



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0119059
(43) 공개일자 2024년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7013738
(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081596
(87) 국제공개번호 WO 2023/114875
국제공개일자 2023년06월22일
(30) 우선권주장
63/265,438 2021년12월15일 미국(US)

(71) 출원인
리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275
(72) 발명자
도네이트, 페르난도
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275
이자디, 후만
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

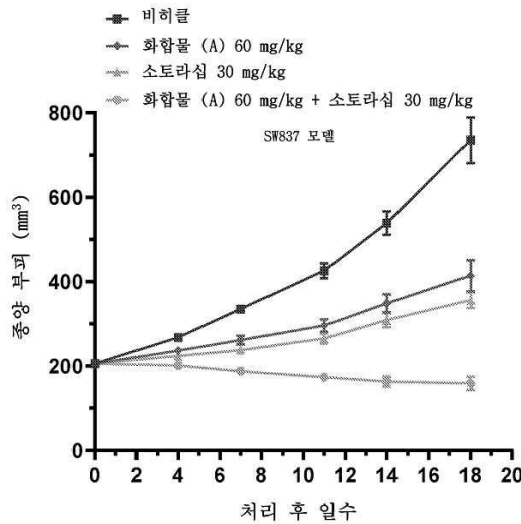
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **암에 대한 WEE1 억제제**

(57) 요약

대장암, 췌장암 및/또는 비-소세포 폐암과 같은 질병 또는 질환을 치료하기 위한, 단독으로, 또는 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 조합된, WEE1 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 개시된다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

드 중, 페트뤼스 루돌프

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

사마타르, 아흐메드, 아브디

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

번커, 케빈, 듀언

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

후앙, 피터, 친후아

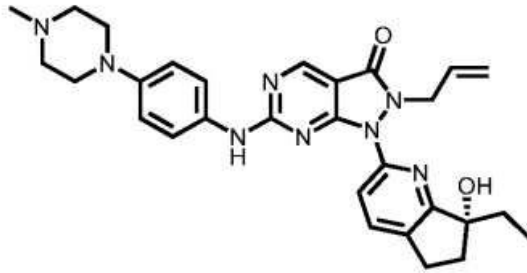
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 암을 치료하기 위한 유효량의 화합물 (A)의 용도로서,



화합물 (A)가 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

암이 대장암, 췌장암 및 비-소세포 폐암으로부터 선택되고;

대상체가 TP53 및 KRAS 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는, 유효량의 화합물 (A)의 용도.

청구항 2

대상체에서 암을 치료하기 위한 유효량의 화합물 (B)의 용도로서,

화합물 (B)가 AZD-1775 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고;

암이 대장암, 췌장암 및 비-소세포 폐암으로부터 선택되고;

대상체가 TP53 및 KRAS 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는, 유효량의 화합물 (B)의 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 소토라십, 아다그라십, JDQ443, MRTX-1257, MRTX1133, ARS-1620, ARS-853, ARS-107, BAY-293, BI-3406, BI-2852, BMS-214662, MRTX849, MRTX849-VHL(LC2), PROTAC K-Ras Degradator-1(화합물 518, CAS 번호 2378258-52-5), 로나파닙(SCH66336), RMC-0331, GDC-6036, LY3537982, D-1553, ARS-3248(JNJ74699157), BI-1701963 및 AU-8653(AU-BEI-8653)으로 이루어진 군으로부터 선택된 KRAS 억제제의 유효량을 추가로 투여받는, 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십인, 용도.

청구항 5

제3항에 있어서, KRAS 억제제가 아다그라십인, 용도.

청구항 6

제3항에 있어서, KRAS 억제제가 MRTX849인, 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 돌연변이가 KRAS 돌연변이인, 용도.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 돌연변이가 TP53 돌연변이인, 용도.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 돌연변이가 TP53 및 KRAS 돌연변이인, 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 대장암인, 용도.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 췌장암인, 용도.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 비-소세포 폐암인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 모든 우선권 출원에 대한 문헌의 인용

[0002] 국외 또는 국내 우선권 주장이, 예를 들어, 전체적으로 본원에 참고로 포함된 2021년 12월 15일자로 출원된 미국 가출원 제63/265,438호를 포함하는, 본 출원과 함께 출원된 출원 데이터 시트 또는 출원서에서 확인되는 어떠한 모든 출원도 37 CFR 1.57, 및 규칙 4.18 및 20.6 하에서 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 화학, 생화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본원에서는 병용 요법, 및 본원에 기재된 병용 요법으로 질병 및/또는 질환을 치료하는 방법이 개시된다.

배경 기술

[0005] 암은 신체의 다른 부분에 침입하거나 전이될 가능성이 있는 비정상적인 세포 성장과 관련된 질병군이다. 오늘날 암 치료에는 수술, 호르몬 요법, 방사선, 화학 요법, 면역 요법, 표적 요법 및 이들의 조합이 포함된다. 생존율은 암의 유형과 암이 진단되는 단계에 따라 다르다. 2021년에는 미국에서 대략 190만 명이 암 진단을 받고, 600,000명이 암으로 사망할 것으로 추산된다. 따라서, 효과적인 암 치료에 대한 필요성이 여전히 존재한다. 대장암은 전세계적으로 남성 및 여성 모두에게 가장 흔한 암 중 하나이다.

발명의 내용

[0006] 본원에 기재된 일부 실시형태는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암, 췌장암 및 비-소세포 폐암(NSCLC)으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본원에 기재된 다른 실시형태는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본원에 기재된 또 다른 실시형태는 화합물의 병용물을 투여하는 단계를 포함하는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 병용물은 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 암은 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택될 수 있다.

[0007] 본원에 기재된 일부 실시형태는 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및 유효량의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있는 화합물의 병용물에 관한 것이다.

[0008] 본원에 기재된 일부 실시형태는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택된 암을 치료하기 위한 화합물의 병용물의 용도에 관한 것으로서, 상기 병용물은 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및 유효량의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본원에 기재된 다른 실시형태는 TP53 및 KRAS

돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 화합물의 병용물의 용도에 관한 것으로서, 상기 병용물은 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및 유효량의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본원에 기재된 또 다른 실시형태는 화합물의 병용물을 투여하는 단계를 포함할 수 있는, TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 병용물은 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및 유효량의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 암은 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1는 KRAS 억제제의 예를 제공한다.

도 2는 H23 비-소세포 폐 모델에서 중앙 부피에 대한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제를 단독으로 또는 병용물로 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 3은 MiaPaca-2 췌장 모델에서 중앙 부피에 대한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제를 단독으로 또는 병용물로 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 4는 H358 비-소세포 폐 모델에서 중앙 부피에 대한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제를 단독으로 또는 병용물로 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 5는 SW837 CRC 선암종 모델에서 중앙 부피에 대한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제를 단독으로 또는 병용물로 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 6은 SW837 CRC 선암종 모델에서 중앙 부피에 대한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제를 단독으로 또는 병용물로 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 7은 대장암 LoVo 이종이식 모델에서 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 8은 대장암 SW1116 이종이식 모델에서 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 것의 효과를 보여준다.

도 9는 MiaPaca-2(췌장암) 세포주에서 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제(소토라십(Sotorasib))에 대해 취득한 대표적인 검정 데이터를 나타낸다. 결과는 놀랍게도 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제의 병용물이 상승 활성을 초래하였음을 보여준다.

도 10은 MiaPaca-2(췌장암) 세포주에서 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제(MRTX849)에 대해 취득한 대표적인 검정 데이터를 나타낸다. 결과는 놀랍게도 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 다른 KRAS 억제제의 병용물이 상승 활성을 초래하였음을 보여준다.

도 11는 SW1463(대장 선암종) 세포주에서 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제(소토라십)에 대해 취득한 대표적인 검정 데이터를 나타낸다. 결과는 놀랍게도 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 KRAS 억제제의 병용물이 제2 세포주에서 상승 활성을 초래하였음을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 정의

[0011] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본원에서의 하나의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 본 섹션에 있는 것들이 우선한다.

[0012] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 이것이 투여되는 유기체에 유의한 자극을 유발하지 않고, 해당 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않는 화합물의 염을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 염은 화합물의 산 부가 염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기 산, 예컨대 할로겐화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 다이하이드로겐 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수

있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기 산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설펜산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, p-톨루엔설펜산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소펜탄이산 또는 나프탈렌설펜산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 탄산 염, 중탄산 염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇ 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 당업자는 염이 질소계 기(예를 들어, NH₂)의 양성자화에 의해 형성되는 경우, 질소계 기는 양전하와 회합될 수 있고(예를 들어, NH₂는 NH₃⁺가 될 수 있음), 양전하는 음으로 하전된 반대이온(예컨대, Cl⁻)에 의해 균형이 이루어질 수 있음을 이해한다.

[0013] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명백히 나타나 있지 않다면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배치 또는 S-배치 또는 이들의 혼합일 수 있음이 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 풍부한, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체적으로 풍부한 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 게다가, 하나 이상의 이중 결합(들)을 가져서 E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이들의 혼합일 수 있음이 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변 이성질체도 포함시키고자 하는 것으로 이해된다.

[0014] 본원에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자가를 갖는 경우, 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들어 수소-1(경수소) 및 수소-2(중수소)로 채워져야 함을 이해해야 한다.

[0015] 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 기인되는, 예를 들어 증가된 생체내 반수명 또는 감소된 투여량 요건과 같은 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타난 바와 같은 각각의 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는, 수소-1(경수소) 및 수소-2(중수소)를 포함하지만 이로 한정되지 않는, 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본원에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 나타나지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

[0016] 본원에 기재된 방법 및 병용물은 결정질 형태(이는 다형체로도 알려져 있으며, 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열(crystal packing arrangement)을 포함함), 비결정질 상(phase), 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등에 의한 결정화의 공정 동안 형성될 수 있다. 수화물이 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알코올레이트가 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 게다가, 본원에 제공된 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 비용매화 형태와 등가인 것으로 여겨진다.

[0017] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 상한치 및 하한치, 그리고 그 범위의 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0018] 달리 명시되지 않는 한, 본 출원 및 특히 첨부된 청구범위에서 사용된 용어 및 구문과 그 변형은 제한이 아니라 개방형으로서 해석되어야 한다. 상술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되지 않는', '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌' 등을 의미하는 것으로 해석되어야 하고; 본원에 사용된 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~을(를) 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함하다(include)'는 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되고 있는 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고; '바람직하게는(preferably)', '바람직한(preferred)', '원하는(desired)' 또는 '바람직한(desirable)'과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어의 사용은 특정한 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 심지어는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해

되어서는 안되며, 대신에 특정 실시형태에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것뿐이다. 게다가, 용어 "포함하는"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징부들 또는 구성요소들을 포함하지만, 또한 추가의 특징부들 또는 구성요소들을 포함할 수 있음을 의미한다.

[0019] 본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 명확성을 위해 다양한 단수/복수 순열이 본원에 명시적으로 제시될 수 있다. 단수 표현(영문의 부정 관사 "a" 또는 "an"에 대응)은 복수를 제외하지 않는다. 소정의 측정치가 서로 상이한 종속항에서 언급된다는 사실만으로 이들 측정치의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

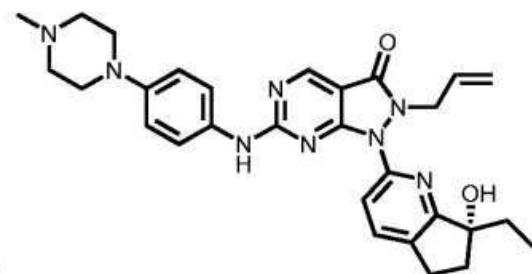
[0020] 화합물

[0021] 본원에 기재된 일부 실시형태는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암을 치료하기 위한 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0022] 인간 TP53 유전자는 염색체 17p 상에 위치하며, 11개의 엑손 및 10개의 인트론으로 이루어진다. 야생형 p53 단백질은 393개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 여러 p53 돌연변이가 대장암에서 확인되었다. p53 돌연변이의 예는 문헌[Li et al., World J Gastroenterol (2015) 21(1):84-93] 및 문헌[Bouaoun et al., Hum Mutat. (2016) 37(9):865-876]에 기재된 것을 포함한다. KRAS 돌연변이는 대장암, 췌장암 및 NSCLC를 포함하는 암에서 가장 빈번하고 만연한 것 중 하나인 것으로 생각된다. (문헌[Maitra R, (2021). Therapeutic Approach to KRAS Mutated Colorectal Cancer. Cancer Therapy, MedDocs Publishers. Vol. 4, Chapter 1, pp. 1-5] 및 [J. Luo, Semin Oncol. (2021) 48(1): 10-18] 참조). KRAS 돌연변이는 코돈 12, 13, 59 또는 61(KRAS G12A, G12C, G12D, G12F, G12L, G12R, G12S, G12V, G12Y, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V, A59T, Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P 및 Q61R을 포함함)에서 가장 통상적으로 발생하고, 코돈 117 또는 146을 포함하는 다른 KRAS 코돈(KRAS K117N, A146P, A146T 또는 A146V를 포함함)에서 덜 통상적이다. (문헌[Moore et al., Nat. Rev. Drug Discov. (2020) 19(8):533-552] 참조).

[0023] 본원에 개시된 일부 실시형태는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택된 암을 치료하기 위한 화합물의 병용물의 용도에 관한 것으로서, 상기 병용물은 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및 유효량의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.

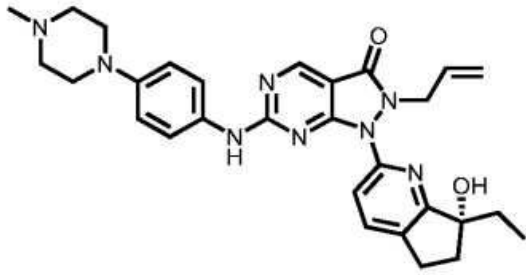
[0024] 본원에 기재된 일부 실시형태는 TP53 및 KRAS 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 갖는 대상체에서 대장암, 췌장암 및 NSCLC로부터 선택된 암을 치료하기 위한, AZD-1775(이후 "화합물 (B)") 및 KRAS 억제제(예컨대 본원에 기재된 것), 또는 상술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.



[0025] 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 (이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)일 수 있다. KRAS 억제제의 예는 다음을 포함한다: 소토라십, 아다그라십(adagrasib), JDQ443, MRTX- 1257, MRTX1133, ARS-1620, ARS-853, ARS-107, BAY-293, BI-3406, BI-2852, BMS-214662, MRTX849, MRTX849-VHL(LC2), PROTAC K-Ras Degradar-1(화합물 518, CAS 번호 2378258-52-5), 로나파넵(Lonafarnib)(SCH66336), RMC-0331, GDC-6036, LY3537982, D- 1553, ARS-3248(JNJ74699157), BI-1701963 및 AU-8653(AU-BEI-8653).

[0026] 화합물 (A) 및 KRAS 억제제(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)의 병용물, 및 화합물 (B)

및 KRAS 억제제(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)의 병용물의 실시형태가 표 1에 제공된다. 표 1에서, "A"는 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)를 나타내고, "B"는 화합물 (B)(이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)를 나타내고, 숫자 1 내지 23은 도 1에 제공된 바와 같은 화합물(이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)을 나타낸다. 예를 들어, 표 1에서, 1:A로 나타낸 병용물은 소토라십



및 (상술된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)의 병용물에 상응한다.

[0027] [표 1]

화합물:화합물	화합물:화합물	화합물:화합물
<u>1:A</u>	<u>17:A</u>	<u>10:B</u>
<u>2:A</u>	<u>18:A</u>	<u>11:B</u>
<u>3:A</u>	<u>19:A</u>	<u>12:B</u>
<u>4:A</u>	<u>20:A</u>	<u>13:B</u>
<u>5:A</u>	<u>21:A</u>	<u>14:B</u>
<u>6:A</u>	<u>22:A</u>	<u>15:B</u>
<u>7:A</u>	<u>23:A</u>	<u>16:B</u>
<u>8:A</u>	<u>1:B</u>	<u>17:B</u>
<u>9:A</u>	<u>2:B</u>	<u>18:B</u>
<u>10:A</u>	<u>3:B</u>	<u>19:B</u>
<u>11:A</u>	<u>4:B</u>	<u>20:B</u>
<u>12:A</u>	<u>5:B</u>	<u>21:B</u>
<u>13:A</u>	<u>6:B</u>	<u>22:B</u>
<u>14:A</u>	<u>7:B</u>	<u>23:B</u>
<u>15:A</u>	<u>8:B</u>	
<u>16:A</u>	<u>9:B</u>	

[0028]

[0029]

처리가 화합물의 병용물인 경우, 본원에 기재된 병용물로의 화합물들의 투여 순서는 다양할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 모든 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염보다 먼저 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 하나 이상의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염보다 먼저 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 한 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 하나 이상의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 모든 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후에 투여될 수 있다.

- [0030] 본원에 기재된 화합물들의 병용물을 사용하는 경우 몇 가지 이점이 있을 수 있다. 예를 들어, 다중 경로를 동시에 공격하는 화합물을 조합하는 것은 병용물의 화합물이 단제요법으로 사용될 때와 비교하여 본원에 기재된 것과 같은 암을 치료하는 데 더 효과적일 수 있다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 단제요법으로서 본원에 기재된 화합물 및/또는 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)와, KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 본원에 기재된 병용물은 본원에 기재된 화합물, 예컨대 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 기인할 수 있는 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다.
- [0032] 본원에 기재된 화합물의 병용물을 사용하면, 상가, 상승 또는 강력한 상승 효과를 가져올 수 있다. 본원에 기재된 화합물들의 병용물은 길항적이지 않은 효과를 가져올 수 있다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)와, KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 본원에 기재된 병용물은 상가 효과를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)와, KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 본원에 기재된 병용물은 상승 효과를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)와 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 본원에 기재된 병용물은 강력한 상승 효과를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)와 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 본원에 기재된 병용물은 길항작용을 나타내지 않는다.
- [0034] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "길항적"은 화합물들의 병용물의 활성이, 각각의 화합물의 활성이 개별적으로 (즉, 단일 화합물로서) 결정될 때의 병용물 내의 화합물들의 활성의 합에 비해 낮다는 것을 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "상승 효과"는 화합물들의 병용물의 활성이, 각각의 화합물의 활성이 개별적으로 결정될 때의 병용물 내의 화합물들의 개별 활성의 합보다 더 크다는 것을 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "상가 효과"는 화합물들의 병용물의 활성이, 각각의 화합물의 활성이 개별적으로 결정될 때의 병용물 내의 화합물들의 개별 활성의 합과 대략 동일하다는 것을 의미한다.
- [0035] 본원에 기재된 바와 같은 병용물을 이용하는 것의 잠재적인 이점은, 각각의 화합물이 단제요법으로 투여될 때와 비교하여, 본원에 개시된 질병 상태를 치료하는 데 효과적인 화합물(들)의 필요량의 감소일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 병용물에 사용되는 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 단제요법으로 투여될 때 질병 마커(예를 들어, 종양 크기)의 동일한 감소를 달성하는 데 필요한 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양과 비교하여 더 적을 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 병용물을 이용하는 것의 다른 잠재적인 이점은 상이한 작용 기전을 갖는 둘 이상의 화합물의 사용이, 화합물이 단제요법으로서 투여될 때와 비교하여, 저항성의 발현에 대한 더 높은 장벽(barrier)을 생성할 수 있다는 것이다. 본원에 기재된 바와 같은 병용물을 이용하는 것의 추가의 이점은 본원에 기재된 병용물들의 화합물들 간의 교차 저항이 전혀 또는 거의 없음; 본원에 기재된 병용물들의 화합물을 제거하기 위한 다양한 경로; 및/또는 본원에 기재된 병용물들의 화합물들 사이에 중복되는 독성이 거의 또는 전혀 없음을 포함할 수 있다.
- [0036] 약제학적 조성물
- [0037] 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 마찬가지로, KRAS 억제제(이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)가 약제학적 조성물로 제공될 수 있다.
- [0038] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 염과 다른 화학 성분, 예컨대 희석제, 담체 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 특정의 의도된 투여 경로에 맞추어질 것이다.
- [0039] 본원에 사용되는 바와 같이, "담체"는 세포 또는 조직으로의 화합물의 혼입을 용이하게 하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 설펍사이드(DMSO)가 일반적으로 이용되는 담체로, 이는 대상체의 세포 또는 조직 내로의 많은 유기 화합물의 흡수를 촉진시킨다.
- [0040] 본원에 사용되는 바와 같이, "희석제"는 약리학적 활성은 상당히 결여되어 있지만 약제학적으로 필요하거나 바

람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는 제조 및/또는 투여하기에 질량이 너무 작은 강력한 약물의 부피를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당업계에서의 희석제의 일반적인 형태는 완충 수용액, 예컨대 제한 없이, 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산염 완충 식염수이다.

[0041] 본원에 사용되는 바와 같이, "부형제"는 약제학적 조성물에 첨가되어 조성물에, 제한 없이, 벌크, 농도 (consistency), 안정성, 결합 능력, 유희, 붕해 능력 등을 제공하는 본질적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 안정제, 예컨대 산화방지제 및 금속 킬레이트제가 부형제이다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 산화방지제 및/또는 금속 킬레이트제를 포함한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.

[0042] 일부 실시형태에서, KRAS 억제제는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 함께, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)를 포함하는 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 다른 실시형태에서, KRAS 억제제는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 함께, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)를 포함하는 약제학적 조성물로부터 분리된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

[0043] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자에게 그 자체로 투여되거나, 또는 그것이, 병용 요법에서와 같이, 다른 활성 성분들과 혼합되거나, 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 화합물의 제제화 및 투여에 대한 기술은 당업자에게 공지되어 있다.

[0044] 본원에 개시된 약제학적 조성물은, 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의 정-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화(encapsulating), 봉입(entrapping) 또는 정제화(tableting) 공정에 의해 제조될 수 있다. 추가적으로, 활성 성분은 그 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된다. 본원에 개시된 약제학적 병용물에 사용되는 화합물들 중 다수는 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.

[0045] 화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 다수의 기법이 당업계에 존재하며, 이에는 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입 및 비경구 투여 - 근육내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 수내 주사, 경막내 주사, 직접 뇌실내 주사, 복막내 주사, 비강내 주사 및 안구내 주사를 포함함 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 경구 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 KRAS 억제제(이의 약제학적으로 허용되는 염과 함께)의 투여 경로와 동일한 투여 경로에 의해 대상체에 제공될 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)는 KRAS 억제제(이의 약제학적으로 허용되는 염과 함께)의 투여 경로와 상이한 투여 경로에 의해 대상체에 제공될 수 있다.

[0046] 또한, 화합물, 염 및/또는 조성물을 전신 방식이라기보다는 오히려 국부 방식으로, 예를 들어 영향을 받은 영역 내로 직접 화합물의 주입 또는 삽입을 통하여, 종종 데포(depot) 또는 지속 방출 제형으로 투여할 수 있다. 나아가, 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 조직 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 화합물을 투여할 수 있다. 리포솜은 기관에 대해 표적화되고 그에 의해 선택적으로 취입(take up)될 것이다. 예를 들어, 호흡기 질병 또는 질환을 표적으로 하는 비강내 또는 폐 전달이 바람직할 수 있다.

[0047] 조성물은, 필요하다면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태(unit dosage form)를 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치(dispenser device)로 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩(blister pack)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여에 대한 사용설명서가 수반될 수 있다. 또한, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지가 수반될 수 있으며, 이러한 통지는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태에 대한 기관에 의한 승인의 반영이다. 그러한 통지는, 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물(insert)일 수 있다. 또한, 적합한 약제학적 담체 중에 제형화된, 본원에 기재된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물이 제조되고, 적절한 용기에 놓여지고, 적응 질환(indicated condition)의 치료에 대해 라벨링될 수 있다.

[0048] 용도 및 치료 방법

[0049] 본원에 제공된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 유효량의 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)(이들 중 임의의 것의

약제학적으로 허용되는 염을 포함함), 및 유효량의 KRAS 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물의 병용물이 대장암, 췌장암 및 비-소세포 폐암으로부터 선택되는 암과 같은 본원에 기재된 질병 또는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

- [0050] 경우에 따라서는, 암 치료 후, 대상체는 암이 다시 악화될 수 있거나 재발될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "재연" 및 "재발"은 당업자에게 이해되는 바와 같은 이들의 통상적인 의미로 사용된다. 따라서, 암은 재발성(recurrent) 암일 수 있다.
- [0051] 본원에 사용되는 바와 같이, "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 파충류 및 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은 마우스, 래트, 래빗, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지 및 유인원, 특히 인간을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 어린이 및/또는 유아일 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 성인일 수 있다.
- [0052] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적", 및 "요법"은 반드시 질병 또는 질환의 완전한 치유 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 어느 정도로의 질병 또는 질환의 임의의 원치 않는 징후 또는 증상의 임의의 경감이 치료 및/또는 요법인 것으로 고려될 수 있다. 더욱이, 치료는 대상체의 전체적인 행복감(feeling of well-being) 또는 외관을 악화시킬 수 있는 작용을 포함할 수 있다.
- [0053] "유효량"이라는 용어는, 명시된 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 나타내는 데 사용된다. 예를 들어, 화합물, 염 또는 조성물의 유효량은 질병 또는 질환의 증상을 예방, 경감 또는 개선하거나 또는 치료되는 대상체의 생존을 연장시키는 데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있고, 치료되는 질병 또는 질환의 징후 또는 증상의 경감을 포함한다. 유효량의 결정은 본원에 제공된 개시내용을 고려하여 당업자의 능력 내에 충분히 있다. 용량으로서 필요한 본원에 개시된 화합물의 유효량은 투여 경로, 치료되는 동물-인간을 포함함-의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 용량은 원하는 효과를 달성하도록 조정될 수 있지만, 체중, 식이, 병행 투약물(concurrent medication)과 같은 인자들 및 의학 기술에서 숙련된 자들이 인식할 기타 인자들에 좌우될 것이다.
- [0054] 예를 들어, 화합물 또는 방사선의 유효량은 (a) 암으로 인한 하나 이상의 증상의 경감, 완화 또는 소실, (b) 종양 크기의 감소, (c) 종양의 제거 및/또는 (d) 종양의 장기 질병 안정(성장 정지)을 가져오는 양이다.
- [0055] 치료에 사용하기 위해 필요한 화합물, 염 및/또는 조성물의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 질병 또는 질환의 성질 및/또는 증상, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변동될 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상사의 재량에 달려 있을 것이다. 약제학적으로 허용되는 염의 투여의 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 소정의 상황에서는, 본원에 개시된 화합물을, 특히 공격적인 질병 또는 질환을 효과적으로 그리고 공격적으로 치료하기 위하여 본원에 기재된 투여량 범위를 초과하거나, 또는 심지어는 훨씬 초과하는 양으로 투여하는 것이 필요할 수 있다.
- [0056] 당업자에게 용이하게 명백하겠지만, 투여되는 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방식은 연령, 체중, 병의 중증도, 및 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물, 및 이들 화합물이 사용되는 구체적 용도에 따라 다양할 것이다. 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 투여량 수준인, 유효 투여량 수준의 결정은 일상적 방법, 예를 들어 인간 임상 시험, 생체내 연구 및 시험관내(*in vitro*) 연구를 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화합물 (A), 화합물 (B) 및/또는 KRAS, 또는 상술한 것의 약제학적으로 허용되는 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서의 이의 시험관내 활성, 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 이러한 비교는 기존의 약물, 예컨대 시스플라틴 및/또는 켄시타빈에 대한 비교에 의해 행해질 수 있다.
- [0057] 투여량 및 투여 간격은 조절 효과, 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 모이어티의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각각의 화합물에 따라 다양하겠지만, 생체내 및/또는 시험관내 데이터로부터 평가될 수 있다. MEC를 달성하는 데 필요한 투여량은 개개의 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, 혈장 농도를 결정하기 위해 HPLC 검정 또는 생물학적 검정이 사용될 수 있다. 투여 간격이 MEC 값을 사용하여 또한 결정될 수 있다. 혈장 수준을 그 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90% 그리고 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 MEC를 초과하여 유지하는 계획을 사용하여 조성물이 투여되어야 한다. 국부 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 유효 국부 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.
- [0058] 담당 의사가 독성 또는 기관 기능이상으로 인해 투여를 종료, 중단, 또는 조정할 방법 및 시기를 알 것임에 유

의해야 한다. 대조적으로, 담당 의사는 또한, 임상 반응이 적절하지 않다면(독성 배제), 치료를 더 높은 수준으로 조정한다는 것을 알 것이다. 관심 장애의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료하고자 하는 질병 또는 질환의 중증도 및 투여 경로에 따라 다양할 것이다. 질병 또는 질환의 중증도는, 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 추가로, 용량 및 아마도 투여 빈도가 또한 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응에 따라 다양할 것이다. 상기에 논의된 프로그램과 비견되는 프로그램이 수의학적 의약에 사용될 수 있다.

[0059] 본원에 개시된 화합물, 염 및 조성물은 알려진 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 소정의 화학 모이어티를 공유하는 특정 화합물의, 또는 그러한 화합물들의 하위세트의 독성은 세포주, 예컨대 포유류 세포주, 바람직하게는 인간 세포주에 대하여 시험관내 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 그러한 연구의 결과는 흔히 동물, 예컨대 포유동물, 또는 더 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 래빗, 개 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇몇 인식된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 결정하기 위해 모델을 선택할 때, 당업자는 본 기술의 수준에 의해 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 계획을 선택하도록 안내될 수 있다.

[0060] 실시예

[0061] 추가의 실시형태가 하기의 실시예에서 더 상세히 개시되며, 이러한 실시예는 결코 본 청구범위의 범위를 제한하고자 의도되지 않는다.

[0062] 20,000개의 H23 세포와, 40 nM의 소토라십 또는 120 nM의 화합물 (A)를 단일 제제로서 또는 이들 둘의 병용물로서 함께 72시간 동안 96 웰 플레이트에서 삼중으로 인큐베이션하였다(도 2). 20,000개의 MiaPaca-2 세포와, 350 nM의 소토라십 또는 1000 nM의 화합물 (A)를 단일 제제로서 또는 이들 둘의 병용물로서 함께 72시간 동안 96 웰 플레이트에서 삼중으로 인큐베이션하였다(도 3). 20,000개의 H358 세포와, 10 nM의 소토라십 또는 300 nM의 화합물 (A)를 단일 제제로서 또는 이들 둘의 병용물로서 함께 72시간 동안 96 웰 플레이트에서 삼중으로 인큐베이션하였다(도 4). 20,000개의 SW837 세포와, 12 nM의 소토라십 또는 1000 nM의 화합물 (A)를 단일 제제로서 또는 이들 둘의 병용물로서 함께 72시간 동안 96 웰 플레이트에서 삼중으로 인큐베이션하였다(도 5). 각각의 세포주에 대해, 세포 생존율을, CellTiter-Glo®(CTG) 검정을 사용하여 평가하였다. 표 2 및 도 2 내지 도 5는 데이터를 제공하며, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 화합물 (A)와 KRAS 억제제(소토라십)의 병용물이 시험한 모든 세포주에서 상승 또는 상가 효과(CI < 0.3)를 나타냈음을 보여준다.

[0063] [표 2]

세포주	H23	MiaPaca-2	H358	SW837
	억제율 (%)	억제율 (%)	억제율 (%)	억제율 (%)
소토라십	27.8	39	24	20.7
화합물 (A)	16.5	47	31.5	28.8
소토라십 + 화합물 (A)	53	76	55.6	45.5

[0064]

[0065] 마우스에게 SW837 세포를, 종양 발생을 위해 무혈청의 100 μL의 L-15 Matrigel 혼합물(1:1 비) 중의 95% 생존 가능한 종양 세포(1 x 10⁷ 개)의 단일 세포 현탁액으로 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 평균 종양 크기가 대략 200 mm³에 도달하였을 때 처리를 시작하였다(이때 개별 종양은 180 내지 220 mm³의 범위였음). 동물을 무작위로 각각 8마리의 처리군으로 배분하고, 도 6 및 표 3에 나타난 지지 투여량 및 빈도로 비히클(원형으로 표시한 맨 위 라인) 및 지지 화합물을 투여하였다. 도 6에서, 지지 용량의 화합물 (A) 및 소토라십을 사용하여 단일 제제 활성을 나타냈다. 또한, 맨 아래 라인은 화합물 (A)(60 mg/kg p.o. qd x 18) + 소토라십(30 mg/kg p.o. pd x 18)이다. 화합물 (A) 및 소토라십의 병용물은 상승 TGI 활성 및 종양 퇴행을 초래하였다. 시간 경과에 따른 종양 부피를 계산하기 위해 종양 부피를 주 2회 평가하고, 독성 징후에 대한 대리물로서 마우스의 체중을 주 2회 칭량하였다. 하기 식을 사용하여 종양 성장 억제(TGI)를 계산하였다: TGI= (1-(Td - T0) / (Cd - C0)) x 100%. Td 및 Cd는 처리 동물 및 대조군 동물의 평균 종양 부피이고, T0 및 C0는 실험 시작 시 처리 동물 및 대조군 동물의 평균 종양 부피이다. 종양 퇴행을 (1-(Td/T0)) x 100% 종양 부피(TV) 감소(T0 초기 TV로 나눈 Td 종결 TV)로서 정의하였다. 도 6 및 표 3은 화합물 (A)(60 mg/kg) 및 소토라십(30 mg/kg)의 단일 제제 및 이중 제제 처리를 예시한다. 화합물 (A)(60 mg/kg) + 소토라십(30 mg/kg)의 병용물은 18일째에 109% 종양 성장 억제 및 23% 종양 퇴행을 나타내었다.

[0066] [표 3]

화합물/병용물	TGI(%) (18 일째)	퇴행률(%) (18 일째)
화합물 (A) 60 mg/kg	72	-
소트라십 30 mg/kg	80	-
화합물 (A) + 소트라십	109	23

[0067]

[0068] BALB/c 누드 마우스를 사용하는 대장암 LoVo 이종이식 모델(KRAS 돌연변이체)을 사용하여 화합물(A)의 항종양 활성을 평가하였다. 각각의 마우스에게, 종양 발생을 위해 5 x 10⁶/100 μL LoVo 종양 세포를 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 평균 종양 크기가 207 mm³에 도달했을 때, 동물을 무작위로 4개의 군(10마리/군)으로 나누고, 표 4에 따라 처리를 개시하였다. 도 7은 본 연구의 결과를 보여준다.

[0069] [표 4]

모델	군	처리	동물/군	용량 (mg/kg)	부피 (μL/g)	경로	계획
LoVo	1	비히클	10	-	10	p.o.	qd x 28
	2	화합물 (A)	10	40	10	p.o.	qd x 28
	3	화합물 (A)	10	60	10	p.o.	qd x 28
	4	화합물 (A)	10	80	10	p.o.	qd x 28

[0070]

[0071] 연구 중점은 일일 체중, 임상 관찰 및 종양 부피를 포함하였다. 표 5 및 도 7은, 단일 제제로서의 화합물 (A)가 용량 수준(40 mg/kg/일, 60 mg/kg/일 및 80 mg/kg/일)에 따라 증가하는 종양 성장의 강력한 억제 효과를 보여주었고, 이때 종양 성장 억제(TGI)는 각각 21.4%, 32.1% 및 70.3%였다. 어떤 용량 군에서도 불리한 임상적 관찰은 없었으며, 평균 체중에 대한 처리의 유의미한 영향도 없었다.

[0072] [표 5]

화합물 (A) 용량	TGI ^a (%)	P 값 ^b
40 mg/kg/일	21.4	0.098
60 mg/kg/일	32.1	0.016
80 mg/kg/일	70.3	< 0.001

^aTGI = 종양 성장 억제(다음 식에 의해 계산됨: TGI = (1 - (T_d - T₀) / (C_d - C₀)) x 100%);

[0073] ^bLSD 검정에 의해 비히클 대조군 대비 계산됨.

[0074] NOD/SCID 누드 마우스를 사용하는 대장암 SW1116 이종이식 모델(TP53돌연변이; KRAS 돌연변이)을 사용하여 화합물(A)의 항종양 활성을 평가하였다. 각각의 마우스에게, 종양 발달을 위해 1 x 10⁷ (+ 고 농도 Matrigel)/200 μL SW1116 종양 세포를 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 평균 종양 크기가 229 mm³에 도달하였을 때, 동물을 무작위로 4개의 군(10마리/군)으로 나누고, 표 6에 따라 처리를 개시하였다.

[0075] [표 6]

모델	군	처리	동물/군	용량 (mg/kg)	부피 (μL/g)	경로	계획
SW1116	1	비히클	10	-	10	p.o.	qd x 28
	2	화합물 (A)	10	40	10	p.o.	qd x 28
	3	화합물 (A)	10	60	10	p.o.	qd x 28
	4	화합물 (A)	10	80	10	p.o.	qd x 28

[0076]

[0077] 연구 중점은 일일 체중, 임상 관찰 및 종양 부피를 포함하였다. 표 7 및 도 8은, 단일 제제로서의 화합물 (A)가 용량 수준(40 mg/kg/일, 60 mg/kg/일 및 80 mg/kg/일)에 따라 증가하는 종양 성장의 강력한 억제를 생성하였음을 보여주었고, 이때 종양 성장 억제(TGI)는 각각 49.0%, 75.1% 및 98.5%였다. 대부분의 연구 동물은 처리를 잘 견뎠다.

[0078] [표 7]

화합물 (A) 용량	TGI ^a (%)	P 값 ^b
40 mg/kg/일	49.0	0.046
60 mg/kg/일	75.1	0.002
80 mg/kg/일	98.5	<0.001

[0079] ^aTGI = 종양 성장 억제; ^bDunnett T3 검정에 의해 비히를 대조군 대비 계산됨.

[0080] 마우스에게 MiaPaca-2 세포를, 종양 발생을 위해 무혈청의 100 µL의 L-15 Matrigel 혼합물(1:1 비) 중의 95% 생존가능한 종양 세포(1 x 10⁷개)의 단일 세포 현탁액으로 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 평균 종양 크기가 대략 200 mm³에 도달하였을 때 처리를 시작하였다(이때 개별 종양은 180 내지 220 mm³의 범위였음). 동물을 무작위로 각각 8마리의 처리군으로 배분하고, 도 9 및 도 10, 및 표 8 및 표 9에 나타난 지시 투여량 및 빈도로 비히클(원형으로 표시한 맨 위 라인) 및 지시 화합물을 투여하였다. 도 9 및 도 10에서, 지시 용량의 화합물 (A) 및 소토라십 또는 MRTX849를 사용하여 단일 제제 활성을 나타냈다. 도 9에서, 맨 아래 라인은 화합물 (A) 80 mg/kg p.o. qd x 21 + 소토라십 10 mg/kg p.o. pd x 21이고, 맨 아래로부터 두번째 라인은 소토라십이고, 맨 위 라인으로부터 두번째 라인은 화합물 (A)이고, 맨 위 라인은 비히클이다. 도 10에서, 맨 아래 라인은 화합물 (A) 80 mg/kg p.o. qd x 21 + MRTX849 10 mg/kg p.o. pd x 21이고, 맨 아래로부터 두번째 라인은 MRTX849이고, 맨 위 라인으로부터 두번째 라인은 화합물 (A)이고, 맨 위 라인은 비히클이다. 도 9 및 도 10, 및 표 8 및 표 9에 나타난 바와 같이, 화합물 (A)와 소토라십 또는 MRTX849의 병용물이 상승 TGI 활성 및 종양 퇴행을 초래하였다.

[0081] 시간 경과에 따른 종양 부피를 계산하기 위해 종양 부피를 주 2회 평가하고, 독성 징후에 대한 대리물로서 마우스의 체중을 주 2회 칭량하였다. 종양 성장 억제(TGI)를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다: TGI = (1 - (Td - T0) / (Cd - C0)) x 100%. Td 및 Cd는 처리 동물 및 대조군 동물의 평균 종양 부피이고, T0 및 C0는 실험 시작 시 처리 동물 및 대조군 동물의 평균 종양 부피이다. 종양 퇴행율 ((1 - (Td/T0)) x 100% 종양 부피(TV) 감소 (T0 초기 TV로 나눈 Td 종결 TV)로서 정의하였다. 표 8 및 9는 도 9 및 도 10과 함께, 화합물 (A)(80 mg/kg) 및 소토라십 또는 MRTX849(10 mg/kg)의 단일 제제 및 이중 제제 처리를 예시한다. 화합물 (A)(80 mg/kg) + 소토라십(10 mg/kg)의 병용물은 21일째에 121% 종양 성장 억제 및 88% 종양 퇴행을 나타내었다. 화합물 (A)(80 mg/kg) + MRTX849(10 mg/kg)의 병용물은 21일째에 109% 종양 성장 억제 및 31% 종양 퇴행을 나타내었다.

[0082] [표 8]

화합물/병용물	TGI(%) (21 일째)	퇴행률(%) (21 일째)
화합물 (A) (80 mg/kg)	50	-
소토라십 10 mg/kg	81	-
화합물/병용물	TGI(%) (21 일째)	퇴행률(%) (21 일째)
화합물 (A) + 소토라십	121	88

[0083]

[0084] [표 9]

화합물/병용물	TGI(%) (21 일째)	퇴행률(%) (21 일째)
화합물 (A) (80 mg/kg)	50	-
MRTX849 10 mg/kg	88	-
화합물 (A) + MRTX849	109	31

[0085]

[0086] 마우스에게 SW1463 세포를, 종양 발생을 위해 무혈청의 100 µL의 L-15 Matrigel 혼합물(1:1 비) 중의 95% 생존가능한 종양 세포(1 x 10⁷개)의 단일 세포 현탁액으로 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 평균 종양 크기가 대략 200 mm³에 도달하였을 때 처리를 시작하였다(이때 개별 종양은 180 내지 220 mm³의 범위였음). 동물을 무작

위로 각각 8마리의 처리군으로 배분하고, 도 11 및 표 10에 나타난 지시 투여량 및 빈도로 비히클(원형으로 표시한 맨 위 라인) 및 지시 화합물을 투여하였다. 도 11에서, 지시 용량의 화합물 (A) 및 소토라십을 사용하여 단일 제제 활성을 나타냈고, 맨 아래 라인은 화합물 (A) 80 mg/kg p.o. qd x 21 + 소토라십 30 mg/kg p.o. pd x 21이다. 화합물 (A) 및 소토르사입의 병용물은 상승 TGI 활성 및 종양 퇴행을 초래하였다.

[0087] 시간 경과에 따른 종양 부피를 계산하기 위해 종양 부피를 주 2회 평가하고, 독성 징후에 대한 대리물로서 마우스의 체중을 주 2회 칭량하였다. 하기 방정식을 사용하여 종양 성장 억제(TGI)를 계산하였다: $TGI = (1 - (Td - T0) / (Cd - C0)) \times 100\%$. Td 및 Cd는 처리 동물 및 대조군 동물의 평균 종양 부피이고, T0 및 C0는 실험 시작 시 처리 동물 및 대조군 동물의 평균 종양 부피이다. 종양 퇴행을 $(1 - (Td/T0)) \times 100\%$ 종양 부피(TV) 감소 (T0 초기 TV로 나눈 Td 종결 TV)로서 정의하였다. 도 11 및 표 10은 화합물 (A)(80 mg/kg) 및 소토라십(30 mg/kg)의 단일 제제 및 이중 제제 처리를 예시한다. 화합물 (A)(80 mg/kg) + 소토라십(30 mg/kg)의 병용물은 21일째에 94% 종양 성장 억제를 나타내었다.

[0088] [표 10]

화합물/병용물	TGI(%) (21 일째)	퇴행률(%) (21 일째)
화합물 (A) (80 mg/kg)	57	-
소토라십 30 mg/kg	73	-
화합물 (A) + 소토라십	94	-

[0089]

[0090] 더욱이, 전술한 내용이 명확함 및 이해를 위해 설명 및 예시로서 다소 상세하게 기술되어 있기는 하지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 본원에 개시된 형태는 단지 예시적일 뿐이며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 오히려 본 발명의 진정한 범주 및 사상 내에 속하는 모든 변형 및 대안도 포괄하는 것으로 의도됨이 명확히 이해되어야 한다.

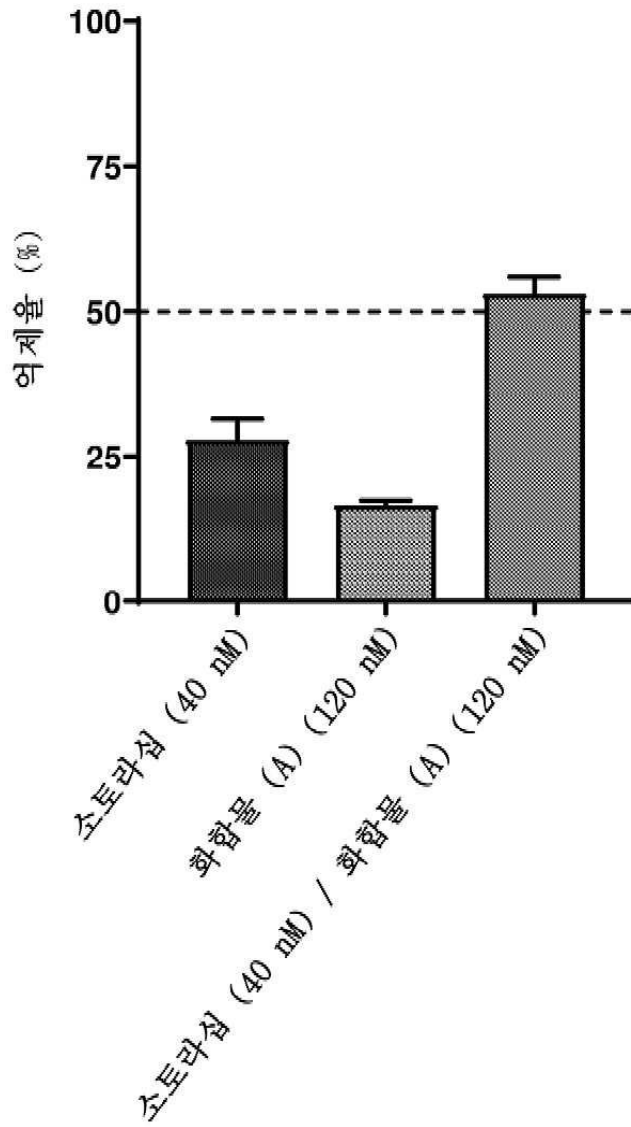
도면

도면1

화학식 번호	구조	화학식 번호	구조	화학식 번호	구조
1	 스노카리딘	8	 ABS-117	14	 MRTX869-NH ₂ (L22)
2	 베나리세리	9	 BAY-203	15	 MRTX869-2a (Daprodilol) (CAS 번호: 221929-02-5)
3	 JPD043	10	 H-589b	16	 MRTX869-NH ₂ (L22)
4	 MRTX-1217	11	 H-2152	17	 2-테라린 (2000336)
5	 MRTX-1173	12	 MMS21-0607	18	 2-테라린 (2000336)
6	 ABS-1120	13	 MRTX-300	19	 2-테라린 (2000336)
7	 ABS-451			20	 2-테라린 (2000336)
				21	 2-테라린 (2000336)
				22	 2-테라린 (2000336)
				23	 2-테라린 (2000336)
				24	 2-테라린 (2000336)
				25	 2-테라린 (2000336)

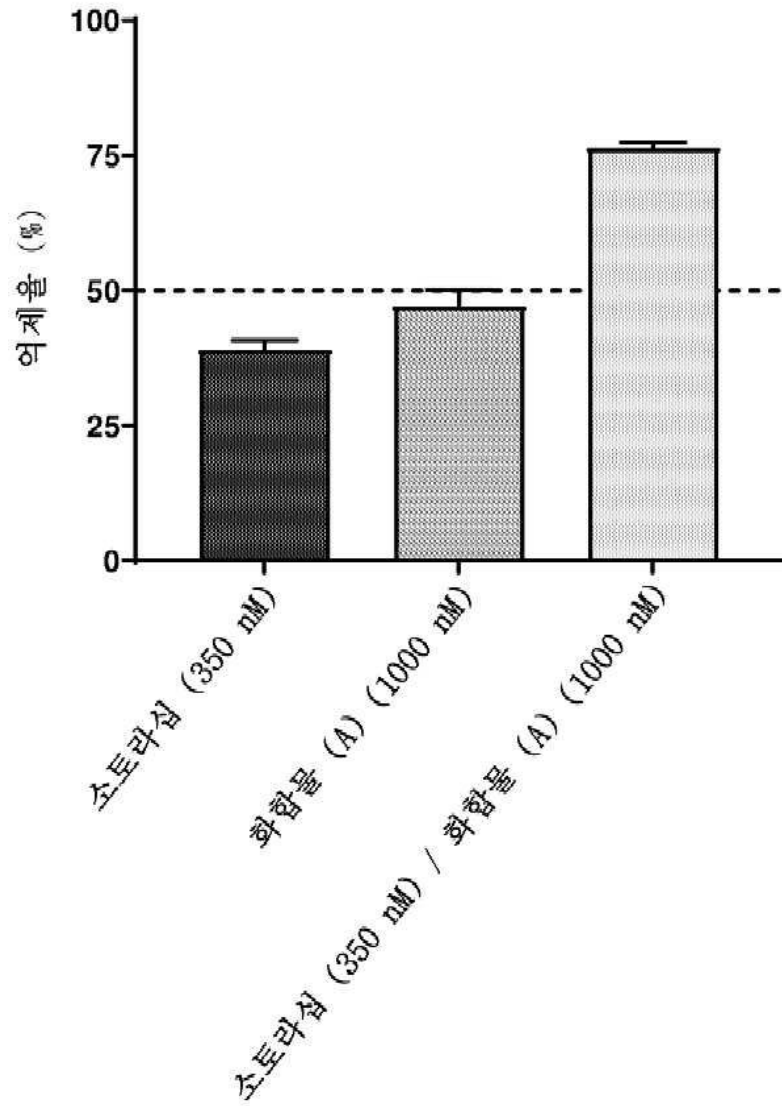
도면2

H23 세포주



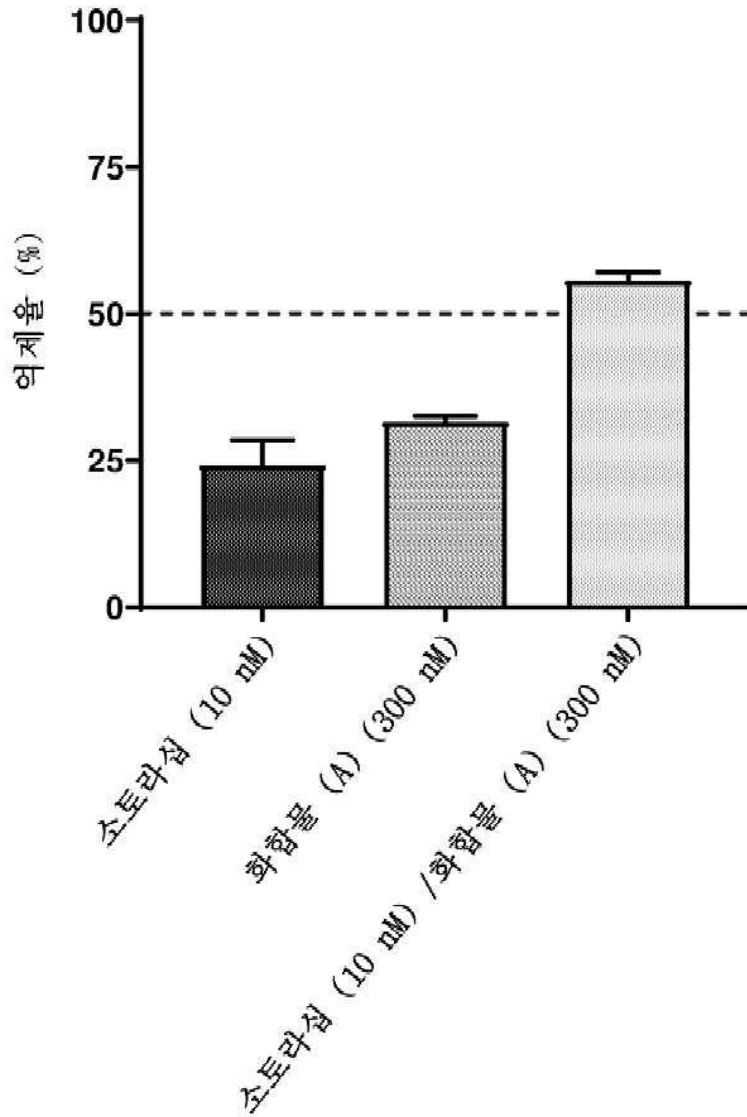
도면3

MiaPaca-2 세포주



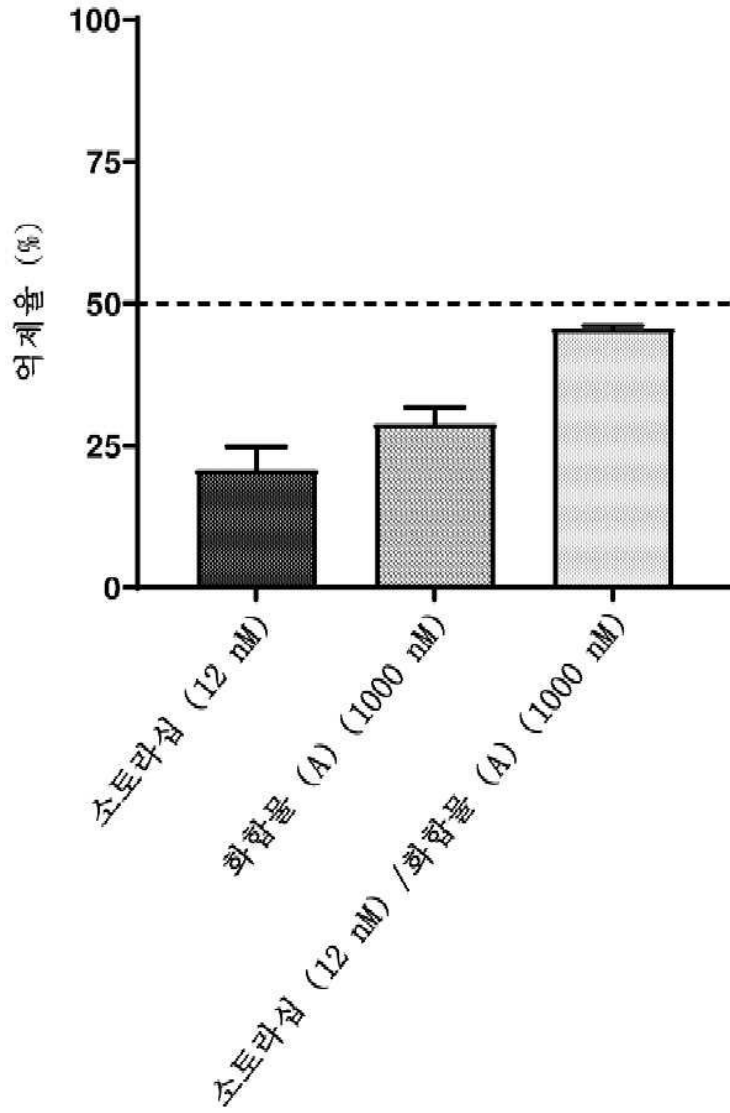
도면4

H358 세포주

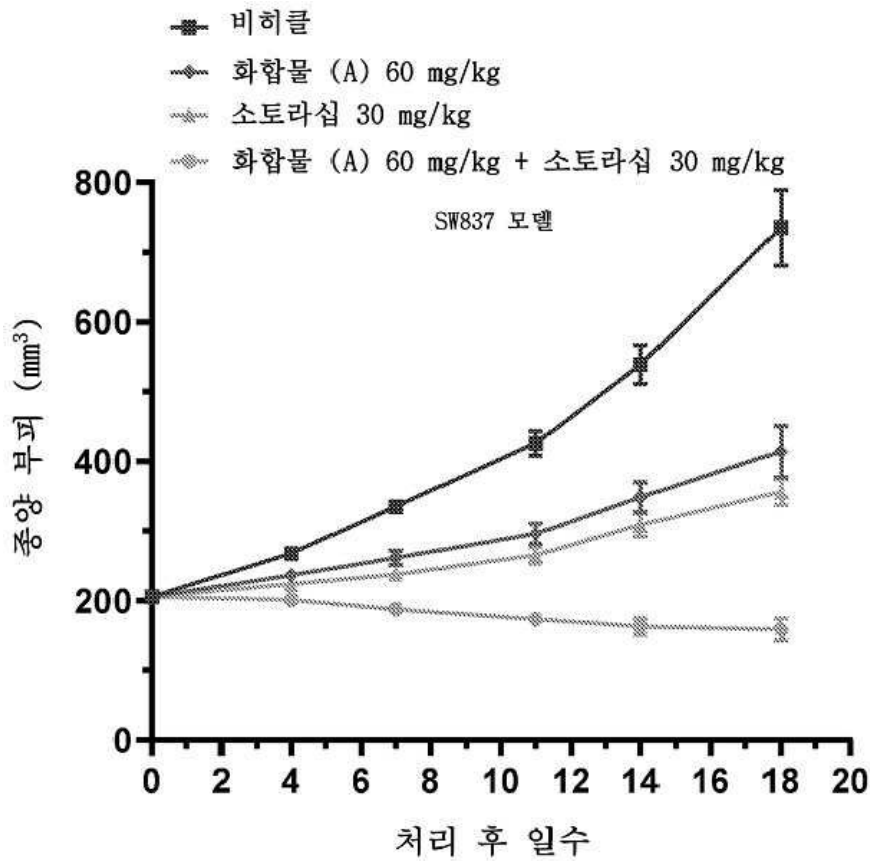


도면5

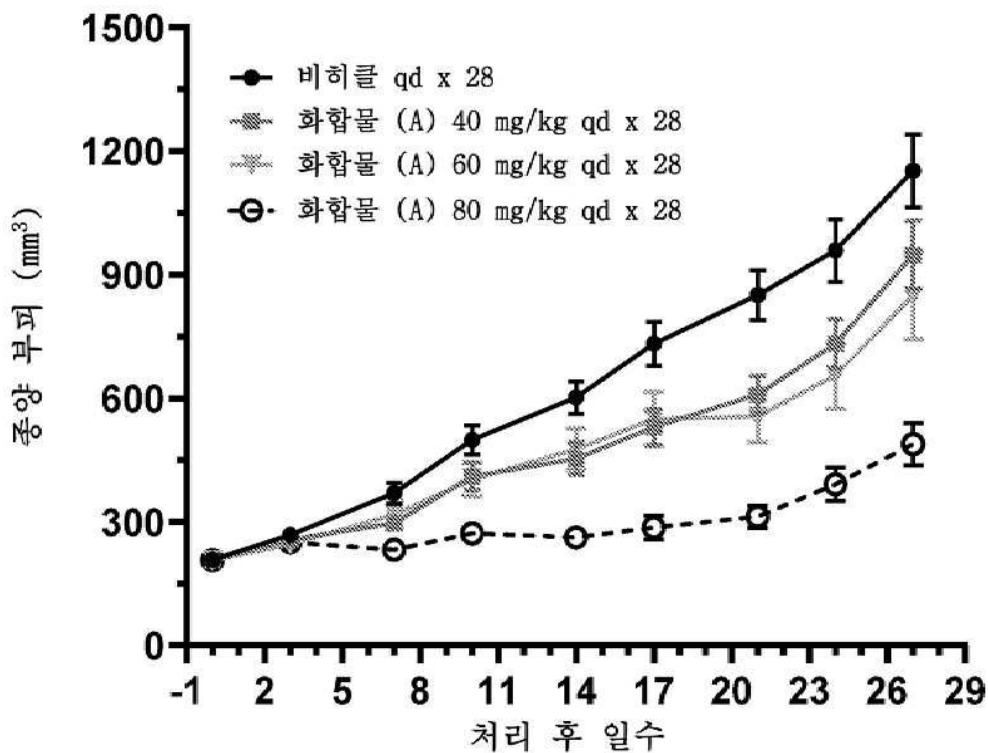
SW837 세포주



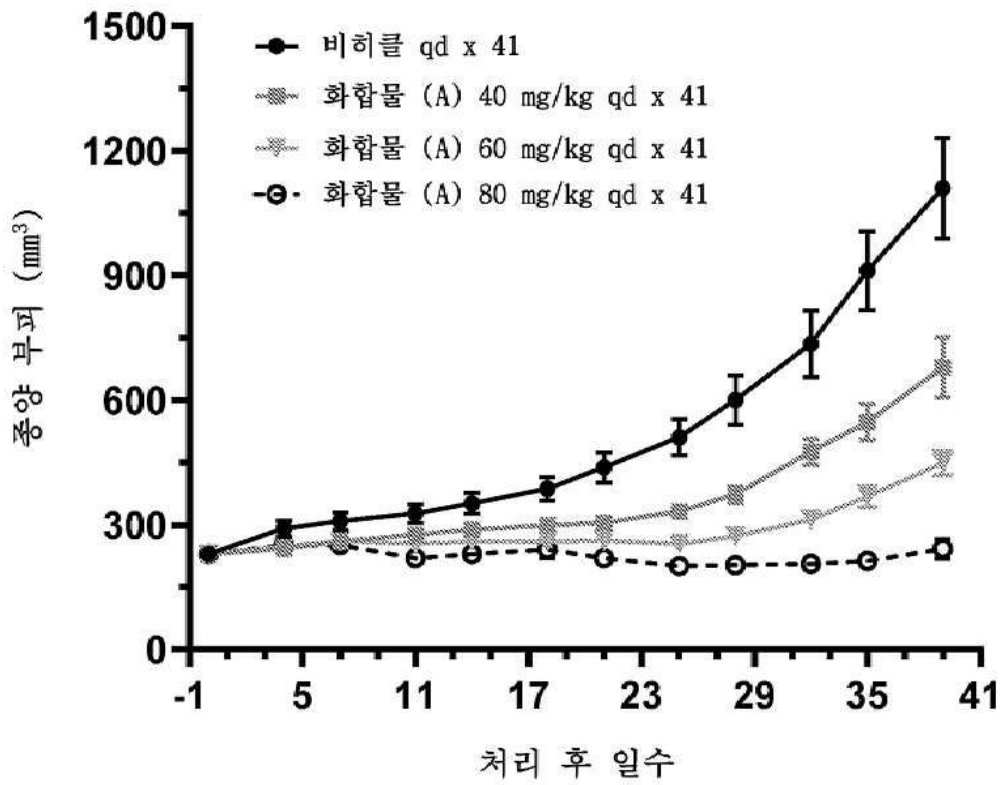
도면6



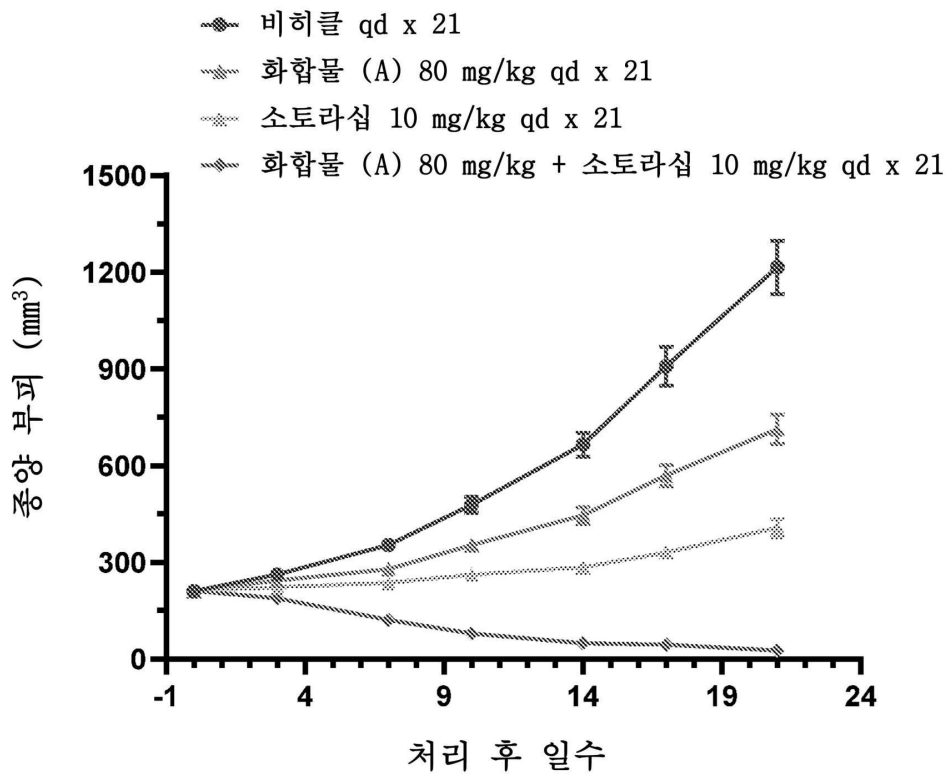
도면7



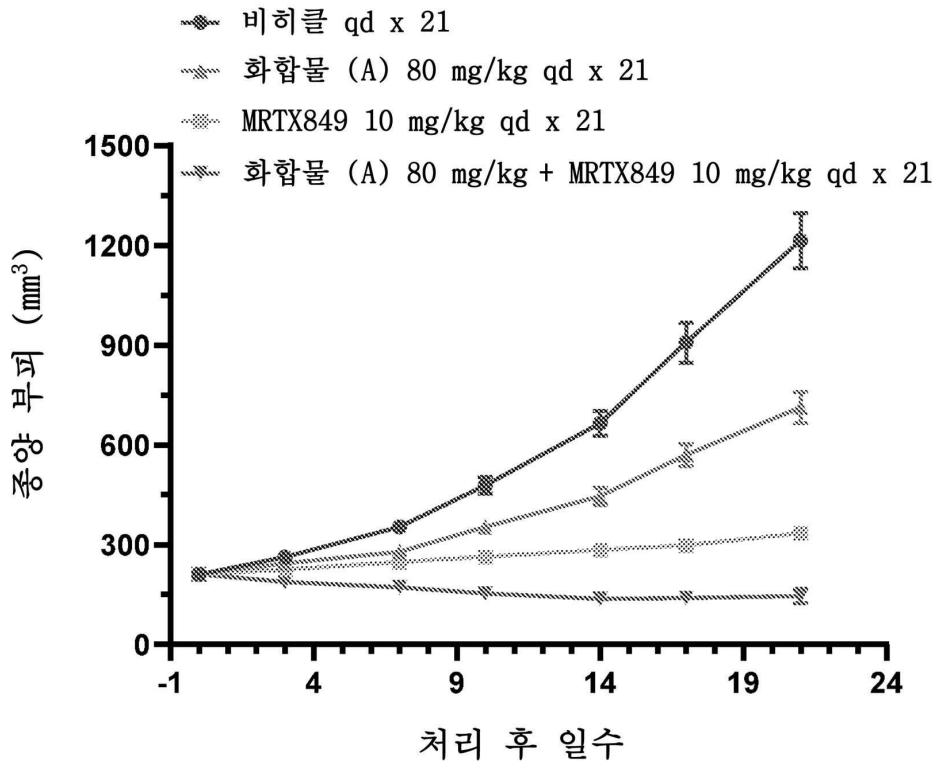
도면8



도면9



도면10



도면11

