



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0169712
(43) 공개일자 2024년12월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7037062
- (22) 출원일자(국제) 2023년04월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년11월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/017805
- (87) 국제공개번호 WO 2023/196545
국제공개일자 2023년10월12일
- (30) 우선권주장
63/329,010 2022년04월08일 미국(US)
63/345,736 2022년05월25일 미국(US)

- (71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
암젠 센터 드라이브
- (72) 발명자
벨몬테스 브라이언
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스타 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브,
씨/오 암젠 인크.
첸 에드워드 라우 유에
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스타 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브,
씨/오 암젠 인크.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

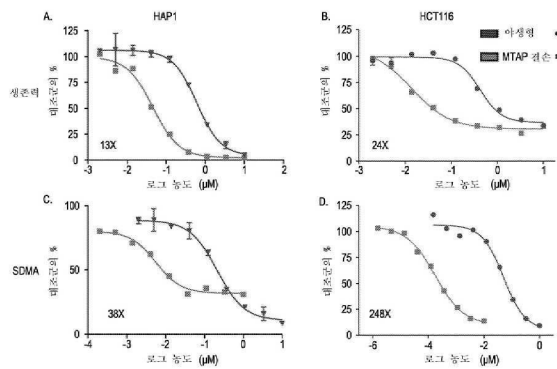
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 MTA-협력 PRMT5 억제제를 사용한 암 치료

(57) 요약

PRMT5 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. PRMT5 억제제 및 표준 케어 치료법을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4745 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/555 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

휴즈 폴

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스태프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨
/오 암젠 인크.

슬레몬스 캐서린

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스태프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨
/오 암젠 인크.

선 제

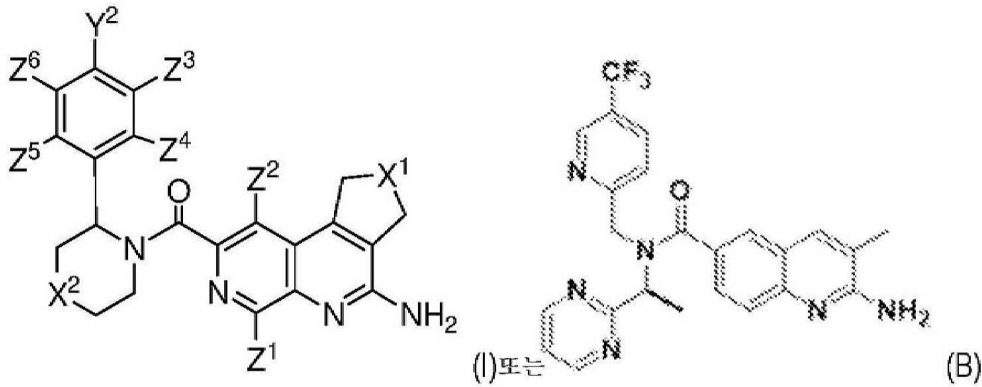
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스태프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨
/오 암젠 인크.

명세서

청구범위

청구항 1

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, PRMT5 억제제를 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 I>의 화합물 또는 화합물 (B) 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 방법:



상기 식에서

X¹은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

X²은 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

Y²는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

각각의 Z¹ 및 Z²는 독립적으로 H, F, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

각각의 Z³, Z⁴, Z⁵, 및 Z⁶은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 클로라이드이다.

청구항 2

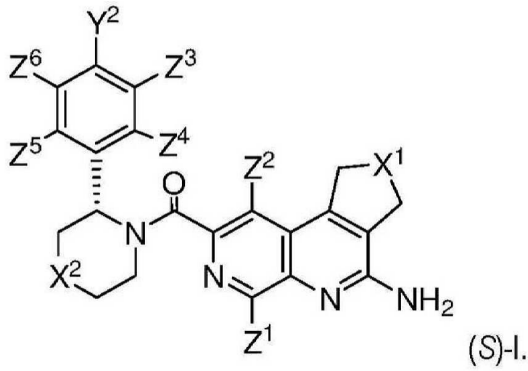
제1항에 있어서, 암은 MTAP-결손 암이고, 선택적으로 MTAP-결손 암은 교모세포종, 중피종, 연조직 육종, 식도암, 흑색종, 림프종/백혈병, 두경부암, 담관암종, 위암, 교종, 흉선종, 선낭 암종, 췌장암, 폐암, 유방암, 간암 또는 방광암인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 폐암은 비편평 세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화학식 (S)-I의 구조를 갖거나, 또는 이의 제약상 허용되는 염인, 방법:



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X¹은 O이고;

Z¹ 및 Z²는 각각 H이고;

X²는 O이고;

Z³, Z⁴, Z⁵, 및 Z⁶는 각각 H이고;

Y²는 C₁-C₆할로알킬이고;

Y²는 CF₃인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 파클리탁셀을 대상체에게 투여하고, 선택적으로 대상체에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 75 mg/m²~135 mg/m²의 파클리탁셀을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 카르보플라틴을 대상체에게 투여하고, 선택적으로 대상체에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) AUC5~AUC6의 카르보플라틴을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈을 대상체에게 투여하고, 선택적으로 대상체에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 1000 mg/m²~1250 mg/m²의 겐시타빈을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 이리노테칸을 대상체에게 투여하고, 선택적으로 대상체에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 150 mg/m²~180 mg/m²의 이리노테칸을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

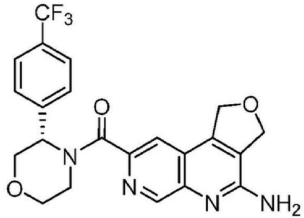
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 5-플루오라실을 대상체에게 투여하고, 선택적으로 대상체에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 400 mg/m²~1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 페메트렉시드를 대상체에게 투여하고, 선택적으로 대상체에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 500 mg/m²의 페메트렉시드를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 G의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:

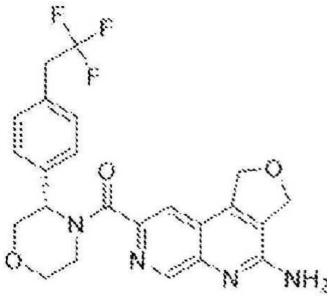


청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 B 또는 이의 염을 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:

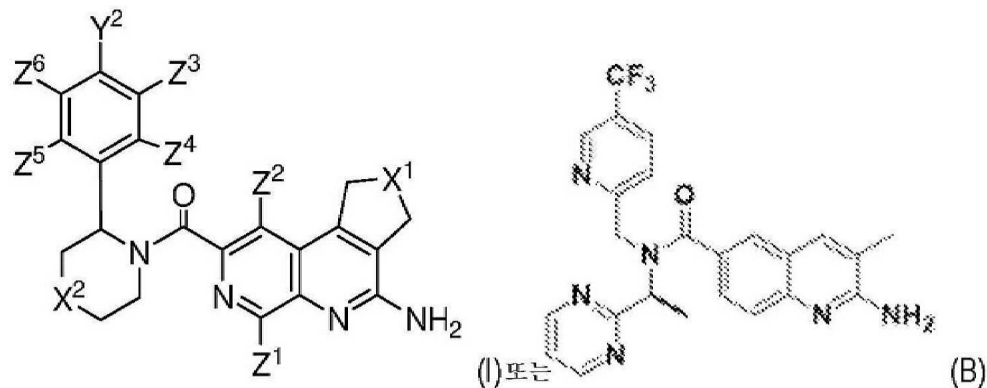


청구항 15

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 다음을 투여하는 것을 포함하는, 방법:

(a) 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양의 PRMT5 억제제(여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 1>에 제시된 화합물 또는 화합물 B, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함함); 및

(b) 암 치료를 위한 표준 케어 치료법.



상기 식에서

X^1 은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

X^2 는 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

Y^2 는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 H, F, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

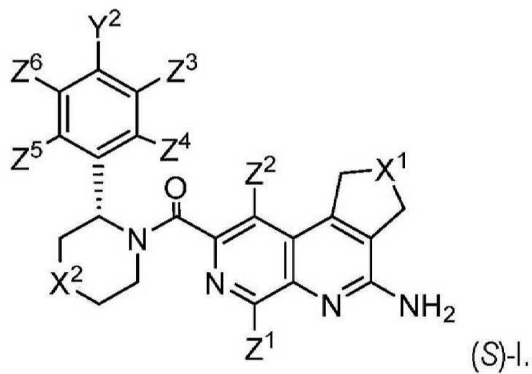
각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 클로라이드이다.

청구항 16

제15항에 있어서, 표준 케어 치료법은 화학치료법을 포함하고, 선택적으로 화학치료법은 파클리탁셀, 카르보플라틴, 겐시타빈, 이리노테칸, 5-플루오라실 또는 페메트렉시드 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, PRMT5 억제제는 화학식 (S)-I의 구조를 갖거나, 또는 이의 제약상 허용되는 염인, 방법:



청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

X^1 은 O이고;

Z^1 및 Z^2 는 각각 H이고;

X^2 는 O이고;

Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 각각 H이고;

Y^2 는 C₁-C₆할로알킬이고;

Y^2 는 CF₃인, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료법은 파클리탁셀을 포함하고, 방법은 선택적으로 대상제에게 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 75 mg/m²~135 mg/m²의 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료법은 카르보플라틴을 포함하고, 방법은 선택적으로 대상체에 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) AUC5~AUC6의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료법은 겐시타빈을 포함하고, 방법은 선택적으로 대상체에 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 1000 mg/m²~1250 mg/m²의 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료법은 이리노테칸을 포함하고, 방법은 선택적으로 대상체에 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 150 mg/m²~180 mg/m²의 이리노테칸을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 23

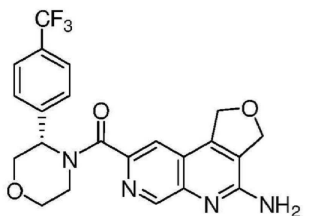
제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료법은 5-플루오라실을 포함하고, 방법은 선택적으로 대상체에 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 400 mg/m²~1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 24

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료법은 페메트렉시드를 포함하고, 방법은 선택적으로 대상체에 (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 500 mg/m²의 페메트렉시드를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 G의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:

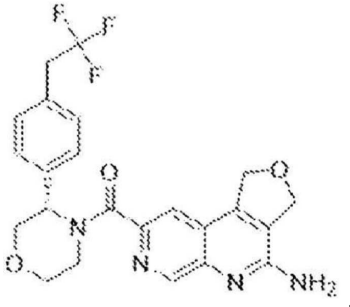


청구항 26

제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 B, 또는 이의 염을 포함하는, 방법.

청구항 27

제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염인, 방법:



청구항 28

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제 및 표준 케어 치료법은 공동으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, PRMT5 억제제 및 표준 케어 치료법은 순차적으로 투여되는, 방법.

발명의 설명

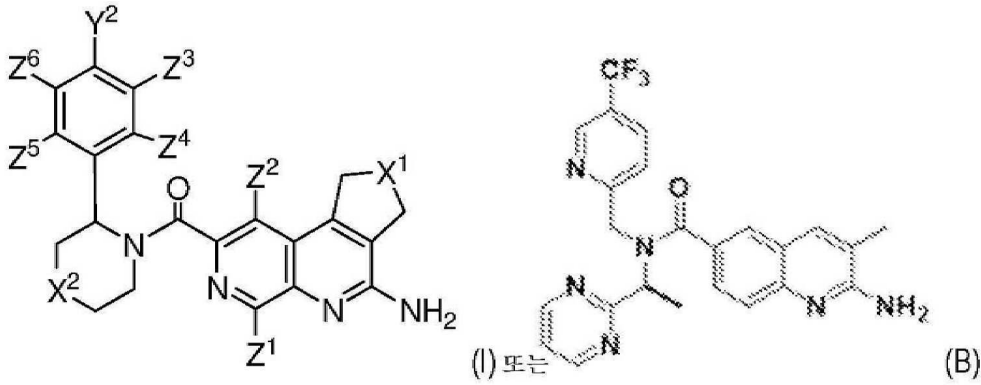
배경 기술

[0001] 유전자 발현의 후생유전학적 조절은 단백질 생산 및 세포 분화의 중요한 생물학적 결정인자이며, 다수의 인간 질환에서 중요한 병원성 작용을 한다. 후생유전학적 조절은 그 뉴클레오티드 서열을 변경하지 않으면서 유전 물질의 유전적 변형을 수반한다. 전형적으로, 후생유전학적 조절은 DNA의 선택적이고 가역적인 변형(예를 들어, 메틸화)과 염색질의 전사적 활성 상태와 비활성 상태 사이의 구조적 전이를 제어하는 단백질(예를 들어, 히스톤)에 의해 매개된다. 이러한 공유 변형은 메틸트랜스퍼라아제(예를 들어, PRMT5)와 같은 효소에 의해 제어될 수 있으며, 이들 중 다수는 인간 질환을 유발할 수 있는 특정 유전적 변경과 관련되어 있다. PRMT5는 증식 장애, 대사 장애 및 혈액 장애와 같은 질환에서 역할을 한다.

[0002] 종양 억제 유전자의 동형접합 결실은 암의 주요 동인이며, 종종 종양 억제인자에 근접한 게놈에 위치한 패신저 유전자의 부수적 손실을 초래한다. 이러한 패신저 유전자의 결실은 종양 세포에 특정한, 치료적으로 다루기 쉬운 취약성을 형성할 수 있다. 잘 알려진 종양 억제인자 CDKN2A(사이클린 의존성 키나아제 억제제 2A)를 보유하는 염색체 9p21 유전자좌의 동형접합 결실은 모든 종양의 15%에서 발생하며, 종종 메티오닌 및 아데닌 회수 경로의 핵심 효소인 패신저 유전자 MTAP(메틸티오아데노신 포스포릴라아제)를 포함한다. MTAP가 결실되면 이의 기질인 메틸티오아데노신(MTA)이 축적된다. MTA는 II형 메틸트랜스퍼라아제 PRMT5에 대한 기질 메틸 공여체인 S-아데노실메티오닌(SAM)과 구조적으로 매우 유사하다. MTAP의 손실로 인해 증가된 MTA 수준은 PRMT5에 결합하기 위해 SAM과 선택적으로 경쟁하여, 메틸트랜스퍼라아제를 추가 PRMT5 억제에 취약한 저형성 상태로 만든다. 큰 종양 세포주 패널에서 수행된 다중 게놈 규모 shRNA 드롭아웃 스크린은 MTAP 손실과 PRMT5에 대한 세포주 의존성 사이의 강한 상관관계를 확인시켰으며, 이는 대사 취약성의 강도를 더욱 강조한다. 그러나, PRMT5는 알려진 세포 필수 유전자이며, 조건부 PRMT5 녹아웃 및 siRNA 녹다운 연구는 상당한 책임이 정상 조직에서 PRMT5 억제와 관련될 수 있음을 시사한다(예를 들어, 범혈구감소증, 불임, 골격근 손실, 심장 비대 등). 따라서, 이 대사 취약성을 이용하고 정상 조직(MTAP WT)에서 PRMT5를 아끼면서 MTAP-결손(nu11) 종양에서 PRMT5를 우선적으로 표적화하기 위해서는 새로운 전략이 필요하다. MTA-협력 소분자 억제제로 PRMT5를 표적화하는 것은 MTAP-결손 종양 세포가 풍부한 PRMT5의 MTA 결합 상태를 우선적으로 표적화하는 동시에, MTAP가 온전하고 MTA 수준이 낮은 정상 세포에 비해 개선된 치료 지수를 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0003] 한 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, PRMT5 억제제를 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 I>의 화합물 또는 화합물 (B) 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 방법이 본원에 기술된다:



[0004]

[0005]

상기 식에서

[0006]

X^1 은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0007]

X^2 는 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0008]

Y^2 는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

[0009]

각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 H, F, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0010]

각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 클로라이드이다.

[0011]

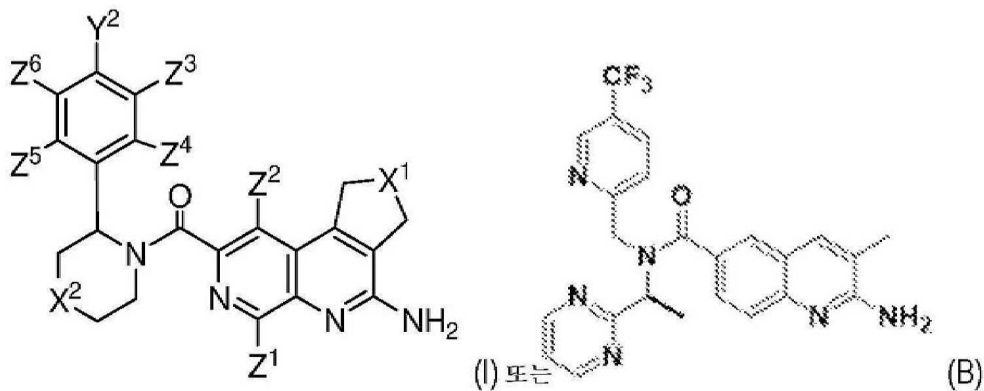
또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 다음을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 본원에 기술된다:

[0012]

(a) 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양의 PRMT5 억제제(여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 1>에 제시된 화합물 또는 화합물 B, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함함); 및

[0013]

(b) 암 치료를 위한 표준 케어 치료법.



[0014]

[0015]

상기 식에서

[0016]

X^1 은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0017]

X^2 는 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0018]

Y^2 는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

[0019]

각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 H, F, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0020] 각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 클로라이드이다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1. 화합물 B에 노출된 후 MTAP-결손 또는 야생형 HAP1(A/C) 및 HCT116(B/D) 세포에서의 생존력(A 및 B) 및 SDMA 신호전달(C 및 D). WT 및 MTAP-결손 세포를 6일 동안 화합물 B 또는 DMSO 단독 대조군으로 처리하였다. 생존력은 CellTiter-Glo에 의해 측정되었으며 협력성은 다음과 같이 결정되었다: 협력성= WT IC50/MTAP-결손 IC50. (평균 ± SD, n=3); 화합물 B로 3일 처리한 후 ELISA 검정에 의해 HAP1 WT 및 MTAP-결손 전반적 SDMA 수준을 평가하고; 화합물 B로 4일 처리한 후 세포내 이미징 검정에 의해 HCT116 WT 및 MTAP-결손 전반적 SDMA 수준을 평가하였다.

도 2: HCT116 MTAP WT 및 HCT116 MTAP-결손 반대쪽 종양 세포의 ELISA 분석. 암컷 무흉선 누드 마우스에게 비히클 또는 화합물 B를 투여하였다. 마우스에게 총 4회 용량을 제공하고, 마지막 용량 4시간 후 종양을 수집하였다. 매칭 비히클과 비교하여 보고된 억제 백분율. 데이터는 평균 ±SD를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 3이다. 통계: 대조군과의 Dunnett 비교와 함께 일원 ANOVA p=0.0213*, p<0.0001****

도 3: 화합물 B는 내인성 MTAP-결손 췌장(A) 및 식도(B) 환자 유래 이종이식편에서 유의한 항종양 성장 억제를 초래한다. 암컷 NOD/SCID 마우스에게 PA5415(췌장 종양) 또는 ES11082(식도 종양)를 이식하였다. 비히클 및 화합물 B를 연구 지속기간 동안 1일 1회 경구로(p.o.) 투여하였다. 데이터는 평균 ±SEM을 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 10이다. B.) 통계: P값은 대조군과의 Dunnett 비교와 함께 선형 혼합 효과 모델에 의해 결정되었다; ****p<0.0001

도 4: 내인성 MTAP-결손 환자 유래 이종이식 모델 (왼쪽에서 오른쪽으로) 췌장; 식도; 식도; 췌장; 흑색종; 폐; 혼합 물리관; 폐; 흑색종; 폐; 췌장; 폐; 난소; 폐; 담낭; 폐; 흑색종; 흑색종; 폐; 흑색종; 췌장; 흑색종; 췌장; 뇌; 및 췌장에 대한 화합물 B의 존재 하에서의 종양 성장 억제. 각각의 모델에 대해, 6마리의 암컷 NOD/SCID 마우스에게 PDX를 이식하였다. 각각의 그룹화에 대한 평균 종양 부피는 100-200 mm³였다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 비히클 또는 100 mg/kg의 화합물 B로 투약을 시작하였다. 플롯팅된 데이터는 TGI(종양 성장 억제)를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 3이다.

도 5: HCT116 MTAP-결손 이종이식편(A) 대 HCT116 야생형 이종이식편(B)에서의 화합물 B의 항종양 활성. 암컷 무흉선 누드 마우스에게 HCT116 MTAP-결손 또는 MTAP WT 종양을 이식하였다. 비히클 및 화합물 B를 연구 지속기간 동안 1일 1회 경구로(p.o.) 투여하였다. 데이터는 그룹 평균 ± SEM을 나타내며, n = 10이다. 어느 연구에서도 체중에 대한 효과는 관찰되지 않았다. 통계: P값은 대조군과의 Dunnett 비교와 함께 선형 혼합 효과 모델에 의해 결정되었다. A.) **p<0.01, ****p<0.0001. B.) p=NS.

도 6. 화합물 B는 내인성 MTAP-결손 종양 세포주에서 우선적인 활성을 나타낸다. MTA-협력 PRMT5 억제제인 화합물 B로 처리된 내인성 야생형(n=11) 또는 MTAP-결손(n=15) 세포주의 패널에 걸친 평균 IC50의 폭포수 플롯. 96 웰 플레이트에서 최적의 로그 단계 성장을 위해 세포를 시딩하고, 밤새 인큐베이션하고, 이어서 6일 생존력 검정을 위해 3배, 9pt 시리즈 희석에 걸쳐 화합물로 처리하였다(Cell-Titer-Glo; Promega). 희석 시리즈에 걸친 신호 강도를 DMSO 대조군(0.1%)에 대해 정규화하였고, 2개의 생물학적 복제본에 걸쳐 평균한 4 파라미터 보간 IC50 모델(Prism)을 이용하여 IC50을 계산하였다.

도 7은 화합물 G와 파클리탁셀의 조합이 단일 작용제 단독 H292 NSCLC 이종이식편 대비 유의한 항종양 활성을 초래하였음을 보여주는 그래프이다.

도 8은 화합물 B와 파클리탁셀의 조합이 단일 작용제 단독 H292 NSCLC 이종이식편 대비 유의한 항종양 활성을 초래하였음을 보여주는 그래프이다.

도 9. 화합물 B는 야생형 (A) DLBCL, (B) 췌장암 및 (C) 폐암 세포주 대비 내인성 MTAP-결손 세포주에서 세포 생존력을 우선적으로 억제한다. 6일 동안 화합물 B의 시리즈 희석물로 처리된 WT 및 MTAP-결손 DLBCL 췌장암 및 NSCLC 암 종양 세포주에서의 대표적인 용량 반응 곡선. 테스트된 최고 농도는 총 9회의 1:3 시리즈 희석 단계와 DMSO 단독 대조군을 이용하여 10 μM(DLBCL 라인의 경우 1 μM)이었다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. (평균 ± SD, n=3).

도 10. 화합물 B는 DOHH-2(A 및 B) 및 BXPC-3(C 및 D) 내인성 MTAP-결손 이종이식편에서 유의한 항종양 활성을 나타낸다. 암컷 SCID 마우스에게 DOHH-2 또는 BxPc-3 종양을 이식하였다. 비히클 및 화합물 B를 연구 지속기간

동안 1일 1회 경구로(p.o.) 투여하였다. 데이터는 그룹 평균 \pm SEM을 나타내며, n = 10이다. 말기 DOHH-2 또는 BxPC-3 종양을 SDMA ELISA 분석을 위해 수집하였다. 데이터는 평균 \pm SD를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 5이다. 통계: P값은 대조군과의 Dunnett 비교와 함께 선형 혼합 효과 모델에 의해 결정되었다; **p<0.01, ****p<0.0001.

도 11. 화합물 B는 순환 혈액 세포에는 영향을 미치지 않으면서 DOHH-2 종양에서 세포 주기 정지 및 DNA 손상 반응의 증가를 초래한다. (A-D.) 암컷 SCID 마우스에게 DOHH-2 종양을 이식하였다. 종양이 200 mm³에 도달하면, 마우스를 비히클 또는 100 mg/kg의 화합물 B로 처리하였다. 마우스에게 10일 동안 1일 1회 경구로(p.o.) 투여하였다. 데이터는 그룹 평균 \pm SEM을 나타내며, n = 10이다. A.) 말기 DOHH-2 종양 부피. B.) 비히클로 처리된 Brdu(4시간) 펄스화된 마우스 또는 화합물 B로 처리된 마우스로부터의 분해된 종양을 DAPI에 대해 공동 염색하고, 유세포 분석기 상에서 분석하였다. C.) 분해된 종양을 γ H2AX에 대해 염색하였다, MFI(평균 형광 강도). D.) 심장 출혈을 ADVIA 상에서 수행 및 분석하였다.

도 12는 파클리탁셀과 조합된 화합물 B의 조합 지수(CI) 점수를 보여주는 용량 매트릭스이다.

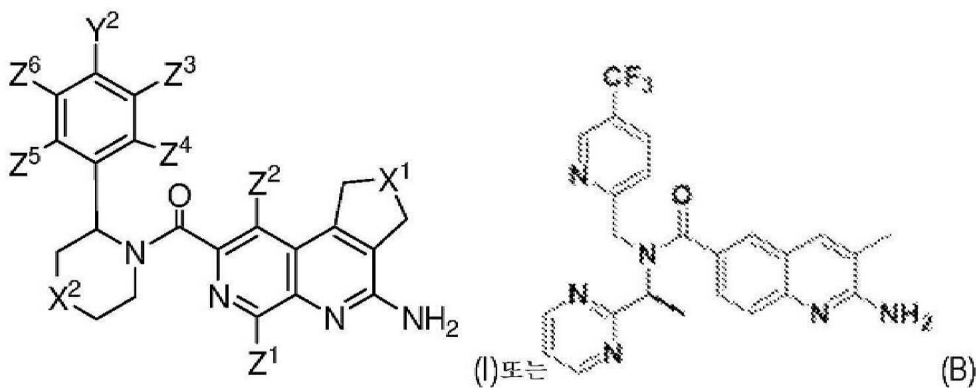
도 13은 카르보플라틴과 조합된 화합물 B의 조합 지수(CI) 점수를 보여주는 용량 매트릭스이다.

도 14a 및 14b는 화합물 B와 파클리탁셀의 조합(도 14a) 및 화합물 B와 카르보플라틴의 조합(도 14b)이 NSCLC(H292) 세포주에서 파클리탁셀 또는 카르보플라틴 단독 대비 유의한 항종양 세포 성장 활성을 초래한다는 것을 보여주는 그래프이다.

도 15a 및 15b는 화합물 B와 파클리탁셀의 조합(도 15a) 및 화합물 B와 카르보플라틴의 조합(도 15b)이 H292 NSCLC 이종이식편에서 파클리탁셀 또는 카르보플라틴 단독 대비 유의한 항종양 활성을 초래한다는 것을 보여주는 그래프이다.

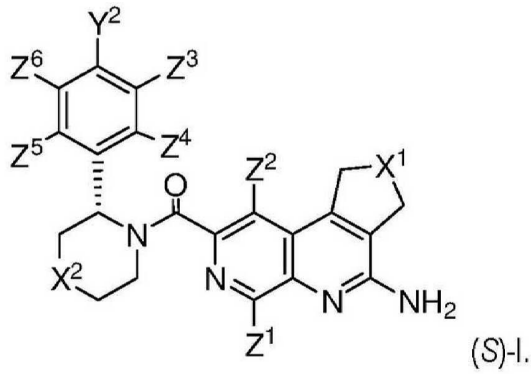
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, PRMT5 억제제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 I>의 화합물 또는 화합물 (B) 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 방법을 제공한다:



- [0023] 상기 식에서
- [0024] X¹은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;
- [0025] X²는 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;
- [0026] Y²는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;
- [0027] 각각의 Z¹ 및 Z²는 독립적으로 H, F, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0028] 각각의 Z³, Z⁴, Z⁵, 및 Z⁶는 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 클로라이드이다.

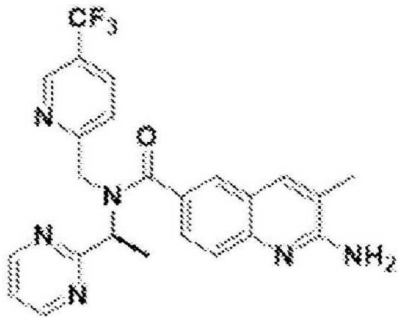
[0030] 일부 실시형태에서, PRMT5 억제제는 화학식 (S)-I의 구조를 갖거나, 또는 이의 제약상 허용되는 염이다:



[0031]

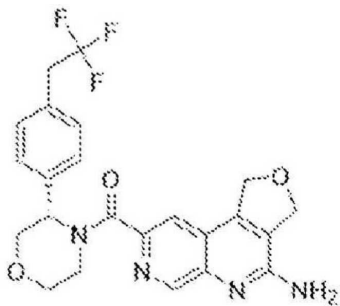
[0032] 일부 실시형태에서, X^1 은 O이다. 일부 실시형태에서, Z^1 및 Z^2 는 각각 H이다. 일부 실시형태에서, X^2 는 O이다. 일부 실시형태에서, 각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 및 Z^6 은 H이다. 일부 실시형태에서, Y^2 는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, Y^2 는 CF_3 이다.

[0033] 일부 경우에, PRMT5 억제제는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염이다



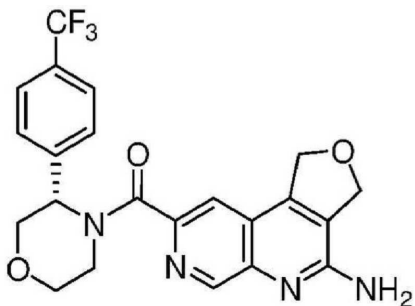
[0034] 화합물 B:

[0035] 일부 실시형태에서, PRMT5 억제제는 화합물 A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염이다:



[0036]

[0037] 일부 실시형태에서, PRMT5 억제제는 화합물 G의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염이다:



[0038]

[0039] 본원에 기술된 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기산 및 유기산 및 염기로부터 유래된 것들을

포함한다.

[0040]

조합 치료법

[0041]

일부 실시형태에서, 방법은 조합 치료법으로서 환자에게 표준 케어 치료법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본원에 사용되는 "조합 치료법"이라는 용어는 암을 치료하기 위한 2가지 이상의 치료제(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 PRMT5 억제제 및 표준 케어 치료법(예를 들어, 화학치료법))의 투여를 지칭한다. 이러한 투여는 실질적으로 동시적인 방식으로, 예컨대 고정된 비의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로 이들 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 이러한 투여는 각각의 활성 성분에 대해 다수의 또는 별개의 용기(예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 및 액체)로 공동 투여하는 것을 포함한다. 분말 및/또는 액체는 투여 전에 원하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다. 또한, 이러한 투여는 또한 각각의 유형의 치료제를 대략 동시에 또는 상이한 시간에 순차적인 방식으로 사용하는 것을 포함한다.

[0042]

일부 실시형태에서, 화학치료법은 백금 기반 화학치료법, 즉, 백금 작용제를 사용하는 것이다. 백금 작용제(예컨대 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 피코플라틴, ProLindac™(AP5346), 아로플라틴, 및 페난트리플라틴)는 단일 부가물, 가닥간 가교, 가닥 내 가교 또는 DNA 단백질 가교로서 DNA의 가교를 유발하는 널리 사용되는 항종양 약물이다.

[0043]

카르보플라틴은 DNA에 공유 결합하여 가닥간 DNA 가교를 생성함으로써 DNA 기능을 방해하는 백금 화합물 알킬화제이다. 면역치료법을 포함하거나 포함하지 않는 백금 기반 화학치료법은 게놈 EGFR 또는 ALK 종양 이상이 없는 진행성 또는 전이성 비편평 NSCLC를 갖는 환자를 위한 제1선 요법이다. 백금과 조합될 수 있는 예시적인 화학치료법 작용제는 전형적으로 페메트렉시드, 탁산(파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 또는 도세탁셀), 및 에토포시드, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0044]

카르보플라틴은 수용성 백금 복합체이며 분자식은 $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ 이고 분자량은 373.26이다. 카르보플라틴은 CAS 등록 번호 41575-94-4가 할당되었으며, PARAPLATIN®, BLASTOCARB®, BLASTOPLATIN®, CARBOKEM®, CARBOMAX®, PARAPLATIN®, CARBOPA®, KARPLAT® 등으로 상업적으로 입수가능하다. 카르보플라틴 제조, 분배, 투여량, 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 현지 패키지 삽입물에서 발견할 수 있다(미국의 경우, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 60047 일리노이주 레이크 쿨리히에 소재하는 Fresenius KABI의 카르보플라틴 주사, 미국 처방 정보(2021년 5월 개정) 참조).

[0045]

일부 실시형태에서, 화학치료법은 항-폴레이트 화학치료제이다. 일부 실시형태에서, 화학치료법은 페메트렉시드 또는 이의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 화학치료법은 페메트렉시드이다. 일부 실시형태에서, 화학치료법은 페메트렉시드 디나트륨이다. 페메트렉시드(N-[4-[2-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-L-글루탐산))는 세포 복제에 필수적인 폴레이트 의존성 대사 과정을 방해하는 폴레이트 유사 대사 억제제이다. 페메트렉시드는 EGFR 또는 ALK 종양 게놈 이상이 없는 전이성 비편평 NSCLC를 갖는 환자의 초기 치료로서 펌브롤리주맙 및 백금 화학치료법과 조합으로 FDA에 의해 승인되어 있다. 또한 국소 진행성 또는 전이성 비편평 NSCLC를 갖는 환자를 위한 초기 치료를 위해 시스플라틴과 조합으로 승인되어 있다. 유지 환경에서, 페메트렉시드는 백금 기반 제1선 화학치료법의 4회의 3주 주기 후에 질환이 진행되지 않은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 NSCLC를 갖는 환자의 치료를 위한 단일 작용제로서 승인되어 있다. 또한 이전 화학치료법 후 재발성 전이성 비편평 NSCLC를 갖는 환자의 치료를 위한 단일 작용제로서 승인되어 있다. 페메트렉시드는 ALIMTA®로서 상업적으로 입수가능하다. 페메트렉시드 분배, 투여량 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 현지 패키지 삽입물에서 발견할 수 있다(미국의 경우, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스에 소재하는 Lilly USA, LLC의 ALIMTA® 미국 처방 정보(2019년 1월 개정) 참조).

[0046]

일부 실시형태에서, 화학치료법은 탁산이다. 예시적인 탁산은 파클리탁셀(TAXOL®), 파클리탁셀 또는 nab-파클리탁셀의 크레모포어 무함유, 알부민 조작된 나노입자 제형(ABRAXANE®); 및 도세탁셀(TAXOTERE®)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0047]

파클리탁셀은 베타 튜블린에 결합하여 미세소관을 안정화시키고 세포 주기 정지 및 아폽토시스를 유도하는 항암제의 부류인 반합성 탁산이다. 파클리탁셀 200 mg/m²를 카르보플라틴과 조합하여 3주마다 3시간에 걸쳐 정맥내로 투여하는 것은 이전에 치료받은 적이 없는 양호한 성능 상태의 진행성 또는 전이성 NSCLC를 갖는 환자의 치료를 위한 표준 케어 옵션이다(Schiller JH et al, 2002). 도세탁셀은 베타 튜블린에 결합하여 미세소관을 안정

화시키고 세포 주기 정지 및 아파토시스를 유도하는 항암제의 부류인 반합성 탁산이다. 도세탁셀 75 mg/m²를 단 독치료법으로서 3주마다 1시간에 걸쳐 정맥내로 투여하는 것은 이전 백금 기반 화학치료법의 실패 후 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC를 갖는 환자의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되어 있다.

[0048] 파클리탁셀(TAXOL®) 제조, 분배, 투여량, 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 현지 패키지 삽입물에서 발견할 수 있다(미국의 경우, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 08543 뉴 저지주 프린스톤에 소재하는 Bristol-Myers Squibb Company의 TAXOL®(파클리탁셀) 주사 미국 처방 정보(2011년 4월 개정) 참조). nab-파클리탁셀(ABRAXANE®) 제조, 분배, 투여량, 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 현지 패키지 삽입물에서 발견할 수 있다(미국의 경우, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 08543 뉴 저지주에 소재하는 Bristol-Myers Squibb Company의 ABRAXANE® 미국 처방 정보(2020년 8월 개정) 참조). 도세탁셀 제조, 분배, 투여량, 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 현지 패키지 삽입물에서 발견할 수 있다(미국의 경우, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 08540 뉴 저지주 프린스톤에 소재하는 Sandoz의 도세탁셀 주사 미국 처방 정보(2012년 3월 개정) 참조).

[0049] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 도세탁셀, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 잼시타빈, 이리노테칸, 5-플루오라실 또는 페메트렉시드이다. 일부 실시형태에서, 방법은 카르보플라틴을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 도세탁셀을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 파클리탁셀을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 페메트렉시드를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 잼시타빈을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 이리노테칸을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 5-플루오라실을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0050] 투여량 요법

[0051] PRMT5 억제제의 "치료 유효량"은 치료되는 환자의 기존 증상을 치료하거나 그의 발달을 예방하거나 완화시키는데 효과적인 양을 의미한다. 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시내용에 비추어 당업자의 능력 내에 있다. 일반적으로, "치료 유효량"은 원하는 효과를 달성하는 본원에 기술된 PRMT5 억제제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기술된 PRMT5 억제제의 치료 유효량은 대조군과 비교하여 MTAP 활성을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 또는 적어도 90% 감소시킨다.

[0052] 개별 요구는 다르지만, 화합물의 유효량의 최적 범위의 결정은 당업계의 기술에 속한다. 본원에서 확인되는 병태 및 장애의 치료에서 인간에게 투여할 경우, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 전형적인 투여량은 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 예를 들어 적어도 0.05 mg/kg, 적어도 0.08 mg/kg, 적어도 0.1 mg/kg, 적어도 0.2 mg/kg, 적어도 0.3 mg/kg, 적어도 0.4 mg/kg, 또는 적어도 0.5 mg/kg, 예컨대 50 mg/kg 이하, 40 mg/kg 이하, 30 mg/kg 이하, 20 mg/kg 이하, 또는 10 mg/kg 이하일 수 있고, 이는 예를 들어 약 2.5 mg/일(0.5 mg/kg x 5 kg) 내지 약 5000 mg/일(50 mg/kg x 100 kg)일 수 있다. 예를 들어, 화합물의 투여량은 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.07 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.09 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 0.1 mg/kg/일, 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일, 약 1 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 1 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 약 1 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일, 약 1 mg/일 내지 약 2000 mg/일, 약 20 mg/일 내지 약 1800 mg/일, 약 40 mg/일 내지 약 800 mg/일, 약 20 mg/일 내지 약 700 mg/일, 약 30 mg/일 내지 약 600 mg/일, 약 40 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 50 mg/일 내지 약 400 mg/일, 약 60 mg/일 내지 약 300 mg/일, 약 70 mg/일 내지 약 200 mg/day, 또는 약 80 mg/일 내지 약 100 mg/일일 수 있다.

[0053] 구체적인 실시형태에서, 본원에 기술된 PRMT5 억제제는 이를 필요로 하는 환자에게 1일 1회 경구로 투여된다. 투여가 고려되는 "환자" 또는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 고령 성인)) 및/또는 비인간 동물, 예를 들어, 포유동물, 예컨대 영장류(예를 들어, 시노몰로구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이, 및/또는 개를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 비인간 동물이다. "인간", "환자", 및 "대상체"라는 용어는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

- [0054] 일부 실시형태에서, 환자는 이전 라인의 치료법으로 치료받았으며, 즉, 본원에 개시된 방법의 치료법은 두 번째 (또는 그 이상의) 라인의 치료법이다. 일부 실시형태에서, 환자는 (본원의 방법에 개시된 바와 같은) PRMT5 억제제로 치료하기 전에 이전에 화학치료법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 (본원의 방법에 개시된 바와 같은) PRMT5 억제제로 치료하기 전에 이전에 PD1 억제제로 치료받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 (본원의 방법에 개시된 바와 같은) PRMT5 억제제로 치료하기 전에 이전에 PDL1 억제제로 치료받은 적이 있다.
- [0055] 일부 경우에, 환자에게 40 mg, 120 mg, 240 mg, 480 mg, 800 mg, 960 mg, 1600 mg 또는 2000 mg의 PRMT5 억제제의 총 일일 양이 투여된다.
- [0056] 일부 실시형태에서, 방법은 본원에 기술된 PRMT5 억제제를 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 40 mg, 120 mg, 240 mg, 480 mg, 800 mg, 960 mg, 1600 mg, 또는 2000 mg의 PRMT5 억제제를 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함한다.
- [0057] 일부 실시형태에서, 방법은 도세탁셀을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 (a) 매일 40 mg의 PRMT5 억제제 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 (a) 매일 120 mg의 PRMT5 억제제 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 (a) 매일 240 mg의 PRMT5 억제제 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 (a) 매일 480 mg의 PRMT5 억제제 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 (a) 매일 800 mg의 PRMT5 억제제 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 (a) 매일 2000 mg의 PRMT5 억제제 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 75 mg/m^2 의 도세탁셀을 투여하는 것을 포함한다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 방법은 카르보플라틴을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 40 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 120 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 240 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 480 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 800 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 2000 mg의 PRMT5 억제제; (b) 3주마다 IV 투여를 통해 AUC 5(또는 AUC6)의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함한다.
- [0059] 일부 실시형태에서, 방법은 파클리탁셀을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 매주 IV 투여를 통해 100 mg/m^2 의 파클리탁셀(또는 3주마다 IV 투여를 통해 135 mg/m^2 의 파클리탁셀)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 환자에게 (a) 매일 40 mg의 PRMT5 억제제를 투여하고; (b) 매주 IV 투여를 통해 100 mg/m^2 의 파클리탁셀(또는 3주마다 IV 투여를 통해 135 mg/m^2 의 파클리탁셀)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 환자에게 (a) 매일 80 mg의 PRMT5 억제제를 투여하고; (b) 매주 IV 투여를 통해 100 mg/m^2 의 파클리탁셀(또는 3주마다 IV 투여를 통해 135 mg/m^2 의 파클리탁셀)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 환자에게 (a) 매일 120 mg의 PRMT5 억제제를 투여하고; (b) 매주 IV 투여를 통해 100 mg/m^2 의 파클리탁셀(또는 3주마다 IV 투여를 통해 135 mg/m^2 의 파클리탁셀)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 환자에게 (a) 매일 240 mg의 PRMT5 억제제를 투여하고; (b) 매주 IV 투여를 통해 100 mg/m^2 의 파클리탁셀(또는 3주마다 IV 투여를 통해 135 mg/m^2 의 파클리탁셀)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실

간을 투여하는 것을 포함한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 방법은 5-플루오라실을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 IV 연속 주입을 통해 x 44시간 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 40 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) IV 연속 주입을 통해 x 44시간 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 80 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) IV 연속 주입을 통해 x 44시간 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 120 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) IV 연속 주입을 통해 x 44시간 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 480 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) IV 연속 주입을 통해 x 44시간 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 800 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) IV 연속 주입을 통해 x 44시간 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 환자에게 (a) 매일 2000 mg의 PRMT5 억제제; 및 (b) IV 연속 주입을 통해 x 44시간 1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함한다.

[0067] 암

[0068] 일부 실시형태에서, 암은 MTAP-결핍성 및/또는 MTA-축적성 암이다. "MTAP-결핍 관련" 또는 "MTAP-결핍" 또는 "MTAP 결핍성" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예를 들어, 암) 또는 "MTAP 결핍과 관련된" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예를 들어, 암) 또는 "MTAP 결핍을 특징으로 하는" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예를 들어, 암) 등은 상당수의 세포가 MTAP-결핍성인 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예를 들어, 암)을 지칭한다. 예를 들어, MTAP-결핍 관련 질환에서, 하나 이상의 질환 세포는 MTAP의 유의하게 감소된 번역 후 변형, 생산, 발현, 수준, 안정성 및/또는 활성을 가질 수 있다. MTAP-결핍 관련 질환의 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예를 들어, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예를 들어, 방광 요로상피 암종), 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예를 들어, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종. MTAP-결핍 관련 질환을 앓고 있는 환자에서, 일부 질환 세포(예를 들어, 암 세포)는 MTAP-결핍성인 반면, 다른 세포는 그렇지 않을 수 있다. 유사하게, 일부 질환 세포는 MTA-축적성인 반면, 다른 세포는 그렇지 않을 수 있다. 따라서, 본 발명은 이들 조직, 또는 임의의 다른 조직의 질환과 관련된 치료 방법을 포함하며, 여기서 PRMT5 억제제의 투여에 의해 MTAP-결핍성 및/또는 MTA-축적성 세포의 증식이 억제될 수 있다. MTAP-결핍성인 일부 암 세포는 CDKN2A도 결핍되어 있으며; 이러한 세포에서는 CDKN2A 유전자 또는 그의 생성물의 번역 후 변형, 생산, 발현, 수준, 안정성 및/또는 활성이 감소된다. MTAP 및 CDKN2A에 대한 유전자는 염색체 9p21에 근접해 있으며, MTAP는 CDKN2A와 대략 100kb 텔로미어 거리에 위치한다. 많은 암 세포 유형은 CDKN2A/MTAP 손실(둘 모두의 유전자의 손실)을 갖는다. 따라서, 일부 실시형태에서, MTAP-결핍성 세포는 CDKN2A도 결핍되어 있다.

[0069] 일부 실시형태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 아동 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들어 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형종, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지암, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형종, 배아성 종양, 생식 세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 아동기 암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T세포 림프종, 간외관 상피내암(DCIS), 배아성 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식 세포 종양, 성선의 생식 세포 종양, 안암, 뼈의 섬유조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발상세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순 구강암, 간암, 소엽성 상피내암(LCIS), 폐암, 림프종, 잠재 원발성 정중관 암종이 있는 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비선 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 구순 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종종, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계(CNS)

림프종, 전립선암, 직장암, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 영양막 종양, 아동기의 회귀 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암이다. 일부 경우에, 암은 췌장암; 식도암; 흑색종; 폐암; 혼합 물러관암; 난소암; 또는 담낭암이다.

[0070] 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예를 들어, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예를 들어, 방광 요로상피 암종), 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예를 들어, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁 내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[0071] 제약 제형 및 투여 경로

[0072] 본원에 기술된 PRMT5 억제제를 함유하는 제약 조성물은 통상적인 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 봉입, 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.

[0073] 치료 효능의 모니터링

[0074] 암에 대한 주어진 치료의 효능은 숙련된 임상가에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 작용제로 치료한 후 종양의 징후 또는 증상 중 임의의 하나 또는 전부가 유의한 방식으로 변경되거나 기타 임상적으로 인정되는 증상이 개선되거나, 심지어 예를 들어 적어도 10% 개선된 경우, 치료는 본원에 사용된 용어인 "효과적인 치료"로 간주된다. 효능은 또한 입원 또는 의료 개입에 대한 필요성(즉, 질환의 진행이 중단됨)에 의해 평가된 바와 같은 개체가 악화되지 않은 것에 의해 측정될 수 있다. 이러한 지표를 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있고/거나 본원에 기술되어 있다.

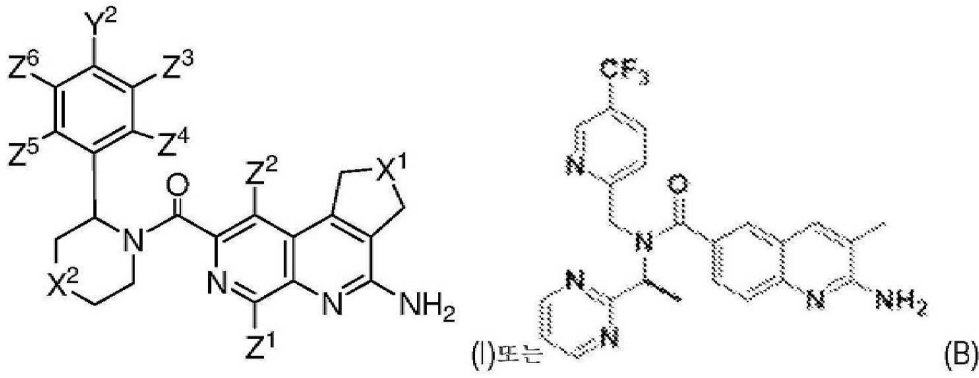
[0075] 본 발명의 실시형태의 설명은 완전한 것이거나 본 발명을 개시된 정확한 형태로 제한하려는 의도가 아니다. 본 발명의 구체적인 실시형태 및 예는 예시적인 목적으로 본원에 기술되어 있지만, 관련 분야의 당업자가 인식할 것인 바와 같이, 본 발명의 범위 내에서 다양한 등가의 변형이 가능하다. 본원에 제공된 본 발명의 교시내용은 적절한 경우 다른 절차 또는 방법에 적용될 수 있다. 본원에 기술된 다양한 실시형태를 조합하여 추가 실시형태를 제공할 수 있다. 본 발명의 양태는, 필요한 경우, 본 발명의 추가 실시형태를 제공하기 위해 상기 참조 및 적용의 구성, 기능 및 개념을 사용하도록 변형될 수 있다. 상세한 설명에 비추어 본 발명에 이러한 및 기타 변화가 이루어질 수 있다.

[0076] 임의의 상기 실시형태의 구체적인 요소는 다른 실시형태의 요소와 조합되거나 다른 실시형태의 요소로 치환될 수 있다. 또한, 본 발명의 특정 실시형태와 관련된 이점이 이들 실시형태의 맥락에서 기술되었지만, 다른 실시형태도 이러한 이점을 나타낼 수 있으며, 모든 실시형태가 반드시 이러한 이점을 나타내야만 본 발명의 범위 내에 해당하는 것은 아니다.

[0077] 확인된 모든 특허 및 다른 공보는, 예를 들어 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 그러한 공보에 기술된 방법론을 기술하고 개시하는 목적으로 본원에 참조로 명확하게 포함된다. 이들 공보는 본 출원의 출원일 이전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다.

[0078] 실시형태

[0079] 1. 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, PRMT5 억제제를 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 I>의 화합물 또는 화합물 (B) 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 방법:



[0080]

[0081]

상기 식에서

[0082]

X^1 은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0083]

X^2 는 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0084]

Y^2 는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

[0085]

각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 H, F, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0086]

각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 클로라이드이다.

[0087]

2. 실시형태 1에 있어서, 암은 MTAP-결손 암인 방법.

[0088]

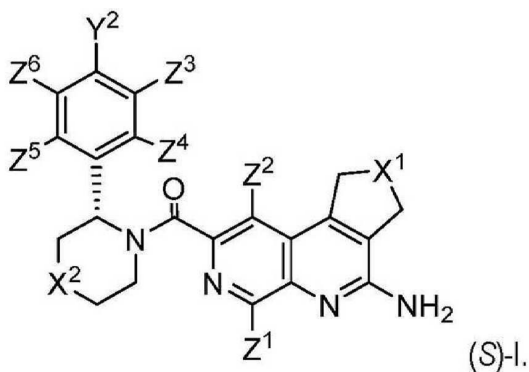
3. 실시형태 2에 있어서, MTAP-결손 암은 교모세포종, 중피종, 연조직 육종, 식도암, 흑색종, 림프종/백혈병, 두경부암, 담관암종, 위암, 교종, 흉선종, 선낭 암종, 췌장암, 폐암, 유방암, 간암 또는 방광암인, 방법.

[0089]

4. 실시형태 3에 있어서, 폐암은 비편평 세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

[0090]

5. 실시형태 1 내지 4항 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화학식 (S)-I의 구조를 갖거나, 또는 이의 제약상 허용되는 염인, 방법:



[0091]

[0092]

6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서,

[0093]

X^1 은 O이고;

[0094]

Z^1 및 Z^2 는 각각 H이고;

[0095]

X^2 는 O이고;

[0096]

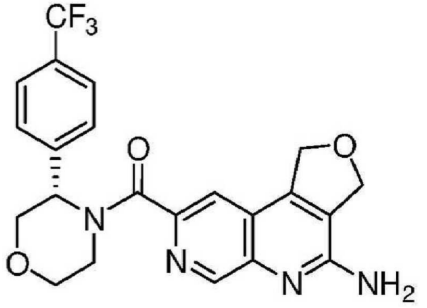
Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 각각 H이고;

- [0097] Y^2 는 C₁-C₆할로알킬이고;
- [0098] Y^2 는 CF₃인, 방법
- [0099] 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 파클리탁셀을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0100] 8. 실시형태 7에 있어서, 대상체에게
- [0101] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0102] (b) 75 mg/m²의 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0103] 9. 실시형태 7에 있어서, 대상체에게
- [0104] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0105] (b) 100 mg/m²의 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0106] 10. 실시형태 7에 있어서, 대상체에게
- [0107] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0108] (b) 135 mg/m²의 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0109] 11. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 카르보플라틴을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0110] 12. 실시형태 11에 있어서, 대상체에게
- [0111] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0112] (b) AUC₅~AUC₆의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0113] 13. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0114] 14. 실시형태 13에 있어서, 대상체에게
- [0115] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0116] (b) 1000 mg/m²~1250 mg/m²의 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0117] 15. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 이리노테칸을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0118] 16. 실시형태 15에 있어서, 대상체에게
- [0119] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0120] (b) 150 mg/m²~180 mg/m²의 이리노테칸을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0121] 17. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 5-플루오라실을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0122] 18. 실시형태 17에 있어서, 대상체에게
- [0123] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0124] (b) 400 mg/m²~1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0125] 19. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 페메트렉시드를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0126] 20. 실시형태 19에 있어서, 대상체에게

[0127] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및

[0128] (b) 500 mg/m²의 페메트렉시드를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

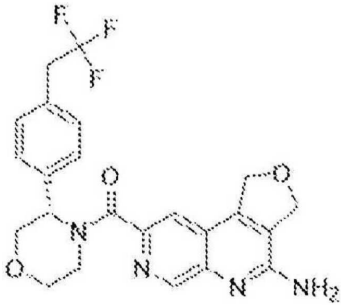
[0129] 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 G의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:



[0130]

[0131] 22. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 B 또는 이의 염을 포함하는, 방법.

[0132] 23. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:

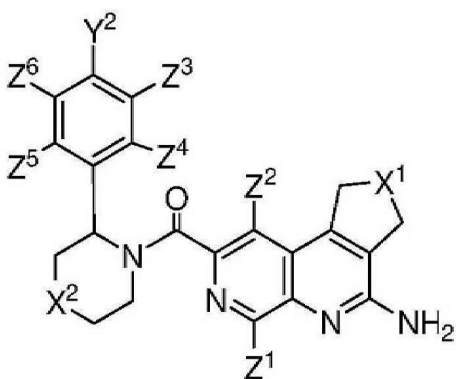


[0133]

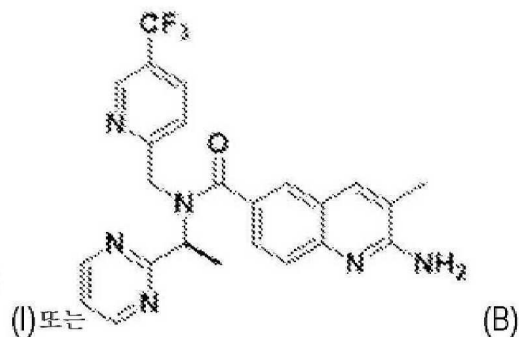
[0134] 24. 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 다음을 투여하는 것을 포함하는, 방법:

[0135] (a) 40 mg 내지 2000 mg 범위의 양의 PRMT5 억제제(여기서 PRMT5 억제제는 <화학식 1>에 제시된 화합물 또는 화합물 B, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함함); 및

[0136] (b) 암 치료를 위한 표준 케어 치료법.



[0137] (I) 또는



[0138] 상기 식에서

[0139] X¹은 NH, N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0140] X²은 N(C₁-C₆알킬), O, 또는 S이고;

[0141] Y^2 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

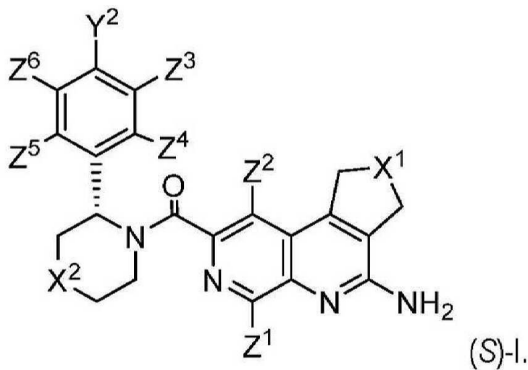
[0142] 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 H, F, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0143] 각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 클로라이드이다.

[0144] 25. 실시형태 24에 있어서, 표준 케어 치료법은 화학치료법을 포함하는, 방법.

[0145] 26. 실시형태 25에 있어서, 화학치료법은 파클리탁셀, 카르보플라틴, 겐시타빈, 이리노테칸, 5-플루오라실 또는 페메트렉시드 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0146] 27. 실시형태 24 내지 26항 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화학식 (S)-I의 구조를 갖거나, 또는 이의 제약상 허용되는 염인, 방법:



[0147]

[0148] 28. 실시형태 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서,

[0149] X^1 은 O이고;

[0150] Z^1 및 Z^2 는 각각 H이고;

[0151] X^2 는 O이고;

[0152] Z^3 , Z^4 , Z^5 , 및 Z^6 은 각각 H이고;

[0153] Y^2 는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0154] Y^2 는 CF_3 인, 방법.

[0155] 29. 실시형태 25 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 화학치료법은 파클리탁셀을 포함하는, 방법.

[0156] 30. 실시형태 29에 있어서, 대상체에게

[0157] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및

[0158] (b) 75 mg/m^2 ~ 135 mg/m^2 의 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0159] 31. 실시형태 25 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 화학치료법은 카르보플라틴을 포함하는, 방법.

[0160] 32. 실시형태 31에 있어서, 대상체에게

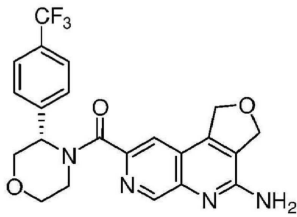
[0161] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및

[0162] (b) AUC5~AUC6의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

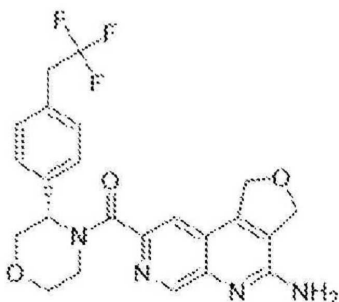
[0163] 33. 실시형태 25 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 화학치료법은 겐시타빈을 포함하는, 방법.

[0164] 34. 실시형태 33에 있어서, 대상체에게

- [0165] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0166] (b) 1000 mg/m²~1250 mg/m²의 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0167] 35. 실시형태 25 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 화학치료법은 이리노테칸을 포함하는, 방법.
- [0168] 36. 실시형태 35에 있어서, 대상체에게
- [0169] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0170] (b) 150 mg/m²~180 mg/m²의 이리노테칸을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0171] 37. 실시형태 25 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 화학치료법은 5-플루오라실을 포함하는, 방법.
- [0172] 38. 실시형태 37에 있어서, 대상체에게
- [0173] (a) 40~800 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0174] (b) 400 mg/m²~1200 mg/m²의 5-플루오라실을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0175] 39. 실시형태 25 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 화학치료법은 페메트렉시드를 포함하는, 방법.
- [0176] 40. 실시형태 39에 있어서, 대상체에게
- [0177] (a) 40~2000 mg의 PRMT5 억제제; 및
- [0178] (b) 500 mg/m²의 페메트렉시드를 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0179] 41. 실시형태 24 내지 40 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 G의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:



- [0180]
- [0181] 42. 실시형태 24 내지 40 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 B, 또는 이의 염을 포함하는, 방법.
- [0182] 43. 실시형태 24 내지 40 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제는 화합물 A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 방법:



- [0183]
- [0184] 44. 실시형태 24 내지 43 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제 및 표준 케어 치료법은 공동으로 투여되는, 방법.
- [0185] 45. 실시형태 24 내지 43 중 어느 하나에 있어서, PRMT5 억제제 및 표준 케어 치료법은 순차적으로 투여되는, 방법.
- [0186] **실시예**
- [0187] **실시예 1 - 진행성 메틸티오아데노신 포스포릴라아제(MTAP)-결손 고형 종양을 갖는 환자에서 메틸티오아데노신**

(MTA)-협력 PRMT5 억제제와 화학치료법의 조합

[0188] 화합물 G는 MTAP-결손 종양에 풍부하게 존재하는 PRMT5의 MTA 결합 상태를 우선적으로 표적화하는 MTA-협력 PRMT5i이며, 따라서 이 부류의 억제제의 치료 효과를 향상시키는 새로운 전략을 나타낸다.

[0189] 수술 및/또는 방사선 치료가 불가능한 조직학적으로 확인된 국소 진행성/전이성 ST, 동형접합성 MTAP 및/또는 CDKN2A 결실(국소 차세대 시퀀싱에 의해), ST에서 MTAP 단백질 손실(중앙 면역조직화학에 의해), 측정가능한 질환, ECOG PS 0~1, 적절한 조혈, 신장, 간, 폐, 심장, 응고 기능 및 혈당 제어를 갖는 적격성 환자(≥ 18세)가 포함될 것이다. 이 연구는 3개의 파트로 구성되어 있으며, 각각의 파트에는 하위 파트가 있다. 여기에서, 본 발명자들은 편평 비소세포 폐암(NSCLC)(1c), 아테노-NSCLC(1d), 담관암종(1e), 두경부 편평 세포 암종(1f), 횡장 선암종(1g), 원발성 뇌종양을 제외한 기타 ST, 및 림프종(1h), NSCLC(2a/b)를 갖는 환자에서 파트 1c-h(화합물 G 용량 확장) 및 2(화합물 G + 도세탁셀 용량 탐색[a] 및 확장[b])를 기술한다. 1차 중점은 용량 제한 독성, 유해 사건, ECG, 실험실 이상, 및 활력 징후를 포함한다. 2차 중점은 단회 또는 다회 용량 후 Cmax, Tmax, 및 AUC, 반응까지 걸린 시간, 안정 질환, 무진행 생존, 전체 생존, 객관적 반응, 질환 제어, 및 반응 지속시간을 포함한다. 이 연구는 파트 1 및 파트 2에서 각각 290점 및 50점까지 등록할 것이다.

[0190] 상기 임상 연구는 화합물 G를 몇몇 다른 화학치료제(예를 들어, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 겐시타빈, 이리노테칸, 5-플루오라실 또는 페메트렉시드)와 조합으로 이용하여 반복될 것이다.

[0191] 실시예 2 - MTAP-결손 세포주에서의 PRMT5 억제제의 효과

[0192] 다음 실시예는 MTAP-결손(H116) 세포주에서 PRMT5 억제제(예를 들어, 화합물 B 및 화합물 G)의 효과를 평가하였다. 화합물 A는 동일한 프로토콜을 사용하여 평가된다.

[0193] 플레이팅된 세포를 90 μL의 배양 배지에 검은색 벽의 투명한 바닥이 있는 96웰 조직 배양 플레이트에서 최적화된 세포 밀도로 배양하였다. 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이터에 넣어 두었다. 다음 날, PRMT5 억제제(예를 들어, 화합물 B 및 화합물 G)를 96웰 V-바닥 플레이트에 1:3 희석 계수로 DMSO에 시리즈 희석하였다. 배지 내의 2차 화합물 희석(1:100)은 배양 배지 297 μL에 1차 희석액 3 μL를 첨가하여 96웰 V-바닥 플레이트에서 수행하였다. 마지막으로, 2차 화합물 희석액 10 μL를 세포에 삼중으로 첨가하였다(1:10 희석; 최종 DMSO 농도 0.1%). 첨가가 완료되면, 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 6일의 처리 후 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 대조군의 % (POC) 값을 다음과 같이 계산하였다: POC = 100 * (처리 / 비히클). 그런 다음 각각의 처리 조건에 대해 평균 POC 값을 계산하고, GraphPad Prism 7에서 4 파라미터 로지스틱 곡선을 적용하여 용량 반응 곡선을 적합시키는 데 사용하였다.

[0194] 3일 처리 후 ELISA 검정에 의해 HAP1 WT 및 MTAP-결손 전반적 SDMA 수준을 평가하였다. 결과를 도 1의 C에 나타낸다.

[0195] 4일 처리 후 세포내 이미징 검정에 의해 HCT116 WT 및 MTAP-결손 전반적 SDMA 수준을 평가하였다. 결과를 도 1의 D에 나타낸다.

[0196] 화합물 B로 처리한 후, HAP1- 및 HCT116 MTAP-결손 세포(IC₅₀ = 0.0002 μM) 둘 모두에서 SDMA 수준이 HCT116 MTAP-WT 세포(IC₅₀ = 0.050 μM)에 비해 더 낮았다. 도 1의 C 및 도 1의 D를 참조한다. 화합물 B는 또한 HCT116 MTAP-WT 세포(IC₅₀ = 0.63 μM)와 비교하여 HAP1- 및 HCT116 MTAP-결손 세포(IC₅₀ = 0.027 μM) 둘 모두의 증식을 선택적으로 억제하였다. 도 1의 A 및 도 1의 B를 참조한다. 확장된 종양 세포주 패널에서 화합물 B를 프로파일링한 결과, 화합물 B는 대부분의 MTAP-결손 세포의 증식을 억제하였으며 MTAP-WT 세포에 대한 효과는 최소였음이 입증되었다. 마지막으로, 시험관내 작용 기전 연구는 화합물 B로의 처리가 H2AX의 인산화 증가 및 MTAP-결손 세포의 세포 주기의 G2/M 단계 정지에 의해 예시된 바와 같이 DNA 손상을 유도하였음을 입증하였다(데이터는 제시되지 않음). 생체내에서, 화합물 B의 경구 투여는 HCT116 MTAP-WT 이종이식편과 비교하여 HCT116 MTAP-결손 종양 이종이식편에서 SDMA 및 종양 성장을 선택적으로 억제한다. 도 2를 참조한다.

[0197] 실시예 3 - NSCLC 세포주에서의 PRMT5 억제제와 파클리탁셀의 조합

[0198] NSCLC 세포주(H292, A549)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)와 파클리탁셀의 조합으로 처리하였다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성하였다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 원시 발광 값을 다음 공식을 사용하여 영향을 받은 분율(F

a)로 전환하였다:

$$Fa = 1 - \left(\frac{\text{처리}}{\text{비처리의 평균}} \right)$$

[0199]

[0200]

사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 CI 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 1~4에 나타낸다. *CI 값(Calcusyn): 강한 상승작용: 0.1-0.3; 상승작용: 0.3-0.7; 중간정도 상승작용: 0.7-0.85; 약간의 상승작용: 0.85-0.9; 거의 상가적: 0.9-1.1.

[0201]

[표 1]

[0202]

H292 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 파클리탁셀 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

H292 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μM)	파클리탁셀 (μM)	Fa	CI 값*
0.437382	0.0025	0.974	0.94
0.437382	0.0019	0.957	0.85
0.437382	0.0015	0.9417	0.749
0.437382	0.0011	0.8929	0.704
0.437382	0.0009	0.8617	0.658
0.437382	0.0007	0.7749	0.728
0.437382	0.0005	0.6656	0.92

[0203]

[0204]

[표 2]

[0205]

H292 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 파클리탁셀 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수. CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 CI 점수를 생성하였다.

H292 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μM)	파클리탁셀 (μM)	Fa	CI 값*
0.2916	0.0025	0.9674	0.928
0.2916	0.0019	0.9568	0.8
0.2916	0.0015	0.9425	0.697
0.2916	0.0011	0.8932	0.724
0.2916	0.0009	0.8302	0.757
0.2916	0.0007	0.7796	0.758
0.2916	0.0005	0.7127	0.84

[0206]

[0207]

[표 3]

[0208]

A-549 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 파클리탁셀 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

A549 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μM)	파클리탁셀 (μM)	Fa	CI 값*
0.437382	0.0025	0.9687	0.869
0.437382	0.0019	0.95	0.759
0.437382	0.0015	0.9048	0.736
0.437382	0.0011	0.7817	0.77
0.437382	0.0009	0.7048	0.786
0.437382	0.0007	0.6087	0.863
0.437382	0.0005	0.6362	0.639

[0209]

[0210]

[표 4]

[0211] A-549 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 파클리탁셀 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

A549 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	파클리탁셀 (μ M)	Fa	CI 값*
0.1535	0.0025	0.9692	0.898
0.1535	0.0019	0.9387	0.867
0.1535	0.0015	0.9023	0.786
0.1535	0.0011	0.8365	0.745
0.1535	0.0009	0.7578	0.716
0.1535	0.0007	0.7177	0.64
0.1535	0.0005	0.7030	0.545

[0212]

[0213] 표 1~4에 나타난 바와 같이, 대부분의 CI 점수는 중간정도 상승작용과 약간의 상승작용에 속한다.

[0214] 실시예 4 - NSCLC 세포주에서의 PRMT5 억제제와 파클리탁셀의 조합

[0215] NSCLC 세포주(H292, A549)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)와 파클리탁셀의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정한다.

[0216] 실시예 5 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 겐시타빈의 조합

[0217] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)와 겐시타빈의 조합으로 처리하였다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성하였다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 원시 발광 값을 다음 공식을 사용하여 영향을 받은 분율(Fa)로 전환하였다:

$$Fa = 1 - \left(\frac{\text{처리}}{\text{비허클의 평균}} \right)$$

[0218]

[0219] 사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 CI 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 5~8에 나타낸다. *CI 값(Calculusyn): 강한 상승작용: 0.1~0.3; 상승작용: 0.3~0.7; 중간정도 상승작용: 0.7~0.85; 약간의 상승작용: 0.85~0.9; 거의 상가적: 0.9~1.1.

[0220] [표 5]

[0221] MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 겐시타빈 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	겐시타빈 (μ M)	Fa	CI 값*
0.831	0.008	0.993	0.981
0.831	0.005926	0.989	0.826
0.831	0.00439	0.969	0.825
0.831	0.003252	0.93	0.793
0.831	0.002409	0.787	0.962
0.831	0.001784	0.66	1.094
0.831	0.001322	0.599	1.117

[0222]

[0223] [표 6]

[0224] MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 겐시타빈 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	겐시타빈 (μ M)	Fa	CI 값*
0.2916	0.011	0.985	1.007
0.2916	0.007857	0.97	0.895
0.2916	0.005612	0.931	0.843
0.2916	0.004009	0.824	0.866
0.2916	0.002863	0.711	0.823
0.2916	0.002045	0.514	1.006
0.2916	0.001461	0.567	0.7

[0225]

[0226] [표 7]

[0227] PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 겐시타빈 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	겐시타빈 (μ M)	Fa	CI 값*
0.0404	0.005	0.976	1.397
0.0404	0.003571	0.967	1.122
0.0404	0.002551	0.933	1.051
0.0404	0.001822	0.86	1.064
0.0404	0.001302	0.657	1.393
0.0404	0.00093	0.554	1.454
0.0404	0.000664	0.431	1.706

[0228]

[0229] [표 8]

[0230] PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 겐시타빈 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	겐시타빈 (μ M)	Fa	CI 값*
0.022375	0.011	0.989	1.337
0.022375	0.007857	0.986	1.079
0.022375	0.005612	0.985	0.8
0.022375	0.004009	0.965	0.886
0.022375	0.002863	0.937	0.881
0.022375	0.002045	0.836	1.177
0.022375	0.001461	0.594	2.081

[0231]

[0232] 표 5-8에 나타난 바와 같이, 대부분의 CI 점수는 중간정도 상승작용 범위에 속한다.

[0233] 실시예 6 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 겐시타빈의 조합

[0234] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)와 겐시타빈의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정한다.

[0235] 실시예 7 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 카르보플라틴의 조합

[0236] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)와 카르보플라틴의 조합으로 처리하였다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성하였다.

세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 원시 발광 값을 다음 공식을 사용하여 영향을 받은 분율(Fa)로 전환하였다:

$$Fa = 1 - \left(\frac{\text{처리}}{\text{비처리의 평균}} \right)$$

[0237]

[0238]

사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 CI 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 9~12에 나타낸다. *CI 값(Calculusyn): 강한 상승작용: 0.1~0.3; 상승작용: 0.3~0.7; 중간정도 상승작용: 0.7~0.85; 약간의 상승작용: 0.85~0.9; 거의 상가적: 0.9~1.1.

[0239]

[표 9]

[0240]

MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 카르보플라틴 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μM)	카르보플라틴 (μM)	Fa	CI 값*
0.831	15	0.966	0.396
0.831	11.1111	0.963	0.313
0.831	8.23045	0.939	0.322
0.831	6.09663	0.881	0.402
0.831	4.51602	0.832	0.437
0.831	3.3452	0.766	0.521
0.831	2.47793	0.711	0.599

[0241]

[0242]

[표 10]

[0243]

MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 카르보플라틴 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μM)	카르보플라틴 (μM)	Fa	CI 값*
0.4374	15	0.943	0.32
0.4374	11.1111	0.932	0.269
0.4374	8.23045	0.869	0.326
0.4374	6.09663	0.82	0.331
0.4374	4.51602	0.771	0.339
0.4374	3.3452	0.712	0.377
0.4374	2.47793	0.653	0.442

[0244]

[0245]

[표 11]

[0246]

PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 카르보플라틴 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μM)	카르보플라틴 (μM)	Fa	CI 값*
0.0404	3	0.9676	0.739
0.0404	2.14286	0.9439	0.726
0.0404	1.53061	0.9146	0.696
0.0404	1.09329	0.879	0.678
0.0404	0.780925	0.7473	0.997
0.0404	0.557803	0.7022	1.013
0.0404	0.398431	0.6699	1.016

[0247]

[0248]

[표 12]

[0249] PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 카르보플라틴 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μM)	카르보플라틴 (μM)	Fa	CI 값*
0.0384	3	0.957	0.547
0.0384	2.14286	0.878	0.813
0.0384	1.53061	0.817	0.919
0.0384	1.09329	0.701	1.259
0.0384	0.780925	0.648	1.376
0.0384	0.557803	0.671	1.187
0.0384	0.398431	0.688	1.057

[0250]
 [0251] 표 10~12에 나타난 바와 같이, 대부분의 CI 점수는 상승작용 범위에 속한다.

[0252] 실시예 8 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 카르보플라틴의 조합

[0253] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)와 카르보플라틴의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정한다.

[0254] 실시예 9 - NSCLC 세포주에서의 PRMT5 억제제와 페메트렉시드의 조합

[0255] NSCLC 세포주(H292, A549)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)와 페메트렉시드의 조합으로 처리하였다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성하였다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 원시 발광 값을 다음 공식을 사용하여 영향을 받은 분율 (Fa)로 전환하였다:

[0256]
$$Fa = 1 - \left(\frac{\text{처리}}{\text{비처리의 평균}} \right)$$

[0257] 사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 CI 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 13~16에 나타낸다. *CI 값(Calculusyn): 강한 상승작용: 0.1~0.3; 상승작용: 0.3~0.7; 중간정도 상승작용: 0.7~0.85; 약간의 상승작용: 0.85~0.9; 거의 상가적: 0.9~1.1.

[0258] [표 13]

[0259] H292 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 페메트렉시드 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

H292 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μM)	페메트렉시드 (μM)	Fa	CI 값*
0.437382	2	0.904	0.235
0.437382	1.17647	0.885	0.216
0.437382	0.692042	0.827	0.342
0.437382	0.407083	0.741	0.64
0.437382	0.239461	0.678	0.914
0.437382	0.140859	0.63	1.184
0.437382	0.082858	0.602	1.359

[0260]
 [0261] [표 14]

[0262] H292 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 페메트렉시드 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

H292 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	페메트렉시드 (μ M)	Fa	CI 값*
0.1535	1.5	0.8508	0.385
0.1535	1	0.8703	0.216
0.1535	0.666667	0.8438	0.215
0.1535	0.444444	0.7887	0.309
0.1535	0.296296	0.7484	0.401
0.1535	0.197531	0.7032	0.587
0.1535	0.131687	0.6769	0.73

[0263]

[0264] [표 15]

[0265] A549 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 페메트렉시드 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

A549 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	페메트렉시드 (μ M)	Fa	CI 값*
0.437382	2	0.948	0.087
0.437382	1.17647	0.918	0.132
0.437382	0.692042	0.834	0.363
0.437382	0.407083	0.712	0.922
0.437382	0.239461	0.693	0.882
0.437382	0.140859	0.651	1.064
0.437382	0.082858	0.669	0.846

[0266]

[0267] [표 16]

[0268] A549 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 페메트렉시드 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

A549 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	페메트렉시드 (μ M)	Fa	CI 값*
0.1535	1	0.8717	0.139
0.1535	0.666667	0.8303	0.235
0.1535	0.444444	0.7384	0.639
0.1535	0.296296	0.6761	1.033
0.1535	0.197531	0.6484	1.172
0.1535	0.131687	0.6629	0.936
0.1535	0.087792	0.6401	1.06

[0269]

[0270] 표 13~16에 나타난 바와 같이, 대부분의 CI 점수는 상승작용 범위에 속한다.

[0271] **실시예 10 - NSCLC 세포주에서의 PRMT5 억제제와 페메트렉시드의 조합**

[0272] NSCLC 세포주(H292)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)와 페메트렉시드의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정한다.

[0273] **실시예 11 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 이리노테칸의 조합**

[0274] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)와 이리노테칸의 조합으로 처리하였다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성하였다. 세

포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 원시 발광 값을 다음 공식을 사용하여 영향을 받은 분율(Fa)로 전환하였다:

$$Fa = 1 - \left(\frac{\text{처리}}{\text{비처리의 평균}} \right)$$

[0275]

[0276] 사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 CI 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 17~20에 나타낸다. *CI 값(Calculusyn): 강한 상승작용: 0.1~0.3; 상승작용: 0.3~0.7; 중간정도 상승작용: 0.7~0.85; 약간의 상승작용: 0.85~0.9; 거의 상가적: 0.9~1.1.

[0277]

[표 17]

[0278]

MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 이리노테칸 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	이리노테칸 (μ M)	Fa	CI 값*
0.83102	0.5	0.9854	0.649
0.83102	0.4	0.9677	0.655
0.83102	0.32	0.9132	0.729
0.83102	0.256	0.8794	0.677
0.83102	0.2048	0.8028	0.72
0.83102	0.16384	0.7359	0.751
0.83102	0.131072	0.718	0.691

[0279]

[0280]

[표 18]

[0281]

MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 이리노테칸 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	이리노테칸 (μ M)	Fa	CI 값*
0.4374	0.5	0.982	0.682
0.4374	0.4	0.962	0.672
0.4374	0.32	0.928	0.647
0.4374	0.256	0.885	0.602
0.4374	0.2048	0.827	0.571
0.4374	0.16384	0.774	0.545
0.4374	0.131072	0.731	0.531

[0282]

[0283]

[표 19]

[0284]

PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 이리노테칸 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	이리노테칸 (μ M)	Fa	CI 값*
0.0213	0.4	0.9731	0.916
0.0213	0.266667	0.9402	0.836
0.0213	0.177778	0.8505	0.852
0.0213	0.118519	0.6137	1.087
0.0213	0.079012	0.4649	1.168
0.0213	0.052675	0.3585	1.28
0.0213	0.035117	0.4007	0.981

[0285]

[0286]

[표 20]

[0287] PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 이리노테칸 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	이리노테칸 (μ M)	Fa	CI 값*
0.0202	0.3	0.9634	0.956
0.0202	0.2	0.9412	0.8
0.0202	0.133333	0.8783	0.8
0.0202	0.088889	0.7988	0.806
0.0202	0.059259	0.7542	0.744
0.0202	0.039506	0.6339	0.899
0.0202	0.026337	0.4601	1.319

[0288]

[0289] 표 17~20에 나타난 바와 같이, 대부분의 CI 점수는 MIAPACA2T2의 경우 상승작용 범위 및 PSN1의 경우 중간정도 상승작용 범위에 속한다.

[0290] 실시예 12 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 이리노테칸의 조합

[0291] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)와 이리노테칸의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정한다.

[0292] 실시예 13 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 5-플루오라실의 조합

[0293] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)와 5-FU의 조합으로 처리하였다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B 또는 화합물 G)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성하였다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정하였다. 원시 발광 값을 다음 공식을 사용하여 영향을 받은 분율(Fa)로 전환하였다:

$$Fa = 1 - \left(\frac{\text{처리}}{\text{비허클의 평균}} \right)$$

[0294]

[0295] 사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 CI 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 21~24에 나타낸다. *CI 값(Calcusyn): 강한 상승작용: 0.1~0.3; 상승작용: 0.3~0.7; 중간정도 상승작용: 0.7~0.85; 약간의 상승작용: 0.85~0.9; 거의 상가적: 0.9~1.1.

[0296] [표 21]

[0297] MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 5-FU 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수. CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 CI 점수를 생성하였다.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	5-FU (μ M)	Fa	CI 값*
0.83102	5	0.9246	0.834
0.83102	3.57143	0.9193	0.632
0.83102	2.55102	0.8941	0.555
0.83102	1.82216	0.85	0.529
0.83102	1.30154	0.8099	0.482
0.83102	0.929672	0.7511	0.477
0.83102	0.664052	0.7114	0.445

[0298]

[0299] [표 22]

[0300] MIAPACA2T2 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 5-FU 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

MIAPACA2T2 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	5-FU (μ M)	Fa	CI 값*
0.4374	5	0.918	0.704
0.4374	3.57143	0.911	0.54
0.4374	2.55102	0.885	0.48
0.4374	1.82216	0.856	0.428
0.4374	1.30154	0.818	0.404
0.4374	0.929672	0.799	0.347
0.4374	0.664052	0.746	0.386

[0301]

[0302] [표 23]

[0303] PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 G 및 5-FU 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 G (μ M)	5-FU (μ M)	Fa	CI 값*
0.0213	6	0.869	2.903
0.0213	3.75	0.836	2.158
0.0213	2.34375	0.789	1.668
0.0213	1.46484	0.74	1.282
0.0213	0.915527	0.669	1.055
0.0213	0.572205	0.416	1.404
0.0213	0.357628	0.3	1.422

[0304]

[0305] [표 24]

[0306] PSN1 세포에서의 대표적인 화합물 B 및 5-FU 농도 및 상응하는 조합 Fa 및 CI 점수.

PSN1 조합 지수(CI) 결정			
용량, 고정	용량, 가변	조합	계산
화합물 B (μ M)	5-FU (μ M)	Fa	CI 값*
0.0202	6	0.9075	0.674
0.0202	3.75	0.8588	0.717
0.0202	2.34375	0.7273	1.056
0.0202	1.46484	0.6551	1.047
0.0202	0.915527	0.5174	1.305
0.0202	0.572205	0.453	1.299
0.0202	0.357628	0.5061	0.932

[0307]

[0308] 표 21-24에 나타난 바와 같이, 대부분의 CI 점수는 MIAPACA2T2의 경우 상승작용 범위 및 PSN1의 경우 상가적 범위에 속한다.

[0309] 실시예 14 - 췌장 세포주에서의 PRMT5 억제제와 5-플루오라실(5-FU)의 조합

[0310] 췌장암 세포주(MIAPACA2T2, PSN1)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)와 5-FU의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 A)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다. 세포 생존력을 CellTiter-Glo 발광 검정에 의해 측정한다.

[0311] 실시예 15 - 다수의 MTAP-결손 종양 이종이식 모델에서 PRMT5 억제제는 성장을 억제하였다

[0312] 6마리의 암컷 NOD/SCID 마우스에게 췌장암, 난소암, 식도암, 흑색종, 폐암, 뇌암, 혼합 물러관암 또는 담낭암의

환자 유래 종양 이종이식(PDX) 모델을 이식하였다. 각각의 그룹화에 대한 평균 종양 부피는 100~200 mm³였다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 비히클 또는 100 mg/kg의 화합물 B로 경구로 1일 1회 투약을 시작하였다. 플롯팅된 데이터는 TGI(종양 성장 억제)를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 3이다.

[0313] 또한, 화합물 B로의 처리는 다수의 MTAP-결손 종양 이종이식 모델인 BXPC3(PDAC) 및 DOHH2(DLBCL)의 성장을 억제한다(도 3). 화합물 B를 20개 초과 PDX 모델 패널에 대해 프로파일링한 결과(도 6), MTAP 유전자 결실된 대다수의 PDX 모델에서 50% 초과 종양 성장 억제가 관찰되었다(도 4).

[0314] 본원에 제공된 데이터는 MTA와 협력하여 PRMT5를 선택적으로 표적화하는 PRMT5 억제제가 MTAP-결손 암의 치료를 위한 새롭고 강력한 치료 전략을 나타낼 수 있음을 입증한다.

[0315] **실시예 16 - 다수의 MTAP-결손 종양 이종이식 모델에서 PRMT5 억제제는 성장을 억제하였다**

[0316] 암컷 NOD/SCID 마우스에게 췌장암, 난소암, 식도암, 흑색종, 폐암, 뇌암, 혼합 물러관암 또는 담낭암의 환자 유래 종양 이종이식(PDX) 모델을 이식한다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 비히클 또는 100 mg/kg의 화합물 A로 경구로 1일 1회 투약을 시작한다. 종양 부피를 시간 경과에 따라 평가하고 플롯팅하여 종양 성장 억제(TGI)를 제공한다.

[0317] **실시예 17 - PRMT5 억제제와 파클리탁셀의 조합은 NSCLC 동물 모델에서 종양 부피를 억제하였다**

[0318] 10마리의 암컷 NOD/SCID 마우스에게 H292 NSCLC 종양 이종이식편을 이식하였다. 각각의 그룹화에 대한 평균 종양 부피는 100~200 mm³였다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 파클리탁셀(20 mg/kg)과 조합으로 비히클 또는 화합물 G(100 mg/kg) 또는 화합물 B(100 mg/kg)로 경구로 1일 1회 투약을 시작하였다. 플롯팅된 데이터는 TGI(종양 성장 억제)를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 10이다.

[0319] 결과는 화합물 G와 파클리탁셀의 조합이 단일 작용제 단독 H292 NSCLC 이종이식편 대비 유의한 항종양 활성을 초래하였음을 보여주었다. 도 7을 참조한다.

[0320] **실시예 18 - PRMT5 억제제와 파클리탁셀의 조합은 NSCLC 동물 모델에서 종양 부피를 억제하였다**

[0321] 암컷 NOD/SCID 마우스에게 H292 NSCLC 종양 이종이식편을 이식한다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 파클리탁셀(20 mg/kg)과 조합으로 비히클 또는 화합물 A(100 mg/kg)로 경구로 1일 1회 투약을 시작한다. 종양 부피를 시간 경과에 따라 평가하고 플롯팅하여 종양 성장 억제(TGI)를 제공한다.

[0322] **실시예 19 - PRMT5 억제제와 파클리탁셀의 조합은 H292 NSCLC 동물 모델에서 종양 부피를 억제하였다**

[0323] 10마리의 암컷 NOD/SCID 마우스에게 H292 종양 이종이식편을 이식하였다. 각각의 그룹화에 대한 평균 종양 부피는 100~200 mm³였다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 파클리탁셀(20 mg/kg)과 조합으로 비히클 또는 화합물 G(100 mg/kg)로 경구로 1일 1회 투약을 시작하였다. 파클리탁셀은 10일차에 시작하여 복강내로(IP) 투여한 후 격일로 총 5회의 용량에 대해 투여하였다. 플롯팅된 데이터는 TGI(종양 성장 억제)를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 10이다.

[0324] 결과는 화합물 G와 파클리탁셀의 조합이 단일 작용제 단독 H292 NSCLC 이종이식편 대비 유의한 항종양 활성을 초래함을 보여주었다. 도 7을 참조한다. 유사하게, 화합물 B와 파클리탁셀의 조합은 단일 작용제 단독 H292 NSCLC 이종이식편 대비 유의한 항종양 활성을 초래한다. 도 8을 참조한다.

[0325] **실시예 20 - PRMT5 억제제와 파클리탁셀의 조합은 H292 NSCLC 동물 모델에서 종양 부피를 억제하였다**

[0326] 암컷 NOD/SCID 마우스에게 H292 이종이식편을 이식한다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 파클리탁셀과 조합으로 비히클 또는 화합물 A(100 mg/kg)로 경구로 1일 1회 투약을 시작한다. 종양 부피를 시간 경과에 따라 평가하고 플롯팅하여 종양 성장 억제(TGI)를 제공한다.

[0327] **실시예 21 - 전이성 또는 국소 진행성 MTAP-결손 고형 종양을 갖는 성인 환자에서의 PRMT5 억제제 단독치료법**

[0328] 다음 연구는 전이성 또는 국소 진행성 MTAP-결손 고형 종양을 갖는 성인 환자에서 PRMT5 억제제 단독치료법의 안전성, 내약성을 평가하고 최대 내약 용량(MTD) 또는 권장 2상 용량(RP2D)을 결정하기 위해 수행될 것이다. PRMT5 억제제 단독치료법의 약동학(PK)을 평가할 것이다. 또한, 다음을 평가할 것이다: MTAP-결손 고형 종양을 갖는 성인 환자에서 PRMT5 억제제의 객관적 반응률(ORR), 질환 제어율(DCR), 반응 지속기간(DoR), 반응까지 걸

린 시간(TTR), 안정 질환(SD)의 지속기간, 무진행 생존(PFS), 및 전체 생존(OS).

[0329] 이 연구는 3개의 파트에서 수행되며, 각각의 파트에는 하위파트가 있다. 파트 1a/b(용량 탐색, 5개의 용량 수준)는 임의의 적격성 중앙 유형으로부터 대략 30명의 환자를 등록할 것이다.

[0330] 치료는 진행 또는 중단될 때까지 계속될 것이다. 안전성 추적조사는 PRMT5 억제제의 마지막 용량 후 대략 30일 (± 3 일), 또는 다른 치료법의 시작 전 중에서 먼저 발생하는 시점이다. 장기 추적조사는 동의를 철회하지 않은 모든 환자에 대해 첫 번째 용량 후 최대 2년 동안 6개월마다 실시한다.

[0331] 환자내 용량 증량이 허용된다. 용량 제한 독성(DLT) 기간을 완료한 환자는 DLT 기간 동안 또는 완료 후 환자에 대한 DLT가 보고되지 않았고 환자가 치료 동안 ≥ 2 의 임의의 등급의 유해 사건(연구자가 치료와 관련이 있다고 간주함)을 경험하지 않은 경우, 용량 수준 검토팀(DLRT)에 의해 안전하다고 간주된 최고 용량 수준을 초과하지 않으면서 더 높은 용량 수준으로 진행할 수 있다.

[0332] 용량 탐색은 Bayesian 로지스틱 회귀 모델(BLRM) 설계를 사용하여 MTD를 추정할 것이다. 각각의 코호트가 완료되면, DLRT는 다음과 같이 그 다음 용량 수준을 권장할 것이다: (1) BLRM으로부터의 용량 수준 권장, 및 이용가능한 안전성 데이터, 실험실 결과, 및 PK 정보를 평가하여; (2) MTD에 도달하기 전에 새로운 안전성, 효능, PK, 및 PD 데이터를 기반으로 RP2D를 확인할 수 있다.

[0333] 용량 확장을 진행하기 전에, 이 연구의 용량 탐색 파트에서 최소 6명의 DLT 평가가능한 환자는 단독치료법 RP2D로 치료될 것이 요구된다.

[0334] 1a/b상 연구 중점

	중점
1 차	DLT, TEAE, SAE, 활력 징후 변화, ECG, 및 임상 실험실 테스트
2 차	단회 용량 및 다회 용량 후 Cmax, Tmax 및 AUC 를 포함하는 PRMT5 억제제의 PK 파라미터

[0335] *DLT = 용량 제한 독성, TEAE = 치료 유발 유해 사건, ECG = 심전도

[0337] 중점 정의

[0338] - 연구자 중앙 평가를 이용하여 도출된 객관적 반응(RECIST v1.1에 기반하여 확인된 완전 반응 또는 부분 반응 중 가장 좋은 전체 반응으로 정의됨)

[0339] - 질환 제어는 RECIST v1.1에 기반하여 확인된 객관적 반응 또는 안정 질환으로 정의된다.

[0340] - RECIST v1.1에 기반한 반응 지속기간(DoR)은 후속적으로 확인되는 객관적 반응이 처음 문서화될 때로부터 임의의 원인으로 인한 질환 진행 또는 사망(어느 쪽이든 먼저 발생한 것)이 처음 문서화될 때까지의 시간으로 정의된다.

[0341] - 반응까지 걸린 시간은 RECIST v1.1에 기반하여 등록 시로부터 객관적 반응이 처음 문서화되고 이어서 확인될 때까지의 시간으로 정의된다.

[0342] - RECIST v1.1에 기반한 SD의 지속기간은 PRMT5 억제제의 첫 번째 용량으로부터 임의의 원인으로 인한 방사선 사진술적 질환 진행 또는 사망(어느 쪽이든 먼저 발생한 것)이 처음 문서화될 때까지의 시간으로 정의된다.

[0343] - 무진행 생존(PFS)은 PRMT5 억제제의 첫 번째 용량으로부터 후속 항암 치료법의 부재 하에서 임의의 원인으로 인한 방사선학적 질환 진행 또는 사망(어느 쪽이든 먼저 발생한 것)이 처음 문서화될 때까지의 시간으로 정의된다. PFS는 후속 항암 치료법 전 마지막 평가가능한 기준선후 중앙 평가에서 검열되며; 그렇지 않은 경우 PRMT5 억제제의 첫 번째 용량에서 검열될 것이다. 진행은 연구자 중앙 평가를 이용하여 도출되는 RECIST v1.1에 기반할 것이다.

[0344] 전체 생존(OS)은 PRMT5 억제제의 첫 번째 용량으로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다. OS는 데이터 컷오프일까지 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜에 검열된다.

[0345] 실시예 22 - NSCLC 세포주에서의 PRMT5 억제제와 파클리탁셀 또는 카르보플라틴의 조합

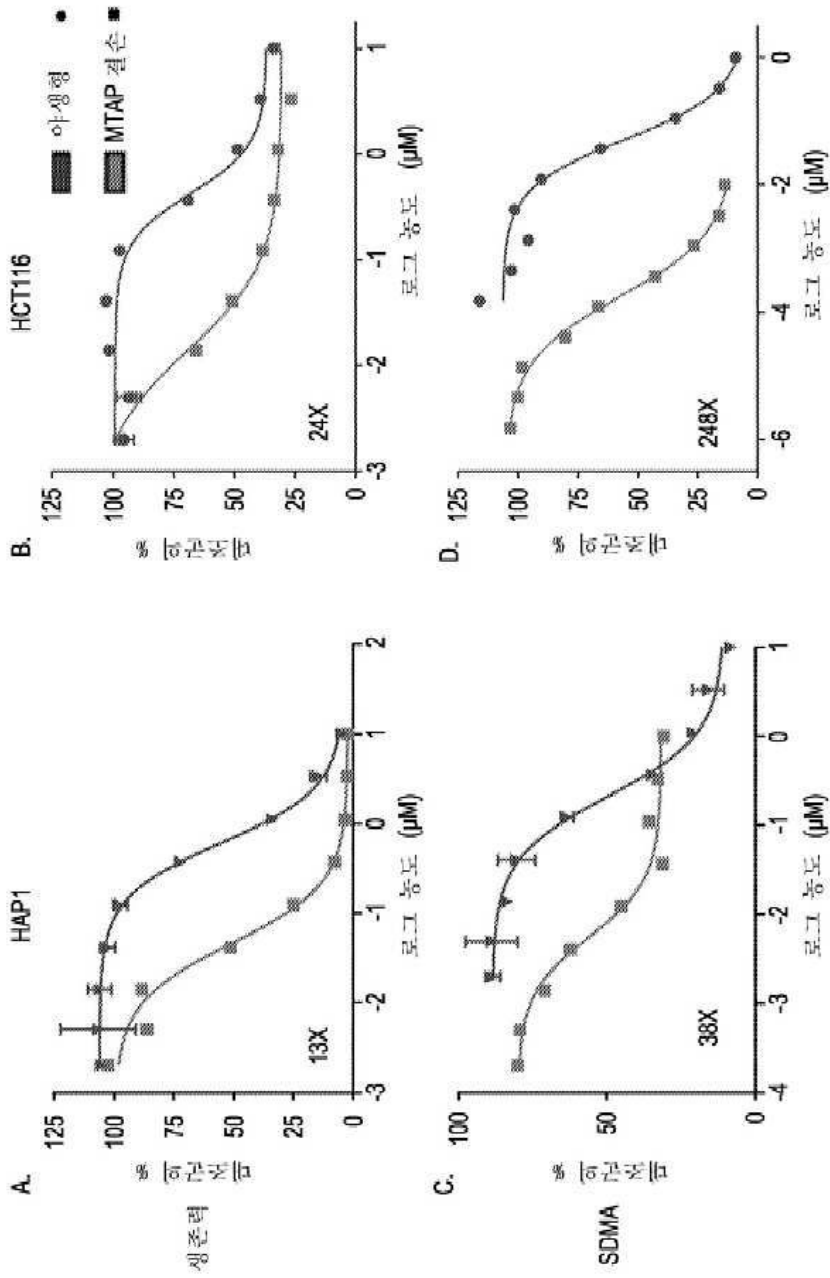
[0346] NSCLC 세포주(H292)를 6일 동안 PRMT5 억제제(즉, 화합물 B)와 파클리탁셀 또는 카르보플라틴의 조합으로 처리한다. PRMT5 억제제(즉, 화합물 B)는 1.9배 희석 시리즈로 수행하고, 조합 파트너는 1.2 내지 1.7배 희석 시리즈

으로 수행하여 DMSO 단독 대조군을 포함하는 8 x 10 용량 매트릭스를 생성한다.

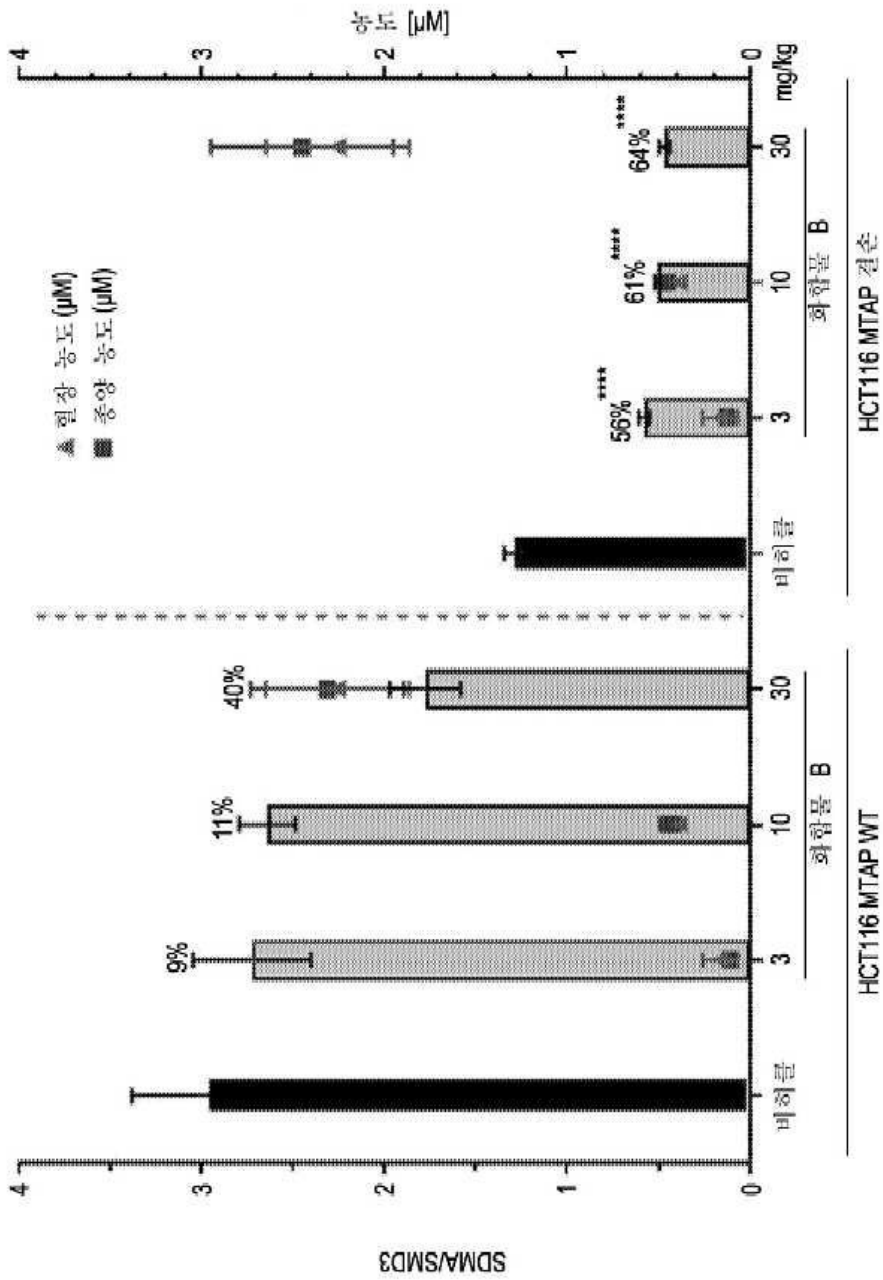
- [0347] 사용된 약물 농도 및 상응하는 Fa 값에 기반하여 조합 지수(CI) 점수를 결정하기 위해 CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 상승작용 분석을 수행하였다. CI <1은 상승작용을 나타내었다. CI = 1은 상가작용을 나타낸다. CI > 1은 길항작용을 나타낸다. 결과를 도 12 및 도 13에 나타낸다.
- [0348] 조합 치료 후 세포 성장을 평가하기 위해, 10일에 걸쳐 IncuCyte 생세포 이미저에서 핵 카운트를 수행하였다. 결과는 화합물 B와 파클리탁셀의 조합(도 14a) 및 화합물 B와 카르보플라틴의 조합(도 14b)이 NSCLC(H292) 세포 주에서 파클리탁셀 또는 카르보플라틴 단독 대비 유의한 항종양 세포 성장 활성을 초래함을 보여주었다.
- [0349] **실시예 23 - PRMT5 억제제와 파클리탁셀 또는 카르보플라틴의 조합은 H292 MTAP 결손 NSCLC 이종이식편에서 종양 부피를 억제하였다**
- [0350] 10마리의 암컷 NOD/SCID 마우스에게 H292 종양 이종이식편을 이식하였다. 각각의 그룹화에 대한 평균 종양 부피는 100~200 mm³였다. 마우스를 종양 부피에 따라 2개의 상이한 연구 그룹에 배정하고, 파클리탁셀(20 mg/kg), 카르보플라틴(60 mg/kg)과 조합으로 비히클 또는 B1(00 mg/kg)로 경구로 1일 1회 투약을 시작하였다. 파클리탁셀은 10일차에 시작하여 복강내로(IP) 투여한 후 격일로 총 5회의 용량에 대해 투여하였다. 카르보플라틴은 10일차에 시작하여 복강내로(IP) 투여한 후 주 1회 총 3회의 용량에 대해 투여하였다. 플롯팅된 데이터는 TGI(종양 성장 억제)를 나타내며, 각각의 그룹에 대해 n = 10이다.
- [0351] 결과는 화합물 B와 파클리탁셀의 조합(도 15a) 및 화합물 B와 카르보플라틴의 조합(도 15b)이 H292 NSCLC 이종 이식편에서 파클리탁셀 또는 카르보플라틴 단독 대비 유의한 항종양 활성을 초래함을 보여주었다.

도면

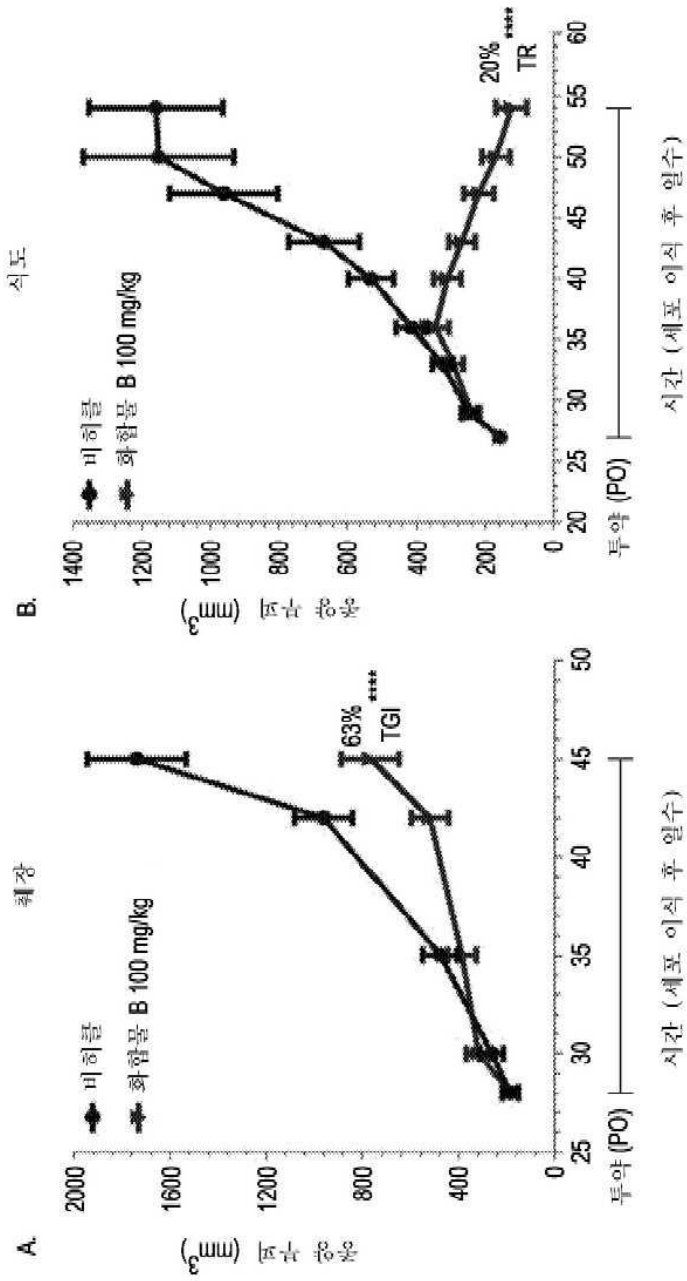
도면1



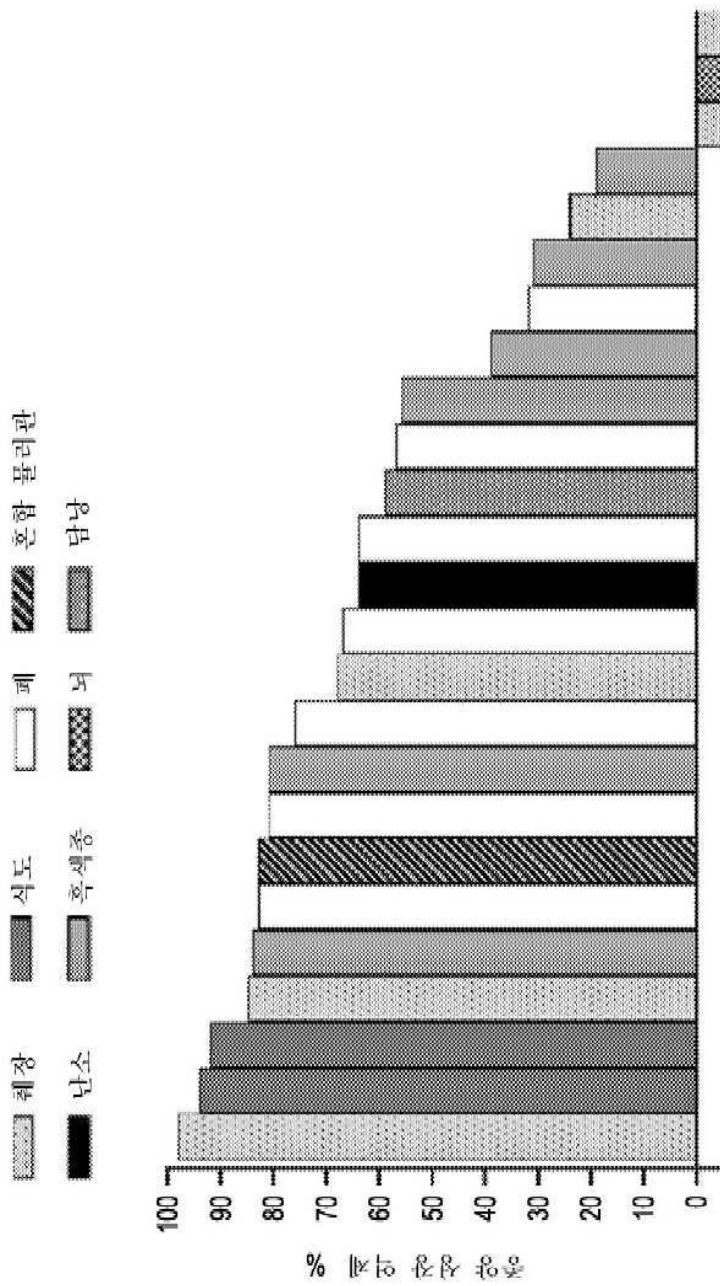
도면2



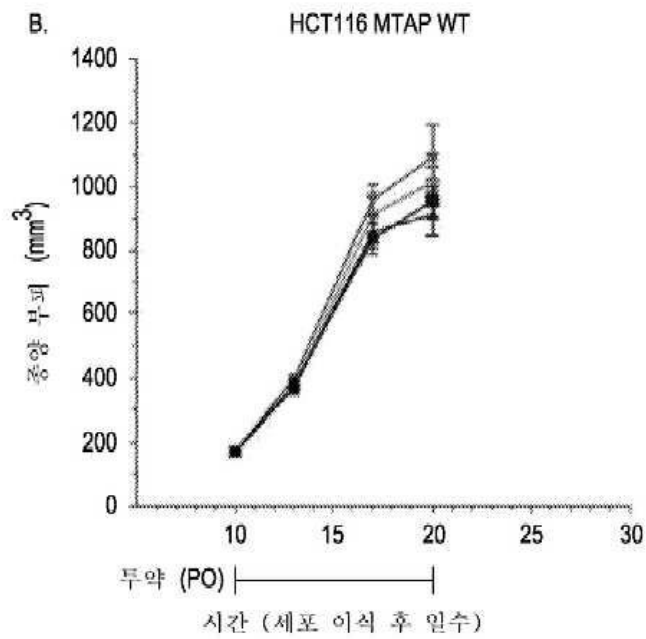
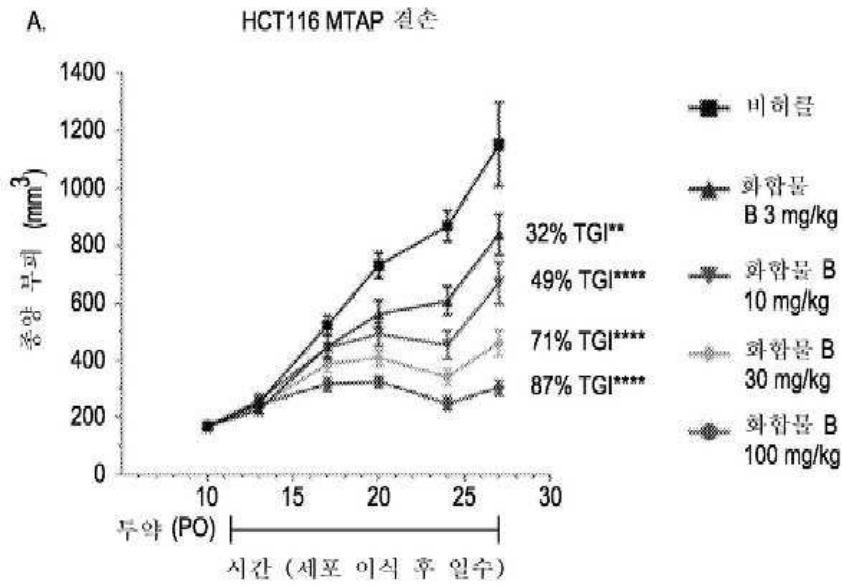
도면3



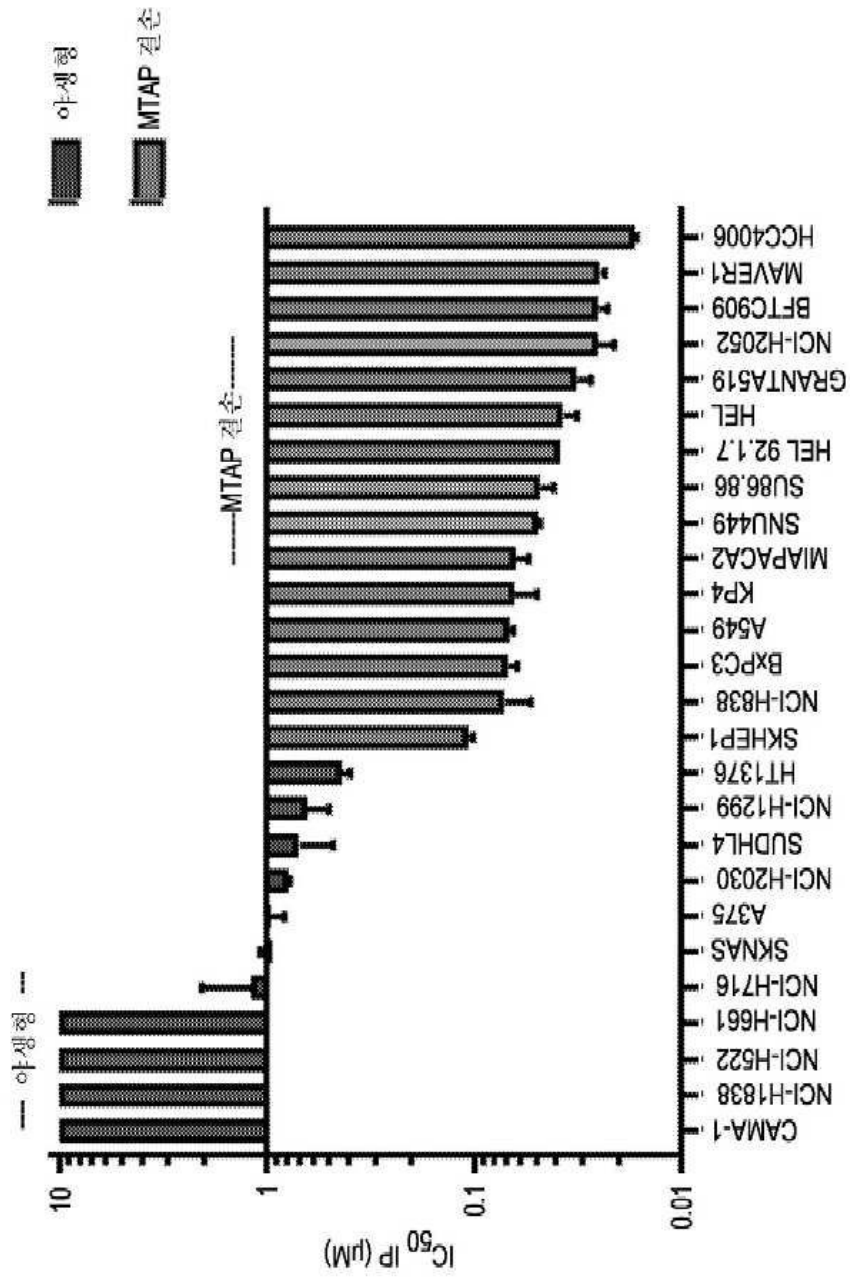
도면4



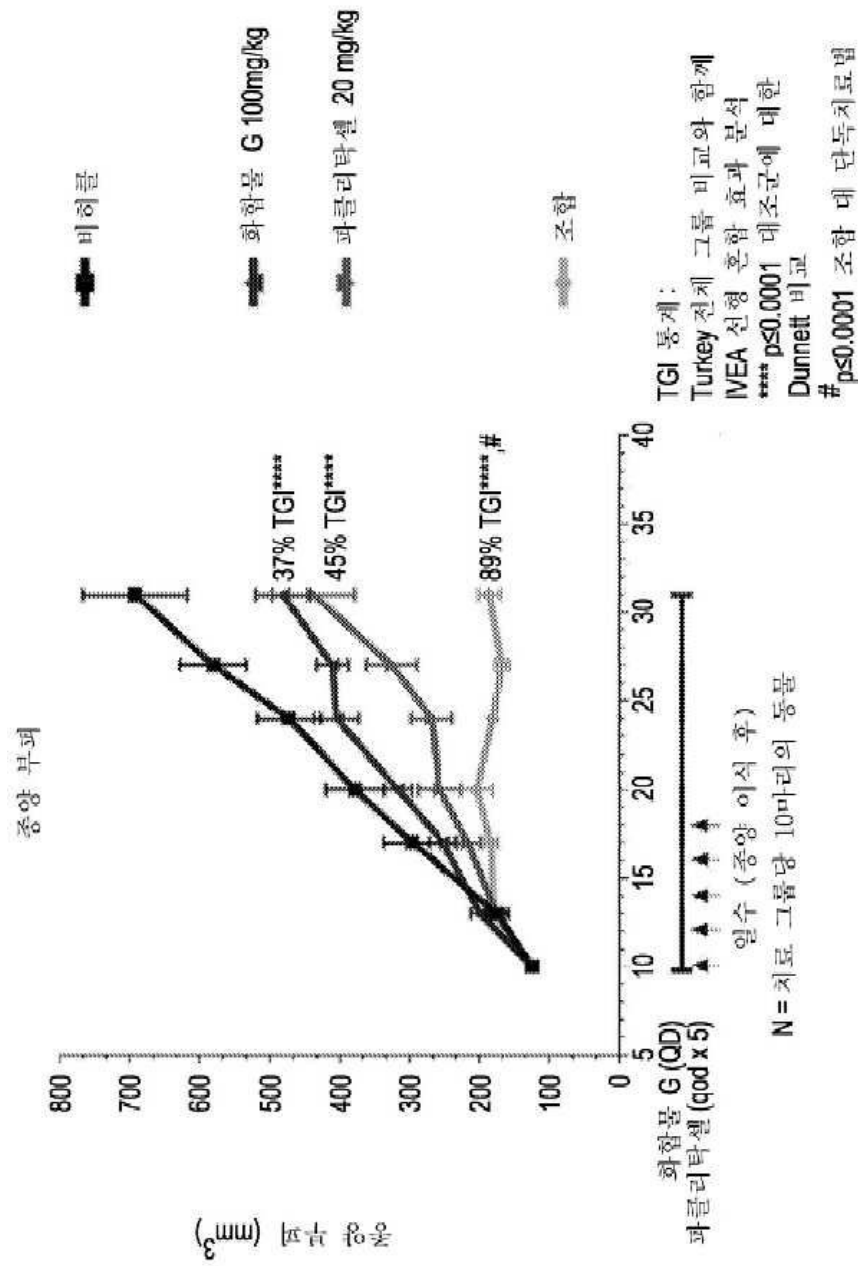
도면5



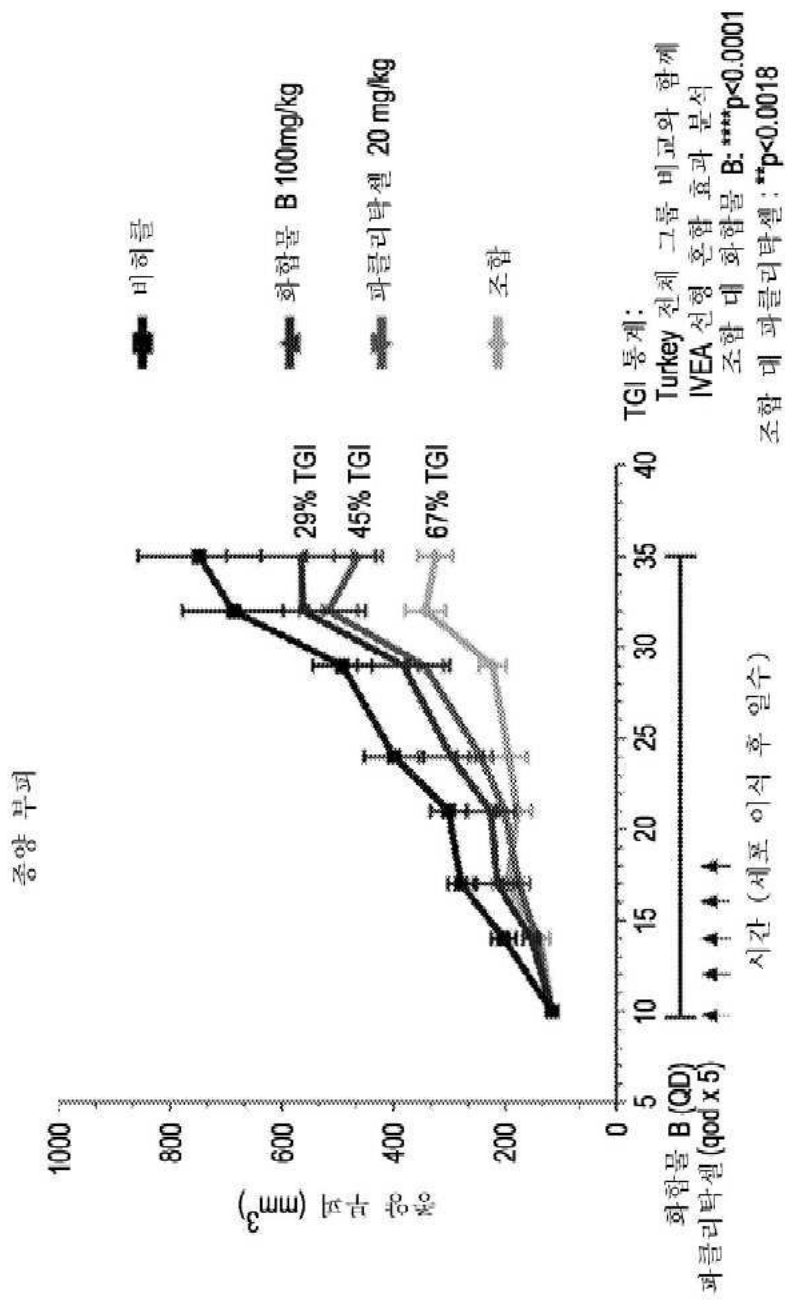
도면6



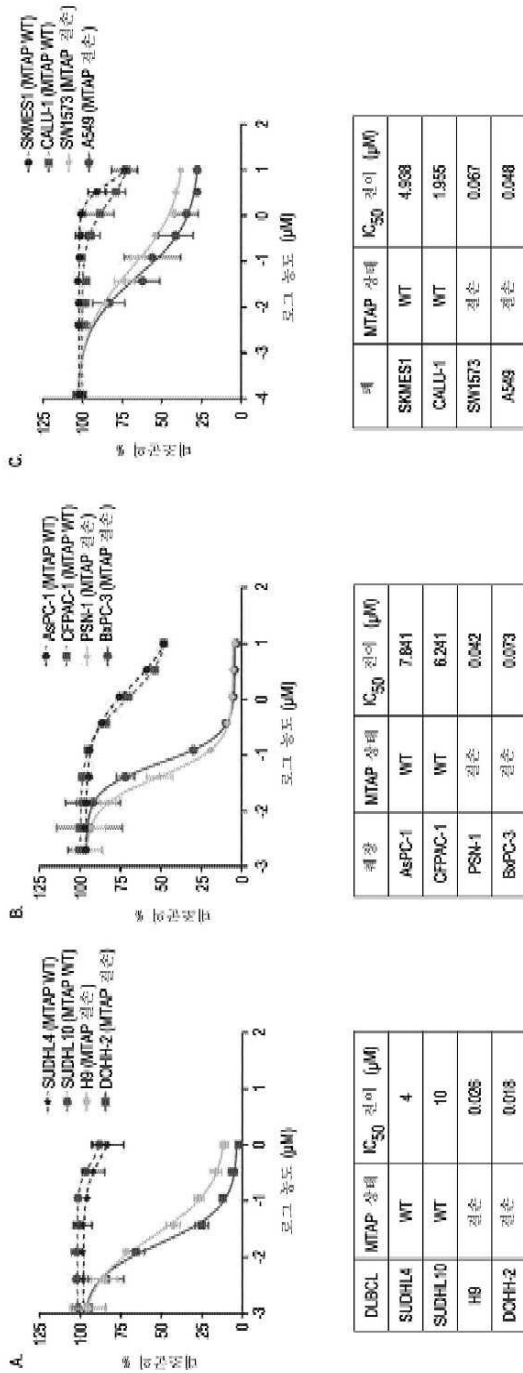
도면7



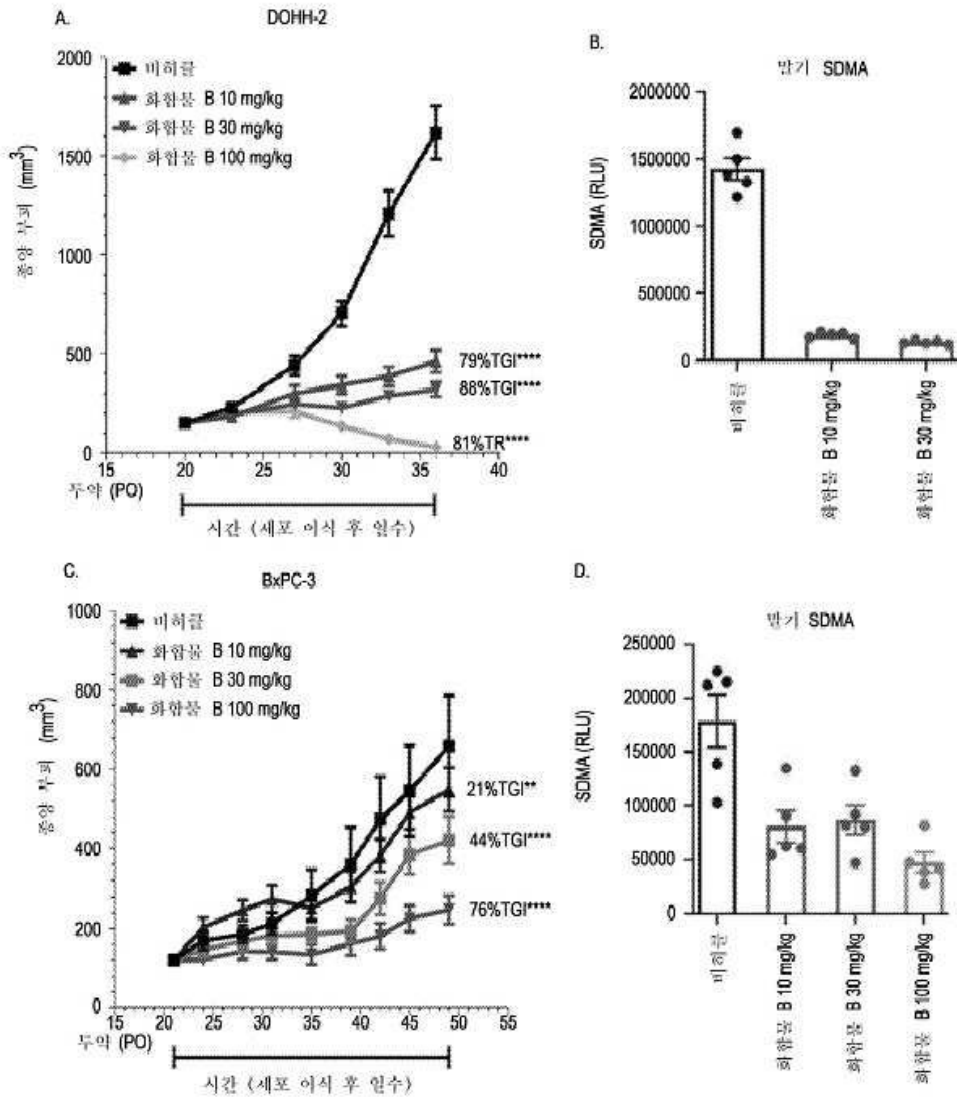
도면8



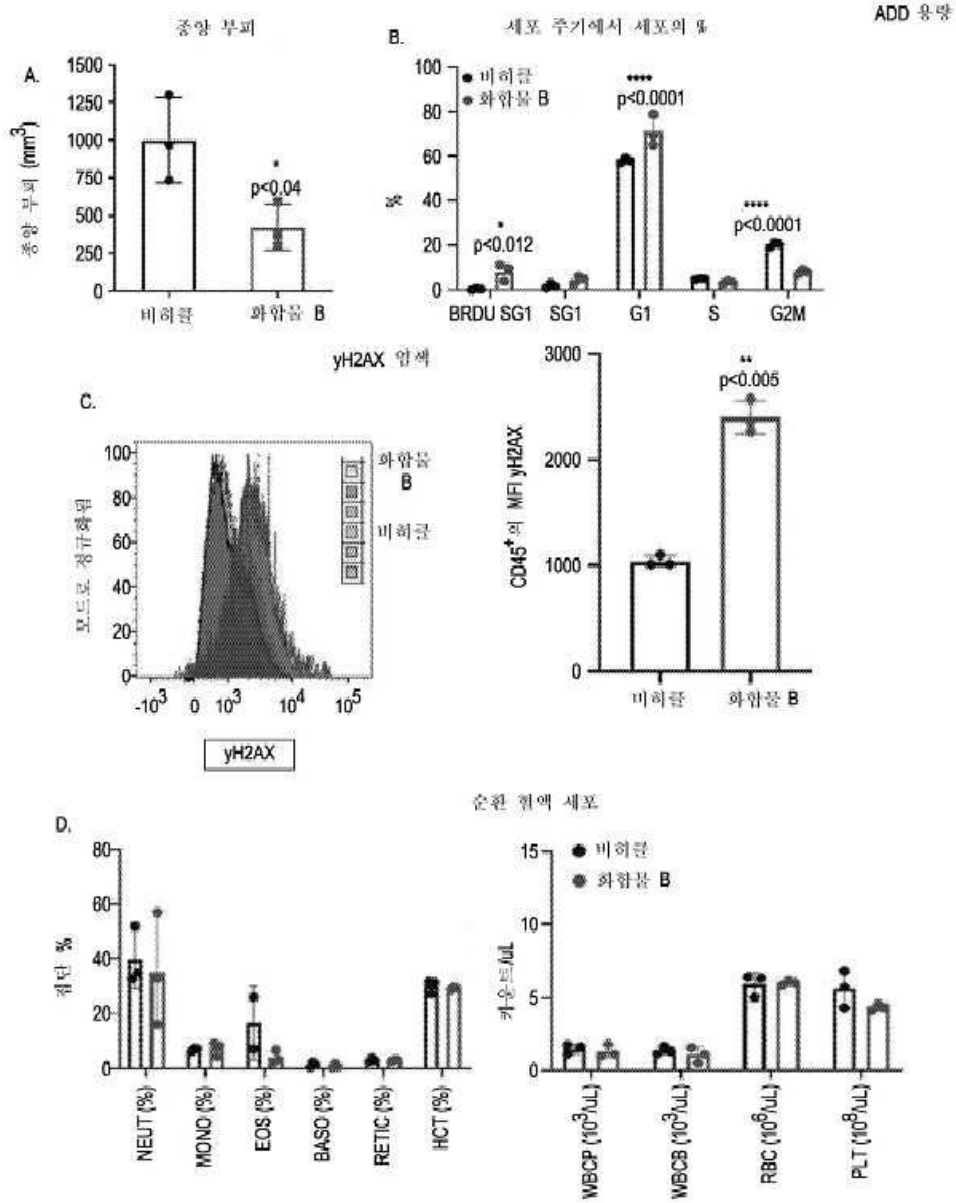
도면9



도면10



도면11



도면12

H292 파클리탁셀 조합 지수 점수 파클리탁셀 (nM)

0.88	0.84	0.87	0.93	0.91	1.04	0.96	0.96	0.99	2.50
0.87	0.82	0.83	0.80	0.85	0.88	0.88	0.92	0.92	1.92
0.86	0.75	0.68	0.70	0.76	0.78	0.85	0.83	0.85	1.48
0.99	0.75	0.78	0.72	0.76	0.90	0.82	0.97	0.90	1.14
1.12	0.94	0.70	0.76	0.74	1.18	0.86	0.97	0.93	0.88
1.73	1.13	0.89	0.76	0.78	0.89	0.80	0.96	0.94	0.67
2.15	1.15	1.03	0.84	0.88	0.91	1.03	1.09	1.03	0.52

화합물 B 2 1.053 0.554 0.292 0.153 0.081 0.043 0.022 0.012
(μM)

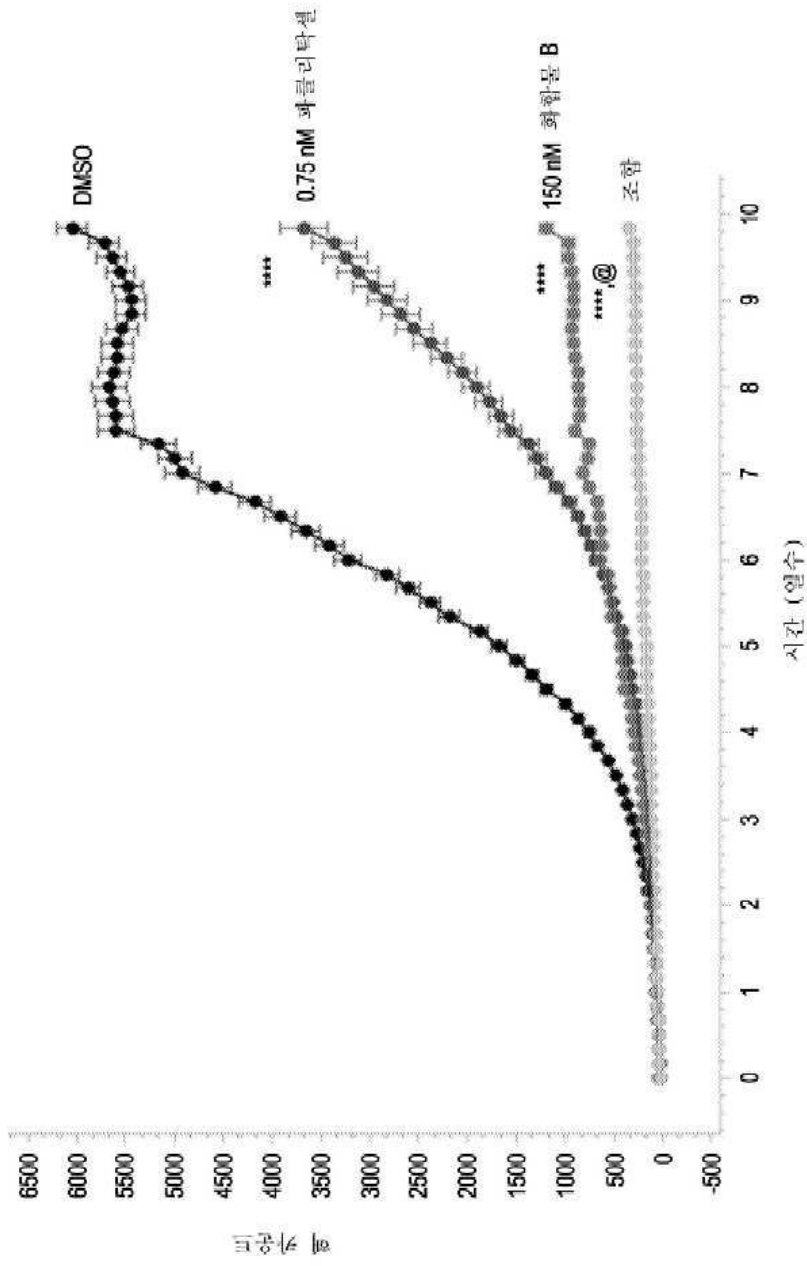
도면13

H292 카르보플라틴 조합 지수 점수 카르보플라틴 (μM)

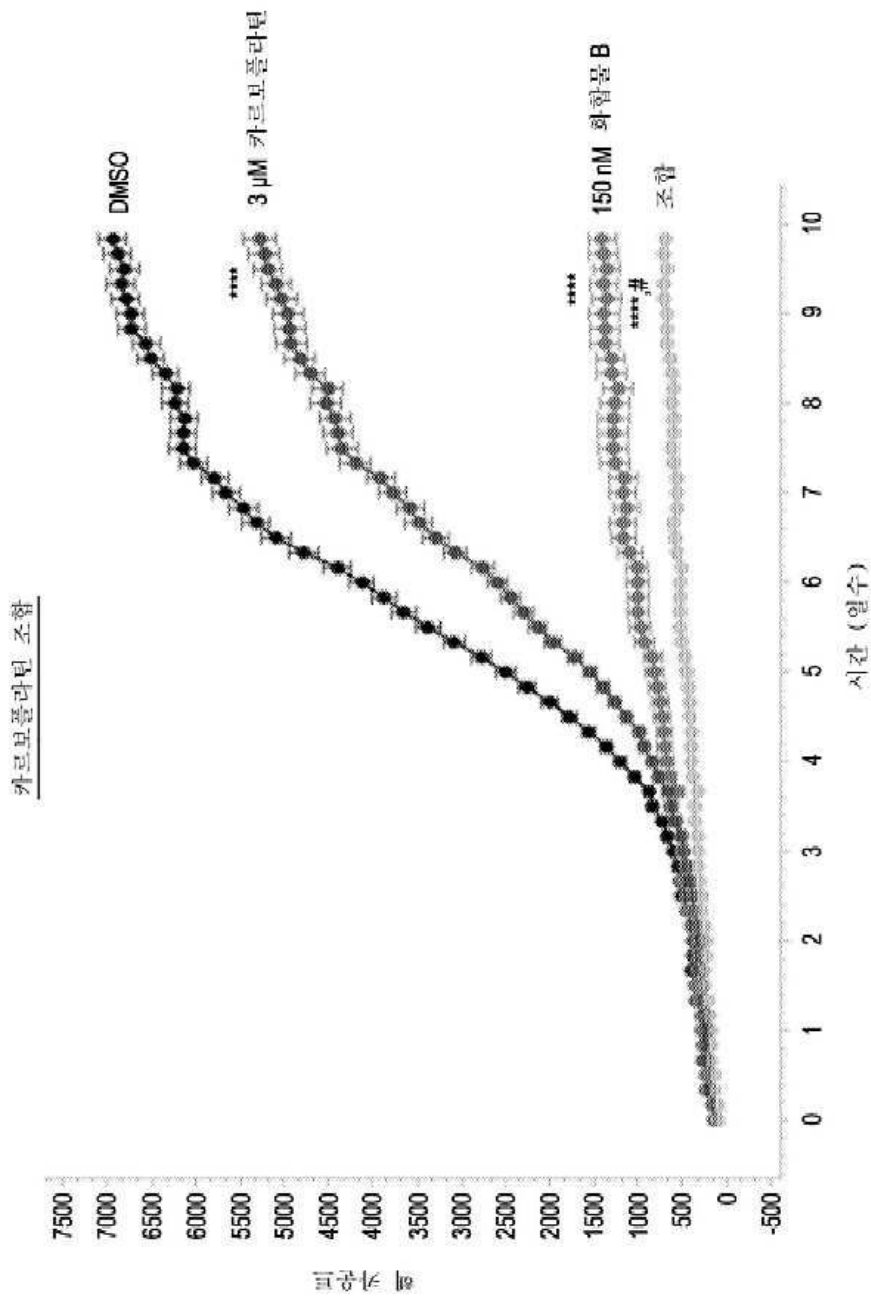
0.74	0.74	0.69	0.77	0.66	0.63	0.60	0.63	0.79	15
1.20	0.89	0.68	0.57	0.50	0.52	0.69	0.64	0.84	11.11
1.15	0.86	0.61	0.45	0.54	0.49	0.52	0.65	0.82	8.23
1.25	0.93	0.61	0.56	0.46	0.48	0.62	0.58	0.75	6.10
1.48	1.01	0.64	0.62	0.46	0.46	0.62	0.70	0.78	4.52
1.82	0.88	0.57	0.64	0.53	0.48	0.65	0.65	0.67	3.35
2.23	1.08	0.66	0.67	0.44	0.62	0.63	0.84	0.58	2.48

화합물 B 1 0.526 0.277 0.146 0.077 0.040 0.021 0.011 0.006
(μM)

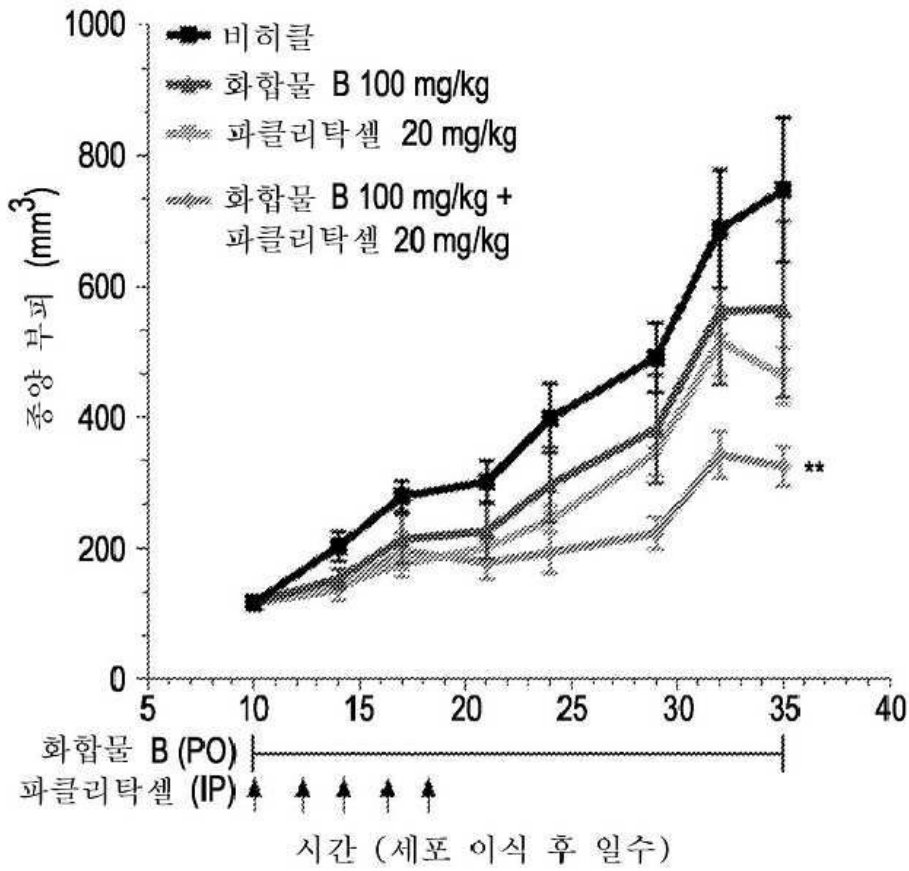
도면14a



도면14b



도면15a



도면15b

