



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0141621
(43) 공개일자 2021년11월23일

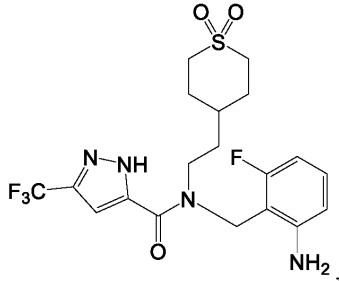
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7033743
- (22) 출원일자(국제) 2020년03월20일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년10월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/024061
- (87) 국제공개번호 WO 2020/198077
국제공개일자 2020년10월01일
- (30) 우선권주장
62/822,751 2019년03월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
스미토모 다이니폰 파마 온콜로지, 인크.
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메모리얼 드라이브 640
- (72) 발명자
워너, 스티븐 엘.
미국 84043 유타주 리하이 엔 트래버스 마운틴 블러바드 3900
베어스, 데이비드 제이.
미국 84043 유타주 리하이 엔 트래버스 마운틴 블러바드 3900
폴크스, 제이슨 마크
미국 84043 유타주 리하이 엔 트래버스 마운틴 블러바드 3900
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 PKM2 조절제를 포함하는 조성물 및 그를 사용한 치료 방법

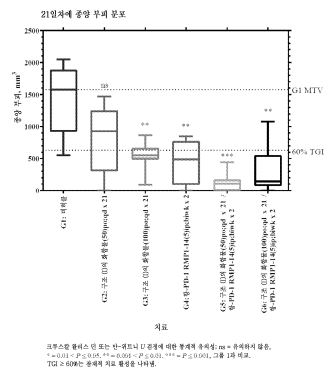
(57) 요약

구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 단독 또는 제2 치료제와의 조합, 뿐만 아니라 그를 사용하여 PKM2-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.



(I)

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

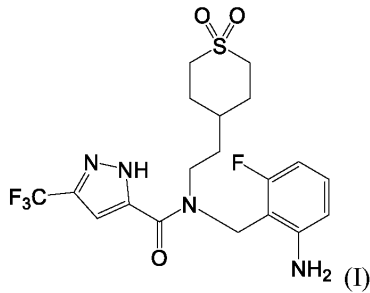
62/875,940 2019년07월18일 미국(US)
62/926,417 2019년10월25일 미국(US)

명세서

청구범위

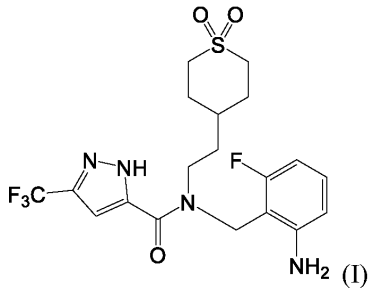
청구항 1

암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 적어도 하나의 면역학적 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



청구항 2

암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



청구항 3

제2항에 있어서, 상기 암이 진행성 고형 종양인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 면역항암제 중에 진행된 것인 방법.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 유효량의 적어도 하나의 면역학적 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제5항에 있어서, 상기 면역학적 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, OX40 억제제, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 7

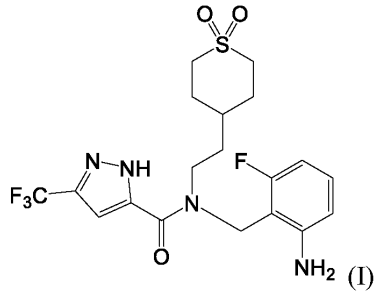
제1항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제 및 PD-1 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항, 제5항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 체크포인트 억제제가 니볼루맵 및 이필리무맵으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

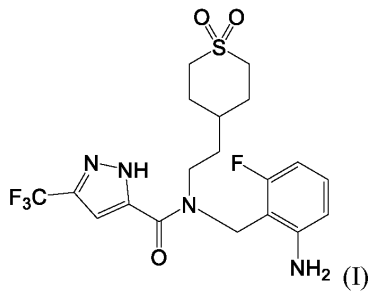


청구항 10

제9항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제인 방법.

청구항 11

EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC) 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법.



청구항 12

제11항에 있어서, EGFR-돌연변이체 NSCLC가 티로신 키나제 억제제 중에 진행된 것인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 대상체에게 유효량의 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

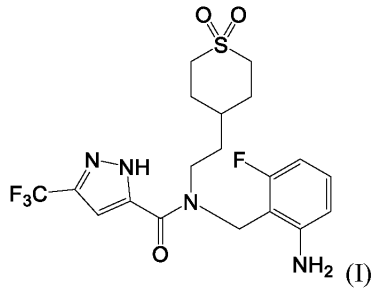
제10항 또는 제13항에 있어서, RTK 억제제가 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제, ErbB2 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체 억제제, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 15

제9항, 제10항, 제12항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 소라페닙을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 방법.

청구항 16

암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 페롭토시스 유도제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



청구항 17

제16항에 있어서, 페롭토시스 유도제가 에라스틴, 소라페닙 또는 시스플라틴을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 방법.

청구항 18

제1항, 제2항, 제6항 내지 제10항 및 제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 혈액암이 급성 골수형성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 여포성 림프종, 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비호지킨 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 혈액암이 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종인 방법.

청구항 21

제1항, 제6항 내지 제10항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양 암인 방법.

청구항 22

제3항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 종양 암이 폐암, 췌장암, 피부암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 유방암, 간세포성암, 신장암, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 23

제3항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양 암이 (i) 제1선 IMDC 분류 중간- 또는 불량-위험 병기 IV 신세포 암종; (ii) 제1선 병기 III 또는 IV 절제불가능한 진행성 흑색종; (iii) 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 사용한 치료 후에 진행된 MSI-H 또는 dMMR 을 나타내는 전이성 결장직장암; 또는 (iv) 항혈관신생 요법에 실패한 진행성 신세포 암종인 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 고형 종양 암이 암종인 방법.

청구항 25

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 폐암이 NSCLC인 방법.

청구항 26

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 종양 암이 결장암인 방법.

청구항 27

제21항, 제22항, 제24항, 제25항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 EGFR-돌연변이체 암, BRAF-돌연변이

체 암, ROS1-돌연변이체 암, ALK-돌연변이체 암, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 28

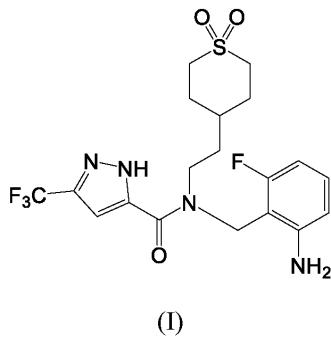
제21항, 제22항 및 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 EGFR-돌연변이체 NSCLC인 방법.

청구항 29

제21항, 제22항 및 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 종양 암이 진행성 고형 종양 암인 방법.

청구항 30

NPM-ALK 역형성 대세포 림프종 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 치료하는 방법.

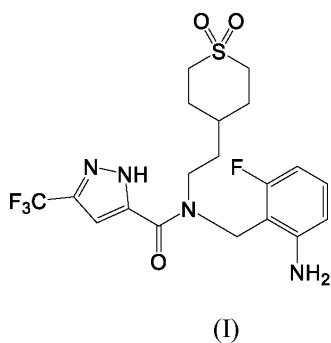


청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 활성 산소종 생성 항암 약물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 방법.

청구항 32

당분해 대사 환경을 함유하는 암성 종양을 갖는 것으로 식별된 환자 집단에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



청구항 33

제32항에 있어서, 구조 I의 화합물을 사용한 상기 치료가 상기 암성 종양 미세환경에서 증가된 수준의 글루코스를 동반하는 것인 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 추가적으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

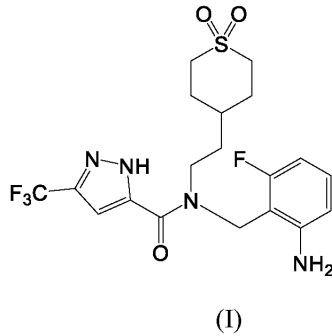
청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제를 추가적으로 투여하는 것을 포함

하는 방법.

청구항 36

암 치료를 필요로 하는 대상체에게 T-조절성 세포를 감소 또는 제거하고/거나 림프구 침윤을 증가시키기에 충분한 양의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 종양 미세환경을 변경하여 이에 의해 종양이 면역요법제를 사용한 치료에 감수성이 되게 하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 (I)의 화합물의 상기 투여가 하나 이상의 추가 치료제의 투여 이전에, 이후에 또는 이와 동시에 수행되는 것인 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 면역요법제가 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 상기 종양 미세환경 내에서 PKM2를 활성화시키는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 I의 화합물을 사용한 치료가 종양 미세환경 내에서 글루코스 6-포스페이트, 포스포글리세레이트, 포스포에놀피루베이트 및/또는 락테이트 중 하나 이상을 감소시키는 것인 방법.

청구항 41

제1항, 제2항, 제9항 및 제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 조혈암을 위해 제공되는 것인 방법.

청구항 42

제1항, 제2항, 제9항 및 제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 고형 종양 암을 위해 제공되는 것인 방법.

청구항 43

제1항, 제2항, 제9항 및 제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 골수이형성 증후군 (MDS)인 암을 위해 제공되는 것인 방법.

청구항 44

제1항, 제2항, 제9항 및 제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 VHL 돌연변이를 갖는 암을 위해 제공되는 것인 방법.

청구항 45

제1항, 제2항, 제9항 및 제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 폐암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 귀리세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 용기성 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 항문부암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양 (예를 들어, 자궁 육종, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종 또는 외음부 암종), 호지킨병, 간세포성암, 식도암, 소장암, 내분비계암 (예를 들어, 갑상선, 췌장, 부갑상선 또는 부신의 암), 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암 (특히 호르몬-불응성), 만성 또는 급성 백혈병, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암 (예를 들어, 신세포암종, 신우 암종), 소아 악성종양, 중추신경계 신생물 (예를 들어, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 수모세포종, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종), 바렛 식도 (전암성 증후군), 신생물성 피부 질환, 건선, 균상 식육종, 및 양성 전립선 비대증, 혈액 악성종양, MDS, 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 여포성 림프종, 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비호지킨 림프종, 방광암 및 전립선암인 암을 위해 제공되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 조합 요법, 이러한 조합 요법을 포함하는 조성물, 및 PKM2-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] PKM2는 암 세포에서 상향조절되고 (Altenberg B., Greulich K.O., Genomics 84(6):1014-20 (2004)), 대안적으로 스플라이싱되고 구성적으로 활성인 PKM1 이소형과 비교하여 종양발생성을 증가시키는 것으로 제시된 바 있다 (Christofk H.R., Vander Heiden M.G., Harris M.H., et al., Nature 452(7184):230-33 (2008); Goldberg M.S., Sharp P.A., J. Exp. Med. 209(2):217-24 (2012)). PKM1로부터 PKM2로의 이동은 세포를 대사적으로 재프로그래밍하여 종양발생성 세포가 세포 성장을 지지하기 위해 생체분자 빌딩 블록에 대한 요구와 에너지 요구 사이의 균형을 맞출 수 있는 환경을 조성한다. 암 세포는 종양단백질 결합 (Kosugi M., Ahmad R., Alam M., Uchida Y., Kufe D., PLoS One 6(11):e28234 (2011); Zwerschke W., Mazurek S., Massimi P., Banks L., Eigenbrodt E., Jansen-Durr P., Proc. Nat' l Acad. Sci. U.S.A. 96(4):1291-96 (1999)), 티로신 인산화 (Hitosugi T., Kang S., Vander Heiden M.G., et al., Sci. Signal 2(97):ra73 (2009); Presek P., Glossmann H., Eigenbrodt E., et al., Cancer Res. 40(5):1733-41 (1980); Presek P., Reinacher M., Eigenbrodt E., FEBS Lett. 242(1):194-98 (1988)), 리신 아세틸화 (Lv L., Li D., Zhao D., et al., Mol. Cell 42(6):719-30 (2011)), 시스테인 산화 (Anastasiou D., Poulgiannis G., Asara J.M., et al., Science 334(6060):1278-83 (2011)), 및 프롤릴 히드록실화 (Chen N., Rinner O., Czernik D., et al., Cell Res. 21(6):983-86 (2011))를 포함하는 다중 메커니즘을 통해 의존성을 PKM1로부터 PKM2로 이동시킨다. 각각의 경우에, PKM2 활성은 증가된 종양발생성과 상관관계가 있다. 부분적으로 활성인 효소로서, PKM2는 소분자 PKM2 활성화제 (Boxer M.B., Jiang J.K., Vander Heiden M.G., et al., J. Med. Chem. 53(3):1048-55 (2010); Jiang J.K., Boxer M.B., Vander Heiden M.G., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20(11):3387-93 (2010); Walsh M.J., Brimacombe K.R., Veith H., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 21(21):6322-27 (2011)) 및 억제제 둘 다가 암 세포가 필요로 하는 대사 균형을 잠재적으로 파괴시킬 수 있는 기회를 만든다. 따라서, PKM2 활성화제 및 억제제 둘 다는 유용한 항암 요법으로 제안되어 있다.

[0003] 특히 이량체 형태의 PKM2는 저산소 환경에서 종양 대사와 연관되어 있고 (Pyruvate Kinase M2 at a Glance, Yang, W. and Lu, Z., Journal of Cell Science 128: pp1655-1660 (2015)), 이와 관련하여, 종양 돌연변이생성 및 면역 탈출을 촉진하는 다수의 메커니즘이 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이 식별되어 있다 (Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated Tumor Immune Escape, Jiang, X. et al., Molecular Cancer 18(10): pp1-17 (2019) DOI/10.1186/s12943-018-0928-4, PKM2 Promotes Tumor Angiogenesis by Regulating HIF-1- α through NF- κ B Activation, Azoitei, N. et al., Molecular Cancer 15(03): pp1-15 (2016) DOI/10.1186/s12943-015-0490-2; PKM2 Under Hypoxic Environment Causes Resistance to mTOR inhibitor in Human Castration Resistant Prostate Cancer, Yasumizu, Y. et al., Oncotarget, 9:(45), pp 27698-27707 (2018); Pyruvate Kinase M2 is a PHD3-Stimulated Coactivator for Hypoxia-Inducible Factor

1, Luo, W. et al., Cell, 145: pp732-744 (2011); The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation, DeBerardinis, R. J. et al., Cell Metabolism, 7: pp 11-20 (2008), DOI10.1016/j.cmet:2007.10.002).

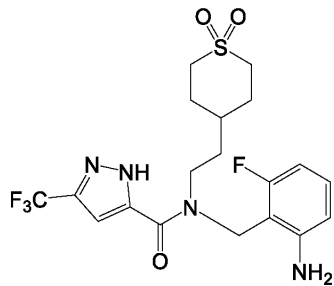
[0004] 보다 최근에 (Molecular Landmarks of Tumor Hypoxia Across Cancer Types, Bhandari, V. et al., Nature Genetics, 51 (February): pp 308-321 (2019)), 종양 내의 미세환경이 조사된 바 있다. 일반적으로 종양에 다양한 저산소증이 있음에도 불구하고 (예를 들어, 두경부, 자궁경부 및 폐의 편평 세포 종양이 최대의 저산소증이었으며, 갑상선 및 전립선의 선암종이 연구에서 조사된 19개의 종양 유형 중 최소의 저산소증이었음), 조사자들은 주어진 종양 유형 내의 다양한 저산소 환경을 식별하였으며, 이는 주어진 종양 유형 내의 저산소증 종양 변이체의 식별이 이러한 종양 유형에 대해 PKM2- 또는 면역 체크포인트-표적화된 IO 요법에 대한 민감도 또는 저항성을 다루는 수단을 제공할 수 있음을 시사한다.

[0005] PKM2-매개 장애 또는 질환에 대한 새로운 치료 및 요법에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 PKM2-조정 화합물 (예를 들어, PKM2의 활성화제)을 포함하는, 조합 요법, 및 그의 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 PKM2-조정 화합물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물)을 포함하는 조합 요법의 유효량을 PKM2-매개 장애 또는 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, PKM2-매개 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0007] 본 개시내용의 한 측면은 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 면역학적 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.



(I)

[0008]

[0009] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서 암은 진행성 고형 종양이다.

[0010] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 키나제 억제제는 소라페닙을 포함하지 않는다.

[0011] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC) 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법이 제공된다.

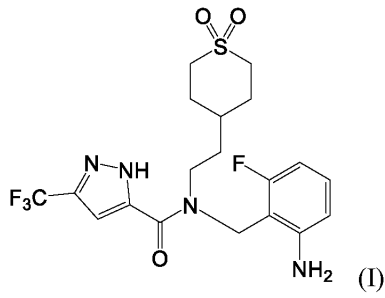
[0012] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 페롭토시스 유도제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 페롭토시스 유도제는 에라스틴, 소라페닙 또는 시스플라틴을 포함하지 않는다.

[0013] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0014] 다양한 실시양태에서, 방법은 활성 산소종-생성 항암 약물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다.

[0015] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 당분해 대사 환경을 함유하는 암성 종양을 갖는 것으로 식별된 환자 집단에게

유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.



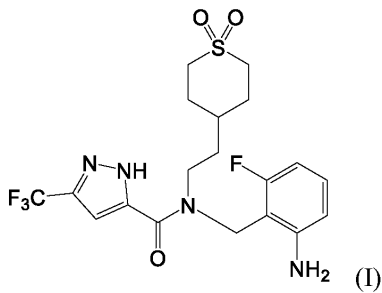
[0016]

[0017]

일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물을 사용한 치료는 상기 암성 종양 미세환경에서 증가된 수준의 글루코스를 동반한다. 일부 실시양태에서 방법은 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서 방법은 하나 이상의 체크포인트 억제제를 추가적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0018]

본 개시내용의 또 다른 측면에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 T-조절성 세포를 감소 또는 제거하고/거나 종양 미세환경 내에서 림프구 침윤을 증가시키기에 충분한 양의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 종양 미세환경을 변경하여 이에 의해 종양이 면역요법제를 사용한 치료에 감수성이 되게 하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.



[0019]

[0020]

일부 실시양태에서, 방법은 구조 (I)의 화합물의 투여가 하나 이상의 추가 치료제의 투여 이전에, 이후에 또는 이와 동시에 수행되는 것을 추가적으로 포함한다. 일부 실시양태에서 추가 치료제는 면역요법제이다. 치료가 면역요법제의 투여를 포함하는 일부 실시양태에서, 작용제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제 중 하나 이상이다. 일부 실시양태에서 상기 치료는 상기 종양 미세환경 내에서 PKM2를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서 구조 I의 화합물을 사용한 치료는 종양 미세환경 내에서 글루코스 6-포스페이트, 포스포글리세레이트, 포스포에놀피루베이트 및/또는 락테이트 중 하나 이상을 감소시킨다.

[0021]

일부 실시양태에서 치료는 조혈암을 위해 제공된다. 일부 실시양태에서 치료는 고형 종양 암을 위해 제공된다. 일부 실시양태에서 치료는 골수이형성 증후군 (MDS)인 암을 위해 제공된다. 일부 실시양태에서 치료는 VHL 돌연변이를 갖는 암을 위해 제공된다. 일부 실시양태에서 치료는 폐암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 귀리세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 용기성 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 항문부암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양 (예를 들어, 자궁 육종, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종 또는 외음부 암종), 호지킨병, 간세포성암, 식도암, 소장암, 내분비계암 (예를 들어, 갑상선, 췌장, 부갑상선 또는 부신의 암), 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암 (특히 호르몬-불응성), 만성 또는 급성 백혈병, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암 (예를 들어, 신세포 암종, 신우 암종), 소아 악성종양, 중추신경계 신 생물 (예를 들어, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 수모세포종, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종), 바렛 식도 (전암성 증후군), 신 생물성 피부 질환, 건선, 균상 식육종, 및 양성 전립선 비대증, 혈액 악성종양, MDS, 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 여포성 림프종, 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비호지킨 림프종, 방광암 및 전립선암인 암을 위해 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도면에서, 동일한 참조 번호는 유사한 요소를 식별한다. 도면에서 요소의 크기 및 상대적 위치는 반드시 축척

에 맞게 그려지지 않는 것이며, 이들 요소 중 일부는 도면 가독성을 개선시키기 위해 확대 및 배치된다. 또한, 도시된 바와 같은 요소의 특정 형상은 특정 요소의 실제 형상에 관한 임의의 정보를 전달하기 위한 것이 아니며, 도면에서 인식의 용이성을 위해 단독으로 선택되었다.

도 1은 시간 (일)의 함수로서 플롯팅된 EGFR HCC827 이중이식편 모델에서의 종양 부피를 제시한다.

도 2는 실시예 2에 기재된 바와 같이 그룹별 개별 TTE를 제시하는 산점도를 제공한다.

도 3은 실시예 2에 기재된 바와 같이 박스 및 수염 플롯을 사용하여 21일차에 그룹별 종양 부피 분포를 예시한다.

도 4는 실시예 2에 기재된 연구에 대한 그룹 중위수 종양 성장 (상부 패널) 및 카플란-마이어 생존 (하부 패널)의 플롯을 포함한다.

도 5는 실시예 2에 기재된 연구에 대한 그룹 평균 종양 성장 \pm SEM을 플롯팅한다.

도 6a 및 6b는 실시예 2에 기재된 연구에 대한 개별 종양 성장 곡선을 제공한다.

도 7은 실시예 2에 기재된 바와 같이 각 그룹에 대한 1일차로부터의 퍼센트 평균 체중 변화를 예시한다.

도 8은 구조 (I)의 화합물 단독으로 및 항-PD-1 항체와 조합하여 처리된 마우스에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피의 플롯을 제시한다.

도 9는 전통적인 식이 대 세린- 및 글리신-고갈 식이로 사육된 마우스에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피를 제시한다.

도 10a 및 10b는 안트라사이클린 및 구조 (I)의 화합물 사이의 상승작용적 효과를 예시한다.

도 11은 구조 (I)의 화합물과 조합된 에블로티닙으로 처리된 마우스에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피를 도시한다.

도 12는 염산 결합 단백질 (FBP) 또는 구조 (I)의 화합물로 처리된 A549 세포의 배수 활성화를 비교한다.

도 13은 구조 (I)의 화합물로 처리된 A549 세포에 대한 PKM2 활성을 제시한다.

도 14는 구조 (I)의 화합물로 처리된 세포에 대한 세포 생존성을 제시한다.

도 15는 배지에 세린이 결여된 경우 구조 (I)의 화합물로 처리된 세포에 대한 세포 생존성을 제시한다.

도 16은 도 14 및 도 15에 도시된 데이터를 비교한다.

도 17은 대조군 샘플과 비교하여 구조 (I)의 화합물로 처리된 경우 A549 세포에서 글루타민 감소를 도시한다.

도 18a 및 18b는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에서 마우스에 대한 개별 종점까지의 시간의 플롯을 제시한다. 도 18a는 그룹 1-8에 대한 결과를 제시하고, 도 18b는 그룹 9-16에 대한 결과를 제시한다.

도 19a 및 19b는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에 대한 마우스에서의 19일차의 종양 부피 분포의 플롯을 제시한다. 도 19a는 그룹 1-8에 대한 결과를 제시하고, 도 19b는 그룹 9-16에 대한 결과를 제시한다.

도 20a 및 20b는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에서 마우스에 대한 중위수 종양 성장의 플롯 (상부 패널) 및 카플란-마이어 (하부 패널) 플롯을 제시한다. 도 20a는 그룹 1-8에 대한 결과를 제시하고, 도 20b는 그룹 9-16에 대한 결과를 제시한다.

도 21a 및 21b는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에 대한 마우스에서의 평균 종양 부피의 플롯을 제시한다. 도 21a는 그룹 1-8에 대한 결과를 제시하고, 도 21b는 그룹 9-16에 대한 결과를 제시한다.

도 22a-22d는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에 대한 마우스에서의 개별 종양 성장 곡선의 플롯을 제시한다. 도 22a는 그룹 1-4에 대한 결과를 제시하고, 도 22b는 그룹 5-8에 대한 결과를 제시하고, 도 22c는 그룹 9-12에 대한 결과를 제시하고, 도 22d는 그룹 13-16에 대한 결과를 제시한다.

도 23a 및 23b는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에 대한 마우스에서의 1일차로부터의 퍼센트 그룹 평균 체중 변화의 플롯을 제시한다. 도 23a는 그룹 1-8에 대한 결과를 제시하고, 도 23b는 그룹 9-16에 대한 결과를 제시한다.

도 24a-24c는 실시예 11에 기재된 MC38-e423 연구에서 그룹 1, 4, 6, 11, 14 및 16의 마우스에 대한 중위수 종

양 성장의 요약 플롯 (도 24a), 그룹 1, 7, 12 및 16의 마우스에 대한 카플란-마이어 플롯 (도 24b), 및 그룹 1, 4, 6, 11, 14 및 16의 마우스에 대한 카플란-마이어 플롯 (도 24c)을 제시한다.

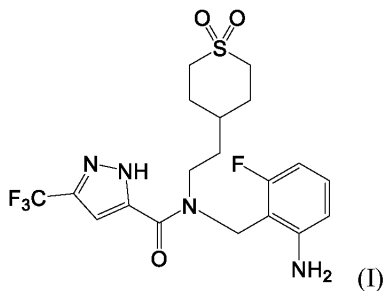
도 25는 실시예 12에 기재된 CT26 연구에 대한 마우스에서의 평균 종양 부피의 플롯을 제시한다.

도 26a 및 26b는 각각 실시예 12에 기재된 CT26 연구에 대한 마우스에서의 매일 그룹 평균 체중 및 0일차로부터의 퍼센트 그룹 평균 체중 변화의 플롯을 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 개시내용의 다양한 (열거된) 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각각의 실시양태에 특정된 특징은 본 개시내용의 추가 실시양태를 제공하기 위해 다른 특정된 특징과 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0024] 실시양태 1. 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 면역학적 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



[0025]

[0026] 실시양태 2. 진행성 고형 종양 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 진행성 고형 종양을 치료하는 방법.

[0027] 실시양태 3. 실시양태 2에 있어서, 진행성 고형 종양이 면역항암제 중에 진행된 것인 방법.

[0028] 실시양태 4. 실시양태 2 또는 3에 있어서, 대상체에게 유효량의 면역학적 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0029] 실시양태 5. 실시양태 1 또는 4에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, OX40 억제제, 또는 이들의 조합인 방법.

[0030] 실시양태 6. 실시양태 1, 4 및 5 중 어느 하나에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, OX40 억제제, 또는 이들의 조합인 방법.

[0031] 실시양태 7. 실시양태 1, 4 또는 5에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제 및 PD-1 억제제를 포함하는 것인 방법.

[0032] 실시양태 8. 실시양태 5 및 7 중 어느 하나에 있어서, CTLA-4 억제제가 이필리무맙, 트레멜리무맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

[0033] 실시양태 9. 실시양태 5-8 중 어느 하나에 있어서, PD-1 억제제가 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

[0034] 실시양태 10. 실시양태 5-9 중 어느 하나에 있어서, PD-1 억제제가 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

[0035] 실시양태 11. 실시양태 5 또는 6에 있어서, PD-L1 억제제가 아벨루맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

[0036] 실시양태 12. 실시양태 5 또는 6에 있어서, PD-L1 억제제가 아벨루맙, 아테졸리주맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

[0037] 실시양태 13. 실시양태 5 또는 6에 있어서, OX40 억제제가 BMS 986178을 포함하는 것인 방법.

[0038] 실시양태 14. 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

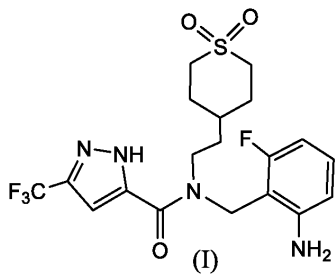
및 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

- [0039] 실시양태 15. 실시양태 14에 있어서, 키나제 억제제가 티로신 키나제 억제제인 방법.
- [0040] 실시양태 16. 실시양태 15에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제인 방법.
- [0041] 실시양태 17. EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC) 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법.
- [0042] 실시양태 18. 실시양태 17에 있어서, EGFR-돌연변이체 NSCLC가 티로신 키나제 억제제 중에 진행된 것인 방법.
- [0043] 실시양태 19. 실시양태 17 또는 18에 있어서, 대상체에게 유효량의 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0044] 실시양태 20. 실시양태 16 또는 19에 있어서, RTK 억제제가 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제, ErbB2 억제제, 혈소관-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체 억제제, 또는 이들의 조합인 방법.
- [0045] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서, EGFR 억제제가 세툽시맙, 오시머티닙, 제피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.
- [0046] 실시양태 22. 실시양태 20에 있어서, VEGF 억제제가 베바시주맙을 포함하는 것인 방법.
- [0047] 실시양태 23. 실시양태 20에 있어서, ErbB2 억제제가 트라스투주맙을 포함하는 것인 방법.
- [0048] 실시양태 24. 실시양태 14에 있어서, 키나제 억제제가 세린/트레오닌 (S/T) 키나제 억제제인 방법.
- [0049] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, S/T 키나제 억제제가 B-RAF 억제제, 사이클린 의존적 키나제 (CDK) 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 미토겐-활성화된 단백질 키나제, 또는 이들의 조합인 방법.
- [0050] 실시양태 26. 실시양태 14-16 및 19-25 중 어느 하나에 있어서, 키나제 억제제 또는 RTK 억제제가 소라페닙을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 방법.
- [0051] 실시양태 27. 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 페롭토시스 유도제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.
- [0052] 실시양태 28. 실시양태 27에 있어서, 페롭토시스 유도제가 설파살라진을 포함하는 것인 방법.
- [0053] 실시양태 29. 실시양태 27 또는 28에 있어서, 페롭토시스 유도제가 에라스틴, 소라페닙 또는 시스플라틴을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 방법.
- [0054] 실시양태 30. 실시양태 1, 5-16, 및 20-29 중 어느 하나에 있어서, 암이 혈액암인 방법.
- [0055] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, 혈액암이 급성 골수형성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 여포성 림프종, 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비호지킨 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0056] 실시양태 32. 실시양태 30에 있어서, 혈액암이 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종인 방법.
- [0057] 실시양태 33. 실시양태 1, 5-16, 및 20-29 중 어느 하나에 있어서, 암이 고형 종양 암인 방법.
- [0058] 실시양태 34. 실시양태 33에 있어서, 고형 종양 암이 폐암, 췌장암, 피부암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 유방암, 간세포성암, 신장암, 또는 이들의 조합인 방법.
- [0059] 실시양태 35. 실시양태 33 또는 34에 있어서, 고형 종양 암이 암종인 방법.
- [0060] 실시양태 36. 실시양태 34 또는 35에 있어서, 고형 종양 암이 폐암인 방법.
- [0061] 실시양태 37. 실시양태 36에 있어서, 고형 종양 암이 NSCLC인 방법.
- [0062] 실시양태 38. 실시양태 33-37 중 어느 하나에 있어서, 고형 종양 암이 EGFR-돌연변이체 암, BRAF-돌연변이체 암, ROS1-돌연변이체 암, ALK-돌연변이체 암, 또는 이들의 조합인 방법.
- [0063] 실시양태 39. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 고형 종양 암이 EGFR-돌연변이체 NSCLC인 방법.

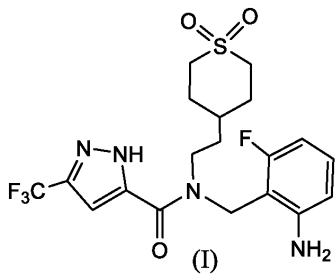
- [0064] 실시양태 40. 실시양태 39에 있어서, EGFR-돌연변이체 NSCLC가 티로신 키나제 억제제 중에 진행된 것인 방법.
- [0065] 실시양태 41. 실시양태 33-35 중 어느 하나에 있어서, 고행 종양 암이 결장암인 방법.
- [0066] 실시양태 42. 실시양태 33-41 중 어느 하나에 있어서, 고행 종양 암이 진행성 고행 종양 암인 방법.
- [0067] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 진행성 고행 종양 암이 면역항암제 중에 진행된 것인 방법.
- [0068] 실시양태 44. NPM-ALK 역형성 대세포 림프종 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 치료하는 방법.
- [0069] 실시양태 45. 실시양태 1-44 중 어느 하나에 있어서, 방법이 활성 산소종-생성 항암 약물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 방법.
- [0070] 실시양태 46. 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 키나제 억제제를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조합물.
- [0071] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 키나제 억제제가 티로신 키나제 억제제인 제약 조합물.
- [0072] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제인 제약 조합물.
- [0073] 실시양태 49. 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, EGFR-돌연변이체 NSCLC를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물.
- [0074] 실시양태 50. 실시양태 49에 있어서, EGFR-돌연변이체 NSCLC가 티로신 키나제 억제제 중에 진행된 것인 제약 조성물.
- [0075] 실시양태 51. 실시양태 49 또는 50에 있어서, 방법이 대상체에게 유효량의 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0076] 실시양태 52. 실시양태 48 또는 51에 있어서, RTK 억제제가 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제, ErbB2 억제제, 혈소관-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체 억제제, 또는 이들의 조합인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0077] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, EGFR 억제제가 세툽시맙, 오시머티닙, 제피티닙, 에틀로티닙, 아파티닙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0078] 실시양태 54. 실시양태 52에 있어서, VEGF 억제제가 베바시주맙을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0079] 실시양태 55. 실시양태 52에 있어서, ErbB2 억제제가 트라스투주맙을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0080] 실시양태 56. 실시양태 46에 있어서, 키나제 억제제가 세린/트레오닌 (S/T) 키나제 억제제인 제약 조합물.
- [0081] 실시양태 57. 실시양태 56에 있어서, S/T 키나제 억제제가 B-RAF 억제제, 사이클린 의존적 키나제 (CDK) 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 미토겐-활성화된 단백질 키나제, 또는 이들의 조합인 제약 조합물.
- [0082] 실시양태 58. 실시양태 46-48 및 51-57 중 어느 하나에 있어서, 키나제 억제제 또는 RTK 억제제가 소라페닙을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 제약 조합물 또는 조성물.
- [0083] 실시양태 59. 실시양태 46-48 및 51-58 중 어느 하나에 있어서, 구조 (I)의 화합물, 및 키나제 억제제 또는 RTK 억제제가 인체 내에서만 서로 접촉하는 것인 제약 조합물.
- [0084] 실시양태 60. 유효량의 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 면역학적 체크포인트 억제제를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조합물.
- [0085] 실시양태 61. 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 진행성 고행 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 진행성 고행 종양을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물.
- [0086] 실시양태 62. 실시양태 61에 있어서, 진행성 고행 종양이 면역항암제 중에 진행된 것인 제약 조성물.
- [0087] 실시양태 63. 실시양태 61 또는 62에 있어서, 방법이 대상체에게 유효량의 면역학적 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

- [0088] 실시양태 64. 실시양태 60 또는 63에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, OX40 억제제, 또는 이들의 조합인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0089] 실시양태 65. 실시양태 60, 63 및 64 중 어느 하나에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, OX40 억제제, 또는 이들의 조합인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0090] 실시양태 66. 실시양태 60, 63 및 64 중 어느 하나에 있어서, 면역학적 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제 및 PD-1 억제제를 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0091] 실시양태 67. 실시양태 64 또는 66에 있어서, CTLA-4 억제제가 이필리무맙, 트레멜리무맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0092] 실시양태 68. 실시양태 64-67 중 어느 하나에 있어서, PD-1 억제제가 니블루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0093] 실시양태 69. 실시양태 64-68 중 어느 하나에 있어서, PD-1 억제제가 니블루맙, 펌브롤리주맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0094] 실시양태 70. 실시양태 64, 65, 및 67-69 중 어느 하나에 있어서, PD-L1 억제제가 아벨루맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0095] 실시양태 71. 실시양태 64, 65, 및 67-70 중 어느 하나에 있어서, PD-L1 억제제가 아벨루맙, 아테졸리주맙, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0096] 실시양태 72. 실시양태 64, 65, 및 67-71 중 어느 하나에 있어서, OX40 억제제가 BMS 986178을 포함하는 것인 제약 조합물 또는 조성물.
- [0097] 실시양태 73. 실시양태 60 및 63-72 중 어느 하나에 있어서, 구조 (I)의 화합물 및 면역학적 체크포인트 억제제가 인체 내에서만 서로 접촉하는 것인 제약 조합물.
- [0098] 실시양태 74. 유효량의 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 폐롭토시스 유도제를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조합물.
- [0099] 실시양태 75. 실시양태 74에 있어서, 폐롭토시스 유도제가 설파살라진을 포함하는 것인 제약 조합물.
- [0100] 실시양태 76. 실시양태 74 또는 75에 있어서, 폐롭토시스 유도제가 에라스틴, 소라페닙 또는 시스플라틴을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 제약 조합물.
- [0101] 실시양태 77. 실시양태 46-76 중 어느 하나에 있어서, 제약 조합물이 활성 산소종-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 하는 제약 조합물.
- [0102] 실시양태 78. 실시양태 46-48, 51-60, 및 64-77 중 어느 하나에 있어서, 암이 혈액암인 제약 조합물.
- [0103] 실시양태 79. 실시양태 78에 있어서, 혈액암이 급성 골수형성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 여포성 림프종, 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 것인 제약 조합물.
- [0104] 실시양태 80. 청구항 79에 있어서, 혈액암이 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종인 제약 조합물.
- [0105] 실시양태 81. 실시양태 46, 47, 52-60, 및 64-76 중 어느 하나에 있어서, 암이 고형 종양 암인 제약 조합물.
- [0106] 실시양태 82. 실시양태 46, 47, 52-77, 또는 81에 있어서, 고형 종양 암이 폐암, 췌장암, 피부암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 유방암, 간세포성암, 신장암, 또는 이들의 조합인 제약 조합물.
- [0107] 실시양태 83. 실시양태 81 또는 82에 있어서, 고형 종양 암이 암종인 제약 조합물.
- [0108] 실시양태 84. 실시양태 82 또는 83에 있어서, 고형 종양 암이 폐암인 제약 조합물.
- [0109] 실시양태 85. 실시양태 84에 있어서, 고형 종양 암이 NSCLC인 제약 조합물.
- [0110] 실시양태 86. 실시양태 81-85 중 어느 하나에 있어서, 고형 종양 암이 EFGR-돌연변이체 암, BRAF-돌연변이체 암, ROS1-돌연변이체 암, ALK-돌연변이체 암, 또는 이들의 조합인 제약 조합물.
- [0111] 실시양태 87. 실시양태 85 또는 86에 있어서, NSCLC가 EFGR-돌연변이체 NSCLC인 제약 조합물.

- [0112] 실시양태 88. 실시양태 85-87 중 어느 하나에 있어서, NSCLC가 티로신 키나제 억제제 중에 진행된 EGFR-돌연변이체 NSCLC인 제약 조합물.
- [0113] 실시양태 89. 실시양태 81-83 중 어느 하나에 있어서, 고형 종양 암이 결장암인 제약 조합물.
- [0114] 실시양태 90. 실시양태 81-89 중 어느 하나에 있어서, 고형 종양 암이 진행성 고형 종양 암인 제약 조합물.
- [0115] 실시양태 91. 실시양태 90에 있어서, 진행성 고형 종양 암이 면역항암제 중에 진행된 것인 제약 조합물.
- [0116] 실시양태 92. 실시양태 74-91 중 어느 하나에 있어서, 구조 (I)의 화합물, 및 페롭토시스 억제제가 인체 내에서만 서로 접촉하는 것인 제약 조합물.
- [0117] 실시양태 93. 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종 치료를 필요로 하는 대상체에서 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 치료하기 위한 제약 조성물.
- [0118] 실시양태 94. 저산소 환경을 함유하는 암성 종양을 갖는 환자 집단을 식별하고, 이들에게 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



- [0119]
- [0120] 실시양태 95. 치료를 필요로 하는 대상체에게 T-조절성 세포를 감소 또는 제거하고/거나 림프구 침윤을 증가시키기에 충분한 양의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 종양 미세환경을 변경하여 이에 의해 종양이 면역요법제를 사용한 치료에 감수성이 되게 하는 것을 포함하는 치료 방법.



- [0121]
- [0122] 실시양태 96. 실시양태 94 또는 95에 있어서, 하나 이상의 치료제를 추가적으로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [0123] 실시양태 97. 실시양태 96에 있어서, 투여되는 추가 치료제가 면역치료제인 방법.
- [0124] 실시양태 98. 실시양태 96 또는 97 중 어느 하나에 있어서, 추가 치료제가 체크포인트 억제제인 방법.
- [0125] 실시양태 99. 실시양태 96 내지 98에 있어서, 추가 치료제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 및 CTLA-4 억제제 중 하나 이상인 방법.
- [0126] 실시양태 100. 실시양태 96 내지 99에 있어서, 추가 치료제가 니볼루맙 및 이필리무맙으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0127] 실시양태 101. 실시양태 96 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 추가 치료제가 화학식 I의 화합물의 투여 이전, 이후, 또는 이와 동시에 투여되는 것인 방법.
- [0128] 본 개시내용의 다른 특징들은 본 개시내용을 예시하기 위해 제공되고 본 개시내용을 제한하도록 의도되지 않은 예시적인 실시양태들의 상기 설명의 관점에서 명백할 것이다.

- [0129] 정의
- [0130] 본 명세서를 해석할 목적으로 하기 정의가 적용될 것이며, 적절할 때마다, 단수로 사용된 용어는 또한 복수를 포함할 것이다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 문맥상 명확하게 달리 명시되지 않는 한 하기 의미를 갖는다.
- [0131] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 명시되지 않거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 개시내용을 더 잘 설명하기 위한 것이며, 달리 청구된 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는다.
- [0132] 본 개시내용의 문맥 (특히 청구범위의 문맥)에서 사용되는 용어 "하나" 및 유사한 용어는 본원에 달리 명시되지 않거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한 단수 및 복수를 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0133] 문구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 그로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 함을 나타낸다.
- [0134] 달리 특정되지 않는 한, 용어 "구조 (I)의 화합물"은 화합물, 뿐만 아니라 예를 들어 구조 이성질체, 및 형태 이성질체 (회전이성질체 및 회전장애 이성질체 포함), 호변이성질체를 포함하는 이성질체, 동위원소 표지된 화합물 (중수소 치환 포함), 및 고유하게 형성된 모이어티 (예를 들어, 호변이성질체, 다형체, 용매화물 및/또는 수화물)를 지칭한다. 염, 특히 제약상 허용되는 염이 또한 포함된다.
- [0135] 형태 이성질체 (또는 이형태체)는 하나 이상의 결합에 대한 회전에 의해 상이할 수 있는 이성질체이다. 회전이성질체는 단일 결합에 대해서만 회전에 의해 상이한 이형태체이다. 이들 용어는 회전장애 이성질체를 포함한다.
- [0136] 용어 "회전장애 이성질체"는 입체 장애로 인해 발생하는 축방향 또는 평면 키랄성의 특정 형태로 고정되어 예를 들어 특정 이성질체가 분리될 수 있는 입체 간섭으로 인해 다른 형태를 달성하는데 필요한 회전에 대해 충분히 높은 장벽을 생성하는 회전 이성질체를 지칭한다.
- [0137] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 실시양태는 구조 (I)의 화합물의 호변이성질체를 포함한다.
- [0138] 구조 (I)의 화합물 및 그 안에서 제조된 중간체를 제조하는데 사용되는 모든 공정은 본 개시내용의 일부로 간주된다. 구조 (I)의 화합물은 통상적인 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 정제될 수 있다.
- [0139] 공정 조건에 따라, 본 개시내용의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 개시내용의 범주 내에 있다. 원하는 경우, 화합물의 한 형태가 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있거나; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있거나; 또는 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다.
- [0140] 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있고, 그러므로 본 개시내용의 범주 내에 있다.
- [0141] 본원에 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 아세트레이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트/히드록시말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 포스페이트/인산수소/인산이수소, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰아메이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 지나포에이트 염 형태를 포함한다.
- [0142] 제약상 허용되는 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산,

만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰살리실산 등을 포함한다.

[0143] 제약상 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어 암모늄 염 및 주기율표의 I족 내지 XII족의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0144] 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 찾을 수 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0145] 구조 (I)의 화합물은 적합한 공결정 형성제와 공결정을 형성할 수 있다. 이들 공결정은 공지된 공결정 형성 절차에 의해 구조 (I)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공승화, 공용해, 또는 결정화 조건 하에 구조 (I)의 화합물을 공결정 형성제와 용액 중에서 접촉시키고 이에 의해 형성된 공결정을 단리하는 것을 포함한다. 적합한 공결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서 본 개시내용은 구조 (I)의 화합물을 포함하는 공결정을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 공결정은 구조 (I)의 화합물 및 공결정 형성제를 포함한다.

[0146] 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 구조 (I)의 화합물의 표지되지 않은 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 화합물의 표지된 버전에 있는 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자의 천연 존재비로 인해 존재하는 것보다 통계적으로 유의하게 더 큰 비율로 존재하는 하나 이상의 동위원소를 함유한다는 점을 제외하고 본원에 제공된 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 이와 관련하여 구조 (I)의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 플루오린, 산소, 인, 황, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 를 포함한다. 본 개시내용은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C , 또는 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 혼입된 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 예를 들어 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 역학 연구 (예를 들어 ^2H 또는 ^3H 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함하는 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT)에서, 또는 환자의 방사성 치료에서 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다.

[0147] 또한, 더 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특정 치료학적 장점을 제공할 수 있다. 이러한 문맥에서 중수소는 구조 (I)의 화합물의 치환체로 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "동위원소 농축 인자"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비 및 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 개시내용의 화합물에 있는 치환체가 중수소로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 적어도 3500 (각 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 각 지정된 중수소 원자에 대한 동위원소 농축 인자를 갖는다.

[0148] 구조 (I)의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 반응식 또는 실시예 및 제제에 개시된 공정 (또는 본원에 기재된 것들과 유사한)에 의해, 그렇지 않으면 사용되는 비-동위원소 표지된 시약에 대해 적절한 또는 쉽게 이용가능한 동위원소-표지 시약

을 치환함으로써 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 잠재적 제약 화합물의 능력을 결정하는데 있어서 표준 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 개시내용의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적 용도를 갖는다.

- [0149] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기 여부에 관계없이 하나 이상의 용매 분자와 구조 (I)의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적인 배열 및/또는 무질서한 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함한다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0150] 본원에 사용된 바와 같은 "다형체(들)"는 동일한 화학적 구조/조성을 갖지만 결정을 형성하는 분자 및/또는 이온의 상이한 공간적 배열을 갖는 결정질 형태(들)를 지칭한다. 구조 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 구조 (I)의 화합물을 고체로서 제공하기 위해 동결건조를 사용할 수 있다.
- [0151] 용어 "PKM2-매개 장애 또는 질환"은 PKM2에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 조절되는 임의의 장애 또는 질환을 지칭한다.
- [0152] 용어 "PKM2"는 유전자 또는 단백질 피루베이트 키나제 근육 아이소자임 M2를 지칭한다.
- [0153] 용어 "악성종양" (또한 암이라고 함)은 비정상적인 세포가 통제되지 않고 분열하여 주변 조직을 침범할 수 있는 질환을 지칭한다. 악성 세포는 또한 혈액 및 림프 시스템을 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 여러 주요 유형의 악성종양이 있다. 암종은 피부 또는 내부 장기를 라이닝하거나 덮고 있는 조직에서 시작되는 악성종양이다. 육종은 뼈, 연골, 지방, 근육, 혈관 또는 다른 결합 또는 지지 조직에서 시작되는 악성종양이다. 백혈병은 혈액-형성 조직, 예컨대 골수에서 시작되며 많은 수의 비정상적인 혈액 세포가 생성되어 혈액으로 들어오게 하는 악성종양이다. 림프종 및 다발성 골수종은 면역 시스템의 세포에서 시작되는 악성종양이다. 중추신경계 암은 뇌 및 척수의 조직에서 시작되는 악성종양이다.
- [0154] 용어 "고형 종양"은 일반적으로 낭종 또는 액체 구역을 함유하지 않는 비정상적인 조직 덩어리로 형성된 악성종양/암을 지칭한다. 고형 종양은 기원 조직/세포에 따라 명명/분류된다. 예는 육종 및 암종을 포함한다.
- [0155] 용어 "백혈병"은 혈액-형성 조직, 예컨대 골수에서 시작되는 혈액 또는 혈액 세포 악성종양/암을 지칭한다. 예는 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함한다.
- [0156] 용어 "림프종"은 면역 시스템의 세포에서 시작되는 림프 세포 악성종양/암을 지칭한다. 예는 비호지킨 림프종 및 다발성 골수종을 포함한다.
- [0157] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 물고기, 새 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 예시적인 대상체는 암 질환에 대한 위험 인자를 갖는 임의의 연령의 인간을 포함한다.
- [0158] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체는 이러한 대상체 (바람직하게는, 인간)가 이러한 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에서 이익을 얻을 경우 치료를 "필요로 하는" 것이다.
- [0159] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 억압, 또는 생물학적 활성 또는 프로세스의 기준선 활성의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0160] 본원에 사용된 바와 같은 용어 임의의 질환/장애를 "치료하다", "치료하는", 또는 이의 "치료"는 대상체, 예컨대 포유동물, 특히 인간에서 질환/장애의 치료를 지칭하고, 하기를 포함한다: (a) 질환/장애의 호전 (예를 들어, 질환/장애, 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나의 발병을 늦추거나 저지하거나 감소시킴); (b) 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다로 질환/장애를 완화 또는 조정함 (예를 들어, 질환/장애의 진행 정지 (안정화), 퇴행 유발, 또는 관해 유발); (c) 대상체에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것을 포함하여 적어도 하나의 물리적 파라미터의 경감 또는 호전; 및/또는 (d) 특히, 이러한 대상체 (예를 들어, 포유동물)가 질환 또는 장애에 걸리기 쉬우나 아직 갖고 있는 것으로 진단되지 않은 경우 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행이 대상체 (예를 들어, 포유동물)

에서 발생하는 것을 예방 또는 지연시키는 것.

- [0161] 용어 구조 (I)의 화합물의 "유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상 호전, 상태 경감, 질환 진행의 역전, 정지, 감속 또는 지연, 또는 질환 예방 등을 발휘하는 구조 (I)의 화합물의 양을 지칭한다. 한 실시양태에서, 용어 "유효량"은 대상체에게 투여되는 경우 (1) PKM2에 의해 매개되는 상태 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 경감, 억제, 예방 및/또는 호전시키는데 효과적이거나; 또는 (2) PKM2의 활성을 조정하고, 특히, 세포 환경에서 사랑체 형태로 조정하는데 효과적인 구조 (I)의 화합물의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서 구조 I의 화합물의 "유효량"은 중앙 미세환경에서 원하는 변화에 영향을 미치기에 충분한 양이다.
- [0162] 또 다른 실시양태에서, 용어 "유효량"은 세포 또는 조직 또는 비-세포성 생물학적 물질 또는 배지에 투여되는 경우 PKM2의 활성을 적어도 부분적으로 활성화 또는 증가시키거나; 또는 PKM2의 발현을 적어도 부분적으로 활성화 또는 증가시키는데 효과적인 구조 (I)의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0163] 유효량은 대상체의 크기 및 체중, 또는 질병의 유형과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 포함된 인자를 연구하고 과도한 실험 없이 구조 (I)의 화합물의 유효량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0164] 구조 I의 화합물과 함께 추가 치료학적 화합물을 투여하는 투여 레지멘 및 스케줄은 유효량을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 구조 (I)의 화합물은 PKM2-매개 상태의 발병 전 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 여러 분할 투여량, 뿐만 아니라 시차 투여량은 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 용량은 연속적으로 주입될 수 있거나, 볼루스 주사일 수 있다. 또한, 구조 (I)의 화합물의 투여량은 치료학적 또는 예방학적 상황의 긴급성에 따라 표시된 바와 같이 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.
- [0165] 치료학적 조합물 및 제약 조성물
- [0166] 본 개시내용은 구조 (I)의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제(들) (예를 들어, 키나제 억제제, 예를 들어 RTK, BTK, PI3K, CDK, MEK, 또는 PIM 억제제, 면역요법제 (IO 작용제), 예를 들어 모노클로날 항체, 시토키인, CART-요법 (이에 제한되지는 않음), 하나 이상의 면역학적 체크포인트 억제제 (또한 "체크포인트 억제제"로 지칭됨), 펩티도시스 유도제 등 (이에 제한되지는 않음))를 포함하는 조합 요법을 포함한다. 용어 "조합 요법"은 본 개시내용에 기재된 치료학적 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위한 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭한다. 이러한 투여는 실질적으로 동시적인 방식으로 이들 치료제의 공동-투여 뿐만 아니라 하기를 포함하는 투약 스케줄을 포함한다: (i) 다양한 작용제의 동시 투여, 또는 구조 I의 화합물의 투여 이전에, 이후에, 또는 이와 동시에 예정된 방식으로 작용제를 투여함. 일부 실시양태에서 구조 I의 화합물은 다른 치료제와 함께, 예컨대 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이러한 투여는 각각의 활성 성분에 대해 다중 또는 별도의 용기 (예를 들어, 캡슐, 분말, 및 액체)의 공동-투여를 포함한다. 구조 (I)의 화합물 및 제2 치료제는 동일한 투여 경로를 통해 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 분말 및/또는 액체는 투여 전에 재구성되거나 원하는 용량으로 희석될 수 있다. 또한, 이러한 투여는 또한 대략 동일한 시간 또는 상이한 시간에 순차적 방식으로 각 유형의 치료제를 사용하는 것을 포함한다. 어느 경우든, 치료 레지멘은 본원에 기재된 질환, 상태 또는 장애를 치료하는데 있어서 약물 조합의 유의한 효과를 제공할 것이다. 특정 실시양태에서, 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 제2 치료제를 포함하며, 단 조합 요법은 암 세포에서 ROS의 생성을 증가시키는 작용 메커니즘을 갖는 항암 약물 ("ROS-생성 항암 약물"로 지칭됨)을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다.
- [0167] 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 키나제 억제제를 포함하는 조합 요법을 포함한다. 키나제 억제제는 세포 사이의 신호 전달을 파괴시킨다. 키나제 억제제는 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 오시머티닙, 제피티닙, 에블로티닙, 아파티닙, 소라페닙 등) 및 세린/트레오닌 키나제 억제제 (예를 들어, GSK690693 (GSK), XL418 (엑셀리시스 인크.(Exelisis Inc.)), 소라페닙, VQD-002 (바이오퀘스트 파마슈티칼스(VioQuest Pharmaceuticals)) 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 키나제 억제제를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 키나제 억제제에 의해 억제되는 키나제의 활성은 암과 연관된다.
- [0168] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 티로신 키나제 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구

조 (I)의 화합물 및 티로신 키나제 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 소라페닙을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다.

[0169] 키나제 억제제는 수용체 티로신 키나제 (RTK) 패밀리의 구성원의 억제제를 포함한다. RTK 패밀리는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) (이는 예를 들어 오시머티닙, 제피티닙, 에를로티닙 및 아파티닙에 의해 억제될 수 있음); VEGF (이는 예를 들어 베바시주맵에 의해 억제될 수 있음); 및 erbB2 (이는 예를 들어 트라스투주맵에 의해 억제될 수 있음)를 포함한다. EGFR, VEGF 또는 erbB2를 억제하는 치료제를 포함하여 RTK 패밀리의 구성원을 억제하는 요법은 질환을 치료하기 위해 PKM2-조정 화합물과 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 키나제 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다.

[0170] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 EGFR 억제제를 포함한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 EGFR 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 세톡시맵 (엘비투스®), 오시머티닙, 제피티닙 (예를 들어, 이레사®), 에를로티닙 (예를 들어, 에를로티닙 히드로클로라이드 (타르세바®)), 아파티닙, C225 (임클론 시스템스, 인크.(ImClone Systems, Inc.), 미국 뉴욕주 뉴욕), 항-EGFR 22Mab (임클론 시스템스, 인크., 미국 뉴욕주 뉴욕), ZD-1839 (아스트라제네카), BIBX-1382 (베링거 인겔하임), MDX-447 (메다렉스 인크.(Medarex Inc.), 미국 뉴저지주 아난데일), OLN-103 (머크 앤드 코.(Merck & Co.), 미국 뉴저지주 하이트하우스 스테이션), EGF 용합 독소 (세라젠 인크.(Seragen Inc.), 미국 매사추세츠주 홉킨턴), 파니투무맵, 다코미티닙, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 WO 95/19970 (1995년 7월 27일 공개), WO 98/14451 (1998년 4월 9일 공개), WO 98/02434 (1998년 1월 22일 공개), 또는 미국 특허 번호 5,747,498 (1998년 5월 5일 허여)에 기재된 EGFR 억제제 중 하나 이상이며, 이들은 이에 관한 이들의 교시를 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0171] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물, 및 세톡시맵 (엘비투스®), 오시머티닙, 제피티닙 (예를 들어, 이레사®), 에를로티닙 (예를 들어, 에를로티닙 히드로클로라이드 (타르세바®)), 아파티닙, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 EGFR 억제제를 포함한다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물, 및 파니투무맵, 다코미티닙, 또는 둘 다로부터 선택된 EGFR 억제제를 포함한다.

[0172] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제를 포함한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 VEGF 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, VEGF 억제제는 베바시주맵, SU-5416 (수젠 인크.(Sugen Inc.), 미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코), SU-6668 (수젠 인크., 미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코), IM862 (시트란 인크.(Cytran Inc.), 미국 위싱턴주 커클랜드), 항-VEGF 모노클로날 항체 (제넨테크, 인크.(Genentech, Inc.)), 안지오자임, 수니티닙, 반데타닙, 합성 리보자임 (리보자임 (미국 콜로라도주 볼더) 및 키론(Chiron) (미국 캘리포니아주 에머리빌)), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, VEGF 억제제는 WO 01/60814 A3 (2001년 8월 23일 공개), WO 99/24440 (1999년 5월 20일 공개), WO/1999/062890 (1999년 9월 12일 공개), WO 95/21613 (1995년 8월 17일 공개), WO 99/61422 (1999년 12월 2일 공개), 미국 특허 번호 5,834,504 (1998년 11월 10일 허여), WO 01/60814, WO 98/50356 (1998년 11월 12일 공개), 미국 특허 번호 5,883,113 (1999년 3월 16일 허여), 미국 특허 번호 5,886,020 (1999년 3월 23일 허여), 미국 특허 번호 5,792,783 (1998년 8월 11일 허여), WO 99/10349 (1999년 3월 4일 공개), WO 97/32856 (1997년 9월 12일 공개), WO 97/22596 (1997년 6월 26일 공개), WO 98/54093 (1998년 12월 3일 공개), WO 98/02438 (1998년 1월 22일 공개), WO 99/16755 (1999년 4월 8일 공개), 또는 WO 98/02437 (1998년 1월 22일 공개)에 기재된 하나 이상의 VEGF 억제제이며, 이들 모두는 이에 관한 이들의 교시를 위해 본원에 참조로 포함된다.

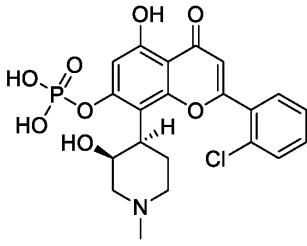
[0173] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 베바시주맵을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 수니티닙, 반데타닙, 또는 둘 다를 포함한다.

[0174] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 ErbB2 억제제를 포함한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 ErbB2 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, ErbB2 억제제는 트라스투주맵, GW-282974 (글락소 웰컴 피엘씨(Glaxo Wellcome plc)), AR-209 (아로넥스 파마슈티칼스 인크.(Aronex Pharmaceuticals Inc.), 미국 텍사스주 더 우드랜즈), 2B-1 (키론), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, ErbB2 억제제는 WO 98/02434 (1998년 1월 22일 공개), WO 99/35146 (1999년 7월 15일 공개), WO 99/35132 (1999년 7월 15일 공

개), WO 98/02437 (1998년 1월 22일 공개), WO 97/13760 (1997년 4월 17일 공개), WO 95/19970 (1995년 7월 27일 공개), 미국 특허 번호 5,587,458 (1996년 12월 24일 허여), 미국 특허 번호 6,284,764 (2001년 9월 4일 허여), 및 미국 특허 번호 5,877,305 (1999년 3월 2일 허여)에 기재된 하나 이상의 ErbB2 억제제이며, 이들 모두는 이에 관한 이들의 교시를 위해 본원에 참조로 포함된다.

- [0175] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 라파티닙을 포함한다.
- [0176] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체 억제제를 포함한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 PDGF 수용체 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, PDGF 수용체 억제제는 이매티닙 (글리벡®); 리니파닙 (N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아 (또한 ABT 869로 공지됨, 제넨테크로부터 입수가가능함)); 수니티닙 말레이트 (수텐트®); 퀴자르티닙 (AC220, CAS 950769-58-1); 파조파닙 (보트리엔트®); 액시티닙 (인라이타®); 소라페닙 (넥사바®); 바가테프 (BIBF1120, CAS 928326-83-4); 텔라티닙 (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); 바탈라닙 디히드로클로라이드 (PTK787, CAS 212141-51-0); 및 모데사닙 디포스페이트 (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-디히드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카르복스아미드 (PCT 공개 번호 WO 02/06647 0)에 기재됨), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 PDGF 수용체 억제제를 포함하며, 단 PDGF 수용체 억제제는 소라페닙이 아닌 것을 조건으로 한다.
- [0177] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 ALK 억제제를 포함한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 ALK 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, ALK 억제제는 크리조티닙 (젤코리®)이다.
- [0178] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 MET 억제제를 포함한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 MET 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, MET 억제제는 캄마티닙 (INC280, CAS 1029712-80-8)이다.
- [0179] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 소라페닙을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 세린/트레오닌 키나제 억제제는 사이클린-의존적 키나제 (CDK) 억제제이다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 CDK 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, CDK 억제제는 리보시클립 (LEE011, CAS 1211441-98-3); 알로이신 A; 알보시딕 (또한 플라보피리돌 또는 HMR-1275로 공지됨, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(3S,4R)-3-히드록시-1-메틸-4-피페리딘일]-4-크로메논, 및 미국 특허 번호 5,621,002에 기재됨); 크리조티닙 (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(2R,3S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리딘일]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드 (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리딘일]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (RAF265, CAS 927880-90-8); 인디술람 (E7070); 로스코비틴 (CYC202); 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 히드로클로라이드 (PD0332991); 디나시클립 (SCH727965); N-[5-[[[5-tert-부틸옥사졸-2-일)메틸]티오]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복스아미드 (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산 (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민 (AG-024322, CAS 837364-57-5); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드 (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-피리미딘아민 (AZD5438, CAS 602306-29-6); 팔보시클립 (PD-0332991); (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-시클로프로필술폰이미도일]-페닐]아미노]-5-(트리플루오로메틸)-4-피리미딘일]옥시]-2-부탄올 (BAY 10000394); 또는 이들의 조합이다.
- [0181] 특정 실시양태에서, 추가 치료제는 CDK 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, 또는 이들의 조합의 억제제이다. 특정 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK9 억제

제이다. 일부 실시양태에서, CDK 억제제는 알보시딕 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, CDK 억제제는 하기 구조를 갖는 알보시딕의 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0182]

[0183]

추가 실시양태에서, 세린/트레오닌 키나제 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제이다. 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 PI3K 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술폴닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린 (또한 GDC 0941로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 09/036082 및 WO 09/055730에 기재됨); 4-(트리플루오로메틸)-5-(2,6-디모르폴리노피리미딘-4-일)피리딘-2-아민 (또한 BKM120 또는 NVP-BKM120로 공지되고 PCT 공개 번호 WO2007/084786에 기재됨); 알펠리십 (BYL719): (5Z)-5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온 (GSK1059615, CAS 958852-01-2); 5-[8-메틸-9-(1-메틸에틸)-2-(4-모르폴리닐)-9H-퓨린-6-일]-2-피리미딘아민 (VS-5584, CAS 1246560-33-7), 에베롤리무스 (아피니토®) 또는 이들의 조합이다.

[0184]

실시양태에서, 키나제 억제제는 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MEK) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 MEK 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 XL-518 (또한 GDC-0973으로 공지됨, Cas No. 1029872-29-4, ACC 코퍼레이션(ACC Corp.)로부터 입수가 가능함); 셀루메티닙 (5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복스아미드, 또한 AZD6244 또는 ARRY 142886으로 공지됨, PCT 공개 번호 WO2003077914에 기재됨); 2-[(2-클로로-4-아이오도페닐)아미노]-N-(시클로프로필메톡시)-3,4-디플루오로-벤즈아미드 (또한 CI-1040 또는 PD184352로 공지되고 PCT 공개 번호 WO2000035436에 기재됨); N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드 (또한 PD0325901로 공지되고 PCT 공개 번호 WO2002006213에 기재됨); 2,3-비스[아미노[(2-아미노페닐)티오]메틸렌]-부탄디니트릴 (또한 U0126으로 공지되고 미국 특허 번호 2,779,780에 기재됨); N-[3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-메톡시페닐]-1-[(2R)-2,3-디히드록시프로필]-시클로프로판술폰아미드 (또한 RDEA119 또는 BAY869766으로 공지되고 PCT 공개 번호 WO2007014011에 기재됨); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(에틸아미노)-8,9,16-트리히드록시-3,4-디메틸-3,4,9,19-테트라히드로-1H-2-벤즈사시클로테트라데신-1,7(8H)-디온 (또한 E6201로 공지되고 PCT 공개 번호 WO2003076424에 기재됨); 2'-아미노-3'-메톡시플라본 (또한 PD98059로 공지됨, 비아핀 게엠베하 운트 코., 카게(Biaffin GmbH & Co., KG), 독일로부터 입수가 가능함); (R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온 (TAK-733, CAS 1035555-63-5); 피마세르티브 (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 트라메티닙 디메틸 술폰옥사이드 (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (AZD 8330); 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-N-(2-히드록시에톡시)-5-[(3-옥소-[1,2]옥사지난-2-일)메틸]벤즈아미드 (CH 4987655 또는 Ro 4987655); 5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복스아미드 (MEK162), 또는 이들의 조합이다.

[0185]

실시양태에서, 키나제 억제제는 B-RAF 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 B-RAF 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, B-RAF 억제제는 레고라페닙 (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); 투비자닙 (AV951, CAS 475108-18-0); 베부라페닙 (젤보라프®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); 엔코라페닙 (또한 LGX818로 공지됨); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (RAF265, CAS 927880-90-8); 5-[1-(2-히드록시에틸)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-2,3-디히드로인덴-1-온 옥심 (GDC-0879, CAS 905281-76-7); 5-[2-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]-5-(4-피리디닐)-1H-이미다졸-4-일]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 옥심 (GSK2118436 또는 SB590885); (+/-)-메틸 (5-(2-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-히드록시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)카르바메이트 (또한

XL-281 및 BMS908662로 공지됨), 다브라페닙 (타핀라®), N-(3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드 (또한 PLX4720으로 공지됨), 또는 이들의 조합이다.

[0186] 또한, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 체크포인트 억제제를 포함하는 조합 요법을 포함한다. 면역학적 체크포인트는 면역 시스템이 세포를 무차별적 방식으로 공격하는 것을 방지하고, T 세포가 면역 공격을 피한 병든 세포를 사멸시키는 것을 방해할 수 있다. 체크포인트 단백질의 억제는 이러한 세포에 대한 면역 반응을 개시하거나 부스팅하기 위해 사용될 수 있다. 체크포인트 억제제는 CTLA-4, B7-1, B7-2, PD-1 및 PD-L1 (예를 들어, CTLA-4, PD-1 및 PD-L1)의 억제제, 예컨대 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아벨루맙 및 아테졸리주맙을 포함한다. CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1을 억제하는 치료제를 포함하여 체크포인트 단백질을 억제하는 요법은 질환을 치료하기 위해 PKM2-조정 화합물과 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 체크포인트 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다.

[0187] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 CTLA-4 억제제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. CTLA-4 억제제의 예는 트레멜리무맙 (아스트라제네카/메드이퐁(Medimmune)); ALPN-202 (알파인 이뮤노 사이언시스(Alpine Immune Sciences)); RP2 (레플리뮴(Replimune)); BMS-986249, BMS-986218 (브리스틀-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)); 잘리프렐리맙 (아제너스(Agenus)); BMS-986249 (사이툼엑스 테라퓨틱스(CytomX Therapeutics)); BCD-217 (바이오캐드(BIOCAD)); Onc-392 (온코이뮤노(OncoImmune)); IBI310 (이노벤프트 바이오로지컬스(Innovent Biologics)); KN046 (알파맙(Alphamab)); MK-1308 (머크 앤드 코); Onc-392 (화이자); REGN4659 (리제네론 파마슈티칼스(Regeneron Pharmaceuticals)); XmAb20717, XmAb22841 (젠코(Xencor)); 항-CTLA-4 NF (브리스틀-마이어스 스킵); MEDI5752 (아스트라제네카); AGEN1181 (아제너스); MGD019 (매크로제닉스(MacroGenics)); ATOR-1015 (엘리게이터 바이오사이언스(Alligator Bioscience)); BCD-145 (바이오캐드); PSB205 (사운드 바이오로지컬스(Sound Biologics)); CS1002 (씨스톤 파마슈티칼스(CStone Pharmaceuticals)); ADU-1604 (아듀로 바이오테크(Aduro Biotech)); PF-06753512 (화이자); AGEN2041 (아제너스); 이필리무맙 (후알란 바이오로지컬 엔지니어링(Hualan Biological Engineering)); ATOR-1144 (엘리게이터 바이오사이언스); 잘리프렐리맙 (유로젠 파마(UroGen Pharma), 리셉타 바이오파마(Recepta Biopharma)); HLX13 (상하이 헨리우스 바이오테크(Shanghai Henlius Biotech)); ISA203 (ISA 파마슈티칼스(ISA Pharmaceuticals)); PRS-300 시리즈 A (피어리스 파마슈티칼스(Pieris Pharmaceuticals)); JHL1152 (이필리무맙, JHL 바이오테크(JHL Biotech)); BA3071 (바이오아틀라(BioAtla)); AGEN2041 (리셉타 바이오파마); RP3 (레플리뮴); CG0161 (콜드 제네시스(Cold Genesys)); APL-509 (아폴로믹스(Apollomics)); AGEN2041 (루드비히 인스티튜트 포 캔서 리써치(Ludwig Institute for Cancer Research)); APC 101 (어드밴스드 프로테오 테라퓨틱스(Advanced Proteome Therapeutics)); BA3071 (베이진(BeiGene)); BPI-002 (비욘드스프링 파마슈티칼스(BeyondSpring Pharmaceuticals)); CTLA-4 항체 (티크로 테크놀로지스(Tikro Technologies)); APL-509 (JSR); PBP1701 (이필리무맙, 프레스티지 바이오파마(Prestige BioPharma)); DB002, 08003 (닷바이오(DotBio)); OR-2299 (온코리스판스(OncoResponse)); 또는 여보이 (이필리무맙, 브리스틀-마이어스 스킵)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0188] 일부 이러한 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙 (여보이®), 트레멜리무맙, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0189] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물, 및 이필리무맙 및 트레멜리무맙, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 CTLA-4 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙이다.

[0190] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0191] 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 관심 면역 체크포인트 억제제는 하기를 포함한다: PD-1 억제제, 예컨대 펌브롤리주맙 (키트루다®), 니볼루맙 (옵디보®), 세미플리맙 (리브타요®), 스파르탈리주맙 (PDR001), 피딜리주맙 (큐어테크(CureTech)), MEDI0680 (메드이퐁), 세미플리맙 (REGN2810), 도스탈리맙 (TSR-042), PF-06801591 (화이자), 티슬레리주맙 (BGB-A317), 캄렐리주맙 (INCSHR1210, SHR-1210), 및 AMP-224 (암플리뮴(Amplimmune)).

[0192] 추가 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 억제제는 펌브롤리주맙 (또한 람브롤리주맙, MK-3475, MK03475, SCH-900475 및 키트루다®로 공지됨)이다. 펌브롤리주맙 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌 [Hamid, O. et al.(2013) New England Journal

of Medicine 369 (2): 134-44], US 8,354,509, 및 WO 2009/114335에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다. 특정 실시양태에서, PD-1 억제제는 니블루맵 (또한 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 옵디보®로 공지됨)이다. 니블루맵 (클론 5C4) 및 다른 항-PD-1 항체는 US 8,008,449 및 WO 2006/121168에 개시되어 있으며, 그 전문이 참조로 포함된다. 일부 다른 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224 (암플리문), CBT-501 (CBT 파마슈티칼스), CBT-502 (CBT 파마슈티칼스), JS001 (준시 바이오사이언시스), IBI308 (이노벤프 바이오로직스), INCSHR1210 (인사이트(Incyte)), 또한 SHR-1210 (형루이 메디슨(Hengrui Medicine)으로 공지됨), BGBA317 (베이진), BGB-108 (베이진), BAT-I306 (바이오-테라 솔루션스(Bio-Thera Solutions)), GLS-010 (글로리아 파마슈티칼스(Gloria Pharmaceuticals); 우시 바이오로직스(WuXi Biologics)), AK103, AK104, AK105 (아케시오 바이오파마(Akesio Biopharma); 항저우 한시 바이오로직스(Hangzhou Hansi Biologics); 한중 바이오로직스(Hanzhong Biologics)), LZM009 (리브존(Livzon)), HLX-10 (헨리우스 바이오테크), MEDI0680 (메드이문), PDF001 (노바티스), PF-06801591 (화이자), 피딜리주맵 (큐어테크), REGN2810 (리제네론), TSR-042 (테사로(Tesaro)) (또한 ANB011로 공지됨), 또는 CS1003 (씨스톤 파마슈티칼스)이다. MEDI0680 (메드이문)은 또한 AMP-514로 공지되어 있다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 US 9,205,148 및 WO 2012/145493에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다. 피딜리주맵은 또한 CT-011로 공지되어 있다. 피딜리주맵 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌 [Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18], US 7,695,715, US 7,332,582, 및 US 8,686,119에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0193] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 세미플리맵 (리브타요®)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 신틸리맵이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 토리팔리맵이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 캄델리주맵이다.

[0194] 또한 공지된 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731, 및 US 9,102,727에 기재된 것들을 포함하며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0195] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 명칭이 "PD-1에 대한 항체 분자 및 그의 용도"인 2015년 7월 30일에 공개된 US 2015/0210769에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769에 개시된 BAP049-클론-E 또는 BAP049-클론-B의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다. 본원에 기재된 항체 분자는 전문이 참조로 포함된 US 2015/0210769에 기재된 벡터, 숙주 세포 및 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0196] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 예를 들어 전문이 참조로 포함된 US 8,907,053에 기재된 바와 같은 PD-1 신호 전달 경로를 억제하는 펩티드이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드헤신)이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224 (예를 들어 전문이 참조로 포함된 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시된 B7-DCIg (암플리문))이다.

[0197] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 PD-L1 억제제를 포함한다. PD-L1 억제제의 예는 바벤시오 (아벨루맵, EMD 세로노(EMD Serono)); 티센트릭 (아테졸리주맵, 제넨테크); 두르발루맵 (임핀지, 아스트라제네카); SHR-1316 (장쑤 형루이 메디슨); CS1001 (리간드 파마슈티칼스(Ligand Pharmaceuticals)); 티센트릭 (아테졸리주맵, 할로자임 테라퓨틱스(Halozyne Therapeutics)); 엔바폴리맵 (트라콘 파마슈티칼스 (TRACON Pharmaceuticals)); KN035 (엔바폴리맵, 3D 메디슨스(3D Medicines), 알파맵); CS1001 (씨스톤 파마슈티칼스); 임핀지 (두르발루맵, 브리스톨-마이어스 스킵); CX-072 (사이토크스 테라퓨틱스); STI-1014 (소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics), 론자(Lonza), 난트워크스(NantWorks), 리스 파마슈티칼 홀딩스(Lee's Pharmaceutical Holdings)); LYN00102 (링크셀(Lynkcell)); A167 (하버 바이오메드(Harbour BioMed), 켈룬 그룹(Kelun Group)), BGB-A333 (베이진); LY3300054 (로다폴리맵, 일라이 릴리); GS-4224 (길리어드 사이언시스); STI-A1015 (유한(Yuhan)); STI-A1015 (소렌토 테라퓨틱스); BCD 135 (바이오캐드); CK-301 (코시벨리맵, 체크포인트 테라퓨틱스(Checkpoint Therapeutics), TG 테라퓨틱스(TG Therapeutics)); APL-502 (아폴로믹스); AK106 (아케소 바이오파마(Akeso Biopharma)); MSB2311 (트랜센타 홀딩(Transcenta Holding)); TG-1501 (TG 테라퓨틱스(TG Therapeutics)); FAZ053 (노바티스); MT-6035 (몰레큘라 템플릿(Molecular Templates)); 이카리틴 & ZKAB001 (론자, 리스 파마슈티칼 홀딩스, 소렌토 테라퓨틱스, 세노겐 파마 그룹(Shenogen Pharma Group)); 트리텐트 항체 (매크로제닉스, 자이 랩(Zai Lab)); YBL-007 (안국약품, 와이바이오로직스); HTI-1316 (형루이 테라퓨틱스(Hengrui Therapeutics)); JS003 (상하이 준시 바이오사이언시스(Shanghai Junshi Biosciences));

ND021 (누맘 테라퓨틱스(Numab Therapeutics)); 토카 521 (토젠(Tocgen)); KN035 (엔바폴리맵, 아스클레티스 파마(Ascleptis Pharma)); STT01 (에스티큐브(STCube)); ND021 (씨스톤 파마슈티칼스); DB002, DB004 (닷바이오); MT5050 (몰레클라 템플릿); 또는 KD036 (카드몬 홀딩스, 인크.(Kadmon Holdings, Inc.)), 아벨루맵 (바벤시오®), 두르발루맵 (임핀지®), FAZ053 (노바티스), 및 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵); 및 CTLA-4를 표적화하는 약물, 예컨대 이필리무맵 (여보이®)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0198] 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아벨루맵, 아테졸리주맵, 또는 이들의 조합, 아테졸리주맵 (티센트릭®), 아벨루맵 (바벤시오®), 두르발루맵 (임핀지®), FAZ053 (노바티스), 및 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵), 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 또한 MPDL3280A, RG7446, R05541267, YW243.55.S70 또는 티센트릭™으로 공지된 아테졸리주맵이다. 아테졸리주맵 및 다른 항-PD-L1 항체는 전문이 참조로 포함된 US 8,217,149에 개시되어 있다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 또한 MSB0010718C로 공지된 아벨루맵이다. 아벨루맵 및 다른 항-PD-L1 항체는 전문이 참조로 포함된 WO 2013/079174에 개시되어 있다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 또한 MEDI4736으로 공지된 두르발루맵이다. 두르발루맵 및 다른 항-PD-L1 항체는 전문이 참조로 포함된 US 8,779,108에 개시되어 있다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 KN035 (알파맵; 3DMed), BMS 936559 (브리스톨-마이어스 스킵), CS1001 (씨스톤 파마슈티칼스), FAZ053 (노바티스), SHR-1316 (형루이 메디슨), TQB2450 (치아타이 티안칭(Chiatai Tianqing)), STI-A1014 (자오케 팜(Zhaoke Pharm); 리스 팜(Lee's Pharm)), BGB-A333 (베이진), MSB2311 (맵스페이스 바이오사이언시스(Mabspace Biosciences)), 또는 HLX-20 (헨리우스 바이오테크)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 또한 MDX-1105 또는 12A4로 공지된 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵)이다. BMS-936559 및 다른 항-PD-L1 항체는 전문이 참조로 포함된 US 7,943,743 및 WO 2015/081158에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 모노클로날 항체 (예를 들어, 히선 팜(Hisun Pharm)에 의해 제조되고 이 출원 당시 임상 시험에 적용됨)이다.
- [0199] 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 명칭이 "PD-L1에 대한 항체 분자 및 그의 용도"인 2016년 4월 21일에 공개된 US 2016/0108123에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 US 2016/0108123에 개시된 BAP058-클론 O 또는 BAP058-클론 N의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다.
- [0200] 또한 공지된 항-PD-L1 항체는 예를 들어 WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8,168,179, US 8,552,154, US 8,460,927, 및 US 9,175,082에 기재된 것들을 포함하며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0201] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 OX40 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, OX40 억제제는 BMS 986178을 포함한다.
- [0202] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제 및 OX40 억제제 중 2종 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 PD-1 억제제 및 CTLA-4 억제제를 포함한다.
- [0203] 또한 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 페롭토시스 유도제를 포함하는 조합 요법을 포함한다. 페롭토시스는 부분적으로 글루타티온-의존적 항산화 효소의 감소된 활성으로 인한 지질의 산화적 분해의 파괴를 수반하는 철-의존적 유형의 프로그래밍된 세포 사멸이다. 페롭토시스 세포는 지질 과산화물을 축적하고, 정상 세포보다 활성 산소종 (ROS)의 더 높은 세포 농도를 나타낼 수 있다. 세포에서 페롭토시스를 유도하는 것은 세포 글루타티온의 수준을 감소시켜 종양 성장의 억제 및 추가 요법, 예컨대 독소루비신에 대한 향상된 민감도를 유발하는 것을 포함하여 다중 경로에 의해 발생할 수 있다. 페롭토시스의 유도제는 에라스틴, 소라페닙, 설파살라진 및 시스플라틴을 포함한다. 세포 글루타티온 수준을 감소시키는 치료제를 포함하여 페롭토시스를 유도하는 요법은 질환을 치료하기 위해 PKM2-조정 화합물과 조합될 수 있다.
- [0204] 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 페롭토시스 유도제를 포함하며, 단 조합 요법은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 페롭토시스 유도제를 포함하며, 단 페롭토시스 유도제는 에라스틴, 소라페닙 또는 시스플라틴이 아닌 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, 페롭토시스 유도제는 설파살라진을 포함한다.
- [0205] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 구조 (I)의 화합물 및 설파살라진을 포함한다.

- [0206] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 LAG-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, LAG-3 억제제는 LAG525 (노바티스), BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스킵) 또는 TSR-033 (테사로)으로부터 선택된다.
- [0207] 한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 명칭이 "LAG-3에 대한 항체 분자 및 그의 용도"인 2015년 9월 17일에 공개된 US 2015/0259420에 개시된 바와 같은 항-LAG-3 항체 분자이며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 US 2015/0259420에 개시된 BAP050-클론 I 또는 BAP050-클론 J의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다.
- [0208] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 또한 BMS986016으로 공지된 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스킵)이다. BMS-986016 및 다른 항-LAG-3 항체는 전문이 참조로 포함된 WO 2015/116539 및 US 9,505,839에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033 (테사로)이다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731 또는 GSK2831781 (GSK 및 프리마 바이오메드(Prima BioMed))이다. IMP731 및 다른 항-LAG-3 항체는 전문이 참조로 포함된 WO 2008/132601 및 US 9,244,059에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP761 (프리마 바이오메드)이다.
- [0209] 또한 공지된 항-LAG-3 항체는 예를 들어 WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839에 기재된 것들을 포함하며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0210] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 억제제는 가용성 LAG-3 단백질, 예를 들어 IMP321 (프리마 바이오메드) (예를 들어, 전문이 참조로 포함된 WO 2009/044273에 개시된 바와 같음)이다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 TIM-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, TIM-3 억제제는 MGB453 (노바티스) 또는 TSR-022 (테사로)이다.
- [0212] 한 실시양태에서, TIM-3 억제제는 항-TIM-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, TIM-3 억제제는 명칭이 "TIM-3에 대한 항체 분자 및 그의 용도"인 2015년 8월 6일에 공개된 US 2015/0218274에 개시된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자이며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274에 개시된 ABTIM3-hum11 또는 ABTIM3-hum03의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다.
- [0213] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022 (어넵티스바이오(AnaptysBio)/테사로)이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. APE5137, APE5121, 및 다른 항-TIM-3 항체는 전문이 참조로 포함된 WO 2016/161270에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다.
- [0214] 또한 공지된 항-TIM-3 항체는 예를 들어 WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418, 및 US 9,163,087에 기재된 것들을 포함하며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0215] 실시양태에서, AXL 키나제 억제제, 예컨대 구조 (I)의 화합물 또는 구조 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 타르트레이트 염)은 브로모도메인 억제제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC), 또는 둘 다와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0216] 브로모도메인 억제제는 적어도 하나의 브로모도메인 단백질, 예컨대 Brd2, Brd3, Brd4 및/또는 BrdT, 예를 들어 Brd4를 억제한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 브로모도메인 억제제는 JQ-1 (Nature 2010 Dec 23;468(7327):1067-73), BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71; 베링거 인겔하임), TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71), OTX015 (Mol. Cancer Ther. November 2013;12; C244; 온코에틱스(Oncoethix)), IBET762 (J Med Chem. 2013 Oct 10;56(19):7498-500; 글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)), IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15;22(8):2968-72; 글락소스미스클라인), CPI-0610 (컨스텔레이션 파마슈티칼스(Constellation Pharmaceuticals))의 PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26;55(22):9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3336-46; 스트럭투럴 게노믹스 컨소시엄(Structural Genomics Consortium))이다. 일부 실시양태에서, 브로모도메인 억제제는 TG101209, BI2536, OTX015, C244, IBET762, IBET151, 또는 PFI-1이다.
- [0217] HDAC 억제제는 적어도 하나의 HDAC 단백질을 억제한다. HDAC 단백질은 효모 HDAC 단백질에 대한 상동성에 기초하여 클래스로 그룹화될 수 있다 (HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC 8로 구성된 클래스 I; HDAC4, HDAC5, HDAC7 및 HDAC 9로 구성된 클래스 IIa; HDAC6 및 HDAC10으로 구성된 클래스 IIb; 및 HDAC11로 구성된 클래스 IV). 이들

실시양태 중 일부에서, HDAC 억제제는 트리코스타틴 A, 보리노스타트 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998 Mar 17;95(6):3003-7), 기비노스타트, 아벡시노스타트 (Mol. Cancer Ther. 2006 May;5(5):1309-17), 벨리노스타트 (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug;2(8):721-8), 파노비노스타트 (Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1;12(15):4628-35), 레스미노스타트 (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5494-504), 퀴시노스타트 (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15):4262-72), 뎀시캡티드 (Blood. 2001 Nov 1;98(9):2865-8), 엔티노스타트 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999 Apr 13;96(8):4592-7), 모세티노스타트 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1;18(3):106771) 또는 발프로산 (EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-78)이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 HDAC 억제제는 파노비노스타트, 보리노스타트, MS275, 벨리노스타트, 또는 LBH589이다. 일부 실시양태에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트 또는 SAHA이다.

- [0218] 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T) 요법은 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 특히 관심있는 CAR-T 요법은 티사젠렉류셀 (노바티스), 애시카브타겐 실로류셀 (카이트(Kite)), 및 토실리주맙 및 아틀리주맙 (로슈)을 포함한다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 방사선 요법을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0220] 치료 독성으로부터 정상 세포를 보호하고 장기 독성을 제한하기 위한 노력으로, 세포보호제 (예컨대 신장보호제, 자유-라디칼 스캐빈저, 심장보호제, 안트라사이클린 혈관외유출 중화제, 영양소 등)는 본 개시내용의 화합물과 조합하여 보조 요법으로 사용될 수 있다. 적합한 세포보호제는 아미포스틴 (에치올®), 글루타민, 디메스나 (타보셉트®), 메스나 (메스넥스®), 텍스라족산 (지네카드® 또는 토텍트®), 잘리프로텐 (자프틸라®), 및 류코보린 (또한 칼슘 류코보린, 시트로보롬 인자 및 폴린산으로 공지됨)을 포함한다.
- [0221] 전술한 실시양태 중 일부에서, 방법은 간암, 불응성 암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 폐암, 식도암, 호지킨 림프종, NK/T-세포 림프종 또는 흑색종을 치료하기 위한 것이다. 일부 구체적인 실시양태에서, 방법은 식도 편평 세포 암종, 위암, 폐암, 비인두 암종, 방광암, 연조직 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 두경부 편평 세포 암종, 신장암, 요로상피 암종, 난소암, 자궁암 또는 췌장암을 치료하기 위한 것이다.
- [0222] 다른 실시양태는 다른 경로를 조정하는 것으로 공지된 작용제, 또는 동일한 경로의 다른 구성성분, 또는 심지어 중복되는 표적 효소 세트가 상승작용적 또는 부가적 치료 효과를 제공하기 위해 화학요법제, 치료학적 항체 및 방사선 치료와 함께 유효량의 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용되는 조합 요법을 위한 방법을 제공한다.
- [0223] 많은 화학요법제가 현재 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 저메틸화제, 항대사물질, 삽입성 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 개질제, 항호르몬, 혈관신생 억제제 및 항안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0224] 다른 실시양태는 다른 경로를 조정하는 것으로 공지된 작용제, 또는 동일한 경로의 다른 구성성분, 또는 심지어 중복되는 표적 효소 세트가 상승작용적 또는 부가적 치료 효과를 제공하기 위해 화학요법제, 치료학적 항체 및 방사선 치료와 함께 유효량의 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용되는 조합 요법을 위한 방법을 제공한다.
- [0225] 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 비제한적 예는 화학요법제, 세포독성제, 및 비-펩티드 소분자, 예컨대 글리백® (이매티닙 메실레이트), 벨케이드® (보르테조미드), 카소텍스 (비칼루타마이드), 이레사® (제피티닙), 및 아드리아마이신, 뿐만 아니라 다수의 화학요법제이다. 화학요법제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드 (사이톡산®); 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피오술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌아민 및 메틸아멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 카소텍스®, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데투루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보

마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 황대사물질, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모피, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘, 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 테포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; PSK.RTM.; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테과; 탁산, 예를 들어 파클리탁셀 (탁솔™, 브리스톨-마이어스 스킵 온콜로지, 미국 뉴저지주 프린스턴) 및 도세탁셀 (탁소테레™, 룡프랑 로리, 프랑스 영또니); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0226] MET 억제제: 캅마티닙 (INC280, CAS 1029712-80-8).

[0227] 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체 억제제: 이매티닙 (글리백®); 리니파닙 (N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아, 또한 ABT 869로 공지됨, 제넨테크로부터 입수가가능함); 수니티닙 말레이트 (수텐트®); 퀴자르티닙 (AC220, CAS 950769-58-1); 파조파닙 (보트리엔트®); 액시티닙 (인라이타®); 소라페닙 (넥사바®); 바가테프 (BIBF1120, CAS 928326-83-4); 텔라티닙 (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); 바탈라닙 디히드로클로라이드 (PTK787, CAS 212141-51-0); 및 모테사닙 디포스페이트 (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-디히드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카르복스아미드, PCT 공개 번호 WO 02/066470에 기재됨).

[0228] 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제: 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린 (또한 GDC 0941로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 09/036082 및 WO 09/055730에 기재됨); 4-(트리플루오로메틸)-5-(2,6-디모르폴리노피리미딘-4-일)피리딘-2-아민 (또한 BKM120 또는 NVP-BKM120으로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 2007/084786에 기재됨); 알펠리십 (BYL719): (5Z)-5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온 (GSK1059615, CAS 958852-01-2); 5-[8-메틸-9-(1-메틸에틸)-2-(4-모르폴리닐)-9H-퓨린-6-일]-2-피리미딘아민 (VS-5584, CAS 1246560-33-7) 및 에베롤리무스 (아피니토®).

[0229] 사이클린-의존적 키나제 (CDK) 억제제 : 리보시클립 (LEE011, CAS 1211441-98-3); 알로시인 A; 알보시딕 (또한 플라보피리돌 또는 HMR-1275로 공지됨, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(3S,4R)-3-히드록시-1-메틸-4-피페리디닐]-4-크로메논, 및 미국 특허 번호 5,621,002에 기재됨); 크리조티닙 (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(2R,3S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리디닐]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드 (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (RAF265, CAS 927880-90-8); 인디술람 (E7070); 로스코비틴 (CYC202); 6-아세틸-8-시클로헥실-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)아미노-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 히드로클로라이드 (PD0332991); 디나시클립 (SCH727965); N-[5-[[[5-tert-부틸옥사졸-2-일]메틸]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복스아미드 (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산 (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민 (AG-024322, CAS 837364-57-5); 4-(2,6-디클로로벤조일)아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드 (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-피리미딘아민 (AZD5438, CAS 602306-29-6); 팔보시클립 (PD-0332991); 및 (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-시클로프로필술폰이미도일]-페닐]아미노]-5-(트리플루오로메틸)-4-피리미디닐]옥시]-2-부탄올 (BAY 10000394).

[0230] 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MEK) 억제제: XL-518 (또한 GDC-0973으로 공지됨, CAS No. 1029872-29-4, ACC 코포레이션로부터 입수가가능함); 셀루메티닙 (5-[[4-브로모-2-클로로페닐]아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복스아미드, 또한 AZD6244 또는 ARRY 142886으로 공지됨, PCT 공개 번호 WO 2003/077914에 기재됨); 2-[(2-클로로-4-아이오도페닐)아미노]-N-(시클로프로필메톡시)-3,4-디플루오로-벤즈아

미드 (또한 CI-1040 또는 PD184352로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 2000/035436에 기재됨); N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드 (또한 PD0325901로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 2002/006213에 기재됨); 2,3-비스[아미노[(2-아미노페닐)티오]메틸렌]-부탄디니트릴 (또한 U0126으로 공지되고 미국 특허 번호 2,779,780에 기재됨); N-[3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-메톡시페닐]-1-[(2R)-2,3-디히드록시프로필]-시클로프로판술폰아미드 (또한 RDEA119 또는 BAY869766으로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 2007/014011에 기재됨); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(에틸아미노)-8,9,16-트리히드록시-3,4-디메틸-3,4,9; 19-테트라히드로-1H-2-벤조사시클로테트라데신-1,7(8H)-디온] (또한 E6201로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 2003/076424에 기재됨); 2'-아미노-3'-메톡시플라본 (또한 PD98059로 공지됨, 비아핀 게엠베하 운트 코., 카게, 독일로부터 입수가 가능함); (R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온 (TAK-733, CAS 1035555-63-5); 피마세르 텡 (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 트라메티닙 디메틸 술폰아미드 (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복시아미드 (AZD 8330); 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-N-(2-히드록시에톡시)-5-[(3-옥소-[1,2]옥사지난-2-일)메틸]벤즈아미드 (CH 4987655 또는 Ro 4987655); 및 5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복시아미드 (MEK162).

[0231] m-TOR 억제제, 예를 들어 AZD2014 (이는 문헌 [Broutin et al., Insights into Significance of Combined Inhibition of MEK and m-TOR Signalling Output in KRAS-mutant Non-Small-Cell Lung Cancer, British J. of Cancer (2016) 115, pp549-552]에 기재된 바와 같으며, 이 간행물은 이의 참고문헌과 함께 본원에 참조로 포함됨).

[0232] 저메틸화제 (HMA), 예를 들어 데시타빈 및 아자시티딘.

[0233] B-RAF 억제제: 레고라페닙 (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); 투비자닙 (AV951, CAS 475108-18-0); 베무라페닙 (젤보라프®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); 엔코라페닙 (또한 LGX818로 공지됨); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (RAF265, CAS 927880-90-8); 5-[1-(2-히드록시에틸)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-2,3-디히드로인덴-1-온 옥심 (GDC-0879, CAS 905281-76-7); 5-[2-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]-5-(4-피리디닐)-1H-이미다졸-4-일]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 옥심 (GSK2118436 또는 SB590885); (+/-)-메틸 (5-(2-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-히드록시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)카르바메이트 (또한 XL-281 및 BMS908662로 공지됨), 다브라페닙 (타핀라®), 및 N-(3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드 (또한 PLX4720으로 공지됨).

[0234] 프로테아좀 억제제: 보르테조미 (벨케이드®), N-5-벤질옥시카르보닐-Ile-Glu(O-tert-부틸)-Ala-류시날 (PSI), 카르필조미 및 익사조미 (예를 들어, 보르테조미), 마리조미 (NPI-0052), 델란조미 (CEP-18770), O-메틸-N-[(2-메틸-5-티아졸릴)카르보닐]-L-세린-O-메틸-N-[(1S)-2-[(2R)-2-메틸-2-옥시라닐]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-L-세린아미드 (ONX-0912). RNAi 스크린은 TNK1을 골수종에서 프로테아좀 억제제 민감도의 잠재적 조정제로 식별하였다. 문헌 [Zhu et al., Blood (2011) 117 (14): 3847-3857]. 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 예를 들어 다발성 골수종의 치료를 위해 본원에 기재된 프로테아좀 억제제와 조합하여 투여된다.

[0235] 적합한 화학요법제 세포 컨디셔너로서 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항-에스트로젠 (예를 들어 타목시펜, (놀바텍스™), 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (파레스톤) 포함); 및 항안드로젠, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타마이드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토포린; 메트트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캄프토테신-11 (CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO)이 또한 포함된다.

[0236] 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 비제한적 예는 mTOR 억제제이다. 예시적인 mTOR 억제제는 예를 들어 템시롤리무스; 리다포롤리무스 (공식적으로 데페롤리무스로 공지됨, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)- 1,18-디히드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23, 29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4- 아자트리시클로

[30.3.1.04,9] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스포네이트, 또한 AP23573 및 MK8669로 공지되고 PCT 공개 번호 WO 03/064383에 기재됨); 에베롤리무스 (아피니토® 또는 RAD001); 라파마이신 (AY22989, 시롤리무스®); 시파피모드 (CAS 164301-51-3); 엠시롤리무스, (5-{2,4-비스 [(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2- 메톡시페닐)메탄올 (AZD8055); 2-아미노-8-[트렌스-4-(2-히드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6- 메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N2-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L- 아르기닐글리실-L- α-아스파르틸-L-세린- 내부 염 (서열식별번호(SEQ ID NO): 1482) (SF1126, CAS 936487-67-1), 및 XL765를 포함한다.

[0237] 원하는 경우, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 일반적으로 처방되는 항암 약물 (예를 들어, 그러나 하기에 제한되지 않음: 항대사물질; DNA-단편화제; DNA-가교제; 삼입성 작용제; 단백질 합성 억제제; 토포이소머라제 I 및 II 독소 (예를 들어 캄프토테신, 토포테칸); 미세소관-지정 작용제; 키나제 억제제; 호르몬; 및 호르몬 길항제와 조합하여 사용될 수 있다. 이들 추가 작용제 중 일부의 예는 허셉틴®, 아바스틴®, 얼비투스®, 리톡산®, 탁솔®, 아리미덱스®, 탁소테레®, ABVD, 아비신, 아바고보맙, 아크리딘 카르복스아미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔라나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카르복스알데히드 티오세미카바존, 아모나파이드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항신생물제, 항종양형성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 솔폭스이민, CBV (화학요법), 칼리쿨린, 세포-주기 비특이적 항신생물제, 디클로로아세트산, 디스코테르몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리볼린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루지놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 레지멘, IT-101, 이백손, 이미퀴모드, 인돌로카르바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도마이드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토줄로마이드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아좀 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0238] 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 CDK9 억제제, 예컨대 알보시딕과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 관련 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염은 CDK9 억제제, 예컨대 알보시딕과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 투여는 CDK9 억제제의 투여 전에, 공동으로 또는 후에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 체장암의 치료를 위해 CDK9 억제제, 예컨대 알보시딕과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0239] 일부 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK2, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, 및/또는 CDK11 억제제이다. 일부 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK7, CDK9 억제제, 또는 둘 다이다. 일부 실시양태에서, CDK 억제제는 디나시클립 (ACS Med. Chem. Lett. 2010 May 17;1(5):204-8; Mol. Cancer Ther. 2010 Aug;9(8):2344-53; 머크 샤프 앤드 돔(Merck, Sharp and Dohme)), AT7519 (J. Med. Chem. 2008 Aug 28;51(16):4986-99; 아스텍스 파마슈티칼(Astex Pharmaceutical)) 또는 팔보시클립 (J. Med. Chem. 2005 Apr 7;48(7):2388-406; 화이자)이다. 특정 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK9 억제제, 예컨대 알보시딕이다. 알보시딕은 유리 염기, 제약상 허용되는 염 또는 전구약물로서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, CDK9 억제제는 알보시딕이다. 다른 실시양태에서, CDK9 억제제는 알보시딕의 제약상 허용되는 염이다. 다른 실시양태에서, CDK9 억제제는 알보시딕의 전구약물이다. 알보시딕의 전구약물은 WO 2016/187316에 개시된 것들을 포함하며, 이의 전체 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0240] 실시양태는 추가로 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 과증식성 장애를 치료하기 위한 방사선 요법과 조합하여, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 본원에 제공된 BTK 억제제 (예를 들어, 이브루티닙) 또는 CDK9 억제제 (예를 들어, 알보시딕)와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법에 관한 것이다. 방사선 요법을 투여하는 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 이들 기술은 본원에 기재된 조합 요법에 사용될 수 있다. 이러한 조합 요법에서 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여는 본원에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0241] 한 실시양태에서 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ATR 억제제, 예컨대 AZD6738 또는 VX-970과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 투여는 ATR 억제제의 투여 전에, 공동으로 또는 후에 수행될 수 있다. 한 구체적인 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ATR 억제제, 예컨대 AZD6738 또는 VX-970의 조합은 비소세포 폐암의 치료에서 투여된다. 전술한 실시양태 중 일부에서, ATR 억제제

는 AZD6738 및 VX-970의 조합이다. 일부 실시양태에서 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 종양을 ATR 억제제에 대해 감작화시키기 위해 ATR 억제제의 투여 전에 투여된다.

[0242] 전술한 실시양태 중 일부에서, 비소세포 폐암은 TCGA 폐 선암종, 하나 이상의 LUAD 종양, TCGA 폐 편평 세포 암종, 하나 이상의 LUSC 종양, 하나 이상의 MDACC PROSPECT 종양, 하나 이상의 MDACC BATTLE1 종양, 하나 이상의 BATTLE2 종양, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비소세포 폐암은 TCGA LUAD 종양, 예를 들어 ALK 전위가 풍부한 종양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비소세포 폐암은 TCGA LUAD 종양, 예를 들어 하나 이상의 EGFR 돌연변이를 포함하는 종양을 포함한다.

[0243] 일부 실시양태에서, 방사선 요법은 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여와 조합하여 투여될 수 있다. 예시적인 방사선 요법은 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 이식 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법 및 영구 또는 일시 간질 근접요법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "근접요법"은 종양 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에서 또는 그 근처에서 신체 내로 삽입된 공간적으로 제한된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는 방사성 동위원소 (예를 들어, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에 대한 노출을 제한 없이 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 세포 컨디셔너로 사용하기에 적합한 방사선 공급원은 고체 및 액체 둘 다를 포함한다. 비제한적 예로서, 방사선 공급원은 방사성핵종, 예컨대 I125, I131, Yb169, 고체 공급원으로서의 Ir192, 고체 공급원으로서의 I125, 또는 광자, 베타 입자, 감마 방사선, 또는 다른 치료 광선을 방출하는 다른 방사성 핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들어 I125 또는 I131의 용액으로부터 제조된 유체일 수 있거나, 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au198, Y90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 생성될 수 있다. 더욱이, 방사성핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소구체로 구현될 수 있다.

[0244] 어떠한 이론에도 제한되지 않고, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 이러한 세포를 사멸시키고/거나 성장을 억제하기 위한 목적으로 방사선을 사용한 치료에 대해 비정상적인 세포를 보다 민감하게 만들 수 있다. 따라서, 일부 실시양태는 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방사선을 사용한 치료에 대해 비정상적인 세포를 감작화시키는데 효과적인 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 방사선을 사용한 치료에 대해 포유동물의 비정상적인 세포를 감작화시키는 방법을 포함하며, 상기 양은 본원에 기재된 이러한 화합물 및 염의 유효량을 확인하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다.

[0245] 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 항혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항증식제, 당분해 억제제, 또는 자가포식 억제제로부터 선택된 하나 이상의 물질의 양과 조합하여 사용될 수 있다.

[0246] 항혈관신생제는 예를 들어 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 소라페닙, 수니티닙, 및 베바시주맙을 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예는 셀레콕시브™ (알레콕시브), 발데콕시브, 및 로페콕시브를 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 96/33172 (1996년 10월 24일 공개), WO 96/27583 (1996년 3월 7일 공개), 유럽 특허 출원 번호 97304971.1 (1997년 7월 8일 출원), 유럽 특허 출원 번호 99308617.2 (1999년 10월 29일 출원), WO 98/07697 (1998년 2월 26일 공개), WO 98/03516 (1998년 1월 29일 공개), WO 98/34918 (1998년 8월 13일 공개), WO 98/34915 (1998년 8월 13일 공개), WO 98/33768 (1998년 8월 6일 공개), WO 98/30566 (1998년 7월 16일 공개), 유럽 특허 공개 606,046 (1994년 7월 13일 공개), 유럽 특허 공개 931, 788 (1999년 7월 28일 공개), WO 90/05719 (1990년 5월 31일 공개), WO 99/52910 (1999년 10월 21일 공개), WO 99/52889 (1999년 10월 21일 공개), WO 99/29667 (1999년 6월 17일 공개), PCT 국제 출원 번호 PCT/IB98/01113 (1998년 7월 21일 출원), 유럽 특허 출원 번호 99302232.1 (1999년 3월 25일 출원), 영국 특허 출원 번호 9912961.1 (1999년 6월 3일 출원), 미국 가출원 번호 60/148,464 (1999년 8월 12일 출원), 미국 특허 5,863, 949 (1999년 1월 26일 허여), 미국 특허 5,861, 510 (1999년 1월 19일 허여), 및 유럽 특허 공개 780,386 (1997년 6월 25일 공개)에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. MMP-2 및 MMP-9 억제제의 실시양태는 MMP-1을 억제하는 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는 것들을 포함한다. 다른 실시양태는 다른 매트릭스-메탈로프로테이나제 (즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 AMP-9를 선택적으로 억제하는 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서 유용한 MMP 억제제의 일부 구체적인 예는 AG-3340, RO 323555 및 RS 13-0830이다.

[0247] 자가포식 억제제는 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 히드록시클로로퀸 (플라케닐™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카르복스아미드 리보시드 (AICAR), 오카다산, 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스파타제를 억제하는 자

가포식-억제성 조류 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준, 예컨대 아데노신을 상승시키는 약물, LY204002, N6-메르캅토피린 리보시드, 및 빈블라스틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, ATG5 (자가포식에 연루됨)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 단백질의 발현을 억제하는 안티센스 또는 siRNA가 또한 사용될 수 있다.

[0248] 다른 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 조합 요법을 위한 방법에 유용한 작용제는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 에를로티닙, 아파티닙, 이레사, GDC0941, MLN1117, BYL719 (알펠리십), BKM120 (부팔리십), CYT387, GLPG0634, 바리시티닙, 레스타우르티닙, 모벨로티닙, 파크리티닙, 록소리티닙, TG101348, 크리조티닙, 티반티닙, AMG337, 카보잔티닙, 포레티닙, 오나르투주맵, NVP-AEW541, 다사티닙, 포나티닙, 사라카티닙, 보수티닙, 트라메티닙, 쉐루메티닙, 코비메티닙, PD0325901, R05126766, 액시티닙, 베바시주맵, 보스투티닙, 세특시맵, 크리조티닙, 포스타마티닙, 제피티닙, 이매티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 이브루티닙, 닐로티닙, 파니투무맵, 파조파닙, 페갑타닙, 라니비주맵, 록소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, SU6656, 트라스투주맵, 토파시티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 이리노테칸, 탁솔, 도세탁셀, 라파마이신 또는 MLN0128.

[0249] 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 전체 항체인 EGFR 억제제, 예를 들어 세특시맵 (엘비투스®)을 포함하는 표피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 (EGFR) 억제제와 조합하여 투여된다. EGFR 억제제의 예는 에를로티닙, 오시머티닙, 세특시맵, 제피티닙, 네시투무맵, 라파티닙, 네라티닙, 파니투무맵, 반데타닙, 및 네시투무맵을 포함한다. EGFR 억제제와 조합된 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 예를 들어 EGFR 조절장애와 관련된 암, 예컨대 비소세포 폐암 (NSCLC), 췌장암, 유방암 및 결장암의 치료에 유용할 수 있다. EGFR은 예를 들어 엑손 18, 19, 20, 또는 21의 활성화 돌연변이로 인해 조절장애가 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, EGFR 억제제는 에를로티닙 또는 오시머티닙이다. 특정 실시양태에서, EGFR 억제제와 조합된 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 EGFR-돌연변이된 NSCLC를 치료하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, EGFR 억제제와 조합된 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 EGFR 억제제-저항성 암을 치료하는데 사용된다.

[0250] 특정 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 에를로티닙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 이러한 조합은 췌장암을 치료하는데 사용된다. 다른 실시양태에서, 이러한 조합은 폐암을 치료하는데 사용된다. 추가 실시양태에서, 폐암은 비소세포 폐암이다.

[0251] 특정 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 오스메르티닙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 이러한 조합은 폐암을 치료하는데 사용된다. 추가 실시양태에서, 폐암은 EGFR 돌연변이를 갖는다.

[0252] 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제 (예를 들어, 키나제 억제제, 체크포인트 억제제, 페롭토시스 유도제 등)는 전형적으로 제약 조성물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제, 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체)로서 사용된다. "제약상 허용되는 담체 (희석제 또는 부형제)"는 일반적으로 안전한 (GRAS) 용매로서 인식되는 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 향산 화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 완충제 (예를 들어, 말레산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 아세트산, 중탄산나트륨, 인산나트륨 등), 봉해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함하는, 대상체, 예컨대 동물, 특히, 포유동물에게 생물학적 활성제를 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭하며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)] 참조).

[0253] 본 개시내용은 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제2 치료제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 적어도 2개의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 본원에 기재된 것들을 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 달리 지정되지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 조성물로 간주된다. 바람직하게는, 제약상 허용되는 담체는 멸균이다. 제약 조성물은 특정 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제형화될 수 있다. 또한, 본 개시내용의 제약 조성물은 고체 형태 (캡슐제, 정제, 환제, 과립제, 산제 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균화에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 불활성 희석제, 윤활제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다. 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 하기 중 하나 이상과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

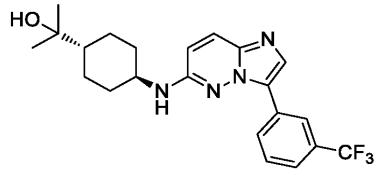
[0254] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

- [0255] b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜 (또한 정제를 위한);
 - [0256] c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (원하는 경우);
 - [0257] d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및
 - [0258] e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미제.
- [0259] 정제는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.
- [0260] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제를 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용으로 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조를 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서 붕해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구용 제형은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0261] 특정 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 유리하게는 지방성 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다. 상기 조성물은 멸균화될 수 있고/거나, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액을 함유할 수 있다. 또한, 다른 치료학적으로 가치있는 물질을 함유할 수도 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되고, 약 0.1-75%의 활성 성분을 함유하거나, 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.
- [0262] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제를 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 돕기 위해 흡수성 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 경피 장치는 지지 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 숙주의 피부의 화합물을 연장된 기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 봉대의 형태이다.
- [0263] 국소 적용 (예를 들어 피부 및 눈으로)에 적합한 조성물은 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 겔 또는 분무가능한 제형을 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히 피부 적용, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 선크림, 로션, 스프레이 등에 예방학적 사용에 적절할 것이다. 그러므로, 이들은 관련 기술분야에 널리 공지된 화장품 제형을 포함하여 국소용으로 사용하기에 특히 적합하다. 이는 가용화제, 안정화제, 긴장성 향상제, 완충액 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0264] 본원에 사용된 바와 같은 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용과 관련될 수 있다. 이들은 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저로부터 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 형태로부터 건조 분말 (단독으로, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드, 또는 혼합된 구성성분 입자 (예를 들어 인지질과))의 형태로 편리하게 전달될 수 있다.
- [0265] 본 개시내용은 물이 특정 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제를 활성 성분으로서 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다.
- [0266] 본 개시내용의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저-수분 함유 성분 및 저-수분 또는 저-습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 재료를 사용하여 패키징된다. 적합한 패키징의 예는 기밀하게 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기 (예를 들어, 바이알),

블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함한다.

- [0267] 본 개시내용은 활성 성분으로서 본원에 기재된 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함한다.
- [0268] 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 전형적으로 약물의 용이하게 제어가능한 투여량을 제공하고 환자에게 우아하고 용이하게 취급가능한 생성물을 제공하기 위한 제약 투여 형태로 제형화된다. 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제에 대한 투여량 레지멘은 물론 공지된 인자, 예컨대 특정 작용제의 약력학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수여자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2회, 3회 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0269] 특정 경우에, 항암제, 항알레르기제, 항구토제, 통증 완화제, 면역조절제 및 세포보호제로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 치료 활성제와 조합하여 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제를 투여하는 것이 유리할 수 있다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 하나 이상의 추가 치료 활성제와 조합하여 투여되며, 단 조합은 ROS-생성 항암 약물을 포함하지 않는 것을 조건으로 한다.
- [0270] 조합 요법에 사용하기 위해 고려되는 일반적인 항암제는 카페시타빈 (젤로다®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴 (파라플라틴®), 시스플라틴 (플라티놀®), 클라드리빈 (류스타틴®), 시클로포스파미드 (사이톡산® 또는 네오사르®), 시타라빈, 시토신 아라비노사이드 (싸이토사-유®), 시타라빈 리포솜 주사 (데포시트®), 다카바진 (DTIC-Dome®), 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신®, 루백스®), 플루다라빈 포스페이트 (플루다라®), 5-플루오로우라실 (아드루실®, 에퓨텍스®), 겐시타빈 (디플루오로데옥시시티딘), 이리노테칸 (캄프토퓌아르®), L-아스파라기나제 (엘스파르®), 6-메르캅토피린 (퓨린톨®), 메토트렉세이트 (플렉스®), 펜토스타틴, 6-티오구아닌, 티오데파, 및 주사용 토포테칸 히드로클로라이드 (하이캄틴®)를 포함한다. 실시양태에서, 조합 요법은 일반적인 항암제를 포함하며, 단 항암제는 ROS-생성 항암 약물이 아닌 것을 조건으로 한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 일반적인 항암제를 포함하며, 단 항암제는 카르보플라틴 (파라플라틴®), 시스플라틴 (플라티놀®), 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신®, 루백스®), 또는 L-아스파라기나제 (엘스파르®)가 아닌 것을 조건으로 한다.
- [0271] 구조 (I)의 화합물과의 조합에 대해 특히 관심있는 항암제는 하기를 포함한다:
- [0272] 퓨린 항대사물질 및/또는 드노보 퓨린 합성의 억제제: 페메트렉시드 (알립타®), 겐시타빈 (겜자르®), 5-플루오로우라실 (아드루실®, 카락® 및 에퓨텍스®), 메토트렉세이트 (트렉살®), 카페시타빈 (젤로다®), 플록수리딘 (FUDR®), 데시타빈 (다코젠®), 아자시티딘 (비다자® 및 아자딘®), 6-메르캅토피린 (퓨린톨®), 클라드리빈 (류스타틴®, 리타크® 및 모벡트로®), 플루다라빈 (플루다라®), 펜토스타틴 (니펜트®), 넬라라빈 (아라논®), 클로파라빈 (클로라® 및 에볼트라®), 및 시타라빈 (싸이토사®).
- [0273] MTAP 억제제: (3R,4S)-1-((4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)-4-((메틸티오)메틸)피롤리딘-3-올 (MT-DADMe-이뮤실린-A, CAS 653592-04-2).
- [0274] 메틸티오아데노신: (2R,3R,4S,5S)-2-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-5-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (CAS 2457-80-9).
- [0275] p53-MDM2 억제제: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온; (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온; [(4S,5R)-2-(4-tert-부틸-2-에톡시페닐)-4,5-비스(4-클로로페닐)-4,5-디메틸이미다졸-1-일]-[4-(3-메틸술폰닐프로필)피페라진-1-일]메탄온 (RG7112); 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-디메틸프로필)피롤리딘-2-카르보닐]아미노]-3-메톡시벤조산 (RG7388); SAR299155; 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술폰닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (AMG232); {(3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-[(2S,3S)-2-히드록시-3-펜탄일]-3-메틸-2-옥소-3-피페리딘일}아세트산 (AM-8553); (±)-4-[4,5-비

스(4-클로로페닐)-2-(2-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-4,5-디히드로-이미다졸-1-카르보닐]-피페라진-2-온 (누틀린-3), 2-메틸-7-[페닐(페닐아미노)메틸]-8-퀴놀리놀 (NSC 66811); 1-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-4-N-피리딘-4-일벤젠-1,4-디아민 (JNJ-26854165); 4-[4,5-비스(3,4-클로로페닐)-2-(2-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-4,5-디히드로-이미다졸-1-카르복실]-피페라진-2-온 (카일린-1); 4-[4,5-비스(4-트리플루오로메틸-페닐)-2-(2-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-4,5-디히드로-이미다졸-1-카르복실]-피페라진-2-온 (카일린-2); 5-[[3-디메틸아미노]프로필]아미노]-3,10-디메틸피리미도[4,5-b]퀴놀린-2,4(3H,10H)-디온 디히드로클로라이드 (HLI373); 및 트랜스-4-아이오도-4'-보라닐-칼콘 (SC204072).



[0276] PIM 키나제 억제제: , 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0277] 일부 환자는 투여 동안 또는 후에 구조 (I)의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)에 대한 알레르기 반응을 경험할 수 있으며; 따라서, 알레르기 반응의 위험을 최소화하기 위해 항알레르기제가 종종 투여된다. 적합한 항알레르기제는 코르티코스테로이드 (Knutson, S., et al., PLoS One, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), 예컨대 텍사메타손 (예를 들어, 데카드론®), 베클로메타손 (예를 들어, 베클로벤트®), 히드로코르티손 (또한 코르티손, 히드로코르티손 숙신산나트륨, 히드로코르티손 인산나트륨으로 공지되고, 상표명 알라-코르트®, 히드로코르티손 포스페이트, 솔루-코르테프®, 히드로코르트 아세테이트® 및 라나코르트®로 판매됨), 프레드니솔론 (상표명 델타-코르텔®, 오라프레드®, 페디아프레드® 및 프렐론®으로 판매됨), 프레드니손 (상표명 델타손®, 리퀴드 레드®, 메티코르텐® 및 오라손®으로 판매됨), 메틸프레드니솔론 (또한 6-메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨으로 공지됨, 상표명 듀랄론®, 메드랄론®, 메드롤®, M-프레드니솔® 및 솔루-메드롤®로 판매됨); 항히스타민제, 예컨대 디펜히드라민 (예를 들어, 베나드릴®), 히드록시진 및 시프로헵타딘; 및 기관지확장제, 예컨대 베타-아드레날린성 수용체 효능제, 알부테롤 (예를 들어, 프로벤틸®) 및 테르부탈린 (브레틴®)을 포함한다.

[0278] 일부 환자는 구조 (I)의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)의 투여 동안 및 후에 오심을 경험할 수 있으며; 따라서, 항구토제가 오심 (상부 위) 및 구토를 예방하는데 사용된다. 적합한 항구토제는 아프레피탄트 (에멘트®), 온단세트론 (조프란®), 그라니세트론 HCl (카이틸®), 로라제팜 (아티반®, 텍사메타손 (데카드론®), 프로클로르페라진 (콤포진®), 카소피탄트 (레조닉® 및 준리사®), 및 이들의 조합을 포함한다.

[0279] 치료 기간 동안 경험하는 통증을 경감시키는 약제는 환자를 더 편안하게 하기 위해 종종 처방된다. 처방전 없이 구입할 수 있는 일반적인 진통제, 예컨대 타이레놀®이 종종 사용된다. 그러나, 마약성 진통제 약물, 예컨대 하이드로코돈/파라세타몰 또는 하이드로코돈/아세트아미노펜 (예를 들어, 비코딘®), 모르핀 (예를 들어, 아스트라모르프® 또는 아반자®), 옥시코돈 (예를 들어, 옥시코넨® 또는 퍼코세트®), 옥시모르폰 히드로클로라이드 (오파나®), 및 펜타닐 (예를 들어, 듀라제식®)이 또한 중등도 또는 중증 통증에 유용하다.

[0280] 구조 (I)의 화합물과의 조합에 대한 특히 관심있는 면역조정제는 하기를 포함한다: 아푸투주맵 (로슈®로부터 입수가 가능함); 페그필그라스탐 (뉴라스타®); 레날리도마이드 (CC-5013, 레블리미드®); 탈리도마이드 (탈로미드®), 약티미드 (CC4047); 및 IRX-2 (인터루킨 1, 인터루킨 2 및 인터페론 γ 를 포함하는 인간 시토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, IRX 테라퓨틱스로부터 입수가 가능함).

[0281] 치료 독성으로부터 정상 세포를 보호하고 장기 독성을 제한하기 위한 노력으로, 세포보호제 (예컨대 신경보호제, 자유-라디칼 스캐빈저, 심장보호제, 안트라사이클린 혈관외유출 중화제, 영양소 등)가 보조 요법으로 사용될 수 있다. 적합한 세포보호제는 아미포스틴 (에치올®), 글루타민, 디메스나 (타보셉트®), 메스나 (메스넥스®), 텍스라죽산 (지네카드® 또는 토텍트®), 잘리프로텐 (자프릴라®), 및 류코보린 (또한 칼슘 류코보린, 시트로보림 인자 및 폴린산으로 공지됨)을 포함한다.

[0282] 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 식별되는 활성 화합물의 구조는 표준 개요서 "더 머크 인덱스(The Merck Index)"의 현재판으로부터, 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이지츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS World Publications)로부터 볼 수 있다.

[0283] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제2 치료제, 및/또는 다른

항암제(들)를 인간 또는 동물 대상체에게 투여하기에 적합한 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- [0284] 특히, 조성물은 조합 치료제로서 함께 제형화되거나 별도로 제형화 및 투여될 것이다.
- [0285] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 세포 증식성 질환, 예컨대 악성종양을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제2 치료제, 및/또는 다른 항암제(들)를 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0286] 악성종양의 치료를 위한 조합 요법에서, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제2 치료제, 및/또는 다른 항암제(들)는 특정 시간 제한 없이 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있으며, 여기서 이러한 투여는 대상체의 신체에서 적어도 2개의 화합물의 치료학적 유효 수준을 제공한다.
- [0287] 한 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제2 치료제, 및/또는 다른 항암제(들)는 일반적으로 주입에 의해 또는 경구로 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 투약 레지멘은 예를 들어 질환의 병기, 환자의 체력, 개별 약물의 안전성 프로파일, 및 개별 약물의 내약성, 뿐만 아니라 조합물을 투여하는 주치의 및 의료 전문가(들)에게 널리 공지된 다른 기준에 따라 달라질 수 있다. 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제2 치료제, 및/또는 다른 항암제(들)는 치료에 사용되는 특정 주기에 따라 서로 몇 분 이내, 또는 몇 시간, 며칠 또는 몇 주 간격으로 투여될 수 있다. 또한, 주기는 치료 주기 동안 다른 약물보다 더 자주 한 약물을 투여하고 약물 투여당 상이한 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0288] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 2개 이상의 별도의 제약 조성물을 포함하는 키트가 제공되며, 이들 중 적어도 하나는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 별도로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 패키징에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이다.
- [0289] 본 개시내용의 키트는 상이한 투여 형태 (예를 들어 경구 및 비경구)를 투여하기 위해, 상이한 투여 간격으로 별도의 조성물을 투여하기 위해, 또는 별도의 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 준수를 돕기 위해, 본 개시내용의 키트는 전형적으로 투여 지침을 포함한다.
- [0290] 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 또한 공지된 치료학적 프로세스, 예를 들어 호르몬 또는 특히 방사선의 투여와 조합하여 유리하게 사용될 수 있다. 구조 (I)의 화합물은 특히 방사선 감작제로서, 특히 방사선요법에 대해 불량한 민감도를 나타내는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0291] 본 개시내용의 조합 요법에서, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 동일하거나 상이한 제조사에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 더욱이, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 조합 요법으로 함께 사용될 수 있다: (i) 조합 생성물을 의사에게 배포하기 전에 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사에 의해 (또는 의사의 지도 하에); 또는 (iii) 환자 자신에서, 예를 들어 구조 (I)의 화합물 및 제2 치료제의 순차적 투여 동안.
- [0292] 적용을 위한 제약 조성물 (또는 제형)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 패키징될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 물품은 적절한 형태로 제약 제형이 내부에 부착된 용기를 포함한다. 적합한 용기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 재료, 예컨대 병 (플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등을 포함한다. 용기는 또한 패키지의 내용물에 대한 부주의한 접근을 방지하기 위해 변조 방지 어셈블리를 포함할 수 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 설명하는 표지가 부착되어 있다. 표지는 또한 적절한 경고를 포함할 수 있다.
- [0293] 본 개시내용의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50 kg 내지 약 70 kg의 대상체에 대해 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1 mg 내지 약 500 mg 또는 약 1 mg 내지 약 250 mg 또는 약 1 mg 내지 약 150 mg 또는 약 0.5 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분(들)의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 제약 조성물 또는 이들의 조합의 치료학적 유효 투여량은 예를 들어 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료될 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 의존한다. 숙련된 의사, 임상사 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 각 활성 성분의 유효량을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0294] 상기 언급된 투여량 특성은 유리하게 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 이의 단리된 장기,

조직 및 제제를 사용하여 시험관내 및 생체내 시험에서 입증될 수 있다. 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 제2 치료제는 용액, 예를 들어 수용액의 형태로 시험관내에서 적용될 수 있고, 생체내에서 장관내로, 비경구로, 유리하게 정맥내로, 예를 들어 현탁액 또는 수용액으로 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위일 수 있다.

- [0295] 약리학 및 유용성
- [0296] 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 조성물, 및 그의 조합 요법은 암을 포함하는 다양한 악성종양을 치료하는데 효과적이다.
- [0297] 따라서, 한 실시양태는 치료 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전술한 실시양태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 조성물 및 조합 요법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 한 실시양태는 치료 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전술한 실시양태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 조성물 및/또는 조합 요법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, PKM2를 조정하는 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 조정은 PKM2를 활성화시키는 것을 포함한다. 예를 들어, PKM2의 활성화는 암 치료를 위한 것일 수 있다.
- [0298] PKM2는 선천성 면역 반응의 조절에 중요한 역할을 하므로, PKM2 활성화는 부분적으로 종양 락테이트 수준을 감소시키고 암 세포보다 면역 세포에 의한 글루코스 활용을 선호함으로써 암에서 종종 관찰되는 면역-억제 미세환경을 역전시킬 수 있다. 따라서, 한 실시양태는 치료 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전술한 실시양태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 조성물 및/또는 조합 요법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 락테이트 수준을 감소시키고/거나 암 세포보다 면역 세포에 의한 글루코스 활용을 증가시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태는 치료 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로, 종양 미세환경의 조정제로서, 또는 전술한 실시양태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 조합 요법의 일부로서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 미세환경을 조정하는 방법을 제공하며, 여기서 종양 락테이트 수준의 감소, 글루코스 활용의 증가 및/또는 종양 미세환경의 조정은 그렇지 않으면 종양을 추가 치료제에 대해 저항성을 갖게 하여, 이에 의해 치료에 감수성을 가질 수 있게 한다고 믿어진다. 일부 실시양태에서, 이론에 얽매이지 않고, 이는 세포 환경 내에서 PKM2의 이량체 형태를 PKM2의 사량체 형태로 조정하는 것과 연관된 것으로 믿어진다.
- [0299] 다양한 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 기재된 조성물 또는 조합 요법을 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 포유동물)에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0300] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 암 세포 증식을 억제한다.
- [0301] 본 개시내용의 화합물 및 조성물은 또한 PKM2에 의해 매개되는 광범위한 질환, 장애 및 상태에서 유용성을 발견할 것이다. 이러한 질환은 예로서 및 제한 없이 암, 예컨대 폐암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 췌장암, 골암, 췌장암, 피부암, 용기성 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 항문부암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양 (예를 들어, 자궁 육종, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종 또는 외음부 암종), 호지킨병, 간세포성암, 식도암, 소장암, 내분비계암 (예를 들어, 갑상선, 췌장, 부갑상선 또는 부신의 암), 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암 (특히 호르몬-불응성), 만성 또는 급성 백혈병, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암 (예를 들어, 신세포 암종, 신우 암종), 소아 악성종양, 중추신경계 신생물 (예를 들어, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 수모세포종, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종), 바렛 식도 (전암성 증후군), 신생물성 피부 질환, 건선, 균상 식육종, 및 양성 전립선 비대증을 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 암, 예컨대 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 암은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 또 다른 암은 다발성 골수종, 여포성 림프종, 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비호지킨 림프종을 포함한다. 다른 암은 방광암 및 전립선암을 포함한다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 중간-위험 또는 불량-위험 병기 IV로 분류된 신세포 암종을 치료하는데 사용될 것이다. 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제1선 병기 III 또는 병기 IV 절제불가능한 진행성 흑색종을 치료하는데 사용될 것이다. 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 사

용한 치료 후에 진행된 높은 현미부수체 불안정성 (MSI-H) 또는 미스매치 복구 결핍 (dMMR)으로 특징화된 결장 직장암을 치료하는데 사용될 것이다. 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 이전 항혈관신생 요법에 실패한 진행성 신세포 암종을 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 것이다.

- [0303] 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물은 조혈암, 예를 들어 골수이형성 증후군 (MDS) 및 본원에 언급된 다양한 형태의 백혈병 (이에 제한되지는 않음)에 대한 치료의 제공에 사용될 것이다. 일부 실시양태에서, 구조 I의 화합물은 고형 종양 암, 예를 들어 신세포 암종 또는 본원에 언급된 임의의 다른 고형 종양 암 (이에 제한되지는 않음)에 대한 치료의 제공에 사용될 것이다. 일부 실시양태에서 구조 I의 화합물은 VIII 돌연변이를 나타내는 암을 갖는 환자에 대한 치료의 제공에 사용될 것이다.
- [0304] 따라서, 한 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 조성물 또는 조합 요법은 상기 나열된 악성종양 유형 중 어느 하나를 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0305] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0306] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0310] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0311] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 EGFR 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0312] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 EGFR 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 EGFR (예를 들어, 에를로티닙)을 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0314] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0316] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0317] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0318] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 VEGF 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0320] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0321] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0322] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0323] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ErbB2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0324] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 ErbB2 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ErbB2 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ErbB2 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0326] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ErbB2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ErbB2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0328] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ErbB2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0329] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0330] 또 다른 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 면역학적 체크포인트 억제제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트

억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

- [0332] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0334] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0335] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0336] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 CTLA-4 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CTLA-4 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CTLA-4 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0338] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0339] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0340] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0341] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0342] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 PD-1 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0343] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-1 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-1 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0345] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0346] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0347] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-L1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0348] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 PD-L1 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0349] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-L1 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-L1 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0350] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-L1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0351] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-L1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0352] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 PD-L1 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0353] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 OX40 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0354] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 OX40 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0355] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 OX40 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 OX40 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0356] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 OX40 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0357] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 OX40 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0358] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 OX40 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0359] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, PD-1 억제제, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0360] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; PD-1 억제제; 및 CTLA-4 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0361] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, PD-1 억제제, 및 CTLA-4 억제제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, PD-1 억제제, 및 CTLA-4 억제제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, PD-1 억제제, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.

- [0363] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, PD-1 억제제, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0364] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, PD-1 억제제, 및 CTLA-4 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0365] 종양 세포는 증식에 특정 장점을 제공하는 당분해 대사 경로를 활용하고, 암 세포는 무산소, 저산소 또는 중증의 저산소 환경 (본원에서, 당분해 대사 환경)에서 지속되는 것으로 공지되어 있다: *The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation*, DeBerardinis, R. J. et al., *Cell Metabolism*, 7: pp 11-20 (2008), DOI10.1016/j.cmet:2007.10.002; *Role of Hypoxia in Cancer Therapy by Regulating the Tumor Microenvironment*; Jing, X. et al., *Molecular Cancer*, 18(157): pp1-15 (2019) DOI10.1186/s12943-019-1089-9; *Molecular Landmarks of Tumor Hypoxia Across Cancer Types*; Bhandari, V. et al., *Nature Genetics* 51(Feb); pp 308-318 (2019), DOI/10.1038/s41588-018-0318-2.
- [0366] 종양 내의 저산소 환경은 하기 기술 중 하나 이상을 사용하여 검출될 수 있다: (i) 하기 유전자 서명 Buffa, Winter, Ragnum, West, Sorensen, Elvidge, Hu 및 Seignuric 중 임의의 것으로부터의 mRNA-기반 (또는 단백질) 저산소증 서명의 식별 (예를 들어 하기 문헌에 기재된 바와 같음: *Molecular Landmarks of Tumor Hypoxia Across Cancer Types*, Bhandari, V. et al., *Nature Genetics*, 51 (February): pp 308-321 (2019)); (ii) 영상화 기술, 예를 들어 MRI 또는 PET를 사용한 종양의 저산소증의 직접 측정 (예를 들어 하기 문헌에 기재된 바와 같음: *Pharmacologically Increased Tumor Hypoxia Can Be Measured by ¹⁸F-Fluoroazomycin Arabinoside Positron Emission Tomography and Enhances Tumor Response to Hypoxic Cytotoxin PR-104*, Cairns, R.A. et al., *Clin Cancer Res.*, 15(23): pp 7170-7174 (2009), DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-1676; *Hypoxia in Prostate Cancer: Correlation of BOLD-MRI With Pimonidazole Immunohistochemistry - Initial Observations*, Hoskin, P. J. et al., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 68(4): pp1065-1071 (2007), DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.01.018). 일부 경우에 이들 관찰은 StOs-MRI (자기 공명 영상에 의해 얻어진 조직 포화도) (예를 들어 하기 문헌에 기재된 바와 같음: *Imaging of brain Oxygenation with Magnetic Resonance Imaging: A Validation With Positron Emission Tomography in the Healthy and Tumoural Brain*, Valable, S et al., *Journ. Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(7), pp 2584-25-97 (2017), DOI: 10.1177/0271678X16671965), 및 OE-MRI (산소-증강 MRI) (예를 들어 하기 문헌에 기재된 바와 같음: *Oxygen-Enhanced MRI Accurately Identifies, Quantifies, 및 Maps Tumor Hypoxia in Preclinical Cancer Models*, O'Connor, J.P.B. et al., *Cancer Research*, 76(4): pp 787-795 (2015), COI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2062)를 포함하는 MRI 기술을 사용하여 이루어졌다. 일부 경우에, 종양에서 저산소증 조직의 관찰이 방사성표지 추적자, 예컨대 FMISO (18F를 함유하는 플루오로미소니다졸) (예를 들어 하기 문헌에 기재된 바와 같음: *Tumor Hypoxia Detected by 18F-fluoromisonidazole Positron Emission Tomography (FMISO PET) as a Prognostic Indicator of Radiotherapy (RT)*, Tachibana, I. et al., *Anticancer Res*, 38 (3): pp 1775-1781 (March 2018)) 및 FAZA (18F-표지 니트로이미다졸 뉴클레오시드 유사체 1-(5-플루오로-5-데옥시- α -D-아라비노푸라노실)-2-니트로이미다졸) (하기 문헌에 기재된 바와 같음: *PAZA PET/CT Hypoxia Imaging in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Radiotherapy: Results From the DAHANCA 24 Trial*, Mortensen, L. S. et al., 105: pp 14-20 (2012) DOI/10.1016/j.radonc.2012.09.015)를 활용하는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 의해 식별되었다; (iii) 차세대 서열분석에 의해 검출될 수 있는 (인정될 것임) VHL 기능 손실 돌연변이의 식별, 특히 미스센스 돌연변이, 넌센스 돌연변이 및 스플라이싱 돌연변이를 포함하는 여러 상이한 유형의 공지된 돌연변이 중 하나의 식별, 공지된 바와 같이, VHL 기능의 손실은 산소가 존재하는 경우에도 HIF1알파 단백질의 안정화 및 과발현 및 구성적 혈관신생 신호전달을 초래하며, 또한 공지된 바와 같이, VHL 돌연변이는 다양하고, 종종 시간 경과에 따라 암으로 이어지는 VHL 단백질의 제2 카피의 산발성 돌연변이가 동반되는 VHL의 한 카피의 돌연변이의 유전으로 인해 발생함; 및 (iv) 존재할 수 있는 일부 드문 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 서열분석 기술을 사용하여 식별될 수 있는, HIF1-알파에 직접 존재하는 돌연변이.
- [0367] 종양 조직의 저산소증은 종양 증식, 전이 및 면역치료제에 대한 저항성과 연관되었다. 여러 종양 유형의 연구는 PKM2가 저산소증 당분해 경로에 관련되고, 종양 조직에서 대사 경로를 재프로그래밍하는 역할과 연관됨을 보여주었다. PKM2는 또한 일반적으로 종양 활성을 억제하는 방해 메커니즘, 또는 그렇지 않으면 세포 사멸로 이어질 프로세스의 안정화와 연관되며, 다양한 항종양제, 예를 들어 체크포인트 및 mTOR 억제제에 대한 저항성을

촉진하는 종양 내의 메커니즘과 연관된다: PKM2 Promotes Tumor Angiogenesis by Regulating HIF-1- α through NF- κ B Activation, Azoitei, N. et al., Molecular Cancer 15(03): pp1-15 (2016) DOI/10.1186/s12943-015-0490-2; PKM2 Under Hypoxic Environment Causes Resistance to mTOR inhibitor in Human Castration Resistant Prostate Cancer, Yasumizu, Y. et al., Oncotarget, 9:(45), pp 27698-27707 (2018); Pyruvate Kinase M2 is a PHD3-Stimulated Coactivator for Hypoxia-Inducible Factor 1, Luo, W. et al., Cell, 145: pp732-744 (2011); PKM2 and HIF-1- α Regulation in Prostate Cancer Cell Lines, Hasan, D. et al., PLOS ONE, 13(9), pp 1-14 (2018) DOI/10.1371/journal.pone.0203745. 전술한 것에 따라, 저산소증 체제에서 작동하는 종양은 에너지의 생성을 위한 피루베이트 키나제 M2의 작용 및 증식을 위한 세포 빌딩 블록, 뿐만 아니라 종양 증식 및 IO 탈출과 연관된 다양한 프로세스를 촉진하는 역할을 하는 것에 의존한다. 따라서, 이 환경에서의 PKM2 활성화제의 도입은 세포 대사를 감소시키고, 종양의 증식 능력을 감소시키고, 면역항암제 및 세포 사멸에 취약한 종양을 만드는 방식으로 미세환경을 변경할 것이다. 특히, 저산소 환경에서 작동하는 종양, 예를 들어 신장 신장 투명 세포 암종, 폐 선암종, 피부 흑색종, 다형성 교모세포종, 난소 장액성 낭선암종, 방광 및 요로 상피 암종, 자궁체내 자궁내막양 암종, 결장/직장 선암종, 경부 편평 세포 암종, 자궁경내막 선암종, 폐 편평 세포 암종 및 두경부 편평 세포 암종을 화학식 1의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어 PD-1, PD-L1 및 CTLA-4 체크포인트 억제제와 조합하여 사용한 치료는 종양 진행을 억제 또는 역전시키거나 종양 세포사멸을 유도할 것이다.

- [0368] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 폐롭토시스 유도제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0369] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 폐롭토시스 유도제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 폐롭토시스 유도제를 암을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 폐롭토시스 유도제를 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0371] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 폐롭토시스 유도제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 폐롭토시스 유도제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0373] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 폐롭토시스 유도제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0374] 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 폐롭토시스 유도제는 에라스틴, 소라페닙 또는 시스플라틴을 포함하지 않는다. 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 방법은 활성 산소종-생성 항암 약물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다.
- [0375] 실시양태에서, 암은 EGFR-돌연변이체 암, BRAF-돌연변이체 암, ROS1-돌연변이체 암, ALK-돌연변이체 암, 또는 이들의 조합이다. 특정 실시양태에서, 암은 EGFR-돌연변이체 암이다. 다른 실시양태에서, BRAF-돌연변이체 암. 추가 실시양태에서, 암은 ROS1-돌연변이체 암이다. 또 다른 추가 실시양태에서, 암은 ALK-돌연변이체 암이다.
- [0376] 일부 구체적인 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암)이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서 암은 EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암은 티로신 키나제 억제제 (TKI)를 사용한 치료에 대해 저항성이다. 구체적인 실시양태에서, EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암은 TKI를 사용한 치료 중에 진행되고 있다.
- [0377] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는,

EGFR-돌연변이체 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0378] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0379] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0380] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 NSCLC를 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0381] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 NSCLC를 예방하는 방법이 제공된다.
- [0382] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0383] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0384] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0385] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0387] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 예방하는 방법이 제공된다.
- [0388] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0389] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0390] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0391] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0392] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0393] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 EGFR-돌연변이체 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 예방하는 방법이 제공된다.
- [0394] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 RTK 억제제 (예를 들어, 에를로티닙)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, TKI 중에 진행되고 있는 EGFR-돌연변이체 NSCLC를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0395] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양, 예를 들어 진행성 고형 종양이다. 특정 실시양태에서, 진행성 고형 종양은 면역항암제 (immuno-oncology agent; IO agent) (예를 들어, 체크포인트 억제제)를 사용한 치료에 대해 저항성이다. 구체적인 실시양태에서, 진행성 고형 종양은 IO 작용제를 사용한 치료에 대해 저항성이다.
- [0396] 본원에 사용된 바와 같은 "면역항암제"는 대상체에게 유효량으로 투여시 대상체에서 암에 대한 면역 반응을 조정 (예를 들어, 자극, 억제)하는 임의의 작용제를 지칭한다. 면역항암제는 면역학적 체크포인트 억제제, 예컨대 본원에 기재된 것들을 포함한다.
- [0397] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 진행성 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0398] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 진행성 고형 종양을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0399] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 진행성 고형 종양을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 진행성 고형 종양을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 진행성 고형 종양을 갖는

것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

- [0400] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 진행성 고형 종양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 진행성 고형 종양을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0401] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 진행성 고형 종양을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0402] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 진행성 고형 종양을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0403] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0404] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0405] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0406] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0407] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0408] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0409] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0410] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0411] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 발병할 위험이

있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

- [0412] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 예방적으로 치료하는 방법이 제공된다.
- [0413] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0414] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역학적 체크포인트 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역항암제 중에 진행되고 있는 진행성 고형 종양을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0415] 일부 다른 실시양태에서, 암은 림프종이다. 구체적인 실시양태에서, 림프종은 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 림프종은 대세포 림프종, 예컨대 뉴클레오포스민-역형성 림프종 키나제 (NPM-ALK) 역형성 대세포 림프종이다.
- [0416] 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종이다. 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0417] 또 다른 실시양태는 대상체에게 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0418] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 발병할 위험이 있는 대상체를 식별하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 발병할 위험이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0419] 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 NPM-ALK 역형성 대세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0420] 또 다른 측면에서, 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, NPM-ALK 역형성 대세포 림프종을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0421] 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 방법은 활성 산소종-생성 항암 약물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다.
- [0422] 개시된 방법의 특정 실시양태는 구조 (I)의 화합물을 투여하기 전 또는 후에 공동으로 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 하기 실시예는 제한 없이 예시 목적으로 제공된다.

- [0423] 실시예
- [0424] 실시예 1
- [0425] 이중이식편 모델에서의 처리
- [0426] 구조 (I)의 화합물을 에블로티닙과 조합하여 사용하여 비소세포 폐암에 대한 이중이식편 모델에서 돌연변이체 EGFR HCC827 세포에 투여하였다. 샘플에 비히클로서 단독으로, 5 mg/kg의 에블로티닙 HCl 단독으로 및 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물과 함께 5 mg/kg의 에블로티닙 HCl을 27일의 과정에 걸쳐 투여하였다. 종양 부피는 도 1에 제시된 바와 같이 시간 (일)의 함수로서 플롯팅된다. 50 mg/kg의 용량에 대한 퍼센트 종양 성장 억제 (%TGI)는 74%이고, 100 mg/kg의 용량에 대한 %TGI는 55.8%이다.
- [0427] 실시예 2
- [0428] C57BL/6 마우스에서 확립된 동계 MC38 결장암종에 대한 구조 (I)의 화합물 단독 및/또는 항-PD-1 (RPM1-14)과의 조합의 효능
- [0429] 요약
- [0430] 1일차에, MC38 종양을 보유한 암컷 마우스를 102-104 mm³의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 6개의 그룹 (n = 8)으로 정렬하였다. 비히클 (트윈80, 에탄올 및 PEG400, 수중) 및 구조 (I)의 화합물을 21일 동안 하루에 한번 (qd x 21) 경구로 (p.o.) 투여하였다. 항-PD-1을 2주 동안 일주일에 두번 (biwk x 2) 5 mg/kg으로 복강내로 (i.p.) 투여하였다. 치료 그룹은 하기와 같았다: 그룹 1 (대조군)은 비히클 1을 받았고; 그룹 2 및 3은 각각 50 및 100 mg/kg 구조 (I)의 화합물을 받았고; 그룹 4는 항-PD-1을 받았고; 그룹 5는 50 mg/kg 구조 (I)의 화합물 및 항-PD-1을 받았고; 그룹 6은 100 mg/kg 구조 (I)의 화합물 및 항-PD-1을 받았다. 종양 부피를 캘리퍼스를 사용하여 일주일에 두번 측정하였다. 대조군 그룹의 평균 종양 부피가 21일차에 1000 mm³에 접근하였을 때, 모든 그룹을 종양 성장 억제 (TGI)에 대해 분석하였다. 1000 mm³의 종점 종양 부피에 도달하였을 때 또는 연구의 마지막 날 (46일차) 중 먼저 도래하는 날짜에 동물을 안락사시켰다. 종점에, 혈청, 비장 및 종양을 모든 그룹의 동물로부터 수집하였다.
- [0431] 효능을 주로 퍼센트 종양 성장 지연 (TGD) 및 이차적으로 퍼센트 종양 성장 억제 (TGI)에 기초하여 결정하였다. TGD는 대조군 마우스에 비해 치료군 마우스에서 중위수 종점까지의 시간 (TTE)의 퍼센트 증가로서 정의되고, 로 그순위 (멘텔-콕스(Mantel-Cox)) 검정을 사용하여 평가되었다. TGI는 치료군 및 대조군 마우스의 21일차 중위수 종양 부피 (MTV) 사이의 퍼센트 차이로서 정의되고, MTV 사이의 차이는 만-위트니(Mann-Whitney) U 검정을 사용하여 P ≤ 0.05에서 유의한 것으로 간주되었다. 치료 내약성을 체중 변화 및 치료-관련 (TR) 부작용의 관찰에 기초하여 평가하였다.
- [0432] 비히클 대조군 그룹 1의 중위수 종점까지의 시간 (TTE)은 19.1일이었고, 이 46-일 연구에서 141%의 최대 가능한 종양 성장 지연 (TGD) (26.9일에 해당)을 확립하였다. 대조군 TTE 값은 18.3 내지 27.6의 범위였고, TGD 분석에 대한 민감한 검정을 제공하였다. 그룹 2 및 3 (각각 50 및 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물)은 각각 19% 및 70%의 TGD를 생성하였다. 그룹 2 TTE는 대조군과 통계적으로 차이가 없었지만, 그룹 3 결과는 대조군과 비교하여 유의하였다 (P ≤ 0.001 v. 그룹 1). 항-PD-1 단독요법 (그룹 4)은 121%의 통계적으로 유의한 종양 성장 지연 (TGD)을 나타내었다 (P ≤ 0.01 v. 그룹 1). 그룹 5 및 6은 각각 50 및 100 mg/kg으로 구조 (I)의 화합물과 조합된 항-PD-1을 투여받았다. 조합 요법 둘 다는 141%의 가능한 최대 종양 성장 지연을 달성하였다. 결과는 그룹 1과 비교하여 유의하였지만 (P ≤ 0.001 v. 그룹 1), 항-PD-1 단독요법과 비교한 경우 유의하지 않았다.
- [0433] 유의한 21일차 종양 성장 억제 (TGI)는 그룹 2 (50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물)에서 관찰되지 않았지만, 다른 모든 그룹에서 관찰되었다: 그룹 3 (65%), 그룹 4 (69%) 및 그룹 6 (91%) (P ≤ 0.01 v. 그룹 1), 및 그룹 5 (93%) (P ≤ 0.001 v. 그룹 1).
- [0434] 무시가능한 그룹 평균 체중 감소 (≤ 0.8%)가 항-PD-1 및 구조 (I)의 화합물 / 항-PD-1 조합 요법 그룹 4, 5 및 6에서 관찰되었다. 임상 관찰은 치료 그룹에 걸쳐 발생한 종양 진행의 간헐적 징후 (종양 케양, 주름진 털, 구부린 자세, 무기력, 및/또는 낮은 체온)로 제한되었다.
- [0435] 요약하면, 구조 (I)의 화합물 단독요법은 용량 반응 방식으로 활성을 나타내었고, 100 mg/kg은 동계 MC38 결장암종 모델에서 유의한 70% TGD를 초래하였다. 항-PD-1 단독은 이 모델에서 유의하게 활성이었다. 항-PD-1이 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물과 조합하여 투여된 경우, 구조 (I)의 화합물 용량 투여와 무관하게 유

의한 생존 이점이 있었다. 연구 21일차의 분석은 장기간 결과의 결과와 일치하였다. 100 mg/kg 용량의 구조 (I)의 화합물은 65% TGI로 잠재적 치료 활성에 도달하였다. 항-PD-1 요법은 또한 유의한 69% TGI를 초래하였다. 조합하여, 항-PD-1 및 구조 (I)의 화합물은 90% 초과 TGI를 생성하였고, 이는 또한 잠재적 치료 활성을 나타낸다. 모든 치료는 잘 용인되었다.

[0436] 방법 및 재료

[0437] 마우스

[0438] 암컷 C57BL/6 마우스 (C57BL/6NCr1, 찰스 리버(Charles River))는 연구 1일차에 체중 (BW) 범위가 18.2 내지 24.8 g인 11주령이었다. 동물을 임의의 물 (역삼투, 1 ppm Cl), 및 18.0% 조질 단백질, 5.0% 조질 지방 및 5.0% 조질 섬유로 이루어진 NIH 31 변형되고 조사된 랩 다이어트(NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet)® 로 사육하였다. 마우스를 20-22°C (68-72°F) 및 40-60% 습도에서 12-시간 빛 주기로 정적 마이크로아이스레이터에서 조사된 인리치-오'콕스(Enrich-o'cobs)™ 실험 동물 침구에 수용하였다. CR 디스커버리 서비스(CR Discovery Services)는 구체적으로 구속, 축산, 수술 절차, 사료 및 유체 조절, 및 수의학적 관리와 관련하여 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 가이드의 권장사항을 준수한다. CR 디스커버리 서비스의 동물 관리 및 사용 프로그램은 국제실험동물관리평가인증협회 (AAALAC)의 인증을 받았으며, 이는 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 승인된 표준 준수를 보장한다.

[0439] 종양 세포 배양

[0440] 이 연구를 위한 MC38 뮤린 결장암종 세포주는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection; ATCC)으로부터 얻었고, 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민, 100 단위/mL 페니실린 G 나트륨, 100 µg/mL 스트렙토마이신 술페이트, 및 25 µg/mL 겐타마이신을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 CR 디스커버리 서비스에서 유지하였다. 세포를 5% CO₂ 및 95% 공기의 분위기에서 37°C의 가습 인큐베이터에서 조직 배양 플라스크에서 배양하였다.

[0441] 생체내 이식 및 종양 성장

[0442] 이식 당일, 배양된 MC38 세포를 로그기 성장 동안 수확하고, 5 x 10⁶ 세포/mL의 농도로 RPMI 배지에서 재현탁하였다. 종양은 각 시험 동물의 오른쪽 옆구리에 5 x 10⁵ MC38 세포 (0.1 mL 현탁액)를 피하로 이식함으로써 개시되었다. 종양 부피가 80-120 mm³의 표적 범위에 접근함에 따라 종양을 모니터링하였다. 종양 세포 이식 18일 후, 연구 1일차에, 동물을 75 내지 144 mm³의 개별 종양 부피 및 102-104 mm³의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 6개의 그룹 (n=8/그룹)으로 정렬하였다. 종양을 연구 기간 동안 일주일에 두 번 캘리퍼스로 측정하였다. 종양을 캘리퍼스를 사용하여 2차원으로 측정하고, 하기 공식을 사용하여 부피를 계산하였다:

[0443]
$$\text{종양 부피(mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

[0444] 여기서 w = 종양의 너비 및 l = 종양의 길이 (mm). 1 mg이 종양 부피 1 mm³에 해당한다고 가정하여 종양 중량을 추정할 수 있다.

[0445] 치료제

[0446] 구조 (I)의 화합물을 -20°C에서 저장하였다. 항-PD-1 클론 RMP1-14 (랫 IgG; 바이오엑셀(BioXcell) 로트 번호 695318A1B)를 4°C에서 저장하고, 빛으로부터 보호하였다. 비히클은 2% 트윈80 : 10% 에탄올 : 30% PEG400 : 58% 탈이온수 (DI H₂O)였다.

[0447] 구조 (I)의 화합물의 투약 용액은, 화합물을 에탄올에 불텍스하면서 현탁한 후, 트윈80 및 PEG400을 부드럽게 불텍스하면서 첨가한 후, 탈이온수 (DI H₂O)를 첨가하여 5 및 10 mg/mL 불투명 현탁액을 수득함으로써 매주 제조하였다. 투약 용액을 4°C에서 저장하였다. 나머지 제형화되지 않은 화합물을 연구 종료 후 고객에게 반환하였다.

[0448] 투약 당일, 항체 스탁 용액 (6.78 mg/mL)을 0.5 mg/mL의 최종 농도로 PBS로 희석하였다.

[0449] 치료

- [0450] 연구 1일차에, 확립된 피하 MC38 종양을 갖는 암컷 C57BL/6 마우스를 6개의 그룹 (n = 8)으로 정렬하고, 표 1에 요약된 치료 계획에 따라 투약을 개시하고, 아래에 설명한다. 모든 요법에 대한 투약 부피는 체중 20 그램당 0.200 mL (10 mL/kg)였고, 각 개별 동물의 체중에 맞게 조정되었다.
- [0451] 그룹 1은 비히클 1 (트윈80, 에탄올 및 PEG400, 수중 (하기 비율: 2:10:30:58))을 21일 동안 하루에 한번 (qd x 21) 경구로 (p.o.) 받았고, 종양 생착 및 진행에 대한 대조군 및 벤치마크 그룹으로서 작용하였다.
- [0452] 그룹 2는 구조 (I)의 화합물을 50 mg/kg, p.o., qd x 21로 받았다.
- [0453] 그룹 3은 구조 (I)의 화합물을 100 mg/kg, p.o., qd x 21로 받았다.
- [0454] 그룹 4는 항-PD-1을 5 mg/kg, i.p., biwk x 2로 받았다.
- [0455] 그룹 5는 항-PD-1 5 mg/kg, i.p., biwk x 2와 조합하여 구조 (I)의 화합물을 50 mg/kg, p.o., qd x 21로 받았다.
- [0456] 그룹 6은 항-PD-1 5 mg/kg, i.p., biwk x 2와 조합하여 구조 (I)의 화합물을 100 mg/kg, p.o., qd x 21로 받았다.
- [0457] 샘플링
- [0458] TGI에 도달한 후, 연구 종료시 (46일차) 또는 개별 종양 부피가 1000 mm³에 접근하였을 때 개별 종점에 도달하였다. 종점 혈청, 종양 및 비장 샘플을 종점에 모든 그룹의 동물로부터 수집하였다.
- [0459] 이소플루란 마취 하에 말단 심장 천자에 의해 전체 혈액 부피를 수집하고, 혈청으로 프로세싱하고 (항응고제 없음), 동결시켰다. 혈액 수집 직후 종양 및 비장을 수확하였다. 비장을 24시간 동안 포르말린에 고정된 후, 70% 에탄올로 옮겼다. 연구 종료시 고객에게 배송될 때까지 실온에서 저장하였다. 종양을 두 부분으로 나누었다. 파트 1은 비장에 대해 기재된 바와 같이 포르말린 고정되었고, 파트 2는 급속 동결되고 배송될 때까지 -80 °C에서 저장되었다. 연구 완료시, 혈청 및 동결된 종양 (파트 2)은 드라이아이스 (-80°C)로 배송하였지만, 포르말린 고정된 조직은 상온에서 톨레로 파마슈티칼스, 인크.(Tolero Pharmaceuticals, Inc.)로 보냈다.
- [0460] 종양 성장 억제 (TGI) 분석
- [0461] 개별 종양을 일주일에 두번 측정하였다. 종양 성장 억제 (TGI)는 MTV (n), 동물 수 (n)에 대한 중위수 종양 부피를 사용하여 21일차에 결정하였다. 퍼센트 종양 성장 억제 (%TGI)는 지정된 대조군 그룹 (그룹 1)의 MTV 및 치료 그룹의 MTV 사이의 차이로 정의되었으며, 이는 대조군 그룹의 MTV의 백분율로 표시되었다:
- [0462] $\%TGI = [1 - (MTV_{\text{약물 치료군}} / MTV_{\text{대조군}})] \times 100$
- [0463] CR 디스커버리 서비스는 이 기준에 의해 적어도 60% TGI를 유발하는 임의의 작용제를 잠재적으로 치료학적으로 활성인 것으로 간주한다.
- [0464] 종점 및 종양 성장 지연 (TGD) 분석
- [0465] TGI에 도달한 후, TGD 분석을 위해 연구를 전환하였다. 종양이 1000 mm³의 종점 부피에 도달하였을 때 또는 연구 종료 (46일차) 중 먼저 도래하는 날짜에 각 개별 동물을 안락사시켰다. 종양 부피 종점에 대한 연구를 종료한 동물은 안락사 날짜와 함께 종양 진행 (TP)에 대해 안락사시킨 것으로 문서화되었다. 분석을 위한 종점까지의 시간 (TTE)을 하기 방정식에 의해 각 마우스에 대해 계산하였다:

[0466]
$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{종점 부피}) - b}{m}$$

[0467] 여기서 TTE는 일수로 표시되고, 종점 부피는 mm³로 표시되고, b는 절편이고, m은 로그-변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해 수득된 선의 기울기이다. 데이터 세트는 분석에 사용된 종점 부피를 초과한 제1 관찰 및 이 종점 부피의 달성 직전에 발생한 3개의 연속 관찰로 이루어졌다. 계산된 TTE는 일반적으로 종양 크기로 인해 동물을 안락사시킨 날짜인 TP 날짜보다 작다. 종점 부피에 도달하지 않은 종양을 갖는 동물은 연구의 마지막 날 (46일차)과 동일한 TTE 값을 할당받았다. 로그-변환된 계산된 TTE가 종점에 도달하기 하루 전날 이전 이거나 종양 부피 종점에 도달한 날을 초과한 경우, TTE를 근사화하기 위해 선형 보간을 수행하였다. 사고 (NTRa) 또는 알려지지 않은 병인 (NTRu)으로 인한 NTR (비-치료-관련) 원인으로 사망한 것으로 분류된 임의의 동물은 TTE 계산 (및 모든 추가 분석)으로부터 배제하였다. TR (치료-관련) 사망 또는 NTRm (전이로 인한 비-

치료-관련 사망)으로 분류된 동물은 사망일과 동일한 TTE 값을 할당받았다.

[0468] 치료 결과는 대조군 그룹과 비교하여 치료 그룹에서 중위수 종점까지의 시간 (TTE)의 증가로 정의된 종양 성장 지연 (TGD)으로부터 평가되었다:

[0469] $TGD = T - C,$

[0470] 일수로 표시되거나 대조군 그룹의 중위수 TTE의 백분율로 표시됨:

[0471]
$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[0472] 여기서:

[0473] T = 치료 그룹에 대한 중위수 TTE, 및

[0474] C = 지정된 대조군 그룹에 대한 중위수 TTE.

[0475] 퇴행 반응에 대한 MTV 및 기준

[0476] 치료 효능은 또한 마지막 날 연구에 남아있는 동물의 종양 부피 및 퇴행 반응의 수 및 크기로부터 결정될 수 있다. MTV(n)은 종양이 부피 종점을 달성하지 않은 나머지 평가가능한 동물의 수 (n)에서 46일차의 중위수 종양 부피로서 정의된다.

[0477] 치료는 동물에서 종양의 부분 퇴행 (PR) 또는 완전 퇴행 (CR)을 유발할 수 있다. PR 반응에서, 종양 부피는 연구 과정 동안 3개의 연속 측정에 대해 1일차 부피의 50% 이하이고, 이들 3개의 측정 중 하나 이상에 대해 13.5 mm³ 이상이다. CR 반응에서, 종양 부피는 연구 동안 3개의 연속 측정에 대해 13.5 mm³ 미만이다. 동물은 연구 동안 PR 또는 CR 사건에 대해 오직 한번만 및 PR 및 CR 기준 둘 다 충족된 경우 오직 CR로서 스코어링되었다. 연구 종료시 CR 반응을 갖는 임의의 동물은 무종양 생존자 (TFS)로서 추가적으로 분류되었다.

[0478] 독성

[0479] 동물은 1-5일차에 매일 체중을 측정 한 후, 연구가 완료될 때까지 일주일에 두 번 체중을 측정하였다. 마우스를 임의의 유해, TR 부작용의 명백한 징후에 대해 자주 관찰하였으며, 관찰시 임상 징후를 기록하였다. 개별 체중을 프로토콜에 따라 모니터링하였으며, 1개의 측정에 대해 30%를 초과하거나 3개의 연속 측정에 대해 25%를 초과하는 체중 감소를 갖는 임의의 동물을 TR 사망 (치료 그룹의 경우)으로 안락사시켰다. 그룹 평균 체중 감소를 또한 CR 디스커버리 서비스 프로토콜에 따라 모니터링하였다. 허용가능한 독성은 연구 동안 20% 미만의 그룹 평균 체중 (BW) 감소 및 10% 이하의 TR 사망으로 정의되었다. 더 큰 독성을 초래하는 임의의 투약 레지멘은 최대 허용 용량 (MTD) 이상으로 간주되었다. 평균 체중 감소가 허용가능한 한계를 초과한 임의의 그룹에서 투약을 중단하였다. 그룹 평균 체중이 허용가능한 수준으로 회복되면, 더 낮은 수준 및/또는 감소된 빈도로 투약을 변형한 후 재개하였다. 사망은 임상 징후 및/또는 부검에 의해 입증된 바와 같이 치료 부작용에 기인한 경우 TR로 분류되었다. TR 분류는 또한 투약 기간 동안 또는 마지막 용량의 14일 이내에 원인 불명의 사망에 할당되었다. 사망이 치료 부작용과 관련되었다는 증거가 없는 경우 사망은 NTR로 분류되었다. NTR 사망은 사망 원인에 기초하여 추가로 특정화될 수 있다. 사망은 사고 또는 인간 실수로 인한 경우 NTRa로 분류될 수 있다. 사망은 부검이 사망이 침습 및/또는 전이에 의한 종양 전파로 인한 것이라고 나타낸 경우 NTRm으로 분류될 수 있다. 사망은 사망 원인이 알려지지 않았고 치료 부작용, 전이, 사고 또는 인간 실수와 관련된 사망의 이용가능한 증거가 없는 경우 NTRu로 분류될 수 있지만, 치료 부작용으로 인한 사망을 배제할 수는 없다.

[0480] 통계 및 그래픽 분석

[0481] 그래픽 프리젠테이션 및 통계 분석을 위해 윈도우 8.0용 프리즘(Prism) (그래프패드(GraphPad))을 사용하였다. 허용가능한 한계를 초과하는 독성 (>20% 그룹 평균 체중 감소 또는 10% 초과 치료 관련 사망)을 경험하거나 5 개 미만의 평가가능한 관찰을 갖는 연구 그룹은 통계 분석에 포함되지 않았으며, 평가불가능 (ne)으로 분류되었다. 만-위트니 U 검정을 사용하여 2개 그룹의 21일차 중위수 종양 부피 (MTV) 간의 차이의 통계 분석을 성취하였다.

[0482] 생존을 카플란-마이어 방법에 의해 분석하였다. 전체 생존 경험을 평가하는 로그순위 검정은 2개 그룹의 TTE 값 사이의 차이의 유의성을 분석하는데 사용되었다. 로그순위 분석은 NTR 사망으로 평가된 동물을 제외한 그룹의 모든 동물에 대한 데이터를 포함한다. 양측 통계 분석을 유의성 수준 P = 0.05에서 수행하였다. 통계 검정

은 다중 비교를 위해 조정되지 않았다.

- [0483] 프리즘은 $P > 0.05$ 에서 유의하지 않음 (ns), $0.01 < P \leq 0.05$ 에서 유의함 ("*"에 의해 기호화됨), $0.001 < P \leq 0.01$ 에서 매우 유의함 ("***"), 및 $P \leq 0.001$ 에서 극히 유의함 ("****")으로서 시험 결과를 요약한다. 통계적 유의성 검정은 그룹 간의 차이의 크기의 추정치를 제공하지 않기 때문에, 모든 유의성 수준은 이 보고서의 텍스트 내에서 유의함 또는 유의하지 않음으로 기재되었다. 모든 분석의 경우, 양측 $P < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.
- [0484] 그룹별로 개별 마우스에 대한 TTE 값을 제시하기 위해 산점도를 구축하였다. 21일차 종양 부피 데이터를 그룹별로 제시하는 박스 및 수염 플롯을 구축하였으며, "박스"는 관찰의 25번째 및 75번째 백분위수를 나타내고, "선"은 관찰의 중위수를 나타내고, "수염"은 극단 관찰을 나타낸다. 개별, 그룹 중위수, 및 평균 종양 부피를 시간의 함수로 플롯팅하였다. 동물이 종양 크기로 인해 연구를 종료하였을 때, 동물에 대해 기록된 최종 종양 부피는 후속 시점에서 평균 부피를 계산하는데 사용된 데이터와 함께 포함되었다. 오차 막대 (존재하는 경우)는 하나의 평균의 표준 오차 (SEM)를 나타낸다. 카플란-마이어 플롯은 시간에 대한 연구에 남아있는 각 그룹의 동물의 백분율을 제시한다. 카플란-마이어 플롯 및 로그순위 검정은 동일한 TTE 데이터 세트를 공유한다. 연구 과정에 걸친 그룹 체중 변화는 1일차로부터의 퍼센트 평균 변화로 플롯팅되었다. 종양 성장 및 체중 플롯은 NTR 사망으로 평가된 동물에 대한 데이터를 배제하였고, 그룹의 동물의 50% 미만이 연구에 남아있는 경우 절단되었다.
- [0485] 결과
- [0486] 연구의 그룹을 표 1에 요약된 프로토콜에 따라 치료하였다. 표 2는 각 그룹에 대한 치료 반응을 나타내고, 표 3은 21일차 종양 성장 억제 결과를 요약한다. 도 2는 그룹별 개별 TTE를 제시하는 산점도를 제공한다. 도 3은 박스 및 수염 플롯을 사용하여 21일차에 그룹별 종양 부피 분포를 예시한다. 도 4는 연구에 대한 그룹 중위수 종양 성장 (상부 패널) 및 카플란-마이어 생존 (하부 패널)의 플롯을 포함한다. 도 5는 그룹 평균 종양 성장 \pm SEM을 플롯팅하고, 도 6a-6b는 개별 종양 성장 곡선을 제공한다. 도 7은 각 그룹에 대한 1일차로부터의 퍼센트 평균 체중 변화를 예시한다.
- [0487] 효능
- [0488] 비히클-처리된 대조군 마우스에서 MC38 종양의 성장 (그룹 1)
- [0489] 그룹 1 마우스는 비히클 (2% 트윈80 : 10% 에탄올 : 30% PEG400: 58% DI H₂O) p.o., qd x 21을 받았고, 모든 치료 그룹에 대한 비교 표준을 제공하였다. 대조군 TTE 값은 18.3 내지 27.6의 범위였으며, TGD 분석에 대한 민감한 검정을 제공한다. 중위수 종양 부피 (MTV) (8)는 21일차에 1576 mm³에 도달하였다 (표 3). 그룹 1에 대한 중위수 종점까지의 시간 (TTE)은 19.1일이었고, 46-일 연구에 대해 26.9일 (141%)의 최대 가능한 종양 성장 지연 TGD를 확립하였다 (표 2). 모든 대조군 종양은 1000 mm³ 종점을 달성하였다 (표 2). 종양 성장은 진행적이었다 (도 4 (상부 패널), 도 5 및 도 6a).
- [0490] 구조 (I)의 화합물을 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 2 및 3)
- [0491] 그룹 2는 구조 (I)의 화합물을 50 mg/kg p.o. qd x 21로 받았다. 21일차에 그룹 2 MTV (6)는 925 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의하지 않은 41% TGI에 상응한다 ($P > 0.05$, 표 3). 그룹 2에 대한 중위수 TTE는 22.7일이었으며, 이는 대조군 그룹 1과 비교하여 19%의 유의하지 않은 TGD에 상응한다 (표 2). 2마리의 NTRu 사망이 그룹 2에서 발생하였다 (17 및 21일차에 각각 1마리). 1마리의 동물은 0 mm³의 종양 부피로 연구의 마지막 날 (46일차)에 도달하였으며, 이는 완전 퇴행 (CR)을 유지한 무종양 생존자 (TFS)로 표시되었다 (표 2).
- [0492] 그룹 3은 구조 (I)의 화합물을 100 mg/kg p.o. qd x 21로 받았다. 21일차에 그룹 3 MTV (7)는 550 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 종양 성장 (TGI)의 유의한 65% 억제에 상응한다 ($P \leq 0.01$, 표 3). 그룹 3에 대한 중위수 TTE는 32.5일이었으며, 이는 유의한 70% TGD에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 2). 1마리의 NTRu 사망이 20일차에 발생하였다. 1마리의 동물은 446 mm³의 종양 부피로 연구의 마지막 날 (46일차)에 도달하였다 (표 2).
- [0493] 항-PD-1을 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 4)
- [0494] 그룹 4는 항-PD-1을 5 mg/kg i.p. biwk x 2로 받았다. 21일차에 그룹 4 MTV (8)는 485 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 69% TGI에 상응한다 ($P \leq 0.01$, 표 3). 그룹 4에 대한 중위수 TTE는 42.2일이었으며, 이는 그룹 1과 비교하여 121%의 유의한 TGD에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 2). 2마리의 동물은 847 및 0 mm³의 최종

종양 부피로 연구의 마지막 날 (46일차)에 도달하였으며, 1마리는 또한 완전 퇴행 (CR)을 유지한 무종양 생존자 (TFS)로서 표시되었다 (표 2) (도 4 및 5).

- [0495] 구조 (I)의 화합물 및 항-PD-1 조합 요법에 대한 반응 (그룹 5 및 6)
- [0496] 그룹 5는 표 2에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 구조 (I)의 화합물을 받았다. 21일차에 그룹 5 MTV (7)는 108 mm³였으며, 이는 그룹 1 ($P \leq 0.001$) 및 구조 (I)의 화합물 단독요법 ($P \leq 0.05$ v. 그룹 2)과 비교하여 유의한 93% TGI에 상응하지만, 항-PD-1 단독요법과 비교하여 그렇지 않았다 (표 3). 그룹 5에 대한 중위수 TTE는 46.0 일의 연구에서 달성가능한 최대 TTE로 할당되었으며, 이는 대조군 ($P \leq 0.001$ v. 그룹 1) 및 구조 (I)의 화합물 단독요법 ($P \leq 0.05$ v. 그룹 2)과 비교하여 유의한 141% TGD에 상응하지만, 항-PD-1 단독요법과 비교하여 그렇지 않았다 (표 2). 4마리의 동물은 63 mm³의 MTV (4)로 연구의 마지막 날 (46일차)에 도달하였으며, 1마리는 부분 퇴행 (PR)으로, 및 2마리의 CR은 TFS로 추가로 분류되었다. 중위수 및 평균 종양 성장은 항-PD-1 단독요법 그룹 5를 제외한 모든 그룹과 비교하여 지연되었다 (도 4 및 5).
- [0497] 그룹 6은 표 2에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 구조 (I)의 화합물을 받았다. 21일차에 그룹 6 MTV (7)는 144 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 91% TGI에 상응하지만 ($P \leq 0.01$), 구조 (I)의 화합물 (그룹 2) 단독요법 또는 항-PD-1 단독요법과 비교하여 그렇지 않았다 (표 3). 그룹 6은 46.0일의 연구에서 달성가능한 최대 TTE로 할당되었으며, 이는 대조군과 비교하여 유의한 141% TGD에 상응하지만 ($P \leq 0.001$ v. 그룹 1), 항-PD-1 또는 구조 (I)의 화합물 (그룹 3) 단독요법과 비교하여 그렇지 않았다 (표 2). 4마리의 동물은 398 mm³의 MTV (4)로 연구의 마지막 날 (46일차)에 도달하였으며, 1마리는 CR이며, 이는 추가로 TFS로 추가로 분류되었다. 중위수 및 평균 종양 성장은 항-PD-1 단독요법 그룹 6을 제외한 모든 그룹과 비교하여 지연되었다 (도 4 및 5).
- [0498] 유해 사건
- [0499] 표 2는 최대 평균 체중 (BW) 감소, 치료 관련 (TR) 및 비-치료 관련 (NTR) 사망의 요약을 제공한다. 도 7은 각 그룹에 대한 1일차로부터의 퍼센트 평균 BW 변화를 플롯팅한다. 관찰시 임상 징후를 기록하였다. 3일차에 무시가능한 그룹 평균 BW 감소가 항-PD-1 그룹 4 (0.6%), 및 조합 요법 그룹 5 (0.8% 5일차) 및 6 (0.4% 3일차) 둘 다에서 관찰되었다. 원인 불명의 사망 (NTRu)이 그룹 2 (17 및 21일차에 각각 1마리), 20일차에 그룹 3, 25일차에 그룹 4, 그룹 5 (20 및 39일차에 각각 1마리), 및 18일차에 그룹 6에서 발생하였다. 종양 진행의 징후 (저체온, 체중 감소, 구부림, 주름진 털 및/또는 종양 케양)가 또한 각 그룹으로부터의 1 또는 2마리의 동물에서 기록되었다.
- [0500] 실시예 3
- [0501] PKM2 활성화제 및 면역요법제 사이의 생체내 상승작용
- [0502] 6-8주령 C57BL/6 마우스는 마트리겔에 1:1 혼합된 5×10^5 MC38 결장암 세포를 뒷 옆구리에 주사받았다. 종양이 대략 100 mm³에 도달하였을 때, 마우스를 치료 코호트로 계층화하였다. 마우스는 경구 위관영양에 의해 구조 (I)의 화합물 및 복강내 주사에 의해 항-PD-1 항체 (카탈로그 # BE0146, 클론 RMP1-14, 바이오엑셀)을 1일 1회 투여받았다 (도 8). 구조 (I)의 화합물을 트윈80:에탄올:PEG400:물 (2:10:30:58)에서 제형화하고, 항-PD-1 항체를 PBS에서 제형화하였다. 종양 부피를 21일 동안 매주 2회 측정하였다.
- [0503] 구조 (I)의 화합물로 치료된 마우스의 종양은 11.9%만큼 많이 억제되었다 (%TGI, 50 mg/kg 또는 mpk로 투여됨). 대조적으로, 구조 (I)의 화합물 및 항-PD-1 항체를 제공받은 마우스의 종양은 치료 기간 과정에 걸쳐 36.4%만큼 억제되었다 (100 mpk로 투여됨, 도 8 참조).
- [0504] 실시예 4
- [0505] 세린- 및 글리신-고갈 식이에서 PKM2 활성화제의 연구
- [0506] 전통적인 식이 및 세린- 및 글리신-고갈 식이로 사육된 마우스에 대한 구조 (I)의 화합물의 치료의 생체내 효과를 조사하기 위해 A549 폐암 세포를 사용하여 이종이식편 연구를 수행하였다. 전통적인 식이 대조군은 베이커 (Baker) 아미노산 식이 (카탈로그 # 5CC7, 시험 식이)였고, 고갈된 식이는 남아있는 모든 아미노산의 증가로 세린 및 글리신 고갈을 보상한 변형된 베이커 아미노산 식이 (카탈로그 # 5BJX, 시험 식이)였다. 마우스 (6-8주령 암컷 무홍선 누드)를 표준 조건 하에 수용하고, 음식 및 물을 임의로 허용하고, 마우스당 1×10^7 A549 세포를 주사하였다. 대략 100-200 mm³의 종양 부피에 도달시, 마우스를 대조군 (비히클 단독) 또는 구조 (I)의 화합물로 치료하였다. 구조 (I)의 화합물을 100 mpk의 농도로, qd \times 21, 경구 위관영양에 의해 투여하였다.

- [0507] 종양 부피 및 체중을 측정하고, 매주 2회 기록하였다 (도 9). 연구 완료 시, 마우스를 안락사시키고, 종양 조직을 수확하였다. 도 9의 데이터가 제시하는 바와 같이, 세린- 및 글리신-고갈 식이에서 구조 (I)의 화합물을 사용한 치료는 종양 부피의 최상의 감소를 나타내었다. 또한, 도 9에 제시된 연구에서 치료된 마우스는 구조 (I)의 화합물이 투여되는 동안 유의한 체중 감소 또는 변동을 나타내지 않았다.
- [0508] 실시예 5
- [0509] 안트라사이클린 화합물 및 PKM2 활성화제 사이의 상승작용
- [0510] A549 및 Panc1 세포를 384-웰 플레이트를 사용하여 웰당 1,200개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. 세포를 RPMI 배지에 플레이팅하고, 24시간 동안 37°C에서 접착되도록 하였다. 그 후, 세포를 조건당 7회 복제하여 3 μ M 농도의 구조 (I)의 화합물의 존재 및 부재 하에 독소루비신의 농도 구배 (도 10a 및 10b)로 처리하였다. 세포 생존성을 제조사의 프로토콜 (프로메가 바이오사이언시스, 엘엘씨(Promega Biosciences, LLC))에 따라 세포-역가-글로(Cell-titer-Glo) 검정을 사용하여 결정하였다. 독소루비신을 아펙스바이오(Apexbio) (카탈로그 # A1832)로부터 구입하고, DMSO에서 준비하였다.
- [0511] 데이터는 구조 (I)의 화합물이 안트라사이클린-기반 항암 화합물과 조합하여 사용될 때 증가된 항-증식성 활성을 명확하게 제시한다. A549 및 Panc1 세포는 둘 다 세포 생존성에 대해 시험되었으며, 각각은 단일 작용제 처리에 비해 조합에 대한 증가된 민감도를 나타내었다 (도 10a 및 10b). 구조 (I)의 화합물은 3 μ M 용량 수준에서 세포 생존성에 대한 단일 작용제로서 효과를 갖지 않음을 주목해야 한다.
- [0512] 실시예 6
- [0513] EGFR 억제제 및 PKM2 활성화제 사이의 상승작용
- [0514] 구조 (I)의 화합물 및 예시적인 EGFR 억제제, 에를로티닙을 사용한 치료의 생체내 효과를 조사하기 위해 HCC-827 폐암 세포를 사용하여 이중식편 연구를 수행하였다. 에를로티닙을 엘씨 랩스(LC Labs) (카탈로그 # E-4007)로부터 구입하고, 물 중 0.2% (w/v) 메틸셀룰로스 + 0.1% (v/v) 트윈80으로 준비하였다. 6-8주령 암컷 무흉선 누드 마우스를 표준 조건 하에 수용하고, 음식 및 물을 임의로 허용하였다. 마우스는 마우스당 1 \times 10⁷ 개 HCC-827 세포를 주사받았다. 대략 100-200 mm²의 종양 부피에 도달시, 마우스를 비히클 (트윈80, 에탄올, PEG400, 및 물, 하기 비율로: 2:10:30:58) 또는 구조 (I)의 화합물로 치료하였다. 에를로티닙을 먼저 6일 동안 매일 투여한 후 구조 (I)의 화합물로 치료하였다. 그 후, 구조 (I)의 화합물을 최대 100 mpk 농도로 경구 위관 영양에 의해 투여하였다.
- [0515] 종양 부피 및 체중을 측정하고, 매주 2회 기록하였다 (도 11). 연구 완료 시, 마우스를 안락사시키고, 종양 조직을 수확하였다. 도 11의 데이터가 제시하는 바와 같이, 구조 (I)의 화합물 및 에를로티닙을 사용한 치료는 종양 부피의 감소를 나타내었다. 또한, 도 11에 제시된 연구에서 처리된 마우스는 구조 (I)의 화합물이 투여되는 동안 유의한 체중 감소 또는 변동을 나타내지 않았다.
- [0516] 실시예 7
- [0517] 생화학적 PKM2 활성
- [0518] A549 폐암 세포를 추가 글루타민 또는 피루베이트 없이 MEM 배지 플러스 10% FBS에서 웰당 20,000개 세포 (96-웰 플레이트)로 플레이팅하였다. 밤새 인큐베이션 후, 세포를 PBS로 세척한 후, MEM 배지에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 구조 (I)의 화합물을 1% 최종 농도 DMSO로 세포에 첨가하였다. 엽산 결합 단백질 (FBP)을 대조군 화합물로 사용하였고, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)로부터 구입하고, PBS에서 준비하였다. 30분 후, 세포를 용해시키고, 용해물 중 피루베이트 키나제 활성을 피루베이트 키나제 활성 검정 (바이오비전(BioVision), 미국 캘리포니아주 밀피타스)에 의해 결정하였다. 최대 속도 값을 운동 데이터로부터 계산하고, AC₅₀ 값을 프리즘 그래프패드 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 라호이아)를 사용하여 결정하였다. 결과는 도 12에 그래프로 제시된다. 도 13에 대한 데이터는 또한 이 설명에 따라 획득되었다.
- [0519] 실시예 8
- [0520] 세포 생존성 검정
- [0521] 세포를 RPMI 배지 + 5% 투석된 혈청에서 웰당 5000개 세포 (96-웰 플레이트에서)로 시딩하였다. 18시간 후, DMSO 또는 0.1% 최종 농도 DMSO의 구조 (I)의 화합물을 첨가하였다. 72시간 후, 세포 생존성을 프로메가 바이

오사이언시스, 엘엘씨 (미국 위스콘신주 매디슨)로부터의 세포-역가-글로 검정 키트 및 프로토콜에 따라 결정하고, EC₅₀ 값을 프리즘 그래프패드 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 라호이아)를 사용하여 결정하였다 (도 14).

- [0522] 실시예 9
- [0523] 세포 생존성 검정
- [0524] 세포를 MEM 배지 세린이 결여된 + 5% 투석된 혈청에서 웰당 5000개 세포 (96-웰 플레이트에서)로 시딩하였다. 18시간 후, DMSO 또는 0.1% 최종 농도 DMSO의 구조 (I)의 화합물을 첨가하였다. 72시간 후, 세포 생존성을 프로메가 바이오사이언시스, 엘엘씨 (미국 위스콘신주 매디슨)로부터의 세포-역가-글로 검정 키트 및 프로토콜에 따라 결정하고, EC₅₀ 값을 프리즘 그래프패드 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 라호이아)를 사용하여 결정하였다 (도 15).
- [0525] 도 16은 실시예 8 및 9에 기재된 방법에 따라 시험할 때 세린이 배지에 존재할 때 구조 (I)의 화합물이 세포에 유의하게 덜 영향을 미친다는 것을 제시한다.
- [0526] 실시예 10
- [0527] PKM2 활성화제 및 글루타티온 감소의 연구
- [0528] A549 세포를 상기 실시예 3에 따라 제조하였다. 상기 세포를 10 μM 농도의 구조 (I)의 화합물로 처리하였으며, 블랭크 대조군 (DMSO)에 비해 각 조건에 대해 10회 복제하였다. 세포를 24시간 동안 처리한 후, 글루타티온 수준을 프로메가 (카탈로그 # V6912)로부터의 GSH-Glo 검정 키트 및 절차를 사용하여 결정하였다. 도 17은 구조 (I)의 화합물에 노출된 세포에 대한 감소된 수준의 글루타티온을 제시한다.
- [0529] 실시예 11
- [0530] 동계 MC38 결장암종 마우스 모델에서 PKM2 활성화제 및 면역억제 사이의 생체내 상승작용
- [0531] 동계 MC38 결장암종 마우스 모델에서 구조 (I)의 화합물 단독 또는 항-PD-1 및/또는 항-CTLA-4 항체와의 조합의 효능을 조사하였다.
- [0532] 요약
- [0533] 1일차에, MC38 종양을 보유한 암컷 C57BL/6 마우스를 90 내지 92 150 mm²의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 16개의 그룹 (n = 10)으로 정렬하였다. 마우스는 대조군 비히클 또는 구조 (I)의 화합물의 경구 (p.o.) 용량 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-CTLA-4 항체의 복강내 (i.p.) 용량을 받았다. 비히클 (트윈 80, 에탄올, PEG400, DI수 중 (비율 2:10:30:58)) 및 구조 (I)의 화합물 (25, 50, 100 또는 200 mg/kg)을 21일 동안 하루에 한번 (qd x 21) 경구로 (p.o.) 투여하였다. 항-PD-1 항체를 2주 동안 일주일에 두 번 (biwk x 2) 5 mg/kg으로 복강내로 (i.p.) 투여하고, 항-CTLA-4 항체를 1일차에 5 mg/kg 및 4 및 7일차에 2.5 mg/kg으로 i.p. 투여하였다. 항-PD-1 항체는 T 세포, B 세포 및 대식세포에서 발견되는 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 표면 수용체에 대해 지정된다. 치료 그룹은 하기와 같았다: 그룹 1 (대조군)은 비히클을 받았고; 그룹 2 내지 5는 각각 25, 50, 100 또는 200 mg/kg 구조 (I)의 화합물을 받았고; 그룹 6은 5 mg/kg 항-PD-1을 받았고; 그룹 7 내지 10은 각각 항-PD-1 및 25, 50, 100 또는 200 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았고; 그룹 11은 5 및 2.5 mg/kg의 항-CTLA-4를 받았고; 그룹 12 및 13은 각각 항-CTLA-4 및 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았고; 그룹 14는 항-PD-1 및 항-CTLA-4를 받았고; 그룹 15 및 16은 각각 항-PD-1, 항-CTLA-4 및 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 종양 부피를 캘리퍼스를 사용하여 일주일에 두 번 측정하였다. 대조군 그룹의 평균 종양 부피가 19일차에 1000 mm³에 접근하였을 때, 모든 그룹을 종양 성장 억제 (TGI)에 대해 분석하였고, 연구 종점을 종양 성장 지연 (TGD)으로 전환하였다. 그 후, 1000 mm³의 종점 종양 부피에 도달하였을 때 또는 연구의 마지막 날 (44일차) 중 먼저 도래하는 날짜에 동물을 개별적으로 안락사시켰다. 종점에, 혈청, 비장 및 종양을 모든 그룹의 이용가능한 모든 동물로부터 수집하고, 전체 혈액 부피 (혈청), 비장 및 종양을 샘플링하고, 각 마우스에 대해 종점까지의 시간 (TTE)을 계산하였다.
- [0534] 효능을 퍼센트 TGI 및 퍼센트 TGD 둘 다에 기초하여 결정하였다. TGI는 치료군 및 대조군 마우스의 19일차 중위수 종양 부피 (MTV) 사이의 퍼센트 차이로서 정의되고, MTV 사이의 차이는 만-위트니 U 검정을 사용하여 P ≤ 0.05에서 유의한 것으로 간주되었다. TGD는 대조군 마우스에 비해 치료군 마우스에서 중위수 종점까지의 시간 (TTE)의 퍼센트 증가로서 정의되고, 로그순위 (맨틀-콕스) 검정을 사용하여 평가되었다. 그룹 간의 생존의 차이의 로그순위 유의성, 퇴행 반응, 및 평균 종양 성장을 또한 계산하였다. 치료 내약성을 체중 변화 및 치료-

관련 (TR) 부작용의 관찰에 기초하여 평가하였다.

- [0535] 대조군 그룹 1은 19일차에 1216 mm³의 중위수 종양 부피 (MTV)를 나타내었다. 비교에 의해, 구조 (I)의 화합물 단독요법 그룹 2 내지 5는 각각 864 mm³ (29% TGI), 1008 mm³ (17% TGI), 666 mm³ (45% TGI) 및 726 mm³ (40% TGI)의 MTV로 통계적으로 유의한 19일차 종양 성장 억제 (TGI)를 달성하지 않았다. 면역 체크포인트 억제제 항-PD-1 및 항-CTLA-4 단독 또는 조합은 종양 성장 (TGI)을 68% (그룹 6 항-PD-1), 92% (그룹 11 항-CTLA-4) 및 98% (그룹 14 항-PD-1 및 항-CTLA-4)만큼 유의하게 억제하였다. 면역 체크포인트 억제제 치료에 구조 (I)의 화합물을 첨가하는 것은 면역 체크포인트 억제제에 의해 수득된 19일차 TGI를 유의하게 증가시키지 않았다. 항-PD-1 단독요법과 비교하여 (TGI = 68%), 25, 50, 100 및 200 mg/kg의 구조 (I)의 화합물과 항-PD-1을 조합한 치료 그룹 7 내지 10에서 각각 76, 70, 64 및 57%의 TGI가 달성되었다. 유사하게, 항-CTLA-4 단독요법과 비교하여 (TGI = 92%), 50 및 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물과 항-CTLA-4를 조합한 치료 그룹 12 및 13에서 각각 96 및 90%의 TGI가 달성되었고; 항-PD-1/항-CTLA-4 조합 요법과 비교하여 (TGI = 98%), 삼중 조합 요법 그룹 15 및 16 (각각 항-PD-1/항-CTLA-4 및 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물)에서 98 및 99%의 TGI가 달성되었다.
- [0536] 비히클 대조군 그룹 1의 중위수 종점까지의 시간 (TTE)은 16.9일이었고, 이 44-일 연구에서 160%의 최대 가능한 종양 성장 지연 (TGD) (27.1일에 해당)을 확립하였으며, 대조군 그룹에서 개별 TTE는 13.9 내지 44일의 범위였다. 비교에 의해, 구조 (I)의 화합물 단독요법 그룹 2 내지 5는 각각 21.1 (25% TGD), 18.9 (12% TGD), 22.5 (33% TGD), 및 20.8일 (23% TGD)의 TTE로 통계적으로 유의한 종양 성장 지연 (TGD)을 달성하지 않았다. 면역 체크포인트 억제제 항-PD-1 및 항-CTLA-4 단독 또는 조합은 100% (그룹 6 항-PD-1)만큼 종양 성장 (TGD)을 유의하게 지연하고, 그룹 11 항-CTLA-4 및 그룹 14 항-PD-1/항-CTLA-4에서 최대 가능한 160%만큼 종양 성장 (TGD)을 유의하게 지연하였다. 면역 체크포인트 억제제 치료에 구조 (I)의 화합물을 첨가하는 것은 면역 체크포인트 억제제에 의해 수득된 종양 성장 지연 (TGD)의 수준을 유의하게 증가시키지 않았다. 그룹 6 항-PD-1 단독요법 (TGD = 100%)과 비교할 때, 25, 50, 100 및 200 mg/kg의 구조 (I)의 화합물 각각과 항-PD-1을 조합한 치료 그룹에서 85% (그룹 7) 및 79% (그룹 8 내지 10)의 TGD가 달성되었다. 유사하게, 항-CTLA-4 단독요법과 비교하여 (TGD = 160%), 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물 각각과 항-CTLA-4와 조합한 치료 그룹 12 및 13에서 160 및 153%의 TGD가 달성되었고; 항-PD-1/항-CTLA-4 조합 요법과 비교하여 (TGD = 160%), 항-PD-1/항-CTLA-4 및 50 또는 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물 각각을 받은 삼중 조합 요법 그룹 15 및 16에서 160%의 TGD가 또한 달성되었다.
- [0537] 동물은 787 mm³의 종양 부피를 갖는 대조군 그룹 1의 1마리의 동물; 부분 퇴행 (PR) 및 162 mm³의 최종 종양 부피를 나타낸 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물 단독요법 그룹 4의 1마리의 동물; 410 mm³의 평균 종양 부피를 갖는 항-PD-1 단독요법 그룹 6의 4마리의 동물 (이들 중 1마리는 완전 퇴행 (CR)을 나타냄); 554 mm³의 평균 종양 부피를 갖는 항-PD-1/25 mg/kg의 구조 (I)의 화합물 그룹 7의 2마리의 동물; 및 항-CTLA-4를 받은 모든 치료 그룹 (그룹 11 내지 16)에서 1 mm³의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 4마리 이상의 동물을 포함하여, 여러 치료 그룹에서 44일차에 연구 종료에 도달하였다. 그룹 11-16 무종양 생존자 (TFS)는 3 (그룹 11 및 13) 내지 5 (그룹 12) 내지 7 (그룹 14 및 15) 내지 10 (그룹 16)의 범위였다.
- [0538] 그룹 평균 체중 감소는 무시가능하였으며, 대조군 그룹 1에서 2일차에 0 (그룹 7) 내지 2.6%의 범위였다. 1마리의 원인 불명의 사망 (NTRu)이 22일차에 대조군 그룹 1에서 발생하였다. 치료-관련 (TR)으로 지정된 2마리의 사망이 발생하였으며, 구조 (I)의 화합물 단독요법 그룹 3 (50 mg/kg, 19일차에 TR 사망) 및 5 (200 mg/kg, 15일차에 TR 사망)에서 각각 1마리씩 발생하였다. 연구 동안 추가 사망 (NTRu로 지정됨)이 그룹 4 (1), 그룹 5 (1), 그룹 7 (2), 그룹 8 (1), 그룹 9 (2), 그룹 10 (1), 그룹 11 (1), 그룹 12 (2), 그룹 13 (1) 및 그룹 15 (1)에서 발생하였으며; NTRu 사망 날짜는 18일차 내지 33일차의 범위였다. 임상 관찰은 다중 치료 그룹에 걸쳐 발생한 종양 진행의 간헐적 징후 (종양 궤양, 주름진 털, 구부린 자세, 무기력, 및/또는 낮은 체온)로 제한되었다.
- [0539] 요약하면, 이 연구의 조건 하에, 25, 50, 100 또는 200 mg/kg 용량의 구조 (I)의 화합물 단독요법은 종양 성장 억제 (TGI)를 결정하기 위해 사용된 19일차 중위수 종양 부피 (MTV) 또는 종양 성장 지연 (TGD)을 결정하기 위해 사용된 44일차 연구 종점까지의 중위수 시간 (TTE)의 측정에 기초하여 확립된 동계 MC38 결장암종 종양의 진행을 유의하게 늦추지 않았다. 25, 50, 100 및/또는 200 mg/kg의 용량으로 구조 (I)의 화합물을 첨가하는 것은 면역 체크포인트 억제제 항-PD-1 단독요법, 항-CTLA-4 단독요법 또는 항-PD-1/항-CTLA-4 조합 요법의 효능을 유의하게 개선하지 않았지만, 예외적으로 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물/항-PD-1/항-CTLA-4 삼중 요법은 항-PD-

1/항-CTLA-4 조합 그룹에서 7/10과 비교하여 10/10 무종양 생존자 (TFS)를 생성하였다.

- [0540] 방법 및 재료
- [0541] 마우스
- [0542] 암컷 C57BL/6 마우스 (C57BL/6NCr1, 찰스 리버)는 연구 1일차에 체중 (BW) 범위가 18.3 내지 24.9 g인 10주령이었다. 동물을 임의의 물 (역삼투, 1 ppm Cl), 및 18.0% 조질 단백질, 5.0% 조질 지방 및 5.0% 조질 섬유로 이루어진 NIH 31 변형 및 조사된 실험실 식이[®]로 사육하였다. 마우스를 20-22°C (68-72°F) 및 40-60% 습도에서 12-시간 빛 주기로 정적 마이크로아이솔레이터에서 조사된 인리치-오'콕스™ 실험 동물 칩구에 수용하였다. 구축, 축산, 수술 절차, 사료 및 유체 조절, 및 수의학적 관리와 관련하여 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 가이드의 권장사항이 관찰되었다.
- [0543] 종양 세포 배양
- [0544] 이 연구를 위한 MC38 무린 결장암종 세포주는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC)으로부터 얻었고, 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민, 100 단위/mL 페니실린 G 나트륨, 100 µg/mL 스트렙토마이신 술페이트, 및 25 µg/mL 겐타마이신을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 유지하였다. 세포를 5% CO₂ 및 95% 공기의 분위기에서 37°C의 가습 인큐베이터에서 조직 배양 플라스크에서 배양하였다.
- [0545] 생체내 이식 및 종양 성장
- [0546] 이식 당일, 배양된 MC38 세포를 로그기 성장 동안 수확하고, 5 x 10⁶ 세포/mL의 농도로 RPMI 배지에서 재현탁하였다. 종양은 각 시험 동물의 오른쪽 옆구리에 5 x 10⁵ MC38 세포 (0.1 mL 현탁액)를 피하로 이식함으로써 개시되었다. 종양 부피가 80 내지 120 mm³의 표적 범위에 접근함에 따라 종양을 모니터링하였다. 종양 세포 이식 17일 후, 연구 1일차에, 동물을 63 내지 144 mm³의 개별 종양 부피 및 90 내지 92 mm³의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 16개의 그룹 (그룹당 n = 10)으로 정렬하였다. 종양을 캘리퍼스 사용하여 2차원으로 연구 기간 동안 일주일에 두번 측정하고, 하기 공식을 사용하여 부피를 계산하였다:
- $$\text{종양 부피}(\text{mm}^3) = \frac{w^2 \times l}{2}$$
- [0547]
- [0548] · 여기서 w = 종양의 너비 및 l = 종양의 길이 (mm). 1 mg이 종양 부피 1 mm³에 해당한다고 가정하여 종양 중량을 추정하였다.
- [0549] 치료제
- [0550] 구조 (I)의 화합물 (로트 번호 SY18001241-11)을 -20°C에서 저장하고, 제형화 전에 빛으로부터 보호하였다. 항-PD-1 클론 RMP1-14 (래트 IgG) (바이오엑셀 로트 번호 71791801)를 4°C에서 저장하고, 빛으로부터 보호하였다. 항-CTLA-4 클론 9H10 (바이오엑셀 로트 번호 648318M1)을 적절하게 저장하였다. 사용된 비히클은 트윈 80, 에탄올, PEG400, DI수 중 (비율 2:10:30:58)이었다.
- [0551] 구조 (I)의 화합물의 투약 용액은, 화합물을 부드럽게 가열 (< 40°C) 및/또는 초음파처리하면서 에탄올, 트윈 80, PEG400 및 DI수에 순차적으로 현탁하여 비히클 (트윈 80, 에탄올, PEG400, DI수 중 (비율 2:10:30:58)) 중 2.5, 5, 10 및 20 mg/mL의 무색 불투명 투약 현탁액을 수득함으로써 매주 제조하였다. 투약 용액을 4°C에서 저장하고 빛으로부터 보호하고, 각 동물의 체중에 맞게 조정된 10 mL/kg (0.2 mL/20 g 마우스)의 부피로 투여될 때 25, 50, 100 및 200 mg/kg을 전달하였다.
- [0552] 각 투약일에, 항-PD-1 항체 스톡 용액 (7.24 mg/mL)을 PBS로 희석하여 0.5 mg/mL의 최종 농도를 갖는 투약 용액을 수득하였으며, 이는 10 mL/kg의 부피로 투여될 때 5 mg/kg을 전달하였다.
- [0553] 각 투약일에, 항-CTLA-4 항체 스톡 용액 (7.57 mg/mL)을 PBS로 희석하여 0.5 mg/mL (1일차에) 또는 0.25 mg/mL (4 및 7일차에)의 최종 농도를 갖는 투약 용액을 수득하였으며, 이는 10 mL/kg의 부피로 투여될 때 각각 5 및 2.5 mg/kg을 전달하였다.
- [0554] 치료
- [0555] 연구 1일차에, 확립된 피하 MC38 종양을 갖는 암컷 C57BL/6 마우스를 16개의 그룹 (n = 10)으로 정렬하고, 표 4 및 5에 요약된 치료 계획에 따라 투약을 개시하였다. 모든 요법은 10 mL/kg (20 그램 마우스당 0.200 mL)으로

투여되었으며, 이는 각 동물의 체중에 맞게 조정되었다.

- [0556] 그룹 1은 비히클 (트윈 80, 에탄올 및 PEG400, DI수 중 (비율 2:10:30:58))을 21일 동안 하루에 한번 (qd x 21) 경구로 (p.o.) 받았고, 종양 생착 및 진행에 대한 대조군 및 벤치마크 그룹으로서 작용하였다.
- [0557] 그룹 2 내지 5는 구조 (I)의 화합물을 각각 25, 50, 100 또는 200 mg/kg, p.o., qd x 21로 받았다.
- [0558] 그룹 6은 항-PD-1을 5 mg/kg으로 2주 동안 일주일에 두번 (biwk x 2) 복강내로 (i.p.) 받았다.
- [0559] 그룹 7 내지 10은 구조 (I)의 화합물 각각 25, 50, 100 또는 200 mg/kg, p.o., qd x 21과 조합하여 항-PD-1을 5 mg/kg, i.p., biwk x 2로 받았다.
- [0560] 그룹 11은 항-CTLA-4를 1일차에 5 mg/kg 및 4 및 7일차에 2.5 mg/kg으로 i.p. 받았다.
- [0561] 그룹 12 및 13은 구조 (I)의 화합물 각각 50 또는 100 mg/kg, p.o., qd x 21과 조합하여 항-CTLA-4를 1일차에 5 mg/kg 및 4 및 7일차에 2.5 mg/kg으로 i.p. 받았다.
- [0562] 그룹 14는 항-PD-1을 5 mg/kg, i.p., biwk x 2로 및 항-CTLA-4를 1일차에 5 mg/kg 및 4 및 7일차에 2.5 mg/kg으로 i.p. 받았다.
- [0563] 그룹 15 및 16은 구조 (I)의 화합물 50 또는 100 mg/kg, p.o., qd x 21과 조합하여 항-PD-1을 5 mg/kg, i.p., biwk x 2로 및 항-CTLA-4를 1일차에 5 mg/kg 및 4 및 7일차에 2.5 mg/kg으로 i.p. 받았다.

[0564] 샘플링

[0565] 연구의 마지막 날 (44일차)로 정의된 종점에 또는 개별 종양 부피가 1000 mm³에 접근하였을 때 모든 이용가능한 동물로부터 혈청, 종양 및 비장 샘플을 수집하였다. 이소플루란 마취 하에 말단 심장 천자에 의해 전체 혈액 부피를 수집하고, 혈청으로 프로세싱하고 (항응고제 없음), -80℃에서 저장하였다. 혈액 수집 직후 종양 및 비장을 수확하고, 종양을 두 부분으로 나누었다. 각 이용가능한 동물로부터의 한 종양 부분 및 비장은 48시간 동안 포르말린에서 고정되었고, 70% 에탄올로 옮기고, 연구 종료시 상온에서 배송될 때까지 실온에서 저장되었다. (종양 ≤ 100 mm³은 나누지 않고 오직 포르말린에서 고정되었다.) 각 이용가능한 동물로부터의 제2 종양 부분은 급속 동결되고, 연구 종료시 드라이아이스로 배송될 때까지 -80℃에서 저장되었다.

[0566] 종양 성장 억제 (TGI) 분석

[0567] 개별 종양을 일주일에 두번 측정하였다. 종양 성장 억제 (TGI)는 MTV (n), 동물 수 (n)에 대한 중위수 종양 부피를 사용하여 19일차에 결정하였다. 퍼센트 종양 성장 억제 (%TGI)는 지정된 대조군 그룹 (그룹 1)의 MTV 및 치료 그룹의 MTV 사이의 차이로 정의되었으며, 이는 대조군 그룹의 MTV의 백분율로 표시되었다:

[0568]
$$\%TGI = [1 - (MTV_{\text{치료군}} / MTV_{\text{대조군}})] \times 100$$

[0569] · 이 기준에 의해 적어도 60% TGI를 유발하는 임의의 작용제는 잠재적으로 치료학적으로 활성인 것으로 간주된다.

[0570] 종점 및 종양 성장 지연 (TGD) 분석

[0571] TGI 분석 일자 후, 종양 성장 지연 (TGD)을 평가하기 위해 연구를 계속하였다. 종양이 1000 mm³의 종점 부피에 도달하였을 때 또는 연구 종료시 (44일차) 중 먼저 도래하는 날짜에 개별 동물을 안락사시켰다. 종양 부피 종점에 대한 연구를 종료한 동물은 안락사 날짜와 함께 종양 진행 (TP)에 대해 안락사시킨 것으로 문서화되었다. 분석을 위한 종점까지의 시간 (TTE)을 하기 방정식에 의해 각 마우스에 대해 계산하였다:

[0572]
$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{종점 부피}) - b}{m}$$

[0573] · 여기서 TTE는 일수로 표시되고, 종점 부피는 mm³로 표시되고, b는 절편이고, m은 로그-변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해 수득된 선의 기울기이다. 데이터 세트는 분석에 사용된 종점 부피를 초과한 제1 관찰 및 이 종점 부피의 달성 직전에 발생한 3개의 연속 관찰로 이루어졌다. 계산된 TTE는 일반적으로 종양 크기로 인해 동물을 안락사시킨 날짜인 TP 날짜보다 작다. 종점 부피에 도달하지 않은 종양을 갖는 동물은 연구의 마지막 날 (44일차)과 동일한 TTE 값을 할당받았다. 로그-변환된 계산된 TTE가 종점에 도달하기 하루 전날 이전이거나 종양 부피 종점에 도달한 날을 초과한 경우, TTE를 근사화하기 위해 선형 보간을 수행하였다. 사고

(NTRa) 또는 알려지지 않은 병인 (NTRu)으로 인한 NTR (비-치료-관련) 원인으로 사망한 것으로 분류된 임의의 동물은 TTE 계산 (및 모든 추가 분석)으로부터 배제하였다. TR (치료-관련) 사망 또는 NTRm (전이로 인한 비-치료-관련 사망)으로 분류된 동물은 사망일과 동일한 TTE 값을 할당받았다.

[0574] 치료 결과는 대조군 그룹과 비교하여 치료 그룹에서 중위수 종점까지의 시간 (TTE)의 증가로 정의된 종양 성장 지연 (TGD)으로부터 평가되었다:

[0575] $TGD = T - C,$

[0576] · 일수로 표시되거나 대조군 그룹의 중위수 TTE의 백분율로 표시됨:

$$[0577] \%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[0578] · 여기서:

[0579] T = 치료 그룹에 대한 중위수 TTE, 및

[0580] C = 지정된 대조군 그룹에 대한 중위수 TTE.

[0581] 퇴행 반응에 대한 MTV 및 기준

[0582] 치료 효능은 또한 마지막 날 연구에 남아있는 동물의 종양 부피 및 퇴행 반응의 수 및 크기로부터 결정될 수 있다. MTV(n)은 종양이 부피 종점을 달성하지 않은 나머지 평가가능한 동물의 수 (n)에서 44일차의 중위수 종양 부피로서 정의된다.

[0583] 치료는 동물에서 종양의 부분 퇴행 (PR) 또는 완전 퇴행 (CR)을 유발할 수 있다. PR 반응에서, 종양 부피는 연구 과정 동안 3개의 연속 측정에 대해 1일차 부피의 50% 이하이고, 이들 3개의 측정 중 하나 이상에 대해 13.5 mm³ 이상이다. CR 반응에서, 종양 부피는 연구 동안 3개의 연속 측정에 대해 13.5 mm³ 미만이다. 동물은 연구 동안 PR 또는 CR 사건에 대해 오직 한번만 및 PR 및 CR 기준 둘 다 충족된 경우 오직 CR로서 스코어링되었다. 연구 종료시 CR 반응을 갖는 임의의 동물은 무종양 생존자 (TFS)로서 추가적으로 분류되었다.

[0584] 독성

[0585] 동물은 1-5일차에 매일 체중을 측정 후, 연구가 완료될 때까지 일주일에 두 번 체중을 측정하였다. 마우스를 임의의 유해한 치료 관련 (TR) 부작용의 명백한 징후에 대해 자주 관찰하였으며, 관찰시 임상 징후를 기록하였다. 개별 체중을 프로토콜에 따라 모니터링하였으며, 1개의 측정에 대해 30%를 초과하거나 3개의 연속 측정에 대해 25%를 초과하는 체중 감소를 갖는 임의의 동물을 TR 사망 (치료 그룹의 경우)으로 안락사시켰다. 그룹 평균 체중 감소를 또한 모니터링하였다. 허용가능한 독성은 연구 동안 사망 시점에 각 그룹의 남아있는 동물 중에서 20% 미만의 그룹 평균 체중 (BW) 감소 및 10% 이하의 TR 사망으로 정의되었다. 더 큰 독성을 초래하는 임의의 투약 레지멘은 최대 허용 용량 (MTD) 이상으로 간주되었다. 평균 체중 감소가 허용가능한 한계를 초과한 임의의 그룹에서 투약을 중단하였다. 그룹 평균 체중이 허용가능한 수준으로 회복되면, 더 낮은 수준 및/또는 감소된 빈도로 투약을 변형한 후 재개하였다. 사망은 임상 징후 및/또는 부검에 의해 입증된 바와 같이 치료 부작용에 기인한 경우 TR로 분류되었다. TR 분류는 또한 투약 기간 동안 또는 마지막 용량의 14일 이내에 원인 불명의 사망에 할당되었다. 사망이 치료 부작용과 관련되었다는 증거가 없는 경우 사망은 NTR로 분류되었다. NTR 사망은 사망 원인에 기초하여 추가로 특징화될 수 있다. 사망은 사고 또는 인간 실수로 인한 경우 NTRa로 분류될 수 있다. 사망은 부검이 사망이 침습 및/또는 전이에 의한 종양 전파로 인한 것이라고 나타낸 경우 NTRm으로 분류될 수 있다. 사망은 사망 원인이 알려지지 않았고 치료 부작용, 전이, 사고 또는 인간 실수와 관련된 사망의 이용가능한 증거가 없는 경우 NTRu로 분류될 수 있지만, 치료 부작용으로 인한 사망을 배제할 수는 없다.

[0586] 통계 및 그래픽 분석

[0587] 그래픽 프리젠테이션 및 통계 분석을 위해 윈도우용 프리즘 8.0 (그래프패드)을 사용하였다. 허용가능한 한계를 초과하는 독성 (>20% 그룹 평균 체중 감소 또는 10% 초과 치료 관련 사망)을 경험하거나 5개 미만의 평가 가능한 관찰을 갖는 연구 그룹은 통계 분석에 포함되지 않았으며, 평가불가능 (ne)으로 분류되었다. 만-위트니 U 검정을 사용하여 2개 그룹의 19일차 중위수 종양 부피 (MTV) 간의 차이의 통계 분석을 성취하였다. 생존을 카플란-마이어 방법에 의해 분석하였다. 전체 생존 경험을 평가하는 로그순위 검정은 2개 그룹의 TTE 값 사이

의 차이의 유의성을 분석하는데 사용되었다. 로그순위 분석은 NTR 사망으로 평가된 동물을 제외한 그룹의 모든 동물에 대한 데이터를 포함한다. 양측 통계 분석을 유의성 수준 $P = 0.05$ 에서 수행하였다. 통계 검정은 다중 비교를 위해 조정되지 않았다. 프리즘은 $P > 0.05$ 에서 유의하지 않음 (ns), $0.01 < P \leq 0.05$ 에서 유의함 ("*"에 의해 기호화됨), $0.001 < P \leq 0.01$ 에서 매우 유의함 ("**"), 및 $P \leq 0.001$ 에서 극히 유의함 ("***)"으로서 시험 결과를 요약한다. 통계적 유의성 검정은 그룹 간의 차이의 크기의 추정치를 제공하지 않기 때문에, 모든 유의성 수준은 이 보고서의 텍스트 내에서 유의함 또는 유의하지 않음으로 기재되었다.

[0588] 그룹별로 개별 마우스에 대한 TTE 값을 제시하기 위해 산점도를 구축하였다 (도 18a 및 18b). 19일차 종양 부피 데이터의 분포를 그룹별로 제시하는 박스 및 수염 플롯을 구축하였으며, "박스"는 관찰의 25번째 및 75번째 백분위수를 나타내고, 수평선은 관찰의 중위수를 나타내고, "수염"은 극단 관찰을 나타낸다 (도 19a 및 19b). 개체 (도 22a 내지 22b), 그룹 중위수 (도 20a 및 20b, 상부 패널), 및 평균 (도 21a 및 21b) 종양 부피를 시간의 함수로 플롯팅하였다. 동물이 종양 크기로 인해 연구를 종료하였을 때, 동물에 대해 기록된 최종 종양 부피 후속 시점에서 평균 부피를 계산하는데 사용된 데이터와 함께 포함되었다. 오차 막대 (존재하는 경우)는 하나의 평균의 표준 오차 (SEM)를 나타낸다. 카플란-마이어 플롯은 시간에 대한 연구에 남아있는 각 그룹의 동물의 백분율을 제시한다; 카플란-마이어 플롯 및 로그순위 검정은 동일한 TTE 데이터 세트를 공유함을 주목해야 한다. 연구 과정에 걸친 그룹 체중 변화는 1일차로부터의 퍼센트 평균 변화로 플롯팅되었다 (도 23a 및 23b).

[0589] 종양 성장 및 체중 플롯은 NTR 사망으로 평가된 동물에 대한 데이터를 배제하였고, 그룹의 동물의 50% 미만이 연구에 남아있는 경우 절단되었다.

[0590] 결과

[0591] MC38-e423 연구의 그룹을 표 4에 요약된 프로토콜에 따라 치료하였다. 표 5는 각 그룹에 대한 종양 성장 지연 (TGD) 치료 반응을 나타내고, 표 6은 19일차 종양 성장 억제 (TGI) 결과를 요약한다. 도 18a 및 18b는 그룹별 개별 종점까지의 시간 (TTE)을 제시하는 산점도를 제공한다. 도 19a 및 19b는 박스 및 수염 플롯을 사용하여 19일차에 그룹별 종양 부피 분포를 제시한다. 도 20a 및 20b는 연구에 대한 그룹 중위수 종양 성장 (상부 패널) 및 카플란-마이어 생존 (하부 패널)의 플롯을 포함한다. 도 21a 및 21b는 그룹 평균 종양 성장 \pm SEM을 플롯팅하고, 도 22a 내지 22d는 그룹별 개별 종양 성장 곡선을 제공한다. 도 23a 및 23b는 각 그룹에 대한 1일차로부터의 퍼센트 평균 체중 변화를 제시한다.

[0592] 효능

[0593] 비히클-처리된 대조군 마우스 (그룹 1)에서 MC38 종양의 성장

[0594] 그룹 1 마우스는 비히클 (트윈 80, 에탄올 및 PEG400, DI수 중 (비율 2:10:30:58)) p.o., qd x 21을 받았고, 모든 치료 그룹에 대한 비교 표준을 제공하였다. 대조군 종점까지의 시간 (TTE)은 13.9 내지 44일의 범위였다 (도 18a). 중위수 종양 부피 (MTV)는 19일차에 1216 mm³에 도달하였다 (도 19a, 표 6). 그룹 1에 대한 중위수 TTE는 16.9일이었고, 이 44-일 연구에서 27.1일 (160%)의 최대 가능한 종양 성장 지연 TGD를 확립하였다 (도 18a, 표 5). 대조군 종양 성장은 진행적이었다 (도 20a (상부 패널), 도 21a, 및 도 22a.). 1마리의 동물은 22일차에 원인 불명의 사망 (NTRu)으로 밝혀졌고, 1마리의 동물은 787 mm³의 종양 부피로 연구 종료에 도달하였다.

[0595] 구조 (I)의 화합물을 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 2 내지 5)

[0596] 그룹 2는 구조 (I)의 화합물을 25 mg/kg p.o. qd x 21로 받았다. 19일차에 그룹 2 MTV는 864 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 종양 성장 (TGI)의 유의하지 않은 (ns) 29% 억제에 상응한다 ($P > 0.05$, 표 6, 도 19a). 그룹 2에 대한 중위수 TTE는 21.1일이었으며 (도 18a), 이는 대조군 그룹 1과 비교하여 25%의 통계적으로 유의하지 않은 TGD에 상응한다 ($P < 0.05$, 표 5). 그룹 2 종양 성장은 진행적이었다 (도 20a (상부 패널), 도 21a, 및 도 22a.). 44일차 전에 모든 동물이 연구를 종료하였다 (표 5).

[0597] 그룹 3은 구조 (I)의 화합물을 50 mg/kg p.o. qd x 21로 받았다. 19일차에 그룹 3 MTV는 1008 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의하지 않은 17% TGI에 상응한다 (표 6, 도 19a). 그룹 3에 대한 중위수 TTE는 18.9일이었으며 (도 18a), 이는 통계적으로 유의하지 않은 12% TGD에 상응한다 ($P < 0.05$, 표 5). 1마리의 치료 관련 (TR) 사망이 19일차에 발생하였으며, 44일차 전에 모든 동물이 연구를 종료하였다. 그룹 3 종양 성장은 진행적이었다 (도 20a (상부 패널), 도 21a, 및 도 22a.).

[0598] 그룹 4는 구조 (I)의 화합물을 100 mg/kg p.o. qd x 21로 받았다. 19일차에 그룹 4 MTV는 666 mm³였으며, 이는

그룹 1과 비교하여 유의하지 않은 45% TGI에 상응한다 (표 6, 도 19a). 그룹 4에 대한 중위수 TTE는 22.5일이었으며 (도 18a), 이는 통계적으로 유의하지 않은 33% TGD에 상응한다 ($P < 0.05$, 표 5). 1마리의 동물은 부분 종양 퇴행 (PR)을 나타내었고, 162 mm³의 종양 부피로 연구 종료에 도달하였으며, 1마리의 NTRu 사망이 24일차에 발생하였다. 그룹 4 종양 성장은 진행적이었다 (도 20a (상부 패널), 도 21a, 및 도 22a.).

[0599] 그룹 5는 구조 (I)의 화합물을 200 mg/kg p.o. qd x 21로 받았다. 19일차에 그룹 5 MTV는 726 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의하지 않은 40% TGI에 상응한다 (표 6, 도 19a). 그룹 5에 대한 중위수 TTE는 20.8일이었으며, 이는 23% TGD에 상응하며 (도 18a); 15일차에 1마리의 TR 사망 및 21일차에 1마리의 NTRu 사망으로 인해, 이 그룹은 통계적으로 평가불가능 (ne)이었다 (표 5). 44일차 전에 모든 동물이 연구를 종료하였고, 그룹 5 종양 성장은 진행적이었다 (도 20a (상부 패널), 도 21a, 및 도 22b).

[0600] 항-PD-1을 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 6)

[0601] 그룹 6은 항-PD-1을 5 mg/kg i.p. biwk x 2로 받았다. 19일차에 그룹 6 MTV는 387 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 68% TGI에 상응한다 ($P \leq 0.01$, 표 6, 도 19a). 그룹 6에 대한 중위수 TTE는 33.8일이었으며 (도 18a), 이는 그룹 1과 비교하여 100%의 유의한 TGD에 상응한다 ($P \leq 0.05$, 표 5). 4마리의 동물은 4 mm³ (완전 퇴행 (CR)으로 분류됨), 320, 500 및 787 mm³의 종양 부피로 연구의 마지막 날에 도달하였다 (표 5, 도 18a, 도 22b).

[0602] 항-PD-1 및 구조 (I)의 화합물을 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 7 내지 10)

[0603] 그룹 7은 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 25 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 7 MTV는 288 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 76% TGI에 상응한다 ($P < 0.05$, 표 6, 도 19a). 그룹 7에 대한 중위수 TTE는 31.2일이었으며 (도 18a, 도 22b), 이는 대조군과 비교하여 유의한 85% TGD에 상응한다 ($P \leq 0.05$ v. 그룹 1, 표 5). 18 및 26일차에 2마리의 NTRu 사망이 발생하였다. 2마리의 마우스는 320 및 787 mm³의 종양 부피로 연구 종료에 도달하였다 (도 18a, 도 22b).

[0604] 그룹 8은 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 8 MTV는 365 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 70% TGI에 상응한다 ($P \leq 0.01$) (표 6, 도 19a). 그룹 8에 대한 중위수 TTE는 30.2일이었으며 (도 18a, 도 22b), 이는 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하지 않은 79% TGD에 상응한다 ($P < 0.05$, 표 5). 26일차에 1마리의 NTRu 사망이 발생하였으며, 44일차 전에 모든 동물이 연구를 종료하였다 (도 18a, 도 22b, 표 5).

[0605] 그룹 9는 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 9 MTV는 433 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 64% TGI에 상응한다 ($P < 0.01$, 표 6, 도 19b). 그룹 9에 대한 중위수 TTE는 30.2일이었으며 (도 18b, 도 22c), 이는 통계적으로 유의하지 않은 79% TGD에 상응한다 (표 5). 23 및 32일차에 2마리의 NTRu 사망이 발생하였으며, 44일차 전에 모든 동물이 연구를 종료하였다.

[0606] 그룹 10은 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 200 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 10 MTV는 525 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 57% TGI에 상응한다 ($P < 0.01$, 표 6, 도 19b). 그룹 10에 대한 중위수 TTE는 30.3일이었으며 (도 18b, 도 22c), 이는 통계적으로 유의하지 않은 79% TGD에 상응한다 (표 5). 33일차에 1마리의 NTRu 사망이 발생하였으며, 44일차 전에 모든 동물이 연구를 종료하였다.

[0607] 그룹 7 내지 10의 종양 진행은 항-PD-1 단독요법 그룹 6과 일치하였으며 (도 20a 및 20b, 도 21a 및 21b 및 도 22b 및 22c), 이는 대조군과 비교하여 지연되었다. 그룹 7 내지 10의 TGI 및 TGD 값 둘 다는 그룹 6과 비교하여 유의하게 상이하였다.

[0608] 항-CTLA-4를 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 11)

[0609] 그룹 11은 항-CTLA-4를 1일차에 5 mg/kg i.p. 및 4 및 7일차에 2.5 mg/kg으로 i.p. 받았다. 19일차에 그룹 11 MTV는 95 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 92% TGI에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 6, 도 19b). 그룹 11에 대한 중위수 TTE는 44.0일이었으며 (도 19b), 이는 그룹 1과 비교하여 160%의 최대 TGD에 상응한다 ($P \leq 0.01$, 표 5). 5마리의 동물이 완전 종양 퇴행 (CR)을 나타내었으며; 3마리가 추가로 분류된 무종양 생존자 (TFS)이었을 때 모두는 1 mm³의 MTV로 연구 종료에 도달하였다 (표 5, 도 18b, 도 22c). 33일차에 1마리의 NTRu 사망이 발생하였다.

[0610] 항-CTLA-4 및 구조 (I)의 화합물을 사용한 치료에 대한 반응 (그룹 12 및 13)

- [0611] 그룹 12는 표 5에 기재된 바와 같이 항-CTLA-4 및 50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 12 MTV는 48 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 96% TGI에 상응한다 ($P < 0.001$, 표 6, 도 19b). 그룹 12에 대한 중위수 TTE는 44.0일이었으며 (도 18b), 이는 그룹 1과 비교하여 160%의 최대 TGD에 상응한다 ($P < 0.01$, 표 5). 7마리의 동물이 1 mm³의 MTV로 연구의 마지막 날에 도달하였으며; 이들 중 6마리는 CR을 나타내었고, 6마리 중 1마리를 제외한 모두는 TFS로 추가로 분류되었다 (표 5, 도 18b, 도 22c). 2마리의 NTRu 사망이 29 및 33일차에 기록되었다.
- [0612] 그룹 13은 표 5에 기재된 바와 같이 항-CTLA-4 및 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 13 MTV는 117 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 90% TGI에 상응한다 ($P < 0.001$, 표 6, 도 19b). 그룹 13에 대한 중위수 TTE는 42.7일이었으며 (도 18b), 이는 그룹 1과 비교하여 153%의 유의한 TGD에 상응한다 ($P < 0.01$, 표 5). 4마리의 동물이 1 mm³의 MTV로 연구의 마지막 날에 도달하였으며; 이들 동물 중 4마리 모두는 CR을 나타내었고, 4마리 중 1마리를 제외한 모두는 TFS로 추가로 분류되었다 (표 5, 도 18b, 도 22d). 1마리의 NTRu 사망이 30일차에 기록되었다.
- [0613] 그룹 12 및 13의 종양 진행은 항-CTLA-4 단독요법 그룹 11과 일치하였으며 (도 20b, 도 21b 및 도 22c 및 22d), 이는 대조군과 비교하여 상당히 지연되었다. 그룹 12 및 13의 TGI 및 TGD 값 둘 다는 그룹 11과 비교하여 유의하게 상이하였다.
- [0614] 항-PD-1 및 항-CTLA-4 조합 요법에 대한 반응 (그룹 14)
- [0615] 그룹 14는 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1 및 항-CTLA-4를 받았다. 19일차에 그룹 14 MTV는 25 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 98% TGI에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 6, 도 19b). 그룹 14에 대한 중위수 TTE는 44.0일이었으며 (도 18b), 이는 그룹 1과 비교하여 160%의 최대 TGD에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 5). 8마리의 동물이 1 mm³의 MTV로 연구 종료에 도달하였으며; 이들 중 7마리는 완전 종양 퇴행 (CR)을 나타내었고, 추가로 분류된 무종양 생존자 (TFS)였다 (표 5, 도 18b, 도 22d).
- [0616] 항-PD-1, 항-CTLA-4, 및 구조 (I)의 화합물에 대한 반응 (그룹 15 및 그룹 16)
- [0617] 그룹 15는 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1, 항-CTLA-4 및 50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 15 MTV는 23 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 98% TGI에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 6, 도 19b). 그룹 15에 대한 중위수 TTE는 44.0일이었으며 (도 18b), 이는 그룹 1과 비교하여 160%의 최대 TGD에 상응한다 ($P \leq 0.001$, 표 5). 8마리의 동물이 1 mm³의 MTV로 연구 종료에 도달하였으며; 이들 중 7마리는 완전 종양 퇴행 (CR)을 나타내었고, 추가로 분류된 무종양 생존자 (TFS)였다 (표 5, 도 18b, 도 22d). 1마리의 NTRu 사망이 21일차에 기록되었다.
- [0618] 그룹 16은 표 5에 기재된 바와 같이 항-PD-1, 항-CTLA-4 및 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 19일차에 그룹 16 MTV는 16 mm³였으며, 이는 그룹 1과 비교하여 유의한 99% TGI에 상응한다 ($P < 0.001$, 표 6, 도 19b). 그룹 16에 대한 중위수 TTE는 44.0일이었으며 (도 18b), 이는 그룹 1과 비교하여 160%의 최대 TGD에 상응한다 ($P < 0.001$, 표 5). 10마리 동물 중 10마리가 1 mm³의 MTV로 연구 종료에 도달하였으며; 이들 모두는 완전 종양 퇴행 (CR)을 나타내었고, 추가로 분류된 무종양 생존자 (TFS)였다 (표 5, 도 18b, 도 22d).
- [0619] 그룹 15 및 16의 종양 진행은 항-PD-1/항-CTLA-4 조합 요법 그룹 14와 일치하였으며 (도 20b, 도 21b 및 도 22d), 이는 대조군과 비교하여 상당히 지연되었다. 그룹 15 및 16의 TGI 및 TGD 값 둘 다는 그룹 14와 비교하여 유의하게 상이하였다.
- [0620] 유해 사건
- [0621] 표 5는 최대 그룹 평균 체중 (BW) 감소, 치료 관련 (TR) 및 비-치료 관련 (NTR) 사망의 요약을 제공한다. 도 23a 및 23b는 각 그룹에 대한 1일차로부터의 퍼센트 평균 BW 변화를 플롯팅한다. 관찰시 임상 징후를 기록하였다. 그룹 평균 BW 감소는 무시가가능하였으며, 이는 그룹 7 (항-PD-1 및 25 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았음)에서 0 내지 2일차에 대조군 그룹 1에서 2.6%의 범위였다. 종양 케양, 이환율 (체온 억제, 호흡 및 활동, 구부림 및 주름진 털) 및/또는 측정가능한 덩어리 (이들은 모두 종양 진행과 연관됨)가 연구 그룹의 절반 미만 중 1마리 이하의 구성원에서 관찰되었다. 그럼에도 불구하고, 4개의 그룹 (그룹 2, 그룹 6, 그룹 14 및 그룹 16)을 제외한 모든 그룹은 22일차에 대조군 그룹 1에서 1마리의 NTRu 사망을 포함하여 연구 과정 동안 적어도 1마리의 사망을 경험하였다. 1개 사례를 제외한 모두 (동물 9 그룹 7은 종양 케양, 큰 붉은 비장 및 창백한 간 및 신장으로 18일차에 안락사되었음)에서, 16마리의 동물 중 15마리가 죽은 채로 발견되었다. 죽은 채로

발견된 15마리의 동물 중 6마리는 경증 내지 중증 종양 케양을 나타내었으며, 이는 사망에 기여했을 수 있고; 이들은 그룹 4 동물 1 (NTRu 24일차), 그룹 5 동물 10 (NTRu 21일차), 그룹 7 동물 10 (NTRu 26일차), 그룹 8 동물 10 (NTRu 26일차), 그룹 13 동물 3 (NTRu 30일차) 및 그룹 15 동물 10 (NTRu 21일차)을 포함하였다. 독성은 이환율의 사전 징후 없이 죽은 채로 발견된 동물에 대한 설명을 제공하였고; 그럼에도 불구하고 대조군 그룹 1 동물 4 (NTRu 22일차)가 이 카테고리에 포함되었다. 또한, 사전 임상 징후 없이 죽은 채로 발견된 동물은 그룹 3 동물 2 (TR 19일차), 그룹 5 동물 5 (TR 15일차), 그룹 9 동물 2 및 6 (NTRus 23 및 32일차), 그룹 10 동물 6 (NTRu 33일차), 그룹 11 동물 9 (NTRu 33일차) 및 그룹 12 동물 5 및 1 (NTRus 29 및 33일차)이었다.

[0622] 치료 관련 사망 및 비-치료 관련 사망을 구별하는 것은 여러 인자에 의해 복잡하였다. 첫째, 구조 (I)의 화합물의 투약 스케줄은 5마리의 사망 시점과 중첩되었고, 모든 사망은 구조 (I)의 화합물의 마지막 용량의 14일 이내에 발생하였다. 둘째, 15일차 (200 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받은 그룹 5에서) 및 19일차 (50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받은 그룹 3에서)에 TR로 지정된 2마리의 사망 전에 명백한 임상 징후가 관찰되지 않았다. 불행히도, 죽은 채로 발견된 동물 중 독성에 대한 병리학적 증거를 평가하기 위해 부검에 이용가능한 동물은 없었다. 독성에 대한 주장은 대조군 그룹 1에서 용량-의존성 결여 및 22일차 사망이다.

[0623] 요약

[0624] C57BL/6 마우스에서 확립된 동계 MC38 무린 결장암종 종양에 대한 구조 (I)의 화합물 단독 또는 면역 체크포인트 억제제 항-PD-1 및/또는 항-CTLA-4와의 조합의 효능을 시험하였다. 이 연구의 조건 하에, 25, 50, 100 또는 200 mg/kg 용량의 구조 (I)의 화합물 단독요법은 종양 성장 억제 (TGI)를 결정하기 위해 사용된 19일차 중위수 종양 부피 (MTV) 또는 종양 성장 지연 (TGD)을 결정하기 위해 사용된 44일차 연구 종점까지의 중위수 시간 (TTE)의 측정에 기초하여 MC38 종양의 진행을 유의하게 늦추지 않았다. 통계 분석은 25, 50, 100 및/또는 200 mg/kg 용량의 구조 (I)의 화합물을 첨가하는 것이 면역 체크포인트 억제제 항-PD-1 단독요법, 항-CTLA-4 단독요법 또는 항-PD-1/항-CTLA-4 조합 요법의 효능을 유의하게 개선하지 않았음을 나타내었다. 그러나, 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물/항-PD-1/항-CTLA-4 삼중 요법은 항-PD-1/항-CTLA-4를 받은 동물 중에서 7/10 TFS와 비교하여 10/10 무종양 생존자 (TFS)를 생성하였다.

[0625] 요약하면, 항-PD-1 및 항-CTLA-4와 조합된 구조 (I)의 화합물은 유해한 독성 또는 체중에 대한 효과 없이 MC38 동계 마우스 결장직장암 모델에서 종양 퇴행을 초래하였다. 추가적으로, 항-PD-1과 조합하여 25 mg/kg의 용량으로 투여된 구조 (I)의 화합물은 76%의 종양 성장 억제 (TGI)를 초래하였고; 항-CTLA-4와 조합하여 50 mg/kg의 용량으로 투여된 구조 (I)의 화합물은 96%의 TGI를 초래하였고; 항-PD-1 및 항-CTLA-4와의 삼중 조합으로 100 mg/kg의 용량으로 투여된 구조 (I)의 화합물은 MC38 모델에서 99%의 TGI를 초래하였다. 도 24a는 그룹 1, 4, 6, 11, 14 및 16에 대한 중위수 종양 성장의 요약 플롯을 제시한다.

[0626] 도 24b에 제시된 바와 같이, 그룹 1, 7, 12 및 16에 대한 카플란 마이어 플롯을 사용한 생존 분석은 항-CTLA-4와 조합하여 50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물로 처리된 마우스의 경우 90% 생존, 및 항-CTLA-4와 조합하여 또는 항-PD-1 및 항-CTLA-4와의 삼중 조합으로 100 mg/kg의 구조 (I)의 화합물로 처리된 마우스의 경우 100% 생존을 나타내었고, 이는 비히클 그룹의 10% 생존 이상으로 유의한 개선이다. 도 24c는 그룹 1, 4, 6, 11, 14 및 16에 대한 요약 카플란-마이어 플롯을 제시한다.

[0627] 비히클-처리된 MC38 종양과 비교하여, 증가된 수준의 글루코스 및 감소된 수준의 글루코스 6-포스페이트, 포스포글리세레이트, 포스포에놀피루베이트 및 락테이트가 구조 (I)의 화합물-처리된 종양에서 관찰되었다. 대사, 면역 유전자 변경 및 면역 표현형결정을 포함한 잠재적 하류 바이오마커는 현재 LC-MS/MS, 나노스트링 (NanoString) 및 유동 세포계측법을 사용하여 평가 중이다.

[0628] 이들 전임상 연구는 대사 및 종양 미세환경 조절을 통해 암 모델에서 구조 (I)의 화합물의 잠재적 치료 활성을 강하게 시사한다.

[0629] 실시예 12

[0630] 동계 CT26 결장암종 마우스 모델에서 PKM2 활성화제 및 면역요법제 사이의 생체내 상승작용

[0631] 동계 CT26 결장암종 마우스 모델에서 구조 (I)의 화합물 단독 또는 항-PD-1 항체와의 조합의 효능을 조사하였다.

[0632] 연구 요약

[0633] CT26 종양을 보유한 암컷 Balb/c 마우스를 대략 77 mm³의 초기 그룹 평균 종양 부피를 갖는 4개의 그룹 (n = 1

0)으로 정렬하였다. 마우스는 대조군 비히클 또는 구조 (I)의 화합물의 경구 (p.o.) 용량 및/또는 항-PD-1 항체의 복강내 (i.p.) 용량을 받았다. 항-PD-1 항체는 T 세포, B 세포 및 대식세포에서 발현되는 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 표면 수용체에 대해 지정된다.

[0634] 치료 그룹은 하기와 같았다: 그룹 1 (대조군)은 비히클을 받았고; 그룹 2는 5 mg/kg의 항-PD-1 항체를 받았고; 그룹 3은 50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았고; 그룹 4는 5 mg/kg의 항-PD-1 항체 및 50 mg/kg의 구조 (I)의 화합물을 받았다. 모든 동물은 시험 항목당 5 mL/kg의 용량 부피를 받았다. 표준 방법을 사용하여 일주일에 세번 종양 부피를 측정하였다. 연구 종점은 대조군 그룹 및 시험 그룹의 평균 종양 부피 (\bar{X}_{TV})가 1500 mm³에 도달하였을 때 또는 21일차 중 먼저 도래하는 날짜에 발생하였다.

[0635] 모든 그룹을 16일차까지 종양 성장 억제 (TGI)에 대해 분석하였다. 그룹 1, 2 및 3은 이 날짜에 평균 종양 부피 ~2000 mm³에 도달하였으며, 그러므로 이들의 연구 종점에도 도달하였다. 그룹 4는 연구의 마지막 날 (21일차)까지 계속되었고, 최종 측정은 23일차에 이루어졌다.

[0636] 연구 종점에, 혈액 및 종양을 하기 기재된 바와 같이 모든 그룹의 이용가능한 모든 동물로부터 수집하였다. 구조 (I)의 화합물 또는 항-PD-1 단독을 받은 단독요법 그룹에 대한 연구 종점에 관찰된 TGI는 CT26 결장직장 동계 모델에서 10% 미만이었다. 그러나, 구조 (I)의 화합물 및 항-PD-1 둘 다를 받은 조합 요법 그룹은 68% TGI로 생체내 상승작용을 나타내었다.

[0637] 시험 그룹 평균 체중 감소는 무시가능하였으며, 그룹 4는 4일째에 ~2%의 가장 큰 체중 감소를 보였다. 16일차까지 모든 그룹은 평균 체중 증가를 나타내었다.

[0638] 방법 및 재료

[0639] 마우스

[0640] 암컷 Balb/c 마우스 (JAX, 미국 메인주 바 하버 및/또는 엘즈위스)는 적어도 18 그램 (g)의 체중 (BW)을 갖는 적어도 6-8주령이었다. 0일차에 각 시험 그룹의 평균 체중은 ~21 g이었다. 동물을 임의의 물 (역삼투, 2 ppm Cl₂), 및 19% 조질 단백질, 9% 조질 지방 및 4% 섬유로 이루어진 Teklad 2919 조사된 시험 설치류 식이로 사육하였다. 마우스를 20-23°C (68-74°F) 및 30-70% 습도에서 14-10시간 명암 주기의 침구용 100% 버진 크래프트 내포 농축 시트 (이노리치먼트(Innorichment)TM)를 사용하여 개별 HEPA 환기 케이지에 수용하였다.

[0641] 0일차와 비교할 때 >10% 체중 감소를 나타내는 동물에게 다이어트겔(DietGel)[®]을 임의로 제공하였다. 7일 동안 지속되는 기간 동안 >20% 순 체중 감소를 나타내는 임의의 동물, 또는 마우스가 0일차와 비교할 때 >30% 순 체중 감소를 나타내는 경우 빈사 상태로 간주되어 안락사되었다.

[0642] 생체내 이식 및 종양 성장

[0643] 이식 당일, 배양된 CT26 세포를 3 x 10⁶ 세포/mL의 농도로 수확하였다. 종양은 각 시험 동물의 왼쪽 옆구리에 3 x 10⁵ CT26 세포 (0.1 mL 현탁액)를 피하로 이식함으로써 개시되었다.

[0644] 종양 부피가 50-150 mm³의 표적 범위에 접근함에 따라 주사 후 4 내지 5일에 시작하여 종양을 모니터링하였다. 일단 표적에 도달하면, 동물을 4개의 그룹 (n=10)으로 정렬하였으며, 각 그룹은 77 mm³의 평균 종양 부피를 가졌다. 관련 기술분야에 공지된 표준 절차에 따라 종양을 측정하였다.

[0645] 삼중 항생제 연고를 종양 부피 측정 후 모든 종양에 일주일에 세번 적용하였다. 종양 전체 표면적의 50% 초과이거나 전반적인 건강 및 웰빙에 대해 영향을 미치는 종양 궤양을 갖는 마우스를 안락사시켰다.

[0646] 치료제

[0647] 구조 (I)의 화합물을 -20°C에서 저장하였다. 항-PD-1을 2-8°C에서 저장하고, 빛으로부터 보호하였다. 비히클은 2% 트윈80 : 10% 에탄올 : 30% PEG400 : 58% 탈이온수 (DI H₂O)였다.

[0648] 구조 (I)의 화합물의 투약 용액은, 화합물을 에탄올에 불투명하면서 현탁한 후, 트윈80 및 PEG400을 부드럽게 불투명하면서 첨가한 후, 탈이온수 (DI H₂O)를 첨가하여 10 mg/mL의 최종 농도를 갖는 불투명 현탁액을 수득함으로써 매주 제조하였다. 투약 용액을 2-8°C에서 저장하였다.

[0649] 투약 당일, 항체 스톱 용액을 1 mg/mL의 최종 농도로 PBS로 희석하였으며, 이는 5 mL/kg의 부피로 투여될 때 5

mg/kg을 전달하였다. 투약 용액을 2-8℃에서 저장하였다.

[0650] 치료

[0651] 연구 0일차에, 확립된 피하 CT26 종양을 갖는 암컷 Balb/c 마우스를 4개의 그룹 (n = 10)으로 정렬하고, 하기 계획에 따라 투약을 개시하였다. 모든 요법은 5 mL/kg으로 투여되었으며, 이는 각 동물의 체중에 맞게 조정되었다 (20 그램 마우스당 0.100 mL).

[0652] 그룹 1은 비히클 (트윈 80, 에탄올 및 PEG400, DI수 중 (비율 2:10:30:58))을 연구 종점에 도달할 때까지 하루에 한번 경구로 (p.o.) 받았고, 종양 생착 및 진행에 대한 대조군 및 벤치마크 그룹으로서 작용하였다.

[0653] 그룹 2는 항-PD-1 항체를 5 mg/kg으로, 복강내로 (i.p.), 2주 동안 일주일에 두번 (biw x 2) 받았다.

[0654] 그룹 3은 구조 (I)의 화합물을 50 mg/kg으로, p.o., 연구 종점에 도달할 때까지 하루에 한번 받았다.

[0655] 그룹 4는 연구 종점에 도달할 때까지 하루에 한번 구조 (I)의 화합물 50 mg/kg, p.o.와 조합하여 항-PD-1 항체를 5 mg/kg으로, i.p., 2주 동안 일주일에 두번 (biw x 2) 받았다.

[0656] 샘플링

[0657] 종점은 연구 종료시 (21일차) 또는 평균 그룹 종양 부피가 1500 mm³에 도달하였을 때였다. 종점 혈액, 혈청 및 종양 샘플을 종점에 모든 그룹의 동물로부터 수집하였다.

[0658] 심장 천자에 의해 최대 가능한 혈액 부피 또는 적어도 300 uL 혈액을 수집하였다. 수집된 혈액을 K2-EDTA 튜브로 옮기고, 8-10회 역전 (손으로)에 의해 부드럽게 혼합하였다. 유동 세포계측법을 위해, 샘플 튜브를 프로세싱될 때까지 습식 얼음 위에 두었다. 혈장 수집을 위해, 역전 후, 샘플 튜브를 2-4℃에서 10분 동안 3500 RPM에서 원심분리될 때까지 습식 얼음 위에 저장하였다. 생성된 혈장을 분리하고, 폴리프로필렌 튜브로 옮기고, 즉시 동결하고, -80℃에서 저장하였다.

[0659] 연구 완료 시 각 그룹으로부터의 모든 동물로부터 종양을 수집하였다. 모든 마우스로부터 종양을 수집하고, 두 부분으로 분리하였다. 절반은 급속 동결하고: 플래시 동결하고, 드라이아이스 위에 넣고, -80℃에서 저장하였다. 나머지 절반은 10% 중성 완충된 포르말린에 18-24시간 동안 넣고, 70% 에탄올로 옮기고, 실온에서 저장하였다. 포르말린 고정된 샘플을 파라핀 포매하였다. < 250 mm³인 종양을 단일 급속 동결된 샘플로 프로세싱하였다.

[0660] 결과

[0661] 종양 성장 억제 (TGI) 분석

[0662] 개별 종양 부피를 일주일에 세번 측정하였다. 연구가 종점에 도달한 날 또는 동물이 빈사 상태로 발견된 경우 최종 종양 부피를 측정하였다. 그룹 평균 종양 부피 (\bar{X} TV)를 사용하여 종양 성장 억제 (TGI)를 여러 번 결정하였다. 현재 측정에서 초기 평균 종양 부피 (0일차)를 빼서 매일 \bar{X} TV를 결정하였다. 퍼센트 종양 성장 억제 (%TGI)는 지정된 대조군 그룹 (그룹 1)의 \bar{X} TV 및 치료 그룹 (그룹 2-4)의 \bar{X} TV 사이의 차이로서 정의되었으며, 이는 대조군 그룹의 \bar{X} TV의 백분율로 표시되었다:

[0663]
$$\%TGI = [1 - (\bar{X}TV_{\text{약물 치료군}} / \bar{X}TV_{\text{대조군}})] \times 100$$

[0664] 각 시험 그룹에 대한 플롯팅된 매일 그룹 평균 종양 부피 (\bar{X} TV)는 도 25에 제시되어 있다. 조합 요법 시험 그룹, 그룹 4는 감소된 종양 성장을 나타내었다.

[0665] 대조군 그룹 1은 16일차에 2002 mm³의 평균 종양 부피 (\bar{X} TV)를 나타내었다. 비교에 의해, 그룹 4는 68.7% TGI에 상응하는 680 mm³의 \bar{X} TV를 갖는 유의한 16일차 종양 성장 억제를 나타낸다.

[0666] 독성

[0667] 0일차에 시작하여, 동물을 매일 관찰하고, 디지털 저울을 사용하여 일주일에 세번 체중을 측정하였다. 연구가 종점에 도달한 날 또는 동물이 빈사 상태로 발견된 경우 최종 체중을 측정하였다. 개별 및 평균 그룹 중량 (평균 ± SEM) 및 0일차에 대한 평균 퍼센트 중량 변화 (%vDO)를 포함하는 데이터를 각 그룹에 대해 기록하였다.

평균 %vD0 >20% 및/또는 >10% 사망률을 보고하는 단일 작용제 또는 조합 그룹은 평가된 레지멘에서 해당 치료에 대한 최대 허용 용량 (MTD) 이상으로 간주된다.

[0668] 도 26a 및 26b는 각각 매일 그룹 평균 체중 및 0일차로부터의 퍼센트 그룹 평균 체중 변화의 플롯을 제시한다. 그룹 중 어느 것도 유의한 체중 감소를 나타내지 않았으며, 이는 유리한 초기 내약성을 시사한다. 모든 그룹은 16일차까지 체중 증가를 보였다. 4일째에 그룹 4에 대해 관찰된 최고 평균 체중 감소 (~2%)가 있었으며, 이는 허용된 범위 내에 있었다.

[0669] 실시예 13

[0670] 10일 동안 화합물 구조 1로 치료된 마우스 모델 종양에서 종양 면역 미세환경의 평가

[0671] 면역 체크포인트 억제 (MC-38 및 CT26, 결합조직)에 민감하고 면역 체크포인트 억제 (RENCA, 신세포 암종 및 4T1, 유방 선암종)에 저항성인 무린 동계 모델을 상기 기재된 절차에 따라 제조하고, 하기 스케줄에 따라 비히클 또는 화학식 1의 화합물+PD-1 억제제 (PD-1 억제제 식별)의 조합으로 10일 동안 처리하였다:

[0672] 표 7 연구 설계

그룹	-n-	작용제	용량 수준	용량 부피	ROA/스케줄	총 용량
1	10	비히클 대조군	-	5 mL/kg	PO/QDx11	11
2	10	항-m-PD1	5 mg/kg	5 mL/kg	IP/BIWx2	4
3	10	TP-1454	50 mg/kg	5 mL/kg	PO/QDx11	11
4	10	항-m-PD1	5 mg/kg	5 mL/kg	IP/BIWx2	4

[0673]

[0674] 각 동물은 표시된 빈도로 표시된 시험 물품을 투여받았다. 종양 부피 및 동물 체중을 일주일에 세 번 기록하였다. 연구 종점은 마지막 용량 투여 2시간 후인 10일차였다.

[0675] 연구 종결 시, 종양 및 비장을 MACS 완충액에 넣고, 유동 세포계측법을 위해 프로세싱하였다.

[0676] 하기 절차를 사용하여 연구로부터 수확된 조직을 프로세싱하고 샘플에서 유동 세포계측법을 수행하여 시험 동물의 면역 환경의 분석을 제공하였다.

[0677] 1 재료 및 방법: 조직 해리, 마우스 종양

[0678] 1.1 개요

[0679] 10.11 유동 세포계측법 또는 다른 세포 검정에 의한 후속 분석을 위해 무린 종양을 단일 세포 현탁액으로 해리 하기 위해. 키트는 세포 생존성을 유지하고, 높은 세포 수율을 제공하고, 세포 표면 에피토프를 보존하도록 최적화된다. 절차는 종양의 조각으로의 절단, 효소 카테일과의 인큐베이션, C-튜브를 사용한 젠틀 MACS(gentleMACS) 조직 해리기를 사용한 기계적 해리, 여과 및 세포 카운팅을 수반한다. 세포는 대략 2.5mL 효소 믹스의 부피에 0.04 내지 1 g 범위의 무린 종양 조직을 포함한다. 조직 해리 이후의 세포 배양 실험의 경우, 모든 단계는 멸균 조건 하에 수행되어야 한다.

[0680] 10.3 장비

[0681] 10.3.1 젠틀MACS 조직 해리기 (밀테니(Miltenyi) 카탈로그 # 130-093-235, 장비 ID FL-012) 또는 젠틀MACS 옥토 해리기 (카탈로그 # 130-096-427, 장비 ID FL-011), 또는 등가물.

[0682] 10.3.2 원심분리기, 에펜도르프 5180R (장비 ID FL-003, FL-004), 또는 등가물.

[0683] 10.3.3 생물안전 캐비닛, 장비 ID FL-007, 또는 등가물.

[0684] 10.3.4 2-8℃로 설정된 냉장고, 장비 ID FL005, FL022, 또는 등가물.

[0685] 10.3.5 공칭 -20℃로 설정된 냉동고, 장비 ID FL-006, 또는 등가물.

[0686] 10.3.6 공칭 -80℃로 설정된 냉동고, 장비 ID FL-021, 또는 등가물.

- [0687] 10.3.7 조정가능한 부피 피펫.
- [0688] 10.3.8 볼텍스 믹서, 장비 ID FL-014, FL-015, FL-016, FL-017, FL018, 또는 등가물.
- [0689] 10.3.9 스트레이너, 70 μ m, 밀테니 cat# 130-098-462, 또는 등가물
- [0690] 10.3.10 젠틀MACS C 튜브, 밀테니 cat# 130-093-237.
- [0691] 10.3.11 소프트웨어
- [0692] 10.3.12 기계와 연관된 젠틀MACS 소프트웨어.
- [0693] 10.4 시약
- [0694] 10.4.1 시약 목록은 하기와 같다.
- [0695] 표 8 시약

공급업체	카탈로그 #	설명	저장
김코	61870036	RPMI w/ 글루타맥스	2-8°C
김코	11995040	DMEM	2-8°C
BD	555899	RBC 팝 라이스	2-8°C
밀테니	130-096-730	효소 D (동결건조된 분말)	-80°C
밀테니	130-096-730	효소 R (동결건조된 분말)	-80°C
밀테니	130-096-730	효소 A (동결건조된 분말)	-80°C
밀테니	130-100-008	MACS 조직 저장 용액	2-8°C
김코	14190-136	1X PBS	주위
써모 사이언티픽	23-751-628	DI수	주위

- [0696]
- [0697] 10.5 시약 제조.
- [0698] 10.5.1 효소 D. 1. 각 바이알 내의 동결건조된 분말을 3 mL의 RPMI 1640 또는 DMEM으로 재구성함으로써 효소 D를 제조한다. 반복되는 동결-해동-주기를 피하기 위해 적절한 부피의 분취액을 제조한다. -20°C에서 분취액을 저장한다. 이 용액은 재구성 후 6개월 동안 안정하다. 조직 해리 이후의 세포 배양 실험의 경우, 효소 D는 분취하기 전에 멸균 여과되어야 한다.
- [0699] 10.5.2 효소 R. 2. 바이알 내의 동결건조된 분말을 2.7 mL RPMI 1640 또는 DMEM으로 재구성함으로써 효소 R을 제조한다. 반복되는 동결-해동-주기를 피하기 위해 적절한 부피의 분취액을 제조한다. -20°C에서 분취액을 저장한다. 이 용액은 재구성 후 6개월 동안 안정하다. 필요한 반응 부피를 회수하기 직전에 현탁액을 완전히 혼합하도록 확실히 한다.
- [0700] 10.5.3 효소 A. 바이알 내의 동결건조된 분말을 키트와 함께 공급된 1 mL의 완충액 A로 재구성함으로써 효소 A를 제조한다. 볼텍스하지 않는다. 반복되는 동결-해동 주기를 피하기 위해 적절한 부피의 분취액을 제조한다. -20°C에서 분취액을 저장한다. 이 용액은 재구성 후 6개월 동안 안정하다.
- [0701] 10.6 샘플 유형
- [0702] 10.6.1 묶린 종양
- [0703] 10.7 연성 및 중간 종양에 대한 방법
- [0704] 10.7.1 주:
- [0705] 10.7.1.1 샘플 프로세싱을 문서화하기 위해 적절한 워크시트 및 양식을 준비한다.
- [0706] 10.7.1.2 달리 명시되지 않는 한, 절차는 가능한 한 빛으로부터 보호된 실온에서 수행된다.
- [0707] 10.7.2 종양을 수용한다. 종양을 2-4 mm의 작은 조각으로 절단한다.
- [0708] 10.7.3 2.35 mL의 RPMI 1640 또는 DMEM, 100 μ L의 효소 D, 50 μ L의 효소 R, 및 12.5 μ L의 효소 A를 젠틀 MACS C 튜브에 첨가함으로써 효소 믹스를 제조한다.

- [0709] 10.7.4 효소 믹스를 함유하는 젠틀MACS C 튜브로 조직을 옮긴다.
- [0710] 10.7.5 C 튜브를 단단히 닫고, 이를 젠틀MACS 해리기의 슬리브에 거꾸로 부착한다. 주: 샘플 재료가 회전자/고정자의 구역에 위치되었는지 확인해야 한다.
- [0711] 10.7.6 젠틀MACS 프로그램 m_impTumor_02를 실행한다.
- [0712] 10.7.7 히터를 갖는 젠틀MACS 옥토 해리기의 가열 기능을 사용하는 경우, 프로그램 37C_m_TDK_1을 실행하고 단계 10.7.12를 계속한다.
- [0713] 10.7.8 프로그램 종결 후, 젠틀MACS 해리기로부터 C 튜브를 분리한다.
- [0714] 10.7.9 MACSmix 튜브 로테이터 또는 등가물을 사용하여 연속 회전하면서 샘플을 40분 동안 37°C에서 인큐베이션한다.
- [0715] 10.7.10 C 튜브를 젠틀MACS 해리기의 슬리브에 거꾸로 부착한다. 주: 샘플 재료가 회전자/고정자의 구역에 위치되었는지 확인해야 한다.
- [0716] 10.7.11 젠틀MACS 프로그램 m_impTumor_03을 실행한다.
- [0717] 10.7.12 (임의의) 프로그램 종결 후, 젠틀MACS 해리기로부터 C 튜브를 분리하고, 최대 300×g의 짧은 스핀을 수행하여 튜브의 바닥에서 샘플을 수집한다.
- [0718] 10.7.13 샘플을 재현탁하고, 세포 현탁액을 15 mL 튜브에 놓인 MACS 스마트스트레이너 (70 μm)에 적용한다.
- [0719] 10.7.14 MACS 스마트스트레이너 (70 μm)를 10 mL의 RPMI 1640 또는 DMEM으로 세척한다.
- [0720] 10.7.15 세포 현탁액을 300×g에서 7분 동안 원심분리한다. 상청액을 완전히 흡인한다.
- [0721] 10.7.16 추가 적용을 위해 필요한 부피로 적절한 완충액으로 세포를 재현탁한다.
- [0722] 10.7.17 (임의의) 적혈구 또는 죽은 세포를 제거하기 위해, 적혈구 용해 용액 (10×) (# 130-094-183)을 사용하거나, 밀도 구배 원심분리 단계를 수행한다.
- [0723] 10.8 단단한 종양에 대한 방법
- [0724] 10.8.1 주:
- [0725] 10.8.2 샘플 프로세싱을 문서화하기 위해 적절한 워크시트 및 양식을 준비한다.
- [0726] 10.8.3 달리 명시되지 않는 한, 절차는 가능한 한 빛으로부터 보호된 실온에서 수행된다.
- [0727] 10.8.4 종양을 수용한다. 종양을 2-4 mm의 작은 조각으로 절단한다.
- [0728] 10.8.5 2.35 mL의 RPMI 1640 또는 DMEM, 100 μL의 효소 D, 50 μL의 효소 R, 및 12.5 μL의 효소 A를 젠틀MACS C 튜브에 첨가함으로써 효소 믹스를 제조한다.
- [0729] 10.8.6 효소 믹스를 함유하는 젠틀MACS C 튜브로 조직을 옮긴다.
- [0730] 10.8.7 C 튜브를 단단히 닫고, 이를 젠틀MACS 해리기의 슬리브에 거꾸로 부착한다. 주: 샘플 재료가 회전자/고정자의 구역에 위치되었는지 확인해야 한다.
- [0731] 10.8.8 젠틀MACS 프로그램 m_impTumor_02를 실행한다.
- [0732] 10.8.9 히터를 갖는 젠틀MACS 옥토 해리기의 가열 기능을 사용하는 경우, 프로그램 37C_m_TDK_2를 실행하고 단계 10을 계속한다.
- [0733] 10.8.10 프로그램 종결 후, 젠틀MACS 해리기로부터 C 튜브를 분리한다.
- [0734] 10.8.11 MACSmix 튜브 로테이터를 사용하여 연속 회전하면서 샘플을 40분 동안 37°C에서 인큐베이션한다.
- [0735] 10.8.12 C 튜브를 젠틀MACS 해리기의 슬리브에 거꾸로 부착한다. 주: 샘플 재료가 회전자/고정자의 구역에 위치되었는지 확인해야 한다.
- [0736] 10.8.13 젠틀MACS 프로그램 m_impTumor_03을 2회 실행한다.
- [0737] 10.8.14 (임의의) 일부 더 큰 조직 조각이 남아있을 수 있다. 세포 수율을 추가로 증가시키기 위해, 남아있는

조직이 정착하게 하고, 1.5 mL의 상청액을 신선한 튜브로 제거한다. 남아있는 조직 조각이 있는 C 튜브를 젠틀 MACS 헤리기의 슬리브에 삽입하고, 프로그램 m_impTumor_01을 실행한다. 생성된 세포 현탁액을 이전에 제거된 상청액과 조합한다.

[0738] 10.8.15 (임의의) 프로그램 종결 후, 젠틀MACS 헤리기로부터 C 튜브를 분리하고, 최대 300×g의 짧은 스핀을 수행하여 튜브의 바닥에서 샘플을 수집한다.

[0739] 10.8.16 샘플을 재현탁하고, 세포 현탁액을 15 mL 튜브에 놓인 MACS 스마트스트레이너 (70 μm)에 적용한다. 주: 해리된 조직은 C 튜브의 캡 중앙에 있는 격막-밀봉된 구멍을 통해 피펫팅에 의해 폐쇄된 C 튜브로부터 제거될 수 있다. ART 1000 REACH 1000 μL 피펫 팁을 사용한다.

[0740] 10.8.17 MACS 스마트스트레이너 (70 μm)를 10 mL의 RPMI 1640 또는 DMEM으로 세척한다.

[0741] 11 재료 및 방법: 유동 세포계측법을 위한 검색

[0742] 11.1 장비

[0743] 11.1.1 MACSQuant 분석기 10, 공급업체: 밀테니 바이오텍 일련 번호 2838

[0744] 11.1.2 원심분리기, 에펜도르프 5180R (장비 ID FL-003, FL-004), 또는 등가물.

[0745] 11.1.3 생물안전 캐비닛, 장비 ID FL-007, 또는 등가물.

[0746] 11.1.4 2-8°C로 설정된 냉장고, 장비 ID FL005, FL022, 또는 등가물.

[0747] 11.1.5 공칭 -20°C로 설정된 냉동고, 장비 ID FL-006, 또는 등가물.

[0748] 11.1.6 공칭 -80°C로 설정된 냉동고, 장비 ID FL-021, 또는 등가물.

[0749] 11.1.7 조정가능한 부피 피펫.

[0750] 11.1.8 볼텍스 믹서, 장비 ID FL-014, FL-015, FL-016, FL-017, FL018, 또는 등가물.

[0751] 11.2 시약

[0752] 11.2.1 시약은 하기 표에 나열된다.

[0753] 표 9 시약

공급업체	카탈로그 #	설명	저장
스트랙	23-046-500D	CD-Chex 플러스 면역표현형결정 제어	2-8°C
BD	564220	인간 Fc 블록	2-8°C
BD	555899	팜 라이스	2-8°C
밀테니	130-092-747	구동 완충액 (FACS 완충액)	2-8°C
밀테니	N/A	FACS 완충액 + 5% FBS	2-8°C
써모 피셔	C36950	카운트브라이트 카운팅 비드	2-8°C
겍코	14190-136	1X PBS	주위
써모 사이언티픽	23-751-628	DI수	주위

[0754]

[0755] 11.3 항체 패널

[0756] 표 10 항체 패널 1

항체 설명	항체 설명	접합체	채널	클론
mCD25	IL-2Ra, 활성화된 T, B, 일부 흉선세포, 골수성 전구체, 퓌지교세포, 및 TILs	BV421	V1	PC61
mCD8a	세포독성 T	BV510	V2	53-6.7
mPDL-1	CD274, 골수성, 암 세포	BV605	V3	10F.9G2
mCD45	범-백혈구	BV711	V4	30-F11
mCD3	T 림프구	FITC	B1	17A2
mFOXP3*	T reg	PE	B2	MF-14
mCD4	헬퍼 T	PerCp Cy 5.5	B3	RM4-5
mCD44	광범위하게 발현된, 흉선세포 하위세트, T 메모리	PE-Cy7	B4	IM7
m그린자임B*	세포독성 T, NK, 호염기구, 비만 세포	AF647	R1	GB11
생존성	생/사	FVS700	R2	N/A
mPD-1	활성화된 T, Treg, 활성화된 B, pro-B, 골수성	APC Cy7	R3	29F.1A12

[0757]

[0758] 표 11 항체 패널 2

항체 설명	항체 설명	접합체	채널	클론
CD206	만노스 수용체, M2 대식세포, DC.	BV421	V1	C068C2
mCD45	범 백혈구	BV510	V2	30F11
mLy6C	골수성, M-MDSC	Fitc	B1	HK1.4
mLy6G	골수성, G-MDSC	PE	B2	1A8
FVS620	생/사	L-D	B3	NA
F4/80	대식세포	PE Cy7	B4	BM8
mMHCII	M1 대식세포, APC.	APC	R1	M5/114.15.2
CD11b	골수성	APC-Fire750	R3	M1/70

[0759]

[0760]

11.4 96 웰 플레이트에서 전혈 염색

[0761]

11.4.1 샘플당 60uL 전혈을 각 웰에 분취한다 (제1 웰에 양성 대조군으로서 CD-Chex 플러스를 포함하고, 염색되지 않은 음성 대조군에 대해 작은 혈액 분취액을 풀링한다).

[0762]

11.4.2 샘플을 2uL (0.6uL BD Fc 블록 +0.14uL 염색 완충액 함유 FBS) (2.5 μg/백만개 세포)와 함께 10분 동안 인큐베이션한다.

[0763]

11.4.3 유동 패널에 따라 유동 항체 염색 카테일을 제조한다.

[0764]

11.4.4 각 전혈 샘플에 권장되는 항체 카테일을 첨가한다.

[0765]

11.4.5 샘플을 실온(RT)에서 암실에서 30분 동안 인큐베이션한다.

[0766]

11.4.6 1X 용해 완충액의 1.25mL/샘플을 첨가한다.

- [0767] 11.4.7 샘플을 RT에서 튜브 로커에서 20분 동안 인큐베이션한다 (알루미늄 호일로 덮음).
- [0768] 11.4.8 샘플을 1400rpm에서 5°C에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 폐기한다.
- [0769] 11.4.9 1.25mL/샘플 FACS 완충액 원심분리기를 1400rpm에서 5°C에서 5분 동안 첨가함으로써 과량의 항체 및 용해 완충액을 세척하고, 상청액을 폐기한다. 총 2회의 세척을 위해 이 단계를 반복한다.
- [0770] 11.4.10 마지막 세척 후, 세포 상청액을 폐기하고, 각 세포 펠릿을 최종 총 부피 150uL FACS 완충액에 재현탁한다.
- [0771] 11.4.11 1 μ L/생존성 염색 샘플 (7-AAD)을 첨가한다.
- [0772] 11.4.12 RT에서 암실에서 5분 동안 인큐베이션한다.
- [0773] 11.4.13 적용가능한 경우 50uL 카운트브라이트 절대 카운팅 비드를 첨가한다.
- [0774] 11.4.14 비드가 실온이 되도록 하고, 튜브를 30초 동안 부드럽게 볼텍스하여 완전히 재현탁한다.
- [0775] 11.4.15 비드를 볼텍스한 직후, 역전 피펫팅 및 볼텍스에 의해 50 uL의 비드를 각 샘플에 첨가한다.
- [0776] 11.4.16 유동 세포계측기에서 획득한다.
- [0777] 11.5 유동 세포계측법 분석 패널 1
- [0778] 11.5.1 도 1에 따라 패널 1에 대해 게이팅이 설정되었다.
- [0779] 11.5.2 플롯 1: 비드 게이트: FSC-A vs CD8이 생성되었고, 모든 사건은 비드 사건을 정의하기 위해 CD8 양성에 게이팅되었다.
- [0780] 11.5.3 플롯 2. 산점도: FSC-H vs SSC-A 플롯이 생성되었고, 모든 사건은 잔해를 배제하고 산포 사건을 정의하기 위해 큰 게이트에 게이팅되었다.
- [0781] 11.5.4 플롯 3: 단일항: FSC-H vs FSC-A 플롯이 생성되었고, 산포 사건은 단일 세포 주위에 게이트를 그리기 위해 플롯팅되었다.
- [0782] 11.5.5 플롯 4: 생 세포 게이트: SSC vs 생/사 플롯이 생성되었고, 단일항 사건은 생 세포를 정의하기 위해 FVS700 음성 세포에 게이팅되었다.
- [0783] 11.5.6 플롯 5: CD45+ 게이트: SSC-A vs CD45 플롯이 생성되었고, 생 세포는 CD45+ 세포 (백혈구 WBC)를 설명하기 위해 CD45 양성 세포에 게이팅되었다.
- [0784] 11.5.7 플롯 6: CD45+PD-L1+ 게이트: PD-L1 vs CD45 플롯이 생성되었고, 생 세포는 PD-L1 발현 WBC를 정의하기 위해 CD45+PD-L1+ 사건에 게이팅되었다.
- [0785] 11.5.8 플롯 7: 림프구 게이트: FSC-A vs SSC-A 플롯이 생성되었고, WBC는 림프구를 정의하기 위해 FSC-A 낮은, SSC-A 낮은 사건에 게이팅되었다.
- [0786] 11.5.9 플롯 8: 총 T 세포. SSC-A vs CD3 플롯이 생성되었고, 총 T 림프구는 총 T 림프구를 설명하기 위해 CD3 양성 사건에 게이팅되었다.
- [0787] 11.5.10 플롯 9: CD4 T 헬퍼 (Th) 및 CD8 T 세포독성 (Tc) 림프구: CD4 vs CD8 플롯이 생성되었고, 총 T 림프구는 T 헬퍼 세포를 설명하기 위해 CD4+CD8-에 및 T 세포독성 세포를 설명하기 위해 CD4-CD8+에 게이팅되었다.
- [0788] 11.5.11 플롯 10: CD8+ Treg: CD25 vs FoxP3 플롯이 생성되었고, CD8+ T 세포는 CD8+ Treg를 설명하기 위해 CD25+FoxP3+ 사건에 게이팅되었다.
- [0789] 11.5.12 플롯 11: CD4+ Treg: CD25 vs FoxP3 플롯이 생성되었고, CD4+ T 세포는 CD4+ Treg를 설명하기 위해 CD25+FoxP3+ 사건에 게이팅되었다.
- [0790] 11.5.13 플롯 12: CD4+PD-1+ Treg: SSC-A vs PD-1 플롯이 생성되었고, CD4+ Treg 세포는 CD4+PD-1+ Treg를 설명하기 위해 PD-1+ 사건에 게이팅되었다.
- [0791] 11.5.14 플롯 13: CD3+CD44+ 세포: CD44 vs CD3 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD3+CD44+ 세포를 설명하기 위해 CD3+CD44+ 사건에 게이팅되었다.

- [0792] 11.5.15 플롯 14: CD3+PD-1+ 세포: PD-1 vs CD3 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD3+PD-1+ 세포를 설명하기 위해 CD3+PD-1+ 사건에 게이팅되었다.
- [0793] 11.5.16 플롯 15: CD3+PD-L1+ 세포: PD-L1 vs CD3 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD3+PD-L1+ 세포를 설명하기 위해 CD3+PD-L1+ 사건에 게이팅되었다.
- [0794] 11.5.17 플롯 16: CD3+그랜자임 B+ 세포: 그랜자임 B vs CD3 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD3+그랜자임 B+ 세포를 설명하기 위해 CD3+그랜자임 B+ 사건에 게이팅되었다.
- [0795] 11.5.18 플롯 17: CD4+PD-1+ 세포: PD-1 vs CD4 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD4+PD-1+ 세포를 설명하기 위해 CD4+PD-1+ 사건에 게이팅되었다.
- [0796] 11.5.19 플롯 18: CD4+CD25+ 세포: CD25 vs CD4 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD4+CD25+ 세포를 설명하기 위해 CD4+CD25+ 사건에 게이팅되었다.
- [0797] 11.5.20 플롯 19: CD4+CD44+ 세포: CD44 vs CD4 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD4+CD44+ 세포를 설명하기 위해 CD4+CD44+ 사건에 게이팅되었다.
- [0798] 11.5.21 플롯 20: CD8+CD44+ 세포: CD44 vs CD8 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD8+CD44+ 세포를 설명하기 위해 CD8+CD44+ 사건에 게이팅되었다.
- [0799] 11.5.22 플롯 21: CD8+PD-1+ 세포: PD-1 vs CD8 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD8+PD-1+ 세포를 설명하기 위해 CD8+PD-1+ 사건에 게이팅되었다.
- [0800] 11.5.23 플롯 22: CD8+CD25+ 세포: CD25 vs CD8 플롯이 생성되었고, 림프구는 CD8+CD25+ 세포를 설명하기 위해 CD8+CD25+ 사건에 게이팅되었다.
- [0801] 11.6 유동 세포계측법 분석 패널 2
- [0802] 11.6.1 도 2에 따라 패널 2에 대해 게이팅이 설정되었다.
- [0803] 11.6.2 플롯 1: 비드: FSC-A vs CD45 플롯이 생성되었고, 비드는 CD45+ 게이트에 의해 정의되었다.
- [0804] 11.6.3 플롯 2: 산점도: FSC-A vs SSC-A 플롯이 생성되었고, 모든 사건은 잔해를 배제하기 위해 FSC_{low}SSC_{low}에 게이팅되었다.
- [0805] 11.6.4 플롯 3: 단일항: FSC-H vs FSC-A 플롯이 생성되었고, 산포 사건은 단일 세포를 식별하기 위해 단일항 게이트에 게이팅되었다.
- [0806] 11.6.5 플롯 4: 생 세포 게이트: SSC vs 생/사 플롯이 생성되었고, 단일항 사건은 생 세포를 정의하기 위해 FVS620 음성 세포에 게이팅되었다.
- [0807] 11.6.6 플롯 5: CD45+ (WBC) 게이트: SSC-A vs CD45 플롯이 생성되었고, 생 세포는 WBC를 설명하기 위해 CD45 양성 세포에 게이팅되었다.
- [0808] 11.6.7 플롯 6: CD11b+ 게이트: SSC-A vs CD11b 플롯이 생성되었고, WBC는 CD11b+ 세포를 설명하기 위해 CD45+에 게이팅되었다.
- [0809] 11.6.8 플롯 7: MDSC 게이트: Ly6-C vs Ly-6G 플롯이 생성되었다. Ly-6C+Ly-6G-의 게이트가 M-MDSC 세포를 정의하기 위해 사용되었고, Ly-6C-Ly-6G+의 게이트가 G-MDSC 세포를 정의하기 위해 사용되었다.
- [0810] 11.6.9 플롯 8: 대식세포 게이트: F4/80 vs CD11b 플롯이 생성되었고, WBC는 대식세포를 설명하기 위해 CD11b+F4/80+ 세포에 게이팅되었다.
- [0811] 11.6.10 플롯 9: M1 및 M2 대식세포 게이트: MHCII vs CD206 플롯이 생성되었고, 대식세포 세포는 M1 대식세포를 정의하기 위해 MHCII+CD206-에 및 M2 대식세포를 정의하기 위해 MHCII-CD206+에 게이팅되었다.
- [0812] 12 결과 및 요약
- [0813] 비장 및 종양 샘플로부터의 유동 세포계측법 결과는 표 23-107에 나열되고, 요약 통계 결과는 표 9-22에 나열된다. 패널 1은 총 T, CD4 T 헬퍼, CD8 T 세포독성, 조절성 T를 포함하는 T 세포 하위세트를 평가하고, 하기 체크포인트, 증식, 및 활성화 마커의 발현에 대한 이들 하위세트를 추가로 분석하였다: 그랜자임 B, CD44, PD-1, PD-L1, 및 CD25. 패널 2는 대식세포 하위세트 (M1 및 M2) 및 MDSC 하위세트 (M-MDSC 및 G-MDSC)를

평가하였다. 모든 그룹의 모든 동물이 종결에 도달하였고 평가되었다.

[0814] 통계 분석은 표 9-22에 보고되었다. 패널 1로부터의 종양 샘플에서, 4T1 모델은 통계적으로 유의한 결과 (44)가 가장 많았고, RENCA (17) 및 CT26 (14)이 그 뒤를 이었다. MC38 모델은 오직 7개의 유의한 결과를 초래하였다. 패널 1로부터의 비장 샘플에서 유사한 결과가 결정되었으며, 4T1 모델은 유의한 결과 (22)가 가장 많았고, RENCA (18) 및 CT26 (오직 4개의 유의한 결과를 가짐)이 그 뒤를 이었다. MC38 동물에서 비장이 분석되지 않았다. 4T1 모델은 또한 14에서 가장 유의한 P 값 ($P \leq 0.0001$)을 가졌고, RENCA 및 CT26 각각에 오직 2개의 결과가 있었다.

[0815] 패널 2에서, 종양 샘플은 유의한 결과를 거의 갖지 않았으며, 4T1의 경우 0, CT26의 경우 4, RENCA의 경우 1, 및 MC38의 경우 없음이었다. 비장 샘플은 더 많은 유의한 결과를 가졌으며, 4T1의 경우 11 및 RENCA의 경우 12, 및 CT26의 경우 2개가 있었다.

[0816] 4T1 종양에서, CD4 Treg의 감소가 관찰되었다 (도 5). 이는 백분율 및 또한 절대 카운트로 발생하였다 (도 8). 4T1 마우스로부터의 비장 세포는 또한 약물 치료 후 유사한 감소를 가졌다 (도 11, 14). 분석할 세포가 너무 적었기 때문에, RENCA 종양에서는 이러한 감소가 관찰되지 않았다. RENCA 비장 샘플은 조금 더 많은 Treg를 가졌지만, 여전히 상당히 낮았고, 투여된 동물에서 Treg의 감소가 관찰되지 않았다.

[0817] CD4 T 세포 백분율 및 농도의 증가가 투여된 그룹 (2-4)에 대한 CT26 비장 샘플에서 관찰되었다. 그러나, CT26 동물에 대한 대부분의 유의한 유동 세포계측법 결과는 종양 샘플에서 그리고 TP-1454 및 항-PD-1 둘 다로 처리되었을 때 (그룹 4) 발생하였다. 이는 CD45+PD-L1+ 세포의 증가된 백분율, CD3+PD-L1+ 세포의 증가된 백분율 및 농도, 및 CD3+그랜자임b+ 세포 및 CD4+CD25+ 활성화된 T 세포의 증가를 포함하였다 (도 20, 21, 23, 24).

[0818] PD-L1 농도는 또한 TP-1454 및 항-PD-1이 투여된 동물로부터의 RENCA 비장 샘플에서 증가되었으며 (도 7), 모든 투여된 그룹의 동물로부터의 4T1 종양 샘플에서 백분율이 증가되었다 (도 4).

[0819] 12 통계 분석

[0820] 통계 분석: 패널 1 및 2에 대한 게이팅 보고가능한 표에서 정의된 백분율 및 절대 카운트를 포함하는 유동 세포계측법 세포 하위세트는 던벳 검정과 함께 일원 ANOVA를 사용함으로써 통계적 유의성에 대해 분석되었다. 통계적으로 유의한 P 값은 하기 표에 따라 별표로 P 값 컬럼에 기록되었다.

[0821] 표 12 P 값 명명법

기호	P 값
없음	$P > 0.05$
*	$P \leq 0.05$
**	$P \leq 0.01$
***	$P \leq 0.001$
****	$P \leq 0.0001$

[0822]

[0823] 이 분석의 결과는 하기 표에 그래프로 제시된다:

[0824] 표 13

	4T1-종양 (유방, 면역 체크포인트 저항성) (평균, %)		4T1-비장 (평균, %)		코멘트
	Treg PD-1	CD3+ GranzB	Treg PD-1	CD3+ GranzB	
비히클	35.9	0.8	9.6	N.D.	종양 환경 및 전신 (비장)에서의 면역 억제 세포의 감소
화합물 1 + PD1 억제제	0	0.3	0.7	N.D.	
	CT26 - 종양 (결장, 면역 체크포인트 민감성) (평균, %)		CT-26 비장		종양에서의 침윤 림프구의 증가, 전신 림프구 (비장)의 약간의 증가
	CD3+ PDL-1+	CD4+ CD25+	CD4T	CD8T	
비히클	3.5	16	59	34	
화합물 1 + PD1 억제제	19	37	61	31	
	RENCA - 종양 신세포 암종 (면역 체크포인트 저항성) (세포/uL)		RENCA - 비장 (% 평균)		종양에서의 침윤 림프구의 증가, 전반적인 면역 저항성 마커의 증가, 전신 림프구 (비장)의 감소
	CD45+ PDL-1	PDL-1	CD45+ PDL-1	CD45+	
비히클	123	31	4.9	90	
화합물 1 + PD1 억제제	258	59	3.1	70	
	MC38 - 종양 결장직장암 (면역 체크포인트 민감성) (% 평균)				종양 미세환경에서의 면역 억제 세포의 감소
	CD4T FOXP3+ CD25+	Treg PD-1+			
비히클	49	45			
화합물 1 + PD1 억제제	27	24			

[0825]

[0826]

이들 데이터는 IO 요법, 예를 들어 체크포인트 억제제에 반응하지 않는 종양 환경을 포함하는 광범위한 종양 환경에서 화학식 1의 화합물 및 면역 체크포인트 억제제의 조합을 사용한 T-조절성 세포의 림프구 침윤 및 고갈 증가를 나타낸다. 이러한 종양이 체크포인트 억제제 요법에 반응하지 않는 한, 이들 데이터는 또한 화학식 I의 화합물의 존재 하에 PD-1 억제제를 사용한 치료는 T-조절성 세포의 고갈에 의해 종양 미세환경을 변경하고, 종양을 제2 체크포인트 억제제, 예컨대 CTLA4 억제제 또는 추가 면역 조절제를 사용한 치료에 대해 감수성인 상태로 남겨둔다는 것을 나타낸다. 이들 적응증에서 유사한 경향은 화학식 I의 화합물 단독을 사용한 치료에 의한 면역 적격 암 모델에서 관찰되며, 즉, 화학식 I의 화합물 단독을 사용한 이들 모델의 치료는 T-조절성 세포의 감소 및/또는 림프구 침윤의 증가를 유발하며, 이는 화학식 I의 화합물이 고유한 치료 활성을 갖고 종양의 미세환경을 변경하고, 이러한 종양을 면역요법제를 사용한 치료에 대해 감수성으로 만들 수 있음을 나타낸다.

[0827]

따라서, 이들 데이터는 많은 종양 환경이 화학식 I의 화합물 단독 또는 하나 이상의 면역요법제(들), 예를 들어 하나 이상의 체크포인트 억제제와의 조합으로 치료될 수 있음을 나타낸다. 이 문제에서 종양 미세환경의 변경은 IO 화합물에 반응하지 않는 일부 유형의 종양을 치료에 취약하게 만드는 것을 포함한다. 예를 들어, PD-1 억제제 및 CTLA-4 억제제에 더하여 화학식 I의 화합물을 사용한 이러한 종양의 치료, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 니블루맙 및 이필리무맙 중 하나 또는 둘 다의 조합을 사용한 치료는 종양 퇴행 또는 사망을 유발할 수

있다. 이러한 요법으로부터 특히 이익을 얻을 적응증의 예는 특히 환자가 MSI-H 또는 dMMR인 경우, 신세포 암종, 흑색종, 결장직장암, 및 이전에 항혈관신생 요법에 실패한 또는 낮은 중앙 세포 침윤 및/또는 높은 수준의 면역 억제 조절성 세포를 갖는 환자에서 실패한 진행성 신세포 암종을 포함한다.

[0828] 하기 표는 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 체크포인트 억제제의 조합으로 유리하게 치료될 수 있는 특정 종양 유형의 예를 제시한다:

[0829] 표 14

조합	적응증
화학식 I의 화합물 1일 1회 또는 2회 120mg-720 mg 니볼루맙 (3mg/kg)을 이필리무맙 (1mg/kg)과 동시에 3주마다 4회 용량 투약한 후 니볼루맙을 투약함: 2주마다 240 mg 또는 4주마다 480 mg	제1선 IMDC 분류 중간- 또는 불량-위험 병기 IV 신세포 암종
화학식 I의 화합물 1일 1회 또는 2회 120mg-720 mg 니볼루맙 (3mg/kg)을 이필리무맙 (1mg/kg)과 동시에 3주마다 4회 용량 투약한 후 니볼루맙을 투약함: 2주마다 240 mg 또는 4주마다 480 mg	제1선 병기 III 또는 IV 절제불가능한 진행성 흑색종
화학식 I의 화합물 1일 1회 또는 2회 120mg-720 mg 니볼루맙 (3mg/kg)을 이필리무맙 (1mg/kg)과 동시에 3주마다 4회 용량 투약한 후 니볼루맙을 투약함: 2주마다 240 mg 또는 4주마다 480 mg	플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 사용한 치료 후에 진행된 높은 현미부수체 불안정성 (MSI-H) 또는 미스매치 복구 결핍 (dMMR) 전이성 결장직장암을 갖는 12세 이상의 환자
화학식 I의 화합물 1일 1회 또는 2회 120mg-720 mg 니볼루맙 (3mg/kg)의 60분에 걸친 정맥내 주입과 동시에, 3주마다 니볼루맙 주입의 반복으로	이전에 항혈관신생 요법에 실패한 진행성 신세포 암종을 갖는 환자

[0830]

[0831] 전술한 내용으로부터, 본 개시내용의 구체적인 실시양태가 예시의 목적으로 본원에 설명되었지만, 본 개시내용의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 첨부된 청구범위에 의한 경우를 제외하고는 제한되지 않는다.

[0832] 2019년 3월 22일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/822,751, 2019년 7월 18일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/875,940, 및 2019년 10월 25일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/926,417을 포함하나 이에 제한되지는 않는 본원에 인용된 모든 특허, 공개된 출원 및 참고문헌의 교시는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0833] 표 1

프로토콜 설계

그룹	n	치료 레지멘 1				치료 레지멘 2			
		작용제	mg/kg	경로	스케줄	작용제	mg/kg	경로	스케줄
1	8	비히클	---	po	qd x 21	---	---	---	---
2	8	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	---	---	---	---
3	8	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	---	---	---	---
4	8	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	---	---	---	---
5	8	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2
6	8	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2

[0835]

[0836] 표 1은 연구 1일차의 연구 설계를 나타낸다.

[0837] 비히클 = 트윈80, 에탄올 및 PEG400, 수중 (하기 비율: 2:10:30:58)

[0838] 표 2

반양 요약

그룹	n	치료 레지멘			증위수	T-C	%TGD	vs G1	통계적 유의성			MTV (n) 46일차	PR	퇴행			평균 BW Nadir	사망	
		작용제	mg/kg	경로					스케줄	vs G5	vs G6			CR	TFS	TR		NTR	
1	8	비히클	---	po	qd x 21	19.1	---	---	***	---	---	0	0	0	---	0	0	0	
2	6	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	22.7	3.6	19	ns	*	---	0	1	1	---	0	0	2	
3	7	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	32.5	13.4	70	***	---	ns	0	0	0	---	0	0	1	
4	7	환-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	42.2	23.1	121	**	ns	ns	0	1	1	-0.6% 3일차	0	0	1	
5	5	구조 (I)의 화합물 환-PD-1 RMP1-14	50 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	46.0	26.9	141	***	---	---	1	2	2	-0.8% 5일차	0	0	2	
6	7	구조 (I)의 화합물 환-PD-1 RMP1-14	100 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	46.0	26.9	141	***	---	---	0	1	1	-0.4% 3일차	0	0	1	

[0840]

[0841] 표 2는 연구 완료시 예정된 치료 요법을 나타낸다.

[0842] 비히클 = 트윈80, 에탄올 및 PEG400, 수중 (하기 비율: 2:10:30:58)

[0843] 시작 시 범위 내의 종양으로 인해 그룹당 감소된 n. 9/16/18 ER

[0844] 연구는 21일차에 TGD로 전환되었다. 10/8/18 EGO

[0845] 전체 biwk 스케줄 및 명확한 샘플링을 위해 1일 (46일차) 연장된 연구. 10/29/18 ER

[0846] 연구 종점 = 1000 mm³; 연구 지속기간 = 46일

[0847] n = 사고 또는 알려지지 않은 원인으로 죽지 않았거나 샘플링을 위해 안락사되지 않은 그룹의 동물 수

- [0848] TTE = 종점까지의 시간, T-C = 치료군 대 대조군의 중위수 TTE (일) 간의 차이, %TGD = $[(T-C)/C] \times 100$.
- [0849] 이 연구에서 최대 T-C는 그룹 1과 비교하여 26.9일 (141%)이다
- [0850] 통계적 유의성 (로그순위 검정): ne = 평가불가능, ns = 유의하지 않음, * = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$, *** = $P < 0.001$, 표시된 그룹과 비교
- [0851] MTV (n) = TGD 분석 당일 동물 수에 대한 중위수 종양 부피 (mm³) (종점에 종양 부피를 갖는 동물 배제)
- [0852] PR = 부분 퇴행; CR = 종수 완전 퇴행; TFS = 무종양 생존자, 즉, 연구 종료시 CR
- [0853] 평균 BW Nadir = 최저 그룹 평균 체중, 1일차로부터의 % 변화로서; ---는 평균 체중의 감소가 관찰되지 않았음을 나타낸다
- [0854] TR = 치료-관련 사망; NTR = 비-치료-관련 사망
- [0855] 표 3

[0856] 중앙 성장 억제

그룹	n	치료 레지멘			MTV (n)	%TGI	vs G1	동계적 유의성			PR	CR	평균 BW Nadir	사망	
		작용제	mg/kg	경로				스케줄	vs G5	vs G6				TR	NTR
1	8	비히클	---	po	qd x 21	1576 (8)	---	***	**	0	0	---	0	0	
2	6	기준 (1)의 화합물	50	po	qd x 21	925 (6)	41	*	---	0	1	---	0	2	
3	7	기준 (1)의 화합물	100	po	qd x 21	550 (7)	65	**	ns	0	0	---	0	1	
4	7	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	485 (8)	69	**	ns	0	0	-0.6% 3일차	0	0	
5	5	기준 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	50 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	108 (7)	93	***	---	1	1	-0.8% 5일차	0	1	
6	7	기준 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	100 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	144 (7)	91	**	---	1	0	-0.4% 3일차	0	1	

[0857]

[0858] 표 3은 연구 완료시 예정된 치료 요법을 나타낸다.

[0859] 비히클 = 트윈80, 에탄올 및 PEG400, 수중 (하기 비율: 2:10:30:58)

[0860] 시작 시 범위 내의 중앙으로 인해 그룹당 감소된 n. 9/16/18 ER

[0861] 연구는 21일차에 TGD로 전환되었다. 10/8/18 EGO

[0862] 전체 biwk 스케줄 및 명확한 샘플링을 위해 1일 (46일차) 연장된 연구. 10/29/18 ER

[0863] 연구 종점 = 1000 mm³; 연구 지속기간 = 21일

[0864] n = 사고 또는 알려지지 않은 원인으로 죽지 않았거나 샘플링을 위해 안락사되지 않은 그룹의 동물 수

[0865] %TGI = [1-(MTV약물 치료군/MTV대조군)] x 100 = 퍼센트 중앙 성장 억제, 그룹 1과 비교

- [0866] 통계적 유의성 (만-위트니 U 검정): ne = 평가불가능, ns = 유의하지 않음, * = P < 0.05, ** = P < 0.01, *** = P < 0.001, 표시된 그룹과 비교
- [0867] MTV (n) = TGI 분석 당일 동물 수에 대한 중위수 종양 부피 (mm³) (종점에 종양 부피를 갖는 동물 포함)
- [0868] PR = 부분 퇴행; CR = 완전 퇴행
- [0869] 평균 BW Nadir = 최저 그룹 평균 체중, 1일차로부터의 % 변화로서; ---는 평균 체중의 감소가 관찰되지 않았음을 나타낸다.
- [0870] TR = 치료-관련 사망; NTR = 비-치료-관련 사망
- [0871] 표 4
- [0872] MC38-e423 연구에 대한 프로토콜 설계

그룹	n	치료 레지멘 1				치료 레지멘 2				치료 레지멘 3				치료 레지멘 4			
		작용제	mg/kg/일	경로	스케줄	작용제	mg/kg/일	경로	스케줄	작용제	mg/kg/일	경로	스케줄	작용제	mg/kg/일	경로	스케줄
1	10	비처리	---	po	qd x 21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
2	10	구조 (I)의 화합물	25	po	qd x 21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3	10	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4	10	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5	10	구조 (I)의 화합물	200	po	qd x 21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6	10	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7	10	구조 (I)의 화합물	25	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	---	---	---	---	---	---	---	---
8	10	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	---	---	---	---	---	---	---	---
9	10	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	---	---	---	---	---	---	---	---
10	10	구조 (I)의 화합물	200	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	---	---	---	---	---	---	---	---
11	10	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	항-CTLA-4 9H10	2.5	ip	4,7일차	---	---	---	---	---	---	---	---
12	10	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	항-CTLA-4 9H10	2.5	ip	4,7일차	---	---	---	---
13	10	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	항-CTLA-4 9H10	2.5	ip	4,7일차	---	---	---	---
14	10	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	항-CTLA-4 9H10	2.5	ip	4,7일차	---	---	---	---
15	10	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	항-CTLA-4 9H10	2.5	ip	4,7일차
16	10	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	항-CTLA-4 9H10	2.5	ip	4,7일차

[0873]

[0874] 표 4는 연구 1일차의 연구 설계를 나타낸다.

[0875] 비히클 = 2% 트윈80 : 10% 에탄올 : 30% PEG400 : 58% DIH2O

[0876] 표 5

[0877] MC38-e423 연구에서 반응 요약

그룹	n	치료 폐지예				중위수 TTE	T-C	%TGD	통계적 유의성				MTV (n) 44일차	비행			평균 BW Nadir	사망	
		작용제	mg/kg	경로	스케줄				vs G1	vs G6	vs G11	vs G14		PR	CR	TFS		TR	NTRu
1	9	비히클	---	po	qd x 21	16.9	---	---	---	*	**	***	787 (1)	0	0	0	-2.6% 2일차	0	1
2	10	구조 (1)의 화합물	25	po	qd x 21	21.1	4.2	25	ns	---	---	---	---	0	0	0	-0.7% 2일차	0	0
3	10	구조 (1)의 화합물	50	po	qd x 21	18.9	2.0	12	ns	---	---	---	---	0	0	0	-1.7% 2일차	1	0
4	9	구조 (1)의 화합물	100	po	qd x 21	22.5	5.6	33	ns	---	---	---	162 (1)	1	0	0	-1.8% 2일차	0	1
5	9	구조 (1)의 화합물	200	po	qd x 21	20.8	3.9	23	ne	---	---	---	---	0	0	0	-0.9% 2일차	1	1
6	10	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	33.8	16.9	100	*	---	---	---	410 (4)	0	1	0	-0.1% 2일차	0	0
7	8	구조 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	25 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	31.2	14.3	85	*	ns	---	---	554 (2)	0	0	0	---	0	2
8	9	구조 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	50 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	30.2	13.3	79	ns	ns	---	---	---	0	0	0	-0.6% 2일차	0	1
9	8	구조 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	100 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	30.2	13.3	79	ns	ns	---	---	---	0	0	0	-1.2% 2일차	0	2
10	9	구조 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	200 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	30.3	13.4	79	ns	ns	---	---	---	0	0	0	-1.3% 2일차	0	1
11	9	항-CTLA-4 9H10	5	ip	1일차	44.0	27.1	160	**	---	---	---	1 (5)	0	5	3	-0.9% 2일차	0	1
12	8	구조 (1)의 화합물 항-CTLA-4 9H10	50 2.5	po ip	qd x 21 1일차	44.0	27.1	160	**	---	ns	---	1 (7)	0	6	5	-1.4% 2일차	0	2
13	9	구조 (1)의 화합물 항-CTLA-4 9H10	100 5 2.5	po ip ip	qd x 21 1일차 4,7일차	42.7	25.8	153	**	---	ns	---	1 (4)	0	4	3	-1.5% 2일차	0	1
14	10	항-PD-1 RMP1-14 항-CTLA-4 9H10	5 2.5	ip ip	biwk x 2 1일차 4,7일차	44.0	27.1	160	***	---	ns	---	1 (8)	0	7	7	-1.9% 2일차	0	0
15	9	구조 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14 항-CTLA-4 9H10	50 5 2.5	po ip ip	qd x 21 biwk x 2 1일차 4,7일차	44.0	27.1	160	***	---	---	ns	1 (8)	0	7	7	-2.5% 3일차	0	1
16	10	구조 (1)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14 항-CTLA-4 9H10	100 5 2.5	po ip ip	qd x 21 biwk x 2 1일차 4,7일차	44.0	27.1	160	***	---	---	ns	1 (10)	0	10	10	-0.5% 2일차	0	0

[0878]

[0879] 표 5는 연구 완료시 예정된 치료 요법을 나타낸다.

[0880] 비히클 = 2% 트윈80 : 10% 에탄올 : 30% PEG400 : 58% DIH2O

[0881] 작은/존재하지 않는 중앙 샘플링에 대한 세부사항 추가. 4/22/19 ER

[0882] 연구 종점 = 1000 mm³; 연구 지속기간 = 44일

[0883] n = 사고 또는 알려지지 않은 원인으로 죽지 않았거나 샘플링을 위해 안락사되지 않은 그룹의 동물 수

[0884] TTE = 종점까지의 시간, T-C = 치료군 대 대조군의 중위수 TTE (일) 간의 차이, %TGD = [(T-C)/C] x 100.

[0885] 이 연구에서 최대 T-C는 그룹 1과 비교하여 27.1일 (160%)이다

[0886] 통계적 유의성 (로그순위 검정): ne = 평가불가능, ns = 유의하지 않음, * = P < 0.05, ** = P < 0.01, *** = P < 0.001, 그룹 1과 비교

[0887] MTV (n) = TGD 분석 당일 동물 수에 대한 중위수 중앙 부피 (mm³) (종점에 중앙 부피를 갖는 동물 배제)

[0888] PR = 부분 퇴행; CR = 총수 완전 퇴행; TFS = 무종양 생존자, 즉, 연구의 최종 3회 측정에 대한 종양 부피 ≤ 13.5mm³.

[0889] 평균 BW Nadir = 최저 그룹 평균 체중, 1일차로부터의 % 변화로서; ---는 평균 체중의 감소가 관찰되지 않았음을 나타낸다.

[0890] TR = 치료-관련 사망; NTRu = 알려지지 않은 원인으로 인한 비-치료-관련 사망

[0891] 표 6

[0892] MC38-e423 연구에서 종양 성장 억제

그룹	n	치료 레지던				MTV (n)	19일차	%TGI	통계적 유의성				퇴행		평균 BW Nadir	사망	
		작용제	mg/kg	경로	스케줄				vs G1	vs G6	vs G11	vs G14	PR	CR		TR	NTRu
1	10	비히클	---	po	qd x 21	1216 (10)	---	---	*	**	***	0	0	-2.6% 2일차	0	0	
2	10	구조 (I)의 화합물	25	po	qd x 21	864 (10)	29	ns	---	---	---	0	0	-0.7% 2일차	0	0	
3	10	구조 (I)의 화합물	50	po	qd x 21	1008 (9)	17	ns	---	---	---	0	0	-1.7% 2일차	1	0	
4	10	구조 (I)의 화합물	100	po	qd x 21	666 (10)	45	ns	---	---	---	1	0	-1.8% 2일차	0	0	
5	10	구조 (I)의 화합물	200	po	qd x 21	726 (9)	40	ns	---	---	---	0	0	-0.9% 2일차	1	0	
6	10	항-PD-1 RMP1-14	5	ip	biwk x 2	387 (10)	68	**	---	---	---	0	1	-0.1% 2일차	0	0	
7	9	구조 (I)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	25 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	288 (9)	76	**	ns	---	---	0	0	---	0	1	
8	9	구조 (I)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	50 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	365 (10)	70	**	ns	---	---	0	0	-0.6% 2일차	0	1	
9	10	구조 (I)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	100 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	433 (10)	64	**	ns	---	---	0	0	-1.2% 2일차	0	0	
10	10	구조 (I)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14	200 5	po ip	qd x 21 biwk x 2	525 (10)	57	**	ns	---	---	0	0	-1.3% 2일차	0	0	
11	10	항-CTLA-4 9H10 항-CTLA-4 9H10	5 2.5	ip ip	1일차 4.7일차	95 (10)	92	***	---	---	---	0	5	-0.9% 2일차	0	0	
12	10	구조 (I)의 화합물 항-CTLA-4 9H10 항-CTLA-4 9H10	50 5 2.5	po ip ip	qd x 21 1일차 4.7일차	48 (10)	96	***	---	ns	---	0	6	-1.4% 2일차	0	0	
13	10	구조 (I)의 화합물 항-CTLA-4 9H10 항-CTLA-4 9H10	100 5 2.5	po ip ip	qd x 21 1일차 4.7일차	117 (10)	90	***	---	ns	---	0	4	-1.5% 2일차	0	0	
14	10	항-PD-1 RMP1-14 항-CTLA-4 9H10 항-CTLA-4 9H10	5 5 2.5	ip ip ip	biwk x 2 1일차 4.7일차	25 (10)	98	***	---	ns	---	0	7	-1.9% 2일차	0	0	
15	10	구조 (I)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14 항-CTLA-4 9H10 항-CTLA-4 9H10	50 5 5 2.5	po ip ip ip	qd x 21 biwk x 2 1일차 4.7일차	23 (10)	98	***	---	ns	---	0	7	-2.5% 3일차	0	0	
16	10	구조 (I)의 화합물 항-PD-1 RMP1-14 항-CTLA-4 9H10 항-CTLA-4 9H10	100 5 5 2.5	po ip ip ip	qd x 21 biwk x 2 1일차 4.7일차	16 (10)	99	***	---	ns	---	0	10	-0.5% 2일차	0	0	

[0893]

표 6은 연구 완료시 예정된 치료 요법을 나타낸다.

[0894]

비히클 = 2% 트윈80 : 10% 에탄올 : 30% PEG400 : 58% DIH2O

[0895]

작은/존재하지 않는 종양 샘플링에 대한 세부사항 추가. 4/22/19 ER

[0896]

[0897] 연구 종점 = 1000 mm³; 연구 지속기간 = 19일

[0897]

[0898] n = 사고 또는 알려지지 않은 원인으로 죽지 않았거나 샘플링을 위해 안락사되지 않은 그룹의 동물 수

[0898]

[0899] %TGI = [1-(MTV약물 치료군/MTV대조군)] x 100 = 퍼센트 종양 성장 억제, 그룹 1과 비교

[0899]

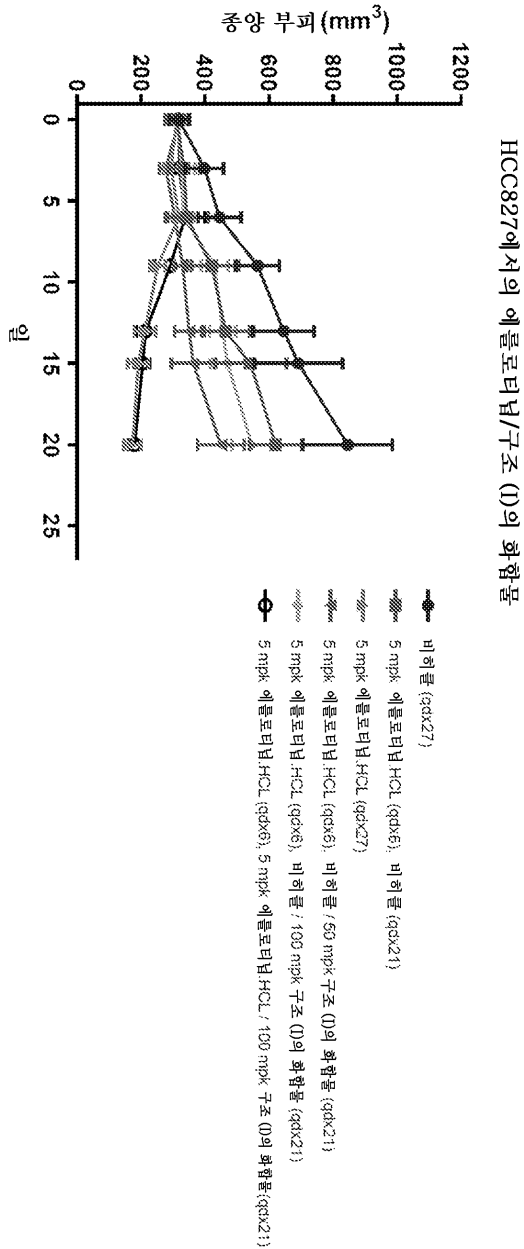
[0900] 통계적 유의성 (만-위트니 U 검정): ne = 평가불가능, ns = 유의하지 않음, * = P < 0.05, ** = P < 0.01, *** = P < 0.001, 그룹 1과 비교

[0900]

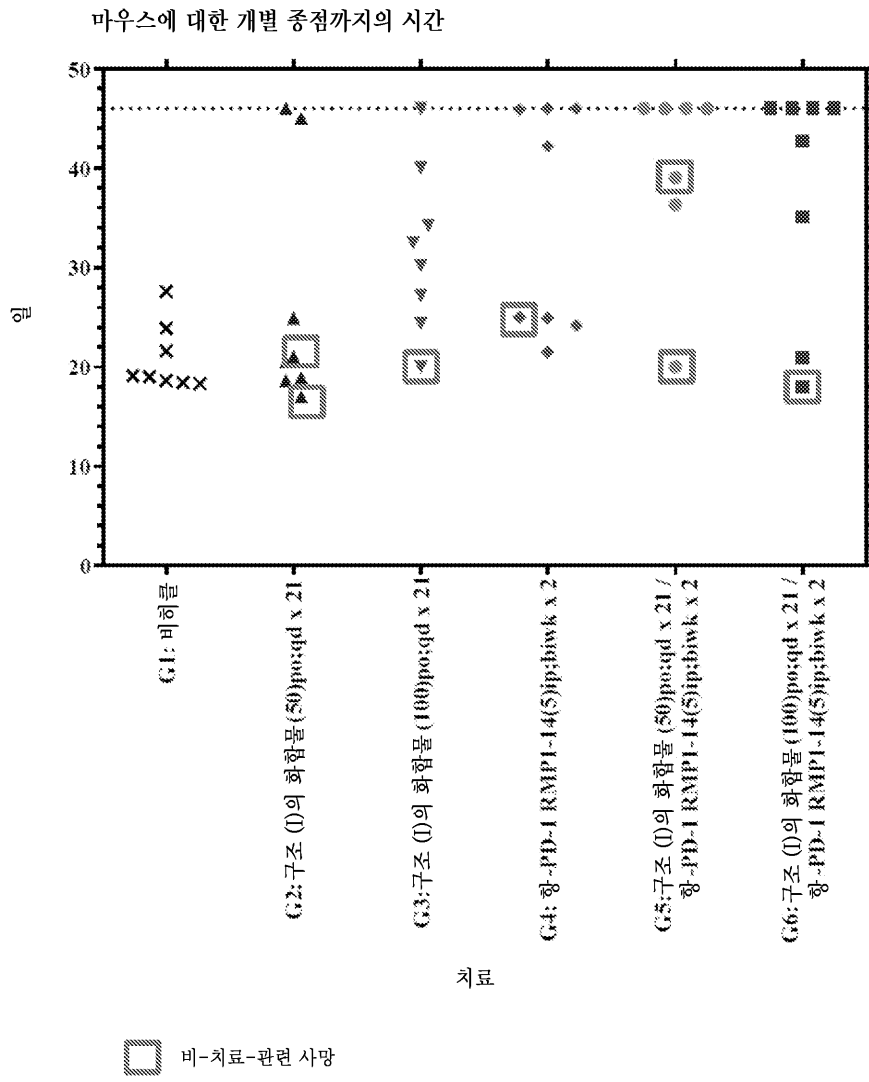
- [0901] MTV (n) = TGI 분석 당일 동물 수에 대한 중위수 종양 부피 (mm³) (중점에 종양 부피를 갖는 동물 포함)
- [0902] PR = 부분 퇴행; CR = 완전 퇴행
- [0903] 평균 BW Nadir = 최저 그룹 평균 체중, 1일차로부터의 % 변화로서; ---는 평균 체중의 감소가 관찰되지 않았음을 나타낸다.
- [0904] TR = 치료-관련 사망; NTRu = 알려지지 않은 원인으로 인한 비-치료-관련 사망

도면

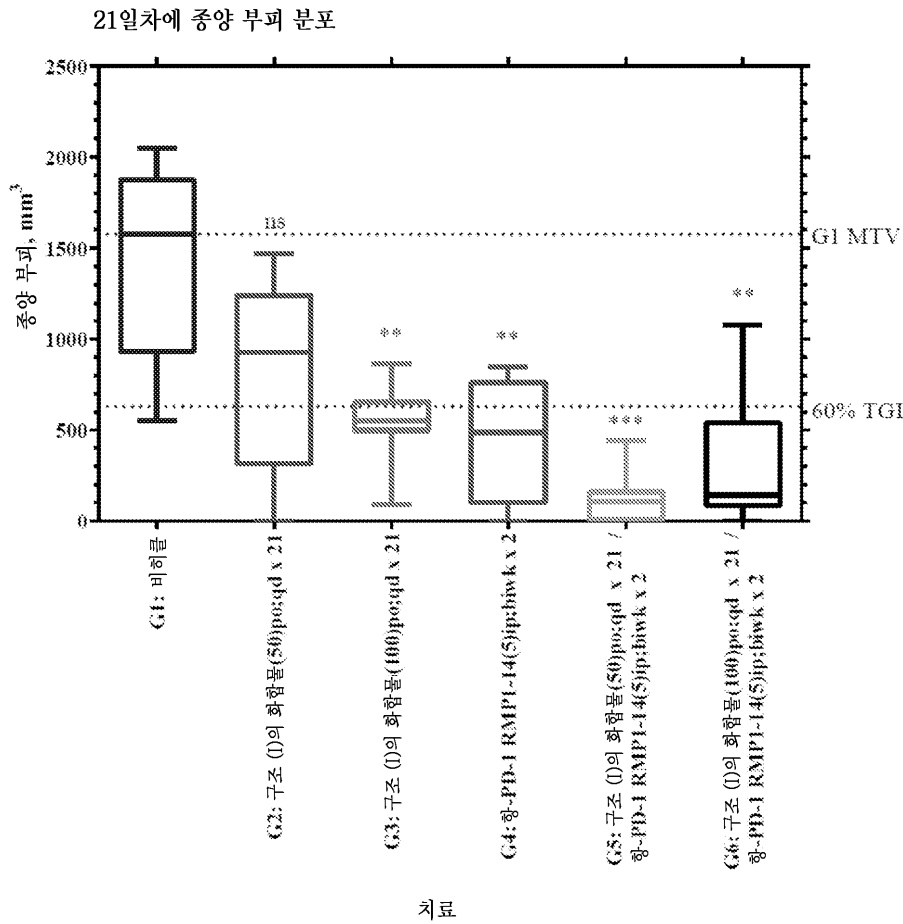
도면1



도면2



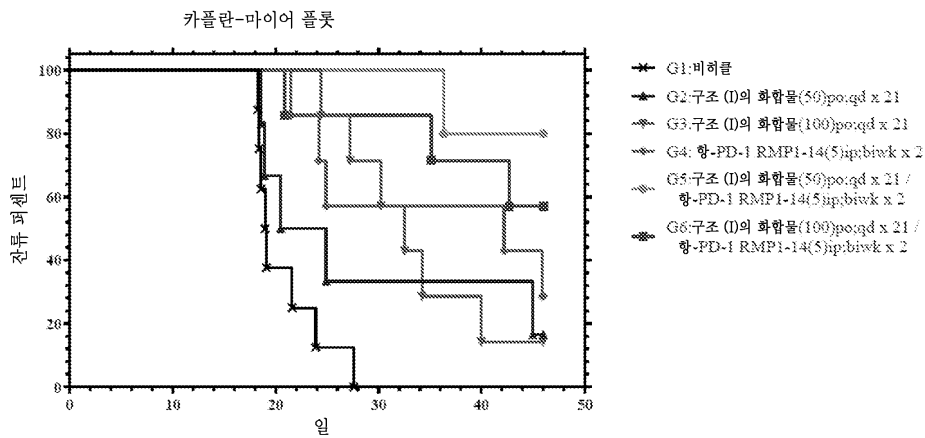
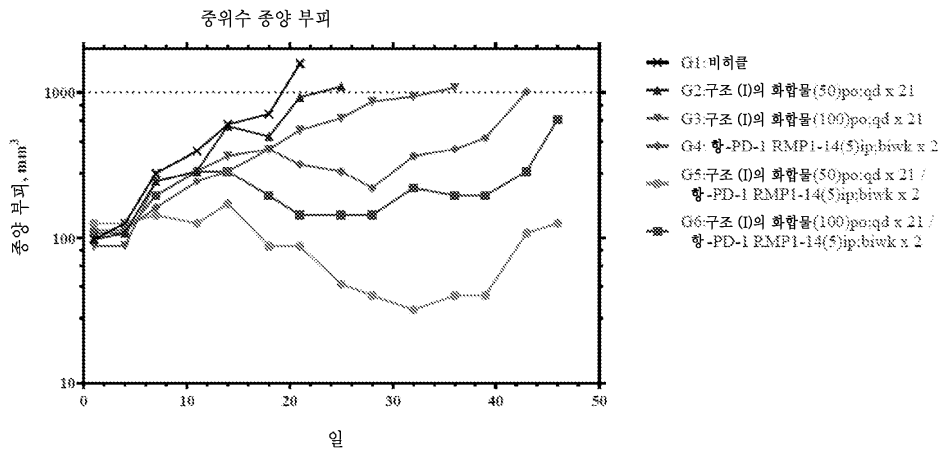
도면3



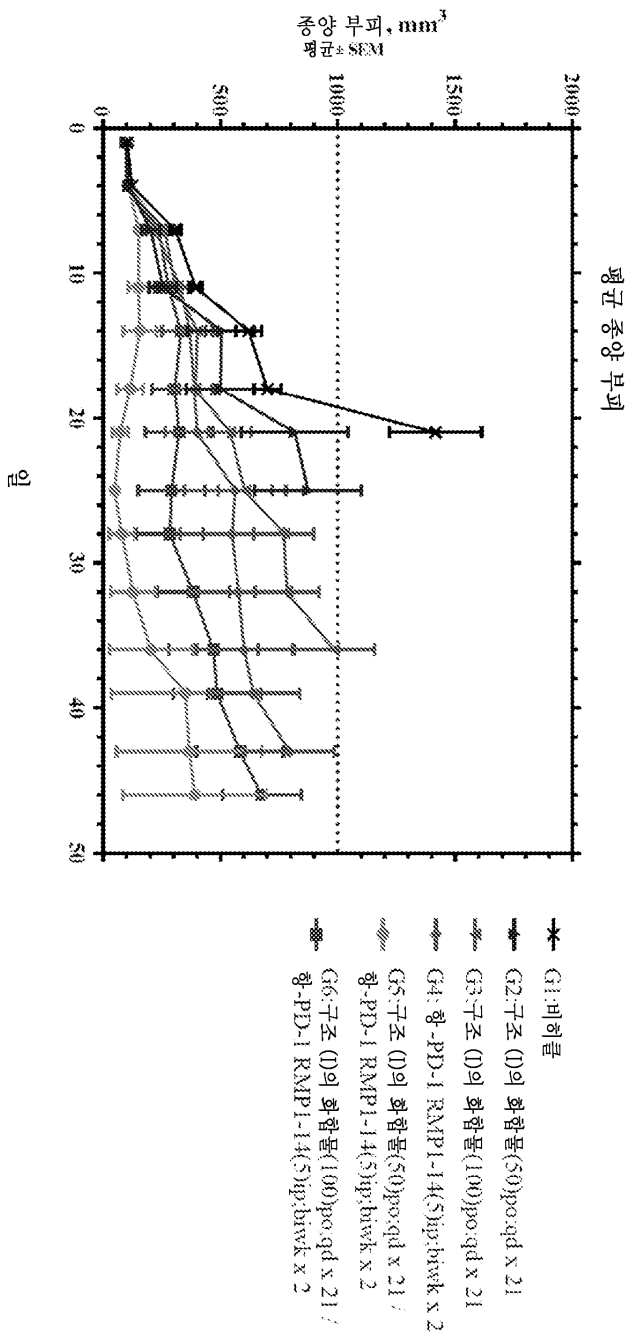
크루스칼-왈리스 검 또는 만-위트니 U 검정에 대한 통계적 유의성; ns = 유의하지 않음, * = 0.01 < P ≤ 0.05, ** = 0.001 < P ≤ 0.01, *** = P ≤ 0.001, 그룹 1과 비교. TGI ≥ 60%는 잠재적 치료 활성을 나타냄.

도면4

중위수 종양 성장 및 카플란-마이어 플롯

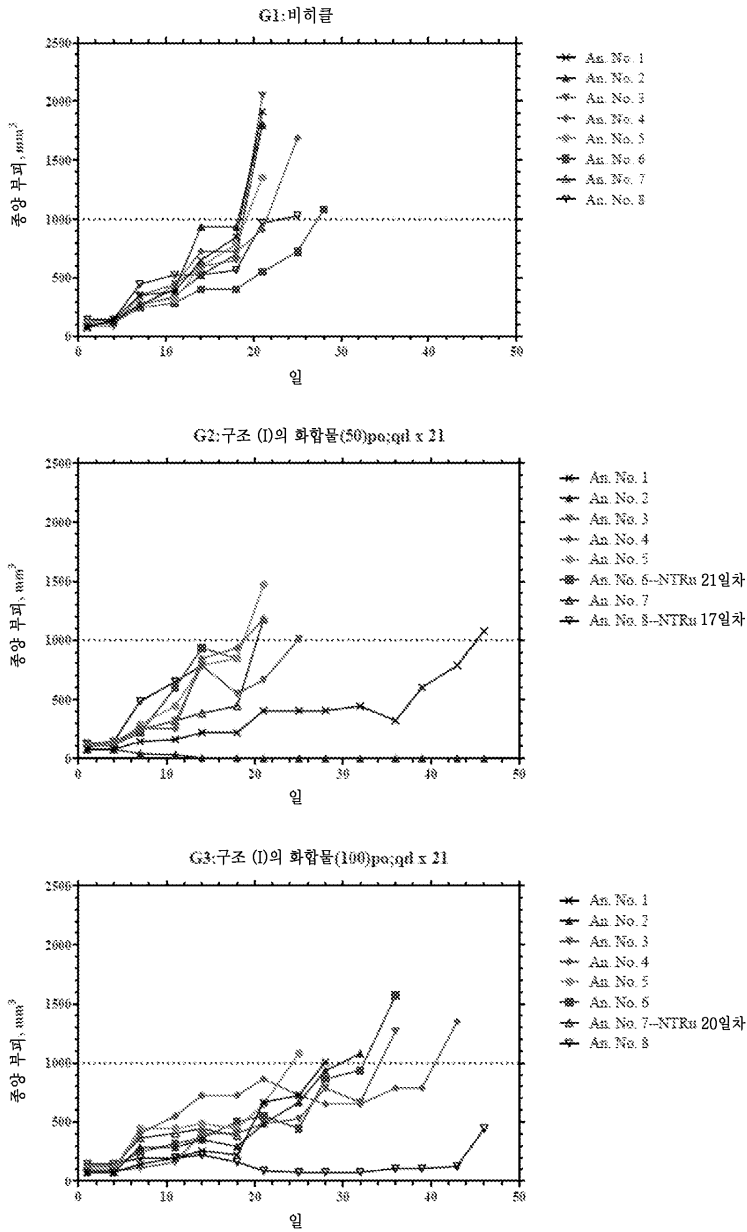


도면5



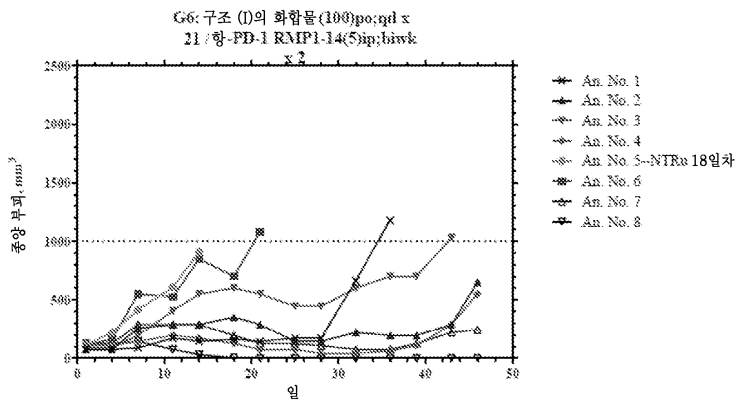
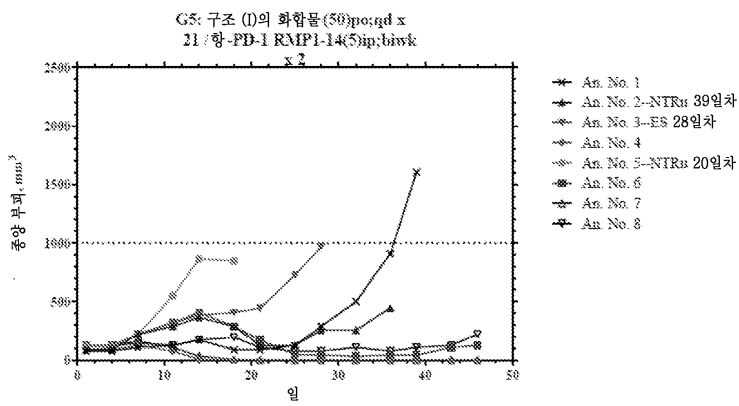
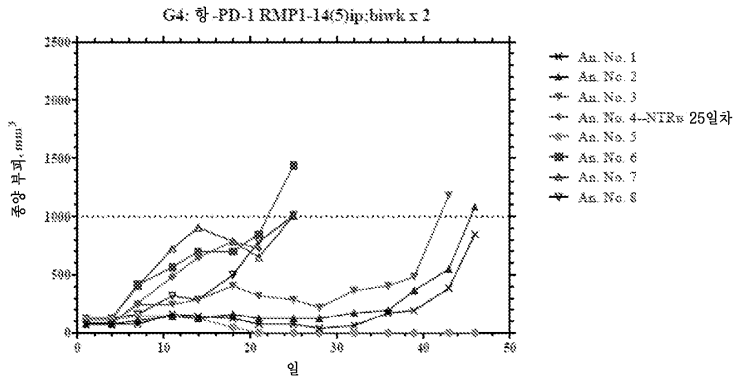
도면6a

MC38-e386에 대한 개별 종양 성장 곡선

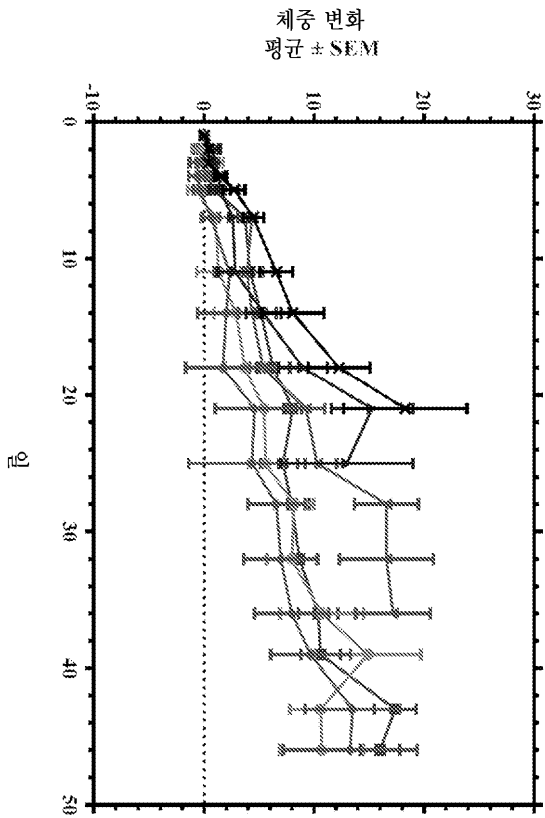


도면6b

개별 종양 성장 곡선

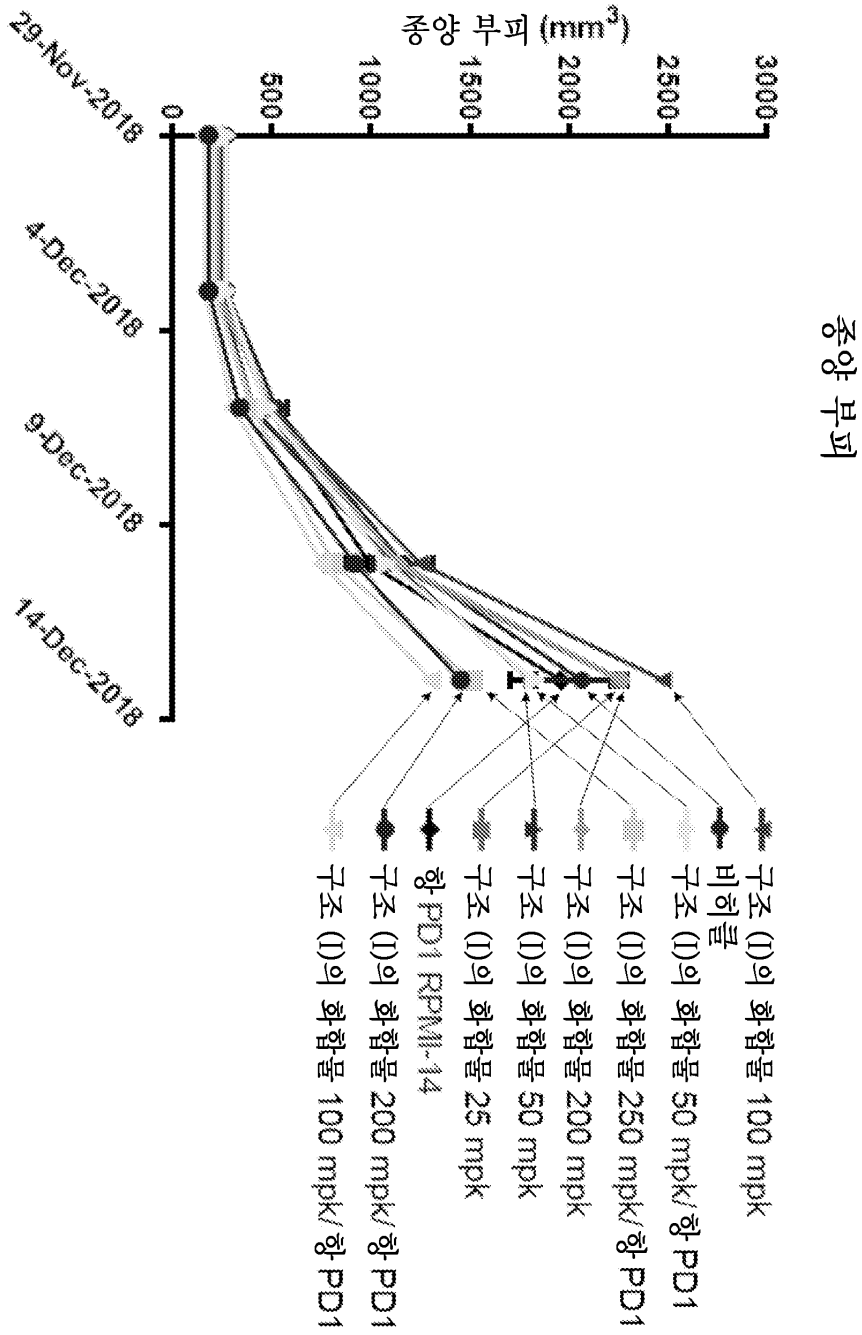


도면7

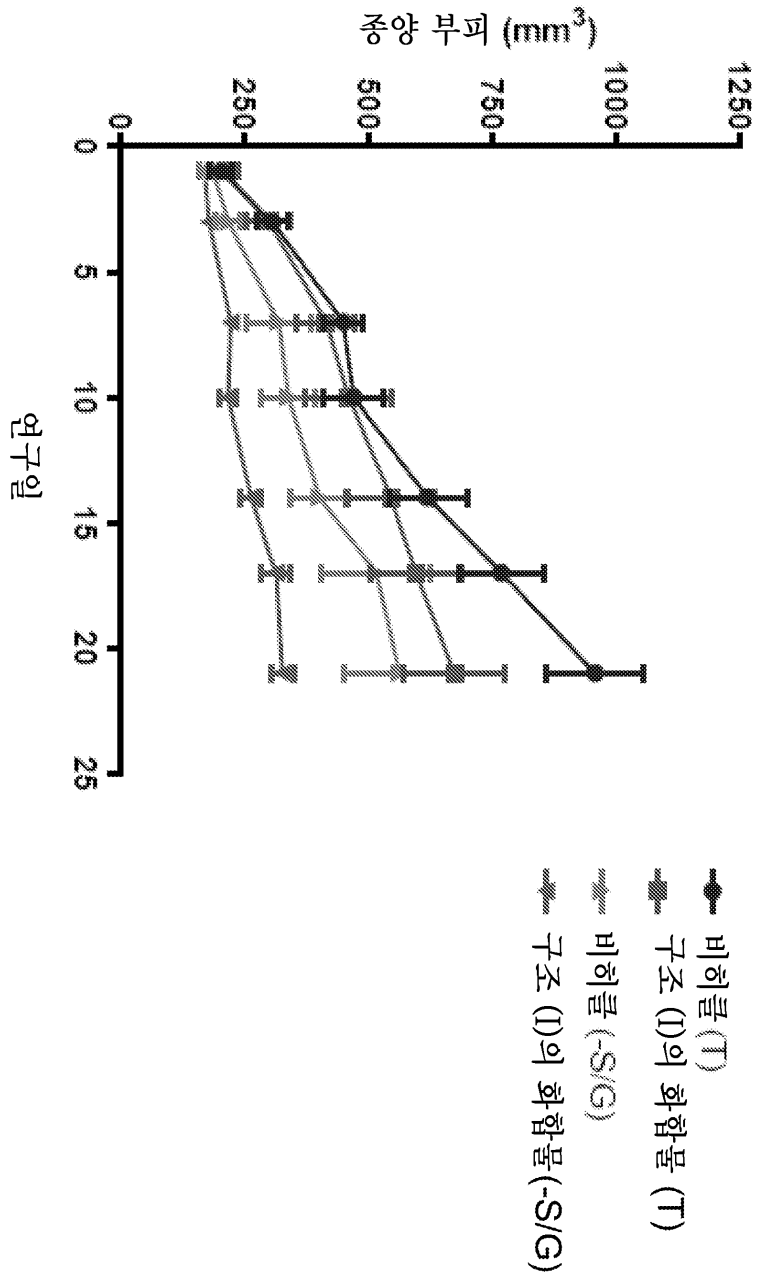


- ◆ G1: 비히클
- ◆ G2: 구조 (0)의 화합물 (50)po:qd x 21
- ◆ G3: 구조 (0)의 화합물 (100)po:qd x 21
- ◆ G4: 항-PD-1 RMP1-14(5)ip:bwk x 2
- ◆ G5: 구조 (0)의 화합물 (50)po:qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14(5)ip:bwk x 2
- ◆ G6: 구조 (0)의 화합물 (100)po:qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14(5)ip:bwk x 2

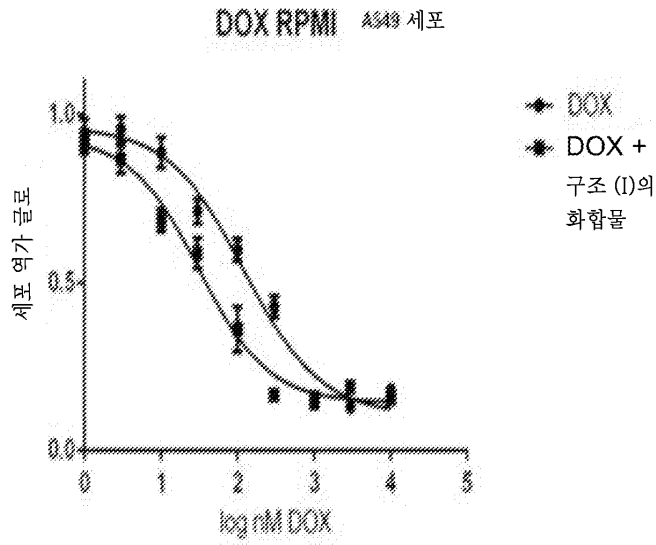
도면8



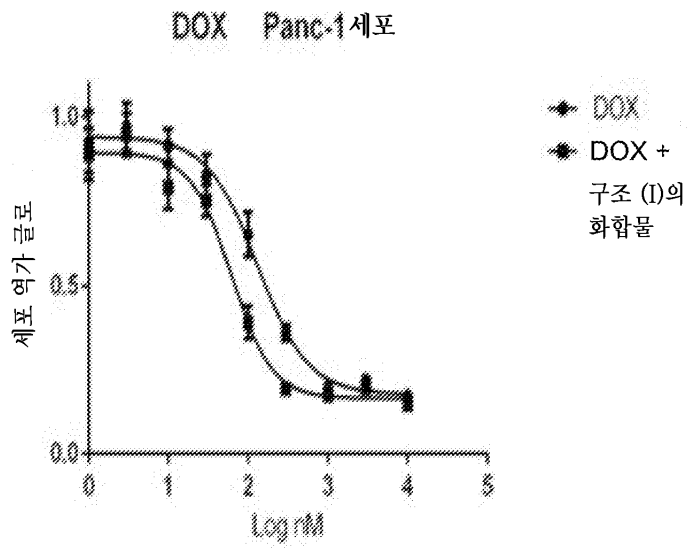
도면9



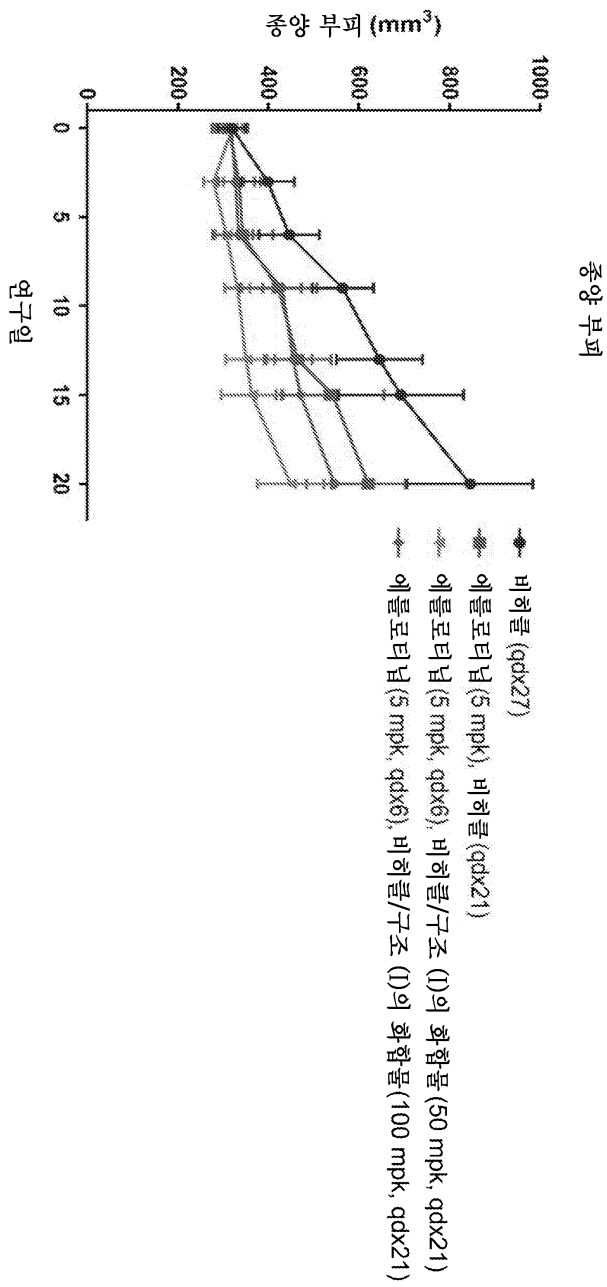
도면10a



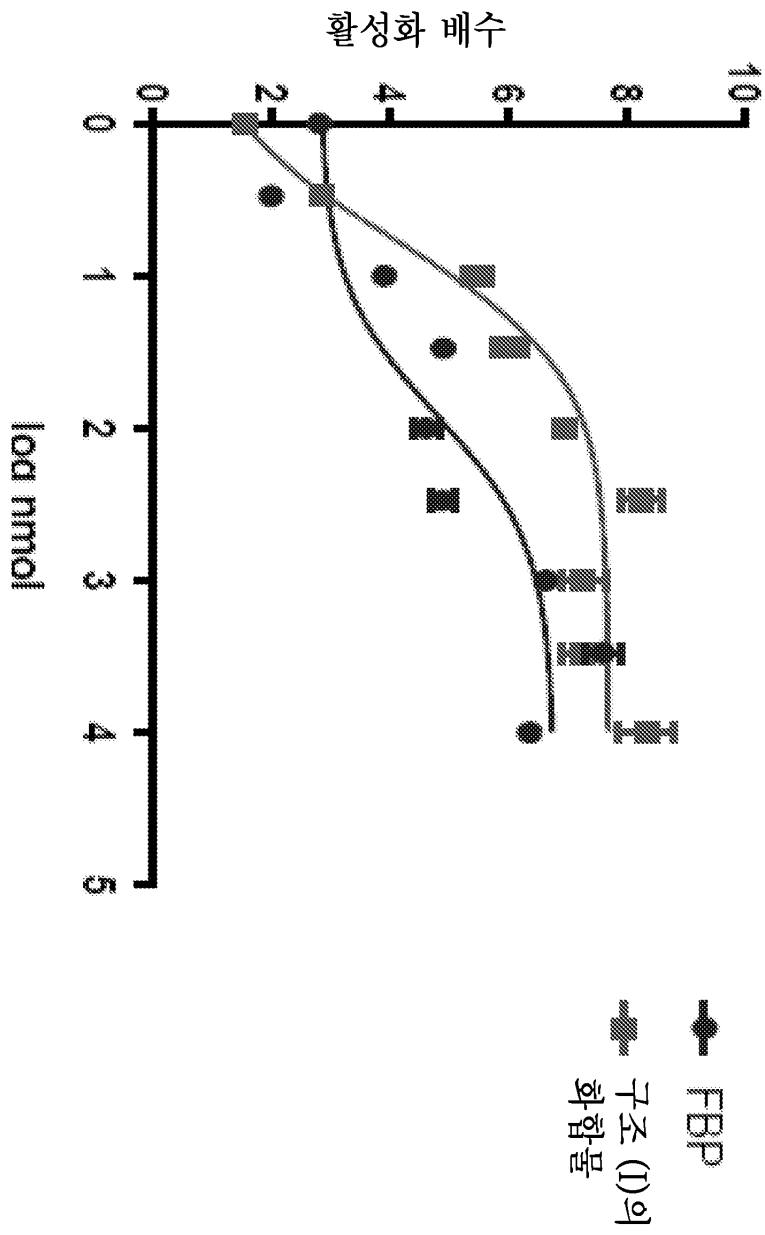
도면10b



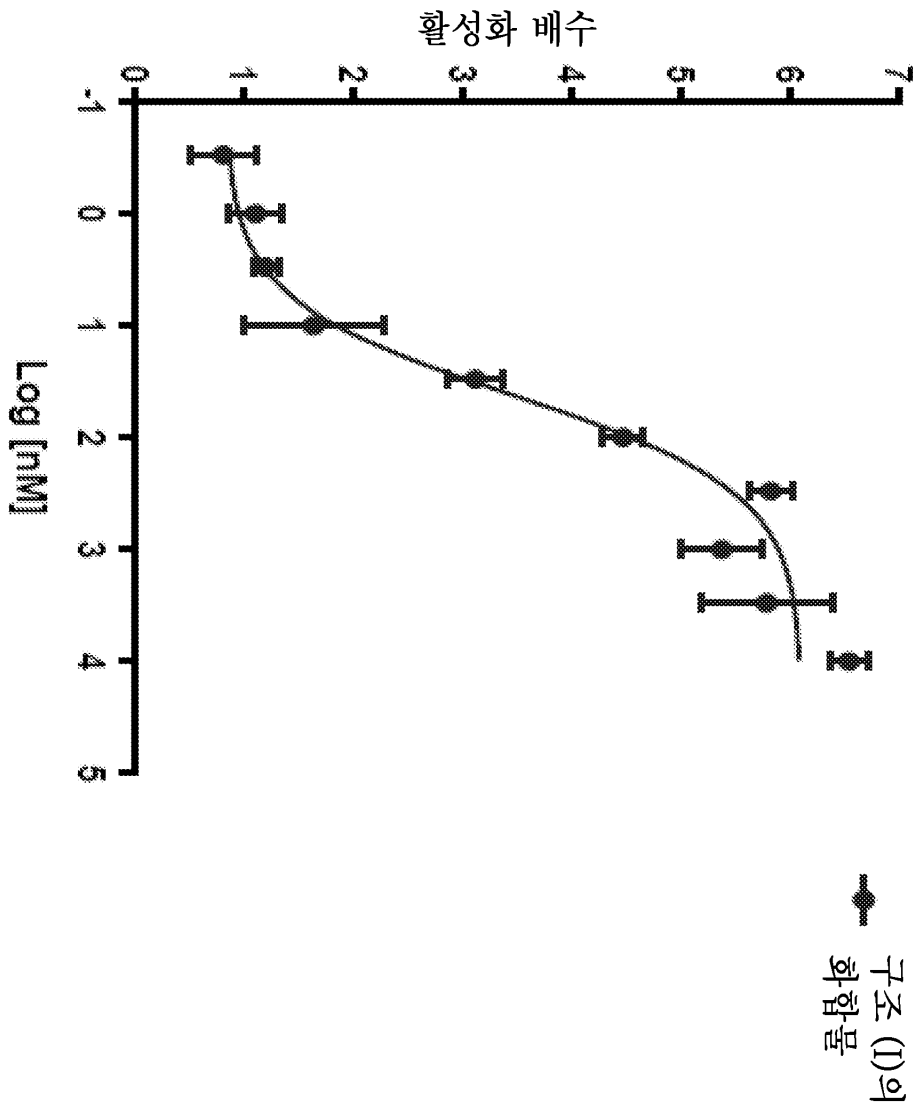
도면11



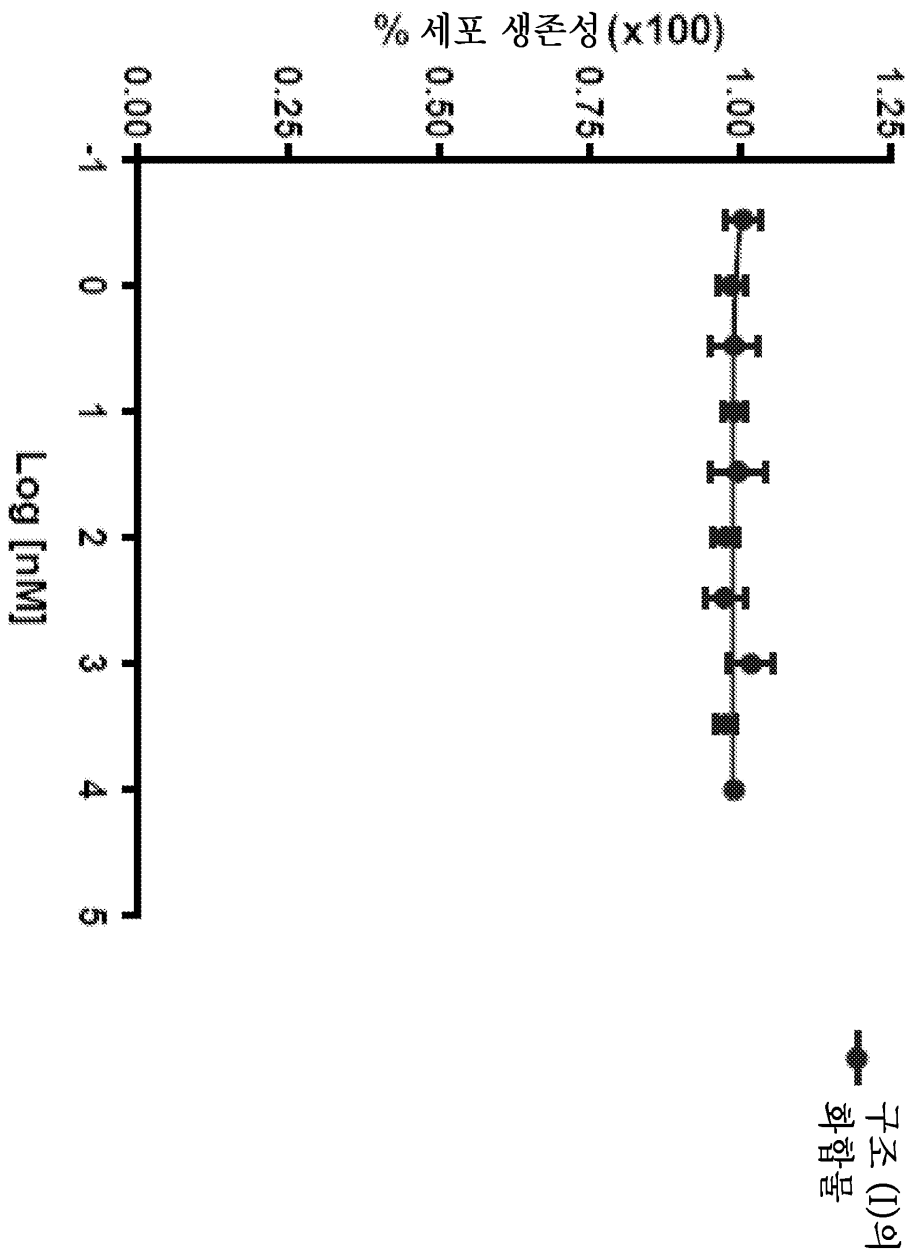
도면12



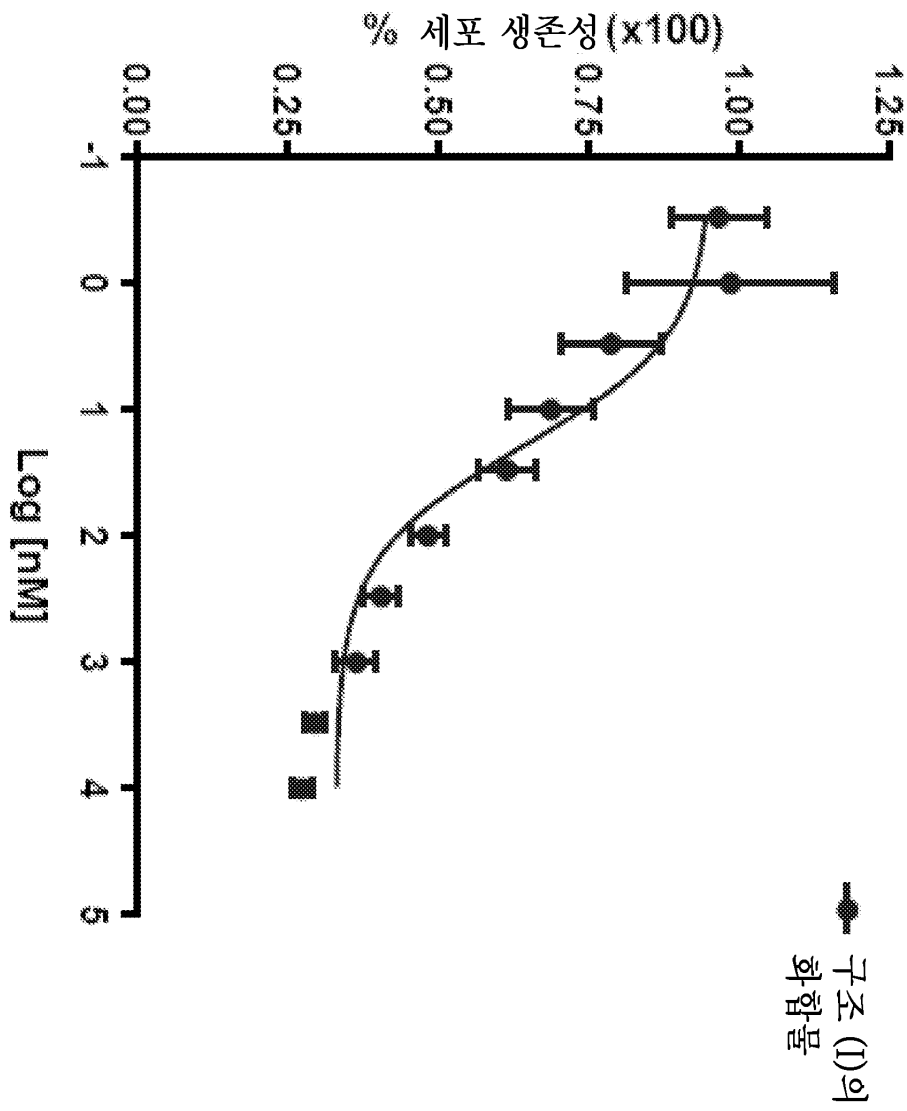
도면13



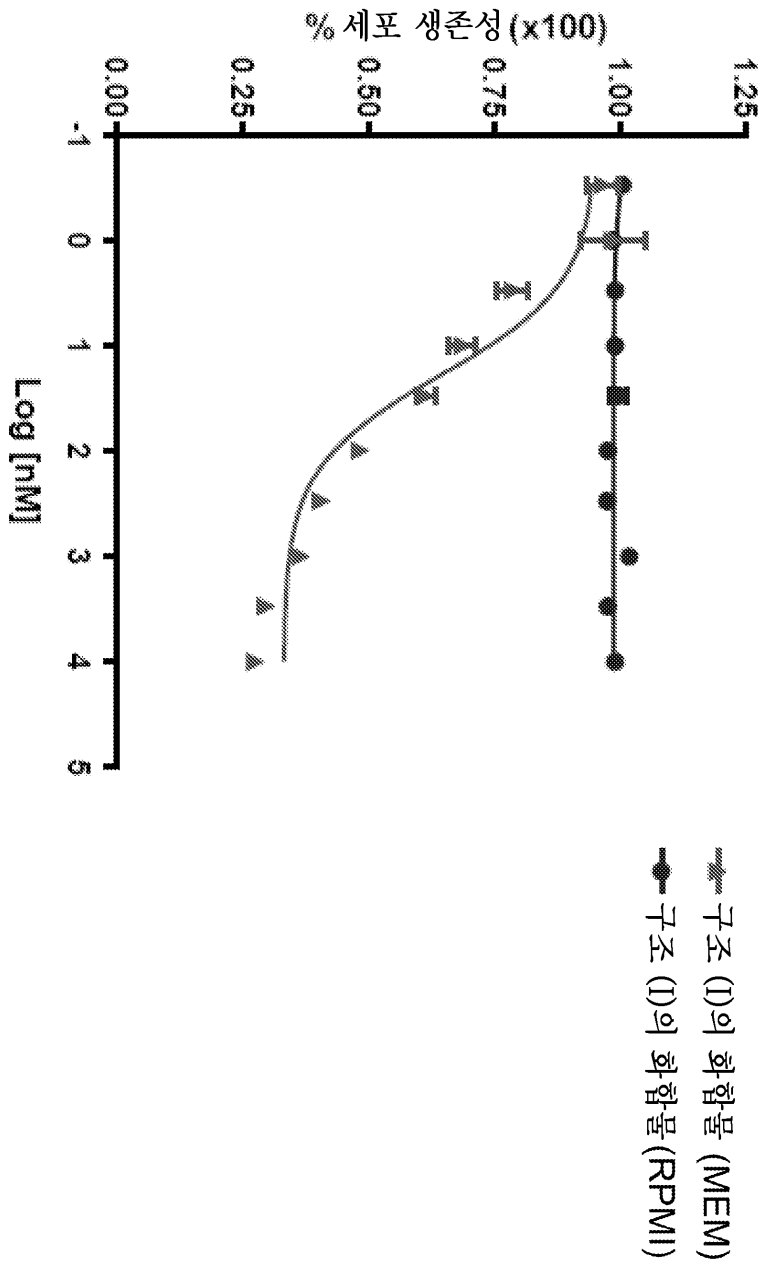
도면14



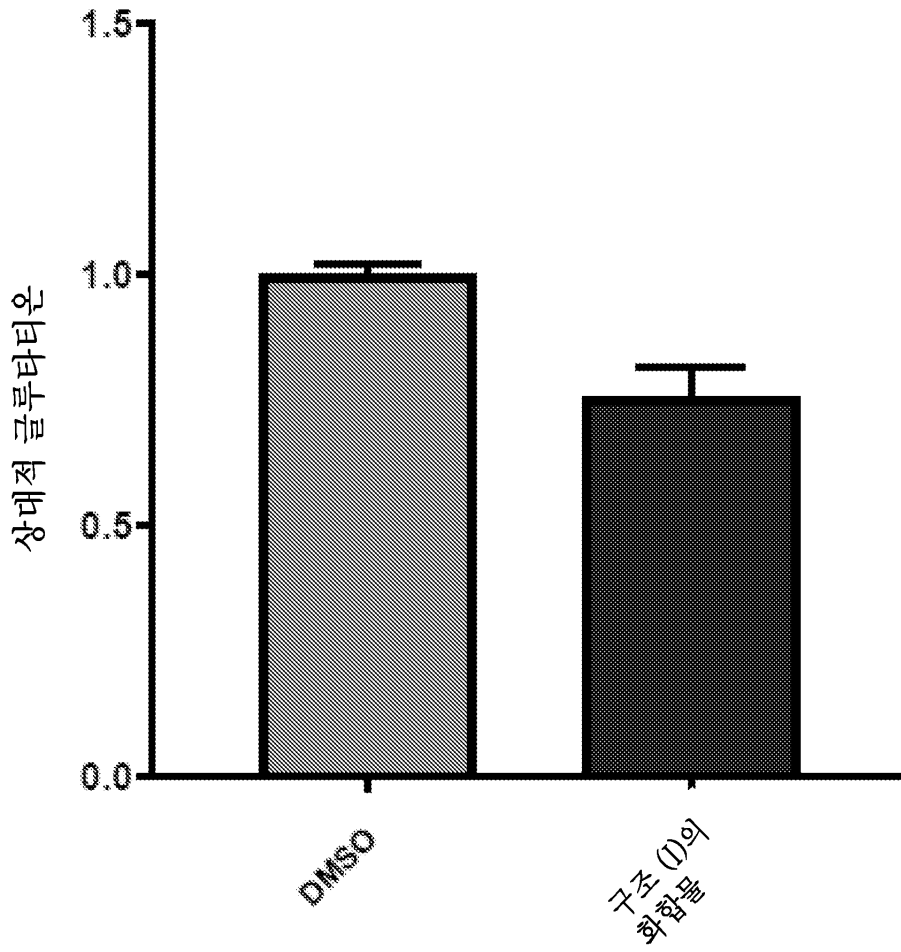
도면15



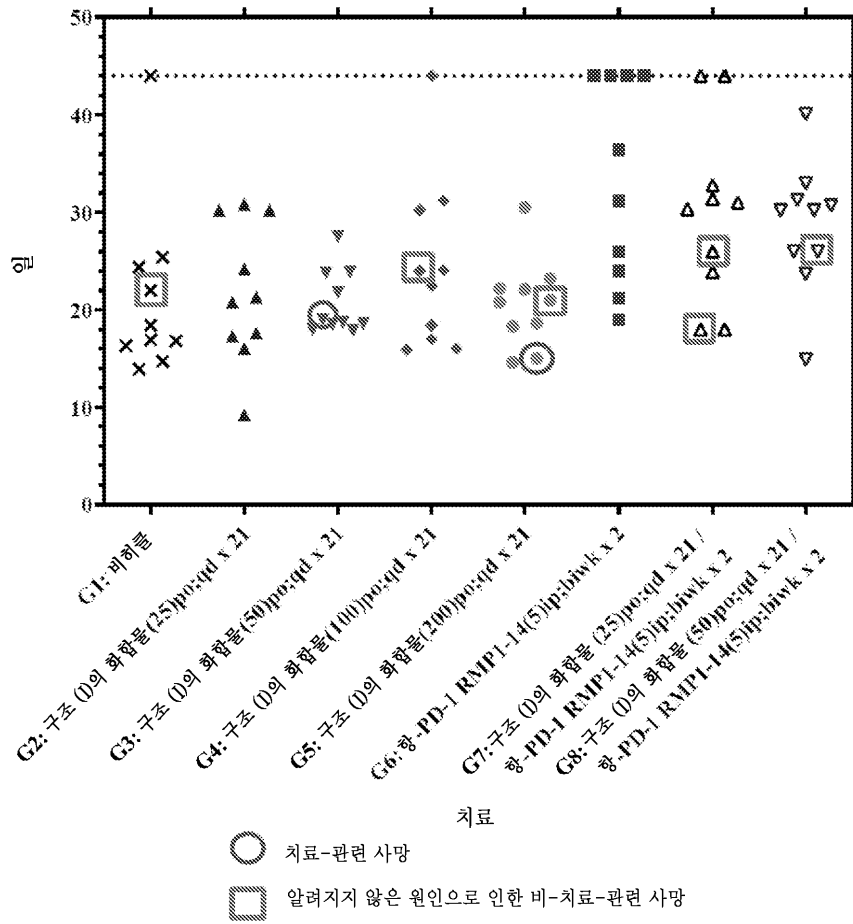
도면16



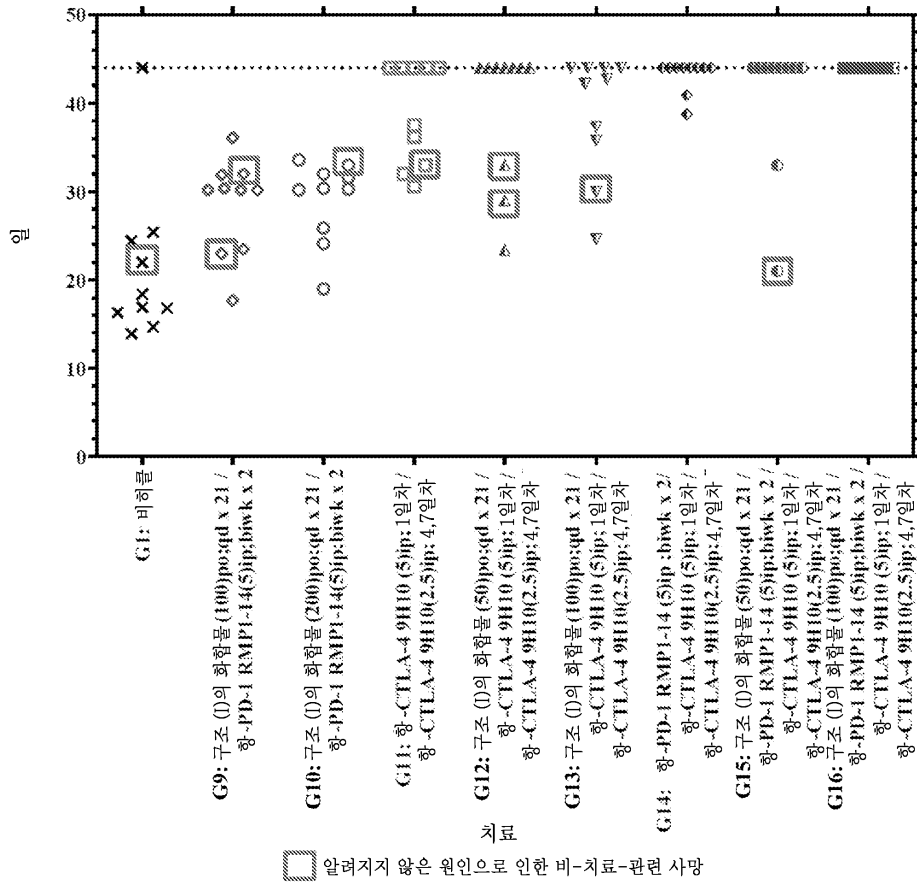
도면17



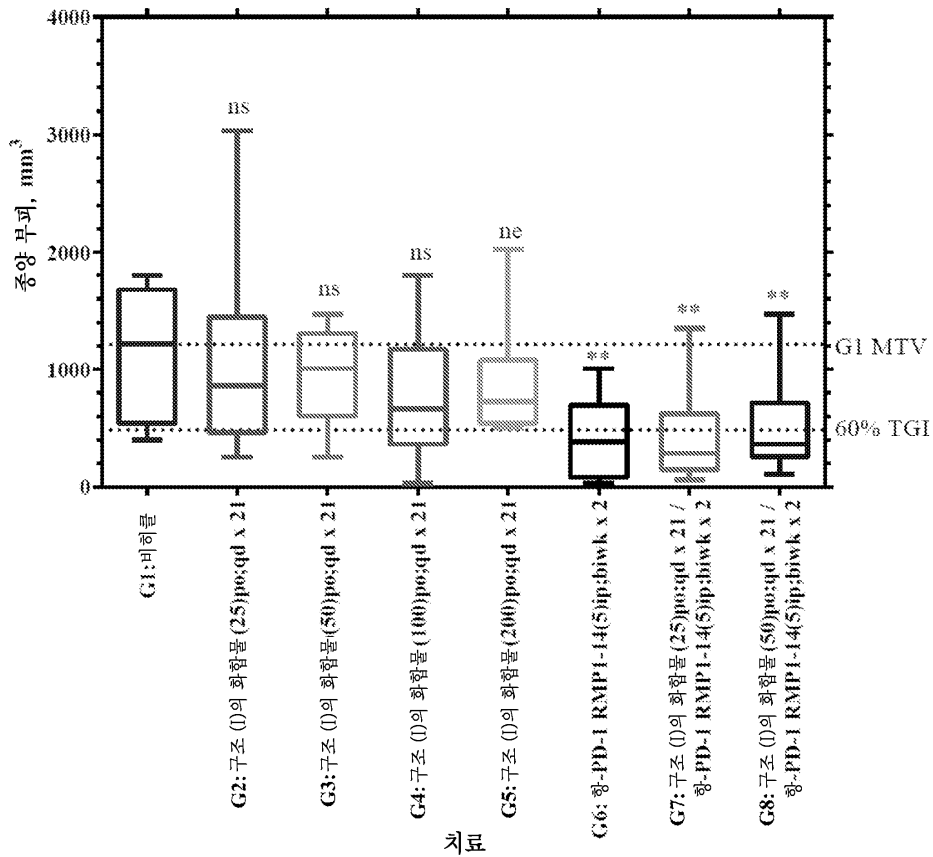
도면18a



도면18b

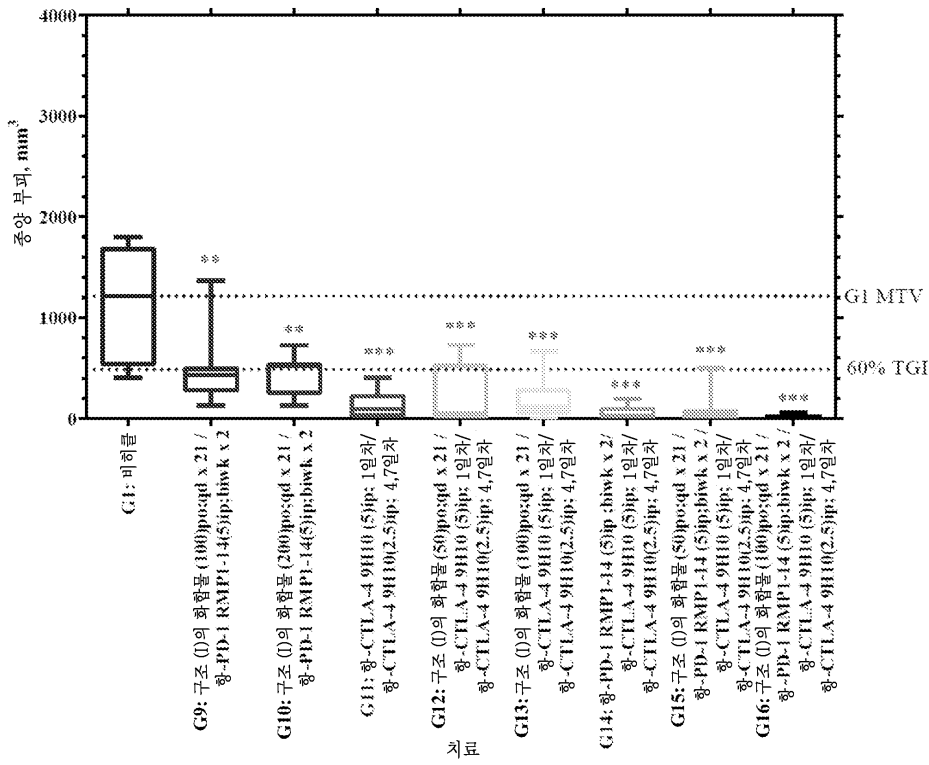


도면19a



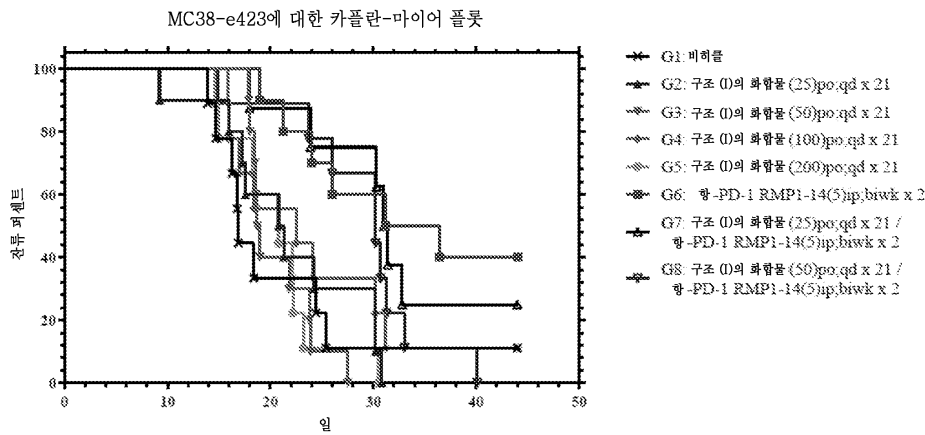
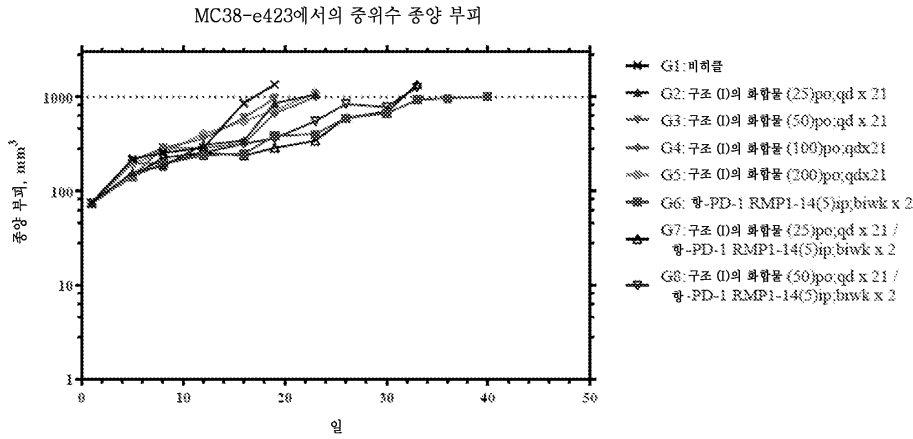
크루스칼-왈리스 검 또는 만-위트니 U 검정에 대한 통계적 유의성; ns = 유의하지 않음, * = 0.01 < P ≤ 0.05, ** = 0.001 < P ≤ 0.01, *** = P ≤ 0.001, 그룹 1과 비교. TGI ≥ 60%는 잠재적 치료 활성을 나타냄.

도면19b



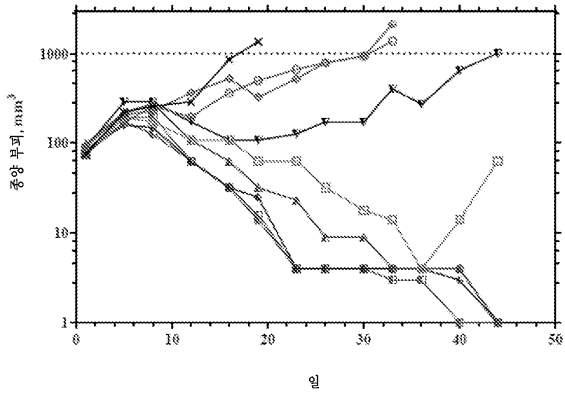
크루스칼-왈리스 검 또는 만-위트니 U 검정에 대한 통계적 유의성; ns = 유의하지 않음, * = 0.01 < P ≤ 0.05, ** = 0.001 < P ≤ 0.01, *** = P ≤ 0.001, 그룹 1과 비교. TGI ≥ 60%는 잠재적 치료 활성을 나타냄.

도면20a



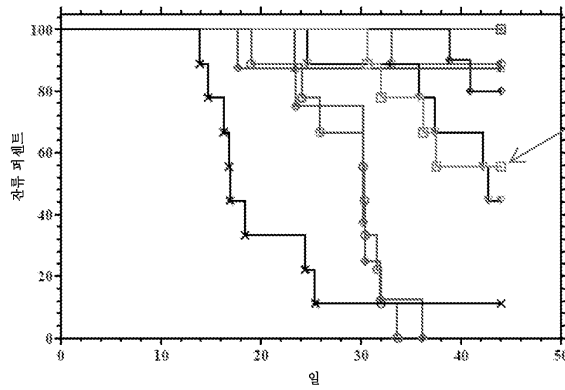
도면20b

MC38-e423에서의 중위수 중앙 부피



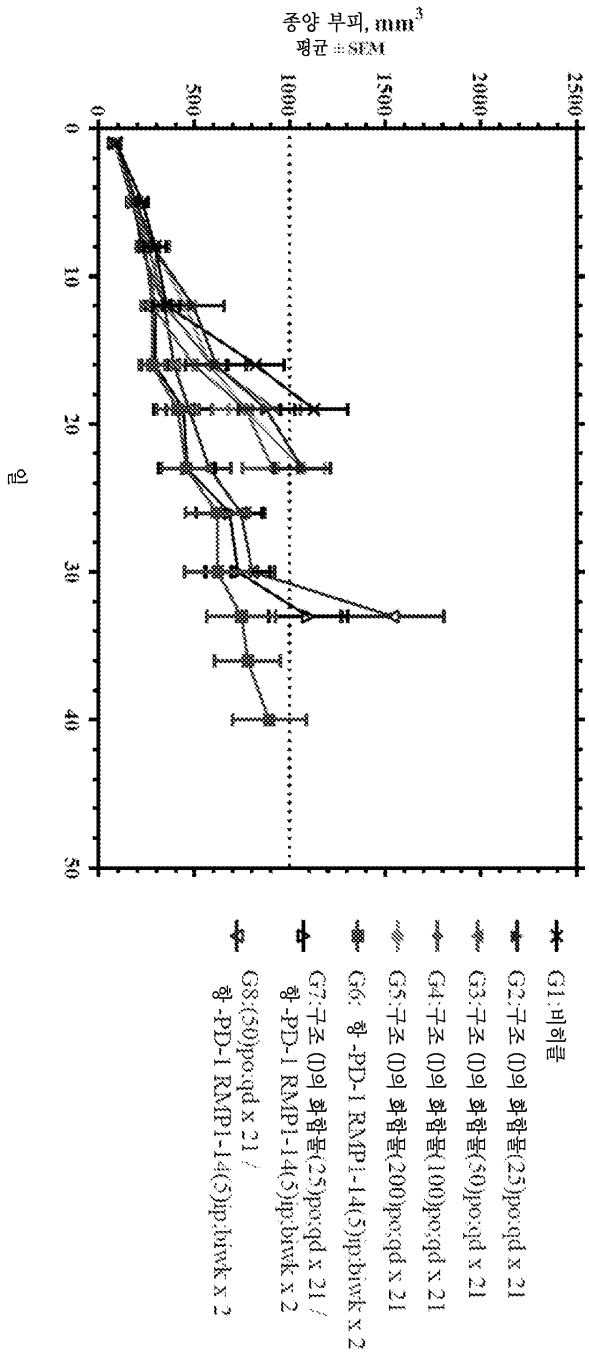
- G1: 비허용
- G9: 구조 (0)의 화합물(100)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14(5)ip;biwk x 2
- G10: 구조 (0)의 화합물(200)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14(5)ip;biwk x 2
- G11: 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G12: 구조 (0)의 화합물(50)po,qd x 21 / 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G13: 구조 (0)의 화합물(100)po,qd x 21 / 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G14: 항-PD-1 RMP1-14 (5)ip ;biwk x 2/ 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G15: 구조 (0)의 화합물(50)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14 (5)ip;biwk x 2 /항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G16: 구조 (0)의 화합물(100)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14 (5)ip;biwk x 2 /항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차

MC38-e423에 대한 카플란-마이어 플롯

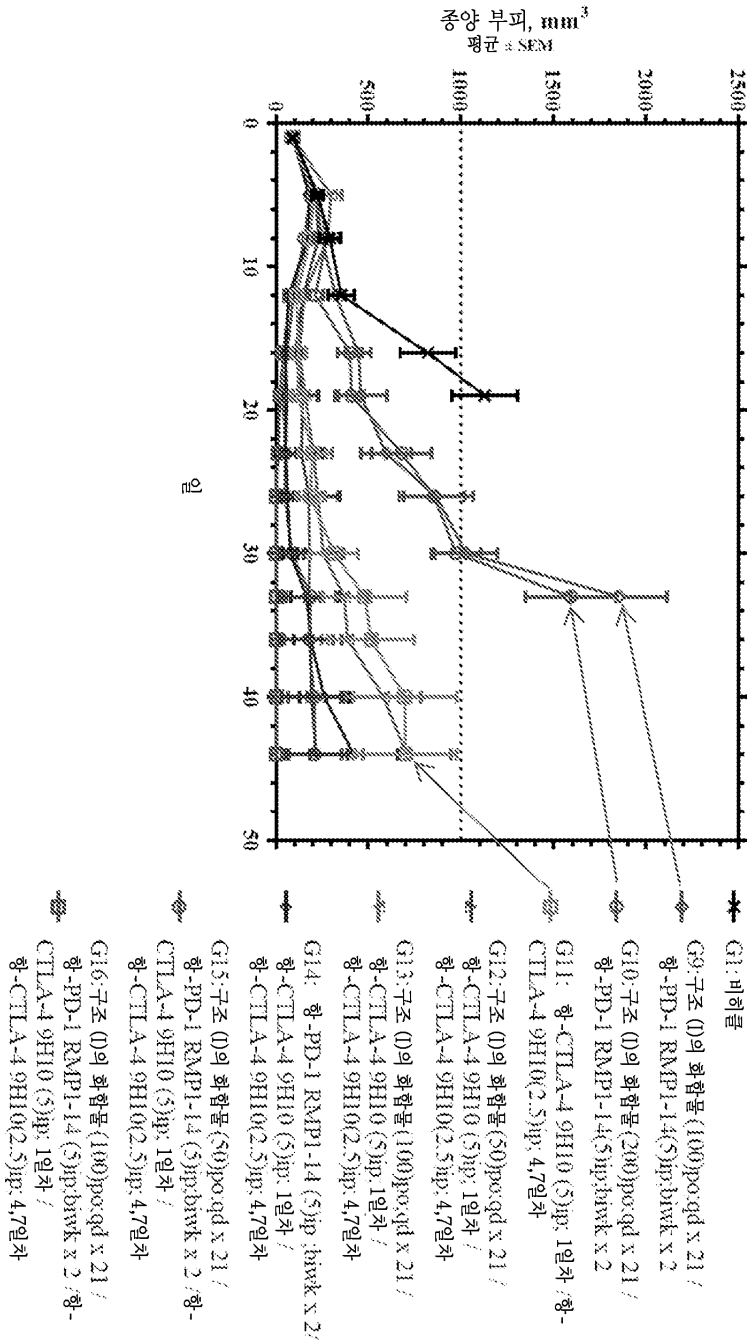


- G1: vehicle
- G9: 구조 (0)의 화합물(100)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14(5)ip;biwk x 2
- G10: 구조 (0)의 화합물(200)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14(5)ip;biwk x 2
- G11: 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G12: 구조 (0)의 화합물 (50)po,qd x 21 / 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G13: 구조 (0)의 화합물 (100)po,qd x 21 / 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G14: 항-PD-1 RMP1-14 (5)ip ;biwk x 2/ 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G15: 구조 (0)의 화합물 (50)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14 (5)ip;biwk x 2 / 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차
- G16: 구조 (0)의 화합물(100)po,qd x 21 / 항-PD-1 RMP1-14 (5)ip;biwk x 2 / 항-CTLA-4 9H10 (5)ip; 1일차/항-CTLA-4 9H10(2.5)ip; 4,7일차

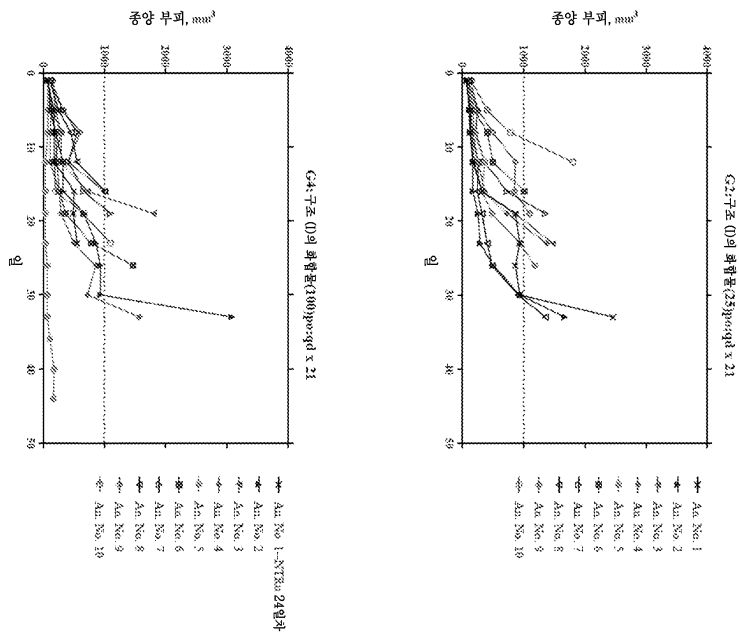
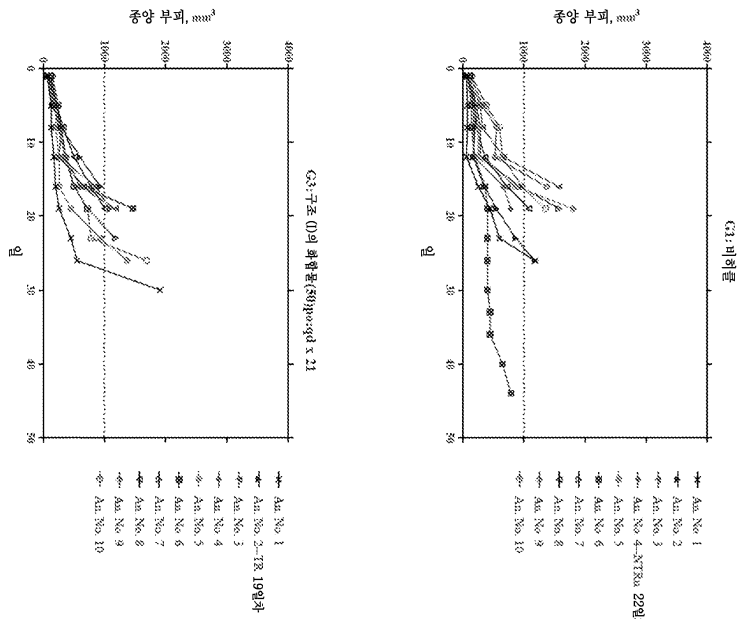
도면21a



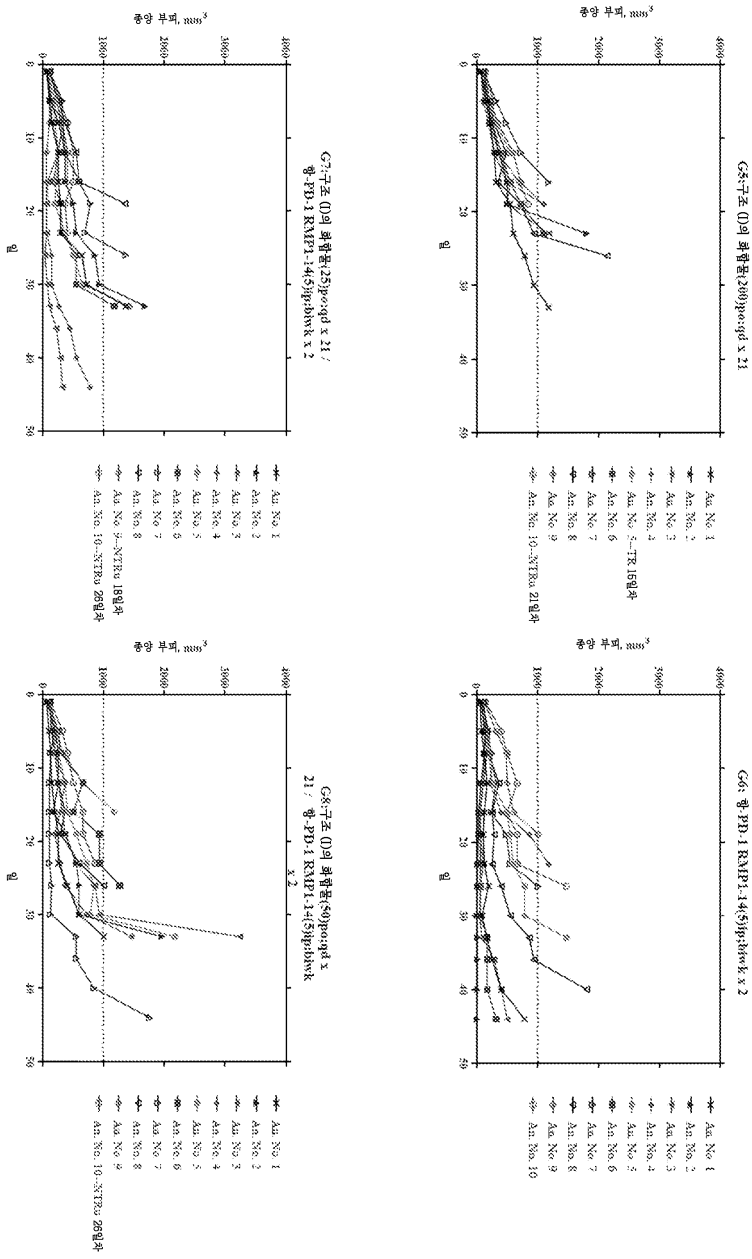
도면21b



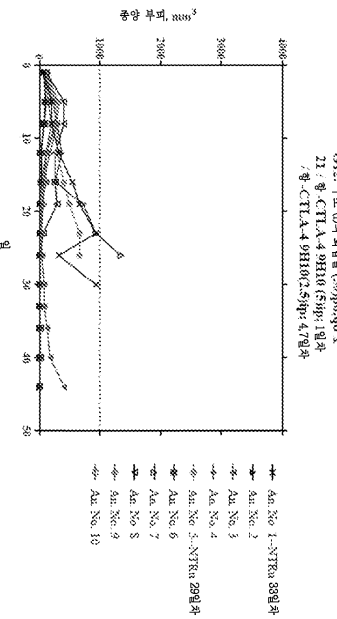
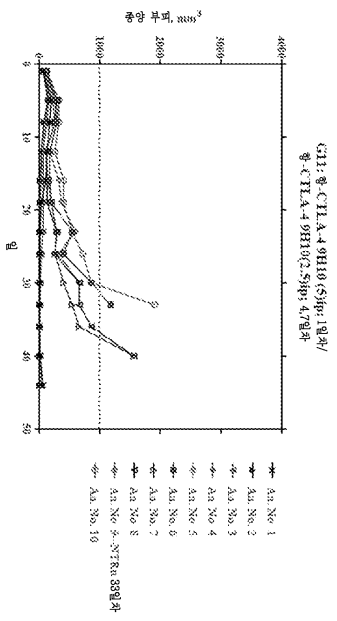
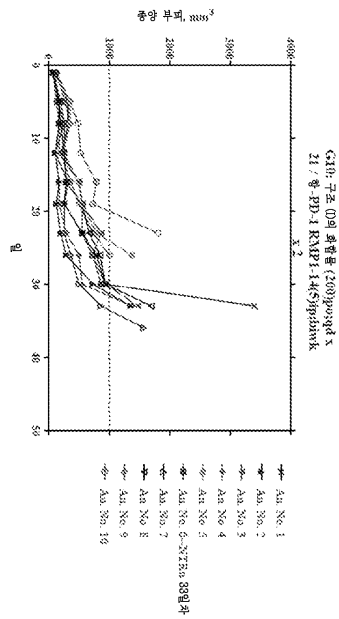
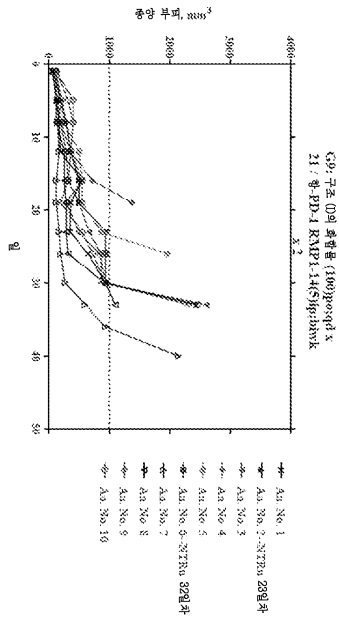
도면22a



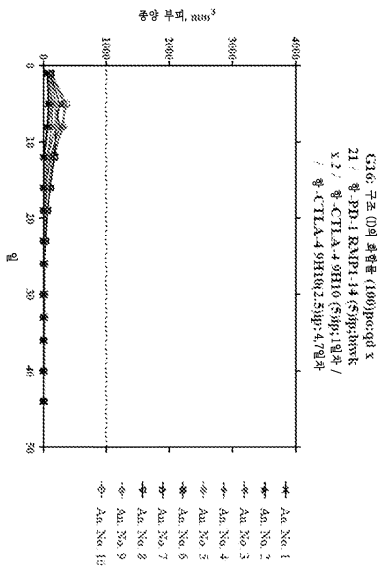
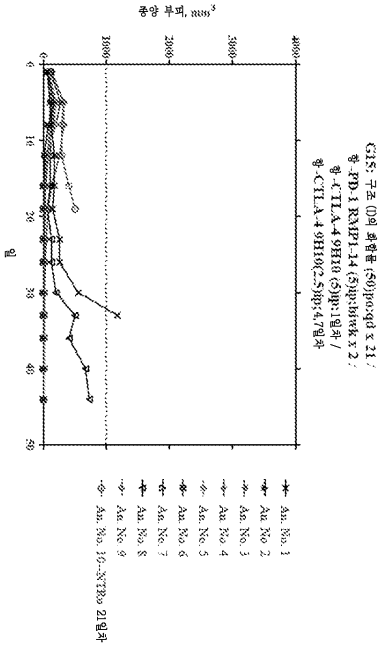
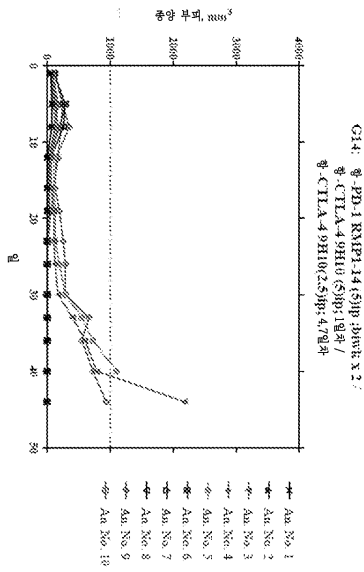
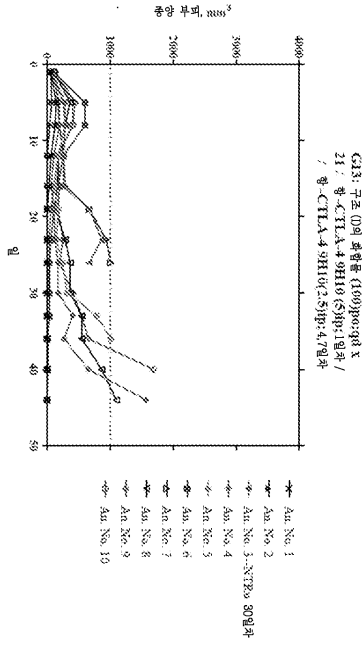
도면22b



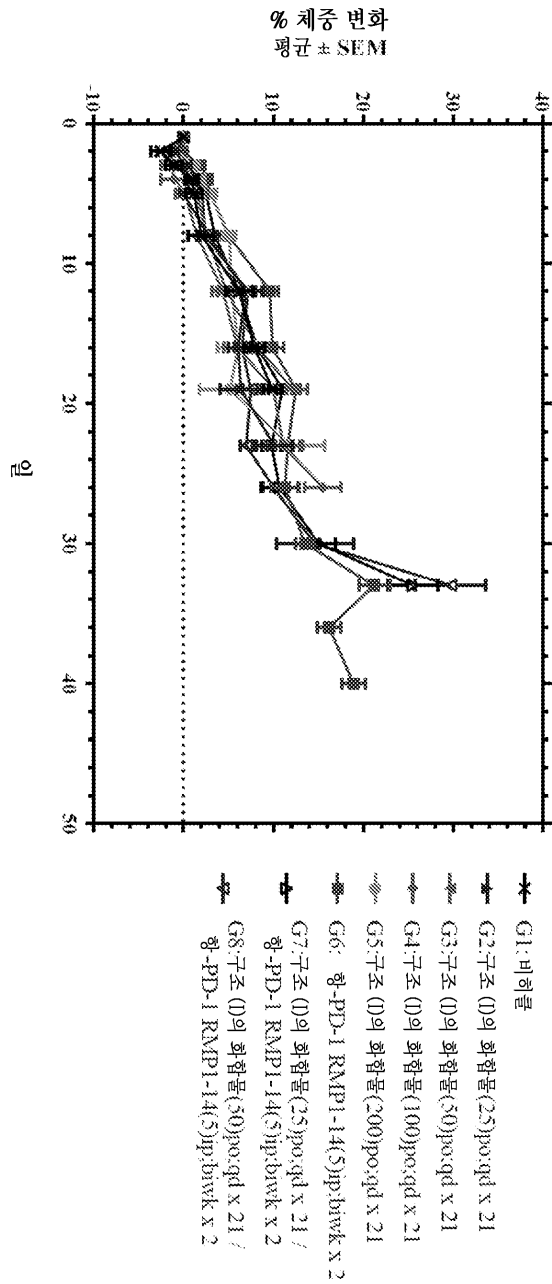
도면22c



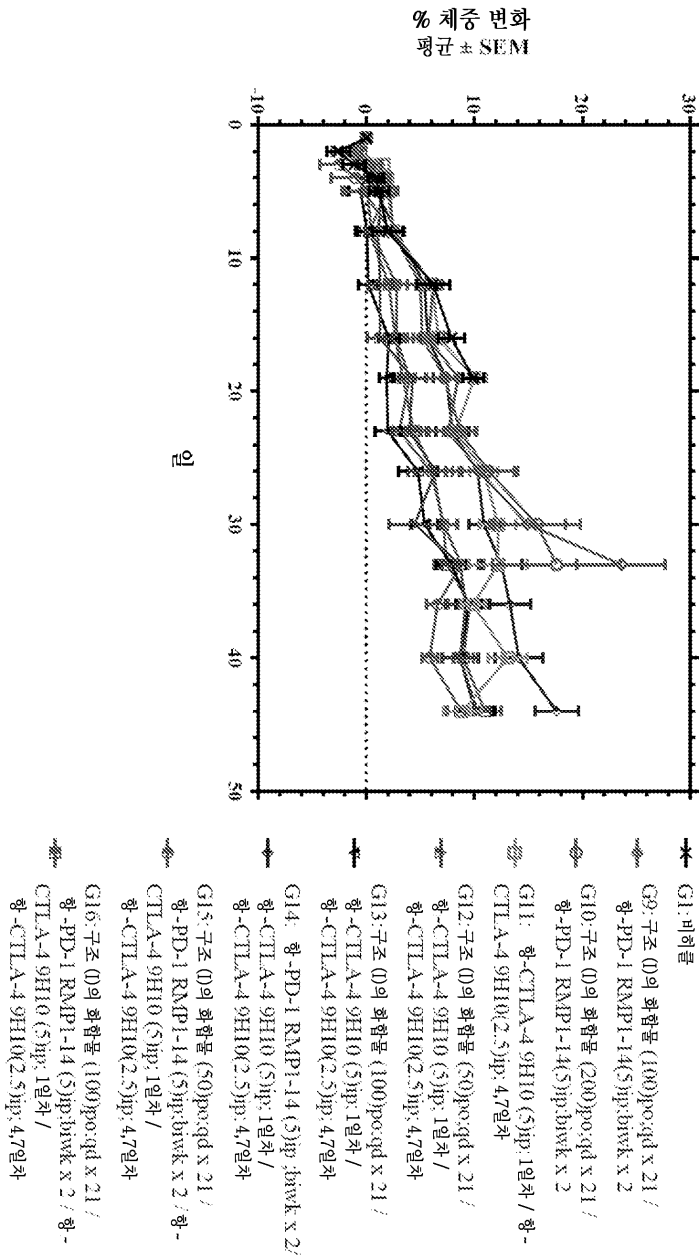
도면22d



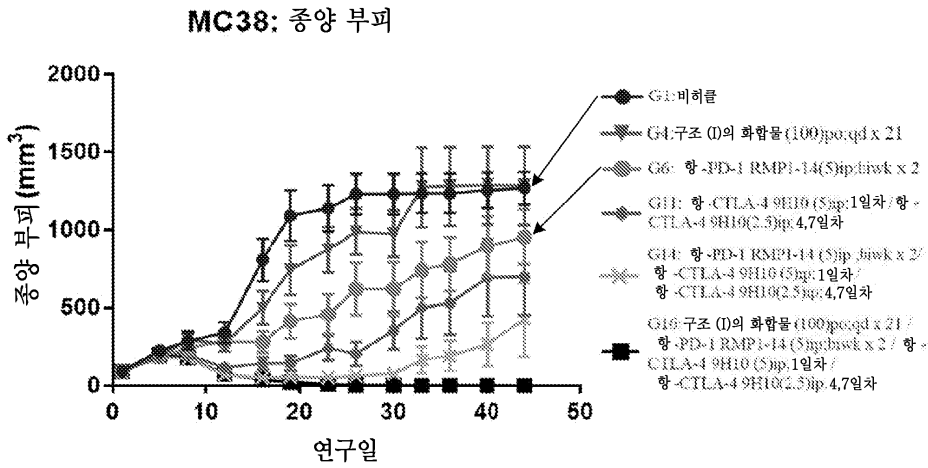
도면23a



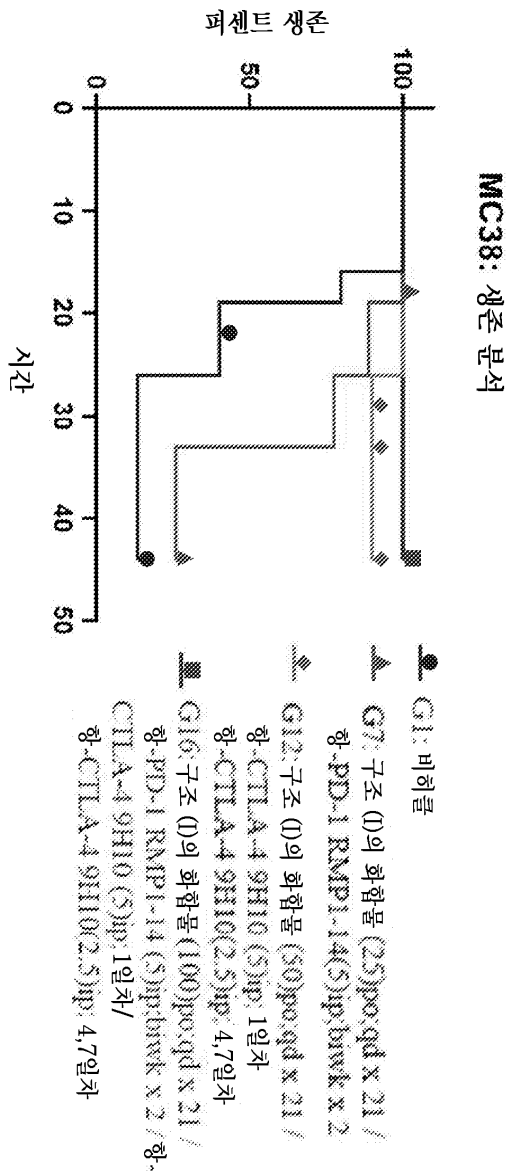
도면23b



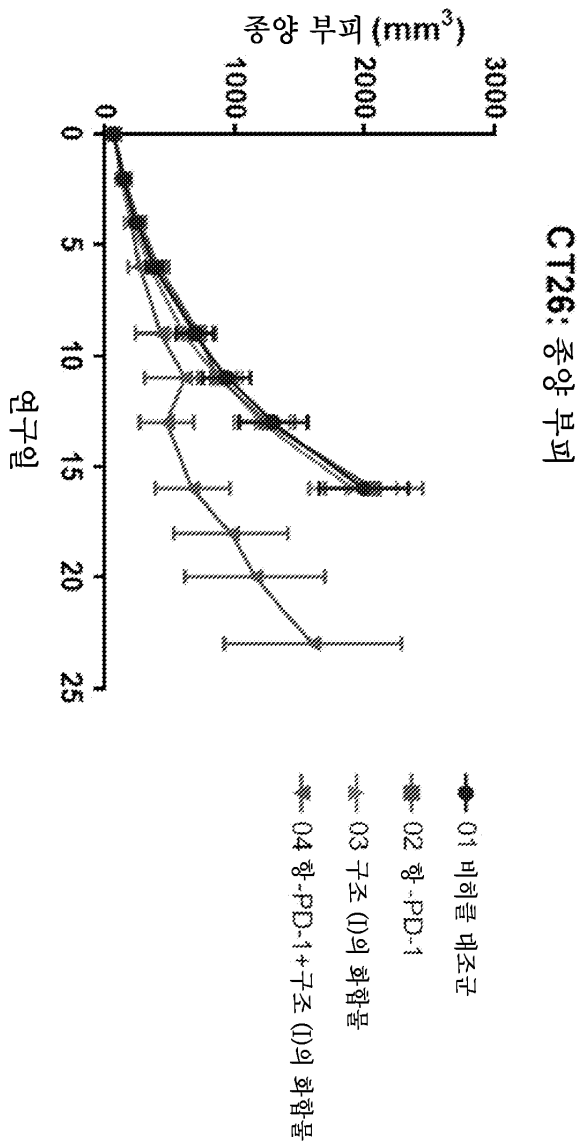
도면24a



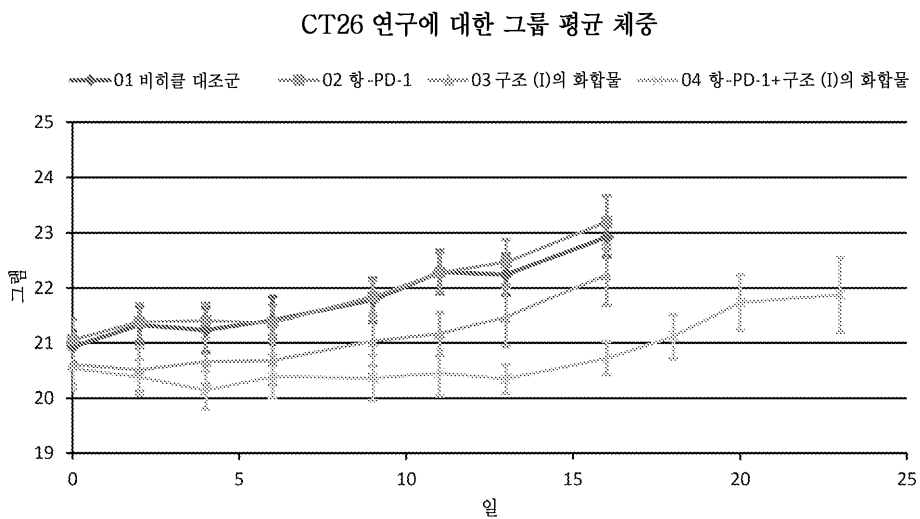
도면24b



도면25



도면26a



도면 26b

CT26 연구에 대한 그룹 평균 체중 % 변화

