

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0042756
(43) 공개일자 2023년03월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/135 (2006.01) **A61K 31/18** (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) **A61K 31/365** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) **A61K 31/4745** (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) **A61K 31/555** (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/135 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7008475(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월13일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7029530
원출원일자(국제) 2017년03월13일
심사청구일자 2020년03월13일
(85) 번역문제출일자 2023년03월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/055784
(87) 국제공개번호 WO 2017/157825
국제공개일자 2017년09월21일
(30) 우선권주장
62/308,529 2016년03월15일 미국(US)
- (71) 출원인
오리존 지노믹스 에스.에이.
스페인 마드리드 28014 카레라 데 산 제로니모 15 2층
(72) 발명자
데마리오 마크
미국 뉴욕주 10016 뉴욕 이스트 29번 스트리트 알렉산드리아 센터 포 라이프 사이언스 로슈 티씨알 씨인코포레이티드
피어스올 윌리엄
미국 뉴욕주 10016 뉴욕 이스트 29번 스트리트 알렉산드리아 센터 포 라이프 사이언스 로슈 티씨알 씨인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

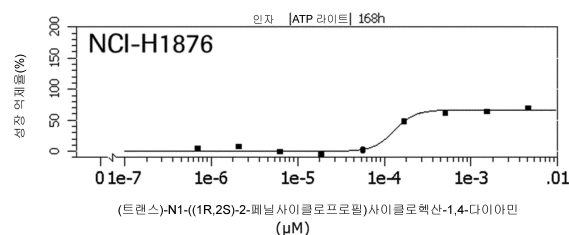
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **고형 중양의 치료에 사용하기 위한 LSD1 억제제의 조합물**

(57) 요약

본 발명은 LSD1 억제제 및 하나 이상의 다른 활성 약학 성분 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 신생물 질병, 예컨대 암, 특히 소세포 폐암(SCLC)의 치료에 특히 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/337 (2013.01)

A61K 31/365 (2013.01)

A61K 31/40 (2013.01)

A61K 31/4184 (2013.01)

A61K 31/4406 (2013.01)

A61K 31/4745 (2013.01)

A61K 31/495 (2013.01)

A61K 31/555 (2013.01)

A61K 33/243 (2022.01)

(72) 발명자

맥 피오나

미국 뉴욕주 10016 뉴욕 이스트 29번 스트리트 알렉산드리아 센터 포 라이프 사이언스 로슈 티씨알 씨인코포레이티드

마에스 타마라

스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.

루나르디 세레나

스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.

명세서

청구범위

청구항 1

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

BCL2 억제제, BET 억제제, EZH2 억제제, DOT1L 억제제, Chk 억제제, DNA 알킬화제, HDAC 억제제, 국소이성질화 효소 억제제, 세포분열방지제, 오로라 키나제 억제제 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분

을 포함하는 치료 조합물.

청구항 2

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

ABT-199, ABT-263, ABT-737, ABT-888, ACY-1215, 벨리노스타트, 벤다무스틴, BGJ398, BMS-906024, 카보플라틴, CGK 733, 시스플라틴, CPI-169, CPI-203, 도세탁셀, 독소루비신, EPZ-004777, EPZ005687, EPZ-5676, EPZ-6438, 에를로티닙, 에토포사이드, FLI 06, 플루오로우라실, GDC-0449, 겐시타빈, GSK126, GSK1324726A, GSK343, GSK-J1, GSK1210151A, 이리노테칸, (+)-JQ1, 라파티닙, LDE225, LY2603618, LY-3039478, 메나다이온, 메토트렉세이트, MK-0752, MLN8237, MS 436, 너틀린-3A, 오바토클락스, OTX015, 파클리탁셀, 파노비노스타트, 페메트렉스드, PF-04217903, PF-3084014, SAHA, SGC 0946, SNDX-275, 탈라테김, 테모졸로마이드, 토포테칸, TW-37, 빈크리스틴 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분

을 포함하는 치료 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 BCL2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 ABT-199, ABT-263, ABT-737, 오바토클락스, TW-37 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 BCL2 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 BET 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 CPI-203, GSK1324726A, GSK1210151A, (+)-JQ1, MS 436, OTX015 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 BET 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 EZH2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을

포함하는 치료 조합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 CPI-169, EPZ005687, EPZ-6438, GSK126, GSK343 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 EZH2 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 DOT1L 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 EPZ-004777, EPZ-5676, SGC 0946 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 DOT1L 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 Chk 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 LY2603618 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 Chk 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 DNA 알킬화제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 벤다무스틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 테모졸로마이드 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 DNA 알킬화제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 HDAC 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 ACY-1215, 벨리노스타트, 파노비노스타트, SAHA, SNDX-275 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 HDAC 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 국소이성질화효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 에토포사이드, 이리노테칸, 토포테칸 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 국소이성질화효소 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 오로라 키나제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 MLN8237 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 오로라 키나제 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 세포분열방지제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈크리스틴 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 세포분열방지제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 국소이성질화효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 DNA 알킬화제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서,

LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 카보플라틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

LSD1 억제제가

4-[[4-[[[(1R,2S)-2-페닐사이클로프로필]아미노]메틸]-1-피페리딘일]메틸]-벤조산,

(트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 (R)-1-(4-(((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-3-아민,
 4-(아미노메틸)-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산아민,
 N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,3-다이아민,
 N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로부탄-1,3-다이아민,
 N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1,3-다이아민,
 N1-메틸-N4-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 N1-((트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 N1-(2-(o-톨릴)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 N1-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 N1-(2-(2-플루오로페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 N1-(2-(나프탈렌-2-일)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
 N-(4'-((트랜스)-2-((4-아미노사이클로헥실)아미노)사이클로프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-시아노벤젠설폰
 아마이드,
 N1-((트랜스)-2-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민, 및
 이들의 약학적으로 허용되는 염
 으로부터 선택되는, 치료 조합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

LSD1 억제제가 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로
 허용되는 염인, 치료 조합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는
 약학 조성물.

청구항 28

신생물 질병의 치료에 유용한 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물을 포함하는 제품.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 물질로서 사용하기 위한 치료 조합물.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

신생물 질병의 치료에 사용하기 위한 치료 조합물.

청구항 31

효과량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 신생
 물 질병의 치료 방법.

청구항 32

LSD1 억제제의 투여를 통해 감작시키고, 이어서 효과량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법.

청구항 33

(트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 통해 감작시키고, 이어서 효과량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법.

청구항 34

신생물 질병의 치료를 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물의 용도.

청구항 35

신생물 질병의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 치료 조합물의 용도.

청구항 36

신생물 질병이 암인, 제28항에 따른 제품, 제29항 또는 제30항에 따른 치료 조합물, 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법 또는 제34항 또는 제35항에 따른 용도.

청구항 37

신생물 질병이 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 난소암, 위암, 대장암, 췌장암, 간암, 뇌암, 신경내분비암, 폐암, 신장암, 혈액 악성 종양, 흑색종 또는 육종인, 제28항에 따른 제품, 제29항 또는 제30항에 따른 치료 조합물, 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법 또는 제34항 또는 제35항에 따른 용도.

청구항 38

신생물 질병이 고형 종양인, 제28항에 따른 제품, 제29항 또는 제30항에 따른 치료 조합물, 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법 또는 제34항 또는 제35항에 따른 용도.

청구항 39

신생물 질병이 소세포 폐암(SCLC)인, 제28항에 따른 제품, 제29항 또는 제30항에 따른 치료 조합물, 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법 또는 제34항 또는 제35항에 따른 용도.

청구항 40

본원에 상기 기재된 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 LSD1 억제제, 및 하나 이상의 다른 활성 약학 성분 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 신생물 질병, 예컨대 암, 특히 소세포 폐암(SCLC)의 치료에 특히 유용하다.

배경 기술

[0002]

정상 조직에 비해 병든 조직에서의 이상 유전자 발현은 많은 인간 질병의 공통적인 특징이다. 이는 유전자 발현 패턴의 변화를 특징으로 하는 암 및 다수의 신경학적 질병에 있어서 사실이다. 유전자 발현 패턴은 세포에서 여러 수준에서 조절된다. 유전자 발현의 조절은 DNA의 변형을 통해서 발생할 수 있다. 즉, DNA 프로모터 메틸화는 유전자 발현의 억제와 관련이 있다. 블록버스터 비다자(Vidaza, 상표)를 포함하여 DNA 메틸화의 여러 억제제가 임상적인 사용에 승인되어 있다. 다른 부류의 변형은, DNA가 진핵생물 세포에서 (동글게 감겨) 통상적으로 결합되는 단백질 스캐폴드를 형성하는 히스톤을 포함한다. 히스톤은 DNA의 구성에 중요한 역할을 하고,

상기 히스톤 주위에서 DNA의 조절된 감김 및 풀림은 유전자 발현의 조절에 중요하다. 즉, 감긴 DNA는 전형적으로는 유전자 전사에 이용될 수 없다. 히스톤 아세틸화, 히스톤 리신 메틸화, 히스톤 아르기닌 메틸화, 히스톤 유비퀴닐화 및 히스톤 수모일화를 비롯한 다수의 히스톤 변형이 발견되었고, 이들 변형 중 다수는 세포 전사 기구에 의해 상기 결합된 DNA에 대한 접근성을 변형시킨다. 이들 히스톤 마크는 전사 및 억제에 관련된 다양한 단백질 복합체를 보충하는 작용을 한다. 점점 더 많은 수의 연구가, 얼마나 다양한 히스톤 마크의 조합이 세포-유형 특이적인 방식으로 유전자 발현을 조절하는지에 대한 뒤엎힌 그림을 묘사하고 있는 중이며 상기 개념을 포착하는 새로운 용어, 즉 히스톤 코드가 만들어졌다.

[0003] 상기 원형의 히스톤 마크는 히스톤 아세틸화이다. 히스톤 아세틸 전달효소 및 히스톤 데아세틸라제는, 전형적으로 이들 효소가 히스톤 마크의 관독 및 변형에 관련된 다른 단백질을 함유하는 다중단백질 복합체의 부분이지만, 상기 히스톤 마크의 조절에 관련된 촉매 기구이다. 이들 단백질 복합체의 성분은 전형적으로 세포-유형 특이적이고 전형적으로 전사 조절인자, 억제인자, 보조-억제인자, 유전자 발현 조절과 관련된 수용체(예를 들어, 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체)를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 크로마틴의 히스톤 아세틸화 프로파일을 변경시킨다. 따라서, 보리노스타트(Vorinostat)(SAHA), 트리코스타틴(Trichostatin) A(TSA)와 같은 히스톤 데아세틸라제 억제제, 및 다수의 다른 것이 다양한 시험관내 및 생체내 동물 모델에서 유전자 발현을 변경시키는 것으로 나타났다. 임상적으로, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 암 환경에서 활성을 나타내었고 종양학 적응증뿐만 아니라 신경학적 병 및 다른 질병에 대해 조사되고 있는 중이다.

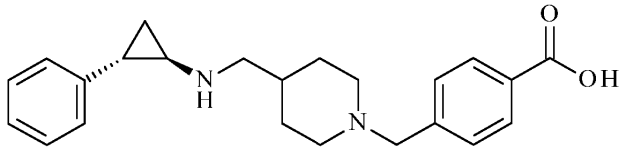
[0004] 유전자 발현의 조절과 관련된 또 다른 변형은 리신 및 아르기닌 메틸화를 포함한 히스톤 메틸화이다. 히스톤 리신의 메틸화 지위는 최근에 유전자 발현을 동적으로 조절하는데 중요한 것으로 입증되었다.

[0005] 히스톤 리신 메틸 전달효소 및 히스톤 리신 데메틸라제로서 공지된 효소의 군이 히스톤 리신 변형에 관련된다. 리신 특이성 데메틸라제-1(LSD1)이라 지칭되는 하나의 특정한 인간 히스톤 리신 데메틸라제 효소가 상기 중요한 히스톤 변형에 관련있음이 최근에 발견되었다¹. LSD1은 폴리아민 옥시다제 및 모노아민 옥시다제와 상당한 정도의 구조적 유사성 및 아미노산 일치성/상동성을 가지고, 이들은 모두(즉, MAO-A, MAO-B 및 LSD1) 질소-수소 결합 및/또는 질소 탄소 결합의 산화를 촉진하는 플라빈 의존성 아민 옥시다제이다. LSD1은 암, 신경학적 질병 및 다른 병의 치료를 위한 신약의 개발에 흥미로운 표적으로서 인식되어 왔다.

[0006] 사이클로프로필아민 함유 화합물은 모노아민 옥시다제 A(MAO-A 또는 MAOA), 모노아민 옥시다제 B(MAO-B 또는 MAOB) 및 리신 특이성 데메틸라제-1(LSD1)과 같은 아민 옥시다제를 포함한 다수의 의학적으로 중요한 표적을 억제하는 것으로 공지되어 있다. 트라닐사이프로민(또한 2-페닐사이클로프로필아민으로서 공지되어 있고, 파르네이트(Parnate, 등록상표)의 활성 성분이고 사이클로프로필아민의 가장 널리 공지된 예 중 하나임)은 상기 효소 모두를 억제하는 것으로 공지되어 있다. MAO-A 억제는 바람직하지 못한 부작용을 유발할 수도 있기 때문에, MAO-A 억제 활성이 전혀 없거나 실질적으로 감소된 MAO-A 억제 활성을 가지면서 효능 있는 LSD1 억제 활성을 나타내는 사이클로프로필아민 유도체를 동정하는 것이 바람직할 것이다.

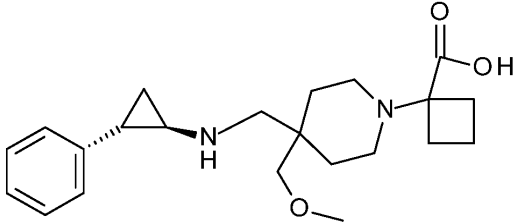
[0007] LSD1의 억제제로서 작용하는 화합물은 당업계에 공지되어 있다. LSD1 억제제 및 이의 제조 방법은, 예를 들어 WO 2011/131697², WO 2012/135113³, WO 2013/057322⁴, WO 2010/143582⁵, WO 2011/131576⁶, WO 2013/022047⁷, WO 2013/025805⁸, WO 2014/058071⁹, WO 2014/084298¹⁰, WO 2014/085613¹¹, WO 2014/086790¹², WO 2014/164867¹³, WO 2014/194280¹⁴, WO 2014/205213¹⁵, WO 2015/021128¹⁶, WO 2015/031564¹⁷, WO 2015/089192¹⁸, WO 2015/120281¹⁹, WO 2015/123465²⁰, WO 2015/123437²¹, WO 2015/123424²², WO 2015/123408²³, WO 2015/134973²⁴, WO 2015/156417²⁵, WO 2015/168466, WO 2015/181380, WO 2015/200843, WO 2016/003917, WO 2016/004105²⁶, WO 2016/007722²⁷, WO 2016/007727²⁸, WO 2016/007731²⁹, WO 2016/007736³⁰, WO 2016/034946³¹, WO 2016/037005³², CN 105541806³³, WO 2016/123387³⁴, WO 2016/130952³⁵, CN 105924362³⁶, CN 105985265³⁷, WO 2016/161282³⁸, CN 106045862³⁹, CN 106045881⁴⁰, WO 2016/172496⁴¹, WO 2016/177656⁴², WO 2017/004519⁴³, WO 2017/027678⁴⁴(이들의 전체 내용은 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시된다.

[0008] WO 2012/135113³은 선택적인 LSD1 억제제로서 4-[[4-[[[(1R,2S)-2-페닐사이클로프로필]아미노]메틸]-1-피페리딘 일]메틸]-벤조산으로 공지된 화합물, 예를 들어, GSK2879552[CAS 등록번호 1401966-69-5]를 개시한다(제75면의 실시예 26, 제81면의 실시예 29).



(GSK2879552)

WO 2017/027678⁴⁴ 은 1-((4-(메톡시메틸)-4-(((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)사이클로부탄카복실산의 p-톨루엔설폰산 염을 개시한다:



LSD1 억제제 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, WO 2013/0220474⁷, 특히 실시예 1 내지 166(상응하는 EP 2743256의 제44면 내지 제114면), 특히 N-[4-[2-[(사이클로프로필메틸아미노)메틸]사이클로프로필]페닐]-1-메틸-피라졸-4-카복사미드(실시예 163)(이의 전체 내용은 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시된다.

LSD1 억제제 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, WO 2011/131697², 특히 실시예 1 내지 21(제90면 내지 제103면)(이의 전체 내용은 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시된다.

LSD1 억제제 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, WO 2013/057322⁴, 특히 실시예 1 내지 108(제155면 내지 제191면)(이의 전체 내용은 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시된다.

WO 2013/057322⁴에 기술된 구체적인 LSD1 억제제는 표 1에 제공된다.

[표 1]

[0017] WO 2013/057322⁴에 개시된 구체적인 LSD1 억제제

WO 2013/057322 ⁴ 의 실시예 번호	물질 명칭	구조
1	N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	
5	(트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	
15	(R)-1-(4-(((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-3-아민	
17	4-(아미노메틸)-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산아민	
18	N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,3-다이아민	

[0018]

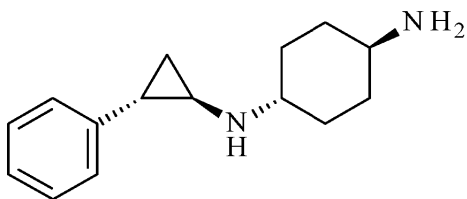
WO 2013/057322 ⁴ 의 실시예 번호	물질 명칭	구조
19	N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로부탄-1,3-다이아민	
20	N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1,3-다이아민	
22	N1-메틸-N4-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	
26	N1-((트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	
27	N1-(2-(o-톨릴)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	
29	N1-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	
31	N1-(2-(2-플루오로페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민	

[0019]

WO 2013/057322 ⁴ 의 실시예 번호	물질 명칭	구조
33	N1-(2-(나프탈렌-2-일)사이클로프로필)사이클로hex산-1,4-다이아민	
50	N-(4'-((트랜스)-2-((4-아미노사이클로hexyl)아미노)사이클로프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-시아노벤젠설폰아미드	
56	N1-((트랜스)-2-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필)사이클로hex산-1,4-다이아민	

[0020]

[0021] WO 2013/057322⁴에 기술된 더욱 구체적인 LSD1 억제제는 실시예 5에 상응하는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hex산-1,4-다이아민[CAS 등록번호 1431304-21-0] 및 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 이러한 화합물은 또한 ORY-1001로 공지된다:



[0022]

[0023] 시험관내 및 생체내 암 세포의 성장의 억제에서 첨가적인 또는 상승적인 효과가 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 특정한 다른 특정 약제와 조합으로 투여함으로써 달성될 수 있음이 증명되었다. 상기 조합 및 방법은 신생물 질병, 예컨대 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0024] 따라서, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 표 2로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 포유동물의 신생물 질병의 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공한다.

[0025] [표 2]

[0026] LSD1 억제제와 조합되기에 적합한 활성 약학 성분

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
ABT-199	베네토클락스	BCL2 억제제	4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[[(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]설폰닐]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드	1257044-40-8	WO 2010/13858 8 ⁴⁵
ABT-263	나비토클락스	BCL2 억제제	4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-5,5-다이메틸-1-사이클로헥센-1-일]메틸}-1-피페라진일)-N-[(4-{[(2R)-4-(4-모폴린일)-1-(페닐설파닐)-2-부탄일]아미노}-3-[(트라이플루오로메틸)설폰닐]페닐)설폰닐]벤즈아미드	923564-51-6	US 2007/00271 35 ⁴⁶
ABT-737		BCL2 억제제	4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[[(2R)-4-(다이메틸아미노)-1-페닐설파닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]설폰닐]벤즈아미드	852808-04-9	WO 2005/04959 4 ⁴⁷
ABT-888	벨리파립	PARP 억제제	2-((R)-2-메틸피롤리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-4-카복사미드	912444-00-9	US 2006/02292 89 ⁴⁸

[0027]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
ACY-1215	리콜리노스타트	HDAC 억제제	2-(다이페닐아미노)- N-[7-((하이드록시아미노)- 7-옥소헵틸]-5- 페리미딘카복사미드	1316214- 52-4	WO 2011/09121 3 ⁴⁹
벨리노스타트	벨리노스타트	HDAC (pan- HDAC) 억제제	(22E)-N-하이드록시- 3-[3-((페닐설파모일)페닐] 프로프-2-엔아미드	866323- 14-0	WO 2009/04051 7 ⁵⁰
벤다무스틴	벤다무스틴	DNA 알킬화제	4-[5-[비스(2- 클로로에틸)아미노]- 1-메틸벤즈이미다졸- 2-일]부탄산	16506- 27-7	DD 159877 ⁵¹
BGJ398	인피그라티닙	FGFR 키나제 억제제	3-(2,6-다이클로로- 3,5-다이메톡시페닐)- 1-(6-((4-(4- 에틸피페라진-1- 일)페닐)아미노)페리 미딘-4-일)-1- 메틸우레아	872511- 34-7	WO 2006/00042 0 ⁵²
BMS-906024		노치 신호전달 억제제	(2R,3S)-N-[(3S)-1- 메틸-2-옥소-5-페닐- 2,3-다이하이드로-1H- 1,4-벤조다이아제핀- 3-일]-2,3- 비스(3,3,3- 트라이플루오로프로필)석신아미드	1401066- 79-2	WO 2012/12935 3 ⁵³
카보플라틴	카보플라틴	DNA 알킬화제 (DNA 연결기)	시스- 다이아민(사이클로부 탄-1,1- 다이카복실레이트- 0,0')플라티늄(II)	41575- 94-4	ES 544159 ⁵⁴
CGK 733		ATM/ATR 키나제 억제제	α -페닐-N-[2,2,2- 트라이클로로-1- [[[(4-플루오로-3- 니트로페닐)아미노]티 오옥소메틸]아미노]에 틸]벤젠아세트아미드	905973- 89-9	WO 2007/01563 2 ⁵⁵
시스플라틴	시스플라틴	DNA 알킬화제 (DNA 연결기)	(SP-4-2)- 다이아민다이클로로플 라티늄(II)	15663- 27-1	Rosenberg B. <i>et al.</i> 56

[0028]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
CPI-169		EZH2 억제제 (EZH1/2 억제제)	N-[(1,2- 다이하이드로-4- 메톡시-6-메틸-2- 옥소-3- 피리딘일)메틸]-1-[1- [1-(에틸설포닐)-4- 피페리딘일]에틸]-2- 메틸-1H-인돌-3- 카복사미드	1450655 -76-1	WO 2013/12010 4 ⁵⁷
CPI-203		BET 억제제 (BRD2/3/ 4 억제제)	(6S)-4-(4- 클로로페닐)-2,3,9- 트라이메틸-6H- 티에노[3,2- f][1,2,4]트리아졸 로[4,3- a][1,4]다이아제핀-6- 아세트아미드	1446144 -04-2	WO 2014/13458 3 ⁵⁸
도세탁셀	도세탁셀	세포분열 방지제(T UBB1 안정화제)	1,7β,10β- 트라이하이드록시-9- 옥소-5β,20- 에폭시탁스-11-엔- 2α,4,13α-트라이일 4-아세테이트 2- 벤조에이트 13- {(2R,3S)-3-[(tert- 부톡시카보닐)아미노]- 2-하이드록시-3- 페닐프로파노에이트}	114977- 28-5	EP 253738 ⁵⁹
독소루비신	독소루비신	국소이성 질화효소 억제제	(7S,9S)-7- [(2R,4S,5S,6S)-4- 아미노-5-하이드록시- 6-메틸옥산-2- 일]옥시-6,9,11- 트라이하이드록시-9- (2- 하이드록시아세틸)-4- 메톡시-8,10- 다이하이드로-7H- 테트라센-5,12-다이온	23214- 92-8	DE 2510866 ⁶⁰

[0029]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
EPZ-004777		DOT1L 억제제	7-[5-데옥시-5'-[[[3- [[[4-(1,1- 다이메틸에틸)페닐]아 미노]카보닐]아미노] 프로필](1- 메틸에틸)아미노]-β- D-리보푸라노실]-7H- 피롤로[2,3- d]피리미딘-4-아민	1338466 -77-5	Daigle S.R. <i>et</i> <i>al.</i> ⁶¹
EPZ005687		EZH2 억제제	1-사이클로헥실-N- [(1,2-다이하이드로- 4,6-다이메틸-2-옥소- 3-피리딘일)메틸]-6- [4-(4- 모폴린일메틸)페닐]- 1H-인다졸-4- 카복사미드	1396772 -26-1	WO 2012/11881 ⁶²
EPZ-5676	피노메토스 타트	DOT1L 억제제	5'-데옥시-5'-[[시스- 3-[2-[6-(1,1- 다이메틸에틸)-1H- 벤즈이미다졸-2- 일]에틸]사이클로부틸 (1- 메틸에틸)아미노]- 아데노신	1380288 -87-8	WO 2012/07538 ⁶³
EPZ-6438	타제메토스 타트	EZH2 억제제	N-[(1,2- 다이하이드로-4,6- 다이메틸-2-옥소-3- 피리딘일)메틸]-5- [에틸(테트라하이드로 -2H-피란-4- 일)아미노]-4-메틸- 4'-(4-모폴린일메틸)- [1,1'-바이페닐]-3- 카복사미드	1403254 -99-8	WO 2012/14250 ⁶⁴
에를로티닙	에를로티닙	티로신 키나제 억제제	N-(3-에틴일페닐)- 6,7-비스(2- 메톡시에톡시) 퀴나졸린-4-아민	183321- 74-6	WO 9630347 A1

[0030]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
에토포사이드	에토포사이드	국소이성질화효소 억제제	4'-데메틸-에피포도필로톡신 9-[4,6-O-(R)-에틸리덴-베타-D-글루코피라노사이드], 4'-(이수소포스페이트)	33419-42-0	CH 514578 ⁶⁵
FLI 06		노치 신호전달 억제제	사이클로헥실 1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-2,7,7-트라이메틸-4-(4-니트로페닐)-5-옥소-3-퀴놀린카복실레이트	313967-18-9	WO 2013/17882 1 ⁶⁶
플루오로우라실	플루오로우라실	티미딜레이트신타제 억제제	5-플루오로-1H,3H-피리미딘-2,4-다이온	51-21-8	US 2802005 ⁶⁷
GDC-0449	비스모테깅	헤지호그 경로 억제제	2-클로로-N-(4-클로로-3-피리딘-2-일페닐)-4-메틸설포닐벤즈아미드	879085-55-9	WO 2006/02895 8 ⁶⁸
젬시타빈	젬시타빈	뉴클레오시드 유사체	4-아미노-1-(2-테옥시-2,2-다이플루오로-β-D-에리트로-펜토티라노실)피리미딘-2(1H)-온	95058-81-4	GB 2136425 ⁶⁹
GSK126		EZH2 억제제	N-[(1,2-다이하이드로-4,6-다이메틸-2-옥소-3-피리딘일)메틸]-3-메틸-1-[(1S)-1-메틸프로필]-6-[6-(1-피페라진일)-3-피리딘일]-1H-인돌-4-카복사미드	1346574-57-9	WO 2011/14032 4 ⁷⁰
GSK1324726 A (I-BET726)		BET 억제제 (BRD2/3/4 억제제)	4-[(2S,4R)-1-아세틸-4-[(4-클로로페닐)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로-2-메틸-6-퀴놀린일]-벤조산	1300031-52-0	WO 2011/05484 3 ⁷¹

[0031]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
GSK343		EZH2 억제제 (EZH1/2 억제제)	N-[(1,2- 다이하이드로-6-메틸- 2-옥소-4-프로필-3- 피리딘일)메틸]-1-(1- 메틸에틸)-6-[2-(4- 메틸-1-피페라진일)- 4-피리딘일]-1H- 인다졸-4-카복사미드	1346704 -33-3	WO 2011/14032 5 ⁷²
GSK-J1		메틸라 제 억제제 (JMJD3/U TX 억제제)	N-[2-(2-피리딘일)-6- (1,2,4,5- 테트라하이드로-3H-3- 벤즈아제핀-3-일)-4- 피리미딘일]-β- 알라닌	1373422 -53-7	WO 2012/05239 0 ⁷³
GSK1210151 A (I-BET151)		BET 억제제 (BRD2/3/ 4 억제제)	7,3,5-다이메틸-4- 이속사졸일-1,3- 다이하이드로-8- 메톡시-1-[1R-1-(2- 피리딘일)에틸]-2H- 이미다조[4,5- c]퀴놀린-2-온	1300031 -49-5	WO 2011/05484 3 ⁷¹
이리노테칸	이리노테칸	국소이성 질화효소 억제제	(S)-4,11-다이에틸- 3,4,12,14- 테트라하이드로-4- 하이드록시- 3,14-다이옥소-1H- 피라노[3',4':6,7]- 인돌리지노[1,2- b]퀴놀린- 9-일-[1,4'- 바이피페리딘]-1'- 카복실레이트	100286- 90-6	US 6121451 ⁷⁴
(+)-JQ1		BET 억제제 (BRD2/3/ 4 억제제)	(S)-tert-부틸 2-(4- (4-클로로페닐)- 2,3,9-트라이메틸-6H- 티에노[3,2- f][1,2,4]트리아졸 로[4,3- a][1,4]다이하제핀-6- 일)아세테이트	1268524 -70-4	WO 2011/14365 1 ⁷⁵

[0032]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
라파티닙	라파티닙	티로신 키나제 억제제	N-[3-클로로-4-[(3- 플루오로페닐)메톡시] 페닐]-6- [5-[(2- 메틸설포닐에틸아미노) 메틸]-2-퓨릴] 퀴나졸린-4-아민	231277- 92-2	WO 99/35146 ⁷⁶
LDE225	소니데깅	헤지호그 경로 억제제	N-[6-[(2S,6R)-2,6- 다이메틸모폴린-4- 일]피리딘-3-일]-2- 메틸-3-[4- (트라이플루오로메톡 시)페닐]벤즈아미드	956697- 53-3	WO 2010/03348 1 ⁷⁷
LY2603618		Chk 억제제	N-[5-브로모-4-메틸- 2-[(2S)-2- 모폴린일메톡시]페닐] -N'-(5-메틸-2- 피라진일)-우레아	911222- 45-2	WO 2006/10526 2 ⁷⁸
LY-3039478		노치 신호전달 억제제	N-[(1S)-2-[[(7S)- 6,7-다이하이드로-5- (2-하이드록시에틸)- 6-옥소-5H- 피리도[3,2- a][3]벤즈아제핀-7- 일]아미노]-1-메틸-2- 옥소에틸]-4,4,4- 트라이플루오로- 부탄아미드	1421438 -81-4	WO 2013/01608 1 ⁷⁹
메나다이온	메나다이온	1,4- 나프토크 논 유사체	2-메틸나프탈렌-1,4- 다이온	58-27-5	US 2331725 ⁸⁰
메토트렉세 이트	메토트렉세 이트	폴산 억제제 (DHFR 억제제)	(2S)-2-[(4-[(2,4- 다이아미노프테리딘- 6- 일)메틸](메틸)아미노)벤조일]아미노]펜탄 이산	59-05-2	US 2512572

[0033]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
MK-0752		노치 신호전달 억제제 (감마 세크레타 제 억제제)	시스-4-[(4- 클로로페닐)설폰일]- 4-(2,5- 다이플루오로페닐)- 사이클로헥산프로판산	471905- 41-6	WO 2002/08143 5 ⁸¹
MLN8237	알리세르티프	오로라 A 키나제 억제제	4-[[9-클로로-7-(2- 플루오로-6- 메톡시페닐)-5H- 피리미도[5,4- d][2]벤즈아제핀-2- 일]아미노]-2-메톡시- 벤조산	1028486 -01-2	WO 2008/06352 5 ⁸²
MS 436		BET 억제제 (BRD2/3/ 4 억제제)	4-[(1E)-2-(2-아미노- 4-하이드록시-5- 메틸페닐)다이아젠일]- N-2-피리딘일- 벤젠설포나미드	1395084 -25-9	WO 2012/11617 0 ⁸³
너틀린-3A	너틀린-3A	MDM2 억제제	2-피페라진온, 4- [[(4S,5R)-4,5- 비스(4-클로로페닐)- 4,5-다이하이드로-2- [4-메톡시-2-(1- 메틸에톡시)페닐]-1H- 이미다졸-1- 일]카보닐]-	675576- 98-4	US 2005/02828 03 ⁸⁴
오바토클락 스	오바토클락 스	BCL2 억제제	2-(2-((3,5-다이메틸- 1H-피롤-2- 일)메틸렌)-3-메톡시- 2H-피롤-5-일)-1H- 인돌	803712- 67-6	WO 2004/10632 8 ⁸⁵
OTX015		BET 억제제 (BRD2/3/ 4 억제제)	(6S)-4-(4- 클로로페닐)-N-(4- 하이드록시페닐)- 2,3,9-트라이메틸-6H- 티에노[3,2- f][1,2,4]트라이아졸 로[4,3- a][1,4]다이아제핀-6- 아세트아미드	202590- 98-5	US 5712274 ⁸⁶

[0034]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
파클리탁셀	파클리탁셀	세포분열 방지제/ TUBB 안정화제	(2 α , 4 α , 5 β , 7 β , 10 β , 13 α)-4, 10- 비스(아세틸옥시)-13- {[(2R, 3S)-3- (벤조일아미노)-2- 하이드록시-3- 페닐프로파노일]옥시} -1, 7-다이하이드록시- 9-옥소-5, 20- 에폭시탁스-11-엔-2- 일 벤조에이트	33069- 62-4	EP 253739 ⁸⁷
파노비노스 타트	파노비노스 타트	HDAC (pan- HDAC) 억제제	(2E)-N-하이드록시-3- [4-({[2-(2-메틸-1H- 인돌-3- 일)에틸]아미노}메틸) 페닐]아크릴아미드	404950- 80-7	WO 2002/02257 7 ⁸⁸
페메트렉스 드	페메트렉스 드	폴산 억제제 (TYMS/DH FR/GART 억제제)	(2S)-2-{{[4-[2-(2- 아미노-4-옥소-1, 7- 다이하이드로피롤로[2 , 3-d]피리미딘-5- 일)에틸]벤조일]아미 노}펜탄이산	137281- 23-3	EP 432677 ⁸⁹
PF- 04217903		c-Met 억제제	4-[1-(6- 퀴놀린일메틸)-1H- 1, 2, 3- 트라이아졸로[4, 5- b]피라진-6-일]-1H- 피라졸-1-에탄올	956905- 27-4	US 2007/02652 72 ⁹⁰
PF-3084014		노치 신호전달 억제제 (감마 세크레타 제 억제제)	(2S)-2-[[(2S)-6, 8- 다이플루오로- 1, 2, 3, 4- 테트라하이드로-2- 나프탈렌일]아미노]- N-[1-[2-[(2, 2- 다이메틸프로필)아미 노]-1, 1- 다이메틸에틸]-1H- 이미다졸-4- 일]펜탄아미드 다이하이드로브로마이 드	865773- 15-5	US 2005/02156 10 ⁹¹

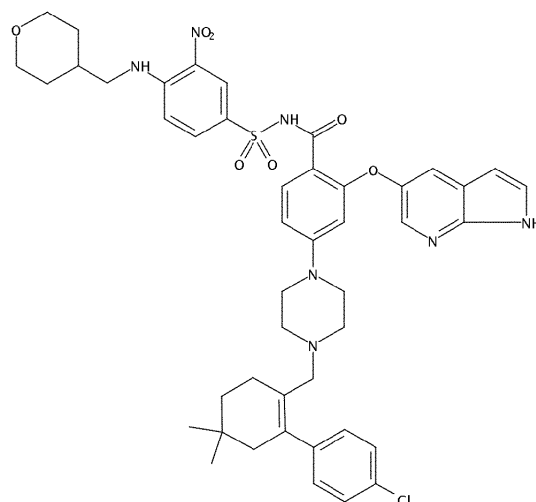
[0035]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
SAHA	보리노스타 트	HDAC 억제제	수메라닐로하이드록삼 산	149647- 78-9	WO 93/07148 ⁹²
SGC 0946		DOT1L 억제제	1-[3- [[[(2R,3S,4R,5R)-5- (4-아미노-5-브로모- 7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-7-일)- 3,4- 다이하이드록시테트라 하이드로퓨란-2- 일]메틸](이소프로필) 아미노]프로필]-3-[4- (2,2- 다이메틸에틸)페닐]우 레아	1561178 -17-3	Yu <i>et al.</i> ⁹³
SNDX-275	엔티노스타 트	HDAC 억제제	N-[[4-[[[(2- 아미노페닐)아미노]카 보닐]페닐]메틸]- 카바산 3- 피리딘일메틸 에스터	209783- 80-2	JP 10152462 ⁹⁴
탈라데깁	탈라데깁	헤지호그 경로 억제제 (스무든 드 억제제)	4-플루오로-N-메틸-N- [1-[4-(1-메틸-1H- 피라졸-5-일)-1- 프탈라진일]-4- 피페리딘일]-2- (트라이플루오로메틸) -벤즈아미드	1258861 -20-9	WO 2010/14791 ⁹⁵
테모졸로마 이드	테모졸로마 이드	DNA 알킬화제	4-메틸-5-옥소- 2,3,4,6,8- 펜타자바이사이클로[4 .3.0]노나-2,7,9- 트라이엔-9- 카복사미드	85622- 93-1	DE 3231255 ⁹⁶

[0036]

화합물	INN	작용 방식	전체 명칭	CAS 번호	참조문헌
토포테칸	토포테칸	국소이성 질화효소 억제제	(S)-10- [(다이메틸아미노)메 틸]-4-에틸-4,9- 다이하이드록시-1H- 피라노[3',4':6,7]인 돌리지노[1,2- b]퀴놀린- 3,14(4H,12H)-다이온 모노하이드로클로라이 드	123948- 87-8	EP 321122 ⁹⁷
TW-37		BCL2 억제제 (BCL2, BCL-x1, MCL-1 억제제)	N-[4-[[2-(1,1- 다이메틸에틸)페닐]실 포닐]페닐]-2,3,4- 트라이하이드록시-5- [[2-(1- 메틸에틸)페닐]메틸]- 벤즈아미드	877877- 35-5	WO 2006/02377 8 ⁹⁸
빈크리스틴	빈크리스틴	세포분열 방지제(T UBB2 탈안정화 제)	(3aR,3a1R,4R,5S,5aR, 10bR)-메틸 4- 아세톡시-3a-에틸-9- ((5S,7S,9S)-5-에틸- 5-하이드록시-9- (메톡시카보닐)- 2,4,5,6,7,8,9,10- 옥타하이드로-1H-3,7- 메타노[1]아자사이클 로운데시노[5,4- b]인돌-9-일)-6-폼일- 5-하이드록시-8- 메톡시- 3a,3a1,4,5,5a,6,11,1 2-옥타하이드로-1H- 인돌리지노[8,1- cd]카바졸-5- 카복실레이트	57-22-7	BE 624076 ⁹⁹

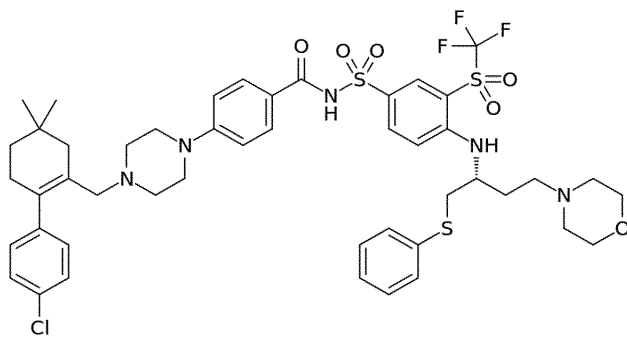
표 2의 화합물의 화학식은 다음과 같다:



ABT-199 (베네토클락스):

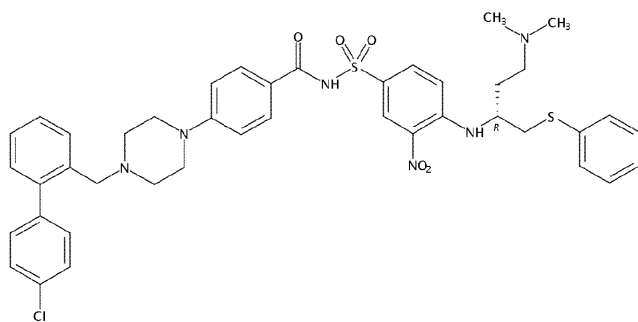
[0040]

ABT-263(나비토클락스):



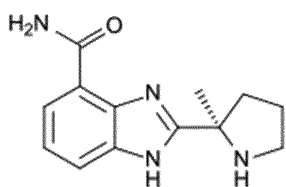
[0041]

ABT-737:



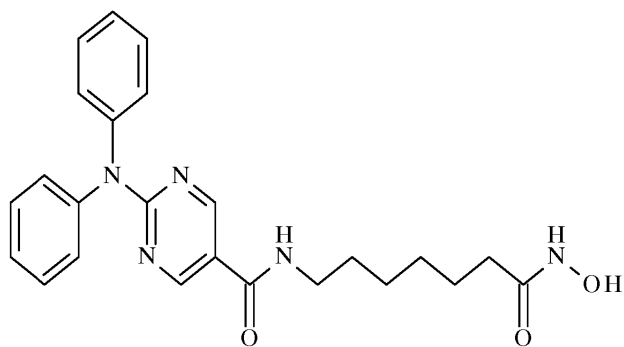
[0042]

ABT-888(벨리파립):

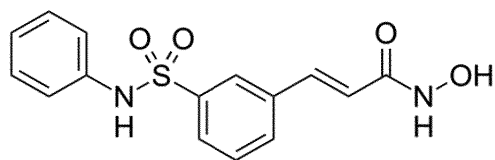


[0043]

ACY-1215(리콜리노스타트):

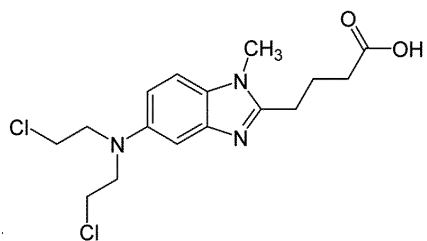


[0044]



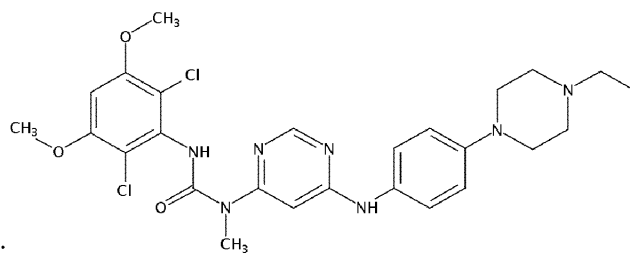
[0045]

벨리노스타트:

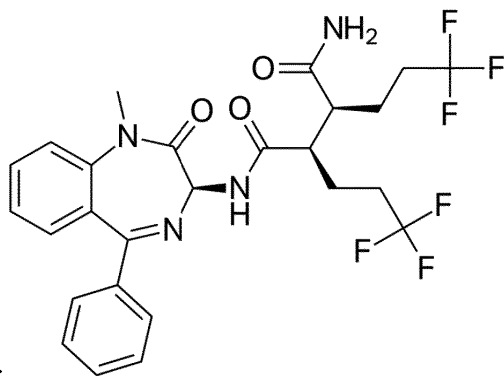


[0046]

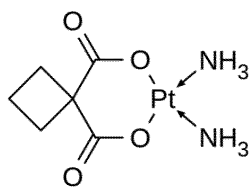
벤다무스틴:



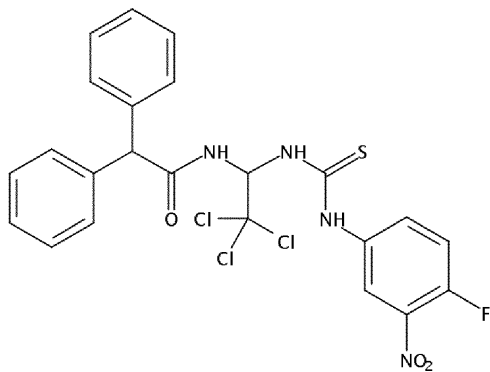
[0047] BGJ398(인피그라티닙):



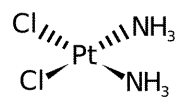
[0048] BMS-906024:



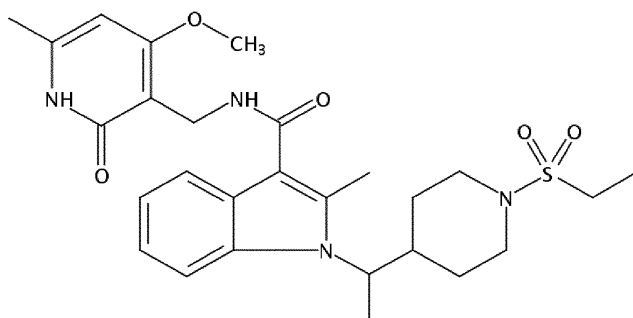
[0049] 카보플라틴:



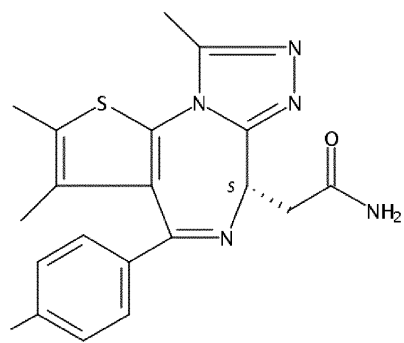
[0050] CGK 733:



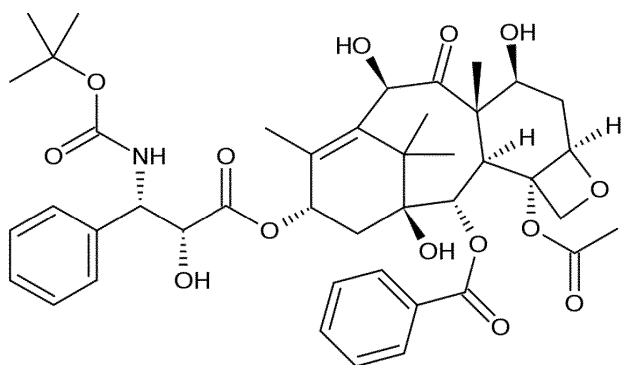
[0051] 시스플라틴:



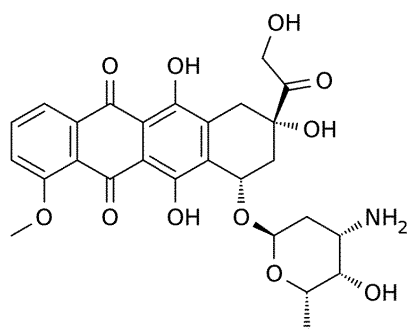
[0052] CPI-169:



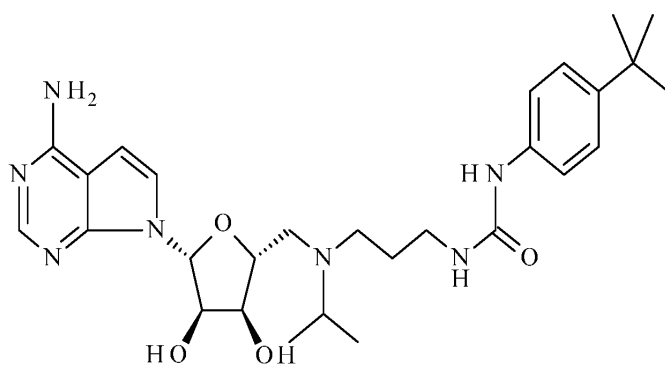
[0053] CPI-203:



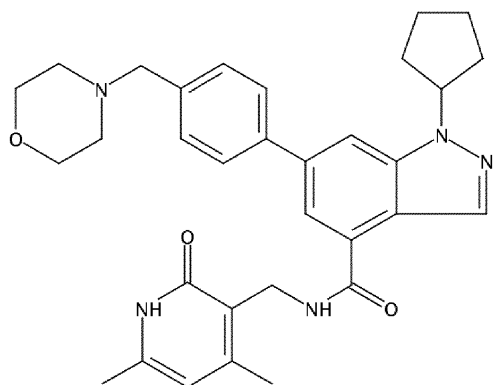
[0054] 도세탁셀:



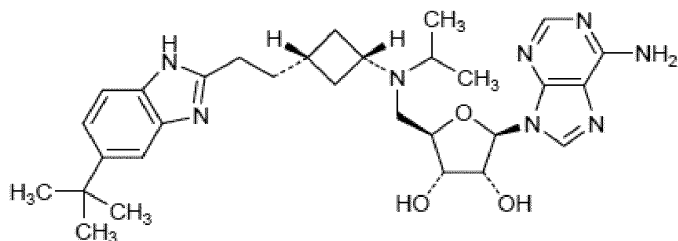
[0055] 독소루비신:



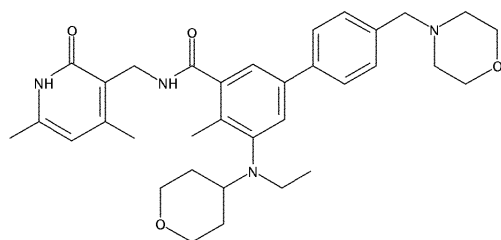
[0056] EPZ-004777:



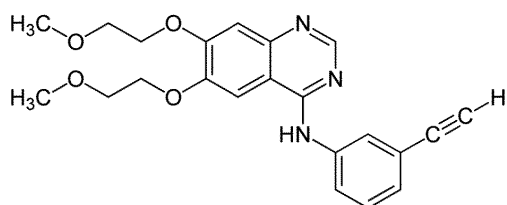
[0057] EPZ005687:



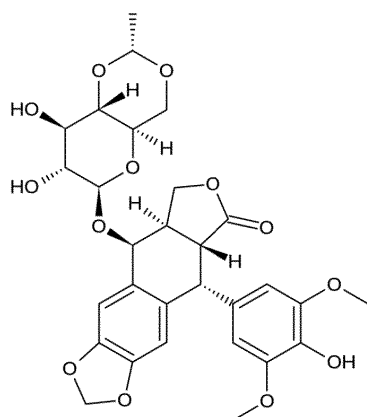
[0058] EPZ-5676(피노메토스타트):



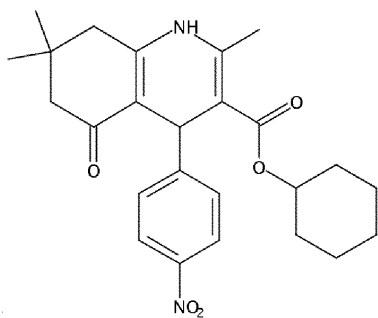
[0059] EPZ-6438(타제메토스타트):



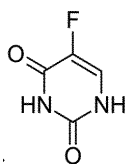
[0060] 에를로티닙:



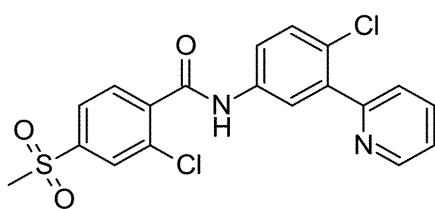
[0061] 에토포사이드: :



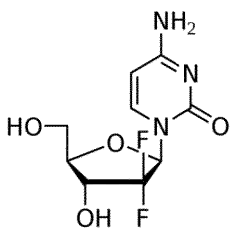
[0062] FLI 06: .



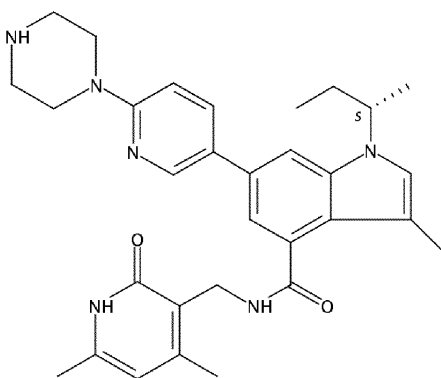
[0063] 플루오로우라실: .



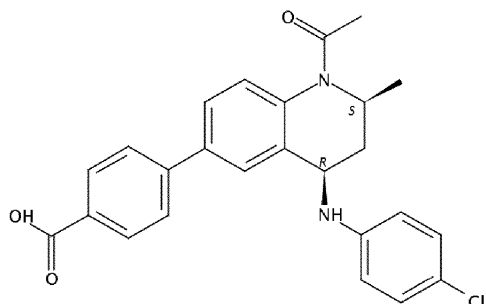
[0064] GDC-0449(비스모테깅):



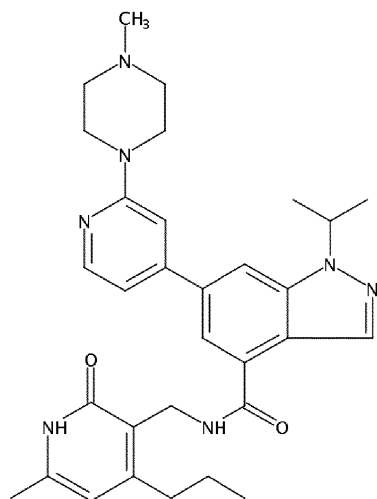
[0065] 겐시타빈:



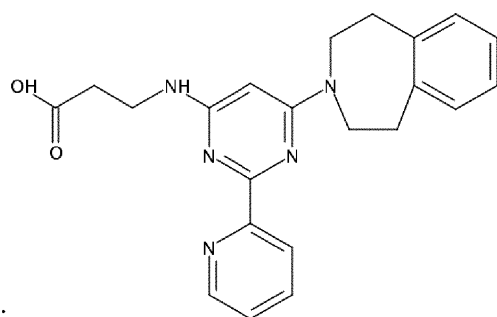
[0066] GSK126:



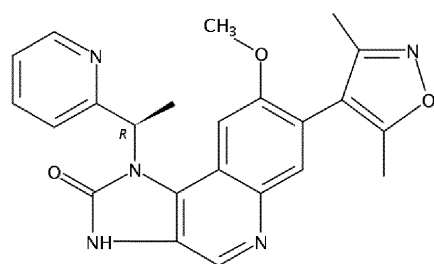
[0067] GSK1324726A(I-BET726):



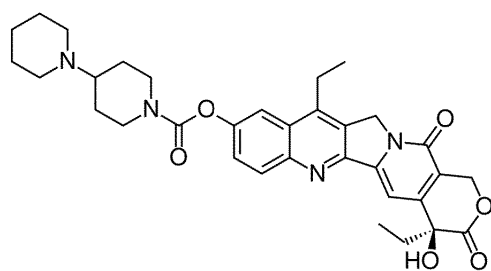
[0068] GSK343:



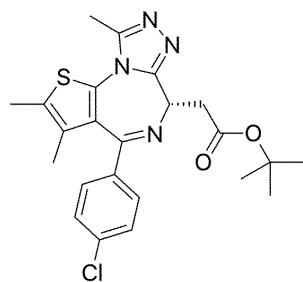
[0069] GSK-J1: :



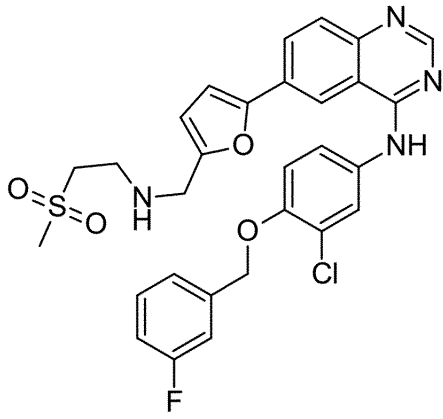
[0070] GSK1210151A(I-BET151):



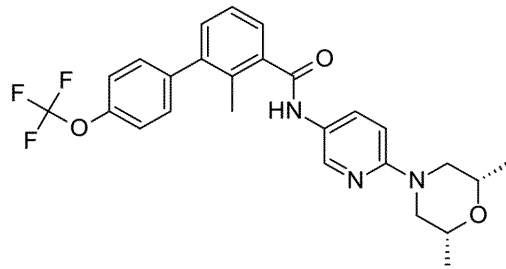
[0071] 이리노테칸:



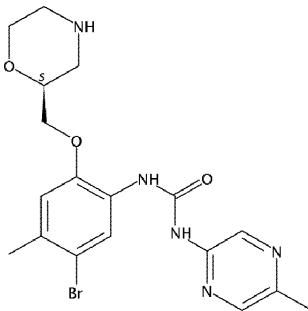
[0072] (+)-JQ1:



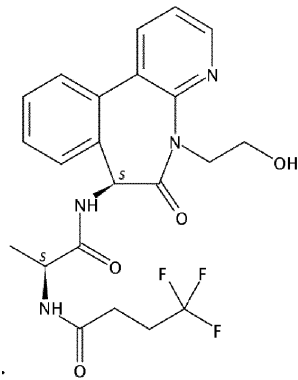
[0073] 라파티닙:



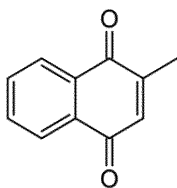
[0074] LDE225(소니데깅):



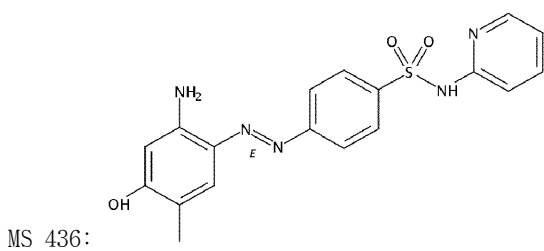
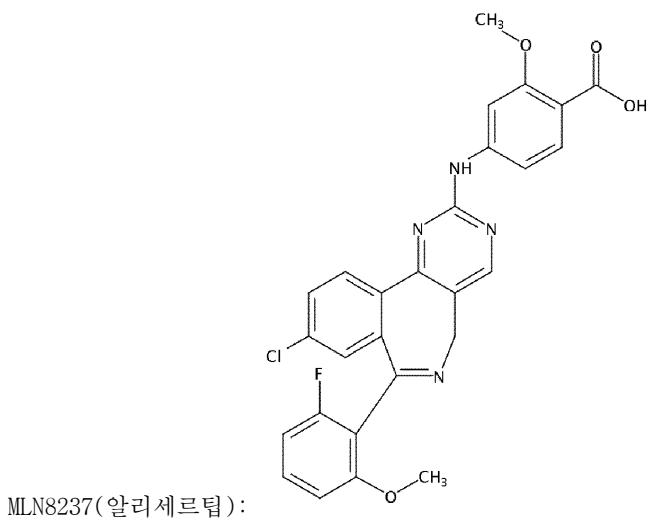
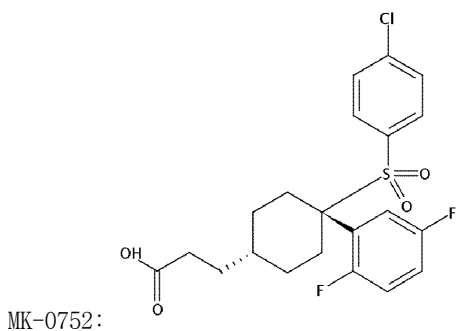
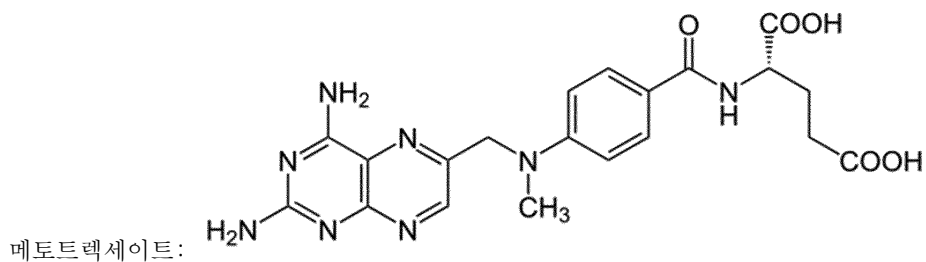
[0075] LY2603618:

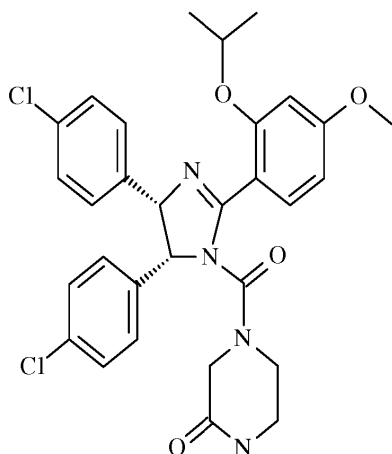


[0076] LY-3039478: :

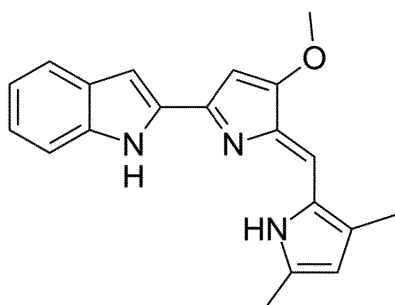


[0077] 메나다이온:

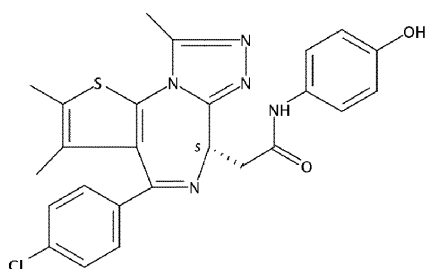




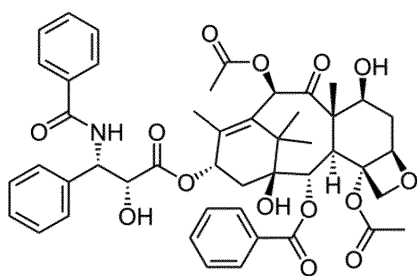
[0082] 너틀린-3A:



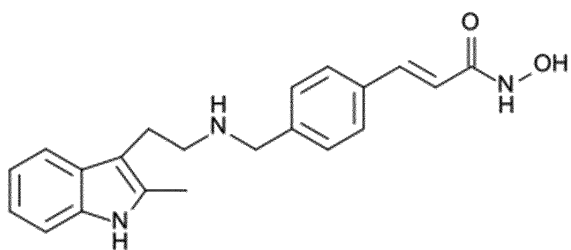
[0083] 오바토클락스:



[0084] OTX015:

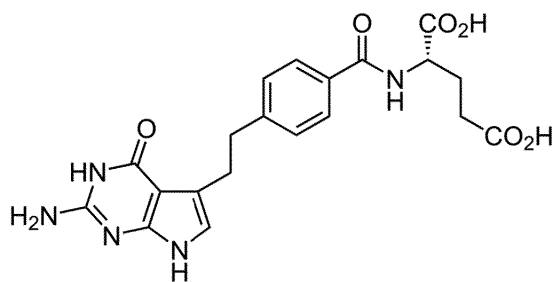


[0085] 파클리탁셀:

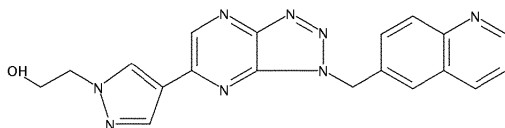


[0086] 파노비노스타트:

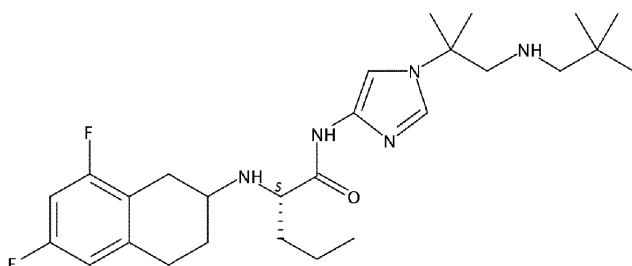
[0087] 페메트렉스트:



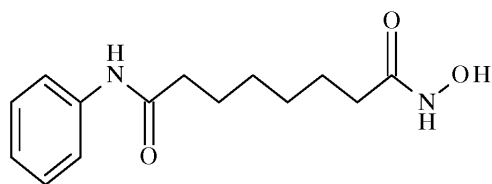
[0088] PF-04217903:



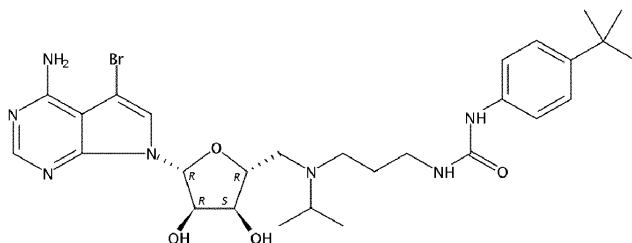
[0089] PF-3084014:



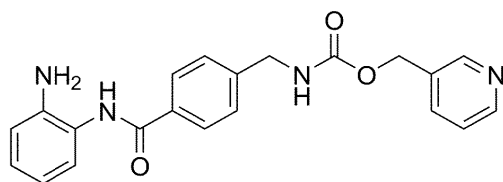
[0090] SAHA(보리노스타트):

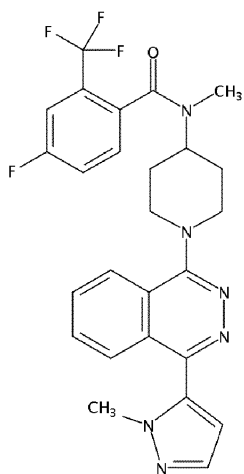


[0091] SGC 0946:

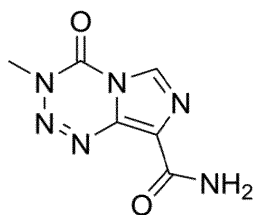


[0092] SNDX-275(엔티노스타트):

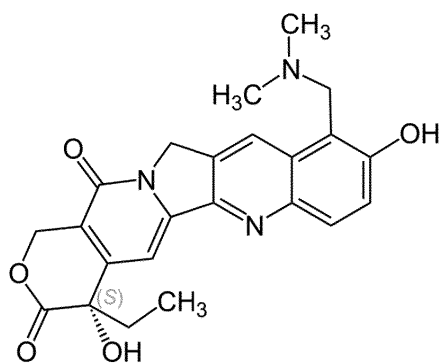




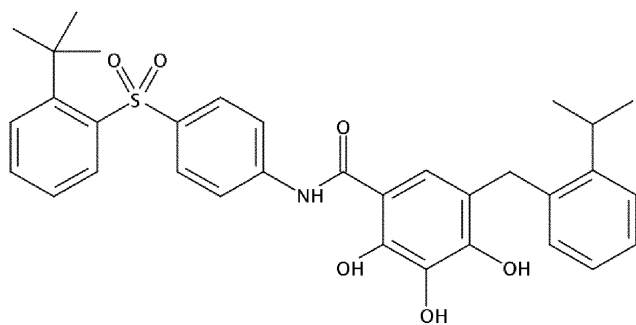
[0093] 탈라데깁:



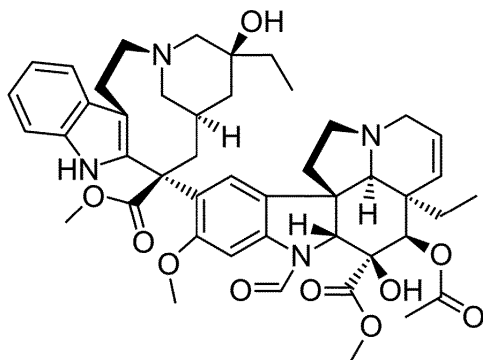
[0094] 테모졸로마이드:



[0095] 토포테칸:



[0096] TW-37:



빈크리스틴:

발명의 내용

다리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 바와 유사하거나 등가의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 하기 기술된다.

본원에 언급된 모든 공개문헌, 특허출원, 특허 및 다른 참고문헌은 이들의 전체내용이 본원에 참고로서 혼입된다.

본원에 사용된 명명법은 달리 지시되지 않는 한, IUPAC 분류적 명명법에 기초한다.

본원의 화학식에서 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자 상에 나타나는 임의의 개방 원자가는 달리 지시되지 않는 한 수소의 존재를 나타낸다.

치환기의 수를 나타내는 경우, 용어 "하나 이상"은 1개의 치환기로부터 가능한 가장 높은 수의 치환의 범위, 즉, 치환기에 의한 1개의 수소의 대체로부터 모든 수소의 대체까지의 범위를 지칭한다.

용어 "임의적인" 또는 "임의적으로"는 후속적으로 기술된 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 발생할 필요는 없고, 기술내용이 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 나타낸다.

용어 "약학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가 염을 둘 다 포함한다.

용어 "약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산, 및 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로환형, 탄소환형 및 유기산의 설폰산 부류로부터 선택되는 유기 산, 예컨대 폼산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 에본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산으로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다.

용어 "약학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 유기 또는 무기 염기로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다. 허용되는 무기 염기의 예는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예컨대 천연 발생 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트라이메트아민, 다이사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 퓨린, 피페리딘, N-에틸피페리딘 및 폴리아민 수지를 포함한다.

본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규칙은 일반적으로 문헌[S. P. Parker]¹⁰⁰; 및 문헌[Elieil, E. and Wilen, S.]¹⁰¹을 따른다. 광학 활성 화합물의 기술에서, 접두사 D 및 L 또는 R 및 S는 키랄 중심 주위의 분자의 절대 배열을 나타내는데 사용된다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환기는 문헌[the Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog]¹⁰²에 따라 랭킹될 수 있다. 접두사 D 및 L 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의해 평면 편광의 회전의 기호를 나타내는데 사용되고, (-) 또는 L은 화합물이 좌선성임을 나타낸다. (+) 또는 D의 접두사를 갖는 화합

물은 우선성이다.

- [0108] 용어 "약학 조성물" 및 "약학 제형"(또는 "제형")은 상호교환적으로 사용되고, 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 인간에게 투여될 치료 효과량의 활성 약학 성분을 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 혼합물 또는 용액을 나타낸다.
- [0109] 용어 "약학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않고, 인간 약학 용도뿐만 아니라 수의학에도 허용되는 약학 조성물의 제조에 유용한 재료의 속성을 나타낸다.
- [0110] 용어 "약학적으로 허용되는 부형제", "약학적으로 허용되는 담체" 및 "치료적 불활성 부형제"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 치료 활성을 갖지 않고 투여되는 대상에게 비-독성인, 약학 조성물 내의 임의의 약학적으로 허용되는 성분, 예컨대 약학 제품을 제형화시키는데 사용되는 봉해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 긴장제, 안정화제, 산화방지제, 계면활성제, 담체, 희석제 또는 운환제를 나타낼 수 있다.
- [0111] 용어 "억제제"는 특정 수용체 또는 효소의 특정 리간드의 결합과 경쟁하거나 이를 감소시키거나 예방하고/하거나 특정 단백질, 예컨대 수용체 또는 효소의 활성을 감소시키거나 방해하는 화합물을 나타낸다.
- [0112] "개체" 또는 "대상"은 포유동물이다. 포유동물은 비제한적으로 가축 동물(예컨대, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예컨대, 인간 및 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류(예컨대, 마우스 및 래트)를 포함한다. 특정 양태에서, 개체 또는 대상은 인간이다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "동물"은 인간 및 비-인간 동물을 포함한다. 한 양태에서, "비-인간 동물"은 포유동물, 예를 들어, 설치류, 예컨대 래트 또는 마우스이다. 한 양태에서, 비-인간 동물은 마우스이다.
- [0114] 용어 "절반 최대 효과 농도"(EC₅₀)는 생체내 특정 효과의 50%를 수득하는데 요구되는 특정 화합물 또는 분자의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0115] 용어 "치료 효과량"(또는 "효과량")은 대상에게 투여될 때, (i) 특정 질병, 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정 질병, 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상을 약화시키거나 개선하거나 제거하거나, (iii) 본원에 기술된 특정 질병, 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 지연하는 본 발명의 화합물 또는 분자의 양을 나타낸다. 치료 효과량은 화합물, 치료될 질병 상태, 치료될 질병의 중증도, 대상의 연령 및 상대적인 건강, 투여 경로 및 형태, 참여하는 의학 또는 수의학 실무진의 판단, 및 다른 인자에 따라 변할 것이다.
- [0116] 질병 상태의 "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질병 상태의 억제, 즉 질병 상태 또는 이의 임상적인 증상의 발생을 억제하는 것, 즉 질병 상태 또는 이의 임상적인 증상의 일시적 또는 영구적 퇴보를 야기하는 것을 포함한다.
- [0117] 용어 "신생물 질병의 평가"는 본 발명에 따른 방법이, 개체가 신생물 질병을 갖거나 신생물 질병이 발생할 위험에 있는지 여부를 평가하는데 있어서, 전문 의료진, 예컨대, 내과의를 도울 것임을 나타내는데 사용된다. 하나 이상의 기준 수준과 비교되는 유전자 패널의 수준은 개체가 신생물 질병을 갖는지 여부 또는 신생물 질병이 발병할 위험이 있거나 신생물 질병이 진행 중인지 여부를 나타낸다. 한 양태에서, 용어 "신생물 질병의 평가"는 본 발명에 따른 방법이 개체가 신생물 질병을 갖거나 갖지 않는지를 평가하는데 있어서 전문 의료진을 도울 것임을 나타내는데 사용된다. 이러한 양태에서, 하나 이상의 기준 수준과 비교되는 유전자 패널의 수준은 개체가 신생물 질병을 갖는지 여부를 나타낸다.
- [0118] 용어 "치료법의 평가"는 본 발명에 따른 방법이, 신생물 질병을 갖는 개체가 효과량의 LSD1 억제제로 치료되어야 하는지 여부를 평가하는데 있어서, 전문 의료진, 예컨대, 내과의를 도울 것임을 나타내는데 사용된다. 기준 수준보다 높은 응답 유전자의 수준 및/또는 기준 수준보다 낮은 비-응답 유전자의 수준은, 환자가 효과량의 LSD1 억제제로 치료되어야 하는지를 나타낸다. 특정 양태에서, 용어 "기준 수준"은, 본질적으로 기준 수준과 동일하거나 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하만큼 기준 수준과 상이한, 개체 또는 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 유전자의 수준을 나타낸다.
- [0119] 특정 양태에서, 용어 "기준 수준보다 큰"은, 기준 수준보다 크거나, 기준 수준과 비교하여, 본원에 기술된 방법에 의해 측정된 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 이상의 전체 증가까지인, 개체 또는 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 유전자의 수준을 나타낸다. 특정 양태에서, 용어 "증가"는 개체 또는 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 유전자의 수준의 증가를 지칭하고, 이때 상기

증가는, 예컨대 기준 샘플로부터 미리 측정된 기준 수준과 비교하여, 적어도 약 1.5-, 1.75-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 15-, 20-, 25-, 30-, 40-, 50-, 60-, 70-, 75-, 80-, 90- 또는 100-배이다.

[0120] 특정 양태에서, 용어 "감소" 또는 "보다 적은"은 본원에서 기준 수준보다 낮거나, 기준 수준과 비교하여, 본원에 기술된 방법에 의해 측정된 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 전체 감소까지인, 개체 또는 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 유전자의 수준을 나타낸다. 특정 양태에서, 용어 "감소"는 개체 또는 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 유전자의 수준에서의 감소를 지칭하고, 이때 감소된 수준은, 예컨대 기준 샘플로부터 미리 결정된 기준 수준의 많아야 약 0.9-, 0.8-, 0.7-, 0.6-, 0.5-, 0.4-, 0.3-, 0.2-, 0.1-, 0.05- 또는 0.01-배 이하이다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "바이오마커"는 일반적으로 포유동물 조직 또는 세포 내에서 또는 상에서 이의 발현 또는 존재가 표준 방법(또는 본원에 개시된 방법)에 의해 검출될 수 있고, 예컨대, LSD1 억제제, 예컨대 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 비스-하이드로클로라이드에 의한 LSD1 억제를 기준으로 치료 요법에 대한 포유동물 세포 또는 조직의 민감성에 대해 예측적, 진단적 및/또는 예후적일 수 있는 유전자를 지칭한다. 특정 양태에서, 이러한 바이오마커의 수준은 기준 샘플에 대해 관찰되는 수준보다 높거나 낮은 것으로 측정된다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "비교"는 개체 또는 환자로부터의 샘플의 바이오마커의 수준을 이러한 기술에서 다른 경우에 특정되는 바이오마커의 기준 수준과 비교함을 지칭한다. 본원에 사용된 "비교"는 통상적으로 상응하는 변수 또는 값의 비교를 지칭하는 것으로 이해되어야 하고, 절대량은 절대 기준량과 비교되는 반면, 농도는 기준 농도와 비교되거나 샘플 내의 바이오마커로부터 수득된 강도 신호는 기준 샘플로부터 수득된 동일한 유형의 강도 신호와 비교된다. 비교는 수동으로 또는 컴퓨터의 도움으로 수행될 수 있다. 따라서, 비교는 컴퓨터 장치(예컨대, 본원에 개시된 시스템의 컴퓨터 장치)에 의해 수행될 수 있다. 개체 또는 환자로부터의 샘플 내의 바이오마커의 측정된 또는 검출된 수준 및 기준 수준의 값은, 예컨대, 서로 비교될 수 있고, 상기 비교는 비교를 위한 알고리즘을 수행하는 컴퓨터 프로그램에 의해 자동으로 수행될 수 있다. 상기 평가를 수행하는 컴퓨터 프로그램은 적합한 출력 포맷으로 목적하는 평가를 제공할 것이다. 컴퓨터에 의한 비교를 위하여, 소정량의 값이 컴퓨터 프로그램에 의해 데이터베이스에 저장된 적합한 기준에 상응하는 값과 비교될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 비교 결과를 추가로 평가할 수 있고, 즉 적합한 출력 포맷으로 목적하는 평가를 자동으로 제공할 수 있다. 컴퓨터에 의한 비교를 위하여, 측정된 양의 값은 컴퓨터 프로그램에 의해 데이터베이스에 저장된 적합한 기준에 상응하는 값과 비교될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 비교 결과를 추가로 평가할 수 있고, 즉 적합한 출력 포맷으로 목적하는 평가를 자동으로 제공할 수 있다.

[0123] 본원에 사용된 바이오마커의 "검출"이라는 용어는 본원에서 다른 경우에 기술된 적절한 검출 방법을 사용하는 샘플 내의 바이오마커의 양의 존재를 검출하는 방법을 지칭한다.

[0124] 본원에서 바이오마커의 수준의 "측정"이란 용어는 본원에서 다른 경우에 기술된 적절한 검출 방법을 사용하는, 바이오마커의 정량화, 예컨대 샘플 내의 바이오마커의 수준을 측정하는 것을 지칭한다.

[0125] 용어 "치료법의 효능의 모니터링"은 LSD1 억제제에 의한 치료법 전에 및/또는 이러한 치료법 하에 환자로부터 1회 이상, 예컨대 연속적으로 수득되고 유전자 패널 수준이, 치료법의 효능이 있는지 여부에 대한 지시를 수득하기 위해 측정됨을 지칭한다.

[0126] 치료법의 효능의 모니터링에서, 유전자 패널 수준이 측정되고, 유전자 패널에 대한 기준 값과 비교되거나, 추가 양태에서, 예컨대 환자가 이미 치료법 하에 있거나 환자에서 치료법의 개시 전에 있는 보다 빠른 시점에 동일한 환자로부터 수득된 샘플 내의 유전자 패널 수준과 비교된다.

[0127] 본원에서 "환자" 또는 "대상"은 신생물 질병의 하나 이상의 징후, 증상 또는 다른 지시자를 경험하고 있거나 경험했었던, 치료에 적당한 임의의 단일 인간 대상이다. 질병의 어떠한 임상적인 징후도 나타내지 않는, 임상 연구 시험에 참여하는 임의의 대상, 또는 역학 연구에 참여하는 대상, 또는 대조군으로서 사용되었던 대상이 상기 대상으로서 포함되도록 의도된다. 상기 대상은 이전에 LSD1 억제제 또는 다른 약물로 치료되었거나, 이렇게 치료되지 않았다. 상기 대상은 본원의 치료가 개시될 때 사용된 추가적인 약물에 대한 경험이 없을 수 있고, 즉 상기 대상은, 예를 들어, "기준선"(즉, 본원의 치료 방법에서 약물 D의 제1 투약량의 투여 전의 설정된 시점, 예컨대 치료를 개시하기 전에 대상을 선별하는 날)에서 LSD1 억제제 이외의 치료법으로 이전에 치료되지 않았을 수 있다. 이러한 "미경험" 대상은 일반적으로 상기 추가적인 약물에 의해 치료를 위한 후보군으로 간주된다.

[0128] 본원에 사용된 어구 "진단/평가의 제공"은 환자의 신생물 질병을 진단/평가하기 위하여 환자의 샘플 내의 유전

자 패널 수준과 관련하여 발생된 정보 또는 데이터를 사용함을 지칭한다. 상기 정보 또는 데이터는 필기된, 구전된 또는 전자적인 임의의 형태일 수 있다. 일부 양태에서, 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것은 전달(transmitting), 발표(presenting), 보고(reporting), 저장(storing), 송신(sending), 전송(transferring), 공급(supplying), 전파(transmitting), 분배(dispensing) 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 컴퓨터 장치, 분석기 유닛 또는 이들의 조합에 의해 수행된다. 일부 추가 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 전문 연구원 또는 의료진에 의해 수행된다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 유전자 패널 수준을 기준 수준과 비교함을 포함한다.

[0129] 본원에 사용된 어구 "치료의 추천"은 치료법에 의해 적절히 치료되거나 적절히 치료되지 않은 환자를 확인하기 위하여 환자의 샘플 내의 유전자 패널 수준에 관해 생성된 정보 또는 데이터를 사용함을 지칭한다. 일부 양태에서, 치료법은 LSD1 억제제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 어구 "치료/치료법의 추천"은 투여되는 효과량의 LSD1 억제제의 변형을 필요로 하는 환자의 확인을 포함한다. 일부 양태에서, 치료의 추천은 투여되는 LSD1 억제제의 양이 변형되는 것을 추천함을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "치료의 추천"은 또한 LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 다소 응답할 것으로 확인되거나 선택된 환자에 대해 LSD1 억제제를 포함하는 치료법을 제안하거나 선택하기 위해 생성된 정보 또는 데이터를 사용함을 지칭할 수 있다. 사용되거나 생성된 정보 또는 데이터는 필기된, 구전된 또는 전자적인 임의의 형태일 수 있다. 일부 양태에서, 생성된 정보 또는 데이터의 사용은 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 컴퓨터 장치, 분석기 유닛 또는 이들의 조합에 의해 수행될 수 있다. 일부 추가 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 전문 연구원 또는 의료진에 의해 수행된다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 기준 수준에 대한 유전자 패널 수준의 비교를 포함한다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 환자가 LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 의해 적절히 치료되거나 적절히 치료되지 않은 지시를 포함한다.

[0130] 특정 양태에서, 용어 "기준 수준"은 미리 결정된 값을 지칭한다. 이러한 문맥에서, "수준"은 절대적인 양, 상대적인 양 또는 농도, 및 이와 관련되거나 이로부터 유도될 수 있는 임의의 값 또는 변수를 포함한다. 당업자가 인정할 수 있는 바와 같이, 기준 수준은 미리 결정되고, 예컨대 특이성 및/또는 민감성의 경우에 통상적인 요구조건에 부합하도록 설정된다. 이러한 요구조건은, 예컨대 규제 기관에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 검정 민감성 또는 특이성은 각각 특정 한계, 예컨대 80%, 90%, 95% 또는 98%로 설정되어야 한다. 이러한 요구조건은 또한 양성 또는 음성 예측 값에 관하여 정의될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에 제공된 교시에 기초하여, 당업자가 이러한 요구조건에 부합하는 기준 수준에 도달하는 것이 항상 가능할 것이다. 한 양태에서, 기준 수준은 건강한 개체로부터의 기준 샘플에서 결정된다. 한 양태에서, 기준 수준은 환자가 해당하는 질병체로부터의 기준 샘플에서 미리 결정된다. 특정 양태에서, 기준 수준은, 예컨대 조사된 질병체에서 값의 전체 분포의 25 내지 75%의 임의의 백분율로 설정될 수 있다. 다른 양태에서, 기준 수준은, 예컨대 조사된 질병체로부터의 기준 샘플의 값의 전체 분포로부터 결정된 중간, 삼분위수 또는 사분위수로 설정될 수 있다. 한 양태에서, 기준 수준은 조사된 질병체로부터의 기준 샘플의 값의 전체 분포로부터 결정된 중간 값으로 설정된다. 상기 기준 수준은 다양한 생리학적 변수, 예컨대 연령, 성별 또는 부분 모집단, 및 본원에 언급된 유전자 패널 수준의 측정에 사용되는 수단에 따라 변할 수 있다. 한 양태에서, 기준 샘플은 본 발명의 발명을 거치는 개체 또는 환자로부터의 샘플로서 세포, 조직, 기간 또는 체액 공급원으로부터 본질적으로 유래하고, 예컨대, 본 발명에 따라서, 혈액이 개체 내의 유전자 패널 수준을 측정하기 위한 샘플로서 사용되는 경우, 기준 수준은 또한 혈액 또는 이의 부분으로 측정된다.

[0131] 본 발명의 문맥에서 어구 "에 응답하는"은 본원에 기술된 질환을 앓거나 앓는 것으로 의심되거나 앓기 쉽거나, 상기 질환으로 진단된 환자가 LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 응답을 나타냄을 지시한다.

[0132] 용어 "샘플"은 체액의 샘플, 분리된 세포의 샘플, 또는 조직 또는 기관의 샘플을 지칭한다. 체액의 샘플은 널리 공지된 기술에 의해 획득될 수 있고, 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 림프액, 타액, 복수, 기관지 세척액, 또는 임의의 다른 신체 분리물 또는 이들의 유도체를 포함한다. 조직 또는 기관 샘플은, 예컨대, 생검에 의해 임의의 조직 또는 기관으로부터 획득될 수 있다. 분리된 세포는 원심분리 또는 세포 분류와 같은 분리 기술에 의해 체액, 또는 조직 또는 기관으로부터 획득될 수 있다. 예컨대, 세포, 조직 또는 기관 샘플은 바이오마커를 발현하거나 생산하는 세포, 조직 또는 기관으로부터 획득될 수 있다. 샘플은 동결, 신선, 고정(예컨대, 포르말린 고정), 원심분리 및/또는 매립(예컨대, 파라핀 매립) 등이 될 수 있다. 물론, 세포 샘플은 샘플 내의 마커의 양을 평가하기 전에, 다양한 널리 공지된 수집 후 제조 및 저장 기술(예컨대, 핵산 및/또는 단백질 추출, 고정,

저장, 동결, 한외여과, 농축, 증발, 원심분리 등)을 거칠 수 있다. 또한, 생검은 수집 후 제조 및 저장 기술, 예컨대, 고정을 거칠 수 있다.

[0133] 본원에 사용된 어구 "환자의 선택" 또는 "환자의 확인"은 LSD1 억제제를 포함하는 치료법으로부터 더욱 유리하거나 덜 유리할 수 있는 환자를 확인하거나 선택하기 위하여, 환자의 샘플에서 유전자 패널 수준에 관해 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것에 관한 것이다. 사용되거나 생성된 정보 또는 데이터는 필기된, 구전된 또는 전자적인 임의의 형태일 수 있다. 일부 양태에서, 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것은 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 컴퓨터 장치, 분석기 유닛 또는 이들의 조합에 의해 수행될 수 있다. 일부 추가 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 전문 연구원 또는 의료진에 의해 수행된다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 기준 수준에 대한 유전자 패널 수준의 비교를 포함한다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 환자가 LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더욱 응답하거나 덜 응답할 수 있음의 지시를 포함한다.

[0134] 본원에 사용된 어구 "치료법의 선택"은 환자를 위한 치료법을 확인하거나 선택하기 위하여, 환자의 샘플 내의 유전자 패널 수준에 관해 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, 치료법은 LSD1 억제제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서 어구 "치료법의 확인/선택"은 투여되는 효과량의 LSD1 억제제의 변형을 필요로 하는 환자의 확인을 포함한다. 일부 양태에서, 치료의 추천은 투여되는 LSD1 억제제의 양이 변형되는 것의 추천을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "치료의 추천"은 LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더욱 응답하거나 덜 응답할 수 있는 것으로 확인되거나 선택된 환자에 대해 LSD1 억제제를 포함하는 치료법을 제안하거나 선택하기 위하여, 생성된 정보 또는 데이터를 사용할 수 있음을 지칭할 수 있다. 사용되거나 생성된 정보 또는 데이터는 필기된, 구전된 또는 전자적인 임의의 형태일 수 있다. 일부 양태에서, 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것은 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 컴퓨터 장치, 분석기 유닛 또는 이들의 조합에 의해 수행된다. 일부 추가 양태에서, 전달, 발표, 보고, 저장, 송신, 전송, 공급, 전파, 분배 또는 이들의 조합은 전문 연구원 또는 의료진에 의해 수행된다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 기준 수준에 대한 유전자 패널 수준의 비교를 포함한다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 LSD1 억제제를 포함하는 치료법이 환자에 적합한지의 지시를 포함한다.

[0135] 용어 "응답 유전자"는 ASCL1, HOXA10, NCAM1, NCAM2, NEUROD1, DDC, GRP, KRT8, ENO2, AVP, OXT, SYP, CHGA, CHGB, SOX21 및 BCL2를 포함하는 유전자의 군을 지칭한다.

[0136] 용어 "비-응답 유전자"는 종양유전자 MYC를 지칭한다.

[0137] 용어 "고형 종양"은 통상적으로 낭종 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적인 덩어리에 관한 것이다. 고형 종양은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있다. 상이한 유형의 고형 종양은 이들을 형성하는 세포의 유형에 따라 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 일반적으로, 백혈병(혈액의 암)은 고형 종양을 형성하지 않는다.

[0138] 치료 조합물

[0139] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.

[0140] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 ABT-199, ABT-263, ABT-737, ABT-888, ACY-1215, 벨리노스타트, 벤다무스틴, BGJ398, BMS-906024, 카보플라틴, CGK 733, 시스플라틴, CPI-169, CPI-203, 도세탁셀, 독소루비신, EPZ-004777, EPZ005687, EPZ-5676, EPZ-6438, 에틀로티닙, 에토포사이드, FLI 06, 플루오로우라실, GDC-0449, 겐시타빈, GSK126, GSK1324726A, GSK343, GSK-J1, GSK1210151A, 이리노테칸, (+)-JQ1, 라파티닙, LDE225, LY2603618, LY-3039478, 메나다이온, 메토크세이트, MK-0752, MLN8237, MS 436, 너틀린-3A, 오바토클락스, OTX015, 파클리탁셀, 파노비노스타트, 페메트렉스드, PF-04217903, PF-3084014, SAHA, SGC 0946, SNDX-275, 탈라데깁, 테모졸로마이드, 토포테칸, TW-37, 빈크리스틴 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.

[0141] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 BCL2 억제제, BET 억제제, EZH2 억제제, DOTIL 억제제, Chk 억제제, DNA 알킬화제, HDAC 억제제, 국소이성질화효소 억제제, 세포분열방지제, 오로라 키나제 억제제 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 포함하는

치료 조합물을 제공한다.

- [0142] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 BCL2 억제제, BET 억제제, EZH2 억제제, DOT1L 억제제 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0143] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 BCL2 억제제, BET 억제제 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0144] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 BCL2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0145] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 ABT-199, ABT-263, ABT-737, 오바토클락스, TW-37 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 BCL2 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0146] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 BET 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0147] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 CPI-203, GSK1324726A, GSK1210151A, (+)-JQ1, MS 436, OTX015 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 BET 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0148] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 EZH2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0149] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 CPI-169, EPZ005687, EPZ-6438, GSK126, GSK343 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 EZH2 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0150] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 DOT1L 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0151] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 EPZ-004777, EPZ-5676, SGC 0946 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 DOT1L 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0152] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 Chk 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0153] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 LY2603618 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 Chk 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0154] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 DNA 알킬화제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0155] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 벤다무스틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 테모졸로마이드 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 DNA 알킬화제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0156] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 HDAC 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0157] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 ACY-1215, 벨리노스타트, 파노비노스타트, SAHA, SNDX-275 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 HDAC 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0158] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 국소이성질화효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0159] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 에토포사이드, 이리노테칸, 토폠테

칸 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 목록으로부터 선택되는 하나의 국소이성질화효소 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.

- [0160] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 오로라 키나제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0161] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 MLN8237 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 오로라 키나제 억제제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0162] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나의 세포분열방지제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0163] 상세하게는, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈크리스틴 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나의 세포분열방지제를 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0164] 한 양태에서, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 국소이성질화효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 DNA 알킬화제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0165] 한 양태에서, 본 발명은 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 국소이성질화효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 DNA 알킬화제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0166] 한 양태에서, 본 발명은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 카보플라틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0167] 한 양태에서, 본 발명은 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 카보플라틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 제공한다.
- [0168] 본 발명의 한 양태에서, 치료 조합물은 6.4 초과, 구체적으로 8 초과, 더욱 구체적으로 10 초과, 가장 구체적으로 15 초과,의 시너지 점수를 산출한다.
- [0169] 본 발명의 한 양태에서, 치료 조합물은 다음과 같이 계산된 6.4 초과, 구체적으로 8 초과, 더욱 구체적으로 10 초과, 가장 구체적으로 15 초과,의 시너지 점수를 산출한다:
- [0170]
$$\text{시너지 점수} = \log f_X \log f_Y \sum \max(0, I_{\text{데이터}})(I_{\text{데이터}} - I_{\text{로에베}})$$
- [0171] **LSD1 억제제**
- [0172] 본 발명의 한 양태에서, LSD1 억제제는 WO 2011/131697², WO 2012/135113³ 및 WO 2013/057322⁴에 기술된 화합물로부터 선택된다.
- [0173] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 하기 화합물의 목록으로부터 선택된다:
- [0174] 4-[[4-[[[(1R,2S)-2-페닐사이클로프로필]아미노]메틸]-1-피페리딘일]메틸]-벤조산,
- [0175] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0176] (R)-1-(4-(((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-3-아민,
- [0177] 4-(아미노메틸)-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산아민,
- [0178] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,3-다이아민,
- [0179] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로부탄-1,3-다이아민,
- [0180] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1,3-다이아민,
- [0181] N1-메틸-N4-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0182] N1-((트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,

- [0183] N1-(2-(α -톨릴)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0184] N1-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0185] N1-(2-(2-플루오로페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0186] N1-(2-(나프탈렌-2-일)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0187] N-(4'-((트랜스)-2-((4-아미노사이클로헥실)아미노)사이클로프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-시아노벤젠설폰아미드,
- [0188] N1-((트랜스)-2-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민, 및
- [0189] 이들의 약학적으로 허용되는 염.
- [0190] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 하기 화합물의 목록으로부터 선택된다 :
- [0191] 4-[[4-[[[(1R,2S)-2-페닐사이클로프로필]아미노]메틸]-1-피페리딘일]메틸]-벤조산,
- [0192] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0193] (R)-1-(4-(((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-3-아민,
- [0194] 4-(아미노메틸)-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산아민,
- [0195] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,3-다이아민,
- [0196] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로부탄-1,3-다이아민,
- [0197] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1,3-다이아민,
- [0198] N1-메틸-N4-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0199] N1-((트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0200] N1-(2-(α -톨릴)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0201] N1-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0202] N1-(2-(2-플루오로페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0203] N1-(2-(나프탈렌-2-일)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0204] N-(4'-((트랜스)-2-((4-아미노사이클로헥실)아미노)사이클로프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-시아노벤젠설폰아미드,
- [0205] N1-((트랜스)-2-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민, 및
- [0206] 이들의 약학적으로 허용되는 염.
- [0207] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 하기 화합물의 목록으로부터 선택된다:
- [0208] 4-[[4-[[[(1R,2S)-2-페닐사이클로프로필]아미노]메틸]-1-피페리딘일]메틸]-벤조산,
- [0209] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0210] (R)-1-(4-(((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-3-아민,
- [0211] 4-(아미노메틸)-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산아민,
- [0212] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,3-다이아민,
- [0213] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로부탄-1,3-다이아민,
- [0214] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1,3-다이아민,
- [0215] N1-메틸-N4-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0216] N1-((트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,

- [0217] N1-(2-(α -톨릴)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0218] N1-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0219] N1-(2-(2-플루오로페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0220] N1-(2-(나프탈렌-2-일)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0221] N-(4'-((트랜스)-2-((4-아미노사이클로헥실)아미노)사이클로프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-시아노벤젠설폰아미드,
- [0222] N1-((트랜스)-2-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민, 및
- [0223] 이들의 약학적으로 허용되는 염.
- [0224] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 GSK2879552[CAS 등록번호 1401966-69-5](또한, 4-[[4-[[[(1R,2S)-2-페닐사이클로프로필]아미노]메틸]-1-피페리딘일]메틸]-벤조산으로 공지됨), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0225] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 하기 화합물의 목록으로부터 선택된다:
- [0226] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0227] (R)-1-(4-(((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-3-아민,
- [0228] 4-(아미노메틸)-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산아민,
- [0229] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,3-다이아민,
- [0230] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로부탄-1,3-다이아민,
- [0231] N1-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1,3-다이아민,
- [0232] N1-메틸-N4-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0233] N1-((트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0234] N1-(2-(α -톨릴)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0235] N1-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0236] N1-(2-(2-플루오로페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0237] N1-(2-(나프탈렌-2-일)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민,
- [0238] N-(4'-((트랜스)-2-((4-아미노사이클로헥실)아미노)사이클로프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-시아노벤젠설폰아미드,
- [0239] N1-((트랜스)-2-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민, 및
- [0240] 이들의 약학적으로 허용되는 염.
- [0241] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민[CAS 등록번호 1431304-21-0] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0242] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민[CAS 등록번호 1431304-21-0] 또는 이의 하이드로클로라이드 염이다.
- [0243] 본 발명의 특정 양태에서, LSD1 억제제는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 비스-하이드로클로라이드[CAS 등록번호 1431303-72-8]이다.
- [0244] **조합 요법**
- [0245] 치료 조합물은 과증식성 질병 또는 질환, 예컨대 종양, 암 및 신생물 조직, 및 전암성 및 비-신생물성 또는 비-악성 과증식성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 조합물은 조합 요법인 투여 섭생법에서 항-과증식성 특성을 갖거나 과증식성 질환의 치료에 유용한 다른 화합물과 조합된다. 투여 섭생법의 추가적인 화합물은 바람직하게는 조합물에 대해 보충적인 활성을 갖고, 이들은 서로 부작용을 나타내지 않아야 한다.

이러한 화합물은 의도된 목적에 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 치료 조합물은 치료 효과량의 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 매일 2회 내지 3주마다 1회(q3wk)의 범위로 투여되고, 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 치료 효과량의 하나 이상의 활성 약학 성분이 매일 2회 내지 3주마다 1회 투여되는 투여 섭생법에 의해 투여된다.

[0246] 조합 요법은 동시 또는 순차적인 섭생법으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합된 투여는 별개의 제형을 사용하는 공동투여, 및 임의의 순서의 연속적인 투여를 포함하고, 이때 2개의(또는 모든) 활성제가 이들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시간이 존재한다.

[0247] 본 발명의 하나의 특정 양상에서, LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분의 투여가 개시된 후 약 1 내지 약 10일의 시간 동안 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 특정 양상에서, LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분의 투여가 개시되기 전 약 1 내지 약 10일의 시간 동안 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 특정 양상에서, LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 및 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분의 투여는 동일한 날에 개시된다.

[0248] 본 발명의 하나의 특정 양상에서, 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여가 개시된 후 약 1 내지 약 10일의 시간 동안 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 특정 양상에서, 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분은 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여가 개시되기 전 약 1 내지 약 10일의 시간 동안 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 특정 양상에서, 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분의 투여 및 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여는 동일한 날에 개시된다.

[0249] 임의의 상기 공동투여된 약품의 적합한 투약량은 현재 사용되는 양이고, 예컨대 치료 계수를 증가시키거나 독성 또는 다른 부작용 또는 결과를 완화시키기 위하여 새로이 확인된 약품 및 다른 화학치료제 또는 치료의 조합된 작용(시너지)에 기인하여 저하될 수 있다.

[0250] 항암 치료법의 특정 양태에서, 치료 조합물은 외과 치료법 및 방사선요법과 조합될 수 있다. 조합물의 양 및 상대적인 투여 타이밍은 목적하는 조합된 치료 효과를 달성하기 위하여 선택될 것이다.

[0251] 본 발명의 한 특정 양태에서, SCLC 세포는 본원에 기술된 치료 조합물의 투여 전에 LSD1 억제제의 투여를 통해 감작된다.

[0252] 본 발명의 한 특정 양태에서, SCLC 세포는 본원에 기술된 치료 조합물의 투여 전에 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 통해 감작된다.

[0253] 본 발명의 한 특정 양태에서, SCLC 세포는 본원에 기술된 치료 조합물의 투여 전에 3주 동안 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 미투여(5/2)를 통해 감작된다.

[0254] 본 발명의 한 특정 양태에서, SCLC 세포는 본원에 기술된 치료 조합물의 투여 전에 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 미투여(5/2)를 통해 감작된다.

[0255] 본 발명의 한 특정 양태에서, SCLC 세포는 에토포사이드, 카보플라틴, 및 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물의 투여 전에 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 미투여(5/2)를 통해 감작된다.

[0256] 본 발명의 한 특정 양태에서, SCLC 세포는, 5일 동안 매일(qdx5) 1 kg 당 5 mg(mpk)의 투약량의 에토포사이드, 3주 동안 매주(qwx3) 100 mpk의 투약량의 카보플라틴, 및 3주 동안 20 upk의 투약량으로 5일 투여/2일 미투여(5/2)의 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물의 투여 전에, 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 미투여(5/2)를 통해 감작된다.

- [0257] 본 발명의 한 특정 양태는 LSD1 억제제의 투여, 및 이어지는 인간 또는 동물로의 효과량의 본원에 기술된 치료 조합물의 투여를 통해 감각화시킴을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0258] 본 발명의 한 특정 양태는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여, 및 이어지는 인간 또는 동물로의 효과량의 본원에 기술된 치료 조합물의 투여를 통해 감각화시킴을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0259] 본 발명의 한 특정 양태는 3주 동안 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 비투여(5/2), 및 이어지는 인간 또는 동물로의 효과량의 본원에 기술된 치료 조합물의 투여를 통해 감각화시킴을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0260] 본 발명의 한 특정 양태는 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 비투여(5/2), 및 이어지는 인간 또는 동물로의 본원에 기술된 치료 조합물의 효과량의 투여를 통해 감각화시킴을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0261] 본 발명의 한 특정 양태는 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 비투여(5/2), 및 이어지는 인간 또는 동물로의 에토포사이드, 카보플라틴 및 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민을 포함하는 치료 조합물의 효과량의 투여를 통해 감각시킴을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0262] 본 발명의 한 특정 양태는 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 5일 투여/2일 비투여(5/2), 및 5일 동안 매일(qdx5) 1 kg 당 5 mg(mpk)의 투약량의 에토포사이드, 3주 동안 매주(qw3) 100 mpk의 투약량의 카보플라틴, 및 3주 동안 20 upk의 투약량으로 5일 투여/2일 비투여(5/2)의 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민을 포함하는 치료 조합물의 효과량의 인간 또는 동물로의 투여를 통해 감각시킴을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0263] **약학 조성물**
- [0264] 다른 양태는 본원에 기술된 치료 조합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 또는 약제를 제공한다.
- [0265] 조성물은 양호한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고 투약되고 투여된다. 이러한 맥락에서 고려되는 인자는 치료될 구체적인 질환, 치료될 구체적인 포유동물, 개별적인 환자의 임상적인 병태, 질환의 원인, 약품의 전달 부위, 투여 방법, 투여 계획, 및 의료 행위자에게 공지된 다른 인자를 포함한다.
- [0266] 본원에 기술된 치료 조합물은 임의의 적합한 수단, 예컨대 경구, 국소(예컨대, 볼 및 설하), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척추강내 및 경막외, 및, 국소 치료를 위해 필요에 따라, 병변내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0267] 본원에 기술된 치료 조합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예컨대, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 비말, 좌제, 겔, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제에 통상적인 성분, 예컨대, 희석제, 담체, pH 변형제, 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 에멀전화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키는 염, 완충제, 마스킹제, 산화방지제 및 추가 활성제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료적으로 중요한 물질을 포함할 수 있다.
- [0268] 전형적인 제형은 본원에 기술된 치료 조합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예컨대, 문헌[Ansel H.C. *et al.*]¹⁰³; 문헌[Rowe R.C.]¹⁰⁴ 및 문헌[Gennaro A.R. *et al.*]¹⁰⁵에 상세히 기술된다. 제형은 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 에멀전화제, 현탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활주제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제, 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 품위있는 제시를 제공하는 것으로 공지된 다른 첨가제 또는 약학 제품(즉, 약제)의 제조 보조제를 포함할 수 있다.
- [0269] 본원에 기술된 치료 조합물이 투여될 수 있는 투약량은 광범위한 범위 내에서 변할 수 있고, 물론, 각각의 구체적인 경우에 개별적인 요구조건에 맞추어질 것이다.

- [0270] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 0.01 내지 10 mg의 본원에 기술된 치료 조합물과 화합된 약 90 내지 30 mg의 무수 락토스, 약 5 내지 40 mg의 나트륨 크로스카르멜로스, 약 5 내지 30 mg의 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30 및 약 1 내지 10 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제이다. 분말화된 성분은 먼저 함께 혼합되고, 이어서 PVP의 용액과 혼합된다. 생성된 조성물은 건조되고, 과립화되고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합되고, 통상적인 장비를 사용하여 정제 형태로 압착될 수 있다.
- [0271] 에어로졸 제형의 예는 본원에 기술된 치료 조합물(예를 들어, 0.1 내지 100 mg)을 적합한 완충 용액(예컨대, 포스페이트 완충액)에 용해시키고, 필요에 따라 등장화제(예컨대, 염, 예컨대 나트륨 클로라이드)를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 예컨대, 0.2 μm 필터를 사용하여 상기 용액을 여과하여 불순물 및 오염물을 제거할 수 있다.
- [0272] 다른 양태는 본원에 기술된 치료 조합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0273] **제품**
- [0274] 본 발명의 다른 양태에서, 상기 기술된 질병 및 질환의 치료에 유용한 조합물을 포함하는 제품 또는 "키트"가 제공된다.
- [0275] 한 양태에서, 키트는 용기 및 본원에 기술된 치료 조합물을 포함한다.
- [0276] 본 발명의 한 양태는 신생물 질병의 치료에 유용한 본원에 기술된 치료 조합물을 포함하는 제품을 제공한다.
- [0277] 상기 키트는 용기 상에 또는 용기와 결합된 라벨 또는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 상업적인 포장에 통상적으로 포함되고, 상기 치료 제품의 사용에 관한 설명, 용례, 투약량, 투여, 금기 및/또는 경고에 관한 정보를 함유하는 설명서를 지칭하는데 사용된다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. 상기 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 상기 용기는 병태를 치료하는데 효과적이고 멸균 접근 포트를 가질 수 있는 조합물 또는 이의 제형을 보유할 수 있다(예를 들어, 상기 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있음). 라벨 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택 병태, 예컨대 암을 치료하는데 사용됨을 나타낸다. 한 양태에서, 라벨 또는 포장 삽입물은 조합물을 포함하는 조성물이 비정상 세포 성장으로부터 유발된 질환을 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낸다. 라벨 또는 포장 삽입물은 또한 조성물이 다른 질환을 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낼 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, 제품은 약학적으로 허용되는 완충액, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 상업적인 및 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수 있다.
- [0278] 키트는 조합물, 및, 존재하는 경우, 제2 약학 제형의 투여를 위한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 조성물, 및 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 제2 약학 제형을 포함하는 경우, 키트는 이를 필요로 하는 환자로서의 상기 제1 및 제2 약학 조성물의 동시, 순차 또는 별개 투여를 위한 설명을 추가로 포함할 수 있다.
- [0279] 다른 양태에서, 키트는 조합물의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 투약량을 포함한다. 이러한 키트는 의도되는 사용 순서로 배열된 투약량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"을 포함한다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 널리 공지되어 있고, 약학 단위 투여 형태를 포장하는데 사용된다. 필요에 따라, 메모리 에이드(memory aid)는 투약량이 투여될 수 있는 날짜를 나타내는, 예를 들어, 수, 문자 또는 다른 표시 또는 달력 삽입물의 형태로 또는 달력 삽입물과 함께 제공될 수 있다.
- [0280] 한 양태에 따라서, 키트는 (a) LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 제1 용기; (b) 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분을 갖는 제2 용기; 및 (c) 항-과증식성 활성을 갖는 다른 화합물을 포함하는 제3 약학 제형을 함유하는 제3 용기를 포함할 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, 키트는 약학적으로 허용되는 완충제, 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 다른 용기를 포함할 수 있다. 상업적인 입장 및 5 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수 있다.
- [0281] 키트가 LSD1 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 표 2의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으

로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약학 성분의 조성물을 포함할 때, 키트는 별개의 조성물을 함유하는 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 포일 패킷을 함유하는 용기를 포함할 수 있지만, 별개의 조성물이 또한 단일 미분할 용기에 함유될 수 있다. 전형적으로, 키트는 별개의 성분을 투여하기 위한 설명을 포함한다. 키트 형태는 바람직하게는 상이한 투여 형태(예컨대, 경구 및 비경구)이고 상이한 투여 간격으로 투여될 때, 또는 조합물의 개별 성분의 적정이 처방하는 내과이에 의해 요구될 때 특히 유리하다.

[0282] **의학 용도 및 치료 방법**

[0283] 다른 양태는 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기술된 치료 조합물에 관한 것이다.

[0284] 다른 양태는 신생물 질병의 치료에 사용하기 위한 본원에 기술된 치료 조합물에 관한 것이다.

[0285] 다른 양태는 효과량의 본원에 기술된 치료 조합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 신생물 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0286] 다른 양태는 신생물 질병의 치료를 위한 본원에 기술된 치료 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0287] 다른 양태는 신생물 질병의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 치료 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0288] 본 발명의 특정 양태에서, 본원에 기술된 치료 조합물은 이를 필요로 하는 환자에게 경구적으로(예컨대, 경구 용액) 투여된다.

[0289] 본 발명의 특정 양태에서, 본원에 기술된 치료 조합물에 의해 잠재적으로 치료가능한 신생물 질병은 암, 특히 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 난소암, 위암, 대장암(즉, 결장암 및 직장암을 포함함), 췌장암, 간암, 뇌암, 신경내분비암, 폐암, 신장암, 혈액 악성 종양, 흑색종 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암이다.

[0290] 본 발명의 특정 양태에서, 본원에 기술된 치료 조합물에 의해 잠재적으로 치료가능한 암은 혈액 악성 종양, 신경내분비암, 유방암, 자궁경부암, 난소암, 대장암, 흑색종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0291] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 혈액암 또는 폐암, 더욱 구체적으로 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 헤어리 세포 백혈병, 소세포 폐암종(SCLC) 및 비-소세포 폐암종(NSCLC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암이다.

[0292] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 헤어리 세포 백혈병, 소세포 폐암종(SCLC) 및 비-소세포 폐암종(NSCLC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 혈액암 또는 폐암이다.

[0293] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 급성 골수성 백혈병(AML), 비-호지킨 림프종, 소세포 폐암(SCLC), 갑상선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암이다.

[0294] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 급성 골수성 백혈병(AML), 갑상선암, 흑색종 및 소세포 폐암(SCLC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암이다.

[0295] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 소세포 폐암(SCLC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암이다.

[0296] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 신경내분비암이다.

[0297] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 고형 종양이다.

[0298] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 육종, 암종 및 림프종으로부터 선택되는 악성 고형 종양이다.

[0299] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 폐암이다.

[0300] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이다.

[0301] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이고, 이때, SCLC 세포는 LSD1 억제제-기반 치료법에 민감성이다.

[0302] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이고, 이때 SCLC 세포는 LSD1 억제제-기반 치료법에

민감성이고, LSD1 억제제-기반 치료법에 대한 민감성은 본원에 기술된 예측적인 mRNA 발현 수준에 근거하여 평가된다.

[0303] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이고, 이때 SCLC 세포는 LSD1 억제제-기반 치료법에 민감성이고, LSD1 억제제-기반 치료법에 대한 민감성은 a) 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) 유전자 패널의 측정된 수준으로부터 시그니처 점수를 계산하는 단계, c) 계산된 시그니처 점수를 역치 수준과 비교하는 단계, 및 d) 시그니처 점수가 역치 수준보다 클 때, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더 잘 응답할 수 있는 것으로 환자를 확인하는 단계를 포함하는 시험관내 방법을 사용하여 평가된다.

[0304] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이고, 이때 SCLC 세포는 LSD1 억제제에 의한 단일 약품 치료에 대한 응답을 나타낸다.

[0305] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이고, 이때 SCLC 세포는 LSD1 억제제에 의한 단일 약품 치료에 대한 응답을 나타내고, LSD1 억제제에 의한 단일 약품 치료에 대한 응답은 본원에 기술된 예측적인 mRNA 발현 수준에 근거하여 평가된다.

[0306] 본 발명의 특정 양태에서, 신생물 질병은 소세포 폐암(SCLC)이고, 이때 SCLC 세포 LSD1 억제제에 의한 단일 약품 치료에 대한 응답을 나타내고, LSD1 억제제에 의한 단일 약품 치료에 대한 응답은 a) 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) 유전자 패널의 측정된 수준으로부터 시그니처 점수를 계산하는 단계, c) 계산된 시그니처 점수를 역치 수준과 비교하는 단계, 및 d) 시그니처 점수가 역치 수준보다 클 때, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더 잘 응답할 수 있는 것으로 환자를 확인하는 단계를 포함하는 시험관내 방법을 사용하여 평가된다.

[0307] **유전자 패널 및 mRNA 시그니처**

[0308] 표 3은 본 발명에 사용된 유전자의 기술을 포함하는 목록을 제공한다.

[0309] [표 3]

[0310] 본 발명에 사용된 유전자의 기술(*<http://www.Ensembl.org/>, 문헌[Cunningham F. *et al.*]¹⁰⁶)

유전자	양상클 유전자 ID*	기술	동의어	위치: 염색체
ASCL1	ENSG00000139352	마케테-스쿠트 패밀리 bHLH 전사 인자 1	ASH1, bHLHa46, HASH1	염색체 12: 102,957,686-102,960,516 정방향 가닥.
DDC	ENSG00000132437	도파 데카복실라제	AADC	염색체 7: 50,458,436-50,565,457 역방향 가닥.
CEACAM6	ENSG00000086548	암배아 항원-관련 세포 접착 분자 6	CD66c, NCA	염색체 19: 41,750,977-41,772,208 정방향 가닥.
LRR1Q4	ENSG00000188306	류신-풍부 반복체 및 IQ 모티프 함유 4	LRRC64	염색체 3: 169,821,922-169,837,775 정방향 가닥.
NROB2	ENSG00000131910	핵 수용체 서브패밀리 0, 그룹 B, 멤버 2	SHP	염색체 1: 26,911,489-26,913,966 역방향 가닥.
GRP	ENSG00000134443	가스트린-방출 펩티드		염색체 18: 59,220,168-59,230,774 정방향 가닥.
CEACAM5	ENSG00000105388	암배아 항원-관련 세포 접착 분자 5	CD66e, CEA	염색체 19: 41,576,273-41,729,798 정방향 가닥.
SOX21	ENSG00000125285	SRX (성 결정 영역 Y)-박스 21	SOX25	염색체 13: 94,709,622-94,712,399 역방향 가닥.
OR51E2	ENSG00000167332	후각 수용체, 패밀리 51, 서브패밀리 E, 멤버 2	PSGR	염색체 11: 4,680,171-4,697,854 역방향 가닥.
SEC11C	ENSG00000166562	SEC11 동족체 C, 신호 펩티다제 복합체 아단위	SEC11L3, SPC21, SPCS4C	염색체 18: 59,139,477-59,158,836 정방향 가닥.

[0311]

유전자	양상불 유전자 ID*	기술	동의어	위치: 염색체
BAALC	ENSG00000164929	뇌 및 급성 백혈병, 세포질		염색체 8: 103,140,710-103,230,305 정방향 가닥.
CCDC40	ENSG00000141519	이중나선 도메인 함유 40	CILD15, FAP172, FLJ20753, FLJ32021, KIAA1640	염색체 17: 80,036,632-80,100,613 정방향 가닥.
RAB3B	ENSG00000169213	RAB3B, 멤버 RAS 종양유전자 패밀리		염색체 1: 51,907,956-51,990,764 역방향 가닥.
RGS17	ENSG00000091844	G-단백질 신호전달의 조절자 17	RGS-17, RGSZ2	염색체 6: 153,004,459-153,131,249 역방향 가닥.
ABCE1	ENSG00000164163	ATP-결합 카세트, 서브패밀리 E (OABP), 멤버 1	OABP, RLI, RNASEL1, RNASELI, RNS41	염색체 4: 145,097,932-145,129,179 정방향 가닥.
ETS2	ENSG00000157557	v-ets 조류 적아세포증 바이러스 E26 종양유전자 동족체 2		염색체 21: 38,805,307-38,824,955 정방향 가닥.
CCDC154	ENSG00000197599	이중나선 도메인 함유 154	C16orf29, LOC645811	염색체 16: 1,434,383-1,444,556 역방향 가닥.
SPAG6	ENSG00000077327	정자 관련 항원 6	CT141, pf16, Repro-SA-1	염색체 10: 22,345,445-22,454,224 정방향 가닥.
PON1	ENSG00000005421	파라옥소나제 1	ESA, PON	염색체 7: 95,297,676-95,324,707 역방향 가닥.
TMEM176A	ENSG00000002933	막관통 단백질 176A	HCA112, MS4B1	염색체 7: 150,800,403-150,805,120 정방향 가닥.

[0312]

유전자	양상불 유전자 ID*	기술	동의어	위치: 염색체
C1orf127	ENSG00000175262	염색체 1 개방 판독 프레임 127	FLJ37118	염색체 1: 10,946,471- 10,982,037 역방향 가닥.
IGF2BP2	ENSG00000073792	인슐린-유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 2	IMP-2	염색체 3: 185,643,739- 185,825,056 역방향 가닥.
IGFBP5	ENSG00000115461	인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 5		염색체 2: 216,672,105- 216,695,525 역방향 가닥.
FAM84A	ENSG00000162981	서열 유사성을 갖는 패밀리 84, 멤버 A	FLJ35392, NSE1	염색체 2: 14,632,686- 14,650,814 정방향 가닥.
FOXA2	ENSG00000125798	포크헤드 박스 A2	HNF3B	염색체 20: 22,581,005- 22,585,455 역방향 가닥.
HOXA10	ENSG00000253293	호메오박스 A10	HOX1, HOX1H	염색체 7: 27,170,591- 27,180,261 역방향 가닥.
MYC	ENSG00000136997	v-myc 조류 골수세포증 바이러스성 종양유전자 동족체	bHLHe39, c- Myc, MYCC	염색체 8: 127,735,434- 127,741,434 정방향 가닥.
NCAM1	ENSG00000149294	신경 세포 접착 분자 1	CD56, NCAM	염색체 11: 112,961,247- 113,278,436 정방향 가닥.
NCAM2	ENSG00000154654	신경 세포 접착 분자 2	MGC51008, NCAM21	염색체 21: 20,998,315- 21,543,329 정방향 가닥.
NEUROD1	ENSG00000162992	뉴런 분화 1	BETA2, BHF- 1, bHLHa3, MODY6, NEUROD	염색체 2: 181,673,088- 181,680,876 역방향 가닥.

[0313]

유전자	양상불 유전자 ID*	기술	동의어	위치: 염색체
KRT8	ENSG00000170421	케라틴 8, 유형 II	CARD2, CK8, CYK8, K2C8, K8, KO	염색체 12: 52,897,187-52,949,954 역방향 가닥.
ENO2	ENSG00000111674	에놀라제 2 (감마, 뉴런)		염색체 12: 6,913,745-6,923,698 정방향 가닥.
AVP	ENSG00000101200	아르기닌 바소프레신	ADH, ARVP	염색체 20: 3,082,556-3,084,724 역방향 가닥.
OXT	ENSG00000101405	옥시토신/뉴로 파이신 I 프리프로펩티드	OT, OT-NPI, OXT-NPI	염색체 20: 3,071,620-3,072,517 정방향 가닥.
SYP	ENSG00000102003	시냅토파이신	MRX96	염색체 X: 49,187,804-49,200,259 역방향 가닥.
CHGA	ENSG00000100604	크로모그라닌 A		염색체 14: 92,923,080-92,935,293 정방향 가닥.
CHGB	ENSG00000089199	크로모그라닌 B	SCG1, SgI	염색체 20: 5,911,430-5,925,361 정방향 가닥.
BCL2	ENSG00000171791	B-세포 CLL/림프종 2	Bcl-2, PPP1R50	염색체 18: 63,123,346-63,320,128 역방향 가닥.

[0314]

[0315]

본 발명은 시험관내 데이터에 근거한 mRNA 발현 시그니처가 LSD1 억제제 함유 치료 섭생법에 가장 잘 응답할 수 있는 환자를 확인하는 역할을 하는 유전자 패널("다중-유전자 패널", "유전자 발현 패널" 또는 "유전자의 패널"로도 지칭됨)을 확인한다. 열거된 유전자는 "변이체" 표현형의 세포주의 배제에 대한 SCLC 전형적 표현형 (일반적으로, 신경내분비 유래)의 특징을 갖는다. 이러한 유전자의 발현은 추가적인 종양 설정에서 다른 조직 학 아형의 응답 환자를 확인하는데 예측적인 이점을 가질 수 있다.

[0316]

mRNA 시그니처가 하기 응답 유전자에서의 고발현에 의해 특징지어짐이 밝혀졌다: ASCL1, HOXA10, NCAM1, NCAM2, NEUROD1, DDC, GRP, KRT8, ENO2, AVP, OXT, SYP, CHGA, CHGB, SOX21 및 BCL2.

[0317]

또한, 비-응답자 라인이 종양유전자 MYC의 높은 수준에 의해 특징지어질 수 있음이 밝혀졌다.

[0318]

본원에 열거된 응답 유전자 및 비-응답 유전자의 기준선 발현 수준은, 단독으로 또는 서로 조합으로, 세포주와 치료법에 내성인 환자-유래 임상 견본 사이를 구별하고, LSD1 억제제를 사용하는 치료법에 민감성(응답성)인 것을 확인하는 복합 점수를 제공할 수 있다.

[0319]

따라서, 응답 유전자의 보다 높은 수준 및/또는 비-응답 유전자의 보다 낮은 발현 수준은 LSD1 억제제를 사용하는 치료법에 대한 응답을 나타낸다. 몇몇 응답 및/또는 비-응답 유전자의 발현 수준의 조합은 단일 유전자 발현 수준으로부터의 판독치와 비교되는 응답에 관한 개선된 신뢰를 갖는 다중-유전자 시그니처를 제공할 수 있다.

[0320]

본 발명은 LSD1 억제에 대한 응답의 확인과 연관되고 이를 위한 mRNA를 확인한다.

[0321]

본 발명은 또한 LSD1 억제제-기반 치료법에 대한 민감성을 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0322]

본 발명은 또한 환자가 LSD1 억제제-기반 치료법으로 치료될 때, 신생물 질병에 대한 환자의 응답을 결정하기

위한 유전자 패널의 용도에 관한 것이다.

- [0323] 본 발명은 또한 LSD1 억제제에 의한 환자의 신생물 질병의 치료를 모니터링하기 위해 mRNA 발현을 확인한다.
- [0324] 본 발명은 또한 신생물 질병에 대한 LSD1 억제제-기반 치료법의 효능을 결정에서 예측적인 mRNA 값을 제공한다.
- [0325] 본 발명의 한 양태는 a) 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) a)에서 측정된 유전자 패널의 수준을 기준 수준과 비교하는 단계, 및 c) 환자로부터의 샘플에서 a)에서 측정된 유전자 패널의 응답 유전자의 수준이 기준 수준보다 클 때, 및/또는 환자로부터의 샘플에서 a)에서 측정된 유전자 패널의 비-응답 유전자의 수준이 기준 수준보다 적을 때, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더욱 잘 응답할 수 있는 것으로 환자를 확인하는 단계를 포함하는, 신생물 질병을 갖는 환자를, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 응답할 것으로 확인하는 시험관내 방법을 제공한다.
- [0326] 본 발명의 한 양태 a) 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) 시그니처 점수를 유전자 패널의 측정된 수준으로부터 계산하는 단계, c) 계산된 시그니처 점수를 역치 수준과 비교하는 단계, 및 d) 시그니처 점수가 역치 수준보다 클 때, 환자를, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더욱 잘 응답할 수 있는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 신생물 질병을 갖는 환자를, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 응답할 것으로 확인하는 시험관내 방법을 제공한다.
- [0327] 본 발명의 다른 양태는 a) 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) a)에서 측정된 유전자 패널의 수준을 기준 수준과 비교하는 단계, c) 환자로부터의 샘플에서 a)에서 측정된 유전자 패널의 응답 유전자의 수준이 기준 수준보다 클 때, 및/또는 환자로부터의 샘플에서 a)에서 측정된 유전자 패널의 비-응답 유전자의 수준이 기준 수준보다 적을 때, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더욱 잘 응답할 수 있는 것으로 환자를 확인하는 단계, 및 d) 효과량의 LSD1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 신생물 질병을 갖는 환자를, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 응답할 것으로 확인하는 시험관내 방법을 제공한다.
- [0328] 본 발명의 한 양태는 a) 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) 시그니처 점수를 유전자 패널의 측정된 수준으로부터 계산하는 단계, c) 계산된 시그니처 점수를 역치 수준과 비교하는 단계, d) 시그니처 점수가 역치 수준보다 클 때, 환자를, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 더욱 잘 응답할 수 있는 것으로 확인하는 단계, 및 e) 효과량의 LSD1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 신생물 질병을 갖는 환자를, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 응답할 것으로 확인하는 시험관내 방법을 제공한다.
- [0329] 본 발명의 다른 양태는 a) 치료법을 개시하기 전에 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계(이때, 유전자 패널은 응답 유전자 및 비-응답 유전자로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함함), b) a)에서 측정된 유전자 패널의 수준을 사용하여 치료법의 개시 전에 환자의 시그니처 점수를 계산하는 단계, c) 치료법의 개시 후에 환자로부터의 샘플에서 유전자 패널의 수준을 측정하는 단계, d) c)에서 측정된 유전자 패널의 수준을 사용하여 치료법의 개시 후에 환자의 시그니처 점수를 계산하는 단계, e) 치료법의 개시 후에 d)에서 수득된 환자의 시그니처 점수를 치료법의 개시 전에 b)에서 수득된 시그니처 점수와 비교하는 단계, 및 f) 치료법의 개시 후에 d)에서 수득된 시그니처 점수가 치료법의 개시 전에 b)에서 수득된 시그니처 점수보다 클 때, 환자를 치료법에 응답하는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 신생물 질병을 갖는 환자에서 LSD1 억제제를 포함하는 치료법의 효능을 모니터링하는 시험관내 방법을 제공한다.
- [0330] 본원에서, 용어 "판독 수준"은 mRNA 발현 측정의 임의의 형태, 예를 들어, RNA-시퀀싱(sequencing), 예컨대 정규화된 판독 수 및 RPKM(1 킬로베이스의 백만 매핑된 판독 당 판독); RT-qPCR; 또는 마이크로어레이로부터 유도된 발현 수준일 수 있는 값을 나타낸다.
- [0331] 본원에서, 용어 "정규화된 판독 수"는 RNA-시퀀싱 실험으로부터 직접 수득되고 정규화되어 실험을 통해 상당히 게 되는 판독 수를 나타낸다.
- [0332] 본원에서, 용어 "정규화된 발현 수준"은 특정 유형의 발현 측정에서 수득되고 정규화되어 실험을 통해 상당히 게 되는 값을 나타낸다(예컨대, 마이크로어레이로부터의 정규화된 발현, RNA-시퀀싱으로부터의 정규화된 발현).
- [0333] 본 발명의 한 양상에서, 정규화된 발현 수준은 정규화된 판독 수이다.

- [0334] 본 발명의 한 양상에서, 측정된 수준은 mRNA 발현 수준이다.
- [0335] 본 발명의 한 양상에서, 측정된 수준은 RNA-시퀀싱, RT-qPCR 또는 마이크로어레이로부터 유도된 mRNA 발현 수준이다.
- [0336] 본 발명의 한 양상에서, 기준 수준은 동일한 신생물 질병을 갖는 환자로부터의 표준 값이다.
- [0337] 다른 양태에서, 기준 수준은 동일한 신생물 질병을 갖는 환자 집단에서 측정된 중간 mRNA 발현이다.
- [0338] 본 발명의 한 양상에서, 유전자 패널의 특정 유전자에 대한 기준 수준은 다음과 같다(정규화된 판독 수로서 표시됨): ASCL1(4515.83); DDC(2005.02); GRP(426.01); HOXA10(10.04).
- [0339] 상기 보고된 기준 수준은 2개의 소세포 폐암 세포주 C_S 및 C_R(이때, C_S는 선택된 유전자의 최저 발현을 갖는 민감 세포주이고, C_R은 선택된 유전자의 최고 발현을 갖는 내성 세포주임) 중에서 상응하는 유전자에 대한 보다 적은 정규화된 판독 수를 선택함으로써 획득되었다.
- [0340] 본원에 사용된 시그니처 점수는 응답 유전자의 상향조절 및 비-응답 유전자의 하향조절 또는 유전자 복제 변이(Copy number variation)를 나타내는 값으로 구성된 유전자-기반 알고리즘-유도 점수(다중-유전자 시그니처)이다.
- [0341] 역치 수준보다 큰 시그니처 점수는 LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 대한 반응을 예측한다. 응답을 예측하는 역치 수준이 시그니처 점수에 대해 더욱 크게 선택될수록, 더욱 큰 특이성이 획득된다. 응답을 예측하는 역치 수준이 시그니처 점수에 대해 더욱 낮게 선택될수록, 더욱 큰 민감성이 획득된다.
- [0342] 본 발명의 한 양태에서, 역치 수준은 0.4 내지 0.6, 특히 0.5 ± 20%, 가장 구체적으로 0.5의 시그니처 점수 1에 상응하고, 이때 시그니처 점수는 제2 주요 성분을 사용하는 부분 최소 자승(PLS) 분석에 의해 획득된다:
- [0343]
$$\text{시그니처 점수 1} = 0.0900693 + (\text{ASCL1의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000211296 + (\text{DDC의 정규화된 발현 수준}) \times 0.000000536658 + (\text{GRP의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000297345 + (\text{HOXA10의 정규화된 발현 수준}) \times 0.000234721 - (\text{MYC의 유전자 복제 변이}) \times 0.0537056.$$
- [0344] 본 발명의 한 양태에서, 역치 수준은 0.4 내지 0.6, 특히 0.5 ± 20%, 가장 구체적으로 0.5의 시그니처 점수 2에 상응하고, 이때 시그니처 점수는 제1 주요 성분을 사용하는 부분 최소 자승(PLS) 분석에 의해 획득된다:
- [0345]
$$\text{시그니처 점수 2} = 0.483918 + (\text{ASCL1의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000188066 + (\text{DDC의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000188066 + (\text{GRP의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000352033 - (\text{MYC의 유전자 복제 변이}) \times 0.0407898.$$
- [0346] 본 발명의 한 양태에서, 역치 수준은 0.4 내지 0.6, 특히 0.5 ± 20%, 가장 구체적으로 0.5의 시그니처 점수 3에 상응하고, 이때 시그니처 점수는 제1 주요 성분을 사용하는 부분 최소 자승(PLS) 분석에 의해 획득된다:
- [0347]
$$\text{시그니처 점수 3} = 0.393569 + (\text{ASCL1의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000182731 + (\text{DDC의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000189664 + (\text{GRP의 정규화된 발현 수준}) \times 0.00000342046.$$
- [0348] 역치 수준보다 큰 시그니처 점수는 LSD1 억제제에 치료에 대한 응답의 높은 유사성을 나타내는 반면, 상기 수준보다 적은 시그니처 점수는 상기 치료에 대한 응답의 낮은 유사성을 나타낸다. 더욱 큰 점수는 ASCL1, DDC, GRP 및 HOXA10의 더욱 큰 mRNA 발현, 및 MYC에서의 더욱 적은 유전자 복제 변이와 연관된다.
- [0349] 본 발명의 한 양태에서, 기준 수준은 시그니처 점수의 역치 수준이다
- [0350] 본 발명의 한 양태에서, LSD1 억제제를 포함하는 치료법에 대한 응답을 예측하는 시그니처 점수는 하기 단계를 수행함으로써 획득될 수 있다:
- [0351] a) 표 9에 개시된 유전자 및 임의적으로 HOXA10 및 MYC 중에서 선택되는 m개의 유전자(이때, m은 1보다 큰 정수임)를 포함하는 유전자 패널을 선택하는 단계.
- [0352] b) 예를 들어, 표 6에 기술된, 특히 신경내분비 종양, 예컨대 소세포 폐암(SCLC)으로부터 유래하는 하나 이상의 민감성 암 세포주의 세트 및 하나 이상의 내성 암 세포주의 세트를 선택하는 단계. 다르게는, 하나 이상의 전형적 소세포 폐암 세포주의 세트 및 하나 이상의 변이체 소세포 폐암 세포주의 세트를 선택하는 단계.
- [0353] c) n x m 매트릭스(이때, m은 상기 정의된 바와 같고, n은 선택된 소세포 폐암 세포주의 총수임)를 생성하는 단계[매트릭스는 선택된 유전자의 발현 수준(및/또는 MYC의 경우 유전자 복제 변이)을 함유함. 유전자 발현 수준

은 RPKM 또는 정규화된 관독 수로서 보고될 수 있음].

- [0354] d) 크기 n 의 응답 벡터[표 6에 정의된 바와 같이, 각각의 세포주를 민감성("S") 또는 내성("R")인 것으로 기술함. 다르게는, 이러한 벡터는 각각의 세포주를 "전형적"(C) 또는 "변이체"(V) 아형인 것으로 기술할 수 있음]를 생성하는 단계.
- [0355] e) c)에서 상기 기술된 매트릭스의 분류를 위한 기계 학습 알고리즘을 적용하는 단계[이러한 기계 학습 알고리즘의 예는, 비제한적으로, 결정 트리, 지지체-벡터 머신, 신경 네트워크, 최근접 이웃 분석, 나이브 베이즈(naive Bayes), 랜덤 포레스트(random forest), 부분 최소 자승 등을 포함함].
- [0356] f) 분석에 포함된 세포주 및/또는 분석에 포함되지 않은 세포주를 사용하는 적절한 교차 검증을 수행하여 모델의 예측력을 최적화시키는 단계.
- [0357] g) 선택된 기계 학습 알고리즘에 적절한 함수 $f(x)$ 를 선택하여 시그니처 점수 $y(y=f(x))$ 를 수득하는 단계[이러한 함수 $f(x)$ 는 기계 학습 알고리즘에 의해 계산된 계수 $a_1 \dots a_p$ (이때, p 는 제공된 알고리즘에 의해 선택된 계수의 수임) 및 선택된 유전자의 유전자 발현 수준($x_1 \dots x_m$)의 집합을 포함함].
- [0358] h) 기계 학습 방법에 의해 제안된 역치를 선택하여 시그니처 점수가 LSD1 억제 치료법에 대한 민감성 또는 내성을 예측하는지 여부를 결정하는 단계.
- [0359] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1, MYC, HOXA10, DDC, GRP, NCAM1, NCAM2, NEUROD1, KRT8, ENO2, AVP, OXT, SYP, CHGA, CHGB, SOX21 및 BCL2의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함한다.
- [0360] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1, MYC, HOXA10, DDC, GRP, NCAM1, NCAM2, NEUROD1, SOX21 및 BCL2의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함한다.
- [0361] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1, MYC, HOXA10, DDC, GRP, NCAM1, NCAM2, NEUROD1, SOX21 및 BCL2의 군으로부터 선택되는 2, 3, 4 또는 5개의 유전자를 포함한다.
- [0362] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1, MYC, HOXA10, DDC 및 GRP의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함한다.
- [0363] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1, MYC, HOXA10, DDC 및 GRP의 군으로부터 선택되는 2, 3, 4 또는 5개의 유전자를 포함한다.
- [0364] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1, MYC 및 HOXA10의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 포함한다.
- [0365] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 ASCL1 유전자를 포함한다.
- [0366] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 MYC 유전자를 포함한다.
- [0367] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 HOXA10 유전자를 포함한다.
- [0368] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 DDC 유전자를 포함한다.
- [0369] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 GRP 유전자를 포함한다.
- [0370] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 유전자로 이루어진다.
- [0371] 본 발명의 특정 양태에서, 유전자 패널은 2, 3 또는 4개의 유전자로 이루어진다.
- [0372] 본 발명의 특정 양태에서, 응답 유전자는 ASCL1, HOXA10, DDC, GRP, NCAM1, NCAM2, NEUROD1, KTR8, ENO2, AVP, OXT, SYP, CHGA, CHGB, SOX21 및 BCL2의 군으로부터 선택된다.
- [0373] 본 발명의 특정 양태에서, 비-응답 유전자는 MYC로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

- [0374] 도 1: 7일 동안 처리된 SCLC 세포주의 패널에서 LSD1 억제제(즉, (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민)의 시험관내 차별 활성. "전형적" 신경내분비 세포주, 예컨대 NCI-H1876(도 1a) 및 NCI-H510(도 1b)은 높은 수준의 민감성을 유지한다.
- 도 2: LSD1 억제제(즉, (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민)는 생체 내에서

(도 2a) 및 마우스의 생체 내에서(도 2b) SCLC 치료 표준(SOC) 에토포사이드 및 카보플라틴의 효능 및 지속시간을 개선한다.

도 3: 주요 성분 1(t[1], x-축) 및 주요 성분 2(t[2], y-축)에 대한 주요 성분 분석 점수 도표는 실시예 5에 따라 전형적 세포주(C, 흑색)를 변이체 세포주(V, 회색)로부터 분리한다.

도 4: 표 8, 표 6 및 MYC의 유전자를 포함하는 실시예 6의 유전자 패널에 대한 mRNA 발현(z-점수)을 나타내는 열 지도. 이러한 유전자는 표 6의 19개 세포주에서 LSD1 억제 치료법에 대한 반응을 가장 잘 예측한다. 더욱 높은 z-점수는 더욱 양호한 민감성과 관련된다.

도 5: 표 6의 19개 세포주에서 실시예 7의 신경내분비 유전자에 대한 mRNA 발현(z-점수)을 나타내는 열 지도. 민감성 세포주는 이러한 신경내분비 마커의 더욱 강한 발현(더욱 높은 z-점수)을 나타낸다.

도 6: 실시예 8에 따른 제2 주요 성분을 사용하는 PLS 분석에 의해 수득된 시그너처 점수. 0.5 초과점의 점수_1을 갖는 세포주는 아마도 LSD1 억제 치료법에 더욱 민감할 것이다.

도 7: 실시예 8에 따른 제1 주요 성분을 사용하는 PLS 분석에 의해 수득된 시그너처 점수. 0.5 초과점의 점수_2를 갖는 세포주는 아마도 LSD1 억제 치료법에 더욱 민감할 것이다.

도 8: 실시예 8에 따른 제1 주요 성분을 사용하는 PLS 분석에 의해 수득된 시그너처 점수. 0.45 초과점의 점수_3을 갖는 세포주는 아마도 LSD1 억제 치료법에 더욱 민감할 것이다.

도 9: 전형적(C) 세포주 H-510A에서 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민의 생체내 종양 성장 억제.

도 10: SCLC 환자 샘플에서 mRNA 발현(z-점수)을 나타내는 열 지도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

하기 실시예 1 내지 10은 본 발명의 설명을 위해 제공된다. 하기 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 단지 본 발명을 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

방법

발현 데이터

발현 데이터를 일루미나 인코포레이티드(Illumina, Inc.)(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에 의해 완전 전사체 RNA 시퀀싱(RNA-seq)으로부터 수득하였다. 일루미나 HiSeq 기계는 50 또는 100 bp 길이의 관독에서 원(raw) 베이스 콜(base call)을 생성하고, 이는 몇몇 데이터 분석 단계를 거친다. RNA-seq는 샘플 당 40 내지 50백만 관독으로 수행된다. 이러한 수는 상대적으로 높은 민감성을 제공하여 저-발현된 유전자를 검출하면서, 샘플의 비용-효과적인 멀티플렉싱을 가능하게 한다. RNA를 표준 키트에 의해 제조하고, RNA 라이브러리를 polyA TruSeq 일루미나 키트에 의해 제조한다. 세포주 당 100 ng의 mRNA를 각각의 RNA-seq 반응에 사용한다. 다수이 품질 제어 과정을 각각의 샘플에 대한 RNA-seq 데이터에 적용한다. 일루미나 HiSeq 소프트웨어는 각각의 레인에 로딩된 클러스터(DNA 단편)의 총수, 시퀀싱 품질 필터 통과율(%) (이는 오버로딩 및 시퀀싱 화학에 기인한 오차를 확립함), 각각의 서열 관독의 각각의 염기에 대한 phred 품질 점수, 각각의 시퀀싱 사이클에 대한 전체 평균 phred 점수, 및 전체 오차율(%) (기준 게놈에 대한 정렬을 기준으로 함)을 보고한다. 각각의 RNA-seq 샘플에 대해, 미토콘드리아성 및 리보솜성 RNA를 함유하는 관독의 %를 계산한다. FASTQC 패키지를 사용하여 추가적인 QC 미터법(기준 분포, 서열 중복, 오브레 리센티드(overrepresented) 서열 및 강화된 k-량체) 및 그래프 요약 제공한다. 원 관독치를 RGSNAP 및 RNASeq 데이터에 대한 추천된 옵션을 사용하여 인간 게놈(hg19)에 대해 정렬하였다. 게놈 서열 이외에, GSNAP가 양상분 v73에 기초한 인간 스플라이스 접합 및 전사체의 데이터베이스를 제공한다. 이어서, 생성된 SAM 파일을 삼툴스(Samtools)를 사용하여 분류된 BAM 파일로 전환시킨다. 유전자 발현 값을 RPKM 값 팔로잉(following)(문헌[Mortazavi *et al.*]¹⁰⁷) 및 관독 수 둘 다로서 계산한다. R 패키지 DESeq2를 사용하여 정규화된 관독 수를 수득한다.

유전자 복제 변이(CNV)

유전자 복제 변이를 수득하기 위하여, 데이터 게놈 DNA를 추출하고, 표준 프로토콜을 사용하는 로슈 님블젠

(Roche NimbleGen, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)에 의해 어레이 CGH 분석을 수행한다. segMNT 알고리즘을 사용하여 정규화된 신호 강도 및 카피 수 변화를 수득한다. CGH 마이크로어레이는, 광-지향된 광화학을 사용하여 실리카 표면 상에서 직접 합성된 등은 45- 내지 85-량체 올리고뉴클레오타이드 프로브를 함유한다(문헌[Selzer *et al.*]¹⁰⁸). 게놈 샘플을 저분자량 종으로 랜덤 단편화시키고, 형광 염료로 별도로 표지한다.

[0382] 주요 성분 분석

[0383] 주요 성분 분석을 심카(Simca) v 14(우메트릭스 에이비(Umetrics AB, 스웨덴 우메아 소재)로 수행한다.

[0384] 차별 유전자 발현 분석

[0385] 표 9의 데이터를 생성하는데 사용된 차별 유전자 발현 분석을 19개의 세포주에 대한 원 판독 수로부터 출발하여 R 패키지 DESeq2로 수행하였다.

[0386] 세포주의 열 지도

[0387] 세포주의 열 지도(도 4 및 5)를 유전자패턴 v 3.9.4(문헌[Reich M. *et al.*]¹⁰⁹)로 생성하여 색-코딩된 유전자 발현 수준을 시각화시킨다. 유전자패턴을 정규화된 판독 수(표 10에 보고됨) + 1의 로그의 입력값으로 취하고, 시험된 세포주 전반에 제공된 유전자의 모든 발현 수준에 대한 z-점수를 계산하는 것으로 이루어진 열-기반 정규화를 적용한다. 0의 z-점수는 분포의 평균에 상응하고, 양 또는 음의 값은 각각 평균보다 크거나 작은 정규화된 유전자 발현 수준을 나타낸다. z-점수를 캡핑하는 색 매핑은 -1.5 내지 +1.5의 범위이고, 즉 +1.5 초과와 z-점수는 흑색으로 나타내고, -1.5 미만의 z-점수는 백색으로 나타낸다. 중간 값은 회색의 다른 음영으로 나타낸다. 유전자 패턴은 계층 클러스터링을 수행하여 유전자 발현 프로파일에 근거하여 세포주를 그룹화하고 분류한다.

[0388] 실시예 1 - SCLC 세포주에서 LSD1 억제제의 차별 활성

[0389] SCLC 세포주에서 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hexan-1,4-다이아민의 차별 활성을 도 1a 및 1b에 제공한다. (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hexan-1,4-다이아민의 활성을 7일 동안 처리된 SCLC 세포주의 패널에서 시험관내 평가하였다. "전형적" 신경내분비 계통, 예컨대 NCI-H1876(도 1a) 및 NCI-H510(도 1b)로서 특성규명된 세포주는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hexan-1,4-다이아민에 대한 높은 수준의 민감성을 유지하였다.

[0390] 화합물 효능 측정을, 표시된 농도의 15개의 연속적인 희석액 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hexan-1,4-다이아민의 존재 하에 가습된 인큐베이터 중에서 37°C 및 5% CO₂에서 7일 동안 소세포 폐암 세포주를 배양함으로써 수행하였다. 각각의 세포주를 ATCC 또는 세포주 공급원에 의해 추천된 별개의 최적화 매질에서 번식시키고 시험하였다.

[0391] 세포를 질소 보존된 상태에서부터 해빙하였다. 세포가 팽창되고 이의 예측된 배가 시간에 분할되면, 선별을 개시하였다. 세포를 웰 당 500 세포로 흑색 384-웰 조직 배양 처리된 플레이트 내의 성장 배지에 시딩하였다(애널라이저(AnalyzeOr)에 표시된 경우를 제외함). 세포를 원심분리를 통해 검정 플레이트에서 평형화시키고, 도징 모듈즈(Dosing Modules)에 부착된 인큐베이터에 37°C에서 처리 전 24시간 동안 위치시켰다. 처리시, 검정 플레이트의 세트(처리를 수용하지 않음)를 수집하고, ATP 수준을, ATPLite(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 첨가함으로써 측정하였다. 이러한 Tzero(T0) 플레이트를 엔비전 플레이트 리더스(Envision Plate Readers) 상에서 울트라-민감성 발광을 사용하여 판독하였다. 처리된 검정 플레이트를 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hexan-1,4-다이아민과 함께 168시간 동안 항온처리하였다. 168시간 후, 플레이트를, ATPLite를 사용하는 종말점 분석을 위해 성장시켰다. 모든 데이터 점을 자동화된 과정을 통해 수집하고, 품질 제어하고, 호리즌(Horizon) CombinatoRx 독점 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 검정 플레이트는 이것이 하기 품질 제어 표준을 통과하는 경우에 허용되었다: 상대적인 루시퍼라제 값은 전체 실험 내내 일정하였고, Z-인자 점수는 0.6 초과였고, 미처리/비히클 대조군은 플레이트 상에서 일정하게 거동하였다.

[0392] 호리즌 디스커버리(Horizon Discovery)는 세포 생존율의 측정치로서 성장 억제(GI)를 이용한다. 비히클의 세포 생존율은 투여 시점(T0) 및 168시간 후(T168)에 측정된다. 0%의 GI 판독은 성장 억제가 없음을 나타낸다((트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로hexan-1,4-다이아민으로 처리된 세포 및 T168 비히클 신호가 부합됨). GI 100%는 완전한 성장 억제를 나타낸다(화합물로 처리된 세포 및 T0 비히클 신호가 부합됨). 세포 수는 GI 100%를 갖는 웰에서 처리 기간 동안 증가하지 않았고, 이러한 효과 수준에서 정제기에 도달하는 화합물에

대한 정균 효과를 시사할 수 있다. GI 200%는 배양 웰에서 모든 세포의 완전한 사멸을 나타낸다. GI 200%의 활성 정제기에 도달하는 화합물은 세포독성으로 간주되었다. 호리즌 CombinatoRx는 하기 시험 및 방정식을 적용함으로써 GI를 계산한다:

$$T < V_0 \text{인 경우: } 100 * (1 - \frac{T-V_0}{V_0})$$

$$T \geq V_0 \text{인 경우: } 100 * (1 - \frac{T-V_0}{V-V_0})$$

[0393]

[0394]

이때, T는 시험 물품에 대한 신호 측정치이고, V는 비히클-처리된 대조군 측정치이고, Vo는 0시간에서 비히클 대조군 측정치이다. 이러한 방정식은 미국 국립 암 협회(National Cancer Institute)의 NCI-60 고처리량 스크린에 사용된 성장 억제 계산으로부터 유도되었다.

[0395]

실시예 2 - 다른 활성 약학 성분과 조합된 LSD1 억제제의 상승 효과

[0396]

표 4는 시너지 점수의 열 지도를 제공하고, 값은 상승 효과의 강도를 나타낸다. 6.4 초과와 시너지 점수는 유의한 것으로 간주되었고, 추가 검증을 보장한다. (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민(NCI-H187, NCI-H1417, NCI-H1876, NCI-H510)에 대한 특정 단일 약품 응답을 나타낸 세포주는 HDAC 및 BET 억제제, DNA 알킬화제, 국소이성질화효소 억제제, 세포분열방지제, 오로라 키나제 억제제, BCL2 패밀리에 억제제 및 Chk 억제제를 비롯한 광범위한 약물 부류의 효과에 민감하였다. 유사한 수준의 시너지는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민(NSCLC 세포주 및 SCLC 세포주 NCI-H1048, NCI-H446 및 SBC-5)에 민감하지 않았던 세포주에서 균등하게 관찰되지 않았다. 이러한 데이터는 LSD1 억제제 화학요법 및 표적화된 치료법에 의한 조정에 SCLC 세포주를 광범위하게 감작시킬 수 있음을 시사한다.

[0397]

세포를 액체 질소 보존된 상태에서부터 해빙하고, 이들이 예측된 배가 시간에 도달할 때까지 팽창시켰다. 각각의 세포주를 ATCC 또는 세포주 공급원에 의해 추천된 별개의 최적 매질에서 번식시키고 시험하였다.

[0398]

세포를 할당된 밀도(최적 상에서 측정됨)로 384-웰 검정 플레이트에 시딩하였다. 이어서, (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 전처리 전에 세포를 투약 모듈에 부착된 인큐베이터에서 24시간 동안 원심분리시킴으로써 평형화시켰다. 이어서, 검정 플레이트를 할당된 농도의 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민(최적 상에서 측정됨)으로 처리하였다.

[0399]

(트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 처리시, 검정 플레이트의 세트(화합물 처리를 하지 않음)를 수집하고, ATPLite(퍼킨 엘머)를 첨가하여 ATP 수준을 측정하였다. 이러한 Tzero(T0) 플레이트를 엔비전 플레이트 리더스 상에서 판독하여 발광을 측정하였다. 처리된 검정 플레이트를 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민과 함께 제2 화합물에 의한 처리 전에 96시간 동안 항온처리하였다. 이어서, 검정 플레이트를 9 x 9 연장된 매트릭스에서 강화제 화합물의 8 포인트 연속 희석액으로 처리하였다. 초기 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 처리 시간으로부터 총 168시간 후, 플레이트를, ATPLite를 사용하는 종말점 분석을 위해 성장시켰다. 모든 데이터 점을 자동화된 과정을 통해 수집하고, 품질 제어하고, 호리즌 CombinatoRx 독점 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 검정 플레이트는 이것이 하기 품질 제어 표준을 통과하는 경우에 허용되었다: 상대적인 루시페라제 값은 전체 실험 내내 일정하였고, Z-인자 점수는 0.6 초과였고, 미처리/비히클 대조군은 플레이트 상에서 일정하게 행동하였다.

[0400]

호리즌 디스커버리는 세포 생존율의 측정치로서 성장 억제(GI)를 이용한다. 비히클의 세포 생존율은 투여 시점(T0) 및 168시간 후(T168)에 측정된다. 0%의 GI 판독은 성장 억제제가 없음을 나타낸다((트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민으로 처리된 세포 및 T168 비히클 신호가 부합됨). GI 100%는 완전한 성장 억제를 나타낸다(화합물로 처리된 세포 및 T0 비히클 신호가 부합됨). 세포 수는 GI 100%를 갖는 웰에서 처리 기간 동안 증가하지 않았고, 이러한 효과 수준에서 정제기에 도달하는 화합물에 대한 정균 효과를 시사할 수 있다. GI 200%는 배양 웰에서 모든 세포의 완전한 사멸을 나타낸다. GI 200%의 활성 정제기에 도달하는 화합물은 세포독성으로 간주되었다. 호리즌 CombinatoRx는 하기 시험 및 방정식을 적용함으로써 GI를 계산한다:

$$T < V_0 \text{인 경우: } 100 * (1 - \frac{T-V_0}{V_0})$$

$$T \geq V_0 \text{인 경우: } 100 * (1 - \frac{T-V_0}{V-V_0})$$

[0401]

[0402]

이때, T는 시험 물품에 대한 신호 측정치이고, V는 비히클-처리된 대조군 측정치이고, V₀는 0시간에서 비히클 대조군 측정치이다. 이러한 방정식은 미국 국립 암 협회의 NCI-60 고처리량 스크린에 사용된 성장 억제 계산으로부터 유도되었다.

[0403]

로에베(Loewe) 가성성 모델은 투약-기반이고, 단지 단일 약품에 의해 달성된 활성 수준에 적용한다. 로에베 부피는 과도한 로에베 가성성 모델에서 조합 시너지의 전체 크기를 평가하는데 사용된다. 로에베 부피는 표현형 활성(양성 로에베 부피) 대 상승적인 길항작용(음성 로에베 부피)에서 상승적인 증가를 구별할 때, 특히 유용하다. 현재 데이터세트와 같이 길항작용이 관찰될 때, 로에베 부피는 길항작용과 특정 약물 표적-활성 또는 세포 유전자형 사이의 임의의 상관관계가 존재하는지 여부를 검사하도록 평가되어야 한다. 이러한 모델은 조합 투약 매트릭스 표면이 교차된 약물과 구별되지 않아야 하는 비-상승적인 조합 상호작용으로서 활성을 정의한다. 가성성에 대한 계산은 다음과 같다:

[0404]

$$(X/X_I) + (Y/Y_I) = 1 \text{을 만족시키는 } I_{\text{로에베}}$$

[0405]

이때, X_I 및 Y_I는 관찰된 조합 효과 I에 대한 단일 약품 효과적인 농도이다. 예를 들어, 50% 억제가 1 mM의 약물 A 또는 1 mM의 약물 B에 의해 개별적으로 달성된다면, 0.5 mM의 A 및 0.5 mM의 B의 조합은 또한 50%만큼 억제하여야 한다.

[0406]

과도한 로에베 가성성의 조합 효과를 측정하기 위하여, 호리즌 디스커버리 플랫폼을 이용하였다. 이러한 모델은 시너지 점수로 명칭되는 상승적인 상호작용의 강도를 특성규명하기 위한 스칼라 측정치를 고안하였다. 시너지 점수는 다음과 같이 계산되었다:

[0407]

$$\text{시너지 점수} = \log f_X \log f_Y \sum \max(0, I_{\text{데이터}})(I_{\text{데이터}} - I_{\text{로에베}})$$

[0408]

각각의 성분 약품 및 매트릭스 내의 조합 포인트에 대한 단편 억제는 모든 비히클-처리된 대조군 웰의 중간값을 기준으로 계산된다. 시너지 점수 방정식은 가성성에 대한 로에베 모델을 사용하는 성분 약품의 활성으로부터 수치적으로 유도된 과도한 모델 표면에서 매트릭스 내의 각각의 포인트에서 실험적으로 관찰된 활성 부피를 적분한다. 시너지 점수 방정식(상기)에서 추가적인 항은 개별적인 약품에 사용된 다양한 희석 인자를 정규화시키고 전체 실험에서 시너지 점수의 비교를 가능하게 하도록 사용된다.

[0409]

로에베 가성성에 대한 활성은 모든 비-단일 약품 농도 쌍에 대해 합계된 단순 부피 점수 [$V_{\text{로에베}} = \log f_X \log f_Y \sum (I_{\text{데이터}} - I_{\text{로에베}})$], 이때 $\log f_X$ 및 $\log f_Y$ 는 각각의 단일 약품에 사용된 희석 인자의 자연 로그임을 사용하여 가장 용이하게 계산된다. 이것은 측정된 표면과 로에베 첨가 응답 표면(변하는 희석 인자에 대해 보정됨) 사이의 부피를 효과적으로 계산한다. 이러한 부피 점수는 조합의 전반적인 상승적인 또는 길항적인 효과를 강조하고, 이에 따라 외진 데이터 스파이크의 효과를 최소화시키고 광범위한 농도에 걸쳐 높은 효과 수준으로 견고한 시너지와의 조합을 확인한다. $V_{\text{로에베}}$ 는 가장 상승적인 조합에 대해 양이고 길항작용에 대해 음이다. 불확실성 σ_V 는 측정된 오차 및 표준 오차 전파를 기준으로 계산될 수 있다.

[0410]

"시너지 점수" $S = f_{\text{cov}} \ln f_X \ln f_Y \sum \max(0, I_{\text{데이터}}) \max(0, I_{\text{데이터}} - I_{\text{로에베}})$ 는 로에베 가성성에 대해 양으로 게이팅되고 억제-청량된 부피이다. 이것은 시너지가 높은 효과 수준으로 발생하는 조합을 선호하고 응답 표면의 길항적인 부분을 무시하는 추가적인 우선순위매김을 제공한다. 이때, f_X 및 f_Y 는 각각의 단일 약품에 사용된 희석 인자이고, 커버리지 인자 f_{cov} 는 빠지는 데이터를 설명하고, 총/시험된 조합 투약 매트릭스 포인트에 의해 점수를 매긴다. S는 항상 양의 값이고, 이의 불확실성 σ_S 는 측정된 오차 σ_I 및 표준 오차 전파를 기준으로 계산될 수 있다. 시너지 점수에 대한 대안은 "히트 점수" $H = f_{\text{cov}} \log f_X \log f_Y \sum \max(0, I_{\text{데이터}}) \max(0, I_{\text{데이터}} - I_{\text{HSA}})$ [HSA 모델을 지칭함]이다. S와 H 사이의 핵심적인 차이는 상이한 근거 모델 및 또한 단일 약품이 모델 계산에 사용되는 방법에 존재한다. 칼리스 애널리저(Chalice Analyzer)에서, HSA 모델은 상응하는 농도의 단일 약품 응답으로부터 직접 계산되는 반면, 로에베 첨가 모델은 단일 약품 응답 곡선에 대한 S-자형 정합으로부터

유도된다.

[0411] 히트를 우선순위 매기기 위하여, 점수(S 또는 H)의 분포 및 이의 오차가 적절한 선택 컷오프를 정의하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, $3\sigma_s$ 초과인 S를 갖는 조합은 약 99% 신뢰도로 "개별적으로 유의"하고, 정상 오차를 추정한다. 복제 플레이트에 의해 시험되지 않은 시스템 실험 오차를 평가하기 위하여, 실험 동안 획득된 임의의 약물 자체 조합의 시너지 점수의 분포가 비-검출을 위한 타당한 범위를 결정하는데 사용될 수 있다. 다르게는, 전체 실험의 점수 분포는 선택된 신뢰 수준에서 이상점을 확인하는데 사용될 수 있다.

[0412] **실시예 3 - 다른 활성 약학 성분과 조합된 LSD1 억제제의 SCLC에 대한 시험관내 상승 효과**

[0413] 표 5는 시너지 점수의 열 지도를 제공하고, 이때 값은 상승 효과의 강도를 나타낸다. 6.4 초과인 시너지 점수는 유의한 것으로 고려되었고 추가 검증을 보장한다. 약물 부류의 선택 패널을 관찰된 시너지의 수준 및 SCLC에서 치료 섭생법에서 화합물의 잠재적인 임상 용도를 기준으로 SCLC 세포주의 팽창된 패널에서 추가 평가를 위해 우선순위 매겼다. 후성적 조절자 BET(특히 Brd4)((+)-JQ1, CPI-203, MS 436, GSK1324726A, GSK1210151A 및 OTX015) 및 세포자멸방지 조절자 BCL2(오바토클락스, ABT-199, ABT-737 및 TW-37)를 억제한 목표 치료법 및 화학적 프로브는 LSD1 억제와 매우 상승적이었다. 시너지는 BET(특히, BRD4) 및 BCL2 억제제에 비해 낮은 수준일지라도, 다른 후성적 조절자 EZH2(예컨대, CPI-169, EPZ005687, EPZ-6438, GSK126, GSK343) 및 DOT1L(예컨대, EPZ-5676, SGC 0946)에서 관찰되었다.

[0414] 노치(Notch), 헤지호그(Hedgehog) 또는 스무든드(Smoothened) 경로의 억제제는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 처리와 상승적이지 않았고, 이는 LSD1 억제가 세포주를 감작시켜 HDAC 및 BET 억제제, DNA 알킬화제, 국소이성질화효소 억제제, 세포분열방지제, 오토라 키나제 억제제, BCL2 패밀리 억제제, EZH2, DOT1L 및 Chk 억제제를 포함하는 화합물 및 약물을 선택하게 한다.

[0415] 상기 실시예 2에 기술된 바와 같이 세포를 처리하고, 데이터를 분석하였다.

[0416] [표 4]

[0417] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민과 적합한 활성 약학 성분(API)의 패널의 조합의 상승 효과

2 차 API:	NSCLC 에서 시너지 점수			SCLC 에서 시너지 점수						
	CAL-12T	A549	NCI-H441	NCI-H187	NCI-H1417	NCI-H1876	NCI-H510	NCI-H1048	NCI-H446	SBC-5
(+)-JQ1	0.51	0.07	0.12	11.29	39.59	18.65	11.88	0.68	1.74	0.15
ABT-263	0.01	0.89	0.75	14.31	19.10	23.63	18.16	14.92	0.29	3.35
ABT-888	0.22	0.02	0.04	2.26	3.26	8.62	4.10	0.40	0.05	0.27
벨리노스타트	0.42	0.52	0.66	14.35	19.12	9.05	15.72	1.61	3.21	1.84
벤다무스틴	0.10	0.02	0.01	8.19	5.20	12.38	1.12	2.01	0.10	0.37
BGJ398	0.49	0.16	0.17	9.26	9.66	19.85	4.42	9.55	17.33	0.69
카보플라틴	0.06	0.03	1.27	7.49	10.45	10.90	9.96	1.47	1.58	0.22
CGK 733	0.39	3.07	0.27	3.35	0.91	4.59	3.03	1.21	5.16	0.78
시스플라틴	0.85	0.04	1.80	4.91	15.96	5.34	9.89	3.72	1.56	0.48
도세탁셀	1.42	1.21	1.82	13.67	11.72	19.92	31.60	0.50	3.33	0.88
독소루비신	0.76	0.45	6.86	6.85	33.43	3.74	15.96	3.13	4.93	1.20
에클로티닙	0.43	0.18	0.70	3.17	2.87	5.21	3.29	0.50	1.99	0.32
에토포사이드	0.15	0.00	5.83	8.28	13.22	11.17	11.55	1.04	0.12	0.54
플루오로우라실	0.07	0.00	0.68	1.97	1.63	4.91	0.62	0.80	0.09	0.42
젬시타빈	0.58	0.93	6.78	19.43	15.18	2.74	23.37	1.11	1.01	0.33
GSK-J1	0.01	0.07	0.09	2.14	2.26	10.21	3.80	0.23	0.03	0.85
이리노테칸	0.14	0.02	3.45	13.74	21.62	8.75	17.17	2.00	1.16	0.48
라파티닙	1.23	0.00	0.36	1.23	7.00	5.69	20.64	0.75	20.44	0.03
LY-2603618	1.46	0.20	2.22	6.47	1.05	11.98	14.09	1.47	0.37	0.87

[0418]

2 차 API:	NSCLC 에서 시너지 점수			SCLC 에서 시너지 점수						
	CAL-12T	A549	NCI-H441	NCI-H187	NCI-H1417	NCI-H1876	NCI-H510	NCI-H1048	NCI-H446	SBC-5
메나다이온	0.01	0.06	0.02	3.89	4.18	8.81	3.63	0.45	0.06	0.52
메토포렉세이트	0.25	1.95	0.29	1.45	1.82	4.20	1.75	0.62	0.74	0.34
MLN8237	0.76	0.08	0.81	7.60	9.15	23.31	28.91	1.02	1.16	0.51
너틀린-3A	0.11	0.04	0.36	1.56	2.56	7.24	1.63	0.29	0.36	0.48
파클리탁셀	0.83	1.11	1.33	12.68	14.10	20.99	28.03	2.26	2.64	1.83
파노비노스타트	1.11	1.34	0.45	10.41	17.19	2.60	12.47	0.58	15.30	1.13
페메트렉시드	2.12	0.01	2.76	4.10	2.54	4.27	0.86	0.20	0.18	0.11
PF-04217903	0.15	0.07	0.16	0.99	0.81	6.68	1.11	0.56	0.01	0.49
데모졸로마이드	0.04	0.00	4.12	2.52	21.79	8.49	5.43	0.81	0.37	0.10
토포테칸	0.08	1.92	1.98	11.49	2.24	6.23	23.12	3.73	6.87	0.20
빈크리스틴	0.49	1.23	0.04	18.07	27.52	7.80	10.01	0.08	2.31	0.15

[0419]

[0420]

[표 5]

[0421]

(트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다리아민과 적합한 활성 약학 성분(API)의 페닐의 조합의 SCLC 세포주에서 시험관내 상승 효과

2 차 API	SCLC 세포주의 시너지 점수									
	NCI-H1876	NCI-H510	NCI-H1417	NCI-H187	NCI-H2171	NCI-H69	SHP-77	NCI-H526	DMS-114	NCI-H446
(+)-JQ1	9.15	24.21	7.87	2.83	8.69	6.44	0.45	8.06	1.55	4.03
ABT-199	4.63	13.46	11.01	1.95	0.04	5.07	0.33	3.47	0.03	0.07
ABT-263	21.80	10.70	12.21	2.51	6.19	8.22	3.59	4.18	0.26	1.41
ABT-737	19.84	11.80	25.26	4.17	3.15	4.01	1.88	11.44	0.42	1.73
BMS-906024	0.22	0.00	0.33	0.45	0.19	8.46	0.03	5.80	0.02	0.12
CPI-169	8.50	5.76	0.38	0.09	0.00	0.03	0.03	2.46	0.06	0.31
CPI-203	15.25	25.41	13.47	1.24	6.83	8.68	0.37	11.09	1.58	0.58
EPZ005687	4.57	10.77	0.46	0.10	0.48	0.80	0.23	3.66	0.14	0.35
EPZ-5676	6.68	19.72	0.87	0.11	0.05	0.70	0.12	1.20	0.00	0.24
EPZ-6438	8.18	9.06	0.31	0.03	0.01	0.68	0.02	1.82	0.04	0.00
FLI 06	6.95	0.83	0.28	1.71	1.76	4.01	6.32	2.18	5.48	3.29
GDC-0449	5.64	3.05	0.25	0.16	0.10	0.90	0.24	1.76	0.01	0.16
GSK1210151A	11.42	15.35	15.13	1.77	10.11	10.38	0.66	12.65	0.67	0.32
GSK126	10.80	12.69	0.41	0.35	0.80	1.63	0.02	3.20	0.51	0.41
GSK1324726A	15.98	21.32	21.84	2.66	9.12	10.17	0.72	12.18	1.22	1.25
GSK343	0.81	4.25	0.24	0.15	0.36	0.81	0.13	2.48	0.05	0.01
LDE225	0.57	5.81	1.01	0.73	0.34	0.78	0.53	2.17	0.08	0.02
LY-3039478	0.19	0.00	0.21	0.47	0.30	4.94	0.12	7.90	0.00	0.28
MK-0752	0.69	0.71	0.15	0.32	0.17	3.88	0.03	6.03	0.04	0.43
MS 436	5.74	5.52	12.37	0.06	1.37	3.82	0.23	15.84	0.18	0.42
오바토클락스	6.11	6.31	2.36	0.81	0.61	6.01	4.76	8.19	1.87	2.57
OTX015	14.88	11.52	14.26	0.88	5.30	8.65	0.78	16.72	0.10	0.44
PF-3084014	0.25	0.03	0.02	0.10	1.02	1.53	0.19	8.64	0.02	1.31
SGC 0946	6.81	24.63	0.28	0.12	0.07	4.50	0.06	1.80	0.00	0.06
탈라데길	1.64	2.50	0.19	0.09	0.11	2.35	0.19	3.66	0.10	0.01
TW-37	0.86	6.95	8.08	0.57	0.72	2.23	0.45	3.60	0.59	0.28

[0422]

[0423] 실시예 4. LSD1 억제제는 생체내 SCLC-SOC의 효능 및 지속시간을 개선한다

[0424]

생체 내에서, (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 처리의 효과는 에토포사이드 및 카보플라틴 둘 다에 의해 상승되어 도 2a에서 볼 수 있는 바와 같이 세포독성 응답을 유도한다. 임상에서, SCLC에 대한 하나의 치료 표준(SOC)은 에토포사이드 및 카보플라틴을 조합하는 것이다.

[0425]

생체 내에서, 에토포사이드 및 카보플라틴의 조합은 도 2b에서 볼 수 있는 바와 같이 NCI-H526 모델에서 투약 기간 중에 신속한 종양 퇴보를 촉진한다. SOC로의 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민의 첨가는 종양 퇴보의 지속시간을 개선하였고, 투약의 지속 후 30일만큼 종양 재성장을 유의하게 지연하였다. 데이터와 함께 이는 LSD1 억제제가 세포를 감각시켜 시험관 및 생체 내에서 화학요법 및 표적화된 약품을 선택하도록 할 수 있음을 시사한다.

[0426]

NCI-H526 모델:

[0427]

8 내지 12-주령 nu/nu 마우스에 100 μ L의 매트릭젤(Matrigel, 등록상표) 및 PBS의 1:1 혼합물에 재현탁된 1×10^7 H526 세포 또는 5×10^6 SHP-77을 주사하였다. 종양을 100 내지 150 mm³ 동물에 스테이징하고, 투약군으로 분배하였다. (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민을 3주 동안 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 5일 투여/2일 비투여(5/2)로 투여하였다. 에토포사이드를 5일 동안 매일(qdx5) 1 kg 당 5 mg(mpk)의 투약량으로 i.p. 투여하였다. 카보플라틴을 3주 동안 매주(qw3) 100 mpk의 투약량으로 i.p. 투여하였다. 에토포사이드 및 카보플라틴과 조합으로, (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민을 3주 동안 20 upk의 투약량으로 5일 투여/2일 비투여(5/2)로 투여하였다. 종양 부피는 디지털 캘리버를 사용하는 격주 측정치였다. 실험의 종말점은 1,000 mm³의 종양 부피 또는 90일 중 먼저 도달하는 것이었다. 언페어드(unpaired) t-시험 및 게한-브레슬로-윌콕슨(Gehan-Breslow-Wilcoxon) 시험을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다.

[0428]

실시예 5. LSD1 억제에 대한 세포 응답

- [0429] 화합물 효능 측정을, 연속적으로 희석된 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 비스-하이드로클로라이드의 존재 하에 가습된 인큐베이터 중에서 37℃ 및 5% CO₂에서 4일 동안 19개의 소세포 폐암 세포주(다양한 종양 유래)를 배양함으로써 수행하였다.
- [0430] 세포독성에 대한 양성 대조군으로서, Hsp90 억제제 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신(17-AAG, 겔다나마이신 유사체)을 연속적인 희석액 중 양성 대조군으로서 사용하였다. 각각의 세포주를 번식시키고, ATCC 또는 세포주 공급원에 의해 추천된 별개의 최적화 배지에서 시험하였다.
- [0431] 소세포 폐암 세포주는 이들의 효소 활성, 세포 형태 및 성장 표현형을 기준으로 "전형적" 또는 "변이체"로서 분류될 수 있다(문헌[Desmond *et al.*]¹¹⁰, 문헌[Shoemaker R.H.]¹¹¹). 전형적 세포주는 증가된 수준의 L-도파 데카복실라제, 붐베신-유사 면역반응성, 뉴런-특이적 에놀라제 및 크레아틴 키나제의 뇌 이소자임을 발현하고; 변이체 세포주는 뉴런-특이적 에놀라제 및 크레아틴 키나제의 뇌 이소자임을 계속 발현하지만, L-도파 데카복실라제의 검출불가능한 수준 및 붐베신-유사 면역반응성을 갖는다. 전형적 세포주와 달리, 일부 변이체 세포주는 증폭되고, c-myc(MYC) 종양유전자의 증가된 발현을 갖는다.
- [0432] 일부 세포주는 전형적 및 변이체 아형 둘 다에 특이적인 특징을 나타낸다. 예를 들어, SHP-77은 전형적 SCLC의 생화학적 특성(예컨대, L-도파 데카복실라제의 증가된 수준 및 붐베신-유사 면역반응성)을 갖지만, 변이체의 형태를 갖지 않는다. 문헌에 따르면, SHP-77은 이의 생화학적 프로파일을 기준으로 전형적으로 간주되지만, 이의 형태 및 성장 특징을 기준으로 변이체로 간주되지 않는다.
- [0433] NCI-H2029 및 SBC-5의 경우, 어떠한 아형도 문헌에 보고되지 않았지만, 이들의 전사체 프로파일(DDC/GRP의 mRNA 발현 수준)은 표 6의 괄호에 제공된 클래스 멤버십을 명백히 나타낸다.
- [0434] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 비스-하이드로클로라이드에 대한 이의 응답에 따라서, 세포주는 "민감성"[S](0.05 μM 미만의 EC₅₀을 갖는 것으로 정의됨) 또는 "내성"[R](0.05 μM 이상의 EC₅₀을 갖는 것으로 정의됨)으로 분류된다.
- [0435] (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 비스-하이드로클로라이드에 대한 세포-기반 응답은 변이체 SCLC 세포주(p-값 0.0055, 표 6)에 비해 전형적 SCLC 세포주에서 더욱 컸다. 시험된 19개의 SCLC 세포주 중에서, 11개 중 9개의 전형적 세포주[C]는 민감성[S]이고, 8개 중 7개의 변이체 세포주[V]는 내성[R]이다(표 7).
- [0436] 변이체 및 전형적 아형은 82%의 민감성 및 88%의 특이성으로 LSD1 억제제 치료법에 대한 응답을 예측한다.
- [0437] MYC 유전자(양상불 유전자 ID: ENSG00000136997)에서 더욱 높은 유전자 복제 변이(CNV)는 변이체 아형(V)의 소세포 폐암과 연관된다(문헌[Am J Pathol. 1988 Jul; 132(1): 13-17]). 실제로, 본원에 기술된 19개의 세포주 중에서, MYC 유전자의 높은 유전자 복제 변이(CNV >> 2)는 변이체 아형(NCI-H2171, NCI-H446, NCI-H82, 표 6 참고)을 갖는 세포주에서 독점적으로 발견되었다. 또한, MYC의 높은 유전자 복제 변이를 갖는 3개의 모든 세포주는 LSD1 억제에 내성을 갖고, MYC 증폭의 존재가 LSD1 억제 치료법에 대한 내성(R)을 예측할 수 있다.
- [0438] 표 6의 세포주에 대한 RNA-seq 데이터로부터 수행된 주요 성분 분석은 놀랍게도 전형적 및 변이체 SCLC 세포주가 별개의 클러스터를 형성함을 나타냈다(도 3).
- [0439] [표 6]
- [0440] 변이체 SCLC 세포주[V]와 비교되는 전형적 SCLC 세포주[C]에서 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 비스-하이드로클로라이드에 대한 세포-기반 응답

세포주	아형 Lit.	최대 반응(%)	EC50 (μM)	LSD1 억제제에 대한 민감성	MYC CNV
NCI-H1876	C	145	4.32×10^{-5}	S	0.81
NCI-H69	C	44	5.85×10^{-4}	S	1.14
NCI-H510A	C	68	3.15×10^{-4}	S	2.56
NCI-H146	C	48	1.00×10^{-4}	S	1.24
NCI-H187	C	61	1.36×10^{-4}	S	1.12
NCI-H2081	C	10	9.20×10^{-4}	S	2.22
NCI-H345	C	7	2.75×10^{-5}	S	1.26
NCI-H526	V	35	6.32×10^{-4}	S	1.07
NCI-H748	C	13	3.00×10^{-4}	S	1.05
NCI-H1417	C	77	3.02×10^{-4}	S	NA
DMS-114	V	0	$>5 \times 10^{-2}$	R	1.21
NCI-H1048	V	27	$>5 \times 10^{-2}$	R	0.98
NCI-H2029	(C)	0	$>5 \times 10^{-2}$	R	1.23
NCI-H2171	V	0	$>5 \times 10^{-2}$	R	7.46
NCI-H2227	C	0	$>5 \times 10^{-2}$	R	0.81
NCI-H446	V	7	$>5 \times 10^{-2}$	R	6.72
NCI-H82	V	0	$>5 \times 10^{-2}$	R	9.44
SHP-77	V (C)	0	$>5 \times 10^{-2}$	R	1.36
SBC-5	(V)	23	$>5 \times 10^{-2}$	R	1.21

[표 7]

LSD1 억제 치료법에 대한 민감성 또는 내성인 전형적 및 변이체 세포주의 수를 나타내는 우발성 매트릭스

	클래식 [C]	변이체 [V]
민감성 [S]	9	1
내성 [R]	2	7

실시예 6. LSD1 억제에 대한 응답을 예측하는 유전자 패널

전형적 아형(SHP-77 및 NCI-2029), 및 민감성인 전형적 및 변이체 세포주(NCI-H1876, NCI-H69, NCI-H510A, NCI-H146, NCI-H187, NCI-H2081, NCI-H345, NCI-H526, NCI-H748)의 특징을 갖는 2개의 내성 세포주 사이의 차별 유전자 발현 분석은 흥미롭게도 HOXA10의 낮은 mRNA 발현 수준이 LSD1 억제 치료법에 대한 내성과 관련됨을 나타냈다(표 8). 이는 HOXA10 mRNA의 낮은 수준이 심지어 전형적 표현형의 존재 하에서도 LSD1 억제 치료법에 대한 내성을 예측할 수 있음을 시사한다.

LSD1 억제 치료법에 대한 응답의 예측적인 mRNA 발현 시그니처는 전형적 세포주와 변이체 세포주 사이에서 최고 차별 발현된 유전자를 선택함으로써 정의되었다(표 9). 조정된 p-값을 기준으로, 효소 L-도파 데카복실라제를 코딩하는 DDC(조정된 p-값 $4.37E-23$), 붐베신-유사 면역반응성 펩티드를 코딩하는 GRP(조정된 p-값 $5.19E-14$)는 제2 및 제6 최대 차별 발현된 유전자로서 랭킹되었다. 최대 차별 발현된 유전자는 ASCL1(조정된 p-값 $2.6E-23$)이다. ASCL1은 폐 신경내분비 세포의 적절한 발생에 요구되는 전사 인자이고, 다수의 폐암의 생존에 필수적이다(문헌[Augustyn *et al.*]¹¹²).

상기 실시예 5에 논의된 바와 같이, MYC 증폭은 LSD1 억제 치료법에 대한 내성을 예측할 수 있다.

표 10은 상기 표 6의 19개의 세포주 전체에서 DDC, GRP 및 ASCL1의 정규화된 관독 수를 열거하는 반면, 표 11은 상응하는 z-점수를 열거한다.

도 4의 열 지도는 민감성 세포주가 표 9에 열거된 유전자의 mRNA 발현 수준, 및 MYC의 HOXA10 및 유전자 복제 변이의 발현 수준을 기준으로 내성 세포주와 구별될 수 있음을 시각적으로 나타낸다.

[표 8]

선택된 세포주에 대한 RNA-seq 데이터로부터 수행된 HOXA10에 대한 주요 성분 분석(^{*}<http://www.ensembl.org/>, 문헌[Cunningham F. *et al.*]¹⁰⁶)

양상블 유전자 ID*	유전자	베이스 평균	log2 배 변화	p 값
ENSG00000253293	HOXA10	2717.58	8.21	7.45E-023

[0453]

[0454]

[표 9]

[0455]

선택된 세포주에 대한 RNA-seq 데이터로부터 수행된 주요 성분 분석을 통해 수득된 p-값에 따라 분류된 유전자 (*<http://www.ensembl.org/>, 문헌[Cunningham F. *et al.*]¹⁰⁶)

양상블 유전자 ID*	유전자	베이스 평균	log2 배 변화	p 값
ENSG00000139352	ASCL1	43665.33	6.82	2.62E-023
ENSG00000132437	DDC	15817.8	6.42	4.37E-023
ENSG00000086548	CEACAM6	210.89	6.34	1.23E-017
ENSG00000188306	LRRIQ4	90.81	5.1	4.61E-016
ENSG00000131910	NROB2	600.58	6.35	5.15E-015
ENSG00000134443	GRP	6711.45	6.52	5.19E-014
ENSG00000105388	CEACAM5	1788.17	6.22	9.23E-014
ENSG00000125285	SOX21	523.59	5.88	2.29E-013
ENSG00000167332	OR51E2	3047.56	6.39	3.37E-013
ENSG00000166562	SEC11C	36139.18	3.33	5.01E-013
ENSG00000164929	BAALC	1833.4	4.33	1.66E-012
ENSG00000141519	CCDC40	2309.83	2.26	2.07E-012
ENSG00000169213	RAB3B	28247.78	3.64	2.80E-012
ENSG00000091844	RGS17	2783.99	3.2	3.72E-012
ENSG00000164163	ABCE1	13643.12	-1.08	4.99E-012
ENSG00000157557	ETS2	11829.42	3.06	5.19E-012
ENSG00000197599	CCDC154	1198.98	4.61	7.21E-012
ENSG00000077327	SPAG6	767.39	5.34	7.85E-012
ENSG00000005421	PON1	334.17	5.15	1.53E-011
ENSG00000002933	TMEM176A	3224.04	5.38	7.65E-011
ENSG00000175262	C1orf127	596.15	5.04	1.19E-010
ENSG00000073792	IGF2BP2	2414.53	-5.17	1.28E-010
ENSG00000115461	IGFBP5	86866.7	4.41	1.38E-010
ENSG00000162981	FAM84A	4954.8	3.93	1.45E-010
ENSG00000125798	FOXA2	4530.46	5.12	1.71E-010

[0456]

[0457]

[표 10]

[0458] mRNA 발현 수준으로부터의 정규화된 관독 수

세포주	ASCL1	DDC	GRP	HOXA10
NCI-H1417	42666.4	16161.1	10935.2	3327.72
NCI-H1876	34116.3	986.718	43.7461	2779.5
NCI-H69	19902.1	25773.6	3256.24	4271.2
NCI-H510A	79879.7	19456.3	27861	2730.12
NCI-H2227	4515.83	2005.02	645.86	2.59381
NCI-H2029	127171	39070.6	1800.43	10.0396
NCI-H146	59238.2	45308.8	426.015	2126.39
NCI-H187	71323.6	4363.62	130.681	2448.85
NCI-H2081	69670.9	29683.5	2.97459	3423.76
NCI-H345	81805.8	16935.7	30601.3	263.11
SHP-77	115523	71808.9	39002.6	4.72759
NCI-H748	122007	27938.7	12773.8	3940.53
DMS-114	59.1696	16.3227	12.242	1462.92
NCI-H1048	38.9626	90.2292	0	1168.88
NCI-H2171	1115.78	368.976	0	1248.61
NCI-H446	13.1805	32.0098	11.2976	2818.75
NCI-H82	577.05	486.304	9.30725	221.047
SBC5	4.51028	13.5308	0	617.908
NCI-H526	11.9576	38.2644	4.78305	4091.9

[0459]

[0460] [표 11]

[0461] 정규화된 mRNA 관독 수로부터의 유전자패턴에 의해 생성된 Z-점수

세포주	ASCL1	DDC	GRP	HOXA10
NCI-H1417	0.63	0.69	1.09	0.67
NCI-H1876	0.57	-0.24	-0.34	0.6
NCI-H69	0.42	0.85	0.78	0.78
NCI-H510A	0.8	0.76	1.34	0.59
NCI-H2227	0.02	0	0.35	-2.31
NCI-H2029	0.93	0.99	0.62	-1.82
NCI-H146	0.72	1.04	0.25	0.48
NCI-H187	0.77	0.26	-0.06	0.54
NCI-H2081	0.77	0.9	-0.98	0.69
NCI-H345	0.81	0.71	1.36	-0.43
SHP-77	0.9	1.19	1.43	-2.11
NCI-H748	0.92	0.88	1.13	0.75
DMS-114	-1.16	-1.59	-0.66	0.32
NCI-H1048	-1.27	-1.04	-1.34	0.22
NCI-H2171	-0.36	-0.57	-1.34	0.25
NCI-H446	-1.55	-1.38	-0.68	0.6
NCI-H82	-0.54	-0.48	-0.73	-0.51
SBC5	-1.81	-1.65	-1.34	-0.06
NCI-H526	-1.58	-1.32	-0.88	0.76

[0462]

[0463] **실시예 7. LSD1 억제에 대한 응답을 예측하는 신경내분비 유전자 패턴**

[0464] 신경내분비 표현형을 대표하는 유전자를 포함하고 폐 신경내분비 종양을 진단하기 위한 면역조직화학 마커로서 사용되는 표 12에 따른 유전(NCAM1, NCAM2, NEUROD1, KRT8, ENO2, AVP, OXT, SYP, CHGA, CHGB, SOX21, BCL2)의 제2 세트에 대한 mRNA 발현 수준은 도 5에 예시된 바와 같이 내성 세포주 DMS114, SBC5 및 NCI-H1048에서 강하게 하향조절된다. 이는 LSD1 억제 치료법이 신경내분비 기관의 종양에서 세포 성장을 중단시킨다는 본 발명자들의 가정과 일치한다.

[0465] 표 13A 및 13B는 상기 표 6의 19개의 세포주 전체에서 표 12의 유전자의 정규화된 관독 수를 열거한다.

[0466] [표 12]

[0467] 제2 신경내분비 유전자 패널의 유전자(*<http://www.ensembl.org/>, 문헌[Cunningham F. *et al.*]¹⁰⁶)

양상불 유전자 ID*	유전자
ENSG00000149294	NCAM1
ENSG00000154654	NCAM2
ENSG00000162992	NEUROD1
ENSG00000170421	KRT8
ENSG00000111674	ENO2
ENSG00000101200	AVP
ENSG00000101405	OXT
ENSG00000102003	SYP
ENSG00000100604	CHGA
ENSG00000089199	CHGB
ENSG00000125285	SOX21
ENSG00000171791	BCL2

[0468]

[0469] [표 13A]

[0470] mRNA 발현 수준으로부터의 정규화된 관독 수

세포주	NCAM1	NCAM2	NEUROD1	KRT8	ENO2	AVP
NCI-H1417	52961.1	230.0	257.7	32261.1	32287.3	5.8
NCI-H1876	12131.4	111.0	143.4	36460.8	37021.4	33.2
NCI-H69	53702.4	16861.8	295.0	28560.6	28765.0	18.6
NCI-H510A	21010.6	197.4	255.2	67662.7	11901.4	1.7
NCI-H2227	42956.2	32469.4	1273.6	181.6	35558.6	2.6
NCI-H2029	37343.8	70.3	244.3	76401.1	22753.0	0.0
NCI-H146	39176.8	1929.1	173.4	50190.4	32430.6	5.5
NCI-H187	47022.6	8.5	31.3	61809.4	32195.9	2.8
NCI-H2081	37569.1	1279.1	2427.3	26842.7	32137.5	0.0
NCI-H345	62260.5	131.6	96.7	46256.4	32848.5	45.6
SHP-77	21787.1	990.4	0.0	35148.0	8851.6	0.0
NCI-H748	21844.8	892.7	12.1	1508.8	44468.6	0.9
DMS-114	95.9	512.1	18.4	377.5	3260.5	0.0
NCI-H1048	14740.2	760.8	0.0	12726.4	38304.4	0.0
NCI-H2171	16524.2	35.4	60402.8	26223.8	212034.0	0.0
NCI-H446	79657.4	3747.0	19164.5	45.2	36229.5	0.0
NCI-H82	20878.5	437.4	34283.3	27.9	22702.7	0.0
SBC-5	130.8	19026.6	9.0	640.5	160.1	0.0
NCI-H526	44561.3	0.0	23.9	38233.3	24912.5	0.0

[0471]

[0472] [표 13B]

[0473] mRNA 발현 수준으로부터의 정규화된 관독 수

세포주	OXT	SYP	CHGA	CHGB	SOX21	BCL2
NCI-H1417	NA	6220.2	44388.5	11152.1	20.4	6170.7
NCI-H1876	4.2	13216.2	7061.0	3968.7	1201.4	4126.7
NCI-H69	9.5	10950.9	16527.4	52724.6	20.9	10853.4
NCI-H510A	1.8	9116.9	22660.3	20808.2	79.1	27378.7
NCI-H2227	0.0	19962.0	11537.3	14927.4	2.6	1136.1
NCI-H2029	0.0	8905.1	16397.9	5776.1	786.4	8687.6
NCI-H146	16.9	14940.0	22829.6	9597.3	660.2	10340.5
NCI-H187	0.0	5696.0	23923.2	6804.0	264.2	14934.6
NCI-H2081	0.0	14334.6	79374.1	10934.6	44.6	2778.3
NCI-H345	0.0	9686.8	22971.1	7702.7	4953.5	39332.3
SHP-77	0.0	7861.2	47453.1	61511.4	480.6	7364.0
NCI-H748	2.7	19958.6	46176.5	7932.8	1408.9	11595.8
DMS-114	0.0	4299.0	1897.5	6161.8	10.2	185.7
NCI-H1048	0.0	260.4	16.4	6.2	4.1	8063.2
NCI-H2171	0.0	12335.6	9407.4	23159.9	0.0	1065.6
NCI-H446	0.0	7403.7	10702.6	5688.3	1.9	2398.9
NCI-H82	4.7	31714.5	19382.3	7303.9	4.7	148.9
SBC-5	0.0	3642.1	311.2	203.0	4.5	306.7
NCI-H526	0.0	12538.8	9920.1	9877.0	0.0	16511.1

[0474]

[0475] **실시예 8. LSD1 억제에 대한 예측적인 응답에 대한 시그니처 점수**

[0476] ASCL1, DDC, GRP 및 HOXA10의 정규화된 발현 수준(Norm_read_count) 및 MYC 유전자 복제 변이(Copy_number_variation)를 사용하여 다음과 같이 LSD1 억제 치료법에 대한 응답을 예측하는 유전자 시그니처를 생성하였다:

[0477] 점수는 제2 주요 성분을 사용하는 부분 최소 자승(PLS) 분석에 의해 수득된 하기 방정식으로부터 생성되었다:

[0478]
$$\text{시그니처 점수 1} = 0.0900693 + \text{Norm_read_count(ASCL1)} \times 0.00000211296 + \text{Norm_read_count(DDC)} \times 0.000000536658 + \text{Norm_read_count(GRP)} \times 0.00000297345 + \text{Norm_read_count(HOXA10)} \times 0.000234721 - \text{Copy_number_variation(MYC)} \times 0.0537056$$

[0479] 0.5 초과인 시그니처 점수 1은 도 6에 도시된 바와 같이 LSD1 억제 치료법에 대한 응답을 예측한다(피셔(Fisher)의 정확한 시험 양방 p 0.0001, 민감성 90%, 특이성 100%).

[0480] 다르게는, 점수는 제1 주요 성분을 사용하는 부분 최소 자승 분석에 의해 수득된 하기 방정식으로부터 생성되었다:

[0481]
$$\text{시그니처 점수 2} = 0.483918 + \text{Norm_read_count(ASCL1)} \times 0.00000188066 + \text{Norm_read_count(DDC)} \times 0.00000188066 + \text{Norm_read_count(GRP)} \times 0.00000352033 - \text{Copy_number_variation(MYC)} \times 0.0407898$$

[0482] 0.5 초과인 시그니처 점수 2는 도 7에 도시된 바와 같이 LSD1 억제 치료법에 대한 응답을 예측한다(피셔의 정확한 시험 양방 p 0.0055, 민감성 90%, 특이성 77.8%).

[0483] 또한, 점수는 제1 주요 성분을 사용하는 부분 최소 자승 분석에 의해 수득된 하기 방정식으로부터 생성되었다:

[0484]
$$\text{시그니처 점수 3} = 0.393569 + \text{Norm_read_count(ASCL1)} \times 0.00000182731 + \text{Norm_read_count(DDC)} \times 0.00000189664 + \text{Norm_read_count(GRP)} \times 0.00000342046$$

[0485] 0.45 초과인 시그니처 점수 3은 도 8에 도시된 바와 같이 LSD1 억제 치료법에 대한 응답을 예측한다(피셔의 정확한 시험 양방 p 0.0055, 민감성 90%, 특이성 77.8%).

[0486] 기준 수준보다 큰 시그니처 점수는 LSD1 억제제에 의한 처리에 대한 응답의 높은 가능성을 나타내는 반면, 기준 수준보다 적은 시그니처 점수는 이러한 치료에 대한 응답에 대한 더 낮은 가능성을 나타낸다. 더욱 높은 점수는 ASCL1, DDC, GRP, HOXA10의 더욱 높은 mRNA 발현 및 MYC에서의 더욱 낮은 유전자 복제 변이와 연관됨을 나타

낸다.

[0487] **실시예 9. 생체내 종양 성장 억제**

[0488] NCI-H510A 모델:

[0489] 7 내지 8-주령 무흉선증 누드 마우스 동물에 100 μ L의 매트릭셀(등록상표) 매트릭스(코닝 인코포레이티드(Corning Inc.), 미국 매사추세츠주 튜크스베리 소재, 문헌[C.S. Hughes *et al.*]¹¹³) 및 PBS의 1:1 혼합물에 재현탁된 5×10^6 H510A 세포를 주사하였다. 종양을 200 내지 300 mm^3 동물에서 스테이징하고, 투약군에 분배하였다. (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민을 연구 종료시까지 1 kg 당 40 μ g(upk)의 투약량으로 5일 투여/2일 비-투여로 투여하였다. 종양 부피는 디지털 캘리버를 사용하는 격주 측정치였다. 대조군 내의 평균 종양 부피가 2,000 mm^3 또는 스테이징 후 28일에 도달할 때 연구를 종료하였다. 언페어드 t-시험을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다.

[0490] NCI-H526 및 SHP-77 모델:

[0491] 8 내지 12-주령 nu/nu 마우스에 100 μ L의 매트릭셀(등록상표) 및 PBS의 1:1 혼합물에 재현탁된 1×10^7 H526 세포 또는 5×10^6 SHP-77을 주사하였다. 종양을 100 내지 150 mm^3 동물에서 스테이징하고, 투약군에 분배하였다. (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민을 연구 종료시까지 40 upk의 투약량으로 5일 투여/2일 비-투여로 투여하였다. 종양 부피는 디지털 캘리버를 사용하는 격주 측정치였다. 대조군 내의 평균 종양 부피가 2,000 mm^3 또는 스테이징 후 28일에 도달할 때 연구를 종료하였다. 언페어드 t-시험을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다.

[0492] LSD1 억제제 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민의 시험관내 활성은 도 9에 도시된 바와 같이 H510A 이종이식편 모델에서 생체내 성장 억제로 번역되었다. "응답성 시그니처" 양성 세포주 H510A 모델에서 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민의 처리는 투약 21일 후 미처리 대조군과 비교하여 34%의 적당하지만 측정가능한 종양 성장 억제를 야기하였다. 이러한 결과는 상기 정의된 15개의 유전자 응답 시그니처가 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민에 대한 생체내 민감성을 예측할 수 있음을 시사한다. (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민의 생체내 활성은 또한 "응답 시그니처 양성" SHP-77 및 "응답 시그니처 음성" H526 이종이식편에서 평가되어 시험관내 결과로부터의 유전자 시그니처의 예측가능성을 검증하였다.

[0493] **실시예 10. SCLC 환자 샘플의 발현 패턴**

[0494] SCLC 환자 샘플의 세트에서의 유전자 발현 패턴은 SCLC 세포주에서 관찰된 바(실시예 6, 도 4)와 유사한 것으로 밝혀졌고, 이는 LSD1 억제제 응답 유전자 시그니처의 사용, 특히 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민 응답 유전자 시그니처의 사용이 LSD1 억제제-기반 치료법, 특히 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민-기반 치료법으로부터의 임상적인 이익을 가질 환자를 확인할 가능성을 증가시킬 수 있음을 시사한다.

[0495] 도 10은 표 8, 표 9 및 MYC의 유전자를 포함하는 SCLC 환자 샘플에서 mRNA 발현(z-점수) 패턴을 나타내는 열 지도를 제공한다. 더욱 높은 z-점수는 더욱 양호한 민감성과 관련된다.

[0496] 사용된 데이터세트는 유럽 생물정보학 연구소의 유럽 분자생물학 실험실(The European Bioinformatics Institute, Part of the European Molecular Biology Laboratory)의 유럽 유전체-표현체 보관소(European Genome-phenome Archive, EGA)로부터 획득된 데이터세트 EGAD00001000223(EMBL-EBI, 영국 힌스턴 소재, <https://www.ebi.ac.uk/ega/datasets/EGAD00001000223>)에 상응하다. 환자 ID(SAMxxxxxx)는 이러한 데이터세트에 사용된 ID에 상응하다.

[0497] 참고문헌

- ¹ Shi *et al.* (2004) Cell 119:941
- ² WO 2011/131697 A1
- ³ WO 2012/135113 A2
- ⁴ WO 2013/057322 A1
- ⁵ WO 2010/143582
- ⁶ WO 2011/131576
- ⁷ WO 2013/022047
- ⁸ WO 2013/025805
- ⁹ WO 2014/058071
- ¹⁰ WO 2014/084298
- ¹¹ WO 2014/085613
- ¹² WO 2014/086790
- ¹³ WO2014/164867
- ¹⁴ WO 2014/194280
- ¹⁵ WO 2014/205213
- ¹⁶ WO 2015/021128

[0498]

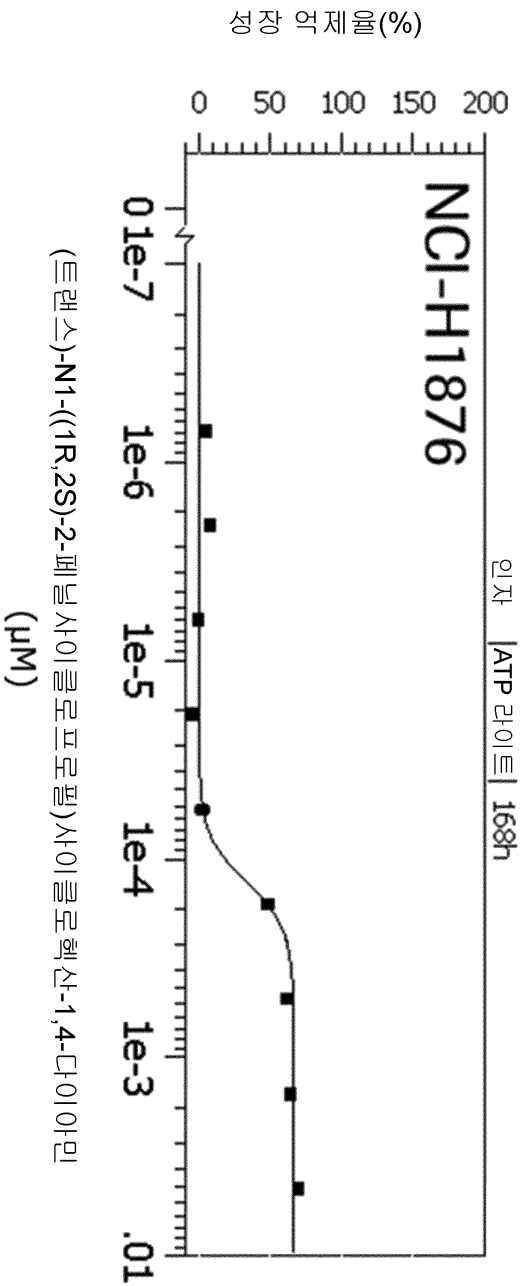
- ¹⁷ WO 2015/031564
- ¹⁸ WO 2015/089192
- ¹⁹ WO 2015/120281
- ²⁰ WO 2015/123465
- ²¹ WO 2015/123437
- ²² WO 2015/123424
- ²³ WO 2015/123408
- ²⁴ WO 2015/134973
- ²⁵ WO 2015/156417
- ²⁶ WO 2016/004105
- ²⁷ WO 2016/007722
- ²⁸ WO 2016/007727
- ²⁹ WO 2016/007731
- ³⁰ WO 2016/007736
- ³¹ WO 2016/034946
- ³² WO 2016/037005
- ³³ CN 105541806
- ³⁴ WO 2016/123387
- ³⁵ WO 2016/130952
- ³⁶ CN 105924362
- ³⁷ CN 105985265
- ³⁸ WO 2016/161282
- ³⁹ CN 106045862
- ⁴⁰ CN 106045881
- ⁴¹ WO 2016/172496
- ⁴² WO 2016/177656
- ⁴³ WO 2017/004519
- ⁴⁴ WO 2017/027678
- ⁴⁵ WO 2010/138588 A2
- ⁴⁶ US 2007/0027135 A1
- ⁴⁷ WO 2005/049594 A1
- ⁴⁸ US 2006/0229289 A1
- ⁴⁹ WO 2011/091213 A2
- ⁵⁰ WO 2009/040517 A2
- ⁵¹ DD 159877 A1
- ⁵² WO 2006/000420 A1
- ⁵³ WO 2012/129353 A1
- ⁵⁴ ES 544159 A1
- ⁵⁵ WO 2007/015632 A1
- ⁵⁶ Rosenberg B. *et al.* Nature (1969) 222(5191):385-6
- ⁵⁷ WO 2013/120104 A2
- ⁵⁸ WO 2014/134583 A2
- ⁵⁹ EP 253738 A1
- ⁶⁰ DE 2510866 A1
- ⁶¹ Daigle S.R. *et al.* Cancer Cell (2011) 20(1):53-65
- ⁶² WO 2012/118812 A2
- ⁶³ WO 2012/075381 A2
- ⁶⁴ WO 2012/142504 A1
- ⁶⁵ CH 514578 A

[0499]

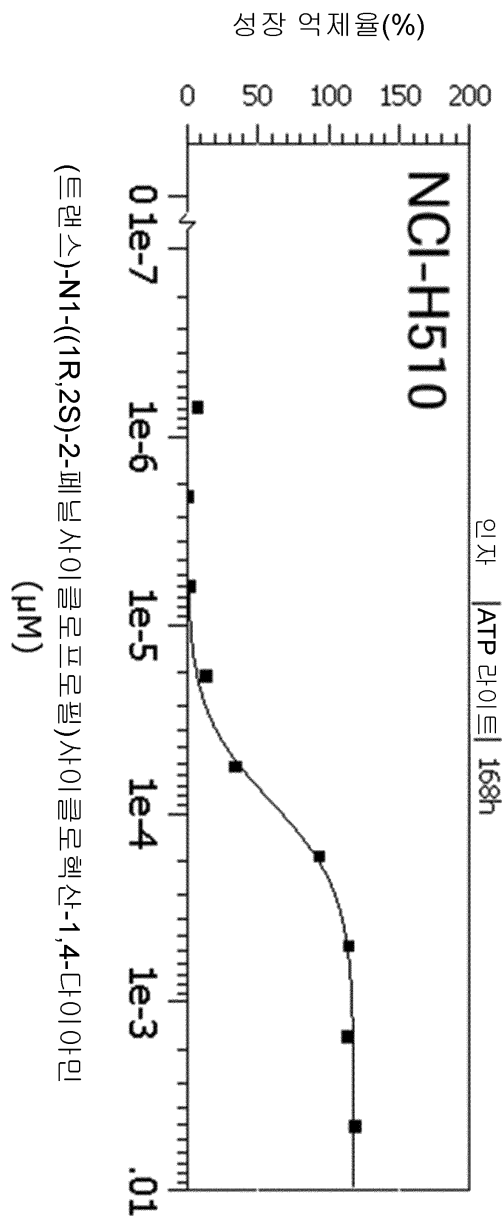
- ⁶⁶ WO 2013/178821 A1
 - ⁶⁷ US 2,802,005
 - ⁶⁸ WO 2006/028958 A2
 - ⁶⁹ GB 2136425
 - ⁷⁰ WO 2011/140324 A1
 - ⁷¹ WO 2011/054843 A1
 - ⁷² WO 2011/140325 A1
 - ⁷³ WO 2012/052390 A1
 - ⁷⁴ US 6,121,451 A
 - ⁷⁵ WO 2011/143651 A1
 - ⁷⁶ WO 99/35146 A1
 - ⁷⁷ WO 2010/033481 A1
 - ⁷⁸ WO 2006/105262 A1
 - ⁷⁹ WO 2013/016081 A1
 - ⁸⁰ US 2,331,725
 - ⁸¹ WO 2002/081435 A1
 - ⁸² WO 2008/063525 A1
 - ⁸³ WO 2012/116170 A1
 - ⁸⁴ US 2005/0282803
 - ⁸⁵ WO 2004/106328 A1
 - ⁸⁶ US 5,712,274 A
 - ⁸⁷ EP 253739 A1
 - ⁸⁸ WO 2002/022577 A2
 - ⁸⁹ EP 432677 A1
 - ⁹⁰ US 2007/0265272 A1
 - ⁹¹ US 2005/0215610 A1
 - ⁹² WO 93/07148 A1
 - ⁹³ Yu *et al.*, Nature Communications (2012) 3(1288):1-11
 - ⁹⁴ JP 10152462 A
 - ⁹⁵ WO 2010/147917 A1
 - ⁹⁶ DE 3231255 A1
 - ⁹⁷ EP 321122 A2
 - ⁹⁸ WO 2006/023778 A2
 - ⁹⁹ BE 624076
 - ¹⁰⁰ S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York
 - ¹⁰¹ Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994
 - ¹⁰² Cahn *et al.* Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511
 - ¹⁰³ Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
 - ¹⁰⁴ Rowe R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago
 - ¹⁰⁵ Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
 - ¹⁰⁶ Cunningham F. *et al.*, Nucl. Acids Res. (2015) 43(D1): D662-D669
 - ¹⁰⁷ Mortazavi *et al.* Nat Methods (2008) 5(7):621-8
 - ¹⁰⁸ Selzer *et al.*, Genes Chromosomes Cancer (2005) 44(3):305-319
 - ¹⁰⁹ Reich M. *et al.*, Nature Genetics (2006) 38(5): 500-501
- [0500]
- ¹¹⁰ Desmond *et al.*, Cancer Res (1985) 45(6):2913-2923
 - ¹¹¹ Shoemaker R.H., Nature Reviews Cancer (2016) 6:813-823
 - ¹¹² Augustyn *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A (2014) 111(41):14788-93
 - ¹¹³ Hughes *et al.*, Proteomics (2010) 10(9):1886-90
- [0501]

도면

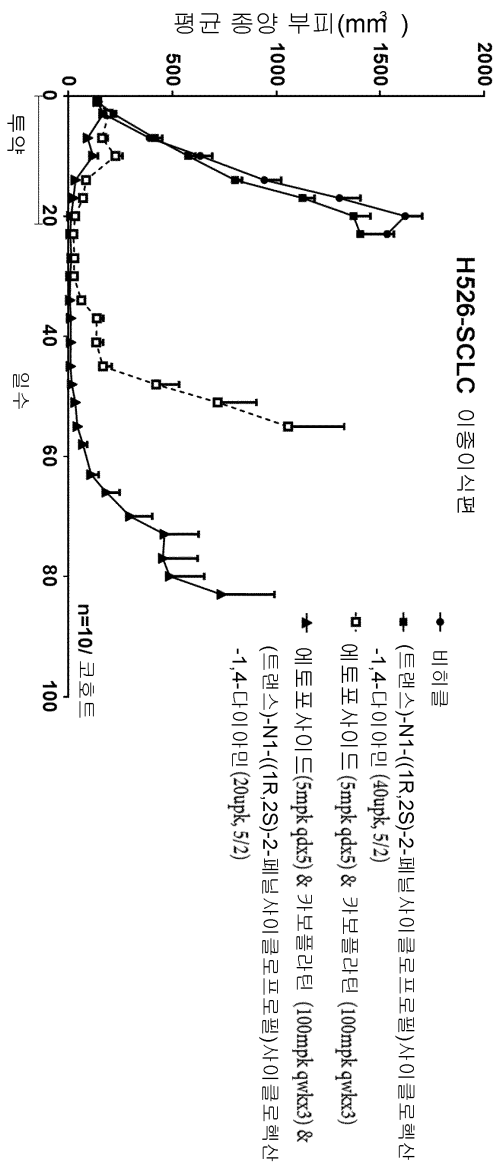
도면1a



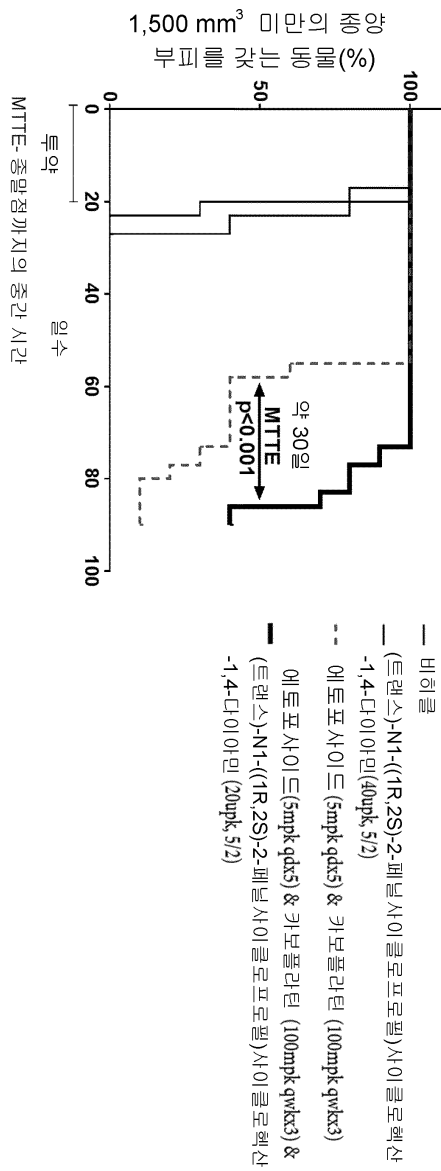
도면1b



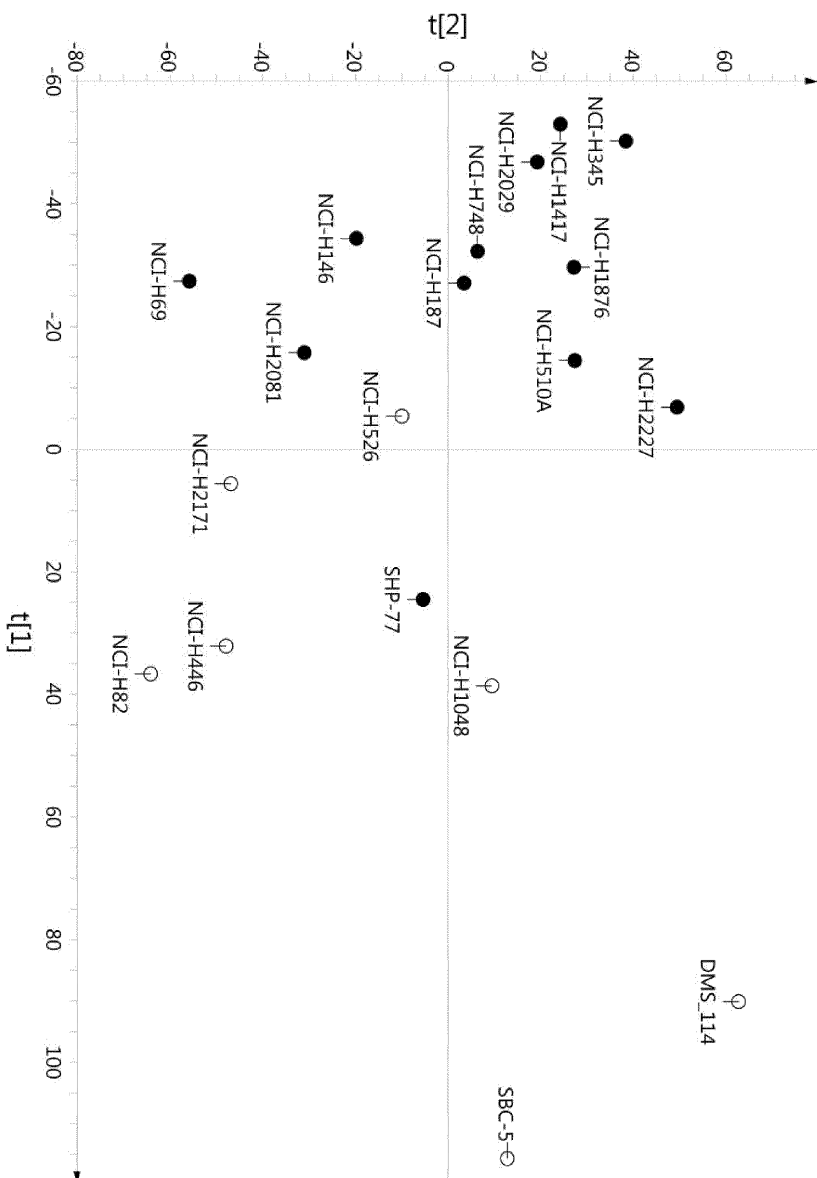
도면2a



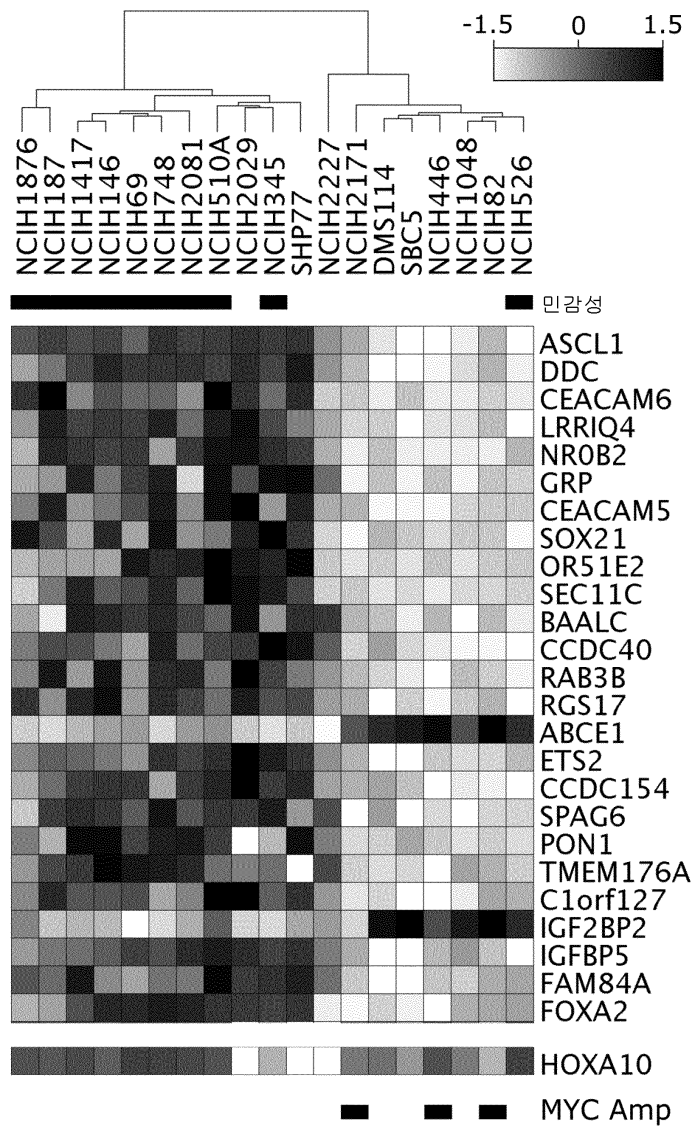
도면2b



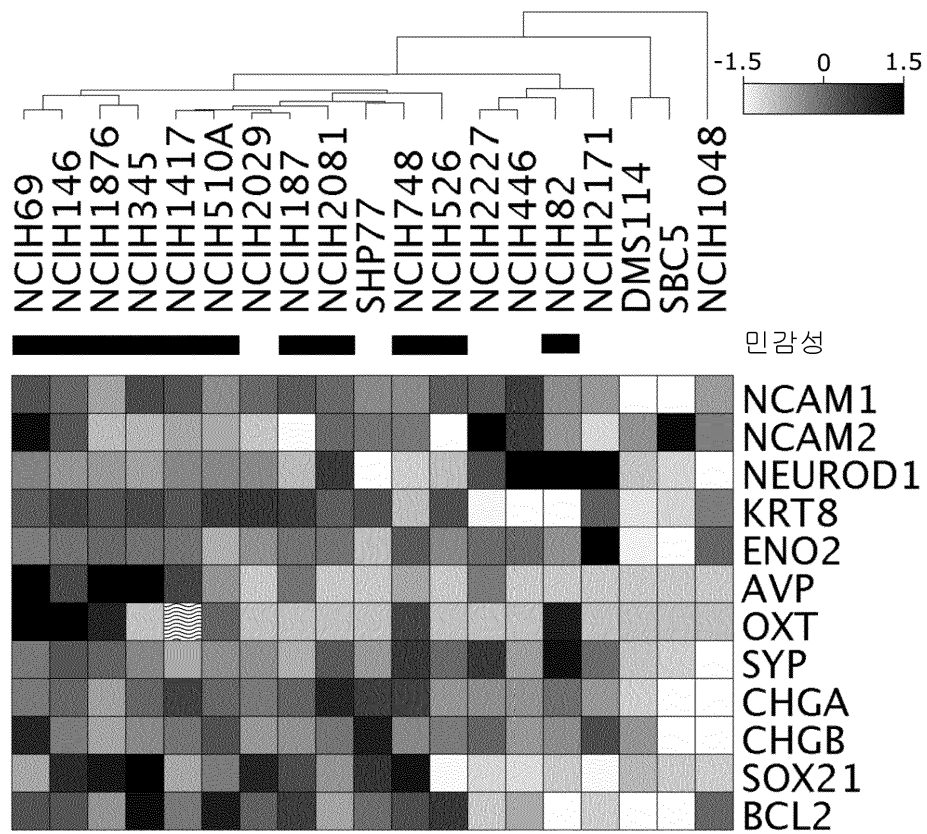
도면3



도면4



도면5



도면6

점수 _1

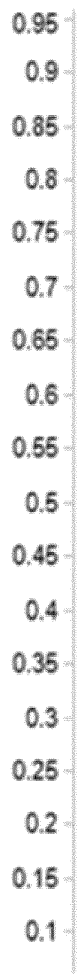


내성

민감성

도면7

점수 _2

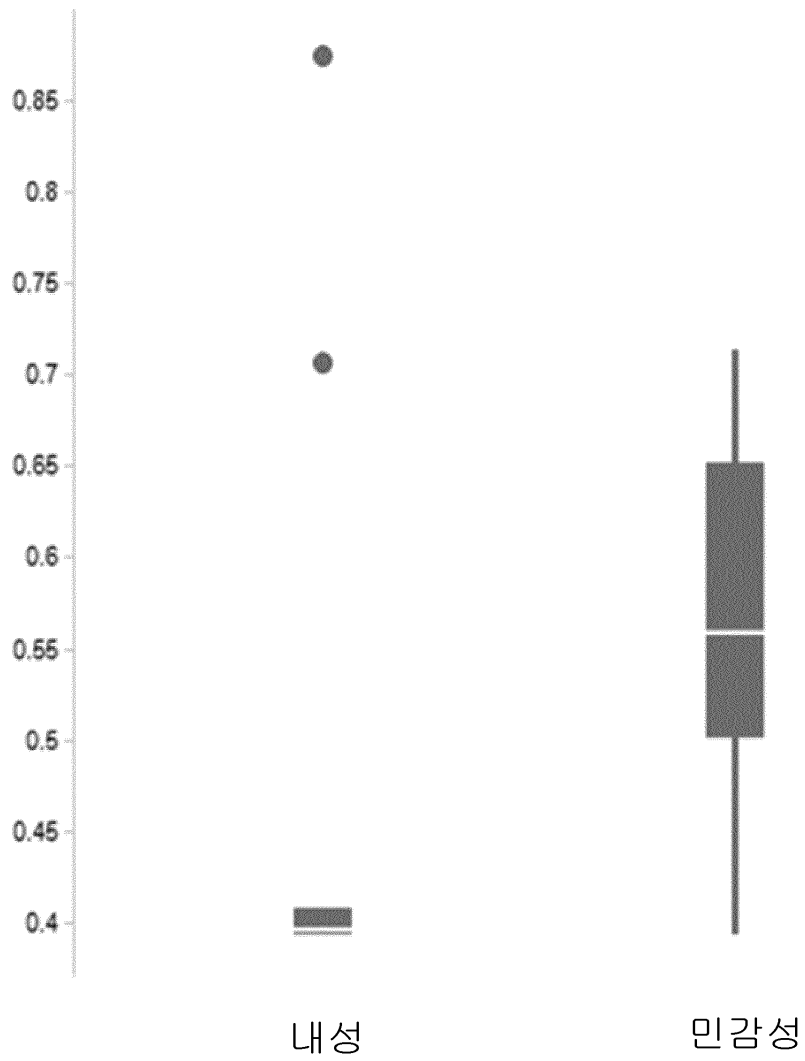


내성

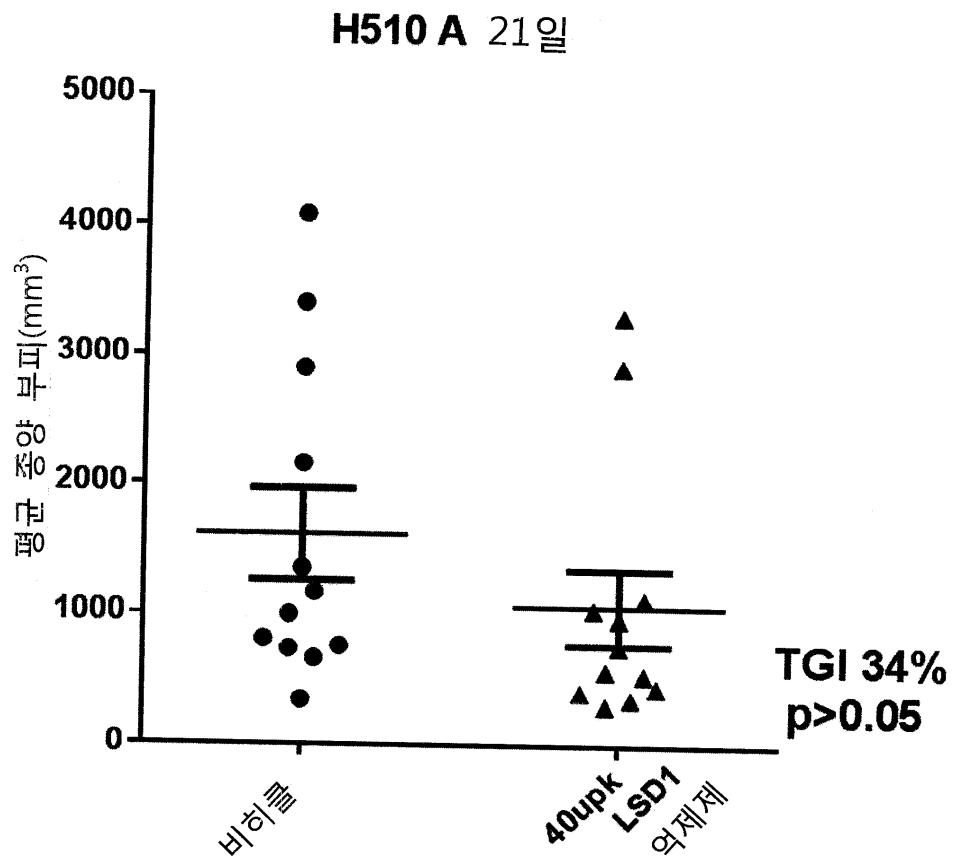
민감성

도면8

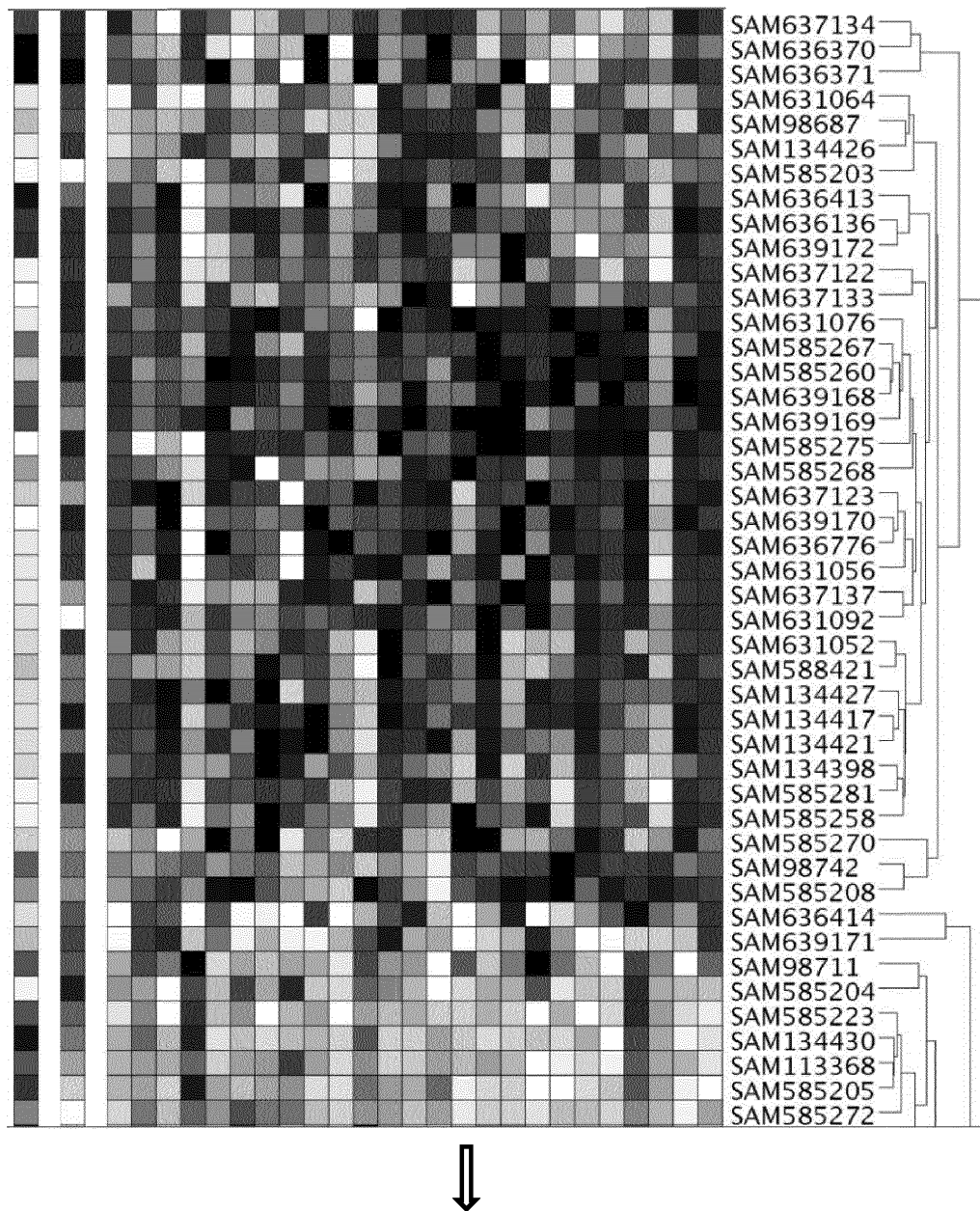
점수 _3



도면9



도면10a



도면10b

