



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0073115
(43) 공개일자 2024년05월24일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 A61K 31/519 (2013.01) A61K 31/4745 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7015024 (22) 출원일자(국제) 2022년10월04일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년05월03일 (86) 국제출원번호 PCT/US2022/045625 (87) 국제공개번호 WO 2023/059600 국제공개일자 2023년04월13일</p> <p>(30) 우선권주장 63/252,405 2021년10월05일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 미라티 테라퓨틱스, 인크. 미국 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트 3545</p> <p>(72) 발명자 할린, 질 미국, 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트 3545, 미라티 테라퓨틱스, 인크. 씨/오 크리스텐슨, 제임스, 게일 미국, 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트 3545, 미라티 테라퓨틱스, 인크. 씨/오 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 김경교, 양용</p>
---	--

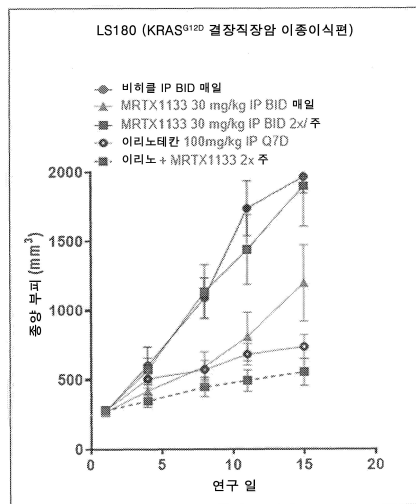
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 이리노테칸과 KRAS G12D 억제제의 조합 및 관련된 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 KRas G12D 암을 치료하기 위한 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 이리노테칸 (또는 이의 유사체) 및 KRas G12D 억제제의 조합의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법, 이러한 조성물을 포함하는 약학적 조성물, 이러한 조성물을 포함하는 키트 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

보우컷, 빅키

미국, 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트
3545, 미라티 테라퓨틱스, 인크. 씨/오

울슨, 피터

미국, 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트
3545, 미라티 테라퓨틱스, 인크. 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

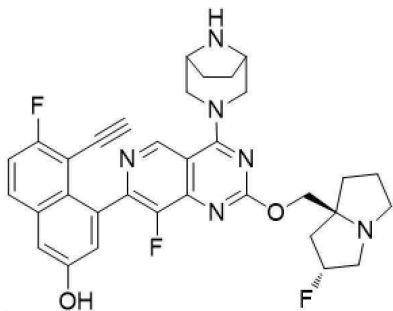
KRas G12D 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이리노테칸, 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙, 데 룩스테칸 및 캄프토테신으로부터 선택된 세포독성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 조합의 치료적 으로 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염이 MRTX1133: 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 으로부터 선택되고, 상기 세포독성 화합물이 이리노테칸인, 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제가 MRTX1133:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 상기 세포독성 화합물이 이리노테칸인, 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염, 및 상기 세포독성 화합물이 동 일한 날에 투여되는, 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염, 및 상기 세포독성 화합물이 상 이한 날에 투여되는, 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염이 최대 용인된 용량으로 투여되

는, 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포독성 화합물이 최대 용인된 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염, 및 상기 세포독성 화합물이 최대 용인된 용량으로 각각 투여되는, 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염이 최대 용인된 용량 미만으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포독성 화합물이 최대 용인된 용량 미만으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제 또는 염, 및 상기 세포독성 화합물이 최대 용인된 용량 미만으로 각각 투여되는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, KRas G12D 억제제 또는 염 및 세포독성 화합물의 조합의 상기 치료적으로 유효량이 KRas G12D 억제제 또는 염만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 전체 생존기간의 증가된 지속기간, 무진행 생존기간의 증가된 지속기간, 종양 성장 관해에서의 증가, 종양 성장 억제에서의 증가 또는 안정한 질환의 증가된 지속기간을 초래하는, 방법.

청구항 13

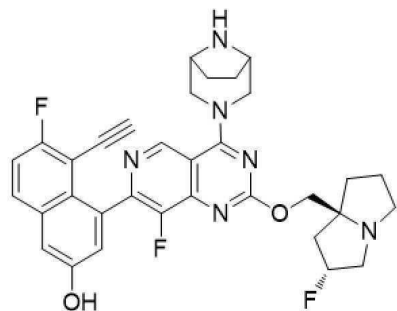
제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, KRas G12D 억제제 또는 염, 및 세포독성 화합물의 조합의 상기 치료적으로 유효량이 세포독성 화합물만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 전체 생존기간의 증가된 지속기간, 무진행 생존기간의 증가된 지속기간, 종양 성장 관해에서의 증가, 종양 성장 억제에서의 증가 또는 안정한 질환의 증가된 지속기간을 초래하는, 방법.

청구항 14

KRas G12D 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이리노테칸, 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 테룩스테칸 및 캄프토테신으로부터 선택되는 세포독성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합의 치료적으로 유효량, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, MRTX1133:



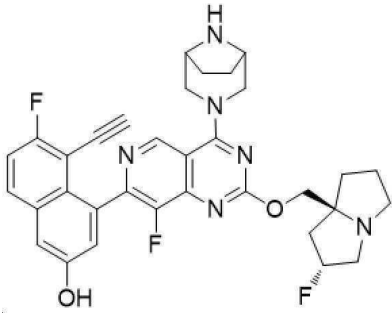
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이리노테칸, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 16

KRas G12D 활성의 억제제가 요구되는 세포를 KRas G12D 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이리노테칸, 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 데록스테칸 및 캄프토테신으로부터 선택되는 세포독성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 조합의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 KRas G12D 활성을 억제하는 방법의 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 KRas G12D 억제제가 MRTX1133:



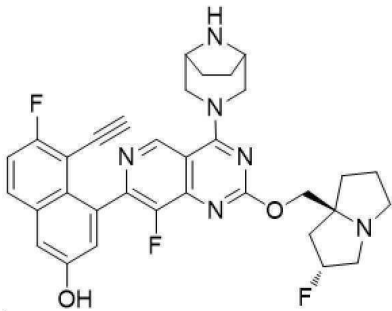
및 이의 약학적으로 허용가능한 염이고 상기 세포독성 화합물이 이리노테칸인, 방법.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 이리노테칸이 KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는, 방법.

청구항 19

KRas G12D 치료를 받고 있는 대상체에게 KRas G12D 억제제 MRTX1133:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이리노테칸 조합의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법으로서, 상기 이리노테칸이 KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는, 방법.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 조합에서 상기 치료적으로 유효량의 KRas G12D 억제제가 하루에 약 0.01 내지 100 mg/kg인, 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 조합에서 상기 치료적으로 유효량의 KRas G12D 억제제가 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg인, 방법.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 조합에서 상기 치료적으로 유효량의 이리노테칸이 하루에 약 0.01 내지 100 mg/kg인, 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 조합에서 상기 치료적으로 유효량의 이리노테칸이 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg인, 방법.

청구항 24

제 1 항 내지 제 13 항 및 제 16 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지성 암종(편평 세포, 미분화 소 세포, 미분화 대 세포, 선암종), 폐포(기관지)암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 파오종, 증피종; 위장관: 식도(편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, 비포종), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 용모 선종, 파오종, 평활근종); 비노생식기: 신장(선암종, 윌름 종양(신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간종(간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포성 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 췌장암종, 담관암종; 골: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉(Ewing)육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 오스테오크론프로마(osteochronfroma)(골연골 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액소 섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종(송과체종), 다형 교모세포종, 회돌기교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 '암종(장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류된 암종), 육아종-수막 세포 종양, 세르톨리-라이디히(Sertoli-Leydig) 세포 종양, 미분화세포종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 보트리 오이드 육종(배아 횡문근육종), 나팔관(암종); 혈액학: 혈액(골수양 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종(악성 림프종), 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 기태 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경 모세포종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 25

제 23 항에 있어서, 상기 암이 상기 암이 KRas G12D-연관된 암인, 방법.

청구항 26

제 23 항에 있어서, 상기 암이 췌장, 결장직장, 자궁내막 및 비-소 세포 폐 암인, 방법.

청구항 27

대상체에서 KRas G12D 암을 치료하기 위하여 제 14 항 또는 제 15 항의 약학적 조성물을 포함하는, 키트.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 약학적 조성물(들)의 투여를 위한 지침이 있는 삽입물을 추가로 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

발명의 분야

본 발명은 암을 치료하는데 유용한 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 KRas G12D 억제제 및 이리노테칸의 치료적으로 유효 조합, 및 추가적으로 이들 제제를 포함하는 약학적 조성물, 이러한 조성물을 포함하는

키트, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] **KRas 억제제**
- [0004] 커스틴 랫트 육종 2 바이러스성 종양유전자 동족체 ("KRas")는 작은 GTPase이고 종양유전자의 Ras 계열의 한 구성원이다. KRas는 불활성 (GDP-결합된) 상태와 활성 (GTP-결합된) 상태 사이를 순환하는 분자성 스위치 역할을 하여 다중 티로신 키나제로부터 받은 업스트림 세포성 신호를, 세포성 증식을 포함하는 매우 다양한 과정을 조절하는 다운스트림 이펙터로 변환한다 (예를 들면, Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401 참조).
- [0005] 악성종양에서 활성화된 KRas의 역할은 30여년 전에 관찰되었다 (예를 들면, Der et al., (1982) Proc. Natl Acad. Sci. USA 79(11):3637-3640 참조). KRas의 이상 발현은 GTP 결합을 안정화하고 KRas의 구성적 활성화로 이어지는 모든 암 및 발암성 KRas 돌연변이의 최대 20%를 차지하고 다운스트림 신호전달은 폐 선암종의 25-30%에서 보고되었다. (예를 들면, Samatar 및 Poulidakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428 참조). KRas 일차 아미노산 서열의 코돈 12 및 13에 미스센스 돌연변이를 초래하는 단일 뉴클레오티드 치환은 폐 선암종에서 이들 KRas 드라이버 돌연변이의 대략 33%를 포함하고, G12D 돌연변이는 일반적 활성화 돌연변이이다 (예를 들면, Li, Balmain 및 Counter, (2018) Nat Rev Cancer Dec; 18(12):767-777; Sanchez-Vega, et al, (2018) Cell; 173, 321-337 참조).
- [0006] 악성종양에서 KRas의 잘-알려진 역할 및 다양한 종양 유형에서 KRas내 이들 빈번한 돌연변이의 발견은 KRas를 암 요법을 위한 제약 산업의 매우 매력적인 표적으로 만들었다. 암을 치료하기 위하여 KRas의 억제제를 개발하기 위한 30 년의 대규모 발견 노력에도 불구하고, 단일 KRas G12C 억제제 (KRas G12C 억제제 소토라십)만이 규제 승인을 득할 만큼 충분한 안전성 및/또는 효능을 입증하였다 (예를 들면, 참조: FDA가 최초 KRAS 억제제: 소토라십을 승인한다. [나열된 저자 없음] Cancer Discov. 2021 Aug;11(8):OF4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22). 현재까지, KRas G12D 억제제는 규제 승인을 득할 만큼 충분한 안전성 및/또는 효능을 입증하지 못했다.
- [0007] KRas 활성을 억제하는 화합물은 이펙터 예컨대 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자를 방해하는 것들 (예를 들면, Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358 참조) 뿐만 아니라 KRas G12D를 표적하는 것들 (예를 들면, K-Ras(G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, Biochemistry, 2019 May 28;58(21):2542-2554. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14; 및 Second harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, MacKerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., Proc Natl Acad Sci USA 2019 Aug 27;116(35):17290-17297, doi: 10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9 참조)을 포함하여, 여전히 매우 바람직하고 연구 중에 있다. 명확히 KRas의 억제제, 특히 KRas G12D를 포함하는, 활성화 KRas 돌연변이체의 억제제를 개발하려는 계속된 관심 및 노력이 남아 있다.
- [0008] 본원에 개시된 KRas G12D 억제제가 KRas G12D 신호전달의 강력한 억제제이고 KRas G12D 돌연변이를 갖는 세포주의 시험관내 증식을 억제하는 단일 제제 활성을 나타내는 한편, 임의의 주어진 KRas G12D 억제제의 상대적 효력 및/또는 관찰된 최대 효과는 KRas 돌연변이체 세포주 사이 가변할 수 있다. 효력 및 관찰된 최대 효과의 범위에 대한 이유 또는 이유들은 완전히 이해되지 않지만 특정 세포주는 상이한 고유한 내성을 소유하는 것으로 보인다. 그래서, 시험관내 및 생체내 KRas G12D 억제제의 효력, 효능, 치료적 지수 및/또는 임상적 이익을 최대화하기 위한 대체 접근법을 개발할 필요가 있다.
- [0009] **이리노테칸**
- [0010] 다양한 상품명으로 판매되는 이리노테칸은 결장암 및 소세포 폐암의 치료에 승인된 화학치료적 세포독성 제제이다. 이는 종종 다른 화학치료적 제제와 정맥으로 주어진 다. 이리노테칸은 토포이소머라제 I의 억제제인 SN-38로의 가수분해에 의해 활성화된다. 이것은 그 다음 우리딘 디포스페이트 글루쿠로노실트란스퍼라제 1A1 (UGT1A1)에 의한 글루쿠로니드화에 의해 불활성화된다. 활성 대사산물 SN-38에 의한 토포이소머라제 I의 억제는 결국 양쪽 DNA 복제 및 전사의 억제로 이어진다. 이리노테칸의 분자성 작용은 DNA 서열에서 구아닌 +1이 있는 것들인, 토포이소머라제-1-DNA 절단 복합체의 하위집합을 포획함으로써 발생한다. 하나의 이리노테칸 분자는 토포이소머

라제-유도된 절단 부위를 축적하는 염기 쌍에 대해 쌓여 토포이소머라제 1 효소를 독살 (불활성화)시킨다.

[0011] 이리노테칸은 분포용적이 큰 (400 L/m²) 친수성 화합물이다. 생리학적 pH에서, 이리노테칸 및 이의 활성 대사산물 에틸-10-히드록시-캄프토테신 (SN-38)은 2개 pH-의존성 평형 이소형; 카르복실레이트 이소형으로 가수분해된 항 종양 활성 락톤 고리로 존재한다. 혈장에서, 이리노테칸 및 SN-38의 대부분은 알부민에 결합되고, 이는 그들의 락톤 형태를 안정화시킨다. 혈액에서, 이리노테칸 및 SN-38은 혈소판 및 적혈구에 결합된다.

[0012] 이리노테칸은 선형 약동학적 프로파일을 갖는다. 집단 약동학적 모델은 이리노테칸의 경우 3-구획 모델 및 SN-38의 경우 2-구획 모델을 가정하였다. SN-38은 분포 반감기가 짧다 (대략 8 분). 이는 주입 후 2 시간 이내에 이의 피크 혈장 농도에 도달하였다. 또한 SN-38은 이의 장간 재-순환 및 적혈구로부터의 이의 방출 때문에 혈장 농도에서 제2 피크를 나타낸다. 전구약물 이리노테칸의 약 2-5%는 2개 카르복실에스테라제 전환 효소 (CES1 및 CES2)에 의해 간에서 그리고 부티릴콜린에스테라제 (hBChE)에 의해 혈장에서 이의 활성 대사산물 SN-38로 가수분해된다. CES2는 CES1보다 이리노테칸에 대하여 친화력이 12.5배 더 높다. 한편, 부티릴콜린에스테라제는 CES보다 이리노테칸에 대하여 6배 더 높은 활성을 갖는다. 전환 후, SN-38은 유기 음이온 수송 폴리펩티드 (OATP) 1B1 수송체에 의해 간으로 활발하게 수송된다.

[0013] SN-38은 간 (UGT1A1, UGT1A9) 및 간의 (UGT1A1, UGT1A7, UGT1A10)에서 여러 유리된 디포스페이트 글루쿠로노실 트랜스퍼라제 효소 (UGT)에 의해 SN-38G (β-글루쿠로니드 접합체)로의 글루쿠로노이드화에 의해 불활성화되고 담즙으로 배설된다. 여러 UGT 다형체는 이리노테칸 약동학에 영향을 미치고, 예를 들어, 감소된 UGT1 활성은 심각한 독성을 초래할 수 있다. 또한, UGT1A1 접합체 빌리루빈 및 빌리루빈 글루쿠로노이드화는 증가된 독성에 대하여 또 다른 위험 인자이다.

[0014] **기타 화학치료적 제제**

[0015] 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체와 동일한 방식으로 또는 유사한 방식으로 사용된 기타 화학치료적 제제는 옥살리플라틴, 켈시타빈, 도세탁셀, 5FU, 페메트렉스드, SN-38, 아브락산 및 nab-파클리탁셀을 포함한다.

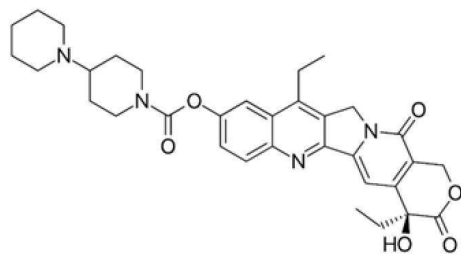
[0016] 이리노테칸이 단독으로 및 다른 화학치료적 제제와 활성을 나타내는 강력한 항암 체제이지만, 이리노테칸 또는 이리노테칸-기반된 레지멘의 상대적 효력 및/또는 관찰된 최대 효과는 가변할 수 있다. 이러한 변동의 이유 또는 이유들은 완전히 이해되지 않았지만 특정 세포주가 상이한 고유한 내성을 소유하는 것으로 보인다. 그래서, 이리노테칸의 효력, 효능, 치료적 지수 및/또는 임상적 이익을 최대화하기 위한 대체 접근법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0017] **발명의 개요**

[0018] 본 발명의 병용 요법은, 일 양태에서, 본원에 개시된 KRas G12D 억제제의 개선된 효능을 초래하는 KRas G12D 억제제의 효력을 증가시킨다. 본 발명의 병용 요법은, 또 다른 양태에서, 단일 제제로서 본원에 개시된 KRas G12D 억제제를 이용한 치료와 비교하여 환자에게 개선된 임상적 이익을 제공한다.

[0019] 그래서 본 발명의 일 양태에서 이리노테칸:

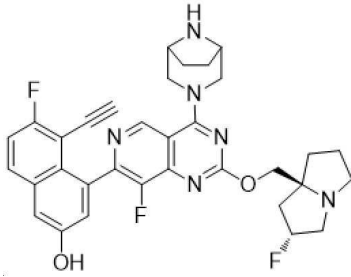


[0020] (S)-4, 11-디에틸-3, 4, 12, 14-테트라히드로-4-히드록시-3, 14-디옥소-1H-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-β]퀴놀린-9-일 에스테르[1, 4'-비피페리딘]-1'-카르복실산 트리히드레이트 모노히드로클로라이드

[0022] 분자식: C₃₃H₃₈N₄O₆

[0023] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (가장 특히 전형적으로 ·3H₂O·HCl로 묘사된,

[0024] 상업적으로 이용가능한 트리히드레이트 모노히드로클로라이드 형태), 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133:



[0025]

[0026] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸닐-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0027] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효 조합이 제공된다.

[0028] 본 발명의 또 다른 양태에서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 예컨대 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 데루스테칸 또는 캄프토테신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 MRTX1133, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효 조합이 제공된다.

[0029] 본 발명의 또 다른 양태에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 및 관련된 화합물 예컨대 비제한적으로 다음을 포함하는, WIPO 공개 WO2021/041671에 개시되고 기재된 임의의 화합물의 조합의 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물은 방법에서의 사용을 위해 제공된다: Ex. 252 (MRTX1133), 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸닐-6-플루오로나프탈렌-2-올; Ex. 243, 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸닐 나프탈렌-2-올; Ex. 246, 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올; Ex. 251, 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올; Ex. 253, 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올; Ex. 259, 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 Ex. 282, 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제.

[0030] 본 발명의 일 양태에서, 이리노테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 KRas G12D 억제제 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0031] 본 발명의 또 다른 양태에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0032] 일 구현예에서, 암은 KRas G12D-연관된 암이다. 일 구현예에서, KRas G12D-연관된 암은 췌장, 결장직장, 자궁내막, 및 비-소 세포 폐 암이다.

[0033] 본 발명의 일부 양태에서, 이리노테칸 및 KRas G12D 억제제 화합물 (예컨대 MRTX1133)은 제공된 조성물 및 방법에서 유일한 활성 제제이다.

[0034] 이리노테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에, 제공된 조성물 및 방법에 적합한 이리노테칸 유사체의 예는, 비제한적으로 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 데루스테칸 및 캄프토테신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

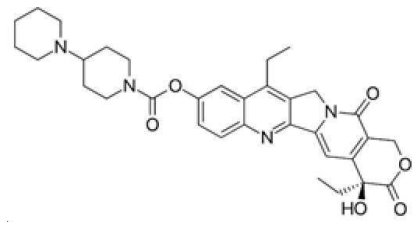
- [0035] MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 그들의 염과 조합하여 효과적으로 사용될 수 있는 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체 이외에 화학치료적 제제는 옥살리플라틴, 켈시타빈, 도세탁셀, 5FU, 페메트렉스드, SN-38, 아브락산, 파클리탁셀 및 nab-파클리탁셀을 포함한다. nab-파클리탁셀과 조합하여 (그리고 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 그들의 염과 추가 조합하여) 사용된 켈시타빈이 또한 포함된다.
- [0036] MRTX1133 이외에, 제공된 조성물 및 방법에 적합한 KRas G12D 억제제의 예는, 비제한적으로 다음을 포함한다: 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 및 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0037] 더욱 또 다른 양태에서, 본 발명은 이리노테칸 (또는 이리노테칸 유사체) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 KRas G12D 억제제 화합물 예컨대 MRTX 1133 (또는 MRTX1133 유사체) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량과 암 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법을 제공하고, 여기서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 (또는 염)은 KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시킨다. 일 구현예에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일 구현예에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다.
- [0038] 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) (예를 들면, 규제 기관-승인된, 예를 들면, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 경우에) 암이 KRas G12D 돌연변이와 연관되는지 (예를 들면, KRas G12D-연관된 암)를 결정하는 단계; 및 (b) 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 예컨대 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 또한 제공되고, 여기서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체에 대한 KRas G12D-연관된 암의 감수성을 증가시킨다.
- [0039] 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물을 포함하는 키트가 본원에 또한 제공된다. KRas G12D 암 치료하기에 사용을 위하여, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물을 포함하는 키트가 또한 제공된다.
- [0040] 관련된 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암 세포의 증식을 억제하는데 유효한 양으로 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 한 용량, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물을 함유하는 키트를 제공한다. 일부 경우에 키트는 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 투여를 위한 지침이 있는 삽입물을 포함한다. 삽입물은 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물과 조합으로 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하기 위한 1개 세트의 지침을 사용자에게 제공할 수 있다.
- [0041] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 방법으로 치료 전, 환자는 화학요법, 표적된 항암 제제, 방사선 요법, 및 수술 중 하나 이상으로 치료되었고, 임의로, 이전 치료는 실패하였고/거나; 환자는 수술을 받았고 임의로, 수술은 실패하였고/거나; 환자는 백금-기반된 화학치료적 제제로 치료되었고, 임의로, 환자는 백금-기반된 화학치료적 제제를 이용한 치료에 비-반응적인 것으로 이전에 결정되었고/거나; 환자는 키나제 억제제로 치료되었고, 임의로, 키나제 억제제를 이용한 이전 치료는 실패하였고/거나; 환자는 하나 이상의 다른 치료적 제제(들)로 치료되었다.

도면의 간단한 설명

- [0042] 도 1은 단독으로 및 이리노테칸과 조합으로 MRTX1133에 대한 마우스 이종이식편 (LS180 결장암 세포주)에서 평균 종양 부피를 묘사한다.
- 도 2는 단독으로 및 이리노테칸과 조합으로 MRTX1133에 대한 마우스 이종이식편 (PANC0203 췌장암 세포주)에서 평균 종양 부피를 묘사한다.
- 도 3은 단독으로 및 이리노테칸과 조합으로 MRTX1133에 대한 마우스 이종이식편 (SNU1033 결장암 세포주)에서 평균 종양 부피를 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 본 발명은 KRas G12D 암을 치료하기 위한 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 치료적으로 유효량의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 ("이리노테칸"), 및 KRas G12D 억제제 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법, 치료적으로 유효량의 2개 체제를 포함하는 약학적 조성물, 조성물을 포함하는 키트 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0044] KRas G12D 억제제 예컨대 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물과 이리노테칸, 이의 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합은 KRas G12D를 발현시키는 암 세포에 대해 KRas G12D 억제제 화합물의 효력을 증가시켜 이에 의해 KRas G12D 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 효능 및 치료적 지수를 증가시킨다.
- [0045] 정의
- [0046] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 지칭된 모든 특허, 특허 출원, 및 공개는 참조로 편입된다.
- [0047] 본원에 사용된 경우에, "KRas G12D"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대하여 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Asp에 의해 식별된 아미노산 서열에 기반된다.
- [0048] 본원에 사용된 경우에, "KRas G12D 억제제"는 화합물 예컨대 W02021/041671에, 뿐만 아니라 기타 공보에 표시되고 묘사된 것들, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다. 이들 화합물은 KRas G12D의 효소적 활성의 전부 또는 한 부분을 음성으로 조정할 수 있거나 억제할 수 있다. 본 발명의 KRas G12D 억제제는 스위치 II 포켓에서 KRas G12D와 상호작용하고 이에 비-공유적으로 결합하고 KRAS 경로의 활성화에 필요한 단백질-단백질 상호작용을 억제시킨다. MRTX1133은 KRas G12D 억제제의 예이다.
- [0049] "KRas G12D-연관된 질환 또는 장애"는 본원에 사용된 경우에 KRas G12D 돌연변이와 연관되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12D-연관된 질환 또는 장애의 비-제한 예는 KRas G12D-연관된 암이다.
- [0050] 본원에 사용된 경우에, "이리노테칸"은 화합물:



- [0051]
- [0052] 가장 전형적으로 트리히드레이트 모노클로라이드 형태, 뿐만 아니라 기타 염 및/또는 수화되고/거나 용매화된 형태를 지칭한다.
- [0053] 본원에 사용된 경우에, "이리노테칸 유사체"는 이리노테칸과 구조적으로 관련되는 화합물, 예컨대 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 캄프토테신을 지칭한다.

- [0054] 본원에 사용된 경우에, 교환 가능하게 사용된 용어 "대상체", "개체", 또는 "환자"는 포유동물 예컨대 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류, 및 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료되고/거나 예방될 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하였고/거나 나타났다. 일부 구현예에서, 대상체는 (예를 들면, 규제 기관-승인된, 예를 들면, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 경우에) KRas G12D 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 식별되었거나 진단되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 (예를 들면, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 경우에) KRas G12D 돌연변이에 대하여 양성인 종양을 갖는다. 대상체는 (예를 들면, 규제 기관-승인된, 예를 들면, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로서 식별된) KRas G12D 돌연변이에 대하여 양성인 종양(들)이 있는 대상체일 수 있다. 대상체는 (예를 들면, 종양이 규제 기관-승인된, 예를 들면, FDA-승인된, 키트 또는 검정을 사용하여 그 자체로 식별되는 경우) 종양이 KRas G12D 돌연변이를 갖는 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 KRas G12D 유전자-연관된 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 구현예에서, 대상체는 대상체가 KRas G12D 돌연변이를 갖는 종양이 있음을 나타내는 임상적 기록이 있다 (그리고 임의로 임상적 기록은 대상체가 본원에 제공된 임의의 조성물로 치료되어야 함을 나타낸다).
- [0055] 용어 "소아 환자"는 본원에 사용된 경우에 진단 또는 치료의 당시 16 세 미만의 환자를 지칭한다. 용어 "소아"는 신생아 (출생부터 생후 첫 달까지); 유아 (1 개월부터 2 세까지); 어린이 (2 세부터 12 세까지); 및 청소년 (12 세부터 21 세까지 (최대, 그러나 22 세 생일을 포함하지 않음))을 포함하는 다양한 하위집단으로 추가로 나누어질 수 있다. Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
- [0056] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 환자 (예를 들면, KRas G12D-연관된 암을 갖는 것으로 의심된 환자, KRas G12D-연관된 암의 하나 이상의 증상을 갖는 환자, 및/또는 KRas G12D-연관된 암 발달하기의 증가된 위험을 갖는 환자)로부터 샘플 (예를 들면, 생물학적 샘플 또는 생검 샘플 예컨대 파라핀-포매된 생검 샘플)을 사용하여 환자가 KRas G12D 돌연변이를 갖는지를 결정하는데 사용되는 검정은, 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 형광 현미경검사, 분해된 FISH 분석, 서던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS 분석, 노던 블롯팅, 및 PCR-기반된 증폭 (예를 들면, RT-PCR, 정량적 실시간 RT-PCR, 대립유전자-특이적 유전형분석 또는 ddPCR)을 포함할 수 있다. 당업계에서 잘-알려진 대로, 검정은, 예를 들면, 적어도 하나의 표지된 핵산 프로브 또는 적어도 하나의 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 전형적으로 수행된다.
- [0057] 용어 "규제 기관"은 국가에서 약학적 제제의 의학적 사용의 승인을 위한 국가의 기관이다. 예를 들어, 규제 기관의 비-제한 예는 미국 식품의약국 (FDA)이다.
- [0058] 본원에 사용된 경우에, 화합물의 "유효량"은 원하는 표적의 활성을 음성으로 조정하기 또는 억제하기에, 또는 달리 표적된 세포, 즉, 이리노테칸 또는 KRas G12D의 증식을 중지하기 또는 둔화하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투약량으로서 투여될 수 있거나 레지멘에 따라 투여될 수 있어서, 효과적이다.
- [0059] 본원에 사용된 경우에, 화합물의 "치료적으로 유효량"은 증상을 호전시키거나, 일부 방식으로 감소시키거나 병태의 진행을 중지 또는 역전시키거나, KRas G12D의 활성을 음성으로 조정 또는 억제하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투약량으로서 투여될 수 있거나 레지멘에 따라 투여될 수 있어서, 효과적이다.
- [0060] 본원에 사용된 경우에, 2개 화합물의 "조합의 치료적으로 유효량"은 조합에서 치료적으로 유효량의 각 화합물과의 비교에서 조합의 활성을 함께 증가시키는 양, 즉, 단순히 첨가제 이상이다. 대안적으로, 생체내, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 전체 생존기간 ("OS")의 증가된 지속기간을 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 무진행 생존기간 ("PFS")의 증가된 지속기간을 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 증가된 종양 관해를 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D

억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 증가된 종양 성장 억제를 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 안정한 질환의 지속기간에서의 개선을 초래한다. 조합에서 각 화합물의 양은 단일요법으로서 단독으로 투여될 때 각 화합물의 치료적으로 유효량과 동일하거나 상이할 수 있다. 이러한 양은 단일 투약량으로서 투여될 수 있거나 레지멘에 따라 투여될 수 있어서, 효과적이다.

[0061] 본원에 사용된 경우에, "치료"는 병태, 장애 또는 질환의 증상 또는 병리가 호전되거나 달리 유익하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본원에 조성물의 임의의 약학적 용도를 포괄한다.

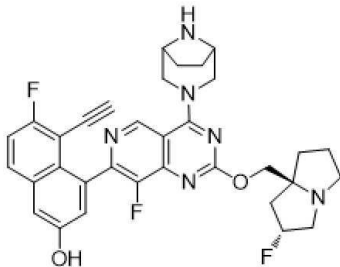
[0062] 본원에 사용된 경우에, 특정한 약학적 조성물의 투여에 의한 특정한 장애의 증상의 "호전"은 조성물의 투여에 기인될 수 있거나 연관될 수 있는, 영구적이든 일시적이든, 지속성이든 일과성이든, 임의의 완화를 지칭한다.

[0063] 본원에 사용된 경우에, 수치적으로 정의된 파라미터 (예를 들면, KRas 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량, 또는 이리노테칸의 용량, 또는 본원에 기재된 병용 요법을 이용한 치료 시간의 기간)를 수정하는데 사용될 때 용어 "약"은 파라미터가 그 파라미터에 대하여 언급된 수치적 값 아래 또는 위로 10% 만큼 가변할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 용량은 4.5 mg/kg과 5.5 mg/kg 사이 가변할 수 있다. 파라미터의 목록의 시작에서 사용될 때 "약"은 각 파라미터를 수정한다는 의미이다. 예를 들어, 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg은 약 0.5 mg, 약 0.75 mg 또는 약 1.0 mg을 의미한다. 마찬가지로, 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 및 25% 이상은 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 및 약 25% 이상을 의미한다.

[0064] KRas G12D 억제제 화합물

[0065] 본 발명의 일 양태에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0066] 일 구현예에서, KRas G12D 억제제는 다음이다:



[0067] (또한 W02021/041671에서 실시예 252 및, MRTX1133으로서 지칭됨) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0068] 본 발명의 방법에서 사용된 KRas G12D 억제제는 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고 공간내 그들의 원자의 배열에서 다른 동일한 구성의 이성질체인, 입체이성질체성 혼합물로서 합성될 수 있다. 화합물은 혼합물로서 사용될 수 있거나 개별 구성요소/이성질체는 당업자에 잘-알려진 입체이성질체 및 거울상이성질체의 단리를 위하여 상업적으로 이용가능한 시약 및 종래 방법을 사용하여, 예를 들면, 제조업체의 지침에 따라 CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) 또는 CHIRALCEL® (Diacel Corp) 키랄 크로마토그래픽 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 광학적으로 순수한, 키랄 시약 및 중간체를 사용하여 합성되어 개별 이성질체 또는 거울상이성질체를 제조할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체성 및 부분입체이성질체성) 및 라세믹 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 지시되지 않는 한, 청구항을 포함하는 본 명세서가 본 발명의 화합물을 지칭하는 때마다, 용어 "화합물"은 모든 키랄 (거울상이성질체성 및 부분입체이성질체성) 및 라세믹 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

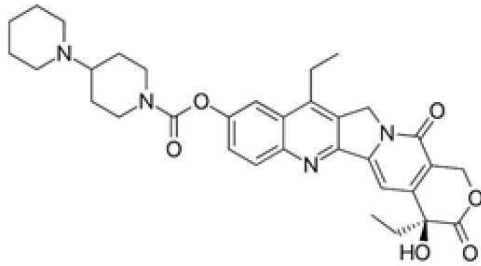
[0070] 일 구현예에서, 방법에서 사용된 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133은 위 화합물의 염, 예를 들어 무기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산으로 형성된 염, 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 포마산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산,

및 R이 수소, 알킬, 또는 벤질이고, Z가 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, --O-알킬, 톨루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트 (예컨대 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 포함한 반대이온인 화학식 --NR⁺Z⁻의 4차 암모늄 염으로부터 형성된 염을 포함한다.

[0071] 본원에 개시된 KRas G12D 억제제의 제조 방법이 알려져 있다. 예를 들어, WO2021/041671은 MRTX1133 및 MRTX1133 유사체를 포함하는 화합물을 제조하기 위한 일반 반응식을 기재하고, 이들 화합물의 제조를 위한 상세한 합성 루트를 또한 제공한다.

[0072] 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체

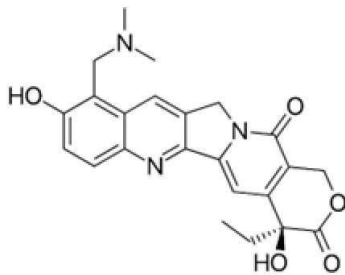
[0073] 일 구현예에서, 본 발명의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체는 이리노테칸이다:



[0074]

[0075] 일 구현예에서, 이리노테칸은 전형적으로 $\cdot 3H_2O \cdot HCl$ 로 묘사된, 트리히드레이트 모노히드로클로라이드 형태이다.

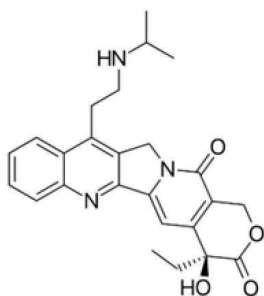
[0076] 일 구현예에서, 본 발명의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체는 이리노테칸 유사체 토포테칸:



[0077]

[0078] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

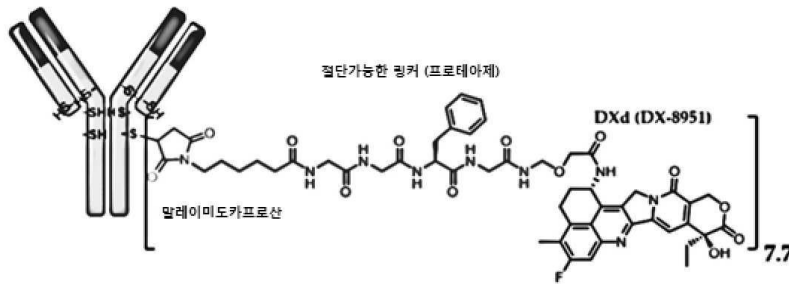
[0079] 일 구현예에서, 본 발명의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체는 이리노테칸 유사체 벨로테칸:



[0080]

[0081] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

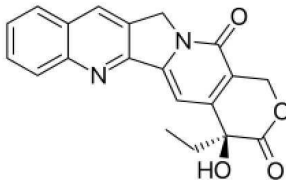
[0082] 일 구현예에서, 본 발명의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체는 이리노테칸 유사체 트라스투주맙-데록스테칸:



[0083]

[0084] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0085] 일 구현예에서, 본 발명의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체는 이리노테칸 유사체 캄프토테신:



[0086]

[0087] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0088] 본 발명의 방법에서 사용된 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체는 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고 공간내 그들의 원자의 배열에서 상이한 동일한 구성의 이성질체인, 입체이성질체성 혼합물로서 합성될 수 있다. 화합물은 혼합물로서 사용될 수 있거나 개별 구성요소/이성질체는 당업자에 잘-알려진 입체이성질체 및 거울상이성질체의 단리를 위하여 상업적으로 이용가능한 시약 및 종래 방법을 사용하여, 예를 들면, 제조업체의 지침에 따라 CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) 또는 CHIRALCEL® (Diacel Corp) 키랄 크로마토그래픽 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 광학적으로 순수한, 키랄 시약 및 중간체를 사용하여 합성되어 개별 이성질체 또는 거울상이성질체를 제조할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체성 및 부분입체이성질체성) 및 라세믹 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 지시되지 않는 한, 청구항을 포함하는 본 명세서가 본 발명의 화합물을 지칭하는 때마다, 용어 "화합물"은 모든 키랄 (거울상이성질체성 및 부분입체이성질체성) 및 라세믹 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0089] 또 다른 구현예에서, 언급된 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체는 그들의 염, 예를 들어 무기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산으로 형성된 염, 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술포산, 나프탈렌디술포산, 및 폴리갈락투론산으로 형성된 염, 및 R이 수소, 알킬, 또는 벤질이고, Z가 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, --O-알킬, 톨루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트 (예컨대 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 포함한 반대이온인 화학식 --NR+Z-의 4차 암모늄 염으로부터 형성된 염을 포함한다.

[0090] 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체를 제조하는 방법은 잘 알려져 있고, 이들 화합물은 상업적으로 이용가능하다.

[0091] 약학적 조성물

[0092] 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0093] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 독립적으로 제형화될 수 있고, 제한 없이, 비경구, 경구, 설하, 경피, 국부, 비강내, 기관내, 정맥내

또는 직장내를 포함하는 임의의 루트에 의한 투여를 위하여 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 2개의 상기 언급된 구성요소는 병원 환경에서 정맥내로 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 경구 루트에 의할 수 있다.

[0094] 담체의 특징은 투여의 루트에 의존할 것이다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 생물학적 시스템 예컨대 세포, 세포 배양물, 조직, 또는 유기체와 상용성인, 그리고 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비-독성 물질을 의미한다. 그래서, 조성물은, 억제제 이외에도, 희석제, 충전제, 염, 완충액, 안정화제, 가용화제, 및 당업계에 잘 알려진 기타 물질을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 제형의 제조는, 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990에 기재된다.

[0095] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기-식별된 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 원치않는 독성학적 효과를 최소로 나타내거나 나타내지 않는 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는, 비제한적으로 무기 산 (예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 기타 등등)으로 형성된 산부가 염, 및 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, 및 폴리갈락투론산으로 형성된 염을 포함한다. 화합물은, R이 수소, 알킬, 또는 벤질이고, Z가 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, --O-알킬, 톨루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트 (예컨대 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 포함한 반대이온인 화학식 --NR+Z-의 4차 암모늄 염을 구체적으로 포함하는, 당업자에 의해 알려진 약학적으로 허용가능한 4차 염으로서 또한 투여될 수 있다.

[0096] 활성 화합물은 치료된 환자에서 심각한 독성 효과 유발 없이 치료적으로 유효량을 환자에게 전달하는데 충분한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제에서 포함된다. 일 구현예에서, 상기-언급된 모든 조건에 대한 활성 화합물의 용량은 약 0.01 내지 300 mg/kg, 예를 들어 하루에 0.1 내지 100 mg/kg, 및 추가 예로서 하루에 수령인의 체중 킬로그램당 0.5 내지 약 25 mg 범위이다. 전형적 국부 투약량은 적합한 담체에서 0.01-3% wt/wt 범위일 것이다. 약학적으로 허용가능한 유도체의 유효 투약량 범위는 전달될 모체 화합물의 중량에 기반하여 계산될 수 있다. 유도체가 그 자체로 활성을 나타내면, 유효 투약량은 유도체의 중량을 사용하여, 또는 당업자에 알려진 기타 수단에 의해 위와 같이 추정될 수 있다.

[0097] 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물을 포함하는 약학적 조성물은 본원에 기재된 사용 방법에서 사용될 수 있다.

[0098] 공-투여

[0099] 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 차례로 공-투여될 수 있는 별도 또는 개별 투약 형태로 제형화될 수 있다. 또 다른 옵션은 투여의 루트가 동일하면 (예를 들면 경구) 2개 활성 화합물이 공-투여를 위한 단일 형태로 제형화될 수 있다는 것이고, 공-투여의 양쪽 방법은, 하지만, 동일한 치료적 처치 또는 레지멘의 부분이다.

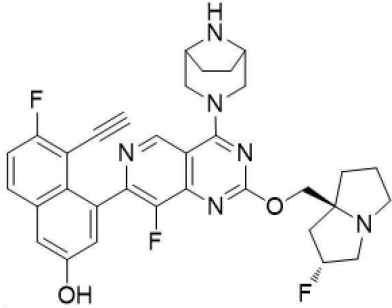
[0100] 방법에서 사용을 위한, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 전에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여와 약 동시에 투여된다.

[0101] 상이한 시간에 그리고 상이한 루트에 의해, 각 억제제의 별도 투여는 일부 경우에 유리할 것이다. 그래서, 조합에서 구성요소 즉 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본질적으로 동시에 또는 임의의 순서로 반드시 투여될 필요는 없다.

- [0102] 중양학 약물은 허용할 수 없는 부작용을 유발하지 않는 약물의 최고 용량인 최대 용인된 용량 ("MTD")으로 전형적으로 투여된다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물은 그들의 각각의 MTD로 각각 복용된다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물은 이의 MTD로 복용되고, KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물은 이의 MTD 미만 양으로 복용된다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이의 MTD 미만 양으로 복용되고 KRas G12D 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이의 MTD로 복용된다. 일 구현예에서, 양쪽 구성요소는 그들의 각각의 MTD 미만으로 각각 복용된다. 투여는 하나의 화합물의 피크 약동학적 효과가 다른 화합물의 피크 약동학적 효과와 일치하도록 시간조정될 수 있다.
- [0103] 일 구현예에서, KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 단일 용량은 하루에 (즉, 약 24 시간 간격으로) 투여된다 (즉, QD). 또 다른 구현예에서, KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 2개 용량은 하루에 투여된다 (즉, BID). 또 다른 구현예에서, KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 3개 용량은 하루에 투여된다 (즉, TID).
- [0104] 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 QD 투여된다. 또 다른 구현예에서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 BID 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 TID 투여된다.
- [0105] 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 단일 용량은 1일 1회 각각 투여된다.
- [0106] 제공된 조성물 및 방법에 적합한 이리노테칸 및 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 본원에 언급된 것들, 예를 들어 이리노테칸, 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 데록스테칸 및 캄프토테신을 포함한다.
- [0107] 제공된 조성물 및 방법에 적합한 KRas G12D 억제제의 예는 본원에 언급된 것들, 예를 들어 다음을 포함한다: MRTX1133: 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸닐-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸닐나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제.
- [0108] 병용 요법
- [0109] 본 발명의 일 양태에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 암은 KRas G12D-연관된 암이다. 일 구현예에서, KRas G12D-연관된 암은 췌장, 결장직장, 자궁내막, 및 비-소 세포 폐 암이다.
- [0110] 더욱 또 다른 양태에서, 본 발명은 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 유효량과 암 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법을 제공하고, 여기서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 KRas G12D 억제제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시킨다. 일 구현예에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다.

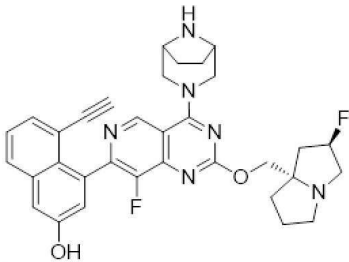
[0111] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0112]

[0113] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

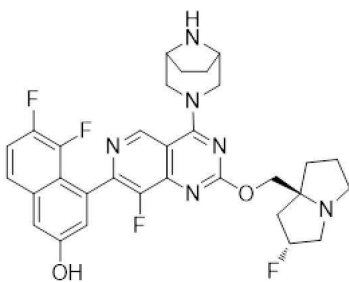
[0114] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0115]

[0116] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

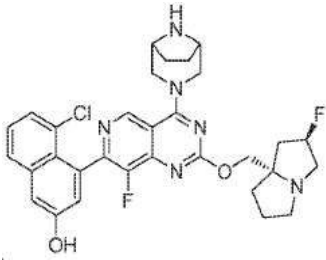
[0117] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0118]

[0119] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

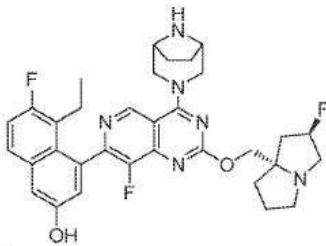
[0120] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0121]

[0122] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

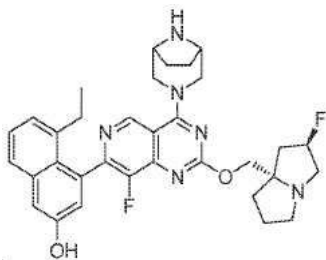
[0123] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0124]

[0125] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

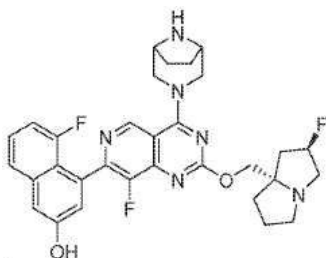
[0126] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0127]

[0128] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

[0129] 일 구현예에서, 병용 요법은 화학식:



[0130]

[0131] 을 갖는 화합물 및 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 포함한다.

[0132] 일 구현예에서, 상기 지칭된 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이리노테칸이다.

[0133] 일 구현예에서, 상기 지칭된 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 토포테칸이다.

- [0134] 일 구현예에서, 상기 지칭된 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 벨로테칸이다.
- [0135] 일 구현예에서, 상기 지칭된 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 트라스투주맙 데록스테칸이다.
- [0136] 일 구현예에서, 상기 지칭된 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 캄프토테신이다.
- [0137] 본원에 사용된 경우에, 용어 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 지시된 모이어티 소집하기를 지칭한다. 예를 들어, 암 세포 "접촉"은 KRas G12D 돌연변이를 갖는 개체 또는 대상체, 예컨대 인간에게 본원에 제공된 조합의 투여, 뿐만 아니라, 예를 들어, KRas G12D 돌연변이를 함유하는 세포성 또는 정제된 제조물을 함유하는 샘플에 본원에 제공된 조합을 도입하는 것도 포함한다.
- [0138] KRas G12D의 활성을 음성으로 조정함으로써, 본원에 기재된 방법은 세포 내에서 향상된 KRas G12D 활성에서 비롯하는 원치 않는 세포성 증식을 억제하도록 설계된다. KRas G12D를 억제하는 화합물의 능력은 공개된 국제 PCT 출원 WO2021/041671에 기재된 것들을 포함하는, 잘 알려진 방법을 사용하여 시험관내 모니터링될 수 있다. 마찬가지로, 세포내 조합의 억제성 활성은, 예를 들어, 치료의 유효성을 평가하기 위해 인산화된 ERK의 양의 KRas G12D 활성의 억제를 측정함으로써 모니터링될 수 있고 투약량은 따라서 주치의에 의해 조정될 수 있다.
- [0139] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRas G12D-연관된 암의 치료에 사용될 수 있고, 여기서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 KRas G12D 억제제에 대한 KRas G12D-연관된 암 감수성을 증가시킨다. 일 구현예에서, KRas G12D-연관된 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, KRas G12D-연관된 암은 췌장암이다. 일 구현예에서, KRas G12D-연관된 암은 자궁내막암이다. 일 구현예에서, KRas G12D-연관된 암은 비소 세포 폐암이다.
- [0140] 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 전체 생존기간 ("OS")의 증가된 지속기간을 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 무진행 생존기간 ("PFS")의 증가된 지속기간을 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 대상체에서 증가된 중앙 관해를 초래한다. 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량은 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 안정한 질환의 지속기간에서의 개선을 초래한다.
- [0141] 또 다른 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 일단 질환 진행이 KRas G12D 단일요법에 대하여 관찰되었다면, KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물과 조합으로 투여되고, 여기에서 병용 요법은 환자에서 OS, PFS, 중앙 관해, 중앙 성장 억제 또는 안정한 질환의 지속기간을 증가시킴으로써 환자에 대하여 향상된 임상적 이익을 초래한다. 일 구현예에서, KRas G12D 억제제는 MRTX1133 및 MRTX1133 유사체 예컨대 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-

2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 화합물이다.

[0142] 일 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이리노테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 토포테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0144] 일 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 벨로테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0145] 일 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 트라스투주맙 데록스테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0146] 일 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 캄프토테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0147] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 종양 예컨대 폐, 결장직장, 췌장, 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환암종, 등을 포함하는 매우 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은, 비제한적으로, 종양 유형 예컨대 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종을 포함한다. 더욱 구체적으로, 이들 화합물은 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지성 암종 (편평 세포, 미분화 소 세포, 미분화 대 세포, 선암종), 폐포 (기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 증피종; 위장관: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, 비포종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식기: 신장 (선암종, 율름 종양 (신모 세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간종 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포성 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 췌대부 암종, 담관암종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 (Ewing) 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 오스테오크롬프로마 (osteochronfroma) (골연골 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액소 섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종 (송과체종), 다형 교모세포종, 희돌기교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양진 자궁경부 이행성종), 난소 (난소 암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류된 암종), 육아종-수막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 (Sertoli-Leydig) 세포 종양, 미분화세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 보트리오이드 육종 (배아 횡문근육종), 나팔관 (암종); 혈액학: 혈액 (골수양 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종), 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 기태 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경 모세포종을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이다.

[0148] 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) (예를 들면, 규제 기관-승인된, 예를 들면, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 경우에) 암이 KRas G12D 돌연변이와 연관되는지 (예를 들면, KRas G12D-연관된 암)를 결정하는 단계; 및 (b) 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 조합의 치료적으로 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 또한 제

공되고, 여기서 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 KRas G12D 억제제에 대한 KRas G12D-연관된 암의 감수성을 증가시킨다. 일 구현예에서, KRas G12D 억제제는 MRX-'1133 및 MRTX1133 유사체 예컨대 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 화합물이다.

- [0149] 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 예컨대 토포테칸, 벨로테칸, 트라스투주맙 데루스테칸 또는 캄프토테신이 이용된다.
- [0150] 일 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 이리노테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0151] 추가 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 토포테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0152] 추가 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 벨로테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0153] 추가 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 트라스투주맙 데루스테칸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0154] 추가 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 캄프토테신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0155] 추가 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 MRTX1133을 포함한다.
- [0156] 추가 구현예에서, 치료적 조합은 치료적으로 유효량의 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올; 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올; 및 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로나프탈렌-2-올; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0157] 일 구현예에서, KRas G12D MRTX1133 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일정 기간 동안 비경구, 경구, 설하, 경피, 국부, 비강내, 기관내, 정맥내 또는 직장내 제형으로서 투여된다. 일 구현예에서, 투여된 MRTX1133의 용량은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 약 1600 mg, 약 1700 mg, 약 1800 mg, 약 1900 mg 및 약 2000 mg. 일 구현예에서, MRTX1133은 일정 기간 동안 매일 하루에 1회 (QD) 투여된다. 일 구현예에서 MRTX1133은 일정 기간 동안 매일 하루에 2회 (BID) 투여된다.
- [0158] 일 구현예에서, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약

220 mg 내지 약 260 mg, 약 220 mg 내지 약 240 mg, 약 240 mg 내지 약 500 mg, 약 240 mg 내지 약 480 mg, 약 240 mg 내지 약 460 mg, 약 240 mg 내지 약 440 mg, 약 240 mg 내지 약 420 mg, 약 240 mg 내지 약 400 mg, 약 240 mg 내지 약 380 mg, 약 240 mg 내지 약 360 mg, 약 240 mg 내지 약 340 mg, 약 240 mg 내지 약 320 mg, 약 240 mg 내지 약 300 mg, 약 240 mg 내지 약 280 mg, 약 240 mg 내지 약 260 mg, 약 260 mg 내지 약 500 mg, 약 260 mg 내지 약 480 mg, 약 260 mg 내지 약 460 mg, 약 260 mg 내지 약 440 mg, 약 260 mg 내지 약 420 mg, 약 260 mg 내지 약 400 mg, 약 260 mg 내지 약 380 mg, 약 260 mg 내지 약 360 mg, 약 260 mg 내지 약 340 mg, 약 260 mg 내지 약 320 mg, 약 260 mg 내지 약 300 mg, 약 260 mg 내지 약 280 mg, 약 280 mg 내지 약 500 mg, 약 280 mg 내지 약 480 mg, 약 280 mg 내지 약 460 mg, 약 280 mg 내지 약 440 mg, 약 280 mg 내지 약 420 mg, 약 280 mg 내지 약 400 mg, 약 280 mg 내지 약 380 mg, 약 280 mg 내지 약 360 mg, 약 280 mg 내지 약 340 mg, 약 280 mg 내지 약 320 mg, 약 280 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 480 mg, 약 300 mg 내지 약 460 mg, 약 300 mg 내지 약 440 mg, 약 300 mg 내지 약 420 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 300 mg 내지 약 380 mg, 약 300 mg 내지 약 360 mg, 약 300 mg 내지 약 340 mg, 약 300 mg 내지 약 320 mg, 약 320 mg 내지 약 500 mg, 약 320 mg 내지 약 480 mg, 약 320 mg 내지 약 460 mg, 약 320 mg 내지 약 440 mg, 약 320 mg 내지 약 420 mg, 약 320 mg 내지 약 400 mg, 약 320 mg 내지 약 380 mg, 약 320 mg 내지 약 360 mg, 약 320 mg 내지 약 340 mg, 약 340 mg 내지 약 500 mg, 약 340 mg 내지 약 480 mg, 약 340 mg 내지 약 460 mg, 약 340 mg 내지 약 440 mg, 약 340 mg 내지 약 420 mg, 약 340 mg 내지 약 400 mg, 약 340 mg 내지 약 380 mg, 약 340 mg 내지 약 360 mg, 약 360 mg 내지 약 500 mg, 약 360 mg 내지 약 480 mg, 약 360 mg 내지 약 460 mg, 약 360 mg 내지 약 440 mg, 약 360 mg 내지 약 420 mg, 약 360 mg 내지 약 400 mg, 약 360 mg 내지 약 380 mg, 약 380 mg 내지 약 500 mg, 약 380 mg 내지 약 480 mg, 약 380 mg 내지 약 460 mg, 약 380 mg 내지 약 440 mg, 약 380 mg 내지 약 420 mg, 약 380 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 480 mg, 약 400 mg 내지 약 460 mg, 약 400 mg 내지 약 440 mg, 약 400 mg 내지 약 420 mg, 약 420 mg 내지 약 500 mg, 약 420 mg 내지 약 480 mg, 약 420 mg 내지 약 460 mg, 약 420 mg 내지 약 440 mg, 약 440 mg 내지 약 500 mg, 약 440 mg 내지 약 480 mg, 약 440 mg 내지 약 460 mg, 약 460 mg 내지 약 500 mg, 약 460 mg 내지 약 480 mg, 약 480 mg 내지 약 500 mg, 약 25, 약 50, 약 75, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 또는 약 500 mg)의 양으로 일정 기간에 걸쳐 정맥내로 투여된다.

- [0159] 일 구현예에서, 이리노테칸은 매 6 주중 4 주 동안 매주 125 mg/m², 또는 매 3 주 350 mg/m²의 30-분 또는 90-분 주입을 통해 정맥내로 투여된다.
- [0160] 또 다른 구현예에서, 이리노테칸은 매 6 주중 4 주 동안 매주 125 mg/m² 미만, 또는 매 3 주 350 mg/m² 미만의 30-분 또는 90-분 주입을 통해 정맥내로 투여된다.
- [0161] 일 구현예에서, 이리노테칸은 CAMPTOSAR® 제품 표지에 지시된 대로 정맥내로 주입된다.
- [0162] 당업자는 적합한, 알려진 및 일반적으로 허용된 세포 및/또는 동물 모델을 사용하는 양쪽 생체내 및 시험관내 시험이 주어진 장애를 치료 또는 예방하는 조합 또는 조합의 테스트 화합물의 능력을 예측한다는 것을 인식할 것이다.
- [0163] 당업자는 건강한 환자 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 환자에서 최초의 인간, 용량 범위지정 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상적 시험이 임상 및 의학 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.
- [0164] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 일정 기간 1 일 내지 2 년 (예를 들면, 1 일 내지 22 개월, 1 일 내지 20 개월, 1 일 내지 18 개월, 1 일 내지 16 개월, 1 일 내지 14 개월, 1 일 내지 12 개월, 1 일 내지 10 개월, 1 일 내지 9 개월, 1 일 내지 8 개월, 1 일 내지 7 개월, 1 일 내지 6 개월, 1 일 내지 5 개월, 1 일 내지 4 개월, 1 일 내지 3 개월, 1 일 내지 2 개월, 1 일 내지 1 개월, 1 주 내지 2 년, 1 주 내지 22 개월, 1 주 내지 20 개월, 1 주 내지 18 개월, 1 주 내지 16 개월, 1 주 내지 14 개월, 1 주 내지 12 개월, 1 주 내지 10 개월, 1 주 내지 9 개월, 1 주 내지 8 개월, 1 주 내지 7 개월, 1 주 내지 6 개월, 1 주 내지 5 개월, 1 주 내지 4 개월, 1 주 내지 3 개월, 1 주 내지 2 개월, 1 주 내지 1 개월, 2 주 내지 2 년, 2 주 내지 22 개월, 2 주 내지 20 개월, 2 주 내지 18 개월, 2 주 내지 16 개월, 2 주 내지 14 개월, 2 주 내지 12 개월, 2 주 내지 10 개월, 2 주 내지 9 개월, 2 주 내지 8 개월, 2 주 내지 7 개월, 2 주 내지 6 개월, 2 주 내지 5 개월, 2 주 내지 4 개월, 2 주 내지 3 개월, 2 주 내지 2 개월, 2 주 내지 1 개월, 1 개월 내지 2 년, 1 개월 내지 22 개월, 1 개월 내지 20 개월, 1 개월 내지 18 개월, 1 개월 내지 16 개월, 1 개월 내지 14 개월, 1 개월 내지 12 개월, 1 개월 내지 10 개월, 1 개월 내지 9 개월, 1 개월 내지 8 개월, 1 개월 내지 7 개월, 1 개월 내지 6 개월, 1

개월 내지 6 개월, 1 개월 내지 5 개월, 1 개월 내지 4 개월, 1 개월 내지 3 개월, 1 개월 내지 2 개월, 2 개월 내지 2 년, 2 개월 내지 22 개월, 2 개월 내지 20 개월, 2 개월 내지 18 개월, 2 개월 내지 16 개월, 2 개월 내지 14 개월, 2 개월 내지 12 개월, 2 개월 내지 10 개월, 2 개월 내지 9 개월, 2 개월 내지 8 개월, 2 개월 내지 7 개월, 2 개월 내지 6 개월, 또는 2 개월 내지 5 개월, 2 개월 내지 4 개월, 3 개월 내지 2 년, 3 개월 내지 22 개월, 3 개월 내지 20 개월, 3 개월 내지 18 개월, 3 개월 내지 16 개월, 3 개월 내지 14 개월, 3 개월 내지 12 개월, 3 개월 내지 10 개월, 3 개월 내지 8 개월, 3 개월 내지 6 개월, 4 개월 내지 2 년, 4 개월 내지 22 개월, 4 개월 내지 20 개월, 4 개월 내지 18 개월, 4 개월 내지 16 개월, 4 개월 내지 14 개월, 4 개월 내지 12 개월, 4 개월 내지 10 개월, 4 개월 내지 8 개월, 4 개월 내지 6 개월, 6 개월 내지 2 년, 6 개월 내지 22 개월, 6 개월 내지 20 개월, 6 개월 내지 18 개월, 6 개월 내지 16 개월, 6 개월 내지 14 개월, 6 개월 내지 12 개월, 6 개월 내지 10 개월, 또는 6 개월 내지 8 개월) 동안 (예를 들면, 치료 전에 환자에서 하나 이상의 고형 종양의 크기와 비교된 경우에) 병용 요법으로 치료 이후 환자에서 하나 이상의 고형 종양의 부피에서 1% 내지 99% (예를 들면, 1% 내지 98%, 1% 내지 95%, 1% 내지 90%, 1 내지 85%, 1 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 65%, 1% 내지 60%, 1% 내지 55%, 1% 내지 50%, 1% 내지 45%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 2% 내지 99%, 2% 내지 90%, 2% 내지 85%, 2% 내지 80%, 2% 내지 75%, 2% 내지 70%, 2% 내지 65%, 2% 내지 60%, 2% 내지 55%, 2% 내지 50%, 2% 내지 45%, 2% 내지 40%, 2% 내지 35%, 2% 내지 30%, 2% 내지 25%, 2% 내지 20%, 2% 내지 15%, 2% 내지 10%, 2% 내지 5%, 4% 내지 99%, 4% 내지 95%, 4% 내지 90%, 4% 내지 85%, 4% 내지 80%, 4% 내지 75%, 4% 내지 70%, 4% 내지 65%, 4% 내지 60%, 4% 내지 55%, 4% 내지 50%, 4% 내지 45%, 4% 내지 40%, 4% 내지 35%, 4% 내지 30%, 4% 내지 25%, 4% 내지 20%, 4% 내지 15%, 4% 내지 10%, 6% 내지 99%, 6% 내지 95%, 6% 내지 90%, 6% 내지 85%, 6% 내지 80%, 6% 내지 75%, 6% 내지 70%, 6% 내지 65%, 6% 내지 60%, 6% 내지 55%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 8% 내지 99%, 8% 내지 95%, 8% 내지 90%, 8% 내지 85%, 8% 내지 80%, 8% 내지 75%, 8% 내지 70%, 8% 내지 65%, 8% 내지 60%, 8% 내지 55%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 10% 내지 99%, 10% 내지 95%, 10% 내지 90%, 10% 내지 85%, 10% 내지 80%, 10% 내지 75%, 10% 내지 70%, 10% 내지 65%, 10% 내지 60%, 10% 내지 55%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 15% 내지 99%, 15% 내지 95%, 15% 내지 90%, 15% 내지 85%, 15% 내지 80%, 15% 내지 75%, 15% 내지 70%, 15% 내지 65%, 15% 내지 60%, 15% 내지 55%, 15% 내지 50%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25%, 15% 내지 20%, 20% 내지 99%, 20% 내지 95%, 20% 내지 90%, 20% 내지 85%, 20% 내지 80%, 20% 내지 75%, 20% 내지 70%, 20% 내지 65%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 20% 내지 50%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30%, 20% 내지 25%, 25% 내지 99%, 25% 내지 95%, 25% 내지 90%, 25% 내지 85%, 25% 내지 80%, 25% 내지 75%, 25% 내지 70%, 25% 내지 65%, 25% 내지 60%, 25% 내지 55%, 25% 내지 50%, 25% 내지 45%, 25% 내지 40%, 25% 내지 35%, 25% 내지 30%, 30% 내지 99%, 30% 내지 95%, 30% 내지 90%, 30% 내지 85%, 30% 내지 80%, 30% 내지 75%, 30% 내지 70%, 30% 내지 65%, 30% 내지 60%, 30% 내지 55%, 30% 내지 50%, 30% 내지 45%, 30% 내지 40%, 30% 내지 35%, 35% 내지 99%, 35% 내지 95%, 35% 내지 90%, 35% 내지 85%, 35% 내지 80%, 35% 내지 75%, 35% 내지 70%, 35% 내지 65%, 35% 내지 60%, 35% 내지 55%, 35% 내지 50%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 40% 내지 99%, 40% 내지 95%, 40% 내지 90%, 40% 내지 85%, 40% 내지 80%, 40% 내지 75%, 40% 내지 70%, 40% 내지 65%, 40% 내지 60%, 40% 내지 55%, 40% 내지 50%, 40% 내지 45%, 45% 내지 99%, 45% 내지 95%, 45% 내지 90%, 45% 내지 85%, 45% 내지 80%, 45% 내지 75%, 45% 내지 70%, 45% 내지 65%, 45% 내지 60%, 45% 내지 55%, 45% 내지 50%, 50% 내지 99%, 50% 내지 95%, 50% 내지 90%, 50% 내지 85%, 50% 내지 80%, 50% 내지 75%, 50% 내지 70%, 50% 내지 65%, 50% 내지 60%, 50% 내지 55%, 55% 내지 99%, 55% 내지 95%, 55% 내지 90%, 55% 내지 85%, 55% 내지 80%, 55% 내지 75%, 55% 내지 70%, 55% 내지 65%, 55% 내지 60%, 60% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 65% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 70% 내지 99%, 70% 내지 95%, 70% 내지 90%, 70% 내지 85%, 70% 내지 80%, 70% 내지 75%, 75% 내지 99%, 75% 내지 95%, 75% 내지 90%, 75% 내지 85%, 75% 내지 80%, 80% 내지 99%, 80% 내지 95%, 80% 내지 90%, 80% 내지 85%, 85% 내지 99%, 85% 내지 95%, 85% 내지 90%, 90% 내지 99%, 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100%) 감소를 초래할 수 있다.

[0165] 문구 "생존의 시간"은 의료 전문가에 의해 포유동물에서 암 (예를 들면, 본원에 기재된 임의의 암)의 식별 또는 진단과 (암에 의해 유발된) 포유동물의 사망의 시간 사이 시간의 기간을 의미한다. 암에 걸린 포유동물에서 생

존의 시간을 증가시키는 방법은 본원에 기재된다.

[0166]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 방법은 환자의 생존의 시간에서 (예를 들면, 유사한 암에 걸리고 상이한 치료를 받거나 치료를 받지 않는 환자와 비교된 경우에) 증가 (예를 들면, 1% 내지 400%, 1% 내지 380%, 1% 내지 360%, 1% 내지 340%, 1% 내지 320%, 1% 내지 300%, 1% 내지 280%, 1% 내지 260%, 1% 내지 240%, 1% 내지 220%, 1% 내지 200%, 1% 내지 180%, 1% 내지 160%, 1% 내지 140%, 1% 내지 120%, 1% 내지 100%, 1% 내지 95%, 1% 내지 90%, 1% 내지 85%, 1% 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 65%, 1% 내지 60%, 1% 내지 55%, 1% 내지 50%, 1% 내지 45%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 5% 내지 400%, 5% 내지 380%, 5% 내지 360%, 5% 내지 340%, 5% 내지 320%, 5% 내지 300%, 5% 내지 280%, 5% 내지 260%, 5% 내지 240%, 5% 내지 220%, 5% 내지 200%, 5% 내지 180%, 5% 내지 160%, 5% 내지 140%, 5% 내지 120%, 5% 내지 100%, 5% 내지 90%, 5% 내지 80%, 5% 내지 70%, 5% 내지 60%, 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 5% 내지 10%, 10% 내지 400%, 10% 내지 380%, 10% 내지 360%, 10% 내지 340%, 10% 내지 320%, 10% 내지 300%, 10% 내지 280%, 10% 내지 260%, 10% 내지 240%, 10% 내지 220%, 10% 내지 200%, 10% 내지 180%, 10% 내지 160%, 10% 내지 140%, 10% 내지 120%, 10% 내지 100%, 10% 내지 90%, 10% 내지 80%, 10% 내지 70%, 10% 내지 60%, 10% 내지 50%, 10% 내지 40%, 10% 내지 30%, 10% 내지 20%, 20% 내지 400%, 20% 내지 380%, 20% 내지 360%, 20% 내지 340%, 20% 내지 320%, 20% 내지 300%, 20% 내지 280%, 20% 내지 260%, 20% 내지 240%, 20% 내지 220%, 20% 내지 200%, 20% 내지 180%, 20% 내지 160%, 20% 내지 140%, 20% 내지 120%, 20% 내지 100%, 20% 내지 90%, 20% 내지 80%, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 20% 내지 40%, 20% 내지 30%, 30% 내지 400%, 30% 내지 380%, 30% 내지 360%, 30% 내지 340%, 30% 내지 320%, 30% 내지 300%, 30% 내지 280%, 30% 내지 260%, 30% 내지 240%, 30% 내지 220%, 30% 내지 200%, 30% 내지 180%, 30% 내지 160%, 30% 내지 140%, 30% 내지 120%, 30% 내지 100%, 30% 내지 90%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 30% 내지 60%, 30% 내지 50%, 30% 내지 40%, 40% 내지 400%, 40% 내지 380%, 40% 내지 360%, 40% 내지 340%, 40% 내지 320%, 40% 내지 300%, 40% 내지 280%, 40% 내지 260%, 40% 내지 240%, 40% 내지 220%, 40% 내지 200%, 40% 내지 180%, 40% 내지 160%, 40% 내지 140%, 40% 내지 120%, 40% 내지 100%, 40% 내지 90%, 40% 내지 80%, 40% 내지 70%, 40% 내지 60%, 40% 내지 50%, 50% 내지 400%, 50% 내지 380%, 50% 내지 360%, 50% 내지 340%, 50% 내지 320%, 50% 내지 300%, 50% 내지 280%, 50% 내지 260%, 50% 내지 240%, 50% 내지 220%, 50% 내지 200%, 50% 내지 180%, 50% 내지 160%, 50% 내지 140%, 50% 내지 140%, 50% 내지 120%, 50% 내지 100%, 50% 내지 90%, 50% 내지 80%, 50% 내지 70%, 50% 내지 60%, 60% 내지 400%, 60% 내지 380%, 60% 내지 360%, 60% 내지 340%, 60% 내지 320%, 60% 내지 300%, 60% 내지 280%, 60% 내지 260%, 60% 내지 240%, 60% 내지 220%, 60% 내지 200%, 60% 내지 180%, 60% 내지 160%, 60% 내지 140%, 60% 내지 120%, 60% 내지 100%, 60% 내지 90%, 60% 내지 80%, 60% 내지 70%, 70% 내지 400%, 70% 내지 380%, 70% 내지 360%, 70% 내지 340%, 70% 내지 320%, 70% 내지 300%, 70% 내지 280%, 70% 내지 260%, 70% 내지 240%, 70% 내지 220%, 70% 내지 200%, 70% 내지 180%, 70% 내지 160%, 70% 내지 140%, 70% 내지 120%, 내지 100%, 70% 내지 90%, 70% 내지 80%, 80% 내지 400%, 80% 내지 380%, 80% 내지 360%, 80% 내지 340%, 80% 내지 320%, 80% 내지 300%, 80% 내지 280%, 80% 내지 260%, 80% 내지 240%, 80% 내지 220%, 80% 내지 200%, 80% 내지 180%, 80% 내지 160%, 80% 내지 140%, 80% 내지 120%, 80% 내지 100%, 80% 내지 90%, 90% 내지 400%, 90% 내지 380%, 90% 내지 360%, 90% 내지 340%, 90% 내지 320%, 90% 내지 300%, 90% 내지 280%, 90% 내지 260%, 90% 내지 240%, 90% 내지 220%, 90% 내지 200%, 90% 내지 180%, 90% 내지 160%, 90% 내지 140%, 90% 내지 120%, 90% 내지 100%, 100% 내지 400%, 100% 내지 380%, 100% 내지 360%, 100% 내지 340%, 100% 내지 320%, 100% 내지 300%, 100% 내지 280%, 100% 내지 260%, 100% 내지 240%, 100% 내지 220%, 100% 내지 200%, 100% 내지 180%, 100% 내지 160%, 100% 내지 140%, 100% 내지 120%, 120% 내지 400%, 120% 내지 380%, 120% 내지 360%, 120% 내지 340%, 120% 내지 320%, 120% 내지 300%, 120% 내지 280%, 120% 내지 260%, 120% 내지 240%, 120% 내지 220%, 120% 내지 200%, 120% 내지 180%, 120% 내지 160%, 120% 내지 140%, 140% 내지 400%, 140% 내지 380%, 140% 내지 360%, 140% 내지 340%, 140% 내지 320%, 140% 내지 300%, 140% 내지 280%, 140% 내지 260%, 140% 내지 240%, 140% 내지 220%, 140% 내지 200%, 140% 내지 180%, 140% 내지 160%, 160% 내지 400%, 160% 내지 380%, 160% 내지 360%, 160% 내지 340%, 160% 내지 320%, 160% 내지 300%, 160% 내지 280%, 160% 내지 260%, 160% 내지 240%, 160% 내지 220%, 160% 내지 200%, 160% 내지 180%, 180% 내지 400%, 180% 내지 380%, 180% 내지 360%, 180% 내지 340%, 180% 내지 320%, 180% 내지 300%, 180% 내지 280%, 180% 내지 260%, 180% 내지 240%, 180% 내지 220%, 180% 내지 200%, 200% 내지 400%, 200% 내지 380%, 200% 내지 360%, 200% 내지 340%, 200% 내지 320%, 200% 내지 300%, 200% 내지 280%, 200% 내지 260%, 200% 내지 240%, 200% 내지 220%, 220% 내지 400%, 220% 내지 380%, 220% 내지 360%, 220% 내지 340%, 220% 내지 320%, 220% 내지 300%, 220% 내지 280%, 220% 내지 260%, 220% 내지 240%,

240% 내지 400%, 240% 내지 380%, 240% 내지 360%, 240% 내지 340%, 240% 내지 320%, 240% 내지 300%, 240% 내지 280%, 240% 내지 260%, 260% 내지 400%, 260% 내지 380%, 260% 내지 360%, 260% 내지 340%, 260% 내지 320%, 260% 내지 300%, 260% 내지 280%, 280% 내지 400%, 280% 내지 380%, 280% 내지 360%, 280% 내지 340%, 280% 내지 320%, 280% 내지 300%, 300% 내지 400%, 300% 내지 380%, 300% 내지 360%, 300% 내지 340%, 또는 300% 내지 320%)를 초래할 수 있다.

[0167] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 또는 방법을 이용한 치료 전에, 환자는 화학 요법, 표적된 항암 제제, 방사선 요법, 및 수술 중 하나 이상으로 치료되었고, 임의로, 사전 치료는 실패하였고/거나; 환자는 수술을 받았고 임의로, 수술은 실패하였고/거나; 환자는 백금-기반된 화학치료적 제제로 치료되었고, 임의로, 환자는 백금-기반된 화학치료적 제제를 이용한 치료에 비-반응적인 것으로 이전에 결정되었고/거나; 환자는 키나제 억제제로 치료되었고, 임의로, 키나제 억제제를 이용한 사전 치료는 실패하였고/거나; 환자는 하나 이상의 다른 치료적 제제(들)로 치료되었다.

[0168] 키트

[0169] 본 발명은 또한 암 치료하기에 사용을 위한, 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이고/거나 키트를 제공한다.

[0170] 관련된 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암 세포, 특히 KRas G12D-발현 암 세포의 증식을 억제시키는데 유효한 양으로 이리노테칸 또는 이리노테칸 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량, 및 KRas G12D 억제제 화합물 MRTX1133 또는 MRTX1133 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 용량을 함유하는 키트를 제공한다. 키트는 일부 경우에 이들 제제의 투여를 위한 지침이 있는 삽입물을 포함하고, 여기에서 삽입물은 조합에서 이들 제제를 사용하기 위한 1개 세트의 지침을 사용자에게 제공할 수 있다.

[0171] 하기 실시예는 본 발명의 추가 특정 구현예를 실례하기 위한 것이고 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아니다.

[0172] 실시예 A

[0173] KRas G12D 억제제 더하기 이리노테칸 조합의 시험을 위한 생체내 모델

[0174] 면역손상된 누드/누드 마우스를 KRas G12D 돌연변이를 갖는 세포로 오른쪽 뒷옆구리에서 접종하였다. 종양 부피가 크기 200 - 400 mm³ 사이에 도달하는 때, 마우스를 각각 4-5마리 마우스의 4 내지 5개 그룹으로 나눈다. 제1 그룹에는 비히클만 투여한다. 제2 그룹에는, 완전 종양 관해를 초래하지 않는, 세포주 및 단일 제제 활성화에 따라, 최대 생물학적 효과 또는 최대 생물학적 효과 미만을 산출하는 농도로 KRas G12D 억제제의 단일 제제 용량을 1일 2회 투여한다. 세포주에 따라, 제2 그룹에는, 완전 종양 관해를 초래하지 않는, 세포주 및 단일 제제 활성화에 따라, 최대 생물학적 효과 또는 최대 생물학적 효과 미만을 산출하는 농도로 KRas G12D 억제제를, 연속 2일 동안 1일 2회 투여하고 이어서 5일 휴식할 수 있다. 제3 그룹에는 완전 종양 관해를 또한 초래하지 않는, 세포주 및 단일 제제 활성화에 따라, 최대 생물학적 효과 또는 최대 생물학적 효과 미만을 산출하는 농도로 이리노테칸의 단일 제제 용량을 투여한다. 제4 그룹에는 이리노테칸의 단일 제제 용량과 조합으로 연속 2일 동안 1일 2회 이어서 5일 휴식 일정을 사용하여 KRas G12D 억제제의 단일 제제 용량을 투여한다. 치료 기간은 세포주마다 가변하지만 전형적으로 15-22일이다. 종양 부피를 매 2 - 3일 캘리퍼스를 사용하여 측정하고 종양 부피를 공식: 0.5 x (길이 x 폭)²에 의해 계산한다. 이 모델에서 조합에 대하여 더 큰 정도의 종양 성장 억제는 병용 요법이 KRas G12D 억제제만을 이용한 치료에 비해 치료된 대상체에게 임상적으로 의미있는 이익을 가질 가능성이 있음을 증명한다.

[0175] 25마리 누드/누드 마우스를 5 x 10⁶ LS180 세포로 오른쪽 뒷다리에서 접종하였다. 20마리 누드/누드 마우스를 5 x 10⁶ Panc 02.03 세포로 오른쪽 뒷다리에서 접종하였다. 20마리 누드/누드 마우스를 5 x 10⁶ SNU-1033 세포로 오른쪽 뒷다리에서 접종하였다. 모든 모델에 대하여, 종양 부피가 ~ 200 - 400mm³ (연구 일 0)에 도달한 때, 그룹의 각각에서 5마리 마우스에는 비히클만 (50mM 시트레이트 완충액 pH 5.0 중 10% 캡티솔), 30 mg/kg의 Kras G12D 억제제 MRTX1133 (50mM 시트레이트 완충액, pH 5.0 중 10% 캡티솔), 100 mg/kg 이리노테칸 (식염수 비히클), 또는 30 mg/kg의 KRas G12D 억제제 MRTX1133 및 100 mg/kg의 이리노테칸을 i.p. 투여하였다. MRTX1133을 연구의 지속기간 동안 1일 2회 i.p. 또는 연속 2일 동안 1일 2회 i.p. 이어서 휴식일로 치료하였다. 이리노테

칸을 연구의 지속기간 동안 매 7 일 1회 i.p. 복용시켰다. 그룹당 5마리 마우스에 대하여 사전-특정된 날에 측정된 종양 부피를 평균화하였고 아래 제공된 표에서 각 이중이식편 모델에 대하여 보고한다.

[0176] 실시예 B

[0177] 이리노테칸과 조합으로 KRas G12D 억제제 MRTX1133 (LS180 결장암 세포주)

[0178] 25마리 누드/누드 마우스를 오른쪽 뒷옆구리에서 LS180 세포로 접종하였다. 종양이 ~ 250mm³에 도달한 때 5개 치료 그룹을 그룹당 5마리 마우스로 확립하였다. 이 연구의 결과를 표 1에 제공한다:

표 1: 단일 제제로 그리고 조합으로 치료된 누드/누드 종양 보유 마우스의 평균 종양 부피 (mm³)

연구 일	비히클 BID 매일	MRTX1133 30mg/kg BID 매일	MRTX1133 30mg/kg BID 2x/주	이리노테칸 100mg/kg Q7D	이리노테칸 + MRTX1133 2x/주
1	268.842	268.94	272.338	257.606	278.622
4	601.218	418.808	570.528	430.938	347.424
8	1089.326	593.71	1134.668	490.91	447.342
11	1738.074	808.808	1439.99	594.972	493.694
15	1965.054	1197.106	1899.832	653.082	554.318

[0179]

[0180] 표 1에 나타난 대로, 1일 2회 복용된 단일 제제로서 MRTX1133의 투여는 45% 종양 성장 억제를 나타냈고, 한편 연속 2 일 동안 1일 2회 복용된 MRTX1133은 복용 레지멘에 따라 15 일차에 4% 종양 성장 억제를 나타냈다. MRTX1133 및 이리노테칸의 조합은 15 일차에 83% 종양 성장 억제를 초래하였다. 도 1 참조.

[0181] 실시예 C

[0182] 이리노테칸과 조합으로 KRas G12D 억제제 MRTX1133 (PANC0203 췌장암 세포주)

[0183] 20마리 누드/누드 마우스를 뒤 오른쪽 옆구리에서 Panc 02.03 세포로 접종하였다. 종양이 ~ 300mm³에 도달한 때 4개 치료 그룹을 그룹당 5마리 마우스로 확립하였다. 이 연구의 결과를 표 2에 제공한다:

표 2: 단일 제제로 그리고 조합으로 치료된 누드/누드 종양 보유 마우스의 평균 종양 부피 (mm³)

연구 일	비히클 BID 매일	MRTX1133 30mg/kg BID 2x/주	이리노테칸 100mg/kg Q7D	이리노테칸 + MRTX1133 2x/주
1	328.896	329.18	327.15	327.354
4	446.116	265.246	369.406	299.040
8	544.424	386.354	372.346	312.220
11	647.874	392.042	402.394	296.390
15	786.634	480.434	408.086	283.703
18	927.746	496.496	392.356	278.697
22	1113.464	549.618	381.028	296.417

[0184]

[0185] 표 2에 나타난 대로, 단일 제제로서 MRTX1133의 투여는 22 일차에 72% 종양 성장을 나타냈다. MRTX1133 및 이리노테칸의 조합은 22 일차에 -9% 종양 관해를 초래하였다. 도 2 참조.

[0186] 실시예 D

[0187] 이리노테칸과 조합으로 KRas G12D 억제제 MRTX1133 (SNU1033 직장암 세포주)

[0188] 20마리 누드/누드 마우스를 오른쪽 뒷옆구리에서 SNU1033 세포로 접종하였다. 종양이 ~ 300mm³에 도달한 때 4개 치료 그룹을 그룹당 5마리 마우스로 확립하였다. 이 연구의 결과를 표 3에 제공한다.

표 3: 단일 제제로 그리고 조합으로 치료된 누드/누드 종양 보유 마우스의 평균 종양 부피 (mm³)

연구 일	비히클 BID 매일	MRTX1133 30mg/kg 2x/주	이리노테칸 100mg/kg Q7D	이리노테칸 + MRTX1133 2x/주
1	294.992	298.92	306.118	310.004
5	487.128	336.336	458.222	356.884
8	560.436	431.99	454.256	365.158
12	727.846	468.892	476.136	348.536
15	826.37	529.222	526.648	319.35
19	1054.748	643.516	596.814	299.074
22	1225.776	703.368	630.514	279.864
26	1287.22	802.69	641.502	249.116
29	1350.962	838.708	632.96	205.048
33	1435.752	895.918	642.344	129.1

[0189]

[0190]

표 3에 나타난 대로, 단일 제제로서 MRTX1133의 투여는 33 일차에 47% 종양 성장 억제를 나타냈다. MRTX1133 및 이리노테칸의 조합은 33 일차에 -58% 종양 관해를 초래하였다. 도 3 참조.

[0191]

실시예 E

[0192]

젬시타빈과 조합으로, 그리고 젬시타빈/nP와 조합으로 KRas G12D 억제제 MRTX1133 (SNU1033, PANC0203 및 LS180 암 세포주)

[0193]

각 세포주 (SNU1033, PANC0203 및 LS180, 그리고 각 조합 MRTX1133 + 젬시타빈, 및 MRTX1133 + 젬시타빈/nP)의 경우: 20마리 누드/누드 마우스를 오른쪽 뒷옆구리에서 세포로 접종하였다 종양이 ~ 300mm³에 도달한 때 4개 치료 그룹을 그룹당 5마리 마우스로 확립하였다. 이 연구의 결과를 생성하고 생성된 표에 제공한다.

[0194]

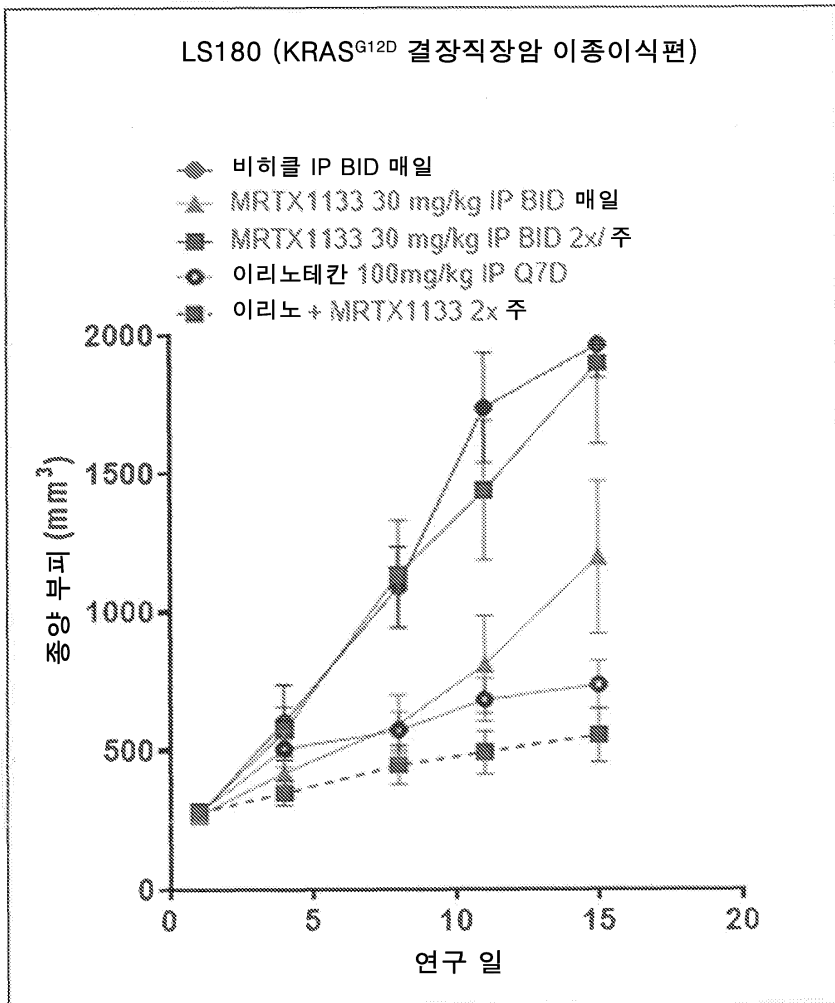
이들 결과는 병용 요법이 KRas G12D 발현 암에 대한 조합의 향상된 생체내 항-종양 효능을 증명하는 어느 한쪽 단일 제제 단독과 비교하여 더 큰 양의 종양 성장 억제를 초래하였음을 증명한다.

[0195]

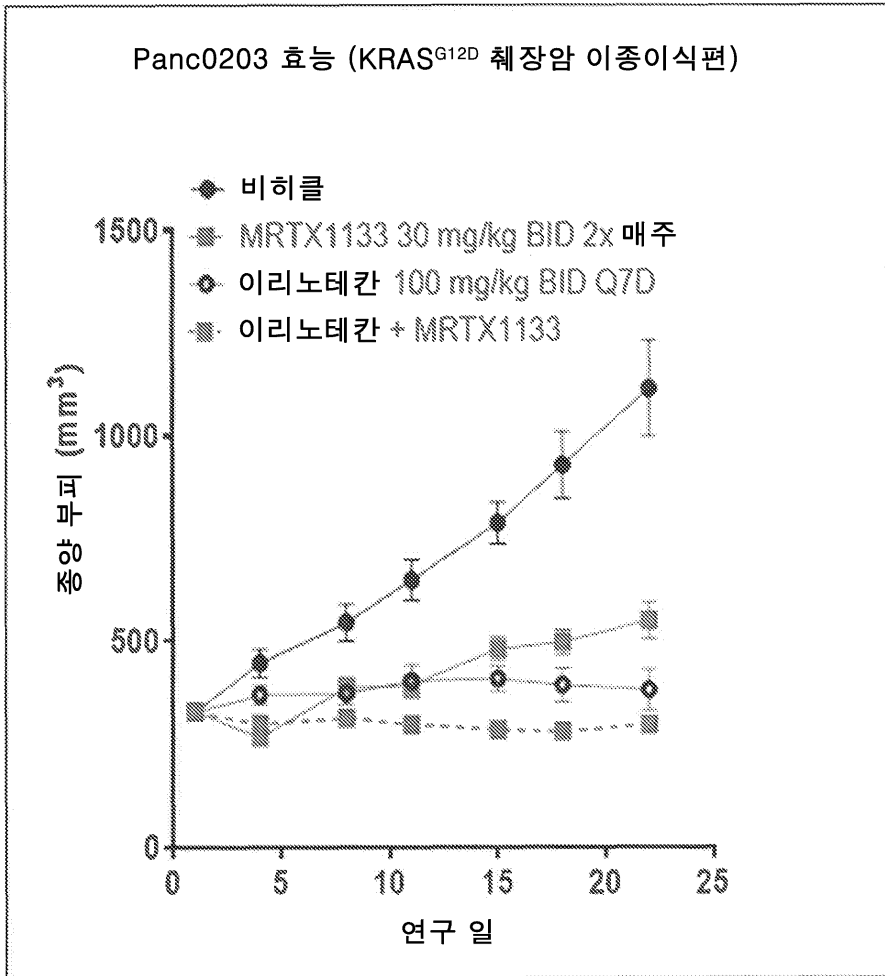
본 발명이 이의 구체적 구현예와 관련하여 기재되었어도, 추가 수정이 가능하고 본 출원이, 일반적으로, 본 발명의 원리를 따르고 본 발명이 속하는 기술 분야 내에서 알려지거나 관례적인 관행 내에 있음에 따라 그리고 앞서 제시된 필수 속성에 적용될 수 있음에 따라, 그리고 첨부된 청구항의 범위에서 다음과 같이 본 개시내용으로부터 이러한 이탈을 포함하여 본 발명의 임의의 변형, 용도, 또는 적용을 포괄하도록 의도됨이 이해될 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

SNU-1033 효능 (KRAS^{G12D} 결장직장암 이종이식편)

