



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2024-0144944  
(43) 공개일자 2024년10월04일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/216</i> (2006.01) <i>A61K 31/235</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/34</i> (2006.01) <i>A61K 31/4245</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 17/00</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 17/02</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/216</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/235</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7027416<br/>                 (22) 출원일자(국제) 2023년01월09일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2024년08월14일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/CN2023/071255<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2023/142996<br/>                 국제공개일자 2023년08월03일<br/>                 (30) 우선권주장<br/>                 202210108382.4 2022년01월28일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 온켈리티 파마슈티컬스 차이나 리미티드<br/>                 중국 201112 상하이, 민항 디스트릭트, 1588 리안<br/>                 향 로드, 넘버 4 지홍 하우스</p> <p>(72) 발명자<br/>                 장, 시이<br/>                 중국 201112 상하이, 민항 디스트릭트, 1588 리안<br/>                 향 로드, 넘버4 지홍 하우스<br/>                 리우, 실란<br/>                 중국 201112 상하이, 민항 디스트릭트, 1588 리안<br/>                 향 로드, 넘버4 지홍 하우스<br/>                 우, 청광<br/>                 중국 201112 상하이, 민항 디스트릭트, 1588 리안<br/>                 향 로드, 넘버4 지홍 하우스</p> <p>(74) 대리인<br/>                 이처영, 강제환</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 **항종양제와 관련된 질병 또는 증상을 예방하거나 치료하는 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 항종양제의 투여와 관련된 질병 또는 상태를 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 필요로 하는 피시험자에게 NO-NSAID 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

**대표도**



(52) CPC특허분류

*A61K 31/34* (2013.01)

*A61K 31/4245* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 17/00* (2018.01)

*A61P 17/02* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

NO-NSAID 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 약물제조에서의 용도는, 상기 약물은 피시험자에게 항종양제의 투여와 관련된 질병 또는 상태를 예방, 완화 및/또는 치료하는 데 사용된다.

#### 청구항 2

청구항 1에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물은 일산화질소(NO) 방출 부분과 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 부분을 포함하며, 상기 NO 방출 부분은 상기 비스테로이드성 항염증제 부분과 공유 결합 (화합물) 과 직접적으로 연결되거나 스페이서를 통해 결합된다.

#### 청구항 3

청구항 2 에서 기술된 용도에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 부분은 (COX사이클로옥시게나제) 억제 부분을 포함한다.

#### 청구항 4

청구항 3 에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 COX 발현을 감소시킬 수 있는 부분 및/또는COX 활성을 저하할 수 있는 부분을 포함한다.

#### 청구항 5

청구항 3-4 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 COX 단백질 및/또는COX 단백질을 암호화하는 핵산에 직접적으로 작용한다.

#### 청구항 6

청구항 3-5 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 -1(COX-1사이클로옥시게나제) 및/또는-2(COX-2사이클로옥시게나제)를 억제할 수 있다.

#### 청구항 7

청구항 3-6 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 COX-2를 선택적으로 억제할 수 있다.

#### 청구항 8

청구항 3-6 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 COX-1 및 COX-2를 비선택적으로 억제할 수 있다.

#### 청구항 9

청구항 3-8 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 분자, 그 전구약물, 그 활성 유도체 및/또는그 활성 대사산물을 포함한다:아세트아미노펜(acetaminophen), 아세메타신(acemetacin), 아세클로페나크(aceclofenac), 알미노프로펜(alminoprofen), 아르네페나크(arnfenac), 벤다자크(bendazac), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 브로펜나크(bromfenac), 부클록시페닉산(bucloxic acid), 부티부펜(butibufen), 카르프로펜(carprofen), 친메티신(cinmetacin), 클로피락(clopirac), 디클로페나크(diclofenac), 에토닐라크(etodolac), 펠비낙(felbinac), 펜클로직산(fenclozic acid), 펜부펜(fenbufen), 펜토라펜(fentiazac), 플루녹사프로펜(flunoxaprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 이부페낙(ibufenac), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 이소페조라크(isofezolac), 이소제팍(isoxepac), 인도프로펜(indoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 로나졸라크(lonazolac), 로크소프로펜(loxoprofen), 메티아지닉산(metiazinic acid), 모페졸라크(mofezolac), 미로프로펜(mioprofen),

나프로센(Naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피로졸락(pirozolac), 프라노프로펜(pranoprofen), 프로티지닉산(protizinic acid), 살리실라미드(salicylamide), 술린닥(sulindac), 수프로펜(suprofen), 수시부존(suxibuzone), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 톨메틴(tolmetin), 젠부신(xenbucin), 심오프로펜(ximoprofen), 잘토프로펜(zaltoprofen), 조메피랙(zomepirac), 아스피린(aspirin), 아세메티신(acemetcin), 부마디존(bumadizon), 카르프로페나크(carprofenac), 클리다낙(clidanac), 디플루니살(diflunisal), 엔페나믹산(enfenamic acid), 펜도살(fendosal), 플루페나믹산(flufenamic acid), 플루니신(flunixin), 젠티시닉산(gentisic acid), 케토로락(ketorolac), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메페나믹산(mefenamic acid) 그리고 메살라민(mesalamine).

**청구항 10**

청구항 3-9 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 COX 억제 부분은 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 분자, 그 전구약물, 그 활성 유도체 및/또는 그 활성 대사산물을 포함한다: 나프록센(naproxen), 아스피린(aspirin), 디클로페낙(diclofenac), 케토프로펜(ketoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen) 및 이부프로펜(ibuprofen).

**청구항 11**

청구항 2-10 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3^-$  및  $\text{NO}_2^-$  중 적어도 하나를 생성할 수 있다.

**청구항 12**

청구항 2-11 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 NO를 직접 또는 간접적으로 생성할 수 있다.

**청구항 13**

청구항 2-12 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 유기 분자, 무기 분자 및/또는 고분자 또는 나노 물질을 포함한다.

**청구항 14**

청구항 2-13 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 다음 그룹으로부터 선택된 성분을 포함한다: 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 부틸렌 글리콜 모노니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 트리니톨아민, 니코란딜, 니트로디하이드록시메틸부탄올, 5-아미노-3-(4-모르폴리닐)-1,2,3-옥사디아졸, 이소펜틸 아질산염, 3,3-비스(아미노에틸)-1-하이드록시-2-카보닐-1-트리아젠(NOC-18), 설펜 NONO에이트 디소듐염, S-니트로소글루타티온, S-니트로소-N-아세틸페니실라민(S-니트로소-N-아세틸페니실라민), 4-페닐-3-푸록산카르보니트릴 (4-페닐-3-푸록산카르보니트릴), (±)-(E)-4-에틸-2-(E)-옥시미노-5-니트로-3-헥산아미드 ((±)-(E)-4-에틸-2-[(E)-하이드록시이미노]-5-니트로-3-헥산아미드), 스트렙토조신, NG-하이드록시-L-아르기닌 아세테이트염(NG-Hydroxy-L-arginine 아세테이트염),  $\text{O}_2$ -(2, 4-디니트로페닐) 1-[(4-에톡시카르보닐)피페라진-1-일]1,2-디니트로페닐( $\text{O}_2$ -(2,4-Dinitrophenyl) 1-[(4-에톡시카르보닐)피페라진-1-일]디아젠-1-ium-1,2-디올레이트), N-니트로소디부틸아민, 3-모르폴리노시드노이민(SIN-1), 린시도민, 몰시도민, 3-(4-아세틸페닐)시드논(3-(4-아세틸페닐)시드논), 디에틸아민 친핵성 복합체 /AM(디에틸아민 NONOate/AM) 및 이트라민.

**청구항 15**

청구항 2-14 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 다음 그룹으로부터 선택된 성분을 포함한다: 금속 니트로실 착체(Metal nitrosyl complex), 금속 니트로아미노 착체, 질산염 및 아질산염.

**청구항 16**

청구항 2-15 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 다음 그룹으로부터 선택된 성분을 포함한다: S-니트로소티올 나노실리카 구체, S-니트로소디티올 키틴 및 올리고프로필렌디아민 접목 키토산

NONOate.

**청구항 17**

청구항 2-16 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 분자량이 2000 달톤 이하, 1500 달톤 이하, 1200 달톤 이하, 1000 달톤 이하, 900 달톤 이하, 800 달톤 이하, 700 달톤 이하, 600 달톤 이하, 500 달톤 이하, 400 달톤 이하, 300 달톤 이하, 200 달톤 이하 및/또는 100 달톤 이하를 갖는다.

**청구항 18**

청구항 2-17 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 다음의 하나 또는 그 이상의 그룹을 갖는다: 아조늄 글리콜산염, 히드록시디아젠술폰산, S-니트로소티올, 푸라잔-질소, 옥심, N-니트로사민, N-히드록시구아니딘, 질산염, 아질산염, 질산염 에스테르, 아질산염 에스테르, 스테노이민, 스테돈, 옥트리아졸-5-이민, 옥트리아졸-5-온, 하이드록실아민, 디옥사디아제티딘, N-하이드록시니트로사민, N-니트로사민, 하이드록시우레아 및 금속 니트로사미노 복합체.

**청구항 19**

청구항 2-18 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO 방출 부분은 -NO<sub>2</sub> 또는 -ONO<sub>2</sub>를 포함한다.

**청구항 20**

청구항 2-19 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물에서 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분은 가수분해 가능한 연결자를 통해 연결된다.

**청구항 21**

청구항 2-20 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물에서 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분은 에스테르 결합 및/또는 이황화 결합을 포함하는 연결자를 통해 연결된다.

**청구항 22**

청구항 2-21 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물에서 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분은 스페이서를 포함한다.

**청구항 23**

청구항 22에서 기술된 용도에 있어서, 상기 스페이서는 다음과 같이 포함한다: 하나 또는 그 이상의 선택적으로 치환된 -CH<sub>2</sub>-, 선택적으로 치환된 페닐기 및/또는 그들의 조합을 포함한다.

**청구항 24**

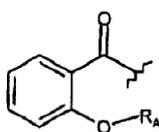
청구항 1-23 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물은 또한 H<sub>2</sub>S 방출 부분을 포함한다.

**청구항 25**

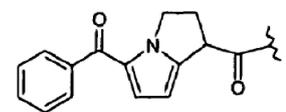
청구항 1-24 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물은 다음 구조식 (3)을 포함한다:

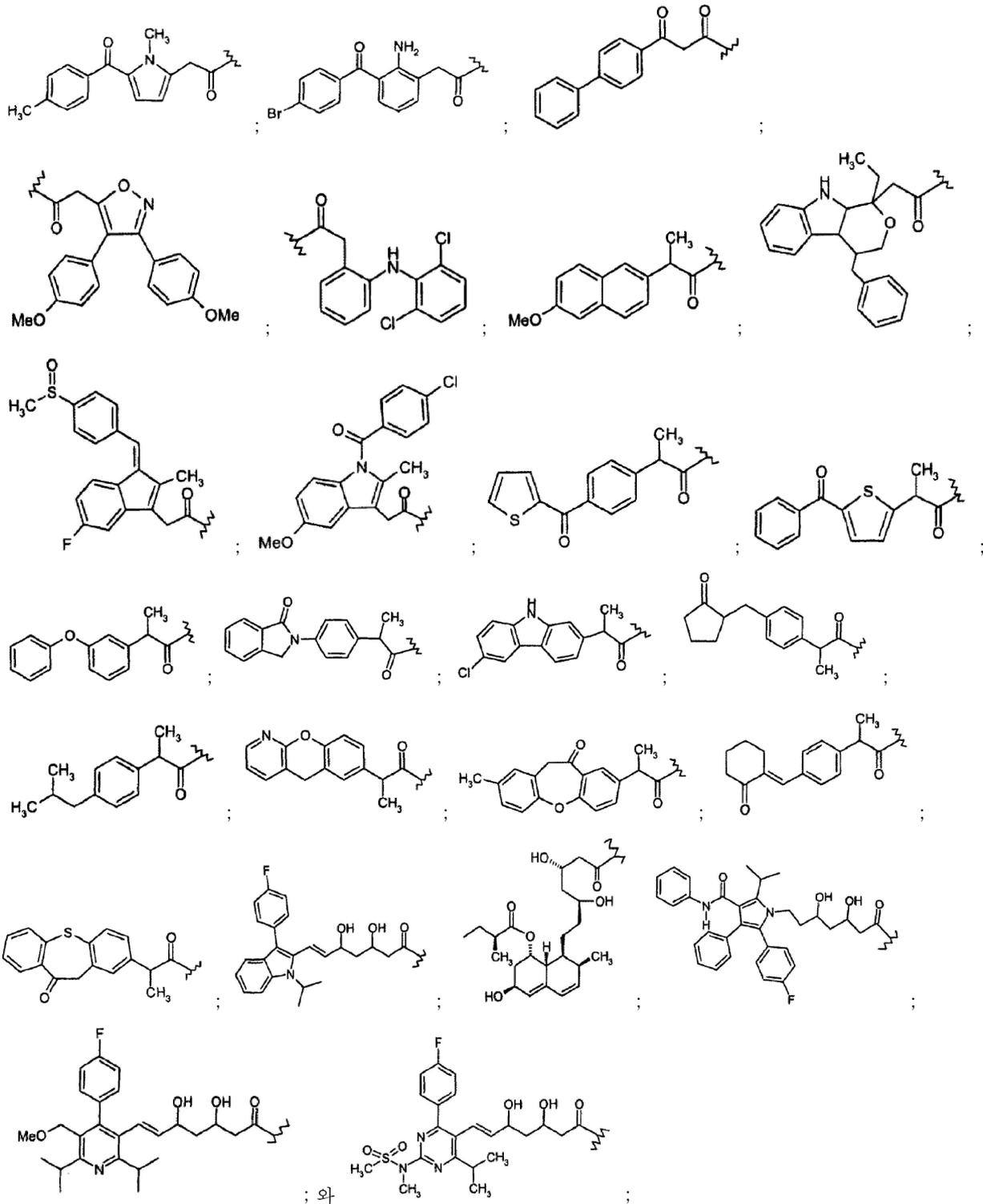


여기서 M은 다음 그룹의 구조에서 선택된다:



, 여기서 R<sub>A</sub>는 수소 원자 또는 -C(O)CH<sub>3</sub> ;





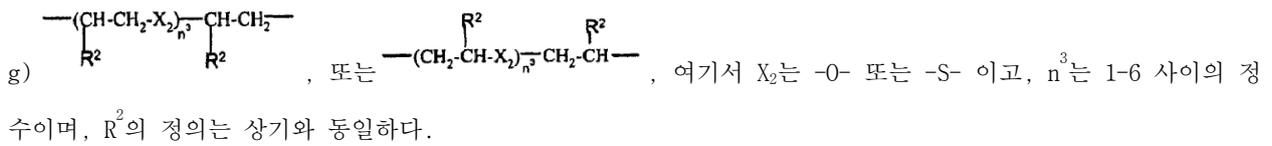
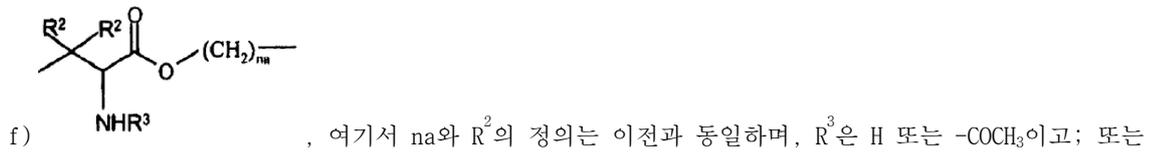
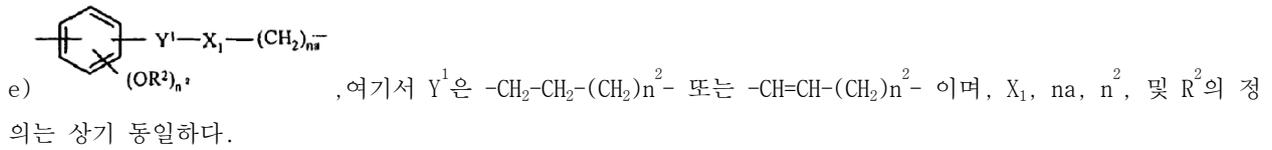
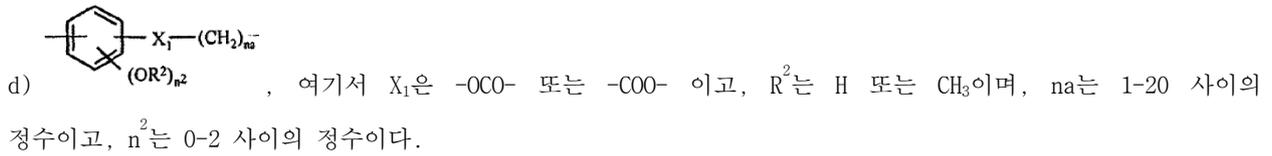
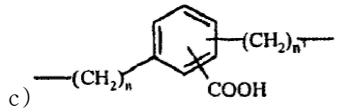
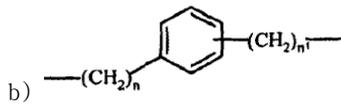
X는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>1</sup>-이며, 여기서 R<sup>1</sup>은 H 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기이다

Y는 다음 정의를 갖는 이가 결합기를 포함한다

a)

직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌기, 는 선택적으로 다음 그룹으로부터 선택된 한 개 또는 복수 개의 치환기로 치환될 수 있다: 할로젠, 하이드록시, -ONO<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)-ONO<sub>2</sub> 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)-ONO<sub>2</sub>.

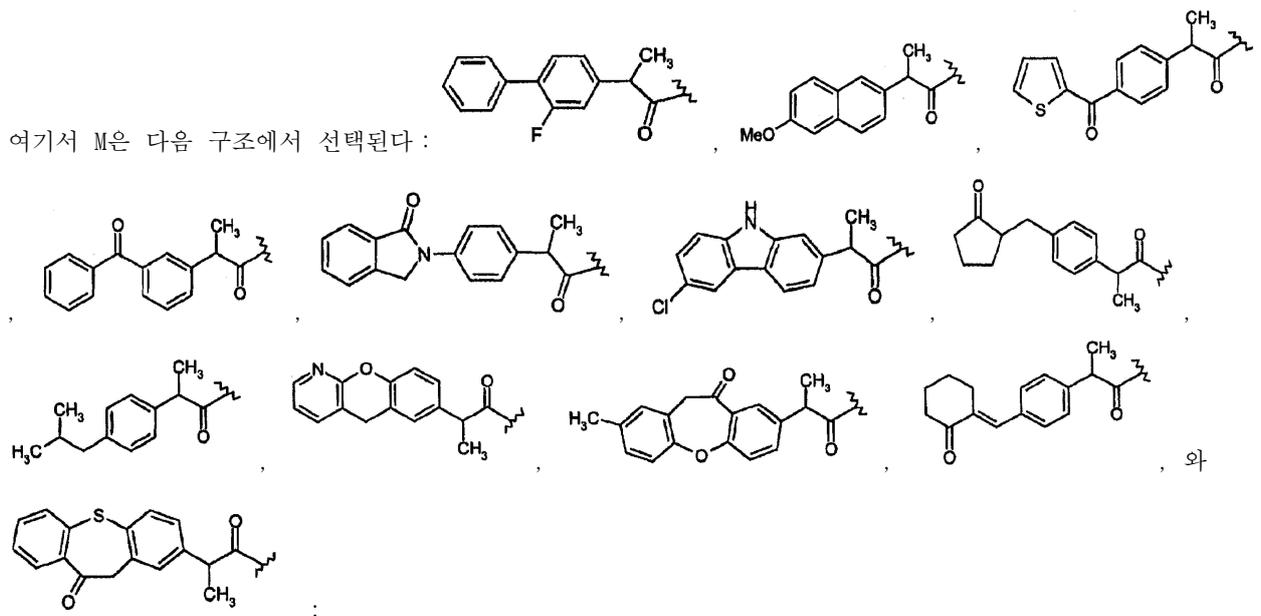
C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬기, 이는 선택적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기로 치환될 수 있다.



청구항 26

청구항 1-24 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물은 다음 구조식 (3)을 포함한다:

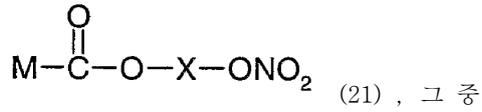
M-X-Y-ONO2 (3) ,



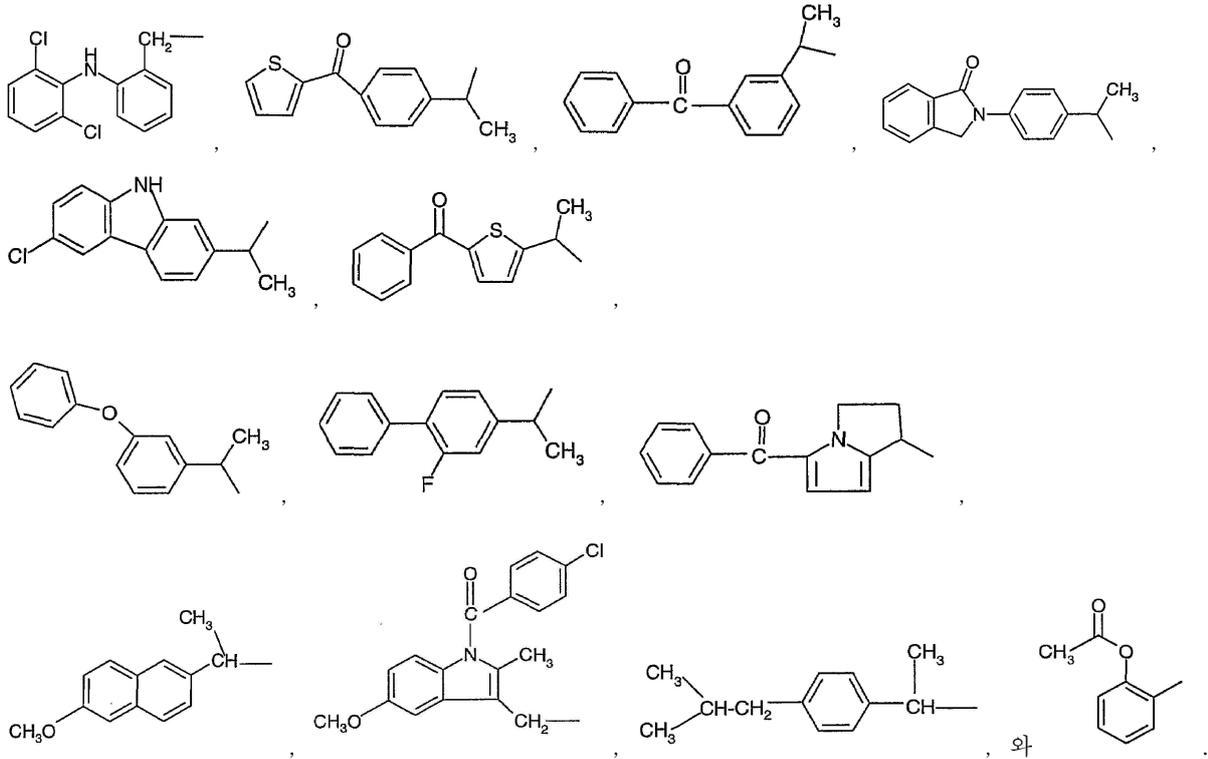
X는 -O-이고, Y는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C10 알킬렌기다.

청구항 27

청구항 1-24 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물은 다음 구조식 (21)을 포함한다:

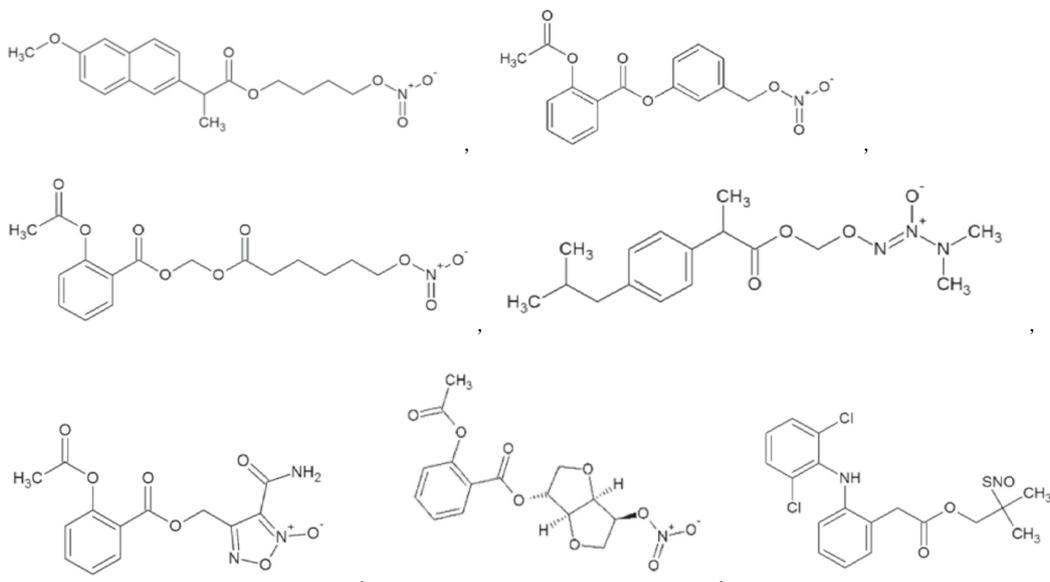


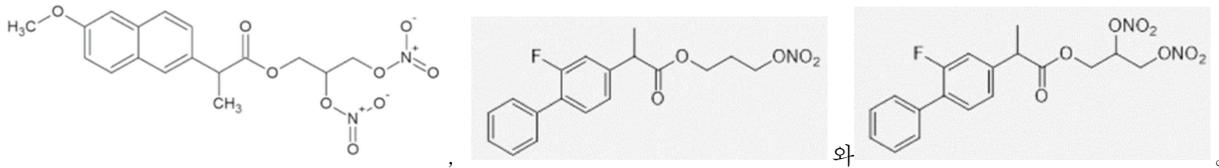
X는 연결자이고, M은 다음 그룹의 구조에서 선택된다:



청구항 28

청구항 1-24 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물은 다음 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함한다:





**청구항 29**

청구항 1-28 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 NO-NSAID 화합물에서 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 2:1에서 약 1:2이다.

**청구항 30**

청구항 1-29 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 항종양제는 소분자 화합물, 소분자 접합체, 단백질 및/또는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

**청구항 31**

청구항 1-30 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 항종양제는 화학요법제가, 표적치료제 및/또는 면역치료제를 포함한다.

**청구항 32**

청구항 31에서 기술된 용도에 있어서, 상기 항종양제는 표적치료제이다.

**청구항 33**

청구항 31-32 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 소분자 화합물 및/또는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함한다.

**청구항 34**

청구항 33에서 기술된 용도에 있어서, 상기 항체는 단일클론 항체, 다중특이성 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체 및/또는 항체-약물 접합체를 포함한다.

**청구항 35**

청구항 34에서 기술된 용도에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab)<sub>2</sub>, Fv 단편, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, di-scFv 및/또는 dAb를 포함한다.

**청구항 36**

청구항 31-35 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 종양 세포 내부, 종양 세포 표면 및/또는 종양 미세환경의 분자를 표적으로 한다.

**청구항 37**

청구항 31-36 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 단백질 및/또는 핵산 분자를 표적으로 한다.

**청구항 38**

청구항 31-37 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 종양 관련 항원을 표적으로 한다.

**청구항 39**

청구항 31-38 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 표적을 표적으로 한다: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α, PDGFR β, KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf,

MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2 및 그들의 돌연변이.

**청구항 40**

청구항 31-39 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 표적의 활성을 억제한다: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, Braf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2 및 그들의 돌연변이.

**청구항 41**

청구항 31-40 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 표적의 발현을 감소시킨다: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, Braf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2 및 그들의 돌연변이.

**청구항 42**

청구항 31-41 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 호르몬, 신호 전달 억제제, 유전자 발현 조절제, 세포자멸사 유도제, 혈관 생성 억제제 및/또는 독소 전달 분자를 포함한다.

**청구항 43**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 티로신 키나제 억제제이다.

**청구항 44**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제이다.

**청구항 45**

청구항 44에 따른 용도에 있어서, 상기 VEGFR 억제제는 VEGFR1, VEGFR2 및/또는 VEGFR3을 억제할 수 있다.

**청구항 46**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 EGFR 억제제이다.

**청구항 47**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 BRAF 억제제이다.

**청구항 48**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 PDGFR 억제제이다.

**청구항 49**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 FGFR 억제제이다.

**청구항 50**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 mTOR 억제제이다.

**청구항 51**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 HER2 억제제이다.

**청구항 52**

청구항 31-42 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 것을 포함한다: 아파티닙, 다코티닙, 오시티닙, EAI045, 게피티닙, 알모티닙, 피로티닙, 브리카티닙, 네라티닙, 올무티닙, 보슈티닙, 이코티닙, 반데타닙, 라파티닙, 알플루티닙, BPI-7711, 모보서티닙, 도비티닙, 조리페티닙, 발리티닙, 옐라브루티닙, 아카라브루티닙, 브루티닙, 이브루티닙, 다사티닙, 피르토브루티닙, 툴레브루티닙, 텔자브루티닙, 페네브루티닙, 에보브루티닙, 셀루메티닙, 티보자닙, 도비티닙, 수루파티닙, 비니메티닙, 코비메티닙, 트라메티닙, 레고라페닙, GSK-1120212, 알펠리십, 두벨리십, 코판리십, 이델라리십, 노르트립틸린, 이나볼리십, 데시페리닙, 이나볼리십, 닥토리십, 아피토리십, 파사클리십, 부파리십, 리고세르닙, 엔자스타우린, 팍사리십, 레니올리십, 이파타서립, 조타롤리무스, 시롤리무스, 에베로리무스, 템시롤리무스, 소라페닙, Apatinib, 렌바티닙, 수니티닙, 카보잔티닙, 악시티닙, 닌테다닙, 브리바닙, 바탈라닙, 프루퀸티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙, 파조파닙, 크리조티닙, 파노비노스타트, 에로티닙, 리톡시맙, 파니투무맙, 세투시맙, 에포린리맙, 에파시티닙, 카도닐리맙, 라무시루맙, 베바시주맙, 안로티닙, 포나티닙, 파미티닙, 에르다피닙, AZD4547, 인피그라티닙, BCD-217, 아미반타맙, MCLA-129, EMB-01, LY3164530, JNJ-61186372, 항EGFR 및 cMet 이중 특이성 항체, GB263, 그들의 사용 가능한 염 및 임의 조합.

**청구항 53**

청구항 31-52 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 표적치료제는 하나 또는 그 이상의 다른 치료법과 병용 투여된다.

**청구항 54**

청구항 31에 따른 용도에 있어서, 상기 항종양제는 화학요법제이다.

**청구항 55**

청구항 54에 따른 용도에 있어서, 상기 화학요법제는 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체 및/또는 그 전구약물을 포함한다.

**청구항 56**

청구항 54-55 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 화학요법제는 다음 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 것을 포함한다: 카페시타빈, 시타라빈, 도세탁셀, 아드리아마이신, 플루오로우라실(5-FU), 플루오로우리딘, 티가푸르, 이다루비신, 파클리탁셀, 에피루비신, Acelarin(NUC-1031), 독소루비신, 폴린산, 시스플라틴, 파클리탁셀, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 5-FU 전구약물.

**청구항 57**

청구항 56에서 기술된 용도에 있어서, 5-FU 약물 전구체는 다음과 같이 포함한다: 플루리딘, 5'-데옥시플루리딘, 플루우리딘, 2'-데옥시플루리딘, 플루우리딘의 전구약물 유도체, 2'-데옥시플루리딘의 전구약물 유도체, 트리플루오라이드-메틸-2'-데옥시우리딘, 6-아자우리딘 및/또는 3-데아자우리딘.

**청구항 58**

특히 청구항 56-57 중 어느 한 항에서 기재된 용도에 있어서, 상기 화학요법제는 하나 또는 그 이상의 기타 치료법과 연합하여 사용될 수 있다."

**청구항 59**

청구항 58에서 기술된 용도에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 기타 치료법은 하나 또는 그 이상의 기타 항암 치료법을 포함한다.

**청구항 60**

청구항 1-59에서 기술된 용도에 있어서, 상기 질병 또는 증상은 상기 항종양제의 사용으로 인해 발생한다.

**청구항 61**

청구항 1-60에서 기술된 용도에 있어서, 상기 질병 또는 증상은 상기 항종양제 사용 후에 발생하거나 악화된다.

**청구항 62**

청구항 1-61에서 기술된 용도에 있어서, 상기 항종양제 투여 전에, 피시험자가 상기 질병이나 증상을 앓고 있지 않는다.

**청구항 63**

청구항 1-62에서 기술된 용도에 있어서, 상기 질병이나 증상은 상피 조직 질병이나 증상을 포함할 수 있다.

**청구항 64**

청구항 1-63에서 기술된 용도에 있어서, 상기 상피 조직 질병 또는 증상은 내피 세포 병변과 관련된 질병 또는 증상 및/또는 상피 세포 병변과 관련된 질병 또는 증상을 포함할 수 있다.

**청구항 65**

청구항 64에서 기술된 용도에 있어서, 상기 내피 세포는 혈관 내피 세포를 포함할 수 있다.

**청구항 66**

청구항 64-65중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 상피세포는 피부 상피세포, 구강 상피세포, 비강 상피세포, 위 상피세포 및/또는 장 상피세포를 포함한다.

**청구항 67**

청구항 1-66 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 질병 또는 증상은 피부 질병 또는 증상, 오관 질병 또는 증상 및/또는 위장 질병 또는 증상을 포함한다.

**청구항 68**

청구항 67에서 기술된 용도에 있어서, 상기 피부 질병 또는 증상은 다음과 같이 포함된다: 탈모증, 체취, 대포성 피부염, 피부 건조, 습진, 다형성 홍반, 홍피병, 지방 위축증, 모발색변화, 모발질 이상, 다모증(hirsutism), 다한증(hyperhidrosis), 각질과다증, 비대증(hypertrichosis), 소한증(hypohidrosis), 지방비대, 손톱 변화, 손톱 변색, 손톱 손실, 손톱 용기, 피부 통증, 수족 증후군, 광과민증, 소양증, 자반, 여드름형 피진, 반구진, 두피통증, 두피 위축, 피부 색소 침착 과다(skin hyperpigme), 피부 색소 감퇴(skin hypopigmentation), 피부 경직, 피부 궤양, Stevens-Johnson 증후군, 피하 기종, 모세혈관 확장, 중독성 표피괴사, 피진 및/또는 두드러기.

**청구항 69**

청구항 67-68의 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 피부 질병 또는 증상으로 수족증후군이 포함된다.

**청구항 70**

청구항 67-69의 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 피부 질병 또는 증상의 심각성은 NCI-CTCAE의 제1급 또는 그 이상, 제2급 또는 그 이상, 제3급 또는 이상, 제4급 또는 그 이상 또는 제5급을 기준으로 한다.

**청구항 71**

청구항 1-70의 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 피시험자는 암 환자를 포함합니다."

**청구항 72**

청구항 71의 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 질병 또는 증상의 부위가 암의 부위와 다를 수 있다.

**청구항 73**

청구항 1-72의 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물이 기본적으로 항종양제의 치료 효과에 거의 영향을 미치지 않는다.

**청구항 74**

청구항 1-73의 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물은 국소 투여용으로 제조된다.

**청구항 75**

청구항 1-74 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물은 경피 투여용으로 제조된다.

**청구항 76**

청구항 1-75 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물은 크림, 세척액, 젤, 연고, 밤, 스프레이, 리포솜제, 도포제 및/또는 에어로졸로 제조된다.

**청구항 77**

청구항 1-76 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물의 투여 부위는 항종양제의 투여 부위와 다르다.

**청구항 78**

청구항 77에 기술된 용도에 있어서, 상기 약물의 투여 부위는 암의 발생 부위 또는 잠재적 전이 부위가 아니다.

**청구항 79**

청구항 1-78 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물의 투여 방법은 항종양제의 투여 방법과 다르다.

**청구항 80**

청구항 1-79 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물 중 NO-NSAID 화합물의 농도는 대략 0.005% w/w에서 대략 40% w/w 사이이다.

**청구항 81**

청구항 1-80 중 어느 한 항에서 기술된 용도에 있어서, 상기 약물 중 NO-NSAID 화합물의 농도는 대략 0.5% w/w에서 대략 10% w/w 사이이다.

**청구항 82**

항종양제를 투여한 후 발생한 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료다음 위한 방법으로서, 상기 방법은 필요한 피시험자에게 효과적인 양의 NO-NSAID 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

**청구항 83**

NO-NSAID 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 이는 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료다음 위해 사용된다.

**청구항 84**

약물 조합은 다음을 포함한다: 1) 항종양제; 및 2) NO-NSAID 화합물.

**청구항 85**

청구항 84에 기술된 약물 조합에 있어서, 상기 항종양제와 상기 NO-NSAID 화합물은 서로 혼합되지 않습니다.

**청구항 86**

청구항 84-85 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 상기 항종양제와 상기 NO-NSAID 화합물은 각각 별도의 용기에 독립적으로 존재합니다.

**청구항 87**

청구항 84-86 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 상기 NO-NSAID 화합물은 경피 투여용으로

제조된다.

**청구항 88**

청구항 84-87 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 상기NO-NSAID 화합물은 연고제로 제조된다.

**청구항 89**

청구항 84-88 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 상기NO-NSAID 화합물의 농도는 대략 0.005% w/w에서 대략 40% w/w 사이이다.

**청구항 90**

청구항 84-89 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 상기NO-NSAID 화합물의 농도는 대략 0.5% w/w에서 대략 10% w/w 사이이다.

**청구항 91**

청구항 84-90 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 2)에서 기술된 NO-NSAID 화합물은 1)에서 기술된 항종양제와 관련된 질병 또는 증상을 예방하고 완화하고/거나 치료할 수 있다.

**청구항 92**

청구항 84-91 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 2)에서 기술된 NO-NSAID 화합물은 기본적으로 1)의 상기 항종양제의 치료 효과에 영향을 거의 미치지 않는다.

**청구항 93**

청구항 84-92 중 어느 한 항에서 기술된 약물 조합에 있어서, 그 중 1)의 상기 항종양제를 투여다음 전, 동시 또는 후에 2)의 상기 NO-NSAID 화합물을 투여한다

**청구항 94**

NO 방출제와 NSAID가 약물 제조에서의 용도, 상기 약물은 피시험자 중에서 항종양제 투여와 관련된 질병이나 증상을 예방, 완화 및/또는 치료다음 위해 사용된다.

**청구항 95**

일종 피시험자 중에서 항종양제 투여와 관련된 질병이나 증상을 예방, 완화 및/또는 치료 방법, 상기 방법은 필요한 피시험자에게 효과적인 양의 NO 방출제와 NSAID를 투여하는 것을 포함한다.

**청구항 96**

약물 조합은 다음을 포함합니다: 1) 항종양제; 2) NO 방출제; 그리고 3) NSAID.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 생물의학 분야에 관한 것으로, 구체적으로는 항종양제 투여와 관련된 질병이나 증상을 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 항종양제(예: 표적 항종양제, 화학 요법 약물 및/또는 면역 요법, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제 등)는 종종 심각한 부작용을 유발할 수 있으며 특히 피부, 기관 및 위장에서 발생하는 부작용이다. 이러한 항암제가 유발하는 심각한 부작용은 환자의 삶의 질을 저하시킬 수 있으며, 환자의 약물 순응도와 내성을 감소시켜 약물 중단이나 불충분한 복용량으로 이어질 수 있고 이는 치료 효과에 부정적인 영향을 미치며, 심지어 질병 진행이 가속화되고 환자의 생존 기간이 단축될 수도 있다.

[0003] 현재 항종양제 사용과 관련된 부작용을 효과적으로 관리할 수 있는 치료 방안은 없다. 따라서 이러한 부작용을

성공적으로 관리할 수 있는 치료 방안이 긴급하게 필요하다.

**발명의 내용**

- [0004] 본 발명에서 제공하는 화합물, 약물 조합 및 방법은 상기 문제를 효과적으로 해결하여 항종양제 투여와 관련된 부작용을 효과적으로 예방, 완화 또는 치료할 수 있다.
- [0005] 한편으로, 본 발명은 NO-NSAID 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 약물 제조에서의 용도를 제공하며, 상기 약물은 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료에 사용된다.
- [0006] 특정 구현방법에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 일산화질소(NO) 방출 부분과 비스테로이드 소염제(NSAID) 부분을 포함하며, 또한 상기 NO 방출 부분과 상기 비스테로이드 소염제 부분 사이에 공유 결합 (화합물)과 직접적으로 연결되거나 스페이서를 통해 결합된다.
- [0007] 특정 실시 방식에서, 상기 비스테로이드 소염제 부분은 사이클로옥시게나제 (COX) 억제 부분을 포함할 수 있다.
- [0008] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 COX 발현을 감소시키는 부분 및/또는 COX 활성을 감소시키는 부분을 포함할 수 있다.
- [0009] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 COX 단백 및/또는 COX 단백을 코딩하는 핵산에 직접 작용할 수 있다.
- [0010] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 사이클로옥시게나제-1 (COX-1) 및/또는 사이클로옥시게나제-2 (COX-2)를 억제할 수 있다.
- [0011] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 선택적으로 COX-2를 억제할 수 있다.
- [0012] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 COX-1과 COX-2를 비선택적으로 억제할 수 있다.
- [0013] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 다음 그룹 중 하나 또는 그 전구약물, 그 활성 유도체 및/또는 그 활성 대사 산물을 포함한다: 아세트아미노펜(acetaminophen), 아세메타신(acemetacin), 아세트르(acetor), 에이스클로페나크(aceclofenac), 알미노프로펜(alminoprofen), 아른페낙(arnfenac), 벤다자크(bendazac), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 브롬페낙(bromfenac), 북록시르산(bucloxic acid), 부티부펜(butibufen), 카르프로펜(carprofen), 신메타신(cinmetacin), 클로피락(clopirac), 디클로페나크(diclofenac), 에토돌락(etodolac), 펠비낙(felbinac), 펜클로직산(fenclozic acid), 펜부펜(fenbufen), 펜프로펜(fenoprofen), 펜티아자크(fentiazac), 플루녹사프로펜(flunoxaprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 이부페낙(ibufenac), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 이소페졸락(isofezolac), 이소제팍(isoxepac), 인도프로펜(indoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 로나졸락(lonazolac), 로크소프로펜(loxoprofen), 메티아지닉산(metiazinic acid), 모페졸락(mofezolac), 미로프로펜(mioprofen), 나프록센(naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피로졸락(pirozolac), 프라노프로펜(pranoprofen), 프로티지닉산(protizinic acid), 살리실라마이드(salicylamide), 숀인닥(sulindac), 수프로펜(suprofen), 수시부존(suxibuzone), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 톨메틴(tolmetin), 젠부신(xenbucin), 심프로펜(ximoprofen), 잘토프로펜(zaltoprofen), 조메피락(zomepirac), 아스피린(aspirin), 아세메틴(acemetcin), 부마디존(bumadizon), 카르프로페낙(carprofenac), 클리다낙(clidanac), 디플루니살(diflunisal), 엔페나믹산(enfenamic acid), 펜도살(fendosal), 플루페나믹산(flufenamic acid), 플루니신(flunixin), 젠티식산(gentisic acid), 케토로락(ketorolac), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메페나믹산(mefenamic acid) 및 메살라민(mesalamine).
- [0014] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분이 다음 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 분자, 그 전구약물, 그 활성 유도체 및/또는 그 활성 대사 산물을 포함한다: 나프록센(naproxen), 아스피린(aspirin), 디클로페낙(diclofenac), 케토프로펜(ketoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen) 및 이부프로펜(ibuprofen).
- [0015] 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분은  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3^-$ , 및  $\text{NO}_2^-$  중 적어도 하나를 생성할 수 있다.
- [0016] 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분은 직접적으로 또는 간접적으로 NO를 생성할 수 있다.
- [0017] 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분은 유기 분자, 무기 분자 및/또는 고분자 또는 나노 물질을 포함할 수 있다.

[0018] 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분은 다음 그룹에서 선택된 성분을 포함할 수 있다: 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 부틸렌 글리콜 모노니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 트리니톨아민, 니코란딜, 니트로디하이드록시메틸부탄올, 5-아미노-3-(4-모르폴리닐)-1,2,3-옥사디아졸, 이소펜틸 아질산염, 3,3-비스(아미노에틸)-1-하이드록시-2-카보닐-1-트리아젠(NOC-18), 설포 NONO에이트 디소듐염, S-니트로소글루타티온, S-니트로소-N-아세틸페니실라민(S-니트로소-N-아세틸페니실라민), 4-페닐-3-푸록산카르보니트릴 (4-페닐-3-푸록산카르보니트릴), (±)-(E)-4-에틸-2-(E)-옥시미노-5-니트로-3-헥산아미드 ((±)-(E)-4-에틸-2-[(E)-하이드록시이미노]-5-니트로-3-헥센아미드), 스트렙토조신, NG-하이드록시-L-아르기닌 아세테이트염(NG-Hydroxy-L-arginine 아세테이트염), O<sub>2</sub>-(2, 4-디니트로페닐) 1-[(4-에톡시카르보닐)피페라진-1-일]1,2-디니트로페닐(O<sub>2</sub>-(2,4-Dinitrophenyl) 1-[(4-에톡시카르보닐)피페라진-1-일]디아젠-1-ium-1,2-디올레이트), N-니트로소디부틸아민, 3-모르폴리노시드노이민(SIN-1), 린시도민, 몰시도민, 3-(4-아세틸페닐)시드논(3-(4-아세틸페닐)시드논), 디에틸아민 친핵성 복합체 /AM(디에틸아민 NONOate/AM) 및 이트라민.

[0019] 특정 실시 방식에서, NO 방출 부분은 다음 그룹에서 선택된 성분을 포함할 수 있다: 질산 착물, 아질산 착물 (Metal nitrosyl complex), 금속 아질산 아미노 착물, 질산염 및 아질산염.

[0020] 특정 실시 방식에서, NO 방출부분이 다음 그룹 중 하나 이상의 구성 요소를 포함할 수 있다: S-니트로소티올 나노실리카 구체, S-니트로소에탄디티올 키토산 및 올리고폴리다이아민 그래프트 키토산 NONOate.

[0021] 특정 실시 방식에서, NO 방출 부분의 분자량이 2000 달톤 이하, 1500 달톤 이하, 1200 달톤 이하, 1000 달톤 이하, 900 달톤 이하, 800 달톤 이하, 700 달톤 이하, 600 달톤 이하, 500 달톤 이하, 400 달톤 이하, 300 달톤 이하, 200 달톤 이하 및/또는 100 달톤 이하이다.

[0022] 특정 실시 방식에서 NO 방출 부분이 다음 중 하나 또는 그 이상의 기 그룹을 포함한다: 아조늄 글리콜산염, 히드록시디아젠술폰산, S-니트로소티올, 푸라잔-질소, 옥심, N-니트로사민, N-히드록시구아니딘, 질산염, 아질산염, 질산염 에스테르, 아질산염 에스테르, 스테노이민, 스테돈, 옥트리아졸-5-이민, 옥트리아졸-5-온, 하이드록실아민, 디옥사디아제티딘, N-하이드록시니트로사민, N-니트로사민, 하이드록시우레아 및 금속 니트로사미노 복합체.

[0023] 특정 실시 방식에서, NO 방출 부분은 -NO<sub>2</sub> 또는 -ONO<sub>2</sub> 기를 포함할 수 있다.

[0024] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID화합물에서 NO 방출 부분과 NSAID 부분 사이에는 분리 가능한 결합자를 통해 연결된다.

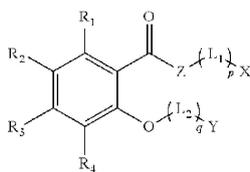
[0025] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID화합물에서 NO 방출 부분과 NSAID 부분 사이에는 에스테르 결합 및/또는 이황화합물을 포함하는 결합자를 통해 연결된다.

[0026] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID화합물에서 NO 방출 부분과 NSAID 부분 사이에 스페이서가 포함된다.

[0027] 특정 실시 방식에서, 스페이서는 다음과 같이 포함한다: 하나 또는 그 이상의 선택적으로 치환된 -CH<sub>2</sub>-, 선택적으로 치환된 페닐기 및/또는 그들의 조합.

[0028] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물에 H<sub>2</sub>S 방출 부분이 포함될 수 있다.

[0029] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물이 식(1)에 나타낸 구조를 포함합니다.



(1), 그 중

[0031] Z는 0 또는 NH이고,

[0032] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 H, 할로젠, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기, OR, OC(O)R, N(R)<sub>2</sub>, NH-C(O)R, S(O)R 또는 N=N-R이고, 여기서 각각의 R 각자 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기 또는 아릴기이다.

[0033] L1은 다음 집합 중 하나의 구조를 포함한다: -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)O-, -

$(\text{CH}_2)_m\text{-OC(O)O-}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}$  및  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)O-}$ , 여기서  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다;

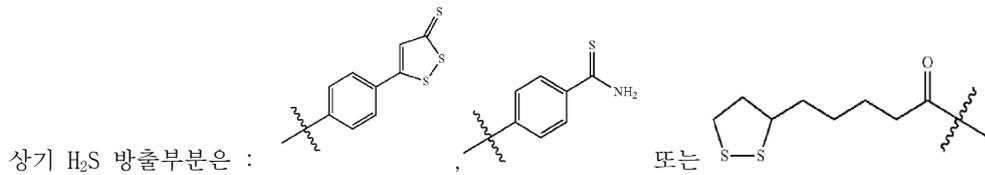
[0034] L2는 다음 그룹 중에서 선택된 구조를 포함한다:  $\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)O-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-OC(O)O-}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}$  및  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)O-}$ , 여기서  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다;

[0035] P와 q는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

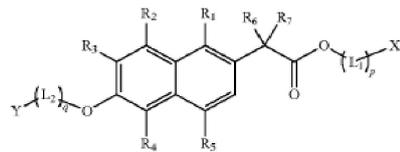
[0036] X는 상기 H<sub>2</sub>S 방출부분 또는 상기 NO 방출부분이다.

[0037] Y는 상기 NO 방출부분 또는 H<sub>2</sub>S 방출부분이며, 또한 Y와 X는 동시에 NO 방출 부분일 수 없으며, 동시에 H<sub>2</sub>S 방출 부분일 수도 없고;

[0038] 상기 NO 방출부분은  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n\text{-ONO}_2$  또는  $\text{-(CH}_2)_n\text{-ONO}_2$ 이며, 여기서  $n$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; 또한,



[0039] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식 (2)에서 표시한 구조를 포함한다.



[0040] (2), 그 중 :

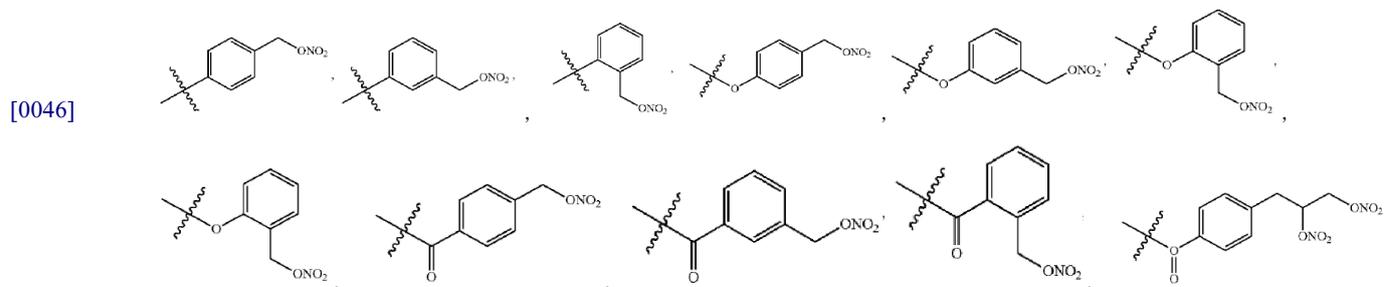
[0041] P와 q는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0042] L1과 L2는 각각 독립적으로 다음 그룹에서 선택된 구조를 포함한다:  $\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)O-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_m\text{-OC(O)O-}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ ,  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}$  및  $\text{-OC(O)-}(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)O-}$ , 그 중  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7;

[0043] X는 상기 H<sub>2</sub>S 방출부분 또는 상기 NO 방출부분이다.

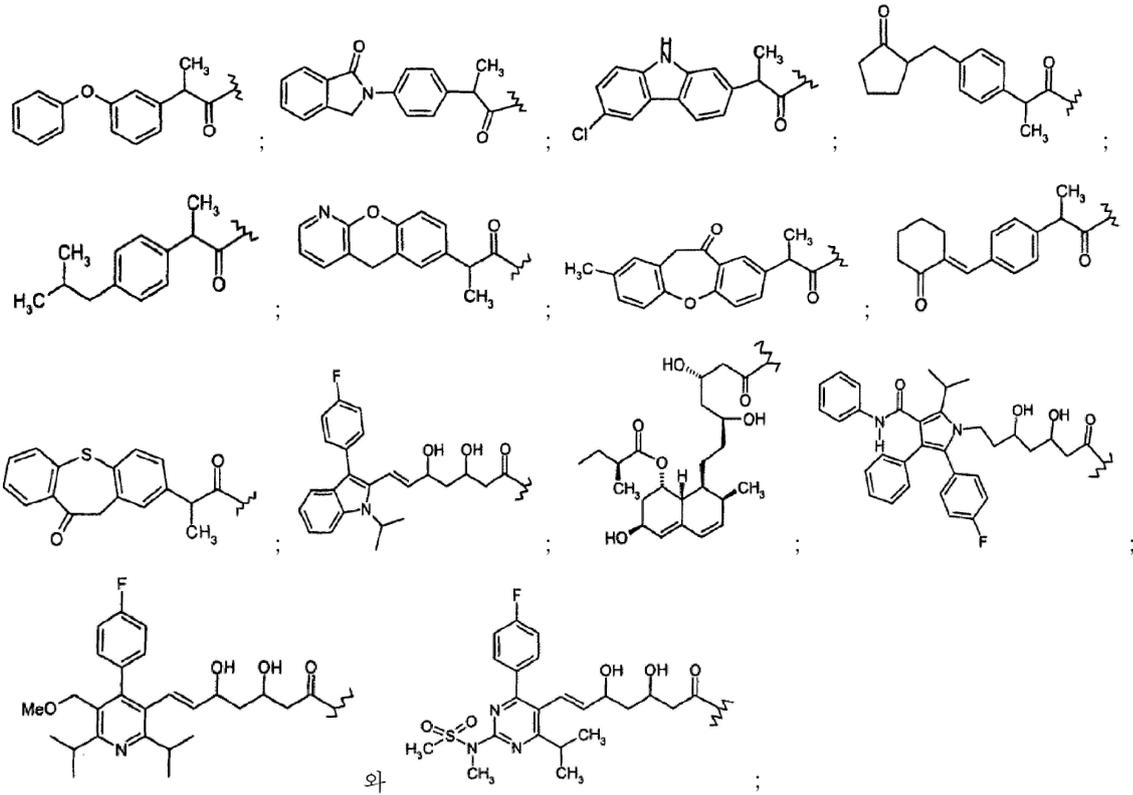
[0044] Y는 상기 NO 방출부분 또는 H<sub>2</sub>S 방출부분이며, 또한 Y와 X는 동시에 NO 방출 부분일 수 없으며, 동시에 H<sub>2</sub>S 방출 부분일 수도 없고;

[0045] 상기 NO 방출 부분의 다음 서 선택된다:  $\text{-NO}$ ,  $\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n\text{-ONO}_2$ ,  $\text{-O-(CH}_2)_n\text{-ONO}_2$ ,  $\text{-(CH}_2)_n\text{-ONO}_2$ ,  $\text{-C(O)-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-SNO}$ ,  $\text{-NH-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-SNO}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-SNO}$ ,









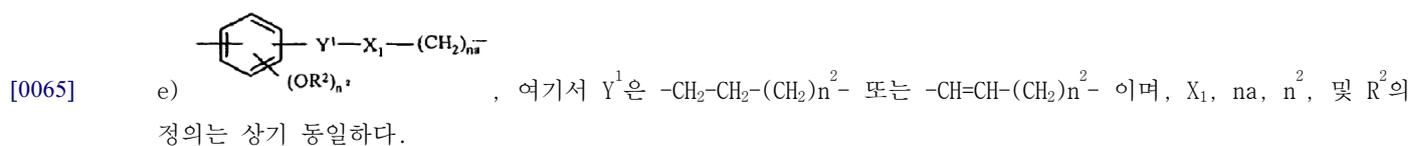
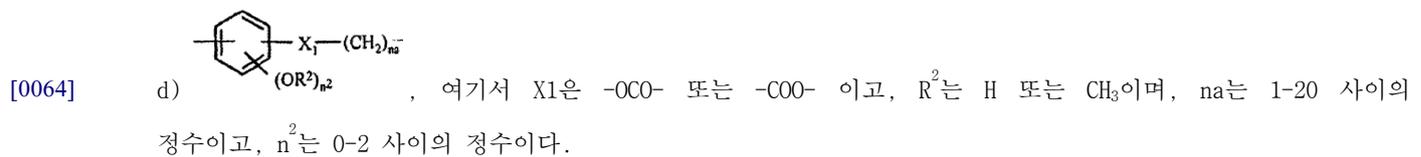
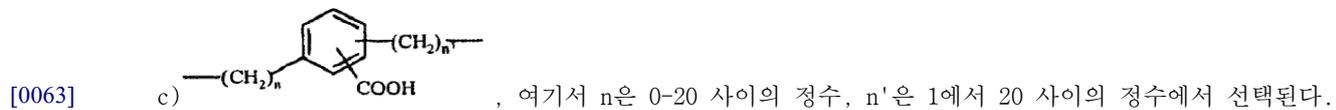
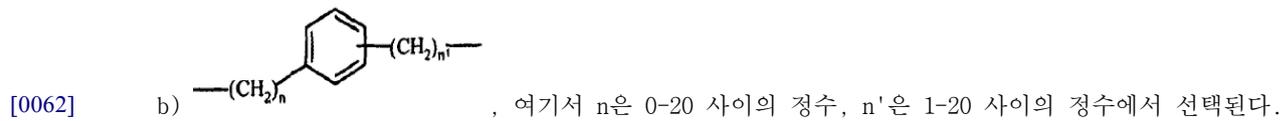
[0057] X는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>1</sup>-이며, 여기서 R<sup>1</sup>은 H 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기이다.

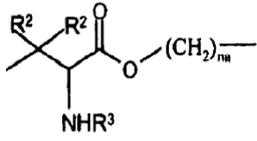
[0058] Y는 다음 정의를 갖는 이가 결합기를 포함한다.

[0059] a)

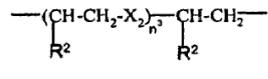
[0060] 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌기, 는 선택적으로 다음 그룹으로부터 선택된 한 개 또는 복수 개의 치환기로 치환될 수 있다: 할로젠, 하이드록시, -ONO<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)-ONO<sub>2</sub> 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)-ONO<sub>2</sub>.

[0061] C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬기, 이는 선택적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기로 치환될 수 있다.





[0066] f) , 여기서 na와 R<sup>2</sup>의 정의는 이전과 동일하며, R<sup>3</sup>은 H 또는 -COCH<sub>3</sub>이고; 또는

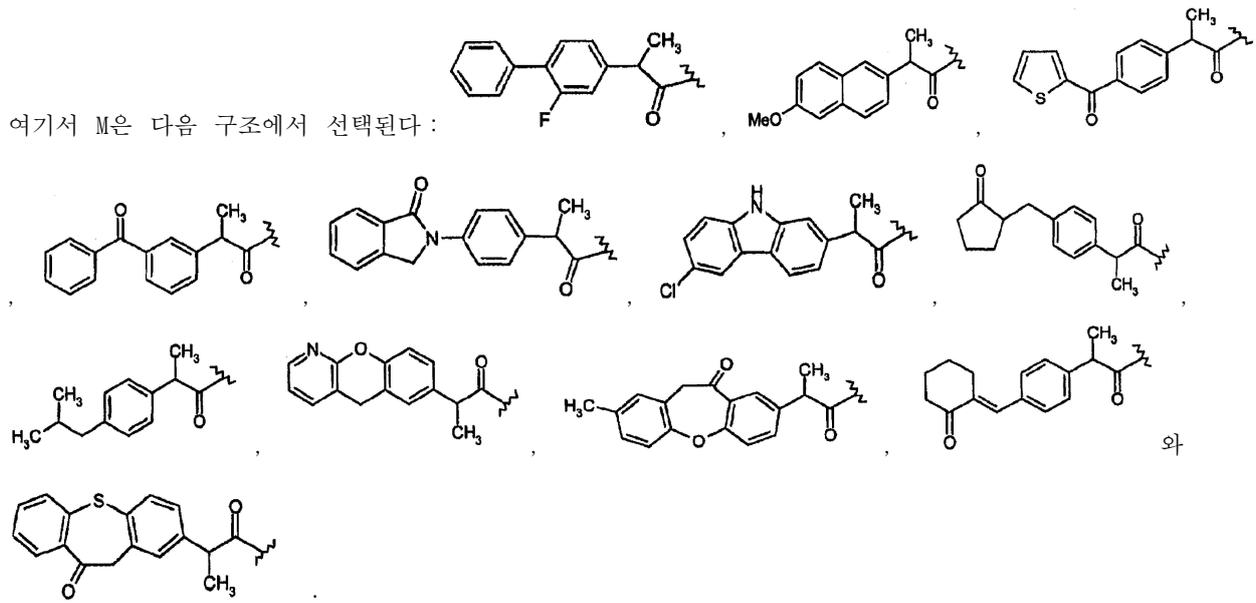


[0067] g) , 또는  $-(CH_2-CH-X_2)_n-CH_2-CH-$  , 여기서 X<sup>2</sup>는 -O- 또는 -S- 이고, n<sup>3</sup>는 1-6 사이의 정수이며, R<sup>2</sup>의 정의는 상기와 동일하다.

[0068] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식 (3)에 표시된 구조를 포함한다.

[0069] M-X-Y-ONO<sub>2</sub> (3) ,

[0070] 여기서 M은 다음 구조에서 선택된다 :



[0071] X는 -O-이고, Y는 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌기다.

[0072] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식(4)에서 표시한 구조를 포함한다:

[0073] A-(B)<sub>b0</sub>-(D)<sub>c0</sub>-NO<sub>2</sub> (4)

[0074] 그 중:

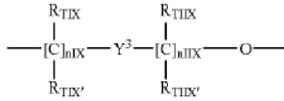
[0075] c0와 b0가 각각 0 또는 1이며, c0와 b0 중 적어도 하나는 1이 아닌 경우가 있다.

[0076] A는 R-T<sub>1</sub>-이며, 여기서 R-T<sub>1</sub>-은 R-T<sub>1</sub>-OH의 유리기 또는 전구 약물 아세틸 살리실산으로, 그 중 T<sub>1</sub>=(CO)이고, 여기서 R은 아세틸 살리실산의 잔여 기이다.

[0077] B는 T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>B1</sub>-이며, T<sub>B</sub>는 X이고, T<sub>B1</sub>는 (CO) 또는 X이고, X는 O, S, N 또는 NR<sub>1C</sub>이고, R<sub>1C</sub>는 H 또는 1개 내지 5개 인 탄소원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 구비하고; X<sub>2</sub>는 다음의 식 H-X<sub>2</sub>-H 화합물의 그룹에서 선택된다: 하이 드록시산, 갈산, 페롤산, 겐티신산, 구연산, 카페인산, p-쿠마르산 및 바닐산;

[0078] D는 이가기인 -Tc-Y-이며, 여기서 b0가 1일 때 T<sub>B1</sub>가 X이면 Tc는 (CO)이고, T<sub>B1</sub>가 (CO)일 때 Tc는 X이며, X는 O, S, N 또는 NR<sub>1C</sub>이고, R<sub>1C</sub>는 H 또는 탄소 원자가 1개 내지 5개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기다. b0가 0일 때, Tc= X 이고, 또한 X는 O, S, N 또는 NR<sub>1C</sub>이며, R<sub>1C</sub>는 H 또는 탄소 원자가 1개 내지 5개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기다.

[0079] Y는 Y<sub>p</sub>, Y<sub>0</sub> 또는 Y<sub>Ar</sub>이다.



[0080]  $Y^3$ 는 , 여기서  $nIX$ 는 0-3 사이의 정수이고,  $nIIX$ 는 1- 3의 정수이고,  $R_{TIX}$ ,  $R_{TIX'}$  .  $R_{TIX}$  및  $R_{TIX'}$  는 각각 독립적으로 H 또는 선형 또는 분지의  $C_1$ - $C_4$  알킬기를 나타내고,  $Y^3$ 은 하나 또는 두 개의 질소 원자를 포함한 포화, 불포화 또는 방향족 헤테고리이고 6개의 원자를 구비한다.

[0081]  $Y_0$ 는 다음 그룹에서 선택된다:  $C_1$ - $C_{20}$  선형 또는 분지쇄 알킬렌기 옥시,  $\text{---}(\text{CH}_2\text{---}\underset{\text{ONO}_2}{\text{CH}}\text{---}\text{CH}_2\text{---}O)_{nf}\text{---}$  ,

$\text{---}(\text{CH}_2\text{---}\underset{\text{ONO}_2}{\text{CH}}\text{---}\text{CH}_2\text{---}O)_{nf}\text{---}$  ,  $\text{---}(\text{CH}\text{---}\text{CH}_2\text{---}O)_{nf}\text{---}$   $\text{R}_{1f}$  와  $\text{---}(\text{CH}_2\text{---}\underset{\text{R}_{1f}}{\text{CH}}\text{---}O)_{nf}\text{---}$  , 와 여기서  $nf'$  는 1-6 사이의 정수이고, 또한  $R_{1f}$ 는 H 또는  $\text{CH}_3$ 이다.

[0082]  $Y_{Ar}$ 은  $\text{---}(\text{CH}_2)_{n3}\text{---}$   $\text{---}(\text{CH}_2)_{n3'}\text{---}O\text{---}$  또는  $\text{---}(\text{CH}_2)_{n3}\text{---}$   $\text{---}(\text{CH}_2)_{n3'}\text{---}O\text{---}$  , 여기서  $n3$ 은 0-3 사이의 정수이고,  $n3'$ 는 1-3 사이의 정수이고; 또한

[0083]  $b_0$ 가 1 일 때,  $c_0$ 는 1이고  $Y$ 는  $Y_0$ , 또는  $b_0$ 가 0 일 때,  $c_0$ 가 1이고  $Y$ 가  $Y_p$  또는  $Y_{Ar}$  이다.

[0084] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식(5)에 표시한 구조를 포함한다.

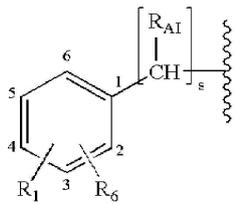
[0085]  $A-X_1-L-(W)_p-NO_2$  (5)

[0086] 그 중:

[0087]  $P$ 는 0 또는 1;

[0088]  $A$ 는  $R-T_1$ 이고, 여기서  $R$ 은 전구약물의 잔기이며 다음 식을 구비한다:

(AI)

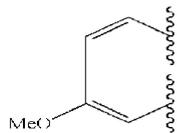


[0089] (6), 여기서  $s$ 는 0 또는 1이고,  $R_{AI}$ 는 H 또는  $\text{CH}_3$ 이다.

[0090]  $R_1$ 는  $\text{OCOR}_3$ ,  $\text{NHCOR}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 페닐, 벤조일 또는 4,6-디클로로페닐아미노이며,  $R_3$ 는  $C_1$ - $C_5$  직쇄 또는 분지쇄 잔기이고;  $R_6$ 는 H 또는 할로겐이고;

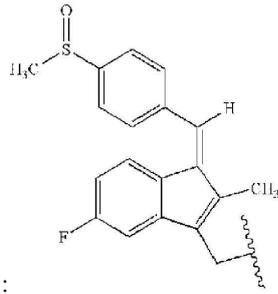
[0091] 혹은,  $R_1$ 과  $R_6$ 가 화학식 (6)의 방향족 고리에서 인접한 4번 및 5번 위치에 있을 때, 화학식 (7)의 구조를 형성한다:

(AIa)



[0092] (7)

(AII)

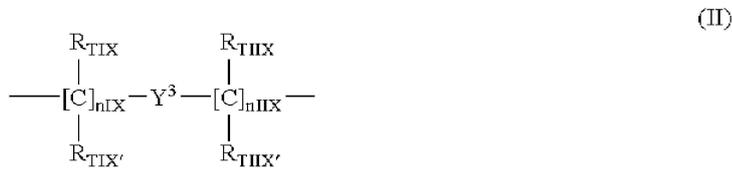


[0093] 혹은, R은 다음 식의 구조를 구비한다:

[0094]  $T_1$ 은  $(CO)_t$  또는  $(X)_t$  이고, 여기서 X는 O, S 또는  $NR_{1c}$ 이고,  $R_{1c}$ 는 H이거나 1-5개의 탄소 원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고, t와 t' 는 0 또는 1이며, t' 가 0일 때 t는 1이고, t' 가 1일 때 t는 0이다.

[0095]  $X_1$ 은  $-T_B-Y-T_{B1}$ 이며, 여기서  $T_B$ 와  $T_{B1}$ 는 동일하거나 다를 수 있으며, t가 0일 때  $T_B$ 는  $(CO)$ 이고, t' 가 0일 때  $T_B$ 는 X이고, x는 상기와 같고;  $T_{B1}$ 는  $(CO)_{t_x}$  또는  $(X)_{t_{xx}}$ 이며, 여기서  $t_x$ 와  $t_{xx}$ 는 각각 0 또는 1이며,  $t_{xx}$ 가 0일 때  $t_x$ 는 1이고,  $t_{xx}$ 가 1일 때  $t_x$ 는 0이고, X는 상기 설명과 같고;

[0096] Y는 다음에서 기술된 이가 연결기에서 선택되고:



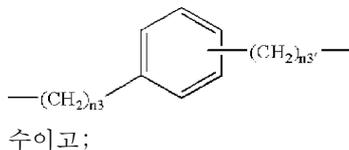
[0097] (8)

[0098] 그 중에서:  $nIX$ 는 0-3의 정수이고,  $nIIX$ 는 1-3의 정수이며,  $R_{TIX}$ ,  $R_{TIX'}$ ,  $R_{TIIIX}$ ,  $R_{TIIIX'}$  각각은 독립적으로 H와  $C_1-C_4$  직쇄 또는 분지형 알킬기에서 선택되고;  $Y^3$ 은 5 또는 6개의 원자를 가진 포화, 불포화 또는 아릴기 헤테고리 이고 1 또는 2개의 질소 원자를 포함한다.

[0099]  $C_1-C_{20}$  직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기로, 선택적으로 다음 그룹에서 선택된 치환기로 치환된다:  $NHCOR_3$ ,  $-NH_2$  및  $-OH$ ,  $R_3$ 는  $C_1-C_5$  직쇄 또는 분지쇄 잔기;

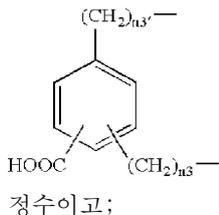
[0100] 5-7개의 탄소 원자를 가진 사이클로알킬기로, 선택적으로  $C_1-C_{20}$  직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기 측쇄로 치환될 수 있으며, 이  $C_1-C_{20}$  직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기는 선택적으로 다음 그룹에서 선택된 치환기로 치환될 수 있다:  $NHCOR_3$ ,  $-NH_2$  및  $-OH$ , 여기서  $R_3$ 는  $C_1-C_5$  직쇄 또는 분지쇄 잔기, 상기 사이클로알킬기 고리의 1개 또는 그 이상의 탄소 원자는 선택적으로 헤테로 원자로 대체될 수 있다.

(III)



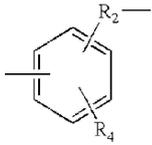
[0101] (9), 여기서  $n_3$ 는 0-3까지의 정수이고,  $n_3'$ 는 1-3까지의 정수이고;

(IV)

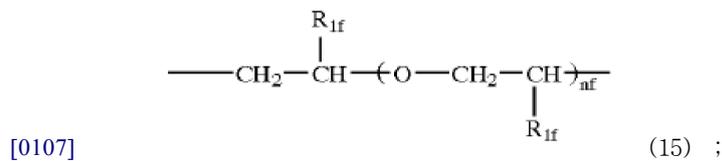
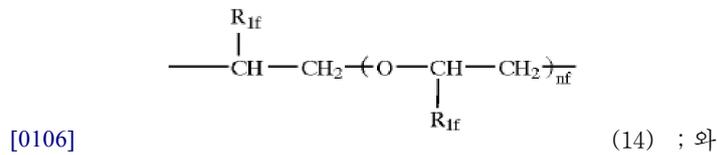
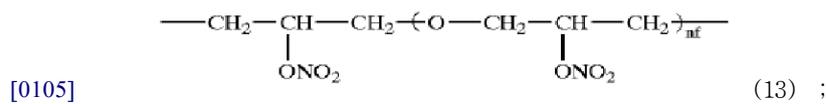
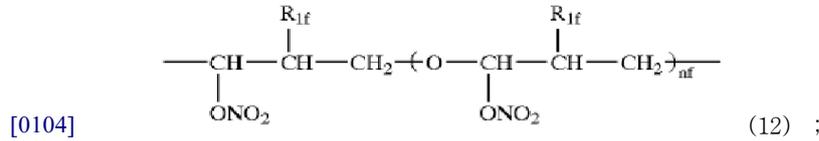


[0102] (10), 여기서  $n_3$ 는 0-3까지의 정수이고,  $n_3'$ 는 1-3까지의 정수이고;

(V)



[0103] (11), 여기서 R<sub>4</sub>는 하이드록시, 수소 또는 R<sub>5</sub>O, R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 또는 분지쇄 또는 고리형 알킬기이고, R<sub>2</sub>는 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 포함하는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기이다.



[0108] R<sub>1f</sub>가 H 또는 CH<sub>3</sub>이며 nf는 0- 6까지의 정수이고;

[0109] L은 공유 결합, CO 또는 X이며, X는 위에서 설명한 것과 같고; 또한

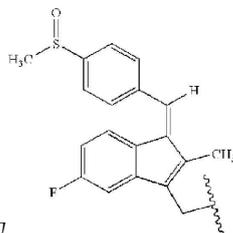
[0110] W는 Y<sub>1</sub>O이고, Y<sub>1</sub>는 Y와 같은 의미이며, 식 (5)의 화합물에서 Y와 Y<sub>1</sub>는 동일하거나 다를 수 있다.

[0111] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식(5)에 표시한 구조를 포함한다.

[0112] A-X<sub>1</sub>-L-(W)<sub>p</sub>-NO<sub>2</sub> (5) , 그 중 :

[0113] 상기 p는 0 또는 1입니다.

(AII)



[0114] A는 R-T<sub>1</sub>-이며, 여기서 R은 구조를 구비하고 , 또한

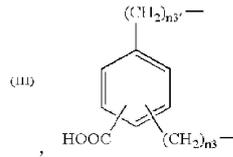
[0115] T<sub>1</sub>은 (CO)<sub>t</sub> 또는 (X)<sub>t'</sub>이며, 여기서 t와 t'는 0 또는 1이고, t가 1이면 t'는 0이고, t가 0이면 t'는 1이고;

[0116] X<sub>1</sub>은 -T<sub>B</sub>-Y-T<sub>B1</sub>-이며, 여기서 T<sub>B</sub>와 T<sub>B1</sub>은 동일하거나 다를 수 있고, t가 0이면 T<sub>B</sub>는 (CO)이고, t'가 0이면 T<sub>B</sub>는 X이고;

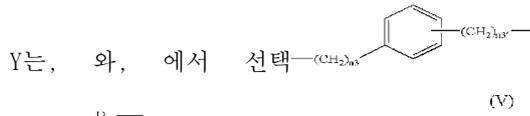
[0117] T<sub>B1</sub>는 (CO)<sub>tx</sub> 또는 (X)<sub>txx</sub>, tx와 txx는 각각 독립적으로 0 또는 1이고, txx가 0일 때 tx는 1이고, txx가 1일 때 tx는 0이고;

[0118] X는 O, S 또는 NR<sub>1c</sub>이며, 여기서 R<sub>1c</sub>는 H이거나 1-5개의 탄소 원자를 구비한 직쇄 또는 분지쇄 알킬기고;

(IV)



[0119]

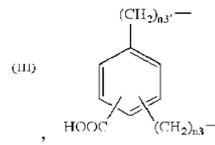


, 여기서 n3는 0-3까지의 정수이고, n3'는 0-3까지의 정수이고, R4는 하이드록시기, 수소 또는 R5O-알킬기옥시기이며, 여기서 R5는 C1-C10 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 알킬기, R2는 C2-C10 직쇄 또는 직쇄 알케닐기이며, 선택적으로 하나 또는 그 이상의 이중결합을 포함한다.

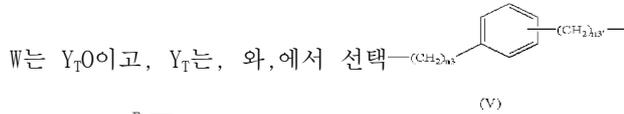
[0120]

L은 공유 결합, CO 또는 X, X는 O, S 또는 NR1C이고, R1C는 H 또는 1-5개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬기; 또한

(IV)



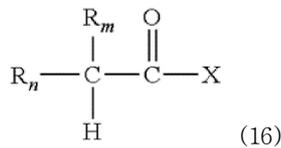
[0121]



되며, 여기서 n3는 0-3의 정수이고, n3'는 0-3의 정수이고, R4는 하이드록시기, 수소 또는 R5O-알킬기옥시기, 여기서 R5는 C1-C10 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 알킬기, R2는 C2-C10 직쇄 또는 직쇄 아세닐기이고 선택적으로 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0122]

특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물은 식(16)에서 표시한 구조를 포함한다:

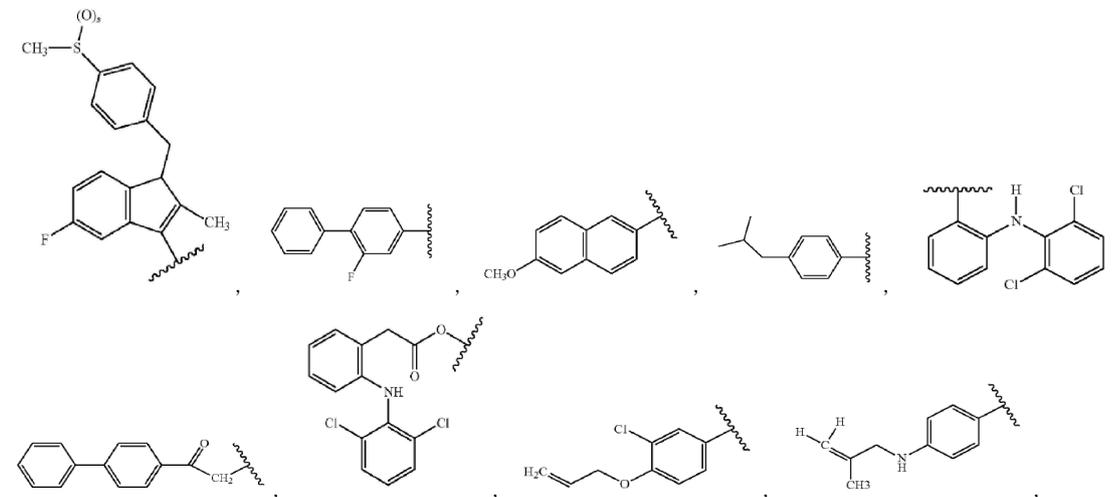


[0123]

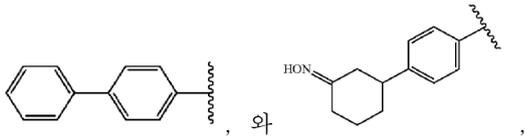
여기서 Rm은 H 또는 저급 알킬기이고,

[0125]

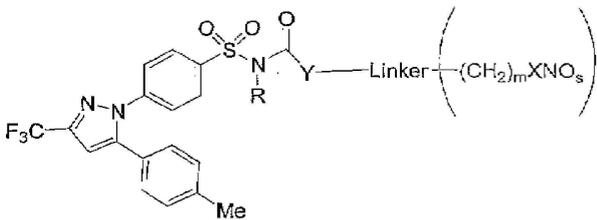
Rn은 다음 그룹에서 선택되고:



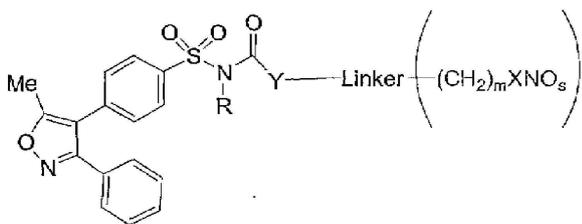
[0126]



- [0127] S는 0 또는 1,
- [0128] X는  $-Y-(CR_4R_4')_o-C(R_4)(ONO_2)-(CR_4R_4')_q-(T)_o-(W)_q(T)_o-(CR_4R_4')_o-R_5$ ;
- [0129] 각각의  $R_4$  및  $R_4'$ 은 독립적으로 수소, 저급 알킬기,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-ONO_2$ ,  $-NO_2$  또는  $-CH_2ONO_2$ , 또는  $R_4$  및  $R_4'$ 와 그것들과 서로 연결된 탄소 원자와 함께 결합하여 사이클로알킬기 또는 헤테로고리를 형성한다.
- [0130] W는 공유 결합 또는 카보닐이고;
- [0131] 각 T는 독립적으로 산소,  $(S(O)_o)_o$  또는  $NR_j$ 이고;
- [0132]  $R_j$ 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로고리, 알킬 카보닐, 알킬 아릴, 알킬 술폭시, 알킬 설폭시, 아릴 술폭시, 아릴 설폭시, 설포닐아미노, N-알킬 설포닐아미노, N,N-디아릴 설포닐아미노, N-아릴 설포닐아미노, N-알킬-N-아릴 설포닐아미노, 폼아미도 및/또는 하이드록시이고;
- [0133] 각 q는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [0134] 각 o는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0135] Y는 산소 또는 황이고; 또한
- [0136]  $R_5$ 는 수소, 하이드록시, 알킬, 아릴, 알킬 설폭시, 아릴 설폭시, 카복실레이트, 알킬 카보닐, 아릴 카보닐, 폼아미도, 알콕시 알킬, 알콕시 아릴, 사이클로알킬 및/또는 헤테로고리이다.
- [0137] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식(17)또는 식(18)에서 표시한 구조를 포함하고:



[0138] (17) ,



[0139] (18)

- [0140] 각 s는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; k는 1, 2, 3 또는 4이고; 각 m은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각 X는 각각 독립적으로 0 또는 S이고;
- [0141] Y는 결합, S, O 또는  $NR_1$ 로서, 여기서  $R_1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬기이다.
- [0142] R은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬기이고;
- [0143] 상기 Linker는 연결자이고, 이는 다음 그룹에서 선택되고:
- [0144] 1)  $-(CH_2)_n$ , n는 0, 1, 2, 3 또는 4;
- [0145] 2)  $C_3-C_6$  사이클로알킬로, 이는 선택적으로 다음 그룹에서 선택된 기로 치환될 수 있고: 할로겐,  $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_3$  알콕시, 하이드록시, NO,  $CO_2$ ,  $CF_3$ , CN,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2COO-C_{1-3}$  알킬 및  $C_1-C_3$  티오알킬.

[0146] 3) 아릴, 여기서 아릴은 페닐 및 나프틸 중에서 선택되며, 상기 아릴은 임의로 다음에서 선택된 그룹으로 치환될 수 있고; 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 하이드록시, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-3</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬, 와

[0147] 4) 헤테로아릴, 여기서 헤테로아릴은 임의로 다음에서 선택된 그룹으로 치환될 수 있다: 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 하이드록시, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-3</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬.

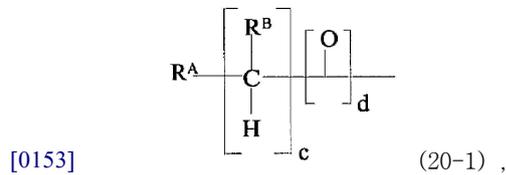
[0148] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물은 식 (19)에 표시한 구조를 포함할 수 있다.

[0149] A-T-Y-ONO<sub>2</sub> (19), 그 중:

[0150] A는 다음 그룹의 약물에서 선택된다: (A-OH 또는 AH)의잔기: 비스테로이드 항염증약, 진통제, 해열제, 그리고 COX-2 억제제이다.

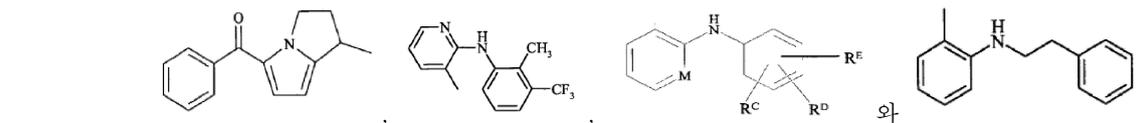
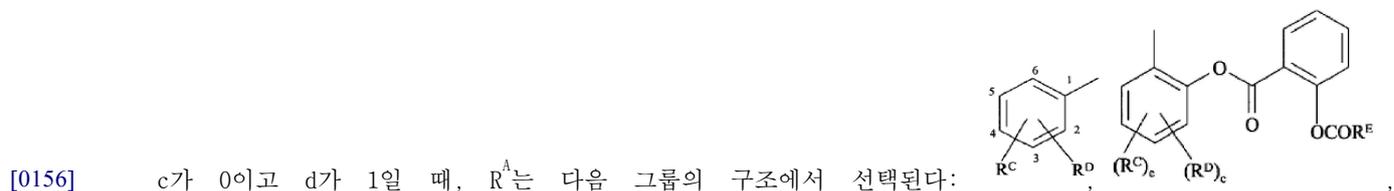
[0151] T는 다음 중 하나일 수 있다: -O-, -NH-, -S-, -CO-, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>OCO-, 여기서 n1은 1에서 20 사이의 정수이다.

[0152] A는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다.



[0154] 여기서 c와 d는 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있다.

[0155] R<sup>B</sup>는 다음에서 선택될 수 있다: H, 직쇄 또는 분지쇄를 이루는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐이다.



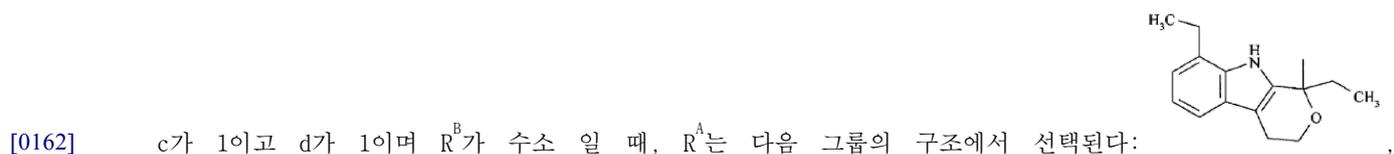
[0157] R<sup>C</sup>는 다음 그룹에서 선택된다: H, 할로젠, 아미노, R<sup>E</sup>CONH- 및 -OCOR<sup>E</sup>이다.

[0158] R<sup>D</sup>는 다음 그룹에서 선택된다: H, OH, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 단일 또는 이중-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬아미노이고,

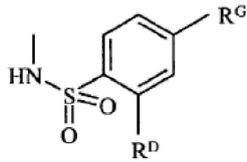
[0159] R<sup>E</sup>는 H와 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬기에서 선택된다.

[0160] e는 0 또는 1이고.

[0161] M은 C 또는 N이고;



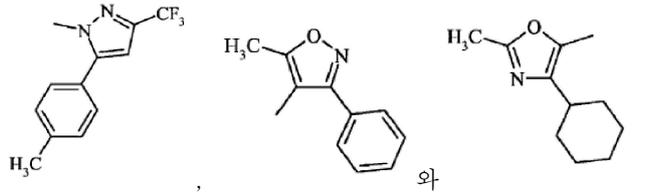




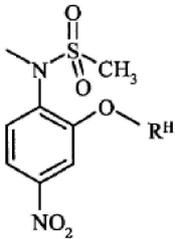
[0168] (20-2) ,

[0169] 그 중:

[0170] R<sup>D</sup> 상기와 같이,

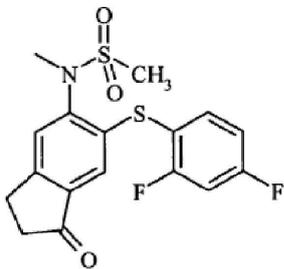


[0171] R<sup>G</sup>는 다음 그룹의 구조에서 선택된다: , 와 ;



[0172] (20-3) ,

[0173] 그 중에서 R<sup>H</sup>는 페닐 또는 사이클헥실일이고;



[0174] (20-4) ,

[0175] Y는 다음 의미를 가진 이가 기이다:

[0176] a)

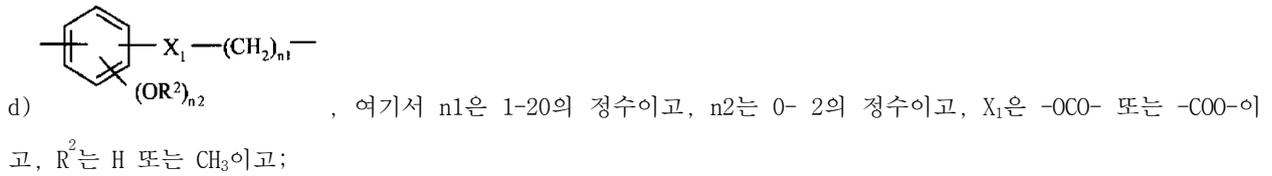
[0177] -직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌;

[0178] -사이클로알킬, 해당 사이클로알킬 고리는 5개 내지 7개의 탄소 원자를 가지며, 해당 고리는 임의로 측쇄 R<sup>1</sup>으로 치환되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

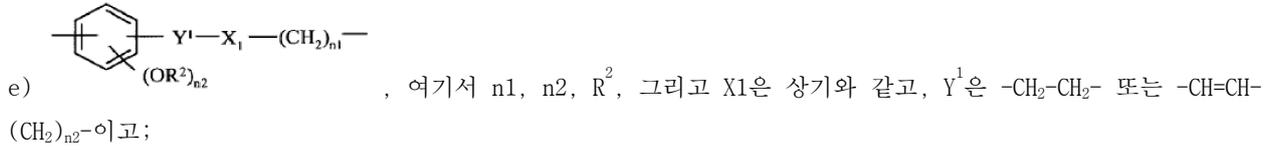
[0179] b) , 여기서 n은 0-20의 정수이고, n1은 1-20의 정수이고;

[0180] c) , 여기서 n은 0-20의 정수이고, n1은 1-20의 정수이고;

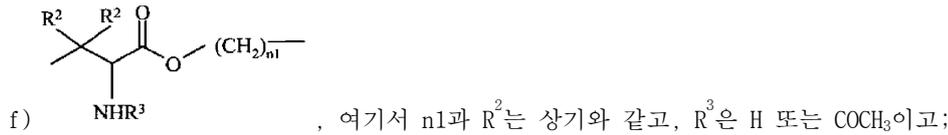
[0181]



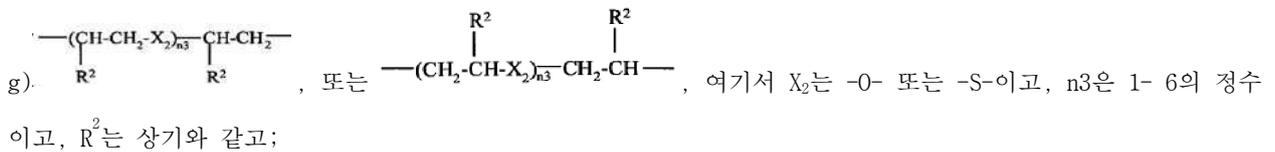
[0182]



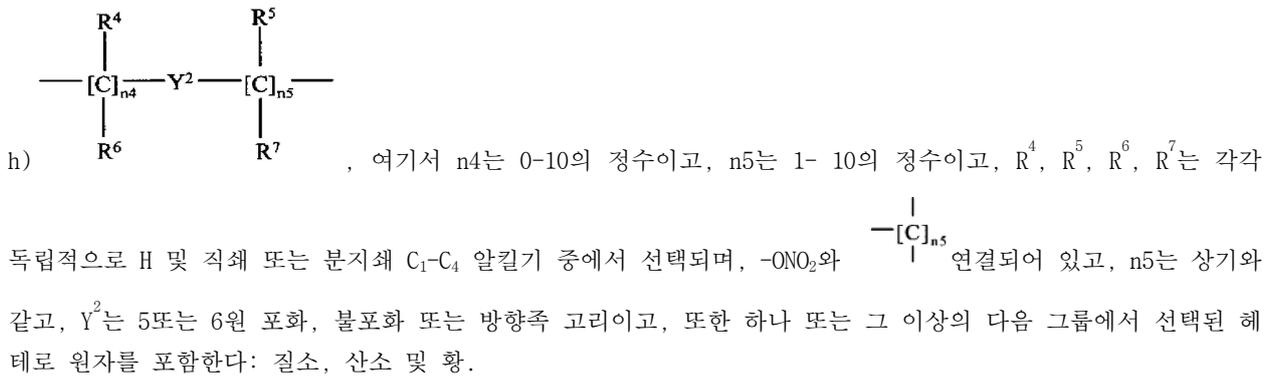
[0183]



[0184]



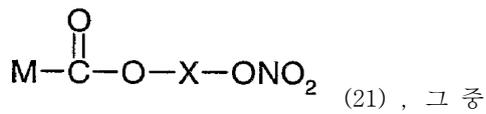
[0185]



[0186]

특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물이 식(21)에 나타난 구조를 포함한다.

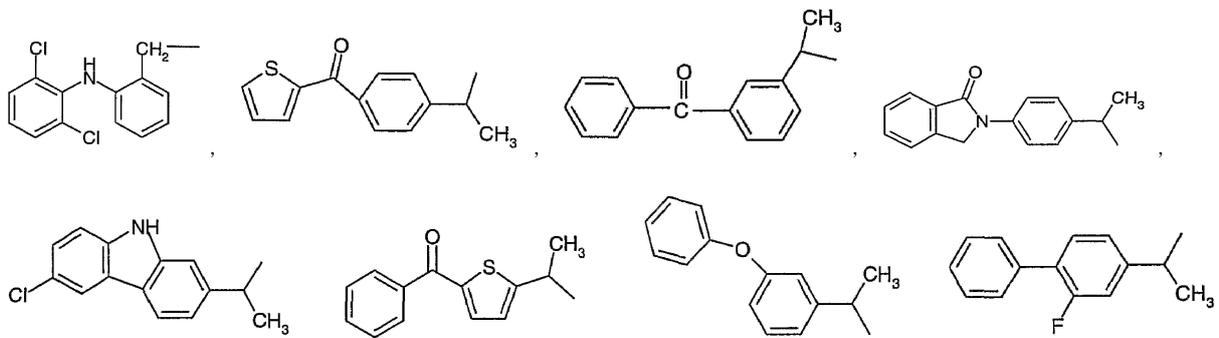
[0187]

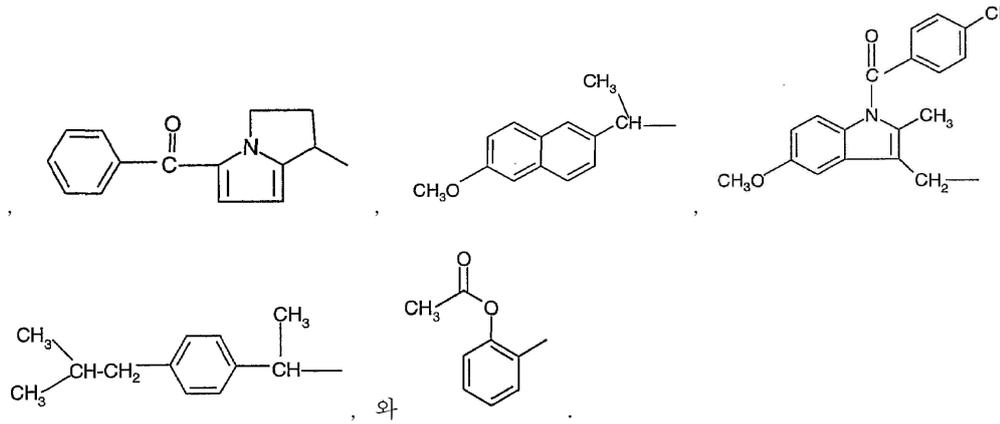


[0188]

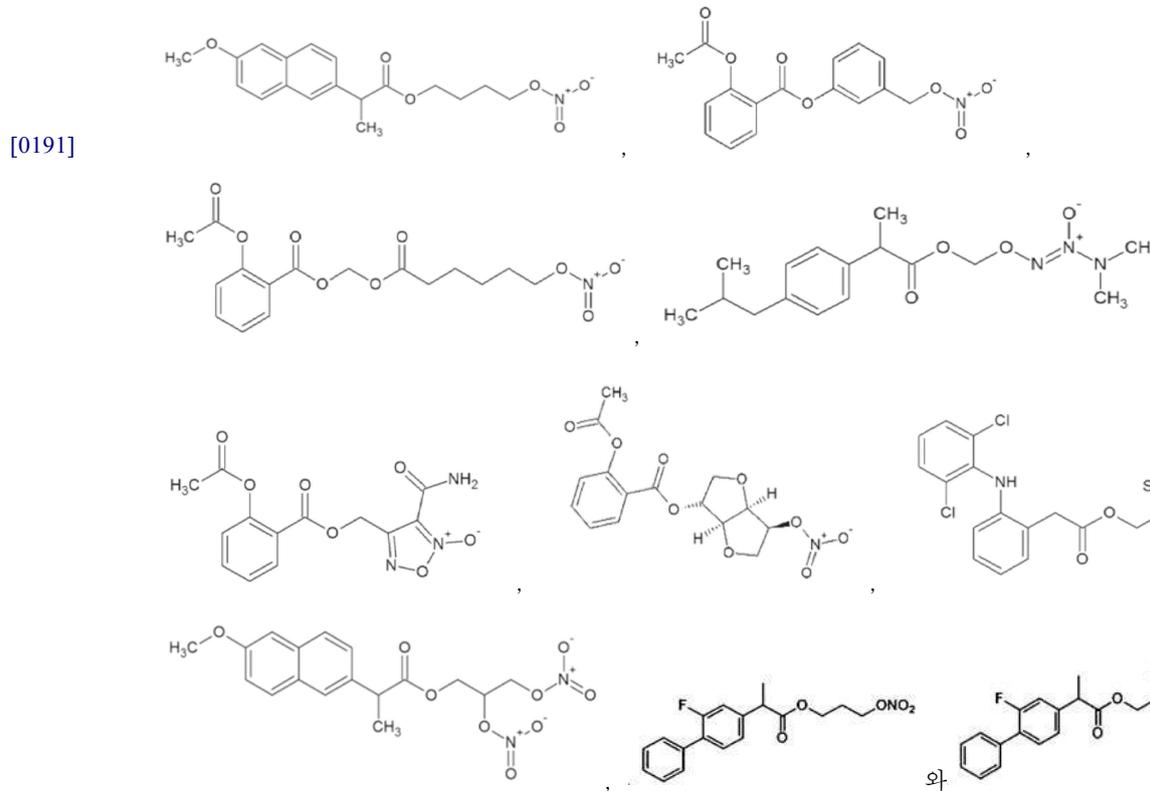
X는 연결자이고, M은 다음 그룹의 구조에서 선택된다:

[0189]





[0190] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물이 다음 그룹에서 선택된 화합물을 포함한다.



[0192] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물에서 NO 방출 부분과 NSAID 부분의 몰 비가 약 2:1에서 약 1:2이다.

[0193] 특정 실시 방식에서, 상기 항종양제로서 소분자 화합물, 소분자 결합체, 단백질 및/또는 다중 염기를 포함한다.

[0194] 특정 실시 방식에서, 상기 항종양제로서 화학요법제, 표적 치료제 및/또는 면역 치료제를 포함한다.

[0195] 특정 실시 방법에서, 상기 항종양제는 표적치료제이다.

[0196] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제로서 소분자 화합물 및/또는 항체 또는 그 항원 결합 단편이 포함된다.

[0197] 특정 실시 방식에서, 상기 항체로서 단일 클론 항체, 다중 특이성 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체 및/또는 항체-의약품 결합체가 포함된다.

[0198] 특정 실시 방식에서, 상기 항원 결합 단편으로 Fab, Fab' , F(ab)2, Fv 단편, F(ab' )2, 단일 체(scFv), 이중 단일 체(di-scFv) 및/또는 dAb가 포함된다.

[0199] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제가 종양 세포 내부, 종양 세포 표면 및/또는 종양 미세환경 내의 분자를 표적한다.

- [0200] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제가 단백질 및/또는 핵산 분자를 표적한다.
- [0201] 특정 실시 방식에서, 표적 치료제가 종양 관련 항원을 표적한다.
- [0202] 특정 실시 방식에서, 표적 치료제가 다음 그룹 중 하나 또는 그 이상의 표적을 표적한다. VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 그리고 그들의 돌연변이체.
- [0203] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제가 다음 그룹 중 하나 또는 그 이상의 표적의 활성을 억제한다. VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, "그리고 그들의 돌연변이체.
- [0204] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제가 다음 그룹 중 하나 이상의 표적의 발현을 감소시킵니다." VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 그리고 그들의 돌연변이체.
- [0205] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제로서 호르몬, 신호전달 억제제, 유전자 발현 조절제, 세포 자멸 유도제, 혈관 생성 억제제 및/또는 독소 전달 분자를 포함한다.
- [0206] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제로서 타이로신 키나아제 억제제가 사용된다.
- [0207] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제이다.
- [0208] 특정 실시 방식에서, 상기 VEGFR 억제제가 VEGFR1, VEGFR2 및/또는 VEGFR3을 억제할 수 있다.
- [0209] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 EGFR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 BRAF 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 PDGFR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 FGFR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 mTOR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 HER2 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제가 다음 그룹의 하나 또는 그 이상에서 선택된다: 아파티닙, 다코티닙, 오시티닙, EAI045, 게피티닙, 알모티닙, 피로티닙, 브리카티닙, 네라티닙, 올무티닙, 보슈티닙, 이코티닙, 반데타닙, 라파티닙, 알플루티닙, BPI-7711, 모보서티닙, 도비티닙, 조리페티닙, 발리티닙, 오렐라브루티닙, 아카라브루티닙, 브루티닙, 이브루티닙, 다사티닙, 피르토티브루티닙, 툴레브루티닙, 릴자브루티닙, 페네브루티닙, 에보브루티닙, 셀루메티닙(selumetinib), 티보자닙, 도비티닙, 수루파티닙, 비니메티닙, 코비메티닙, 트라메티닙, 레고라페닙(regorafenib), GSK-1120212, 알펠리십, 두벨리십, 코판리십, 이멜라리십, 노르트립틸린, 이나볼리십, 데시페리닙, 이나볼리십, 닥토리십, 아피도리십, 과사클리십, 부파리십, 리고세르닙, 엔자스타우린, 팍사리십, 레니올리십, 이파타서립, 조타롤리무스, 시롤리무스, 에베로리무스, 템시롤리무스, 소라페닙(sorafenib), Apatinib, 렌바티닙(lenvatinib), 수니티닙(sunitinib), 카보잔티닙(cabozantinib), 악시티닙(axitinib), 닌테다닙(nintedanib), 브리바닙, 마탈라닙, 프루퀸티닙(fruquintinib), 다브라페닙(dabrafenib), 베무라페닙(vemurafenib), 엔코라페닙(encorafenib), 파조파닙, 크리조티닙, 파노비노스타트, 에로티닙, 리톡시맙, 파니투무맙, 세투시맙, 에포린리맙, 에파시티닙, 카도닐리맙, 라무시루맙, 베바시주맙, 안로티닙(anlotinib), 포나티닙, 파미티닙(famitinib), 에르다피넨(erdafitinib), AZD4547, 인피그라티닙(infigratinib), BCD-217, 아미반타맙, MCLA-129, EMB-01, LY3164530, JNJ-61186372, 항 EGFR 및 cMet 이중 특이성 항체, GB263, 그들의 사용 가능한 염 및 임의 조합.
- [0210] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 하 또는 그 이상의 다른 치료법과 결합하여 사용된다.
- [0211] 특정 실시 방법에서, 상기 항종양제는 화학요법제이다.
- [0212] 특정 실시 방식에서, 상기 화학요법제로서 피리미딘 뉴클레오사이드 유사물 및/또는 그 전구 약물이 포함된다.
- [0213] 특정 실시 방식에서, 화학요법제로서 다음 그룹 중의 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다: 카페시타빈(Capecitabine), 시타라빈, 도세탁셀, 아드리아마이신, 플루오로우라실(5-FU), 플루오로우리딘, 티가푸르, 이다

루비신, 파클리탁셀, 에피루비신, Acelarin(NUC-1031), 독소루비신, 폴린산, 시스플라틴, 파클리탁셀, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 5-FU 전구약물.

- [0214] 특정 실시 방식에서, 상기 5-FU 약물 전구체에는 5-FU 약물 전구체는 티프리딘, 5'-데옥시플루오로우리딘, 플루오로우리딘, 2'-데옥시플루오로우리딘, 플루오로우리딘의 약물 전구체 유도체, 2'-데옥시플루오로우리딘의 약물 전구체 유도체, 트리플루오로메틸-2'-데옥시우리딘, 6-아자우리딘 및/또는 3-디아자우리딘을 포함한다.
- [0215] 특정 실시 방식에서, 상기 화학요법제가 다른 치료법과 결합하여 사용된다.
- [0216] 특정 실시 방식에서, 상기 하나 또는 그 이상의 기타 요법은 하나 또는 그 이상의 항종양 치료법을 포함한다.
- [0217] 특정 실시 방식에서, 상기 질병 또는 증상은 항종양제의 투여로 인해 발생한다.
- [0218] 특정 실시 방식에서, 상기 질병 또는 증상은 항종양제를 투여한 후에 나타나거나 악화될 수 있다.
- [0219] 특정 실시 방식에서, 상기 항종양제를 투여하기 전에, 피시험자는 상기 질병이나 증상을 앓고 있지 않았습디다.
- [0220] 특정 실시 방식에서, 상기 질병 또는 증상이 상피 조직 질병이나 증상을 포함한다.
- [0221] 특정 실시 방식에서, 상기 상피 조직의 질병 또는 증상은 내피세포 병변과 관련된 질병 또는 증상 및/또는 상피세포 병변과 관련된 질병 또는 증상을 포함한다.
- [0222] 특정 실시 방식에서, 상기 내피세포가 혈관 내피세포를 포함한다.
- [0223] 특정 실시 방식에서, 상기 상피세포가 피부 상피세포, 구강 상피세포, 비강 상피세포, 위 상피세포 및/또는 장 상피세포를 포함한다.
- [0224] 특정 실시 방식에서, 상기 피부 질병 또는 증상은 피부 질병 또는 증상, 기관질 병 또는 증상, 및/또는 위장질 병 또는 증상을 포함한다.
- [0225] 특정 실시 방식에서, 상기 피부 질병 또는 증상은 다음과 같이 포함된다: 탈모증, 체취, 대포성 피부염, 피부 건조, 습진, 다형성 홍반, 홍피병, 지방 위축증, 모발색변화, 모발질 이상, 다모증(hirsutism), 다한증(hyperhidrosis), 각질과다증, 비대증(hypertrichosis), 소한증(hypohidrosis), 지방비대, 손톱 변화, 손톱 변색, 손톱 손실, 손톱 용기, 피부 통증, 수족 증후군, 광과민증, 소양증, 자반, 여드름형 피진, 반구진, 두피통증, 두피 위축, 피부 색소 침착 과다(skin hyperpigment), 피부 색소 감퇴(skin hypopigmentation), 피부 경직, 피부 궤양, Stevens-Johnson 증후군, 피하 기종, 모세혈관 확장, 중독성 표피 괴사, 피진 및/또는 두드러기.
- [0226] 특정 실시 방식에서, 피부 질병 또는 증상은 수족 증후군이다.
- [0227] 특정 실시 방식에서, 상기 피부 질병 또는 증상의 중증도는 NCI-CTCAE 기준으로 1급 또는 그 이상, 2급 또는 그 이상, 3급 또는 그 이상, 4급 또는 그 이상, 또는 5급이다.
- [0228] 특정 실시 방식에서, 상기 피시험자가 암 환자를 포함한다.
- [0229] 특정 실시 방식에서, 상기 질병이나 증상의 발병 부위가 암의 발병 부위와 다르다.
- [0230] 특정 실시 방식에서, 상기 약물이 기본적으로 상기 항종양제의 치료 효과에 별다른 영향을 미치지 않는다.
- [0231] 특정 실시 방식에서, 상기 약물이 국소 투여용으로 제조된다.
- [0232] 특정 실시 방식에서, 상기 약물이 경피 투여용으로 제조된다.
- [0233] 특정 실시 방식에서, 상기 약물이 크림, 세척액, 겔, 연고, 밤, 스프레이, 리포솜제, 도포제 및/또는 에어로졸로 제조된다.
- [0234] 특정 실시 방식에서, 상기 약물의 투여 부위와 항종양제의 투여 부위가 다르다.
- [0235] 특정 실시 방식에서, 상기 약물의 투여 부위가 암의 발생 부위 또는 암의 잠재적 전이 부위가 아니다.
- [0236] 특정 실시 방식에서, 상기 약물의 투여 방법과 상기 항종양제의 투여 방법과 다르다.
- [0237] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 중, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도가 약 0.005% w/w에서 약 40% w/w까지 이다.
- [0238] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 중, NO-NSAID 화합물의 농도가 약 0.5% w/w에서 약 10% w/w까지 이다.
- [0239] 다른 한편으로, 본 발명은 피시험자 중 항종양제를 투여한 후 발생한 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치

료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 필요한 피시험자에게 효과적인 양의 NO-NSAID 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

- [0240] 다른 한편으로, 본 발명은 NO-NSAID 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 이는 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료에 사용된다.
- [0241] 다른 한편으로, 본 발명은 일종 약물 조합을 제공하고, 다음과 같이 포함한다: 1) 항종양제; 및 2) NO-NSAID 화합물.
- [0242] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합에서 항종양제와 NO-NSAID 화합물이 서로 혼합되지 않는다.
- [0243] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합에서 항종양제와 NO-NSAID 화합물이 각각 별도의 용기에 독립적으로 존재한다.
- [0244] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합에서 NO-NSAID 화합물이 경피 투여용으로 제조된다.
- [0245] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합에서 NO-NSAID 화합물이 연고제로 제조된다.
- [0246] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합에서 NO-NSAID 화합물의 농도가 약 0.005% w/w에서 약 40% w/w까지이다.
- [0247] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합에서 NO-NSAID 화합물의 농도가 약 0.5% w/w에서 약 10% w/w까지이다.
- [0248] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합 중, 2)의 NO-NSAID 화합물이 1)의 항종양제와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료할 수 있다.
- [0249] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합 중, 2)의 NO-NSAID 화합물이 1)의 항종양제의 치료 효과에 별다른 영향을 미치지 않는다.
- [0250] 특정 실시 방식에서, 상기 약물 조합 중 1)의 상기 항종양제를 투여하기 전, 동시에 또는 그 후에 2)의 상기 NO-NSAID 화합물을 투여한다.
- [0251] 다른 한편으로, 본 발명은 NO 방출제와 NSAID의 제조에서의 용도를 제공하고, 상기 약물은 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료에 사용된다.
- [0252] 다른 한편으로, 본 발명은 피시험자 중 항종양제를 투여한 후 발생한 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 필요한 피시험자에게 효과적인 양의 NO 방출제와 NSAID를 투여하는 것을 포함한다.
- [0253] 다른 한편으로, 본 발명은 약물 조합은 다음을 포함한다: 1) 항종양제; 2) NO 방출제; 그리고 3) NSAID.
- [0254] 본 영역의 기술자들은 아래의 상세한 설명을 통해 본 발명의 다른 측면과 장점을 쉽게 파악한다. 다음에 제시된 상세한 설명은 본 발명의 예시적 실시 방법만을 보여주고 설명한다. 본 기술 분야의 기술자들이 인식할 수 있듯이, 본 발명의 내용은 본 발명이 속하는 기술 분야의 기술자들이 공개된 구체적인 실시 방식에 대해 본 발명이 다루는 발명의 정신과 범위를 벗어나지 않으면서 변경을 가하게 한다. 상응하게, 본 발명의 도면 및 명세서에서 나온 설명은 단지 예시를 들어준 것으로 제한적인 것이 아니다.

**도면의 간단한 설명**

- [0255] 본 발명에서 제시된 발명의 구체적 특징은 첨부된 청구항에 표시된 대로이다. 다음에 제시된 상세한 설명과 도면을 참고하면 본 발명의 발명 특징과 장점을 더 잘 이해할 수 있다. 첨부 도에 대한 간략한 설명은 다음과 같다:
  - 도 1이 표시하는 것은 랫의 수족 증후군의 모형이다.
  - 도 2는 본 발명의 약물 또는 약물 조합 치료 후 랫의 발 현황을 보여준다.
  - 도 3은 각 그룹의 랫 발의 병리학적 검사 결과를 보여준다.
  - 도 4는 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
  - 도 5는 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
  - 도 6은 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.

- 도 7은 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 8은 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 9는 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 10은 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 11은 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 12는 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 13은 각 그룹의 약물 투여 후 통증 측정 효과를 보여주고, Blank 즉 대조군이다.
- 도 14는 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 15는 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 16은 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 17은 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 18은 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 19는 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 20은 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 21은 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 22는 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 23은 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 24는 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.
- 도 25는 각 그룹의 약물의 세포 독성 완화 효과를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0256] 아래는 특정한 구체적 실시시에 의해 본 발명의 발명이 실시되는 방법을 설명하며, 이 기술에 익숙한 사람들은 이 명세서에서 공개된 내용을 통해 본 발명의 발명의 다른 장점과 효과를 쉽게 이해할 수 있다.
- [0257] 용어 정의
- [0258] 본 발명에서 용어 "NSAID"는 보통 "비스테로이드 항염증제"를 의미한다. 용어 "비스테로이드"는 이러한 약물을 스테로이드 약물과 구별하고, 상기 스테로이드 약물은 이코사노이드 억제 (eicosanoid-depressing) 및 항염증 작용과 같은 다양한 기능을 포함한다. 진통제로서, NSAID는 독특하고, 왜냐하면 그것들은 비마취성이기 때문이다. NSAID에는 아스피린(Aspirin), 이부프로펜(Ibuprofen), 나프록센(Naproxen) 등이 포함된다. 대부분의 NSAID는 효소인 사이클로옥시게나아제(COX)의 비선택적 억제제로 사용되며, 사이클로옥시게나아제-1(COX-1) 및 사이클로옥시게나아제-2(COX-2) 동형효소를 억제한다. 사이클옥시게나아제는 아라키돈산(그 자체가 포스포리파제 A2를 통해 세포 인지질 이중층에서 유래함)으로부터 프로스타글란딘과 트롬복산의 형성을 촉매합니다.
- [0259] 본 발명에서 용어 "NO-NSAID 화합물"는 일반적으로 NSAID 유도체를 가리키고, 이는 일산화질소(NO)를 방출할 수 있다. 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 상기 NSAID의 니트로산소기 유도체를 포함한다.
- [0260] 본 발명에서 용어 "간격기"는 일반적으로 하나의 화합물 또는 그 일부를 다른 화합물 또는 일부와 구분하는 그룹을 가리킨다. 예를 들어, 상기 간격기는 하나의 화합물 또는 그 일부를 다른 화합물 또는 그 일부와 연결하는 화학적 결합, 그룹, 또는 연결자일 수 있다.
- [0261] 본 발명에서, 용어 "사이클로옥시게나제(COX) 억제 부분"은 일반적으로 체 내 및/또는 체 외에서 사이클로옥시게나제의 활성 및/또는 기능을 감소시키는 분자 또는 그 일부를 의미한다.
- [0262] 본 발명에서, 용어 "사이클로옥시게나제(COX)"는 프로스타글란딘 엔도퍼옥사이드 합성효소(PTGS)라고도 하며, 일반적으로 일종 효소(예를 들어 동종효소계열, EC1.14.99.1)를 가리키고, 이는 아라키돈산으로부터 트롬복산을

포함한 프로스타글란딘과 프로스타사이클린산과 같은 프로스타글란딘을 형성할 수 있다. 이는 동물형 헵 퍼옥시다제 계열의 구성원이며 프로스타글란딘 G/H 신타제라고도 알려져 있다. 상기 COX가 촉매하는 특정 반응은 아라키돈산을 단명하는 프로스타글란딘 G2 중간체를 거쳐 프로스타글란딘 H2로 전환시키는 것이다. 상기 COX에는 COX-1과 COX-2가 포함될 수 있습니다. 그 중에서 COX-2 동종효소에 특이적인 것들은 COX-2 선택적 억제제라고 불린다. COX-1과 COX-2는 분자량이 각각 약 70kDa와 72kDa로 비슷하며, 두 효소는 65%의 아미노산 서열 상동성을 가지고 있으며 거의 동일한 촉매 부위를 가지고 있다. 이 두 단백질은 모두 세 가지 도메인을 구비한다: 하나는 N-말단 EGF-유사 도메인, 다른 하나는 작은 4 나선막 앵커, 그리고 핵심 헵 과산화효소 촉매 도메인이다. 두 효소 모두 이합체를 형성합니다. 그 중 COX-1의 523번 위치에 있는 이소류신은 COX-2의 발린으로 대체된다. COX-2의 비교적 작은 Val523 잔기는 효소의 소수성 측면 포켓 (Ile523공간 저항)에 대한 접근을 허용한다. 이 대체 위치와 결합하는 분자는 COX-2의 선택적 억제제로 간주된다.

[0263] 본 발명에서 'VEGFR' 용어는 일반적으로 혈관내피성장인자수용체(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)를 의미하며, 티로신 키나제 수용체(Receptor tyrosine kinases, RTKs) 패밀리에 속한다." 보고에 있어서, 이것은 VEGFR1, VEGFR2 및 VEGFR3이라는 세 가지 주요 하위 유형으로 구성되어 있다. VEGFR1과 VEGFR2는 주로 종양 혈관 내피 표면에 분포하며, 종양 혈관 생성을 조절하고 VEGFR3은 주로 림프관 내피 표면에 분포하며, 종양 림프관 생성을 조절한다. 보고에 있어서, VEGFR2는 혈관 신생과 유사 분열 과정에서의 주요한 VEGF 신호 전달 수용체이다. VEGF 패밀리에 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 및 태반성장인자 (PGF)가 포함된다. 보고에 있어서, VEGF-A는 VEGFR-1과 VEGFR-2에 결합하여 거의 모든 VEGF에 대한 세포 반응을 조절할 수 있다. VEGFR-2의 내피세포 상에서의 활성화는 세포 증식, 이동, 생존율 증가 및 혈관 투과성 증가와 관련이 있다(Waldner, Maximilian J. 외, The Journal of Experimental Medicine 207.13, 2010 참조). VEGFR의 표현 또는 그 키나제 활성의 증가는 다양한 인간 암과 관련이 있다.

[0264] 본 발명에서 "VEGF" 용어는 일반적으로 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor)를 의미하고, 보고에 있어서, 이것은 병리적 혈관 생성 신호 경로에 필요한 핵심 내피세포 특이적 성장 인자로 간주되고, VEGF 수용체 티로신 키나제 신호 경로의 억제는 종양 성장 중 새로운 혈관 형성을 차단하여 혈관 생성 종양의 정체 또는 소멸로 이어진다(Gerald McMahon, The Oncologist 2000, 5:3-10 참조).

[0265] 본 발명에서 "VEGFR 억제제" 용어는 일반적으로 본 영역에서 알려진 또는 미래에 발견될 수 있는 임의의 VEGFR의 발현, 양 또는 활성을 감소시킬 수 있는 물질 또는 시약을 가리키고, 이것이 피시험자에게 투여될 때, 피시험자 중에서 VEGFR 활성과 관련된 생물학적 활성의 억제(임의의 VEGFR과 그 천연 배합체 결합으로 발생한 하류 생물 효능 억제제 포함)를 초래하는 임의의 물질을 포함한다. 특정 실시 방식에서, VEGFR 억제제는 암 치료 과정에서 VEGFR 활성이나 그 하류 생물학적 효과를 차단할 수 있는 모든 시약을 포함한다. 예를 들어, 이러한 VEGFR 억제제는 종양 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 VEGFR 억제제는 VEGFR의 하나 또는 그 이상의 기능을 직접 억제한다. 예를 들어, 상기 VEGFR 억제제는 인코딩 VEGFR의 핵산 서열과 결합한다. 예를 들어, 상기 VEGFR 억제제는 VEGFR 단백질의 전사 수준을 감소시킨다.

[0266] 이 발명에서 "VEGF 억제제" 용어는 일반적으로 본 영역에서 알려진 또는 미래에 발견될 수 있는 VEGF의 발현, 양 또는 활성을 감소시킬 수 있는 모든 물질 또는 제제를 의미하고, 이 것이 피시험자에게 투여 되었을 때 피시험자에서 VEGF 활성과 관련된 생물학적 활성을 억제하는 모든 물질을 포함한다. 특정 실시 방식에서, VEGF 억제제는 VEGF의 활성 또는 이에 대한 어떠한 하류 생물학적 효과를 차단하는 모든 시약을 포함한다. 특정 실시 방식에서, VEGF 억제제는 암 치료 과정에서 VEGF의 활성 또는 이에 대한 어떠한 하류 생물학적 효과를 차단할 수 있는 모든 시약을 포함한다. 예를 들어, 상기 VEGF 억제제는 종양 치료에 사용된다. 예를 들어, 상기 VEGF 억제제는 VEGF의 한 가지 또는 그 이상의 기능을 직접 억제한다. 예를 들어, 상기 VEGF 억제제는 인코딩 VEGF의 핵산 서열과 결합한다. 예를 들어, 상기 VEGF 억제제는 VEGF 단백질의 전사 수준을 감소시킬 수 있습니다.

[0267] 본 발명서에서, 체내이든 체외이든, VEGF와/또는 VEGFR의 억제 수준을 검출하고/또는 평가하는 방법이 본 영역에서 흔히 사용되며, 또한 상기 방법은 VEGF 억제제 및/또는 VEGFR 억제제를 감정, 표준화, 선별 및/또는 평가하는 데에 사용된다.

[0268] 본 발명에서 용어 "종양"은 일반적으로 다양한 종양 유발 요인의 작용으로 인해 신체의 국부 조직 세포가 증식하여 형성된 신생물을 의미하고, 이러한 신생물이 대부분 점유성 결절 돌출 형태로 나타나기 때문에, 이를 "종물"이라고도 한다. 신생물의 세포 특성과 신체에 대한 해로움의 정도에 따라, 종양은 양성 종양과 악성 종양으로 나뉘고, 암은 악성 종양의 총칭이다. 상기 종양은 다음 중에서 선택될 수 있다: 상피성 악성 종양(상피 기원의 암), 폐암(예를 들어 비소세포폐암), 유방암, 피부암, 방광암, 결장암, 장암, 전립선암, 췌장암, 자궁암, 자

궁경부암, 난소암, 식도암, 두경부암, 위암 및 후두암이 포함된다. 예를 들어, 상기 종양은 간암, 신장암, 대장암, 위암, 식도암 또는 갑상선암일 수 있다.

[0269] 예를 들어, 상기 VEGFR 억제제는 작은 분자 VEGFR 억제제, 특이적으로 VEGFR에 결합하는 단백질 대분자, VEGFR 단백질 발현을 억제하는 RNAi 및/또는 VEGFR 단백질 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0270] 본 발명에서, 용어 "소분자 VEGFR 억제제" 는 VEGFR에 가역적 또는 비가역적으로 결합하는 소분자 VEGFR 억제제 또는 특이적으로 변이된 VEGFR에 결합하는 소분자 VEGFR 억제제를 포함한다. 예를 들어, 소분자 VEGFR 억제제는 다음과 같이 포함된다: 레고라페닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 소라페닙, Apatinib, 악시티닙, 닌테다닙, 반데타닙, 수니티닙, 미도스타우린, 티보자닙, 프루퀸티닙, 세디라닙, 브리바닙, 도나페닙, 수루파티닙, 안로티닙, 파미티닙, 테세바티닙, 보로라닙, 모테사닙, 리니파닙, 도비티닙, 오란티닙, 바탈라닙, 텔라티닙, 글레사티닙, 루시타닙데라잔티닙, 일로라세르티프, 레바스티닙, 골바티닙, 포레티닙, 닝게티닙, 타페티닙, 알티라티닙, TAS-115, 치아우라닙, 헤나티닙, 4SC-203, AAL-993, ACTB-1003, AEE-788, AMG-628, 아레노부파긴부팔린, BAW2881, BIBF-1202, BMS-690514, BMS-794833, CEP-11981, CEP-5214, CP-547632, CYC116, DW532, ENMD-2076, FIIN-1, GFB-204, BFH-772, BMS599626, BMS690514, PP 121, MGCD 265 유사체, AC480, Ki 8751, KRN 633, WHI-P 154, TAK593, JI 101, AZD-2932, SCR-1481B1, 이소리퀴리티게닌, JNJ-26483327, KI-20227, LY2457546, ODM-203, OSI-930, PF-00337210, CGP41231, R1530, RAF265, SAR131675, Semaxinib, SIMO10603, SKLB1002, SKLB610, SU 5205, SU11652, SU14813, 1498, SU-4312, SU5402, T-1840383, Tanshinone IIA, TAS-115, TG 100572, TG 100801, TG100572 HCl, Toceranib, 티로신 인산화 억제제 A9, Tesevatinib, XL-844, XL999, ZD4190 HCl, ZM-306416, ZM323881 HCl, ABT-510, NVP-ACC789, ADT-OH, BMS-645737, EG 00229, XL-820, SGI-7079, 엔도스타틴 및/또는 탁시폴린.

[0271] 본 발명에서, 용어 "특이성 결합"이란 복잡한 혼합물 내에서, 상기 VEGFR 억제제가 특이적으로 VEGFR과 을 인식하고 결합할 수 있고, 기본적으로는 혼합물 내의 기타 성분과 결합하거나 인식하지 않는 것을 의미합니다. 예를 들어, 상기 억제제는 VEGFR에 대한 친화력이 다른 비특이적 결합 성분에 대한 친화력보다 최소한 2배 (예를 들어 최소 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 이상) 높을 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 VEGFR 억제제와 VEGFR 결합의 평형 해리 상수 값은  $10^{-6}$ 보다 작거나 같다. (예를 들어,  $10^{-7}$  M 이하,  $10^{-8}$  M 이하,  $10^{-9}$  M 이하,  $10^{-10}$  M 이하 또는 더 작다.)

[0272] 본 발명에서, 상기 VEGFR에 특이적으로 결합하는 단백질 대분자는 VEGFR에 대한 항체, 항체 변이체, 융합 단백질, 유도체 또는 그 단편일 수 있다. 예를 들어, 그것은 VEGFR에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 조각일 수 있다.

[0273] 본 발명에서 항체는 일반적으로 특정 항원을 특이적으로 인식하고/또는 중화시킬 수 있는 펩타이드 분자를 의미한다. 예를 들어, 항체는 이황화 결합으로 연결된 최소 두 개의 중쇄(H)와 두 개의 경쇄(L)로 구성된 면역글로불린을 포함하고, 항원 결합 부위를 포함하는 모든 분자를 포함한다. 용어 "항체" 는 단일클론 항체, 항체 단편 또는 항체 파생물을 포함하고, 인간 항체(전인류 항체), 인간화 항체, 키메라 항체, 단일 사슬 항체(예: scFv), 및 항원과 결합하는 항체 단편(예: Fab, Fab' 및 (Fab)<sub>2</sub> 단편)을 포함하지만 국한되지 않는다. 그 중, 상기 키메라 항체는 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열의 일부가 하나의 종에서 유래한 항체의 해당 아미노산 서열과 상동이거나 특정 범주에 속하고, 해당 사슬의 나머지 부분은 다른 종에서 유래한 항체의 해당 서열과 상동인 항체일 수 있다. 그 중, 상기 인간화 항체는 키메라 항체를 의미하고, 이는 비인간 면역글로불린의 서열이 적게 포함되고, 따라서 이종 항체가 인간에게 도입될 때의 면역원성을 감소시키는 동시에 항체의 완전한 항원 결합 친화력과 특이성을 유지한다. 그 중, 상기 전인류 항체는 인간 또는 인간 면역 세포에 의해 생성된 항체의 아미노산 서열을 포함하거나, 인간 항체 라이브러리를 이용한 형질전환 비인간 동물 등 비인간 유래로부터 유도된 항체의 아미노산 서열을 포함하거나, 다른 인간 항체 서열을 암호화하는 항체를 의미할 수 있다.

[0274] 본 발명에서, 항원 결합 단편항체는 항원에 특이적으로 결합하는 하나 또는 그 이상의 단편을 가리킨다. 항체의 항원 결합 기능은 항체의 전체 길이 단편을 통해 실현될 수 있다. 항체의 항원 결합 기능은 다음을 통해 실현될 수 있다: Fv, ScFv, dsFv, Fab, Fab' 또는 F(ab')<sub>2</sub> 등의 조각이 포함된 중쇄, 또는 Fv, ScFv, dsFv, Fab, Fab' 또는 F(ab')<sub>2</sub> 등의 단편이 포함된 경쇄. (1) Fab 단편: VL, VH, CL 및 CH 도메인으로 구성된 단가 단편; (2) F(ab')<sub>2</sub> 단편: 힌지 영역의 이황화 결합에 의해 연결된 두 개의 Fab 단편으로 구성된 이가 단편; (3) VH 및 CH 도메인으로 구성된 Fd 단편; (4) 항체 단팔의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; (5) VH 도메인으로 구성된

단편 (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546); (6) 분리된 상보적 결정 영역(CDR); (7) 선택적으로 연결 고리를 통해 연결된 두 개 이상의 분리된 CDR의 조합; (8) 카멜화 단일 도메인 항체(Camelized single domain antibody): 경쇄 없이 두 개의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 (9) 나노 항체, 중쇄 가변 도메인, CH2 및 CH3를 포함. 또한, VL과 VH가 결합하여 단일 사슬 분자 Fv(scFv)를 형성할 수 있다(Bird 등(1988)Science 242:423-426 및 Huston 등(1988)Proc.Natl.Acad.Sci. 85:5879-5883 참조). 상기 "항원 결합 부분"은 또한 면역 글로불린 융합 단백질을 포함할 수 있으며, 상기 융합 단백질은 다음의 결합 도메인 중에서 선택된 것을 포함할 수 있다: (1) 면역글로불린 힌지 영역 다형체와 융합된 결합 도메인 다형체; (2) 힌지 영역과 융합된 면역글로불린 중쇄 CH2 불변 도메인; (3) CH2 불변 도메인과 융합된 면역글로불린 중쇄 CH3 불변 도메인.

[0275] 예를 들어, 상기 VEGFR에 특이적으로 결합하는 단백질 대분자는 레모루시맙(Ramucirumab), 그 항원 결합 단편 또는 그 기능적 변형체일 수 있다.

[0276] 본 발명에서, 용어 "VEGF 포획제"는 일반적으로 VEGF와 결합하여 이를 포획할 수 있는 시약을 의미한다. 예를 들어, 상기 VEGF 포획제는 다음 그룹에서 선택될 수 있다: 베바시주맙(Bevacizumab) 및 아플리버셉트(Aflibercept).

[0277] 본 발명에서, 용어 "VEGF 발현량을 감소시키는 시약"은 일반적으로 피시험자의 VEGF 발현량을 직접 또는 간접적으로 감소시킬 수 있는 물질을 의미한다. 예를 들어, 상기 VEGF 발현량을 감소시키는 시약은 다음 그룹에서 선택될 수 있다: 템시롤리무스(Temsirolimus) 및 탈리도마이드(Thalidomide).

[0278] 본 발명에서, 용어 "RNAi"는 보통 외부나 내부에서 생성된 이중 가단 RNA 분자 또는 소분자 RNA로, 주로 mRNA를 표적으로 삼아 특이하게 분해하여 대상 유전자의 발현 또는 번역을 억제한다 일반적으로 RNAi는 두 가지 소형 RNA를 포함한다: 마이크로RNA(miRNA)와 작은 간섭 RNA(siRNA), 이들 소형 RNA는 다른 mRNA 분자와 결합하여 그 활성을 증가시키거나 감소시킬 수 있으며, 예를 들어 mRNA가 단백질로 번역되는 것을 방지한다. 진핵 동물에서, RNAi 경로는 RNase III 효소(예: Dicer, DCL 또는 Drosha)에 의해 긴 이중 체인 RNA(dsRNA)를 길이가 약 20-23 개의 뉴클레오타이드의 siRNA 이중 체인 단편으로 절단한다. 각 siRNA는 두 개의 단일 체인 RNA(ssRNA)로 분리되며, 이를 각각 승객(passenger) 체인과 안내(guide) 체인이라고 한다. 승객(passenger) 체인은 분해되고, 안내(guide) 체인은 RNA 유도 침묵 복합체(RISC)에 통합됩니다. 안내(guide) 체인이 mRNA 분자와 상보적으로 결합할 때, RISC는 해당 mRNA 분자를 절단하여 mRNA 분자의 분해를 유도한다.

[0279] 본 발명에서, VEGFR 단백질 발현을 억제하는 RNAi는 인코딩 VEGFR의 mRNA를 표적하는 것을 통해, 해당 mRNA를 특이적으로 분해함으로써 VEGFR의 발현 또는 번역을 억제할 수 있다. 본 발명에서, VEGF 단백질 발현을 억제하는 RNAi는 인코딩 VEGF의 mRNA를 표적하는 것을 통해, 상기 mRNA 특이성을 분해함으로써 VEGF의 발현 또는 번역을 억제할 수 있다.

[0280] 본 발명에서, 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 일반적으로 리보핵산(RNA) 또는 디옥시리보핵산(DNA) 또는 그 어떤 유사체나 구조적으로 수정된 핵산의 올리고머 또는 폴리머를 의미한다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 천연적으로 존재하는 핵염기, 당 및 공유 결합된 뉴클레오타이드(메인 체인) 간 결합으로 구성된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있으며, 유사한 기능을 갖는 비천연 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 수정되거나 치환된 올리고뉴클레오타이드는 일반적으로 천연 형태보다 우수하고, 이는 예를 들어 증가된 세포 내 흡수, 표적 핵산에 대한 친화력 향상 및 핵산 분해효소 존재 하에서의 안정성 증가와 같은 장점을 가지기 때문이다.

[0281] 본 발명에서, 용어 "안티센스 올리고 뉴클레오타이드"는 일반적으로 대상 핵산의 대응 영역이나 단편과 최소한 부분적으로 교차할 수 있는 염기 서열을 가진 단일 체인 올리고 뉴클레오타이드를 의미한다. 본 발명에서, 상기 안티센스 올리고 뉴클레오타이드는 대략 8에서 대략 50개의 염기를 포함할 수 있다.

[0282] 본 발명에서, 상기 VEGFR 억제제는 VEGFR1, VEGFR2 및/또는 VEGFR3을 억제할 수 있다. 예를 들어, VEGFR 억제제는 VEGFR1, VEGFR2 및 VEGFR3 중 하나, 둘 또는 셋을 억제할 수 있다.

[0283] 특정 실시 방식에서, 상기 항종양제는 다음과 같이 포함한다: 레모루시맙, 베바시주맙), 레고라페닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 소라페닙, 파조파닙, Apatinib, 악시티닙, 닌테다닙, 반테타닙, 수니티닙, 미도스타우린, 티보자닙, 프루퀸티닙, 세디라닙, 브리바니브, 도나페닙, 수루파티닙, 안로티닙, 파미티닙, 테세바티닙, 보롤라닙, 모테사닙, 리니파닙, 세막사닙, 도비티닙, 오란티닙, 바타니브, 텔라티닙, 글레사티닙, 데라잔티닙(Lucitanib), 일로라세르티브, 레바스티닙, 골바티닙, 포레티닙, 닌게티닙, 타페티닙, 알티라티닙, TAS-115, 치아우라닙, 헤나티닙, 4SC-203, AAL-993, ACTB-1003, AEE-788, AMG-628, 아레노부파진 (Arenobufagin), BAW2881, BIBF-1202, BMS-690514, BMS-794833, CEP-11981, CEP-5214, CP-547632, CYC116, DW532, ENMD-2076,

FIIN-1, GFB-204, BFH-772, BMS599626, BMS690514, PP 121, MGCD 265 유사체, AC480, Ki 8751, KRN 633, WHI-P 154, TAK593, JI 101, AZD-2932, SCR-1481B1, 이갈리콜린, JNJ-26483327, KI-20227, LY2457546, ODM-203, OSI-930, PF-00337210, CGP41231, R1530, RAF265, SAR131675, Semaxinib, SIMO10603, SKLB1002, SKLB610, SU 5205, SU11652, SU14813, SU-1498, SU-4312, SU5402, T-1840383, 단삼톤IIA(Tanshinone IIA), TAS-115, TG 100572, TG 100801, TG100572 HCl, 토세라닙(Toceranib), 티로신 인산화 억제제 A9, Tesevatinib, XL-844, XL999, ZD4190 HCl, ZM-306416, ZM323881 HCl, ABT-510, NVP-ACC789, ADT-OH, BMS-645737, EG 00229, XL-820, SGI-7079, 엔도스타틴(Endostatin), 파클리탁셀(Taxifolin), 아플리버셉트(Aflibercept). 및 / 또는 상기 물질의 약용염.

[0284] 본 발명에서, 상기 "약용염"은 상기 화합물이 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 특정 실시 방식에서 약용염은 다음의 그룹에서 선택될 수 있다: 소라페닙 메틸설포산염, 수니티닙(Sunitinib) 말산염, 파조파닙 염산염, 그리고 도비티닙 (TKI258) 라크틴산염이다.

[0285] 본 발명에서, VEGFR 억제제와/또는 VEGF 억제제는 한 개 또는 여러 개의 다른 치료법과 결합하여 사용될 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 한 개 또는 여러 개의 다른 치료법은 한 개 또는 여러 개의 다른 항종양 치료법을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 기타 항암 치료법은 세포 독성 항종양제, 면역 치료 항종양제 및/또는 호르몬 치료 항종양제를 포함할 수 있다. 상기 기타 항종양 치료법으로는 방사선 치료나 수술 치료도 포함될 수 있다.

[0286] 본 발명에서, VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제를 다른 항암 치료와 병용하는 경우, 이들은 피시험자에게 동시에 투여되거나 일정한 간격으로 별도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 기타 항종양 치료법은 단일 약물의 일부일 수 있으며, 이는 상기 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제와 혼합하여 단일 조합물로 형성될 수 있다. 또 다른 예로, 기타 항종양 치료법은 독립적인 약제일 수 있으며, 상기 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제와 별도로 투여될 수 있습니다. 본 발명에서, 다른 항종양 치료법이 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제와 단일 조합물로 사용되는 경우, VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제는 총 투약량에 대해 약 1-99% (예: 약 5-95%, 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 또는 약 99%)의 용량 수준으로 존재하거나 투여될 수 있다.

[0287] 본 발명에서, 용어 "피부 질병 또는 증상"이란 일반적으로 피부(모발 및 손톱 포함)의 형태, 구조 및/또는 기능에 발생하는 병리학적 변화를 나타낸다. 예를 들어, 피부 질병 또는 증상은 피부 발진, 수족 증후군, 가려움, 홍반, 피부 건조, 탈모, 조갑 주위염, 색소 침착 장애 등을 포함할 수 있다.

[0288] 본 발명에서, 용어 '발진(rash)'은 피부의 색상, 외관 또는 질감에 영향을 주는 피부 변화를 일반적으로 의미한다. 발진은 몸의 일부에만 발생할 수도 있고 전신에 영향을 줄 수도 있다. 피부 발진에는 두드러기(urticaria)도 포함된다.

[0289] 본 발명서에서, 용어 '수족 증후군'은 Hand Foot Syndrome (HFS), 또는 Palmar Plantar Erythrodysesthesia (PPE), 또는 Hand-foot skin reaction (HFSR, 수족 피부 반응)로 불리며, 이는 1984년 하버드 의학 대학교 뉴잉글랜드 데커니스 병원의 Jacob Lokich와 Cery Moor에 의해 처음으로 기술되었다. 전형적인 임상 증상은 진행성이며, 주로 손가락(발가락)의 열감, 통증, 홍반성 부종으로 나타나고 심각한 경우 비듬, 궤양, 심한 통증 등으로 발전할 수 있다. HFS의 병리학적 소견에는 주로 다음과 같이 포함하고, 예를 들어 기저 각질 세포 공포 변성, 피부 혈관 주변 림프구 침윤, 각질 세포 아포토시스 및 피부 부종 등이 포함된다. 예를 들어, HFS에는 손바닥과 발바닥의 감각 손상이나 화학 요법으로 인한 지단 홍반이 포함될 수 있다. 종양 환자는 화학요법 또는 분자표적치료(예: VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제)를 받는 동안 관련 증상이 발생할 수 있다.

[0290] 수족증후군(HFS)은 현재 여러 등급 방법이 있으며, 그 중 미국 국립암연구소(NCI) 등급 기준이 가장 많이 사용되고, 이 기준에 있어서 수족증후군은 3단계로 분류된다: 1등급은 피부 변화(예: 지문 소실, 색소 침착, 홍반, 탈피, 감각 이상, 감각 둔화, 피부 마비 등)가 있으나 일상 활동에 영향을 미치지 않음; 2등급은 1등급과 동일한 피부 변화가 있으나 통증이 동반되며, 일상 활동에 경미한 영향을 미침. 피부 표면은 손상되지 않음; 3등급은 궤양성 피부염 또는 심한 통증을 동반한 피부 변화가 있으며, 일상 생활에 심각한 영향을 미침. 명백한 조직 손상(예: 탈설, 수포, 출혈, 부종 등)이 나타남.

[0291] 또한, 세계보건기구(WHO)는 HFS의 등급을 4단계로 나누고 있다: 1등급은 손과 발의 감각 둔화, 감각 이상 또는 저림; 2등급은 물건을 잡거나 걸을 때 불편함, 통증 없는 부종 또는 홍반; 3등급은 통증이 있는 홍반과 손바닥과 발바닥의 부종, 손톱 주위의 홍반과 부종; 4등급은 피부 벗겨짐, 궤양, 물집 및 극심한 통증.

- [0292] 본 발명에서, 용어 "홍반"은 일반적으로 진피의 모세혈관망이 국한적 또는 전신적으로 확장되어 국한적 또는 전신적인 붉은 반점이 생기는 것을 의미한다.
- [0293] 본 발명에서, 용어 "갑구염"은 보통 손(발)톱 주변 연조직의 감염성 병변을 의미하며, 이는 일반적으로 세균이 손(발)톱 옆 피부의 미세한 손상을 통해 피부 아래로 침입하여 증식하면서 발생하고, 임상 증상으로는 환부의 홍종과 통증, 염증성 삼출 및 육아 조직 증식등으로 나타난다.
- [0294] 본 발명에서, 용어 "색소 침착 장애"는 보통 피부가 정상보다 더 밝거나 더 어두운 색을 띠거나, 반점이나 변색이 나타나는 증상을 의미한다. 색소 침착 부족(hypopigmentation)은 신체가 충분한 색소를 생성하지 못하는 경우를 의미하며, 색소 침착 과다(hyperpigmentation)는 신체가 과도한 색소를 생성하는 경우를 의미한다.
- [0295] 본 발명에서, 용어 "오관 질병 또는 증상"은 귀, 눈썹, 눈, 코, 입 등 기관의 형태, 구조 및/또는 기능에 발생하는 병리적 변화를 의미한다. 예를 들어, 이러한 오관 질병 또는 증상은 구내염(oral mucositis), 구강건조(dry mouth), 비출혈(epistaxis), 비인두염 및/또는 입술염을 포함하되 이에 국한되지 않는다.
- [0296] 본 발명에서, 용어 "비인두염"은 일반적으로 비인두 부위의 점막, 점막하 조직 및 림프 조직의 염증 반응을 의미하며, 급성 비인두염과 만성 비인두염으로 나눌 수 있다. 증상으로는 비인두 건조 및 불편감, 끈적한 분비물의 배출 어려움, 오심, 심한 경우 쉼 목소리, 인후통, 두통, 현기증, 피로, 소화 불량, 미열 등의 국소적 또는 전신적 증상이 포함하되 이에 국한되지 않는다 비인두부 검사에서는 점막의 만성 충혈, 증식, 비후, 분비물 또는 건조한 딱지가 관찰된다.
- [0297] 본 발명에서, 용어 "입술염"은 일반적으로 입술에 발생하는 염증성 질병 또는 증상을 의미한다. 예를 들어, 이는 입 주변 피부, 선홍색 경계 및/또는 입술 점막의 염증을 포함할 수 있다. 병의 경과에 따라 급성 구순염과 만성 구순염으로 나눌 수 있으며, 임상 증상 특징에 따라 미란성 구순염, 습진성 구순염, 탈설성 구순염으로 나눌 수 있고 병인 병리학적으로는 만성 비특이성 구순염, 선성 구순염, 양성 림프 증식성 구순염, 육아종성 구순염, 메이-로 증후군, 광화성 구순염 및 변태 반응성 구순염 등으로 구분된다.
- [0298] 본 발명에서, 용어 "위장관 질병 또는 증상"은 일반적으로 위나 장 조직(예: 위유문에서 항문까지의 소화관 조직)의 형태, 구조 및/또는 기능에 발생하는 병리적 변화를 의미한다. 예를 들어, 본 발명에서 "위장관 질병 또는 증상"은 설사(diarrhea), 구토(vomiting), 구역질(nausea), 식욕부진(anorexia), 변비(constipation) 및/또는 복통(abdominal pain) 등을 포함하되 이에 국한되지 않는다.
- [0299] 본 발명에서, 용어 "상피 조직"은 신체의 자유로운 표면과 폐쇄된 표면을 덮는 하나 또는 그 이상의 세포를 포함하며, 여기에는 피부, 점막, 강, 장액 및 글랜드 공간이 포함된다. 모든 상피층은 두 가지 특수 구조 영역을 포함한다: 점막(또는 공동) 공간을 향한 상부 구조 영역과 장막(또는 심층) 공간을 향한 기저 외측막. 따라서 상피 조직의 중요한 기능은 적절한 장벽 기능을 제공하여 이 두 공간 사이의 많은 생리 과정을 분리하고 조절하는 것이다. 상피 조직에는 상피세포와 내피세포가 포함된다.
- [0300] 본 발명에서, 용어 "상피 조직 질병 또는 증상"이란 일반적으로 상피세포 및/또는 내피세포의 변화로 인한 질병이나 증상을 의미한다. 예를 들어, 상피 조직 질병 또는 증상에는 발진, 여드름, 피부 가려움증, 탈모, 모발 변화, 홍반, 피부 탈락, 포진, 다모증, 색소 침착, 손톱 질병, 조갑염 및 손톱 균열, 피부 건조, 과민 반응, 점막염, 비인두염, 비출혈, 구강 건조, 구순염, 구강 궤양 및/또는 위장관 점막 손상이 포함된다. 또 예를 들어, 상피 조직 질병 또는 증상은 피부 상피세포 질병 또는 증상 (예를 들면, 발진, 여드름, 주사비, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 루푸스, 경피증, 천포창, 색소 침착, 흑반병, 백반증, 두드러기, 체부백선, 피부 가려움증, 탈모, 모발 변화, 홍반, 조갑염 및 손톱 균열, 피부 건조, 과민 반응 및 건선), 구강 상피세포 질병 또는 증상(예를 들어 천포창, 구순포진, 포진성 구내염, 육아종성 구순염, 구강 궤양, 유사 천포창, 쇼그렌 증후군, 베체트 증후군 및 구강 사르코이드증 등), 비강 상피 세포 질병 또는 증상(비출혈, 부비동염, 비절 및 비용종 등), 위 상피 세포 질병 또는 증상(예를 들어 위염, 장 화생, 위 천공, 위루, 위궤양 및 위장관 용종) 및/또는 소장 상피 세포 질병 또는 증상(예를 들어 장염, 크론병, 장 천공, 장루, 장궤양, 궤양성 대장염 및 NSAIDs 장질환)을 포함 수 있다.
- [0301] 본 발명에서 "일산화질소 방출부분"이란 일산화질소를 발생시키고 방출하거나 일산화질소의 생성에 기여할 수 있는 모든 물질을 일반적으로 의미한다. 특정 실시 방식에서, 일산화질소 방출 부분이 일산화질소를 직접적으로 기여, 생성 및/또는 방출할 수 있다. 예를 들어, 일산화질소 방출 부분은 다른 물질을 자극하여 일산화질소를 기여, 생성 및/또는 방출할 수 있다. 예를 들어, 일산화질소 방출 부분은 화학 반응이나 효소 촉매 반응의 반응물로서, 해당 반응을 통해 일산화질소를 기여, 생성 및/또는 방출할 수 있다. 특정 실시 방식에서, 일산화질소

방출 부분이 화학 반응이나 효소 촉매 반응의 촉매로 작용하여 해당 반응을 통해 다른 물질이 일산화질소를 기여, 생성 및/또는 방출하도록 자극할 수 있다. 일산화질소 방출 부분은 일산화질소 자체도 포함할 수 있다.

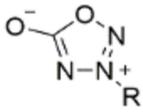
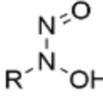
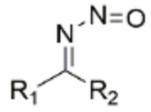
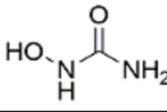
- [0302] 본 발명에서 "유기분자"란 주로 탄소 원자를 포함하는 화합물을 일반적으로 의미하며, 이산화탄소, 탄산, 탄산염, 시안, 시안화물, 시안산, 이산화황, 금속 탄화물 등의 탄소가 아닌 화합물은 포함하지 않는다.
- [0303] 본 발명에서, 용어 "고분자"는 보통 분자량이 2000 달톤 이상, 3000 달톤 이상, 4000 달톤 이상, 5000 달톤 이상, 6000 달톤 이상, 7000 달톤 이상, 8000 달톤 이상, 9000 달톤 이상, 10000 달톤 이상, 12000 달톤 이상, 15000 달톤 이상 또는 20000 달톤 이상인 어떠한 화합물을 의미한다.
- [0304] 본 발명에서, "소분자"란 분자량이 2000 달톤 이하, 1500 달톤 이하, 1200 달톤 이하, 1000 달톤 이하, 900 달톤 이하, 800 달톤 이하, 700 달톤 이하, 600 달톤 이하, 500 달톤 이하, 400 달톤 이하, 300 달톤 이하, 200 달톤 이하 또는 100 달톤 이하인 어떤 화합물을 의미한다.
- [0305] 본 발명에서, 일산화질소 방출 부분은 다음 중 하나 또는 그 이상의 그룹을 가진다: 아조늄 다이올염, 하이드록시 다이아조 알킬기술폰산, S-니트로설택산, 푸라진 아질산, 옥심, N-니트로사민, N-하이드록시구아니딘, 아조늄 다이올염, 질산염, 아질산염, 질산 에스터, 아질산 에스터, 스테론 아민, 스테론, 이트리아졸-5-아민, 이트리아졸-5-온, 하이드록실아민, 다이옥시디아진 사이클로부텐, N-하이드록시니트로사민, N-니트로사민, 하이드록시 유레아 및 금속 니트로아민 복합체.
- [0306] 예를 들어 일산화질소 방출 부분은 표 1에서 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹을 가진다.

표 1

[0307]

순번	화합물명칭	화합물구조	설명
----	-------	-------	----

1	디아젠니움디올레이트		<p>그 중, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 유기화합물 그룹이고  M은 금속 양이온으로 되고  X는 무기 음이온으로 되고  a, b, n은 양의 정수로 되고</p>
2	옥사트리아졸-5-이미노		
3	히드록시디아젠술폰산		
4	S-니트로소에탄디티올	$R-S-N=O$	
5	푸라잔		
6	옥심		
7	N-니트로사민		
8	N-히드록시구아니딘		
9	질산염		
10	질산염 에스테르		
11	아질산염		
12	아질산 에스터		
13	시드노이민		
14	시드논		
15	옥트리아졸-5-이민		

16	옥트리아졸-5-온	
17	하이드록실아민	$H_2N-OH$
18	이산화이질소 고리 화합물	
19	N-하이드록실니트로사민	
20	N-니트로소이미드	
21	N-하이드록시카바마이드	
22	금속 니트로사미노 복합체	$M_aX_b \left[ \begin{array}{c} N=O \\   \\ NH_2 \end{array} \right]_n$

- [0308] 본 발명에서, 용어 "예방"은 "예방적 치료"와 상호 교환하여 사용될 수 있다. 본 발명에서, 용어 "예방"은 일반적으로 특정 조치를 미리 취하여 질병이나 그 증상의 발생, 재발 또는 확산을 예방하는 것을 의미한다. 본 발명에서, 용어 "치료"는 일반적으로 질병을 제거하거나 개선하거나, 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 완화하는 것을 의미한다.
- [0309] 본 발명에서, 용어 "피시험자"는 질병의 진단, 예후, 개선, 예방 및/또는 치료를 받아야 하는 사람 또는 비인간 동물(포유류, 설치류, 조류 등을 포함)을 일반적으로 가리킨다. 예를 들어, 피시험자는 가축 동물(소, 돼지, 양, 닭, 토끼, 말 등), 설치류 동물(랫, 마우스), 영장류 동물(고릴라, 원숭이), 반려동물(개, 고양이 등) 등이 될 수 있다.
- [0310] 본 발명에서, 용어 "유효량"은 일반적으로 피시험자의 질병이나 증상을 완화하거나 치료하거나, 예방적으로 질병이나 증상의 발생을 억제하거나 예방할 수 있는 약물의 양을 의미한다. 일반적으로 피시험자의 체중, 연령, 성별, 식습관, 배설 속도, 과거 병력, 현재 치료, 투약 시간, 제형, 투여 방법, 투여 경로, 약물 조합, 피시험자의 건강 상태 및 교차 감염 가능성, 알레르기, 과민 및 부작용, 그리고/또는 상피(또는 내피) 조직 질병 발전 정도 등을 고려하여 구체적인 유효량을 결정할 수 있다. 본 분야의 기술자(예를 들어 의사 또는 수의사)들은 이러한 조건이나 요구에 따라 용량을 비례적으로 낮추거나 높일 수 있다.
- [0311] 이 발명에서 "기본적으로 영향을 미치지 않음"은 효과가 유사하거나 현저한 불이익을 발생시키지 않는 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 임의의 피시험자에 대해, 유발된 종양 크기 감소의 정도가 동일하거나, 또는 감소 정도가 약 5% 미만이거나, 약 4% 미만이거나, 약 3% 미만이거나, 약 2% 미만이거나, 약 1% 미만이거나, 약 0.5% 미만이거나, 약 0.1% 미만이거나, 약 0.01% 미만이거나, 약 0.001% 미만이거나 그보다 더 작다.
- [0312] 본 발명에서, 용어 "쉽게 걸림"은 일반적으로 시험 피시험자가 항암제 투여와 관련된 질병이나 증상에 걸릴 가능성이 크다는 것을 의미한다. 예를 들어, "비교적 큰 확률"은 건강한 시험 피시험자와 비교하여, 한 피시험자가 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제 투여와 관련된 질병 또는 증상에 걸릴 가능성이 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 이상 증가한다는 것을 의미한다.
- [0313] 본 발명에서, 용어 "피부조직특징"은 일반적으로 피부 질병이나 증상을 반영할 수 있는 특징을 의미한다. 예를 들어, 상기 특징은 항종양제 투여와 관련된 피부 질병 또는 증상을 반영할 수 있는 특징이 포함된다. 예를 들어, 상기 특징은 항종양제의 투여와 관련된 발진, 항종양제의 투여와 관련된 수족증후군, 항종양제의 투여와 관련된 피부 가려움증, 항종양제의 투여와 관련된 피부 홍반 및/또는 자반, 항종양제의 투여와 관련된 피부 건

조 및/또는 갈라짐, 항중양제의 투여와 관련된 탈모, 항중양제의 투여와 관련된 조갑염, 및/또는 항중양제의 투여와 관련된 색소 침착 장애의 특징을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 특징은 홍반 면적 및 정도, 자반 면적 및 정도, 구진 수량 및 정도, 농포 수량 및 정도, 결절 수량 및 정도, 피부 부종 범위 및 정도, 피부 케양 정도, 피부 건조 정도, 피부 균열 정도, 피부 각화 정도, 피부 태선화 정도, 피부 박탈 면적 및 정도, 피부 긴장 상태, 피부 가려움증 정도, 진피 및 피하 경계 부위 혈관염 정도, 피부 조직의 괴사 정도, 피부 미란 케양 정도, 망상 청반 면적, 피부 색소 침착 정도, 소수포 및 대수포 수량, 모발 탈실 부위/면적/정도, 피부 육아종 증식 정도, 피부 지루 정도, 모낭염 정도, 조갑 주위 홍종 정도, 조갑 주위 농양 정도, 조갑 주위 피부 색소 침착, 조갑 위축 정도, 조갑 판 얇아짐 또는 두꺼워짐, 조갑 판 색깔 이상, 조갑 가로줄, 조갑 세로 능선, 조갑 익상편 등을 포함할 수 있다.

[0314] 본 발명에서, 용어 "오관 특징"은 일반적으로 오관 질병 또는 증상을 반영할 수 있는 특징을 의미한다. 예를 들어, 상기 특징은 항중양제의 투여와 관련된 오관 질병 또는 증상을 반영할 수 있는 특징을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 특징은 항중양제의 투여와 관련된 구강 케양, 항중양제의 투여와 관련된 구강 건조, 항중양제의 투여와 관련된 비출혈, 항중양제의 투여와 관련된 비인두염, 그리고/또는 항중양제의 투여와 관련된 구순염의 특징을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 특징은 구강 점막 충혈 정도, 구강 점막 부종 정도, 구강 점막 포진 정도, 구강 점막 케양 정도, 구강 점막하층 샘 주변 결손 정도, 설샘/설하샘/이하선 등 타액선 체 위축 정도, 구강 건조 정도, 충치 정도, 혀 부종 정도, 혀 주위 치흔 정도, 코피 발생 빈도, 코피 양, 구강인두 및 비인두 점막 부종 정도, 구강인두 및 비인두 점막 포진 정도, 구강인두 및 비인두 점막 케양 정도, 구강인두 및 비인두 점막 증식 정도, 구강인두 및 비인두 여포 증식 정도, 입술 및 입술 주위 부종 정도, 입술 및 입술 주위 포진 정도, 입술 및 입술 주위 홍반 정도, 입술 및 입술 주위 피부 탈실 정도, 입술 및 입술 주위 피부 태선화 정도 및 입술 및 입술 주위 피부 미란 정도 등을 포함할 수 있다.

[0315] 본 발명에서, 용어 "위장관 특징"은 일반적으로 위장관 질병 또는 증상을 반영할 수 있는 특징을 의미한다. 예를 들어, 상기 특징은 적용된 항암제와 관련된 소화관 질병 또는 증상을 반영할 수 있다. 이러한 특징에는 위장관 불쾌 정도, 설사 빈도, 구토 정도, 식욕 부진 정도, 소화 장애 정도 등이 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 특징은 항암제 투여와 관련된 식도 점막염, 항암제 투여와 관련된 위 점막염, 항암제 투여와 관련된 위케양, 항암제 투여와 관련된 설사, 항암제 투여와 관련된 구토, 항암제 투여와 관련된 구토, 항암제 투여와 관련된 구토, 항암제 투여와 관련된 소화불량, 항암제 투여와 관련된 변비, 그리고/또는 항암제 투여와 관련된 복통의 특징을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 특징은 식욕 감퇴 정도, 위경락부 부은 정도, 열식 어려움 정도, 흉골 뒤 타는 듯한 느낌 정도, 흉골 뒤 통증 정도, 상복부 통증 시간(공복 또는 포만 상태) 및 정도, 복부 팽만 정도, 설사 정도, 배변 횟수, 배변 시간, 배변 전 복통, 설사 후 불편감, 대변 이상 (검은 변, 신선한 피변, 점액변, 점액 고름 혈변, 회물변, 계란국병변 등), 구토 빈도, 구토물 상황, 토혈 상황, 구토, 영양 부족 정도, 미량 원소 결핍 정도 등을 포함할 수 있다.

[0316] 본 발명에서 용어 "기본적으로 암 세포가 없는 부위"는 일반적으로 피시험자 중에서 암 세포 함량이 낮아 거의 없거나 없다고 판단되는 조직 기관 또는 부위를 의미한다. 예를 들어 상기 특징은 기본적으로 해당 부위의 총 세포 수에 대한 암 세포의 비율이 0.01% 이하이며, 예를 들어, 0.005% 이하, 0.001% 이하, 0.0001% 이하, 0.00001% 이하 또는 그 이하일 수 있다.

[0317] 본 발명에서 용어 "비암 부위"는 일반적으로 피시험자 중에서 비암성 병변이며, 비암성 전이 지역이 아닌 부위를 의미한다. 예를 들어, 상기 암 병변은 암의 원발 부위가 될 수 있다. 예를 들어, 상기 암 전이 지역은 원발 부위 종류와 동일한 종류의 종양이 발생하는 지역일 수 있다. 예를 들어, 상기 암 전이 지역은 림프관 전이, 혈관 전이, 또는 식물성 전이를 통해 형성될 수 있다.

[0318] 본 발명에서, 용어 "하나(a)", "한 개(an)", "상기(the)" 및 "적어도 한 개" 및 유사한 지시어의 사용은 단수와 복수를 모두 포함한다고 이해해야 한다. 본 문서에서 달리 명시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, "적어도 하나" 라는 용어가 하나 또는 그 이상의 항(예를 들어, "적어도 하나의 A 및 B") 다음에 사용될 때는 열거된 항 중 하나(A 또는 B) 또는 열거된 항 중 두 개 또는 그 이상의 임의 조합(A 및 B)을 나타내는 것으로 이해해야 한다.

[0319] 본 발명에서, 달리 명시되지 않는 한, "포함하다", "가지다", "포괄하다" 및 "함유하다"라는 용어는 개방형 용어로 이해되어야 한다(즉, "포함하되 이에 국한되지 않음"을 의미함). 그러나 본 발명에서, "포함한다"라는 표현은 "...로 이루어진"이나 "가진다" 또는 "이다" 와 같은 폐쇄적인 표현도 함께 기재되어 있다.

[0320] 본 발명에서, 용어 "EGFR" 는 일반적으로 표피성장인자수용체(Epidermal Growth Factor Receptor)를 의미하며,

ErbB1 또는 HER1로도 불리고 이는 c-erbB1 원종양유전자 코딩의 170kDa 의 횡막 탄단백이다. EGFR은 수용체 티로신 키나제(RTK)의 한 종류로, 인간의 표피성장인자수용체(HER) 가족의 구성원이고, 해당 가족은 HER2(ErbB2), HER3(ErbB3), 그리고 HER4(ErbB4)를 포함하고 있다. EGFR 신호는 리간드 결합에 의해 유발되며, 이후 수용체와 다른 ErbB 가족 구성원 간의 구조 변화, 동형 이합체화 또는 이형 이합체화 및 수용체의 트랜스 자가 인산화등(참고: Ferguson 등, Annu Rev Biophys, 37:353-73, 2008)을 통해, 신호 전달 단계를 시작하고, 최종적으로 다양한 세포 기능에 영향을 미친다(예를 들어 세포 증식 및 생존). EGFR의 발현 또는 그 키나제 활성의 증가는 여러 인류 암과 관련이 있다(참고: Mendelsohn 등, Oncogene 19:6550-6565, 2000; GrUnwald 등, J Natl Cancer Inst 95:851-67, 2003; Mendelsohn 등, Semin Oncol 33:369-85, 2006). 다양한 암증상에서, 뇌교질종, 유방암, 난소암, 자궁경부암 등에서 EGFR 발현이 증가하는 것을 발견했다.

[0321] 본 발명에서, 용어 "EGFR 억제"는 모든 원인으로 인해 초래된EGFR 활성, 발현 또는 수의 감소를 포함한다(예를 들어, 치료에 의해 유발되거나 피시험자의 신체 상태에 의해 초래된 경우). 특정 실시 방식에서, EGFR 억제가 일반적으로 EGFR의 활성 또는 수량이 최소 10% 이상 감소하는 것을 의미한다. 특정 실시 방식에서, EGFR 억제가 일반적으로 EGFR의 활성 또는 수량이 최소 20%, 40%, 50%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상으로 감소하는 것을 의미한다. 특정 실시 방식에서, 상기의 감소는 유사한 피시험자(예를 들어 동일한 정상인 또는 유사한 유형의 환자)의 표준값과 비교됩니다. 특정 실시 방식에서, 상기 감소는 동일한 피시험자의 이전 시점의 값과 비교됩니다.

[0322] 본 발명에서, 용어 "EGFR 억제제" 는 이 분야에서 이미 알려진 또는 앞으로 발견될 수 있는 모든 EGFR 억제제를 포함하며, 피시험자에게 투여될 때, 피시험자 중에서 EGFR 활성과 관련된 생물 활성의 억제를 초래하는 모든 물질을 포함한다(이는 EGFR이 자연적인 리간드와 결합하여 발생하는 하류 생물 효과의 억제를 포함한다). 특정 실시 방식에서, EGFR 억제제가 암 치료 과정 중에 EGFR 활성 또는 그 이하의 생물학적 효과를 차단할 수 있는 모든 시약을 포함한다.

[0323] 본 발명에서, "소분자 EGFR 억제제" 는 EGFR과 가역적으로 결합하는 소분자 EGFR 억제제(예를 들어 게피티닙, 엘로티닙, Sapitinib 및 이레사티닙), EGFR과 비가역적으로 결합하는 소분자 EGFR 억제제(예를 들어 아파티닙, 다코미티닙, 라파티닙 (Lapatinib 예를 들어 Tykerb®, GW572016 GlaxoSmithKline), 반데타닙(Vandetanib, 예를 들어 ZACTIMA™, ZD6474), 렌바티닙 (Lenvatinib), 카나티닙, 바리티닙 및 네라티닙) 및/또는 돌연변이형 EGFR에 특이적으로 결합하는 소분자 EGFR 억제제(예를 들어 오시머티닙, 나자티닙, 노시머티닙, 오무티닙 (Olmotinib), 에이비티닙 및 EAI045)를 포함한다.

[0324] 본 발명에서 사용하는 용어 "약학적으로 수용 가능한"은 합리적인 의학적 판단 범위 내에서 인간 및 동물 조직과의 접촉에 적합하며 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 부작용이 없으며 합리적인 이익/위험 비율을 가지고 있는 화합물, 물질, 조합물 및/또는 제형을 의미한다. 특정 실시 방식에서, 약학적으로 수용 가능한 화합물, 물질, 조합물 및/또는 제형은 관리 기관 (예를 들어 미국 식품의약국, 중국 식품의약국 또는 유럽 의약품청)에서 승인되거나 범용적으로 인정된 의약서 (예를 들어 미국 의약서, 중국 의약서 또는 유럽 의약서)에 명시된 동물 (특히 인간에 사용)에 사용되는 것을 의미한다.

[0325] **발명 명세**

[0326] 한편으로, 본 발명은 NO-NSAID화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 약물 제조에서의 용도를 제공하며, 상기 약물은 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료에 사용된다.

[0327] 다른 한편으로, 본 발명은 피시험자 중 항종양제를 투여한 후 발생한 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 필요한 피시험자에게 효과적인 양의 NO-NSAID 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0328] 다른 한편으로, 본 발명은 NO-NSAID 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 이는 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료에 사용된다.

[0329] 다른 한편으로, 본 발명은 일종 약물 조합을 제공하고, 다음과 같이 포함한다: 1) 항종양제; 및 2) NO-NSAID 화합물.

[0330] 다른 한편으로, 본 발명은 NO 방출제와 NSAID의 제조에서의 용도를 제공하고, 상기 약물은 피시험자 중 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료에 사용된다.

[0331] 다른 한편으로, 본 발명은 피시험자 중 항종양제를 투여한 후 발생한 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치

료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 필요한 피시험자에게 효과적인 양의 NO 방출제와 NSAID를 투여하는 것을 포함한다.

[0332] 다른 한편으로, 본 발명은 약물 조합은 다음을 포함한다: 1) 항종양제; 2) NO 방출제; 그리고 3) NSAID.

[0333] **NO-NSAID**

[0334] 본 발명의 어느 측면이든, 상기 NO-NSAID 화합물은 일산화질소(NO) 방출부와 비스테로이드 항염증약(NSAID) 부분을 포함할 수 있으며, 또한 상기 NO 방출부와 비스테로이드 항염증약(NSAID) 부분 간에 공유 결합으로 직접 연결하거나 스페이서 그룹을 통해 연결한다.

[0335] 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물에서 상기 NO 방출부와 상기 NSAID 부분은 가용성 연결자를 통해 연결될 수 있다. 특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물에서 NO 방출 부분과 NSAID 부분 사이에는 에스터 결합 및/또는 이황 화합물을 포함하는 결합자를 통해 연결된다.

[0336] 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물에서 상기 NO 방출부와 상기 NSAID 부분은 간격기를 포함하여 연결될 수 있다. 특정 실시 방식에서, 스페이서는 다음과 같이 포함한다: 하나 또는 그 이상의 선택적으로 치환된 -CH<sub>2</sub>-, 선택적으로 치환된 페닐기 및/또는 그들의 조합. 예를 들어, 간격기는 다음과 같이 포함한다/다음과 같을 수 있다: 하나 또는 그 이상의 -CH<sub>2</sub>-, 하나 또는 그 이상의 치환된 -CH<sub>2</sub>-, 하나 또는 그 이상의 페닐, 하나 또는 그 이상의 치환된 페닐, 또는 이들의 임의 조합.

[0337] 비스테로이드 항염증약(NSAID) 부분에는 사이클로옥시제네이스(COX) 억제 부분이 포함될 수 있다. 상기 COX 억제 부분은 COX에 가역적으로 결합하는 소분자 COX 억제 부분과/또는 COX에 비가역적으로 결합하는 소분자 COX 억제 부분을 포함할 수 있다. 상기 소분자 COX 억제 부분의 분자량은 2000 달톤 이하, 1500 달톤 이하, 1200 달톤 이하, 1000 달톤 이하, 900 달톤 이하, 800 달톤 이하, 700 달톤 이하, 600 달톤 이하, 500 달톤 이하, 400 달톤 이하, 300 달톤 이하, 200 달톤 이하 및/또는 100 달톤 이하일 수 있다.

[0338] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 COX 발현을 감소시키는 부분 및/또는 COX 활성을 감소시키는 부분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 COX 억제 부분은 상기 COX 단백질 및/또는 상기 COX 단백질을 인코딩하는 핵산에 직접 작용할 수 있다. 예를 들어, 상기 COX 억제 부분은 사이클로옥시게나제-1(COX-1) 및/또는 사이클로옥시게나제-2(COX-2)를 억제할 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분이 COX-2를 선택적으로 억제할 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분은 COX-1과 COX-2를 비선택적으로 억제할 수 있다.

[0339] 예를 들어, 상기 COX 억제 부분은 다음 구조에서 선택된 하나 또는 그 이상의 분자, 그 전구약물, 그 활성 유도체 및/또는 그 활성 대사산물을 포함한다: 아세트아미노펜(acetaminophen), 아세메티신(acemetacin), 클로로프로판(aclofen), 에이스클로페나크(aceclofenac), 알미노프로펜(alminoprofen), 아르노페나크(arnfenac), 벤다자크(bendazac), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 브롬페나크(bromfenac), 부클록시산(bucloxic acid), 부티부펜(butibufen), 카르프로펜(carprofen), 신메타신(cinmetacin), 클로피라크(clopirac), 디클로페나크(diclofenac), 에토달락(etodolac), 펠비나크(felbinac), 펜클로직산(fenclozic acid), 펜부펜(fenbufen), 펜토프로펜(fenoprofen), 펜티아작(fentiazac), 플루록사프로펜(flunoxaprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 이부페나크(ibufenac), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 이소페졸락(isofezolac), 이소제팍(isoxepac), 나프로센(Naproxen), 케토프로펜(ketoprofen), 로나졸락(lonazolac), 로크소프로펜(loxoprofen), 메티아지닉산(metiazinic acid), 모페졸락(mofezolac), 미로프로펜(mioprofen), 나프록세늄(naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피로졸락(pirozolac), 프라노프로펜(pranoprofen), 프로티지닌산(protizinic acid), 살리실라미드(salicylamide), 술인닥(sulindac), 수프로펜(suprofen), 수시부존(suxibuzone), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 톨메틴(tolmetin), 젠부신(xenbucin), 심오프로펜(ximoprofen), 잘토프로펜(zaltoprofen), 조메피라크(zomepirac), 아스피린(aspirin), 아세메틴(acemetcin), 부마디존(bumadizon), 카르프로페나크(carprofenac), 클리다나크(clidanac), 디플루니살(diflunisal), 엔페나믹산(enfenamic acid), 펜도살(fendosal), 플루페나믹산(flufenamic acid), 플루닉신(flunixin), 젠티시실산(gentisic acid), 케토롤락(ketorolac), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메페나믹산(mefenamic acid) 및 메살라민(mesalamine) 등의 분자를 선택하여 구성될 수 있다.

[0340] 특정 실시 방식에서, 상기 COX 억제 부분이 다음 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 분자, 그 전구약물, 그 활성 유도체 및/또는 그 활성 대사 산물을 포함한다: 나프록센(naproxen), 아스피린(aspirin), 디클로페나크(diclofenac), 케토프로펜(ketoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen) 및 이부프로펜(ibuprofen).

[0341] 본 발명의 어느 측면에서도, 상기 NO 방출 부분은  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$  중 적어도 하나를 생성할 수 있다. 예를 들어, 상기 NO 방출 부분은 직접적으로 또는 간접적으로 NO를 생성할 수 있다. 예를 들어, 상기 NO 방출 부분은 유기 분자, 무기 분자 및/또는 고분자 또는 나노 물질을 포함할 수 있다.

[0342] 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분은 다음에서 선택된 성분을 포함한다: 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 부탄디올 모노니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 이소소르비드 다이니트레이트, 트리니트로에탄올아민, 니코란딜, 니트로디하이드록시메틸부탄, 5-아미노-3-(4-모르폴리닐)-1,2,3-옥사디아졸, 아밀니트라이트, 3,3-다이(아미노에틸)-1-하이드록시-2-옥소-1-트라이아잔(NOC-18), 설푸 NONOate 다이 나트륨 소금(Sulfo NONOate disodium salt), S-니트로소글루타티온 (S-Nitrosoglutathione), S-니트로소-N-아세틸페니실라민 (S-Nitroso-N-acetylpenicillamine), 4-페닐-3-푸록시안카보니트릴 (4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile),  $(\pm)$ -(E)-4-에틸-2-[(E)-하이드록시이미노]-5-니트로-3-헥세나마이드 ( $(\pm)$ -(E)-4-Ethyl-2-[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexenamide), 스트렙토조토신 (Streptozocin), NG-하이드록시-L-아르지닌 아세트산 소금 (NG-Hydroxy-L-arginine acetate salt),  $\text{O}_2$ -(2,4-다이니트로페닐) ( $\text{O}_2$ -(2,4-Dinitrophenyl) 1-[(4-에톡시카보닐)피페라진-1-일]디아젠-1-ium-1,2-다이올레이트 1-[(4-ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]diazene-1-ium-1,2-diolate), N-니트로소디부틸아민, 3-모르폴리노시드노이미드 (3-morpholinolinosydnimine (SIN-1)), 린시도민 (Linsidomine), 몰시도민 (Molsidomine), 3-(4-아세틸페닐)시드논 (3-(4-acetylphenyl)sydnone), 디에틸아민(Diethylamine NONOate/AM) NONOate/AM 및 이트라민.

[0343] 예를 들어, 상기 NO 방출부분은 다음 그룹에서 선택된 성분들을 포함할 수 있다: 니트로실 착물, 니트로실 착물 (Metal nitrosyl complex), 금속 니트로아민 복합체, 질산염 및 아질산염.

[0344] 특정 실시 방식에서, NO 방출부분이 다음 그룹 중 하나 이상의 구성 요소를 포함할 수 있다: S-니트로소티올 나노실리카 구체, S-니트로소에탄디티올 키토산 및 올리고폴리디아민 그래프트 키토산 NONOate.

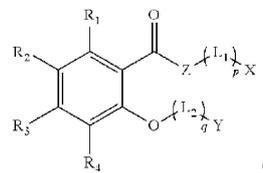
[0345] 특정 실시 방식에서, NO 방출 부분의 분자량이 2000 달톤 이하, 1500 달톤 이하, 1200 달톤 이하, 1000 달톤 이하, 900 달톤 이하, 800 달톤 이하, 700 달톤 이하, 600 달톤 이하, 500 달톤 이하, 400 달톤 이하, 300 달톤 이하, 200 달톤 이하 및/또는 100 달톤 이하이다.

[0346] 예를 들어, 상기 NO 방출부분은 다음의 하나 또는 그 이상의 그룹을 가질 수 있다: 아조늄 다이올염, 하이드록시디아조니설폰산, S-니트로소티올, 푸라잔 디옥사이드, 옥심, N-니트로사민, N-하이드록시구아니딘, 질산염, 아질산염, 질산 에스터, 아질산에스터, 시드노ئم, 시드논, 옥사트리아졸-5-이미노, 옥사트리아졸-5-온, 하이드록실아민, 이산화이질소 고리 화합물, N-하이드록시니트로소아민, N-니트로소이미노, 하이드록시우레아 및 금속 나이트로아민 복합체.

[0347] 일부 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분은  $-\text{NO}_2$  또는  $-\text{ONO}_2$ 를 포함할 수 있다.

[0348] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물에  $\text{H}_2\text{S}$  방출 부분이 포함될 수 있다. 예를 들어, 이는 WO2013025790A2에 기재된 NO-NSAID 화합물일 수 있다.

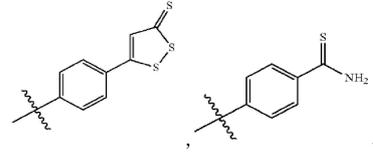
[0349] 특정 실시 방식에서, NO-NSAID 화합물이 식(1)에 나타낸 구조를 포함합니다.



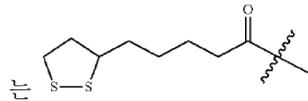
[0350] (1), 그 중

[0351] Z는 O 또는 NH일 수 있으며,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬기, OR,  $\text{OC(O)R}$ ,  $\text{N(R)}_2$ ,  $\text{NH-C(O)R}$ ,  $\text{S(O)R}$  또는  $\text{N=N-R}$ 이며, 여기서 각 R은 각각 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬기 또는 방향족기를 의미하고;  $\text{L}_1$ 은 다음 그룹에서 선택된 구조를 포함한다.  $-\text{C(O)}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{OC(O)O}-$ ,  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)}-$ ,  $-\text{OC(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-\text{OC(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)}-$  및  $-\text{OC(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)O}-$  여기서 m은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;  $\text{L}_2$ 는 다음 그룹에서 선택된 구조를 포함한다:  $-\text{C(O)}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{OC(O)O}-$ ,  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,

$-C(O)-(CH_2)_m-C(O)-$ ,  $-OC(O)-(CH_2)_m-O-$ ,  $-OC(O)-(CH_2)_m-C(O)-$  및  $-OC(O)-(CH_2)_m-C(O)O-$  여기서 m은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; P와 q는 각각 독립적으로 0 또는 1이고; X는 상기 H<sub>2</sub>S 방출 부분 또는 상기 NO 방출 부분이고; Y는 상기 NO 방출 부분 또는 상기 H<sub>2</sub>S 방출 부분이고, 상기 Y와 상기 X는 동시에 상기 NO 방출 부분일 수 없고 동시에 상기 H<sub>2</sub>S 방출 부분일 수 없고; 상기 NO 방출부분은  $-C(O)-(CH_2)_n-ONO_2$  또는  $-(CH_2)_n-ONO_2$ 일 수

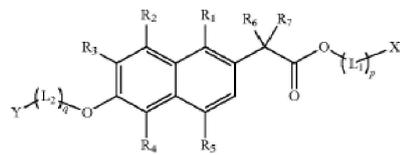


있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; 상기 H<sub>2</sub>S 방출부분은 :



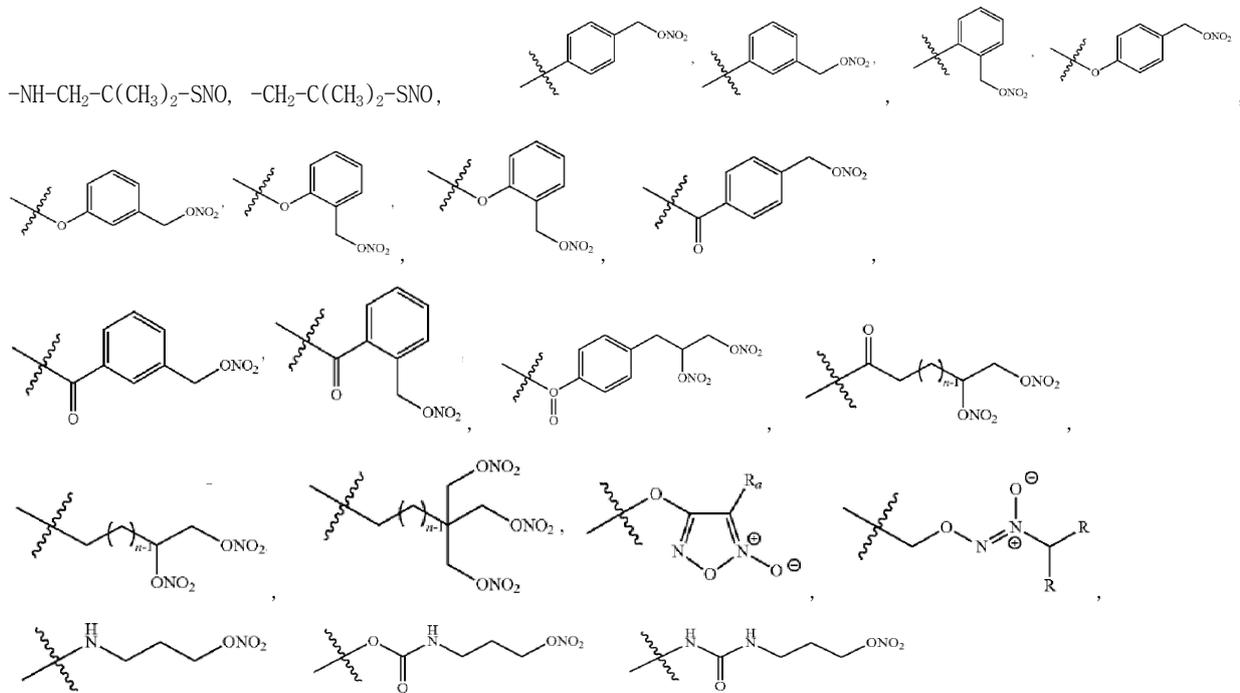
는 . 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 US9688607B2에 기재된 NO-NSAID 화합물일 수 있다.

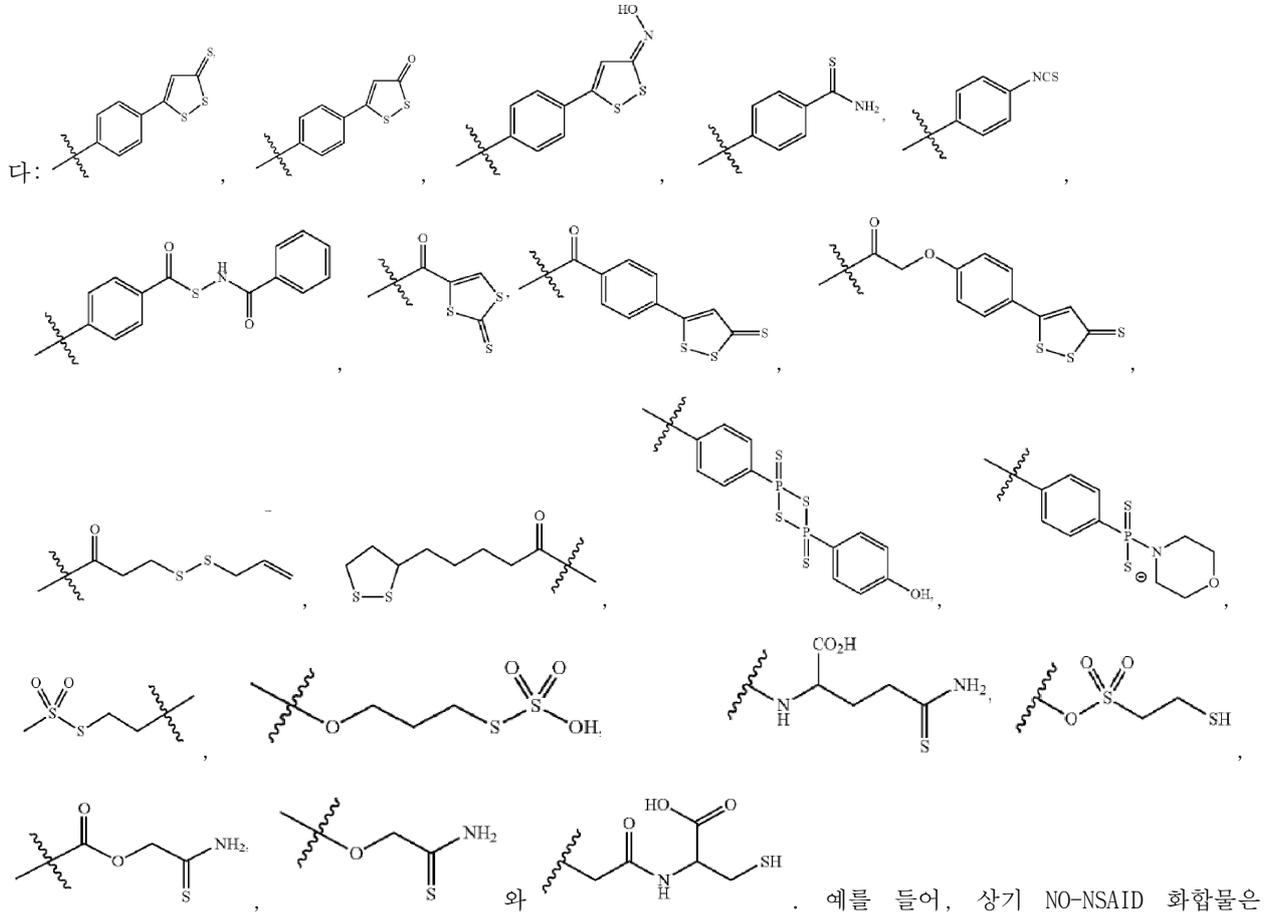
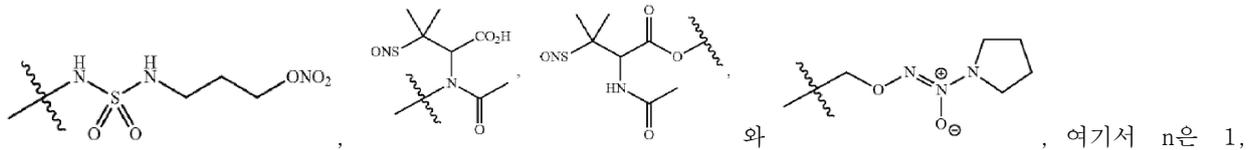
[0352] 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 아래의 구조식 (2)를 포함할 수 있다:



[0353] (2) , 그 중 :

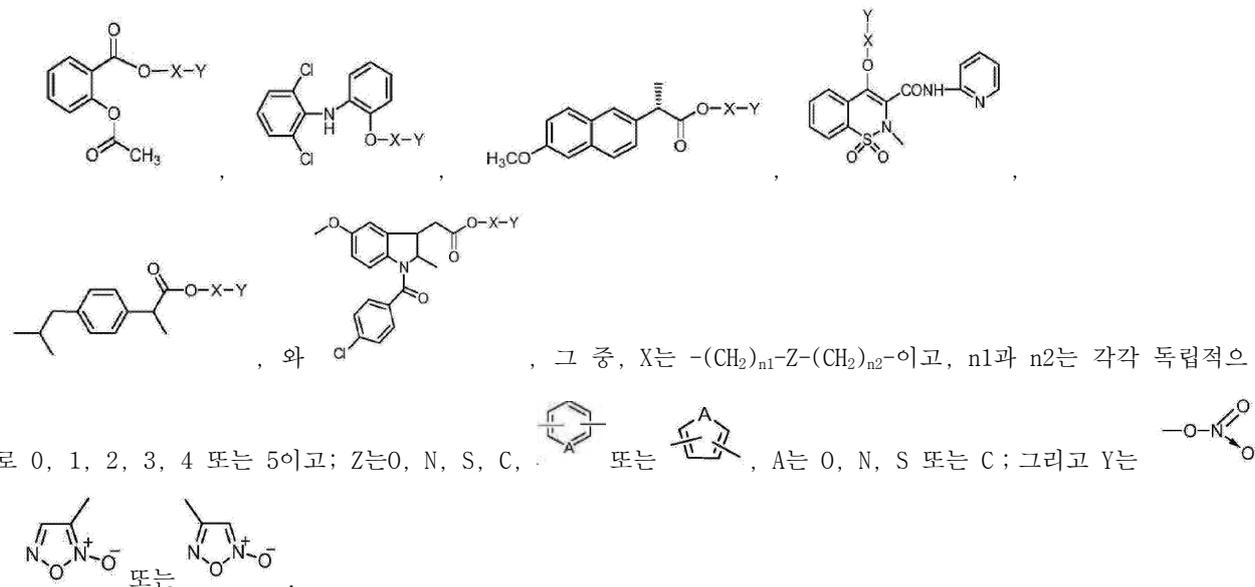
[0354] p와 q는 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있고; L<sub>1</sub>과 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 다음 그룹에서 선택된 구조를 포함한다:  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)O-$ ,  $-(CH_2)_m-OC(O)O-$ ,  $-C(O)-(CH_2)_m-O-$ ,  $-C(O)-(CH_2)_m-C(O)-$ ,  $-OC(O)-(CH_2)_m-O-$ ,  $-OC(O)-(CH_2)_m-C(O)-$ 와  $-OC(O)-(CH_2)_m-C(O)O-$ , 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; X는 상기 H<sub>2</sub>S 방출 부분 또는 상기 NO 방출 부분이고; Y는 상기 NO 방출 부분 또는 상기 H<sub>2</sub>S 방출 부분일 수 있으며, Y와 X는 동시에 상기 NO 방출 부분일 수 없고 동시에 상기 H<sub>2</sub>S 방출 부분일 수 없다; 상기 NO 방출 부분의 다음에서 선택된다:  $-NO$ ,  $-C(O)-(CH_2)_n-ONO_2$ ,  $-O-(CH_2)_n-ONO_2$ ,  $-(CH_2)_n-ONO_2$ ,  $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-SNO$ ,





US10450260B2에 기재된 화합물일 수 있다.

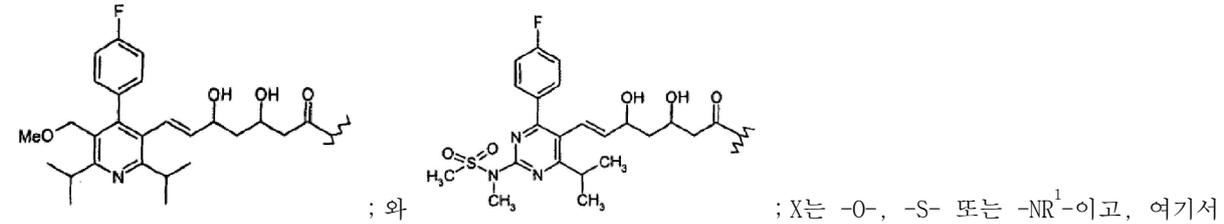
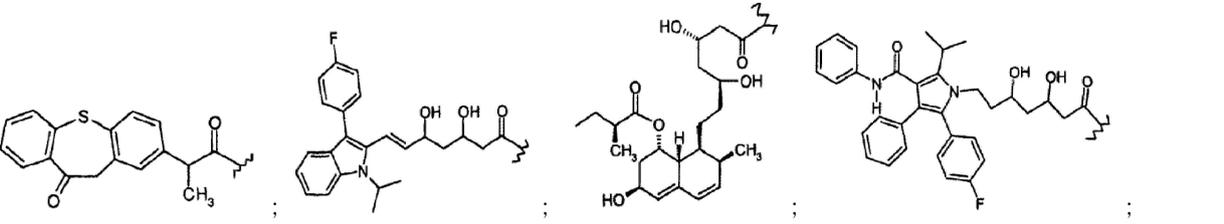
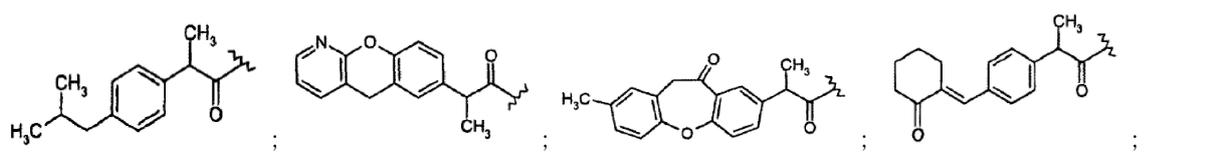
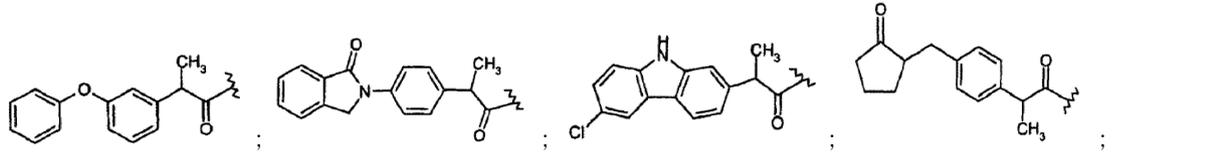
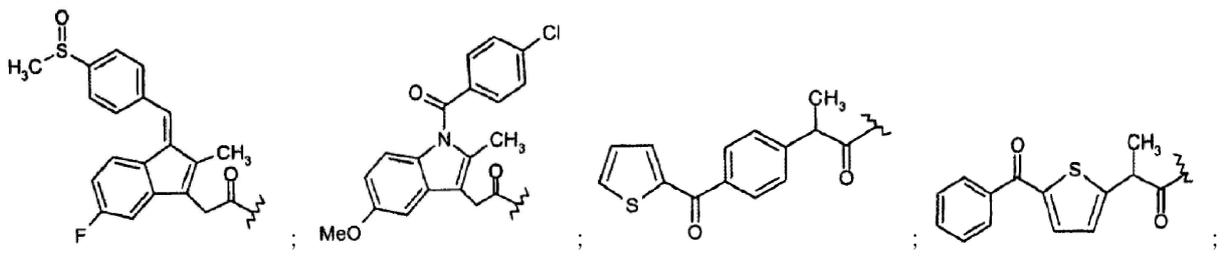
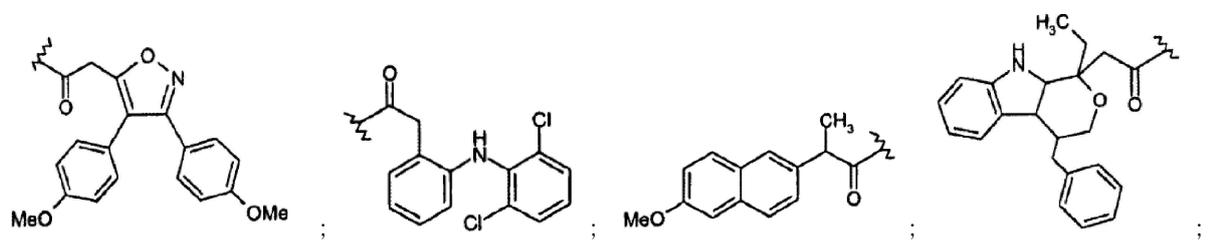
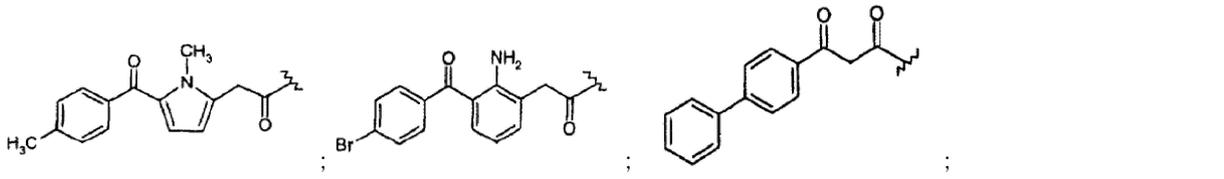
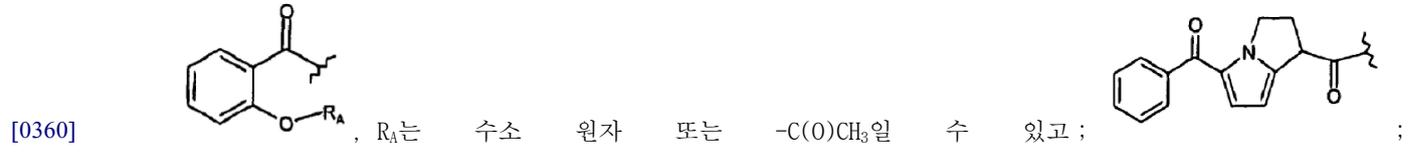
[0355] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 다음 그룹에서 선택된 구조를 포함한다.



[0357] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식 (3)에 표시된 구조를 포함한다.

[0358]  $M-X-Y-ONO_2$  (3) ,

[0359] 여기서 M은 다음 그룹의 구조에서 선택된다:



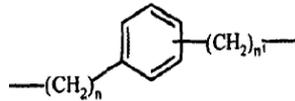
은 H이거나 직쇄 또는 분지형의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기일 수 있다.

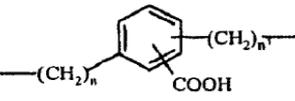
[0361] Y는 다음 정의를 갖는 이가 결합기를 포함한다.

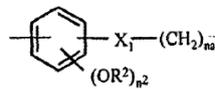
[0362] a)

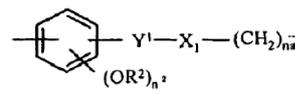
[0363] 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌기, 는 선택적으로 다음 그룹으로부터 선택된 한 개 또는 복수 개의 치환기로 치환될 수 있다: 할로젠, 하이드록시, -ONO<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)-ONO<sub>2</sub> 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)-ONO<sub>2</sub>.

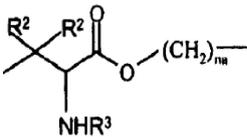
[0364] C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬기, 이는 선택적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기로 치환될 수 있다.

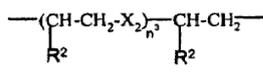
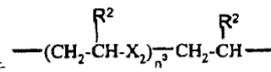
[0365] b)  , 여기서 n은 0-20 사이의 정수, n'은 1-20 사이의 정수에서 선택된다.

[0366] c)  , 여기서 n은 0-20 사이의 정수, n'은 1에서 20 사이의 정수에서 선택된다.

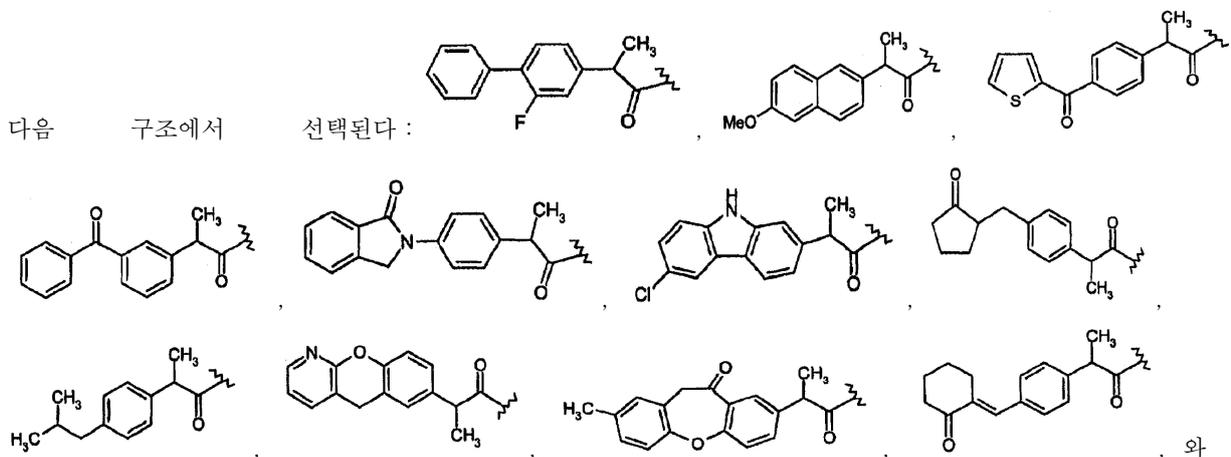
[0367] d)  , 여기서 X<sub>1</sub>은 -OCO- 또는 -COO- 이고, R<sup>2</sup>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이며, na는 1-20 사이의 정수이고, n<sup>2</sup>는 0-2 사이의 정수이다.

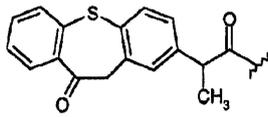
[0368] e)  , 여기서 Y<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)n<sup>2</sup>- 또는 -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)n<sup>2</sup>- 이며, X<sub>1</sub>, na, n<sup>2</sup>, 및 R<sup>2</sup>의 정의는 상기 동일하다.

[0369] f)  , 여기서 na와 R<sup>2</sup>의 정의는 이전과 동일하며, R<sup>3</sup>은 H 또는 -COCH<sub>3</sub>이고; 또는

[0370] g)  , 또는  , 여기서 X<sub>2</sub>는 -O- 또는 -S- 이고, n<sup>3</sup>는 1-6 사이의 정수이며, R<sup>2</sup>의 정의는 상기와 동일하다.

[0371] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 식(3)에서 표시한 구조를 포함한다: M-X-Y-ONO<sub>2</sub> (3), 여기서 M은

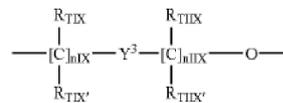




; X는 -O-이고, Y는 직쇄 또는 분지형의 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌기이다.

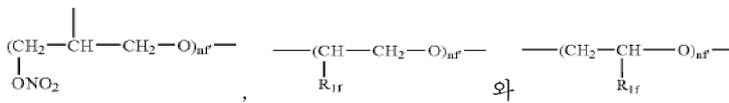
[0372] 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 식 (4)에서 표시한 구조를 포함할 수 있다: A-(B)<sub>b0</sub>-(D)<sub>c0</sub>-NO<sub>2</sub> (4).

[0373] 여기서: c<sub>0</sub> 는 각각 0 또는 1이고, b<sub>0</sub> 는 각각 0 또는 1이며, c<sub>0</sub>와 b<sub>0</sub> 중 적어도 하나는 1이 아니고; A는 R-T<sub>1</sub>-이며, 여기서 R-T<sub>1</sub>-은 R-T<sub>1</sub>-OH의 유리기 또는 전구 약물 아세틸 살리실산으로, 그 중 T<sub>1</sub>=(CO)이고, 여기서 R은 아세틸 살리실산의 잔여 기이다.; B는 T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>B1</sub>-이고, 여기서 T<sub>B</sub>는 X이고, T<sub>B1</sub>는 (CO) 또는 X이며, X는 O, S, N 또는 N<sub>RIC</sub>이고, R<sub>1C</sub>는 H 또는 1에서 5까지의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형의 알킬기이고; X<sub>2</sub>는 다음에서 선택된 식 H-X<sub>2</sub>-H 화합물의 그룹이다: 하이드록시산, 갈산, 페롤산, 겐티신산, 구연산, 카페산, p-쿠마르산 및 바닐산. D는 이가 그룹: -T<sub>c</sub>-Y-, 여기서 b<sub>0</sub>가 1인 경우, T<sub>B1</sub>가 X이면 T<sub>c</sub>는 (CO)이고, T<sub>B1</sub>가 (CO)이면 T<sub>c</sub>는 X이고 또한 X는 O, S, N 또는 N<sub>RIC</sub>이며, R<sub>1C</sub>는 H 또는 1에서 5까지의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형의 알킬기이고; b<sub>0</sub>가 0인 경우, T<sub>c</sub>=X, 여기서 X는 O, S, N 또는 N<sub>RIC</sub>이며, R<sub>1C</sub>는 H 또는 1에서 5까지의 탄소 원자를 가진 직쇄 또

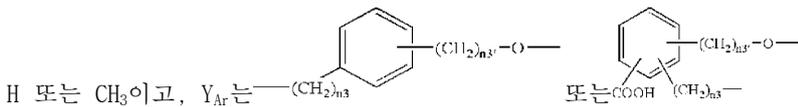


는 분지형의 알킬기이고; Y는 Y<sub>p</sub>, Y<sub>0</sub> 또는 Y<sub>Ar</sub>이고, Y<sub>p</sub>는 정수이고, n<sub>IIX</sub>는 1-3 사이의 정수이며, R<sub>TIX</sub>, R<sub>TIX'</sub>, R<sub>TIIIX</sub> 및 R<sub>TIIIX'</sub> 는 H 또는 선형 또는 분지형의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기이고, Y<sup>3</sup>는 하나 또는 두 개의 질소 원자를 포함하고 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로고리이며 6개의 원자를 가지

고; Y<sub>0</sub>는 다음 그룹에서 선택된다: C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 선형 또는 분지형의 알킬렌옥시이고,

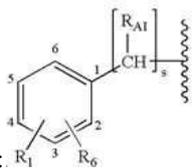


, 여기서 nf'는 1-6 사이의 정수이며, R<sub>1f</sub>는



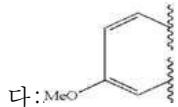
H 또는 CH<sub>3</sub>이고, Y<sub>Ar</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n3'</sub>이고, 여기서 n<sub>3</sub>는 0-3 사이의 정수이고, n<sub>3'</sub>는 1-3 사이의 정수이고; 그리고 b<sub>0</sub>가 1인 경우, c<sub>0</sub>는 1이고 Y는 Y<sub>0</sub>이거나, b<sub>0</sub>가 0인 경우, c<sub>0</sub>는 1이고 Y는 Y<sub>p</sub> 또는 Y<sub>Ar</sub>이다. 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 US7378437B2에 기재된 NO-NSAID 화합물을 포함할 수 있다.

[0374] 상기 NO-NSAID 화합물은 다음과 같은 식 (5)에서 표시한 구조를 포함할 수 있다: A-X<sub>1</sub>-L-(W)<sub>p</sub>-NO<sub>2</sub> (5). 여기서, p는 0 또는 1이며, A는 R-T<sub>1</sub>이고, 여기서 R은 전구 약물의 전구약물의 잔기이며 다음 식을 구비한

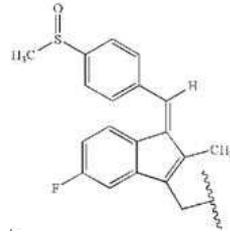


다: R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> (6), 여기서 s는 0 또는 1이고; R<sub>A1</sub>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고, R<sub>1</sub>은 OCOR<sub>3</sub>, NHCOR<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 페닐, 벤조일 또는 4,6-디클로로페닐아미노이며, R<sub>3</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 선형 또는 분지형의 잔기이고; R<sub>6</sub>은 H 또는 할로겐입니다.

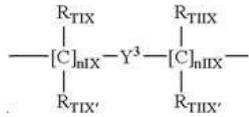
[0375] 또는, R<sub>1</sub>과 R<sub>6</sub>이 식(6)의 아릴기 고리에서 이웃하는 4번째와 5번째 위치에 있을 때, 식(7)의 구조를 형성한



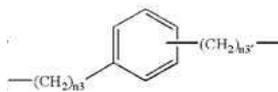
다:MeO (7) 혹은, R은 다음 식의 구조를 구비한다:



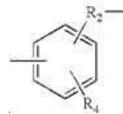
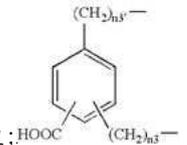
; T<sub>1</sub>은 (CO)<sub>t</sub> 또는 (X)<sub>t'</sub>이고, X는 0, S 또는 NR<sub>1c</sub>이며, R<sub>1c</sub>는 H 또는 1-5개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형의 알킬기이고, t와 t'는 0 또는 1이고, t'가 0일 때 t는 1이고, t'가 1일 때 t는 0이고; X<sub>1</sub>는 -T<sub>B</sub>-Y-T<sub>B1</sub>이며, 여기서 T<sub>B</sub>와 T<sub>B1</sub>는 동일하거나 다를 수 있고, t가 0인 경우 T<sub>B</sub>는 (CO)이고, t'가 0인 경우 T<sub>B</sub>는 X이고, T<sub>B1</sub>는 (CO)<sub>tx</sub> 또는 (X)<sub>txx</sub>이고, 여기서 tx와 txx는 0 또는 1이고, txx가 0일 때 tx는 1이고, txx가 1일 때 tx는 0이고, Y는 다음에서 기술된 이가 연결기



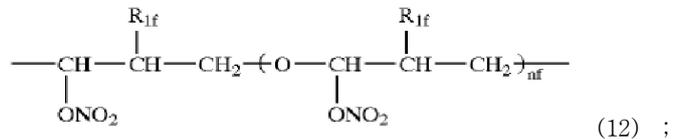
에서 선택되고: (8), 여기서 n<sub>IX</sub>는 0-3의 정수이고, n<sub>IIX</sub>는 1-3의 정수이고, R<sub>TIX</sub>, R<sub>TIX'</sub>, R<sub>IIX</sub> 및 R<sub>IIX'</sub>는 각각 독립적으로 H와 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 분지형의 알킬기이고; Y<sup>3</sup>는 5개 또는 6개의 원자를 가진 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로고리이고 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하고; C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 직쇄 또는 분지형의 알킬렌기이고, 이 알킬기는 선택적으로 다음 그룹에서 선택된 치환기로 치환될 수 있다: NHCOR<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> 및 -OH, 여기서 R<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 직쇄 또는 분지형의 잔여기이고; 또한, 5-7개의 탄소 원자로 구성된 알킬렌기이며, 이는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 직쇄 또는 분지형의 알킬기의 측기가 될 수 있으며, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 직쇄 또는 분지형의 알킬기는 선택적으로 다음 그룹에서 선택된 치환기로 치환될 수 있다: NHCOR<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> 및 -OH, 여기서 R<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 직쇄 또는 분지형의 잔여기이고, 사이클로알킬린 고리내의 하나 또는 그 이상의 탄소 원자는 선택적으로 헤테로원자로 치환될 수 있다.



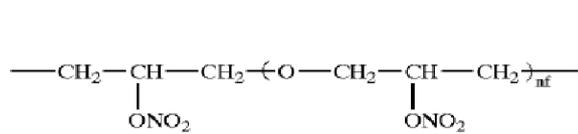
(9), 여기서 n<sub>3</sub>는 0-3까지의 정수이고, n<sub>3'</sub>는 1-3까지의 정수이고;



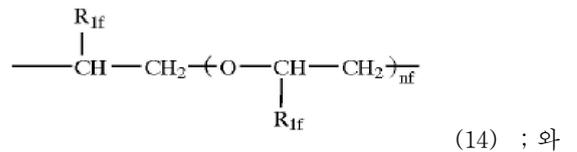
(10), 여기서 n<sub>3</sub>는 0-3까지의 정수이고, n<sub>3'</sub>는 1-3까지의 정수이고; (11), 여기서 R<sub>4</sub>는 하이드록시, 수소 또는 R<sub>5</sub>O, R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 또는 분지형 또는 고리형 알킬기이고, R<sub>2</sub>는 하나 또는 그 이상의 이중 결합을



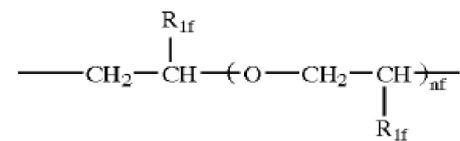
포함하는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 또는 분지형 알케닐기이다. (12) ;



(13) ;



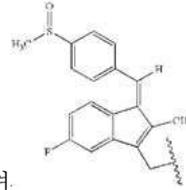
(14) ; 와



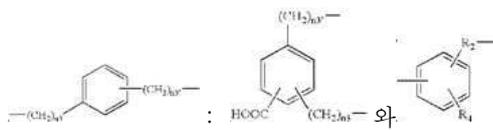
(15) ; 여기서 R<sub>1f</sub>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이며, nf는 0-6까지의 정수이고; L은 공유 결합이고, L은 공유 결합, CO 또는 X이며, X는 위에서 설명한 것과 같고; W는 Y<sub>0</sub>이고, Y<sub>1</sub>는 Y와 동일한

의미를 가지며, 식 (5)의 화합물중 Y와 Y<sub>T</sub>는 동일하거나 다를 수 있다 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 US20040023933A1에 명시된 NO-NSAID 화합물을 포함할 수 있다.

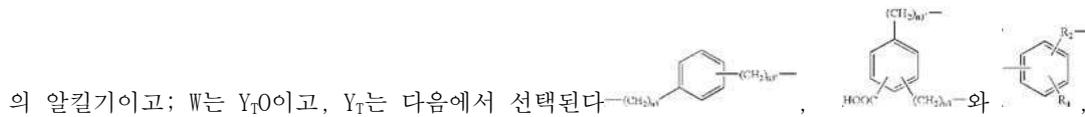
[0376] 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물은 식 (5)에서 표시한 구조를 포함할 수 있다: A-X<sub>1</sub>-L-(W)<sub>p</sub>-NO<sub>2</sub> (5), 여기서 p



는 0 또는 1이고, A는 R-T<sub>1</sub>-이며, 여기서 R은 구조를 구비 가지며, T<sub>1</sub>는 (CO)<sub>t</sub> 또는 (X)<sub>t'</sub>이고, t와 t'는 0 또는 1이고, t가 1이면 t'는 0이고, t가 0이면 t'는 1이고; X<sub>1</sub>은 -T<sub>B</sub>-Y-T<sub>B1</sub>-이며, 여기서 T<sub>B</sub>와 T<sub>B1</sub>는 동일하거나 다를 수 있으며, t가 0이면 T<sub>B</sub>는 (CO)이고, t'가 0이면 T<sub>B</sub>는 X이고, T<sub>B1</sub>는 (CO)<sub>tx</sub> 또는 (X)<sub>txx</sub>이며, tx와 txx는 각각 0 또는 1이고, txx가 0이면 tx는 1이고, txx가 1이면 tx는 0이고, X는 O, S 또는 N<sub>R1C</sub>이고, 여기서 R<sub>1C</sub>는 H이거나 1-5개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형의 알킬이고, Y는 다음에서 선택된다

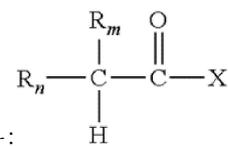


이고, R<sub>4</sub>는 하이드록시, 수소 또는 R<sub>5</sub>O-알킬시이고, 여기서 R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄, 분지형 또는 고리형 알킬기이며, R<sub>2</sub>는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 또는 직쇄 알레닌이고, 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. L은 공유 결합이고, CO 또는 X이고, 여기서 X는 O, S 또는 N<sub>R1C</sub>이고, R<sub>1C</sub>는 H이거나 1-5개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형



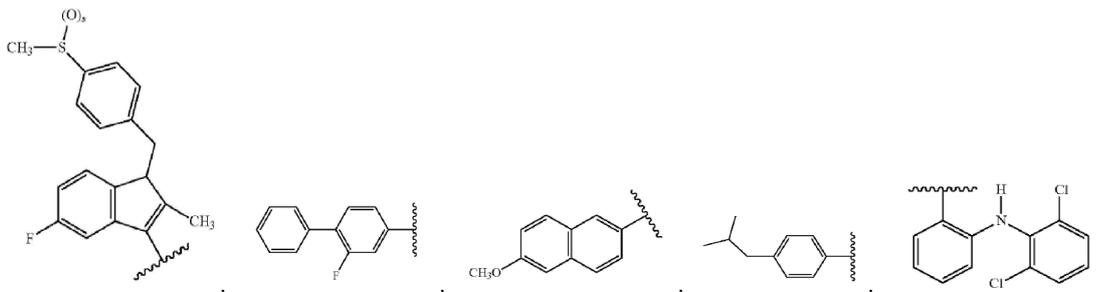
의 알킬기이고; W는 Y<sub>T</sub>O이고, Y<sub>T</sub>는 다음에서 선택된다. 여기서 n3는 0에서 3까지의 정수이고, n3'는 0에서 3까지의 정수이고, R<sub>4</sub>는 하이드록시, 수소 또는 R<sub>5</sub>O-알킬시이고, 여기서 R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄, 분지형 또는 고리형 알킬기이며, R<sub>2</sub>는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 또는 직쇄 알레닌이고, 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어, NO-NSAID 화합물은 US7465803B2에 기재된 NO-NSAID 화합물을 포함할 수 있다.

[0377] 예를 들어, NO-NSAID 화합물은 식 (16)에서 표시된 구조를 포함할 수 있다:



여기서 R<sub>m</sub>은 H 또는 저급 알킬기이며, R<sub>n</sub>은 다음 그룹에서 선택된다:

[0378]

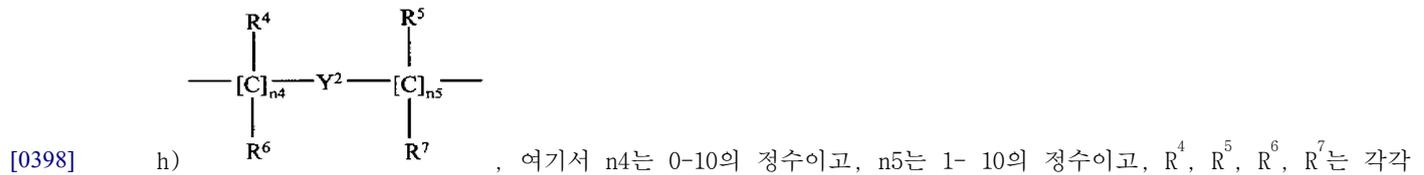
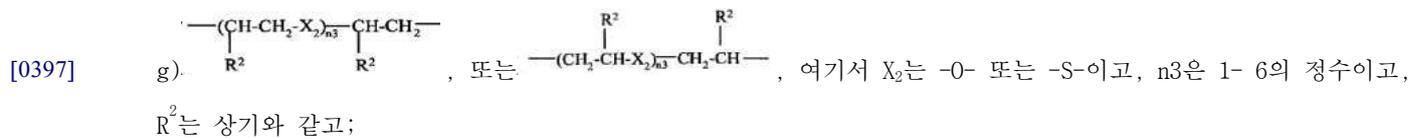
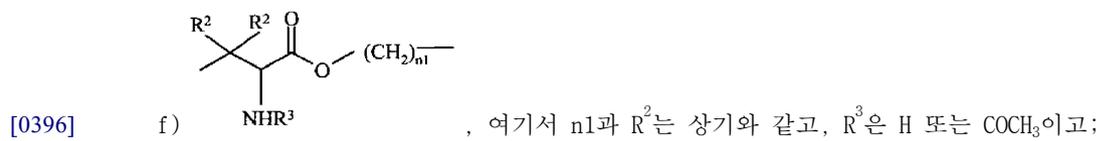
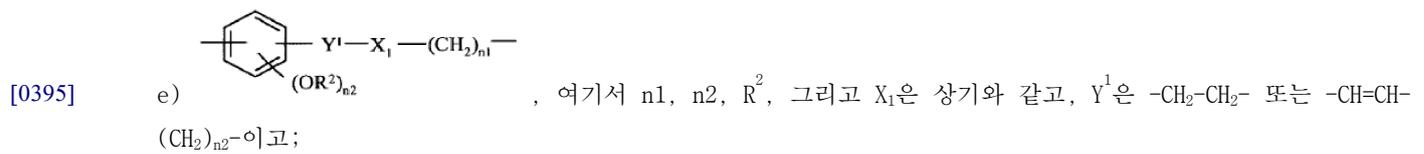
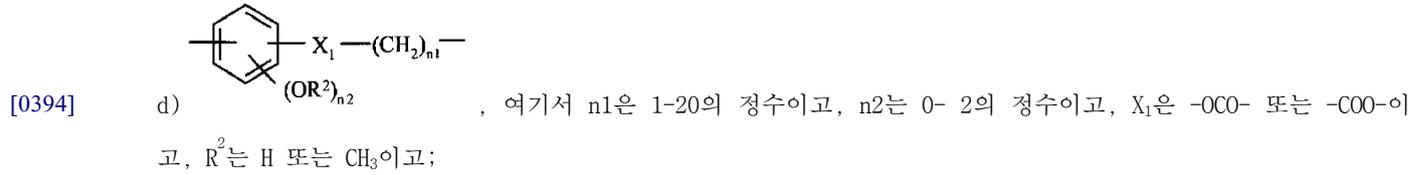
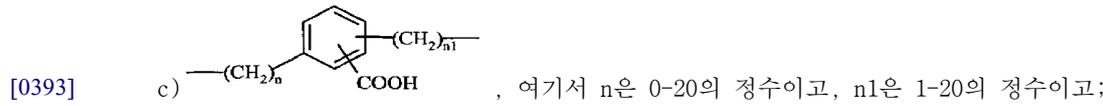
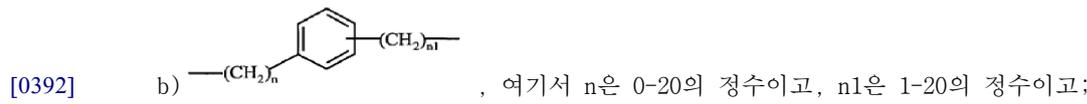




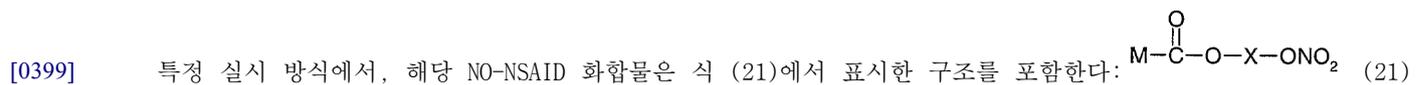


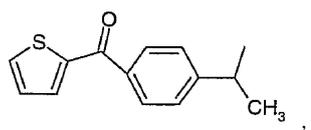


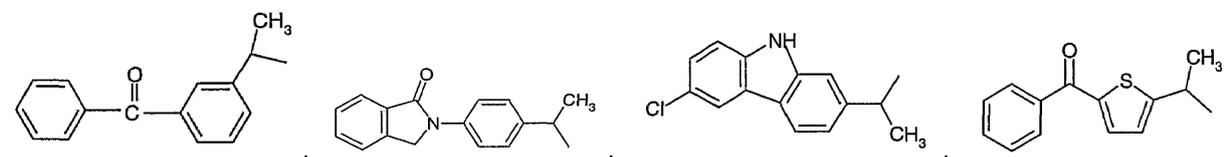
치환되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

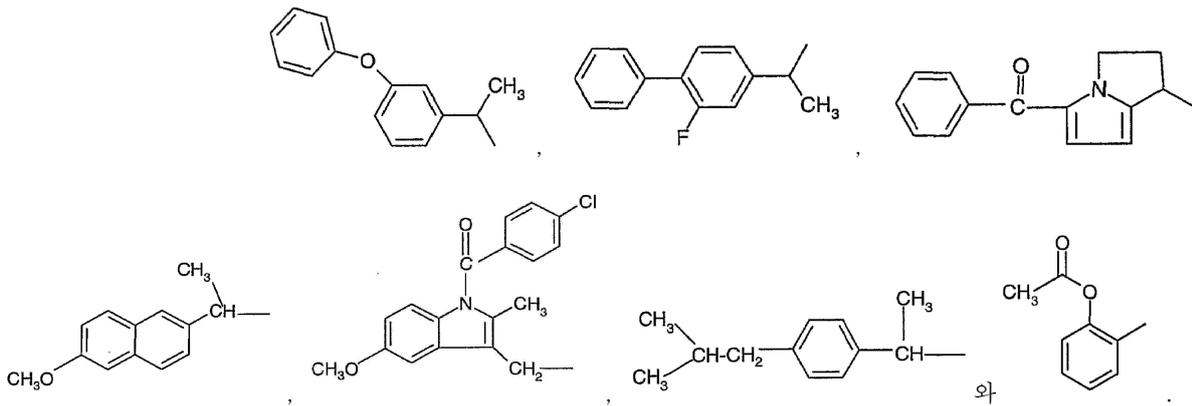


독립적으로 H 및 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 중에서 선택되며, -ONO<sub>2</sub>와  연결되어 있고, n5는 상기와 같고, Y<sup>2</sup>는 5또는 6원 포화, 불포화 또는 방향족 고리이고, 또한 하나 또는 그 이상의 다음 그룹에서 선택된 헤테로 원자를 포함한다: 질소, 산소 및 황.

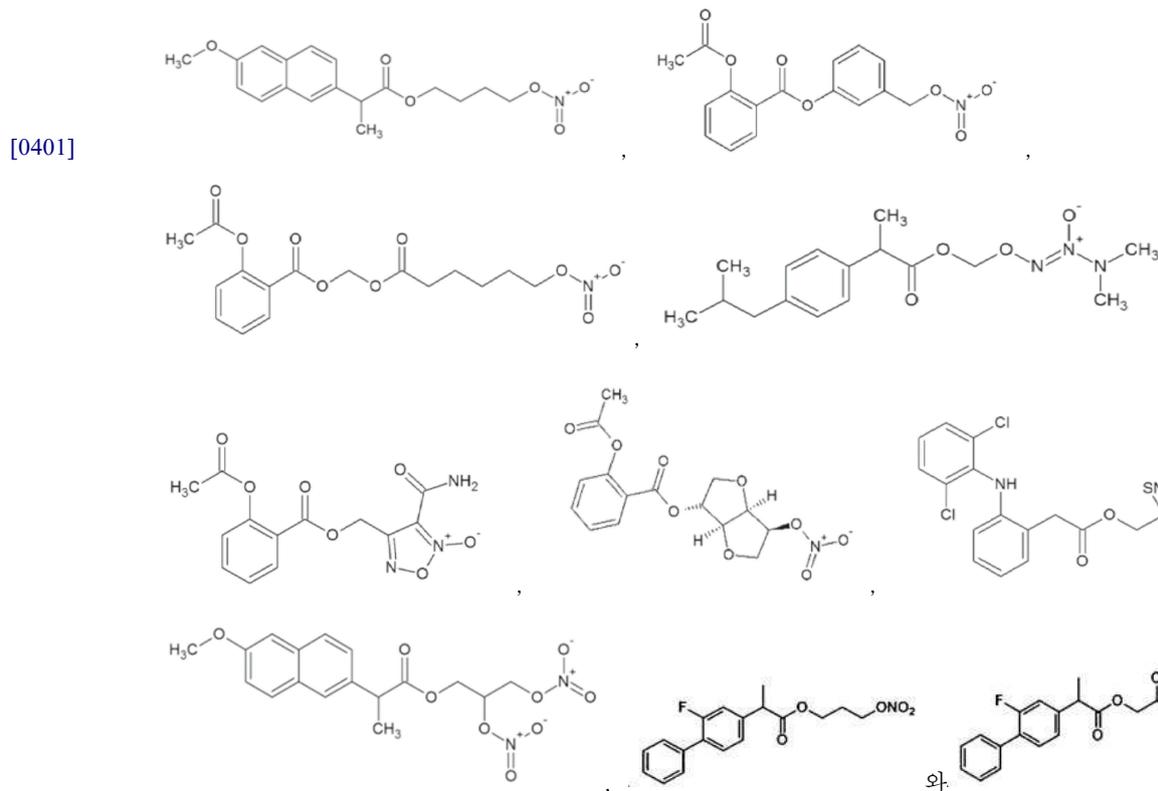


여기서 X는 연결자이며, M은 다음 구조에서 선택된다:  , 





[0400] 특정 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물이 다음 그룹에서 선택된 화합물을 포함한다.



[0402] 본 발명에 기술된 NO-NSAID 화합물에서, NO 방출 부분과 NSAID 부분의 몰 비율은 약 10:1에서 약 1:10 사이일 수 있다. 예를 들어, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 9:1에서 약 1:1, 약 8:1에서 약 1:1, 약 7:1에서 약 1:1, 약 6:1에서 약 1:1, 약 5:1에서 약 1:1, 약 4:1에서 약 1:1, 약 3:1에서 약 1:1, 약 2:1에서 약 1:1일 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 1:1에서 약 1:8, 약 1:1에서 약 1:7, 약 1:1에서 약 1:6, 약 1:1에서 약 1:5, 약 1:1에서 약 1:4, 약 1:1에서 약 1:3, 약 1:1에서 약 1:2일 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 3:1일 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 2:1일 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 1:1일 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 1:2일 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 NO 방출 부분과 상기 NSAID 부분의 몰비는 약 1:3일 수 있다.

[0403] **항종양제**

[0404] 본 발명의 어느 한 측면에 있어서, 상기 항종양제는 소분자 화합물, 소분자 접합체, 단백질 및/또는 다핵산을 포함할 수 있다.

[0405] 예를 들어, 상기 항종양제는 화학요법제가, 표적 치료제 및/또는 면역 치료제를 포함할 수 있다.

- [0406] 특정 실시 방법에서, 상기 항중양제는 표적치료제이다. 상기 표적 치료제는 소분자 화합물 및/또는 항체 또는 그 항원 결합 조각을 포함할 수 있다. 상기 항체는 단일클론 항체, 다특이성 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체 및/또는 항체 약물 접합체를 포함할 수 있다. 상기 항원 결합 조각은 Fab, Fab', F(ab)<sub>2</sub>, Fv 조각, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, di-scFv 및/또는 dAb를 포함할 수 있다.
- [0407] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제가 종양 세포 내부, 종양 세포 표면 및/또는 종양 미세환경 내의 분자를 표적한다. 예를 들어, 상기 표적 치료제는 단백질 및/또는 핵산 분자를 표적으로 할 수 있다. 예를 들어, 상기 표적 치료제는 종양 관련 항원을 표적으로 할 수 있다.
- [0408] 특정 실시 방식에서, 표적 치료제가 다음 그룹 중 하나 또는 그 이상의 표적을 표적한다. VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α, PDGFR β, KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 그리고 그들의 돌연변이체.
- [0409] 예를 들어, 상기 표적 치료제는 다음 그룹에서 선택된 하나 이상의 표적의 활성을 억제할 수 있다: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α, PDGFR β, KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 및 그것들의 변이체.
- [0410] 예를 들어, 상기 표적 치료제는 다음 그룹에서 선택된 하나 이상의 표적의 발현을 감소시킬 수 있다: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α, PDGFR β, KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 및 그것들의 변이체.
- [0411] 예를 들어, 상기 표적 치료제는 호르몬, 신호 전달 억제제, 유전자 발현 조절제, 세포 자살 유도제, 혈관 생성 억제제 및/또는 독소 전달 분자를 포함할 수 있다.
- [0412] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제로서 타이로신 키나아제 억제제가 사용된다.
- [0413] 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제이다. 예를 들어, 상기 VEGFR 억제제는 VEGFR1, VEGFR2 및/또는 VEGFR3을 억제할 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 EGFR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 BRAF 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 PDGFR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 FGFR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 mTOR 억제제이다. 특정 실시 방식에서, 상기 표적 치료제는 HER2 억제제이다.
- [0414] 예를 들어, 본 발명의 어느 한 측면의 실시 방식에서 상기 EGFR(예를 들어 Her2) 억제제는 다음의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택될 수 있다: 아파티닙, 오시머티닙, 라파티닙, 게피티닙 및 다코티미닙.
- [0415] 예를 들어, 본 발명의 어느 한 측면의 실시 방식에서 상기 VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제는 다음의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택될 수 있다: 레모루시맙, 베바시주맙, 안로티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 소라페닙, 프루쿠티닙, 파미티닙, Apatinib, 아시티닙 및 닌테다닙.
- [0416] 예를 들어, 본 발명의 어느 한 측면의 실시 방식에서 상기 BRAF 억제제는 다음의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택될 수 있다: 뱀라페닙, 엔코라페닙, 셀루메티닙 및 다브라페닙.
- [0417] 예를 들어, 본 발명의 어느 한 측면의 실시 방식에서 상기 PDGFR 억제제는 다음의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택될 수 있다: 수니티닙, 닌테다닙
- [0418] 예를 들어, 본 발명의 어느 한 측면의 실시 방식에서 상기 FGFR 억제제는 다음의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택될 수 있다: 에르다피티닙 및 인피그라티닙.
- [0419] 예를 들어, 본 발명의 어느 한 측면의 실시 방식에서 상기 mTOR 억제제는 다음의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택될 수 있다: 에베로리무스.
- [0420] 예를 들어, 본 발명에서 설명하는 표적 치료제는 다음 그룹에서 선택된 하나 이상의 것을 포함할 수 있다: 아파

티닙, 다코티닙, 오시티닙, EAI045, 게피티닙, 알모티닙, 피로티닙, 브리카티닙, 네라티닙, 올무티닙, 보슈티닙, 이코티닙, 반데타닙, 라파티닙, 알플루티닙, BPI-7711, 모보서티닙, 도비티닙, 조리페티닙, 발리티닙, 오렐라브루티닙, 아카라브루티닙, 브루티닙, 이브루티닙, 다사티닙, 피르토브루티닙, 톨레브루티닙, 릴자브루티닙, 페네브루티닙, 예보브루티닙, 셀루메티닙, 티보자닙, 도비티닙, 수루파티닙, 비니메티닙, 코비메티닙, 트라메티닙, 레고라페닙, GSK-1120212, 알렐리십, 두벨리십, 코판리십, 이텔라리십, 노르트립틸린, 이나볼리십, 데시페리닙, 이나볼리십, 닥토리십, 아피토리십, 파사클리십, 부파리십, 리고세르닙, 엔자스타우린, 팍사리십, 레니올리십, 이파타서립, 조타롤리무스, 시롤리무스, 에베로리무스, 템시롤리무스, 소라페닙, Apatinib, 렌바티닙, 수니티닙, 카보잔티닙, 약시티닙, 닌테다닙, 브리바닙, 바탈라닙, 프루퀀티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙, 파조파닙, 크리조티닙, 파노비노스타트, 에로티닙, 리톡시맙, 파니투무맙, 세투시맙, 에포린리맙, 에파시티닙, 카도닐리맙, 라무시루맙, 베바시주맙, 안로티닙, 포나티닙, 파미티닙, 에르다피닙, AZD4547, 인피그라티닙, BCD-217, 아미반타맙, MCLA-129, EMB-01, LY3164530, JNJ-61186372, 항EGFR 및 cMet 이중 특이성 항체, GB263, 그들의 사용 가능한 염 및 임의 조합.

- [0421] 여기서, 상기 EGFR 및 cMet 이중특이성 항체는 W02010115551A1, W02014081954A1 또는 W02015016559A1에 설명된 것일 수 있다.
- [0422] 본 발명의 어느 한 측면에 있어서, 상기 표적 치료제는 하나 이상의 다른 치료법과 함께 투여될 수 있다.
- [0423] 특정 실시 방법에서, 상기 항종양제는 화학요법제이다 예를 들어, 상기 화학요법제는 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체 및/또는 그 전구체를 포함할 수 있다.
- [0424] 특정 실시 방식에서, 상기 화학요법제는 다음 그룹에서 선택된 하나 이상의 것을 포함할 수 있다: 카페시타빈, 시타라빈, 도세탁셀, 아드리아마이신, 플루오로우라실(5-FU), 플루오로우리딘, 티가푸르, 이다루비신, 파클리탁셀, 에피루비신, Acelarin(NUC-1031), 독소루비신, 폴린산, 시스플라틴, 파클리탁셀, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 5-FU 전구약물.
- [0425] 특정 실시 방식에서, 상기 화학요법제는 다음 그룹에서 선택된 하나 이상의 것을 포함할 수 있다: 팜플루리딘, 5'-데옥시플루오로우리딘, 플루오로우리딘, 2'-데옥시플루오로우리딘, 플루오로우리딘 전구약물 유도체, 2'-데옥시플루오로우리딘 전구약물 유도체, 트리플루오로메틸-2'-데옥시우라딘, 6-아자우라딘 및 3-데아자우라딘.
- [0426] 예를 들어, 상기 화학요법제는 하나 또는 그 이상의 다른 치료법과 함께 투여될 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 하나 또는 그 이상의 기타 화학요법제는 하나 또는 그 이상의 기타 본 발명에 설명된 항종양 치료법(예를 들어 항종양제)을 포함할 수 있다.
- [0427] 예를 들어, 상기 항종양제(예를 들어 세포독성 항종양제)는 다음과 같이 포함한다: 알킬화제는 질소 머스타드, 질소 머스타드 N-옥사이드 염산염, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, 이소티오시아네이트, 부술판, 니무스틴 염산염, 미트로피움 브로마이드, 멜팔란, 다카르바진, 라니무스틴, 포포폴 인산나트륨, 에틸렌트리아민, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조토신, 피오브롬(pipobroman), 에토글루시드(ethoglucid), 카보플라틴, 시스-플라틴, 미리플라틴, 니다플라틴, 티니다민, 오무스틴, 디클로로피리딘, 푸피시탄, 프레드니픽신, 푸미테파(pumitepa), 리보무스틴 염산염(Ribomustin), 테모졸로마이드, 디클로페낙, 트로마플록사신, 지노스타틴, 심바스타틴, 페넴, 시스테민(cystemustine) 및 비젤레신(bizelesin); 항대사성물질, 예를 들어, 메르캅토피린, 6-메르캅토피린 뉴클레오사이드, 티오이노신, 메토티렉세이트, 페메트렉세이트, 엔텍틴, 시타라빈, 옥살리플라틴, 티사바틴 염산염, 5-FU 및 이의 유도체(예: 플루오로우라실, 테가푸르, UFT, 도시홀루, 카르모푸르, 카페시타빈 등), 아미노프테린, 나조티오아민, 칼슘류코보린, 마이크로필름, 칼슘폴린, 칼슘레보페이트, 클라드리빈, 에미토폴, 플루다라빈, 젤시타빈, 하이드록실우레아, 펜토스타틴, 피르테트렉시(piritrexim), 아이오딘, 니토구아논, 티아졸릴푸란, 비말스타틴 및 벤다무스틴; 항종양 항생제, 예를 들어 닥티노마이신 D, 닥티노마이신 C, 미토마이신 C, 크로모마이신 A3, 블레오마이신 염산염, 블레오마이신 황산염, 세티아마이신 염산염, 세티아마이신 염산염, 독소루비신 염산염, 미톡산트론 염산염 및 이다루비신 염산염; 및/또는 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 테니포사이드, 파클리탁셀, 도세탁셀 및 비노렐빈 등의 식물 유래 세포독성 항암제; 및 PCT 특허 발명 WO 2005/012359, WO 2005/044853, WO 98/45332, WO 96/30046, WO 94/10202, US 7,060,269, US 6,582,959, US 6,703,020, US 6,054,297, US 2006/009360, US 2005/0186208, US 2003/0206899, US 2003/0190317, US 2003/0203409 및 US 2005/0112126에 개시된 VEGF 억제제.
- [0428] 특정 실시 방식에서, 항종양제는 면역치료 항종양제가 될 수 있으며, 이는 다음과 같이 포함한다: 예를 들어:

브로피리민, 크레스틴, 에토푸란, 렌티난, 우베니멕스, 인터페론, 인터루킨, 대식세포 콜로니 자극 인자, 과립구 콜로니 자극 인자, 에리트로포이에틴, 림포톡신, BCG 백신, 코리넨박테리움 파르부름, 에블리무스, 레바미솔, 다당류 K, 프로코다졸 및/또는 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어 CTLA4 억제제, TIM-3 억제제 PD-1 억제제 (예를 들어, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP514 (Amplimmune)), AMP-224, 및 PCT 특허 발명: WO2006/121168, WO2009/114335, WO2009/101611, 미국 특허: US 8609089, 미국 특허 발명: US2010/028330, US2012/0114649중에서 공개한 기타 PD-1억제제) PD-L1 억제제 (예를 들어, YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, MDX-1105 및 PCT 특허 발명 WO2010/077634와 미국 특허 US7,943,743에 공개된 기타 PD-L1 억제제 )

[0429] 특정 실시 방식에서, 항종양제가 호르몬 치료 항종양제를 포함할 수 있다. 예를 들어,

[0430] 푸시타틴, 스틸보에스트롤, 염소화 코스텐, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메제스트롤 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 다나졸, 알릴레트레놀, 프로게스테론, 메파트리신, 탈록시펜 또는 멜록시펜, 레보플록사신, 항에스트로겐(예를 들어, 타목시펜 시트레이트, 토레미펜 시트레이트 등), 피임제, 켈리환와, 테스토라톤, 아미노숙신이미드, LH-RH 작용제(예를 들어, 고세렐린 아세테이트, 부세렐린, 류프로렐린 등), 드록시펜, 에피안드로스타놀, 에티닐에스트라디올 설포네이트, 푸벤졸 염산염, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세스테인, 보로졸, 안티안드로겐(예를 들어, 플루타미드, 부칼루타미드, 닐루타미드 등), 5 $\alpha$ -환원효소 억제제(예를 들어, 피나스테리드, 에프리스테리드 등), 코르티코스테로이드(예를 들어, 텍사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론 등), 및/또는 안드로겐 합성 억제제(예를 들어, 아비라테론 등)

[0431] **항종양제와 관련된 질병 또는 증상**

[0432] 본 발명의 한 측면에 있어서, 항종양제의 투여와 관련된 질병 또는 증상은 항종양제 단독으로 인한 것일 수도 있고, 여러 치료 요법에 의해 유발된 것일 수도 있지만, 여기에는 항종양제가 포함된다.

[0433] 특정 실시 방식에서, 상기 질병 또는 증상은 항종양제의 투여로 인해 발생한다. 예를 들어, 이러한 질병 또는 증상은 항종양제의 투여 후에 나타나거나 악화될 수 있다.

[0434] 특정 실시 방식에서, 상기 항종양제를 투여하기 전에, 피시험자는 상기 질병이나 증상을 앓고 있지 않았습다.

[0435] 예를 들어, 이러한 질병 또는 증상은 상피 조직 질병 또는 증상을 포함할 수 있다. 상피 조직 질병 또는 증상은 내피세포 변성과 관련된 질병 또는 증상, 그리고/또는 상피세포 변성과 관련된 질병 또는 증상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상피세포에는 피부 상피세포, 구강 상피세포, 비강 상피세포, 위 상피세포 및/또는 장 상피세포가 포함될 수 있다.

[0436] 특정 실시 방식에서, 상기 내피세포가 혈관 내피세포를 포함한다. 혈관 내피세포의 변성은 내피 기능 장애를 포함할 수 있다. 예를 들어, 혈관 내피세포 변성은 퇴행성 혈관 질환(예: 동맥경화, 중막경화 및 세동맥경화(예: 투명성 세동맥경화 및 증식성 세동맥경화)), 염증성 혈관 질환(예: 감염성 동맥염, 매독성 동맥염, 거대세포 동맥염, 혈전폐색성 혈관염 및 류마티스 동맥염), 기능성 혈관 질환(예: 레이노병, 수족동맥경련 및 홍반지통증) 및/또는 선천성 혈관 질환(예: 선천성 동정맥류) 등을 포함할 수 있다.

[0437] 본 발명에서, 상피세포는 피부 상피세포, 구강 상피세포, 비강 상피세포, 위 상피세포 및/또는 장 상피세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상피세포 변성은 피부 상피세포 변성(예: 발진, 여드름, 주사비, 아토피 피부염, 접촉 피부염, 지루성 피부염, 루푸스, 경피증, 천포창, 색소 침착, 흑색종, 백반증, 두드러기, 체부백선, 피부 가려움증, 탈모, 모발 변화, 홍반, 손톱 주위염 및 손톱 균열, 피부 건조증, 과민 반응 및 건선), 구강 상피세포 변성(예: 천포창, 입술 포진, 포진성 구내염, 육아종성 입술염, 구내염, 유사천포창, 쇼그렌 증후군, 베체트 증후군 및 구강 결절증 등), 비강 상피세포 변성(예: 비출혈, 부비동염, 비강 종기 및 비폴립 등), 위 상피세포 변성(예: 위염, 장상피화생, 위 천공, 위루, 위궤양 및 위장관 용종) 및/또는 소장 상피세포 변성(예: 장염, 크론병, 장 천공, 장루, 장궤양, 궤양성 대장염 및 NSAID 장염) 등을 포함할 수 있다.

[0438] 본 발명의 발명자는 항종양제가 내피세포와 내피 조직에 손상을 일으켜 피부 조직, 구강 조직, 비강 조직 및/또는 위장관 조직의 질병이나 증상을 유발할 수 있다는 것을 발견했습니다. 이러한 질병이나 증상의 발생 및 진행 과정에서, 일반적으로 내피세포나 내피 조직의 손상/변성으로부터 시작하여 증상이 진행되며, 상피세포도 변성을 나타내며, 최종적으로 항종양제 사용과 관련된 내피세포 변성 및/또는 상피세포 변성의 형태로 환자에게 나타납니다.

[0439] 예를 들어, 이러한 질병이나 증상은 피부 질환이나 증상, 기관 질환이나 증상 및/또는 위장관 질환이나 증상을

포함할 수 있다.

- [0440] 특정 실시 방식에서, 상기 피부 질병 또는 증상은 다음과 같이 포함된다: 탈모증, 체취, 대포성 피부염, 피부 건조, 습진, 다형성 홍반, 홍피병, 지방 위축증, 모발색변화, 모발질 이상, 다모증(hirsutism), 다한증(hyperhidrosis), 각질과다증, 비대증(hypertrichosis), 소한증(hypohidrosis), 지방비대, 손톱 변화, 손톱 변색, 손톱 손실, 손톱 융기, 피부 통증, 수족 증후군, 광과민증, 소양증, 자반, 여드름형 피진, 반구진, 두피통증, 두피 위축, 피부 색소 침착 과다(skin hyperpigme), 피부 색소 감퇴(skin hypopigmentation), 피부 경직, 피부 궤양, Stevens-Johnson 증후군, 피하 기종, 모세혈관 확장, 중독성 표피 괴사, 피진 및/또는 두드러기.
- [0441] 특정 실시 방식에서, 상기 피부 질병 또는 증상은 수족 증후군이다.
- [0442] 특정 실시 방식에서는, 본 발명은 NO-NSAID 화합물을 사용하여 항종양제(예: VEGFR 억제제 및/또는 VEGF 억제제) 사용과 관련된 질병이나 증상(예: 수족증후군)을 예방, 완화 및/또는 치료하는 것과 관련이 있다.
- [0443] 특정 실시 방식에서는, 본 발명은 NO-NSAID를 사용하여 항종양제(예: EGFR 억제제) 사용과 관련된 질병이나 증상(예: 발진)을 예방, 완화 및/또는 치료하는 것과 관련이 있다.
- [0444] 특정 실시 방식에서, 상기 피부 질병 또는 증상의 중증도는 NCI-CTCAE 기준으로 1급 또는 그 이상, 2급 또는 그 이상, 3급 또는 그 이상, 4급 또는 그 이상, 또는 5급이다.
- [0445] 특정 실시 방식에서, 상기 피시험자가 암 환자를 포함한다. 특정 실시 방식에서는 피부 질환이나 증상의 발생 부위가 암의 발생 부위와 다를 수 있다.
- [0446] 본 발명에서, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상은 항종양제와 통계적으로 유의한 관련이 있을 수 있다. 특정 실시 방식에서는, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상이 항종양제로 인해 유발될 수 있다. 예를 들어, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상은 항종양제 사용과 관련된 피부 질환이나 증상, 기관 질환이나 증상 및/또는 위장관 질환이나 증상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항종양제 사용과 관련된 피부 질환이나 증상, 기관 질환이나 증상 및/또는 위장관 질환이나 증상은 항종양제 사용과 관련된 상피 조직 질환이나 증상을 포함할 수 있다. 특정 실시 방식에서는, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상이 항종양제 사용으로 인한 부작용이나 불리한 반응을 포함할 수 있다.
- [0447] 본 발명에서는, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상이 새로운 적응증일 수 있으며, 이는 이전의 다른 특정 질병이나 증상과도 다를 수 있다. 예를 들어, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상의 진단 방법, 치료 방법 및/또는 증상이 모두 독특할 수 있다. 예를 들어, 에리스로마이신 연고는 일반적인 발진을 치료할 수 있지만, 항종양제 사용과 관련된 발진에는 치료 효과가 없을 수 있다.
- [0448] 특정 실시 방식에서는, 항종양제 사용과 관련된 질병이나 증상이 항종양제 사용과 관련된 발진, 수족증후군, 가려움증, 홍반, 피부 건조증, 탈모, 손톱 주위염, 색소 침착 이상, 구내염, 구강 건조증, 코피, 비인두염, 입술염, 식도 점막염, 위 점막염, 위궤양, 설사, 구토, 메스꺼움, 식욕 부진, 변비, 그리고/또는 복통을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 항종양제의 투여와 관련된 질병이나 증상에는 항종양제의 투여와 관련된 수족 증후군이 포함된다. 예를 들어, 상기 항종양제의 투여와 관련된 질병이나 증상의 중증도는 NCI-CTCAE V5.0에 따른 1등급 이상, 2등급 이상, 3등급 이상, 4등급 이상, 및/또는 5등급으로 분류될 수 있다.
- [0449] 특정 실시 방식에서는, 상기 질병 또는 증상이 발진, 수족 증후군, 가려움, 홍반, 피부 건조, 탈모, 조갑 주위염, 색소 침착 이상, 구내염, 구강 건조증, 코피, 비인두염, 입술염, 식도 점막염, 위 점막염, 위궤양, 설사, 구토, 메스꺼움, 식욕 부진, 변비 및/또는 복통을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 질병 또는 증상에는 수족 증후군이 포함된다.
- [0450] 특정 실시 방식에서는, 항종양제와 관련된 질병 또는 증상이 다음 그룹에서 선택된 약제의 투여로 치료되거나 완화될 수 없는 경우를 포함한다: 1% 실데나필, 요소 크림, 바셀린 연고, 요소 연고, 브리모니딘 연고, 비타민 B6 연고, 니코틴 연고, 텍사메타손 연고, 하이드로코르티손 연고, 비타민 K1 연고(0.1%), 에리스로마이신 연고 및 트리암시놀론 연고.
- [0451] 본 발명에서, 상기 질병 또는 증상의 중증도는 상기 항종양제 투여 후에 증가할 수 있다. 예를 들어, 상기 질병 또는 증상의 중증도는 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 200% 이상 또는 그 이상 증가할 수 있다.

[0452] 본 발명에서, 상기 항종양제 투여 이전에, 상기 피험자는 상기 질병 또는 증상을 앓지 않을 수 있다. 본 발명에서, "상기 피험자가 상기 질병 또는 증상을 앓지 않는다"는 용어는 일반적으로 피험자가 상기 항종양제의 투여와 관련된 질병 또는 증상의 기존 병력이 없음을 의미한다. 예를 들어, 상기 항종양제의 투여 이전에 1일 이상, 1주 이상, 1개월 이상, 1년 이상, 10년 이상 또는 피험자가 태어난 이후로, 본 발명에 설명된 항종양제의 투여와 관련된 질병 또는 증상을 앓지 않은 경우를 포함한다.

[0453] **약물 조합 및 약물 조성물**

[0454] 본 발명의 모든 측면에 있어서, 상기 약물은 항종양제의 치료 효과에 기본적으로 영향을 미치지 않는다.

[0455] 본 발명에서, "기본적으로 영향을 미치지 않는다"는 것은 단독으로 항종양제를 사용하는 치료 효과와 비교하여, NO-NSAID 화합물과 항종양제를 사용하는 치료 효과가 상당하거나, 또는 유의미한 열세를 나타내지 않는 경우를 의미할 수 있다. 예를 들어, 임의의 피험자에 대해 단독으로 항종양제를 사용하는 치료 효과와 비교하여, NO-NSAID 화합물과 항종양제를 사용했을 때 종양 크기 감소 정도가 동일하거나, 감소 정도가 약 5% 이상, 약 4% 이상, 약 3% 이상, 약 2% 이상, 약 1% 이상, 약 0.5% 이상, 약 0.1% 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.001% 이상 또는 그 이하인 경우를 포함한다.

[0456] 특정 실시 방식에서는, 상기 약물 또는 NO-NSAID 화합물이 국소 투여에 적합하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 약물 또는 NO-NSAID 화합물은 경피 투여에 적합하게 제조될 수 있다. 특정 실시 방식에서는, 상기 약물 또는 상기 NO-NSAID 화합물이 국소 피부 도포용으로 제조될 수 있다. 특정 실시 방식에서, 상기 약물이 크림, 세척액, 젤, 연고, 밤, 스프레이, 리포솜제, 도포제 및/또는 에어로졸로 제조된다. 특정 실시 방식에서는, 상기 약물 또는 상기 NO-NSAID 화합물이 연고제로 제조될 수 있다.

[0457] 일부 실시 방식에서는, 상기 약물 또는 상기 NO-NSAID 화합물이 경구용 제제로 제조될 수 있다. 일부 실시 방식에서는, 상기 약물 또는 상기 NO-NSAID 화합물이 주사로 제조될 수 있다. 일부 실시 방식에서는, 상기 약물 또는 상기 NO-NSAID 화합물이 구강 국소 도포용으로 사용될 수 있다.

[0458] 특정 실시 방식에서, 상기 약물의 투여 부위와 항종양제의 투여 부위가 다르다. 특정 실시 방식에서, 상기 약물의 투여 부위가 암의 발생 부위 또는 암의 잠재적 전이 부위가 아니다.

[0459] 특정 실시 방식에서, 상기 약물의 투여 방법과 상기 항종양제의 투여 방법과 다르다.

[0460] 상기 약물 중, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도는 약 0.0001%에서 약 50%일 수 있다. 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도는 약 0.0001%(w/w)에서 약 40%(w/w)일 수 있으며, 예를 들어 약 0.0001%(w/w)에서 약 10%(w/w) 약 0.0001%(w/w)에서 약 9.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 9%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 8.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 8%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 7.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 7%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 6.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 6%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 5.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 4.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 4%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 3.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 3%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 2.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 2%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 1.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 1%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 0.5%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 0.01%(w/w) 또는 그 이하의 범위 내에서 변동한다. 본 발명의 상기 약물 중, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도는 약 0.0001%(w/w)에서 약 1%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 0.9%(w/w)약 0.0001%(w/w)에서 약 0.6%(w/w)약 0.05%(w/w)에서 약 0.5%(w/w)약 0.05%(w/w)에서 약 0.4%(w/w)약 0.05%(w/w)에서 약 0.3%(w/w)약 0.05%(w/w)에서 약 0.2%(w/w)약 0.1%(w/w)에서 약 0.2%(w/w) 또는 그 이하의 범위 내에서 변동할 수 있다. 예를 들어, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도는 약 0.5%에서 약 10%일 수 있다. 특정 실시 방식에서는, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도가 약 5%(w/w)일 수 있다. 특정 실시 방식에서는, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도가 약 2.5%(w/w)일 수 있다. 특정 실시 방식에서는, 상기 NO-NSAID 화합물의 농도가 약 1%(w/w)일 수 있다.

[0461] 본 발명에서, 상기 약물은 하나 또는 그 이상의 다른 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 활성 성분은 의료 효능 또는 생리 활성 있는 단일 화합물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 상기 기타 활성 성분은 다음 그룹에서 선택될 수 있다: 항염제, 진통제, 국소 마취제, 항생제, 항히스타민제, 방부제, 면역억제제 및 지혈제.

[0462] 본 발명에서, 상기 약물은 약학적으로 허용 가능한 캐리어를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약학적으로 허용 가능한 캐리어는 다음 그룹에서 선택될 수 있다: 충전제, 접착제, 붕해제, 완충액, 방부제, 윤활제, 감미제, 증점제, 착색제 및 유화제.

- [0463] 본 발명의 약물 조합 및/또는 키트에서, 특정 실시 방식에서, 상기 항종양제와 상기 NO-NSAID 화합물이 서로 혼합되지 않는다.
- [0464] 특정 실시 방식에서는, 상기 항종양제와 상기 NO-NSAID 화합물이 각각 독립적으로 별도의 용기에 존재한다. 예를 들어, 상기 약물 조합은 서로 독립적으로 포장된 2종 이상의 약물을 포함할 수 있으며, 이 중 적어도 하나의 약물은 본 발명에 설명된 항종양제를 포함하고, 적어도 하나의 다른 약물은 본 발명에 설명된 NO-NSAID 화합물을 포함할 수 있다.
- [0465] 특정 실시 방식에서는, 상기 약물 조합 중 2)의 NO-NSAID 화합물이 1)의 항종양제와 관련된 질병 또는 증상을 예방, 완화 및/또는 치료할 수 있다.
- [0466] 특정 실시 방식에서는, 2)의 NO-NSAID 화합물이 1)의 항종양제의 치료 효과에 기본적으로 영향을 미치지 않는다.
- [0467] 특정 실시 방식에서, 본 발명의 약물 조합에서 1) 항종양제를 투여하기 전, 동시에 또는 후에 2)의 NO-NSAID 화합물을 투여할 수 있다.
- [0468] **예방 및/또는 치료 방법**
- [0469] 본 발명에서, 피험자는 인간 또는 비인간 동물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 다음 그룹에서 선택될 수 있다: 원숭이, 닭, 거위, 고양이, 개, 마우스 및 랫. 또한, 비인간 동물은 인간을 제외한 모든 동물 종을 포함할 수 있으며, 예를 들어 가축 동물, 설치류, 영장류, 애완 동물, 가금류. 상기 인간은 코카서스인, 아프리카인, 아시아인, 썬족인, 기타 인종, 또는 다양한 인종의 혼혈일 수 있다. 또 예를 들어, 인간 피험자는 노인, 성인, 청소년, 어린이 또는 유아일 수 있다.
- [0470] 실험 동물에서의 유효량을 기반으로 인간에서의 유효량을 추정할 수 있다. 예를 들어, Freireich 등은 동물과 인간의 용량 상관 관계를 설명하였다(신체 표면적 제곱미터당 밀리그램 기준). (Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219 (1966)). 신체표면적은 환자의 신장과 체중을 통해 근사적으로 결정할 수 있다. 참조: Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537, (1970)
- [0471] 본 발명의 방법에서, 상기 항종양제는 상기 피험자에게 항종양제를 투여함으로써 유발될 수 있다.
- [0472] 예를 들어, 피험자에게 상기항종양제를 투여하기 전, 동시에 또는 후에 NO-NSAID 화합물을 투여할 수 있다. 본 발명에 설명된 항종양제와 NO-NSAID 화합물이 동시에 투여될 때, NO-NSAID 화합물은 총 용량의 약 0.0001-10%의 용량 수준으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 다음과 같은 범위로 투여될 수 있다: (예를 들어 약 약 0.005-10%, 약 0.01-10%, 약 0.05-10%, 약 0.1-10%, 약 0.2-10%, 약 0.3-10%, 약 0.4-10%, 약 0.5-10%, 약 0.6 -10%, 약 0.7-10%, 약 0.8-10%, 약 0.9-10%, 약 0.95-10%, 약 1-10%, 약 2-10%, 약 3-10%, 약 5-10 %, 약 6-10%, 약 8-10% 이하 범위) 상기 NO-NSAID 화합물과 항종양제를 간격을 두고 투여하는 실시 방식에서, 상기 NO-NSAID 화합물은 상기 항종양제를 투여하기 전 또는 후에 간격을 두고 투여될 수 있다. 상기 간격의 시간은 1분, 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 12시간, 18시간, 1일, 2일, 3일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 이상이 될 수 있다.
- [0473] 본 발명은 NO-NSAID 화합물을 피시험자에게 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 피시험자는 항종양제를 과거에 투여받았거나 현재 투여 중이거나 미래에 투여받을 예정인 경우 및 항종양제 투여와 관련된 질병이나 증상에 걸리거나 걸릴 가능성이 있는 경우가 해당된다.
- [0474] 본 발명은 질병이나 증상의 예방 또는 치료를 위한 방법을 제공하며, 걸리기 쉽거나 앓고 있는 피시험자에게 NO-NSAID 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 피시험자는 과거에, 현재 및/또는 미래에 항종양제를 투여받은 적이 있는 경우를 포함한다.
- [0475] 본 발명에서는 피시험자가 항종양제 투여와 관련된 질병이나 증상에 이미 걸렸거나, 또는 항종양제 투여와 관련된 질병이나 증상에 걸릴 확률이 높은 경우도 포함된다.
- [0476] 본 발명은 다음의 절차를 포함하는 방법을 제공한다: 1) 항종양제가 투여된 피시험자의 하나 또는 그 이상의 부작용을 모니터링하고, 예를 들어 피부 조직, 기관 및/또는 위장관 특성이고; 2) 상기 모니터링 결과 피험자에게 항종양제 투여와 관련된 부작용이 나타나는 경우, 예를 들어 피부 질병 또는 증상, 기관 질병 또는 증상 및/또는 위장관 질병 또는 증상이 나타나는 경우, 피험자에게 NO-NSAID 화합물을 투여한다.
- [0477] 본 발명에서는, 상기 방법이 피부 질병 또는 증상, 기관 질병 또는 증상 및/또는 위장관 질병 또는 증상을 계속

모니터링하고, 선택적으로 항종양제의 용량을 줄이거나 중단한다. 예를 들어, 계속 모니터링은 상기 항종양제 투여 후 약 최소 1일, 최소 1주, 최소 10일, 최소 2주, 최소 3주, 최소 1개월, 최소 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 수행될 수 있다. 예를 들어, 감소 또는 중지는 상기 피험자에게 투여되는 상기 항종양제의 용량을 상기 방법 단계 1)에서의 항종양제의 용량과 비교하여 약 최소 5%, 최소 10%, 최소 20%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 최소 95%, 최소 99% 또는 100% 감소시키는 것을 의미한다.

[0478] 본 발명에서는 항종양제 투여와 관련된 질병 또는 증상의 심각도가 항종양제 투여 후 증가할 수 있다. 예를 들어, 상기 질병 또는 증상의 심각도는 최소 5%, 최소 10%, 최소 20%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90% 또는 그 이상 증가할 수 있다.

[0479] 본 발명에서, 상기 항종양제 투여 이전에, 상기 피험자는 상기 질병 또는 증상을 앓지 않을 수 있다.

[0480] 본 발명에서는 NO-NSAID 화합물을 피시험자에게 국소적으로 투여할 수 있다. 예를 들어, 피시험자의 기본적으로 암세포가 없는 부위에 NO-NSAID 화합물을 국소적으로 투여할 수 있다. 또 다른 예로, 피시험자의 비암 부위에 NO-NSAID 화합물을 투여할 수 있다.

[0481] 본 발명은 특정 이론에 제한되지 않으며, 아래의 실시 예는 본 발명의 NO-NSAID 화합물, 제조 방법 및 용도 등을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

[0482] **실시 예**

[0483] **NO-NSAID 화합물 목록**

[0484] 아래 실시에서, 사용된 본 발명의 NO-NSAID 화합물은 다음 표 2-1 표시와 같다:

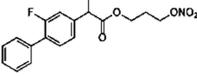
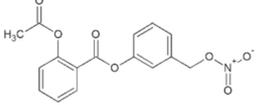
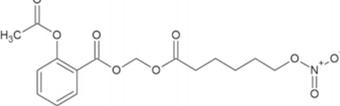
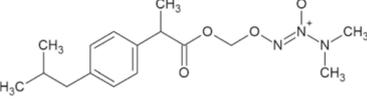
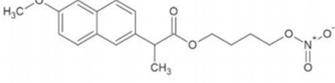
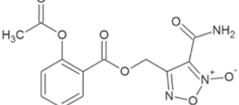
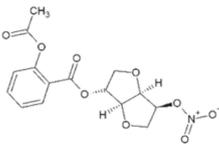
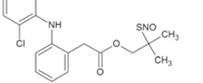
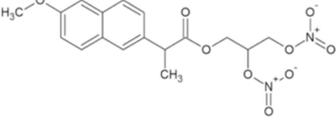
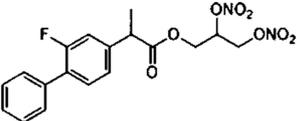
화합물구조	화합물 코드
	A1
	A2
	A3
	A4
	A5
	A6
	A7
	A8
	A9
	A10

표 2-1

[0485] NO-NSAID가 체내에서 항종양제가 유발하는 수족증후군을 예방/치료할 수 있다.

[0487] 랫 동물 모델을 구축하여 8주 된 암컷 SD 랫에게 표 2-2에 나와 있는 항종양제를 매일 경구 투여한 후, 며칠 후 랫의 발에 수족증후군 증상이 나타난다(도 1 참조). 인체와 유사하게 랫도 항종양제를 복용한 후 수족증후군 증상이 나타나며, 그 증상은 매우 유사하다. 따라서 랫는 항종양제가 유발하는 부작용(예를 들어 수족증후군)을 모방하는 데 매우 적합한 동물 모델이다.

[0488] 랫(약 200g)를 1주일 동안 적응시킨 후, NO-NSAID 그룹과 대조군으로 나누어 각 그룹에 10마리씩 경구 투여 실험을 진행한다. 각종 항종양제를 피마자유:에탄올=1:1 혼합 용액에 용해시킨 후, PBS로 약물을 3배 정도 희석하여 필요한 농도로 만들고, 경구 투여량은 2mL를 넘지 않도록 한다. 투여 용량은 표 2-2에 나와 있다. 경구 투여 후, 랫의 후족에 NO-NSAID 연고를 바르고, 대조군에는 빈 제제를 바른다. 약물을 바른 후 랫를 고정 튜브에 4시간 동안 고정시키고, 4시간 후 랫를 풀어주고 청결한 물로 약물을 닦아낸 후 우리로 돌려보낸다. 억제제의 경구

투여 빈도는 표 2-2에 나와 있으며, NO-NSAID는 하루에 한 번만 약물을 바른다. 매일 경구 투여와 약물 도포를 반복하여 실험이 끝날 때까지 진행한다. 약물을 도포한 후 15-18일 후에 약물을 도포한 그룹에서 수족증후군이 정상 상태를 유지하거나 대조군에 비해 증상이 현저히 경감된 랫의 수를 집계하여 수족증후군을 효과적으로 억제한 랫의 수를 평가한다.

[0489]

표 2-2에는 각 항중양제와 NO-NSAID 연고의 동물 실험 조합 및 해당 실험 결과가 나와 있다(여기서, 제어율란의 수치 = 대조군 수족 증후군 발생률 - 약물 도포군 수족 증후군 발생률).

표 2-2  
실시 예 1-14의 실험 조건 및 실험 결과

실시 예	항중양제	복용량	빈도	투약	농도 wt%	일수	제어율
1	소라페닙	80mg/kg	1 회/일	A1	0.50%	5	42.86%
					1%		42.86%
					2.50%		60.00%
					5%		83.33%
				A2	1%		50.00%
					2%		50.00%
					5%		66.67%
					10%		80.00%
				A3	1%		50.00%
					3%		57.14%
				A4	0.50%		42.86%
					2%		71.43%
				A5	0.50%		28.57%
					1%		50.00%
					2.50%		71.43%
					5%		80.00%
				A6	1%		66.67%
				A7	1%		57.14%
				A8	1%		42.86%
					1%		28.57%
A9	1%	33.33%					
	5%	28.57%					
A10	1%	28.57%					
	5%	40.00%					
2	레고라페닙	90mg/kg	1 회/일	A1	0.50%	18	33.33%
					1%		50.00%
					2.50%		42.86%
					5%		80.00%
				A2	1%		57.14%
					5%		66.67%
				A3	1%		42.86%
					3%		71.43%
				A5	0.50%		50.00%
					1%		71.43%
					2.50%		71.43%
					5%		83.33%

[0490]

3	카보잔티닙	50mg/kg	1 회/일	A1	1%	18	40.00%
					2.50%		33.33%
					5%		66.67%
				A2	1%		28.57%
					2.50%		42.86%
					5%		66.67%
				A6	1%		40.00%
					3%		42.86%
				A7	1%		33.33%
					3%		50.00%
				A5	1%		42.86%
					2.50%		60.00%
5%	57.14%						
A8	1%	33.33%					
	5%	50.00%					
4	닌테다닙	110mg/kg	1 회/일	A1	1%	18	33.33%
					2.50%		66.67%
					5%		66.67%
				A2	1%		33.33%
					3%		50.00%
					5%		66.67%
				A5	1%		40.00%
					2.50%		66.67%
					5%		50.00%
5	렌바티닙	100mg/kg	2 회/일	A1	1%	18	28.57%
					2.50%		57.14%
					5%		57.14%
				A2	1%		42.86%
					3%		42.86%
					5%		71.43%
				A5	1%		28.57%
					2.50%		71.43%
					5%		71.43%
6	알로티닙	20mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	18	33.33%
				A2	3%		66.67%
				A5	2.50%		50.00%
7	프루퀸티닙	40mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	16	57.14%
				A2	3%		71.43%
				A5	2.50%		42.86%
8	Apatinib	105mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	15	57.14%
				A2	3%		50.00%
				A5	2.50%		42.86%

[0491]

9	엑시티닙	50mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	18	60.00%
				A2	3%		40.00%
				A5	2.50%		66.67%
10	라파티닙	120mg/kg	2 회/일	A1	2.50%	15	33.33%
				A2	3%		33.33%
				A5	2.50%		60.00%
11	오무티닙	100mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	20	50.00%
				A2	3%		60.00%
				A5	2.50%		66.67%
12	수니티닙	120mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	15	57.14%
				A2	3%		42.86%
				A5	2.50%		57.14%
13	에르다피닙	45mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	20	42.86%
				A2	3%		71.43%
				A5	2.50%		57.14%
				A7	3.00%		57.14%
14	엔코라페닙	80mg/kg	1 회/일	A1	2.50%	15	60.00%
				A2	3%		42.86%
				A5	2.50%		66.67%
				A6	1%		40.00%

[0492]

[0493]

표 2-2의 결과에서 알 수 있듯이, 상기 NO-NSAID 연고는 항종양제가 유발하는 수족증후군을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있다. 또한, 도 2의 결과도 NO-NSAID가 항종양제가 유발하는 수족증후군을 효과적으로 방지할 수 있음을 나타낸다. 실험 종료 후, 각 그룹의 랫 발을 채취하여 조직학적 관찰을 실시한 결과(도 3), 본 발명의 NO-NSAID는 항종양제가 유발하는 수족 증후군을 효과적으로 완화하고, 모세혈관을 개선하며, 각질 형성 세포의 괴사, 표피 분리, 염증 등의 현상을 경감시킬 수 있음을 발견한다. 또한, 본 발명의 NO-NSAID 화합물에서 NSAID와 NO의 몰비가 약 1:1일 때, 항종양제 투여와 관련된 수족증후군의 제어율이 더 우수한 것으로 나타났다.

[0494]

**NO-NSAID는 체내에서 단백질 대분자 억제제로 인한 수족증후군을 예방 및 치료할 수 있다.**

[0495]

레모루시맙(Ramucirumab) 또는 베바시주맙(Bevacizumab)을 생리식염수로 필요한 농도로 희석한다. 랫(약 200g)을 1주일 동안 적응시킨 후, 각 그룹에 10마리씩 나누어 주사 투여 실험을 진행한다. 희석된 레모루시맙을 정맥 주입하며, 주입 시간은 60분, 투여 용량은 40mg/kg이고, 매주 1회 투여하고 동시에 파클리탁셀(10mg/kg)과 함께 사용한다. 실험군에는 NO-NSAID 연고를 도포하고, 대조군에는 빈 체제를 도포하고, 구체적인 작업은 앞선 설명과 동일하게 수행하며, 실험은 2-4주 동안 지속되고 실험 현상을 관찰한다.

[0496]

표 3에는 각 대분자 항종양제와 NO-NSAID 연고의 동물 실험 조합 및 해당 실험 결과가 나와 있다(여기서, 제어율의 수치 = 대조군 손발 증후군 발생률 - 약물 도포군 수족 증후군 발생률).

**표 3**

[0497]

실시 예 15-16의 실험 조건 및 실험 결과

실시 예	항종양제	복용량	빈도	투약	농도wt%	일수	제어율
15	Ramucirumab (레모루시맙)	파클리탁셀과 연합하여 사용하고 60분 동안 주사한다	매주 복강내 주사 1회	A2	1%	23	33.33%
					5%		66.67%
				A5	2.50%		33.33%
					5%		50.00%
16	Bevacizumab (베바시주맙)	5-FU 연합 사용, 60-90분 주사한다	매주 한 번 대정맥 주사	A2	1%	18	33.33%
					5%		50.00%
				A5	2.50%		50.00%
					5%		66.67%

[0498]

상기 실험 결과로 볼 때, 이 발명의 NO-NSAID 연고는 대분자 항암제에 의한 수족증후군에 일정한 예방 효과를

가지고 있다.

[0499] NO-NSAID 연고는 항종양제에 의한 수족증후군의 통증을 완화한다.

[0500] 상기 예방 투약 시험(예방 부분의 실시예 1-14에 관련된)을 일정 기간 진행한 후, 랫에 대한 통증 분석을 수행하였으며, 통증 평가 모델은 랫의 기계적 민감성(von Frey)을 이용하였고; 실험 절차는 다음과 같다: 먼저 랫를 방 안에서 1시간 동안 적응시킨 후, 금속망 바닥이 있는 관찰 상자에 랫를 넣고, 마우스를 상자에서 20분 동안 있게 하여 실험 플랫폼의 환경에 적응하게 한다. 그런 다음, von Frey 장비를 사용하여 발톱의 통증 상태를 확인했고 특제의 섬유 자극기를 사용하여 랫의 손바닥 표면을 자극하여 동물의 기계적 민감성을 검사했고 강도는 0.4g, 0.8g, 1.5g, 2.5g, 4g, 8g, 10g 및 20g이다 (IITC Life Science, Woodland Hills, 2390 시리즈). 특정 압력을 가한 후, 랫가 즉시 발을 내밀거나 핥는 것은 반응이 있다고 정의되며, 6초 이내에 발을 되돌리지 않는 것은 반응이 없다고 정의된다. 랫의 이동 반응은 모호한 반응으로 간주되며, 이 경우 자극 실험을 반복적으로 진행한다.

[0501] 결과는 도 4부터 도 10에 표시되며, 이는 NO-NSAID가 항종양제에 의한 수족증후군의 통증을 뚜렷하게 완화한다는 것을 보여준다.

[0502] NO-NSAID 연고는 항종양제로 인한 수족증후군을 치료할 수 있다.

[0503] 상기 랫(약 200g)는 일주일간 사육하여 적응시킨 후, 랫를 각 그룹당 10마리씩 나누어 경구 투여 시험을 진행한다. 항종양제를 피마자유:에탄올=1:1의 혼합 용액에 용해한 후, 경구 투여 전에 PBS로 원하는 농도로 맞추고 (PBS 용액으로 약 3배 희석), 경구 투여량은 2mL를 초과하지 않고, 투여 용량은 표 4에 명시된 바와 같다. 항종양제를 매일 투여하며, 랫에게 수족증후군이 발생할 때까지 지속적으로 투여하고, 랫에 대한 치료 실험을 시작한다. 상세한 실험 절차는 예방 실험을 참조하십시오. 약물 도포 5-13일 후, 약물 도포를 정상으로 회복되거나 도포 전보다 현저히 개선된 랫의 수를 수족증후군에 대한 유효 치료로 간주하여 통계 처리한다.

[0504] 표 4에는 각 항암제와 NO-NSAID 연고를 적용한 동물 실험과 해당 실험 결과가 나와 있다. (여기서 제어율란의 수치 = 대조군 손발 증후군 발생률 - 약물 도포군 손발 증후군 발생률)이다.

**표 4**

실시 예 17-26의 실험 조건 및 실험 결과.

[0505]

실시 예	항종양제	복용량	빈도	투약	일수	농도wt%	완화율
17	소라페닙	80mg/kg	1회/2일	A1	5	2.50%	28.57%
				A2	5	2.00%	20.00%
				A3	7	3%	42.86%
				A5	5	2.50%	50.00%
18	렌바티닙	65mg/kg	1회/1일	A1	9	2.50%	40.00%
				A2	9	3%	33.33%
				A5	12	2.50%	42.86%
19	레고라페닙	90mg/kg	1회/2일	A1	8	0.50%	14.29%
				A2	7	1%	33.33%
				A3	7	1%	33.33%
				A5	6	5%	57.14%
20	수니티닙	120mg/kg	1회/2일	A1	9	2.50%	28.57%
				A2	7	3%	33.33%
				A5	7	2.50%	33.33%
21	카보잔티닙	50mg/kg	1회/2일	A1	11	1%	28.57%
				A2	13	1%	14.29%
				A5	11	1%	33.33%
				A7	13	3%	40.00%
22	프루퀸티닙	40mg/kg	1회/2일	A1	8	2.50%	42.86%
				A2	8	3%	50.00%
				A5	8	2.50%	28.57%
23	Apatinib	105mg/kg	1회/2일	A1	7	2.50%	28.57%
				A2	7	3%	33.33%
				A5	6	2.50%	28.57%
24	오무티닙	100mg/kg	1회/2일	A1	12	2.50%	42.86%

25	에르다피닙	45mg/kg	1회/2일	A5	10	2.50%	50.00%
				A2	13	3%	28.57%
				A5	13	2.50%	40.00%
				A7	11	3.00%	33.33%
26	엔코라페닙	80mg/kg	1회/2일	A1	9	2.50%	14.29%
				A5	7	2.50%	40.00%
				A6	7	1%	16.67%

[0506] 결과에 따르면, 본 발명의 NO-NSAID는 항종양제로 유발된 수족증후군을 치료할 수 있다. 그 외, 일부 실험 그룹에 대한 통증 완화 효과를 평가했으며, 이 결과는 도 11에 표시되어 있고, 결과는 NO-NSAID 연고가 항종양제에 의해 유발된 수족 증후군을 치료하는 동시에 통증도 어느 정도 완화시킨다는 것을 보여준다.

[0507] NO-NSAID 연고는 랫 모델에서 화학요법 약물이 유발하는 수족 증후군을 예방/치료할 수 있다.

[0508] 랫 동물 모델 구축 매일 6주 동안 난임 SD 랫에게 항암 약물을 경구 투여한다(용량 및 약물은 표5에 기재되어 있음). 일정 기간이 지난 후, 랫의 발바닥에 수족증후군이 발생한다.

[0509] SD 랫를 약 1주일 동안 사육하여 적응시킨 후(약 200g), 랫를 각 그룹당 10마리씩 나누어 경구 투여 시험을 진행한다. 화학 요법 약물을 용해하여, 각 랫에게 1mL/100g의 용량으로 경구 투여하며, 투여 용량은 표 5에 명시된 바와 같다. 경구 투여 후, 고정 튜브를 사용하여 랫를 고정시키고, 약물 도포군 랫의 발에 NO-NSAID 연고를 도포하며, 공백 대조군에는 빈 연고를 도포한다(블랭크 대조 진행). 매일 경구 투여와 도포 실험을 반복하여 공백 대조군에서 명확한 손발 증후군이 나타날 때까지 진행하고 이때 약물 도포군의 발 피부가 정상 상태를 유지하거나 공백 대조군의 손발 증후군 증상보다 현저히 가벼운 랫의 수를 수족증후군을 효과적으로 억제한 랫의 수로 계산한다."

[0510] 표 5에는 화학요법 약물과 NO-NSAID 연고의 동물 실험 조합 및 해당 실험 결과가 나와 있으며, 그 중 제어율란의 수치= 공백 대조군 수족 증후군 발생률-약물 도포군 수족 증후군 발생률

**표 5**

실시예 27-30의 조건 및 결과를 보여준다.

[0511]

실시 예	화학요법제가	복용량	빈도	투약	농도wt%	일수	제어율
27	카페시타빈	4000mg/kg	1회/일	A1	1%	40	37.50%
					3%		44.44%
				A2	2%		22.22%
					5%		28.57%
					10%		33.33%
					1%		28.57%
				A3	3%		37.50%
					0.50%		25.00%
				A4	2%		57.14%
					1%		12.50%
				A5	2.50%		22.22%
					5%		50.00%
					2%		42.86%
				A6	1%		22.22%
2%	25.00%						
28	시타라빈	120mg/kg	2회/일	A2	2%	30	14.29%
					5%		42.86%
				A4	0.50%		28.57%
					1%		14.29%
A5	2.50%	28.57%					
	5%	57.14%					
	29	독소루비신	7mg/kg	1일 3회	A1	1%	30
1%						37.50%	
2.50%					50.00%		
30	아세라린	130mg/kg	2회/주	A2	1%	30	28.57%

A5	1%	28.57%
	2.50%	

[0512] 위 결과에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 NO-NSAID 연고는 화학요법 약물이 유발하는 손발 증후군에 대해 일정한 예방 효과가 있으며, 동시에 통증과 염증을 현저하게 완화하는 효과가 있다(도 12).

[0513] **항종양제로 인한 수족증후군을 예방하기 위한 실험에서 다양한 메커니즘 화합물 실험 결과 비교**

[0514] 랫(약 200g)를 1주일 동안 적응시킨 후 랫을 각 그룹당 10마리로 나눈 후, 경구 투여 시험을 진행한다. 항종양제(소라페닙을 모델로 한 항종양제)를 피마자유:에탄올=1:1의 혼합 용액에 용해한 후, 경구 투여 전에 PBS로 약 3배 희석하여 원하는 농도로 맞추며, 각 경구 투여량은 2mL를 초과하지 않고 투여 용량은 표 6에 명시된 바와 같다. 경구 투여 후, 랫의 뒷발에 다양한 메커니즘의 연고(NO 방출제 그룹, NO 방출제와 임상 약물 병용 그룹, NSAID 그룹)를 도포하고 대조군에는 빈 체제를 도포하고, 약물 도포 후, 랫를 고정 튜브에 4시간 동안 고정시키고, 4시간 후 랫를 풀어주며, 도포 부위의 남은 약물을 깨끗한 물로 닦아낸 후 랫를 다시 우리로 돌려보낸다. 억제제 투여 빈도는 표 6에 표시된 바와 같고, 다른 실험 그룹에서 하루에 한 번만 연고를 바른다. 매일 경구 투여와 약물 도포를 반복하여 실험이 끝날 때까지 진행한다. 약물을 도포한 후 15-18일 후에 약물을 도포한 그룹에서 수족증후군이 정상 상태를 유지하거나 대조군에 비해 증상이 현저히 경감된 랫의 수를 집계하여 수족증후군을 효과적으로 억제한 랫의 수를 평가한다.

[0515] 표 6에는 항종양제 및 NO-NSAID 연고의 동물 실험 조합과 해당 실험 결과가 나열되어 있다(여기서, 제어율란의 수치 = 공백 대조군 손발 증후군 발생률 - 약물 도포군 수족증후군 발생률)

**표 6**

실시 예	항종양제	복용량	빈도	투약	농도wt%	일수	제어율
31	소라페닙	80mg/kg	1회/일	니트로글리세린	0.20%	15	60%
			1회/일	이소소르비드일질산염/이소소르비드이질산염(1:1) 혼합연고	0.20%	15	50.00%
				아세틸살리실산으로	1.00%	15	14.29%
				이부프로펜	2.00%	15	0%
				나프로센(Naproxen)	2.50%	15	16.67%
				니트로글리세린+비타민 K1	0.2%+0.1%	15	43%
				니트로글리세린+레베카민	0.2%+1%	15	50.00%

[0517] 상기 결과에서 알 수 있듯이, NSAID 연고는 항종양제가 유발하는 손발 증후군에 대해 거의 효과가 없거나 매우 낮은 효과를 보이며, 증상이 완화된 랫에서도 증상 완화가 미미하고, 또한, 니트로글리세린과 임상 약물의 병용 결과에서 NO 방출제가 다른 임상 약물 메커니즘과 병용될 경우, 니트로글리세린 단독 사용에 비해 수족증후군에 대한 효과가 뚜렷하게 개선되지 않는다.

[0518] 통증 점수에서 NO-NSAID가 동일 농도의 NSAID와 비교했을 때 통증 완화 효과가 더 뚜렷하게 나타나고 또한, 니트로글리세린과 다른 약물 메커니즘 병용에 비해 NO-NSAID는 통증 완화 효과가 더욱 두드러진다.

[0519] **NO-NSAID가 항종양제에 대한 HUVEC 세포의 증식 독성을 완화하는 효과**

[0520] 배양된 HUVEC 세포를 소화하여 현탁액을 만든 후, 세포수를 측정하고 96웰 플레이트에 접종하며, 각 웰당 5000-10000개의 세포를 심는다. 각 웰을 다음과 같이 나눈다: 공백 대조군, 항종양제 군, 항종양제+NO-NSAID 군, 항종양제 용매 군, NO-NSAID 대조군. 각 군의 모든 웰에는 기초 배양액이 포함되며, 각 웰의 최종 액체 부피는 약 100 μL이다. 구체적인 분류는 다음과 같다:

- [0521] 1) 공백 대조군: 정상적으로 배양액을 교체하는 것 외에는 어떤 용액도 추가하지 않는다.
- [0522] 2) 항종양제군: 항종양제 용액을 첨가하고 (최종 농도는 표 7-1 및 표 7-2에 표시되어 있으며, 항 종양 제 용매는 DMSO이다).
- [0523] 3) 항 종양제 + NO-NSAID 군: 항 종양제 용액과 NO-NSAID 용액을 첨가한다 (항 종양제 및 NO-NSAID의 최종 농도는 표 7-1 및 표 7-2에 표시되어 있으며, NO-NSAID의 용해성에 따라 NO-NSAID 용액의 용매로 에탄올 또는 무

균수를 선택하고 각 분류의 총 부피의 미세한 차이는 선택한 해당 용매를 추가하여 보충).

- [0524] 4) 항종양제 용매 군: 군 2)에 해당하는 상기 항종양제 용액에 포함된 것과 동일한 부피의 DMSO를 추가한다
- [0525] 5) NO-NSAID 대조군: 군3) 에 해당하는 NO-NSAID에 함유된 동일 체적 동일 종류의 용매 (예를 들어에탄올 또는 무균수)를 첨가한다.
- [0526] 항종양제 용매 군은 데이터 처리에 참여하지 않으며 실험 시스템 오차를 평가하기 위한 참고 자료로만 사용된다. NO-NSAID 용매 대조군은 데이터 보정을 위해 사용되고 용매가 결과에 미치는 영향을 제거한다.
- [0527] 24-48시간 동안 추가 배양 후, Cell Counting Kit-8(CCK-8) 검사 키트 (C0037, Beyotime Biotechnology)를 사용하여 세포의 생존율을 측정하여 항종양제가 세포에 미치는 증식 독성과 NO-NSAID가 증식 독성을 완화하는 작용을 계산한다. GraphPad Prism 6.0 소프트웨어 및 t-검정을 사용하여 결과를 통계 분석 및 그래프 작성을 진행한다.
- [0528] 표 7-1 및 표 7-2는 다양한 항종양제과 NO-NSAID의 조합 및 해당 실험 결과를 나열한다 (여기서 세포 생존율란의 데이터 표시는 항종양제와 비교하여, 해당 항종양제와 NO-NSAID 조합군에서 증가한 생존 세포의 백분율이다). 도 14-도21은 HUVEC 세포에 항종양제와 NO-NSAID를 투여한 후 24시간 뒤 CCK-8법으로 측정된 세포 증식 독성의 예시 결과를 나타낸다. 여기서 횡축은 다른 실험군과 대조군을 나타내고, 종축은 세포 생존율을 나타낸다 (공백 대조군의 세포 생존율을 100%로 하여 다른 실험군 또는 용매 대조군의 세포 생존 백분율을 계산한다). \*은  $P < 0.05$ 을 표시하고, 해당 항종양제 단독 투여군과 비교하여 유의한 차이가 있음을 나타내고; t-test로 통계적 검정을 실시한다.

표 7-1

실시예 32 실험 조건 및 실험 결과

실시 예	억제제	NO-NSAID	최종 농도	완화율 % (평균)
32	아파티닙(10μM)	A1	100μM	50
	올무티닙(10μM)			37
	라파티닙(5μM)			27
	제피티닙(10μM)			30
	다코미티닙(5μM)			59
	알로티닙(5μM)			16
	레고라페닙(5μM)			64
	카보잔티닙(5μM)			4
	렌바티닙(10μM)			28
	소라페닙(5μM)			51
	프루퀀티닙(10μM)			23
	패미티닙(5μM)			70
	Apatinib(10μM)			43
	엑시티닙(10μM)			65
	수니티닙(5μM)			11
	에르다피티닙(10μM)			51
	인피그라티닙(15μM)			80
	에베로리무스(5μM)			62
	베무라페닙(5μM)			45
	엔코라페닙(5μM)			65
셀루메티닙(5μM)	51			
다브라페닙(10μM)	53			
33	아파티닙(10μM)	A2	100μM	46
	올무티닙(10μM)			33
	라파티닙(5μM)			16
	제피티닙(10μM)			76
	다코미티닙(5μM)			12
	알로티닙(5μM)			78
	레고라페닙(5μM)			50
	카보잔티닙(5μM)			10
	렌바티닙(10μM)			34
	소라페닙(5μM)			56
	프루퀀티닙(10μM)			41
	패미티닙(5μM)			31
	Apatinib(10μM)			56
	엑시티닙(10μM)			77
	수니티닙(5μM)			65
	에르다피티닙(10μM)			49
	인피그라티닙(15μM)			73
	에베로리무스(5μM)			33
	베무라페닙(5μM)			54
	엔코라페닙(5μM)			76
셀루메티닙(5μM)	83			
다브라페닙(10μM)	49			

[0529]

34	아파티닙(10 $\mu$ M)	A3	100 $\mu$ M	32
	올무티닙(10 $\mu$ M)			57
	라파티닙(5 $\mu$ M)			40
	제피티닙(10 $\mu$ M)			26
	다코미티닙(5 $\mu$ M)			32
	알로티닙(5 $\mu$ M)			73
	레고라페닙(5 $\mu$ M)			55
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			56
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			69
	소라페닙(5 $\mu$ M)			3
	프루퀸티닙(10 $\mu$ M)			22
	페미티닙(5 $\mu$ M)			39
	Apatinib(10 $\mu$ M)			15
	엑시티닙(10 $\mu$ M)			35
	수니티닙(5 $\mu$ M)			50
	에르다피티닙(10 $\mu$ M)			59
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			28
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			56
	베무라페닙(5 $\mu$ M)			80
	엘코라페닙(5 $\mu$ M)			28
셀루메티닙(5 $\mu$ M)	49			
다브라페닙(10 $\mu$ M)	64			
35	아파티닙(10 $\mu$ M)	A4	100 $\mu$ M	70
	올무티닙(10 $\mu$ M)			28
	라파티닙(5 $\mu$ M)			30
	제피티닙(10 $\mu$ M)			42
	다코미티닙(5 $\mu$ M)			71
	알로티닙(5 $\mu$ M)			67
	레고라페닙(5 $\mu$ M)			74
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			13
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			74
	소라페닙(5 $\mu$ M)			76
	프루퀸티닙(10 $\mu$ M)			62
	페미티닙(5 $\mu$ M)			69
	Apatinib(10 $\mu$ M)			52
	엑시티닙(10 $\mu$ M)			39
	수니티닙(5 $\mu$ M)			34
	에르다피티닙(10 $\mu$ M)			45
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			30
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			1
	베무라페닙(5 $\mu$ M)			58
	엘코라페닙(5 $\mu$ M)			59
셀루메티닙(5 $\mu$ M)	34			
다브라페닙(10 $\mu$ M)	33			

[0530]

36	아파티닙(10μM)	A5	100μM	69
	올무티닙(10μM)			48
	라파티닙(5μM)			62
	제피티닙(10μM)			21
	다코미티닙(5μM)			75
	알로티닙(5μM)			57
	레고라페닙(5μM)			83
	카보잔티닙(5μM)			60
	렌바티닙(10μM)			32
	소라페닙(5μM)			1
	프루퀸티닙(10μM)			37
	페미티닙(5μM)			35
	Apatinib(10μM)			59
	엑시티닙(10μM)			-2
	수니티닙(5μM)			44
	에르다피티닙(10μM)			43
	인피그라티닙(15μM)			48
	에베로리무스(5μM)			28
	베무라페닙(5μM)			24
	엔코라페닙(5μM)			28
셀루메티닙(5μM)	61			
다브라페닙(10μM)	65			
37	아파티닙(10μM)	A6	100μM	45
	올무티닙(10μM)			28
	라파티닙(5μM)			41
	제피티닙(10μM)			77
	다코미티닙(5μM)			75
	알로티닙(5μM)			50
	레고라페닙(5μM)			66
	카보잔티닙(5μM)			0
	렌바티닙(10μM)			23
	소라페닙(5μM)			24
	프루퀸티닙(10μM)			53
	페미티닙(5μM)			66
	Apatinib(10μM)			41
	엑시티닙(10μM)			22
	수니티닙(5μM)			58
	에르다피티닙(10μM)			56
	인피그라티닙(15μM)			32
	에베로리무스(5μM)			52
	베무라페닙(5μM)			42
	엔코라페닙(5μM)			51
셀루메티닙(5μM)	64			
다브라페닙(10μM)	21			

[0531]

38	아파티닙(10μM)	A7	100μM	59
	올무티닙(10μM)			49
	라파티닙(5μM)			66
	제피티닙(10μM)			71
	다코미티닙(5μM)			56
	알로티닙(5μM)			56
	레고라페닙(5μM)			21
	카보잔티닙(5μM)			31
	렌바티닙(10μM)			55
	소라페닙(5μM)			5
	프루퀸티닙(10μM)			32
	페미티닙(5μM)			17
	Apatinib(10μM)			78
	엑시티닙(10μM)			44
	수니티닙(5μM)			49
	에르다피티닙(10μM)			32
	인피그라티닙(15μM)			60
	에베로리무스(5μM)			60
	베무라페닙(5μM)			27
	엔코라페닙(5μM)			58
셀루메티닙(5μM)	55			
다브라페닙(10μM)	44			
39	아파티닙(10μM)	A8	100μM	69
	올무티닙(10μM)			27
	라파티닙(5μM)			23
	제피티닙(10μM)			19
	다코미티닙(5μM)			72
	알로티닙(5μM)			72
	레고라페닙(5μM)			75
	카보잔티닙(5μM)			38
	렌바티닙 (10μM)			24
	소라페닙(5μM)			14
	프루퀸티닙(10μM)			72
	페미티닙(5μM)			51
	Apatinib(10μM)			41
	엑시티닙(10μM)			59
	수니티닙(5μM)			74
	에르다피티닙(10μM)			63
	인피그라티닙(15μM)			52
	에베로리무스(5μM)			55
	베무라페닙(5μM)			28
	엔코라페닙(5μM)			60
셀루메티닙(5μM)	62			
다브라페닙(10μM)	64			

[0532]

40	아파티닙(10μM)	A9	100μM	32
	올무티닙(10μM)			42
	라파티닙(5μM)			40
	제피티닙(10μM)			40
	다코미티닙(5μM)			39
	알로티닙(5μM)			58
	레고라페닙(5μM)			40
	카보관티닙(5μM)			0
	렌바티닙(10μM)			43
	소라페닙(5μM)			48
	프루퀸티닙(10μM)			56
	페미티닙(5μM)			33
	Apatinib(10μM)			62
	엑시티닙(10μM)			45
	수니티닙(5μM)			16
	에르다피티닙(10μM)			42
	인피그라티닙(15μM)			29
	에베로리무스(5μM)			7
	베무라페닙(5μM)			39
	엔코라페닙(5μM)			15
셀루메티닙(5μM)	36			
다브라페닙(10μM)	35			
41	아파티닙 (10μM)	A10	100μM	56
	올무티닙(10μM)			48
	라파티닙(5μM)			32
	제피티닙(10μM)			40
	다코미티닙(5μM)			37
	알로티닙(5μM)			27
	레고라페닙(5μM)			48
	카보관티닙(5μM)			49
	렌바티닙(10μM)			57
	소라페닙(5μM)			13
	프루퀸티닙(10μM)			59
	페미티닙(5μM)			49
	Apatinib(10μM)			58
	엑시티닙(10μM)			-7
	수니티닙(5μM)			21
	에르다피티닙(10μM)			23
	인피그라티닙(15μM)			32
	에베로리무스(5μM)			21
	베무라페닙(5μM)			63
	엔코라페닙(5μM)			33
셀루메티닙(5μM)	46			
다브라페닙(10μM)	42			

[0533]

[0534]

위의 결과와 도14-16의 결과에서 알 수 있듯이, 항종양제는 HUVEC 세포에 일정한 독성을 가지며, NO-NSAID를 추가한 후 세포 생존율이 증가하여 NO-NSAID가 항종양제로 인한 증식 독성을 현저히 완화하는 효과가 있음을 보여 준다.

표 7-2

다른 NO-NSAID 화합물 농도에 대한 항종양제의 완화율

	억제제	NO-NSAID 완화율 % (평균)			
		A1 (0.1μM)	A1 (1μM)	A1 (100μM)	A1 (500μM)
42	레고라페닙(5μM)	21	27	64	42
	카보잔티닙(5μM)	10	10	4	15
	렌바티닙(10μM)	21	13	28	10
	소라페닙(5μM)	1	14	51	8
	아파티닙(10μM)	13	20	50	25
	올무티닙(10μM)	25	20	37	31
	라파티닙(5μM)	27	23	27	24
	수니티닙(5μM)	19	5	11	29
	인피그라티닙(15 μM)	23	14	80	25
	에베로리무스(5μM)	4	-2	62	20
	셀루메티닙(5μM)	36	28	51	25
	다브라페닙(10μM)	22	48	53	37
43		NO-NSAID 완화율 % (평균)			
	억제제	A2 (0.1 μM)	A2 (1μM)	A2 (100μM)	A2 (500μM)
	레고라페닙(5μM)	32	30	50	36
	카보잔티닙(5μM)	3	4	10	12
	렌바티닙(10μM)	25	24	34	31
	소라페닙(5μM)	5	20	56	17
	아파티닙(10μM)	15	17	46	38
	올무티닙(10μM)	24	24	33	23
	라파티닙(5μM)	14	32	16	20
	수니티닙(5μM)	13	7	65	2
	인피그라티닙(15 μM)	30	18	73	17
	에베로리무스(5 μM)	-11	-6	33	-9
	셀루메티닙(5μM)	34	48	83	30
	다브라페닙(10μM)	23	36	49	30

[0535]

	억제제	NO-NSAID 완화율 % (평균)			
		A3 (0.1 μM)	A3 (1μM)	A3 (100μM)	A3 (500μM)
44	레고라페닙(5μM)	32	37	55	26
	카보잔티닙(5μM)	14	29	56	24
	렌바티닙 (10μM)	21	14	69	20
	소라페닙(5μM)	13	7	3	29
	아파티닙(10μM)	15	24	32	22
	올무티닙(10μM)	27	35	57	23
	라파티닙(5μM)	20	20	40	19
	수니티닙(5μM)	10	37	50	7
	인피그라티닙(15 μM)	18	28	28	20
	에베로리무스(5 μM)	-8	-8	56	1
	셀루메티닙(5μM)	28	53	49	34
	다브라페닙(10μM)	25	30	64	33
	45		NO-NSAID 완화율 % (평균)		
억제제		A4 (0.1 μM)	A4 (1μM)	A4 (100μM)	A4 (500μM)
레고라페닙(5μM)		29	26	74	26
카보잔티닙(5μM)		3	9	13	11
렌바티닙(10μM)		24	15	74	14
소라페닙(5μM)		4	17	76	16
아파티닙(10μM)		18	35	70	14
올무티닙(10μM)		25	38	28	30
라파티닙(5μM)		20	17	30	28
수니티닙(5μM)		19	20	34	20
인피그라티닙(15 μM)		23	39	30	18
에베로리무스(5 μM)		10	-2	1	4
셀루메티닙(5μM)		35	33	34	41
다브라페닙(10μM)	20	34	33	41	

[0536]

	억제제	NO-NSAID 완화율 % (평균)			
		A5 (0.1 μM)	A5 (1μM)	A5 (100μM)	A5 (500μM)
46	레고라페닙(5μM)	29	46	83	22
	카보잔티닙(5μM)	1	15	60	24
	렌바티닙(10μM)	11	44	32	16
	소라페닙(5μM)	20	20	1	3
	아파티닙(10μM)	24	28	69	22
	올무티닙(10μM)	19	34	48	39
	라파티닙(5μM)	26	35	62	36
	수니티닙(5μM)	20	40	44	31
	인피그라티닙(15 μM)	28	30	48	34
	에베로리무스(5 μM)	0	-7	28	-2
	셀루메티닙(5μM)	38	42	61	26
	다브라페닙(10μM)	27	28	65	31

[0537]

[0538]

표 7-2와 도 17-21의 결과에서 알 수 있듯이, 동일한 NO-NSAID는 농도에 따라 항종양제가 HUVEC 세포에 미치는 증식 독성을 다양한 정도로 완화할 수 있다.

[0539]

**NO-NSAID가 항종양제가 인간 영생화 표피 세포(HaCaT), 인간 구강 점막 상피 각질 세포(HOK), 인간 소장 상피 세포(FHs 74 Int), 위 상피 세포(GES-1)에 미치는 세포 증식 독성을 완화하는 효과**

[0540]

여러 종류의 상피 세포를 배양하여 실험에 사용하였으며 그 중에서, 실시예 47-51에서는 인간 영생화 표피 세포(HaCaT)를 사용하였으며, 결과는 표 8-1에 대응하고; 실시예 52-56에서는 인간 구강 점막 상피 각질 세포(HOK)를 사용하였으며, 결과는 표 8-2에 대응하고; 실시예 57-61에서는 위 상피 세포(GES-1)를 사용하였으며, 결과는 표 8-3에 대응하고; 실시예 62-66에서는 인간 소장 상피 세포(FHs 74 Int)를 사용하였으며, 결과는 표 8-4에 대응한다.

[0541]

배양된 세포를 소화하여 현탁액을 만든 후, 세포수를 측정하고 96웰 플레이트에 접종하며, 각 웰당 5000-10000개의 세포를 심는다. 각 구를 다음과 같이 분류한다: 공백 대조군, 항종양제 군, 항종양제+NO-NSAID 군, 항종양제 용매 대조군, NO-NSAID 용매 대조군의 각 그룹에서 각 웰에는 기초 배양액이 포함되며, 각 웰의 최종 액체 부피는 약 100 μL이다. 구체적인 분류는 다음과 같다:

[0542]

1) 공백 대조군: 정상적으로 배양액을 교체하는 것 외에는 어떤 용액도 추가하지 않는다.

[0543]

2) 항종양제군: 항종양제 용액을 추가한다(최종 농도는 표 8-1부터 표 8-4에 명시되어 있으며, 항종양제 용액의 용매는 DMSO이다).

[0544]

3) 항종양제+NO-NSAID 군: 항종양제 용액과 NO-NSAID 용액을 추가한다(항종양제와 NO-NSAID의 최종 농도는 표 8-1부터 표 8-4에 명시되어 있으며, NO-NSAID의 용해성에 따라 NO-NSAID 용액의 용매로 에탄올 또는 무균수를 선택하고 각 조의 총 부피의 미세한 차이는 선택한 해당 용매를 추가하여 보충한다)

[0545]

4) 항종양제 용매 군: 군 2)에 해당하는 상기 항종양제 용액에 포함된 것과 동일한 부피의 DMSO를 추가한다

[0546]

5)NO-NSAID 용매 대조군: 3)군에 대응하는 상기 NO-NSAID 용액에 포함된 것과 동일한 부피와 동일한 종류의 용매(예를 들어 에탄올 또는 무균수)를 추가한다

[0547]

항종양제 용매 군은 데이터 처리에 참여하지 않으며 실험 시스템 오차를 평가하기 위한 참고 자료로만 사용된다. NO-NSAID 용매 대조군은 데이터 보정을 위해 사용되고 용매가 결과에 미치는 영향을 제거한다.

[0548]

24-48시간 동안 추가 배양 후, Cell Counting Kit-8(CCK-8) 검사 키트 (C0037, Beyotime Biotechnology)를 사

용하여 세포의 생존률을 측정하여 항종양제가 세포에 미치는 증식 독성과 NO-NSAID가 증식 독성을 완화하는 작용을 계산한다. GraphPad Prism 6.0 소프트웨어 및 t-검정을 사용하여 결과를 통계 분석 및 그래프 작성을 진행한다.

[0549]

표 8-1부터 표 8-4에는 다양한 항종양제와 NO-NSAID의 조합 및 해당 실험 결과를 나열하였다(여기서 세포 생존율란의 데이터 표시는 항종양제 군과 비교하여 해당 항종양제+NO-NSAID 군에서 증가한 생존 세포의 백분율을 나타낸다) 도 22는 HaCaT 세포에서의 실험 결과를 나타내고, 도 23은 HOK 세포에서의 실험 결과를 나타내고, 도 24는 GES-1 세포에서의 실험 결과를 나타내고, 도 25는 FHs 74 Int 세포에서의 실험 결과를 나타낸다. 여기서 횡축은 다양한 실험군과 대조군을 나타내며, 종축은 세포 생존율을 나타낸다(공백 대조군의 세포 생존율을 100%로 하여 다른 실험군 또는 용매 대조군의 세포 생존 백분율을 계산한다) 여기서 \*은 P<0.05을 표시하고, 해당 항종양제 단독 투여군과 비교하여 유의한 차이가 있음을 나타내고; t-test로 통계적 검정을 실시한다.

표 8-1

실시에 47-51의 실험 조건과 실험 결과

	억제제	NO-NSAID	최종 농도	완화율 % (평균)
47	레고라페닙(5μM)	A1	100μM	41
	카보잔티닙(5μM)			36
	렌바티닙(10μM)			24
	소라페닙(5μM)			25
	아파티닙 (10μM)			38
	올무티닙 (10μM)			42
	라파티닙 (5μM)			33
	수니티닙(5μM)			15
	인피그라티닙(15μM)			-6
	에베로리무스(5 μM)			-3
	셀루메티닙(5μM)			19
	다브라페닙(10 μM)			2
48	레고라페닙(5μM)	A2	100μM	26
	카보잔티닙(5μM)			36
	렌바티닙(10μM)			1
	소라페닙(5μM)			33
	아파티닙(10μM)			20
	올무티닙 (10μM)			34
	라파티닙 (5μM)			18
	수니티닙(5μM)			31
	인피그라티닙(15μM)			16
	에베로리무스(5 μM)			7
	셀루메티닙(5μM)			18
	다브라페닙(10 μM)			21

[0550]

49	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A3	100 $\mu$ M	33
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			24
	렌바티닙 (10 $\mu$ M)			0
	소라페닙(5 $\mu$ M)			33
	아파티닙 (10 $\mu$ M)			24
	올무티닙 (10 $\mu$ M)			37
	라파티닙(5 $\mu$ M)			22
	수니티닙(5 $\mu$ M)			19
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			1
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			-10
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			20
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			3
50	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A4	100 $\mu$ M	36
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			37
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			17
	소라페닙(5 $\mu$ M)			32
	아파티닙 (10 $\mu$ M)			31
	올무티닙 (10 $\mu$ M)			26
	라파티닙 (5 $\mu$ M)			25
	수니티닙(5 $\mu$ M)			16
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			12
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			-4
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			3
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			1

[0551]

51	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A5	100 $\mu$ M	22
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			44
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			9
	소라페닙(5 $\mu$ M)			31
	아파티닙 (10 $\mu$ M)			32
	올무티닙 (10 $\mu$ M)			40
	라파티닙 (5 $\mu$ M)			41
	수니티닙(5 $\mu$ M)			33
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			12
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			9
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			13
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			7

[0552]

[0553]

표 8-1과 도 22의 결과에서 알 수 있듯이: 항종양제는 피부 세포(HaCaT)에 증식 독성을 가지며, NO-NSAID는 항종양제가 유발하는 증식 독성을 현저히 완화한다.

표 8-2

실시에 52-56의 실험 조건과 실험 결과

	억제제	NO-NSAID	최종 농도	완화율 % (평균)
52	레고라페닙(5μM)	A1	100μM	22
	카보잔티닙(5μM)			23
	렌바티닙(10μM)			38
	소라페닙(5μM)			22
	아파티닙(10μM)			41
	올무티닙(10μM)			40
	라파티닙(5μM)			12
	수니티닙(5μM)			9
	인피그라티닙(15μM)			1
	에베로리무스(5 μM)			-2
	셀루메티닙(5μM)			15
	다브라페닙(10 μM)			2
53	레고라페닙(5μM)	A2	100μM	3
	카보잔티닙(5μM)			22
	렌바티닙(10μM)			19
	소라페닙(5μM)			31
	아파티닙(10μM)			24
	올무티닙(10μM)			32
	라파티닙(5μM)			-8
	수니티닙(5μM)			27
	인피그라티닙(15μM)			21
	에베로리무스(5 μM)			8
	셀루메티닙(5μM)			13
	다브라페닙(10 μM)			22

[0554]

54	레고라페닙(5μM)	A3	100μM	12
	카보잔티닙(5μM)			8
	렌바티닙(10μM)			18
	소라페닙(5μM)			30
	아파티닙(10μM)			27
	울무티닙(10μM)			35
	라파티닙(5μM)			-4
	수니티닙(5μM)			14
	인피그라티닙(15μM)			7
	에베로리무스(5 μM)			-8
	셀루메티닙(5μM)			16
	다브라페닙(10 μM)			4
55	레고라페닙(5μM)	A4	100μM	15
	카보잔티닙(5μM)			24
	렌바티닙 (10μM)			33
	소라페닙(5μM)			29
	아파티닙 (10μM)			34
	울무티닙(10μM)			24
	라파티닙(5μM)			0
	수니티닙(5μM)			11
	인피그라티닙(15μM)			18
	에베로리무스(5 μM)			-3
	셀루메티닙(5μM)			-2
	다브라페닙(10 μM)			2

[0555]

56	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A5	100 $\mu$ M	-2
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			32
	렌바티닙 (10 $\mu$ M)			25
	소라페닙(5 $\mu$ M)			28
	아파티닙(10 $\mu$ M)			36
	올무티닙(10 $\mu$ M)			38
	라파티닙(5 $\mu$ M)			22
	수니티닙(5 $\mu$ M)			29
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			17
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			10
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			8
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			8

[0556]

[0557]

표 8-2와 도 23의 결과에서 알 수 있듯이: 항종양제는 구강 점막 상피 각질 세포(HOK)에 증식 독성을 가지며, NO-NSAID는 항종양제가 유발하는 증식 독성을 현저히 완화한다.

표 8-3

실시에 57-61의 실험 조건과 실험 결과

	억제제	NO-NSAID	최종 농도	완화율 % (평균)
57	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A1	100 $\mu$ M	34
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			28
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			41
	소라페닙(5 $\mu$ M)			15
	아파티닙(10 $\mu$ M)			24
	올무티닙(10 $\mu$ M)			38
	라파티닙(5 $\mu$ M)			31
	수니티닙(5 $\mu$ M)			-2
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			23
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			24
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			18
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			6
58	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A2	100 $\mu$ M	18
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			27
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			23
	소라페닙(5 $\mu$ M)			24
	아파티닙(10 $\mu$ M)			3
	올무티닙(10 $\mu$ M)			30
	라파티닙 (5 $\mu$ M)			16
	수니티닙(5 $\mu$ M)			18
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			39
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			31
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			17
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			25

[0558]

59	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A3	100 $\mu$ M	26
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			14
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			22
	소라페닙(5 $\mu$ M)			24
	아파티닙(10 $\mu$ M)			7
	올무티닙(10 $\mu$ M)			33
	라파티닙(5 $\mu$ M)			20
	수니티닙(5 $\mu$ M)			4
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			28
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			19
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			19
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			7
60	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A4	100 $\mu$ M	29
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			29
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			36
	소라페닙(5 $\mu$ M)			22
	아파티닙(10 $\mu$ M)			16
	올무티닙(10 $\mu$ M)			21
	라파티닙(5 $\mu$ M)			22
	수니티닙(5 $\mu$ M)			0
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			36
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			23
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			2
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			6
61	레고라페닙(5 $\mu$ M)	A5	100 $\mu$ M	14
	카보잔티닙(5 $\mu$ M)			37
	렌바티닙(10 $\mu$ M)			29
	소라페닙(5 $\mu$ M)			22
	아파티닙(10 $\mu$ M)			18
	올무티닙(10 $\mu$ M)			35
	라파티닙(5 $\mu$ M)			40
	수니티닙(5 $\mu$ M)			21
	인피그라티닙(15 $\mu$ M)			36
	에베로리무스(5 $\mu$ M)			33
	셀루메티닙(5 $\mu$ M)			12
	다브라페닙(10 $\mu$ M)			12

[0559]

[0560]

표 8-3과 도 24의 결과에서 알 수 있듯이: 항종양제는 소장 상피 세포(FHs 74 Int)에 증식 독성을 가지며, NO-NSAID는 항종양제가 유발하는 증식 독성을 현저히 완화한다.

표 8-4

실시에 62-66의 실험 조건과 실험 결과

	억제제	NO-NSAID	최종 농도	완화율 % (평균)
62	레고라페닙(5μM)	A1	100μM	37
	카보잔티닙(5μM)			27
	렌바티닙(10μM)			43
	소라페닙(5μM)			17
	아파티닙(10μM)			39
	올무티닙(10μM)			34
	라파티닙(5μM)			35
	수니티닙(5μM)			21
	인피그라티닙(15 μM)			0
	에베로리무스(5 μM)			19
	셀루메티닙(5μM)			29
	다브라페닙(10 μM)			-9
63	레고라페닙(5μM)	A2	100μM	21
	카보잔티닙(5μM)			26
	렌바티닙(10μM)			26
	소라페닙(5μM)			26
	아파티닙(10μM)			22
	올무티닙(10μM)			25
	라파티닙 (5μM)			20
	수니티닙(5μM)			36
	인피그라티닙(15 μM)			20
	에베로리무스(5 μM)			27
	셀루메티닙(5μM)			27
	다브라페닙(10 μM)			13

[0561]

64	레고라페닙(5μM)	A3	100μM	29
	카보잔티닙(5μM)			13
	렌바티닙(10μM)			25
	소라페닙(5μM)			26
	아파티닙(10μM)			26
	올무티닙(10μM)			29
	라파티닙(5μM)			23
	수니티닙(5μM)			25
	인피그라티닙(15 μM)			6
	에베로리무스(5 μM)			14
	셀루메티닙(5μM)			29
	다브라페닙(10 μM)			-8
	65			레고라페닙(5μM)
카보잔티닙(5μM)		28		
렌바티닙(10μM)		38		
소라페닙(5μM)		24		
아파티닙(10μM)		33		
올무티닙(10μM)		16		
라파티닙(5μM)		26		
수니티닙(5μM)		23		
인피그라티닙(15 μM)		17		
에베로리무스(5 μM)		18		
셀루메티닙(5μM)		14		
다브라페닙(10 μM)		-9		
66		레고라페닙(5μM)	A5	100μM
	카보잔티닙(5μM)	36		
	렌바티닙(10μM)	32		
	소라페닙(5μM)	24		
	아파티닙(10μM)	34		
	올무티닙(10μM)	31		
	라파티닙(5μM)	43		
	수니티닙(5μM)	38		
	인피그라티닙(15 μM)	16		
	에베로리무스(5 μM)	28		
	셀루메티닙(5μM)	23		
	다브라페닙(10 μM)	-3		

[0562]

[0563]

표 8-4와 도 25의 결과에서 알 수 있듯이: 항종양제는 인간 위 상피 세포(GES-1)에 증식 독성을 가지며, NO-NSAID는 항종양제가 유발하는 증식 독성을 현저히 완화한다.

도면

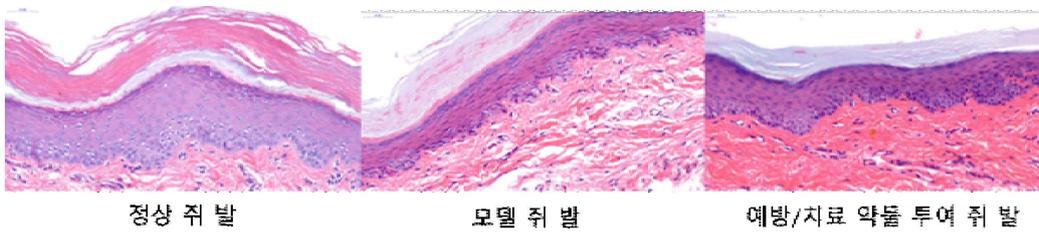
도면1



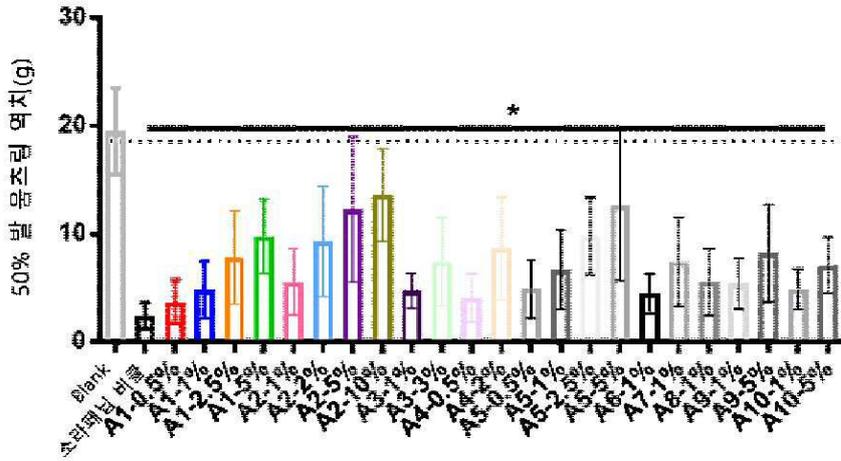
도면2



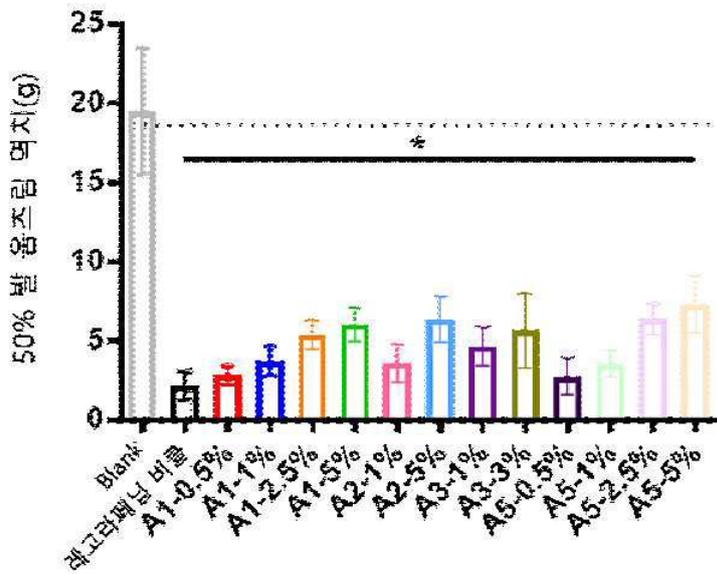
도면3



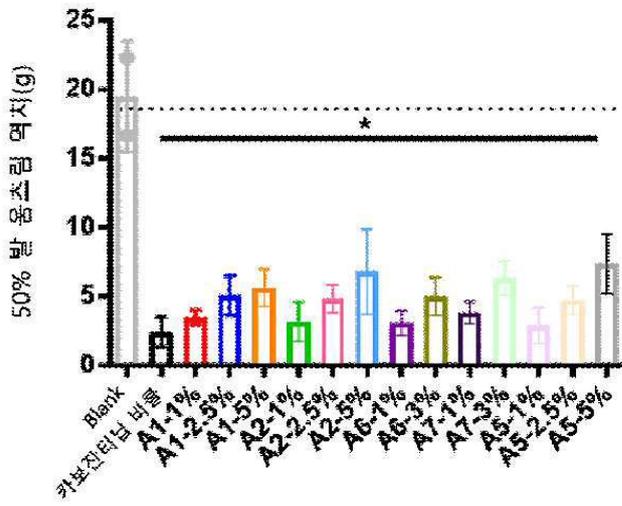
도면4



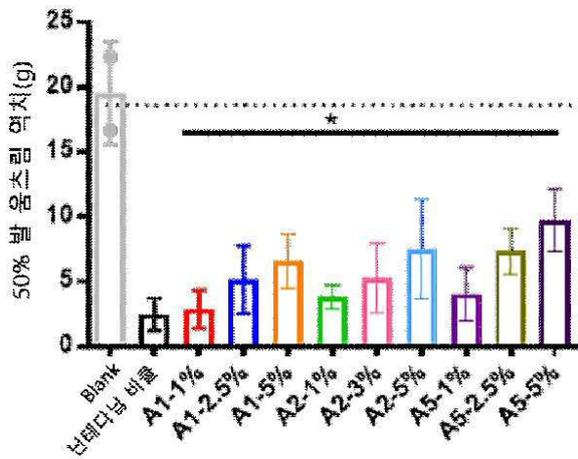
도면5



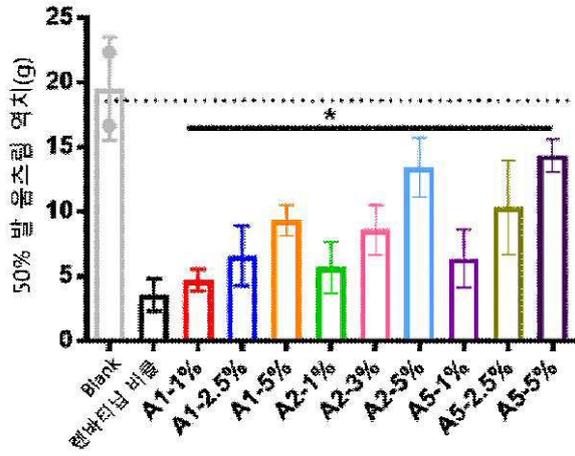
도면6



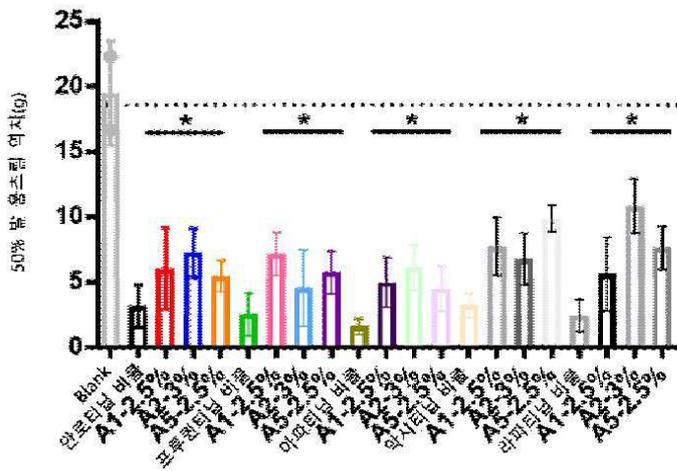
도면7



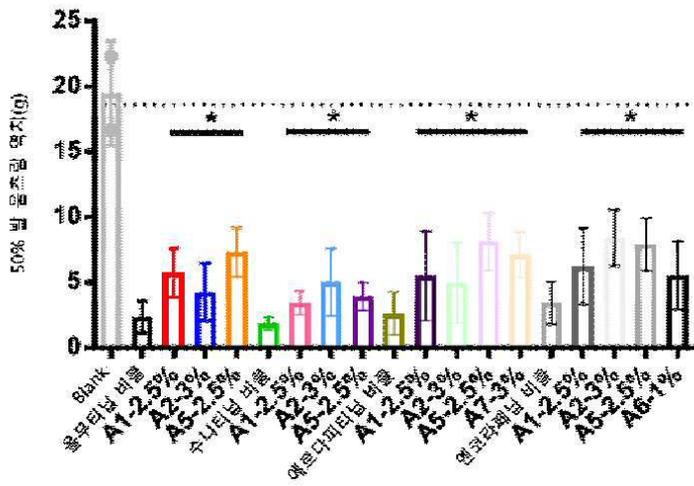
도면8



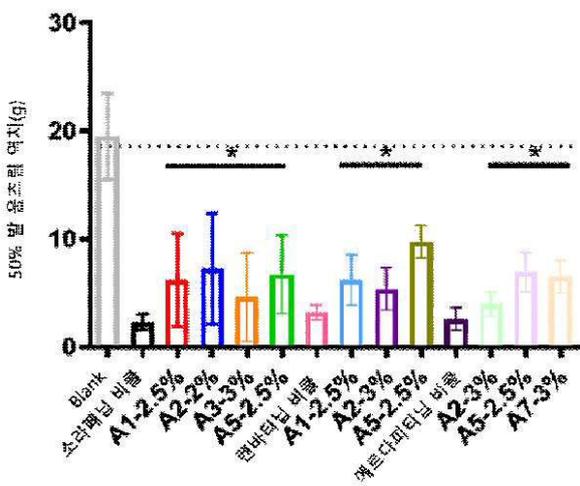
도면9



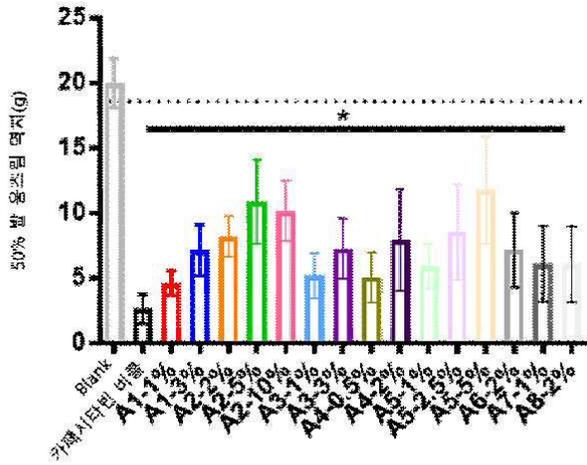
도면10



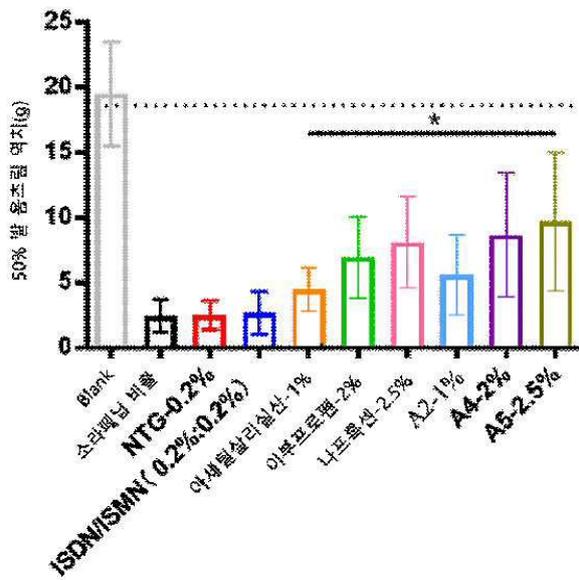
도면11



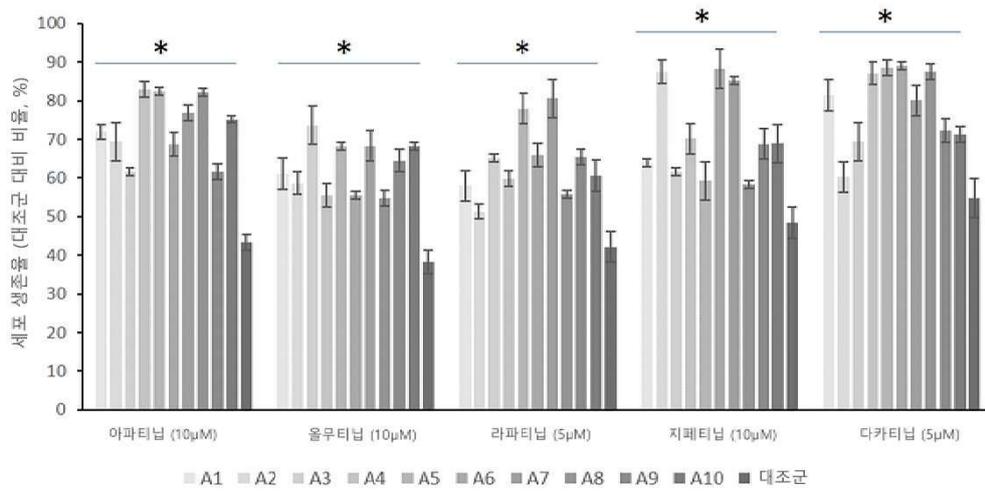
도면12



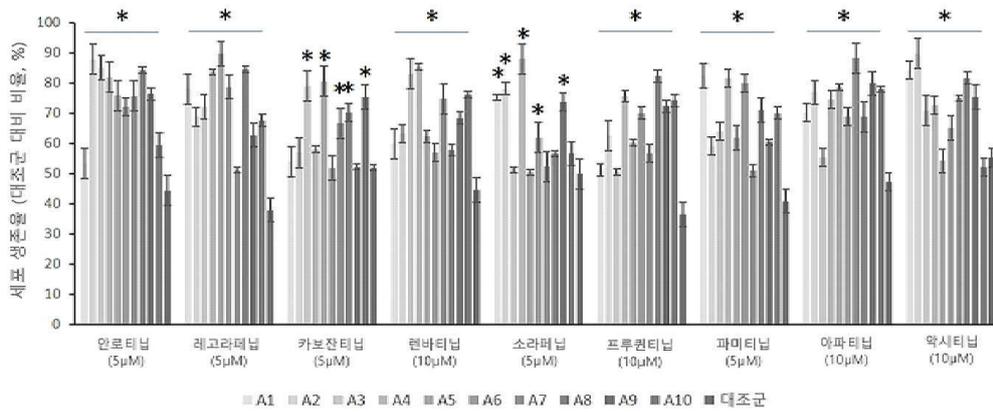
도면13



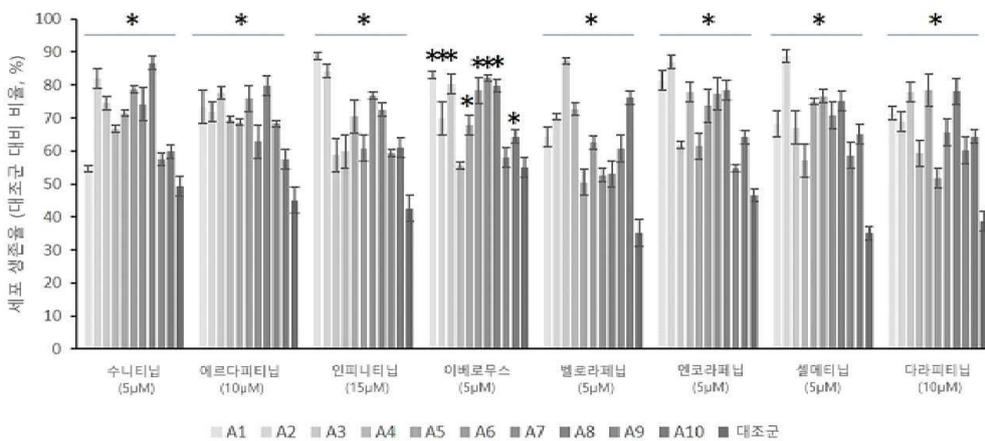
도면14



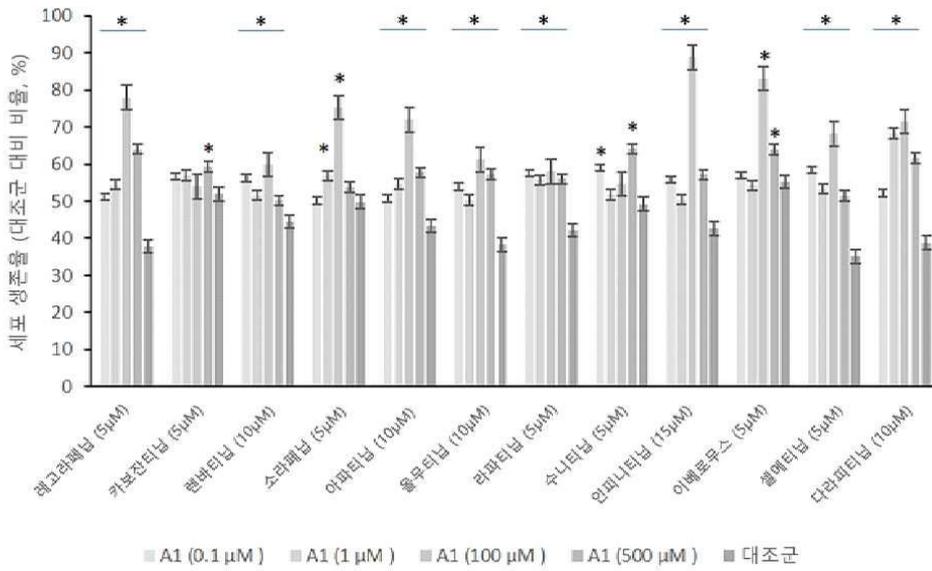
도면15



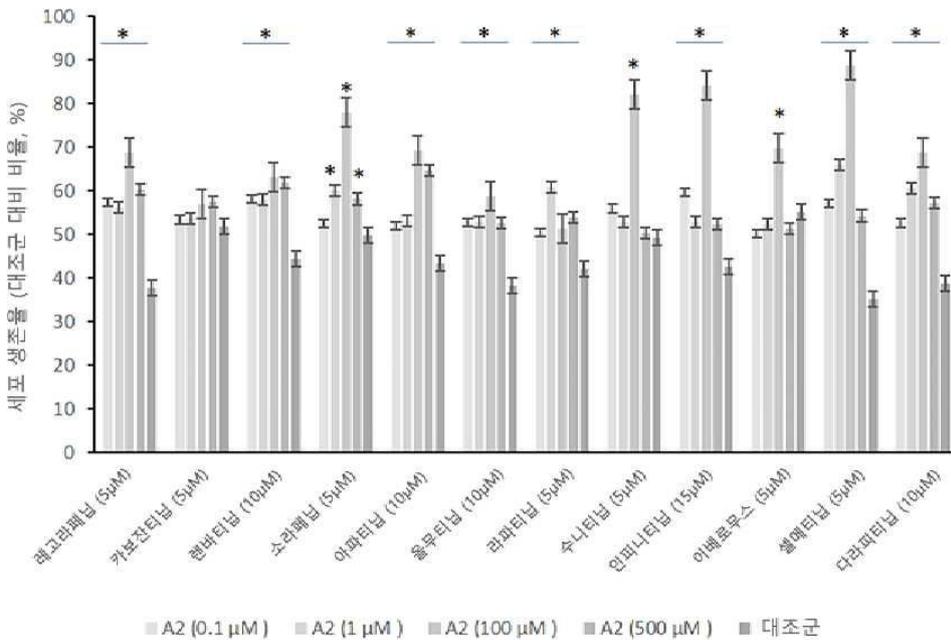
도면16



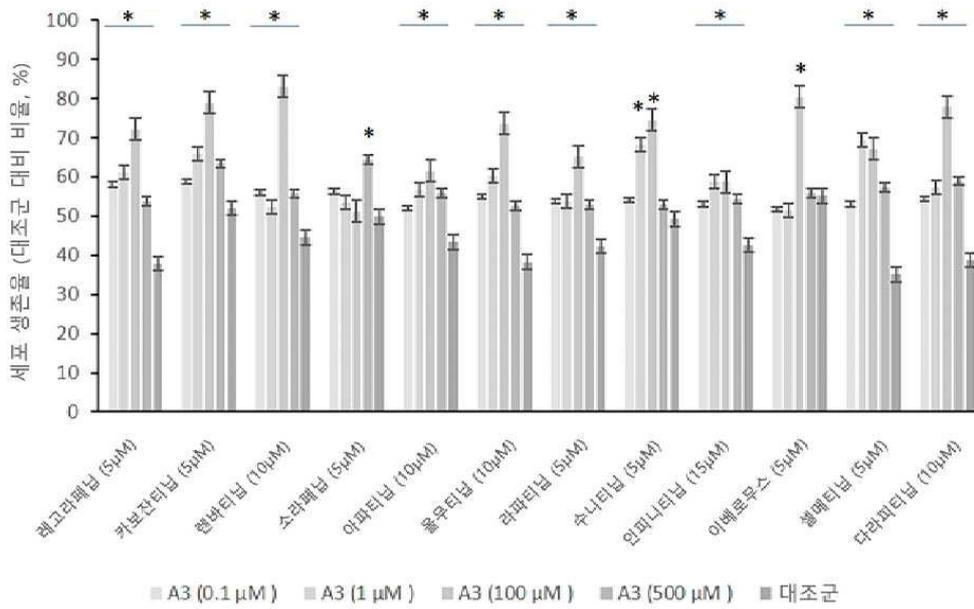
도면17



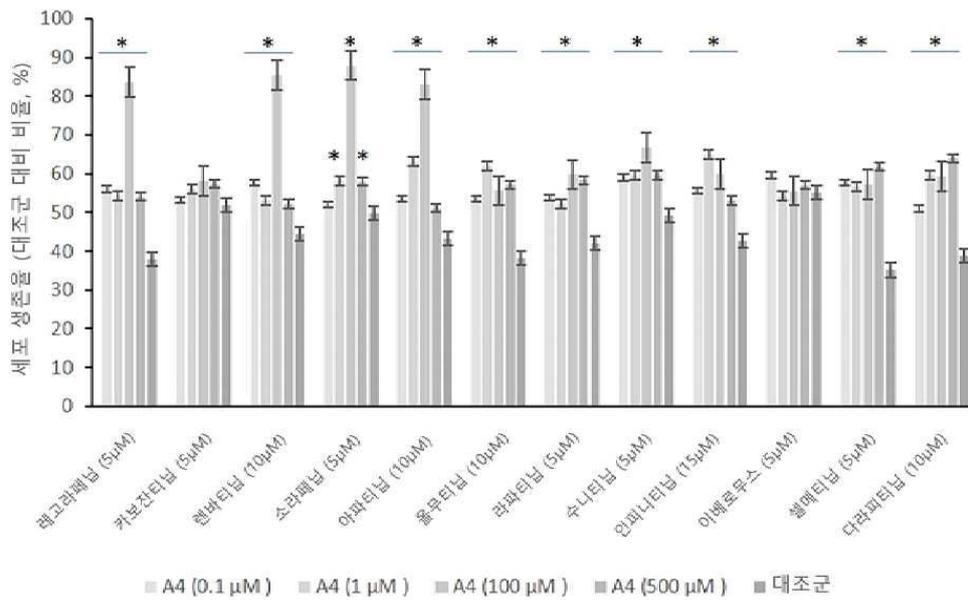
도면18



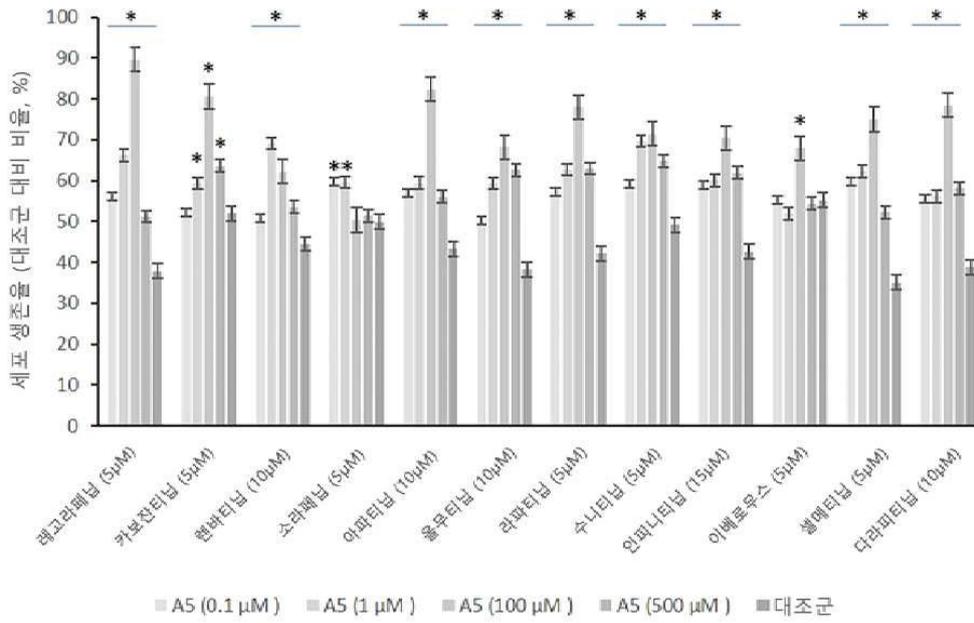
도면19



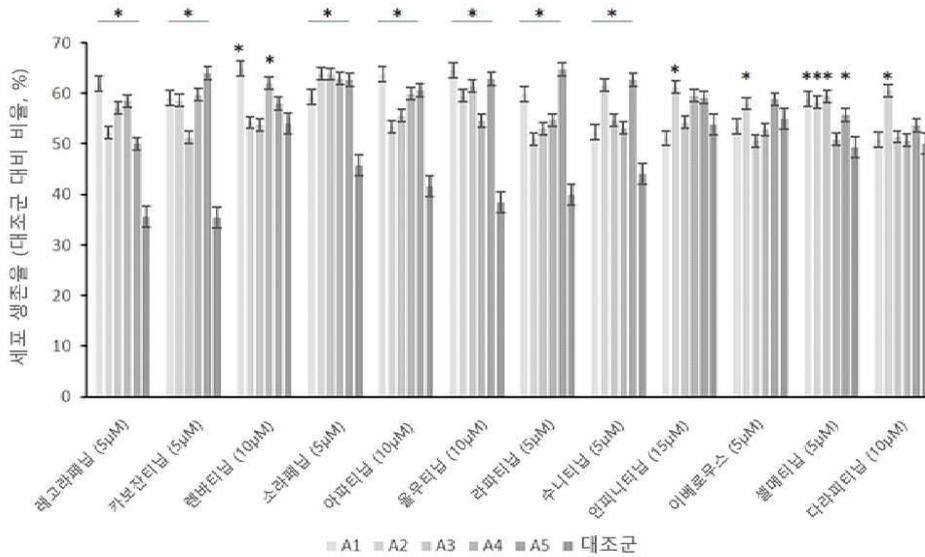
도면20



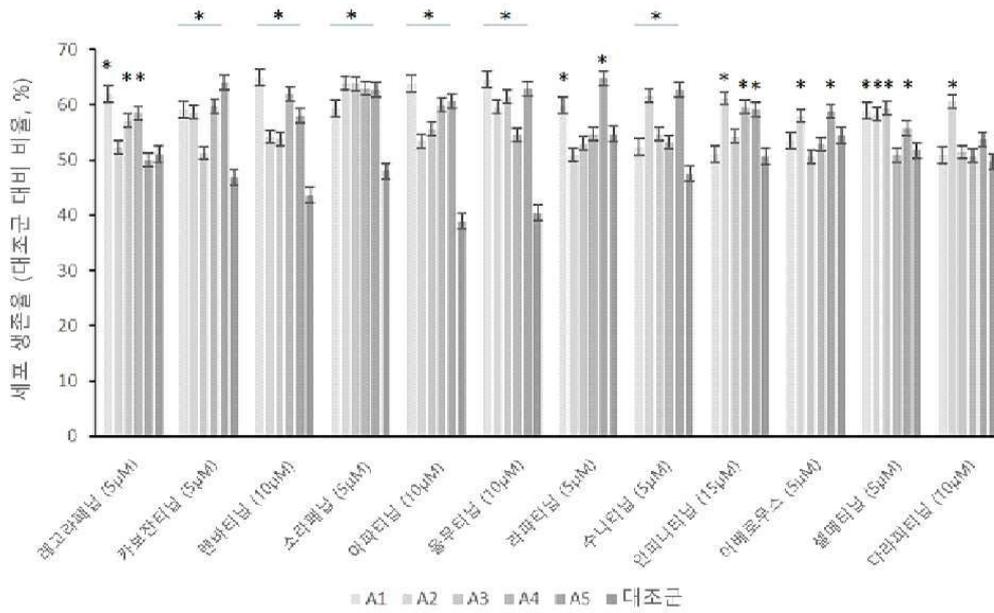
도면21



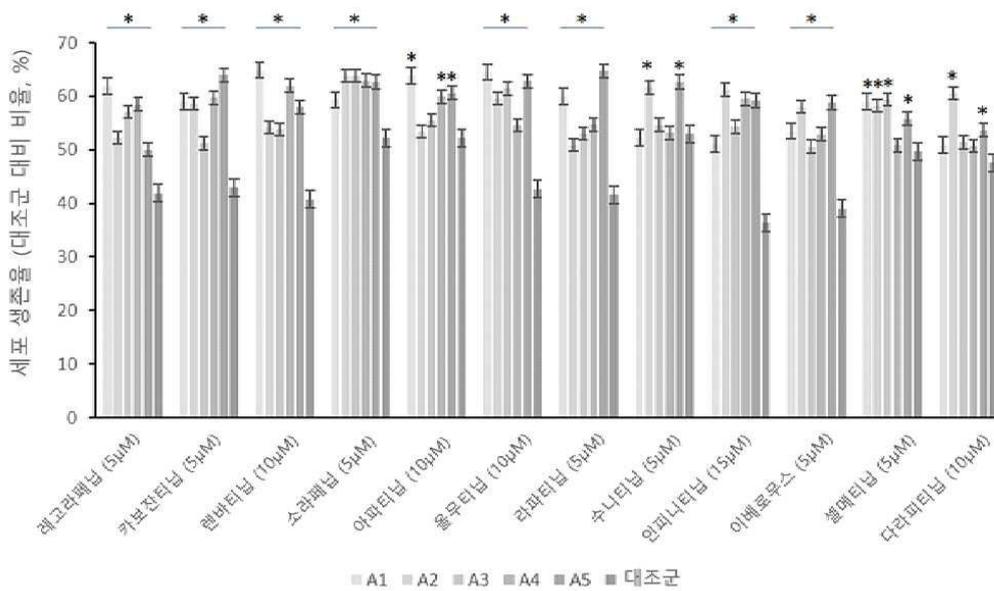
도면22



도면23



도면24



도면25

