



등록특허 10-2736746



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월03일
(11) 등록번호 10-2736746
(24) 등록일자 2024년11월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7014750(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년08월07일
심사청구일자 2023년04월28일
- (85) 번역문제출일자 2023년04월28일
- (65) 공개번호 10-2023-0067702
- (43) 공개일자 2023년05월16일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7034188
원출원일자(국제) 2014년08월07일
심사청구일자 2021년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/063782
- (87) 국제공개번호 WO 2015/022609
국제공개일자 2015년02월19일
- (30) 우선권주장
61/865,804 2013년08월14일 미국(US)
61/894,029 2013년10월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
WO2010020675 A1

- (73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 채하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
첸, 얀
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
후양, 시종
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
김, 선규
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
- (74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이형준

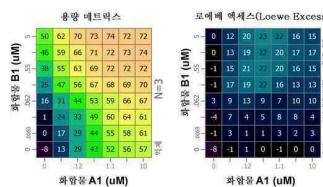
- (54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 조합 요법

(57) 요약

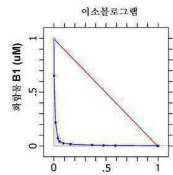
본 개시내용은 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제 및 (2) 항호르몬제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제, 2) 항호르몬제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제, 및 (3) PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

대 표 도

화합물 A1 + 화합물 B1



상승작용 점수 : 4.12



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

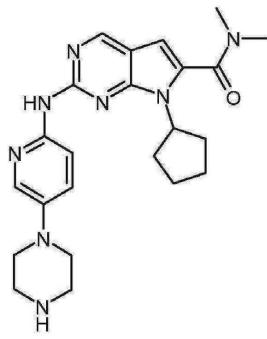
명세서

청구범위

청구항 1

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

<화학식 A1>



, 및

(2) 아로마타제 억제제인 제2 작용제

를 포함하며, 상기 아로마타제 억제제가 액세메스탄인, 유방암을 치료하기 위한 제약 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 작용제가 동시에 투여되는 것인 제약 조합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 작용제가 개별적으로 투여되는 것인 제약 조합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 작용제가 순차적으로 투여되는 것인 제약 조합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 유방암이 에스트로겐 수용체 양성 유방암인 제약 조합물.

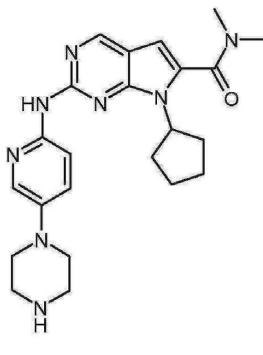
청구항 6

제1항에 있어서, 유방암이 HR+, HER2- 유방암인 제약 조합물.

청구항 7

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

<화학식 A1>



, 및

(2) 아로마타제 억제제인 제2 작용제

를 포함하며, 상기 아로마타제 억제제가 액세메스탄인, 유방암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 유방암이 HR+, HER2- 유방암인 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 개시내용은 암의 치료를 위한 CDK 억제제 및 항호르몬제를 포함하는 제약 조합물; 암의 치료에서의 이러한 조합물의 용도; 및 이러한 치료를 필요로 하는 암을 앓고 있는 인간을 비롯한 온혈 동물에게 유효 용량의 CDK 억제제 및 항호르몬제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 조합물은 PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제를 임의로 포함할 수 있다.

배경 기술

[0002]

CDK 억제제

[0003]

종양 발생은 CDK 및 그의 조절제의 유전자 변경 및 탈조절과 밀접하게 연관되며, 이는 CDK의 억제제가 유용한 항암 치료제일 수 있음을 시사한다. 실제로, 초기의 결과는 형질전환된 세포와 정상 세포가, 예를 들어 시클린 D/CDK4/6에 대한 그의 요건에 있어서 상이하며, 통상의 세포독성 및 세포증식억제 약물에서 관찰되는 일반적인 숙주 독성이 없는 신규 항신생물제를 개발하는 것이 가능할 수 있음을 시사한다.

[0004]

CDK의 기능은, 예를 들어 망막모세포종 단백질, 라민, 히스톤 H1 및 유사분열 방추의 성분을 비롯한 특정 단백질을 인산화시켜 그를 활성화 또는 탈활성화시키는 것이다. CDK에 의해 매개되는 촉매 단계는 ATP로부터 거대 분자 효소 기질로의 인산-전달 반응을 수반한다. 여러 군의 화합물 (예를 들어 문헌 [Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634]에서 검토됨)이 CDK-특이적 ATP 길항작용에 의해 항증식 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0005]

분자 수준에서의 CDK/시클린 복합체 활성의 매개는 일련의 자극 및 억제 인산화 또는 탈인산화 사건을 필요로 한다. CDK 인산화는 CDK 활성화 키나제 (CAK) 및/또는 wee1, Myt1 및 Mik1과 같은 키나제의 군에 의해 수행된다. 탈인산화는 포스파타제, 예컨대 cdc25 (a & c), pp2a 또는 KAP에 의해 수행된다.

[0006]

CDK/시클린 복합체 활성은 하기 내인성 세포 단백질성 억제제의 두 패밀리에 의해 추가로 조절될 수 있다: Kip/Cip 패밀리 또는 INK 패밀리. INK 단백질은 CDK4 및 CDK6에 특이적으로 결합한다. p16ink4 (MTS1로도 공지됨)는 다수의 원발성 암에서 돌연변이 또는 결실된 잠재적인 종양 억제 유전자이다. Kip/Cip 패밀리는 p21Cip1, Waf1, p27kip1 및 p57kip2와 같은 단백질을 함유하며, 여기서 p21은 p53에 의해 유도되고 CDK2/시클린(E/A) 복합체를 불활성화시킬 수 있다. 비전형적으로 낮은 수준의 p27 발현이 유방암, 결장암 및 전립선암에서 관찰되었다. 반대로 고형 종양에서의 시클린 E의 과다 발현이 불량한 환자 예후와 상관관계가 있는 것으로 제시되었다. 시클린 D1의 과다 발현은 식도, 유방, 편평세포 및 비-소세포 폐 암종과 연관되었다.

[0007]

증식 세포에서 세포 주기를 조정하고 구동하는데 있어서의 CDK 및 그의 연관 단백질의 중추적 역할이 상기에 요약되었다. CDK가 핵심적 역할을 하는 일부 생화학적 경로가 또한 기재되었다. 따라서, 일반적으로 CDK 또는 특이적 CDK를 표적화하는 치료제를 사용하는 증식성 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 단독요법의 개발이 잠재적

으로 매우 바람직하다. 따라서, 인간 질환을 치료하기 위한 신규 치료제를 발견하는 것이 계속 필요하다.

[0008] 항호르몬제

[0009] 항호르몬제는 두 방식으로: (1) 신체에서 호르몬의 양을 낮춤으로써 또는 (2) 세포에 대한 호르몬의 작용을 차단함으로써 작용한다.

[0010] 다양한 유형의 항호르몬제가 공지되어 있다.

[0011] 항호르몬제의 한 유형은 아로마타제 억제제로 공지되어 있다. 아로마타제 억제제는 방향족화로 불리는 과정에 의해 안드로겐을 에스트로겐으로 전환시키는 효소 아로마타제의 작용을 억제함으로써 작용한다. 유방 조직이 에스트로겐에 의해 자극되므로, 그의 생산을 감소시키는 것은 유방 종양 조직의 재발을 억제하는 방식이다. 에스트로겐의 주요 공급원은 폐경전 여성에서는 난소이고, 반면에 폐경후 여성에서는 대부분의 신체의 에스트로겐이 말초 조직 (CNS 외부) 및 또한 뇌 내의 다양한 영역의 몇몇 CNS 부위에서 생산된다. 에스트로겐은 이를 조직에서 생산되어 국부적으로 작용하지만, 남성 및 여성에서 전신 에스트로겐 효과를 발휘하는 임의의 순환성 에스트로겐은 에스트로겐이 국부 대사를 벗어나 순환계로 퍼진 결과물이다. 아로마타제 억제제의 두 유형이 있다: (1) 아로마타제 효소와 영구적인 탈활성화 결합을 형성하는 스테로이드성 억제제, 예컨대 액세메스탄 (아로마신(Aromasin)); 및 (2) 아로마타제 효소에 대한 가역적 경쟁을 통해 에스트로겐의 합성을 억제하는 비-스테로이드성 억제제, 예컨대 아나스트로졸 (아리미텍스(Arimidex)) 또는 레트로졸 (페마라(Femara)).

[0012] 항호르몬제의 또 다른 유형은 에스트로겐 수용체 길항제이다. 에스트로겐 수용체 길항제의 예는 풀베스트란트 (파슬로덱스(Faslodex))이다. 에스트로겐 수용체는 유방 세포 내에서 및 그 상에서 발견된다. 에스트로겐은 자물쇠 내에 들어맞는 열쇠처럼 에스트로겐 수용체에 결합한다. 이것은 수용체를 활성화시키고 호르몬 수용체-양성 종양의 성장을 야기할 수 있다. 풀베스트란트는 에스트로겐 수용체에 결합하여 그를 차단하고 유방 세포 내 에스트로겐 수용체의 수를 감소시킨다.

[0013] 항호르몬제의 또 다른 유형은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)이며, 이는 에스트로겐 수용체에 대해 작용하는 화합물의 부류이다. 이들 물질을 순수한 수용체 효능체 및 길항제와 구별하는 특징은 그의 작용이 다양한 조직에서 상이하여 다양한 조직에서 에스트로겐-유사 작용을 선택적으로 억제시키거나 또는 자극할 가능성을 허용한다는 것이다. SERM의 예는 타목시펜이다. 타목시펜은 골 및 자궁에서 에스트로겐 수용체 효능제이지만, 유방에서는 길항제이다.

[0014] PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제

[0015] PI3K/Akt/mTOR 경로는 정상 세포에서 중요한, 치밀하게 조절되는 생존 경로이다. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)는, 포스페이트를 이노시톨 지질의 D-3' 위치로 전달하는 것을 촉매하여 포스포이노시톨-3-포스페이트 (PIP), 포스포이노시톨-3,4-디포스페이트 (PIP₂) 및 포스포이노시톨-3,4,5-트리포스페이트 (PIP₃)를 생성하는, 광범위하게 발현되는 지질 키나제이다. PI3K-촉매된 반응의 이들 생성물은 제2 메신저로서 작용하며, 세포 성장, 분화, 이동성, 증식 및 생존을 비롯한 주요 세포 과정에서 중추적 역할을 한다.

[0016] 2종의 클래스 1 PI3K 중에서, 클래스 1A PI3K는 p85 α , p55 α , p50 α , p85 β 또는 p55 γ 일 수 있는 조절 서브 유닛과 구성적으로 회합되어 있는 촉매 p110 서브유닛 (α , β , δ 이소형)으로 구성된 이종이량체이다. 클래스 1B 서브-클래스는, 2종의 조절 서브유닛 p101 또는 p84 중 하나와 회합되어 있는 촉매 p110 γ 서브유닛으로 구성된 이종이량체인 하나의 패밀리 구성원을 갖는다 (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005)).

[0017] 다수의 경우에서, PIP2 및 PIP3은 AKT를 형질 막으로 동원하며, 여기서 이는 성장 및 생존에 중요한 많은 세포 내 신호전달 경로를 위한 결절점으로서 작용한다 (Fantl et al., Cell 69:413-423(1992); Bader et al., Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002)). 종종 AKT 활성화를 통해 생존을 증가시키는 PI3K의 이상 조절은, 인간 암에서 가장 흔한 사건 중 하나이고, 여러 수준으로 발생하는 것으로 나타났다. 이노시톨 고리의 3' 위치에서 포스포이노시티드를 탈인산화시키며 그렇게 함으로써 PI3K 활성을 길항하는 종양 억제 유전자 PTEN은 다양한 종양에서 기능적으로 결실되어 있다. 다른 종양에서, p110 α 이소형에 대한 유전자 PIK3CA 및 AKT에 대한 유전자가 증폭되며, 그의 유전자 산물의 증가된 단백질 발현이 여러 인간 암에서 입증되었다. 추가로, 하류의 신호전달 경로를 활성화시키는 PIK3CA에서의 체성 미스센스 돌연변이가 매우 다양한 인간 암에서 유의한 빈도로 기재되었다 (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573 (2005)).

따라서, PI3K 알파의 억제제는 암 및 다른 장애의 치료에 있어서 특히 가치있는 것으로 공지되어 있다.

[0018] mTOR은 세포의 세포질에서 우세하게 발견되는 키나제 단백질이다. 이는 세포 증식, 혈관신생 및 세포 대사와 관련된 다수의 생물학적 과정의 중추적 조절제로서의 역할을 한다. mTOR은 주로 리보솜을 포함하는 세포의 번역 기구를 켜고 끄는 작용하고, 단백질 합성을 담당한다. mTOR은 다수의 세포 신호전달 경로를 위한 주요 세포내 수령 지점이다. mTOR은 세포에서 mTOR로부터 상류에 위치한, 이를 경로를 통해 전송된 활성화 또는 억제 신호에 반응하여 그의 조절 기능을 수행한다. 이들 다양한 신호전달 경로는 다양한 성장 인자 (혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), 표피 성장 인자 (EGF), 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-1) 포함), 호르몬 (에스트로겐, 프로게스테론), 및 영양소 (글루코스, 아미노산) 또는 산소의 존재 또는 부재에 의해 활성화된다. 이들 신호전달 경로 중 하나 이상이 다수의 상이한 유형의 암을 가진 환자에서 비정상적으로 활성화되어, 틸조절된 세포 증식, 종양 혈관신생 및 비정상적 세포 대사를 초래할 수 있다.

[0019] 암 환자에 대한 수많은 치료 옵션에도 불구하고, 효과적이고 안전한 치료제에 대한 필요성 및 조합 요법에서의 그의 우선적인 사용에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0020] 본 개시내용은 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제 및 (2) 항호르몬제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0021] 본 개시내용은 또한 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제, (2) 항호르몬제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제, 및 (3) PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

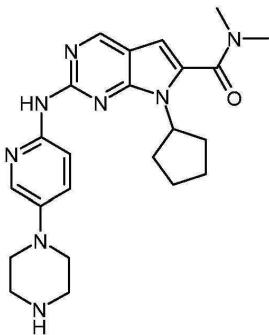
[0022] 이러한 조합물은 암의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 것일 수 있다.

[0023] 한 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK4/6 억제제이다.

[0024] CDK4/6 억제제는, 예를 들어

[0025] 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1:

[0026] <화학식 A1>

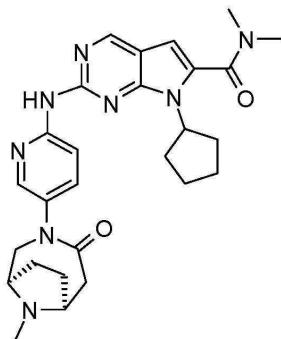


[0027]

[0028] 또는

[0029] 하기 화학식 A2에 의해 기재되는 화합물 A2:

[0030] <화학식 A2>



[0031]

[0032] 또는

[0033]

팔보시클립 (이하에서 화합물 A3으로 지칭됨, 또한 PD-0332991로도 공지됨)일 수 있다.

[0034]

화합물 A1은 또한 화학 명칭 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드에 의해 기재된다.

[0035]

화합물 A2는 또한 화학 명칭 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-(5-((1R,6S)-9-메틸-4-옥소-3,9-디아자비시클로[4.2.1]노난-3-일)피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드에 의해 기재된다.

[0036]

화합물 A3은 또한 화학 명칭 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-{{[5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온에 의해 기재된다.

[0037]

한 실시양태에서, 항호르몬제는 아로마타제 억제제이다. 이러한 아로마타제 억제제는 비-스테로이드성 아로마타제 억제제 또는 스테로이드성 아로마타제 억제제일 수 있다.

[0038]

레트로졸 (이하에서 화합물 B1로 지칭됨)은 비-스테로이드성 아로마타제 억제제의 예이다.

[0039]

엑세메스탄 (이하에서 화합물 B2로 지칭됨)은 스테로이드성 아로마타제 억제제의 예이다.

[0040]

또 다른 실시양태에서, 항호르몬제는 에스트로겐 수용체 길항제이다.

[0041]

풀베스트란트 (이하에서 화합물 B3으로 지칭됨)는 에스트로겐 수용체 길항제의 예이다.

[0042]

또 다른 실시양태에서, 항호르몬제는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제이다.

[0043]

타목시펜 (이하에서 화합물 B4로 지칭됨)은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제의 예이다.

[0044]

한 실시양태에서, PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제는 PI3K 억제제이다.

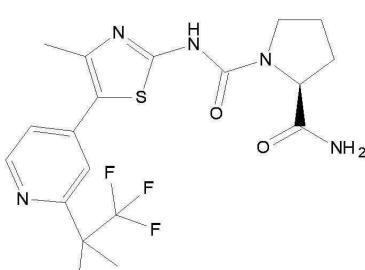
[0045]

PI3K 억제제는, 예를 들어

[0046]

하기 화학식 C1에 의해 기재되는 화합물 C1:

[0047] <화학식 C1>



[0048]

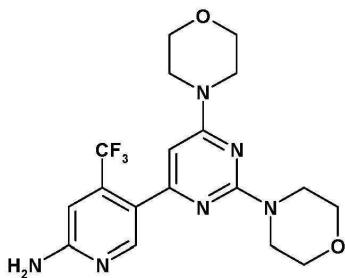
또는

[0049]

하기 화학식 C2에 의해 기재되는 화합물 C2일 수 있다:

[0051]

<화학식 C2>



[0052]

[0053]

화합물 C1은 또한 화학 명칭 (S)-페롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-페리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)에 의해 기재된다.

[0054]

화합물 C2는 또한 화학 명칭 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-페리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)-2-페리미딘아민에 의해 기재된다.

[0055]

또 다른 실시양태에서, PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제는 mTOR 억제제이다.

[0056]

에베롤리무스 (이하에서 화합물 C3으로 지칭됨)는 mTOR 억제제의 예이다.

[0057]

본 개시내용은 추가로 암의 치료에 사용하기 위한 상기 제약 조합물(들)에 관한 것이다.

[0058]

본 개시내용은 추가로 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 바람직하게는 인간에게 상기 제약 조합물(들)을 연합 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0059]

본 개시내용에 따르면, 제약 조합물(들)에서의 화합물은 단일 제약 조성물로서, 개별 조성물로서, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

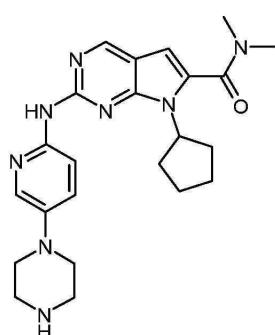
[0060]

구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0062]

<화학식 A1>



[0063]

및 (2) 레트로졸인 제2 작용제

[0064]

를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

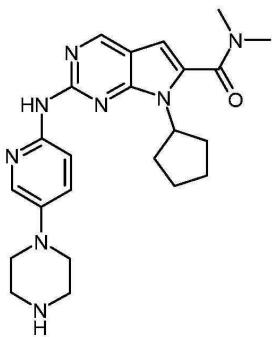
[0065]

또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0068]

<화학식 A1>



[0069]

[0070]

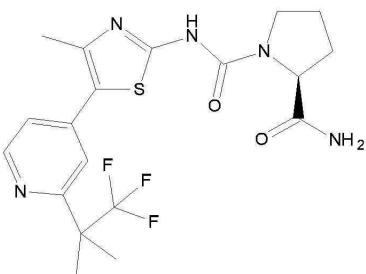
(2) 레트로졸인 제2 작용제, 및

[0071]

(3) 하기 화학식 C1에 의해 기재되는 화합물 C1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0072]

<화학식 C1>



[0073]

를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0075]

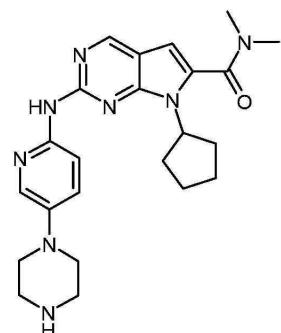
또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0076]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 열인 제1 작용제:

[0077]

<화학식 A1>



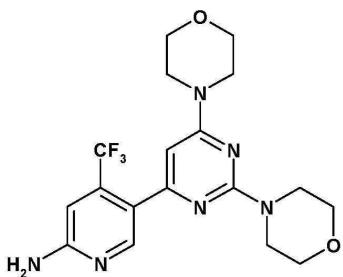
[0078]

(2) 레트로줄이 제2 작용제 물

[0080]

(3) 학기 화학식 C2에 의해 기재되는 화합물 C2 또는 그의 제약상 허용되는 영의 제3 작용제;

[0081] <화학식 C2>



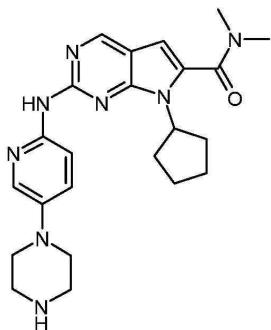
[0082]

[0083] 를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0084] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0085] (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0086] <화학식 A1>



[0087]

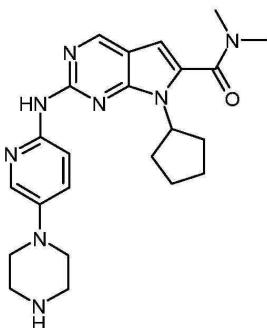
[0088] 및 (2) 풀베스트란트인 제2 작용제

[0089] 를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0090] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0091] (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0092] <화학식 A1>



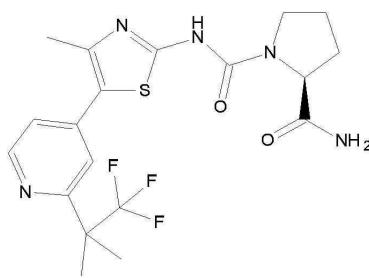
[0093]

[0094] (2) 풀베스트란트인 제2 작용제, 및

[0095] (3) 하기 화학식 C1에 의해 기재되는 화합물 C1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0096]

<화학식 C1>



[0097]

[0098]

를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0099]

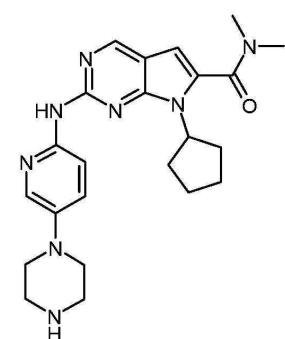
또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0100]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0101]

<화학식 A1>



[0102]

[0103]

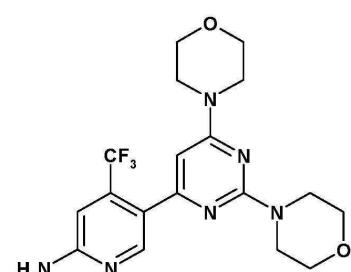
(2) 풀베스트란트인 제2 작용제, 및

[0104]

(3) 하기 화학식 C2에 의해 기재되는 화합물 C2 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0105]

<화학식 C2>



[0106]

[0107]

를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

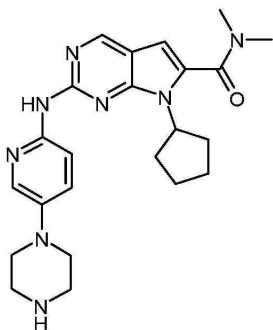
[0108]

또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0109]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0110] <화학식 A1>



[0111]

[0112] (2) 에베롤리무스인 제2 작용제, 및

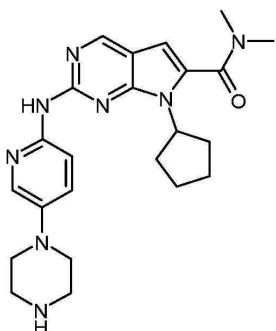
[0113] (3) 액세메스탄인 제3 작용제

[0114] 를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0115] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0116] (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0117] <화학식 A1>



[0118]

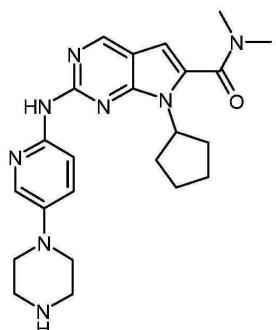
[0119] 및 (2) 레트로졸인 제2 작용제

[0120] 를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HR+, HER2- 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0121] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0122] (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0123] <화학식 A1>



[0124]

[0125] 및 (2) 레트로졸인 제2 작용제

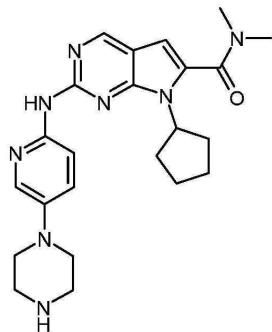
[0126] 를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+, HER2- 진행성 유방암을 치료하는 방법에

관한 것이다.

[0127] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0128] (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0129] <화학식 A1>

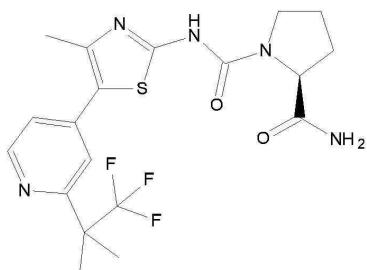


[0130]

[0131] (2) 레트로졸인 제2 작용제, 및

[0132] (3) 하기 화학식 C1에 의해 기재되는 화합물 C1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0133] <화학식 C1>



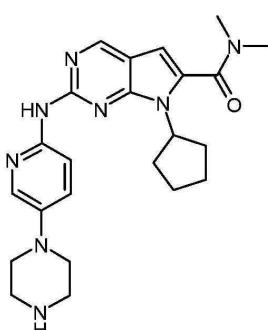
[0134]

[0135] 를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+ 진행성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0136] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0137] (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0138] <화학식 A1>

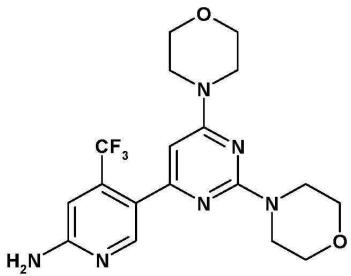


[0139]

[0140] (2) 레트로졸인 제2 작용제, 및

[0141] (3) 하기 화학식 C2에 의해 기재되는 화합물 C2 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0142] <화학식 C2>



[0143]

를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+ 진행성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0145]

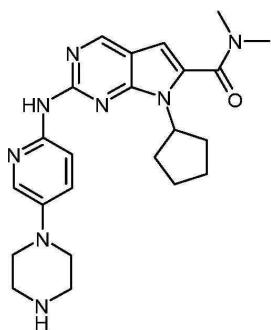
또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0146]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0147]

<화학식 A1>



[0148]

및 (2) 풀베스트란트인 제2 작용제

[0150]

를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+, HER2- 유방암을 가진 폐경후 여성을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0151]

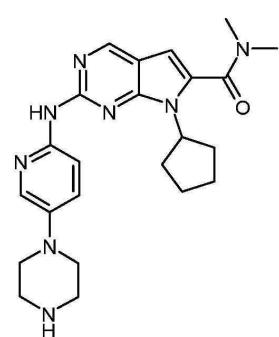
또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0152]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0153]

<화학식 A1>



[0154]

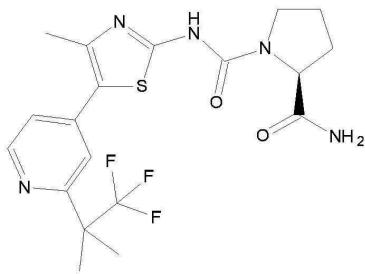
(2) 풀베스트란트인 제2 작용제, 및

[0155]

(3) 하기 화학식 C1에 의해 기재되는 화합물 C1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0157]

<화학식 C1>



[0158]

[0159]

를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+, HER2- 유방암을 가진 폐경후 여성을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0160]

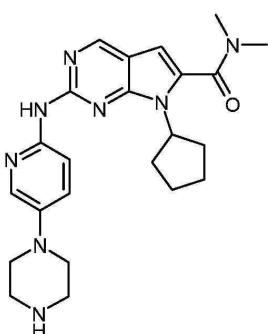
또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0161]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0162]

<화학식 A1>



[0163]

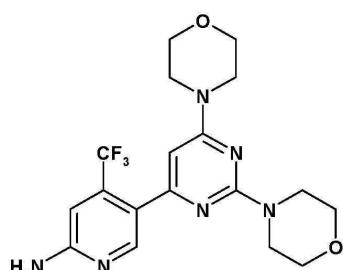
(2) 풀베스트란트인 제2 작용제, 및

[0165]

(3) 하기 화학식 C2에 의해 기재되는 화합물 C2 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제:

[0166]

<화학식 C2>



[0167]

를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+, HER2- 유방암을 가진 폐경후 여성을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0169]

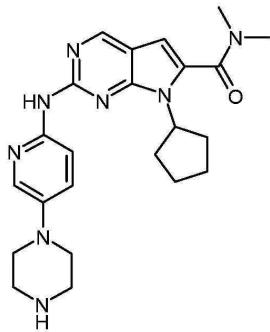
또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은

[0170]

(1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:

[0171]

<화학식 A1>



[0172]

(2) 에베롤리무스인 제2 작용제, 및

(3) 엑세메스탄인 제3 작용제

를 포함하는 제약 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, ER+ 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 개시내용은 추가로 제약 조합물을 포함하는 키트에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0177]

도 1은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A1 및 화합물 B1 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 2는 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A1 및 화합물 B2 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 3은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A1 및 화합물 B3 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 4는 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1, 화합물 C2 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A1 및 화합물 B1 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 5는 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1, 화합물 C2 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A1 및 화합물 B2 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 6은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1, 화합물 C2 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A1 및 화합물 B3 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 7은 CTG 검정에서 $\Delta 4A$ 를 사용한 6일 동안의 MCF7/Aro 세포 성장을 보여준다.

도 8은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A3 및 화합물 B1 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 9는 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A2 및 화합물 B1 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 10은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A3 및 화합물 B1 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 11은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A2 및 화합물 B1 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 12는 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A3 및 화합물 B2 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 13은 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A2 및 화합물 B2 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 14는 $\Delta 4A$ 를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부

제 15의 화합물 A3 및 화합물 B2 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 15는 Δ 4A를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A2 및 화합물 B2 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 16은 Δ 4A를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A3 및 화합물 B3 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 17은 Δ 4A를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 A2 및 화합물 B3 용량 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스 및 이소볼로그램을 보여준다.

도 18은 Δ 4A를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A3 및 화합물 B3 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 19는 Δ 4A를 사용한 MCF7/ARO 인간 유방 암종 세포의 증식에 대한 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하의 화합물 A2 및 화합물 B3 조합의 효과를 입증하는 확장된 용량 매트릭스를 보여준다.

도 20-22는 HBCx-34 인간 유방 환자-유래 이종이식편 모델에서 단일 작용제로서, 이중 또는 삼중 조합물로 사용된 다양한 화합물의 항종양 효능을 보여준다.

도 23은 실시예 3에 기재된 임상 시험의 연구 설계를 예시한다.

도 24 및 25는 실시예 3 (중간 결과)에 기재된 임상 시험의 부문1 및 부문2에서 치료에 대한 노출의 지속기간을 보여준다.

도 26은 화합물 A1 및 레트로졸로 치료된 전이성 유방 암종을 가진 환자에 대해 관찰된 부분 반응을 보여준다.

도 27은 실시예 5에 기재된 임상 시험의 연구 설계를 예시한다.

도 28 및 29는 C1D15에 화합물 A1 + EVE + EXE로 치료된 환자에서 화합물 A1 및 EVE에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 보여준다.

도 30은 실시예 5 (중간 결과)에 기재된 임상 시험의 치료에 대한 노출의 지속기간을 보여준다.

도 31은 진행성/전이성 세팅에서 선행 1차 아나스트로졸 및 선행 1차 플라스틱란트를 받은, 럼프절, 흉막, 폐 및 연부 조직 전이를 가진 환자에서의 연부 조직 전이의 개선을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0178] 하기 일반적 정의는 본 개시내용을 보다 잘 이해하도록 제공된다:

[0179] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생산, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 "아로마타제 억제제"로 지칭될 것이다.

[0180] "선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)"는 에스트로겐 수용체에 대해 작용하는 화합물(들)을 지칭한다. SERM을 순수한 수용체 효능제 및 길항제와 구별하는 특징은 그의 작용이 다양한 조직에서 상이하여 다양한 조직에서 에스트로겐-유사 작용을 선택적으로 억제시키거나 또는 자극할 가능성을 허용한다는 것이다.

[0181] "PI3K 억제제"는 포스파티딜이노시톨 3-키나제를 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭하는 것으로 본원에 정의된다. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 활성은 인슐린, 혈소판-유래 성장 인자, 인슐린-유사 성장 인자, 표피 성장 인자, 콜로니-자극 인자 및 간세포 성장 인자를 비롯한 수많은 호르몬 및 성장 인자 자극에 반응하여 증가하는 것으로 제시되었고, 세포 성장 및 형질전환과 관련된 과정에 연루되었다.

[0182] "조합물"은 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합물, 또는 화합물 및 조합 파트너 (예를 들어 하기 설명된 바와 같은 또 다른 약물, 또한 "치료제" 또는 "공동-작용제"로 지칭됨)가 동시에 독립적으로 투여되거나 또는 특히 조합 파트너가 협력적, 예를 들어 상승작용적 효과를 나타내도록 하는 시간 간격 내에서 개별적으로 투여될 수 있는 조합 투여를 위한 비-고정 조합물 (또는 부분들의 키트)을 지칭한다. 본원에 이용된 용어 "조합 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 그를 필요로 하는 단일 대상체 (예를 들어, 환자)에게 투여하는 것을 포괄함을 의미하며, 작용제들이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 A1의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 단일 개체

또는 투여의 형태로 동시에 환자에게 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물" 또는 "부분들의 키트"는 활성 성분, 예를 들어 화학식 A1의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 개별 개체로 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 특정한 시간 제한 없이 환자에게 투여되며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에 두 화합물의 치료상 유효한 수준을 제공하는 것을 의미한다.

[0183] "치료"는 암 질환 또는 장애의 예방적 및 치유적 치료 (경감, 치유, 증상-완화, 증상-감소를 포함하나, 이에 제한되지는 않음) 뿐만 아니라 그의 진행의 지연을 포함한다. 용어 "예방적"은 암의 발병 또는 재발의 예방을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "진행의 지연"은 치료할 암의 전구-단계 또는 초기 단계 (상응하는 암의 전구-형태가 진단됨)에 있는 환자에게 및/또는 상응하는 암이 발병할 것으로 예상되는 상태로 진단된 환자에서 조합물을 투여하는 것을 의미한다.

[0184] "제약 제제" 또는 "제약 조성물"은 온혈 동물, 예를 들어 인간에게 투여하기 위한, 적어도 하나의 치료제를 함유하는 혼합물 또는 용액을 지칭한다.

[0185] "공-투여하다", "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제를 투여하는 것을 포괄함을 의미하며, 작용제들이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0186] "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 다른 문제가 되는 합병증이 없이 포유동물, 특히 인간의 조직과의 접촉에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0187] "치료상 유효한"은 바람직하게는 암의 진행에 대하여 치료적으로, 또는 보다 넓은 의미에서는 또한 예방적으로 유효한 치료제의 양에 관한 것이다.

[0188] "연합 치료상 유효한"은 치료제들이 치료할 온혈 동물, 특히 인간 내에서 이들에게 바람직한 시간 간격으로 개별적으로 (시차를 둔 방식으로, 특히 순서-특이적 방식으로) 제공되어, 또한 (바람직하게는 상승작용적) 상호작용을 나타낼 수 있는 것을 의미한다. 이것이 사실인지 여부는 특히, 두 화합물이 적어도 특정 시간 간격 동안 치료할 인간의 혈액 중에 존재한다는 것을 보여주는 혈액 수준을 추적함으로써 결정될 수 있다.

[0189] "단일 제약 조성물"은 유효량의 두 치료제를 환자에게 전달하도록 제제화된 단일 담체 또는 비히클을 지칭한다. 단일 비히클은 임의의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 유효량의 각각의 작용제를 전달하도록 설계된다. 일부 실시양태에서, 비히클은 정제, 캡슐, 환제 또는 패치이다. 다른 실시양태에서, 비히클은 용액 또는 혼탁액이다.

[0190] "용량 범위"는 명시된 치료제 양의 허용가능한 변화의 상한치 및 하한치를 지칭한다. 전형적으로, 명시된 범위 이내의 임의의 양의 작용제의 용량이 치료가 진행 중인 환자에게 투여될 수 있다.

[0191] "대상체", "환자" 또는 "온혈 동물"은 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트 및 트랜스제닉 비-인간 동물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간, 예를 들어 뇌 종양 질환을 앓고 있는, 앓을 위험이 있는, 또는 잠재적으로 앓을 가능성이 있는 인간이다. 특히 바람직하게는, 대상체 또는 온혈 동물은 인간이다.

[0192] 용어 "약" 또는 "대략"은 통상적으로 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 보다 바람직하게는 10% 이내, 가장 바람직하게는 또한 5% 이내를 의미한다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템에서 용어 "약"은 주어진 값의 대략로 그값 (즉, 한 자릿수) 이내, 바람직하게는 2배 이내를 의미한다.

[0193] 본 개시내용은 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (2) 항호르몬제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0194] 본 개시내용은 또한 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, (2) 항호르몬제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (3) PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

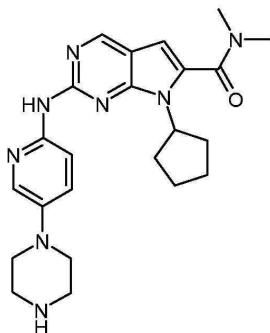
[0195] 이러한 조합물은 암의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 것일 수 있다.

[0196] 한 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK4/6 억제제이다.

[0197] CDK4/6 억제제는, 예를 들어

[0198] 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1:

[0199] <화학식 A1>

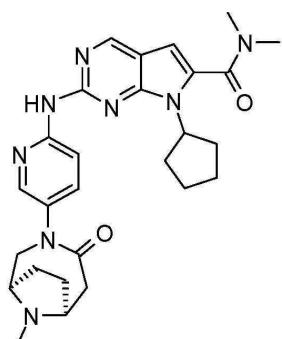


[0200]

또는

[0202] 하기 화학식 A2에 의해 기재되는 화합물 A2:

[0203] <화학식 A2>



[0204]

또는

[0206] 팔보시클립 (이하에서 화합물 A3으로 지칭됨, 또한 PD-0332991로도 공지됨)일 수 있다.

[0207]

화합물 A1은 또한 화학 명칭 7-시클로펜틸-2-(5-(페라진-1-일-페리딘-2-일아미노)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드에 의해 기재된다.

[0208]

화합물 A2는 또한 화학 명칭 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-(5-((1R,6S)-9-메틸-4-옥소-3,9-디아자비시클로[4.2.1]노난-3-일)페리딘-2-일아미노)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-6-카르복스아미드에 의해 기재된다.

[0209]

화합물 A3은 또한 화학 명칭 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-{[5-(1-페페라지닐)-2-페리디닐]아미노}페리도[2,3-d]페리미딘-7(8H)-온에 의해 기재된다.

[0210]

한 실시양태에서, 항호르몬제는 아로마타제 억제제이다. 이러한 아로마타제 억제제는 또한 비-스테로이드성 아로마타제 억제제 또는 스테로이드성 아로마타제 억제제일 수 있다.

[0211]

레트로졸 (이하에서 화합물 B1로 지칭됨)은 비-스테로이드성 아로마타제 억제제의 예이다.

[0212]

엑세메스탄 (이하에서 화합물 B2로 지칭됨)은 스테로이드성 아로마타제 억제제의 예이다.

[0213]

또 다른 실시양태에서, 항호르몬제는 에스트로겐 수용체 길항제이다.

[0214]

풀베스트란트 (이하에서 화합물 B3으로 지칭됨)는 에스트로겐 수용체 길항제의 예이다.

[0215]

또 다른 실시양태에서, 항호르몬제는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제이다.

[0216]

타목시펜 (이하에서 화합물 B4로 지칭됨)은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제의 예이다.

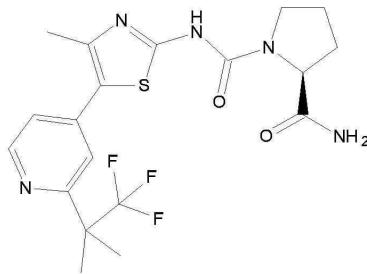
[0217]

한 실시양태에서, PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제는 PI3K 억제제이다.

[0218] PI3K 억제제는, 예를 들어

[0219] 하기 화학식 C1에 의해 기재되는 화합물 C1:

[0220] <화학식 C1>

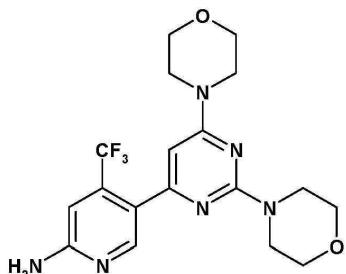


[0221]

또는

[0223] 하기 화학식 C2에 의해 기재되는 화합물 C2일 수 있다:

[0224] <화학식 C2>



[0225]

[0226] 화합물 C1은 또한 화학 명칭 (S)-페롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-(4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-페리딘-4-일]-티아졸-2-일)-아미드)에 의해 기재된다.

[0227] 화합물 C2는 또한 화학 명칭 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-페리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)-2-페리미딘아민에 의해 기재된다.

[0228] 또 다른 실시양태에서, PI3K/Akt/mTOR 경로를 조절하는 작용제는 mTOR 억제제이다.

[0229] 에베롤리무스 (이하에서 화합물 C3으로 지칭됨)는 mTOR 억제제의 예이다.

[0230] 본 개시내용의 구체적 실시양태는 하기를 포함한다:

[0231] (1) 화합물 A1 및 화합물 B1을 포함하는 조합물;

[0232] (2) 화합물 A1 및 화합물 B2를 포함하는 조합물;

[0233] (3) 화합물 A1 및 화합물 B3을 포함하는 조합물;

[0234] (4) 화합물 A1 및 화합물 B4를 포함하는 조합물;

[0235] (5) 화합물 A2 및 화합물 B1을 포함하는 조합물;

[0236] (6) 화합물 A2 및 화합물 B2를 포함하는 조합물;

[0237] (7) 화합물 A2 및 화합물 B3을 포함하는 조합물;

[0238] (8) 화합물 A2 및 화합물 B4를 포함하는 조합물;

[0239] (9) 화합물 A3 및 화합물 B1을 포함하는 조합물;

[0240] (10) 화합물 A3 및 화합물 B2를 포함하는 조합물;

[0241] (11) 화합물 A3 및 화합물 B3을 포함하는 조합물;

- [0242] (12) 화합물 A3 및 화합물 B4를 포함하는 조합물;
- [0243] (13) 화합물 A1, 화합물 B1 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0244] (14) 화합물 A1, 화합물 B1 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0245] (15) 화합물 A1, 화합물 B1 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0246] (16) 화합물 A1, 화합물 B2 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0247] (17) 화합물 A1, 화합물 B2 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0248] (18) 화합물 A1, 화합물 B2 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0249] (19) 화합물 A1, 화합물 B3 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0250] (20) 화합물 A1, 화합물 B3 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0251] (21) 화합물 A1, 화합물 B3 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0252] (22) 화합물 A1, 화합물 B4 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0253] (23) 화합물 A1, 화합물 B4 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0254] (24) 화합물 A1, 화합물 B4 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0255] (25) 화합물 A2, 화합물 B1 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0256] (26) 화합물 A2, 화합물 B1 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0257] (27) 화합물 A2, 화합물 B1 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0258] (28) 화합물 A2, 화합물 B2 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0259] (29) 화합물 A2, 화합물 B2 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0260] (30) 화합물 A2, 화합물 B2 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0261] (31) 화합물 A2, 화합물 B3 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0262] (32) 화합물 A2, 화합물 B3 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0263] (33) 화합물 A2, 화합물 B3 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0264] (34) 화합물 A2, 화합물 B4 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0265] (35) 화합물 A2, 화합물 B4 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0266] (36) 화합물 A2, 화합물 B4 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0267] (37) 화합물 A3, 화합물 B1 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0268] (38) 화합물 A3, 화합물 B1 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0269] (39) 화합물 A3, 화합물 B1 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0270] (40) 화합물 A3, 화합물 B2 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0271] (41) 화합물 A3, 화합물 B2 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0272] (42) 화합물 A3, 화합물 B2 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0273] (43) 화합물 A3, 화합물 B3 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0274] (44) 화합물 A3, 화합물 B3 및 화합물 C2를 포함하는 조합물;
- [0275] (45) 화합물 A3, 화합물 B3 및 화합물 C3을 포함하는 조합물;
- [0276] (46) 화합물 A3, 화합물 B4 및 화합물 C1을 포함하는 조합물;
- [0277] (47) 화합물 A3, 화합물 B4 및 화합물 C2를 포함하는 조합물; 및

- [0278] (48) 화합물 A3, 화합물 B4 및 화합물 C3을 포함하는 조합물.
- [0279] 본 개시내용은 추가로 암의 치료에 사용하기 위한 상기 제약 조합물(들)에 관한 것이다.
- [0280] 본 개시내용은 추가로 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 바람직하게는 인간에게 상기 제약 조합물(들)을 연합 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0281] 본 개시내용에 따르면, 제약 조합물(들)에서의 화합물은 단일 제약 조성물로서, 개별 조성물로서, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0282] 본 개시내용은 추가로 제약 조합물을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0283] 화합물 A1-A3, B1-B4, C1-C3은 그의 유리 염기 또는 그의 임의의 염의 형태로 본 개시내용의 조합물에 혼입될 수 있다. 염은 단독으로 존재할 수 있거나, 또는 유리 화합물, 예를 들어 화학식 A1의 화합물과의 혼합물 중에 존재할 수 있으며, 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다. 상기 화학식 A1의 화합물의 염은, 예를 들어 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 A1의 화합물로부터, 바람직하게는 유기산 또는 무기산에 의해 산 부가염으로서 형성된다. 적합한 무기 산은, 예를 들어 할로겐산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산이다. 적합한 유기 산은, 예를 들어 숙신산, 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 푸마르산 또는 메탄술폰산이다. 단리 또는 정제 목적을 위해, 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것이 또한 가능하다. 치료 용도를 위해서는, 단지 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 사용되고 (제약 제제의 형태로 적용가능한 경우에), 따라서 이들이 바람직하다.
- [0284] 화합물 A1-A3, B1-B4, C1-C3은 통상의 기술자에 의해 합성될 수 있다. 특히, 화합물 A1은 WO2010/020675의 실시예 74로서 개시되어 있고; 화합물 A2는 WO2011/101409에 개시되어 있고; 화합물 C1은 WO2010/029082의 실시예 15로서 개시되어 있고; 화합물 C2는 WO2007/084786의 실시예 10으로서 개시되어 있다.
- [0285] 적합한 아로마타제 억제제는
- [0286] (a) 스테로이드, 예컨대 엑세메스탄 및 포르메스탄; 및
- [0287] (b) 비-스테로이드, 예컨대 아미노글루테티미드, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸, 및 특히, 레트로졸
- [0288] 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0289] 엑세메스탄은, 예를 들어 시판되는, 예를 들어 상표 아로마신®으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은, 예를 들어 시판되는, 예를 들어 상표 렌타론(LENTARON)®으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은, 예를 들어 시판되는, 예를 들어 상표 아페마(AFEMA)®로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은, 예를 들어 시판되는, 예를 들어 상표 아리미덱스(ARIMIDEX)®로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은, 예를 들어 시판되는, 예를 들어 상표 페마라® 또는 페마르(FEMAR)®로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은 1987년 9월 16일에 공개된 유럽 특허 번호 0 236 940, 뿐만 아니라 1990년 12월 18일에 공개된 미국 특허 번호 4,978,672, 및 일본 특허 번호 2018112 (모두 출원인의 명칭으로)에 구체적으로 기재되었다. 아미노글루테티미드는, 예를 들어 시판되는, 예를 들어 상표 오리메텐(ORIMETEN)®으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0290] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성제의 구조는 표준 일람 ["The Merck Index"]의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션즈(IMS World Publications))로부터 얻을 수 있다. 그의 상응하는 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0291] 마찬가지로, 그의 제약상 허용되는 염, 상응하는 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체, 뿐만 아니라 존재하는 경우에 상기 개시된 화합물의 상응하는 결정 변형체, 예를 들어 용매화물, 수화물 및 다른 형체가 포함되며, 이들은 그 내에 개시되어 있다. 본 개시내용의 조합물에서 활성 성분으로서 사용되는 화합물은 각각 인용 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다. 또한, 상기 기재된 바와 같은 2종 초과의 개별 활성 성분의 조합물도 본 개시내용의 범위 내에 있는데, 즉 본 개시내용의 범위 내의 제약 조합물은 3종 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0292] 본 개시내용의 조합물(들)은 그를 암의 치료에 특히 유용한 것으로 만드는 유익한 치료적 특성, 예를 들어 상승 작용적 상호작용, 강한 시험관내 또는 생체내 항증식 활성 및/또는 강한 시험관내 또는 생체내 항종양 반응을 갖는다.

- [0293] 본 개시내용의 조합물을 사용하여 치료될 수 있는 적합한 암은 육종, 럼프종, 폐암, 기관지암, 전립선암, 유방암 (산발성 유방암 및 코우텐병 환자 포함), 체장암, 위장암, 결장암, 직장암, 결장암, 결장직장 선종, 갑상선암, 간암, 간내 담관암, 간세포암, 부신암, 위암, 위의 암, 신경교종, 교모세포종, 자궁내막암, 흑색종, 신장암, 신우암, 방광암, 자궁체부암, 자궁경부암, 질암, 난소암, 다발성 골수종, 식도암, 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 럼프구성 백혈병, 골수성 백혈병, 뇌암, 뇌 암종, 구강 및 인두암, 후두암, 소장암, 비-호지킨 럼프종, 흑색종, 융모성 결장 선종, 신생물, 상피 특징의 신생물, 유방 암종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 광선 각화증, 종양 질환 (고형 종양 포함), 경부 또는 두부의 종양, 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증, 골수 화생을 동반한 골수성유증, 및 발렌스트룀병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 암, 종양, 종양 질환, 육종 또는 암이 언급되는 경우에, 또한 최초의 기관 또는 조직 및/또는 임의의 다른 위치에서의 전이가 종양 및/또는 전이의 위치에 관계없이 대안적으로 또는 추가적으로 암시된다.
- [0294] 본 개시내용의 조합물은 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K), 특히 PI3K의 알파-서브유닛에 의해 매개된 암의 치료에 특히 유용하다. 증식성 질환은 PI3K 알파의 과다발현 또는 증폭, PIK3CA의 체세포 돌연변이, 또는 PTEN의 배선 돌연변이 또는 체세포 돌연변이, 또는 p85-p110 복합체를 상향-조절하도록 작용하는 p85 α 의 돌연변이 및 전위를 나타내는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 암은 PI3K의 알파 이소형에 의해 매개된 종양 및/또는 암성 성장이다. 질환은 PI3K의 알파-이소형의 과다발현 또는 증폭 및/또는 PIK3CA의 체세포 돌연변이를 나타내는 것을 포함할 수 있다.
- [0295] 본 개시내용의 조합물은 또한 호르몬 감수성 및/또는 호르몬 수용체 양성 암의 치료에 특히 유용하다. 호르몬 감수성 암은 유방암, 자궁내막암, 난소암 및/또는 자궁경부암을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 호르몬-수용체 양성 암은 에스트로겐 수용체 양성 암 (즉, 호르몬 에스트로겐에 반응하여 성장하는 암) 또는 프로게스테론 수용체 양성 암 (즉, 호르몬 프로게스테론에 반응하여 성장하는 암)을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 호르몬 수용체 양성 암은 에스트로겐 수용체 양성 유방암이다.
- [0296] 한 실시양태에서, 암은 고형 종양이다.
- [0297] 추가 실시양태에서, 암은 유방암, 자궁내막암, 난소암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0298] 추가 실시양태에서, 암은 (a) PI3K의 알파-이소형의 과다발현 또는 증폭 및/또는 PIK3CA의 체세포 돌연변이 및 (b) 호르몬 수용체 양성 상태 둘 다를 나타내는 암이다.
- [0299] 추가 실시양태에서, 암은 유방암이다. 바람직하게는, 암은 호르몬 수용체 양성, PIK3CA에서의 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 유방암이다. 보다 바람직하게는, 암은 에스트로겐 수용체 양성 (+) 유방암이다.
- [0300] 추가 실시양태에서, 암은 호르몬 요법 (예를 들어, 에스트로겐 또는 프로게스테론)을 사용한 치료에 내성인 호르몬 수용체 양성 (+) 유방암이다. "호르몬 요법을 사용한 치료에 내성인" 암은, 선행 호르몬 요법을 사용한 치료에 유리하게 반응하는데 실패하거나, 또는 대안적으로는, 호르몬 요법에 유리하게 반응한 후에 반복 또는 재발되는 암 또는 종양을 지칭한다. 상기 호르몬 요법은 PI3K 억제제의 부재 하인 것으로 이해된다. 암 또는 종양은 치료 초기에 내성 또는 불응성일 수 있거나, 또는 치료 동안에 내성 또는 불응성이 될 수 있다.
- [0301] 본 개시내용의 한 목적은 암을 표적화 또는 예방하는데 있어서 연합 치료상 유효한 양의 본 개시내용의 각각의 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다.
- [0302] 본 개시내용에 따르면, 본 개시내용의 조성물에서의 작용제는 단일 제약 조성물로 함께, 둘 이상의 개별 단위 투여 형태로 개별적으로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정 조합물일 수 있다.
- [0303] 작용제의 개별 투여 또는 고정 조합물로의 투여를 위한 제약 조성물, 즉 본 개시내용에 따른 적어도 2종의 치료제를 포함하는 단일 생약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 포유동물 (온혈 동물), 예컨대 인간을 비롯한 대상체에게의 경장, 예컨대 경구 또는 직장, 국소, 및 비경구 투여에 적합한 것이며, 예를 들어 상기 나타낸 바와 같이, 치료 유효량의 적어도 하나의 약리학상 활성인 조합 파트너만을 단독으로, 또는 경장 또는 비경구 적용에 특히 적합한 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하여 포함한다. 적합한 제약 조성물은, 예를 들어 약 0.1% 내지 약 99.9%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 60%의 활성 성분(들)을 함유한다.
- [0304] 경장 또는 비경구 투여를 위한 조합 요법을 위한 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 것, 예컨대 당-코팅 정제, 정제, 캡슐 또는 좌제, 앰플, 주사액 또는 주사가능한 혼탁액이다. 국소 투여는, 예를 들어 피부 또는 눈에, 예를 들어 로션, 젤, 연고 또는 크림 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 이루어진다. 달리 나타내

지 않는 한, 이들은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상의 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 각 투여 형태의 개별 용량에 함유된 각 작용제의 단위 함량은 필요 유효량이 다수의 투여 단위의 투여에 의해 도달될 수 있기 때문에 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없는 것으로 이해될 것이다.

[0305]

제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 단체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 하나 또는 두 조합 파트너를 제약상 허용되는 단체 또는 희석제와 혼합함으로써 통상의 방식으로 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 희석제의 예는 락토스, 텍스트로스, 만니톨 및/또는 글리세롤, 및/또는 윤활제, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 결합제의 예는 규산알루미늄마그네슘, 전분, 예컨대 옥수수, 밀 또는 쌀 전분, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 원하는 경우에, 제약상 허용되는 봉해제는 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 및/또는 발포성 혼합물, 또는 흡착제, 염료, 향미제 및 감미제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 화합물을 비경구로 투여가능한 조성물의 형태 또는 주입 용액의 형태로 사용하는 것이 또한 가능하다. 제약 조성물은 멸균될 수 있고/거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤 화합물 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 포함할 수 있다.

[0306]

특히, 치료 유효량의 본 개시내용의 조합물의 조합 파트너 각각은 동시에 또는 순차적으로 및 임의의 순서로 투여될 수 있고, 상기 성분은 개별적으로 또는 고정 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 암을 예방 또는 치료하는 방법은 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 작용제의 투여; 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제2 작용제의 투여를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 연합 치료 유효량으로, 바람직하게는 상승작용적 유효량으로, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 매일 또는 간헐적 투여량으로 수행하는 것을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조합물의 개별 조합 파트너는 요법의 기간 동안 상이한 시간에 개별적으로, 또는 분할 또는 단일 조합물 형태로 공동으로 투여될 수 있다. 또한, 용어 투여는 또한 조합 파트너 그 자체로 생체내 전환되는 조합 파트너의 전구약물의 사용을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 동시에 또는 교대 치료의 이러한 요법 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 용어 "투여하는"은 이에 따라 해석되어야 한다.

[0307]

본 개시내용의 조합물에서 사용되는 조합 파트너 작용제 각각의 유효 투여량은 사용되는 특정한 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 조합물의 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료할 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 관련 기술분야의 의사, 임상의 또는 수의사는 상태를 예방하거나 호전시키거나 또는 그의 진행을 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 효능을 나타내는 범위 이내의 약물 농도를 달성하는 최적의 정확성을 위해서는, 표적 부위의 약물 이용률에 대한 역학을 기초로 한 요법이 요구된다. 이것은 약물의 분포, 평형 및 제거에 대한 고려를 수반한다.

[0308]

추가의 이익은 본 개시내용의 조합물의 활성 성분의 보다 낮은 용량이 사용될 수 있다는 것, 예를 들어 투여량이 종종 보다 적게 필요할 뿐만 아니라 덜 빈번하게 적용되거나 또는 부작용의 발생률을 감소시키기 위해 사용될 수 있다는 것이다. 이것을 치료할 환자의 필요 및 요건에 따른다.

[0309]

작용제의 조합물은 동일한 제약 제제로, 또는 조합 파트너가 독립적으로, 또는 구별되는 양의 조합 파트너를 갖는 상이한 고정 조합물의 사용에 의해, 즉 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 의미에서 조합 제제 "부분들의 키트" 형태로 조합될 수 있다. 이어서, 부분들의 키트의 부분들은, 예를 들어 동시에 또는 시차를 두고, 즉 상이한 시점에 및 부분들의 키트의 임의의 부분들에 대해 동일하거나 또는 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다.

[0310]

본 개시내용은 추가로 화합물 A1-A3 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 화합물, 화합물 B1-B4 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 화합물, 및 암을 치료하기 위한 지침서가 포함된 패키지 삽입물 또는 다른 라벨을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0311]

본 개시내용은 추가로 화합물 A1-A3 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 화합물, 화합물 B1-B4 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 화합물, 화합물 C1-C3 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제3 화합물, 및 암을 치료하기 위한 지침서가 포함된 패키지 삽입물 또는 다른 라벨을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0312]

하기 실시예는 상기 기재된 본 개시내용을 예시하지만; 이들은 어떠한 방식으로도 본 개시내용의 범위를 제한하

는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용의 제약 조합물의 유익한 효과는 통상의 기술자에게 그 자체로 공지된 다른 시험 모델에 의해 또한 결정될 수 있다.

[0313] 실시예 1

하기 실험 절차를 수행하여 유방암의 치료에 있어서 이중 또는 삼중 조합물 중 화합물 A1의 효능 및 항증식성 활성을 입증하였다:

[0315] 화합물/시약 용액의 제조

화합물 A1 (CDK4/6 억제제, 10mM), 화합물 B1 (레트로졸, 시그마(Sigma), 10mM), 화합물 B3 (풀베스트란트, 시그마, 10mM), 화합물 B2 (엑세메스탄, 시그마, 10mM), 화합물 C1 (PI3K 억제제, 10mM), 화합물 C3 (mTor 억제제, 10mM) 및 화합물 C2 (PI3K 억제제, 10mM)를 DMSO 중에 용해시켰다. $\Delta 4A$ (전구체 안드로스텐디온 10mM)를 에탄올 중에 용해시켰다. 모든 이들 시약을 -20°C 에서 분취물로 저장하였다.

[0317] 세포 배양

MCF7 인간 유방 암종 세포를 닥터 첸 쉬우안(Dr. Chen Shuian) (시티 오브 호프 내셔널 메디칼 센터(City of Hope National Medical Center), 미국 캘리포니아주)에 의해 제공받았으며, 이를 네오마이신 (G418) 내성 유전자를 보유하는 아로마타제 발현 벡터로 안정하게 형질감염시켰다 (또한 MCF7/Aro로 명명됨). 아로마타제는 전구체 안드로스텐디온 ($\Delta 4A$)을 숙주 세포주의 증식에 요구되는 17β -에스트라디올 (E2)로 전환시킨다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 세포 배양 시약을 인비트로젠(Invitrogen)으로부터 획득하였다. 세포를 5% CO_2 중 37°C 의 가습 인큐베이터에서 10% v/v 소 태아 혈청 (FBS, #10099-141), 1 mM 피루브산나트륨 (#11360-070), 1% v/v 비필수 아미노산 (#11140-050) 및 G418 (게네티신, #10131)로 보충된 MEM (#11095-080) 중에 유지하였다. 세포를 1주 2회 계대하고, 배지를 2 내지 3일마다 교체하였다. 에스트로겐 유도 세포 증식을 평가하기 위해, 배지에서 스테로이드를 고갈시키는 것이 필요하였다. 그렇게 수행하기 위해, 목탄 스트리핑 FBS (#12676-029) 및 글루타맥스 (#35050-061)로 보충된 스테로이드-고갈 (SD) 배지 MEM (#51200-038, 폐놀 레드 무함유 및 글루타민 무함유)을 사용하였다. 폐놀 레드 (pH 지시제)는 에스트로겐의 구조적 동족체이기 때문에 폐놀 레드가 없는 배지가 요구되었다. 또한, 스테로이드를 제거하기 위해 정상 FBS를 목탄-스트리핑 FBS에 의해 대체하는 것이 필요하였다. TryPLE 익스프레스(TryPLE Express) (12604-013, 폐놀 레드 무함유)를 SD 처리 동안 세포 해리를 위해 사용하였다.

[0319] 세포 생존율 검정 및 세포 증식 검정

MCF7/Aro 세포를 3일 동안 스테로이드 박탈한 후, TryPLE 익스프레스 (#12604-013, 폐놀 레드 무함유)를 사용하여 트립신처리하고, 1500개 세포/웰을 투명-바닥의 384-웰 흑색 플레이트 (그라이너(Greiner), #781091) 상에 $30 \mu\text{l}/\text{웰}$ 성장 배지를 사용하여 삼중으로 플레이팅하고, 세포를 밤새 부착되도록 하고, 이어서 10nM의 $\Delta 4A$ 및 다양한 농도의 약물 또는 약물 조합물 ($10 \mu\text{l}/\text{웰}$)과 함께 6일간 인큐베이션하였다. 세포 생존율은 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® (CTG) 발광 세포 생존율 검정 (프로메가(Promega))을 사용하여 세포 ATP 함량을 측정함으로써 결정하였다. 세포에 대한 각 단일 작용제 및 조합물 처리를 대조군 (동등 부피의 배지로 처리된 세포)과 비교하였다. $30\text{ul}/\text{웰}$ 의 CTG 시약을 화합물 처리 밀기에 각 웰에 첨가하고, 발광을 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에서 기록하였다. 감소 및 증진된 발광 신호 값 (반응)을 미처리 (대조군) 세포에 대비해 계산하였다.

[0321] 시험된 조합물

[0322] 하기 조합물을 시험하였다:

[0323] (a) 화합물 A1 / 화합물 B1 (레트로졸);

[0324] (b) 화합물 A1 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C1 (1uM 또는 500nM);

[0325] (c) 화합물 A1 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C3 (20nM 또는 2nM);

[0326] (d) 화합물 A1 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C2 (333nM);

[0327] (e) 화합물 A1 / 화합물 B3 (풀베스트란트);

[0328] (f) 화합물 A1 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C1 (1uM 또는 500nM);

- [0329] (g) 화합물 A1 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C3 (20nM 또는 2nM);
- [0330] (h) 화합물 A1 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C2 (333nM);
- [0331] (i) 화합물 A1 / 화합물 B2 (엑세메스탄);
- [0332] (j) 화합물 A1 / 화합물 B2 (엑세메스탄) / 화합물 C1 (1uM 또는 500nM);
- [0333] (k) 화합물 A1 / 화합물 B2 (엑세메스탄) / 화합물 C3 (20nM 또는 2nM); 및
- [0334] (l) 화합물 A1 / 화합물 B2 (엑세메스탄) / 화합물 C2 (333nM).

[0335] 화합물 A1, 화합물 B1 (레트로졸), 화합물 B2 (엑세메스탄) 및 화합물 B3 (풀베스트란트)은 다중 용량이었고, 화합물 C1, 화합물 C2 및 화합물 C3은 모든 삼중 조합물에서 배경 화합물로서 단일 용량이었다 (상기 표지된 바와 같은 용량).

[0336] 모든 조합물의 항증식 활성을 비-편향 방식으로 평가하기 위해, 뿐만 아니라 모든 가능한 농도에서의 상승작용적 효과를 확인하기 위해, 연구를 "용량 매트릭스"로 수행하였다. 이것은 연속-회석된 화합물 A1 / 화합물 B1 (레트로졸), 화합물 A1 / 화합물 B3 (풀베스트란트) 및 화합물 A1 / 화합물 B2 (엑세메스탄) (단일 용량 배경 화합물과 함께)의 모든 가능한 순열을 이용하였다. 모든 조합물 검정에서, 작용제를 동시에 적용하였다.

[0337] "용량 매트릭스, 화합물 A1/화합물 B1, 화합물 A1/화합물 B3 및 화합물 A1/화합물 B2"는 하기로 이루어졌다:

- [0338] (a) 6회 용량 3X 연속 회석에 적용된, 10uM의 고용량 및 대략 41nM의 저용량을 갖는 화합물 A1 (화합물 A1/화합물 B1 및 화합물 A1/화합물 B2의 조합물 중)
- [0339] (b) 5 또는 6회 용량 3X 연속 회석에 적용된, 1 또는 3uM의 고용량 및 대략 12nM의 저용량을 갖는 화합물 A1 (화합물 A1/화합물 B3의 조합물 중)
- [0340] (c) 7회 용량 3X 연속 회석에 적용된, 5uM의 고용량 및 대략 7nM의 저용량을 갖는 화합물 B1
- [0341] (d) 6회 용량 3X 연속 회석에 적용된, 800nM의 고용량 및 대략 3nM의 저용량을 갖는 화합물 B3
- [0342] (e) 7회 용량 3X 연속 회석에 적용된, 10uM의 고용량 및 대략 14nM의 저용량을 갖는 화합물 B2.

[0343] 조합 효과의 계산:

[0344] 상승작용적 상호작용 (챌리스 소프트웨어(Chalice software) [콤비네이티오날엑스(CombinatoRx), 매사추세츠주 캠브리지]를 사용하여 분석됨)은 약물 그 자체와의 용량-상가적 참조 모델에 대해 단독으로 작용하는 작용제의 반응과 조합물로부터의 반응을 비교함으로써 계산하였다. 용량 상가값으로부터의 편차는 조합 효과의 전체적인 강도를 정량화하는 조합 지수 (CI)를 사용하여 수치로 평가할 수 있었다. 이 계산 (본질적으로는 부피 점수)은 하기와 같다:

[0345] $V_{HSA} = \sum_{X,Y} \ln f_X \ln f_Y (I_{\text{데이터}} - I_{HSA})$. 추가로, CI는 데이터와 가장 높은 단일-작용제 표면 사이에 계산되고, 단일 작용제 회석 배율에 대해 정규화된다 (Lehar et al., 2009):

[0346] 데이터 분석

[0347] 데이터 평가 및 그래프 생성은 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어 및 챌리스 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0348] 결과

[0349] 세포 증식에 대한, PI3K 또는 mTOR 억제제 화합물 C1, 화합물 C2 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하에서의 화합물 A1과 항에스트로겐 치료제, 예컨대 풀베스트란트 (화합물 B3), 레트로졸 (화합물 B1) 및 엑세메스탄 (화합물 B2)과의 이중 또는 삼중 조합물의 활성을 연구하기 위해, 방법 섹션에 기재된 바와 같은 다양한 조합물을 안드로스텐디온 유도된 아로마타제 과다발현 MCF7 세포에서 시험하였다. 7x8 용량 매트릭스 조합 세팅에서 화합물 A1과 모든 3종의 항호르몬 치료제 사이에 상승작용을 관찰하였으며, 이때 상승작용 점수는 각각 레트로졸 (화합물 B1), 엑세메스탄 (화합물 B2) 및 풀베스트란트 (화합물 B3)에 대해 각각 4.12, 2.41 및 1.43이었다. 다양한 용량의 PI3K 및 mTOR 억제제를 또한 동일한 7X8 용량 매트릭스 세팅에 배경 화합물로서 첨가하여 삼중 조합물의 효능을 시험하였으며, 모든 경우에서 삼중 조합물은 단일 또는 이중 시약에 의해 달성된 최대 억제 수준을 유의하게 증진시키고, 동일한 억제 수준을 달성하기 위해 필요한 용량을 매우 감소시켰다. 상기 결과는 ER 양성 유방암에서 세포 주기, mTOR/PI3K 및 에스트로겐 경로를 표적화하는 2 또는 3종의 시약을 조합하는 개

념을 확고하게 지지한다.

[0350] 실시예 1로부터의 결과는 도 1-7에 제시된다.

[0351] 실시예 2

[0352] 하기 실험 절차를 수행하여 유방암의 치료에 있어서 이중 또는 삼중 조합물 중 화합물 A2 또는 화합물 A3의 효능 및 항증식성 활성을 입증하였다:

[0353] 화합물/시약 용액의 제조

[0354] 화합물 A2 (CDK4/6 억제제, 10mM), 화합물 A3 (CDK4/6 억제제, 10mM), 화합물 B1 (레트로졸, 시그마, 10mM), 화합물 B3 (풀베스트란트, 시그마, 10mM), 화합물 B2 (엑세메스탄, 시그마, 10mM), 화합물 C1 (PI3K 억제제, 10mM) 및 화합물 C3 (mTor 억제제, 10mM)을 DMSO 중에 용해시켰다. $\Delta 4A$ (전구체 안드로스텐디온, 10mM)를 에탄올 중에 용해시켰다. 모든 이를 시약을 -20°C 에서 분취물로 저장하였다.

[0355] 세포 배양

[0356] MCF7 인간 유방 암종 세포를 닉터 첸 쉬우안 (시티 오브 호프 내셔널 메디칼 센터, 미국 캘리포니아주)에 의해 제공받았으며, 이를 네오마이신 (G418) 내성 유전자를 보유하는 아로마타제 발현 벡터로 안정하게 형질감염시켰다 (또한 MCF7/Aro로 명명됨). 아로마타제는 전구체 안드로스텐디온 ($\Delta 4A$)을 숙주 세포주의 증식에 요구되는 17β -에스트라디올 (E2)로 전환시킨다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 세포 배양 시약을 인비트로젠으로부터 획득하였다. 세포를 5% CO_2 중 37°C 의 가습 인큐베이터에서 10% v/v 태아 소 혈청 (FBS, #10099-141), 1 mM 피루브산나트륨 (#11360-070), 1% v/v 비필수 아미노산 (#11140-050) 및 G418 (제네티신, #10131)로 보충된 MEM (#11095-080) 중에 유지하였다. 세포를 1주 2회 계대하고, 배지를 2 내지 3일마다 교체하였다. 에스트로겐 유도 세포 증식을 평가하기 위해, 배지에서 스테로이드를 고갈시키는 것이 필요하였다. 그렇게 수행하기 위해, 목탄 스트리핑 FBS (#12676-029) 및 글루타맥스 (#35050-061)로 보충된 스테로이드-고갈 (SD) 배지 MEM (#51200-038, 폐놀 레드 무함유 및 글루타민 무함유)을 사용하였다. 폐놀 레드 (pH 지시제)는 에스트로겐의 구조적 동족체이기 때문에 폐놀 레드가 없는 배지가 요구되었다. 또한, 스테로이드를 제거하기 위해 정상 FBS를 목탄-스트리핑 FBS에 의해 대체하는 것이 필요하였다. TryPLE 익스프레스 (12604-013, 폐놀 레드 무함유)를 SD 처리 동안 세포 해리를 위해 사용하였다.

[0357] 세포 생존율 검정 및 세포 증식 검정

[0358] MCF7/Aro 세포를 3일 동안 스테로이드 박탈한 후, TryPLE 익스프레스 (#12604-013, 폐놀 레드 무함유)를 사용하여 트립신처리하고, 1500개 세포/웰을 투명-바닥의 384-웰 흑색 플레이트 (그라이너, #781091) 상에 $30 \mu\text{l}/\text{웰}$ 성장 배지를 사용하여 삼중으로 플레이팅하고, 세포를 밤새 부착되도록 하고, 이어서 10nM의 $\Delta 4A$ 및 다양한 농도의 약물 또는 약물 조합물 ($10 \mu\text{l}/\text{웰}$)과 함께 6일간 인큐베이션하였다. 세포 생존율은 셀타이터-글로® (CTG) 발광 세포 생존율 검정 (프로메가)을 사용하여 세포 ATP 함량을 측정함으로써 결정하였다. 세포에 대한 각 단일 작용제 및 조합물 처리를 대조군 (동등 부피의 배지로 처리된 세포)과 비교하였다. $30\text{u}\text{l}/\text{웰}$ 의 CTG 시약을 화합물 처리 말기에 각 웰에 첨가하고, 발광을 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 기록하였다. 감소 및 증진된 발광 신호 값 (반응)을 미처리 (대조군) 세포에 대비해 계산하였다.

[0359] 시험된 조합물

[0360] 하기 조합물을 시험하였다:

[0361] (a) 화합물 A2 / 화합물 B1 (레트로졸);

[0362] (b) 화합물 A2 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C1;

[0363] (c) 화합물 A2 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C3;

[0364] (d) 화합물 A2 / 화합물 B3 (풀베스트란트);

[0365] (e) 화합물 A2 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C1;

[0366] (f) 화합물 A2 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C3;

[0367] (g) 화합물 A2 / 화합물 B3 (엑세메스탄);

[0368] (h) 화합물 A2 / 화합물 B3 (엑세메스탄) / 화합물 C1;

[0369] (i) 화합물 A2 / 화합물 B3 (엑세메스탄) / 화합물 C3;

[0370] (j) 화합물 A3 / 화합물 B1 (레트로졸);

[0371] (k) 화합물 A3 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C1;

[0372] (l) 화합물 A3 / 화합물 B1 (레트로졸) / 화합물 C3;

[0373] (m) 화합물 A3 / 화합물 B3 (풀베스트란트);

[0374] (n) 화합물 A3 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C1;

[0375] (o) 화합물 A3 / 화합물 B3 (풀베스트란트) / 화합물 C3;

[0376] (p) 화합물 A3 / 화합물 B3 (엑세메스탄);

[0377] (q) 화합물 A3 / 화합물 B3 (엑세메스탄) / 화합물 C1; 및

[0378] (r) 화합물 A3 / 화합물 B3 (엑세메스탄) / 화합물 C3.

[0379] 화합물 A2, 화합물 A3, 레트로졸 (화합물 B1), 엑세메스탄 (화합물 B2) 및 풀베스트란트 (화합물 B3)는 다중 용량이었고, 화합물 C1 (1uM) 및 화합물 C2 (20nM)는 모든 삼중 조합물에서 배경으로서 단일 용량이었다.

[0380] 모든 조합물의 항증식 활성을 비-편향 방식으로 평가하기 위해, 뿐만 아니라 모든 가능한 농도에서의 상승작용적 효과를 확인하기 위해, 연구를 "용량 매트릭스"로 수행하였다. 이것은 연속-희석된 화합물 A2 / 화합물 B1 (레트로졸), 화합물 A2 / 화합물 B3 (풀베스트란트), 화합물 A2 / 화합물 B2 (엑세메스탄), 화합물 A3 / 화합물 B1 (레트로졸), 화합물 A3 / 화합물 B3 (풀베스트란트) 및 화합물 A3 / 화합물 B2 (엑세메스탄) (단일 용량 배경 화합물과 함께)의 모든 가능한 순열을 이용하였다. 모든 조합물 검정에서, 작용제를 동시에 적용하였다.

[0381] "용량 매트릭스, 화합물 A2 / 화합물 B1, 화합물 A2/화합물 B3, 화합물 A2/화합물 B2, 화합물 A3/화합물 B1, 화합물 A3/화합물 B3 및 화합물 A3/화합물 B2"는 하기로 이루어졌다:

[0382] (a) 7회 용량 3X 연속 희석에 적용된, 3uM의 고용량 및 대략 4.1nM의 저용량을 갖는 화합물 A2

[0383] (b) 7회 용량 3X 연속 희석에 적용된, 3uM의 고용량 및 대략 4.1nM의 저용량을 갖는 화합물 A3

[0384] (c) 6회 용량 3X 연속 희석에 적용된, 5uM의 고용량 및 대략 20.6nM의 저용량을 갖는 화합물 B1

[0385] (d) 6회 용량 3X 연속 희석에 적용된, 100nM의 고용량 및 대략 0.4nM의 저용량을 갖는 화합물 B3

[0386] (e) 6회 용량 3X 연속 희석에 적용된, 10uM의 고용량 및 대략 41.2nM의 저용량을 갖는 화합물 B2

[0387] 조합 효과의 계산:

[0388] 상승작용적 상호작용 (챌리스 소프트웨어 [콤비네이션알렉스, 매사추세츠주 캠브리지]를 사용하여 분석됨)은 약물 그 자체와의 용량-상가적 참조 모델에 대해 단독으로 작용하는 작용제의 반응과 조합물로부터의 반응을 비교함으로써 계산하였다. 용량 상가값으로부터의 편자는 조합 효과의 전체적인 강도를 정량화하는 조합 지수 (CI)를 사용하여 수치로 평가할 수 있었다. 이 계산 (본질적으로는 부피 점수)은 하기와 같다:

[0389] $V_{HSA} = \sum_{X,Y} \ln f_X \ln f_Y (I_{\text{데이터}} - I_{HSA})$. 추가로, CI는 데이터와 가장 높은 단일-작용제 표면 사이에 계산되고, 단일 작용제 희석 배율에 대해 정규화된다 (Lehar et al., 2009):

[0390] 데이터 분석

[0391] 데이터 평가 및 그래프 생성은 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어 및 챌리스 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0392] 결과

[0393] 세포 증식에 대한, PI3K 또는 mTOR 억제제 화합물 C1 또는 화합물 C3의 존재 또는 부재 하에서의 화합물 A2 및 화합물 A3과 항에스트로겐 치료제, 예컨대 풀베스트란트 (화합물 B3), 레트로졸 (화합물 B1) 및 엑세메스탄 (화합물 B2)과의 이중 또는 삼중 조합물의 활성을 연구하기 위해, 방법 색션에 기재된 바와 같은 다양한 조합물을 안드로스텐디온 유도된 아로마타제 과다발현 MCF7 세포에서 시험하였다. 7x8 용량 매트릭스 조합 세팅에서 화합물 A3과 모든 3종의 항호르몬 치료제 사이에 상승작용을 관찰하였으며, 이때 상승작용 점수는 각각 레트로졸,

엑세메스탄 및 폴베스트란트에 대해 각각 3.7, 1.2 및 1.7이었다. 또한 상승작용이 화합물 A2 / 레트로졸 및 화합물 A2 / 폴베스트란트 조합물에서도 관찰되었으며, 이때 점수는 각각 3.2 및 1.4였다. 단일 용량의 PI3K 및 mTOR 억제제를 또한 동일한 7X8 용량 매트릭스 세팅에 배경 화합물로서 첨가하여 삼중 조합물의 효능을 시험하였으며, 모든 경우에서 삼중 조합물은 단일 또는 이중 시약에 의해 달성된 최대 억제 수준을 유의하게 증진시키고, 동일한 억제 수준을 달성하기 위해 필요한 용량을 매우 감소시켰다. 상기 결과는 ER 양성 유방암에서 세포 주기, mTOR/PI3K 및 에스트로겐 경로를 표적화하는 2 또는 3종의 시약을 조합하는 개념을 확고하게 지지한다.

[0394] 실시예 2로부터의 결과는 도 8-19에 제시된다.

[0395] 하기 표는 실시예 2에서 시험된 다양한 조합물의 상승작용 점수를 요약한 것이다.

<u>조합물</u>	<u>상승작용 점수</u>
화합물 A3/화합물 B1	3.7
화합물 A3/ 화합물 B1 /화합물 C1	1.7
화합물 A3/ 화합물 B1 /화합물 C3	4.5
화합물 A3/화합물 B2	1.2
화합물 A3/화합물 B2/화합물 C1	1.5
화합물 A3/화합물 B2 /화합물 C3	2.8
화합물 A3/화합물 B3	1.7
화합물 A3/화합물 B3/화합물 C1	3.0
화합물 A3/화합물 B3 /화합물 C3	1.7
화합물 A2/화합물 B1	3.2
화합물 A2/ 화합물 B1 /화합물 C1	1.9
화합물 A2/ 화합물 B1 /화합물 C3	4.4
화합물 A2/화합물 B2	0.8
화합물 A2/화합물 B2/화합물 C1	1.3
화합물 A2/화합물 B2 /화합물 C3	2.4
화합물 A2/화합물 B3	1.4
화합물 A2/화합물 B3/화합물 C1	3.2
화합물 A2/화합물 B3 /화합물 C3	1.5

[0396]

[0397] 실시예 3

[0398] 임상 시험은 현재 ER+ 유방암에서 2종의 연구 작용제인 화합물 A1 (CDK4/6 억제제) 및 화합물 C1 (PI3K 억제제)의 임상 개발을 추가로 진행 중에 있다. 이것은 다기관, 개방-표지, 용량 설정 Ib/II상 시험이다. Ib상 부분은 2종의 이중 조합물: 화합물 A1과 레트로졸 및 화합물 C1과 레트로졸에 대한 MTD 및/또는 RP2D의 추정에 이어서 화합물 A1 + 화합물 C1과 레트로졸의 삼중 조합물의 MTD 및/또는 RP2D의 추정을 위한 3-부분 용량 증량 연구이다.

[0399] 3-부분 Ib상에 이어서 무작위화된 II상 연구를 수행하여 삼중 조합물 (화합물 A1+화합물 C1과 레트로졸)에 대비 한 2종의 이중 조합물 요법 (화합물 A1+레트로졸 및 화합물 C1+레트로졸)의 예비 항종양 활성을 평가하고,

ER+/HER2- 국부 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 그의 안전성을 추가로 평가하였다.

[0400] ER+/HER2- 국부 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 대략 290명의 성인 여성을 등록시킬 것이다.

[0401] 연구 약물인 이중 조합물 및 삼중 조합물에 대한 출발 용량은 하기에 기재되어 있다. 레트로졸의 표준 용량이 이 연구 전반에 걸쳐 사용될 것이다 (2.5 mg/일).

[0402] 각 부문에 대한 출발 용량:

부문	화합물 A1 (3주, 이어서 1주 중단)	화합물 C1 (QD)	레트로졸 (QD)
화합물 A1 및 레트로졸	600mg	-	2.5mg
화합물 C1 및 레트로졸	-	300mg	2.5mg
화합물 A1 및 화합물 C1 및 레트로졸	400mg	100mg	2.5mg

[0403]

[0404] 연구의 Ib상 부분의 목적은 다음과 같다:

[0405] 1차 목적

[0406] ● 하기 조합물의 최대 허용 용량 (MTD) 및/또는 권장 II상 용량 (RP2D)을 추정하기 위한 것이다:

[0407] -- 부문 1: 화합물 A1 + 레트로졸 (2.5 mg)

[0408] -- 부문 2: 화합물 C1 + 레트로졸 (2.5 mg)

[0409] -- 부문 3: 화합물 A1 + 화합물 C1 + 레트로졸 (2.5 mg).

[0410] 2차 목적

[0411] ● 조합물로 사용되는 경우에 화합물 A1, 화합물 C1 및 레트로졸의 약동학 (PK) 프로파일을 특성화하기 위한 것이다.

[0412] ● 부문 1, 2 및 3에서 안전성 및 내약성을 특성화하기 위한 것이다.

[0413] ● 부문 1, 2 및 3에서 예비 임상 항종양 활성을 평가하기 위한 것이다.

[0414] 연구 설계 (도 23)

[0415] ● 이 다기관, 개방-표지 연구의 Ib상 부분에서, ER+/인간 표피 성장 인자 수용체 음성 (HER2-) 진행성 BC를 가진 폐경후 여성을 1일 1회 용량의 화합물 A1 (3주 실시/1주 중단) + 레트로졸 (2.5 mg) 또는 화합물 C1 + 레트로졸 (2.5 mg)로 치료하였다.

[0416] ● 용량 증량은 과용량 제어 하의 증량 원리와 함께 적응 베이지안 로지스틱 회귀 모델(Bayesian Logistic Regression Model (BLRM))에 의해 유도된다.

[0417] ● PK 평가는 용량-증량 결정 전에 시토크롬 P450-매개 약물-약물 상호작용의 노출을 모니터링하고 그의 가능성 을 평가하기 위한 연구 동안 수행하였다.

[0418] ● 부문 1 및 2에서의 MTD/RP2D의 결정 시에, BLRM을 부문 1 및 2에서의 용량-증량으로부터의 가장 최근 데이터로 업데이트하고, 이것을 부문 3에 대한 출발 용량을 결정하는데 사용할 것이다.

[0419] 주요 포함 기준

- 전이성 또는 국부 진행성 ER+/HER2- BC를 가진 폐경후 여성.

[0421] 임의의 선행 차수의 내분비 요법.

- 전이성 또는 국부 진행성 세팅에서 최대 1회 선행 세포독성 요법.

[0423] 분자 시험에 이용가능한 대표적인 종양 시편 (기록상의 것 또는 새로운 것) (달리 동의하지 않는 한).

- 새롭게 수득되고 매칭된 요법전 및 요법중 종양 샘플이 연구의 Ib상 용량-증량 부분에서 요구된다.

[0425] 주요 배제 기준

- CDK4/6, AKT, mTOR 또는 PI3K 억제제를 사용한 선행 치료 및 이득 실패.

- 현재 증후성 뇌 전이.

- 임상적으로 명백한 당뇨병, 임신성 당뇨병의 병력, 또는 기록된 스테로이드-유도 당뇨병.

- 프리데리시아(Fridericia) 식으로 보정된 QT (QTcF) >470 ms.

[0430] 평가

- 상용 안전성 평가는 기준선 및 연구 전반에 걸쳐 규칙적인 간격에서 수행하고, 유해 사례 (AE)는 유해 사례에 대한 통상 용어 기준 v4.03에 따라 연속적으로 평가하였다.

- 종양 반응은 고형 종양의 반응 평가 기준 v1.1을 기반으로 하여 컴퓨터 단층촬영 및 자기 공명 영상화를 사용함으로써 연구자에 의해 국부 평가하였다. 평가는 기준선, 제6 주기까지 내내 8주마다, 이후 12주마다 (또는 질환 진행의 임상 증거가 존재하는 경우에 보다 일찍), 및 치료 말기에 수행하였다.

- PK 평가를 위한 샘플은 제1 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제15일, 제21일 및 제22일, 및 제2 내지 제6 주기의 제15일에 수집하였다. 실시간 PK 평가는 (BLRM에 추가로) 용량 증량을 유도하기 위해 수행하였다.

[0434] 중간 결과

[0435] 환자 특성 및 배치

- 10명의 환자를 화합물 A1 및 레트로졸 (부문 1)로 치료하고, 7명의 환자를 화합물 C1 및 레트로졸 (부문 2)로 치료하였다. 환자 세부사항은 표 1에 제시되어 있다.

[0437]

<표 1> 환자 특성 및 배치

특성	부문 1: 화합물 A1 600 mg + 레트로졸 (n=10)	부문 2: 화합물 C1 300 mg + 레트로졸 (n=7)	모든 대상체 (N =17)
연령 중앙값, 세 (범위)	59 (45-67)	61 (51-72)	60 (45-72)
WHO 수행 상태, n (%)			
0	5 (50)	4 (57)	9 (53)
1	5 (50)	3 (43)	8 (47)
초기 진단 이후 치료제의 제1 투여까지의 시간 중앙값, 개월 (범위)	123 (9-173)	49 (2-295)	104 (2-295)
선행 항신생물성 요법을 받은 환자, n (%)	10 (100)	7 (100)	17 (100)
요법의 수, n (%)			
1	2(20)	3(43)	5(29)
2	1(10)	2(29)	3(18)
4	0	1(14)	1(6)
5	2(20)	0	2(12)
>5	5(50)	1(14)	6(35)
진행성/전이성 세팅에서 받은 선행 요법, n (%)			
화학요법	4 (40)	0	4 (24)
아나스트로졸	4 (40)	3 (43)	7 (41)
풀베스트란트	6 (60)	2 (29)	8 (47)
레트로졸	4 (40)	3 (43)	7 (41)
타목시펜	1 (10)	0	1 (6)
액세메스탄	3 (30)	2 (29)	5 (29)
PI3K/AKT/mTOR 억제제	5 (50)	1 (14)	6 (35)
기타	7 (70)	2 (29)	9 (53)
선행 수술을 받은 환자의 수, n (%)	9 (90)	7 (100)	16 (94)
선행 방사선요법을 받은 환자의 수, n (%)	8 (80)	4 (57)	12 (71)

[0438]

[0439] mTOR, 포유동물 라파마이신 표적; PI3K, 포스파티딜이노시톨 3-키나제; pts, 환자; WHO, 세계 보건 기구.

[0440] 연구 진입 시에, 모든 환자는 병기 IV ER+/HER2- BC를 가지고 있었다.

[0441] 치료는 질환 진행으로 인해 부문 1에서 2명 (20%) 환자에서 중단하였다. 컷-오프 일에, 치료는 부문 2에서 모든 7명 (100%) 환자에 대해 진행 중이었다.

[0442] 안전성

[0443] 용량-결정 세트의 부분으로서 평가가능한 12명의 환자 (각 부문에서 6명) 중, 3명에서 용량-제한 독성 (DLT)이 관찰되었다: 부문 1 및 2에서 1명에서 등급 4 호중구감소증 및 부문 2에서 2명에서 등급 2 고혈당증.

[0444] 연구 약물-관련된 것으로 의심되는 가장 흔한 (>30% 환자) 모든-등급 유해 사례는 다음과 같다 (표 2 참조):

[0445] -- 부문 1: 호중구감소증 (90%) 및 오심 (40%)

[0446] -- 부문 2: 고혈당증 (57%), 오심 (43%), 식욕 감소 (43%) 및 설사 (43%).

[0447]

<표 2> 모든 등급 ≥ 10% 및 모든 등급 ¾ 유해 사례

유해 사례	부문 1 화합물 A1 600 mg + 레트로졸 (n=10)		부문 2: 화합물 C1 300 mg + 레트로졸 (n=7)		모든 대상체 (N=17)	
	모든 등급, n (%)	등급 %, n (%)	모든 등급, n (%)	등급 %, n (%)	모든 등급, n (%)	등급 %, n (%)
혈액학적 유해 사례						
호중구감소증	9 (90)	5 (50)	0	0	9 (53)	5 (29)
백혈구감소증	2 (20)	0	0	0	2 (12)	0
림프구감소증	0	0	1 (14)	1 (14)	1 (6)	1 (6)
비-혈액학적 유해 사례						
오심	4 (40)	0	3 (43)	0	7 (41)	0
피로	3 (30)	0	2 (29)	1 (14)	5 (29)	1 (6)
식욕 감소	1 (10)	0	3 (43)	0	4 (24)	0
설사	1 (10)	0	3 (43)	0	4 (24)	0
고혈당증	0	0	4 (57)	1 (14)	4 (24)	1 (6)
체중 감소	1 (10)	0	2 (29)	0	3 (18)	0
미각장애	0	0	2 (29)	0	2 (12)	0

[0448]

• QTcF 연장 (>470 ms)은 부문 1에서 관찰되지 않았다.

• 연구 약물 관련된 것으로 의심되는 등급 3/4 유해 사례가 포함되었다 (표 2):

-- 부문 1: 호중구감소증 (50%)

-- 부문 2: 림프구감소증 (14%), 피로 (14%) 및 고혈당증 (14%).

• 용량 감소는 5명의 환자에서 발생했다: 부문 1에서 1명의 환자 및 부문 2에서 4명의 환자.

• 약동학

• 화합물 A1, 화합물 C1 및 레트로졸에 대한 예비 PK 데이터는 하기와 같다 (표 3):

-- 제1일 및 제21일에 화합물 A1 및 화합물 C1에 대한 PK는 과거 단일-작용제 데이터에 필적한다.

-- 제1일에 레트로졸에 대한 PK는 단일-작용제 연구에서 관찰된 것에 필적한다.

-- 추가의 데이터는 화합물 A1과 조합된 레트로졸 PK를 추가로 평가하기 위해 시험에 현재 등록된 환자로부터 수집하였다.

[0459] <표 3> 화합물 A1, 화합물 C1 및 레트로졸의 약동학적 파라미터

분석물	n	모든 AUC (h*ng/ml), 평균 (SD)	C _{max} (ng/ml), 평균 (SD)	T _{max} (h), 중앙값 (범위)
부문 1, C1D1				
화합물 A1	6	13072 (9458)	1320 (859)	3.0 (1.9-4.2)
레트로졸	6	421 (115)	25 (4)	2.0
부문 1, C1D21				
화합물 A1	3	32038 (16586)	2780 (767)	4.0 (1.9-4.0)
레트로졸	3	1364 (785)	79 (12)	4.0 (4.0-7.5)
부문 2, C1D1				
화합물 C1	5	29102 (8251)	2480 (922)	3.8 (1.2-4.1)
레트로졸	5	330 (115)	27 (13)	2.0 (1.2-4.0)
부문 2, C1D21				
화합물 C1	3	40358 (6329)	3167 (314)	2.0 (2.0-3.8)
레트로졸	3	2412 (189)	118 (9)	2.0 (1.9-2.0)

[0460]

[0461] AUC, 곡선하 면적; C, 주기; C_{max}, 최대 농도; D, 일; T_{max}, 최대 농도에 도달하는 시간.

[0462] 임상 활성

[0463] • 치료에 대한 노출의 지속기간은 도 24 및 25에 제시되어 있다.

[0464] • 부문 1에서, 확인된 부분 반응을 가진 1명의 환자 (도 26), 안정 질환 (SD)을 가진 2명의 환자가 존재하였고, 측정가능한 질환이 없는 1명의 환자는 완전 반응도 진행성 질환도 갖지 않았다 (NCRNPD; 도 24).

[0465] • 부문 2에서, SD를 가진 2명의 환자가 존재하였고, 3명의 환자는 NCRNPD였다 (도 25).

[0466] 결론 (중간 결과를 기반으로 함)

[0467] 연구의 두 부문은 ER+/HER2- 진행성 BC를 가진 폐경후 여성에서 임상 활성의 허용가능한 안전성 프로파일 및 예비 징후를 입증하였다.

[0468] • 호중구감소증은 잠재적으로 CDK4/6 억제를 통한 증식의 억제로 인한 화합물 A1의 예상되는 부작용이다.

[0469] • 부문 2 (화합물 C1 + 레트로졸)에서 관찰된 고혈당증은 PI3K 억제의 온-타켓 효과일 수 있다.

[0470] • 용량 증량은 MTD/RP2D를 결정하기 위해 계속된다.

[0471] • 부문 1 및 2에서의 MTD/RP2D의 결정 시에, 부문 3으로의 등록이 시작될 것이다. 연구의 Ib상 부분 후에 무작위화된 II상 부분은 화합물 A1 + 레트로졸 및 화합물 C1 + 레트로졸을 화합물 A1 + 화합물 C1 + 레트로졸과 비교할 것이다.

[0472] 실시예 4

[0473] 새롭게 진단된 HR+, HER2-음성 조기 유방암을 가진 폐경기후 환자에서 매일의 단일 작용제 레트로졸과 비교하여 레트로졸 1일 2.5 mg과 조합된 화합물 A1 1일 400 mg 또는 600 mg의 생물학적 활성을 평가하기 위해 다기관, 수술전, 무작위화된, II상 연구를 계획하였다. 총 대략 120명의 환자를 무작위화할 것이다. 환자는 14일 (\pm 3일) 동안 시험 요법을 받을 것이고, 이어서 수술을 겪을 것이다. 환자는 다음을 사용한 치료에 무작위로 배정될 것이다:

[0474] a. 레트로졸 (1일 1회 2.5 mg); 또는

[0475] b. 레트로졸 (1일 1회 2.5mg) + 화합물 A1 1일 400 mg; 또는

[0476] c. 레트로졸 (1일 1회 2.5mg) + 화합물 A1 1일 600 mg

[0477] 연구의 1차 목적은 양성 Ki67 백분율의 자연 로그 1 미만으로 Ki67 발현의 감소를 달성한 환자의 백분율로서 정의되는 세포 주기 반응을 평가하기 위한 것이다 (Baselga 2009). 시험이 개방 표지로 설계되더라도, 모든 약리학 및 임상 약리학 종점은 무작위화된 치료에 대해 맹검인 전문가에 의해 평가될 것이다.

[0478] 실시예 5

[0479] ER+ Her2- 진행성 유방암의 치료에서 화합물 A1과 에베롤리무스 및 엑세메스탄의 Ib/II상 시험이 진행 중이다. 시험의 목적은 에베롤리무스 + 엑세메스탄과 조합된 화합물 A1 및 엑세메스탄과 조합된 화합물 A1의 MTD(들) 및 /또는 RP2D를 추정하고, ER+ HER2- 진행성 유방암을 가진 환자에서 에베롤리무스 + 엑세메스탄 ± 화합물 A1의 조합물 및 화합물 A1 + 엑세메스탄의 조합물의 안전성 및 내약성을 특성화하기 위한 것이다. 연구는 3개의 부문으로 이루어진다:

부문	배정된 개입
화합물 A1 +에베롤리무스 + 엑세메스탄 삼중 조합물	화합물 A1은 각 28 일 주기 중의 21 일 동안 1 일에 1회 경구 복용된다. 엑세메스탄은 1 일에 1 회 경구 복용된다. 에베롤리무스는 1 일에 1 회 경구 복용된다.
화합물 A1 + 엑세메스탄 이중 조합물	화합물 A1은 각 28 일 주기 중의 21 일 동안 1 일에 1회 경구 복용된다. 엑세메스탄은 1 일에 1 회 경구 복용된다.
에베롤리무스 + 엑세메스탄 이중 조합물	엑세메스탄은 1 일에 1 회 경구 복용된다. 에베롤리무스는 1 일에 1 회 경구 복용된다.

[0480]

[0481] 화합물 A1은 50 mg 및 200 mg 캡슐에 들어있다. 엑세메스탄은 25 mg 정제에 들어있다. 에베롤리무스는 2.5 mg, 5mg 및 7.5 mg 정제에 들어있다.

[0482] 이 연구의 Ib상 부분의 목적은 다음과 같다:

[0483] 1차 목적

[0484] • ER+/인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-) 진행성 BC를 가진 환자에서 화합물 A1 + 에베롤리무스 (EVE) + 엑세메스탄 (EXE)의 최대 허용 용량 (MTD)/권장 II상 용량 (RP2D)을 결정한다.

[0485] 2차 목적

[0486] • 화합물 A1 + EVE + EXE 및 화합물 A1 + EXE의 안전성 및 내약성을 결정한다.

[0487] • EXE와 조합되어 투여되는 경우에 화합물 A1 및/또는 EVE의 약동학 (PK)을 특성화한다.

[0488] • 화합물 A1 + EVE + EXE 및 화합물 A1 + EXE의 예비 항종양 활성을 평가한다.

[0489] • 시클린 D-CDK4/6-INK-Rb, PI3K/AKT/mTOR 및 다른 암-관련 경로에서 항종양 활성과 분자 이상 사이의 관계를 평가한다.

[0490] 연구 설계:

[0491] • 이 Ib/II상 다기관, 개방-표지 연구의 Ib상 부분에서, 레트로졸 또는 아나스트로졸에 대해 내성을 갖는 ER+/HER2- 진행성 BC를 가진 폐경후 여성을 중량 용량의 화합물 A1 + EVE + EXE (25 mg/일) 또는 안전성 준비 기의 화합물 A1 (600 mg/일) + EXE (25 mg/일; 도 27)로 치료하였다.

[0492] • 용량 증량은 과용량 제어 하의 증량 원리와 함께 적응 베이지안 로지스틱 회귀 모델에 의해 유도되고, PK는 용량-증량 결정 전에 평가하였다.

[0493] • MTD/RP2D의 결정 시에, 연구의 II상 부분은 화합물 A1 + EVE + EXE (삼중) 및 화합물 A1 + EXE (이중)를

EVE + EXE와 비교할 것이다.

[0494] 주요 포함 기준:

• ER+/HER2- 국부 진행성 또는 전이성 BC를 가진 폐경후 여성.

• 국부 진행성 또는 전이성 BC에 대한 레트로졸 또는 아나스트로졸을 사용한 보조 치료 중 또는 그의 종료 12개월 이내에 재발, 또는 레트로졸 또는 아나스트로졸을 사용한 치료 중 또는 그의 종료 1개월 이내에 진행. 레트로졸 또는 아나스트로졸이 연구 시작 전에 마지막 치료일 필요는 없다.

• CDK4/6 억제제, EXE 또는 mTOR 억제제를 사용한 이전 치료는 허용된다 (Ib상에 대해, 그러나 II상에 대해서는 아님).

• 분자 시험에 이용가능한 대표적인 종양 시편 (기록상의 것 또는 새로운 것).

[0499] 주요 배제 기준:

• 진행성 BC에 대한 >2 차수의 화학요법.

• 절대 호중구 수 $\leq 1.5 \times 10^9 /L$.

• 프리데리시아 식으로 보정된 QT $>470 \text{ ms}$.

[0503] 평가:

• 상용 안전성 평가는 기준선 및 연구 전반에 걸쳐 규칙적인 간격에서 수행하였다. 유해 사례 (AE)는 유해 사례에 대한 통상 용어 기준 v4.03에 따라 연속적으로 평가하였다.

• 종양 반응은 기준선 및 제3, 제5 및 제7 주기 (C)의 제1일 (D), 매 4번째 후속 주기의 D1 (또는 임상적으로 나타나는 경우에 보다 일찍), 및 치료 말기에 고형 종양의 반응 평가 기준 v1.1에 따라 컴퓨터 단층촬영 또는 자기 공명 영상화를 사용함으로써 연구자에 의해 국부적으로 평가하였다.

• 화합물 A1 및 EVE에 대한 PK 평가는 화합물 A1 + EVE로 치료된 환자에서 C1 동안 D1, 2, 8, 15, 16 및 21에, 및 C6까지 (C6 포함)의 각 후속 주기의 D1에 수행하였다.

• 종양 샘플은 관심 유전자에서의 임의의 변경을 결정하기 위해 차세대 서열분석에 의해 분석하였다.

[0508] 중간 결과:

[0509] 환자 특성 및 배치:

• 중간 보고 마감 일자에, 16명의 환자를 다음과 같이 치료하였다: 3명의 환자를 화합물 A1 600 mg + EXE 25 mg으로 치료 및 13명의 환자를 화합물 A1 (200 mg [6명의 환자]; 300 mg [6명의 환자]; 250 mg [1명의 환자]) + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg으로 치료.

• 치료는 5명 (31%) 환자에서 중단하였다. 중단에 대한 1차적 이유는 질환 진행 (4명의 환자) 및 사망 (1명의 환자)이었다.

• 진행성/전이성 세팅에서, 레트로졸 또는 아나스트로졸을 사용한 이전 치료는 10명 (63%) 및 5명 (31%) 환자에서 각각 보고되었고, 반면에 6명 (38%) 및 3명 (19%) 환자는 각각 선행 EXE 및 EVE를 받았다 (표 4).

[0513]

<표 4> 환자 및 질환 특성

특성	모두 (N=16)
연령 중앙값, 세 (범위) 57 (41-84)	57 (41-84)
원발성 부위의 초기 진단 이후 약물의 제1 투여까지의 시간 (개월), 중앙값 (범위)	83 (8-355)
전이의 부위, n (%)	
골 (내장 질환 없음)	3 (25)
골 및 내장	9 (50)
내장 (골 질환 없음)	4 (25)
기타	9 (56)
마지막 의약의 세팅, n (%)	
아주반트	2 (13)
네오아주반트	1 (6)
진행성/전이성 질환	14 (88)
진행성/전이성 세팅에서 선행 요법의 수, n (%)	
0	2 (13)
1-2	5 (31)
3-4	7 (44)
>4	2 (13)
진행성/전이성 세팅에서 선행 화학치료 요법의 수, n (%)	
0	10 (63)
1	2 (13)
2	4 (25)
진행성/전이성 세팅에서 받은 선행 요법, n (%)	
레트로졸	10 (63)
아나스트로졸	5 (31)
풀베스트란트	11 (69)
화학요법	6 (38)
엑세페스탄	6 (38)
에베롤리무스	3 (19)
다른 PI3K/AKT/mTOR 경로 억제제	4 (25)
타목시펜	2 (13)
기타	5 (31)

[0514]

[0515] PI3K, 포스파티딜이노시톨 3-키나제; mTOR, 포유동물 라파마이신 표적.

[0516] 안전성:

[0517] 용량-제한 독성 (DLT)에 대해 평가가능한 13명의 환자 중, 3명에서 DLT가 관찰되었으며, 모두 화합물 A1 300 mg + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg을 사용하였다: 1명에서 등급 3 열성 호중구감소증 및 2명에서 등급 3 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 상승.

[0518] 혈액학적 AE는 모든 코호트에 걸쳐 가장 흔한 독성이었다 (표 5).

[0519] 가장 흔한 ($\geq 10\%$) 등급 3/4 연구 약물-관련 AE는 호중구감소증 (50%), 백혈구감소증 (31%), ALT 증가 (13%) 및 저인산혈증 (13%)이었다.

[0520]

<표 5> 치료 관련된 것으로 의심되는 유해 사례 (모든 환자에서 모든 등급 >15%)

유해 사례		화합물 A1 (600 mg) + EXE (25 mg) n=3	화합물 A1 (200 mg) + EVE (2.5 mg) + EXE (25 mg) n=6	화합물 A1 (250 mg) + EVE (2.5 mg) + EXE (25 mg) n=1	화합물 A1 (300 mg) + EVE (2.5 mg) + EXE (25 mg) n=6	화합물 A1 + EVE + EXE로 치료된 모든 환자 n=13	모든 환자 N=16
혈액학적 독성							
호중구감소증	모든	3 (100)	4 (67)	0	5 (83)	9 (69)	12 (75)
	G3/4	2 (67)	3 (33)	0	4 (67)*	6 (46)	8 (50)
혈소판감소증	모든	3 (100)	3 (50)	0	5 (83)	8 (62)	11 (69)
	G3/4	0	1 (17)	0	0	1 (8)	1 (6)
빈혈	모든	3 (100)	2 (33)	0	5 (83)	7 (54)	10 (63)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
백혈구감소증	모든	3 (100)	1 (17)	1 (100)	5 (83)	7 (54)	10 (63)
	G3/4	2 (67)	1 (17)	0	2 (33)	3 (23)	5 (31)
림프구감소증	모든	0	3 (50)	0	2 (33)	5 (39)	5 (31)
	G3/4	0	1 (17)	0	0	1 (8)	1 (6)
저인산혈증	모든	0	1 (17)	1 (100)	1 (17)	3 (23)	3 (19)
	G3/4	0	0	1 (100)	1 (17)	2 (15)	2 (13)
비-혈액학적 독성							
ALT 증가	모든	1 (33)	2 (33)	0	4 (67)	6 (46)	7 (44)
	G3/4	0	0	0	2 (33)*	2 (15)	2 (13)
AST 증가	모든	1 (33)	1 (17)	0	4 (67)	5 (39)	6 (38)
	G3/4	0	0	0	1 (17)	1 (8)	1 (6)
구내염	모든	2 (67)	3 (50)	0	1 (17)	4 (31)	6 (38)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
혈액 알칼리 포스파타제 증가	모든	0	2 (33)	0	2 (33)	4 (31)	4 (25)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
설사	모든	2 (67)	1 (17)	0	1 (17)	2 (15)	4 (25)
	G3/4	0	0	0	0	0	0

[0521]

오심	모든	1 (33)	1 (17)	0	2 (33)	3 (23)	4 (25)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
피로	모든	0	0	0	3 (50)	3 (23)	3 (19)
	G3/4	0	0	0	1 (17)	1 (8)	1 (6)
두통	모든	1 (33)	1 (17)	0	1 (17)	2 (15)	3 (19)
	G3/4	0	0	0	0	0	0

[0522]

[0523]

ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제; EVE, 에베롤리무스; EXE, 액세메스탄; pt, 환자; Comp A1, 화합물 A1.

[0524]

*용량-제한 독성은 1개의 등급 3 열성 호중구감소증 및 2개의 등급 3 ALT 상승을 포함하였다.

[0525]

약동학:

[0526]

• C1D15에 화합물 A1 + EVE + EXE로 치료된 환자에서 화합물 A1 및 EVE에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로파일

이 도 28 및 29에 제시되어 있다.

[0527] 화합물 A1 및 EVE 둘 다는 정상 상태에서 신속하게 흡수되었다 (C1D15); 화합물 A1 및 EVE의 중앙 Tmax는 용량 범위에 걸쳐 각각 2시간 및 1시간이었다.

[0528] 정상 상태에서, 화합물 A1 (200 및 300 mg) + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg을 사용한 치료는 단일-작용제 화합물 A1의 경우와 유사한 화합물 A1 노출을 유발한 반면에 EVE 노출은 각각 화합물 A1 200 및 300 mg으로 투여되는 경우에 과거 단일-작용제 데이터보다 대략 1.5- 내지 2배 및 2- 내지 3배 더 높았다.

[0529] 임상 활성:

[0530] 반응에 대해 평가가능한 13명의 환자 중에서, 1명의 환자는 확인된 부분 반응을 가졌고 (화합물 A1 300 mg + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg), 7명의 환자는 안정 질환을 가졌고 (SD; 화합물 A1 600 mg + EXE 25 mg: 1명의 환자; 화합물 A1 200 mg + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg: 2명의 환자; 화합물 A1 300 mg + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg: 4명의 환자), 1명의 환자는 완전 반응도 진행성 질환도 갖지 않았다 (화합물 A1 300 mg + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg; 도 30 및 도 31).

[0531] 화합물 A1 200 mg + EVE 2.5 mg + EXE로 치료된, p16 (CDKN2A) 결실 및 시클린 D1 (CCND1) 및 인슐린-유사 성장 인자 수용체 1 (IGFR1) 증폭을 가진 1명의 환자는 SD >6개월을 가졌다 (도 30).

[0532] 결론 (중간 결과를 기반으로 함)

[0533] 예비 데이터는 화합물 A1 + EXE의 조합물 및 화합물 A1 + EVE + EXE의 조합물이 실행가능하고, 활성의 임상 정후가 연구의 두 부문에서 관찰되었음을 시사한다.

[0534] 예비 PK 분석은 300-mg 용량의 화합물 A1이 정상 상태에서 증가된 EVE 노출을 유발하지만, EVE는 화합물 A1 노출에 영향을 미치지 않음을 시사한다.

[0535] 가장 흔한 AE는 CDK4/6 억제제로 예상된 바와 같이 혈액학적이며 경도 내지 중등도였다.

[0536] 실시예 6

[0537] Ib/II상 시험을 계획한다. 시험은 하기 기재된 바와 같은 3 부문을 가질 것이다:

부문	배정된 개입
화합물 A1 및 풀베스트란트	화합물 A1: 600mg 매일, 21일 실시, 7일 중단; 풀베스트란트: 500mg IM 제1일 및 제15일, 이어서 Q 월
화합물 A1 및 화합물 C2 및 풀베스트란트	화합물 A1: 400mg 매일, 21일 실시, 7일 중단; 화합물 C2: 20mg 매일 연속; 풀베스트란트: 500mg IM 제1일 및 제15일, 이어서 Q 월
화합물 A1 및 화합물 C1 및 풀베스트란트	화합물 A1: 400mg 매일, 21일 실시, 7일 중단; 화합물 C1: 100mg 매일 연속; 풀베스트란트: 500mg IM 제1일 및 제15일, 이어서 Q 월

[0538]

[0539] 실시예 7

[0540] 이 진행 중인 연구는 HBCx-34 인간 유방 환자-유래 이종이식편 모델에서 단일 작용제로서, 이중 또는 삼중 조합물로 사용된 다양한 화합물의 항종양 효능을 결정하는 것을 목표로 한다.

[0541] 이 연구에서 제안된 이종이식편 모델은 HBCx-34이다. HBCx-34는 야생형 P53, HER2 과다발현 부재, 및 PR 및 ER α 과다발현을 갖는 관 암종이다. 종양은 아드리아마이신/시클로포스파미드에 대해 고도로 반응성이고, 도세탁셀 및 카페시타빈에 대해 반응성이다. HBCx-34는 악액질 특성을 갖지 않지만, HBCx-34 보유 마우스에 대해 체

증 증가는 관찰되지 않는다.

- [0542] HBCx-34 유방 종양-보유 마우스는 종양 이식일로부터 봉입일까지 음용수에 희석된 에스트로겐 (β -에스트라디올, 8.5 mg/1)을 받을 것이다. 연구의 나머지 동안에는 에스트로겐을 첨가하지 않을 것이다.
- [0543] 실험 단계의 초기에 6- 내지 9-주령인 암컷 무흉선 누드 마우스 (Hsd:무흉선 누드-Fox1nu)를 하를란 래보러토리즈(Harlan Laboratories) (프랑스 앤나)로부터 획득할 것이다. 동물은 탐구 및 실험 기능 연구 센터 (CERFE, 프랑스 에브리)의 동물 시설 내 특정한 병원체-무함유 동물 사육실에서 유지될 것이다. 동물을 실험하기 적어도 7일 전에 실험실로 전달할 것이며, 그 동안 동물은 실험실 조건에 적응한다. 마우스를 적응 기간 동안 최대 7마리의 동물 및 실험 단계 동안 5마리의 동물 군에 수용할 것이다. 마우스를 멸균된 먼지 없는 침상 속대가 있는 폴리술폰 (PSU) 플라스틱의 개별 환기 케이지 (IVC) (mm 213 W x 362 D x 185 H, 미국 알렌타운) 내부에 수용할 것이다. 먹이 및 물을 멸균할 것이다. 동물을 명-암 주기 (인공 광의 14-시간 일주기성 주기) 및 제어된 실온 및 습도 하에 수용할 것이다.
- [0544] 화합물 A1: 75 mg/kg 유리 염기, p.o.
- [0545] 투여 부피: 5 ml/kg (즉, 25g 마우스에 대해 125 μ l)
- [0546] 투여 경로: p.o.
- [0547] 형태: 용액
- [0548] 비하潺: 물 중 0.5% 메틸셀룰로스
- [0549] 농도: 15 mg/ml 유리 염기
- [0550] 화합물 C2: 30 및 20 mg/kg 유리 염기, p.o.
- [0551] 투여 부피: 5 ml/kg (즉, 25g 마우스에 대해 125 μ l)
- [0552] 투여 경로: p.o.
- [0553] 형태: 용액
- [0554] 비하潺: 10% NMP / 90% PEG300
- [0555] 농도: 6 mg/ml 유리 염기 = 6.534 mg/ml 염 염기
- [0556] 4 mg/ml 유리 염기 = 4.356 mg/ml 염 염기
- [0557] 화합물 C1: 35 mg/kg, p.o.
- [0558] 투여 부피: 5 ml/kg (즉, 25g 마우스에 대해 125 μ l)
- [0559] 투여 경로: p.o.
- [0560] 형태: 혼탁액
- [0561] 비하潺: 물 중 0.5% 메틸셀룰로스
- [0562] 농도: 7 mg/ml
- [0563] 비하潺: NaCl 0.9%
- [0564] 투여 부피: 5 ml/kg (즉, 25g 마우스에 대해 125 μ l)
- [0565] 투여 경로: p.o.
- [0566] 비교 화합물: 표준 치료
- [0567] 레트로졸 (화합물 B1) 2.5 mg/kg (페마라®, 노파르티스(Novartis))
- [0568] 투여 부피: 5 ml/kg (즉, 25 g 마우스에 대해 125 μ l)
- [0569] 투여 경로: p.o.
- [0570] 형태: 혼탁액

[0571] 비하를: 0.9% NaCl

[0572] 농도: 0.5 mg/ml

[0573] 엑세메스탄 25 mg/kg (화합물 B2, 아로마신®, 파마시아(Pharmacia))

[0574] 용량: 25 mg/kg

[0575] 투여 부피: 5 ml/kg (즉, 25 g 마우스에 대해 125 μl)

[0576] 투여 경로: p.o.

[0577] 형태: 혼탁액

[0578] 비하를: 0.9% NaCl

[0579] 농도: 5 mg/ml

[0580] 연구군 및 요법

Gr.	N	1 약물/시험 작용제				2 약물/시험 작용제				3 약물/시험 작용제			
		작용제	mg/kg	경로	스케줄	작용제	mg/kg	경로	스케줄	작용제	mg/kg	경로	스케줄
1	10	비하를	-	PO	qd x 56*	-	-	-	-	-	-	-	-
2	10	레트로졸 (화합물 B1)	2.5	PO	qd x 56*	-	-	-	-	-	-	-	-
3	10	-	-	-	-	화합물 A1	75	PO	qd x 56*	-	-	-	-
4	10	-	-	-	-	-	-	-	-	화합물 C2	30-20	PO	qd x 26-30**
5	10	-	-	-	-	-	-	-	-	화합물 C1	35	PO	qd x 56*
6	10	레트로졸 (화합물 B1)	2.5	PO	qd x 56*	화합물 A1	75	PO	qd x 56*	-	-	-	-
7	10	레트로졸 (화합물 B1)	2.5	PO	qd x 56*	-	-	-	-	화합물 C2	30-20	PO	qd x 26-30**
8	10	레트로졸 (화합물 B1)	2.5	PO	qd x 56*	-	-	-	-	화합물 C1	35	PO	qd x 56*
9	10	레트로졸 (화합물 B1)	2.5	PO	qd x 56*	화합물 A1	75	PO	qd x 56*	화합물 C2	30-20	PO	qd x 26-30**
10	10	레트로졸 (화합물 B1)	2.5	PO	qd x 56*	화합물 A1	75	PO	qd x 56*	화합물 C1	35	PO	qd x 56*

[0581]

[0582] (*) qd x 56: D0에서부터 D55까지

[0583] (**) qd x 26-30: D0에서부터 D25까지 30 mg/kg, 이어서 D26에서부터 D56까지 20 mg/kg

[0584] 조합물 군에서, 2 또는 3종의 화합물이 자연 없이 투여될 것이다.

[0585] 투여 부피는 체중에 대해 개별 조정될 것이다. 각 실험군에서, 언급된 용량은 모든 마우스에 대해 적용될 것이다.

[0586] 종양이식편 모델 유도

[0587] 동일한 계대의 종양을 5-10마리의 마우스 (공여자 마우스, 계대 (n-1)) 상에 피하 이식할 것이다. 이들 종양이 1000 내지 2000 mm³에 도달하는 경우에, 공여자 마우스를 경추 탈구에 의해 희생시킬 것이고, 종양을 무균 절제 및 해부할 것이다. 피사 영역을 제거한 후에, 종양을 대략 20 mm³로 측정되는 단편으로 절단하고, 이식 전에 배양 배지에 옮길 것이다.

[0588] 마우스를 케타민/크실라진에 의해 마취시킨 다음, 피부를 클로르헥시딘 용액으로 무균처리하고, 견갑간부의 수준에서 절개하고, 20 mm³ 종양 단편을 피하 조직에 넣을 것이다. 피부를 클립으로 폐쇄할 것이다.

[0589] 동일한 실험으로부터의 모든 마우스를 동일한 날에 이식할 것이다.

[0590] 포함 기준

[0591] 6 내지 9주령 및 적어도 20 g 체중의 건강한 마우스를 연구에 포함시킬 것이다. 마우스를 그의 종양 부피에 따라 상이한 군으로 할당하여 각 치료 부문에서 균일한 평균 및 중앙 종양 부피를 얻었다. 치료는 최대 5마리의 마우스를 수용하는 케이지에 무작위로 랜덤화될 것이다.

[0592] 각 군에 대해, 확립된 종양 및 108 (6x6) 내지 288 (9x8) mm³ 범위의 평균 종양 부피를 갖는 10마리의 마우스를 연구에 포함시킬 것이다. 종양 성장이 불균일한 경우에, 군 크기를 감소 (최대 8마리의 마우스/군)시킬 수 있고/거나 봉입에 시차를 둘 수 있다.

[0593] 동물 관찰

[0594] 이식일에서부터 연구 종결까지, 동물을 물리적 외관, 행동 및 임상 변화에 대해 매일 관찰할 것이다.

[0595] 종양 측정 및 체중 모니터링

[0596] 종양 부피는 치료 기간 동안 격주로 및 추적조사 기간 동안 1주 1회로 켐리피를 사용하여 종양 직경을 측정함으로써 평가할 것이다. 식 TV (mm³) = [길이 (mm) x 폭 (mm)²]/2를 사용할 것이며, 여기서 길이 및 폭은 각각 종양의 최장 및 최단 직경이다.

[0597] 종양은 실험 단계의 말기에 칭량하지 않을 것이다.

[0598] 모든 동물은 치료 기간 동안 격주로 및 추적조사 기간 동안 1주 1회로 칭량할 것이다.

[0599] 스폰서에 의해 달리 명시되지 않는 한, 체중 감소가 치료 제1일과 비교하여 15%에 도달하는 경우에, 다이어트겔 리커버리(DietGel Recovery)®를 체중 감소가 관찰된 전체 군에 제공할 것이다.

[0600] 윤리적 희생에 대한 기준

[0601] 각 동물을 하기 조건 중 1개가 충족되는 경우에 희생시킬 것이다:

[0602] - 3회 연속 측정 (2일 또는 48시간) 동안 치료 제1일과 비교하여 체중 감소 (BWL) ≥ 20%.

[0603] - 행동 또는 임상 징후의 일반적 변경.

[0604] - 종양 부피 ≥ 2000 mm³.

[0605] 달리 명시되지 않는 한, 부검은 희생 시에 수행하지 않을 것이다.

[0606] 종점 (어느 것이든지 처음으로 도래하는 것)

[0607] 동물의 각 군을 하기 조건 중 2개가 충족되는 경우에 희생시킬 것이다:

[0608] - 2000mm³의 종양 부피가 적어도 1마리의 동물에서 도달됨

[0609] - 및 초기 종양 부피가 3 내지 5배 증가하였음.

[0610] 실험에 대한 종점은 다음과 같다:

[0611] - 8주의 치료 단계*

[0612] - 및 57일의 추적조사 단계.

[0613] (*) 치료 단계는 독성이 관찰되지 않는 경우에 및 "종양이식편 모델 유도"에 따라 요구되는 경우에 2 또는 3 주 연장될 수 있다.

[0614] 데이터 분석

[0615] 제0일을 항상 치료 제1일로 고려할 것이다. 이후, 실험일을 이 정의에 따라 넘버링할 것이다. 기록은 평균 +/- 평균의 표준 오차 (평균 +/- sem) 및 중앙값 +/- 사분위수 (중앙값 +/- IQR)로 표현할 것이다.

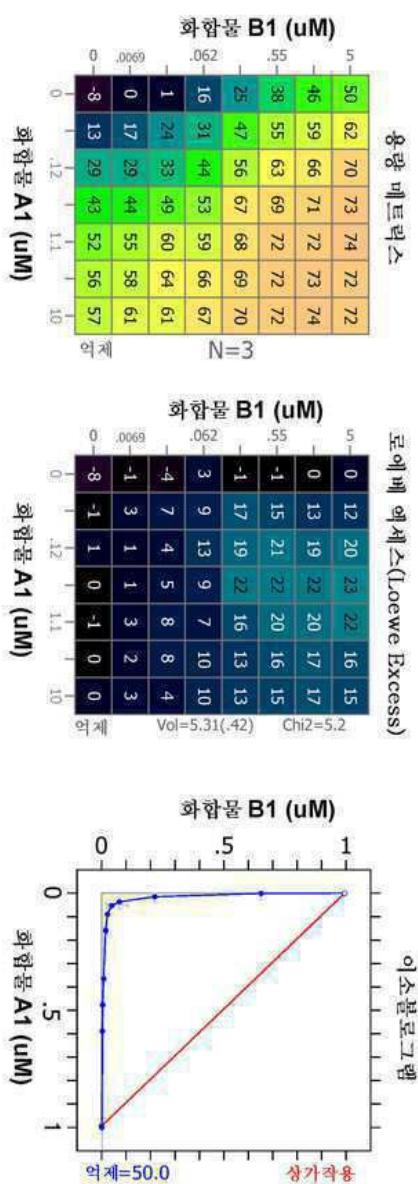
[0616] 통계적 분석은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 만-휘트니(Mann-Whitney) 비-파라미터 비교 시험에 의해 각 측정에 대해 수행할 것이다. 각 치료군을 대조군과 비교할 것이다.

[0617]

도 20-22는 이 연구의 일부 결과를 예시한다.

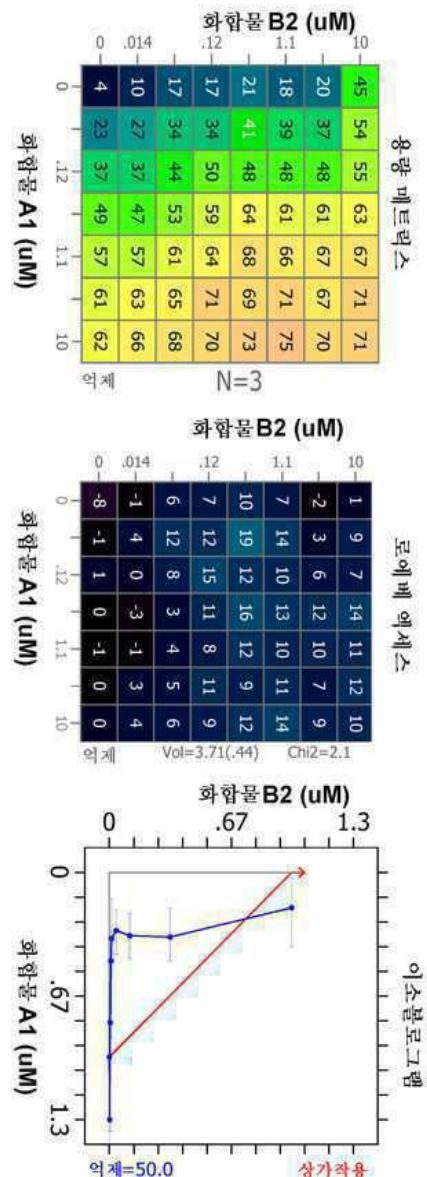
도면

도면1



상승작용 점수 : 4.12

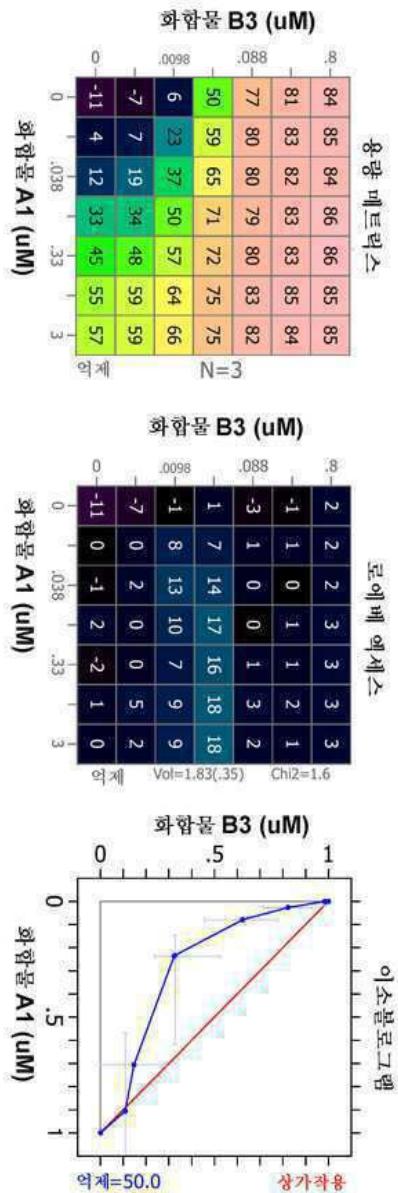
도면2



상승작용 점수 : 2.41

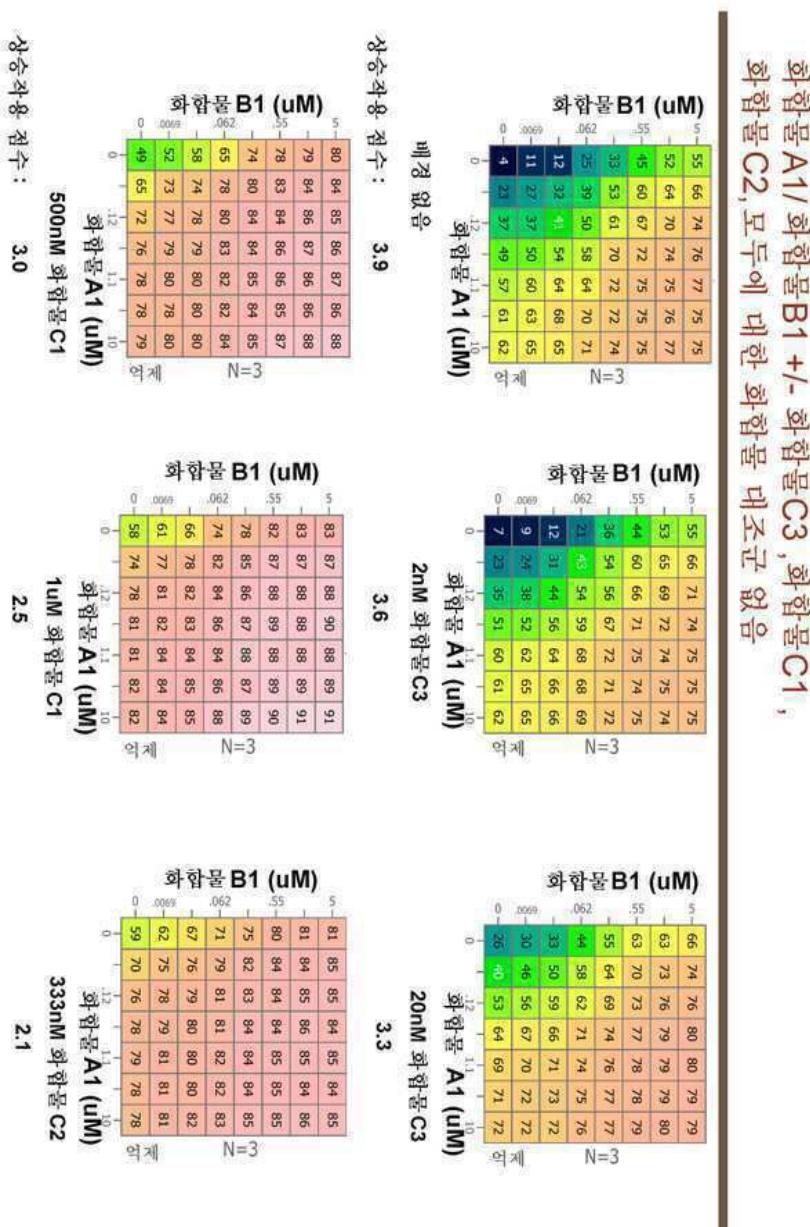
도면3

상승작용 점수 : 1.43

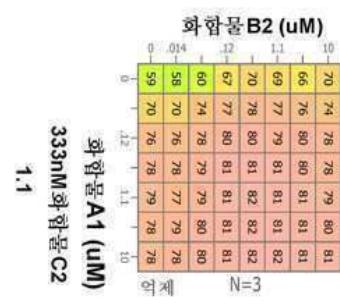
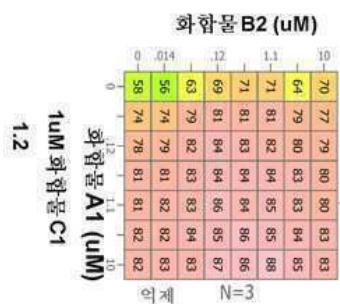
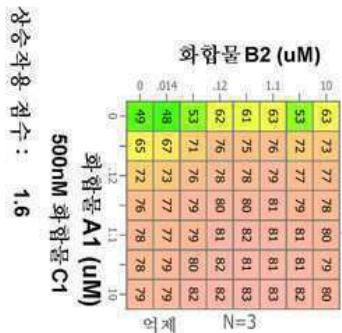


화합물A1 + 화합물B3

도면4



도면5

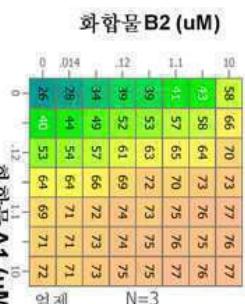
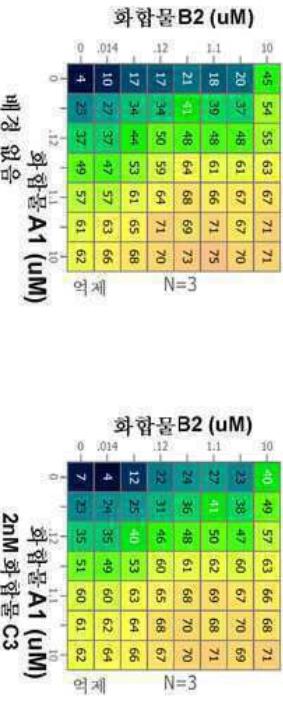


상승작용 점수:
2.5

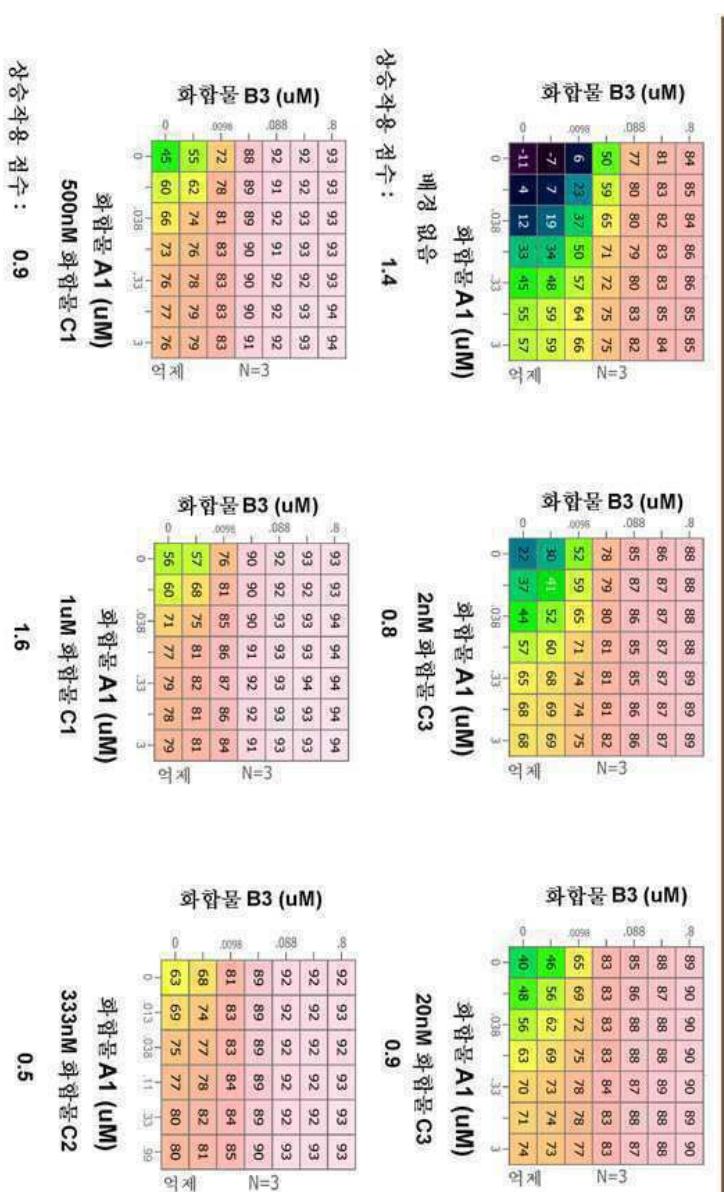
2.1

28

화합물 A1/화합물 B2 +/- 화합물 C3, 화합물 C
화합물 C2, 모두에 대한 화합물 대조군 없음

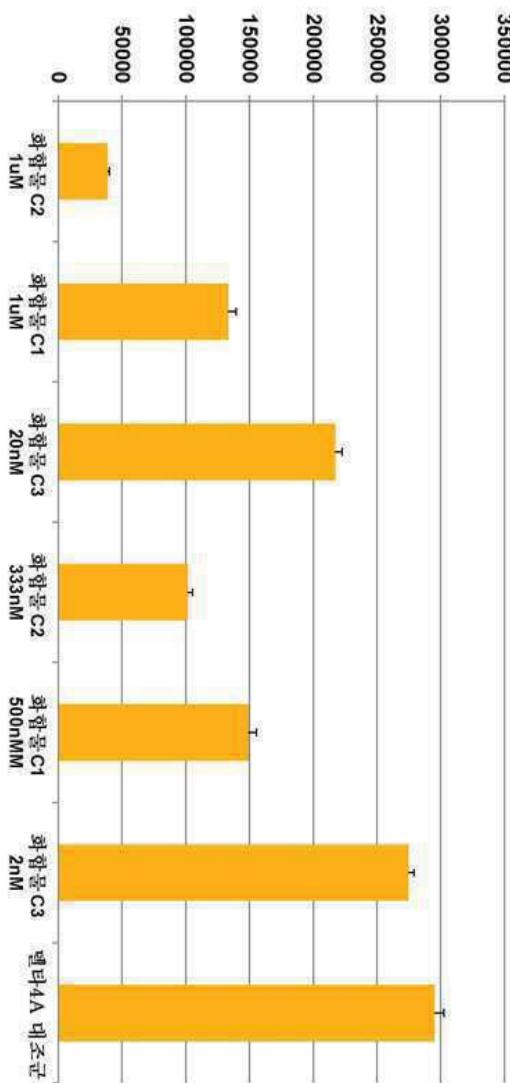


도면6



도면7

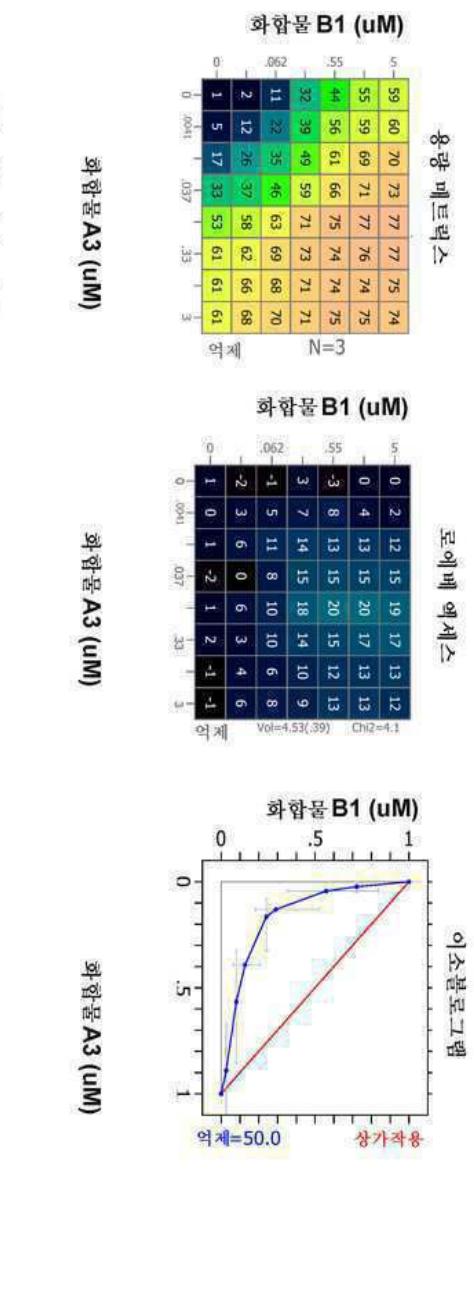
$\Delta 4\Delta$ 를 사용한 6일 동안의 MCF7/Aro 세포 성장,
CTG 검정



12개 반복물을 갖는 대조군 플레이트로부터

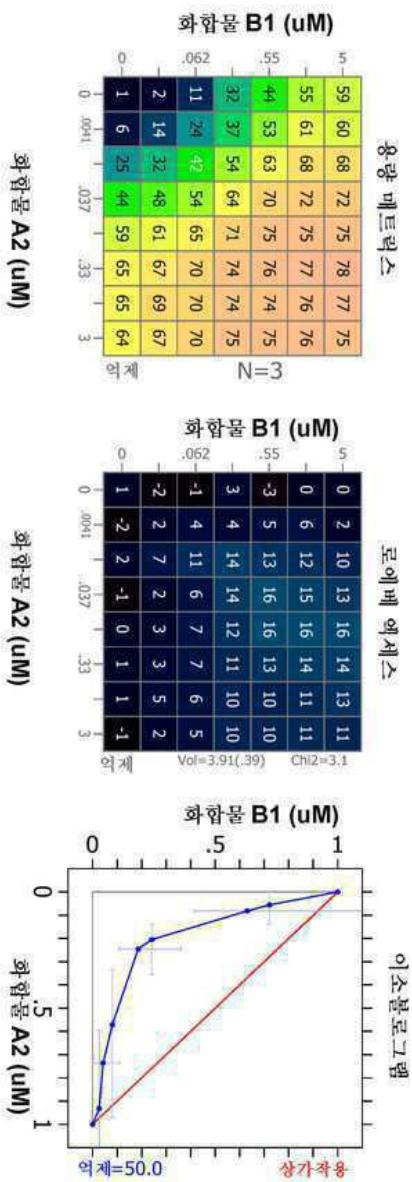
도면8

화합물 A3 / 화합물 B1



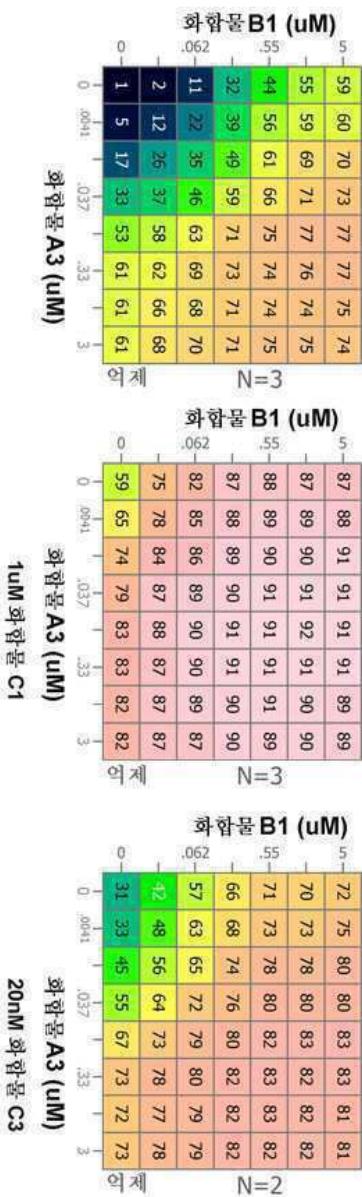
도면9

화합물 A2/화합물 B1



도면10

화합물 A3/화합물 B1 +/- 화합물 C1 및 화합물 C3, 모두에 대한 화합물 대조군 없음



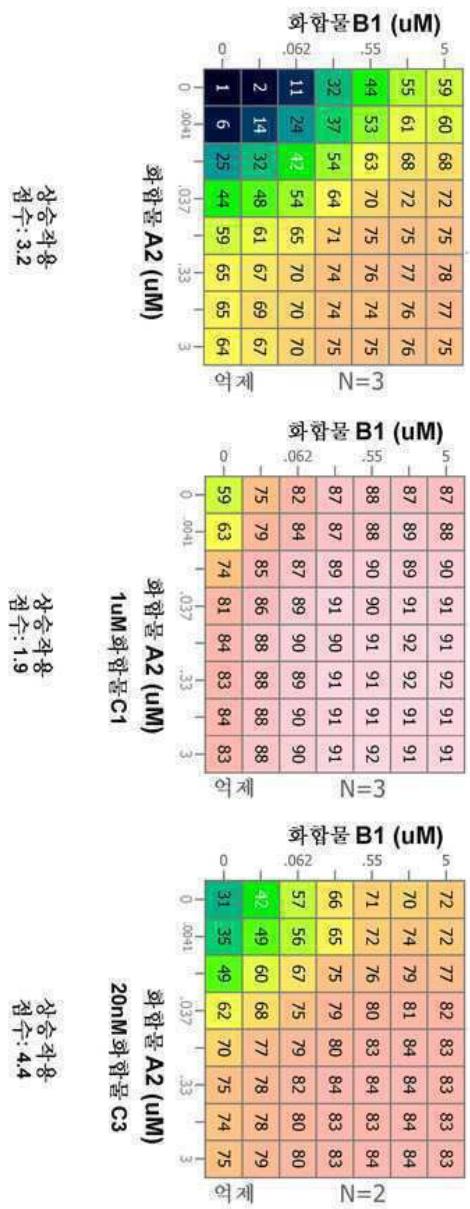
상승작용
집수: 3.7

상승작용
접수: 1.7

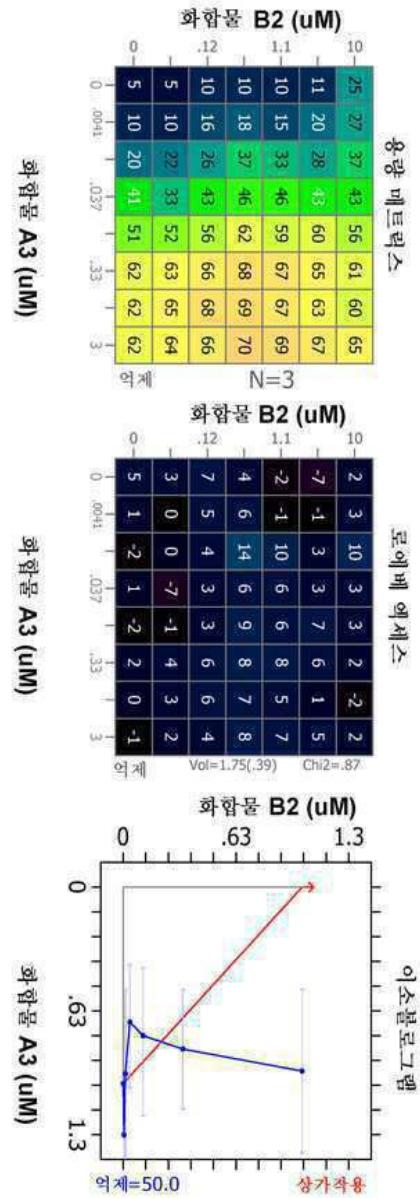
상승작용
점수: 4.5

도면11

화합물 A2 / 화합물 B1 +/- 화합물 C1
및 화합물 C3, 모두에 대한 화합물 대조군 없음

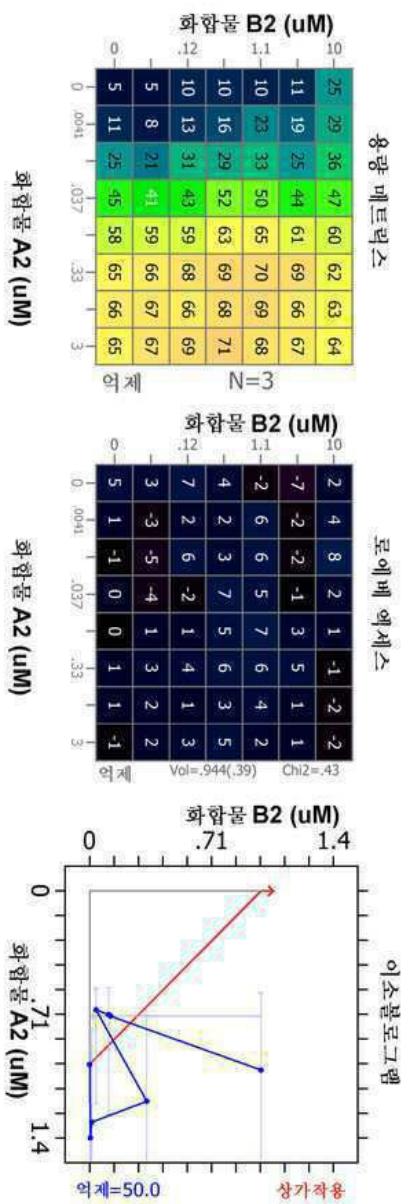


도면12



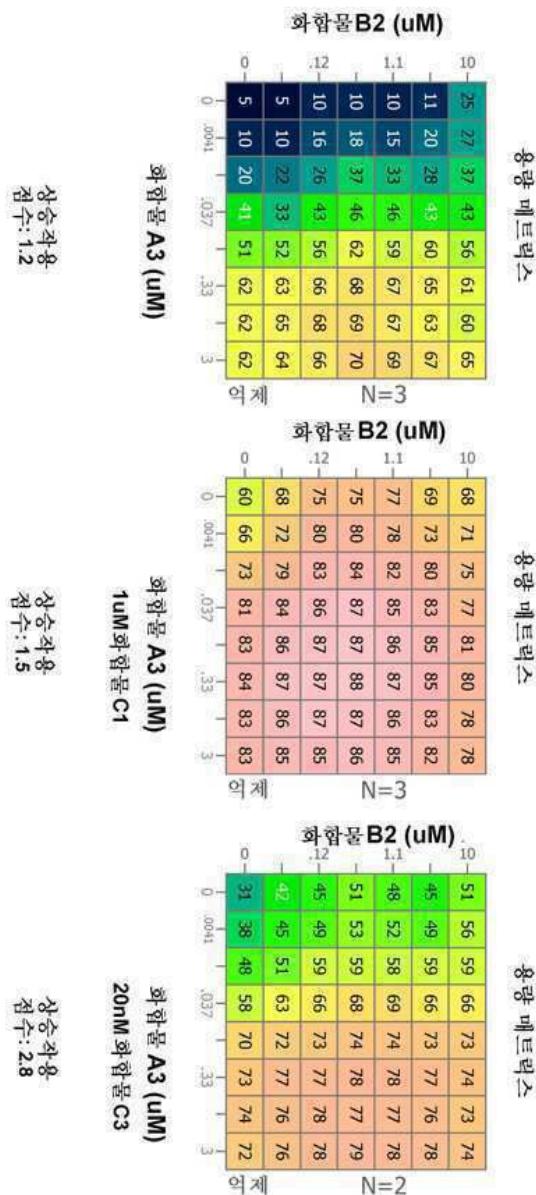
상승작용 점수 : 1.2

도면13



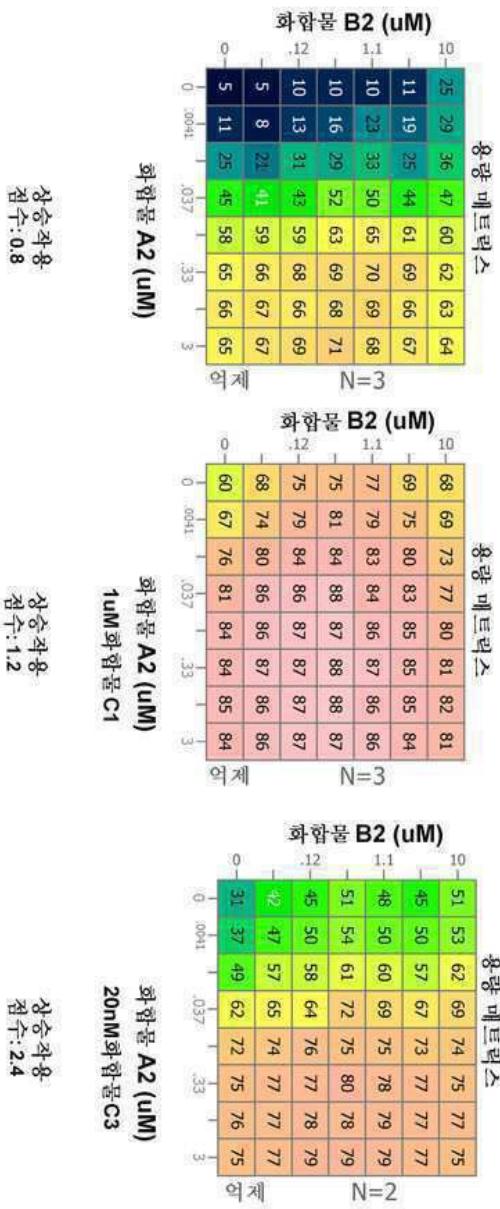
도면14

화합물 A3/화합물 B2 +/- 화합물 C1 및 화합물 C3,
모두에 대한 화합물 대조군 없음

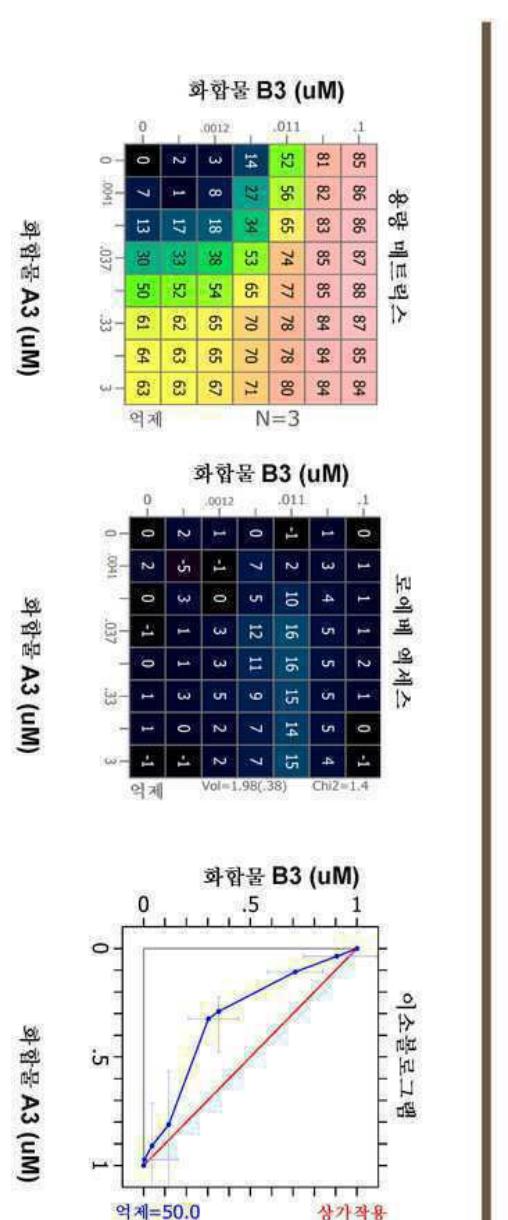


도면 15

화합물 A2/화합물 B2 +/- 화합물 C1 및 화합물 C3,
모두에 대한 화합물 대조군 없음



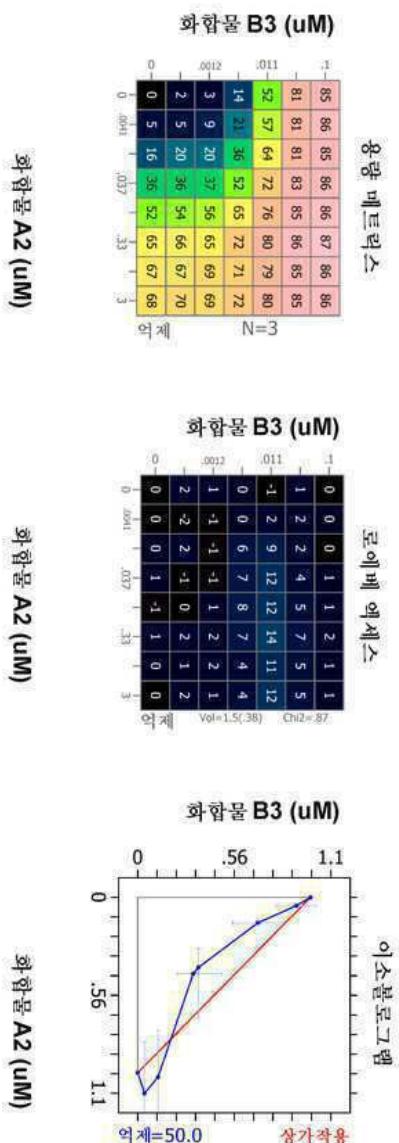
도면16



상승작용 점수 : 1.7

도면17

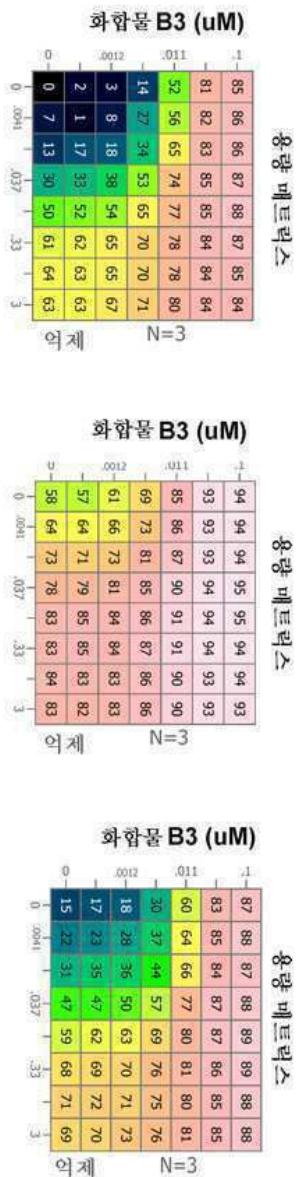
화합물A2/화합물B3



상승작용 점수 : 1.4

도면18

화합물 A3/화합물 B3 +/- 화합물 C1 및 화합물 C3, 모두에 대한 화합물 대조군 없음

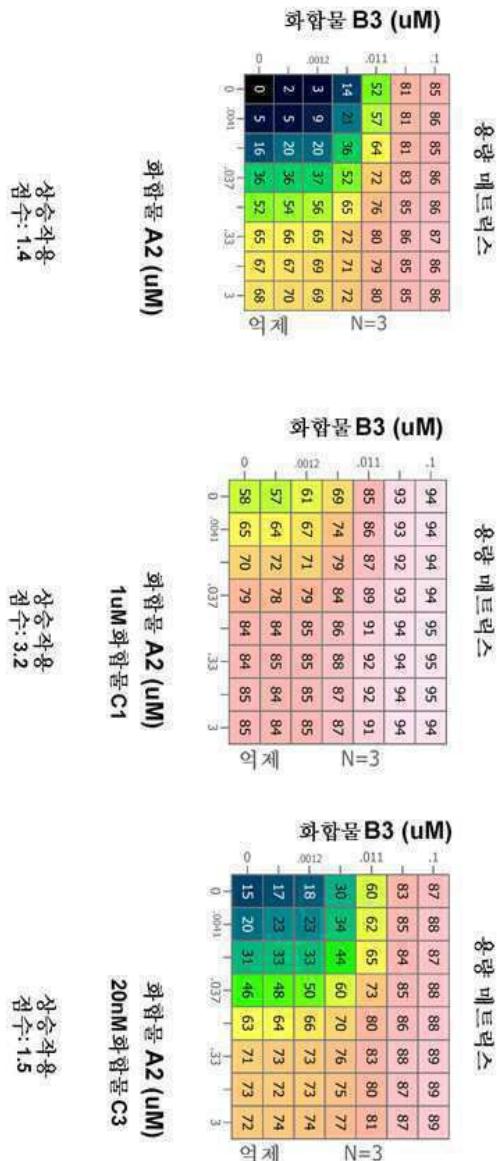


상승작용
점수: 1.7

상승작용
접수: 3.0

상승작용
점수: 1.7

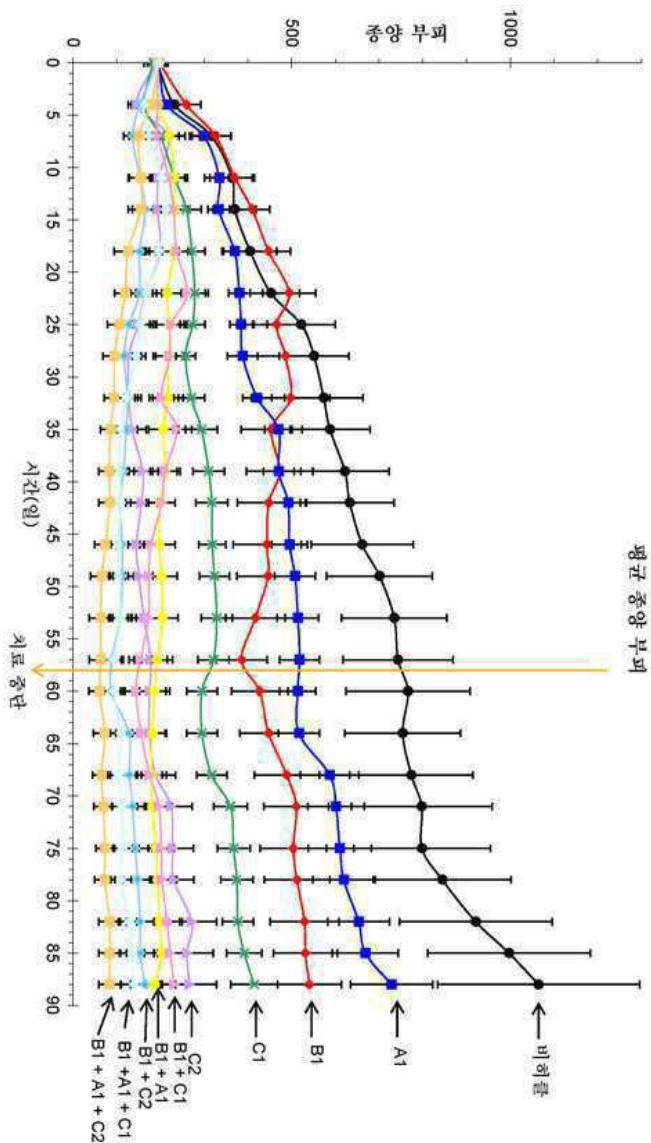
도면19



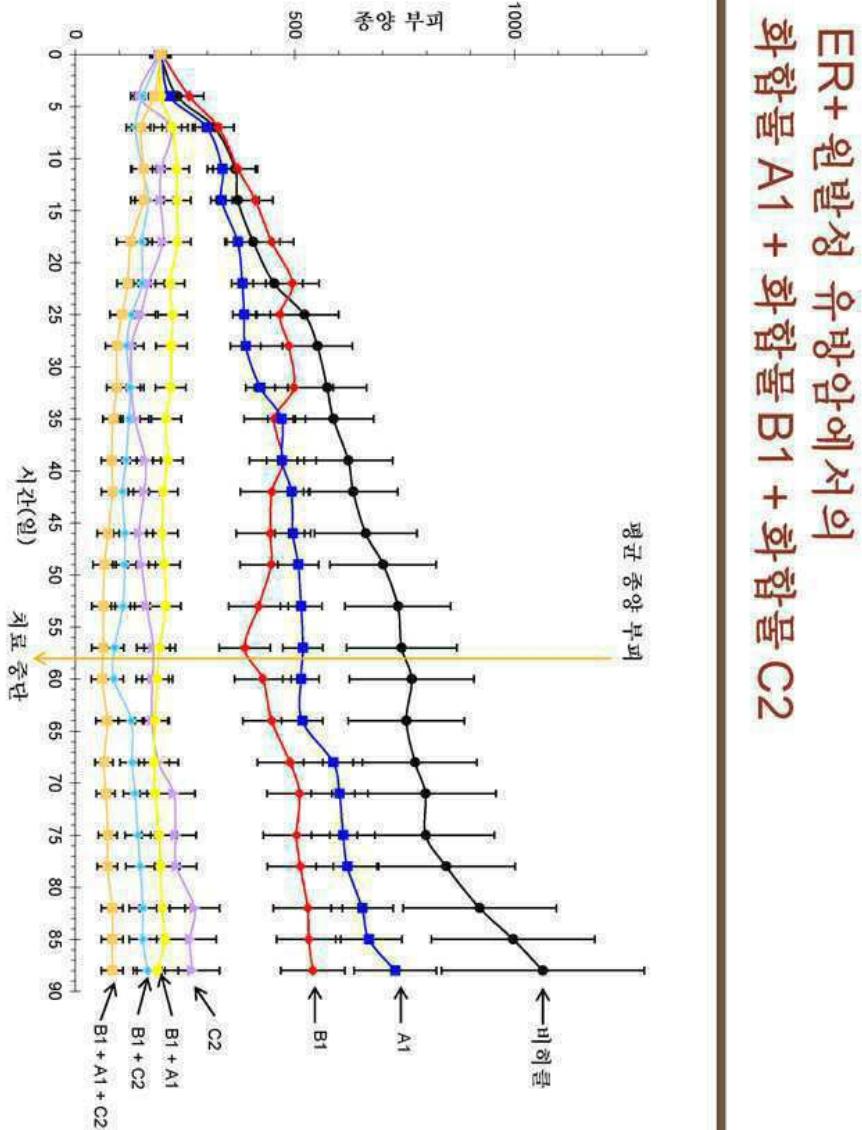
화합물 A2/화합물 B3 +/- 화합물 C1 및 화합물 C3, 모두에 대한 화합물 대조군 없음

도면20

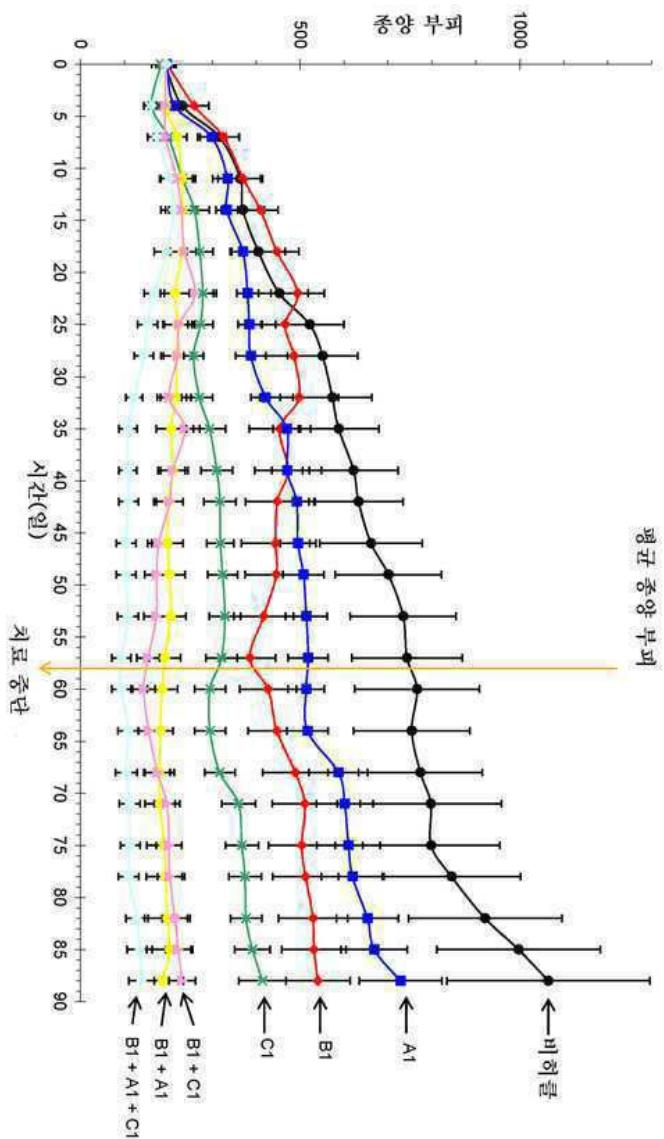
ER+ PIK3CA WT BC PDX 모델에서의 삼중 조합물



도면21



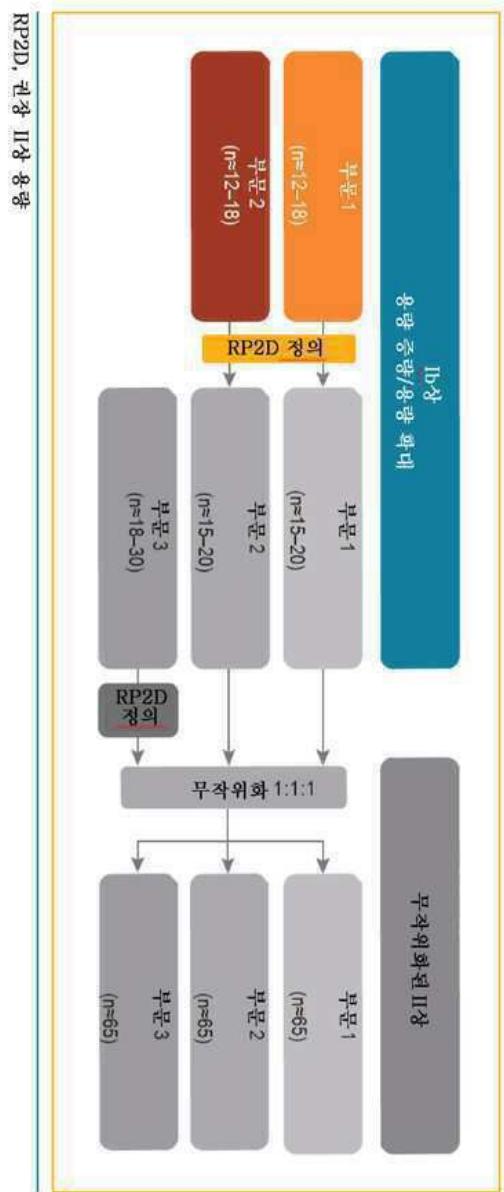
도면22



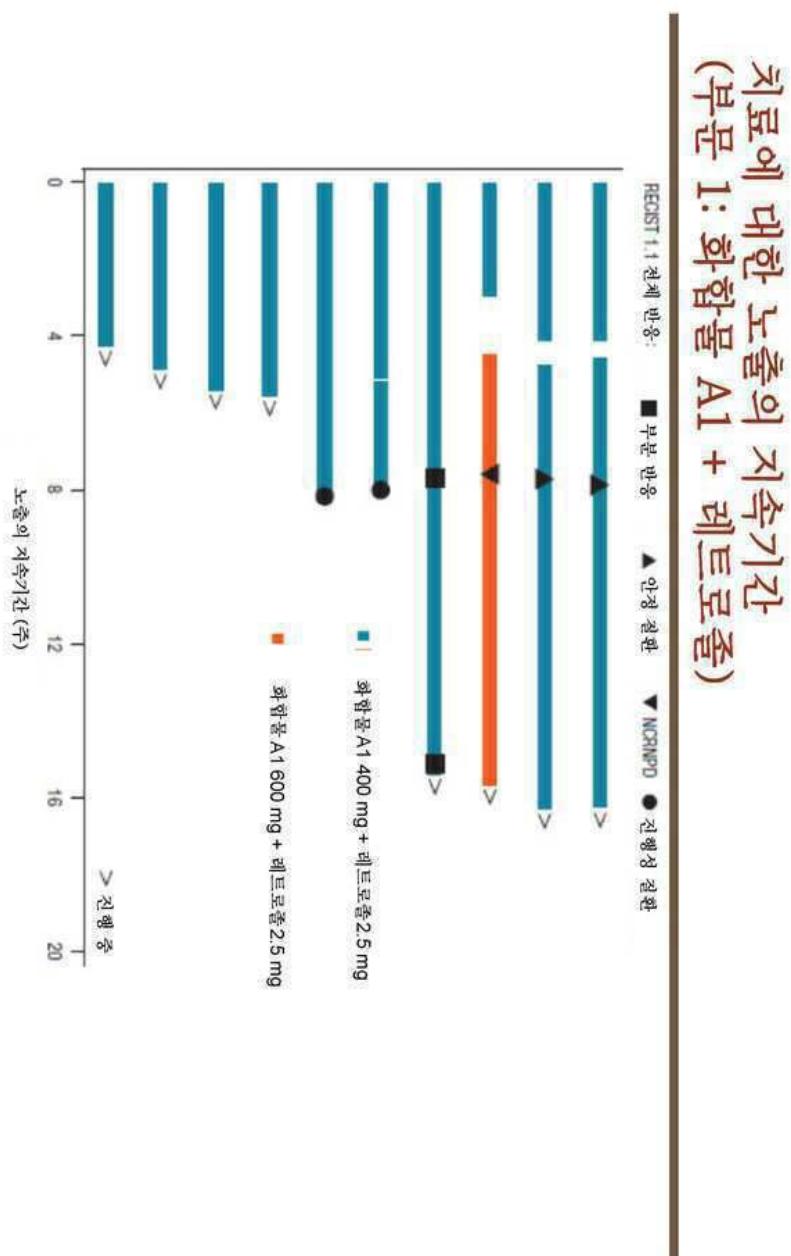
ER+ PIK3CA WT BC PDx 모델에서의 삼중 조합물

도면23

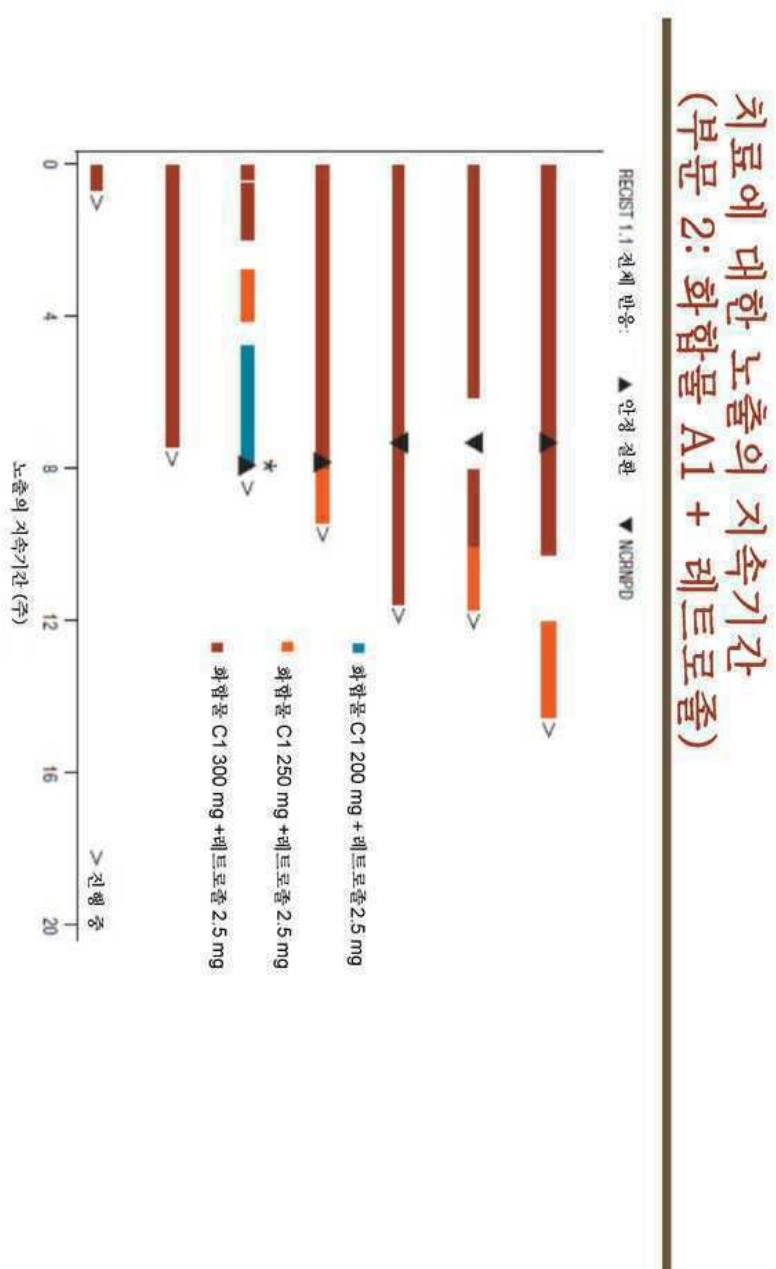
연구 설계



도면24



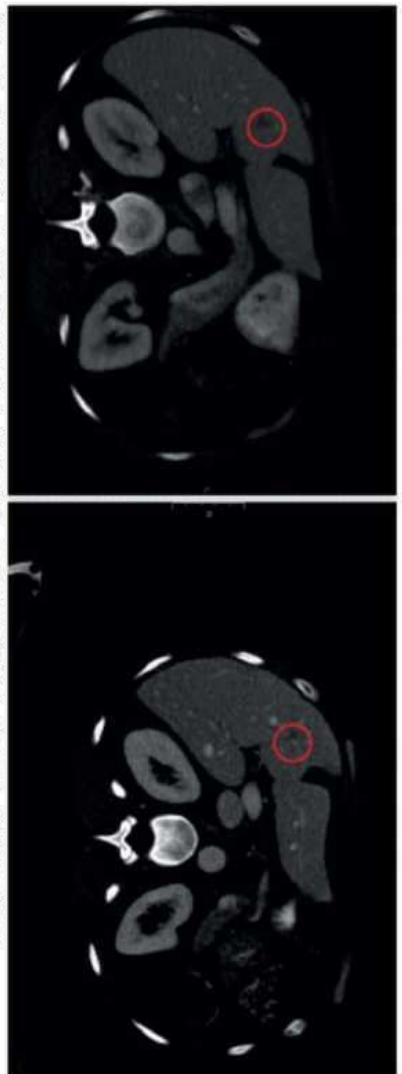
도면25



도면26

화합물 A1 및 레트로졸로 관찰된 부분 반응

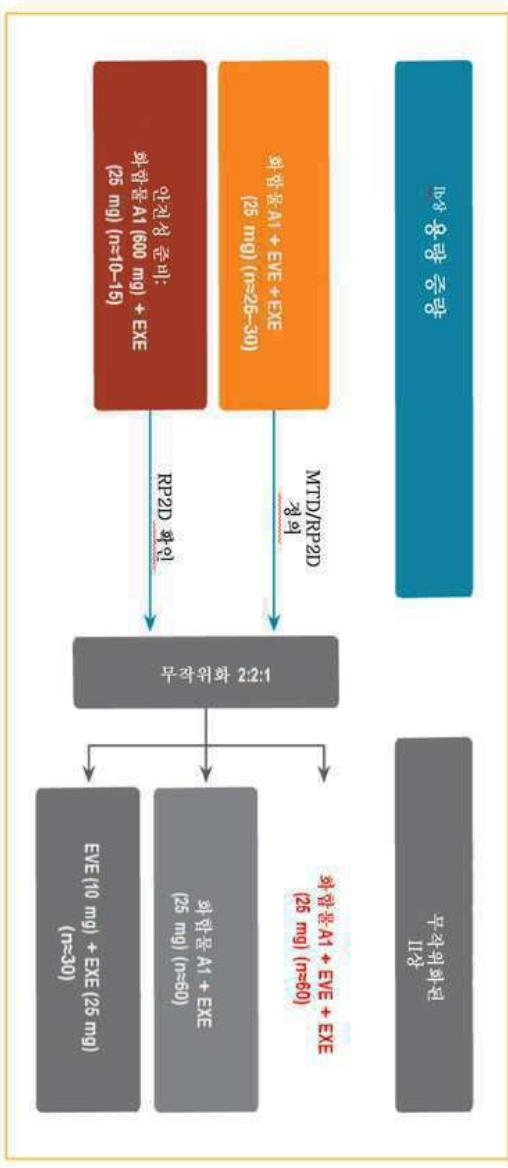
기준선 (제1 주기, 제1일)



양측 난관-난소절제술 및 우측 경부 냉아리 절제술을 받은, 및 전이성 세정에서 레트로졸, 풀백스트란드 및 포스파티딜 이노시톨 3-기나세 익제제 GDC0032에 의한 치료를 받은, 전이성 유방암종을 가진 환자

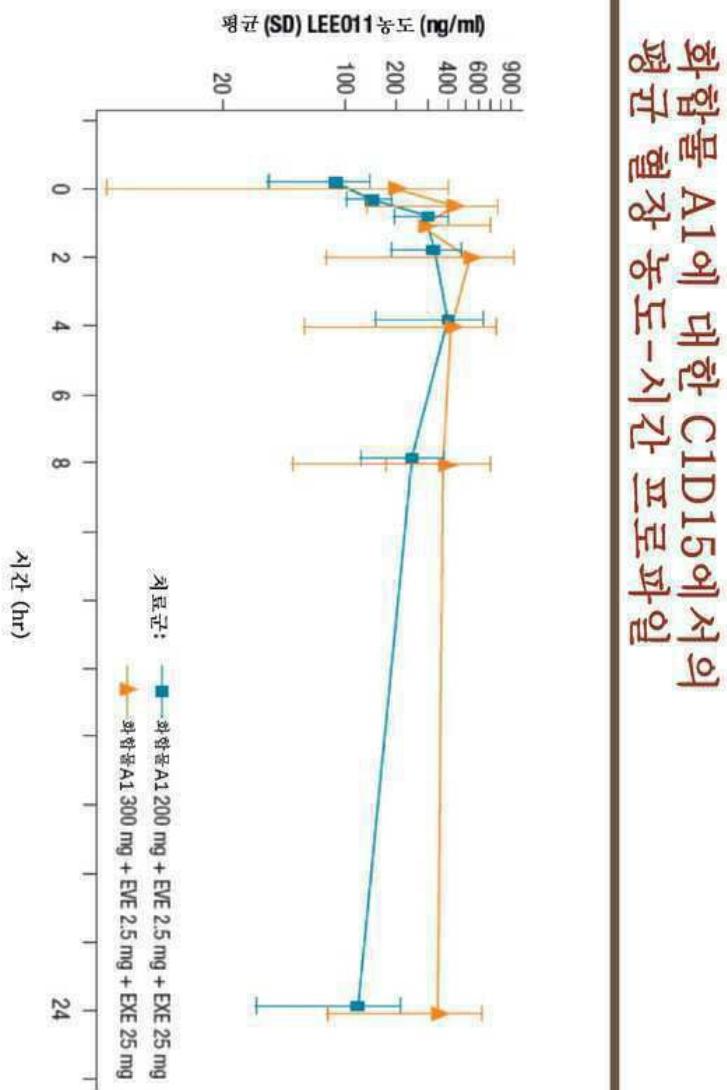
도면27

연구 설계, 화합물 A1과 에베롤리무스 및 엑세메스탄의 1b/II상

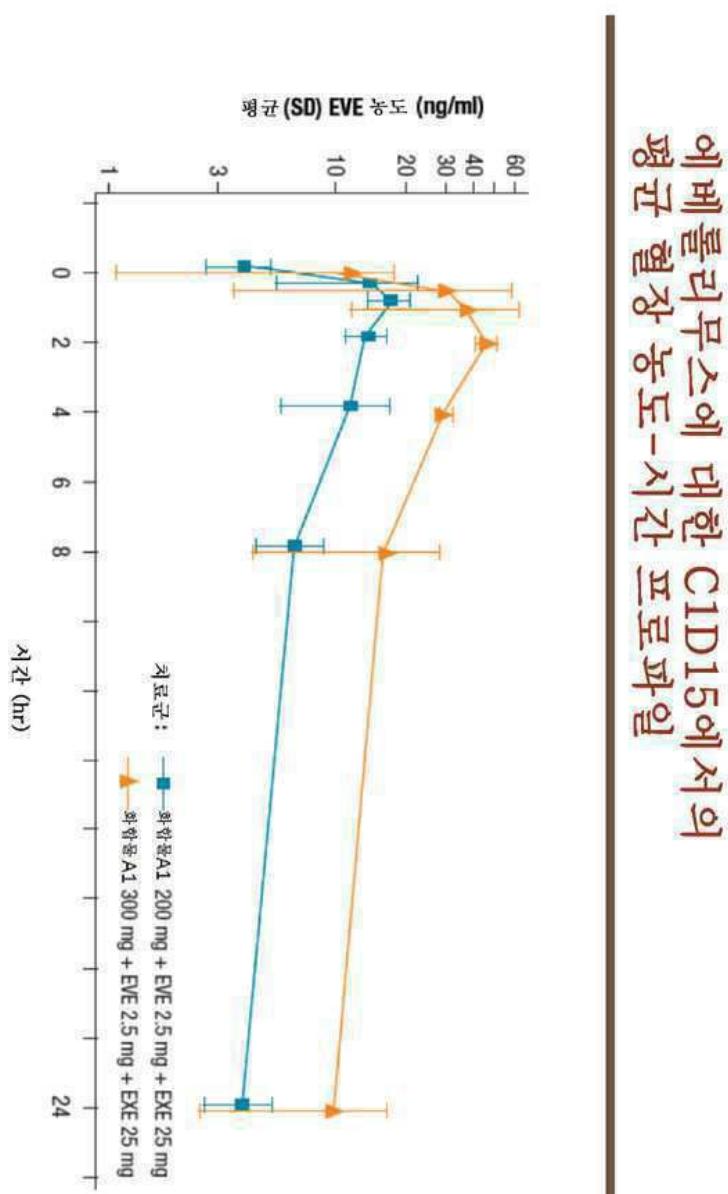


EVE, 에베롤리무스; EXE, 엑세메스탄; MTD, 최대 허용 용량; RP2D, 권장 II상 용량.

도면28

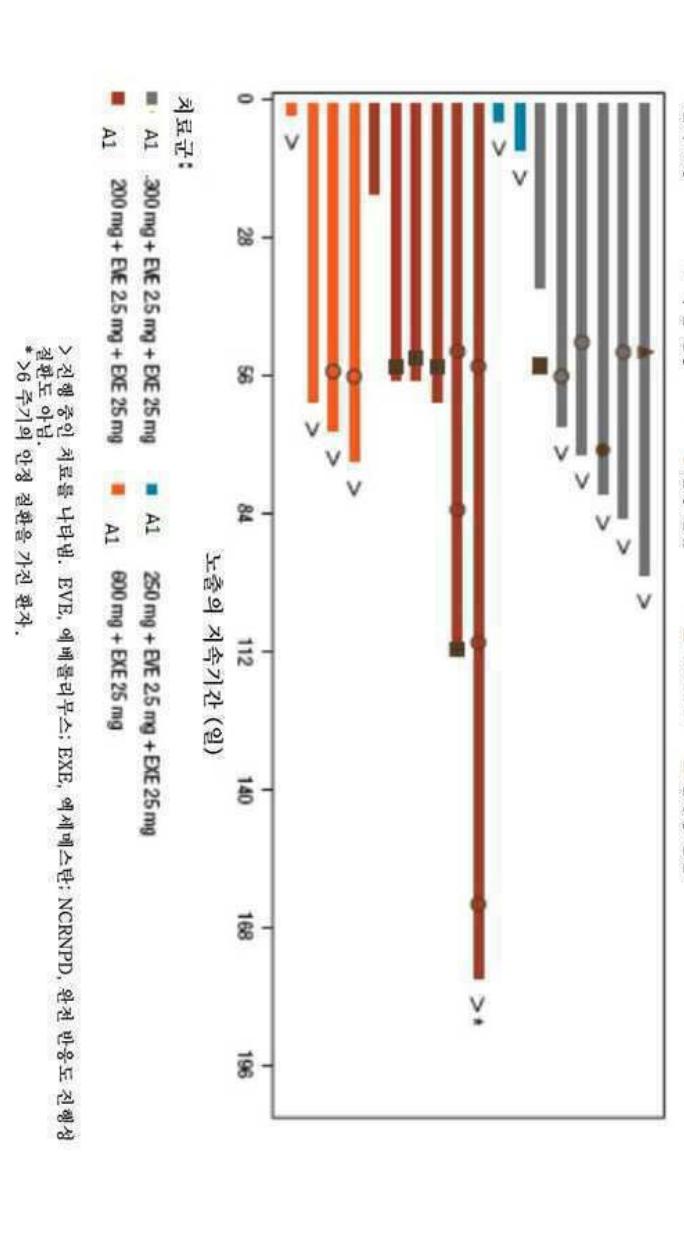


도면29



도면30

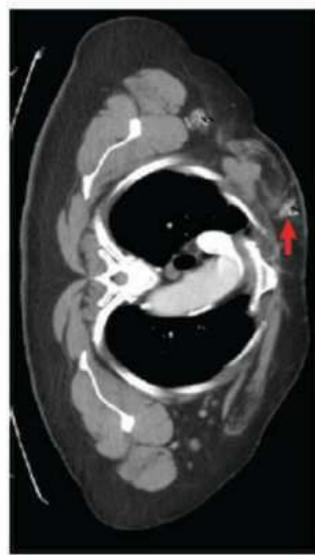
치료에 대한 노출의 지속기간



도면31

화합물 A1 300 mg + EVE 2.5 mg + EXE 25 mg으로 관찰된 부분 반응

기준선



제3 주기 제1일

진행성/진이성 세팅에서 선행 1차
아나스트로줄 및 선행 1차
풀베스트란트를 받은, 립프절,
흉막, 폐 및 연부 조직 전이를 가진
환자에서의 연부 조직 전이의 개선.
제3 주기 제1일 스캔은 추적조사
시에 가장 큰 질환 면적을
나타냄.
EVE, 에베롤리무스;
EXE, 엑세메스탄.