

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0087440

(43) 공개일자 2021년07월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) **A61K 31/5025** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7010521
(22) 출원일자(국제) 2019년09월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년04월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/001009
(87) 국제공개번호 WO 2020/053655
국제공개일자 2020년03월19일
- (30) 우선권주장
62/730,879 2018년09월13일 미국(US)
62/737,628 2018년09월27일 미국(US)
- (71) 출원인
제니슨 에피제네틱스 리미티드
캐나다 앨버타 티3이 6엘1 캘거리 리차드 로드 에스더블유 4820 300
- (72) 발명자
캠푸 에릭
캐나다 앨버타 티3에이 1에스4 캘거리 달캐슬 크레센트 앤더블유 6004
쓰지카와 로라
캐나다 앨버타 티2알 1에이치9 캘거리 14쓰 애브뉴 에스더블유 #1007 639
라코티아 산제이
미국 캘리포니아주 94563 오린다 비아 플로레아도 104
- (74) 대리인
장훈

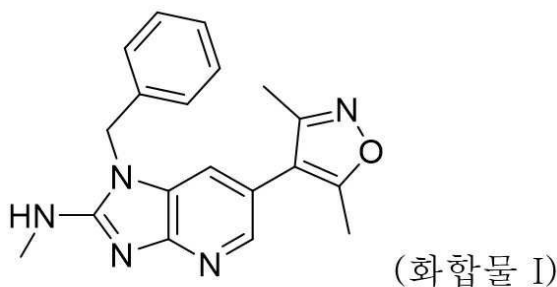
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **삼중 음성 유방암의 치료를 위한 병용 요법**

(57) 요약

본 발명은 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민(화합물 I), 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염/공결정으로부터 선택된 BET 브로모도메인 억제제 및 제2 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 공동으로 투여함으로써 삼중 음성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 제2 치료제는 PARP 억제제, 바람직하게는 탈라조파람, 올라파람, 또는 벨리파람이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유방암을 치료하는 방법으로서, 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민(화합물 I), 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염/공결정으로부터 선택된 BET 브로모도메인 억제제를 제2 치료제와 함께 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, BET 브로모도메인 억제제는 화합물 I인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, BET 브로모도메인 억제제는 화합물 I의 I형인 메실레이트 염/공결정인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 PARP 억제제인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 관문 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 탈라조파립인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 유방암 요법으로 이전에 치료받은 적이 있는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 유방암 요법은 화학 요법인, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 유방암 요법은 면역 요법인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 이전에 PARP 억제제를 이용한 치료에 대해 질환 진행을 나타낸 적이 있는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 생식선 돌연변이 BRCA1 및 BRCA2 중 하나 또는 둘 다를 가지고 있는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 생식선 돌연변이 BRCA1 및 BRCA2 중 하나 또는 둘 다를 가지고 있는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 생식선 돌연변이 BRCA1 또는 BRCA2를 보유하지 않는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 BRCA1 및 BRCA2에 대한 체세포 돌연변이를 가지고 있는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2 중 어느 하나에 대한 체세포 돌연변이를 가지고 있는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 ATM, CHEK2, NBN, PALB2, ATR, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, CHK1, FANCD2, FANCA, FANCC, FANCM, BARD1, RAD51C, RAD51D, RIF1, 및 BRIP1을 포함하여, 상동성 재조합 (HR) 유전자에 대한 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암에 걸린 대상체는 ATM, CHEK2, NBN, PALB2, ATR, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, CHK1, FANCD2, FANCA, FANCC, FANCM, BARD1, RAD51C, RAD51D, RIF1, 및 BRIP1을 포함하여, 상동성 재조합 (HR) 유전자에 대한 하나 이상의 생식선 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 상동성 재조합(HR)에 능숙한 것을 특징으로 하는 종양을 가지고 있는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 상동성 재조합 결핍(HRD)을 특징으로 하는 종양을 가지고 있는, 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 (화합물 I), 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은 PARP 억제제와 함께 투여되고, 투여량 제한 독성으로서의 혈소판 감소를 초래하지 않는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, PARP 억제제는 탈라조파립인, 방법.

발명의 설명**기술 분야**

본 발명은 유방암의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

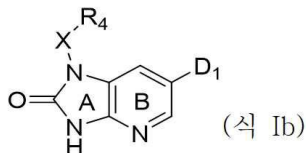
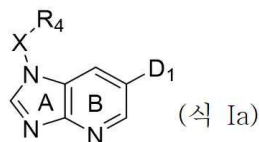
[0001]

- [0002] 에스트로겐 수용체(“ER”) 및 프로게스테론 수용체(“PR”)의 발현 결여, 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2(“HER2”) 과발현 및 증폭의 부재로 정의되는 삼중 음성 유방암(TNBC)은 모든 유방암의 약 10~20%를 차지한다. TNBC 환자는 다른 유형의 유방암과 비교했을 때 전반적으로 예후가 나쁘며, 조기에 원격 장기에서 재발할 확률과 사망률이 높다(Bauer 등의 2007 문헌). 전이성 질환은 높은 내장 전이율과 중추 신경 전이율에 의해 표시되며, 생존 중앙값은 약 1년이다(Kassam 등의 2009 문헌). 따라서, 새로운 치료 전략이 매우 필요하다.
- [0003] 질병 생물학에 있어서 최근의 발전은 이러한 이중 엔티티를 뚜렷한 동인을 가진 분자 아형으로 분류할 수 있는 기회를 제공할 수 있다(Bareche 등의 2018 문헌). 특히, 유방암 및 생식선 BRCA1 및 BRCA2 돌연변이를 가진 환자는, 염기-절제 복구(DNA 복구 메커니즘)를 표적으로 하고, 상동성 재조합과 같은 DNA 복구 메커니즘에 결함이 있는 종양에서 합성 치사(synthetic lethality)를 유발하는 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 억제제로 불리는 표적화 치료제 클래스를 이용한 치료로 이익을 얻는다. 실제로, 생식선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 가진 전이성 유방암 환자가 참여한 2건의 제3상 임상시험에서 PARP 억제제인 올라파립(Robson 등의 2017 문헌) 및 탈라조파립(Litton 등의 2017 문헌)을 사용했을 때 표준 화학요법 대비 긍정적인 결과가 보고되었다. 이러한 결과에 따라, 미국 FDA는 생식선 BRCA-돌연변이성 전이성 유방암의 치료에 대해 올라파립을 승인했다.
- [0004] TNBC에서 BRCA1 및 BRCA2 돌연변이의 유병률이 더 높긴 하지만(일부 코호트에서는 최대 24%)(Copson 등의 2018 문헌), TNBC 환자의 대다수는 생식선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 가지고 있지 않으며, 따라서 PARP 억제제를 이용한 치료로부터 이익을 얻지 못한다(O'Shaughnessy 등의 2014 문헌).
- [0005] 전임상 환경에서, 병용 전략은 PARP 억제제에 대해 BRCA-능숙 종양을 감작시킬 가능성을 가지고 있으며, 일부 브로모도메인 및 가외 말단 도메인(bromodomain and extra-terminal domain, BET) 억제제를 이용한 새로운 테이터가 생성되었다. BET 단백질은 후성유전학적 관독기이며, 히스톤 및 다른 단백질에서 아세틸화 리신 잔기에 대해 높은 선택성을 나타낸다. 이들은 많은 유전자 프로모터 또는 인핸서와의 결합을 통해 전사 조절자로서 기능한다. BET 억제제(BETi)를 이용한 초기 임상 시험들은 혈액암 환자(Berthon 등의 2016 문헌), NUT 암종 환자(Statis 등의 2016 문헌), 및 매우 최근에는 고형 종양 환자(Aftimos 등의 2017 문헌)들을 대상으로 제한된 단일 제제 활성을 나타냈다. 그러나, BETi는 내성 메커니즘을 조절하고 다양한 제제에게 민감도를 부여하므로, BETi를 다른 제제와 병용할 가능성이 있다. 관문 단클론 항체, 안드로겐 수용체 길항제, 에스트로겐 조절제, BCL2 억제제, 및 기타 제제와 병용하는 것을 포함하여, BETi를 이용한 여러 탐색적 병용 임상시험이 진행 중이다.
- [0006] 그러나, 현재로서는 어떤 BET 억제제가 PARP 억제제와 상승적으로 조합되는지; 어떤 수준의 상승작용이 필요한지; 및 어떤 PARP 억제제가 각 BET 억제제에 대한 최상의 조합 파트너가 되어, TNBC 환자에게 투여될 때 임상적 이익을 가져올지는 명확하지 않다. 임상적 이익 외에도, 병용 요법은 유효 투여량에서 안전해야 하고 내약성이 양호해야만 한다. 어떤 병용 요법이 최상의 전체 프로파일을 나타낼지 당업계에서 예측할 수 없다.

발명의 내용

- [0007] 본 발명은 식 Ia 또는 식 Ib의 BET 브로모도메인 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정, 및 제2 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 공동 투여함으로써 삼중 음성 유방암을 치료하는 방법을 개시한다.
- [0008] 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제는 제2 치료제와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제는 제2 치료제와 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제는 제2 치료제와 단일 약학적 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제와 제2 치료제는 별개의 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제와 제2 치료제는 관문 억제제와 병용 투여된다.
- [0009] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 유방암을 치료하는 데 사용되는 제제이다. 일부 구현예에서, 유방암은 TNBC이다.
- [0010] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 PARP 억제제이다.
- [0011] 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제와 PARP 억제제는 관문 억제제와 병용 투여된다.

[0012] 본 발명의 병용 요법에 사용되는 BET 브로모도메인 억제제는 식 Ia 또는 식 Ib의 화합물



[0015] 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 공결정이며,

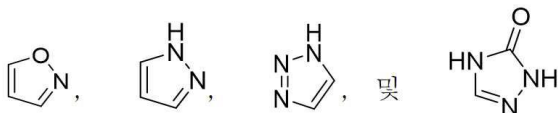
[0016] 식 중:

[0017] **고리 A** 및 **고리 B**는 수소, 중수소, $-NH_2$, 아미노, 헤테로사이클(C_4-C_6), 카보사이클(C_4-C_6), 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, 알킬(C_1-C_6), 티오알킬(C_1-C_6), 알케닐(C_2-C_6), 및 알콕시(C_1-C_6)로부터 독립적으로 선택된 기들로 임의 치환될 수 있고;

[0018] **X**는 $-NH-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2CH_2S-$, $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)S-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)OCH_2-$, $-C(O)SCH_2-$ 로부터 선택되며, 하나 이상의 수소는 중수소, 하이드록실, 메틸, 할로젠, $-CF_3$, 케톤으로 독립적으로 치환될 수 있고, S는 설폰 시드 또는 설폰으로 산화될 수 있으며;

[0019] **R4**는 임의 치환된 3-7원 탄소고리 및 헤테로고리로부터 선택되고;

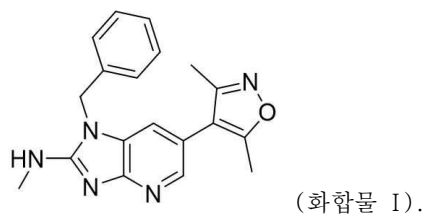
[0020] **D1**은 다음의 5-원 단환 헤테로고리로부터 선택되고:



[0021]

[0022] 이들은 중수소, 알킬(C_1-C_4), 알콕시(C_1-C_4), 아미노, 할로젠, 아미드, $-CF_3$, $-CN$, $-N_3$, 케톤(C_1-C_4), $-S(O)$ 알킬(C_1-C_4), $-SO_2$ 알킬(C_1-C_4), $-$ 티오알킬(C_1-C_4), $-COOH$, 및/또는 에테르로 임의 치환되고, 이들 각각은 수소, F, Cl, Br, $-OH$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-OMe$, $-SMe$, 옥소, 및/또는 티오-옥소로 임의 치환될 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, 본 발명의 병용 요법에 사용하기 위한 BET 브로모도메인 억제제는 식 Ia의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물은 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민(“화합물 I”)이며, 다음의 식을 갖는다:



[0024]

[0025] 일부 구현예에서, 식 Ia의 BET 브로모도메인 억제제는 화합물 I의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정이다. 일부 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제는 화합물 I의 메실레이트 염/공결정의 결정질 형태 I이다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 화합물 I, 탈라조파립, 및 화합물 I과 탈라조파립의 조합이 TNBC HCC1937 세포(돌연변이체 BRCA1)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 2는 화합물 I, 올라파립, 및 화합물 I과 올라파립의 조합이 TNBC HCC1937 세포(돌연변이체 BRCA1)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 3은 화합물 I, 벨리파립, 및 화합물 I과 벨리파립의 조합이 TNBC 세포주 HCC1937 (BRCA1 돌연변이체)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 4는 화합물 I, 올라파립, 및 화합물 I과 올라파립의 조합이 TNBC HCC1599 세포(돌연변이체 BRCA2)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 5는 화합물 I, 탈라조파립, 및 화합물 I과 탈라조파립의 조합이 TNBC BT549 세포 (야생형 BRCA1 및 BRCA2)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 6은 화합물 I, 벨리파립, 및 화합물 I과 벨리파립의 조합이 TNBC BT549 세포 (야생형 BRCA1 및 BRCA2)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 7은 화합물 I, 올라파립, 및 화합물 I과 올라파립의 조합이 TNBC BT549 세포(야생형 BRCA1 및 BRCA2)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 8은 화합물 I, 니라파립, 및 화합물 I과 니라파립의 조합이 HCC-70 세포(야생형 BRCA-1 및 BRCA-2)의 세포 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

도 9는 화합물 I의 메실레이트 염/공결정의 X-선 분말 회절도(XRPD)를 보여준다.

도 10은 화합물 I의 메실레이트 염/공결정의 시차주사 열량계(DSC) 곡선을 보여준다.

도 11은 화합물 I의 메실레이트 염/공결정의 열중량 분석(TGA)을 보여준다.

도 12a는 화합물 I과 엔잘루타미드의 병용 치료에 반응하여 mCRPC 환자의 종양에서 면역 반응이 유도된 것을 보여준다. 엔잘루타미드는 화합물 I 투여 전의 샘플과 화합물 I 투여 후의 샘플 모두에서 지속적으로 존재하였다.

도 12b는 종양에서 상향 조절된 면역 반응 유전자의 일부를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본원에서 사용되는 바와 같이, “치료(treatment 또는 treating)”는 질환 또는 장애, 또는 이의 적어도 하나의 식별 가능한 증상의 완화를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, “치료(treatment 또는 treating)”는 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 완화를 지칭하며, 환자별로 식별 가능해야 하는 것은 아니다. 또 다른 구현예에서, “치료(treatment 또는 treating)”는 질환 또는 장애의 진행을 억제하는 것, 예를 들어, 식별 가능한 증상을 물리적으로 안정화하는 것, 예를 들어, 물리적 파라미터를 생리학적으로 안정화하는 것, 또는 둘 다를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, “치료(treatment 또는 treating)”는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

“임의의(optional)” 또는 “임의로(optionally)”는 후술하는 이벤트 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수도 있음을 의미하고, 본 용어가 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, “임의 치환된 아릴”은 아래에 정의된 바와 같이 “아릴” 및 “치환된 아릴” 모두를 포함한다. 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여, 당업자는 이러한 기가 입체적으로 비현실적인, 합성에 의해 실현 불가능한, 및/또는 본질적으로 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는다는 것을 이해할 것이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “수화물(hydrate)”은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 물이 결정 구조에 혼입되는 결정 형태를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “알케닐(alkenyl)”은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 예컨대, 본원에서 (C₂-C₈) 알케닐로 지칭되는 2 내지 8개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다. 예시적인 알케닐기는 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 및 4-(2-메틸-3부텐)-펜테닐을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “알콕시(alkoxy)”는 산소에 부착된 알킬기(-O-알킬-)를 지칭한다. “알콕

시” 기는 산소에 부착된 알케닐기(“알케닐옥시”) 또는 산소에 부착된 알킬닐기(“알킬닐옥시”)를 또한 포함한다. 예시적인 알콕시기는, 본원에서 (C₁-C₈) 알콕시로서 지칭되는, 1 내지 8개의 탄소 원자로 이루어진 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기를 갖는 기를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시 및 에톡시를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “알킬(alkyl)”은 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 예컨대, 본원에서 (C₁-C₈) 알킬로 지칭되는 1 내지 8개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다. 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-부틸, 3,3-다이메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 및 옥틸을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “아미드(amide)”는 -NRaC(O)(Rb), 또는 -C(O)NRbRc를 지칭하며, 여기서 Ra, Rb, 및 Rc는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 수소로부터 각각 독립적으로 선택된다. 아미드는 탄소, 질소, Ra, Rb, 또는 Rc를 통해 다른 기에 부착될 수 있다. 아미드는 Rb 및 Rc와 같은 환형일 수도 있고, 결합되어 3-원 내지 8-원 고리, 예컨대 5-원 또는 6-원 고리를 형성할 수도 있다. 용어 “아미드”는 설펜아미드, 우레아, 우레이도, 카바메이트, 카르바산, 및 이의 환형 버전과 같은 기를 포함한다. 용어 “아미드”는 또한, 카복시기에 부착된 아미드기(예: -아미드-COOH) 또는 염(예: -아미드-COONa), 카복시기에 부착된 아미노기(예: -아미노-COOH) 또는 염(예: -아미노-COONa)을 포함한다.

[0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “아민(amine)” 또는 “아미노(amino)”는 -NRdRe 또는 -N(Rd)Re-를 지칭하며, 여기서 Rd 및 Re는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 및 수소로부터 각각 독립적으로 선택된다. 아미노는 질소를 통해 부모 분자에 부착될 수 있다. 아미노는 환형일 수도 있으며, 예를 들어, Rd 및 Re 중 임의의 2개는 서로 결합하거나 N과 결합해 3-원 내지 12-원 고리(예를 들어, 모폴리노 또는 피페리딘)를 형성할 수도 있다. 용어 아미노는 또한, 임의의 아미노기의 상응하는 사차 암모늄 염을 포함한다. 예시적인 아미노기는 알킬아미노기를 포함하며, 여기서 Rd 또는 Re 중 적어도 하나는 알킬기이다. 일부 구현예에서, Rd 및 Re는 각각 하이드록실, 할로젠, 알콕시, 에스테르, 또는 아미노로 임의 치환될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “아릴(aryl)”은 모노-, 바이-, 또는 다른 다중-카보시클릭, 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴기는 아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 고리에 임의로 융합될 수 있다. 본 개시의 아릴기는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설펜산, 설펜아미드, 및 티오케톤으로부터 선택된 기로 치환될 수 있다. 예시적인 아릴 기는 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 나프틸 뿐만 아니라 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸과 같은 벤조-융합 카보시클릭 모이어티를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 아릴기는 또한, 단환 방향족 고리 시스템을 포함하되 이로 한정되지는 않으며, 여기서 고리는 6개의 탄소 원자를 포함한다(본원에서 “(C6) 아릴”로 지칭됨).

[0037] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “아릴알킬(arylalkyl)”은 적어도 하나의 아릴 치환기를 갖는 알킬기(예를 들어, -아릴-알킬-)를 지칭한다. 예시적인 아릴알킬기는, 단환 방향족 고리 시스템을 갖는 아릴알킬을 포함하되 이로 한정되지는 않으며, 여기서 고리는 6개의 탄소 원자를 포함한다(본원에서 “(C6) 아릴알킬”로 지칭됨).

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “카바메이트(carbamate)”는 -RgOC(O)N(Rh)-, -RgOC(O)N(Rh)Ri-, 또는 -OC(O)NRhRi 형태를 지칭하며, 여기서 Rg, Rh, 및 Ri는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 수소로부터 각각 독립적으로 선택된다. 예시적인 카바메이트는 아릴카바메이트 또는 헤테로아릴 카바메이트를 포함하되 이로 한정되지는 않는다(예를 들어, 여기서 Rg, Rh, 및 Ri 중 적어도 하나는 아릴 또는 헤테로아릴, 예컨대 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 및 피라진으로부터 독립적으로 선택됨).

[0039] 본원에서 사용되는 용어 “카보사이클(carbocycle)”은 아릴기 또는 시클로알킬기를 지칭한다.

[0040] 본원에서 사용되는 용어 “카복시(carboxy)”는 -COOH 또는 이의 상응하는 카르복실레이트 염(예를 들어, -COONa)을 지칭한다. 용어 카복시는 “카복시카보닐(carboxycarbonyl)”, 예를 들어, 카보닐기에 부착된 카복시기(예: -C(O)-COOH) 또는 이의 염(예: -C(O)-COONa)을 또한 포함한다.

- [0041] 본원에서 사용되는 용어 “시클로알콕시(cycloalkoxy)”는 산소에 부착된 시클로알킬기를 지칭한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 “시클로알킬(cycloalkyl)”은 시클로알칸으로부터 유래되고, 3 내지 12개의 탄소 또는 3 내지 8개의 탄소로 이루어진(본원에서 C_3-C_8) 시클로알킬로서 지칭됨) 포화 또는 불포화 단환, 이환, 또는 가교결합된 이환 탄화수소기를 지칭한다. 예시적인 시클로알킬기는 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로펜탄, 및 시클로펜텐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 및 티오케톤으로 치환될 수 있다. 시클로알킬기는 다른 포화 또는 불포화 시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로시클릴기에 융합될 수 있다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “다리카복시산(dicarboxylic acid)”은 포화 및 불포화 탄화수소 다리카복시산 및 이의 염과 같은 적어도 2개의 카복시산 기를 함유하는 기를 지칭한다. 예시적인 다리카복시산은 알킬 다리카복시산을 포함한다. 다리카복시산은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 수소, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 및 티오케톤으로 치환될 수 있다. 다리카복시산은 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 수베르산, 세바산, 아젤라산, 말레산, 프탈산, 아스파르트산, 글루탐산, 말론산, 푸마르산, (+)/(-)-말산, (+)/(-) 타르타르산, 이소프탈산, 및 테레프탈산을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 다리카복시산은 무수물, 이미드, 하이드라지드(예: 숙신 무수물 및 숙신이미드)와 같은 이의 카복시산 유도체를 추가로 포함한다.
- [0044] 용어 “에스테르(ester)”는 O가 수소에 결합되지 않고, Rj 및 Rk는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 에테르, 할로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있는 구조 $-C(O)O-$, $-C(O)O-Rj-$, $-RkC(O)O-Rj-$, 또는 $-RkC(O)O-$ 를 지칭한다. Rk는 수소일 수 있지만, Rj는 수소일 수 없다. 에스테르는 환형일 수 있는데, 예를 들어, 탄소 원자와 Rj, 산소 원자와 Rk, 또는 Rj와 Rk가 결합하여 3-원 내지 12-원 고리를 형성할 수 있다. 예시적인 에스테르는 Rj 또는 Rk 중 적어도 하나는 알킬인 알킬 에스테르, 예컨대 $-O-C(O)-$ 알킬, $-C(O)-O-$ 알킬, 및 $-알킬-C(O)-O-$ 알킬을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 에스테르는 또한, 예를 들어, Rj 또는 Rk 중 적어도 하나가 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진과 같은 헤테로아릴기인 아릴 또는 헤테로아릴 에스테르, 예컨대 니코티네이트 에스테르를 포함한다. 예시적인 에스테르는 또한, 산소가 부모 분자에 결합되는 구조 $-RkC(O)O-$ 를 갖는 역 에스테르(reverse ester)를 포함한다. 예시적인 역 에스테르는 숙시네이트, D-아르기니네이트, L-아르기니네이트, L-리시네이트, 및 D-리시네이트를 포함한다. 에스테르는 또한, 카복시산 무수물 및 산 할로겐화물을 포함한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 용어 “할로(halo)” 또는 “할로젠(halogen)”은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 용어 “할로알킬(haloalkyl)”은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다. “할로알킬(haloalkyl)”은 또한, 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알케닐 또는 알킬닐기를 포함한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “헤테로아릴(heteroaryl)”은 질소, 산소, 및 황과 같은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 단환-, 이환-, 또는 다환 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로아릴은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴은 비방향족 고리에 융합될 수도 있다. 예시적인 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라질, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, (1,2,3)- 및 (1,2,4)-트리아졸릴, 피라지닐, 피리미딜릴, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 페닐, 이속사졸릴, 및 옥사졸릴을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 헤테로아릴기는 또한, 고리가 2 내지 5개의 탄소 원자와 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환 방향족 고리(본원에서 “(C2-C5) 헤테로아릴”로 지칭됨)를 포함하되 이에 한정되지는 않는다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 “헤테로사이클(heterocycle)”, “헤테로시클릴(heterocyclic)” 또는 “헤테로시클릭(heterocyclic)”은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3-원, 4-원, 5-원, 6-원, 또는 7-원 고리를 지칭한다. 헤테로사이클은 방향족(헤테로아릴) 또는 비-방향족일 수 있다. 헤테로사이클은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미드, 아미노, 아릴,

아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로사이클은 또한, 상기 헤테로시클릭 고리 중 어느 하나가 아릴, 시클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리에 융합되는 이환, 삼환, 및 사환 기를 포함한다. 예시적인 헤테로사이클은 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 비오티닐, 신놀리닐, 다이하이드로푸릴, 다이하이드로인돌릴, 다이하이드로피라닐, 다이하이드로티에닐, 다이티아졸릴, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-오닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀살로일, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 티오모폴리닐, 티오피라닐, 및 트리아졸릴을 포함한다.

- [0049] 본원에서 사용되는 용어 “하이드록시(hydroxy)” 및 “하이드록실(hydroxyl)”은 -OH를 지칭한다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 “하이드록시알킬(hydroxyalkyl)”은 알킬기에 부착된 하이드록시를 지칭한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 “하이드록시아릴(hydroxyaryl)”은 아릴기에 부착된 하이드록시를 지칭한다.
- [0052] 본원에서 사용되는 용어 “케톤(ketone)”은 구조 $-C(O)-R_n$ (예컨대, 아세틸, $-C(O)CH_3$) 또는 $-R_n-C(O)-R_o$ 를 지칭한다. 케톤은 R_n 또는 R_o 를 통해 다른 기에 부착될 수 있다. R_n 또는 R_o 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 아릴일 수 있거나, R_n 또는 R_o 는 결합하여 3-원 내지 12-원 고리를 형성할 수 있다.
- [0053] 본원에서 사용되는 용어 “페닐(phenyl)”은 6-원 카보시클릭 방향족 고리를 지칭한다. 페닐기는 또한, 시클로헥산 고리 또는 시클로펜탄 고리에 융합될 수 있다. 본 개시의 페닐은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 케톤, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.
- [0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “티오알킬(thioalkyl)”은 황에 부착된 알킬기(-S-알킬-)를 지칭한다.
- [0055] “알킬”, “알케닐”, “알키닐”, “알콕시”, “아미노”, 및 “아미드” 기는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카보닐, 카복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 케톤, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 티오케톤, 우레이도, 및 N으로부터 선택된 적어도 하나의 기로 임의의 치환되거나, 이들에 의해 단속되거나, 이들로 분지화될 수 있다. 치환기는 분지화되어 치환되거나 미치환된 헤테로사이클 또는 시클로알킬을 형성할 수 있다.
- [0056] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 치환된 치환기에 대한 적절한 치환은 본 개시의 화합물 또는 임의의 제조에 유용한 중간체의 합성 또는 약학적 유용성을 무효화하지 않는 기를 지칭한다. 적절한 치환의 예는 다음을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다: C_{1-8} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; C_{1-6} 아릴, C_{2-5} 헤테로아릴; C_{3-7} 시클로알킬; C_{1-8} 알콕시; C_6 아릴옥시; -CN; -OH; 옥소; 할로, 카복시; 아미노, 예컨대 $-NH(C_{1-8}$ 알킬), $-N(C_{1-8}$ 알킬)₂, $-NH((C_6)아릴)$, 또는 $-N((C_6)아릴)_2$; 포르밀; 케톤, 예컨대 $-CO(C_{1-8}$ 알킬), $-CO((C_6)아릴)$ 에스테르, 예컨대 $-CO_2(C_{1-8}$ 알킬) 및 $-CO_2(C_6)아릴$. 당업자는 본 개시의 화합물의 안정성, 및 약리학적 및 합성 활성에 기초하여 적절한 치환을 쉽게 선택할 수 있다.
- [0057] 본원에서 사용되는 용어 “약학적으로 허용 가능한 조성물(pharmaceutically acceptable composition)”은 본원에 기술된 것과 같은 적어도 하나의 조성물로서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된 조성물을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용되는 용어 “약학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)”는 약학적 투여와 양립할 수 있는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 약학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질과 제제의 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 조성물은 보충 기능, 첨가 기능,

또는 강화된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수도 있다.

[0059] 용어 “삼중 음성 유방암” 또는 “TNBC”는 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체에 대해 양성인 세포가 10% 미만이고 HER2 증폭이 없는 종양을 특징으로 하는 유방암을 지칭할 뿐만 아니라, 내분비 요법의 후보가 아닌 환자를 지칭하도록 본원에서 사용된다(Dawood 2010 문헌). TNBC는 다른 유형의 유방암보다 더 공격적인 경향이 있으므로, 유방을 넘어 퍼지고/퍼지거나 치료 후 재발할 가능성이 더 높다.

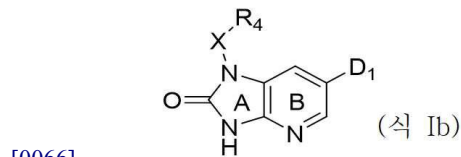
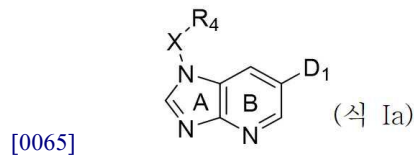
[0060] 용어 “면역요법제”는 면역 체계를 활성화시키거나 억제하여 질환을 치료하는 데 사용되는 제제를 지칭하도록 본원에서 사용된다.

[0061] 용어 “관문 억제제”는 면역 관문을 표적으로 하는 치료제를 지칭하도록 본원에서 사용된다.

[0062] 본 발명의 예시적인 구현예

[0063] 위에 요약된 바와 같이, 본 발명은 병용 요법으로 TNBC를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 Ia 또는 식 Ib의 BET 브로모도메인 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정, 및 제2 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0064] 일 구현예에서, 본 발명은 TNBC를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 Ia 또는 식 Ib의 BET 브로모도메인 억제제



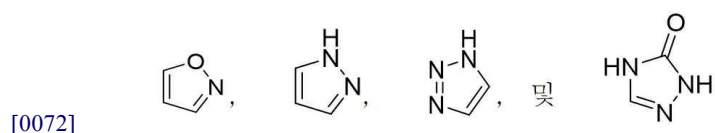
[0067] 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 공결정, 또는 수화물을 제2 치료제와 함께 투여하는 단계를 포함하며, 식 중:

[0068] **고리 A** 및 **고리 B**는 수소, 중수소, -NH₂, 아미노, 헤테로사이클(C₄-C₆), 카보사이클(C₄-C₆), 할로젠, -CN, -OH, -CF₃, 알킬(C₁-C₆), 티오알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₁-C₆), 및 알콕시(C₁-C₆)로부터 독립적으로 선택된 기들로 임의 치환될 수 있고;

[0069] **X**는 -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂CH₂S-, -C(O)-, -C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂CH₂C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(O)NHCH₂-, -C(O)OCH₂-, -C(O)SCH₂-로부터 선택되며, 하나 이상의 수소는 중수소, 하이드록실, 메틸, 할로젠, -CF₃, 케톤으로 독립적으로 치환될 수 있고, S는 설포나이드 또는 설폰으로 산화될 수 있고;

[0070] **R₄**는 임의 치환된 3-7원 탄소고리 및 헤테로고리로부터 선택되고;

[0071] **D₁**은 다음의 5-원 단환 헤테로고리로부터 선택되고:



[0073] 이들은 수소, 중수소, 알킬(C₁-C₄), 알콕시(C₁-C₄), 아미노, 할로젠, 아마이드, -CF₃, -CN, -N₃, 케톤(C₁-C₄), -S(O)알킬(C₁-C₄), -SO₂알킬(C₁-C₄), -티오알킬(C₁-C₄), -COOH, 및/또는 에테르로 임의 치환되고, 이들 각각은 수소, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, 옥소, 및/또는 티오-옥소로 임의 치환될 수 있다.

[0074] 화합물 I을 포함하여, 식 Ia 및 Ib의 화합물은, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 국제 특허 공개 WO

2015/002754에 이전에 기술되었고, 특히 동 문헌에는, 화합물 I을 포함하여, 식 Ia 및 식 Ib의 화합물에 대한 설명, 이들의 합성, 및 이들의 BET 브로모도메인 억제제 활성의 입증이 기술되었다.

- [0075] 일부 구현예에서, 식 Ia 또는 식 Ia의 BET 브로모도메인 억제제는 하기로부터 선택된다:
- [0076] 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-에틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0077] 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0078] N,1-다이벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0079] 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0080] 4-(1-벤질-2-(피롤리딘-1-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-3,5-다이메틸이속사졸;
- [0081] 4-(2-(아제티딘-1-일)-1-(시클로펜틸메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-3,5-다이메틸이속사졸;
- [0082] 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0083] 1-(시클로펜틸메틸)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0084] 4-아미노-1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0085] 4-아미노-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0086] 4-아미노-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0087] 4-아미노-1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-3-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0088] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정.
- [0089] 일부 구현예에서, 본 발명은 TNBC를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 (화합물 I), 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 BET 브로모도메인 억제제를 또 다른 치료제와 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0090] 일 구현예에서, 제2 치료제는 PARP 억제제이다. 일부 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립, 탈라조파립, 루카파립, 벨리파립, 니라파립, 파미파립, CEP9722, 및 E7016으로부터 선택된다.
- [0091] 일 구현예에서, 제2 치료제는 올라파립이다.
- [0092] 일 구현예에서, 제2 치료제는 탈라조파립이다.
- [0093] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 유방암 요법으로 치료받은 적이 있다.
- [0094] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 화학 요법으로 치료받은 적이 있다.
- [0095] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 PARP 억제제로 치료받은 적이 있다.
- [0096] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 PARP 억제제와 화학 요법제로 병용 치료를 받은 적이 있다.
- [0097] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 PARP 억제제와 관문 억제제로 병용 치료를 받은 적이 있다.
- [0098] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 PARP 억제제를 이용한 치료에 대해 질환 진행을 나타낸 적이 있다.
- [0099] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 PARP 억제제와 화학 요법제를 이용한 병용 치료에 대해 질환 진행을 나타낸 적이 있다.
- [0100] 일 구현예에서, 대상체는 치료제 중 하나로서 아브라칸을 함유하는 병용 요법으로 이전에 치료받은 적이 있다.
- [0101] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 면역 요법으로 치료받은 적이 있다.
- [0102] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 면역 요법을 이용한 치료에 대해 질환 진행을 나타낸 적이 있다.
- [0103] 일 구현예에서, 대상체는 새로운 보조 환경 또는 전이성 환경에서 백금 치료가 이루어지는 동안 질환 진행의 증거를 나타내지 않았다. 새로운 보조 환경에서 백금을 투여받는 대상체의 경우, 백금 기반 치료의 마지막 투여와

등록 사이에 적어도 12개월이 경과했어야 한다.

- [0104] 일 구현예에서, 대상체는 치료제 중 하나로서 테센트릭(Tecentriq)을 함유하는 병용 요법으로 이전에 치료받은 적이 있다.
- [0105] 일 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제는 화합물 I의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정이다. 일 구현예에서, BET 브로모도메인 억제제는 화합물 I의 메실레이트 염 또는 공결정이다.
- [0106] 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0107] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 생식선 돌연변이 BRCA1 및 BRCA2 중 하나 또는 둘 다를 가지고 있다.
- [0108] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 생식선 돌연변이 BRCA1 및 BRCA2 중 하나 또는 둘 다를 가지고 있다.
- [0109] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2에 대한 생식선 돌연변이를 보유하지 않는다.
- [0110] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2에 대한 생식선 돌연변이를 보유하지 않는다.
- [0111] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 BRCA1 및 BRCA2에 대한 체세포 돌연변이를 가지고 있다.
- [0112] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 BRCA1 및 BRCA2에 대한 체세포 돌연변이를 가지고 있다.
- [0113] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2에 대한 체세포 돌연변이를 가지고 있다.
- [0114] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2 중 하나에 대한 체세포 돌연변이를 가지고 있다.
- [0115] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2 유전자의 발현을 막는 프로모터의 메틸화를 포함하여, BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 발현에 영향을 미치는 돌연변이 또는 변형을 갖는다.
- [0116] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2 유전자의 발현을 막는 프로모터의 메틸화를 포함하여, BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 발현에 영향을 미치는 돌연변이 또는 변형을 갖는다.
- [0117] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 ATM, CHEK2, NBN, PALB2, ATR, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, CHK1, FANCD2, FANCA, FANCC, FANCM, BARD1, RAD51C, RAD51D, RIF1, 및 BRIP1을 포함하여, 상동성 재조합 (HR) 유전자 또는 비-상동성 말단 연결 (NHEJ) 유전자에 대한 하나 이상의 체세포 돌연변이를 가지고 있다.
- [0118] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 ATM, CHEK2, NBN, PALB2, ATR, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, CHK1, FANCD2, FANCA, FANCC, FANCM, BARD1, RAD51C, RAD51D, RIF1, 및 BRIP1을 포함하여, 상동성 재조합 (HR) 유전자 또는 비-상동성 말단 연결 (NHEJ) 유전자에 대한 하나 이상의 체세포 돌연변이를 가지고 있다.
- [0119] 일 구현예에서, 유방암에 걸린 대상체는 ATM, CHEK2, NBN, PALB2, ATR, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, CHK1, FANCD2, FANCA, FANCC, FANCM, BARD1, RAD51C, RAD51D, RIF1, 및 BRIP1을 포함하여, 상동성 재조합 (HR) 유전자 또는 비-상동성 말단 연결 (NHEJ)에 대한 하나 이상의 생식선 돌연변이를 가지고 있다.
- [0120] 일 구현예에서, TNBC에 걸린 대상체는 ATM, CHEK2, NBN, PALB2, ATR, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, CHK1, FANCD2, FANCA, FANCC, FANCM, BARD1, RAD51C, RAD51D, RIF1, 및 BRIP1을 포함하여, 상동성 재조합 (HR) 유전자 또는 비-상동성 말단 연결 (NHEJ) 유전자에 대한 하나 이상의 생식선 돌연변이를 가지고 있다.
- [0121] 일 구현예에서, 대상체는 상동성 재조합(HR)에 능숙한 것을 특징으로 하는 종양을 갖는다.
- [0122] 일 구현예에서, 대상체는 상동성 재조합 결핍(HRD)을 특징으로 하는 종양을 갖는다.
- [0123] 일 구현예에서, 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 (화합물 I), 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은 PARP 억제제와 함께 투여되고, 투여량 제한 혈소판 감소를 초래하지 않는다.
- [0124] 일 구현예에서, 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 (화합물 I), 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은 탈라조파립과 함께 투여되고, 투여량 제한 세포독성으로서의 혈소판 감소를 초래하지 않는다.
- [0125] 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 BET 브로모도메인 억제제는 다른 치료제와 동시에 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “동시에(concomitantly)”는 BET 브로모도메인 억제제 및 다른 치료제가 수 초(예

를 들어, 15초, 30초, 45초, 60초 이하), 수 분(예를 들어, 1분, 2분, 5분 이하, 10분 이하 또는 15분 이하), 또는 1 내지 12시간의 시간 간격을 두고 투여되는 것을 의미한다. 동시에 투여될 때, BET 브로모도메인 억제제 및 다른 치료제는 2회 이상 투여될 수 있고, 별도의 조성물 또는 투여 형태에 함유될 수 있고, 동일하거나 상이한 패키지(들)에 담길 수 있다.

- [0126] 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 BET 브로모도메인 억제제 및 PARP 억제제(PARPi)는 동일하거나 상이한 일정으로 투여될 수 있다.
- [0127] 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 I 및 탈라조파립은 다음을 포함하는 동일하거나 상이한 일정으로 투여될 수 있다:
- [0128] 화합물 I - 연속 + PARPi - 연속
- [0129] 화합물 I - 3주 투여, 1주 휴약 + PARPi - 연속;
- [0130] 화합물 I - 2주 투여, 2주 휴약 + PARPi - 연속;
- [0131] 화합물 I - 3주 투여, 1주 휴약 + PARPi - 3주 투여, 1주 휴약;
- [0132] 화합물 I - 2주 투여, 2주 휴약 + PARPi - 3주 투여, 1주 휴약;
- [0133] 화합물 I - 연속 + PARPi - 3주 연속, 1주 휴약; 또는
- [0134] 화합물 I - 연속 + PARPi - 2주 연속, 2주 휴약.
- [0135] 특정 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민으로부터 선택된 화합물로서, 본 발명의 병용 요법에 사용하기 위한 화합물은 25 내지 200 mg/일로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민으로부터 선택된 화합물은 36 내지 144 mg/일의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민으로부터 선택된 화합물로서, 본 발명의 병용 투여에 사용하기 위한 화합물은 48 내지 96 mg/일의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민으로부터 선택된 화합물로서, 본 발명의 병용 투여에 사용하기 위한 화합물은 48 mg/일, 60 mg/일, 72 mg/일, 또는 96 mg/일의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민으로부터 선택된 화합물은 0.25 mg 내지 1 mg의 탈라조파립과 병용 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 36 내지 144 mg의 화합물 I이 0.25 내지 1mg의 탈라조파립과 병용 투여된다.
- [0136] 특정 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은, 인간을 대상으로 25 내지 200 mg/일의 상응하는 유리 염기의 양과 유사한 노출을 제공하는 투여량 수준으로 본 발명의 병용 요법에서 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은, 인간을 대상으로 36 내지 144 mg/일의 상응하는 유리 염기의 양과 유사한 노출을 제공하는 투여량 수준으로 본 발명의 병용 요법에서 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은, 인간을 대상으로 48 내지 96 mg/일의 상응하는 유리 염기의 양과 유사한 노출을 제공하는 투여량 수준으로 본 발명의 병용 요법에서 투여될 수 있다. 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, 화합물 I 및 1-벤질-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정으로부터 선택된 화합물은 0.25 mg 내지 1 mg의 탈라조파립과 병용 투여될 수 있다.
- [0137] **참조 문헌**
- [0138] Aftimos P, Bechter O, Awada A, Jungels C, Dumez H, Huyvaert N, Costermans J, Lee C, Meeus MA, Burkard U, Musa H, Zhao Y, Schoffski P. Phase I first-in-man trial of a novel bromodomain and extra-terminal domain (BET) inhibitor (BI 894999) in patients (Pts) with advanced solid tumors. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 2504)
- [0139] Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, Aftimos P, Piccart M, Rothe F, Sotiriou C. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. Ann Oncol.

2018 Jan 22

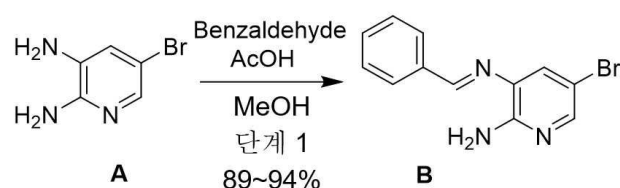
- [0140] Bauer, KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1721-8
- [0141] Berthon C, Raffoux E, Thomas X, Vey N, Gomez-Roca C, Yee K, Taussig DC, Rezai K, Roumier C, Heraït P, Kahatt C, Quesnel B, Michallet M, Recher C, Lokiec F, Preudhomme C, Dombret H. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with acute leukaemia: a dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol*. 2016 Apr;3(4):e186-95
- [0142] Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Evans DG, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson S, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):169-180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
- [0143] Dawood S, Triple-Negative Breast Cancer. *Drugs* (2010) 70(17):2247-2258
- [0144] Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, Fralick M, Kumar R, Clemons M. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb;9(1):29-33
- [0145] Litton J, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz S, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche H, Im Y-H, Quek RGW, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(4 Suppl):Abstract nr GS6-07
- [0146] O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, Robert N, Hellerstedt B, Saleh M, Richards P, Specht JM, Yardley DA, Carlson RW, Finn RS, Charpentier E, Garcia-Ribas I, Winer EP. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3840-7
- [0147] Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533
- [0148] Stathis A, Zucca E, Bekradda M, Gomez-Roca C, Delord JP, de La Motte Rouge T, Uro-Coste E, de Braud F, Pelosi G, French CA. Clinical Response of Carcinomas Harboring the BRD4-NUT Oncoprotein to the Targeted Bromodomain Inhibitor OTX015/MK-8628. *Cancer Discov*. 2016 May;6(5):492-500

[0149] 실시예

[0150] 조직 배양 배지와 시약은 ThermoFisher Scientific으로부터 구입하였다. 탈라조파립, 올라파립, 니라파립 및 벨리파립은 Selleck Chemicals로부터 구입하였다.

[0151] 실시예 1: 화합물 I의 합성

[0152] 단계 A: 5-브로모-N³-(페닐메틸렌)피리딘-2,3-다이아민 (화합물 B)의 합성



[0153]

[0154] 출발 물질 **A**를 메탄올 및 아세트산에 용해시켰다. 용액을 0~5℃로 냉각시키고, 벤즈알데히드를 적가하였다. 반응이 완료된 후, 공정수 및 NaHCO₃ 용액을 적가하고, 온도를 낮게(0~5℃) 유지하였다. 고형분을 여과하고 1:1의 메탄올/물로 세척한 다음, 건조시키고, HPLC에 의해 94% 수율 및 +99% 순도로 화합물 **B**를 남겼다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.75 (1H), 8.04 (2H), 7.93 (1H), 7.65 (1H), 7.50-7.60 (3H).

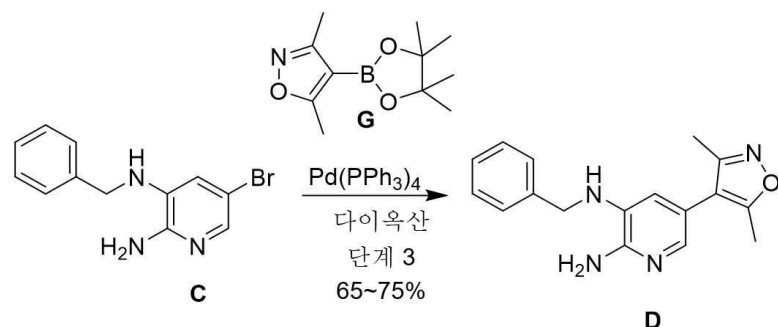
[0155] 단계 B: N³-벤질-5-브로모피리딘-2,3-다이아민 (화합물 **C**)의 합성



[0156]

[0157] 화합물 **B**를 에탄올에 용해시키고, 온도를 15~25℃로 유지하면서 NaBH₄를 여러 번 나눠 첨가하였다. HPLC로 모니터링해서 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 8~15시간 동안 교반하였다. HCl 용액을 첨가하고, pH를 6~7로 조정한 다음, 공정수를 첨가하고, 온도를 15~25℃로 유지하였다. 혼합물을 1~5시간 동안 교반하고, 여과하고, 에탄올/물 혼합물로 세척하였다. 약 60℃에서 15~20시간 동안 건조시킨 후, 화합물 **C**를 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.2-7.4 (6 H), 6.55 (1 H), 5.70-5.83 (3 H), 4.30 (2 H).

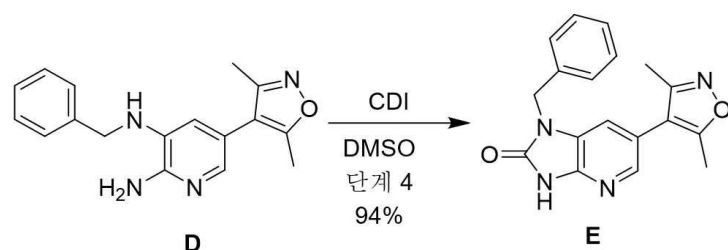
[0158] 단계 C: N³-벤질-5-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)피리딘-2,3-다이아민 (화합물 **D**)의 합성



[0159]

[0160] 화합물 **C**, 화합물 **G**, 및 3인산칼륨 삼수화물을 혼합한 다음, 1,4-다이옥산과 공정수를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 완전히 퍼징하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하고, 화합물 **C** 대 화합물 **D**의 비가 1% 이하가 될 때까지 혼합물을 ≥90℃로 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고형분을 1,4-다이옥산으로 세척한 다음 농축시켰다. 공정수를 첨가하고, 모액에 남아있는 화합물 **D**의 양이 0.5% 이하가 될 때까지 혼합물을 교반하였다. 화합물 **D**를 여과에 의해 분리하고, 1,4-다이옥산/물 및 t-부틸메틸 에테르로 순차적으로 세척하였다. 습식 케이크를 염화메틸렌 및 실리카 겔 중에서 혼합하였다. 교반 후, 혼합물을 여과한 다음 농축시켰다. 혼합물을 냉각시키고 t-부틸메틸 에테르를 첨가하였다. 생성물을 여과에 의해 분리하고, 염화메틸렌, t-부틸메틸 에테르, 및 수분의 수준이 0.5% 이하가 될 때까지 건조시켰다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.30-7.45 (4 H), 7.20-7.25 (2 H), 6.35 (1 H), 5.65-5.80 (3 H), 4.30-4.40 (2 H), 2.15 (3 H), 1.95 (3 H).

[0161] 단계 D: 1-벤질-6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온(화합물 **E**)의 합성

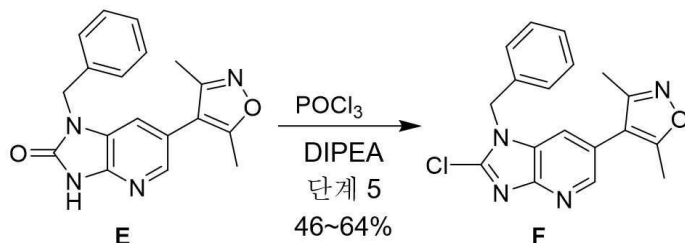


[0162]

[0163] 카보닐다이이미다졸 고형분을 화합물 **D**와 다이메틸설폭시드의 교반 혼합물에 첨가하였다. 화합물 **D** 대 화합물 **E**의 비가 NMT 0.5%가 될 때까지 혼합물을 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 공정수를 수시간에 걸쳐

첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 적어도 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 분리하고 공정수로 세척하였다. 디이메틸설폭시드가 0.5% 이하인 것으로 확인한 후 열과 진공 처리를 이용해 건조시켰다. 수분 수준이 NMT 0.5%일 때 건조를 완료하여, 화합물 E를 남겼다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.85 (1 H), 7.90 (1 H), 7.20-7.45 (6 H), 5.05 (2 H), 3.57 (3 H), 2.35 (3 H), 2.15 (3 H).

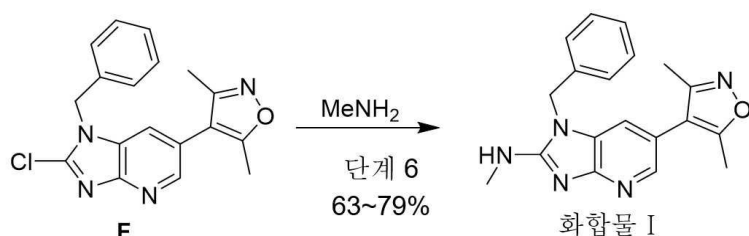
[0164] 단계 E: 4-[1-벤질-2-클로로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-3,5-다이메틸-1,2-옥사졸(화합물 F)의 합성



[0165]

[0166] 화합물 E와 옥시 염화인을 혼합한 다음, 다이이소프로필에틸 아민(DIPEA)으로 처리(적가할 수도 있음)하였다. 생성된 혼합물을 수시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 반응 완료에 대해 샘플링하였다. 화합물 E 대 화합물 F의 비가 0.5% 이하이면, 반응은 완료된 것이다. 그렇지 않은 경우, 반응물을 추가로 가열하고 이전과 같이 샘플링 하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축시킨 다음 냉각시켰다. 아세트산에틸을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 여러 번 농축시켰다. 아세트산에틸(EtOAc)을 농축물에 첨가하고, 혼합물을 냉각시킨 다음, 수성 중탄산나트륨에 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 유기층을 수성 중탄산나트륨으로 세척한 다음 물로 세척하였다. 유기상을 농축시키고, 아세트산에틸을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 수분 수준이 0.2% 이하가 되도록 하였다. 아세트산 에틸 중의 혼합물을 탄소로 탈색하였다. 혼합물을 농축시키고 n-헵탄을 첨가하였다. 생성물을 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류 수분, 아세트산에틸, 및 n-헵탄이 0.5% 이하일 때 건조를 완료하였다. ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 8.40 (1 H), 7.90 (1 H), 7.25-7.45 (5 H), 5.65 (2 H), 2.37 (3 H), 2.22 (3 H).

[0167] 단계 F: 1-벤질-6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민(화합물 I)의 합성



[0168]

[0169] 화합물 F를 테트라하이드로푸란(THF) 중 메틸아민과 혼합하고, 화합물 F 대 화합물 I의 비가 HPLC에 의해 0.1% 이하가 될 때까지 상온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 공정수를 첨가하고, 여과에 의해 생성물을 분리하였다. 필터 케이크를 공정수로 세척하였다. 습식 케이크를 염산에 용해시키고 생성된 용액을 염화메틸렌으로 세척하여 불순물을 제거하였다. 수용액을 수산화나트륨 용액으로 중화시키고, 화합물 I을 여과에 의해 분리하고, 공정수로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 필요한 경우, 임의의 잔여 염산을 제거하기 위해, 건조된 물질을 에탄올에 용해시키고, 에탄올 중 수산화나트륨 용액으로 처리한 다음, 공정수를 첨가하여 생성물을 침전시킬 수 있다. 화합물 I을 여과에 의해 분리하고, 공정수로 세척하고, 건조시켰다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.96 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.37 (q, 1H, J=4.2 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.00 (d, 3H, 4.5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 164.8, 158.4, 157.7, 156.0, 141.1, 136.4, 128.6 (2C), 127.5, 127.4, 127.2 (2C), 115.8, 114.2 (2C), 44.5, 29.3, 11.2, 10.3.

[0170] 실시예 2: 화합물 I의 결정질 메실레이트

[0171] 약 5 g의 화합물 I을 에탄올(115 mL)에 용해시키고, 에탄올 중 메탄설폰산의 용액(10 mL, 158.7 mg/mL)을 1:1 몰비에 따라 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 진탕한 후, 절반 볼륨으로 농축시키고 밤새

교반하였다. 형성된 고형분(화합물 I 형태 I의 메실레이트 염/공결정)을 분리하고, 건조시키고, 특성화하였다.

[0172] 화합물 I의 메실레이트 염/공결정 I형을, 아세톤 및 아세토니트릴을 포함하는 다른 용매 및 용매 혼합물로부터 수득하였다.

[0173] 화합물 I의 메실레이트 염/공결정 I형은, Cu-K α 방사선관을 사용하는 회절계를 이용해 결정했을 때, 2-세타에 대해 $8.4 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $11.7 \pm 0.2^\circ$, $14.5 \pm 0.2^\circ$, $15.3 \pm 0.2^\circ$, $16.9 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $19.0 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $22.6 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$, $24.5 \pm 0.2^\circ$, 및 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 에서 다음의 피크를 포함하는 XPRD를 특징으로 하였다(도 9).

[0174] 화합물 I의 메실레이트 염/공결정 I형은 약 207°C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC를 특징으로 하였다(도 10).

[0175] 화합물 I의 메실레이트 염/공결정 형태 I은 도 10에 도시된 바와 같은 온도 변화도를 갖는 TGA를 특징으로 하였는데, 이를 통해 화합물 I의 I형이 무수 형태임을 확인하였다.

[0176] **실시예 3: HCC1937 (BRCA1 돌연변이체) 세포에서의 화합물 I 및 탈라조파립**

[0177] **화합물 I 및 탈라조파립의 병용 투여에 의한 HCC1937 세포 생존률의 상승적 억제**

[0178] HCC1937 세포(CRL-2336)를 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중의 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 1,000개의 밀도로 도말하고, 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 단일 제제로서 화합물 I 또는 탈라조파립의 다양한 투여량이 포함되거나, 두 약물이 조합하여 포함된 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지로 배지를 교체하고, 37°C, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 탈라조파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균 CI 값이 0.5인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0179] **실시예 4: HCC1937 (BRCA1 돌연변이체) 세포에서의 화합물 I 및 올라파립**

[0180] **화합물 I 및 올라파립의 병용 투여에 의한 HCC1937 세포 생존률의 상승적 억제**

[0181] HCC1937 세포(CRL-2336)를 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중의 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 1,000개의 밀도로 도말하고, 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 단일 제제로서 화합물 I 또는 올라파립의 다양한 투여량이 포함되거나, 두 약물이 조합하여 포함된 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지로 배지를 교체하고, 37°C, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 3일차 또는 4일차에 전술한 바와 같이 세포를 재처리하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, 올라파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균 CI 값이 0.4인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0182] **실시예 5: HCC1937 (BRCA1 돌연변이체) 세포에서의 화합물 I 및 벨리파립**

[0183] **화합물 I 및 벨리파립의 병용 투여에 의한 HCC1937 세포 생존률의 상승적 억제**

[0184] HCC1937 세포(CRL-2336)를 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중의 바닥이 편평한

96 웰 플레이트에 웰 당 세포 10,000개의 밀도로 도말하고, 37℃, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 단일 제제로서 화합물 I 또는 벨리파립의 다양한 투여량이 포함되거나, 두 약물이 조합하여 포함된 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지로 배지를 교체하고, 37℃, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 3일차 또는 4일차에 전술한 바와 같이 세포를 재처리하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 벨리파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균 CI 값이 0.1인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0185] **실시예 6: HCC1599 (BRCA2 돌연변이체) 세포에서의 화합물 I 및 올라파립**

[0186] 융합성 HCC1599 세포(CRL-2331)를 1:2로 희석하고, 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 50 μ L/웰로 도말하였다. RPMI-1640 배지(단일 제제로서 화합물 I 또는 올라파립의 다양한 투여량이 포함되거나, 두 약물이 조합하여 포함된 10% FBS를 함유함) 중의 50 μ L/웰을 세포에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.2% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 20 μ L의 MTS 테트라졸륨 화합물(CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(Promega))을 각 웰에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 3시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 96-웰 플레이트 판독기(MultiSkan GO)를 사용하여 490 nm에서의 흡광도를 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, 올라파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 단일 제제와 어느 하나와 비교했을 때 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0187] **실시예 7: BT549 (BRCA1/2 야생형) 세포에서의 화합물 I 및 탈라조파립**

[0188] **화합물 I 및 탈라조파립의 병용 투여에 의한 BT549 세포 생존률의 상승적 억제**

[0189] BT-549 세포(HBT-122)를 10% FBS, 0.023 IU/mL 인슐린, 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중의 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 1,000개의 밀도로 도말하고, 37℃, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 10% FBS, 0.023 IU/mL 인슐린, 단일 제제로서 화합물 I 또는 탈라조파립 또는 두 약물의 조합의 다양한 투여량을 함유하는 RPMI-1640 배지로 배지를 교체하고, 37℃, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 3일차 또는 4일차에 전술한 바와 같이 세포를 재처리하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 탈라조파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균 CI 값이 0.2인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0190] **실시예 8: BT549(BRCA1/2 야생형) 세포에서의 화합물 I 및 벨리파립**

[0191] **화합물 I과 벨리파립의 병용 투여에 의한 BT549 세포 생존률의 상승적 억제**

[0192] BT-549 세포(HBT-122)를 10% FBS, 0.023 IU/mL 인슐린, 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중의 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 1,000개의 밀도로 도말하고, 37℃, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 10% FBS, 0.023 IU/mL 인슐린, 단일 제제로서 화합물 I 또는 올라파립 또는 두 약물의 조합의 다양한 투여량을 함유하는 RPMI-1640 배지로 배지를 교체하고, 37℃, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 3일차 또는 4일차에 전술한 바와 같이 세포를 재처리하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 6에 도시된 바와 같이, 벨리파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균 CI 값이 0.2인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0193] **실시예 9: BT549(BRCA1/2 야생형) 세포에서의 화합물 I 및 올라파립**

[0194] **화합물 I과 올라파립의 병용 투여에 의한 BT549 세포 생존률의 상승적 억제**

[0195] BT-549 세포(HBT-122)를 10% FBS, 0.023 IU/mL 인슐린, 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지 중의 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 1,000개의 밀도로 도말하고, 37℃, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 10% FBS, 0.023 IU/mL 인슐린, 단일 제제로서 화합물 I 또는 벨리파립 또는 두 약물의 조합의 다양한 투여량을 함유하는 RPMI-1640 배지로 배지를 교체하고, 37℃, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 3일차 또는 4일차에 전술한 바와 같이 세포를 재처리하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 7에 도시된 바와 같이, 올라파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균 CI 값이 0.2인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제가 개선되었다.

[0196] **실시예 10: HCC-70 (BRCA1/2 야생형 세포)에서의 화합물 I 및 니라파립**

[0197] **화합물 I과 니라파립의 병용 투여에 의한 HCC-70 세포 생존률의 상승적 억제**

[0198] HCC-70 세포를 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 1640-RPMI 배지 중의 바닥이 편평한 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 2,500개의 밀도로 도말하고, 37℃, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 배지를 10% FBS 및 단일 제제로서 일정 비율의 화합물 I 또는 니라파립 또는 두 가지 약물 모두를 4가지 상이한 농도(2X IC₅₀, 1X IC₅₀, 0.5X IC₅₀, 0.25X IC₅₀)로 함유하는 1640-RPMI로 교체하고, 37℃, 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 3일차 또는 4일차에 전술한 바와 같이 세포를 재처리하였다. 각 농도별로 웰을 3회 반복 사용하였고, 0.1% DMSO가 포함된 배지만을 함유하는 웰을 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존률을 측정하기 위해, 검정 완충액(CellTiter Fluor Cell Viability Assay(Promega))에서 1:100으로 희석된 100 μ L의 GF-AFC 기질을 각 웰에 첨가하고, 37℃, 5% CO₂에서 30 내지 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 380~400 nm에서의 여기/505 nm에서의 방출 시의 형광을 형광계에서 판독하고, 블랭크 웰의 신호를 차감하여 배경을 보정한 후, DMSO로 처리한 세포에 대해 상대적인 세포 역가의 백분율을 계산하였다. 단일 제제에 대한 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 상승작용의 정량화는 Chou-Talalay 알고리즘(Chou와 Talalay의 1984 문헌)에 기초하여 CalcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합 지수(CI)를 계산하고, 유효 투여량(ED) 50, 75 및 90에 대한 CI 값을 평균화함으로써 수행하였다. 도 8에 도시된 바와 같이, 니라파립에 화합물 I을 첨가한 결과, 평균

CI 값이 0.2~0.4인 단일 제제와 비교하여 세포 생존률의 억제에 개선되었다.

[0199] 실시예 11: 임상 개발

[0200] 파트 1은 공개 표지, 비무작위배정 방식으로 생식선 BRCA1/2 돌연변이가 없는 TNBC 환자를 대상으로 탈라조파립과 병용하여 화합물 I의 투여량을 증량하는 것일 수 있으며, 그 목적은 안전성, 약동학 및 활성을 평가하는 것이다. 표준 3+3 코호트 설계를 이용한다. 최대 6명의 환자로 이루어진 코호트가 각 투여량 수준에 등록하게 되고, 각 환자는 하나의 코호트에만 참여하게 된다. 각 사이클의 기간은 28일이다. 투여량 증량은 코호트 내에 등록된 모든 환자가 28일 사이클 1 DLT 관찰 기간을 완료한 후 계속된다. 독성은 미국 국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 5.0에 따라 등급을 매기고 기록한다. DLT는 시험약과 관련이 있을 가능성이 있거나, 가능성이 높거나, 확실히 관련이 있는 것으로 간주되고, 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 임상적으로 유의한 AE 또는 실험실 이상으로서 정의된다:

[0201] 최대 의학적 요법에도 불구하고 72시간을 초과하여 지속되는 경우를 제외하고, 3등급 이상의 비혈액학적 임상 독성. 단, 3등급 오심 또는 3/4등급 구토 또는 설사는 예외. 베이스라인 시 존재하는 피로에 대해 적어도 2등급의 중증도 증가.

[0202] 4등급 빈혈. 5일을 초과하여 지속되는 4등급 호중구감소증. 3등급 이상의 열성 호중구감소증(체온 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$). 4등급 혈소판감소증 또는 임상적으로 유의한 출혈을 동반한 3등급 혈소판감소증, 또는 혈소판 수혈이 필요한 경우. 입원을 요하는 기타 모든 3등급 또는 4등급 실험실 이상

[0203] ALT $> 3\times$ ULN 및 동시에 총 빌리루빈 $> 2\times$ ULN인 경우. 치료 사이클 1 동안 투여량의 25% 초과를 소실시키는 임의의 독성. 최대 내약성 투여량(MTD)의 정의: MTD는 탈라조파립과 병용 투여하는 화합물 I의 최고 투여량 수준으로서, 병용 요법의 제1 사이클 동안 DLT를 경험하는 환자가 6명 중 1명 이하인 수준으로서 정의된다.

[0204] 파트 2: Simom의 2단계: 단계 1: 임상시험의 투여량 증량 파트에서 탈라조파립과 병용 투여되는 화합물 I의 권장 투여량이 결정된 경우, RECIST 1.1에 의한 객관적 반응(≥ 4 사이클 동안의 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 또는 안정한 질환(SD))을 평가하기 위해 17명의 환자가 Simom의 2단계 설계의 단계 1에 등록하게 된다. 객관적 반응이 ≥ 4 인 경우, 임상시험은 단계 2로 진행된다. Simom의 2단계의 환자 모집단은 투여량 증량 환자 모집단과 동일하다.

[0205] 단계 2: 단계 1에서 적어도 4명의 환자가 RECIST 1.1에 의한 객관적 반응(≥ 4 사이클 동안의 CR, PR 또는 SD)을 보이는 경우, 20명의 환자가 Simom의 2단계 설계의 단계 2에 등록하게 된다. 환자에게는 화합물 I의 일일 권장 투여량이 탈라조파립과 병용 투여되게 된다. 환자는, 방사선허적 또는 임상적 진행, 감내할 수 없는 독성, 비프로토콜 요법에 대한 필요성, 또는 환자의 임상시험 참여 중단이 발생할 때까지 화합물 I과 탈라조파립의 병용 투여를 계속할 수 있다.

[0206] 실시예 12: mCRPC 환자를 대상으로 한 화합물 I과 엔잘루타미드의 병용 투여에 대한 반응으로서 종양에서의 면역 반응 및 인터페론 감마 신호 전달의 유도

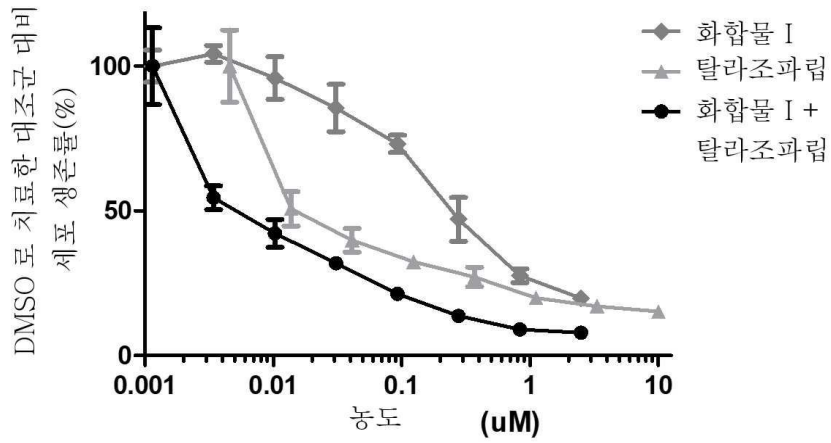
[0207] 엔잘루타미드에 대해 이전에 진행성이었던 mCRPC 환자에게 엔잘루타미드를 계속 투여하면서 화합물 I의 투여량을 QD로 투여하였다. 종양 생검은 스크리닝 시(환자가 엔잘루타미드만 투여받을 때) 및 화합물 I과 엔잘루타미드를 8주 동안 투여한 후에 수행하였다. 2개의 생검을 대상으로 전체 전사체(RNA-서열) 분석을 수행하고, STAR 소프트웨어를 사용해 정렬을 수행하고, 2018년 12월에서 2019년 8월 사이에는 BaseSpace™ Sequence Hub 기본 파라미터를 사용하여 Cufflinks로 차등 유전자 발현 분석을 수행하였다. SALMON 정렬 소프트웨어 및 BioConductor를 사용하여 독립적인 분석을 추가로 수행하였다. 차등 발현된 유전자 시그니처의 동정은 Molecular Signature Database의 유전자 시그니처를 사용해 유전자 세트 증폭 분석(geneset enrichment analysis, GSEA)을 사용해 수행하였다(Subramanian A, Tamayo P, 등의 문헌[2005, PNAS 102, 15545-15550]; Liberzon A, 등의 문헌[2011, Bioinformatics 27, 1739-1740]; Liberzon A, 등의 문헌[2015, Cell Systems 1, 417-425]). 도 12a에 도시된 바와 같이, 치료-중 생검에서 여러 가지 면역 관련 시그니처가 상당히 상향조절되었다. 관련 유전자 세트는 도면에 표시되어 있으며, 각각의 유전자 세트에 포함된 유전자는 MSigDB로부터 다운로드할 수 있다. 도 12b에서, 이들 유전자 세트에서 확인된 일부 유전자를 그래프로 표현하여 상향 조절의 정도를 나타냈다. 적응성 면역 반응, 항원 제시, 및 인터페론-감마 신호 전달에 관여하는 유전자 세트의 상향조절은, 화합물 I과 엔잘루타미드의 병용 투여가 면역 반응성 표현형을 유도하였음을 시사한다. PARP 억제제가 환자의 면역 반응을 상향조절함으로써 관문 억제제에 대한 반응을 증가시킬 가능성을 나타냈음을 감안하면, PARP 억제제인 화합물 I과 관문 억제제의 병용 투여 또한 유방암의 맥락에서 반응을 증가시킬 수 있

다는 것을 나타낸다.

도면

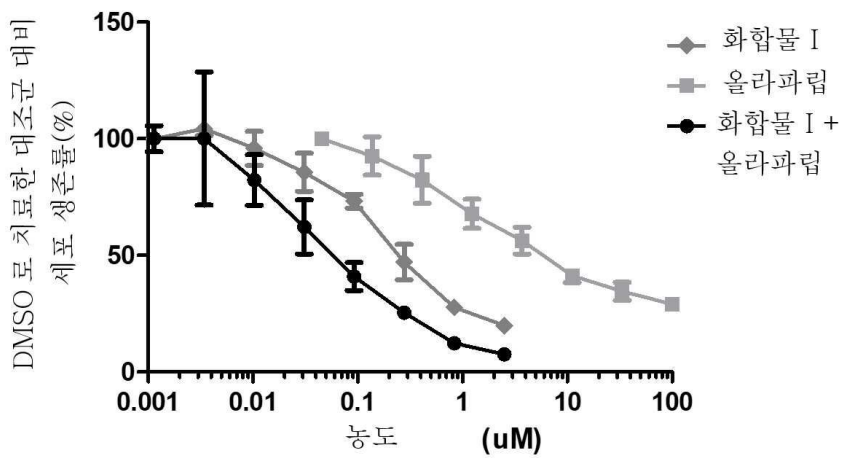
도면1

HCC1937 을 대상으로 한 화합물 I 과 탈라조파립의
병용 투여

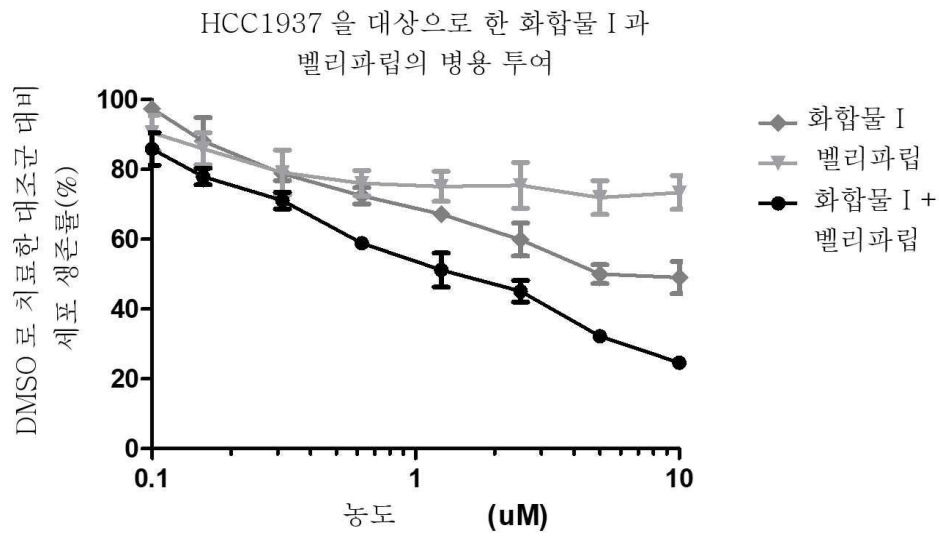


도면2

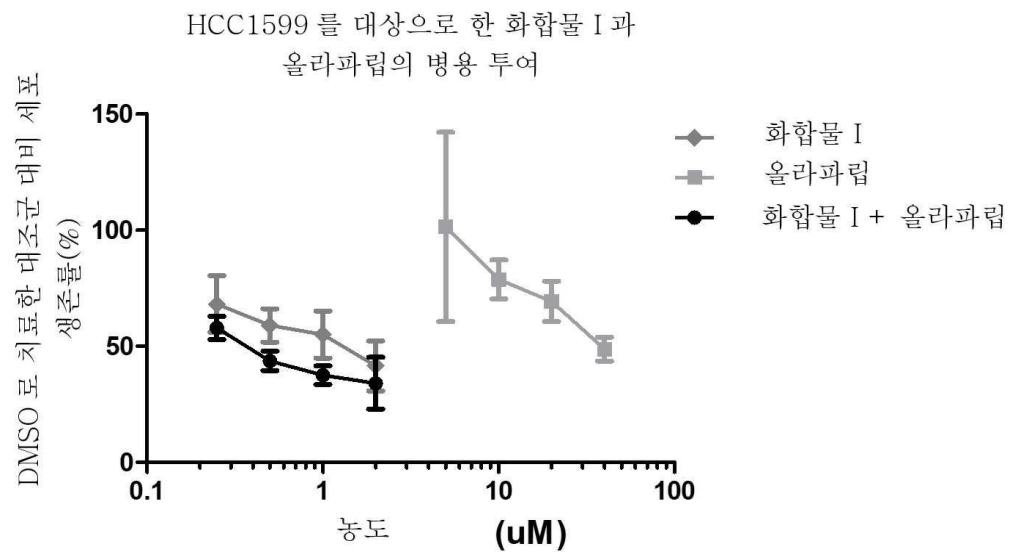
HCC1937 을 대상으로 한 화합물 I 과
올라파립의 병용 투여



도면3

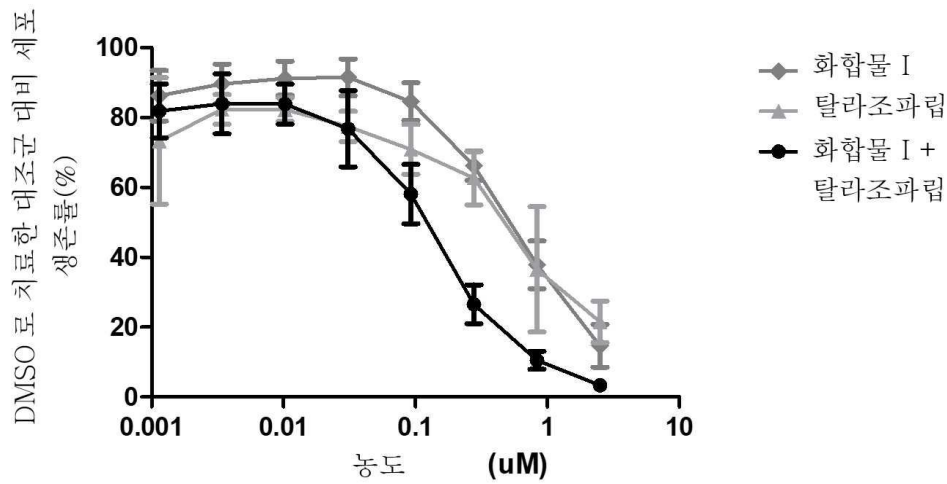


도면4



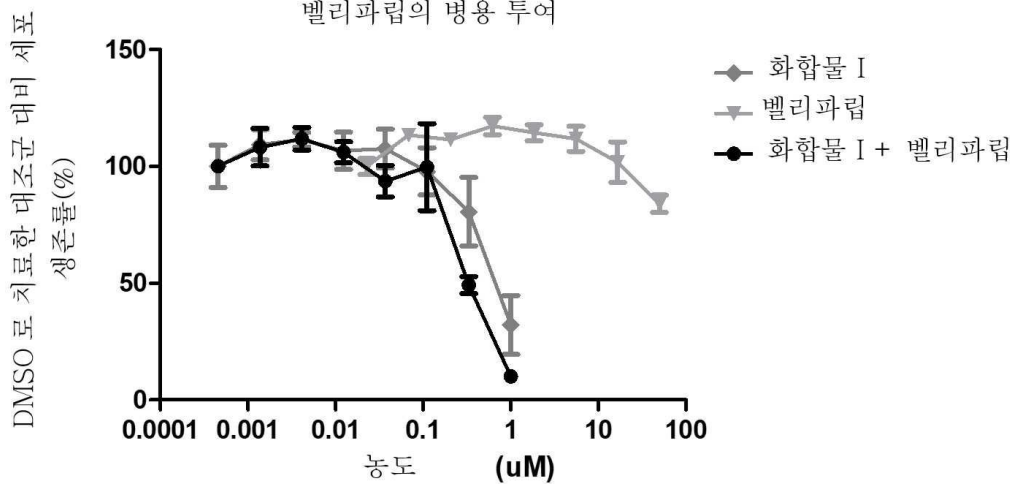
도면5

BT549 를 대상을 한 화합물 I 과
탈라조파립의 병용 투여

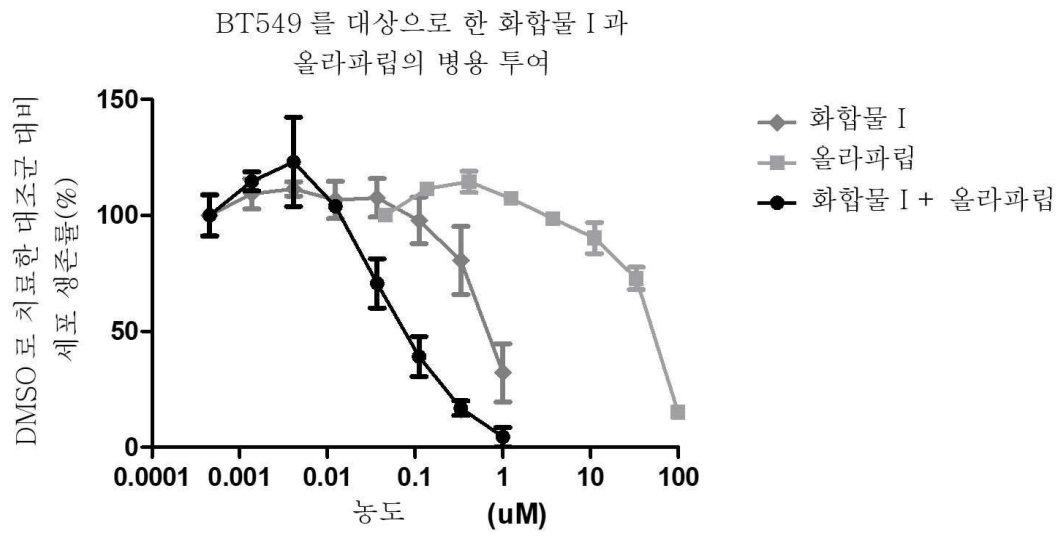


도면6

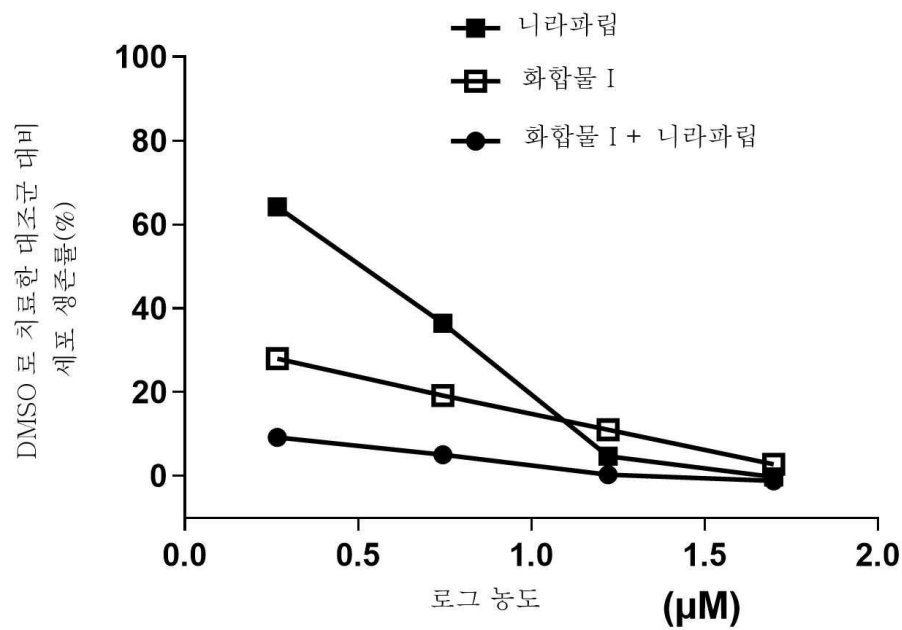
BT549 를 대상으로 한 화합물 I 과
벨리파립의 병용 투여



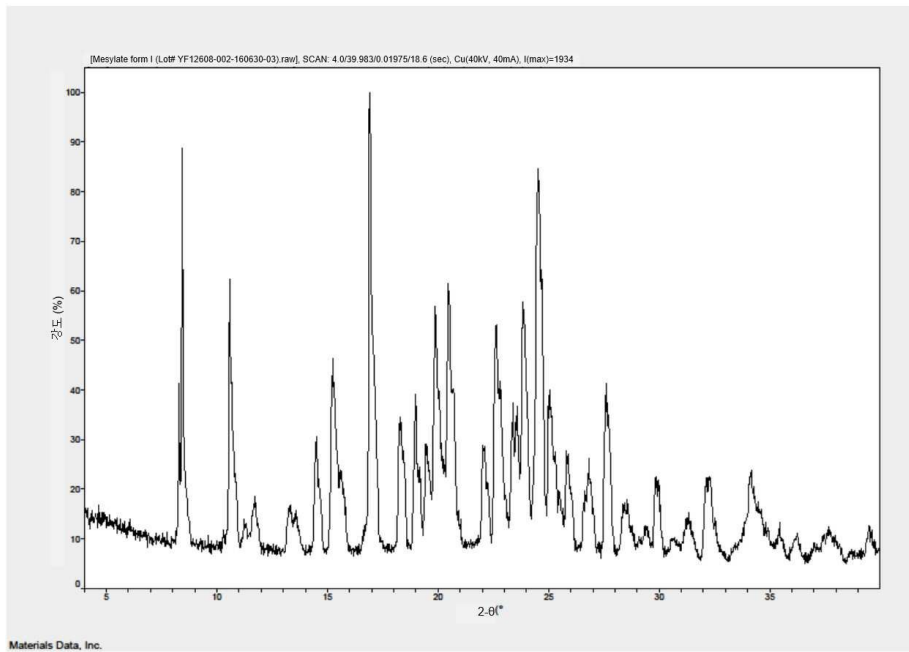
도면7



도면8



도면9

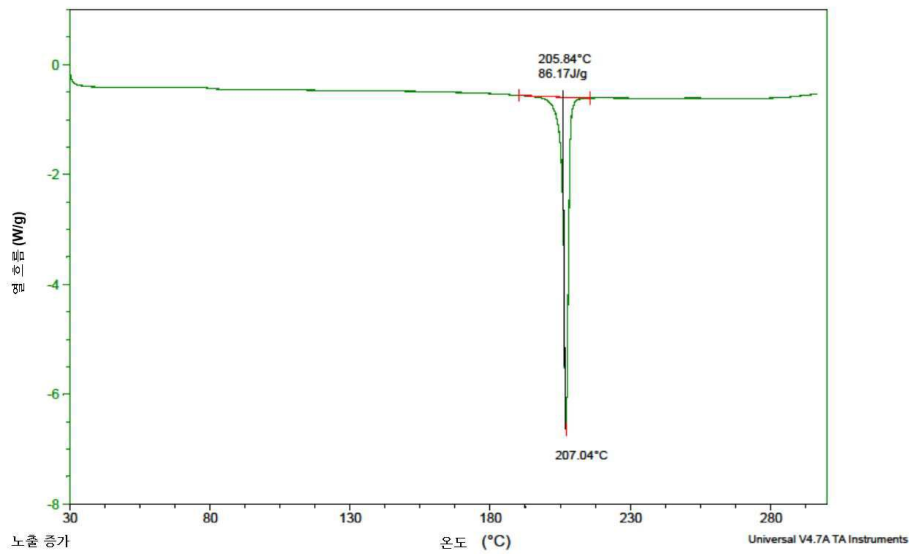


도면10

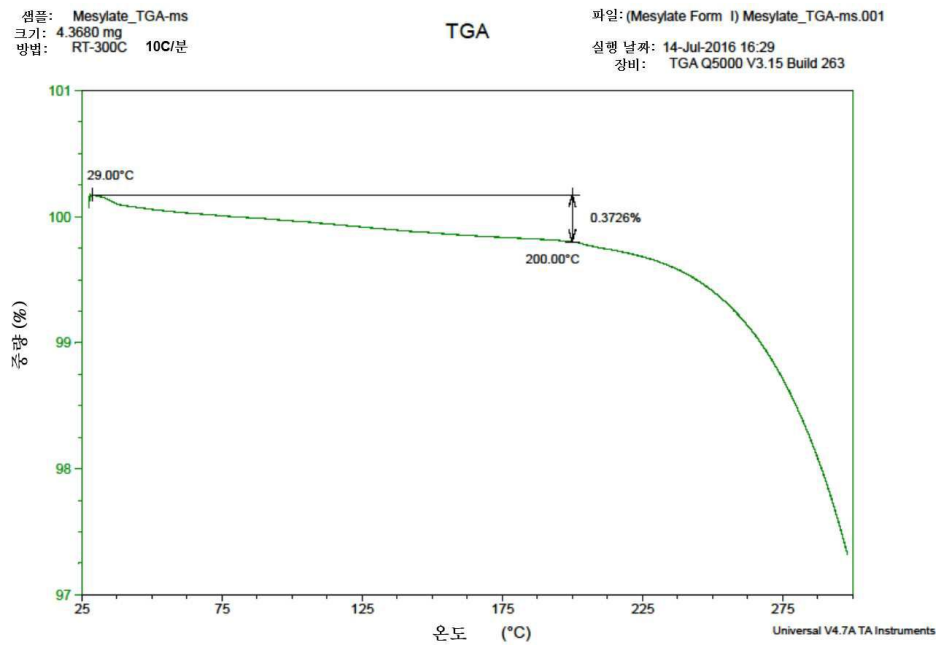
샘플: API-CH3SO3H_dry_DSC
크기: 0.9950 mg
방법: RT-300C 10C/분

DSC

파일: (Mesylate Form I) API-CH3SO3H_dry_DS...
실행 날짜: 11-Jul-2016 13:57
장비: DSC Q2000 V24.8 Build 120

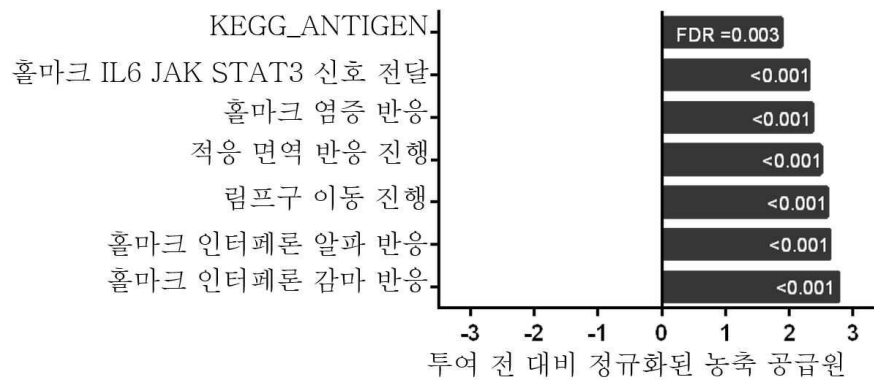


도면11



도면12a

mCRPC 환자를 대상으로 한 화합물 I + 엔잘루타미드로 치료에
대한 면역 반응의 상향조절



도면12b

투여 전 대비 on-RX 에서 mRNA 발현의 배수 변화

