 5 mg/kg의 시스플라틴에 비하여 유의한 종양 성장 지연을 가져왔다.
- [0986] 실시예 2
- [0987] 화학-내성 비소세포 폐암을 위한 신규한 치료 방법으로서 디안하이드로갈락티톨의 사용
- [0988] [0363] WHO는 새로 진단받는 경우의 최대 90%에 이르는 비소세포 폐암(NSCLC)을 포함하는 폐암 발명이 2025년까지 매년 1백만건을 초과할 수 있다고 예측한다. 단계 IV NSCLC 환자의 종양 전체 생존 시간은 4개월인 반면, 1- 및 5-년 생존율은 각각 16% 및 2% 미만이다. NSCLC는 보통 수술 후 티로신 키나제 저해제(TKIs)(에킨대, 에블로티닙, 게피티닙) 또는 백금계 요법(에킨대, 시스플라틴)으로 치료한다. TKI는 EGFR 돌연변이를 갖는 환자에 있어 크게 개선된 결과를 가져왔다; 그러나 TKI 내성은 유익하게 충족되지 못한 의료적 필요로 나타나고 있으며, 백금계 치료는 장기 예후가 좋지 않다. 또한, 예후가 좋지 않은 CLC 환자에게서 뇌 전이의 빈도가 높다. 특히, NSCLC는 중국에서 진단된 폐암 사례의 대략 90%를 차지한다.
- [0989] [0364] 디안하이드로갈락티톨은 구아닌의 N<sup>7</sup>을 표적화하여 쇄간 DNA 가교를 매개하는, 구조적으로 독특한 이관능성 알킬화제이며, 따라서 TKI 및 시스플라틴과는 작용 메커니즘을 달리한다. 디안하이드로갈락티톨은 중국에서 폐암 치료에 대하여 승인되었고, 미국에서는 역사적인 NCI-후원의 임상 시험에서 NSCLC에 대한 활성을 문서화하였다; 그러나, 우리가 아는 한, 시스플라틴과 비교하여 및 TKI-내성 NSCLC에서 디안하이드로갈락티톨의 효능에 대한 특별한 의문은 아직 해소되지 않았다. 더구나, 디안하이드로갈락티톨은 혈액-뇌장벽을 통과하고, 종양 조직에 축적된다. 디안하이드로갈락티톨은 단독 물질로서나 다른 치료요법과의 병용 모두에 있어 임상전 및 임상 시험에서 NSCLC에 대한 활성을 나타내며, 이는 디안하이드로갈락티톨이 약제내성 NSCLC 및 뇌전이가 있는 NSCLC 환자에 대하여 치료적 옵션이 될 수 있음을 제안하는 것이다. 표준 동질유전자적 마우스 섬유육종 모델(C3H 마우스에서 RIF-1 세포주)에서 나란히 시험할 때, 디안하이드로갈락티톨은 종양 성장 지연에 있어 시스플라틴에 비해 우수성을 입증하였다. 디안하이드로갈락티톨(10 mg/kg)의 단일 복강내 주사로 치료된 마우스에 있어서, 종양 성장이 대조군에 비하여 5.6일까지 지연된 반면, 단일 용량 시스플라틴(4 mg/kg)으로 치료된 마우스에서는 1.5일 지연되었다. 디안하이드로갈락티톨과 시스플라틴의 조합 치료는 성장을 8.7일 지연함으로써 부가

효과 이상을 얻었다.

- [0990] [0365] NSCLC에 대한 디안하이드로갈락티톨의 활성을 보여주는 이전의 임상 연구를 시스플라틴과의 상승작용에 대한 새로운 데이터를 조합하면, 디안하이드로갈락티톨은 뇌전이를 갖는 NSCLC뿐만 아니라 화학-내성 NSCLC에 대한 유망한 대안이 된다.
- [0991] [0366] 시험관내에서, 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨의 세포독성 효과를 NSCLC 세포주 A549 및 H1975에서 시험하였다. 결과는 두 세포주 모두에서 디안하이드로갈락티톨과 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과의 조합의 부가적 효과 또는 초과 부가적 효과를 나타내었다.
- [0992] [0367] 생체내에서, 두가지 연구에서, 본 발명자들은 EGFR-TKI-내성 NSCLC의 생체내 모델에서 디안하이드로갈락티톨의 활성을 시스플라틴과 비교하여 평가하였다. 원점에서 TKI 민감성(A549) 또는 TKI 내성(H1975)의 인간 폐선암 이종이식 종양을 피하에 함유하는 Rag2 마우스를 치료하였다. 디안하이드로갈락티톨을 주당 3회 복강내로 3주 동안 투여하고, 종양 성장을 제어하는 디안하이드로갈락티톨의 생체내 효능을 시스플라틴(5 mg/kg)과 비교하였다. 염수는 대조군 치료로 사용하였다. 질병 진행은 종양 부피, 임상 관찰 및 체중 측정에 의해 평가하였다. 혈액 샘플은 골수억제 또는 혈액 화학의 다른 변화를 평가하기 위하여 CBC/감별 분석을 위하여 분석하였다.
- [0993] [0368] A549 세포에 있어서, 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료된 동물에서 대조군에 비해 26일의 종양 성장 지연이 관찰되었고, 반면에 시스플라틴으로 치료된 마우스에서는 4일의 지연일 관찰되었다. 68의 평균 종양 부피는 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료된 동물에 있어서 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(p=0.001).
- [0994] [0369] H1975 세포에 있어서, 4 mg/kg 그룹은 유의한 체중 감소로 인하여 디안하이드로갈락티톨 6회 투여 후 치료를 중단하였으며, 마우스는 신속히 회복되었다. 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료한 마우스의 종양 생존 시간(Median survival time)은 41일로서 나머지 모든 치료 그룹 및 대조군 그룹의 31일과 비교된다. 31일의 평균 종양 부피는 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료된 동물에 있어서 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(p=0.004).
- [0995] [0370] **방법**
- [0996] [0371] 생체내 모델
- [0997] [0372] 접종 세포수는 동물당 50  $\mu$ l 부피의 주사 내에  $5 \times 10^6$  A549 세포였다. H1975 세포의 경우, 접종 세포수는 동물당 50  $\mu$ l 부피의 주사 내에  $2 \times 10^6$  세포였다.
- [0998] [0373] 평균 종양 부피가 100-150 mm<sup>3</sup>일 때 치료를 개시하였다.

**표 4**

디안하이드로갈락티톨의 효능을 시험하기 위한 치료 프로토콜

그룹명칭	투여량 (mg/kg), A549	투여량 (mg/kg), H1975	마우스 수	투여 경로	부피 ( $\mu$ l/20 g)	시점 스케줄
1. 비치료			10	n/a	n/a	n/a
2. 시스플라틴	5.0	5.0	10	정맥	200	Q7D $\times$ 3
3. 디안하이드로갈락티톨	1.5	2.0	10	복강내	200	M, W, F $\times$ 3
4. 디안하이드로갈락티톨	3.0	3.0	10	복강내	200	M, W, F $\times$ 3
5. 디안하이드로갈락티톨	6.0	4.0	10	복강내	200	M, W, F $\times$ 3

- [1000] [0374] 5 mg/kg 시스플라틴(그룹 2) 및 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨(그룹 5)로 치료된 마우스에서 체중 감소가 관찰되었다. 유의한 체중 감소 때문에 4 mg/kg 그룹에서 디안하이드로갈락티톨 6회 투여 후 치료를 중단하였고, 그 후 마우스는 신속히 회복되었다.
- [1001] [0375] 시험관내 모델

[1002] [0376] 시스플라틴과 조합한 디안하이드로갈락티톨의 *시험관내* 활성을 NSCLC 세포주 A549 및 H1975에서 시험하였다. 각 물질의 IC10-30 농도를 사용하여 디안하이드로갈락티톨 및 시스플라틴 또는 옥살리플라틴으로 동시에 치료하였고, 세포독성을 비색 MTT 분석으로 5일에 모니터링하였다. 실험값 대비 치료조합에 대한 예측된 부가값의 스튜던트 t-검정 분석에 의하여 P-값을 계산하였다.

[1003] [0377] 종양 성장 억제율(TGI)을 방정식 (1)에 따라 계산하였다:

$$TGI = \frac{(TVcontrolDay68-TVcontrol,int)-(TVtxDDay68-TVtx,int) \times 100\%}{(TVcontrolDay68-TVcontrol,int)} \quad (1)$$

[1005] [0378] 종양 성장 지연률(TGD)을 방정식 (2)에 따라 계산하였다:

$$TGD = DTtx - DTcontrol \quad (2)$$

[1007] [0379] 이들 계산에서, TV는 종양 부피이고, tx는 치료이며, int는 개시이고, DT는 평균 종양 부피가 A549의 경우 200 mm<sup>3</sup>로부터 400 mm<sup>3</sup>까지, H1975의 경우 300 mm<sup>3</sup>로부터 600 mm<sup>3</sup>까지 두배가 되는 시간이다. MTV는 mm<sup>3</sup> 단위의 평균 종양 부피이고, TCR은 종양 제어율(tumor control ratio)이다.

[1008] [0380] **결과**

[1009] [0381] TKI-민감성 세포인 A549에 대한 결과를 표 5 및 도 3에 나타내었다. 도 3 및 표 5에 나타낸 바와 같이, 3mg/kg의 디안하이드로갈락티톨에서 유의한 생존 이점이 관찰되었다. 도 3은 A549(TKI-민감성) 세포에 대한 5 mg/kg의 시스플라틴 및 1.5 mg/kg 및 3.0 mg/kg의 디안하이드로갈락티톨의 효과와 비교하여, 암컷 Rag2 마우스에서 A549(TKI-민감성) 세포의 *생체내* 모델에서의 Kaplan-Meier 생존 그래프이다. 로그-순위 통계법(Mantel-Cox)을 수행하여 p 값이 0.0446으로 나타났으며, 이는 생존 곡선 간의 유의한 차이를 나타낸다. 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨에 의해 치료된 동물에서 비치료 대조군에 비해, 26일의 종양 성장 지연이 관찰된 반면, 양성 대조군이 5 mg/kg 시스플라틴은 비치료 대조군에 비해 4일의 종양 성장 지연이 일어났다. 68일에 평균 종양 부피는 비치료 대조군과 비교하여 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료된 동물에서 유의하게 감소하였다(p=0.001). 이들 관찰결과는 시스플라틴이 통계적으로 유의한 이점을 얻는데 실패한 조건에서, 디안하이드로갈락티톨은 활성을 유지한다는 것을 입증한다.

**표 5**

[1010] A549 모델에서 그룹 1-4에 대한 분석 변수

치료제	68일에서 MTV*	68일에서 TCR*	TGD (일수)	TGI (%)	P 값**	종양 생존기간 (일수)
대조군	638	1	0	0	n/a	69
시스플라틴, 5 mg/kg	460	0.72	4	29%	0.059	72
디안하이드로갈락티톨, 1.5 mg/kg	440	0.69	9	32%	0.069	73.5
디안하이드로갈락티톨, 3 mg/kg	303	0.47	26	55%	0.001	82

[1011] [0382] \*\*은 비치료 대조군과 비교하여 치료군의 68일 종양 부피의 독립표본(unpaired) t-시험 결과를 나타낸 것이다.

[1012] [0383] TKI-내성 세포인 H1975에 대한 결과를 표 6 및 도 4에 나타내었다. 도 4 및 표 6에 나타낸 바와 같이, 4 mg/kg의 디안하이드로갈락티톨에서 유의한 생존 이점이 관찰되었다. 도 4는 H1975(TKI-내성) 세포에 대한 5 mg/kg의 시스플라틴 및 2 mg/kg, 3 mg/kg 및 4 mg/kg의 디안하이드로갈락티톨의 효과와 비교하여, 암컷 Rag2 마우스에서 A549(TKI-민감성) 세포의 *생체내* 모델에서의 Kaplan-Meier 생존 그래프이다. 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료된 마우스의 종양 생존 기간은 41일로서 모든 다른 치료 그룹 및 대조군 그룹의 31일과 비교되었다. 로그-순위 통계법(Mantel-Cox)을 수행하여 p 값이 0.0009로 나타났으며, 이는 생존 곡선 간의 유의한 차이를 나타낸다. 31일의 평균 종양 부피는 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨에 의해 치료된 동물에서 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(p=0.004). 이들 관찰결과는 TKI-내성 환경에서조차, 시스플라틴이 통계적으로 유의한 이점

을 얻는데 실패한 조건에서, 디안하이드로갈락티톨은 활성을 유지한다는 것을 입증한다.

**표 6**

H1975 모델에서 그룹 1-5에 대한 분석 변수

치료제	31일에서 MTV*	31일에서 TCR*	P 값**	중양 생존기간 (일수)
대조군	459	1	n/a	31
시스플라틴, 5 mg/kg	381	0.83	0.102	31
디안하이드로갈락티톨, 2 mg/kg	396	0.87	0.490	31
디안하이드로갈락티톨, 3 mg/kg	383	0.84	0.769	31
디안하이드로갈락티톨, 4 mg/kg	262	0.57	0.404	41

**[0384]** \*\*은 비치료 대조군과 비교하여 치료군의 31일 중양 부피의 독립표본 t-시험 결과를 나타낸 것이다.

**[0385]** 별도로, 항암 활성의 표준 생체내 모델에서, VAL-083은 중양 성장 지연에 있어서 시스플라틴에 비해 우수하였다. 마우스는 시스플라틴, 디안하이드로갈락티톨, 또는 디안하이드로갈락티톨 직후 시스플라틴의 단일 복강내 주사로 치료되었다. 흥미롭게도, 표준 동질유전자적 마우스 섬유육종 모델(C3H 마우스에서 RIF-1 세포주)에서 나란히 시험할 때, 시스플라틴과 병용한 디안하이드로갈락티톨의 조합 치료는 8.65일의 성장 지연으로 부가 효과를 초과하였다. 그 결과를 표 7에 나타내었다.

**표 7**

치료제	투여량 (mg/kg)	4×중양 종양 크기까지 의 일수	중양 지연 (일수)
비치료	n/a	6.29	0.00
시스플라틴	4	7.75	1.45
디안하이드로갈락티톨	10	11.45	5.16
디안하이드로갈락티톨 + 시스플라틴	10 + 4	14.94	8.65

**[0386]** 디안하이드로갈락티톨 단독 또는 시스플라틴(A) 또는 옥살리플라틴(B)과의 조합 사용의 세포독성 효과를 조사하기 위하여 추가적 시험관내 연구를 수행하였다. 도 5는 시험관내 A549 NSCLC 세포주에서 디안하이드로갈락티톨 단독 또는 시스플라틴(도 5A) 또는 옥살리플라틴(도 5B)과의 조합 사용의 세포독성 효과를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SE로 나타내었다. 도 6은 시험관내 H1975 NSCLC 세포주에서 디안하이드로갈락티톨 단독 또는 시스플라틴(도 6A) 또는 옥살리플라틴(도 6B)과의 조합 사용의 세포독성 효과를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SE로 나타내었다.

**[0387]** 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨은 TKI-내성(H1975) 및 TKI-민감성(A549) NSCLC 세포 모두에 대하여 부가적 세포독성 효과를 초과한다. 이러한 결과는 생체내에서 관찰된 결과와 마찬가지로, 디안하이드로갈락티톨과 백금계 치료제와의 조합에 있어 상승 효과의 가능성을 뒷받침한다.

**[0388]** 종합하면, 상기 결과는 TKI-민감성 및 TKI-내성 중양 모델 모두에서 디안하이드로갈락티톨이 시스플라틴에 비해 우수하며, 시스플라틴과 조합할 경우 상승효과를 갖는다는 것을 시사하며, TKI-내성 NSCLC에서 임상적 잠재력을 시사한다. 특히, 디안하이드로갈락티톨은 백금계 요법이 거의 효과를 갖지 않는 조건에서 활성을 유지한다. 또한, 디안하이드로갈락티톨은 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합할 경우, 시험관내 TKI-민감성(A549) 및 TKI-내성(H1975) NSCLC 세포주 모두에서 초부가적 효과를 갖는다. 더욱이, 시스플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨은 생체내에서 부가적 효과보다 더 우수하다.

**[0389]** 종합하면, 이들 결과는 백금계 및 TKI계 요법이 실패한 NSCLC 환자에 있어서, 디안하이드로갈락티톨을 가능한 치료 옵션으로 지지하며, 새로 진단받은 환자에 있어서 백금계 병용요법의 일부로서의 잠재적 이점을 뒷받침한다.

실시예 3

- [1022] 세포주에서의 추가 결과
- [1023] **[0390] 배경**
- [1024] **[0391]** 단계 IV NSCLC 환자의 중앙 전체 생존 시간은 4개월인 반면, 1- 및 5-년 생존율은 각각 16% 및 2% 미만이다. NSCLC는 보통 수술 후 티로신 키나제 저해제(TKIs) 또는 백금계 요법(예컨대, 시스플라틴)으로 치료한다. TKI는 EGFR 돌연변이를 갖는 환자에 있어 크게 개선된 결과를 가져왔다; 그러나 TKI 내성은 유의하게 충족되지 못한 의료적 필요로 나타나고 있으며, 백금계 치료는 장기 예후가 좋지 않다. 디안하이드로갈락티톨은 구아닌의 N<sup>7</sup>에서 쇠간 DNA 가교를 매개하는, 구조적으로 독특한 이관능성 알킬화제이며, 따라서 TKI 및 시스플라틴과는 작용 메커니즘을 달리한다. 디안하이드로갈락티톨은 임상전 및 임상 시험에서 NSCLC에 대한 활성을 나타내며, 이는 디안하이드로갈락티톨이 약제내성 NSCLC에 대하여 치료적 옵션이 될 수 있음을 제안하는 것이다.
- [1025] 디안하이드로갈락티톨은 중국에서 폐암 치료에 대하여 승인되었다; 그러나, 시스플라틴과 비교하여 및 시스플라틴과 조합할 경우 및 TKI-내성 NSCLC에 있어서의 디안하이드로갈락티톨의 효능에 대한 특별한 의문은 우리가 아는 한 아직 해소되지 않았다. 본 연구의 목적은 TKI-내성 NSCLC 및 TKI-민감성 NSCLC에서 시스플라틴과 비교하여 및 시스플라틴과의 조합의 경우 디안하이드로갈락티톨의 활성을 조사하는 것이었다.
- [1026] **[0392] 방법**
- [1027] **[0393]** NSCLC 세포주 H460에서 시스플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨의 *시험관내* 활성을 시험하였다. Compusyn 일정비율 프로토콜에 따른 농도 범위로 동시에 디안하이드로갈락티톨과 시스플라틴으로 세포를 치료하고, 세포독성을 비색 MTT 분석법으로 5일(day 5)에 모니터링하였다. 원점에서 TKI 민감성(A549) 또는 TKI 내성(H1975)의 이종이식 종양을 함유하는 Rag2 마우스에서 디안하이드로갈락티톨의 *생체내* 활성을 시스플라틴과 비교하여 시험하였다.
- [1028] **[0394]** 두가지 인간 NSCLC 세포주인 A549 및 H1975가 피하의 인간 폐선암 종양을 위하여 사용되었고, 디안하이드로갈락티톨을 복강내 주당 3회로 3주간 투여하였다. 질병 진행은 종양 부피, 임상 관찰 및 체중 측정에 의해 평가하였다.
- [1029] **[0395] 결과**
- [1030] **[0396]** H460에 있어서, 예비 결과는 디안하이드로갈락티톨 + 시스플라틴의 조합의 경우 세포독성 활성은 초과 부가적이었음을 나타낸다(조합 인덱스 <0.7).
- [1031] **[0397]** A549에 있어서, 68일의 평균 종양 부피는 비치료 대조군과 비교하여 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료한 동물에서 유의하게 감소하였다(p=0.001). 3 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료한 동물에서 비치료 대조군에 비해 26의 종양 성장 지연이 관찰되었다. 양성 대조군인 5 mg/kg 시스플라틴은 비치료 대조군에 비해 4일의 종양 성장 지연의 결과를 얻었다.
- [1032] **[0398]** H1975에 있어서, 31일의 평균 종양 부피는 비치료 대조군과 비교하여 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료한 동물에서 유의하게 감소하였다(p=0.004). 4 mg/kg 디안하이드로갈락티톨로 치료한 마우스의 중앙 생존 기간은 41일로서 5 mg/kg 시스플라틴 및 대조군 그룹 모두의 31일과 비교되었다.
- [1033] **[0399] 결론**
- [1034] **[0400]** 결론적으로, 디안하이드로갈락티톨은 NSCLC 이종이식 모델에서 높은 효능을 나타내며, 예비 *시험관내* 연구는 시스플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨이 상승효과를 갖는다는 것을 시사한다.
- [1035] 실시예 4
- [1036] 디안하이드로갈락티톨은 난소암 주에 대하여 세포독성 활성을 보유함.
- [1037] **[0401]** 디안하이드로갈락티톨 난소암 세포주에 대하여 세포독성 활성을 갖는다.
- [1038] **[0402]** 도 7은 *시험관내* 디안하이드로갈락티톨로 치료한 난소 종양 세포주 패널의 투여량-반응 곡선을 나타내는 그래프이다. 난소 종양 패널 주는 다음과 같다: ●은 A2780이고; ■은 2780-CP16이며; ▲은 OVCAR-10이고; ▼은 HEY이며; ◆은 OVCA-433이다. 투여량-반응 곡선은 세포 생존율을 결정하기 위하여 5일 MTT 분석을 사용하여 얻어졌다. A2780은 시스플라틴-민감성 모델을 나타내는 반면, 나머지 4가지 세포주는 시스플라틴-내성을 나타낸다. 세포주 2780-CP16은 시스플라틴 내성을 위하여 A2780로부터 유래하였다. 이들 세포주 중 일부의 특성은 문헌에 개시되었다[G.S. Hagopian 등, "Expression of p53 in Cisplatin-Resistant Ovarian Cell Lines:

Modulation with the Novel Platinum Analog (1R, 2R-Diaminocyclohexane)(trans-diacetato)(dichloro)-platinum(IV)," Clin. Cancer Res. 5: 655-663 (1999), 및 Z.H. Siddik 등, "Independent Pathways of p53 Induction by Cisplatin and X-Rays in a Cisplatin-Resistant Cell Line," Cancer Res. 58: 698-703 (1998), 모두 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다.

[1039] [0403] 야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서 디안하이드로갈락티톨의 IC<sub>50</sub>에 대하여 도 7의 데이터를 표 8에 나타내었다.

**표 8**

[1040] 야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서 디안하이드로갈락티톨의 IC<sub>50</sub>

난소 종양 모델		
wt-p53 세포주	DAG IC <sub>50</sub> (μM)	
	평균	SE
A2780	0.54	0.046
2780-CP	2.2	0.289
Ovcar-10	3.6	0.173
Hey	2.1	0.289
OVCA-433	2.3	0.058
N=3		

[1041] [0404] 도 8은 시험관내 야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서 디안하이드로갈락티톨("DAG"), 시스플라틴("cis-Pt") 및 옥살리플라틴("Oxali-Pt")의 세포독성을 나타내는 그래프이다. 야생형 p53 난소 종양 세포에 대한 디안하이드로갈락티톨, 시스플라틴, 및 옥살리플라틴의 상대활성(IC<sub>50</sub>)이 나타난다.

[1042] [0405] 도 9는 시험관내 야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서 디안하이드로갈락티톨 및 백금 약물 시스플라틴 및 옥살리플라틴의 내성 인자를 나타내는 그래프이다; 내성 인자는 A2780에 대비하여 나타낸 것이다. 디안하이드로갈락티톨 및 백금 약물의 활성은 민감성 A2780 모델에 대하여 정규화되었다. 상기 그래프는 내성 종양 모델이 시스플라틴에 대하여 10- 내지 30-배 내성이고, 옥살리플라틴에 대하여 2- 내지 5-배 내성이며, 디안하이드로갈락티톨에 대하여 4- 내지 7-배 내성임을 나타낸다. 따라서, 시스플라틴-내성 야생형 p53 난소 종양 모델은 옥살리플라틴 및 디안하이드로갈락티톨에 대하여 단지 부분적인 교차내성을 나타낸다.

[1043] [0406] 따라서, 상기 실시예의 결론은, 시스플라틴에 대해서 실질적인 내성을 나타내는 난소 종양에서조차, 디안하이드로갈락티톨은 유의한 세포독성 효과를 보여준다는 것이다.

[1044] 실시예 5

[1045] NSCLC 종양 모델에 대한 세포독성 연구

[1046] [0407] 표 9는 인간 NSCLC의 다수의 세포주에서 디안하이드로갈락티톨(DAG) 및 백금 약물 시스플라틴 및 옥살리플라틴의 세포독성을 나타낸다. 세포주는 야생형 p53을 갖는 세포주, 돌연변이 p53을 갖는 세포주, 및 p53가 결손된(knock out)("무효") 세포주를 포함한다. 이들 세포주의 특성은 문헌[F. Bunz 등, "Requirement for p53 and p21 to Sustain G<sub>2</sub> Arrest After DNA Damage," Science 282: 1497-1501 (1998), 본 발명에 참조 통합됨]에 개시되어 있다.

**표 9**

NSCLC 종양 모델							
세포주	p53 상태	IC <sub>50</sub> (μM)					
		시스플라틴		옥살리플라틴		DAG	
		평균	SE	평균	SE	평균	SE
H460	wt	0.45	0.052	0.36	0.014	0.49	0.050
A549	wt	0.74	0.106	0.57	0.059	1.76	0.314
H838	wt	1.18	0.092	2.63	0.041	4.62	0.421
H226	wt	1.82	0.156	0.82	0.023	6.11	0.984
H1975	mu	0.45	0.049	0.51	0.031	0.90	0.152

SkLU1	mu	0.89	0.019	2.02	0.473	2.72	0.022
H2122	mu	1.07	0.123	1.42	0.066	2.84	0.304
H157	mu	2.16	0.136	2.04	0.128	4.48	0.415
H1299	무효	1.20	0.073	0.64	0.037	2.37	0.120
N=3							

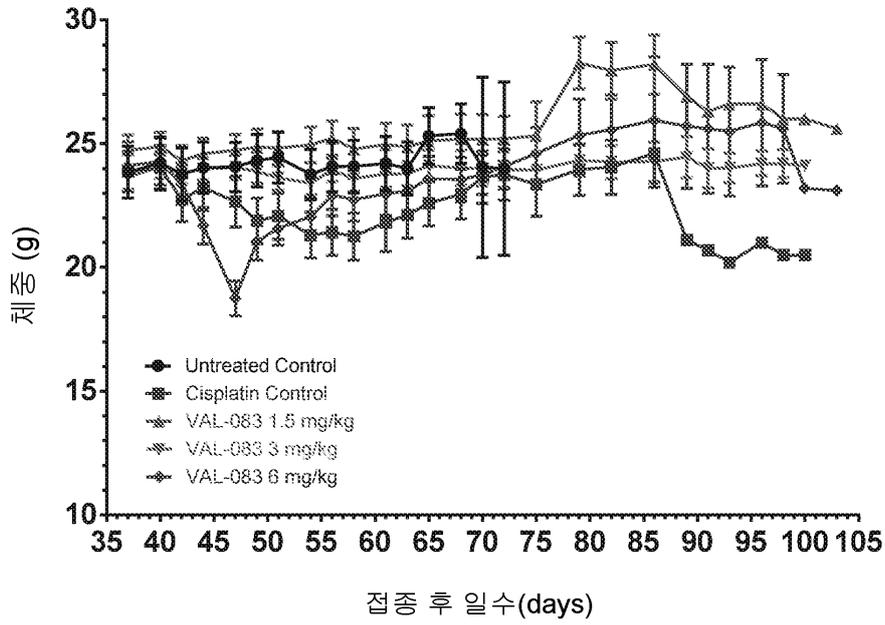
- [1048] [0408] 도 10은 시험관내 인간 NSCLC 종양 패널에서 시스플라틴의 세포독성 및 상대 내성을 나타내는 그래프이다. 사용된 세포주는 야생형 p53을 갖는 H460, A549, H838, 및 H226; 돌연변이된 p53을 갖는 H1975, SkLU1, H2122, 및 H157; 및 무효 p53을 갖는 H1229이다. H460은 시스플라틴에 민감성인 것으로 여겨진다; H1975을 제외한 나머지 세포주들은 시스플라틴에 내성인 것으로 여겨진다. 일부는 옥살리플라틴에 상대적으로 더 민감성이다.
- [1049] [0409] 도 11은 시험관내 인간 NSCLC 종양 패널에서 옥살리플라틴의 세포독성 및 상대 내성을 나타내는 그래프이다. 사용된 세포주는 야생형 p53을 갖는 H460, A549, H838, 및 H226; 돌연변이된 p53을 갖는 H1975, SkLU1, H2122, 및 H157; 및 무효 p53을 갖는 H1229이다.
- [1050] [0410] 도 12는 시험관내 인간 NSCLC 종양 패널에서 DAG의 세포독성 및 상대 내성을 나타내는 그래프이다. 사용된 세포주는 야생형 p53을 갖는 H460, A549, H838, 및 H226; 돌연변이된 p53을 갖는 H1975, SkLU1, H2122, 및 H157; 및 무효 p53을 갖는 H1229이다.
- [1051] [0411] 도 13은 시험관내 개조된(engineered) HCT-116 종양 모델에 대한 디안하이드로갈락티톨("DAG") 및 백금 약물 시스플라틴("cis-Pt") 및 옥살리플라틴("Oxali-Pt")의 세포독성을 나타내는 그래프이다. p53 상태에 대한 활성 의존도를 더 잘 조사하기 위하여, 분자상 개조된 대장(colorectal) HCT-116 모델을 사용하였다. 이들 동종 모델은 분자상으로 개조되어 p53 (p53<sup>-/-</sup>) 또는 p21 (p21<sup>-/-</sup>)을 결손시켰다. p53<sup>+/+</sup> 또는 p21<sup>+/+</sup>은 대응 대조군을 나타낸다. p53<sup>-/-</sup> 세포주는 문헌[J. Boyer 등, "Characterization of p53 Wild-Type and Null Isogenic Colorectal Cell Lines Resistant to 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan," *Clin. Cancer Res.* 10: 2158-2167 (2004), 본 명세서에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. p21<sup>-/-</sup> 세포주는 문헌[Z. Han 등, "Role of p21 in Apoptosis and Senescence of Human Colon Cancer Cells Treated with Camptothecin," *J. Biol. Chem.* 277: 17154-17160 (2002), 본 명세서에 참조 통합됨]에 개시되어 있다. 이들 IC<sub>50</sub> 값은 대응 대조군과 대비한 결손 모델의 내성을 결정하기 위하여 사용되었다.
- [1052] [0412] 도 14는 시험관내 개조된 HCT-116 종양 모델에서 디안하이드로갈락티톨 ("DAG") 및 백금 약물 시스플라틴 ("cis-Pt") 및 옥살리플라틴 ("Oxali-Pt")의 내성 인자를 나타내는 그래프이다. 개조된 대장 HCT-116 종양 모델에서 내성 인자는, p53 및 p21의 손실은 시스플라틴 및 옥살리플라틴에 대하여 약 2배 이상의 내성을 야기하지만, DAG에 대한 내성은 낮거나(p53<sup>-/-</sup>) 존재하지 않는(p21<sup>-/-</sup>)다는 것을 입증한다.
- [1053] [0413] 도 15는 시험관내 인간 A549 NSCLC 모델에서 디안하이드로갈락티톨 ("DAG")과 시스플라틴 또는 옥살리플라틴의 조합 인덱스를 나타낸다.
- [1054] [0414] 도 16은 시험관내 A549 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 세포독성 효과를 나타내는 그래프이다. 왼쪽 패널은 시스플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여주고; 오른쪽 패널은 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여준다.
- [1055] [0415] 도 17은 시험관내 H460 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 세포독성 효과를 나타내는 그래프이다. 왼쪽 패널은 시스플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여주고; 오른쪽 패널은 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여준다. H460 세포에 대한 N=3인 독립적 연구에서, 시스플라틴 + DAG의 조합은 초부가적 유의성에 거의 도달하는 반면, 옥살리플라틴 + DAG의 조합은 초부가적이다. 데이터는 평균 +/- SE로 나타내었다.
- [1056] [0416] 도 18은 시험관내 H1975 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 디안하이드로갈락티톨(DAG)의 세포독성 효과를 나타내는 그래프이다. 왼쪽 패널은 시스플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여주고; 오른쪽 패널은 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 결과를 보여준다. H1975 세포에 대한 N=3인 독립적 연구에서, 시스플라틴 + DAG의 조합은 부가적인 반면, 옥살리플라틴 + DAG의 조합은 초부가적 유의성에 접근한다. 데이터는 평균 +/- SE

로 나타내었다.

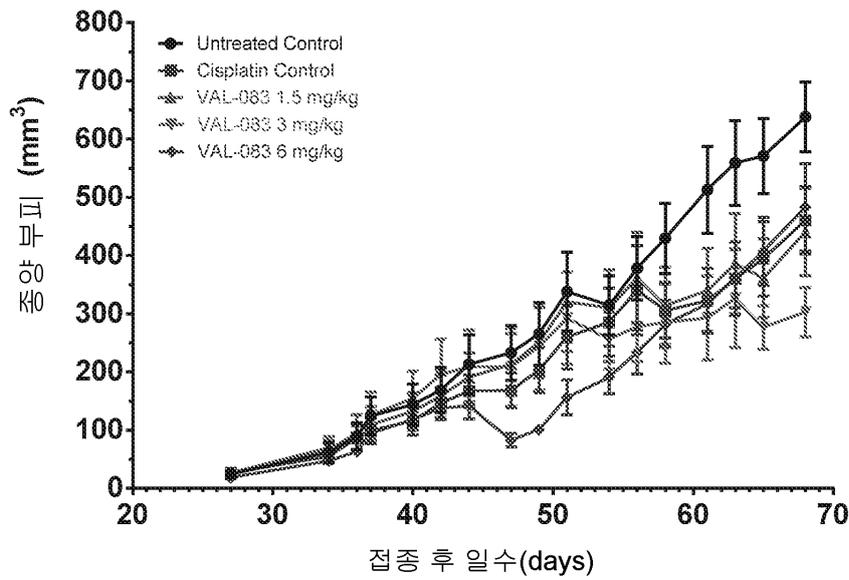
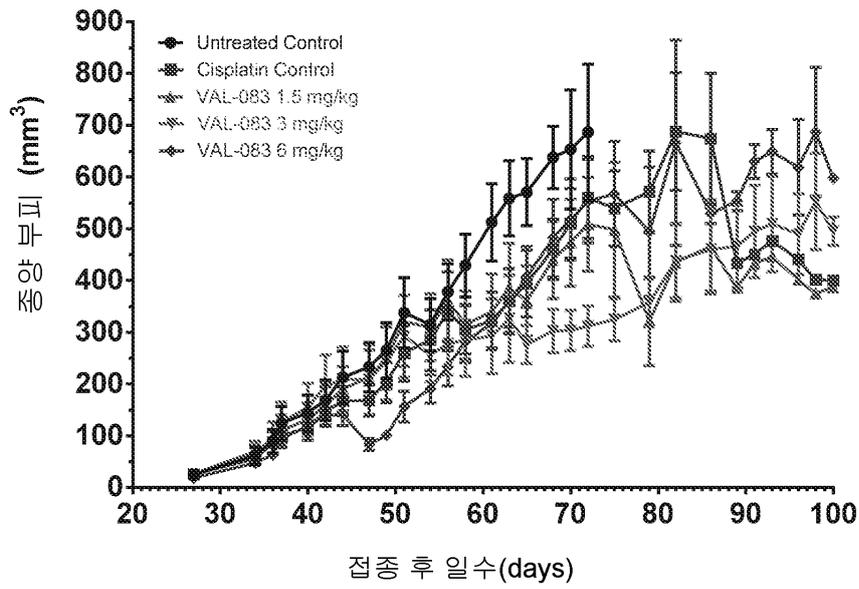
- [1057] [0417] 상기 실시예의 결과는 디안하이드로갈락티톨이 돌연변이 또는 부재(absent) p53 유전자를 갖는 세포주를 비롯한 NSCLC 종양 모델 세포주의 범위에서 효과적인 세포독성제일뿐 아니라, 부재 p21 유전자를 갖는 종양 세포주에서도 효과적이라는 것을 나타낸다. 게다가, 디안하이드로갈락티톨은 시스플라틴 및 옥살리플라틴과의 세포독성에 있어서 유의적인 부가적 효과를 나타내며, 옥살리플라틴과는 초부가성이 관찰된다.
- [1058] 발명의 효과
- [1059] [0418] 본 발명은 기존의 수단에 의한 화학요법에 내성이 증명된 폐암의 유형인 비소세포 폐암종(NSCLC)뿐만 아니라 난소암 치료를 위한 디안하이드로갈락티톨을 사용하는 개선된 방법 및 조성물을 제공한다.
- [1060] [0419] NSCLC 또는 난소암을 치료하기 위한 디안하이드로갈락티톨의 사용은 잘 용인되고 추가 부작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다. 디안하이드로갈락티톨은 방사선 또는 다른 화학요법제와 병용될 수 있다. 또한, NSCLC 또는 난소암의 뇌전이를 치료하는데 사용될 수 있으며, 시스플라틴과 같은 백금계 치료제, 티로신 키나제 저해제(TKIs), 또는 테모졸로미드에 내성이 발달한 환자의 NSCLC 또는 난소암을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [1061] [0420] 본 발명에 따른 방법은 NSCLC 또는 난소암 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 산업적 이용가능성을 갖는다. 본 발명에 따른 조성물은 의약 조성물로서 산업적 이용가능성을 갖는다.
- [1062] [0421] 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. 문맥상, 이들 청구항들은 기존 약물의 새로운 사용 방법에 관한 것이다.
- [1063] [0422] 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", "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 장래에 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.
- [1064] [0423] 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

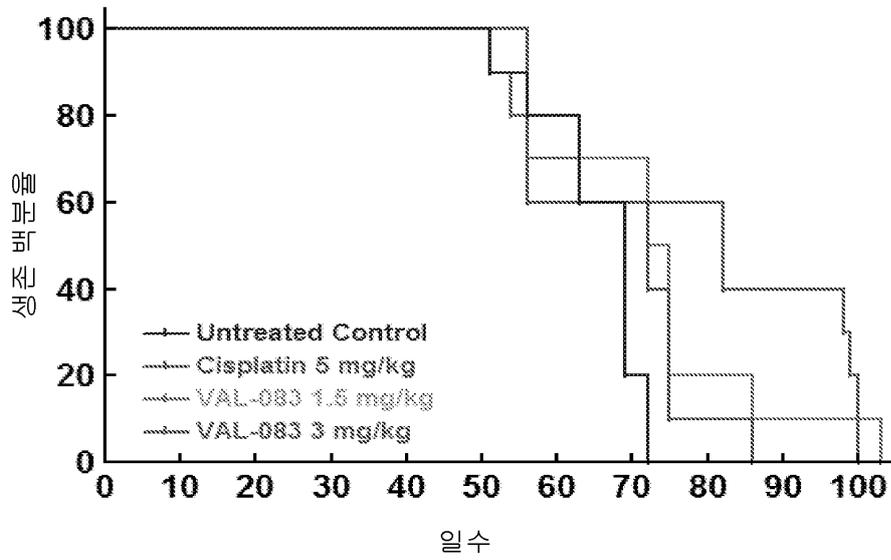
도면1



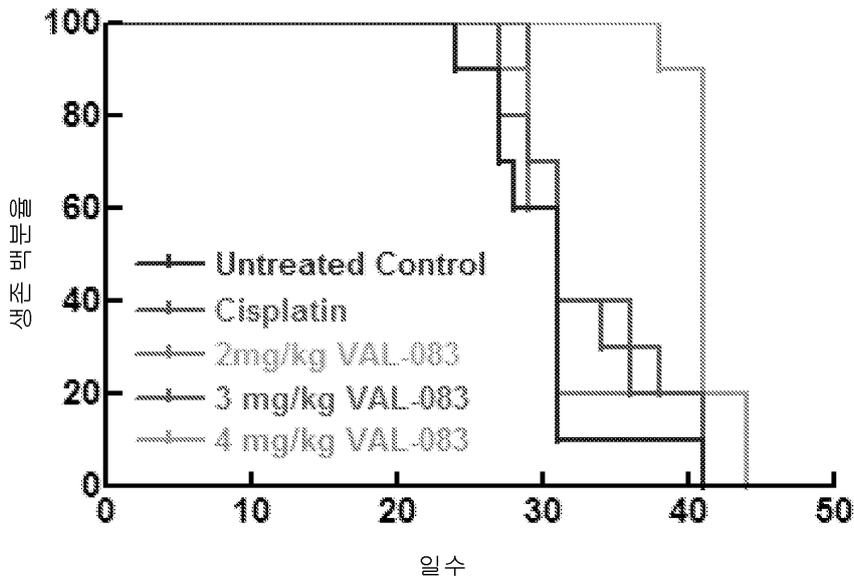
도면2



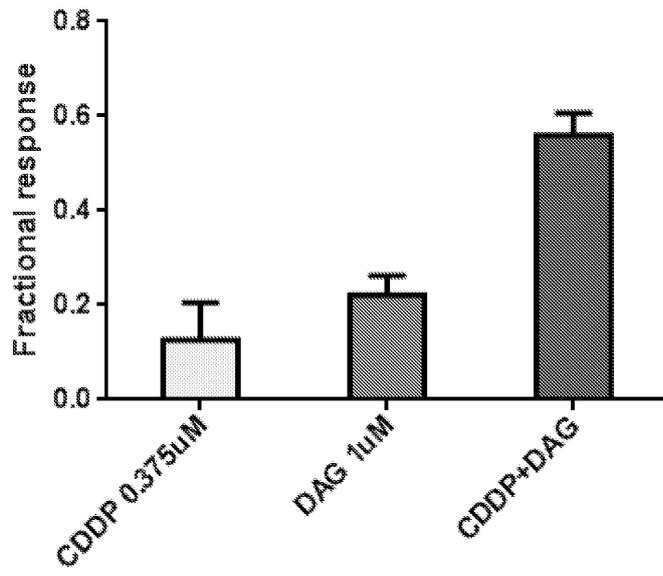
도면3



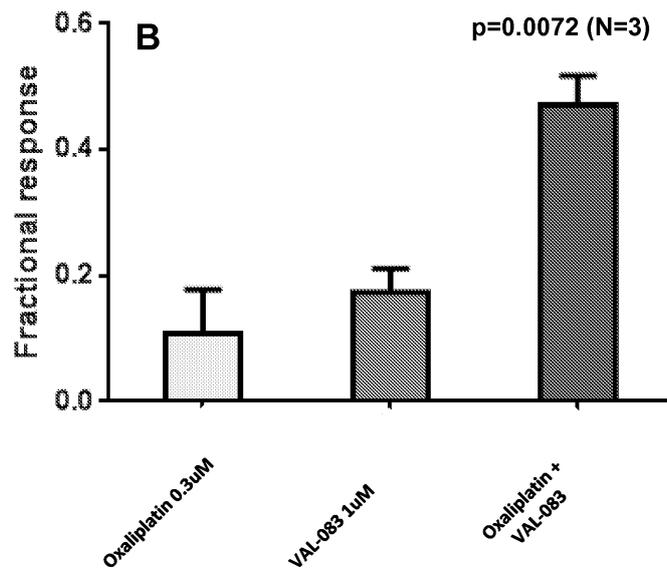
도면4



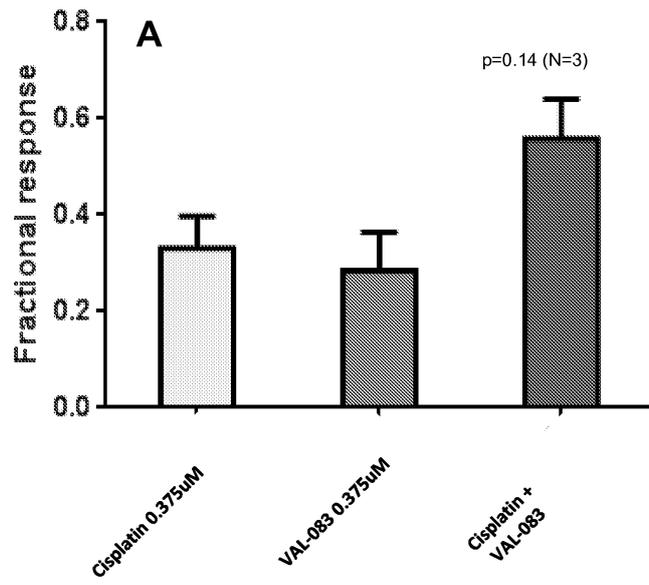
도면5a



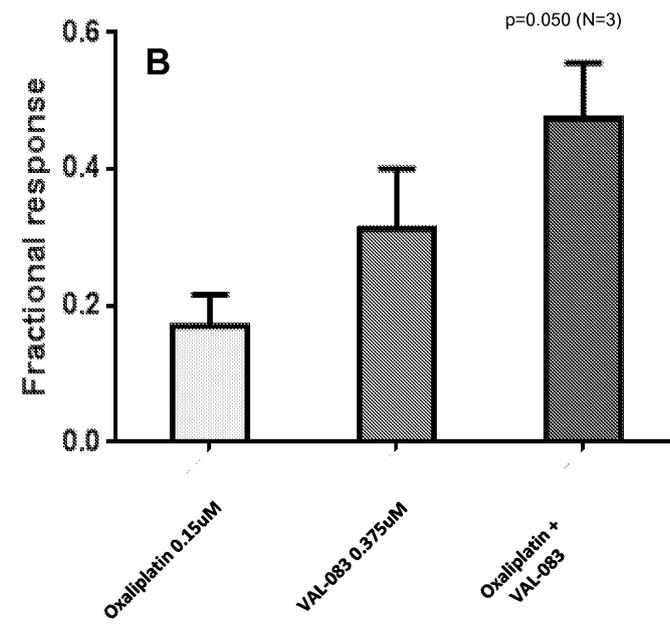
도면5b



도면6a

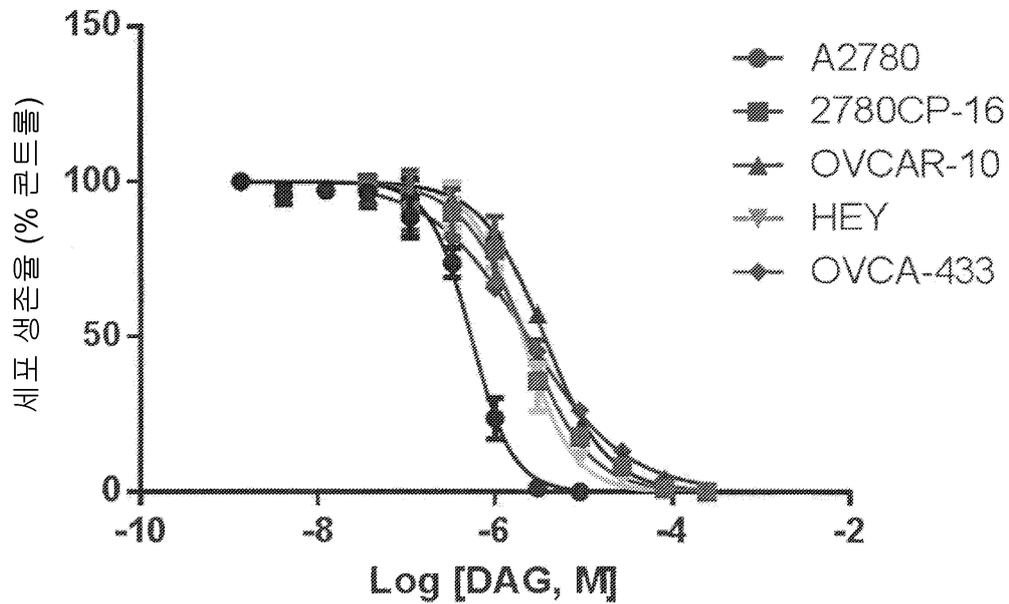


도면6b



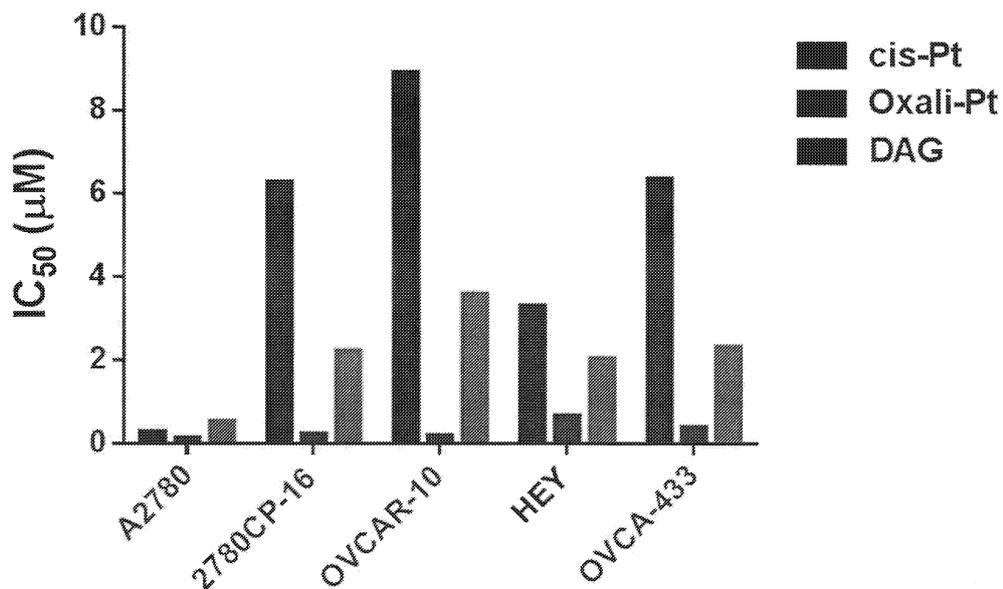
도면7

DAG로 치료된 난소 종양 패널에서의 투여량-반응 곡선



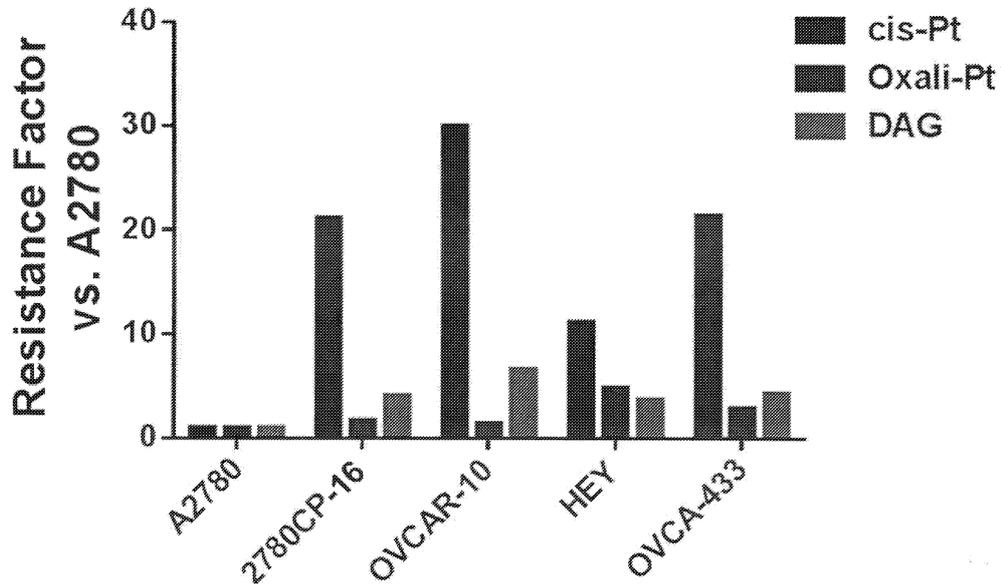
도면8

야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서의 DAG 및 Pt 약물의 세포독성



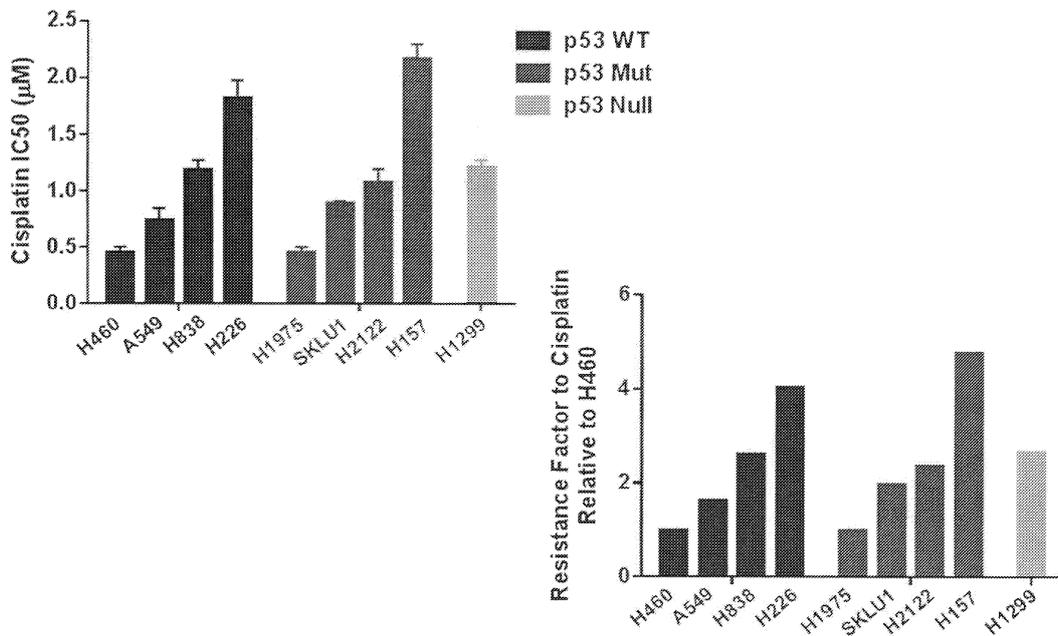
도면9

야생형 p53 인간 난소 종양 패널에서의 DAG 및 Pt 약물의 내성인자



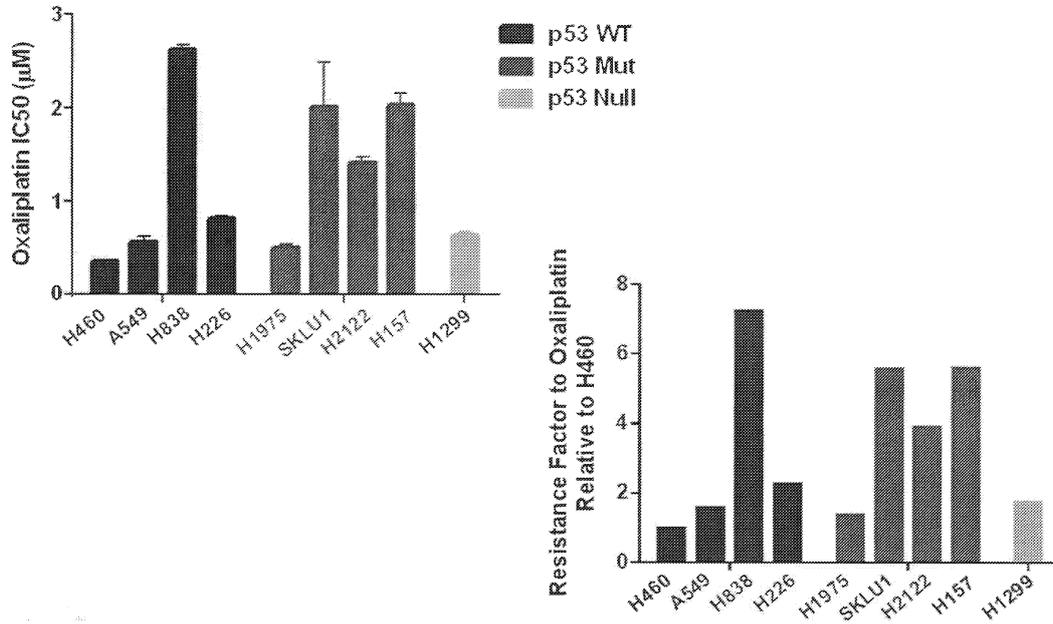
도면10

인간 NSCLC 종양 패널에서의 시스플라틴의 세포독성 및 상대 내성



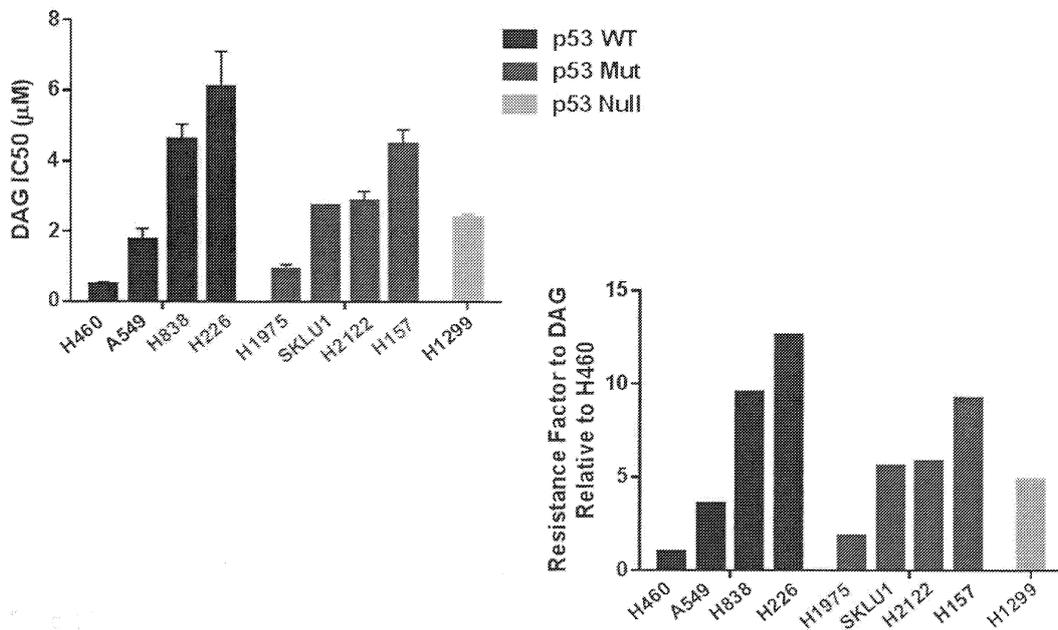
도면11

인간 NSCLC 종양 패널에서의 옥살리플라틴의 세포독성 및 상대 내성



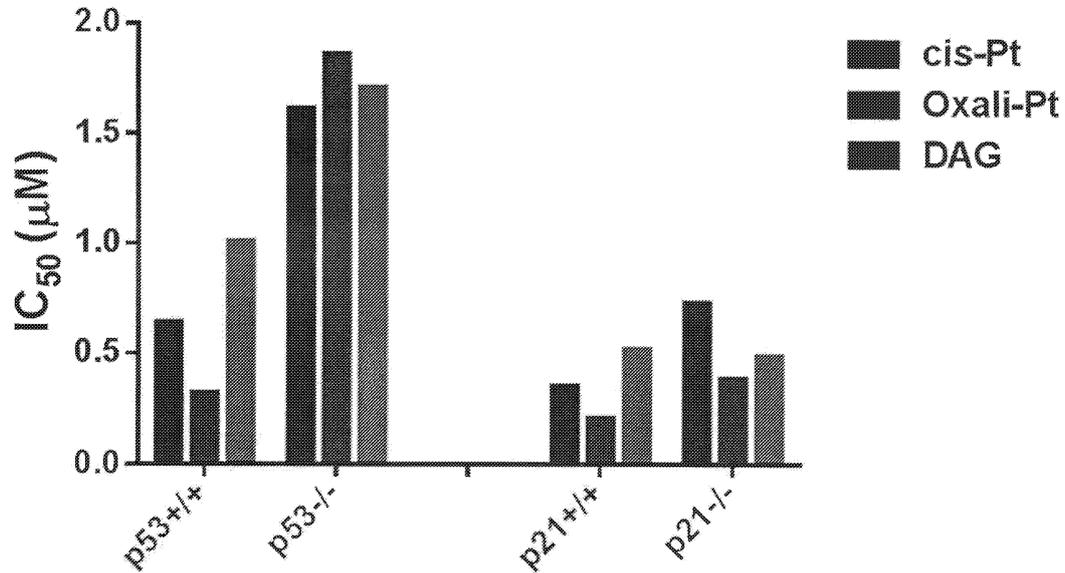
도면12

인간 NSCLC 종양 패널에서의 DAG의 세포독성 및 상대 내성



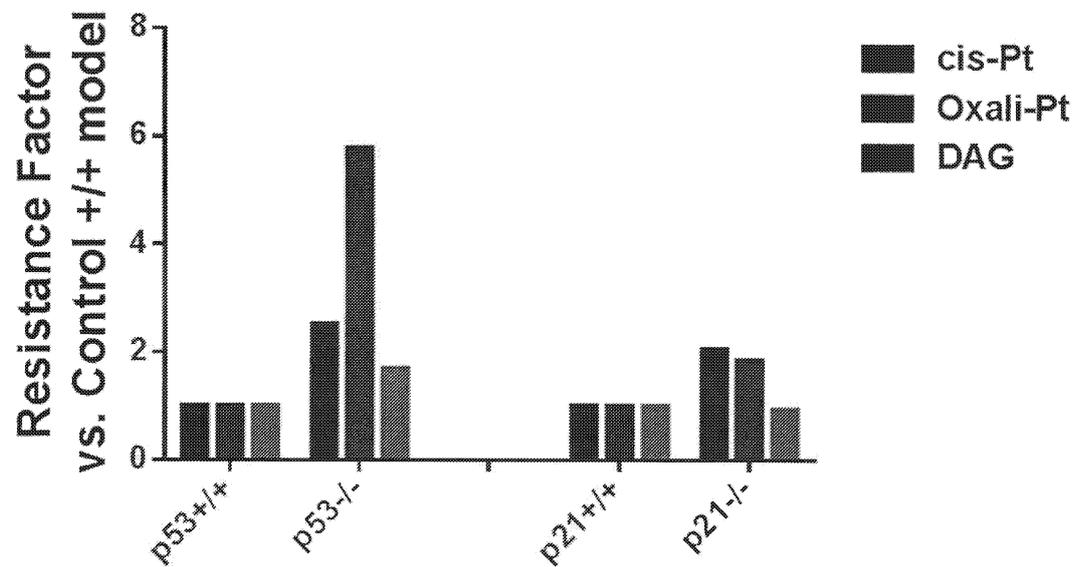
도면13

개조된 HCT-116 종양 모델에 대한 DAG 및 Pt 약물의 세포독성



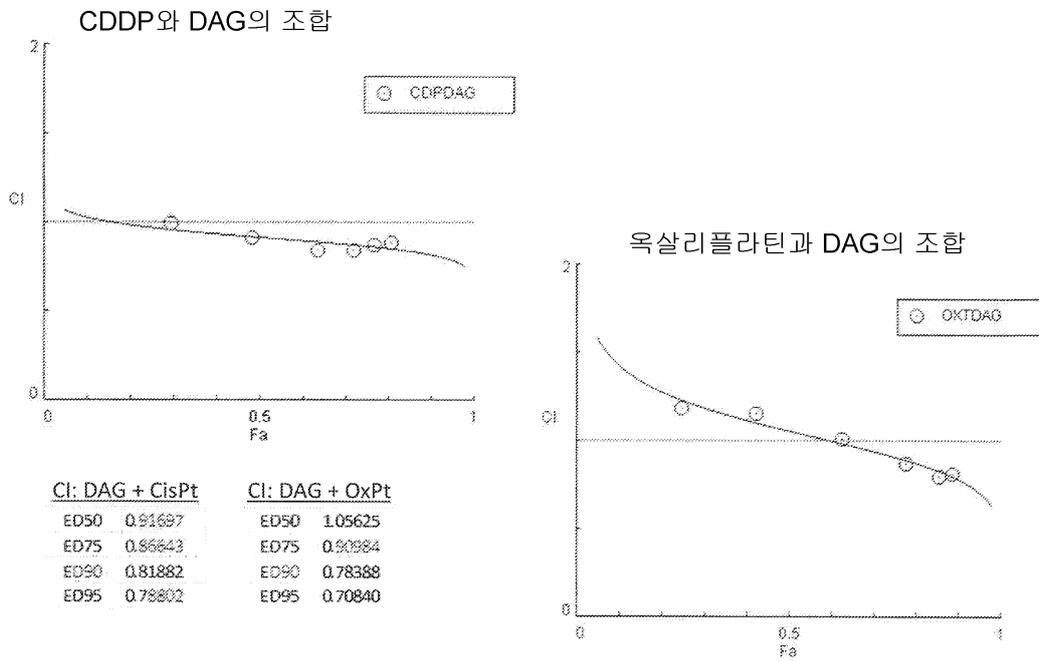
도면14

개조된 HCT-116 종양 모델에서의 DAG 및 Pt 약물의 내성 인자



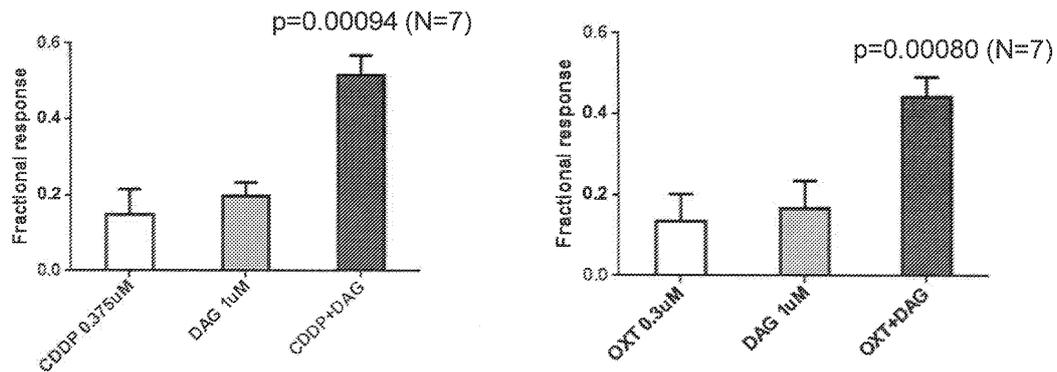
도면15

인간 A549 NSCLC 모델에서의  
시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 조합 인덱스



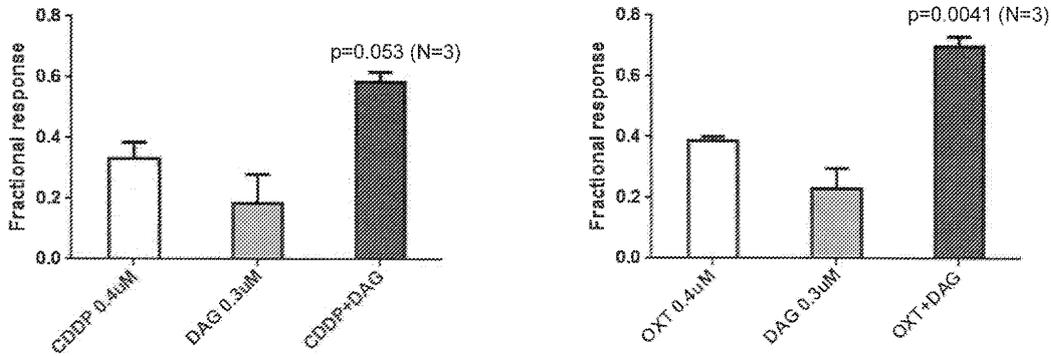
도면16

A549 세포에서 세포독성에 대한  
시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 효과



도면17

H460 세포에서 세포독성에 대한  
시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 효과



도면18

H1975 세포에서 세포독성에 대한  
시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 조합된 DAG의 효과

