(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0113390
(43) 공개일자 2022년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/203* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 31/203 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7019783
(22) 출원일자(국제) 2020년11월13일
심사청구일자 2022년06월10일
(85) 번역문제출일자 2022년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/042410
(87) 국제공개번호 WO 2021/095840
국제공개일자 2021년05월20일
(30) 우선권주장
62/934,923 2019년11월13일 미국(US)

(71) 출원인
다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤
일본국 도쿄토 지요다쿠 간다니시키초 1초메 27반치
아스텍스 파마수티컬스, 인크.
미국, 캘리포니아주 94588, 플레젠튼, 로즈우드 드라이브 4420, 스위트 200
(72) 발명자
히토츠마치, 히로코
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내
마치다, 다쿠미츠
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **LSD1 억제제를 사용하여 LSD1-관련 질환 및 장애를 치료하는 방법**

(57) 요 약

LSD1-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 또는 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 LSD1-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
야마다, 마사키
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내
키어, 해럴드
미국 94588 캘리포니아주 플레젠튼 로즈우드 드라이브 4420 스위트 200 아스텍스 파마수티컬스, 인크. 내
오가네시안, 아람
미국 94588 캘리포니아주 플레젠튼 로즈우드 드라이브 4420 스위트 200 아스텍스 파마수티컬스, 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

LSD1-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 LSD1-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여 스케줄이 2주 주기에 기초하고, 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 1주 동안 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 5

LSD1-관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주 동안의 휴지 기간이 이어지는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 LSD1-관련 질환을 치료하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 투여 스케줄이 3주 주기에 기초하고, 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 것인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 2주 동안 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 28일 주기 동안 특정 일에 1일 1회 투여되는 단일 작용제로서 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 AML을 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 1주 동안 매일 투여되고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것인 방법.

청구항 11

급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 21일 주기 동안 특정 일에 1일 1회 투여되는 단일 작용제로서 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 AML을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 2주 동안 매일 투여되고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것인 방법.

청구항 13

급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 28일 주기 동안 특정 일에 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 AML을 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 1주 동안 매일 투여되고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것인 방법.

청구항 15

급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 21일 주기 동안 특정 일에 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 AML을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이 2주 동안 매일 투여되고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것인 방법.

청구항 17

급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 대한 AML 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 18

급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 대한 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 19

급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 대한 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 20

급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 대한 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, AML의 재발 또는 사망의 위험이 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 25%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 22

급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도이며, 여기서 의약은 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된 것인 용도.

청구항 23

급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도이며, 여기서 의약은 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된 것인 용도.

청구항 24

급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도이며, 여기서 의약은 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된 것인 용도.

청구항 25

급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도이며, 여기서 의약은 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된 것인 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 LSD1-관련 질환 또는 장애를 갖는 환자를 하나 이상의 구체적 투여 요법에 따라 LSD1 억제제로 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 측면은 또한 LSD1 억제제, 뿐만 아니라 이러한 LSD1 억제제를 제조하는 방법, 및 이러한 LSD1 억제제를 포함하는 제약 조성물을 포함한 조성물, 및 그의 다양한 용도를 포함한다.

배 경 기 술

[0002] 히스톤 메틸화 변형은 유전자 발현을 조절하는 후성적 메카니즘 중 하나이다. 히스톤 메틸화 변형은 세포 유지, 성장 및 분화를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 프로세스를 조절한다.

[0003] 히스톤 메틸화 변형을 조절하는 효소 중 하나인 LSD1 (KDM1A)은 FAD (플라빈 아데닌 디뉴클레오티드)-의존성 히스톤 데메틸라제이고, 주로 히스톤 H3 상의 위치 4의 리신 잔기 (K4) 및 위치 9의 리신 잔기 (K9)를 탈메틸화한다 (비-특허 문헌 (NPL) 1). 이러한 기능에 의해, LSD1은 유전자 전사의 다양한 측면을 양성 또는 음성 조절하고, 정상 조직 유형에서 줄기 세포 자기-재생 및 세포 분화를 조절하는 것으로 여겨진다.

[0004] 일반적으로, 세포 자기-재생 능력 또는 분화의 이상은 세포에서 악성 형질전환을 유발하는 것으로 여겨진다. 따라서, 이들 프로세스에서 주요 역할을 하는 LSD1의 이상 제어는 가능하게는 세포에서 악성 형질전환을 유발할 수 있다. 실제로, 다양한 고형 및 혈액 암의 관점에서, LSD1의 과다발현 및 그의 예후의 상관관계에 관한 많은 보고가 이루어졌다 (NPL 2). 추가로, 암종으로부터의 세포주에서 또는 비-임상 모델에서, LSD1 억제는 세포 분화, 성장 억제 및 생체내 항종양 효과의 유도를 생성하는 것으로 보고되었으며 (NPL 3 및 NPL 4), 이는 LSD1이 암 요법에서 중요한 표적 분자 중 하나로서 작용한다는 것을 강하게 시사한다. LSD1이 수반되는 이들 암종, 예컨대 소세포 폐암 (SCLC) 및 급성 골수성 백혈병 (AML)은 극도로 불량한 예후를 나타내며, 기존의 치료 방법은 환자에게 만족스러운 치료 이익을 달성하는데 실패하였다.

[0005] 따라서, LSD1 억제 약물은 치료 방법이 현재 존재하지 않는 난치성 암을 치료하기 위한 신규 메카니즘에 기초하여 효과적인 치료 수단을 제공할 것으로 예상된다.

[0006] 추가로, 일부 보고에 따르면, 뉴런 프로그램 및 기능에 수반되는 LSD1은 또한 가능하게는 암 이외의 질환, 예컨대 알츠하이머병, 헌팅톤병, 레트 증후군 및 다른 두개 신경 질환 (NPL 2); LSD1 기능이 연루된 헤르페스바이러스 감염 (NPL 5); 및 겸상 적혈구 질환 (NPL 6)의 치료에서 표적으로서의 역할을 할 수 있다.

[0007] LSD1 억제제가 임상 시험에서 투여되었다는 일부 보고가 있다. LSD1 억제제는 2개의 군으로 분류된다: FAD에 공유 결합하는 LSD1 억제제, 및 기질 히스톤 H3과 경쟁하는 LSD1 억제제. 전자의 공유-유형의 경우, 가장 전형적인 투여 스케줄은 연속 매일 투여였다. 예를 들어, 공유-유형 LSD1 억제제 GSK-2879552 (글락소스미스클라인 피엘씨(GlaxoSmithKline PLC))를 급성 골수성 백혈병에 대한 그의 1상 연구 및 골수이형성 증후군에 대한 1/2상 연구를 위해 연속적으로 매일 투여하였다 (NPL 7). 또 다른 공유-유형 LSD1 억제제 INCB-59872 (인사이트 코포레이션(Incyte Corp))를 고형 종양, 비소세포 폐암 (NSCLC) 및 결장암에 대한 그의 1/2상 연구를 위해 21일 주기로 연속적으로 매일 투여하고, 겸상 적혈구 질환의 1상 연구를 위해 연속적으로 매일 투여하였다 (NPL 8). 다른 전형적인 투여 스케줄은 1일 또는 2일 간격의 간헐적 투여를 수반하였다. 예를 들어, 또 다른 공유-유형 LSD1 억제제 ORY-1001/ RO7051790 (오리존 게노믹스(Oryzon Genomics))을 급성 골수성 백혈병의 1/2a상 연구를 위해 5일 연속 투여의 4 주기에 이어서 2일 간격 기간으로 이루어진 4주 투여 스케줄로 투여하였다 (NPL 9). 상기 언급된 INCB-59872 연구의 경우, 격일의 투여 스케줄 (퀴크 오트라 다이: QOD)을 또한 겸상 적혈구 질환의 1상 연구에 적용하였다 (NPL 10). 한편, 기질 히스톤 H3과 경쟁하고 약동학에서 긴 반감기 (~71시간, 즉, 약 3일)를 갖는 독특한 LSD1 억제제인 CC-90011은 28일 (4주) 주기에서 1주 1회 투여의 투여 스케줄로 사용되었다 (NPL 11).

[0008] 본 명세서의 모든 인용문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 명백하게 포함된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) WO2017/090756

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) Biochim. Biophys. Acta, 1829 (10), pp. 981-986 (2013)

(비특허문헌 0002) Epigenomics, 7 (4), pp. 609-626 (2015)

(비특허문헌 0003) Cancer Cell, 21 (4), pp. 473-487 (2012)

(비특허문헌 0004) Cancer Cell, 28 (1), pp. 57-69 (2015)

(비특허문헌 0005) Sci. Transl. Med., 6 (265), 265ra169 (2014)

(비특허문헌 0006) Nat. Med., 19 (3), pp. 291-294 (2013)

(비특허문헌 0007) NCT02177812

(비특허문헌 0008) NCT02959437

(비특허문헌 0009) ASH 2016 (4060)

(비특허문헌 0010) NCT03132324

(비특허문헌 0011) Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019, mdz256.003, https://doi.org/10.1093/annonc/mdz256.003

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 화합물 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 (본원에서 화합물 A로 지칭됨)은 강력한 LSD1 억제제 (PL 1)로 공지되어 있다. 이 화합물은 기질 히스톤 H3과 경쟁하는 LSD1 억제제이다. 화합물 A에 대한 투여 스케줄 또는 투여 요법은 관련 기술분야에 기재되어 있지 않다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 측면은 특정한 투여 스케줄을 이용하여 유효량의 화합물 A를 투여함으로써 LSD1-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 LSD1-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0013] 본 발명자들은 화합물 A의 연속 투여가 항종양 효과를 나타내지만, 동시에 하나 이상의 불리한 사건 또는 부작용, 예컨대 골수억제 및/또는 체중 감소를 유발할 수 있음을 발견하였다. 본 발명자들은 광범위한 연구를 수행하였고, 결과적으로 특정 기간 동안 화합물 A의 연속 투여에 이어서 화합물 A를 투여하지 않는 특정 시간 길이를 갖는 휴지 기간이 이어지면, 보다 적은 불리한 사건 및 부작용으로 항종양 효과를 달성한다는 것을 발견하였다. 본 발명은 이러한 예상치 못한 놀라운 발견에 기초한다.

[0014] 한 실시양태에서, LSD1-관련 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법은 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 환자에게 1주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 또 다른 실시양태에서, LSD1-관련 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법은 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 환자에게 2주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0016] [도 1a] 도 1a는 1주 투약 + 1주 휴약 투여 요법에 적용된 군 I의 샘플에서의 혈소판 수를 도시하는 그래프이다. 좌측의 빈 막대는 시험 화합물 A 0 mg/kg (대조군으로서 비히클) 처리된 동물로부터의 값을 나타내고, 우측의 채워진 막대는 시험 화합물 A 16 mg/kg 처리된 동물로부터의 값을 나타낸다. "주" 열의 "1", "2", "3" 및 "4"는 각각 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일에 수득된 샘플로부터의 값을 나타낸다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차, NE: 시험되지 않음

[도 1b] 도 1b는 1주 투약 + 1주 휴약 투여 요법에 적용된 군 I의 샘플에서의 호중구 수를 도시하는 그래프이다. 좌측의 빈 막대는 시험 화합물 A 0 mg/kg (대조군으로서 비히클) 처리된 동물로부터의 값을 나타내고, 우측의 채워진 막대는 시험 화합물 A 16 mg/kg 처리된 동물로부터의 값을 나타낸다. "주" 열의 "1", "2", "3" 및 "4"는 각각 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일에 수득된 샘플로부터의 값을 나타낸다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차, NE: 시험되지 않음

[도 2a] 도 2a는 2주 투약 + 1주 휴약 투여 요법에 적용된 군 II의 샘플에서의 혈소판 수를 도시하는 그래프이다. 좌측의 빈 막대는 시험 화합물 A 0 mg/kg (대조군으로서 비히클) 처리된 동물로부터의 값을 나타내고, 우측의 채워진 막대는 시험 화합물 A 16 mg/kg 처리된 동물로부터의 값을 나타낸다. "주" 열의 "2" 및 "3"은 각각 제15일 및 제22일에 수득된 샘플로부터의 값을 나타낸다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 2b] 도 2b는 2주 투약 + 1주 휴약 투여 요법에 적용된 군 II의 샘플에서의 호중구 수를 도시하는 그래프이다. 좌측의 빈 막대는 시험 화합물 A 0 mg/kg (대조군으로서 비히클) 처리된 동물로부터의 값을 나타내고, 우

측의 채워진 막대는 시험 화합물 A 16 mg/kg 처리된 동물로부터의 값을 나타낸다. "주" 열의 "2" 및 "3"은 각각 제15일 및 제22일에 수득된 샘플로부터의 값을 나타낸다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 3] 도 3은 비정상적인 호중구-계통 골수구 (화살표로 표시됨)의 사진이다.

[도 4a] 도 4a는 비정상적인 거핵구의 사진이다.

[도 4b] 도 4b는 비정상적인 거핵구의 사진이다.

[도 5] 도 5는 대조군, 연속군, 군 I 군 및 군 II 군의 종양 부피를 보여주는 그래프이다. ***: $p<0.001$, 던넷(Dunnett) t-검정, N.S.: 유의하지 않음, 아스핀-웰치(Aspin-Welch) t-검정, 오차 막대: SE: 표준 오차

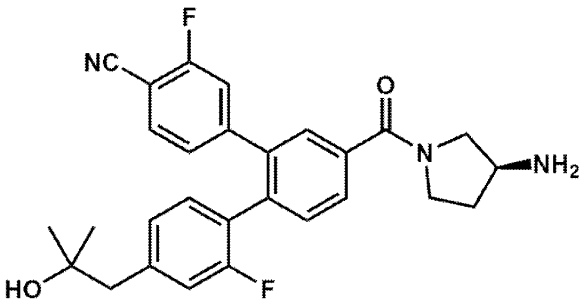
[도 6] 도 6은 대조군, 연속군, 군 I 군 및 군 II 군의 체중 변화를 나타내는 그래프이다. 오차 막대: SE: 표준 오차

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명의 측면은 항종양제를 연속 매일 투여의 기간에 이어서 투여가 없는 특정 휴지 기간을 포함하는 투여 스케줄로 투여함으로써 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 ("화합물 A") 또는 그의 염을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화합물 A 또는 그의 염을 1주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화합물 A 또는 그의 염을 2주의 기간 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 수반한다.

[0018] 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴은 하기 구조로 도시된다:

[0019] [화학식 1]

[0020] 

[0021] 본 출원에서, 상기 화합물은 "화합물 A"로서 기재되어 있다. 화합물 A는 PCT 공개 번호 WO2017/090756의 실시예 화합물 37로서 기재되어 있으며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 화합물 A는 PCT 공개 번호 WO2017/090756 (그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0022] 본원에 기재된 신규 치료 방법은 항종양 효과를 달성하면서 하나 이상의 불리한 관찰, 예컨대 부작용, 유해 반응 또는 유해 사건, 예를 들어 체중 감소 및/또는 골수억제를 감소시키는 효과를 나타낸다. 예시적 실시양태에서, 항종양제는 1 또는 2주의 연속 투여 기간 동안 투여되고, 이어서 1주의 지속기간을 갖는 휴지 기간이 이어진다. 이러한 놀랍고도 예상치 못한 발견은 감소된 부작용 등을 갖는 화합물 A의 보다 긴 기간의 투여를 가능하게 하였으며, 이는 궁극적으로 보다 긴 생존 시간 및/또는 보다 긴 무진행 생존 기간에 기여한다.

[0023] 1주의 연속 투여 기간에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 본원에 기재된 투여 스케줄은 하나 이상의 불리한 사건 또는 부작용의 감소의 관점에서 이점을 입증하였다.

[0024] 대안적으로, 2주의 연속 투여 기간에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 본원에 기재된 투여 스케줄은 약물 안전성의 관점에서 감소된 독성을 포함한 이점을 입증하였다.

[0025] 본 발명에서, 투여 스케줄은 1 또는 2주의 연속 투여 기간에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 한, 특별히 제

한되지 않는다. 1주 (7일)의 연속 투여에 이어서 1주 (7일)의 휴지 기간으로 이루어진 2주 (14일)의 투여 스케줄이 일 (1) 주기로서 정의되는 경우에, 주기는 질환 또는 장애를 치료하기 위해 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복될 수 있다. 즉, 투여는 1 주기, 또는 1 주기 초과, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 주기 또는 그 초과의 특정 투여 스케줄로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 수회의 주기를 포함하여 장기간에 걸쳐 수행될 수 있다. 예를 들어, 투여는 대략 13 내지 15 주기의 치료 또는 투여로 6개월의 기간 동안; 대략 25 또는 26 주기의 치료로 1년 기간 동안; 대략 75 내지 100 주기의 치료로 3년 기간 동안 또는 그 초과로 수행될 수 있다. 2주 (14일)의 투여에 이어서 1주 (7일)의 휴지 기간으로 이루어진 3주 (21일)의 투여 스케줄이 일 (1) 주기로서 정의되는 경우에, 주기는 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복될 수 있다. 즉, 투여는 1 주기, 또는 1 주기 초과, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 주기 또는 그 초과의 투여 스케줄로 수행될 수 있다. 일부 경우에, 투여는 보다 많은 주기로 수행될 수 있다. 예를 들어, 투여는 대략 10 주기로 6개월의 기간 동안; 대략 20 주기로 1년 기간 동안; 대략 50 내지 60 주기로 3년 기간 동안 또는 더 많은 주기로 더 긴 투여 기간 동안 수행될 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명의 투여 스케줄에서, 투여가 1 또는 2주의 연속 투여 기간에 이어서 1주의 휴지 기간의 스케줄로 계속되는 한, 투여는 그 후에 정지될 수 있고, 투여는 특정 휴약기 기간 (투여 없음) 후에 재개될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 투여 스케줄은 복수의 휴약기 기간을 갖는 스케줄을 포함할 수 있다. 휴약기를 갖는 투여 스케줄의 한 실시양태에서, 조건 "1 또는 2주 연속 투여에 이어서 1주의 휴지 기간"은 휴약기 전의 투여 기간 및 휴약기 후의 투여 기간에서 충족되는 것으로 충분하다. 2회의 휴약기 기간을 갖는 투여 스케줄의 또 다른 실시양태에서, 조건 "1 또는 2주의 연속 투여에 이어서 1주의 휴지 기간"은 제1 휴약기 기간 전의 투여 기간, 2회의 휴약기 기간 사이의 투여 기간, 및 제2 휴약기 기간 후의 투여 기간에서 충족되는 것으로 충분하다. 2회 이상의 휴약기 기간을 갖는 투여 스케줄의 또 다른 실시양태에서, 조건 "1 또는 2주의 연속 투여에 이어서 1주의 휴지 기간"은 제1 휴약기 기간 전의 투여 기간, 2회의 인접한 휴약기 기간 사이의 투여 기간, 및 마지막 휴약기 기간 후의 투여 기간에서 충족되는 것으로 충분하다. 휴약기 기간은 특별히 제한되지 않으며, 환자의 상태 등에 따라 적합하게 설정될 수 있다. 예를 들어, 휴약기 기간은 1 내지 35일의 범위 내일 수 있다. 대안적으로, 휴약기 기간은 1 내지 12개월의 범위 내일 수 있다.

[0027] 일부 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 매일 1회 또는 1회 초과로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 1일에 1회 투여된다.

[0028] 화합물 A 또는 그의 염의 전형적인 1일 용량은 체중 킬로그램당 100 피코그램 내지 100 밀리그램, 보다 전형적으로 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 25 밀리그램의 범위일 수 있다. 보다 전형적으로, 화합물 A 또는 그의 염의 1일 용량은 체중 킬로그램당 100 나노그램 내지 20 밀리그램의 범위일 수 있지만, 필요한 경우에 보다 높거나 보다 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량은 체중 킬로그램당 1 마이크로그램 내지 20 밀리그램, 보다 전형적으로 체중 킬로그램당 10 마이크로그램 내지 20 밀리그램, 보다 전형적으로 체중 킬로그램당 100 마이크로그램 내지 20 밀리그램일 수 있다.

[0029] 투여량은 또한 환자의 체표면적에 대해 투여된 약물의 양으로서 표현될 수 있다 (mg/m^2). 화합물 A 또는 그의 염의 전형적인 1일 용량은 3700 pg/m^2 내지 3700 mg/m^2의 범위일 수 있지만, 필요한 경우에 보다 높거나 보다 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량은 370 ng/m^2 내지 925 mg/m^2, 보다 전형적으로 3700 ng/m^2 내지 740 mg/m^2일 수 있지만, 필요한 경우에 보다 높거나 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 37 마이크로그램/m^2 내지 740 mg/m^2, 보다 전형적으로 370 마이크로그램/m^2 내지 740 mg/m^2, 또는 3700 마이크로그램/m^2 내지 740 mg/m^2이다.

[0030] 본 발명의 화합물 A 또는 그의 염은 단일 용량의 범위, 예를 들어 0.05 내지 3000 mg으로 경구로 투여될 수 있다. 전형적으로, 범위는 10 내지 1000 mg일 수 있다. 용량의 전형적인 예는 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 및 1000 mg을 포함한다. 용량은 상기 범위 (0.05 내지 3000 mg)의 임의의 용량으로부터 단계적 방식으로, 예를 들어 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg 또는 50 mg의 증분/감소로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0031] 본 발명에 사용된 화합물 A 또는 그의 염을 함유하는 제약 조성물은 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]을 참조한다. 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 기관지내, 설하, 눈, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합

한 임의의 형태일 수 있다. 이들 중, 경구 투여에서의 실시양태가 바람직하다. 조성물이 비경구 투여용으로 의도된 경우, 이는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여용으로 또는 주사, 주입에 의해 또는 다른 전달 수단에 의해 표적 기관 또는 조직 내로의 직접 전달용으로 제제화될 수 있다. 전달은 볼루스 주사, 단기 주입 또는 보다 긴 주입에 의해 이루어질 수 있고, 수동 전달을 통하거나 또는 적합한 주입 펌프 또는 시린지 드라이버의 이용을 통해 이루어질 수 있다.

[0032] 본 발명에서 사용되는 화합물 A 또는 그의 염은 결정의 형태일 수 있다. 단결정 및 다형체 결정 혼합물은 화합물 A 또는 그의 염의 범주 내에 포함된다. 이러한 결정은 관련 기술분야에 공지된 결정화 방법에 따른 결정화에 의해 생성될 수 있다. 화합물 A 또는 그의 염은 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 비-용매화물일 수 있다. 임의의 이러한 형태는 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 범주 내에 포함된다.

[0033] 동위원소 (예를 들어, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, 및 ^{125}I)로 표지된 화합물 A는 또한 본 발명에 사용된 화합물 A 또는 그의 염의 범주 내에 포함된다.

[0034] 본 발명에 사용된 화합물 A의 염은 유기 화학 분야에서 사용되는 통상의 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 염기 부가염 및 산 부가염을 포함한다. 화합물 A의 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다.

[0035] 염기 부가염의 예는 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 염 및 마그네슘 염; 암모늄 염; 및 유기 아민 염, 예컨대 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 디시클로헥실아민 염, 에탄올아민 염, 디에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 프로카인 염, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민 염을 포함한다.

[0036] 산 부가염의 예는 무기 산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 술페이트, 니트레이트, 포스페이트 및 퍼클로레이트; 유기 산 염, 예컨대 아세테이트, 포르메이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트 및 트리플루오로아세테이트; 및 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 이세티오네이트, 벤젠술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트를 포함한다.

[0037] 화합물 A의 염의 한 예는 벤조산 염 또는 벤조에이트 염이다. 화합물 A의 염의 또 다른 예는 메실레이트, 에실레이트, 말레이트, 푸마레이트 또는 토실레이트 염이다.

[0038] 본 발명에 사용된 화합물 A 또는 그의 염은 그의 탁월한 LSD1 억제 활성으로 인해, LSD1-관련 질환을 예방 및 치료하기 위한 제약 제제로서 유용하다. 본 발명의 투여 스케줄은 LSD1 관련 질환을 치료하는데 유용하다.

[0039] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "LSD1-관련 질환 또는 장애" 또는 "LSD1의 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는" 질환 및 장애의 예는 LSD1 기능을 제거, 저해 및/또는 억제함으로써 그의 발생률이 감소될 수 있고, 그의 증상이 완화, 경감 및/또는 완전히 치유될 수 있는 질환을 포함한다. 이러한 질환의 예는 악성 종양 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 화합물 A 또는 그의 염에 의해 치료될 악성 종양의 유형은 특별히 제한되지 않는다. 이러한 악성 종양의 예는 두경부암, 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 간암, 담낭암, 담관암종, 담도암, 췌장암, 폐암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 방광암, 전립선암, 고환 종양, 골육종, 연부-조직 육종, 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수증식성 질환, 악성 림프종, 다발성 골수종, 피부암, 뇌 종양, 중피종 등을 포함한다. 바람직한 예는 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 백혈병 및 골수이형성 증후군을 포함한다. 보다 바람직하게는, 예는 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암 등) 및 백혈병을 포함한다. 보다 바람직하게는, 예는 소세포 폐암 (SCLC) 및 급성 골수성 백혈병 (AML)을 포함한다.

[0040] 본 발명의 측면에서 사용되는 화합물 A 또는 그의 염이 제약 제제로서 사용되는 경우에, 필요한 경우에 제약 담체가 첨가되어, 예방 및 치료 목적에 따라 적합한 투여 형태를 형성할 수 있다. 투여 형태의 예는 경구 제제, 주사제, 좌제, 연고, 패치 등을 포함한다. 이들 중, 경구 제제가 바람직하다. 이러한 투여 형태들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 공지된 방법에 의해 형성될 수 있다.

[0041] 제약 담체로서, 제제 물질로서 사용되는 다양한 통상적인 유기 또는 무기 담체 물질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 물질은 고체 제제 중의 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제 또는 코팅제로서; 또는 액체 제제 중의 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제 또는 수딩제로서 블렌딩될 수 있다. 또한, 필요한 경우, 제약 제제 첨가제, 예컨대 방부제, 항산화제, 착색제, 맛-차폐제 또는 향미제, 및 안정화제가 또한 사용될 수 있다.

[0042] 경구 고체 제제는 하기와 같이 제조된다. 부형제를 임의로 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 맛-차폐제 또는 향미제 등과 함께 본 발명의 화합물 A에 첨가한 후, 생성된 혼합물을 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 정제, 코팅 정제, 과립, 분말, 캡슐 등으로 제제화한다.

[0043] 부형제의 예는 락토스, 수크로스, D-만니톨, 글루코스, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미세결정질 셀룰로스 및 규산무수물을 포함한다. 결합제의 예는 물, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 단순 시럽, 액체 글루코스, 액체 α-전분, 액체 젤라틴, D-만니톨, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 전분, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 쉘락, 인산칼슘, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함한다. 붕해제의 예는 건조 전분, 알긴산나트륨, 분말화 한천, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 소듐 라우릴 술페이트, 스테아르산 모노글리세리드, 락토스 등을 포함한다. 윤활제의 예는 정제된 활석, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 보락스, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 착색제의 예는 산화티타늄, 산화철 등을 포함한다. 맛-차폐제 또는 향미제의 예는 수크로스, 등피, 시트르산, 타르타르산 등을 포함한다.

[0044] 경구 투여용 액체 제제를 제조하는 경우, 맛-차폐제, 완충제, 안정화제, 향미제 등을 화합물 A에 첨가할 수 있고; 생성된 혼합물을 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 경구 액체 제제, 시럽, 엘릭시르 등으로 제제화할 수 있다.

[0045] 맛-차폐제 또는 향미제의 예는 상기 언급된 것과 동일할 수 있다. 완충제의 예는 시트르산나트륨 등을 포함한다. 안정화제의 예는 트라가칸트, 아라비아 검, 젤라틴 등을 포함한다. 필요에 따라, 경구 투여를 위한 이들 제제는, 예를 들어 효과의 지속을 목적으로 장용 코팅 또는 다른 코팅으로 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다. 이러한 코팅제의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리옥시에틸렌 글리콜 및 트윈 80 (등록 상표)을 포함한다.

[0046] 주사제를 제조하는 경우, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 등장화제, 국소 마취제 등을 화합물 A에 첨가할 수 있고; 생성된 혼합물을 통상의 방법에 따라 피하, 근육내 및 정맥내 주사제로 제제화할 수 있다.

[0047] 사용가능한 pH 조정제 및 완충제의 예는 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 인산나트륨 등을 포함한다. 사용가능한 안정화제의 예는 피로아황산나트륨, EDTA, 티오글리콜산, 티오락트산 등을 포함한다. 사용가능한 국소 마취제의 예는 프로카인 히드로클로라이드, 리도카인 히드로클로라이드 등을 포함한다. 사용가능한 등장화제의 예는 염화나트륨, 글루코스, D-만니톨, 글리세린 등을 포함한다.

[0048] 본 발명에 사용되는 이러한 투여 단위 형태 각각에 혼입되는 화합물 A의 양은 화합물 A가 투여되는 환자의 상태, 투여 형태 등에 따라 달라진다. 일반적으로, 경구 작용제, 주사제 및 좌제의 경우에, 화합물 A의 양은 바람직하게는 투여 단위 형태당 각각 0.05 내지 1000 mg, 0.01 내지 500 mg, 및 1 내지 1000 mg이다.

[0049] 이러한 투여 형태의 의약의 1일 용량은 환자의 상태, 체중, 연령, 성별 등에 따라 달라지며, 일반화될 수 없다. 예를 들어, 성인 (체중: 50kg)에 대한 화합물 A의 1일 용량은 통상적으로 0.05 내지 5000 mg, 바람직하게는 0.1 내지 1000 mg일 수 있고; 바람직하게는 1일에 1회 용량, 또는 2 내지 3회 분할 용량으로 투여된다.

[0050] 본 발명의 투여 스케줄은 화합물 A 또는 그의 염의 단일 투여에 적용될 수 있다. 본 발명의 투여 스케줄은 다른 약물(들)과 조합된 화합물 A 또는 염의 투여에 적용될 수 있다. 화합물 A 또는 염이 다른 약물과 조합되어 투여되는 경우에, 화합물 A 또는 염은 이러한 다른 약물(들)의 것과 동일한 날에 또는 동일한 시기에 투여될 수 있거나, 또는 화합물 A는 이러한 다른 약물(들)의 것과 상이한 날에 또는 상이한 시기에 투여될 수 있다. 이러한 다른 약물(들)은 본 발명의 화합물 A 또는 그의 염의 투여 스케줄 동안 연속적으로, 산발적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0051] 화합물 A 또는 그의 염을 1종 이상의 다른 항종양제와 조합하여 사용하는 것은 항종양 효과를 증진시킨다. 본 발명은 화합물 A 또는 염을 이러한 조합 방식으로 사용하는 투여 스케줄을 포괄한다. 화합물 A 또는 그의 염 및 1종 이상의 다른 항종양제의 조합물의 형태는 단일 제제 (즉, 조합 약물) 또는 조합하여 투여되는 2종 이상의 개별 제제일 수 있다.

[0052] 본 발명에서, 항종양 효과는, 예를 들어 감소된 종양 부피, 종양 성장 정체 또는 연장된 생존 시간으로서 평가될 수 있다.

[0053] 한 실시양태에서, 투여 스케줄은 화합물 A 또는 그의 염 및 1종 이상의 다른 항종양제의 조합물을 포함하는 항종양 제제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 활성 성분으로서 화합물 A 또는 그의 염을 포함하는, 항종양제에 대한 항종양 효과 강화제를 투여하는 것을 포함한다.

[0054] 다른 항종양제는 특별히 제한되지 않는다. 예는 항대사물, 항종양 항생제, 분자 표적 약물, 백금-기반 약물 및 식물 알칼로이드-기반 약물을 포함한다.

[0055] 항대사물의 예는 5-플루오로우라실 (5-FU), 5-플루오로-2'-데옥시우리딘 (FdUrd), 테가푸르, 테가푸르 및 우라

실의 조합 약물 (예를 들어, UFT), 테가푸르, 기메라실 및 오테라실의 조합 약물 (예를 들어, TS-1), 페메트렉세드, 트리플루리딘, 트리플루리딘 및 티피라실 히드로클로라이드의 조합 약물 (예를 들어, 론수르프), 겜시타빈, 카페시타빈, 넬라라빈, 클로파라빈, 시타라빈, DNA 메틸화 억제제 (예컨대 아자시티딘, 데시타빈, 세다주리딘 및 구아데시타빈) 등을 포함하며, 시타라빈 또는 DNA 메틸화 억제제, 예컨대 아자시티딘, 데시타빈, 세다주리딘 및 구아데시타빈이 바람직하고, 시타라빈, 아자시티딘, 데시타빈, 세다주리딘 또는 구아데시타빈이 보다 바람직하다. 항대사물의 예는 또한 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 8,268,800에 기재되어 있다.

[0056] 항종양 항생제의 예는 다우노루비신, 독소루비신, 암루비신, 이다루비신, 에피루비신 등, 안트라시클린-기반 항종양 항생제, 미토마이신 C, 블레오마이신 등을 포함하며, 안트라시클린-기반 항종양 항생제가 바람직하고, 다우노루비신이 보다 바람직하다.

[0057] 분자 표적 약물의 예는 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체, 인간 MDM2 (마우스 이중 미세염색체 2)(HDM2; 인간 이중 미세염색체 2) 억제제, 및 HDAC 억제제를 포함한다.

[0058] 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체는 바람직하게는 트레티노인 (ATRA) 또는 타미바로텐, 보다 바람직하게는 트레티노인 (ATRA)이다. 한 실시양태에서, ATRA는 21일 주기 또는 28일 주기 동안 매일, 휴지 기간 없이 투여된다. 한 실시양태에서, ATRA는 1일 2회 투여된다.

[0059] 인간 MDM2 (HDM2) 억제제는 바람직하게는 RG7388 (RO5503781), AMG-232, DS-3032b, RG7112 (RO5045337), SAR405838, MK-8242, 또는 1-메톡시이소인돌린, 예컨대 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-히드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-히드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 (PCT 공개 번호 WO2018/178691 및 미국 출원 공개 번호 2019/0055215에 기재된 바와 같음, 둘 다 그 전문이 본원에 참조로 포함됨), 보다 바람직하게는 RG7388이다.

[0060] HDAC 억제제의 예는 보리노스타트, 파노비노스타트, 로미뎁신, 벨리노스타트 등을 포함한다.

[0061] 분자 표적 약물은 바람직하게는 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체, 인간 MDM2 (HDM2) 억제제, 또는 HDAC 억제제, 보다 바람직하게는 트레티노인 (ATRA) 또는 RG7388이다.

[0062] 백금-기재 약물의 예는 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴 등을 포함하며, 카르보플라틴 또는 시스플라틴이 바람직하다.

[0063] 식물 알칼로이드-기재 약물의 예는 미세관 억제제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 에리불린, 및 토포이소머라제 억제제, 예컨대 이리노테칸 (SN-38), 노기테칸 및 에토포시드를 포함하며, 탁산 미세관 억제제, 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀 또는 토포이소머라제 억제제, 예컨대 이리노테칸 (SN-38), 노기테칸 및 에토포시드가 바람직하고, 파클리탁셀, 이리노테칸 (SN-38) 또는 에토포시드가 보다 바람직하다.

[0064] 1종 이상의 다른 항종양제는 바람직하게는 항대사물, 항종양 항생제, 분자 표적 약물, 백금-기반 약물 또는 식물 알칼로이드-기반 약물, 보다 바람직하게는 항대사물, 항종양 항생제, 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체, 인간 MDM2 (HDM2) 억제제, HDAC 억제제, 백금-기반 약물 또는 식물 알칼로이드-기반 약물, 보다 바람직하게는 항대사물, 항종양 항생제, 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체, 인간 MDM2 (HDM2) 억제제, 백금-기반 약물 또는 식물 알칼로이드-기반 약물, 보다 바람직하게는 항대사물, 항종양 항생제, 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체, 인간 MDM2 (HDM2) 억제제, 백금-기반 약물, 토포이소머라제 억제제 또는 탁산 미세관 억제제, 보다 바람직하게는 시타라빈, DNA 메틸화 억제제, 안트라시클린-기반 항종양 항생제, 올-트랜스 레티노산 (ATRA) 또는 그의 유도체, 백금-기반 약물, 토포이소머라제 억제제 또는 탁산 미세관 억제제, 보다 바람직하게는 시타라빈, 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈, 다우노루비신, 트레티노인 (ATRA), RG7388, 카르보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 이리노테칸 (SN-38) 또는 에토포시드이다.

[0065] 1종 이상의 다른 항종양제의 제제는 또한 그를 위한 약물 전달 시스템 (DDS) 제제를 포함한다. 예를 들어, "파클리탁셀"은 알부민-결합된 파클리탁셀 (예를 들어, 아브락산), 파클리탁셀 미셀 (예를 들어, NK105) 등을 포함하고; "시스플라틴"은 시스플라틴 미셀 (예를 들어, NC-6004) 등을 포함한다.

[0066] 본 발명의 투여 스케줄은 또한 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 예방하는데 적용가능하다. 이는

또한 외과적 수술 전 또는 외과적 수술 후의 투여에, 또는 보조 요법으로서 또는 후-보조 요법으로서 적용가능하다.

[0067] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 본 발명의 측면 및 예시적 실시양태는 하기 조항에 의해 기재된다:

[0068] 조항 [1] 한 실시양태에서, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다.

[0069] 조항 [2] 또 다른 실시양태에서, 조항 [1]에 기재된 방법은 1주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 2주 주기에 기초한 투여 스케줄을 포함할 수 있고, 주기는 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복된다.

[0070] 조항 [3] 또 다른 실시양태에서, 조항 [1] 또는 [2]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0071] 조항 [4] 또 다른 실시양태에서, 조항 [1], [2] 또는 [3]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0072] 조항 [5] 또 다른 실시양태에서, 조항 [1], [2], [3] 또는 [4]에 기재된 방법은 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0073] 조항 [6] 또 다른 실시양태에서, 조항 [1], [2], [3], [4] 또는 [5]에 기재된 방법은 악성 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0074] 조항 [7] 또 다른 실시양태에서, 조항 [1], [2], [3], [4] 또는 [5]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 20 밀리그램 범위의 1일 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0075] 조항 [8] 또 다른 실시양태에서, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법은 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 환자에게 2주의 기간 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0076] 조항 [9] 또 다른 실시양태에서, 조항 [8]에 기재된 방법은 3주 주기에 기초하고 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 투여 스케줄을 포함할 수 있다.

[0077] 조항 [10] 또 다른 실시양태에서, 조항 [8] 또는 [9]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0078] 조항 [11] 또 다른 실시양태에서, 조항 [8], [9] 또는 [10]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0079] 조항 [12] 또 다른 실시양태에서, 조항 [8], [9], [10] 또는 [11]에 기재된 방법은 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0080] 조항 [13] 또 다른 실시양태에서, 조항 [8], [9], [10], [11] 또는 [12]에 기재된 방법은 악성 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0081] 조항 [14] 또 다른 실시양태에서, 조항 [8], [9], [10], [11], [12] 또는 [13]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 20 밀리그램 범위의 1일 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0082] 조항 [15] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 AML을 치료하는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 28일 주기 동안 특정 일에 1일 1회 투여되는 단일 작용제로서 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0083] 조항 [16] 또 다른 실시양태에서, 조항 [15]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안 매일 투여하고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함할 수 있다.

[0084] 조항 [17] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 AML을 치료하는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 21일 주기 동안 특정 일에 1일 1회 투여되는 단일 작용제로서 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0085] 조항 [18] 또 다른 실시양태에서, 조항 [17]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안 투여하고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함할 수 있다.

[0086] 조항 [19] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 AML을 치료하는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 28일 주기 동안 특정 일에 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여 투여할 수 있다.

[0087] 조항 [20] 또 다른 실시양태에서, 조항 [19]에 기재된 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안 매일 투여하고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함할 수 있다.

[0088] 조항 [21] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 AML을 치료하는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 21일 주기 동안 특정 일에 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여 투여할 수 있다.

[0089] 조항 [22] 또 다른 실시양태에서, 조항 [21]에 기재된 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 AML을 치료하는 방법은 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안 투여하고, 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함할 수 있다.

[0090] 조항 [23] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대해 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0091] 조항 [24] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대해 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0092] 조항 [25] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대해 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0093] 조항 [26] 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대해 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법은 상기 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로

투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0094] 조항 [27] 또 다른 실시양태에서, 조항 [15] 내지 [18] 중 어느 한 조항에 기재된 방법은 AML의 재발 또는 사망의 위험을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 25%만큼 감소시킬 수 있다.

[0095] 조항 [28] 또 다른 실시양태에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도는 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 것일 수 있으며, 여기서 의약은 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된다.

[0096] 조항 [29] 또 다른 실시양태에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도는 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 것일 수 있으며, 여기서 의약은 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된다.

[0097] 조항 [30] 또 다른 실시양태에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도는 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 것일 수 있으며, 여기서 의약은 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 1주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된다.

[0098] 조항 [31] 또 다른 실시양태에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 화합물의 용도는 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 것일 수 있으며, 여기서 의약은 1일 2회 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합하여, 2주 동안의 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여되도록 제조된다.

[0099] 조항 [32] 본 발명의 측면은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하기 위한 제약 조성물을 포함하며, 이는 상기 환자에게 1주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여된다.

[0100] 조항 [33] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32]에 기재된 제약 조성물은 제약 담체를 포함할 수 있다.

[0101] 조항 [34] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32] 또는 [33]에 기재된 제약 조성물은 2주 주기에 기초하고 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 투여 스케줄로 투여될 수 있다.

[0102] 조항 [35] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32], [33] 또는 [34]에 기재된 제약 조성물은 1주 동안 1일 1회 투여될 수 있다.

[0103] 조항 [36] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32], [33], [34] 또는 [35]에 기재된 제약 조성물은 경구 조성물일 수 있다.

[0104] 조항 [37] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32], [33], [34], [35] 또는 [36]에 기재된 제약 조성물은 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0105] 조항 [38] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32], [33], [34], [35], [36] 또는 [37]에 기재된 제약 조성물은 악성 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0106] 조항 [39] 또 다른 실시양태에서, 조항 [32], [33], [34], [35], [36], [37] 또는 [38]에 기재된 제약 조성물은 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 20 밀리그램 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0107] 조항 [40] 본 발명의 측면은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물을 포함하며, 제약 조성물은 상기 환자에게 2주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여될 수 있다.

[0108] 조항 [41] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40]에 기재된 제약 조성물은 제약 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0109] 조항 [42] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40] 또는 [41]에 기재된 제약 조성물은 3주 주기에 기초하고 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 투여 스케줄로 투여될 수 있다.

[0110] 조항 [43] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40], [41] 또는 [42]에 기재된 제약 조성물은 1주 동안 1일 1회 투여될 수 있다.

[0111] 조항 [44] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40], [41], [42] 또는 [43]에 기재된 제약 조성물은 경구 조성물일 수 있다.

[0112] 조항 [45] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40], [41], [42], [43] 또는 [44]에 기재된 제약 조성물은 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0113] 조항 [46] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40], [41], [42], [43], [44] 또는 [45]에 기재된 제약 조성물은 악성 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0114] 조항 [47] 또 다른 실시양태에서, 조항 [40], [41], [42], [43], [44], [45] 또는 [46]에 기재된 제약 조성물은 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 20 밀리그램 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0115] 조항 [48] 또 다른 실시양태에서, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 의약을 제조하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함하는 조성물을 제조하는 것을 포함하며, 여기서 의약은 상기 환자에게 1주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여된다.

[0116] 조항 [49] 또 다른 실시양태에서, 의약을 제조하는 방법은 2주 주기에 기초하고 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 투여 스케줄로 투여될 수 있는 조항 [48]에 기재된 조성물을 제조하는 것을 포함할 수 있다.

[0117] 조항 [50] 또 다른 실시양태에서, 의약을 제조하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함할 수 있는, 1주 동안 1일 1회 투여를 위한 조항 [48] 또는 [49]에 기재된 조성물을 제조하는 것을 포함한다.

[0118] 조항 [51] 또 다른 실시양태에서, 의약을 제조하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함할 수 있는, 경구 투여를 위한 조항 [48], [49] 또는 [50]에 기재된 조성물을 제조하는 것을 포함한다.

[0119] 조항 [52] 또 다른 실시양태에서, 의약을 제조하는 방법은 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 조항 [48], [49], [50] 또는 [51]에 기재된 조성물을 제조하는 것을 포함한다.

[0120] 조항 [53] 또 다른 실시양태에서, 의약을 제조하는 방법은 악성 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 조항 [48], [49], [50], [51] 또는 [52]에 기재된 조성물을 제조하는 것을 포함한다.

[0121] 조항 [54] 또 다른 실시양태에서, 의약을 제조하는 방법은 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 20 밀리그램 범위의 1일 용량으로 투여하기 위한 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 포함할 수 있는, 조항 [48], [49], [50], [51] 또는 [52]에 기재된 조성물을 제조하는 것을 포함한다.

[0122] 조항 [55] 한 실시양태에서, LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안의 연속 매일 투여에 이어서 1주의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다.

[0123] 조항 [56] 또 다른 실시양태에서, 조항 [55]에 기재된 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을, 3주 주기에 기초하고 주기가 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0124] 조항 [57] 또 다른 실시양태에서, 조항 [55] 또는 [56]에 기재된 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애

를 치료하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 2주 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0125] 조항 [58] 또 다른 실시양태에서, 조항 [55], [56] 또는 [57]에 기재된 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0126] 조항 [59] 또 다른 실시양태에서, 조항 [55], [56], [57] 또는 [58]에 기재된 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0127] 조항 [60] 또 다른 실시양태에서, 조항 [55], [56], [57], [58] 또는 [59]에 기재된 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 악성 종양의 존재를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0128] 조항 [61] 또 다른 실시양태에서, 조항 [55], [56], [57], [58], [59] 또는 [60]에 기재된 LSD1의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염을 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 20 밀리그램 범위의 1일 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0129] 실시예

[0130] 본 발명은 하기에서 실시예를 참조하여 보다 상세히 기재된다. 그러나, 본 발명의 범주는 이들 실시예로 제한되지 않는다. 본 발명은 하기 실시예에 의해 충분히 기재되지만; 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의한 다양한 변화 및 변형이 가능한 것으로 이해된다. 따라서, 이러한 변화 및 변형은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않는 한 본 발명에 포함된다.

[0131] 참조 실시예 1. 간헐적 투여는 화합물 A가 조혈 줄기 세포에 영향을 미치지 않기 때문에 시험 화합물 A에 대한 보다 효과적인 치료 방법이다.

[0132] 화합물 A의 히드로클로라이드 (참조 실시예 1에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 히드로클로라이드)의 연속 투여를 사용하였고, 이 화합물 (편의상 "시험 화합물 A"로 지칭됨)은 래트, 개 및 원숭이에서 중증 혈소판감소증 및 호중구감소증을 유발하였다 (데이터는 제시되지 않음). 그러나, 이들 독성은 투여의 중단 후에 회복되었다. 따라서, 시험 화합물 A의 간헐적 용량 독성 및 그의 가역성을 시험 화합물 A를 경구로 투여받은 6주령 수컷 Crl:CD(SD) 래트 (찰스 리버 래보러토리즈 재팬, 인크.(Charles River Laboratories Japan, Inc.))에서 평가하였다. 사전-검사 군 (1주 투약 + 1주 휴약 투여 요법)의 경우에, 시험 화합물 A의 투여의 1 주기를 수행하였다. 군 I (1주 투약 + 1주 휴약 투여 요법)의 경우에, 시험 화합물 A의 투여의 주기를 2회 수행하였으며, 각각의 주기는 1일 1회 연속 7일 (1주)의 투여 기간 및 7일 (1주)의 휴지 기간으로 이루어졌다. 군 II (2주 투약 + 1주 휴약 투여 요법)의 경우에, 시험 화합물 A를 14일 (2주) 동안 1일 1회 연속적으로 투여하고 7일 (1주) 동안의 휴지 기간을 가졌다. 휴지 기간은 회복을 위한 비-투여 기간이다. 시험 화합물 A를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액 중에 현탁시켰다. 대조군의 경우에, 시험 화합물 A가 없는 비히클을 동물에게 투여하였다.

[0133] 시험 화합물 A를 0 mg/kg (대조군으로서 비히클), 4 mg/kg (사전-검사 군의 경우만) 및 16 mg/kg (군 I 및 군 II의 경우)의 용량으로 각각 5 mL/kg의 용량 부피로 투여하였다. 모든 래트에 대해, 혈액학적 평가 및 골수 도말 검사를 수행하였다. 사전-검사 군의 경우, 샘플을 제8일 및 제15일에 수집하였다. 군 I의 경우, 샘플을 시험 화합물 A-처리된 동물의 경우 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일에, 및 비히클-처리된 동물의 경우 제8일 및 제29일에 수집하였다. 군 II의 경우, 샘플을 시험 화합물 A-처리된 동물 및 비히클-처리된 동물 둘 다에 대해 제15일 및 제22일에 수집하였다.

[0134] 혈액 검사에서, 각각의 래트를 이소플루란 마취 하에 개복하고, 바늘이 장착된 일회용 시린지를 사용하여 후방 대정맥을 통해 혈액을 수집하였다. 수집된 혈액을 ADVIA2120i 다종 혈액학 시스템을 사용하여 혈액학적 시험을 수행하기 위해 EDTA-2K를 함유하는 용기 내로 대략 1 mL의 부피로서 분배하였다. 혈액 수집 후, 부검을 수행하고, 래트로부터 골수를 수집하였다. 골수 액을 수집하고, 래트 혈장과 혼합하고, 웨지-방법으로 도말 슬라이드를 제조하는데 사용하였다. 골수 도말 샘플을 메이-그룬발트 김사(May-Grunwald Giemsa) 염색으로 염색하고, 광학 현미경검사에 적용하였다. 모든 세포 중 대략 200개의 세포 (차등 계수)를 각각의 상이한 현미경 필드에

서 계수하여 세포 유형의 대표적인 비를 유지하였다.

[0135] 이들 연구의 모든 동물 실험 프로토콜은 동물 실험 윤리 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 판단되었고, "타이호 파마슈티칼 캄파니, 리미티드(Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)의 동물 실험에 대한 가이드라인(Guidelines for Animal Experiment)"에 기초하여 기관의 감독관에 의해 승인되었다. 동물의 취급은 이들 가이드라인에 따라 적절하게 수행하였다.

[0136] 4 mg/kg의 시험 화합물 A로 처리된 래트에서, 혈소판 고갈 (혈소판감소증) 및 호중구 고갈 (호중구감소증)은 시험 화합물 A의 처리에 의해 유도되지 않았다 (데이터는 제시되지 않음). 따라서, 4 mg/kg은 간헐적 용량 독성의 평가에 불충분하였다.

[0137] 도 1a, 1b, 2a 및 2b는 말초 혈액 샘플의 혈액학 분석의 결과를 도시한다. 혈액학에서, 16 mg/kg의 시험 화합물 A로 처리된 군 I의 래트는 1주 후에 혈소판 및 호중구에서 감소를 나타냈다 (도 1a (혈소판) 및 도 1b (호중구), "1주" 칼럼, 우측의 채워진 막대). 16 mg/kg의 시험 화합물 A로 처리된 군 II의 래트는 또한 2주 후에 혈소판 및 호중구에서 감소를 나타냈다 (도 2a (혈소판) 및 도 2b (호중구), "2주" 칼럼, 우측의 채워진 막대). 다른 한편으로는, 혈소판 및 호중구의 수는 군 I 및 군 II 둘 다의 래트에서 시험 화합물 A 투여의 1주 중단 또는 휴지 후에 극적으로 회복되었다 (반동된 상승) (도 1a (혈소판) 및 도 1b (호중구), "2주" 칼럼, 우측의 채워진 막대; 도 2a (혈소판) 및 도 2b (호중구), "3주" 칼럼, 우측의 채워진 막대).

[0138] 도 3, 4a 및 4b는 골수의 도말 분석 결과를 도시한다. 본 검사에서, 골수모세포, 다른 전구 세포 및 줄기 세포는 시험 화합물 A로의 처리에 의해 영향을 받지 않았다. 호중구-계통 세포, 예컨대 골수구, 중골수구 및 성숙 호중구는 투여 기간 (1주 또는 2주)의 종료 시에 감소되었다 (데이터는 제시되지 않음). 추가로, 비정상적 형상의 호중구-계통 골수구가 나타났다 (도 3). 대조적으로, 호중구-계통의 전골수세포는 동일한 기간에 증가하였다. 그러나, 다른 골수구-계통, 예컨대 호산구- 및 호염기구-계통에서는 어떠한 소견도 없었다. 이들 발견은 시험 화합물 A가 호중구-계통에서 전골수세포로부터 골수세포로의 골수 분화 단계에 영향을 미쳤음을 나타냈다. 추가적으로, 혈소판-계통에서, 투여 기간의 종료 시에 정상 거핵구는 심하게 감소하였고, 취약하거나 형태학상 비정상 거핵구 (도 4a 및 4b)는 현저하게 증가하였다 (데이터는 제시되지 않음). 투여의 1주 중단 후에, 호중구-계통 세포, 특히 성숙 호중구는 현저하게 증가하였고, 비정상 거핵구는 사라졌다.

[0139] 이들 결과는 시험 화합물 A가 래트에서 골수억제를 유도하였고, 호중구- 및 혈소판-계통의 골수 분화 단계에 영향을 미쳤음을 시사하였다. 그러나, 시험 화합물 A는 조혈 줄기 세포, 전구세포 및 골수모세포에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 이들 골수억제 효과는 1주 동안의 투여의 중단 후에 사라졌다. 마지막으로, 중단 기간 (적어도 1주)을 갖는 간헐적 투여 요법은 시험 화합물 A가 시험 화합물 A의 연속 투여에 의해 유도되는 골수억제를 관리 및 제어하는데 중요하다.

[0140] 참조 실시예 2. 마우스에서의 간헐적 투여 스케줄의 항종양 효과 및 체중 변화 (1주 투약 + 1주 휴약 요법 및 2주 투약 + 1주 휴약은 시험 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법이다)

[0141] (참조 실시예 2에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조에이트를 사용하였고, 이 화합물을 편의상 "시험 화합물 A"로 지칭하였다.) 인간 소세포 폐암 (NCI-H1417, 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection)) 세포를 수컷 SCID 마우스 (찰스 리버 래보러토리즈 재팬, 인크.)의 우측 흉부에 이식하였다. 종양의 이식 후, 종양의 장축 (mm) 및 단축 (mm)을 측정하고, 종양 부피 (TV)를 계산하였다. 이어서, 마우스를 각각의 군의 평균 TV가 동등하도록 군에 할당하였다. 그룹화 (n = 5)가 수행된 날을 제0일로 취하였다. 시험 화합물 A를 하기와 같이 제조하였다: 0 mg/kg/일 (화합물이 없는 비히클), 100 mg/kg/일 및 150 mg/kg/일. 화합물을 제1일부터 0 mg/kg/일로 3주 동안 1일 1회 (대조군), 100 mg/kg/일로 3주 동안 1일 연속 1회 (연속군: 3주 투약 요법), 150 mg/kg/일로 연속 7일 (1주) 동안 1일 1회, 이어서 7일 (1주)의 휴지 기간, 이어서 150 mg/kg/일로 연속 7일 (1주) (군 I: 1주 투약 + 1주 휴약 요법), 및 100 mg/kg/일로 2주 동안 1일 1회, 이어서 7일 (1주)의 휴지 기간 (군 II: 2주 투약 + 1주 휴약 요법)으로 경구로 투여하였다. 화합물 A의 투여량은 각각의 투여 스케줄의 최대 허용 용량 (MTD)이다. 평가 기간은 21일로 설정하였고, 마지막 평가일은 제22일로 설정하였다.

[0142] $TV\ (mm^3) = (\text{장축} \times \text{단축}^2) / 2$

[0143] 투여 기간 동안의 항종양 효과의 지표로서, TV를 각각의 군에서 순차적으로 측정하였다 (도 5).

[0144] 투여 기간 동안의 독성의 지표로서, 체중 (BW)을 순차적으로 측정하고, 제0일의 체중에 대한 평균 체중 변화 [BWC (%)]를 하기 식에 의해 마지막 평가일까지 계산하였다 (n: 1주 2회 체중 측정을 수행한 날짜; 마지막 측정일은 마지막 평가일인 제22일에 상응함). 도 6은 결과를 나타낸다.

[0145] BWC (%) = [(제n일의 BW) - (제0일의 BW)] / (제0일의 BW) x 100

[0146] 도 5는 항종양 효과를 나타낸다. 제0일과 비교하여, 평균 TV 값의 퇴행은 제22일에 연속군, 군 I 군, 및 군 II 군에서 관찰된 반면, 평균 TV는 대조군에서 투여 기간 동안 4배 초과로 증가하였다. 대조군을 제외한 모든 군의 평균 TV 값은 투여 기간 동안 대등하였다. 효과의 평가 사정은 하기와 같았다: 투여 군의 평균 TV 값이 대조군의 평균 TV 값보다 통계적으로 유의하게 (던넷(Dunnett) t-검정, $p<0.001$) 더 낮은 경우 (기호***는 대조군과의 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음을 나타냄). 다른 한편으로는, 각각의 간헐적 투여 군 (군 I 군 및 군 II 군)과 대조군 사이에 항종양 효과를 비교하였을 때, 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (아스핀-웰치(Aspin-Welch) t-검정). 따라서, 항종양 효과가 있었고, 효과는 모든 화합물 투여 군 사이에서 동일한 것으로 결정되었다.

[0147] 도 6은 체중 변화를 나타낸다. 체중에 대한 화합물 투여의 영향에 있어서, 체중 감소가 연속군에서 관찰되었다. 한편, 간헐적 투여 군, 예컨대 군 I 군 및 군 II 군은 제22일에 어떠한 체중 감소도 나타내지 않았다. 따라서, 간헐적 투여 스케줄, 예컨대 1주 투약 + 1주 휴약 요법 및 2주 투약 + 1주 휴약은 연속 1일 투여 요법 (3주 투약)에 비해 체중 감소를 개선시켰다.

[0148] 항종양 효과는 간헐적 투여 군 및 연속 1일 투여 군 사이에서 동일하였기 때문에, 이들 상기 결과는 간헐적 요법이 덜 독성인 투여 스케줄임을 밝혀냈다.

[0149] 간헐적 투여 스케줄, 예컨대 1주 투약 + 1주 휴약 요법 및 2주 투약 + 1주 휴약 요법으로 시험 화합물 A를 투여하는 방법은 임상 치료에서 화합물의 투여로 인한 독성을 피하면서 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법이 될 것으로 충분히 예상된다.

[0150] 참조 실시예 3. 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병을 갖는 대상체에서 시험 화합물 A 및 올-트랜스 레티노산의 연구

[0151] (참조 실시예 3에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하고, 이 화합물을 편의상 "시험 화합물 A"로 지칭함).

[0152] 이는 선행 치료에 대해 재발되었거나 불응성인 (r/r) 급성 골수성 백혈병 (AML)을 갖는 참가자에서 단일 작용제로서 및 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합되어 투여된 시험 화합물 A의 안전성, 약동학, 약역학 및 예비 임상 활성을 평가하기 위한 다기관 2-파트 1상 연구이다. 연구 기간은 대략 30개월인 것으로 예상된다.

[0153] [표 1]

[0154]

상태 또는 질환	개입/치료	단계
급성 골수성 백혈병	약물: 시험 화합물 A 약물: 시험 화합물 A + ATRA	1상

[0155] 연구 설계

[0156] 연구 유형: 개입형

[0157] 추정 등록: 50명의 참가자

[0158] 할당: 비-무작위화

[0159] 개입 모델: 순차적 할당

[0160] 마스킹: 없음 (개방 표지)

[0161] 1차 목적: 치료

[0162] 공식 제목: 재발성 또는 불응성 (r/r) 급성 골수성 백혈병 (AML)을 갖는 대상체에서 단일 작용제로서의 및 올-트랜스 레티노산 (ATRA)과 조합된 시험 화합물 A의 안전성, 약동학 및 예비 활성의 1상 연구.

[0163] [표 2] 부문 및 개입

부문	개입/치료
실험: 시험 화합물 A 시험 화합물 A를 파트 1에서 각각의 28일 주기 동안 특정 일에 단일 작용제로서 1일 1회 (QD) 투여함	약물: 시험 화합물 A 형태: 캡슐 투여 경로: 경구
실험: 시험 화합물 A + ATRA 시험 화합물 A를 파트 2에서 각각의 28일 주기 동안 특정 일에 1일 2회 (BID) ATRA와 조합하여 QD 투여함	약물: 시험 화합물 A 형태: 캡슐 투여 경로: 경구 약물: 시험 화합물 A + ATRA 형태: 캡슐 투여 경로: 경구 다른 명칭: 트레티노인 베사노이드

[0164]

[0165] 결과 측정

[0166] 1차 결과 측정:

[0167] 1. 안전성: 치료-발현성 유해 사건 (TEAE)을 갖는 참가자의 수 [시간 프레임: 대략 30개월]

[0168] 2. 안전성: 유해 사건 (AE)을 갖는 참가자의 수 [시간 프레임: 대략 30개월]

[0169] 2차 결과 측정:

[0170] 1. 반응률: 파트 2에서 완전 완화 (CR), 불완전 혈액 계수 회복을 갖는 완전 완화 (CRi), 부분 완화 (PR) 및 부분 혈액학적 회복을 갖는 완전 완화 (CRh)를 갖는 참가자의 수 [시간 프레임: 대략 30개월]

[0171] 2. 전체 생존: 제1 투여 날짜로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간 [시간 프레임: 대략 30개월]

[0172] 3. 약동학적 파라미터: 곡선하 면적 (AUC) [시간 프레임: 제1 주기 및 제2 주기의 제8일까지 (주기당 28일)]

[0173] 4. 약동학적 파라미터: 최대 혈장 농도 (Cmax) [시간 프레임: 제1 주기 및 제2 주기의 제8일까지 (주기당 28일)]

[0174] 5. 약동학적 파라미터: 최소 혈장 농도 (Cmin) [시간 프레임: 제1 주기 및 제2 주기의 제8일까지 (주기당 28일)]

[0175] 6. 약동학적 파라미터: 최대 혈장 농도에 도달하는 시간 (Tmax) [시간 프레임: 제1 주기 및 제2 주기의 제8일까지 (주기당 28일)]

[0176] 7. 약동학적 파라미터: 반감기 (t1/2) [시간 프레임: 제1 주기 및 제2 주기의 제8일까지 (주기당 28일)]

[0177] 적격성 기준

[0178] 연구에 적격인 연령: 18세 이상

[0179] 연구에 적격인 성별: 모두

[0180] 성별 기반: 아님

[0181] 건강한 자원 봉사자의 허용: 아님

[0182] 포함/배제 기준:

[0183] 포함 기준:

[0184] 1. 적어도 12주의 예상 기대 수명을 갖고, 1회의 완전한 치료 주기 (4주)를 완료하기에 안정한 상태에 있다.

[0185] 2. 세계 보건 기구 (WHO) 2016 기준에 따라 AML의 조직학적 확인을 받았고, 다른 모든 이용가능한 통상적인 요법에 실패하였다.

[0186] 3. 등록 시에 > 5%의 말초 혈액 또는 골수 모세포 계수를 갖는다.

[0187] 4. 하기 질환을 갖는다:

[0188] a. 안트라시클린 및 시타라빈 조합 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 표준 유도 화학요법에 불응성인 질환, 또는

[0189] b. 안트라시클린 및 시타라빈 요법 또는 줄기 세포 이식 (SCT) 후에 재발된 질환, 또는

[0190] c. 저메틸화제를 단독으로 또는 조합하여 함유하는 1차 요법에 대해 불응성이거나 또는 그 후에 재발된 질환.

[0191] 5. 0 내지 1의 동부 협동 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 수행 상태를 갖는다.

[0192] 6. ≤1.5 x 정상 상한치 (ULN)의 혈청 크레아티닌 또는 ≥60 mL/분의 계산된 크레아티닌 클리어런스 (표준 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 식에 의함)에 의해 나타내어지는 적합한 신장 기능을 갖는다.

[0193] 7. 하기에 의해 나타내어지는 적합한 간 기능을 갖는다:

[0194] a. <3 x 정상 상한치 (ULN)의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)

[0195] b. <5 x ULN의 AST 및 ALT (백혈병성 기관 침범으로 인해 고려되는 경우).

[0196] 8. 가임 여성 (임상 시험 촉진 그룹 [CTFG]의 권고에 따름)은 임신 또는 모유수유 중이 아니어야 하고, 스크리닝시 임신 테스트가 음성이어야 한다.

[0197] 배제 기준:

[0198] 1. 공지된 임상 활성 중추 신경계 (CNS) 백혈병.

[0199] 2. BCR-ABL-양성 백혈병.

[0200] 3. 급성 전골수구성 백혈병 (M3 AML 또는 APML 또는 APL)의 진단.

[0201] 4. 현재 활성 요법을 필요로 하는 제2 악성종양 (내분비 요법에 대해 안정하거나 또는 그에 반응하는 유방암 또는 전립선암은 제외함).

[0202] 5. 등급 3 이상의 이식편 대 숙주 질환 (GVHD), 또는 하기의 치료를 필요로 하는 GVHD:

[0203] a. 칼시뉴린 억제제, 또는

[0204] b. 5 mg/일 초과의 프레드니손 (주: 다른 적응증에 대한 임의의 용량의 프레드니손은 허용됨).

[0205] 6. ≥1.5 x ULN의 총 혈청 빌리루빈 (직접 빌리루빈이 >2.5 x ULN인 길버트 증후군을 갖는 대상체는 제외함), 또는 간 경변증, 또는 만성 간 질환 차일드-퍼 클래스 B 또는 C.

[0206] 7. 공지된 활성 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 바이러스 (HBV), 또는 C형 간염 바이러스 (HCV) 감염. 항바이러스제로 치료되는 불활성 간염 보균 상태 또는 낮은 바이러스성 간염 역가는 허용된다. 바이러스 노출의 위험이 있는 것으로 간주되는 대상체의 경우, 혈청학을 사용하여 음성을 확립하여야 한다.

[0207] 8. 알려진 유의한 정신병 또는 연구자의 의견상, 대상체가 프로토콜에 비-순응할 위험이 높은 소인이 있는 다른 병태, 예컨대 활성 알콜 또는 다른 물질 남용 또는 중독.

[0208] 9. 뉴욕 심장 학회 (NYHA) 기준 (클래스 III 또는 IV 병기결정)에 따른 심부전을 유발하는 임의의 원인의 심근 장애 (예를 들어, 심근병증, 허혈성 심장 질환, 유의한 판막 기능장애, 고혈압성 심장 질환 또는 울혈성 심부전).

[0209] 10. 12-리드 심장초음파의 스크리닝시 측정가능한 QTc 간격 (프리데리시아(Fridericia) 또는 바제트(Bazett) 보정에 따름)이 >480 밀리초임.

[0210] 11. 활성인 비제어 감염. 치료 (항생제, 항진균제 또는 항바이러스제 치료)를 받는 감염을 갖는 참가자는 등록 전 ≥72시간 동안 무열성이고 혈류역학적으로 안정하여야 한다.

[0211] 12. >2 리터/분 (LPM) 산소를 필요로 하는 비-AML-연관 폐 질환.

[0212] 13. >20,000개/μL의 총 백혈구 또는 >50%의 모세포%의 높은 질환 부담 (골수 또는 말초 혈액에서)을 갖는 증식성 AML.

[0213] 14. 참가자를 임박 사망 위험에 처하게 하는 임의의 다른 병태.

[0214] 15. 연구 치료의 제1 용량으로부터 2주 내에 임의의 조사 요법으로 치료됨.

[0215] 16. 경구 의약을 삼킬 수 없음.

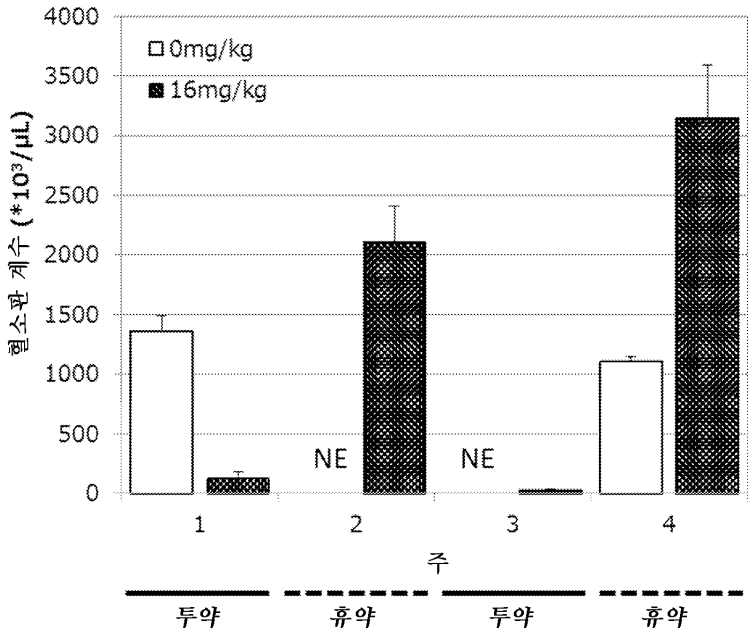
[0216] 17. ATRA, 그의 성분 중 임의의 것, 또는 다른 레티노이드에 대한 알려진 과민증.

[0217] 18. 파라벤에 대한 알려진 감수성.

도면

도면1a

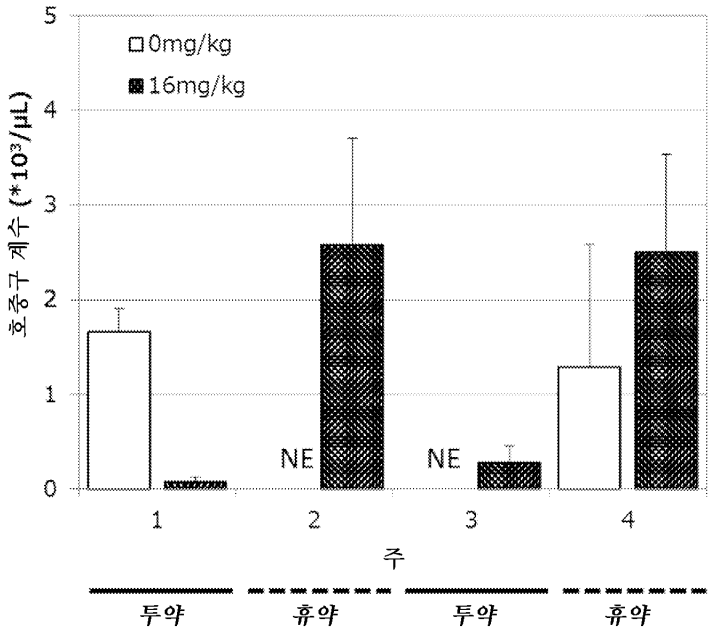
1주 투약 + 1주 휴약



NE: 시험되지 않음 (비히클 군)
제1주~제4주: 제8일 (제1주), 제15일 (제2주), 제22일 (제3주) 및 제29일 (제4주)

도면1b

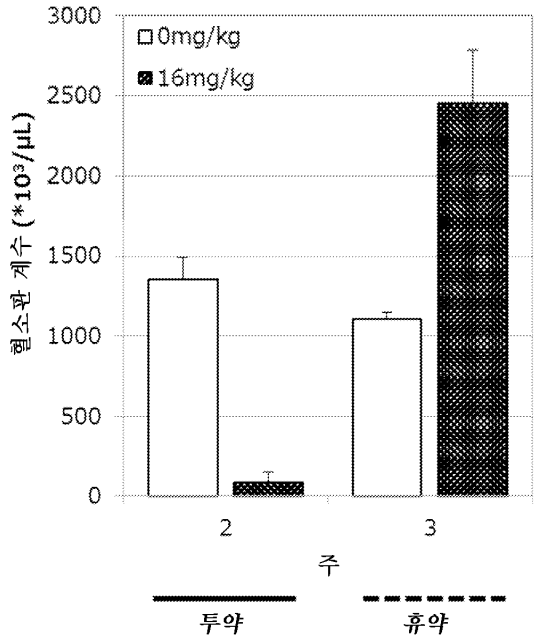
1주 투약 + 1주 휴약



NE: 시험되지 않음 (비히클 군)
제1주~제4주: 제8일 (제1주), 제15일 (제2주), 제22일 (제3주) 및 제29일 (제4주)

도면2a

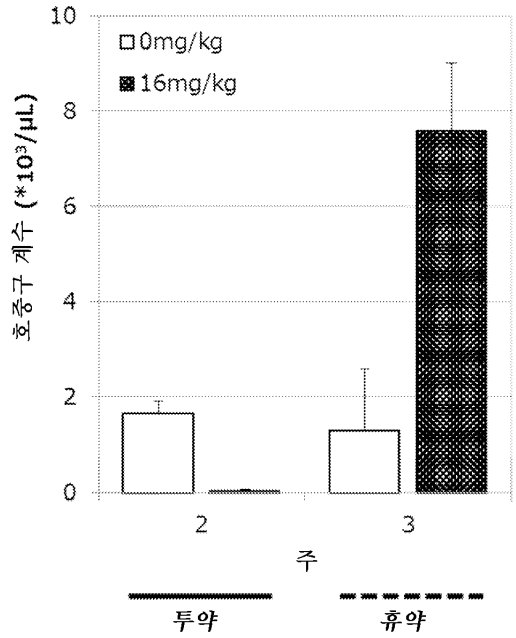
2주 투약 + 1주 휴약



제2주~제3주:
제15일 (제2주) 및 제22일 (제3주)

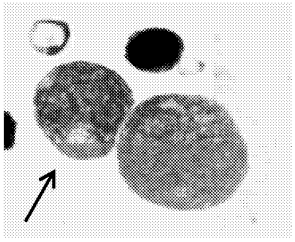
도면2b

2주 투약 + 1주 휴약

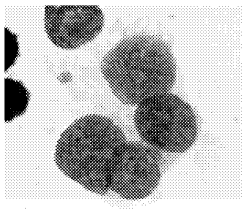


제2주~제3주:
제15일 (제2주) 및 제22일 (제3주)

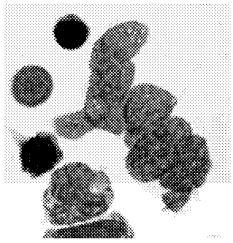
도면3



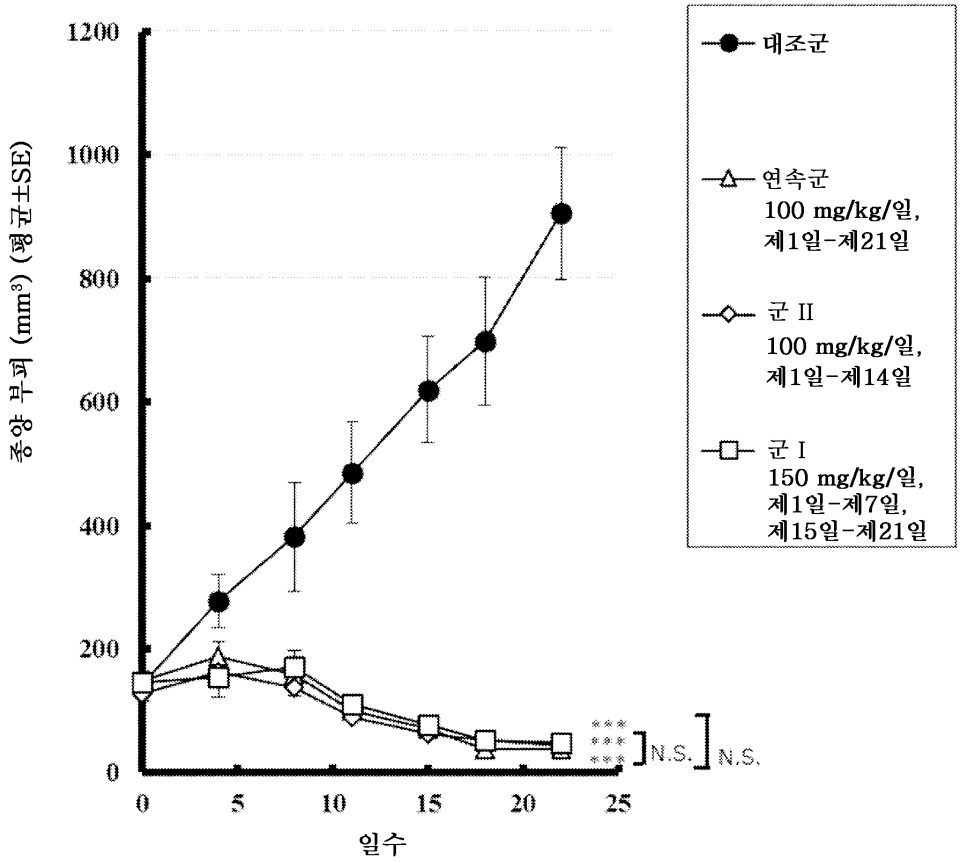
도면4a



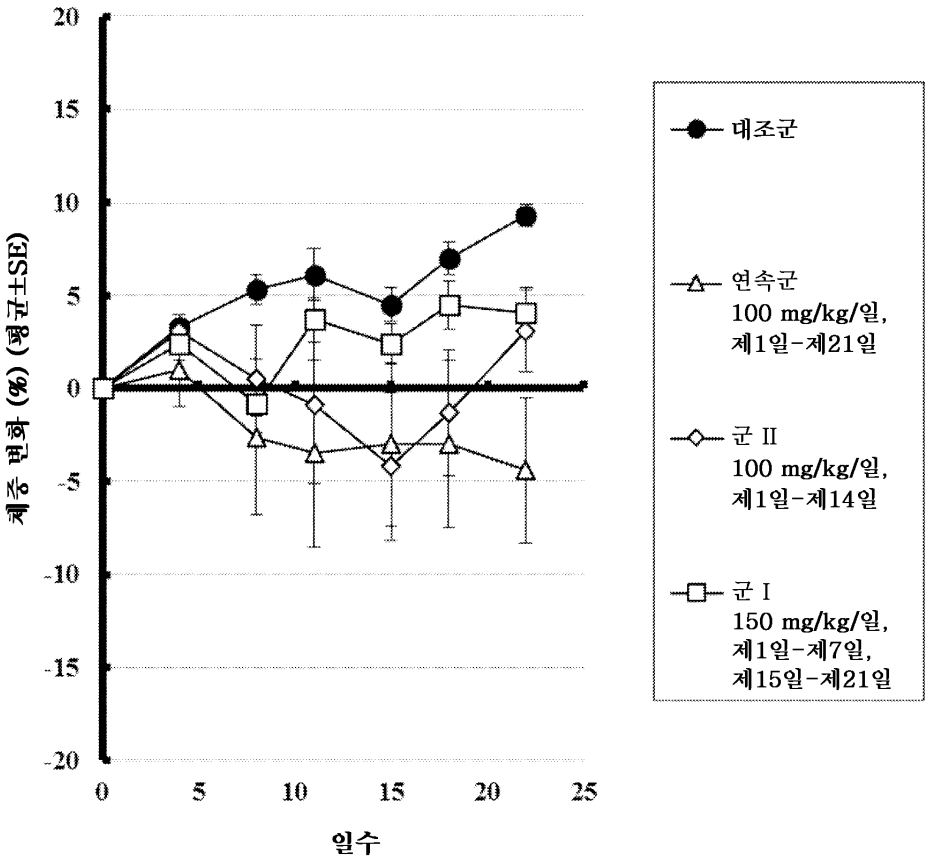
도면4b



도면5


1200
1000
800
600
400
200
0
종양 부피 (mm³) (평균±SE)
0
5
10
15
20
25
일수
***
***
***
N.S.
N.S.
대조군
연속군
100 mg/kg/일,
제1일-제21일
군 II
100 mg/kg/일,
제1일-제14일
군 I
150 mg/kg/일,
제1일-제7일,
제15일-제21일

도면6


20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
0
5
10
15
20
25
체중 변화 (%) (평균±SE)
일수
대조군
연속군
100 mg/kg/일,
제1일-제21일
군 II
100 mg/kg/일,
제1일-제14일
군 I
150 mg/kg/일,
제1일-제7일,
제15일-제21일