



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167633
(43) 공개일자 2024년11월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/53 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7029099
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년08월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2023/012957
- (87) 국제공개번호 WO 2023/190748
국제공개일자 2023년10월05일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-060715 2022년03월31일 일본(JP)

- (71) 출원인
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
- (72) 발명자
가토, 유
일본 3002635 이바라키켄 츠쿠바시 도쿄다이 5초메 1반지 3 에자이 가부시키키가이샤 츠쿠바 켄큐쇼 내
구메, 마사히코
일본 3002635 이바라키켄 츠쿠바시 도쿄다이 5초메 1반지 3 에자이 가부시키키가이샤 츠쿠바 켄큐쇼 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

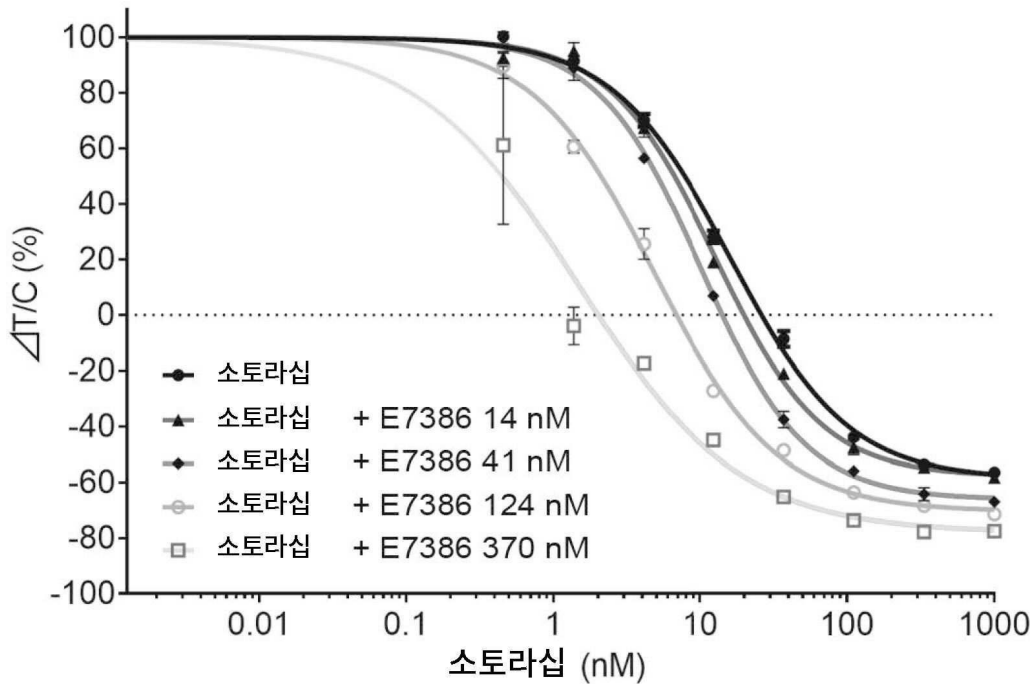
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **종양 치료용 약학 조성물**

(57) 요약

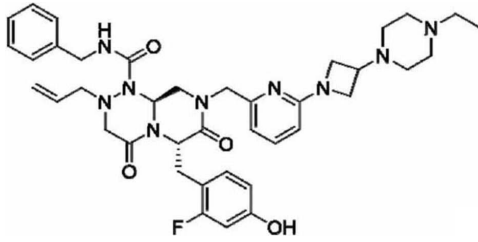
본 발명은 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며 RAS 억제제와 조합 투여 (뒷면에 계속)

대표도



되는, 중앙 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

호리, 유사쿠

일본 3002635 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5쵸메
1반지 3 에자이 가부시키키가이샤 츠쿠바 켄큐쇼 내

아다치, 유스케

일본 3002635 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5쵸메
1반지 3 에자이 가부시키키가이샤 츠쿠바 켄큐쇼 내

명세서

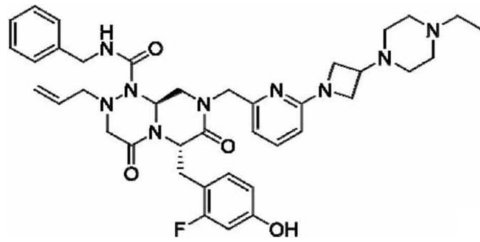
청구범위

청구항 1

화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물로서,

RAS 억제제와 조합 투여되는 약학 조성물:

[화학식 I]

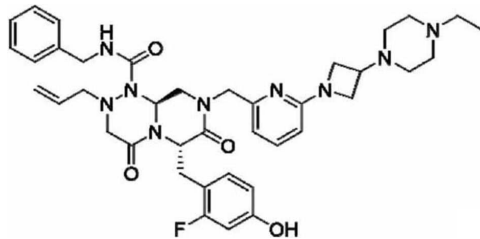


청구항 2

RAS 억제제를 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물로서,

화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합 투여되는 약학 조성물:

[화학식 I]



청구항 3

제1항에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 RAS 억제제와 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 약학 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, RAS 억제제가 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노

[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, 및 mRNA-56713으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, 또는 BI 1701963인, 약학 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 약학 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 종양 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

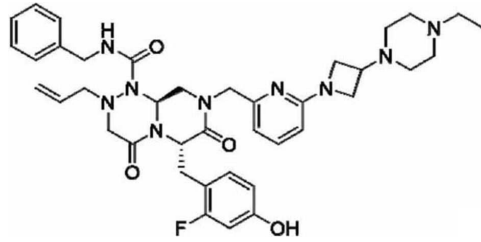
[0002] Ras 단백질은 효모부터 인간까지 모든 진핵생물 유기체에 존재하는 관련된 단백질 패밀리에 속한다(비특허문헌 1). RAS 유전자의 돌연변이로 인한 아미노산 치환의 발생은 Ras 단백질의 GTPase 활성 감소 및 GAP와의 친화도 감소를 유발하여 Ras 단백질의 활성 형태의 비율을 증가시키는 것으로 여겨진다. 이로 인한 과도한 신호전달 강화는 종양발생 그리고 암의 성장 및 증식을 야기하는 것으로 간주된다. KRAS 유전자, NRAS 유전자 및 HRAS 유전자의 3가지 유전자로부터 생성되는 4가지 주요 Ras 단백질[KRAS(KRAS4A 및 KRAS4B), NRAS, HRAS]이 존재한다. KRAS는 RAS 패밀리에서 가장 자주 돌연변이되는 구성원이며 인간의 암에 대한 가장 일반적인 종양발생 유전자 동인으로 여겨진다. KRAS의 돌연변이는 일반적으로 비소세포 폐암, 결장직장암, 및 췌장암에서 관찰된다(비특허문헌 2).

[0003] Wnt/ β 카테닌 신호전달 경로는 동물의 진화 과정에서 고도로 보존된 신호전달 경로로서, 세포의 성장 및 분화,

축 형성, 기관형성 등에 관여하는 유전자 발현을 조절한다. Wnt/ β 카테닌 신호전달 경로의 비정상적 활성화는 결장직장암 및 간세포암과 같은 다양한 암에서 관찰되는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 3).

[0004] 화학식 I로 표시되는 화합물의 IUPAC 명칭은 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드이며, 화학식 I로 표시되는 화합물은 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-(3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일)피리딘-2-일)메틸)-6-((2-플루오로-4-하이드록시페닐)메틸)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)-옥타하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1-카복사미드로도 지칭되고 Wnt 경로 조절 활성을 나타내는 화합물로 알려져 있다(특허문헌 1, 2).

[0005] [화학식 I]



[0006]

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: WO 2015/098853

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: WO 2016/208576

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Santos et al., Structural and functional properties of ras proteins, FASEB J. 1989, 3(10), 2151-2163

(비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Interaction between Wnt/ β -catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of β -catenin and RAS by targeting the Wnt/ β -catenin pathway. npj Precision Onc 2, 5 (2018)

(비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: Fodde, et al., Wnt/ β -catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior, Current Opinion in Cell Biology 2007, 19:150-158

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 최근 RAS를 표적화하는 약물 개발이 활발히 시도되고 있다. KRAS 돌연변이에 대한 분자 표적화 약물, 예를 들어 KRAS G12C 억제제와 관련하여, 소토라십이 KRAS G12 돌연변이를 갖는 비소세포 폐암에 대한 치료제로 임상적으로 사용된다. 그러나 RAS 억제제 및 Wnt/ β -카테닌 경로 억제제의 조합 치료법은 아직 알려지지 않았다.

[0010] 본 발명의 목적은 종양 치료용 신규 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

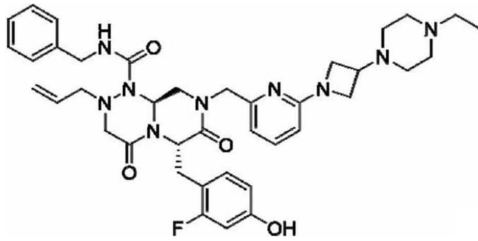
[0011] 본 발명자들은 예의 검토를 통해 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드(이하, 화학식 I로 표시되는 화합물로도 지칭됨) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 RAS 억제제의 조합 투여가 높은 항종양 효과를 나타냄을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0012] 구체적으로, 본 개시는 하기와 같다.

[0013] [1] 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 중앙 치료용 약학 조성물로서,

[0014] RAS 억제제와 조합 투여되는 약학 조성물:

[0015] [화학식 I]



[0016]

[0017] [2] [1]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 RAS 억제제와 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 약학 조성물.

[0018] [3] [1] 또는 [2]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 약학 조성물.

[0019] [4] [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 약학 조성물.

[0020] [5] [4]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849), MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

[0021] [6] [4]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, 또는 BI 1701963 인, 약학 조성물.

[0022] [7] [4]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 약학 조성물.

[0023] [8] [7]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 약학 조성물.

[0024] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 중앙이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

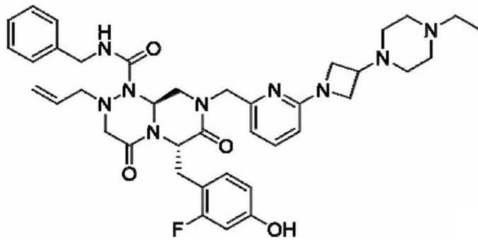
[0025] [10] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 중앙이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

[0026] [11] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 중앙이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.

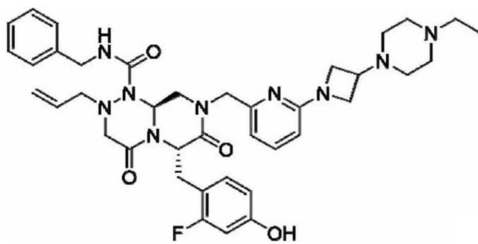
[0027] [12] RAS 억제제를 포함하는, 중앙 치료용 약학 조성물로서,

[0028] 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합 투여되는 약학 조성물:

[0029] [화학식 I]



- [0030]
- [0031] [13] [12]에 있어서, RAS 억제제가 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 약학 조성물.
- [0032] [14] [12] 또는 [13]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 약학 조성물.
- [0033] [15] [12] 내지 [14] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 약학 조성물.
- [0034] [16] [15]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.
- [0035] [17] [15]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, 또는 BI 1701963인, 약학 조성물.
- [0036] [18] [15]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 약학 조성물.
- [0037] [19] [18]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 약학 조성물.
- [0038] [20] [12] 내지 [19] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.
- [0039] [21] [12] 내지 [19] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.
- [0040] [22] [12] 내지 [19] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물.
- [0041] [23] 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 종양을 위한 치료제로서,
- [0042] RAS 억제제와 조합 투여되는 치료제:
- [0043] [화학식 I]



- [0044]
- [0045] [24] [23]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일)메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 RAS 억제제와 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는,

치료제.

- [0046] [25] [23] 또는 [24]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 치료제.
 - [0047] [26] [23] 내지 [25] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 치료제.
 - [0048] [27] [26]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.
 - [0049] [28] [26]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십 또는 BI 1701963인, 치료제.
 - [0050] [29] [26]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 치료제.
 - [0051] [30] [29]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 치료제.
 - [0052] [31] [23] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.
 - [0053] [32] [23] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.
 - [0054] [33] [23] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.
 - [0055] [34] RAS 억제제를 포함하는, 종양에 대한 치료제로서,
 - [0056] 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합 투여되는 치료제:
 - [0057] [화학식 I]
-
- [0058]
 - [0059] [35] [34]에 있어서, RAS 억제제가 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 치료제.
 - [0060] [36] [34] 또는 [35]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 치료제.
 - [0061] [37] [34] 내지 [36] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 치료제.
 - [0062] [38] [37]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671,

JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.

[0063] [39] [37]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십 또는 BI 1701963인, 치료제.

[0064] [40] [37]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 치료제.

[0065] [41] [40]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 치료제.

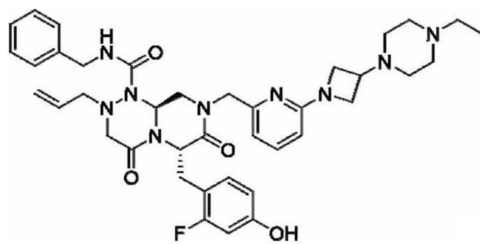
[0066] [42] [34] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.

[0067] [43] [34] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.

[0068] [44] [34] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 치료제.

[0069] [45] 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 RAS 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양을 치료하는 방법:

[0070] [화학식 I]



[0071]

[0072] [46] [45]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 RAS 억제제가 서로 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 방법.

[0073] [47] [45] 또는 [46]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 방법.

[0074] [48] [45] 내지 [47] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 방법.

[0075] [49] [48]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849), MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 방법.

[0076] [50] [48]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십 또는 BI 1701963인, 방법.

[0077] [51] [48]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 방법.

[0078] [52] [51]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 방법.

[0079] [53] [45] 내지 [52] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 방법.

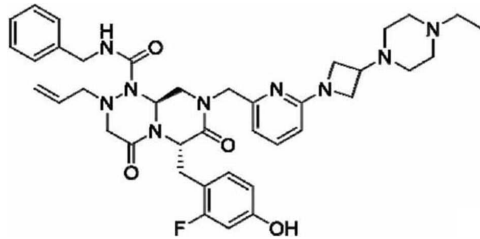
[0080] [54] [45] 내지 [52] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소

암으로부터 선택된 적어도 하나인, 방법.

[0081] [55] [45] 내지 [52] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 방법.

[0082] [56] 종양 치료용 약학 조성물의 제조에서, 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도로서, 약학 조성물이 RAS 억제제와 조합 투여되는, 용도:

[0083] [화학식 I]



[0084]

[0085] [57] [56]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 종양 치료용 약학 조성물이 RAS 억제제와 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 용도.

[0086] [58] [56] 또는 [57]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 용도.

[0087] [59] [56] 내지 [58] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 용도.

[0088] [60] [59]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0089] [61] [59]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십 또는 BI 1701963인, 용도.

[0090] [62] [59]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 용도.

[0091] [63] [62]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 용도.

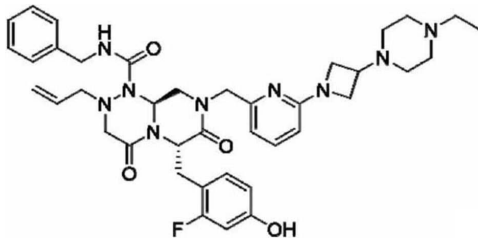
[0092] [64] [56] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0093] [65] [56] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0094] [66] [56] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0095] [67] 종양 치료용 약학 조성물의 제조에서, RAS 억제제의 용도로서, 약학 조성물이 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합 투여되는, 용도:

[0096] [화학식 I]



[0097]

[0098]

[68] [67]에 있어서, RAS 억제제가 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, 용도.

[0099]

[69] [67] 또는 [68]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, 용도.

[0100]

[70] [67] 내지 [69] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, 용도.

[0101]

[71] [70]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0102]

[72] [70]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십 또는 BI 1701963인, 용도.

[0103]

[73] [70]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, 용도.

[0104]

[74] [73]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, 용도.

[0105]

[75] [67] 내지 [74] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0106]

[76] [67] 내지 [74] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0107]

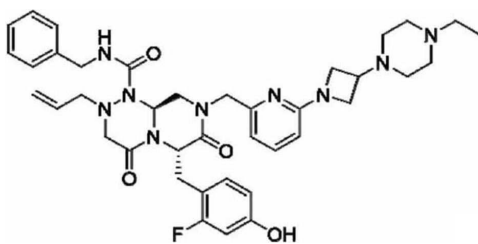
[77] [67] 내지 [74] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, 용도.

[0108]

[78] 종양 치료에서 사용하기 위한, 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, RAS 억제제와 조합 투여되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0109]

[화학식 I]



[0110]

[0111]

[79] [78]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-

플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 RAS 억제제와 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0112] [80] [78] 또는 [79]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0113] [81] [78] 내지 [80] 중 어느 하나에 있어서, RAS 억제제가 KRAS 억제제인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0114] [82] [81]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000으로부터 선택된 적어도 하나인 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0115] [83] [81]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, 또는 BI 1701963인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0116] [84] [81]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0117] [85] [84]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0118] [86] [78] 내지 [85] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장 직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

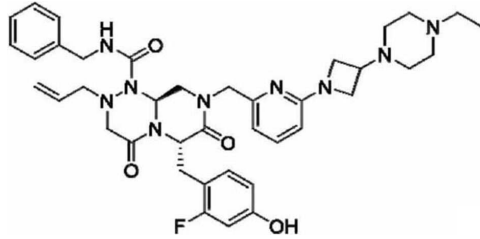
[0119] [87] [78] 내지 [85] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0120] [88] [78] 내지 [85] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사

미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0121] [89] 중앙 치료에서 사용하기 위한 RAS 억제제로서, 화학식 I로 표시되는 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합 투여되는 RAS 억제제:

[0122] [화학식 I]



[0123]

[0124] [90] [89]에 있어서, RAS 억제제가 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는, RAS 억제제.

[0125] [91] [89] 또는 [90]에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드인, RAS 억제제.

[0126] [92] [89] 내지 [91] 중 어느 하나에 있어서, KRAS 억제제인, RAS 억제제.

[0127] [93] [92]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, 및 JAB-22000로부터 선택된 적어도 하나인, RAS 억제제.

[0128] [94] [92]에 있어서, KRAS 억제제가 소토라십, 아다그라십 또는 BI 1701963 인, RAS 억제제.

[0129] [95] [92]에 있어서, KRAS 억제제가 KRAS G12C 억제제인, RAS 억제제.

[0130] [96] [95]에 있어서, KRAS G12C 억제제가 소토라십 또는 아다그라십인, RAS 억제제.

[0131] [97] [89] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, 중앙이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 및 신경내분비 종양으로부터 선택된 적어도 하나인, RAS 억제제.

[0132] [98] [89] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, 중앙이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 및 난소암으로부터 선택된 적어도 하나인, RAS 억제제.

[0133] [99] [89] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, 중앙이 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나인, RAS 억제제.

[0134] [100] [1] 내지 [11], [23] 내지 [33] 및 [56] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물 또는 치료제가 경구 투여용인, 약학 조성물, 치료제, 또는 용도.

[0135] [101] [12] 내지 [22], [34] 내지 [55] 및 [67] 내지 [99] 중 어느 하나에 있어서, (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아세트딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 경구로 투여되는, 약학 조성물, 치료제, 방법, 용도, 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 RAS 억제제.

[0136] [102] [1] 내지 [8], [12] 내지 [19], [23] 내지 [30], [34] 내지 [41], [45] 내지 [52], [56] 내지 [63], [67] 내지 [74], [78] 내지 [85], 및 [89] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, 종양이 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 담관암, 및 방광암으로부터 선택된 적어도 하나인, 약학 조성물, 치료제, 방법, 용도, 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 RAS 억제제.

발명의 효과

[0137] (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 RAS 억제제의 조합 투여는 높은 항종양 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0138] [도 1] 도 1은 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과를 나타내는 그래프이다.

[도 2] 도 2는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358을 갖는 이중이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과를 나타내는 그래프이다.

[도 3a] 도 3a는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성을 나타내는 그래프이다.

[도 3b] 도 3b는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 방광암 세포주 UM-UC-3에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성을 나타내는 그래프이다.

[도 3c] 도 3c는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성을 나타내는 그래프이다.

[도 3d] 도 3d는 KRAS G12D 돌연변이 양성 인간 담관암 세포주 SNU-869에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성을 나타내는 그래프이다.

[도 3e] 도 3e는 KRAS G12D 돌연변이 양성 인간 자궁내막암 세포주 HEC-1-B에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성을 나타내는 그래프이다.

[도 3f] 도 3f는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2에 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성을 나타내는 그래프이다.

[도 4a] 도 4a는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 결장직장암 세포주 SW837을 갖는 이중이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과를 나타내는 그래프이다.

[도 4b] 도 4b는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2를 갖는 이중이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과를 나타내는 그래프이다.

[도 4c] 도 4c는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 방광암 세포주 UM-UC-3을 갖는 이중이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과를 나타내는 그래프이다.

[도 4d] 도 4d는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358를 갖는 이중이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물(도면에서 E7386으로 약칭함) 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0139] 본 개시의 구현예가 아래에 기재될 것이다. 아래 나타난 구현예는 본 개시를 설명하기 위한 예이며, 본 개시를 이에 한정하도록 의도되지 않는다. 본 개시는 그 형태가 본 개시의 요지를 벗어나지 않는 한 다양한 형태로 구

현될 수 있다.

[0140] 본 개시에서, "약학적으로 허용 가능한 염"은, 화학식 I로 표시되는 화합물과 염을 형성하는 한 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 무기염, 유기염, 무기 염기염, 유기 염기염, 및 산성 또는 염기성 아미노산염을 포함한다.

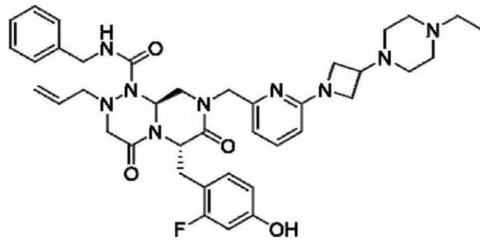
[0141] 무기염의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 및 포스페이트를 포함하며, 유기 산염의 예는 카복실레이트, 예컨대 아세테이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 락테이트, 스테아레이트, 벤조에이트, 및 만델레이트, 그리고 설포네이트, 예컨대 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 벤젠설포네이트를 포함한다.

[0142] 무기 염기염의 예는 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염 및 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 및 마그네슘염, 알루미늄염, 및 암모늄염을 포함하며, 유기 염기염의 예는 디에틸아민염, 디에탄올아민염, 메글루민염, 및 N,N'-디벤질-에틸렌디아민염을 포함한다.

[0143] 산성 아미노산염의 예는 아스파르트레이트 및 글루타메이트를 포함하며, 염기성 아미노산염의 예는 아르기닌염, 라이신염, 및 오르니틴염을 포함한다.

[0144] 화학식 I로 표시되는 화합물은 (6S,9aS)-N-벤질-8-((6-(3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일)피리딘-2-일)메틸)-6-((2-플루오로-4-하이드록시페닐)메틸)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)-옥타하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1-카복사미드이며, IUPAC 명칭은 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드이다. 본원에서, 화학식 I로 표시되는 화합물은 "E7386"으로도 지칭된다.

[0145] [화학식 I]



[0146]

[0147] 화학식 I로 표시되는 화합물은 미국 특허 제9174998호 또는 미국 특허 제10259817호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 항종양 활성을 포함하는 약리 활성을 나타낸다.

[0148] 본 개시에서, "화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염"의 구현에는, 예를 들면, 화학식 I로 표시되는 화합물, 즉 (6S,9aS)-N-벤질-8-({6-[3-(4-에틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일]피리딘-2-일}메틸)-6-(2-플루오로-4-하이드록시벤질)-4,7-디옥소-2-(프로프-2-엔-1-일)헥사하이드로-2H-피라지노[2,1-c][1,2,4]트리아진-1(6H)-카복사미드이다.

[0149] 본 개시에서 용어 "약학 조성물" 또는 "치료제"는 조직, 동물, 포유동물, 인간 또는 또 다른 대상체에서 원하는 효과를 유발하는 물질을 의미하는 것으로 이해된다.

[0150] 본 개시에서, 용어 "치료하다" 및 이의 파생어는 의학적 치료를 의미한다. 특정 질병의 경우, 용어 "치료하다"는 (1) 질병 또는 질병에 대한 하나 이상의 생물학적 징후를 완화시키는 것, (2) (a) 질병을 야기하거나 유발하는 생물학적 캐스케이드에서 하나 이상의 지점, 또는 (b) 질병에 대한 하나 이상의 생물학적 징후를 방해하는 것, (3) 질병과 관련된 증상, 효과 또는 부작용 중 하나 이상 또는 질병 또는 이에 대한 치료와 관련된 증상, 효과 또는 부작용 중 하나 이상을 경감시키는 것, 또는 (4) 질병의 진행 또는 질병에 대한 하나 이상의 생물학적 징후를 지연시키는 것을 의미한다.

[0151] 본 개시에서 용어 "치료 유효량"은 조직계, 동물 또는 인간에서 원하는 생물학적 반응 또는 약학적 반응을 유도하는 데 효과적인 양을 의미한다. 하나의 구현예에서, 용어 치료 유효량은 필요한 기간 내에 필요한 투여량으로 원하는 치료 결과(예를 들어, 증상의 개선 또는 방지, 또는 생존의 연장)를 달성하는 데 효과적인 양을 의미한다. 하나의 구현예에서, 치료 유효량은 최대 내약 용량을 초과하지 않는 양이다.

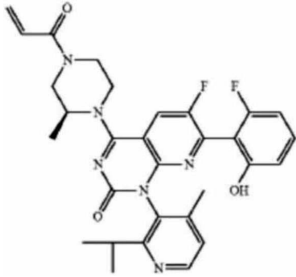
[0152] 본 개시에서, 용어 "환자"는 포유동물, 특히 종양에 걸렸거나 종양에 걸린 것으로 의심되는 인간을 지칭한다.

용어 포유동물은 포유류 동물, 예컨대 기니피그, 마우스, 래트, 게르빌투스쥐, 고양이, 토끼, 개, 소, 염소, 양, 말, 원숭이, 침팬지, 및 인간을 지칭한다. 특정 구현예에서, 환자는 인간이다. 본 개시의 약학 조성물, 치료제, 또는 방법은 종양에 대해 인간 환자를 치료하는 데 특히 유용하다.

- [0153] 본 개시의 맥락에서(특히 청구범위의 맥락에서) 사용된 단수형태("a", "an" 및 "the") 및 유사 단어는 본원에서 달리 표시되거나 문맥과 명확하게 불일치하지 않는 한 단수형 및 복수형 둘 모두를 포괄하는 것으로 해석된다.
- [0154] 본 개시의 "약학 조성물" 또는 "치료제"는 예를 들어 주사(정맥내 주사, 동맥내 주사, 국소 주사), 경구 투여, 비강 투여, 경피 투여, 폐 투여, 및 점안제 투여를 통해 투여될 수 있다. 주사의 예는 정맥내 주사, 피하 주사, 피내 주사, 동맥내 주사, 그리고 표적 세포 또는 기관에 대한 국소 주사를 포함한다. 경구 투여에서 약학 조성물 또는 치료제의 투여형의 예는 정제, 분말, 과립, 시럽, 캡슐, 및 경구 용액을 포함한다. 비경구 투여에서 약학 조성물의 투여형의 예는 주사, 점적 주입, 점안제, 연고, 좌약, 현탁액, 습포, 로션, 에어로졸, 및 반창고를 포함하며, 하나의 구현예에서 투여형은 주사 또는 점적 주입이다. 본 개시에 따른 약학 조성물은, 예를 들어 18차 개정 일본 약전(JP), 미국 약전(USP), 또는 유럽 약전(EP)에 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다.
- [0155] 본 개시의 하나의 구현예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에게 경구로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물 또는 치료제는 경구 투여용이다.
- [0156] 하나의 구현예에서, 본 개시에 따른 약학 조성물 또는 치료제는 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 함유할 수 있다.
- [0157] 약학적으로 허용 가능한 담체의 예는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제, 및 용매 캡슐화제를 포함한다.
- [0158] 본 개시에서, 조합 투여될 2개의 대상물은 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. "동시에 또는 상이한 시간에 투여된다"에서의 문구 "동시에 투여된다"는 조합 투여될 2개의 대상물이 동일한 투여 경로로 동시에 또는 실질적으로 동시에 투여(동시 투여)되거나 상이한 투여 경로를 통해 동시에 또는 실질적으로 동시에 투여(별도 투여)됨을 의미한다. 여기서, "동시에 투여된다"의 의미는 2개의 대상물이 하나의 제형물로 투여되는 경우를 또한 포함한다. 본 개시에서, "동시에 또는 상이한 시간에 투여된다"에서의 문구 "상이한 시간에 투여된다"는 조합 투여될 2개의 대상물이 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 통해 상이한 시간에 투여(순차 투여)됨을 의미한다. 보다 구체적으로, 문구는 조합 투여될 2개의 대상물 중 하나의 투여가 완료된 후 다른 대상물의 투여가 개시됨을 의미한다. "상이한 시간에 투여된다"의 의미는 상이한 투여 빈도 또는 상이한 투여 기간이 2개의 대상물에 대한 투약 요법을 위해 사용되는 경우를 또한 포함한다.
- [0159] 단독치료법에서 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 표적 질환의 유형, 환자의 연령, 성별 및 체중, 증상의 정도 등에 크게 좌우된다. 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 제한되지 않으나, 성인(체중: 60 kg) 또는 소아에 대한 경구 투여에서, 화학식 I로 표시되는 화합물의 측면에서 용량은 전형적으로 1일 0.1 내지 5000 mg, 0.5 내지 3000 mg, 또는 1.0 내지 1000 mg이고, 하나의 구현예에서는 1일 100 mg 내지 300 mg이다. 이는 1일 이상에 대해 1회 또는 하루에 2 내지 6회분으로 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 화학치료제가 사용되는 경우 투여량 및 투약 요법은 변형될 수 있다. 투약 요법은 특정 환자를 치료하는 의사에 의해 결정될 수 있다. 하나의 구현예에서, 예를 들어, 투여당 화학식 I로 표시되는 화합물의 측면에서 80 mg 내지 120 mg의 투여량이 1일 2회 인간 대상체에 경구로 투여된다. 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 구체적인 용량, 투여 경로, 투여 빈도, 투여 주기 등은 표적 질환의 유형, 환자의 연령, 성별, 및 체중, 증상의 정도, 조합 투여될 다른 약물 등을 고려하여 적절하게 결정된다.
- [0160] 본 개시에서 RAS 억제제는 (a) RAS를 갖는 생체분자(예를 들어, 단백질, 핵산)에 결합하여 기능을 억제하거나, (b) RAS를 갖는 생체분자(예를 들어, 단백질, 핵산)에 결합하여 생체분자를 분해하거나, (c) RAS를 갖는 생체분자(예를 들어, 단백질, 핵산)의 발현을 저해하거나, (d) RAS와 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(예를 들어, SOS1, SOS2) 간 단백질-단백질 상호작용을 억제하여 RAS의 GDP-GTP 교환 반응을 억제하거나, (e) 돌연변이체 RAS에 대한 면역을 자극하는 백신으로 기능하는 임의의 화합물 또는 생체분자를 함유할 수 있다.
- [0161] 본 개시의 하나의 구현예에서 RAS 억제제의 예는 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849), MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, D-1553, mRNA5671, BI 2852, SCH-54292, TLN-4601, 살리라십, 텔타라신, JAB-21822, BI

1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, JAB-22000, 및 ASP3082를 포함한다.

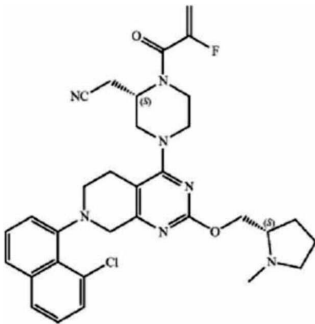
[0162] 소토라십(AMG 510으로 지칭됨)은 화학명이 6-플루오로-7-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1-(4-메틸-2-(2-프로파닐)-3-피리디닐)-4-((2S)-2-메틸-4-(2-프로페노일)-1-피페라지닐)피리도[2,3-d]피리미딘-2(1H)-온인, 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0163]

[0164] 소토라십 AMG 510의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제10519146호의 411열 10행부터 415열 19행까지 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.

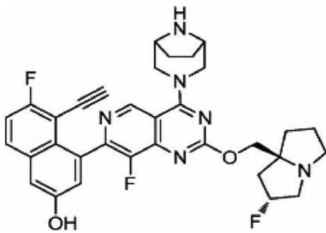
[0165] 아다그라십(MRTX849로도 지칭됨)은 화학명이 2-[(2S)-4-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-디하이드로-5H-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-일]아세토니트릴인, 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0166]

[0167] 아다그라십(MRTX849)의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제10689377호의 1286열 32행부터 1288열 17행까지 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0168] MRTX1133은 화학명이 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리딘-7a-일)메톡시)피로도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올인, 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0169]

[0170] MRTX1133의 구조식 및 이의 제조 방법은 WO 2021/041671에 기재되어 있다.

[0171] BI 1701963의 약리학적 활성은 AACR 연례 회의 2021#CT210, 2021년 4월 10-15일 및 5월 17-21일에 보고되었다 (초록 <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT210>).

[0172] BI-3406의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제10898487호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0173] RG6330은 GDC-6036과 동일한 화합물이다. RG6330의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제11236068호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0174] JDQ443의 구조식 및 이의 제조 방법은 WO 2021/124222에 기재되어 있다.

- [0175] ARS-1620의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제10370386호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0176] iExosomes의 약리학적 활성은 문헌[Nature volume 546, pages 498-503 (2017)]에서 보고되었다.
- [0177] D-1553의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제11091481호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0178] BI 2852의 구조식 및 이의 제조 방법은 WO 2020/173935에 기재되어 있다.
- [0179] SCH-54292의 구조식 및 이의 제조 방법은 문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 5, Issue 1, January 1997, Pages 125-133]에서 보고되었다.
- [0180] TLN-4601의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제7101872호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0181] 살리라십의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 재발행 특허 제RE39,682호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0182] 텔타라신의 구조식 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제9861623호에 기재되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0183] 본 개시에서, RAS 억제제의 예는 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849), MRTX1133), BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, D-1553, mRNA5671, BI 2852, SCH-54292, TLN-4601, 살리라십, 텔타라신, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, JAB-22000, 및 ASP3082를 포함하며; 하나의 구현예에서 RAS 억제제는 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849), MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, JAB-22000, 및 ASP3082 중 어느 하나이고; 특정 구현예에서 RAS 억제제는 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849) 및 BI 1701963 중 어느 하나이다.
- [0184] 본 개시의 하나의 구현예에서, RAS 억제제는 KRAS 억제제, NRAS 억제제, 또는 HRAS 억제제이다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, RAS 억제제는 KRAS 억제제이다.
- [0185] 본 개시에서, KRAS 억제제는 (i) KRAS에 결합하여 RAS로 인한 하류 신호를 차단하거나, (ii) KRAS와 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(예를 들어, SOS1, SOS2) 사이의 단백질간 상호작용을 억제하는 억제제이다. (i)의 경우, 억제제가 GTP-결합 돌연변이체 KRAS 단백질에 결합하는 경우 억제제는 RAS-온 억제제이고, 억제제가 GDP 결합 돌연변이체 KRAS 단백질에 결합하는 경우 억제제는 RAS-오프 억제제이다.
- [0186] 본 개시의 하나의 구현예에서, KRAS 억제제는 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, BI-3406, BI 1701963, RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, RMC-6236, LUNA18, ARS-1620, JNJ-74699157, GDC-6036, iExosomes, mRNA-5671, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, ELI-002, SDGR5, JAB-22000, 및 ASP3082 중 어느 하나이다.
- [0187] 본 개시의 하나의 구현예에서의 RAS-온 억제제는 MRTX1133, RMC-6291, 및 RMC-6236 중 어느 하나이다. 본 개시의 하나의 구현예에서의 RAS-오프 억제제는 소토라십, 아다그라십, MRTX1133, RG6330, LY3537982, JDQ443, ARS-1620, JNJ-74699157, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, 및 JAB-22000 중 어느 하나이다.
- [0188] KRAS 억제제의 예는 KRAS G12C 억제제, KRAS G12D 억제제 및 범-KRAS 억제제를 포함하며, 하나의 구현예에서는 예를 들어 KRAS G12C 억제제를 포함한다. 여기서, KRAS G12C 억제제는 KRAS의 위치 12의 Gly을 Cys으로 치환하는 돌연변이를 갖는 KRAS 돌연변이체(예를 들어, 단백질, 핵산)에 결합하여 돌연변이체 KRAS로 인한 하류 신호를 차단하는 억제제이며, KRAS G12D 억제제는 KRAS의 위치 12의 Gly을 Asp로 치환하는 돌연변이를 갖는 KRAS 돌연변이체(예를 들어, 단백질, 핵산)에 결합하여 돌연변이체 KRAS로 인한 하류 신호를 차단하는 억제제이다. 범-KRAS 억제제는 (a) 돌연변이의 존재 또는 부재, 돌연변이의 위치, 및 돌연변이 후 아미노산에 관계없이, KRAS(예를 들어, 단백질, 핵산)에 결합하여 RAS로 인한 하류 신호를 차단하는 억제제, 또는 (b) KRAS에 대한 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(예를 들어, SOS1, SOS2)에 결합하여 KRAS와 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 사이의 단백질간 상호작용을 억제함으로써 RAS로 인한 하류 신호를 차단하는 억제제이다.
- [0189] 하나의 구현예에서, KRAS G12C 억제제는 소토라십(AMG 510), 아다그라십(MRTX849), RG6330, LY3537982, JDQ443, RMC-6291, JAB-21822, BI 1823911, 및 MK-1084 중 어느 하나이며, 또 다른 구현예에서 KRAS G12C 억제

제는 소토라십(AMG 510) 및 아다그라십(MRTX849) 중 어느 하나이다. 하나의 구현예에서, KRAS G12D 억제제는 MRTX1133 및 JAB-22000 중 어느 하나이다. 하나의 구현예에서, 범-KRAS 억제제는 BI-3406, BI 1701963, LUNA18, SDGR5, 및 RMC-6236 중 어느 하나이다.

[0190] 본 개시에 따른 RAS 억제제는, 예를 들어 주사(정맥내 주사, 동맥내 주사, 국소 주사), 경구 투여, 비강 투여, 경피 투여, 폐 투여, 및 안구 투여를 통해 투여될 수 있다. 주사의 예는 정맥내 주사, 피하 주사, 피내 주사, 동맥내 주사, 그리고 표적 세포 또는 기관에 대한 국소 주사를 포함한다. 경구 투여에서 RAS 억제제의 투여형의 예는 정제, 분말, 과립, 시럽, 캡슐, 및 경구 용액을 포함한다. 비경구 투여에서 RAS 억제제의 투여형의 예는 주사, 점적 주입, 점안제, 연고, 좌약, 현탁액, 습포, 로션, 에어로졸, 및 반창고를 포함하며, 하나의 구현예에서 그 투여형은 주사 또는 점적 주입이다. 본 개시에 따른 RAS 억제제는, 예를 들어 일본 약전(JP) 제18판, 미국 약전(USP), 또는 유럽 약전(EP)에 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다.

[0191] RAS 억제제의 투여량은 제한되지 않으나, 성인(체중: 60 kg) 또는 소아에 대한 경구 투여에서, 용량은 1일 0.1 내지 5000 mg, 0.5 내지 3000 mg, 또는 1.0 내지 1000 mg이다. 이는 1일 이상에 대해 1회 또는 하루에 2 내지 6회분으로 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 화학치료제가 사용되는 경우 투여량 및 투약 요법은 변형될 수 있다. 투약 요법은 특정 환자를 치료하는 의사에 의해 결정될 수 있다. 소토라십이 단독으로 RAS 억제제로서 투여되는 경우, 예를 들어 1일 960 mg, 480 mg, 240 mg 및 120 mg으로 구성된 군으로부터 선택된 용량이 경구 투여된다. RAS 억제제에 대한 구체적인 투여량, 투여 경로, 투여 빈도, 투여 주기 등은 표적 질환의 유형, 환자의 연령, 성별, 및 체중, 증상의 정도, 조합 투여될 다른 약물 등을 고려하여 적절하게 결정된다.

[0192] 본 개시에서 치료될 종양은, 예를 들어 고형 종양이다. 하나의 예에서, 치료될 종양으로서의 고형 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 중피종, 자궁내막암(예를 들어, 자궁경부암, 자궁체암), 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 고환암, 소장암, 맹장암, 또는 신경내분비 종양이며; 하나의 구현예에서, 고형 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 난소암 및 자궁내막암으로부터 선택된 적어도 하나이고; 또 다른 구현예에서, 고형 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 자궁내막암, 담관암, 및 방광암으로부터 선택된 적어도 하나이고; 특정 구현예에서, 고형 종양은 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나이다. 하나의 구현예에서, 치료될 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 및 자궁내막암(예를 들어, 자궁경부암, 자궁체암)으로부터 선택된 적어도 하나이다. 또 다른 구현예에서, 치료될 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 및 방광암으로부터 선택된 적어도 하나이며; 더욱 또 다른 구현예에서, 치료될 종양은 결장직장암, 췌장암, 난소암, 방광암, 담관암, 위암, 유방암, 소세포 폐암, 및 자궁내막암(예를 들어, 자궁경부암, 자궁체암)으로부터 선택된 적어도 하나이다.

[0193] 본 개시의 하나의 구현예는, 예를 들어 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물(또는 종양을 위한 치료제)이며, 약학 조성물은 소토라십과 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암이다.

[0194] 본 개시의 또 다른 구현예는, 예를 들어 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물(또는 종양을 위한 치료제)이며, 약학 조성물은 소토라십과 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 및 방광암으로부터 선택된 적어도 하나이고, 더욱 특정한 구현예에서, 치료될 종양은 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나이다.

[0195] 본 개시의 하나의 구현예는, 예를 들어 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물(또는 종양을 위한 치료제)이며, 약학 조성물은 아다그라십과 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암이다.

[0196] 본 개시의 또 다른 구현예는, 예를 들어 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물(또는 종양을 위한 치료제)이며, 약학 조성물은 아다그라십과 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나이다.

[0197] 본 개시의 하나의 구현예는, 예를 들어 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는, 종양 치료용 약학 조성물(또는 종양을 위한 치료제)이고, 약학 조성물은 MRTX1133과 조합 투여되고, 하나의 구현예에서 치료될 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 및 췌장암으로부터 선택된 적어도 하나이다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하고 MRTX1133과 조합 투여되는, 종양 치료용 약학 조성물(또는 종양을 위한 치료제)로 치료될 종양은 자궁내막암 및 담관암으로부터 선택된 적어도 하나이다.

[0198] 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 RAS 억제제가 조합 투여되는, 종양을 치료하는 방법이 본 개시의 하나의 구현예로서 제공된다. 특정 구현예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구로 투여된다.

- [0199] 본 개시의 하나의 구현에는, 예를 들어 종양을 치료하는 방법이며, 치료 유효량의 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십이 환자에게 경구로 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암이다.
- [0200] 본 개시의 하나의 구현에는, 예를 들어 종양을 치료하는 방법이며, 치료 유효량의 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십이 환자에게 경구로 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 및 방광암으로부터 선택된 적어도 하나이고, 더욱 특정한 구현예에서, 치료될 종양은 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나이다.
- [0201] 본 개시의 하나의 구현에는, 예를 들어 종양을 치료하는 방법이며, 치료 유효량의 화학식 I로 표시되는 화합물 및 아다그라십이 환자에게 경구로 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암이다.
- [0202] 본 개시의 또 다른 구현에는, 예를 들어 종양을 치료하는 방법이며, 치료 유효량의 화학식 I로 표시되는 화합물 및 아다그라십이 환자에게 경구로 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암 및 결장직장암으로부터 선택된 적어도 하나이다.
- [0203] 본 개시의 하나의 구현에는, 예를 들어 종양을 치료하는 방법이며, 치료 유효량의 화학식 I로 표시되는 화합물 및 MRTX1133이 환자에게 경구로 조합 투여되고, 치료될 종양은 비소세포 폐암, 결장직장암, 및 췌장암으로부터 선택된 적어도 하나이다. 또 다른 구현에는, 예를 들어 종양을 치료하는 방법이며, 치료 유효량의 화학식 I로 표시되는 화합물 및 MRTX1133이 환자에게 경구로 조합 투여되고, 치료될 종양은 자궁내막암 및 담관암으로부터 선택된 적어도 하나이다.
- [0204] 용어 "포함하다" 및 "포함/함유하다"는 문맥상 용어가 달리 이해되어야 함이 명백한 경우를 제외하고는 개방적이고 포괄적인 것으로 의도되며 용어는 나타내지 않은 추가적인 특성을 배제하지 않고 폐쇄형 용어 "구성되는" 또는 "본질적으로 구성되는"을 포괄한다.
- [0205] 본원에 사용된 모든 용어(기술 용어 및 과학 용어 포함)는 달리 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 분야이 당업자에 의해 널리 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 다른 정의가 명시적으로 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어는 본 명세서 및 관련 기술 분야에서와 일치하는 의미로 이해되어야 하며, 이상화되거나 지나치게 형식적인 의미로 해석되어서는 안 된다.
- [0206] **실시예**
- [0207] [실시예 1]
- [0208] KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358에서 화학식 I로 표시되는 화합물 및 KRAS 억제제의 조합 처리의 항종양 효과
- [0209] KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358(ATCC Cat. No. CRL-5807)을 사용하여, 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십(Angene International Limited 제조)의 조합 처리를 성장 억제 활성화에 대해 평가하였다. 세포를 10% v/v 소 태아 혈청(FBS)을 함유하는 RPMI1640 배지(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation 제조)에서 배양하였다. 세포를 96웰 플레이트에 2×10^3 개 세포/웰로 접종하고, 5% CO₂ 및 37°C에서 24시간 동안 배양했다. 그 후, 화학식 I로 표시되는 화합물(TOP: 370 nM, 공비: 3) 및 소토라십(TOP: 1 μM, 공비: 3)을 제조하고, 72시간 동안 소토라십을 단독 처리하거나 소토라십 및 화학식 I로 표시되는 화합물을 조합 처리하여 배양을 수행하였다. 이때, 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십의 DMSO 스탁을 배지로 희석하여 특정 농도의 용액을 제조하였다. 소토라십 단독 처리의 경우, 화학식 I로 표시되는 화합물의 약물 용액 대신 배지를 첨가하였다. 72시간 동안 배양 후, 세포를 10% 트리클로로아세트산으로 고정시켰다. 이어서, 고정된 세포를 1% 아세트산에 용해된 0.4%(wt/vol) 셀포로다민 B(SRB)로 염색하고 515 nm에서의 흡광도를 플레이트 판독기(PerkinElmer, Inc. 제조)로 측정하였다. 측정값은 상대 세포수로 정의하였다. 각 농도에서 화학식 I로 표시되는 화합물을 단독처리한 세포수를 100%로 정의하고, 72시간 동안 처리 전후 세포수를 사용하여 GI₅₀를 계산하였다.
- [0210] 실험에서, 사용 전에 화학식 I로 표시되는 화합물을 0.1 M 염산에 용해시키고, 소토라십을 1% Tween80(Sigma-Aldrich Co. LLC 제조)/2% HPMC(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation 제조)/97% 증류수(Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. 제조)에 용해시켰다.
- [0211] 성장 억제 곡선 및 GI₅₀의 결과를 표 1 및 도 1에 나타내었다. 표 1 및 도 1에서, E7386은 화학식 I로 표시되는

화합물을 표시한다. 도 1에서, 가로 좌표는 소토라십의 농도를 나타내고, 세로 좌표는 $\Delta T/C$ 를 나타낸다. 측정 결과는 도 1에서 $\Delta T/C$ 의 평균 \pm 표준 오차(SEM)로 표현하였다. $\Delta T/C$ 는 소토라십 단독으로 처리한 조건(소토라십 그룹)에서의 세포 성장 속도 대 소토라십 및 화학식 I로 표시되는 화합물의 조합으로 처리한 조건 하의 세포 성장 속도를 표시한다. 결과는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358에서 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십의 조합 처리가 소토라십 단독(소토라십 그룹)과 비교하여 유의한 성장 억제 작용을 나타냄을 보여주었다.

[표 1]

그룹	GI ₅₀ (nM)
소토라십 그룹	7.79
소토라십 + E7386 14 nM 그룹	6.63
소토라십 + E7386 41 nM 그룹	5.07
소토라십 + E7386 123 nM 그룹	2.10
소토라십 + E7386 370 nM 그룹	0.45

[실시에 2]

KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358을 갖는 이종이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물 및 KRAS 억제제의 조합 투여의 항종양 효과

매트리젤/HBSS(50:50)를 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주인 NCI-358 세포에 첨가하여 8×10^6 개 세포의 세포 현탁액을 제조하였다. 세포 현탁액을 신체 옆구리에서 누드 마우스(CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1Cr1j, Charles River Laboratories Japan, Inc.에서 입수)로 피하 이식하였다. 그룹당 6마리의 마우스를 사용하였다. 이식일을 제1일로 정의하였다. 이식 7일 후부터, 화학식 I로 표시되는 화합물(25 mg/kg, 1일 1회, 14일 동안, 경구 투여) 및 소토라십(100 mg/kg, 1일 1회, 14일 동안, 경구 투여)을 단독치료법 그룹 또는 조합 투여 그룹에 단독 투여 또는 조합 투여하였다. 대조군에는 약물을 투여하지 않았다.

투여 전, 화학식 I로 표시되는 화합물을 0.1 M 염산에 용해시키고, 소토라십을 1% Tween80(Sigma-Aldrich Co. LLC 제조)/2% HPMC(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation 제조)/97% 증류수(Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. 제조)에 용해시켰다. 투여 개시일을 제1일로 정의하였다. 제4일, 제8일, 제11일, 및 제15일에 각 마우스에서 발생한 종양의 장경 및 단경을 Digimatic Caliper(Mitutoyo Corp. 제조)로 측정하였다.

종양 부피는 하기 식으로 계산하였다.

$$\text{종양 부피}(\text{mm}^3) = \text{종양 장경}(\text{mm}) \times \text{종양 단경}^2(\text{mm}^2) / 2$$

그룹에 대한 종양 부피의 측정 결과를 표 2 및 도 2에 평균 및 표준 오차(SEM)로 나타내었다. 표 2의 숫자는 각각 종양 부피의 평균 \pm 표준 오차(SEM)를 표시한다.

결과는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358을 갖는 이종이식편 모델에서 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십의 조합 투여가 유의한 항종양 효과를 나타냄을 보여주었다. 표 2 및 도 2에서, E7386은 화학식 I로 표시되는 화합물을 표시한다. 도 2에서 ****는 화학식 I로 표시되는 화합물 및 소토라십의 조합 투여가 각 약물의 단독 투여와 비교하여 종양 성장을 통계적으로 유의하게 억제했음을 표시한다(****: $p < 0.0001$; 반복 측정 ANOVA에 이어 로그 변환 후 던넛 유형 다중 비교).

[0222] [표 2]

그룹	제 4 일	제 8 일	제 11 일	제 15 일
대조군	250.3±8.1	413.4±31.1	555.9±30.2	746±52.5
E7386 25 mg/kg 그룹	236.7±13.2	396.8±27.6	519.9±34.1	714.4±55.5
소토라십 100 mg/kg 그룹	64.3±15.2	47.4±8.6	36.2±4.9	36.2±4.8
E7386 25 mg/kg + 소토라십 100 mg/kg 그룹	37.8±7.4	20.8±6.0	13.2±3.8	8.3±2.4

[0223]

[0224] [실시에 3]

[0225]

KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2, KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 방광암 세포주 UM-UC-3, KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358, KRAS G12D 돌연변이 양성 인간 담관암 세포주 SNU-869, 및 KRAS G12D 돌연변이 양성 인간 자궁내막암 세포주 HEC-1-B에서 화학식 I로 표시되는 화합물 및 KRAS 억제제(소토라십, 아다그라십, MRTX1133, 또는 BI3406)를 사용한 조합 처리에 의한 세포 성장 억제 활성

[0226]

상이한 KRAS 돌연변이 양성 세포주를 사용하여, 화학식 I로 표시되는 화합물 및 KRAS 억제제의 조합 처리를 성장 억제 활성에 대해 평가하였다. KRAS 억제제로서, 소토라십(Angene International Limited 제조), 아다그라십(Amadis Chemical Company Limited 제조), 또는 MRTX1133(WuXi AppTec 제조)을 사용하였다. 세포주에 대한 배양 배지의 제공자를 표 3에 나타낸다. 세포를 96웰 편평 바닥 초저흡착 플레이트(Corning Incorporated 제조)에 5000개 세포/웰로 접종하고, 5% CO₂ 및 37°C에서 1일 동안 배양하였다. 그 후, 화학식 I로 표시되는 화합물(TOP: 333 nM, 공비: 3) 및 3가지 KRAS 억제제: 소토라십(TOP: 0.2 내지 1 μM, 공비: 5), 아다그라십(TOP: 1 μM, 공비: 5), MRTX1133(TOP: 1 μM, 공비: 5) 또는 BI3406(TOP: 20 μM, 공비: 5) 중 어느 하나를 제조하고, 5일 동안 KRAS 억제제를 단독 처리하거나 KRAS 억제제 및 화학식 I로 표시되는 화합물을 조합 처리하여 배양을 수행하였다. 약물 용액은 이의 DMSO 스톱을 배지로 특정 농도까지 희석하여 제조하였고, 배양 배지의 부피가 약물 첨가 후 100 μL/웰에 도달하는 방식으로 첨가하였다. 5일 동안 배양 후, 30 μL의 CellTiter-Glo 3D 시약(Promega Corporation 제조)을 각 웰에 첨가하고 차광 하에 30분 동안 반응시킨 후, 50 μL 부분을 별도의 흰색 96-웰 플레이트(Greiner Bio-One International GmbH 제조)에 옮겨 루시퍼라제의 방출 강도를 플레이트 판독기(PerkinElmer, Inc. 제조)로 측정하였다. 측정값은 상대 세포수로 정의하였다. 각 농도에서 화학식 I로 표시되는 화합물을 단독처리한 세포수를 100%로 정의하고, 5일 동안 처리 전후의 세포수를 사용하여 GI₅₀을 계산하였다.

[0227] [표 3]

세포주	공급업체	카탈로그 번호	배양 배지(제조업체)
MIA PaCa-2	ATCC	CRL-1420	10% FBS(Sigma) 함유 DMEM(고글루코스) 배지(Fujifilm Wako)
UM-UC-3	DS Pharma Biomedical	EC96020936-F0	10% FBS(Sigma) 함유 EMEM 배지(Fujifilm Wako)
NCI-H358	ATCC	CRL-5807	10% FBS(Sigma) 함유 RPMI1640 배지(Fujifilm Wako)
SNU-869	Creative Bioarray	CSC-C9711L	10% FBS(Sigma) 함유 RPMI1640 배지(Fujifilm Wako)
HEC-1-B	HSRRB (JCRB)	JCRB1193	10% FBS(Sigma) 함유 EMEM 배지(Fujifilm Wako)
SW837	ATCC	CCL-235	10% FBS(Sigma) 함유 레이보비츠(Leibovitz's) L-15 배지(Fujifilm Wako)

[0228]

[0229]

GI₅₀으로의 결과 및 성장 억제 곡선을 표 4 및 도 3a 내지 3f에 나타내었다. 표 4 및 도 3a 내지 3f에서, E7386은 화학식 I로 표시되는 화합물을 표시한다. 도 3a 내지 3f 각각에서, 가로 좌표는 상응하는 KRAS 억제제의 농도를 나타내고, 세로 좌표는 ΔT/C를 나타낸다. 약물 첨가에 대한 각 조건에 있어서, N = 3의(3개의 웰에 대한) 측정 결과를 도 3a 내지 3f에서 ΔT/C의 평균 ± 표준 편차(SD)로 표현하였다. ΔT/C는 KRAS 억제제를 단독으로 처리한 조건 하의 세포 성장 속도 대 KRAS 억제제 및 E7386의 조합으로 처리한 조건 하에서의 세포 성장 속도를 표시한다. 결과는 E7386 및 소토라십의 조합 처리가 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2 및 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 방광암 세포주 UM-UC-3에서 소토라십 단독과 비교하여 유의한 성장 억제 활성을 나타냄을 보여주었다(도 3a, 도 3b). KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358에서 E7386 및 아다그라십의 조합 처리는 아다그라십 단독과 비교하여 유의한 성장 억제 활성을 나타내었다(도 3c). KRAS G12D 돌연변이 양성 인간 담관암 세포주 SNU-869 및 KRAS G12D 돌연변이 양성 인간 자궁내막암 세포주 HEC-1-B에서 E7386 및 MRTX1133의 조합 처리는 MRTX1133 단독과 비교하여 유의한 성장 억제 활성을 나타내었다(도 3d, 도 3e). 또한 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2에서 E7386 및 BI3406의 조합 처리는 BI3406 단독과 비교하여 유의한 성장 억제 활성을 나타내었다(도 3f).

[0230]

[표 4]

세포주	그룹	GI ₅₀ (nM)	세포주	그룹	GI ₅₀ (nM)
MIA PaCa-2	소토라십 그룹	3.59	UM-UC-3	소토라십 그룹	1.30
	소토라십 + E7386 12 nM 그룹	2.85		소토라십 + E7386 12 nM 그룹	2.07
	소토라십 + E7386 37 nM 그룹	1.16		소토라십 + E7386 37 nM 그룹	0.72
	소토라십 + E7386 111 nM 그룹	2.48 × 10 ⁻¹⁴		소토라십 + E7386 111 nM 그룹	5.21 × 10 ⁻²⁰
	소토라십 + E7386 333 nM 그룹	3.77 × 10 ⁻⁵		소토라십 + E7386 333 nM 그룹	4.29 × 10 ⁻¹⁵
세포주	그룹	GI ₅₀ (nM)	세포주	그룹	GI ₅₀ (nM)
NCI-H358	아다그라십 그룹	0.82	SNU-869	MRTX1133 그룹	1.79
	아다그라십 + E7386 12 nM 그룹	1.14		MRTX1133 + E7386 12 nM 그룹	1.36
	아다그라십 + E7386 37 nM 그룹	0.41		MRTX1133 + E7386 37 nM 그룹	0.69
	아다그라십 + E7386 111 nM 그룹	0.11		MRTX1133 + E7386 111 nM 그룹	0.022
	아다그라십 + E7386 333 nM 그룹	0.017		MRTX1133 + E7386 333 nM 그룹	5.69 × 10 ⁻¹⁵
세포주	그룹	GI ₅₀ (nM)	세포주	그룹	GI ₅₀ (μM)
HEC-1B	MRTX1133 그룹	5.37	MIA PaCa-2	BI3406 그룹	3.90
	MRTX1133 + E7386 12 nM 그룹	13.51		BI3406 + E7386 12 nM 그룹	2.60
	MRTX1133 + E7386 37 nM 그룹	8.89		BI3406 + E7386 37 nM 그룹	0.058
	MRTX1133 + E7386 111 nM 그룹	9.09 × 10 ⁻³		BI3406 + E7386 111 nM 그룹	0.012
	MRTX1133 + E7386 333 nM 그룹	6.68 × 10 ⁻¹⁰		BI3406 + E7386 333 nM 그룹	4.35 × 10 ⁻¹⁹

[0231]

[0232] [실시예 4]

[0233] KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 결장직장암 세포주 SW837, KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2, KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 방광암 세포주 UM-UC-3, 및 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358을 갖는 이중이식편 모델에서 E7386 및 KRAS 억제제(소토라십 또는 아다그라십)의 조합 투여의 항종양 효과

[0234] 상이한 세포주를 갖는 마우스를 사용하는 약물 유효성 시험에 대한 실험 조건(현탁 배지, 이식용 세포수, 마우스의 계통, 투여된 약물, 투여 개시일, 시험 기간)을 표 5에 나타내었다. 각 세포주를 이식을 위해 의도된 세포수에 도달하도록 현탁 배지로 제조하고, 생성된 현탁액을 신체 옆구리에서 누드 마우스(6주령, 암컷)로 피하 이식하였다. 표 5에 나타낸 투여 개시일로부터, 화학식 I로 표시되는 화합물(25 mg/kg, 1일 1회, 경구 투여) 및 소토라십(100 mg/kg, 1일 1회, 경구 투여) 또는 아다그라십(10 mg/kg, 1일 1회, 경구 투여)을 시험 기간의 최종 일 전날까지 단독치료법 그룹 또는 조합 투여 그룹에 단독치료법으로 투여 또는 조합 투여하였다.

[0235] 투여 전, E7386을 0.1 M 염산(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation 제조)으로 제조하고, 소토라십을 1% Tween80(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)/2% HPMC(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation 제조, Pure Chemicals 제조)/97% 증류수(Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. 제조)로 제조하고, 아다그라십을 35% DMSO(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation 제조)/65% Tween80(Sigma-Aldrich Co. LLC 제조)에 용해시켜 100 mg/mL에 도달하도록 한 후, 10% Captisol(Cyclolab Ltd. 제조)/50 mM 시트레이트 완충액(MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD. 제조)으로 제조하였다. 각 마우스에서 생성된 종양의 장경 및 단경을 투여 개시일로서 제1일부터 시험 최종일까지 주 2회 Digimatic Caliper(Mitutoyo Corp. 제조)로 측정하였다.

[0236] 종양 부피는 하기 식으로 계산하였다.

[0237]
$$\text{종양 부피}(\text{mm}^3) = \text{종양 장경}(\text{mm}) \times \text{종양 단경}^2(\text{mm}^2) / 2$$

[0238] 그룹별 종양 부피의 측정 결과를 표 6 및 도 4a 내지 4d에 평균 및 표준 오차(SEM)로 나타내었다(도 4a: SW837, 도 4b: MIA PaCa-2, 도 4c: UM-UC-3, 도 4d: NCI-H358). 표 6의 숫자는 각각 종양 부피의 평균 ± 표준 오차(SEM)를 표시한다. 수행된 시험에서, 그룹당 6마리의 마우스를 사용하였다.

[0239] 결과는 E7386 및 소토라십의 조합 투여가 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 결장직장암 세포주 SW837, KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 췌장암 세포주 MIA PaCa-2, 및 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 방광암 세포주 UM-UC-3을 갖는 이중이식편 모델에서 각 약물 단독 투여와 비교하여 유의한 항종양 효과를 나타냄을 보여주었다. E7386 및 아다그라십의 조합 투여는 KRAS G12C 돌연변이 양성 인간 비소세포 폐암 세포주 NCI-H358을 갖는 이중이식편 모델에서 각 약물 단독 투여와 비교하여 유의한 항종양 효과를 나타냈다. 표 5, 표 6 및 도 4a 내지 4d에서, E7386은 화학식 I로 표시되는 화합물을 표시한다. 도 4a 내지 4d에서 * 및 ****는 각각 E7386 및 소토라십의 조합 투여가 각 약물 단독 투여와 비교하여 종양 성장을 통계적으로 유의하게 억제했음을 표시한다(* < 0.05, ****: p < 0.0001; 반복 측정 ANOVA에 이어 로그 변환 후 던넛 유형 다중 비교).

[0240] [표 5]

세포주	현탁 매질	이식된 세포수	마우스 계통(육종업체)	투여된 약물	투여 개시일	시험 기간
SW837	매트리겔(Corning Incorporated 제조)/HBSS (50:50)	1 × 10 ⁷ 개 세포	CAnN. Cg-Foxn1nu/CrlCrj (Charles River)	E7386, 소토라십	이식 15 일 후	15 일
MIA PaCa-2	HBSS	5 × 10 ⁶ 개 세포	CAnN. Cg-Foxn1nu/CrlCrj (Charles River)	E7386, 소토라십	이식 21 일 후	15 일
UM-UC-3	매트리겔(Corning Incorporated 제조)/HBSS (50:50)	1 × 10 ⁷ 개 세포	BALB/c Slc nu/nu (Japan SLC)	E7386, 소토라십	이식 8 일 후	15 일
NCI-H358	매트리겔(Corning Incorporated 제조)/HBSS (50:50)	8 × 10 ⁶ 개 세포	CAnN. Cg-Foxn1nu/CrlCrj (Charles River)	E7386, 아다그라십	이식 6 일 후	18 일

[0241]

[0242]

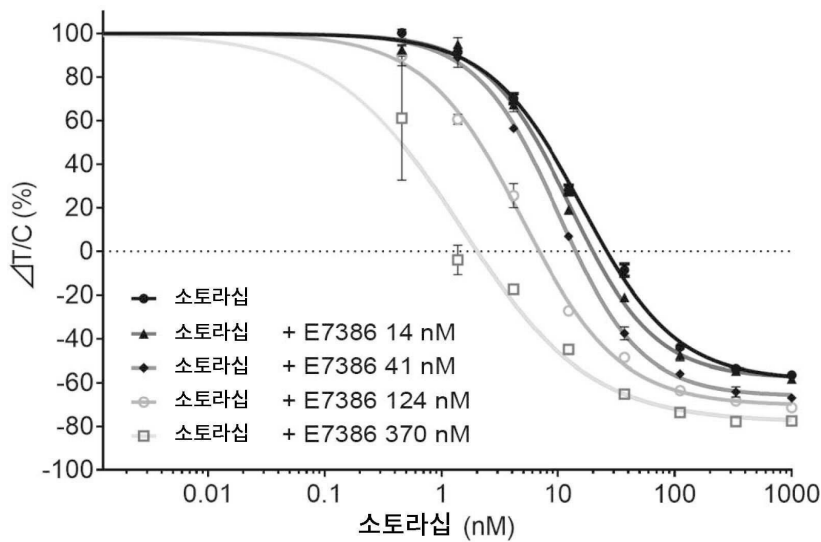
[표 6]

세포주	그룹	제 5 일	제 8 일	제 12 일	제 15 일	
SW837	대조군	223.4±3.1	304.8±9.0	338.1±10.1	370.3±6.6	
	E7386 25 mg/kg 그룹	221.5±9.5	300.9±9.0	340.9±17.5	374.4±24.2	
	소토라십 100 mg/kg 그룹	143.8±3.5	153.7±7.0	150.7±8.8	151.0±6.6	
	E7386 25 mg/kg + 소토라십 100 mg/kg 그룹	114.6±4.5	100.5±7.9	80.6±5.9	61.8±3.8	
세포주	그룹	제 4 일	제 8 일	제 11 일	제 15 일	
MIA PaCa-2	대조군	217.4±21.5	304.1±33.7	344.7±28.1	359.9±38.4	
	E7386 25 mg/kg 그룹	228.5±29.2	312.9±43.7	360.0±40.9	419.9±43.4	
	소토라십 100 mg/kg 그룹	88.2±16.9	56.1±9.2	53.0±9.3	58.3±10.0	
	E7386 25 mg/kg + 소토라십 100 mg/kg 그룹	61.6±12.3	22.5±1.9	21.9±4.0	18.5±2.4	
세포주	그룹	제 5 일	제 8 일	제 12 일	제 15 일	
UM-UC-3	대조군	328.2±18.9	726.5±27.2	1548.6±89.4	2232.7±155.3	
	E7386 25 mg/kg 그룹	337.4±20.9	828.5±41.9	1487.0±59.7	2526.8±123.1	
	소토라십 100 mg/kg 그룹	160.3±9.5	240.4±17.0	489.1±30.7	715.4±51.6	
	E7386 25 mg/kg + 소토라십 100 mg/kg 그룹	122.6±4.1	95.6±18.6	103.0±29.2	121.5±33.9	
세포주	그룹	제 4 일	제 8 일	제 11 일	제 15 일	제 18 일
NCI-H358	대조군	334.6±41.4	501.2±87.1	671.6±134.2	890.2±169.4	1146.7±215.3
	E7386 25 mg/kg 그룹	251.2±8.1	327.4±24.9	445.0±26.3	579.1±45.1	729.2±56.7
	아다그라십 10 mg/kg 그룹	243.8±19.8	308.7±42.5	351.9±26.6	424.3±45.0	521.3±33.9
	E7386 25 mg/kg + 아다그라십 10 mg/kg 그룹	248.7±32.1	250.5±16.8	268.1±12.0	285.4±25.1	400.5±43.2

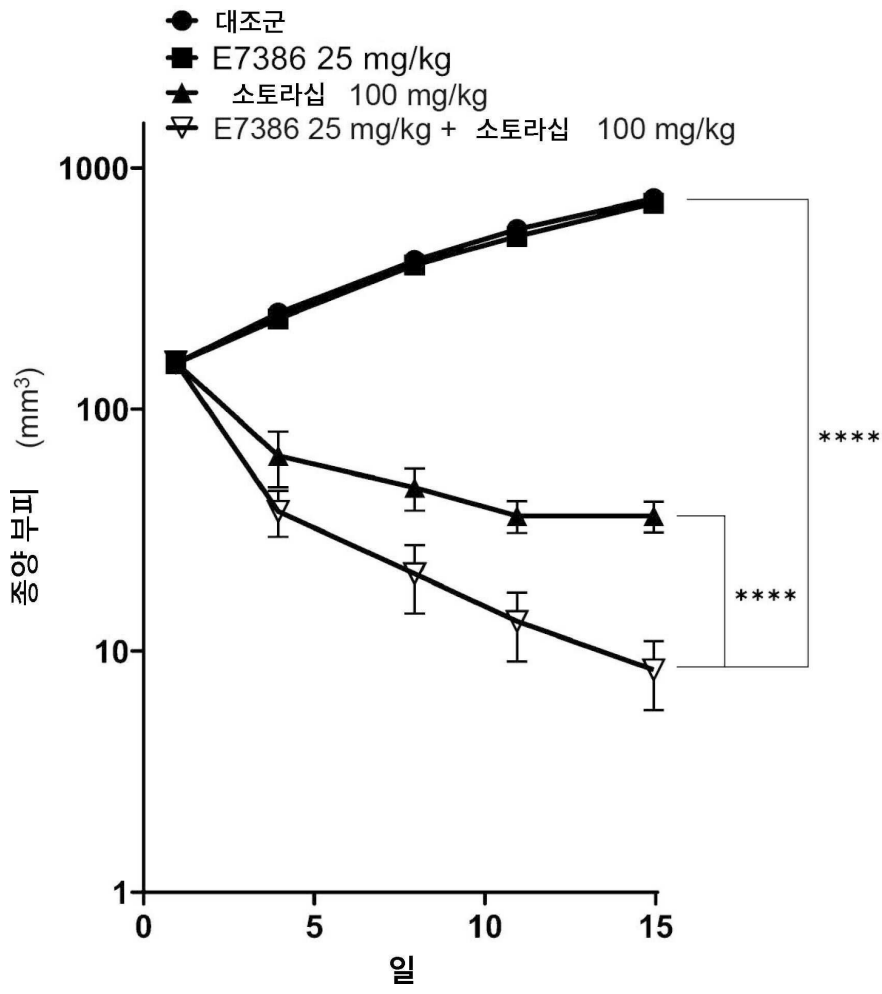
[0243]

도면

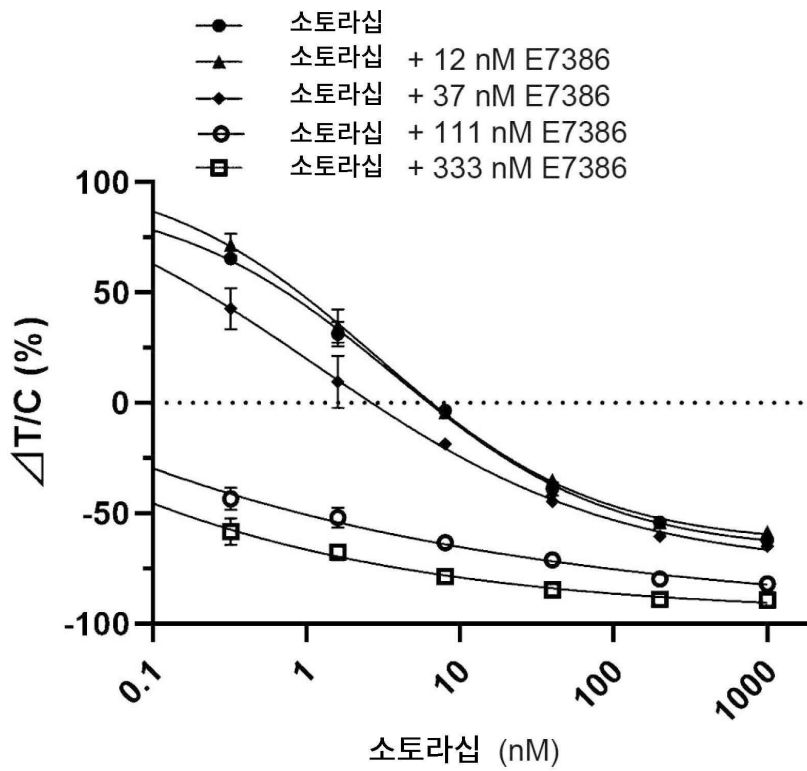
도면1



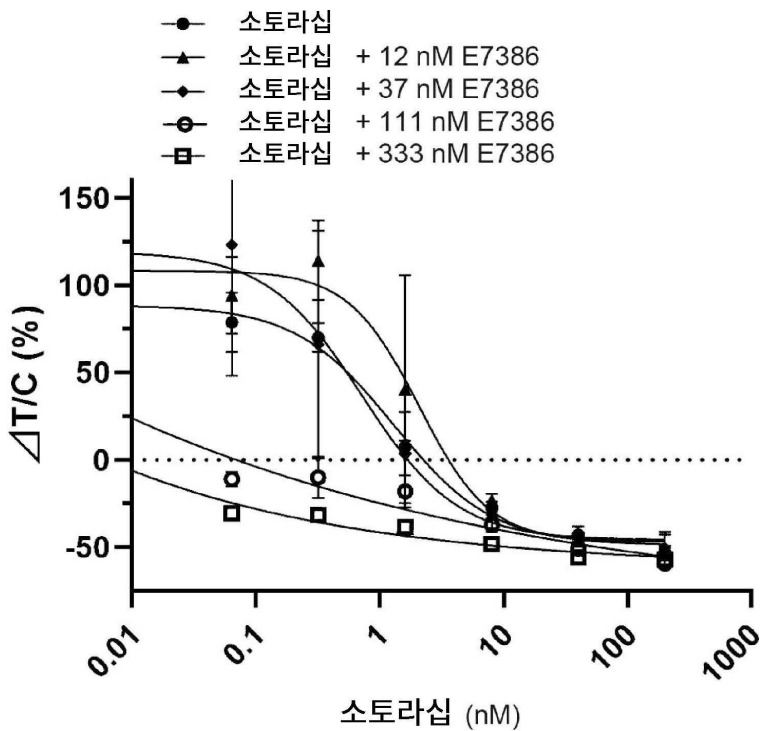
도면2



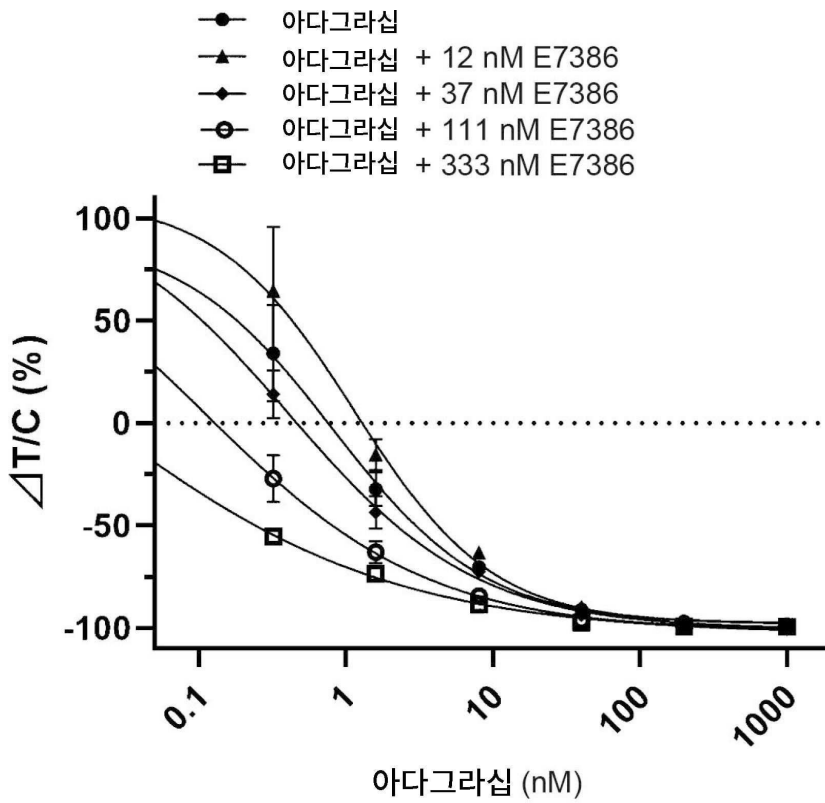
도면3a



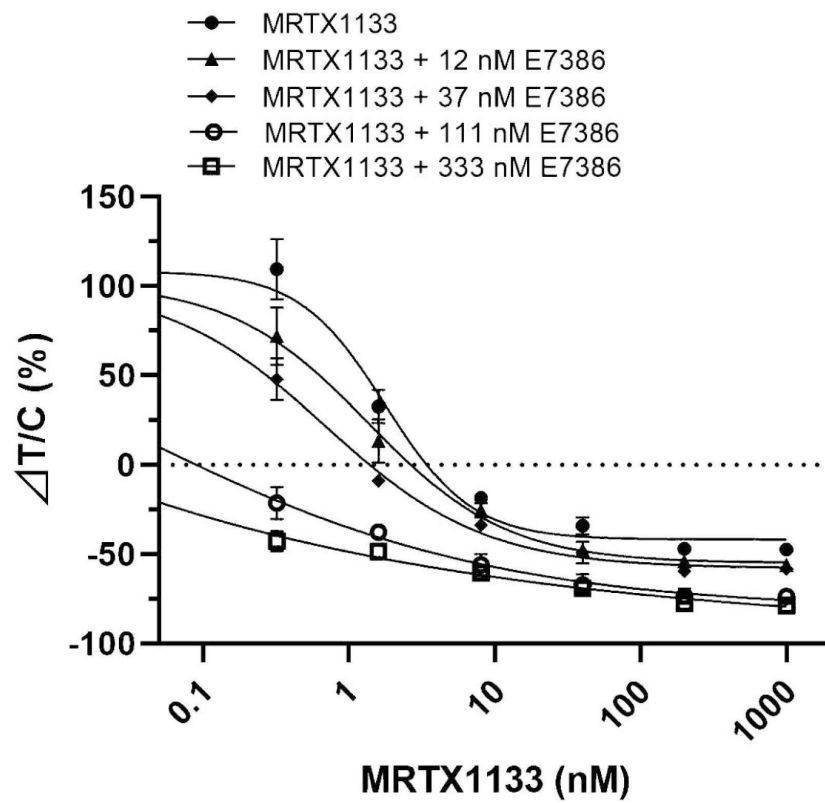
도면3b



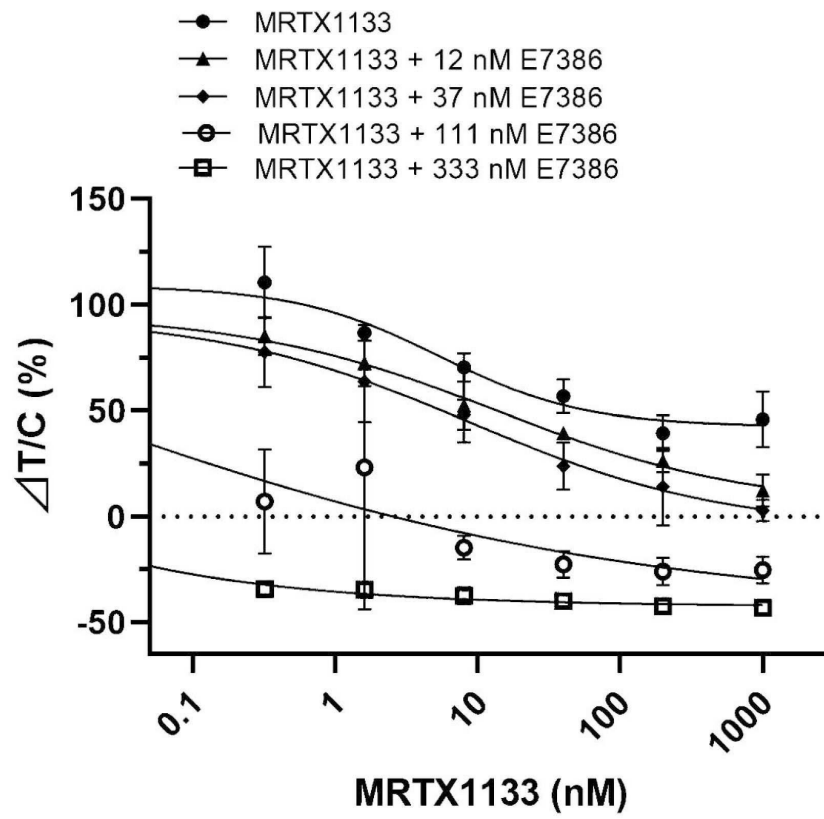
도면3c



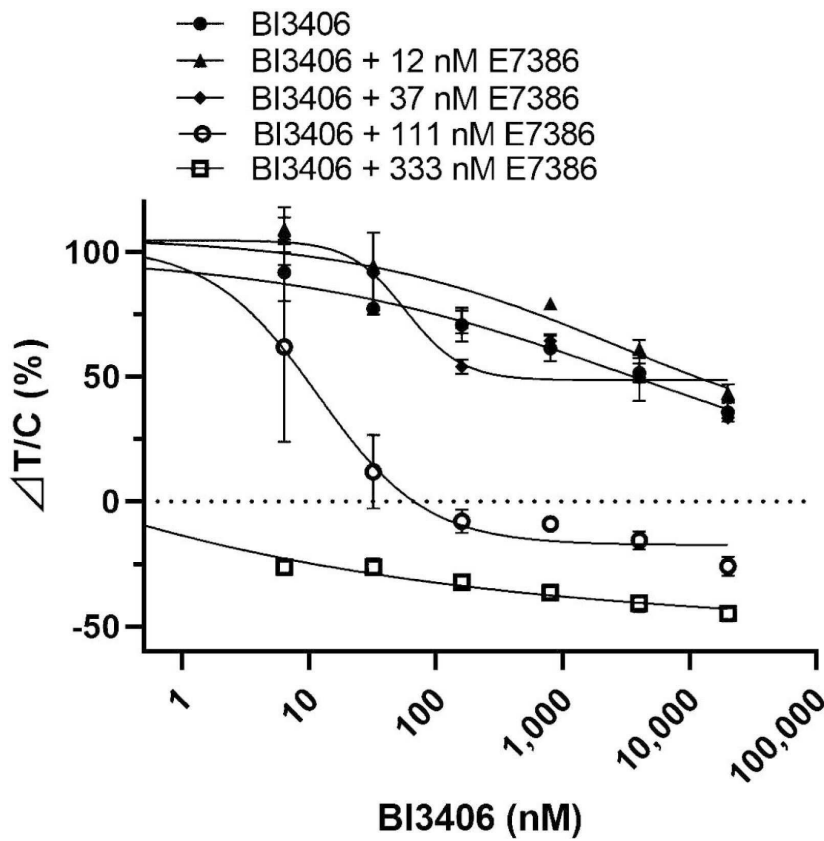
도면3d



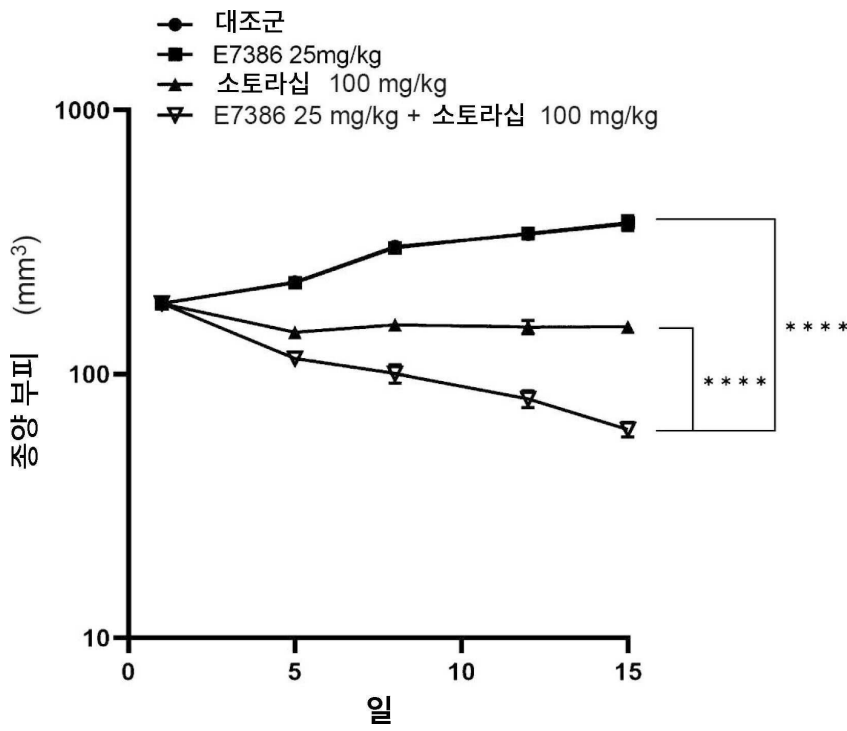
도면3e



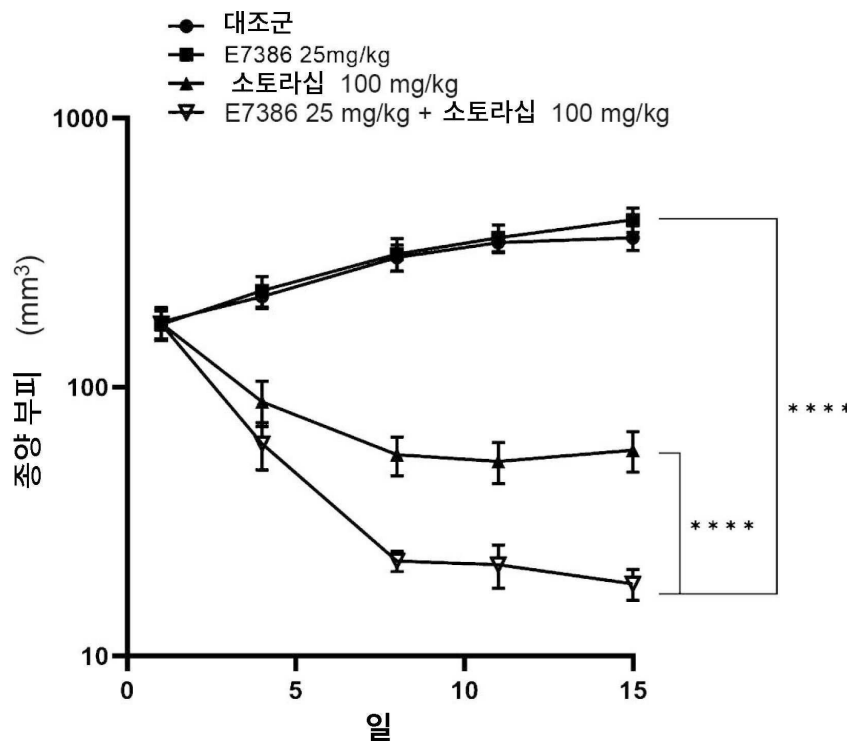
도면3f



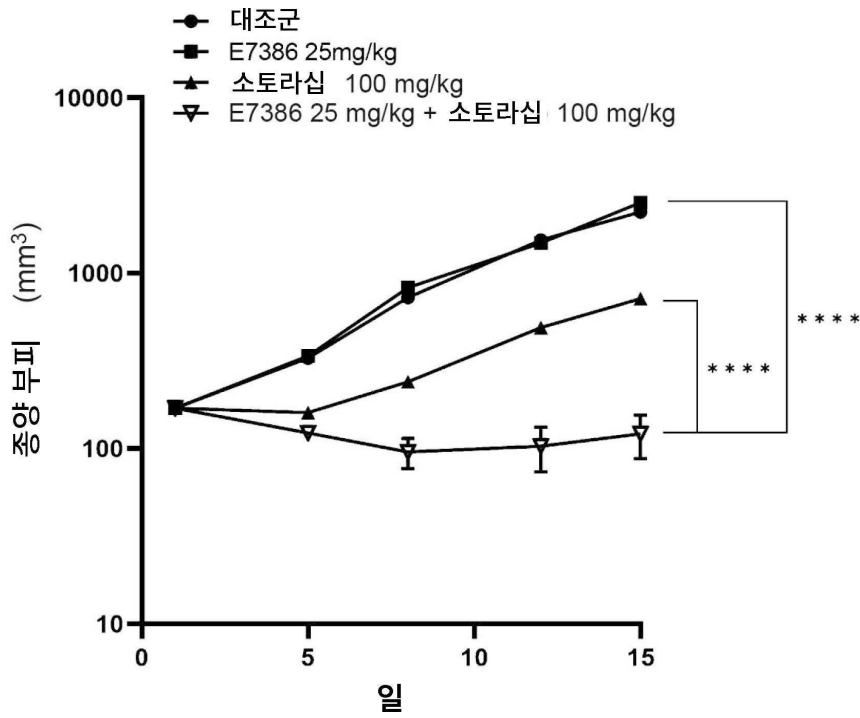
도면4a



도면4b



도면4c



도면4d

