



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0122145  
(43) 공개일자 2015년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 31/5377 (2013.01)  
A61K 31/337 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7022944

(22) 출원일자(국제) 2014년03월03일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년08월24일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2014/050618

(87) 국제공개번호 WO 2014/135851  
국제공개일자 2014년09월12일

(30) 우선권주장  
61/772,079 2013년03월04일 미국(US)  
61/771,974 2013년03월04일 미국(US)

(71) 출원인  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자  
한콕 우르술라 조이  
영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클레스필드 앨덜리  
파크 아스트라제네카 알앤디 앨덜리  
코슬리치 사비나 치아라  
영국 씨비2 0알이 캠브리지 로빈슨 웨이 리 카 싱  
센터 아스트라제네카 캔서 리서치 유케이 캠브리지  
인스티튜트  
데이비스 베리 로버  
영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클레스필드 앨덜리  
파크 아스트라제네카 알앤디 앨덜리

(74) 대리인  
김진희, 김태홍

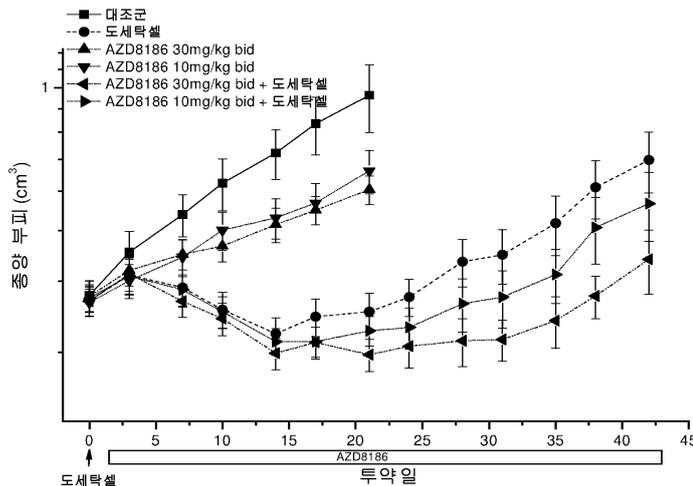
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 병용 치료

(57) 요약

본 발명은 암의 치료 또는 예방에서 8-[(1R)-1-(3,5-디플루오로페닐아미노)에틸]-N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-크로멘-6-카르복사미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탄산을 포함하는 병용제(combination)의 용도; 화합물[I](또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 탄산을 포함하는 약학 조성물; 임의로 사용 설명서와 함께 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탄산을 포함하는 키트; 및 인간과 같은 온혈 동물에게 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탄산을 동시, 순차 또는 별도 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



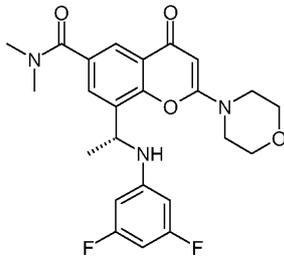
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0053* (2013.01)  
*A61K 9/20* (2013.01)
-

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 암 치료용 병용제(combination):



**화합물 [I]**

**청구항 2**

제1항에 있어서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 암 치료용 병용제.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 순차 투여하는 암 치료용 병용제.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 간헐적으로 투여하는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 8~29일의 투약 주기로 투여하는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 탁산을 소정 투약 주기에서 1회만 투여하는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 소정 투약 주기에서 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 탁산을 투여하는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 투약 주기는 15~29일이고, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 탁산을 투여한 후, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 5일과 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2일로 이루어지는 7일 기간에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 간헐적으로 투약하는 것을 포함하는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 투약 주기는 15~29일이고, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 탁산을 투여한 후, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 4일과 뒤이어 화합

물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 3일로 이루어지는 7일 기간에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 간헐적으로 투약하는 것을 포함하는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산은 투약일(들)에 환자의 체표면적(m<sup>2</sup>)당 50~140 mg으로 투약되고, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투약일들에 매일 2회 10~50 mg/kg으로 투약되는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 거세 내성 전립선암, 편평 비소세포 폐암, 대장암, 췌장암 및 삼중 음성 유방암에서 선택되는 것인 암 치료용 병용제.

**청구항 12**

인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 탁산을 임의로 약학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체와 함께 투여하기 전, 투여한 후 또는 투여하는 동시에, 유효량의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 임의로 약학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 상기 동물에서 항암 효과의 생성 방법.

**청구항 13**

암 치료용 약제의 제조에서 탁산과 병용되는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

**청구항 14**

화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 약학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 15**

제1 단위 제형의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;  
제2 단위 제형의 탁산;  
상기 제1 및 제2 제형을 넣기 위한 용기 수단; 및  
임의로 사용 설명서  
를 포함하는 키트.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

본 발명은 암의 치료 또는 예방에서 8-[(1R)-1-(3,5-디플루오로페닐아미노)에틸]-N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-크로멘-6-카르복사미드(이하 "화합물[I]") 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 병용제의 용도에 관한 것이다. 탁산은 도세탁셀(Taxotere™) 및 파클리탁셀(Taxol™)과 같은 확립된 암 약물을 포함한다. 다른 탁산은 카바지탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀, 및 테세탁셀을 포함한다. 본 발명은 또한 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 약학 조성물; 및 임의로 사용 설명서와 함께 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 키트에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간과 같은 온혈 동물에게 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 동시, 순차 또는 별도 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002]

세포는 그 DNA의 일부가 암유전자로, 활성화시 악성 종양 세포의 형성을 유도하는 유전자로 변환함으로써 암성이 될 수 있다는 것이 발견되었다(Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91). 몇몇 이러한 암유전자는 성장 인자의 수용체인 펩티드를 생성을 유도한다. 이어서 성장 인자 수용체 복합체의 활성화는 암 증식 증가를 유도한다. 예컨대, 몇몇 암유전자는 티로신 키나제 효소를 코딩하고 특정 성장 인자 수용체도 티로신 키나제 효소라는 것이

공지되어 있다(Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). 확인된 제1 군의 티로신 키나제는 바이러스 암유전자, 예컨대 pp60<sup>v-Src</sup> 티로신 키나제 (다르게는 v-Src로서 공지됨), 및 정상 세포에서의 상응하는 티로신 키나제, 예컨대 pp60<sup>c-Src</sup> 티로신 키나제(다르게는 c-Src로서 공지됨)로부터 유래하였다.

[0003] 수용체 티로신 키나제는 세포 복제를 개시하는 생화학적 신호의 전달에서 중요하다. 이들은 세포막에 걸쳐 있고 상피 성장 인자(EGF)와 같은 성장 인자를 위한 세포의 결합 도메인 및 키나제로서 작용하여 단백질에서 티로신 아미노산을 인산화함으로써 세포 증식에 영향을 주는 세포내 부분을 갖는 큰 효소이다. 세포내 위치하고 종양 세포 성장 및 침윤에 영향을 주는 것과 같은 생화학적 신호의 전달에 관여하는 지질 키나제를 포함한 여러가지 부류의 수용체 티로신 키나제가 공지되어 있다(Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73). 포스파티딜이노시톨-3-키나제 계열로도 공지된 PI 3-키나제 계열을 포함하는 여러가지 부류의 지질 키나제가 공지되어 있다.

[0004] 현재 암유전자 및 종양 억제제 유전자의 조절 이상(deregulation)이 예컨대 세포 증식 증가 또는 세포 생존 증가에 의하여 악성 종양의 형성에 기여하는 것으로 이해되고 있다. 또한, PI 3-키나제 계열에 의하여 매개되는 신호전달 경로가 증식 및 생존을 포함하는 다수의 세포 과정에서 중심적인 역할을 하고 이들 경로의 조절 이상이 광범위한 인간 암 및 다른 질병의 발생 원인이라는 것도 현재 공지되어 있다(Katso et al, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 및 Foster et al., J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040).

[0005] 지질 키나제의 PI 3-키나제 계열은 포스파티딜이노시톨(PI)의 이노시톨 고리의 3-위치를 인산화하는 효소 군이다. 생리학적 기질 특이성에 따라 분류되는 PI 3-키나제 효소의 세 주요 군이 알려져 있다(Vanhaesebroeck et al., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). III류 PI 3-키나제 효소는 PI만을 인산화한다. 대조적으로, II류 PI 3-키나제 효소는 PI 및 PI 4-포스페이트[이하 PI(4)P로 약칭됨] 둘다를 인산화한다. I류 PI 3-키나제 효소는 PI, PI(4)P 및 PI 4,5-비스포스페이트[이하 PI(4,5)P2로 약칭됨]를 인산화하지만, PI(4,5)P2만은 생리학적 세포 기질이라고 생각된다. PI(4,5)P2의 인산화는 지질 제2 메신저 PI 3,4,5-트리포스페이트[이하 PI(3,4,5)P3로 약칭됨]를 생성한다. 이 상과(superfamily)의 관계가 더 먼 멤버는 단백질 기질 내 세린/트레오닌 잔기를 인산화하는 mTOR 및 DNA-의존성 키나제와 같은 IV류 키나제이다. 이들 지질 키나제 중에서 I류 PI 3-키나제 효소가 가장 많이 연구되고 밝혀져 있다.

[0006] I류 PI 3-키나제는 10 촉매 서브유닛 및 조절 서브유닛으로 이루어지는 헤테로다имер이며 그 계열은 조절 파트너 및 조절 메카니즘에 기초하여 Ia류 및 Ib류 효소로 더 분류된다. Ia류 효소는 PI 3-키나제  $\beta$ 를 포함하며, 5개의 구분되는 촉매 서브유닛(p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  및 p55 $\gamma$ )으로 이량화하는 3개의 구분되는 촉매 서브유닛(p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  및 p110 $\delta$ )으로 이루어지고, 모든 촉매 서브유닛은 모든 조절 서브유닛과 상호작용하여 다양한 헤테로다имер를 형성할 수 있다. I류 PI 3-키나제 효소는 일반적으로 IRS-1과 같은 어댑터 단백질 또는 활성화된 수용체의 특정 포스포-티로신 잔기와 조절 서브유닛 SH2 도메인의 상호작용을 통해 수용체 티로신 키나제의 성장 인자 자극에 대한 응답으로 활성화된다. p110 $\alpha$  및 p110 $\beta$  모두 모든 세포 유형에서 구성적으로 발현되는 반면, p110 $\delta$  발현은 백혈구 개체군 및 일부 상피 세포에 더 제한된다. 대조적으로, 단일 Ib류 효소는 p101 조절 서브유닛과 상호작용하는 p110 $\gamma$  촉매 서브유닛으로 이루어진다. 또한, Ib류 효소는 상기 개시한 메카니즘에 의해서 뿐만 아니라 G-단백질 결합 수용체(GPCR) 시스템에 대한 응답으로 활성화된다.

[0007] 현재 PI 3-키나제  $\beta$ 를 포함하는 Ia류 PI 3-키나제 효소가 매우 다양한 인간 암에서 종양 형성에 직접 또는 간접적으로 기여함을 나타내는 상당한 증거가 있다(Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). 예컨대, p110 $\alpha$  서브유닛은 난소(Shayesteh et al, Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) 및 자궁 경관(Ma et al, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744)의 종양과 같은 일부 종양에서 증폭된다. p110 $\alpha$ 의 촉매 부위 내 활성화 돌연변이는 결장 직장 부위 및 유방 및 폐의 종양과 같은 여러 다른 종양과 연관되었다(Samuels et al, Science, 2004, 304, 554). p85 $\alpha$ 에서 종양 관련 돌연변이는 또한 난소 및 결장의 암과 같은 암에서 확인되었다(Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). PI 3 키나제- $\beta$ 는 B-세포 기능에서 중요한 역할을 하며 다양한 B-세포 악성 종양에서 생존 신호전달의 매개자인 것으로 나타났다. 이것은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 소낭 림프종, 광범위 큰 B-세포 림프종(DLBCL) 및 맨틀 세포 림프종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다(Ikeda et al., Blood, 2010, 116, 1460-1468; Herman et al., Blood, 2010, 116, 2078-2088; Lannutti et al., Blood, 2011, 117, 591-594; Hoellenriegel et al., Blood, 2011, 118, 3603-3612). 직접적인 효과 외에, Ia류 PI 3-키나제의 활성화는 예컨대 수용체 티로신 키나제, GPCR 시스템 또는 인테그린의 리간드 의존성 또는 리간드 비의존성 활성화에 의하여 신호전달 경로의 상류에서 일어나는 종양 형성

이벤트에 기여하는 것으로 생각된다(Vara et al, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). 이러한 상류 신호전달 경로의 예는 PI 3-키나제-매개 경로의 활성화를 유도하는 다양한 종양에서의 수용체 티로신 키나제 Erb2의 과발현(Harari et al, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) 및 암유전자 Ras의 과발현(Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544-548)을 포함한다. 또한, Ia류 PI 3-키나제는 다양한 하류 신호전달 경로에 의하여 야기되는 종양 형성에 간접적으로 기여할 수 있다. 예컨대, PI(3,4,5)P3의 PI(4,5)P2로의 재전환을 촉매하는 PTEN 종양 억제자 포스파타아제의 효과 손실은 PI(3,4,5)P3의 PI 3-키나제-매개 생성의 조절 이상에 의해 매우 다양한 종양과 연관된다(Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). 또한, 다른 PI 3-키나제-매개 신호전달 이벤트의 효과의 증대는 예컨대 AKT의 활성화에 의해 여러가지 암에 기여하는 것으로 생각된다(Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

[0008] 종양 세포에서 증식 및 생존 신호전달 매개에서의 역할 외에, Ia류 PI 3-키나제 효소가 또한 종양 관련 기질 세포에서의 그 기능을 통해 종양 형성에도 기여한다는 좋은 증거가 있다. 예컨대, PI 3-키나제 신호전달은 VEGF와 같은 혈관형성 촉진 인자에 대한 응답으로 상피 세포에서 혈관형성 이벤트의 매개에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2004, 24, 294-300). I류 PI 3-키나제 효소는 또한 운동성 및 이동성에 관여하므로(Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), PI 3-키나제 억제제는 종양 세포 침윤 및 전이의 억제를 통해 치료 이점을 제공할 것이다.

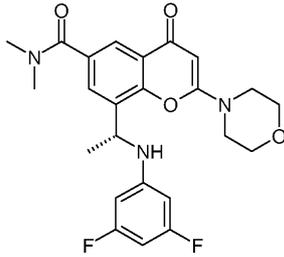
[0009] 또한, I류 PI 3-키나제 효소는 염증 세포의 종양형성 촉진 효과에 기여하는 PI 3-키나제 활성화로 면역 세포의 조절에서 중요한 역할을 한다(Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

[0010] 이들 발견은 I류 PI 3-키나제 효소의 약리학적 억제제가 암종 및 육종과 같은 고형 종양 및 백혈병 및 림프 종양을 포함하는 여러 형태의 암 질병의 치료에 치료적 가치가 있다는 것을 시사한다. 특히, I류 PI 3-키나제 효소의 억제제는 예컨대 유방, 결직장, 폐(소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 세기관지폐포암 포함) 및 전립선의 암, 및 담관, 뼈, 방광, 뇌, 두경부, 신장, 간, 위장 조직, 식도, 난소, 췌장, 피부, 고환, 갑상선, 자궁, 자궁 경관 및 음문의 암, 및 백혈병(급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병), 다발성 골수종 및 림프종(광범위 큰 B-세포 림프종, 소낭 림프종, 및 맨틀 세포 림프종과 같은 비호지킨 림프종)의 치료에 치료적 가치가 있다.

[0011] 일반적으로, 연구자들은 상기 언급한 PI 3-키나제 억제제 LY294002 및 보르트만닌을 이용하여 PI 3-키나제 효소 계열의 생리학적 및 병리학적 역할을 탐구하였다. 이들 화합물의 사용은 세포 이벤트에서 PI 3-키나제에 대한 역할을 시사할 수 있으나, 이들은 계열 멤버의 개개의 역할을 정밀 분석할 수 있을 정도로 PI 3-키나제 계열에서 충분히 선택적이지 않다. 이러한 이유에서, PI 3-키나제 기능을 더 완전히 이해하고 유용한 치료제를 제공할 수 있도록 더 강력하고 선택적인 약학적 PI 3-키나제 억제제가 유용할 것이다.

[0012] 종양 형성 외에, I류 PI 3-키나제 효소가 다른 질병에서 역할을 한다는 증거가 있다(Wymann et al, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). 두 Ia류 PI 3-키나제 효소 및 하나의 Ib 효소가 면역계 세포에서 중요한 역할을 하므로(Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) 이들이 염증 및 알레르기 징후에 대한 치료적 타겟이다. PI 3-키나제의 억제는 또한 앞서 개시한 바와 같이 항염증 효과를 통해 또는 직접적으로 심장근 세포에 영향을 줌으로써 심혈관 질환을 치료하는 데 유용하다(Prasad et al, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). PI 3-키나제의 억제는 또한 혈전증의 치료에 유용하다. W02004016607호는 고전단 조건에서 일어나는 혈소판 응집 및 접착의 파괴 방법 및 진단에 의해 유도되는 혈소판 활성화 억제 방법을 제공하며, 이들 두 방법은 선택적 PI 3-키나제  $\beta$  억제제의 투여를 포함한다. W02004016607호는 또한 유효량의 선택적 PI 3-키나제  $\beta$  억제제를 투여하는 것을 포함하는 항혈전 방법을 제공한다. 상기 방법에 따르면, 진단 유도 혈소판 활성화에 중요한 PI 3-키나제  $\beta$ 를 표적으로 함으로써 정상적인 지혈에 영향을 주지 않고 혈전증의 특이적 억제가 달성될 수 있다. 따라서, 상기 항혈전 방법은 출혈 시간의 연장과 같은 정상적인 지혈의 파괴에 의해 야기되는 부작용을 수반하지 않는다.

[0013] 화합물[I]은 국제 특허 출원 공보 W02011/051704호의 많은 다른 실시예에 개시된 포스포이노시티드(PI) 3-키나제  $\beta$ 의 선택적 억제제이다. 화합물[I]은 이하의 구조를 가진다.



화합물 [I]

[0014]

[0015]

W02011/051704호에는, 여기에 개시된 화합물이 "단일 요법으로서 적용되거나 발명 화합물에 더하여 종래의 외과 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 수반할 수 있다"고 언급되어 있다. W02011/051704호에는 이러한 화학 요법에 사용하기 위한 다수의 가능한 항종양 제제가 열거되어 있다.

**발명의 내용**

[0016]

놀랍게도 화합물 [I]을 탁산과 병용하여 사용하는 것은 상승 효과를 제공하므로, 화합물 [I] 또는 탁산을 단독으로 사용하는 것에 비하여 개선된 암 치료 방법을 제공할 수 있다는 것이 발견되었다.

[0017]

병용 치료는 예컨대 종래의 용량으로 병용 치료 성분 중 하나 또는 다른 것을 투약할 때 달성될 수 있는 반응 범위, 반응 속도, 질환 진행 시간 또는 생존 기간에 의해 측정할 때 효과가 치료적으로 우수할 경우 상승 효과를 제공하는 것으로 고려될 수 있다. 예컨대, 병용 치료의 효과는 병용 사용이 단독으로 사용될 때의 화합물 [I] 또는 특정 병용 파트너 중 하나로 달성될 수 있는 효과보다 우수할 경우 상승적인 것이다. 특히, 병용 치료의 효과는 병용 치료시 상응하는 단일요법 치료에 요구되는 것보다 더 낮은 용량의 하나 이상의 병용 파트너로 효능이 유지될 수 있는 경우 상승적인 것이다. 또한, 병용 치료의 효과는 단독으로 사용될 때의 화합물 [I] 또는 특정 병용 파트너 중 하나에 반응하지 않는(또는 빈약하게 반응하는) 환자군에서 이로인 효과가 수득되는 경우 상승적인 것이다.

[0018]

병용 치료는 또한 단독으로 사용되는 제제의 종래 양의 사용에 의해 달성되는 이로인 효과에 부정적인 영향을 주지 않으면서, 성분 중 하나 또는 둘을 단독으로 사용될 때의 각 성분의 종래 투약에 사용된 투약 스케줄보다 덜 빈번하게 투약할 수 있을 경우 상승 효과를 제공하는 것으로 고려될 수 있다. 특히, 반응 범위, 반응 속도, 질환 진행 시간 및 생존 데이터와 같은 하나 이상의 요소를 해치지 않고 특히 반응 지속시간을 해치지 않으면서 병용 파트너 중 하나를 단독으로 사용할 때 요구되는/종래의 것에 비하여 화합물 [I] 및/또는 특정 병용 파트너의 투약 빈도가 감소될 수 있을 경우 상승이 존재하는 것으로 간주된다. 특정 화합물에 대하여 투약량 및 빈도를 감소시키는 것은 종래 스케줄/용량을 이용할 때 일어나는 것보다 덜 빈번하고 및/또는 더 적은 부작용을 유도할 수 있다.

[0019]

본 발명의 제1 양태에서는 화합물 [I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 암 치료용 병용 제가 제공된다.

[0020]

약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 염산, 브롬화수소산, 메탄술폰산, 황산 또는 삼불화아세트산과 같은 무기산 또는 유기산에 의한 산 부가염이다.

[0021]

본원에서 용어 "탁산"이 사용될 때, 이것은 세포 분열에 관여하는 튜블린 미세관의 안정화에 의해 항암 효과를 발휘하는 임의의 화학적 유사체를 의미할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0022]

화합물 [I]과 병용될 수 있는 탁산의 예는 이하를 포함한다:

[0023]

(2aR,3aR,4aR,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-디아세톡시-9-[3(S)-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2(R)-히드록시-3-페닐프로피오닐옥시]-12-벤조일옥시-11-히드록시-8,13,13-트리메틸-2a,3,3a,4,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-1H-7,11-메타노시클로데카[3,4]-시클로프로파[4,5]벤즈[1,2-b]옥세트-5-온 이수화물; 파클리탁셀 (탁셀), BMS-184476(7-메틸티오메틸파클리탁셀); BMS-188797; BMS-275183; BMS-188797; BMS-109881; CYC-3204(페네티라틴-파클리탁셀 컨주게이트); 탁소프렉신; DJ-927; 도세탁셀(Taxotere™); 라로텍셀(XRP9881; RPR-109881A); XRP6258(RPR112658); 밀라탁셀(MAC-321); MST 997; MBT-206; BT-287; 오르타탁셀; 프로탁스-3; PG-TXL; PNU-166945; PNU-106258; 오라탁셀(BAY 59-8862; IDN 5109; 반합성 탁산); TPI-287; 프로탁셀 및 MAC-321(탁사로그).

- [0024]            탁산 제제의 예는 이하를 포함한다:
- [0025]            - 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 종래 제제, 예컨대 현재 승인된 Taxol™ 및 Taxotere™ 제제;
- [0026]            - 생체적합성 폴리머를 포함하는 제제, 구체적으로 알부민과 같은 단백질, 더 구체적으로 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 알부민의 나노입자 또는 마이크로입자 제제, 예컨대 Abraxane™(US 5,439,686호 및 US 6,749,868호에 개시) 또는 NAB-도세탁셀(예컨대 US 20080161382호, US20070117744호 및 US 20070082838호에 개시);
- [0027]            - 폴리머 컨주게이트, 구체적으로 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 폴리머 컨주게이트, 더 구체적으로 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 폴리-L-글루타메이트의 컨주게이트, 예컨대 오파시오(지오파스, 파클리탁셀 폴리글루텍스, CT-2103로도 공지되어 있고 예컨대 Li C; Poly(L-glutamic acid)-anticancer drug conjugates; Adv. Drug Deliv. Rev. 2002; 54 : 695-713에 개시됨);
- [0028]            - 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 지방산의 컨주게이트, 구체적으로 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 도코사헥산산(DHA)의 컨주게이트, 예컨대, 탁소프렉신(DHA-파클리탁셀, 예컨대 Bradley MO 등의 Tumor targeting by covalent conjugation of a natural fatty acid to paclitaxel; Clin. Cancer Res. 2001; 7: 3229-38에 개시됨);
- [0029]            - US 6,645,528호에 개시된 다공성 마이크로입자 제제, 예컨대 주로 당으로 이루어지는 다공성 친수성 매트릭스에 파클리탁셀 나노입자를 포함하는 파클리탁셀 AI-850의 마이크로입자 제제와 같은 마이크로입자 조성물; 및
- [0030]            - 비타민 E 중의 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 에멀션, 예컨대 토코솔.
- [0031]            한 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀, 도세탁셀 및 아브락산에서 선택된다.
- [0032]            한 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀 및 파클리탁셀에서 선택된다.
- [0033]            한 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다.
- [0034]            한 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다.
- [0035]            한 실시양태에서, 탁산은 아브락산이다.
- [0036]            한 실시양태에서, 탁산은 카바지탁셀이다.
- [0037]            한 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀, 파클리탁셀, 카바지탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀 및 테세탁셀에서 선택된다.
- [0038]            본원에서, 용어 "병용"이 사용될 때, 이것은 병용 성분의 동시, 별도 또는 순차 투여를 의미할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0039]            한 실시양태에서 "병용"은 병용 성분의 동시 투여를 의미한다.
- [0040]            한 실시양태에서 "병용"은 병용 성분의 별도 투여를 의미한다.
- [0041]            한 실시양태에서 "병용"은 병용 성분의 순차 투여를 의미한다.
- [0042]            이하 살펴보는 바와 같이, PC3 및 HCC70 이중이식 모델에서 (도세탁셀과 같은) 탁산과 화합물[I]을 병용하는 데에 몇가지 이점이 있다. 또한, 본원에서 살펴보는 바와 같이, (도세탁셀과 같은) 탁산과 조합한 화합물[I]의 간헐적 투약은 종양 크기 조절에서 (도세탁셀과 같은) 탁산과 조합한 화합물[I]의 연속 투약과 비슷한 효과를 가진다. 특히, (도세탁셀과 같은) 탁산의 단회 투약만이 후속되는 화합물[I]의 간헐적 투약은 종양 크기 조절에서 (도세탁셀과 같은) 탁산과 조합한 화합물[I]의 연속 투약과 비슷한 효과를 가진다.
- [0043]            따라서, 한 실시양태에서는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 암 치료용 병용제(combination)가 제공되며, 여기서 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 간헐적으로 투약된다.
- [0044]            한 실시양태에서 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 간헐적 투약을 포함한다.
- [0045]            의문의 여지가 없도록, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 간헐적 투약은 주어진 투약 주기에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하지 않는 1일 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일)이 있음을 의미한다.
- [0046]            주어진 투약 주기에서 한 특정 병용 성분을 다른 성분 전에 투여하는 것, 즉 순차 투약하는 것이 유리할 수 있다.

- [0047] 따라서, 한 실시양태에서, 투약 주기는 (도세탁셀과 같은) 탁산의 투여 전 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 순차 투여를 포함한다.
- [0048] 다른 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 전 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0049] 한 실시양태에서, 투약 주기는 (도세탁셀과 같은) 탁산의 단회 투약만을 수반한다.
- [0050] 한 실시양태에서, 투약 주기는 투약 주기 내에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 단 2일 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0051] 한 실시양태에서, 투약 주기는 투약 주기 내에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 단 24시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0052] 한 실시양태에서, 투약 주기는 투약 주기 내에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 단 12시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0053] 한 실시양태에서, 투약 주기는 투약 주기 내에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 단 6시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0054] 한 실시양태에서, 투약 주기는 투약 주기 내에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 단 3시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0055] 한 실시양태에서, 투약 주기는 투약 주기 내에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 단 1.5시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 순차 투여를 포함한다.
- [0056] 의문의 여지가 없도록, "화합물의 초회 투여 전 x시간 이내"는 주어진 투약 주기에서 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투약 전 x시간까지의 임의의 시간을 의미하며, 주어진 투약 주기의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투약과 (도세탁셀과 같은) 탁산의 실질적으로 동시 투약을 포함한다.
- [0057] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8~29일이다.
- [0058] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15~29일이다.
- [0059] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15~22일이다.
- [0060] 한 실시양태에서, 투약 주기는 22~29일이다.
- [0061] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8~22일이다.
- [0062] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8~15일이다.
- [0063] 한 실시양태에서, 투약 주기는 29일이다.
- [0064] 한 실시양태에서, 투약 주기는 22일이다.
- [0065] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15일이다.
- [0066] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8일이다.
- [0067] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 1일 이상(예컨대, 2, 3, 4 또는 5 연속일)의 추가 기간이 바로 후속되는 3~5 연속일(예컨대, 3, 4 또는 5일)의 1 이상의 기간(예컨대, 1, 2, 또는 3 기간) 동안 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 것을 포함한다.
- [0068] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 3~5 연속일 동안만 투약하는 1 이상의 7일 기간을 포함한다.
- [0069] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 3~5 연속일 동안만 투약하는 1의 7일 기간을 포함한다.
- [0070] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 3~5 연속일 동안만 투약하는 2의 7일 기간을 포함한다.
- [0071] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 3~5 연속일 동안만 투약하는

3의 7일 기간을 포함한다.

- [0072] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2 연속일의 추가 기간이 바로 후속되는 5 연속일의 1 이상의 기간 동안 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 것을 포함한다.
- [0073] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 연속 3일의 추가 기간이 바로 후속되는 연속 4일의 1 이상의 기간 동안 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 것을 포함한다.
- [0074] 한 실시양태에서, 투약 주기는 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 연속 4일의 추가 기간이 바로 후속되는 연속 3일의 1 이상의 기간 동안 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 것을 포함한다.
- [0075] 한 실시양태에서, 투약 주기는 29일이고 4의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 5일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2일로 이루어진다.
- [0076] 한 실시양태에서, 투약 주기는 29일이고 4의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 4일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 3일로 이루어진다.
- [0077] 한 실시양태에서, 투약 주기는 29일이고 4의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 3일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 4일로 이루어진다.
- [0078] 한 실시양태에서, 투약 주기는 22일이고 3의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 5일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2일로 이루어진다.
- [0079] 한 실시양태에서, 투약 주기는 22일이고 3의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 4일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 3일로 이루어진다.
- [0080] 한 실시양태에서, 투약 주기는 22일이고 3의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 3일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 4일로 이루어진다.
- [0081] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15일이고 2의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 5일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2일로 이루어진다.
- [0082] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15일이고 2의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 4일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 3일로 이루어진다.
- [0083] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15일이고 2의 7일 기간을 포함하며, 이러한 각 기간은 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 3일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 4일로 이루어진다.
- [0084] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8일이고 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 5일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2일로 이루어지는 1의 7일 기간을 포함한다.
- [0085] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8일이고 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 4일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 3일로 이루어지는 1의 7일 기간을 포함한다.
- [0086] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8일이고 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 3일 및 뒤이

어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 4일로 이루어지는 1의 7일 기간을 포함한다.

- [0087] 한 실시양태에서, 투약 주기는 8~29일이고 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 단회 투여, 이어서 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 간헐적 투약을 포함한다.
- [0088] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15~29일이고, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 투여 후, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 5일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 2일로 이루어지는 7일 기간에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 간헐적 투약을 포함한다.
- [0089] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15~29일이고, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 투여 후, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 4일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 3일로 이루어지는 7일 기간에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 간헐적 투약을 포함한다.
- [0090] 한 실시양태에서, 투약 주기는 15~29일이고, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 초회 투여 전 24시간 이내에 (도세탁셀과 같은) 탁산의 투여 후, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하는 3일 및 뒤이어 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투약하지 않는 4일로 이루어지는 7일 기간에 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 간헐적 투약을 포함한다.
- [0091] 한 실시양태에서, 투약 주기는 이하의 단계를 포함한다:
- [0092] a) 1일 : 탁산(예컨대, 도세탁셀)의 투여;
- [0093] b) 2~6일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0094] c) 7~8일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음;
- [0095] d) 9~13일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0096] e) 14~15일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음;
- [0097] f) 16~20일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0098] g) 21~22일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음.
- [0099] 한 실시양태에서, 투약 주기는 이하의 단계를 포함한다:
- [0100] a) 1일 : 탁산(예컨대, 도세탁셀)의 투여;
- [0101] b) 2~5일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0102] c) 6~8일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음;
- [0103] d) 9~12일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0104] e) 13~15일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음;
- [0105] f) 16~19일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0106] g) 20~22일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음.
- [0107] 한 실시양태에서, 투약 주기는 이하의 단계를 포함한다:
- [0108] a) 1일 : 탁산(예컨대, 도세탁셀)의 투여;
- [0109] b) 2~4일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0110] c) 5~8일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음;
- [0111] d) 9~11일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0112] e) 12~15일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탁산의 투약 없음;

- [0113] f) 16~18일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여;
- [0114] g) 19~22일 : 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 탄산의 투약 없음.
- [0115] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투약시 투약 주기의 날들에 1일 1회 투여된다.
- [0116] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투약시 투약 주기의 날들에 1일 2회 투여된다.
- [0117] 의문의 여지가 없도록, 투약 주기는 활성 병용 성분을 투여하지 않는 일수(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 일)에 의해 분리될 수 있다.
- [0118] 화합물[I]이 언급되는 한 양태에서, 화합물[I]은 8-[(1R)-1-(3,5-디플루오로페닐아미노)에틸]-N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-크로멘-6-카르복사미드이다.
- [0119] 화합물[I]이 언급되는 다른 양태에서, 화합물[I]은 8-[(1R)-1-(3,5-디플루오로페닐아미노)에틸]-N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-크로멘-6-카르복사미드의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0120] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 암 치료용 병용제가 제공된다.
- [0121] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 암 치료용 병용제가 제공된다.
- [0122] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물[I]의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 암 치료용 병용제가 제공된다.
- [0123] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탄산을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0124] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0125] 한 실시양태에서는,
- [0126] (i) 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물; 및
- [0127] (ii) 탄산을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물
- [0128] 을 포함하는 의약품이 제공된다.
- [0129] 한 실시양태에서는,
- [0130] (i) 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물; 및
- [0131] (ii) 도세탁셀을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물
- [0132] 을 포함하는 의약품이 제공된다.
- [0133] 한 양태에서, 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량의 탄산과 병용하여 투여하는 것을 포함하는 상기 동물에서의 암 치료 방법이 제공된다.
- [0134] 한 양태에서, 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량의 도세탁셀과 병용하여 투여하는 것을 포함하는 상기 동물에서의 암 치료 방법이 제공된다.
- [0135] 암 치료가 명시되는 경우, 이것은 암 확산, 즉 전이의 예방 및 전이의 치료를 의미할 수 있다고 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 병용은 전이가 없는 환자를 치료하여 전이의 발생을 중단시키거나 전이가 일어나기 전 시간 기간을 연장시키고 전이가 일어난 환자에게는 전이 자체를 치료하는 데 이용될 수 있다. 또한 암의 치료는 확립된 1차 종양(들) 또는 진행중인 1차 종양(들)의 치료를 의미할 수 있다.
- [0136] 따라서, 한 양태에서 암의 치료는 전이의 예방과 관련이 있다.

- [0137] 본 발명의 다른 양태에서, 암의 치료는 전이의 치료와 관련이 있다.
- [0138] 본 발명의 다른 양태에서, 암의 치료는 확립된 1차 종양(들) 또는 진행중인 1차 종양(들)의 치료와 관련이 있다.
- [0139] 본원에서, 암의 치료는 암 자체의 예방을 의미할 수 있다.
- [0140] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 임의로 사용 설명서와 함께 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0141] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 임의로 사용 설명서와 함께 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0142] 본 발명의 추가의 양태에 따르면,
- [0143] a) 제1 단위 제형의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- [0144] b) 제2 단위 제형의 탁산;
- [0145] c) 상기 제1 및 제2 제형을 넣기 위한 용기 수단; 및 임의로
- [0146] d) 사용 설명서
- [0147] 를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0148] 본 발명의 추가의 양태에 따르면,
- [0149] a) 제1 단위 제형의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- [0150] b) 제2 단위 제형의 도세탁셀;
- [0151] c) 상기 제1 및 제2 제형을 넣기 위한 용기 수단; 및 임의로
- [0152] d) 사용 설명서
- [0153] 를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0154] 단위 제형의 예는 경구 투여용 정제이다.
- [0155] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 암 치료용 약학 조성물이 제공된다.
- [0156] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 암 치료용 약학 조성물이 제공된다.
- [0157] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 탁산을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물과 조합된, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 암 치료용 약학 조성물이 제공된다.
- [0158] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 도세탁셀을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물과 조합된, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 암 치료용 약학 조성물이 제공된다.
- [0159] 약학 조성물은 예컨대 정제 또는 캡슐과 같이 경구 투여에 적합한 형태, 살균 용액, 현탁액 또는 에멀션으로서 (정맥내, 피하, 근내, 혈관내 또는 주입 포함) 비경구 주입에 적합한 형태, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여에 적합한 형태 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 일반적으로 상기 조성물은 종래의 부형제를 이용하여 종래의 방식으로 제조될 수 있다.
- [0160] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 임의로 사용 설명서와 함께 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 암 치료용 키트가 제공된다.
- [0161] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 임의로 사용 설명서와 함께 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 암 치료용 키트가 제공된다.
- [0162] 본 발명의 추가의 양태에 따르면,

- [0163] a) 제1 단위 제형의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- [0164] b) 탁산;
- [0165] c) 상기 제1 및 제2 제형을 넣기 위한 용기 수단; 및 임의로
- [0166] d) 사용 설명서
- [0167] 를 포함하는 암 치료용 키트가 제공된다.
- [0168] 본 발명의 추가의 양태에 따르면,
- [0169] a) 제1 단위 제형의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- [0170] b) 도세탁셀;
- [0171] c) 상기 제1 및 제2 제형을 넣기 위한 용기 수단; 및 임의로
- [0172] d) 사용 설명서
- [0173] 를 포함하는 암 치료용 키트가 제공된다.
- [0174] 본 발명에 따르면, 약제로서 사용하기 위한, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산을 포함하는 병용제가 제공된다.
- [0175] 본 발명에 따르면, 약제로서 사용하기 위한, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 도세탁셀을 포함하는 병용제가 제공된다.
- [0176] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 암 치료용 약제의 제조에서, 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0177] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 암 치료용 약제의 제조에서, 도세탁셀과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0178] 의사가 병용 제품의 정확한 용량 및 사용 스케줄을 결정하는 것이 편리하거나 의학적으로 적절할 수 있으므로 병용 제품의 활성 성분은 반드시 고정 용량으로 단일 제형 내에 함께 존재하는 것이 아닐 수 있다. 따라서, 의사 또는 약사가 예컨대 인간과 같은 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 의술에서 동시, 별도 또는 순차 병용을 위해 준비된 활성 병용 제품을 포함하는 병용 약제를 준비할 수 있다.
- [0179] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 의학에서 사용하기 위한 병용 약제의 제조에서, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0180] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 의학에서 동시, 별도 또는 순차 병용하기 위한 병용 약제의 제조에서, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0181] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 동시, 별도 또는 순차 병용하기 위한 암 치료용 병용 약제의 제조에서, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0182] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 동시, 별도 또는 순차 병용하기 위한 인간과 같은 온혈 동물에서의 암 치료용 병용 약제의 제조에서, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0183] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 별도 병용하기 위한 인간과 같은 온혈 동물에서의 암 치료용 병용 약제의 제조에서, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0184] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 순차 병용하기 위한 인간과 같은 온혈 동물에서의 암 치료용 병용 약제의 제조에서, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0185] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 암 치료용 병용 약제의 제조에서의, (도세탁셀과 같은) 탁산과 병용된 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0186] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 (도세탁셀과 같은) 탁산을 포함하는 암 치료용 병용제가 제공된다.
- [0187] 한 실시양태에서, 인간과 같은 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염 및 (도세탁셀과 같은) 탁산이 제공된다.

- [0188] 한 실시양태에서, 인간과 같은 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 (도세탁셀과 같은) 탁산이 제공되며, 여기서 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탁산은 온혈 동물에게 동시, 별도 또는 순차 투여된다.
- [0189] 한 실시양태에서는, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 유효량의 (도세탁셀과 같은) 탁산을 투여하기 전, 투여한 후 또는 투여하는 동시에, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 유효량의 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물에서 항암 효과의 생성 방법을 제공한다.
- [0190] 암이 언급되는 경우, 이것은 식도암, 골수종, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 유방암, 신경아세포종, 카포시 육종, 난소암, 유방암, 대장암, 전립선암, 방광암, 흑색종, 폐암 - 비소세포 폐암, 및 소세포 폐암, 위암, 두경부암, 뇌암, 신장암, 림프종 및 백혈병을 의미할 수 있다.
- [0191] 한 실시양태에서, 암은 전립선암이다.
- [0192] 한 실시양태에서, 암은 췌장암이다.
- [0193] 한 실시양태에서, 암은 거세 내성 전립선암이다.
- [0194] 한 실시양태에서, 암은 소세포 폐암이다.
- [0195] 한 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암이다.
- [0196] 한 실시양태에서, 암은 편평 비소세포 폐암이다.
- [0197] 한 실시양태에서, 암은 대장암이다.
- [0198] 한 실시양태에서, 암은 난소암이다.
- [0199] 한 실시양태에서, 암은 유방암이다.
- [0200] 한 실시양태에서, 암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0201] 한 실시양태에서, 암은 전립선암, 비소세포 폐암 또는 유방암이다.
- [0202] 한 실시양태에서, 암은 거세 내성 전립선암, 편평 비소세포 폐암, 대장암, 췌장암 또는 삼중 음성 유방암이다.
- [0203] 한 실시양태에서, 암은 거세 내성 전립선암, 편평 비소세포 폐암 또는 삼중 음성 유방암이다.
- [0204] 한 실시양태에서, 암은 방광암, 식도암, 위암, 흑색종, 자궁경부암 또는 신장암이다.
- [0205] 한 실시양태에서, 암은 자궁내막암, 간암, 위암, 갑상선암, 직장암 또는 뇌암이다.
- [0206] 한 실시양태에서, 암은 PTEN 유전자 결실 암이다.
- [0207] 다른 실시양태에서, 암은 전이 상태에 있고, 더 특히는 암은 뼈로의 전이를 나타낸다.
- [0208] 본 발명의 한 실시양태에서, 특히 암은 전이 상태에 있고, 더 특히는 암은 피부 전이를 나타낸다.
- [0209] 본 발명의 한 실시양태에서, 특히 암은 전이 상태에 있고, 더 특히는 암은 림프 전이를 나타낸다.
- [0210] 본 발명의 한 실시양태에서, 암은 비전이 상태이다.
- [0211] 본 발명의 조성물은 업계에 널리 공지된 종래의 약학적 부형제를 사용하여 종래의 절차에 의해 얻을 수 있다. 따라서, 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 예컨대 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0212] 화합물 I과 같은 화합물은 통상적으로는 동물의 체표면적(m<sup>2</sup>)당 5~5000 mg 범위내 단위 용량으로, 즉 대략 0.1~200 mg/kg으로 온혈 동물에게 투여될 수 있으며, 이것은 보통 치료 유효 용량을 제공한다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 보통 예컨대 1~250 mg의 활성 성분을 함유한다. 바람직하게는 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 보통 예컨대 10~70 mg의 활성 성분을 함유한다. 바람직하게는 10~150 mg/kg 범위의 1일 용량을 사용하며, 예컨대 10~50 mg/kg을 1일 2회 투여한다. 그러나, 1일 용량은 치료 대상, 구체적인 투여 경로 및 치료할 질병의 중증도에 따라 반드시 달라진다. 따라서, 임의의 특정 환자를 치료하고 있는 임상가가 최적 투약을 결정

할 수 있다. 예컨대, 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 0.5% 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 중 1~200 mg/mL의 화합물 I을 포함할 수 있다.

[0213] (도세탁셀과 같은) 탁산은 통상 치료 유효 용량으로서 숙련의에 공지된 단위 용량으로 온혈 동물에게 투여되는 것이 보통이다. 단일 제형의 경우, 활성 성분은 전체 조성의 약 5 중량% 내지 약 98 중량%로 달라질 수 있는 적절한 총량량의 부형제와 검과운딩될 수 있다. 단위 제형은 일반적으로 약 20 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 그러나, 1일 용량은 치료 대상, 구체적인 투여 경로 및 치료할 질병의 중증도에 따라 반드시 달라진다. 따라서, 임의의 특정 환자를 치료하고 있는 임상가가 최적 투약을 결정할 수 있다.

[0214] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 탁산(예컨대, 도세탁셀)은 투약일(들)에 동물의 체표면적(m<sup>2</sup>)당 50~140 mg으로, 예컨대 동물의 체표면적(m<sup>2</sup>)당 60~120 mg 또는 예컨대 동물의 체표면적(m<sup>2</sup>)당 65~110 mg으로 투약될 수 있다. 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 화합물[I] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투약일들에 1일 2회 10~50 mg/kg으로 투약될 수 있다. 당업자는 화합물[I]의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 경우 용량 중 화합물[I] 함량은 100% 미만이고 투약되는 염의 실제 질량은 특정 염을 제조하기 위해 사용되는 카운터이온의 질량 및 염의 화학양론량에 따라 상기 언급된 1일 2회 10~50 mg/kg보다 더 많음을 이해할 것이다. 주어진 환자에 대하여 사용되는 실제 용량은 전문의가 결정하여야 한다.

[0215] 각 약물의 투약 및 그 비율은 (주기적으로 검토 및 갱신되는) 국내 및 국제 가이드라인에 의해 규정된 바와 같이 가능한 최상의 치료 효과가 얻어지도록 구성되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0216] 도 1 - 마우스 PC3 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 ABT로 제형화된 화합물[I]의 장기 연속 투약.

도 2 - 마우스 HCC70 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 연속적으로 투약될 때 ABT 없이 제형화된 화합물[I]의 항종양 활성.

도 3 - HCC70 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 투약될 때 ABT 없이 제형화된 간헐적 고용량 화합물[I]의 항종양 활성.

도 4 - HCC70 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 투약될 때 ABT 없이 제형화된 간헐적 저용량 화합물[I]의 항종양 활성.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0217] **실험 세부 사항**

[0218] 화합물[I]은 W02011/051704호(이의 관련 세부 사항은 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0219] 암컷 스위스 무흉선 nu/nu 마우스 좌측 옆구리에 0.1 ml의 PC3 세포(마트리겔과 50:50 혼합된 Iscove 무혈청 배지 중 1 x 10<sup>6</sup> 세포) 또는 HCC70 세포(마트리겔과 50:50 혼합된 RPMI 무혈청 배지 중 1 x 10<sup>6</sup> 세포)를 피하 주입하였다. 종양 크기가 약 200~500 mm<sup>3</sup>에 도달하면 동물을 임의로 대조군과 치료군으로 나누었다.

[0220] 화합물[I]을 유리 염기 형태로 ABT(아미노벤조트리아졸)의 존재 또는 부재하에 투약하였다. ABT를 투여한 군에 대하여, 화합물[I]은 10% DMSO/60% TEG/30% WFI 중 단독으로 또는 10 mg/ml의 ABT의 존재하에 주 1회 제형화하였다. 1일 2회 투약에 대하여 화합물[I]은 0 시간에 ABT와 동시 투약한 다음 6~8 시간에 단일 제제로서 단독 투약하였다. ABT를 투여하지 않은 군에 대하여, 화합물[I]은 HPMC/Tween 중 현탁액으로서 주 1회 제형화하고 주 1회 또는 2회(0 및 6~8 시간) 투약하였다.

[0221] 도세탁셀(Taxotere™)은 1.5 mg/ml로 생리학적 염수 중에서 새롭게 제형화하고 화합물[I]의 투여 전 0일 24시간에 0.1 ml/10 g의 속도로 단회 정맥 볼루스로서 투약하였다.

[0222] 식 (길이 x 폭 x 폭) x π/6을 이용하여 쌍방 켈리퍼 측정으로부터 주 2회 종양 부피를 계산하였다. 치료 개시로부터의 성장 억제는 대조군과 치료군에 대하여 종양 부피의 기하 평균 변화를 비교함으로써 평가하였다. 단측 "t"-검정을 이용하여 통계적 유의성을 평가하였다.

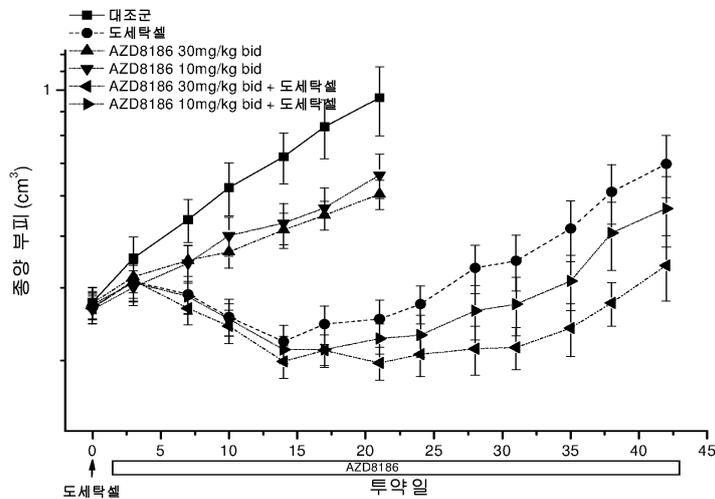
[0223] **도면 리스트**

- [0224] **도 1** - 마우스 PC3 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 ABT로 제형화된 화합물[I]의 장기 연속 투약.
- [0225] 이 도면은
- [0226] i. 10 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 단독;
- [0227] ii. 30 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 단독;
- [0228] iii. 탁산(도세탁셀) 단독;
- [0229] iv. 10 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 탁산(도세탁셀)의 병용; 및
- [0230] v. 30 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 탁산(도세탁셀)의 병용
- [0231] 으로 치료한 경우 42일 기간에 걸친 마우스 PC3(전립선암 세포주) 이종이식 모델에서의 종양 부피 변화를 나타낸다.
- [0232] 도 1은 화합물[I] 및 도세탁셀의 병용 사용이 화합물[I] 또는 도세탁셀의 단독 사용에 비하여 추가의 종양 수축을 달성함을 나타낸다.
- [0233] **도 2** - 마우스 HCC70 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 연속적으로 투약될 때 ABT 없이 제형화된 화합물[I]의 항종양 활성
- [0234] 이 도면은
- [0235] i. 25 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 단독;
- [0236] ii. 50 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 단독;
- [0237] iii. 탁산(도세탁셀) 단독;
- [0238] iv. 25 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 탁산(도세탁셀)의 병용; 및
- [0239] v. 50 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 탁산(도세탁셀)의 병용
- [0240] 으로 치료한 경우 21일 기간에 걸친 마우스 HCC70(유방암 세포주) 이종이식 모델에서의 종양 부피 변화를 나타낸다.
- [0241] 도 2는 다시 화합물[I] 및 도세탁셀의 병용 사용이 화합물[I] 또는 도세탁셀의 단독 사용에 비하여 추가의 종양 수축을 달성함을 나타낸다.
- [0242] **도 3** - HCC70 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 투약될 때 ABT 없이 제형화된 간헐적 고용량 화합물[I]의 항종양 활성
- [0243] 도 3은
- [0244] i. 탁산(도세탁셀) 단독;
- [0245] ii. 100 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 단독(여기서, 화합물[I]은 단 7일 기간의 5 연속일에 투여하고 남은 2일에는 제제를 투여하지 않음); 및
- [0246] iii. 100 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 도세탁셀의 병용(여기서, 화합물[I]은 단 7일 기간의 5 연속일에 투여하고 남은 2일에는 제제를 투여하지 않음)
- [0247] 으로 치료한 경우 23일 기간에 걸친 마우스 HCC70(유방암 세포주) 이종이식 모델에서의 종양 부피 변화를 나타낸다.
- [0248] 도 3은 단회 용량의 도세탁셀과 조합하여 화합물[I]을 간헐적으로 투약해도 도세탁셀 또는 화합물[I] 단독에 비하여 추가의 실질적인 항종양 활성을 제공할 수 있음을 보여준다.
- [0249] **도 4** - HCC70 이종이식 모델에서 도세탁셀과 조합하여 투약될 때 ABT 없이 제형화된 간헐적 저용량 화합물[I]의 항종양 활성
- [0250] 이 도면은
- [0251] i. 탁산(도세탁셀) 단독;

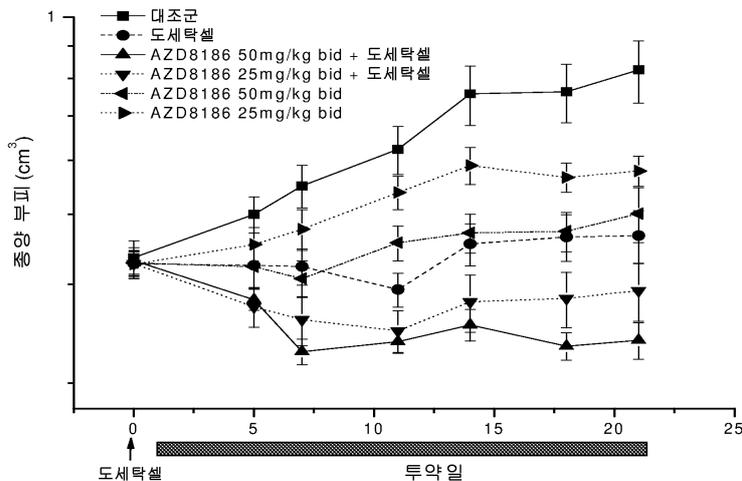
- [0252] ii. 연속으로 투약되는, 25 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 탁산(도세탁셀)의 병용;
- [0253] iii. 25 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 도세탁셀의 병용(여기서, 화합물[I]은 단 7일 기간의 5 연속일에 투여하고 남은 2일에는 제제를 투여하지 않음);
- [0254] iii. 25 mg/Kg bid 용량의 화합물[I] 및 도세탁셀의 병용(여기서, 화합물[I]은 단 7일 기간의 2 연속일에 투여하고 남은 5일에는 제제를 투여하지 않음)
- [0255] 으로 치료한 경우 21일 기간에 걸친 마우스 HCC70(유방암 세포주) 이종이식 모델에서의 종양 부피 변화를 나타낸다.
- [0256] 도 4는 단회 용량의 도세탁셀과 조합하여 비교적 저용량으로 화합물[I]을 간헐적으로 투약해도 도세탁셀 또는 화합물[I] 단독에 비하여 추가의 실질적인 항종양 활성을 제공할 수 있음을 보여준다.

도면

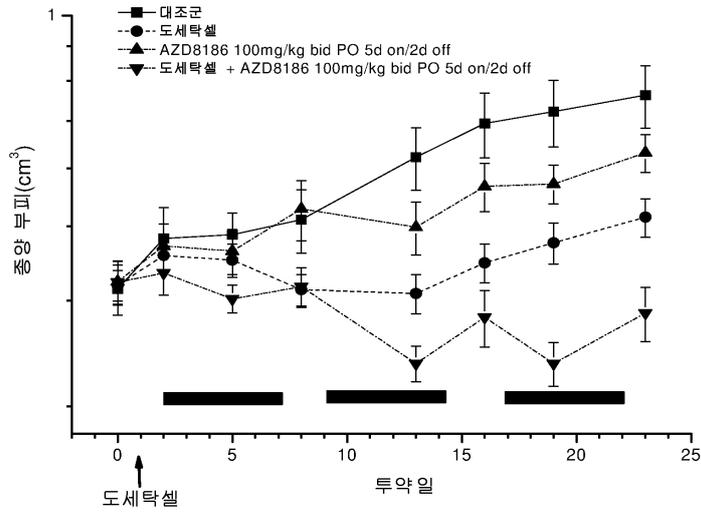
도면1



도면2



도면3



도면4

