

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0011908
(43) 공개일자 2023년01월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7030021
(22) 출원일자(국제) 2021년01월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/015401
(87) 국제공개번호 WO 2021/154929
국제공개일자 2021년08월05일
- (30) 우선권주장
62/968,615 2020년01월31일 미국(US)
63/115,433 2020년11월18일 미국(US)
- (71) 출원인
베라스텝, 인코포레이티드
미국 02494 매사추세츠 니담 수트 500 켄드릭 스트리트 117
- (72) 발명자
팻터, 조나단 에이.
미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 발리 레인 2코마, 실비아
미국 02494 매사추세츠주 니담 버치 스트리트 22
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 **비정상적 세포 성장을 치료하기 위한 조합 요법****(57) 요약**

본 발명은 비정상적 세포 성장 (예를 들어, 암)을 치료하기 위한, FAK 억제제 및/또는 MEK 억제제 또는 이중 RAF/MEK 억제제와 조합된 KRAS G12C 억제제의 방법, 조성물, 및 경구 투여 형태에 관한 것이다.

대표도 - 도1a

| 세포주 | 적응증 | G12C 억제제에 대한 감수성 | 상승작용 점수 (로에베 모델) | |
|--------|-------|------------------|-------------------|-------------------|
| | | | VS-6766 + AMG 510 | VS-6766 + MRTX849 |
| H2122 | NSCLC | 중간 정도의 감수성 | 43.9 | 46.9 |
| H358 | NSCLC | 감수성 | 15.1 | 12.9 |
| H2030 | NSCLC | 중간 정도의 감수성 | 18.8 | ND |
| H1373 | NSCLC | 감수성 | 10.5 | 12.8 |
| SW837 | CRC | 감수성 | 14.9 | ND |
| SW1463 | CRC | 중간 정도의 감수성 | 11.5 | ND |

ND: 결정되지 않음

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

FAK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, FAK 억제제가 데팍티닙, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718, 및 APG-2449 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, FAK 억제제가 데팍티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 AMG-510 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, MEK 억제제가 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, 레파메티닙, 피마세르닙, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, R05068760, U0126, 및 SL327 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, MEK 억제제가 이중 RAF/MEK 억제제인 방법.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 CH5126766 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)가 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)가 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)가 약 100 mg 내지 약 1000 mg로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)가 약 200 mg 내지 약 400 mg로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 약 100 mg 내지 약 2000 mg로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제가 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제가 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제가 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제7항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 적어도 1주 1회 (예를 들어, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 또는 1주 6회) 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제7항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 1주 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제7항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 1주 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제7항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제7항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제7항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 약 0.1 mg 내지 약 100 mg로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제7항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제7항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제가 데팍티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, KRAS G12C 억제제가 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, MEK 억제제가 CH5126766 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 31

제7항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, FAK 억제제가 데팍티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, KRAS G12C 억제제가 AMG-510 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, MEK 억제제가 CH5126766 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 32

이중 RAF/MEK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 AMG-510 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 35

제32항 또는 제33항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 CH5126766 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 약 100 mg 내지 약 2000 mg로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS G12C 억제제가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 적어도 1주 1회 (예를 들어, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회 또는 1주 6회) 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 1주 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 1주 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제32항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 약 0.1 mg 내지 약 100 mg로 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제32항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제32항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제32항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제32항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 RAF/MEK 억제제가 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 암인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 폐 선암종, 비소세포 폐 암종, 결장직장암 (CRC), 자궁 자궁 내막양 암종, 방광 요로상피 암종, 유방 침습성 소엽성 암종, 자궁경부 편평 세포 암종, 피부 흑색종, 자궁경내막 선암종, 간세포성 암종, 췌장 선암종, 2상 유형 흉막 중피종, 신장 투명 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 위 선암종, 관상 위 선암종, 자궁 암육종 또는 자궁 악성 혼합 밀러 종양인 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2020년 1월 31일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/968,615 및 2020년 11월 18일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/115,433에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 설득력 있는 증거는 세포질 비-수용체 티로신 키나제인, 국소 부착 키나제 (FAK)가 세포 생존, 증식, 이동, 침습 및 부착에 필수적인 역할을 하고 (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239), 그의 이상 활성화가 종양의 전이 가능성의 증가와 연관된다는 것 (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755)을 시사한다. 특정 비-수용체 티로신 키나제, 예컨대 FAK, ICK, SRC, ABL 또는 세린/트레오닌 키나제 (예를 들어, 시클린 의존성 키나제)의 선택적 억제제는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료에 유용하다. FAK는 또한 단백질-티로신 키나제 2, PTK2로서 널리 공지된다. FAK 발현 및/또는 활성화는 포도막 흑색종 및 갑상선, 전립선, 자궁경부, 결장, 직장, 경구 상피, 난소, 및 유방의 암을 포함하는, 악성종양의 범위에서 상향 조절된다고 보고되고 있다.

[0004] 커스텐 래트 육종 2 바이러스 종양유전자 동족체 (KRAS)는 작은 GTPase이며 종양유전자의 Ras 패밀리의 구성원이다. KRAS는 불활성 (GDP-결합) 및 활성 (GTP-결합) 상태 사이를 순환시키는 분자 스위치로서의 역할을 하여 다중 티로신 키나제로부터 받은 상류 세포 신호를 하류 이펙터로 전달함으로써 세포 증식을 포함한 다양한 과정을 조절한다 (예를 들어, 문헌 [Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401] 참조). KRAS 유전자 돌연변이는 암, 예를 들어, 췌장암, 폐 선암종, 결장직장암 (CRC), 담낭암, 갑상선암, 및 담관암에서 흔하다 (Kodaz et al., EJMO 2017). KRAS 돌연변이는 폐 선암종을 갖는 환자의 약 30%, CRC를 갖는 환자의 40%, 췌장 선암종을 갖는 환자의 67%에서 관찰된다. KRAS가 폐 선암종 및 췌장암에서의 주요 드라이버인 반면, KRAS는 결장직장암에서의 일차 개시 사건이 아니다 (McCormick, 2015).

[0005] RAS/RAF/MEK/ERK 신호 전달 경로의 구성요소는 또한 비정상적 세포 성장, 예를 들어, 암의 치료를 위한 기회를 나타낸다. RAS/RAF/MEK/ERK 신호 전달 경로의 특정 구성요소, 예컨대 RAS, RAF, MEK 및 ERK의 선택적 억제제는 포유동물에서 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료에 유용하다.

[0006] 비정상적 세포 성장과 연관된 질환 및 장애 (예를 들어, 암)의 중증도 및 폭으로 인해, 효과적인 치료 수단 및 치료 방법이 필요하다. 본원에 기재된 화합물, 화합물 조합물, 조성물, 및 방법은 이러한 목적을 위한 것이다.

발명의 내용

[0007] 개요

[0008] 조합물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 조합물, 예를 들어, FAK 억제제 및/또는 MEK 억제제 또는 이중 RAF/MEK 억제제와 조합된 KRAS G12C 억제제)이 부분적으로 본원에 제공되며, 이는 예를 들어, 비정상적 세포 성장 (예를 들어, 암)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적 세포 성장 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0009] 따라서, 한 측면에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718, 및 APG-2449) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 (예를 들어, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0010] 또 다른 측면에서, MEK 억제제 (예를 들어, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, 레파메티닙, 피마세르팁, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, R05068760, U0126, 및 SL327, 예를 들어, CH5126766) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 (예를 들어, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0011] 한 측면에서, 이중 RAF/MEK 억제제 (예를 들어, CH5126766) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 (예를 들어, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849) 또는 그의 제약상

허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

- [0012] FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718, 및 APG-2449) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 MEK 억제제 (예를 들어, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, 레파메티닙, 피마세르닙, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, R05068760, U0126, 및 SL327) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 (예를 들어, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0013] 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 AMG-510 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 데팍티닙, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718, 및 APG-2449 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 데팍티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 방법은 MEK 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, 레파메티닙, 피마세르닙, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, R05068760, U0126, 및 SL327 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 이중 RAF/MEK 억제제이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 CH5126766 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 100 mg 내지 약 2000 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 경구로 투여된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 100 mg 내지 약 1000 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 200 mg 내지 약 400 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 경구로 투여된다.
- [0021] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여된다.
- [0022] 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 적어도 1주 1회 (예를 들어, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 또는 1주 6회) 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1주 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 약 0.1 mg 내지 약 100 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 경구로 투여된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 이중 RAF/MEK 억제제이다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여된다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 암은 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 암이다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 암은 폐 선암종, 비-소세포 폐 암종, 결장직장암 (CRC), 자궁 자궁내막암 암종, 방광 요로 상피 암종, 유방 침습성 소엽성 암종, 자궁경부 편평 세포 암종, 피부 흑색종, 자궁경내막 선암종, 간세포성 암

중, 췌장 선암종, 2상 유형 흉막 중피종, 신장 투명 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 위 선암종, 관상 위 선암종, 자궁 암육종, 또는 자궁 악성 혼합 밀러 종양이다.

[0026] 다른 목적 및 이점은 하기의 상세한 설명, 실시예 및 청구범위를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1a는 KRAS G12C 돌연변이 NSCLC 및 CRC 세포주에서 VS-6766과 AMG-510 또는 MRTX849 사이의 상승작용 점수 (로에베 모델)를 보여준다.

도 1b는 H2122 KRAS G12C 돌연변이 NSCLC에서 종양 세포주 생존율에 대해 단독으로의 또는 VS-6766과 조합된 AMG-510 또는 MRTX849 (왼쪽), 및 단독으로의 또는 AMG-510 또는 MRTX849와 조합된 VS-6766 (오른쪽)의 용량 반응을 보여준다.

도 2는 KRAS G12C 돌연변이 NSCLC 및 CRC 세포주에서 VS-6766과 AMG-510 또는 MRTX849 사이의 (왼쪽), 및 데팍 티넵과 AMG-510 또는 MRTX849 사이의 (오른쪽) 상승작용 점수 (로에베 모델)를 보여주는 열지도를 보여준다.

도 3은 100 nM VS-6766 및 100 nM AMG-510 또는 MRTX849로 4 및 48시간 동안 처리한 KRAS G12C mt NSCLC 세포 주에서의 pERK의 이뮤노블롯 단백질 웨스턴 분석을 보여준다.

도 4는 100 nM VS-6766 및 100 nM AMG-510 또는 MRTX849로 4 및 48시간 동안 처리한 KRAS G12C mt NSCLC 세포 주에서의 KRAS 경로 표적 (pMEK, pERK 및 p-p90RSK)의 이뮤노블롯 단백질 웨스턴 분석을 보여준다.

도 5는 KRAS 경로 표적 (pMEK 및 pERK)의 이뮤노블롯 단백질 웨스턴 분석 및 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의한 pMEK 및 pERK의 정량화를 보여준다.

도 6은 VS-6766 +/- FAKi +/- AMG-510으로 10일 동안 처리한 H2122 종양 보유 마우스에서의 종양 부피의 변화를 보여준다.

도 7은 VS-6766 +/- FAKi +/- AMG-510으로 21일 동안 처리한 H358 종양 보유 마우스에서의 종양 부피의 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 비정상적 세포 성장 (예를 들어, 암)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적 세포 성장 (예를 들어, 암)을 치료하는 데 유용한 방법 및 화합물의 조합물을 제공한다.

[0029] 정의

[0030] "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용되는 오차 정도를 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트 (%) 이내, 전형적으로 10 % 이내, 보다 전형적으로 5 % 이내이다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는 이들 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 베르게 (Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에서 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 제약상 허용되는, 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 형성되거나 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙

티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트, 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 담체"는 그와 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블럭 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령 군의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 어린이, 청년 성인 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시모놀구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이, 및/또는 개를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자", 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0034] 질환, 장애, 및 상태는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있는 동안 일어나며, 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연 또는 둔화시키는 조치 (예를 들어, "치유적 치료")를 고려한다.

[0036] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식, 대상체의 연령, 체중, 건강, 및 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

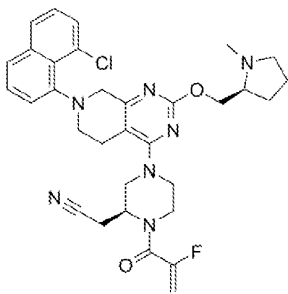
[0037] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에 치료적 이점을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여, 질환, 장애 또는 상태의 치료에 치료적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 또는 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, "예방적 치료"는 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 전에 일어나는 조치를 고려한다.

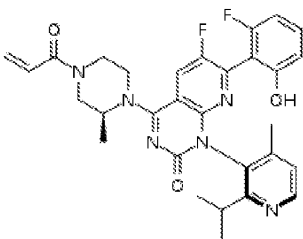
[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방적 유효량은 단독으로 또는 다른 작용제와 조합하여, 질환, 장애 또는 상태의 예방에 예방적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선하거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0040] 용어 "경구 투여 형태"는, 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에게 작용제를 투여하는 데 사용된 조성물 또는 매체를 지칭한다. 전형적으로, 경구 투여 형태는 구강을 통해 투여되지만, "경구 투여 형태"는 대상체에게 투여되어, 예를 들어 구강, 식도, 위, 소장, 대장 및 결장을 포함한 위장관의 막, 예를 들어 점막을 가로질러 흡수되는 임의의 물질을 포괄하도록 의도된다. 예를 들어, "경구 투여 형태"는 공급관을 통해 위로 투여되는 용액을 포함한다.

- [0041] 치료 방법
- [0042] 본원에 기재된 화합물의 조합물 (예를 들어, FAK 억제제 및/또는 MEK 억제제 또는 이중 RAF/MEK 억제제와 조합된 KRAS G12C 억제제) 및 그의 제약 조성물은 일반적으로 비정상적 세포 성장, 예컨대 암을 치료하는 방법에 유용하다.
- [0043] 따라서, 한 측면에서, FAK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 MEK 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0044] 또 다른 측면에서, MEK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0045] 한 측면에서, 이중 RAF/MEK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0046] FAK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 MEK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 KRAS G12C 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0047] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제에 대한 반응의 지속시간은 FAK 억제제 및/또는 MEK 억제제와 조합하여 KRAS G12C 억제제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제에 대한 반응 지속시간은 FAK 억제제 및/또는 이중 RAF/MEK 억제제와 조합하여 KRAS G12C 억제제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조합은 대상체에서의 반응 (예를 들어, 항종양 반응)의 깊이 및/또는 지속시간을 개선할 수 있다.
- [0048] 본원에 기재된 방법에 대해 고려된 대상체는 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 것으로 확인될 수 있다 (예를 들어, 스크리닝 예를 들어, 서열분석에 의해).
- [0049] KRAS G12C 억제제
- [0050] 예시적인 KRAS G12C 억제제는:
- [0051] 하기의 구조를 갖는 MRTX849 (아다그라십):

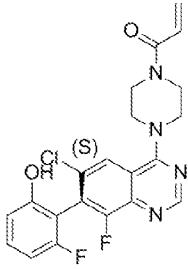


- [0052]
- [0053] 하기의 구조를 갖는 AMG-510 (소토라십):



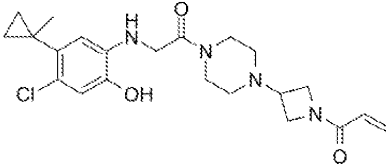
[0054]

[0055] 하기의 구조를 갖는 ARS-1620:



[0056]

[0057] 하기의 구조를 갖는 ARS-853:



[0058]

[0059] LY3499446 (일라이 릴리(Eli Lilly)); 및

[0060] ARS-3248 (아락스 파마/웰스프링 바이오사이언스(Araxes Pharma/Wellspring Biosciences))을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0061] 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510, 및 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 AMG-510 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 MRTX849 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0062] 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 적어도 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 경구로 투여된다.

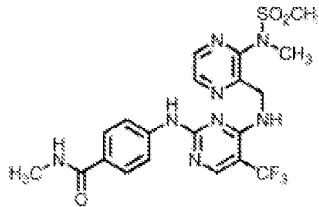
[0063] 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 예를 들어, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1500 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 2000 mg, 약 200 mg 내지 약 1500 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 약 400 mg 내지 약 1500 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 2000 mg, 약 600 mg 내지 약 1500 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 약 600 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 2000 mg, 800 mg 내지 약 1500 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 600 mg 내지 약 2000 mg, 약 600 mg 내지 약 1500 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 약 600 mg 내지 약 800mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 100 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 200 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 300 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 400 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 500 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 600 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 700 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 800 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 900 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제는 약 1000 mg로 투여된다.

[0064] FAK 억제제

[0065] FAK 단백질 티로신 키나제의 강력한 억제제는 포유동물, 특히 인간에서 항증식제 (예를 들어, 항암), 항종양제 (예를 들어, 고형 종양에 대해 효과적임), 항혈관신생제 (예를 들어, 혈관의 증식을 정지시키거나 또는 예방함)로서 치료 용도에 적합화될 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 비정상적 세포 성장, 예를 들어, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암))의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 비-혈액 악성종양, 다양한 인간 과다증식성

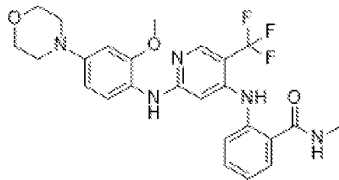
장애, 예컨대 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부의 양성 및 양성 종양, 및 다른 과형성 상태, 예컨대 피부의 양성 증식증 (예를 들어, 건선) 및 전립선의 양성 증식증 (BPH)의 예방 및 치료에서, 및 장애, 예컨대 중피종의 예방 및 치료에서 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 단백질 티로신 키나제 2 (PYK2)를 억제한다.

[0066] 예시적인 FAK 억제제는 하기의 구조를 갖는 데팍티닙:



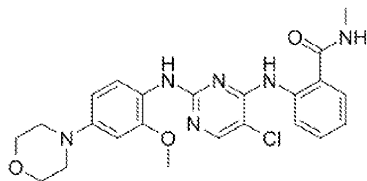
[0067] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 데팍티닙은 또한 VS-6063 (예를 들어, VS-6063 유리 염기) 또는 PF-04554878로서 공지되어 있다. VS-6063 및 관련 화합물은 또한 예를 들어, 미국 특허 번호 7,928,109에 개시되며, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, VS-6063은 제약상 허용되는 염 (예를 들어, VS-6063 히드로클로라이드)을 형성할 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 하기의 구조를 갖는 VS-4718:



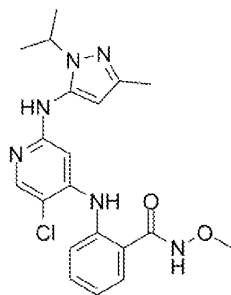
[0069] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0070] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 하기의 구조를 갖는 TAE226:



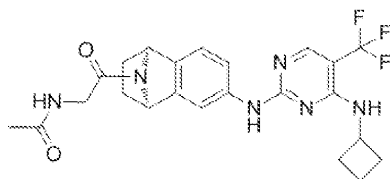
[0071] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0072] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 하기의 구조를 갖는 GSK2256098:



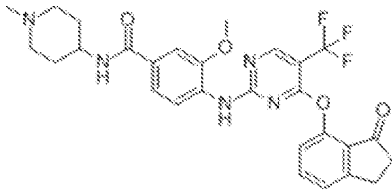
[0073] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0074] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 하기의 구조를 갖는 PF-03814735:



[0075] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0076] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 하기의 구조를 갖는 BI-4464:



[0077] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0078] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 BI-853520 (IN10018; 베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim))이다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 APG-2449 (아센타게 파마 그룹(Ascentage Pharma Group))이다.

[0079] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 데팍티닙, TAE226, BI-853520, GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718, 및 APG-2449 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, FAK 억제제는 데팍티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

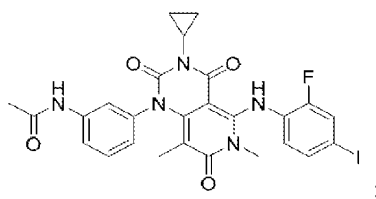
[0080] 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 적어도 1일 1회 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 1일 1회 투여된다.

[0081] 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 200 mg 내지 약 400 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 100 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 200 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 300 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 400 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 500 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 약 600 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)는 경구로 투여된다.

[0082] MEK 억제제

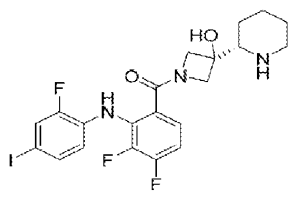
[0083] MEK 억제제는 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK) 효소 MEK1 및/또는 MEK2 (예를 들어, MAPK/ERK 경로)의 소분자 또는 생물학적 억제제일 수 있다.

[0084] MEK 억제제의 예는 하기의 구조를 갖는 트라메티닙 (또한 메키니스트(Mekinist), GSK1120212로 공지됨):



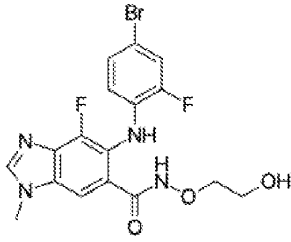
[0085] ;

[0086] 하기의 구조를 갖는 코비메티닙 (또한 GDC-0973, XL518로 공지됨):



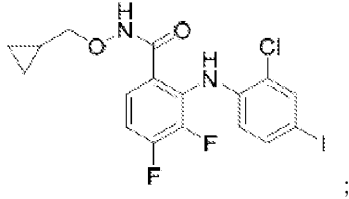
[0087] ;

[0088] 하기의 구조를 갖는 비니메티닙:



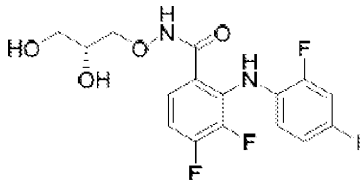
[0089]

[0090] 하기의 구조를 갖는 CI-1040 (또한 PD184352로 공지됨):



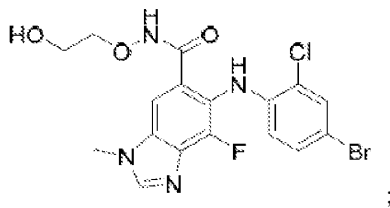
[0091]

[0092] 하기의 구조를 갖는 PD-325901:



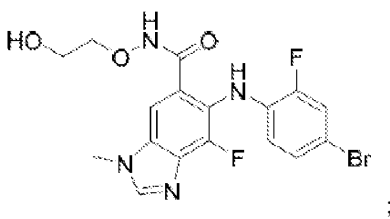
[0093]

[0094] 하기의 구조를 갖는 셀루메티닙 (또한 AZD6244로 공지됨):



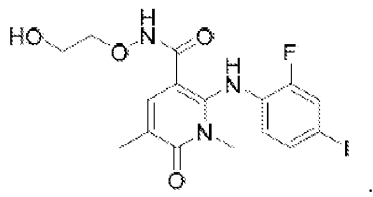
[0095]

[0096] 하기의 구조를 갖는 MEK162:



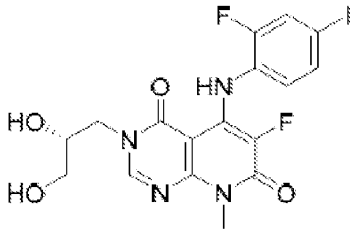
[0097]

[0098] 하기의 구조를 갖는 AZD8330:



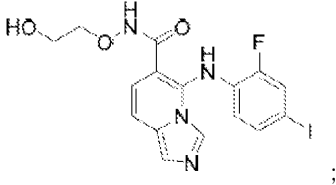
[0099]

[0100] 하기의 구조를 갖는 TAK-733:



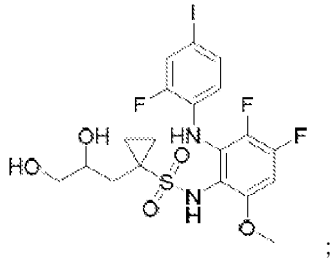
[0101] ;

[0102] 하기의 구조를 갖는 GDC-0623:



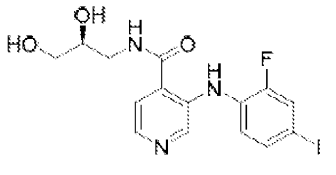
[0103] ;

[0104] 하기의 구조를 갖는 레파메티닙 (또한 RDEA119; BAY 869766로 공지됨):



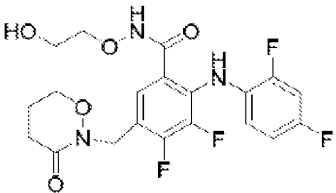
[0105] ;

[0106] 하기의 구조를 갖는 피마세르틴 (또한 AS4987655로 공지됨):



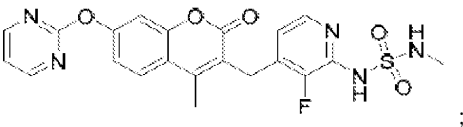
[0107] ;

[0108] 하기의 구조를 갖는 R04987655 (또한 CH4987655로 공지됨):



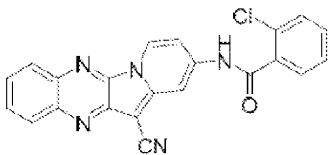
[0109] ;

[0110] 하기의 구조를 갖는 CH5126766 (VS-6766):



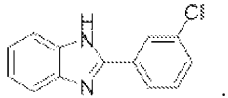
[0111] ;

[0112] 하기의 구조를 갖는 CInQ-03:



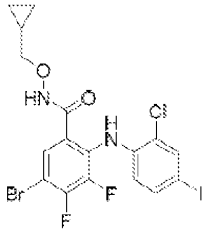
[0113] ;

[0114] 하기의 구조를 갖는 G-573:



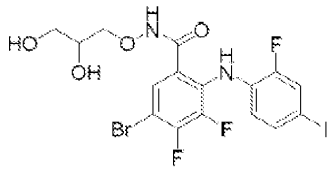
[0115] ;

[0116] 하기의 구조를 갖는 PD184161:



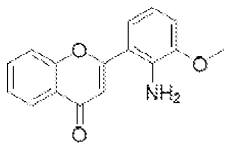
[0117] ;

[0118] 하기의 구조를 갖는 PD318088:



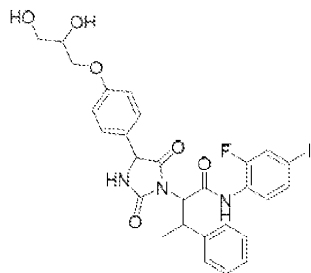
[0119] ;

[0120] 하기의 구조를 갖는 PD98059:



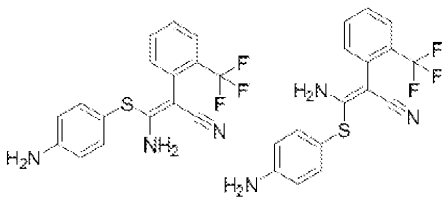
[0121] ;

[0122] 하기의 구조를 갖는 R05068760:



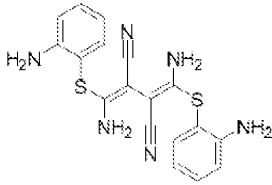
[0123] ;

[0124] 하기의 구조를 갖는 SL327:



[0125] ;

[0126] 하기의 구조를 갖는 U0126:



[0127]

;

[0128]

WX-554 (빌렉스(Wilex)); 및 HL-085 (상하이 코저우 파마(Shanghai Kechow Pharma))를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0129]

일부 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, 레파메티닙, 피마세르팁, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, R05068760, U0126, 및 SL327 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0130]

일부 실시양태에서, MEK 억제제는 적어도 1주 1회 (예를 들어, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 또는 1주 6회) 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1주 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg, 약 0.1 mg 내지 약 4 mg, 약 0.1 mg 내지 약 3 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 20 mg, 약 1 mg 내지 약 40 mg, 약 1 mg 내지 약 60 mg, 약 1 mg 내지 약 80 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 80 mg 내지 약 100 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 약 0.1 mg, 0.2 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 또는 100 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 경구로 투여된다.

[0131]

일부 실시양태에서, MEK 억제제는 이중 RAF/MEK 억제제이다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 CH5126766 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0132]

일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 적어도 1주 1회 (예를 들어, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 또는 1주 6회) 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 1주 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 약 0.1 mg 내지 약 100 mg로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 경구로 투여된다.

[0133]

일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중 RAF/MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여된다.

[0134]

질환 및 장애

[0135]

비정상적 세포 성장

[0136]

본원에서 사용된 바와 같이 및 달리 나타내지 않는 한, 비정상적 세포 성장은 정상 조절 메커니즘과 독립적인 세포 성장 (예를 들어, 접촉 억제 상실)을 지칭한다. 이는: (1) 예를 들어, 돌연변이된 티로신 키나제의 발현 또는 수용체 티로신 키나제의 과다발현에 의해 증식하는 종양 세포 (종양); (2) 예를 들어, 이상 티로신 키나제 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포; (3) 예를 들어, 수용체 티로신 키나제에 의해 증식하는 임의의 종양; (4) 예를 들어, 이상 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 증식하는 임의의 종양; (5) 예를 들어, 이상 세린/트레오닌 키나제 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적 성장을 포함한다. 비정상적 세포 성장은 상피 (예를 들어, 암종, 선암종): 중간엽 (예를 들어, 육종 (예를 들어, 평활근육종, 유방 육종)); 조혈성 (예를 들어, 림프종, 백혈병, 골수이형성증 (예를 들어, 전-악성)); 또는 기타 (예를 들어, 흑색종, 증피종, 및 다른 미지의 근원의 종양) 세포에서의 세포 성장을 지칭할 수 있다.

[0137]

신생물성 장애

[0138]

비정상적 세포 성장은 신생물성 장애를 지칭할 수 있다. "신생물성 장애"는 자율 성장 또는 복제에 대한 능력

을 갖는 세포를 특징으로 하는 질환 및 장애, 예를 들어, 증식성 세포 성장을 특징으로 하는 비정상적 상태 또는 병태이다. 비정상적 세포 성장 또는 분열의 결과로서 조직의 비정상적 덩어리, 또는 "신생물"은, 양성, 전-악성 (상피내 암종) 또는 악성 (암)일 수 있다.

[0139] 예시적인 신생물성 장애는: 암종, 육종, 전이성 장애 (예를 들어, 전립선, 결장, 폐, 유방 및 간 기원으로부터 발생하는 종양), 조혈 신생물성 장애, 예를 들어, 백혈병, 전이성 종양을 포함한다. 화합물로의 치료는 신생물성 장애의 적어도 하나의 증상을 호전시키기에, 예를 들어 감소된 세포 증식, 감소된 종양 규모 등에 효과적인 양일 수 있다.

[0140] 암

[0141] 본 발명의 방법은 예를 들어, 고형 종양, 연부 조직 종양 및 그의 전이를 포함한 암의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 개시된 방법은 비-고형 암을 치료하는 데 또한 유용하다. 예시적인 고형 종양은 다양한 기관계, 예컨대 폐, 유방, 림프성, 위장 (예를 들어, 결장), 및 비노생식기 (예를 들어, 신장, 요로상피, 또는 고환 종양) 관, 인두, 전립선 및 난소의 악성종양 (예를 들어, 육종, 선암종 및 암종)을 포함한다. 예시적인 선암종은 결장직장암, 신장-세포 암종, 간암 (예를 들어, 간세포성 암종), 폐의 비소세포 암종, 췌장 (예를 들어, 전이성 췌장 선암종) 및 소장암을 포함한다.

[0142] 암은 중피종; 신경섬유종증; 예를 들어, 제2형 신경섬유종증, 제1형 신경섬유종증; 신암; 폐암, 비소세포 폐암; 간암; 갑상선암; 난소; 유방암; 신경계 종양; 슈반세포종; 수막종; 슈반세포종증; 청신경종; 신양 낭성 암종; 상의세포종, 상의세포 암종, 또는 감소된 메를린 발현 및/또는 돌연변이, 및/또는 NF-2 유전자의 결실 및/또는 프로모터 과메틸화를 나타내는 임의의 다른 종양을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 신암이다.

[0143] 암은 암 줄기 세포, 암 연관 중간엽 세포, 또는 종양 개시 암 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는 암을 포함할 수 있다. 암은 암 줄기 세포, 암 연관 중간엽 세포, 또는 종양 개시 암 세포가 풍부한 것을 특징으로 하는 암 (예를 들어, 상피에서 중간엽으로의 전이를 거친 세포가 풍부한 종양 또는 전이성 종양)을 포함할 수 있다.

[0144] 암은 원발성 종양, 즉, 종양 성장 개시의 해부학적 부위에 위치하는 것일 수 있다. 암은 또한 전이성, 즉, 종양 성장 개시의 해부학적 부위 이외의 적어도 제2 해부학적 부위에서 나타나는 것일 수 있다. 암은 재발성 암, 즉, 치료 후에 및 암이 검출불가능했던 기간 후에 재발하는 암일 수 있다. 재발성 암은 해부학적으로, 원래 종양에 대해 국부적으로, 예를 들어 해부학적으로 원래 종양 근처에 위치할 수 있거나; 원래 종양에 대해 국지적으로, 예를 들어 원래 종양 근처에 위치한 림프절에 위치할 수 있거나; 또는 원래 종양에 대해 원위적으로, 예를 들어 해부학적으로 원래 종양으로부터 떨어진 영역에 위치할 수 있다.

[0145] 암은 또한 예를 들어 하기의 암: 상피, 유방, 폐, 췌장, 결장직장 (예를 들어, 전이성 결장직장, 예를 들어, 돌연변이된 전이성 KRAS), 전립선, 두경부, 흑색종 (예를 들어, 국부 진행성 돌연변이된 NRAS 또는 전이성 악성 피부 흑색종), 급성 골수 백혈병, 및 교모세포종을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 유방암은 삼중 음성 유방암, 기저-유사 유방암, 저-클라우딘 유방암, 침습성, 염증성, 화생, 및 진행성 HER-2 양성 또는 ER-양성 암 (요법에 저항성임)을 포함한다.

[0146] 암은 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 암을 또한 포함할 수 있다.

[0147] 암은 폐 선암종, 결장직장암 (CRC), 자궁 자궁내막암 암종, 방광 요로상피 암종, 유방 침습성 소엽성 암종, 자궁경부 편평 세포 암종, 피부 흑색종, 자궁경내막 선암종, 간세포성 암종, 췌장 선암종, 2상 유형 흉막 중피종, 신장 투명 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 위 선암종, 관상 위 선암종, 자궁 암육종, 또는 자궁 악성 혼합 율러 종양을 또한 포함할 수 있다.

[0148] 다른 암은 하기의 암: 포도막 흑색종, 뇌, 복부, 식도, 위장, 신경교종, 간, 허, 신경모세포종, 골육종, 난소, 망막모세포종, 윌름스 종양, 다발성 골수종, 피부, 림프종, 혈액 및 골수 암 (예를 들어, 진행성 혈액 악성종양, 백혈병, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (예를 들어, 원발성 또는 속발성), 급성 림프모구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, T 세포 백혈병, 혈액 악성종양, 진행성 골수증식성 장애, 골수이형성 증후군, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종, 진행성 골수증식성 장애), 망막, 방광, 자궁경부, 신장, 자궁내막, 수막종, 림프종, 피부, 자궁, 폐, 비소세포 폐, 비인두 암종, 신경모세포종, 고형 종양, 혈액 악성종양, 편평 세포 암종, 고환, 갑상선, 중피종, 뇌, 외음부, 육종, 장, 구강, 내분비, 타액, 정모세포 정상피종, 산발성 수질성 갑상선 암종, 비-증식성 고환 세포, 악성 비만 세포 관련 암, 비-호지킨 림프종, 및 미만성 대 B 세포 림프종을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

- [0149] 일부 실시양태에서, 종양은 고행 종양이다. 일부 실시양태에서, 고행 종양은 국부 진행성 또는 전이성이고, 일부 실시양태에서, 고행 종양은 표준 요법 후 불응성 (예를 들어, 저항성)이다.
- [0150] 본원에 기재된 방법은 장애 및/또는 그의 연관 증상을 감소시키거나, 호전시키거나, 또는 모두 제거하여, 그가 악화되는 것을 방지하거나, 진행 속도를 늦추거나, 또는 장애가 초기에 제거되면 장애의 재발률을 최소화 (즉, 재발을 회피)할 수 있다. 적합한 용량 및 치료 요법은 사용된 구체적 화합물, 조합물, 및/또는 제약 조성물 및 화합물, 조합물 및/또는 제약 조성물의 전달 방식에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 통계적으로 유의한 방식으로 본원에 기재된 조합물로 치료된 대상체의 평균 생존 기간을 증가시키고/거나, 평균 무진행 생존 기간을 증가시키고/거나, 재발률을 감소시킨다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들어, KRAS 돌연변이 NSCLC; 전이성 암), 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암 (예를 들어, 절제불가능한 저-등급 난소암, 진행성 또는 전이성 난소암), 직장암, 항문부암, 위암, 결장암, 유방암 (예를 들어, 삼중-음성 유방암 (예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 및 Her2/neu에 대한 유전자를 발현하지 않는 유방암)), 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 중피종 (예를 들어, 악성 흉막 중피종, 예를 들어 수술 절제가능한 악성 흉막 중피종) 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 국부 재발성이다 (예를 들어, 대상체는 국부 재발성 질환, 예를 들어 암을 가짐).
- [0152] 추가의 요법
- [0153] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 추가의 요법 (예를 들어, 암 치료)과 함께 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 화합물 또는 제약 조성물의 혼합물이 본원에 기재된 조합물과 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 화합물 또는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)이 예를 들어, 암, 당뇨병, 신경변성 질환, 심혈관 질환, 혈액 응고, 염증, 홍조, 비만, 노화, 스트레스 등을 포함한 다양한 질환의 치료 또는 회피를 위해 본원에 기재된 조합물과 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 포함하는 조합 요법은 (1) 본원에 기재된 조합물과 조합하여 1종 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물; 및 (2) 본원에 기재된 조합물과 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 또는 제약 조성물의 공-투여를 지칭할 수 있고, 여기서 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 동일한 조성물로 제제화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조합물은 추가의 치료 (예를 들어, 추가의 암 치료)와 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료 (예를 들어, 추가의 암 치료)는 동시에 (예를 들어, 동일한 시간에), 동일한 또는 개별 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여는 추가의, 예를 들어, 2차 치료 (예를 들어, 화합물 또는 요법)의 투여 전 (예를 들어, 직전에, 5, 10, 15, 30, 45, 60 분 미만; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 시간 또는 그 초과; 4, 5, 6, 7, 8, 9 일 또는 그 초과; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 주 또는 그 초과 전)의 하나의 치료의 투여를 지칭한다. 1차 및 2차 화합물 또는 요법의 투여 순서는 또한 역전될 수 있다.
- [0154] 예시적인 암 치료는 예를 들어: 화학요법, 표적화 요법, 예컨대 항체 요법, 면역요법, 및 호르몬 요법을 포함한다. 각각의 이들 치료의 예는 하기에 제공된다.
- [0155] 화학요법
- [0156] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조합물은 화학요법과 투여된다. 화학요법은 암 세포를 파괴할 수 있는 약물의 암의 치료이다. "화학요법"은 표적화 요법과 대조적으로, 일반적으로 빠르게 분열하는 세포에 영향을 미치는 세포독성 약물을 통상적으로 지칭한다. 화학요법 약물은 다양한 가능한 방식, 예를 들어, DNA의 복제로 또는 새로 형성된 염색체의 분리로 세포 분열을 방해한다. 대부분의 화학요법은 빠르게 분열하는 모든 세포를 표적으로 하고 암 세포에 특이적이지 않지만, 많은 암 세포는 DNA 손상을 복구할 능력이 없으나 정상 세포는 일반적으로 가능하기 때문에, 어느 정도의 특이성이 생길 수 있다.
- [0157] 암 요법에 사용된 화학요법제의 예는, 예를 들어, 항대사물 (예를 들어, 폴산, 퓨린, 및 피리미딘 유도체) 및 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 백금, 알킬 술포네이트, 히드라진, 트리아젠, 아지리딘, 방추체 독, 세포독성제, 토포이소머라제 억제제 및 다른 것)을 포함한다. 예시적인 작용제는 아클라루비신, 악

티노마이신, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노프테린, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아트라센탄, 벨로테칸, 백사로텐, 벤다무스틴, 블레오마이신, 보르테조미드, 부술판, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르보쿠온, 카르모푸르, 카르무스틴, 셀레코시브, 클로람부실, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리산타스파제, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데메콜신, 도세탁셀, 독소루비신, 에파프록시랄, 엘레스클로몰, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 에토포시드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실 (5FU), 포테무스틴, 갠시타빈, 글리아텔 임플란트, 히드록시카르바미드, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 이로폴벤, 익사베필론, 라로탁셀, 류코보린, 리포솜 독소루비신, 리포솜 다우노루비신, 로니다민, 로무스틴, 루칸톤, 만노솔판, 마소프로콜, 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 메틸 아미노레블리네이트, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토탄, 미토마이신, 미톡산트론, 네다플라틴, 니무스틴, 오블리메르센, 오마세탁신, 오르타탁셀, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페가스파라가제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피라루비신, 픽산트론, 플리카마이신, 포르피머 소듐, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 라니무스틴, 루비테칸, 사과시타빈, 세무스틴, 시티마겐 세라데노백, 스트라타플라틴, 스트렙토조신, 탈라포르핀, 테가푸르-우라실, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테세탁셀, 테스토락톤, 테트라니트레이트, 티오테과, 티아조푸린, 티오구아닌, 티피파르닙, 토포테칸, 트라벡테딘, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 트리플라틴, 트레티노인, 트레오솔판, 트로포스파미드, 우라무스틴, 발루비신, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 보리노스타트, 조루비신 및 본원에 기재된 다른 세포증식억제제 또는 세포독성제를 포함한다.

[0158] 일부 약물은 단독보다는 함께 보다 우수하게 작용하기 때문에, 2종 이상의 약물이 종종 동일한 시간에 또는 순차적으로 제공된다. 종종, 2종 이상의 화학요법제가 조합 화학요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학요법제 (조합 화학요법 포함)는 본원에 기재된 조합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0159] 표적화 요법

[0160] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조합물은 표적화 요법과 투여된다. 표적화 요법은 암 세포의 탈조절된 단백질에 특이적인 작용제의 사용을 구성한다. 소분자 표적화 요법 약물은 일반적으로 암 세포 내의 돌연변이된, 과다발현된, 또는 달리 중요한 단백질 상의 효소적 도메인의 억제제이다. 현저한 예는 티로신 키나제 억제제, 예컨대 악시티닙, 보수티닙, 세디라닙, 다사티닙, 에를로티닙, 이마티닙, 게피티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙 및 반데타닙, 또한 시클린-의존성 키나제 억제제, 예컨대 알보시딕 및 셀리시클립이다. 모노클로날 항체 요법은 치료제가 암 세포의 표면 상의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 또 다른 전략이다. 예는 유방암에 전형적으로 사용되는 항-HER2/neu 항체 트라스투주맵 (헤르셉틴®), 및 다양한 B-세포 악성종양에 전형적으로 사용되는 항-CD20 항체 리툽시맵 및 토시투모맵을 포함한다. 다른 예시적인 항체는 세톡시맵, 파니투무맵, 트라스투주맵, 알렘투주맵, 베바시주맵, 에드레콜로맵 및 겐투주맵을 포함한다. 예시적인 융합 단백질은 아플리베르셉트 및 데니류킨 디프티톡스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 요법은 본원에 기재된 조합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0161] 표적화 요법은 종양을 둘러싼 세포 표면 수용체 또는 영향을 받는 세포의 기질에 결합할 수 있는 "귀소 디바이스"로서 소형 펩티드를 또한 포함할 수 있다. 이들 펩티드 (예를 들어, RGD)에 부착되는 박사성핵종은 핵종이 세포의 부근에서 붕괴되는 경우에 결국 암 세포를 사멸시킨다. 이러한 요법의 예는 백사르(BEXXAR®)를 포함한다.

[0162] 면역요법

[0163] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조합물은 면역요법과 투여된다. 암 면역요법은 종양과 싸우는 환자 자신의 면역 체계를 유도하도록 설계된 다양한 치료 전략 세트를 지칭한다.

[0164] 종양에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 현대의 방법은 표제성 방광암에 대한 소포내 BCG 면역요법, 및 신세포암종 및 흑색종을 갖는 대상체에서 면역 반응을 유도하는 인터페론 및 다른 시토카인의 사용을 포함한다. 동종 조절 줄기 세포 이식은 공여자의 면역 세포가 종종 이식편 대 종양 효과로 종양을 공격할 것이기 때문에, 면역요법의 형태로 고려될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법제는 본원에 기재된 바와 같은 조합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0165] 호르몬 요법

[0166] 일부 실시양태에서, 기재된 조합물은 호르몬 요법과 투여된다. 일부 암의 성장은 특정 호르몬을 제공하거나 또

는 차단함으로써 억제될 수 있다. 호르몬-감수성 종양의 통상의 예는 특정 유형의 유방암 및 전립선암을 포함한다. 에스트로겐 또는 테스토스테론을 제거하거나 또는 차단하는 것은 종종 중요한 추가의 치료이다. 특정 암에서, 호르몬 효능제, 예컨대 프로게스테겐의 투여는 치료상 유익할 수 있다. 일부 실시양태에서, 호르몬 요법제는 본원에 기재된 조합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0167] 방사선 요법

[0168] 본원에 기재된 조합물은 증식성 질환, 예를 들어 암, 예를 들어 암 줄기 세포와 연관된 암의 치료를 위해 지향성 에너지 또는 입자, 또는 방사성동위원소 치료, 예를 들어 방사선 요법, 예를 들어 방사선 종양학과 조합하여 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조합물은 대상체에게 지향성 에너지 또는 입자, 또는 방사성동위원소 치료와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조합물은 지향성 에너지 또는 입자, 또는 방사성동위원소 치료, 또는 그의 조합 전에, 그 동안, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 지향성 에너지 입자 요법은 전신 방사선 조사, 국부 신체 방사선 조사, 또는 점 방사선 조사를 포함할 수 있다. 지향성 에너지 또는 입자는 가속기, 싱크로트론, 핵 반응, 진공관, 레이저 또는 방사성동위원소로부터 기원할 수 있다. 요법은 외부 빔 방사선 요법, 원격요법, 근접요법, 밀봉 선원 방사선 요법, 전신 방사성동위원소 요법, 비밀봉 선원 방사선요법을 포함한다. 요법은 방사성동위원소, 예를 들어 방사성 아이오딘, 코발트, 세슘, 칼륨, 브로민, 플루오린, 탄소의 섭취 또는 그에 근접한 배치를 포함할 수 있다. 외부 빔 방사선은 지향성 알파 입자, 전자 (예를 들어, 베타 입자), 양성자, 중성자, 양전자, 또는 광자 (예를 들어, 라디오파, 밀리미터파, 마이크로파, 적외선, 가시광선, 자외선, X선, 또는 감마선 광자)에의 노출을 포함할 수 있다. 방사선은 치료를 필요로 하는 대상체의 임의의 부분으로 향할 수 있다.

[0169] 수술

[0170] 본원에 기재된 조합물은 증식성 질환, 예를 들어, 암, 예를 들어 암 줄기 세포와 연관된 암의 치료를 위한 수술, 예를 들어, 외과적 탐사, 개입, 생검과 조합하여 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조합물은 수술과 함께 동시에 또는 순차적으로 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조합물은 수술 전에 (수술전), 그 동안, 또는 그 후에 (수술후) 또는 그의 조합으로 투여될 수 있다. 수술은 하나 이상의 세포가 추가 분석을 위해 수집되는 생검일 수 있다. 생검은 예를 들어, 스칼펠, 바늘, 카테터, 내시경, 스페툴라, 또는 가위로 수행될 수 있다. 생검은 절제 생검, 절개 생검, 핵 생검, 또는 바늘 생검, 예를 들어, 바늘 흡인 생검일 수 있다. 수술은 암성인 것으로 의심되거나 또는 확인된 국부 조직의 제거를 포함할 수 있다. 예를 들어, 절차는 암성 병변, 덩어리, 폴립, 또는 모반의 제거를 포함할 수 있다. 절차는 다량의 조직, 예컨대 유방, 골, 피부, 지방, 또는 근육의 제거를 포함할 수 있다. 절차는 기관 또는 절, 예를 들어, 폐, 인후, 혀, 방광, 자궁경부, 난소, 고환, 림프절, 간, 췌장, 뇌, 눈, 신장, 담낭, 위, 결장, 직장 또는 장의 부분 또는 전체의 제거를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암이고, 수술은 유방절제술 또는 종괴 절제술이다.

[0171] 항염증제

[0172] 본원에 기재된 조합물은 항염증제와 투여될 수 있다. 항염증제는 비-스테로이드성 항염증제 (예를 들어, 살리실레이트 (아스피린 (아세틸살리실산)), 디플루니살, 살살레이트), 프로피온산 유도체 (이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 록소프로펜), 아세트산 유도체 (인도메타신, 솔린달, 에토돌락, 케토롤락, 디클로페낙, 나부메톤), 에놀산 (옥시카) 유도체 (피록시카, 멜록시카, 테녹시카, 드록시카, 로목시카, 이속시카), 페남산 유도체 (페나메이트) (메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산), 선택적 COX-2 억제제 (록시브) (셀레록시브), 술폰아닐리드 (니메술리드), 스테로이드 (예를 들어 히드로코르티손 (코르티솔), 코르티손 아세테이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0173] 진통제

[0174] 진통제는 오피오이드 (예를 들어 모르핀, 코데인, 옥시코돈, 히드로코돈, 디히드로모르핀, 페티딘, 부프레노르핀, 트라마돌, 벨라팍신), 파라세타몰 및 비스테로이드성 항염증제 (예를 들어, 살리실레이트 (아스피린 (아세틸살리실산)), 디플루니살, 살살레이트), 프로피온산 유도체 (이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 록소프로펜), 아세트산 유도체 (인도메타신, 솔린달, 에토돌락, 케토롤락, 디클로페낙, 나부메톤), 에놀산 (옥시카) 유도체 (피록시카, 멜록시카, 테녹시카, 드록시카, 로목시카, 이속시카), 페

남산 유도체 (페나메이트) (메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산), 선택적 COX-2 억제제 (콕시브) (셀레콕시브), 술폰아닐리드 (니메술리드)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0175] 항구토제

[0176] 본원에 기재된 조합물은 항구토제와 투여될 수 있다. 항구토제는 5-HT3 수용체 길항제 (돌라세트론 (안제메트), 그라니세트론 (키트릴, 산쿠소), 온단세트론 (조프란), 트로피세트론 (나보반), 팔로노세트론 (알록시), 미르타자핀 (레메론)), 도파민 길항제 (돔페리돈, 올란자핀, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진, 프로클로르페라진, 메토클로프라미드 (레글란), 알리자프리드, 프로클로르페라진 (콤퍼진, 스템진, 부카스텐, 스테메틸, 페노틸), NK1 수용체 길항제 (아프레피탄트 (에넨드), 항히스타민제 (시클리진, 디펜히드라민 (베나드릴), 디펜히드리네이트 (그라블, 드라마민), 메클로진 (보닌, 안티베르트), 프로메타진 (펜타진, 페네르간, 프로마코트), 히드록시진, 벤조디아자핀 (로라제팜, 미다졸람), 항콜린제 (히오신), 스테로이드 (텍사메타손)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0177] 조합

[0178] 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 요법의 투여의 맥락에서 본원에 사용된 바와 같은, 어구, "와 조합하여" 및 용어 "공-투여", "공-투여하는", 또는 "공-제공하는"은 질환 또는 장애 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 예를 들어, 암)를 갖는 대상체의 고통 과정 동안 2종 (이상)의 상이한 화합물 또는 요법이 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어, 대상체가 질환 또는 장애 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 예를 들어, 암)를 진단 받은 후에, 및 질환 또는 장애가 치유 또는 제거되거나, 또는 치료가 다른 이유로 중단되기 전에 2종 (이상)의 상이한 화합물 또는 요법이 대상체에게 전달되는 것을 의미한다.

[0179] 일부 실시양태에서, 제2의 전달이 시작되는 경우 1종의 화합물 또는 요법의 전달이 여전히 이루어지므로, 투여의 관점에서 중첩이 존재한다. 이는 때때로 "동시" 또는 "공동 전달"로서 본원에서 지칭된다. 다른 실시양태에서, 1종의 화합물 또는 요법의 전달은 다른 화합물 또는 요법의 전달이 시작하기 전에 종료한다. 각 경우의 일부 실시양태에서, 치료 (예를 들어, 화합물, 조성물, 또는 요법의 투여)는 조합된 투여 때문에 보다 효과적이다. 예를 들어, 제2 화합물 또는 요법이 보다 효과적이며, 예를 들어, 제2 화합물 또는 요법이 제1 화합물 또는 요법의 부제 하에 투여되었거나 또는 제1 화합물 또는 요법으로 유사한 상황이 나타나는 경우에서 나타나는 것보다, 더 적은 제2 화합물 또는 요법으로 동등한 효과가 나타나거나 또는 제2 화합물 또는 요법이 더 큰 정도로 증상을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 전달은 장애와 관련된 증상 또는 다른 파라미터의 감소가 1종의 화합물 또는 요법이 다른 것의 부제 하에 전달되는 경우에 관찰된 것보다 더 크도록 하는 것이다. 2종의 화합물 또는 요법은 부분 상가적이거나, 완전 상가적이거나, 또는 상가적보다 클 (예를 들어, 상승작용적) 수 있다. 전달은 전달된 제1 화합물 또는 요법이 제2의 것이 전달된 경우에도 여전히 검출가능하도록 할 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 제1 화합물 또는 요법 및 제2 화합물 또는 요법은 동시에 (예를 들어, 동일한 시간에), 동일한 또는 개별 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여는 추가의, 예를 들어, 제2 화합물 또는 요법의 투여 전 (예를 들어, 직전, 5, 10, 15, 30, 45, 60 분 미만; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 시간 또는 그 초과; 4, 5, 6, 7, 8, 9 일 또는 그 초과; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 주 또는 그 초과 전)의 1종의 화합물 또는 요법의 투여를 지칭한다. 제1 및 제2 화합물 또는 요법의 투여 순서는 또한 역전될 수 있다.

[0181] 본원에 기재된 조합물은 비정상적 세포 성장, 예를 들어, 암에 대한 1차 치료일 수 있고, 즉, 암을 치료하도록 의도된 또 다른 약물을 이전에 투여받지 않은 환자에게 사용되고; 암에 대한 2차 치료일 수 있고, 즉, 암을 치료하도록 의도된 또 다른 약물을 이전에 투여받은 그를 필요로 하는 대상체에게 사용되고; 암에 대한 3차 또는 4차 치료일 수 있고, 즉, 암을 치료하도록 의도된 2 또는 3종의 다른 약물을 이전에 투여받은 대상체에게 사용된다.

[0182] 일부 실시양태에서, FAK 억제제 및 KRAS G12C 억제제는 상승작용적 (예를 들어, 치료) 효과를 일으키는 양 (예를 들어, 용량)으로 투여된다.

[0183] 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여된다.

[0184] 일부 실시양태에서, KRAS G12C 억제제 및 MEK 억제제는 상승작용적 (예를 들어, 치료) 효과를 일으키는 양 (예

를 들어, 용량)으로 투여된다.

- [0185] 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제가 투여된 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여된다.
- [0186] 일부 실시양태에서, FAK 억제제, KRAS G12C 억제제, 및 MEK 억제제는 상승작용적 (예를 들어, 치료) 효과를 일으키는 양 (예를 들어, 용량)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제 및 FAK 억제제는 KRAS G12C 억제제와 공동으로 투여된다.
- [0187] 투여 및 투여량
- [0188] 본 발명의 조합물은 경구로, 비경구로, 국소로, 직장으로, 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여에 의해 투여될 수 있다. 일부 경우에, 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)의 pH는 조성물의 안정성 또는 효능을 증진시키기 위해 제약상 허용되는 산, 염기 또는 완충제로 조정될 수 있다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 대상체는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)을 경구로 투여받는다. 일부 실시양태에서, 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)은 액체-겔 정제 또는 캡슐, 시럽, 에멀전 및 수성 현탁액을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 임의의 경로로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여된다. 액체-겔은 적합한 점도도를 달성할 필요가 있기 때문에, 젤라틴, 가소제 및/또는 불투명화제를 포함할 수 있고, 사용이 승인된 장용 코팅, 예를 들어, 셀라크로 코팅될 수 있다. 추가의 증점제, 예를 들어 검, 예를 들어, 크산툼 검, 전분, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 글루텐이 경구 투여로서 사용되는 경우 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)의 목적하는 점도도를 달성하기 위해 첨가될 수 있다. 원하는 경우에, 특정 감미제 및/또는 향미제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 대상체는 경구 투여에 적합한 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출 제제, 용액, 및 현탁액으로 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)을 투여받는다. 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 이외에 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있고, 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대, 예를 들어, 안정화제, 희석제, 결합제 및 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 게다가, 정제는 다른 의약 또는 제약 작용제, 담체, 및/또는 아주반트를 포함할 수 있다. 예시적인 제약 조성물은 압축 정제 (예를 들어, 직접적으로 압축된 정제)를 포함한다.
- [0191] 활성 또는 치료 성분 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물)을 포함하는 정제가 또한 제공될 수 있다. 활성 또는 치료 성분에 더하여, 정제는 다수의 불활성 물질, 예컨대 담체를 함유할 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 및 석유, 동물, 야채, 또는 합성 기원의 것을 포함한 오일, 예컨대 땅콩 오일, 참깨 오일 등일 수 있다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스는 액체 획득체로서 또한 사용될 수 있다. 따라서 본 발명에 따라 사용하기 위한 경구 투여 형태는 활성 성분의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는, 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다.
- [0192] 부형제는 압축되는 물질에 우수한 분말 유동 및 압축 특징을 부여할 수 있다. 부형제의 예는, 예를 들어, 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press]에 기재되어 있다.
- [0193] 경구 투여를 위해, 활성 성분, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 활성 성분을 관련 기술분야에 널리 공지된 제약상 허용되는 담체와 조합함으로써 용이하게 제제화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 활성 성분이 대상체에 의한 경구 섭취를 위한 정제, 환제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 분말 또는 과립, 물 또는 비-수성 매체 중의 현탁액 또는 용액 등으로 제제화될 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 약리학적 제제는 예를 들어, 정제를 수득하기 위해, 고체 부형제를 사용하고, 임의로 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후에, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 과립의 혼합물을 가공하여 만들어질 수 있다. 적합한 부형제, 예컨대 희석제, 결합제, 또는 붕해제가 바람직할 수 있다.
- [0194] 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여의 경로에 따라 달라질 수 있다. 정확한 제제, 투여의 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Fingl, et al., 1975, in 'The Pharmacological Basis of Therapeutics"] 참조). 상기 열거된 용량보다 보다 낮은 또는 보다 높은 용량이 요구될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 투여량 및 치료 요법은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 질환, 상태, 또는

증상의 증정도 및 경과, 질환, 상태 또는 증상에 대한 대상체의 배치, 및 치료하는 의사의 판단을 포함한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 요법 과정은 본원에 기재된 바와 같이 화합물의 1회 이상의 개별 투여를 포함할 수 있다. 요법 과정은 본원에 기재된 바와 같이 화합물의 하나 이상의 주기를 포함할 수 있다.

- [0195] 일부 실시양태에서, 약물의 투여 주기의 맥락에서 본원에 사용된 바와 같은 주기는 약물이 환자에게 투여되는 시간의 기간을 지칭한다. 예를 들어, 약물이 21일의 주기 동안 투여되는 경우, 주기적 투여, 예를 들어, 매일 또는 1일 2회가 21일 동안 제공된다. 약물은 하나 초과와 주기 동안 투여될 수 있다. 휴지기가 주기 사이에 끼어들 수 있다. 휴지 주기는 그 길이가 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일, 또는 1, 2, 3, 4 주 또는 그 초과일 수 있다.
- [0196] 경구 투여 형태는, 원하는 경우에, 팩 또는 분배기 장치, 예컨대 FDA 승인된 키트에 존재할 수 있으며, 이는 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있다. 팩은 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배기 장치는 투여에 대한 지침서를 동반할 수 있다. 팩 또는 분배기는 또한 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 연관된 안내문을 동반할 수 있으며, 안내문은 조성물의 형태 또는 인간 또는 수의학적 투여의 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 안내문은, 예를 들어, 처방 약물에 대해 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 라벨링 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다.
- [0197] 실시예
- [0198] 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전히 이해될 수 있기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 실시예는 본원에 제공된 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되고, 임의의 방식으로 그의 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안된다.
- [0199] 하기 약어가 하기의 실시예에서 사용될 수 있다: DMSO: 디메틸 술폭시드; HPCD: 2-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린; HPMC: 히드록시프로필 메틸셀룰로스; PO: 구강으로; QD: 1일 1회; BID: 1일 2회; G12Ci: G12C 억제제; FAKi: FAK 억제제
- [0200] 실시예 1. 전임상 고형 종양 모델에서 KRAS G12C 억제제와 이중 RAF/MEK 억제제 VS-6766의 상승작용적 항종양 효능
- [0201] 연구는 본 발명자들이 우수한 경로 차단 및 항종양 효능을 생성할 것으로 생각한 이중 RAF/MEK 억제제 (예를 들어, VS-6766) +/- FAK 억제제와 조합된 G12C 억제제로의 RAS, RAF, 및 MEK의 종적 약리학적 차단을 조사한다.
- [0202] 물질 및 방법
- [0203] 시험관내 3D 증식 검정
- [0204] KRAS G12C 돌연변이 NSCLC (H2122, H358, H2030, H1373) 및 결장직장암 (CRC; SW837 및 SW1463)을 사용하였다. 간략하게, 96-웰 플레이트를 50 μ L의 매트리지겔(Matrigel) (100%)로 코팅하고, 매트리지겔을 고체화하기 위해 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 100 μ L의 2% 매트리지겔 함유 배지에 세포를 시딩하였다. 밤새 (17 - 22시간) 인큐베이션한 후에, 세포를 7일 동안 VS-6766 +/- G12C 억제제 +/- 데팍티닙으로 처리하였다. 세포 생존율 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 3D 검정을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 평균 생존율/억제제를 단일 작용제 활성으로부터 유래된 상이한 두 널 참조 모델과 비교함으로써 조합 효과를 평가하였다. 블리스, 로에베 및 최고 단일 작용제 상승작용 분석을 수행하여 상승작용 점수를 결정하였다.
- [0205] 웨스턴 블롯
- [0206] KRAS G12C 돌연변이 NSCLC 세포 (H2122, H358, H1373 및 SW1573)를 10-cm 접시에 시딩하였다. 밤새 (17 ~ 22시간) 인큐베이션한 후에, 세포를 100 nM VS-6766 +/- 100 nM G12C 억제제로 처리하였다. 화합물 처리 후 4 및 48시간에, 세포를 수집하고, 프로테아제 억제제를 함유하는 RIPA 완충제를 사용하여 세포 용해물을 제조하였다. pMEK, MEK, pERK, ERK, p-p90RSK, p90RSK 및 액틴에 대한 항체를 사용하여 웨스턴 블롯 검정을 실행하였다.
- [0207] 이종이식 종양 마우스 연구
- [0208] KRAS G12C 돌연변이 NSCLC H2122 및 H358 종양 세포 및 Balb/c 누드 마우스를 사용하였다. 종양 켈린지를 수용자 마우스의 우측 측복부로 1 x 10⁷ 개 종양 세포 현탁액을 피하 접종함으로써 개시하였다. 연구 지속시간 동안

안 1주당 3회 종양 크기 (mm³) 및 체중을 측정하였다. 일상적 모니터링 시에, 정상 행동, 예컨대 이동성, 음식물 및 물 소비 (단지 보는 것에 의해), 및 체중 증가/감소, 눈/모발 형클어짐에의 종양 성장 및 치료의 임의의 효과, 및 임의의 다른 비정상적 효과에 대해 동물을 점검하였다.

[0209] 약동학적 연구를 위해, 일단 종양이 200-300 mm³의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 4개 군 (n = 5)으로 분류하였다: 비히클 1 (멸균수 중 5% DMSO, 10% HPCD) + 비히클 2 (멸균수 중 2% HPMC, 1% 트윈(Tween) 80), 비히클 1 중의 VS-6766 (0.3 mg/kg PO QD, 5일) + 비히클 2, 비히클 2 중의 AMG-510 (30 mg/kg PO QD, 5일) + 비히클 1, 및 VS-6766 + AMG-510.

[0210] 효능 연구를 위해, 일단 종양이 150-200 mm³의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 10개 군 (n = 10)으로 분류하였다: 비히클 1 (멸균수 중 5% DMSO, 10% HPCD), + 비히클 2 (멸균수 중 2% HPMC, 1% 트윈 80), 비히클 1 중의 VS-6766 (0.3 mg/kg PO QD, 28일) + 비히클 2, 비히클 2 중의 AMG-510 (30 mg/kg PO QD, 28일) + 비히클 1, VS-6766 + AMG-510, VS-4718 (멸균수 중 0.5% CMC-Na, 0.1% 트윈 80) (50 mg/kg PO BID, 28일) + 비히클 2, VS-4718 + VS-6766, VS-4718 + AMG-510, VS-4718 + AMG-510 + VS-6766, 트라메티닙 (0.3 mg/kg PO QD, 28일) (멸균수 (pH 8.0) 중 0.5% 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 0.2% 트윈-80) + 비히클 2, 및 트라메티닙 + AMG-510. 종양 부피 > 2,000 mm³의 경우에, 마우스를 안락사시켰다.

[0211] 결과

[0212] 시험관내 3D 증식 검정에서, VS-6766은 KRAS G12C mt NSCLC 및 결장직장암 세포주 패널의 생존율을 감소시키는 데 소토라십 및 아다그라십 둘 다와 상승작용적이었다 (도 1, 2). 도 1b에서, 조합물의 효과가 개별 약물 반응의 상가 (청색선 (중간선): 약물이 단지 상가적인 경우 예상되는 암 성장 억제) 또는 상승작용 (적색선 (하측선): 상승작용을 나타내는, 청색선 (중간선)으로부터의 편차)을 반영하였는지 결정하기 위해 로에베 상가작용 모델을 사용하여 약물의 효과를 분석하였다. 도 2에서, 데팍티닙은 또한 KRAS G12C mt NSCLC 및 결장직장암 세포주 패널의 생존율을 감소시키는 데 소토라십 및 아다그라십 둘 다와 상승작용적임이 나타났다.

[0213] 따라서, VS-6766은 단일 작용제로서 KRAS-G12C NSCLC 세포주에 걸쳐 RAS 경로 신호전달 (pMEK, pERK, p-p90RSK)을 효과적으로 억제하였고, VS-6766 + G12Ci의 조합물은 G12Ci 단독에 비해 RAS 경로 신호전달의 개선된 깊이 및 지속시간을 나타냈다 (도 3, 4). 도 3은 VS-6766 + G12C 억제제에 의한 pERK 억제가 KRAS G12C mt NSCLC 세포주 패널에 걸쳐 MRTX849 또는 AMG-510 단독으로 보다 더 우수하다는 것을 나타낸다. 도 4는 AMG-510 또는 MRTX849에의 VS-6766의 첨가가 KRAS G12C mt NSCLC 세포주 패널에 걸쳐 G12C 억제제 단독에 비해 MEK/ERK 신호전달 억제의 깊이 및 지속시간을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 유사하게, H2122 KRAS G12C NSCLC 이종이식편 모델에서, 소토라십과의 VS-6766 조합물은 소토라십 단독에 비해 종양에서 pMEK 및 pERK의 개선된 억제를 나타냈다 (도 5). 0.3 mg/kg의 VS-6766, 30 mg/kg의 AMG-510, 또는 조합물을 H2122 세포주 이종이식편을 보유하고 있는 마우스에 경구 위관영양법을 통해 5일 동안 매일 투여하였다 (n=5/군). 종양을 최종 투여 후 2, 8, 및 24 시간에 수거하였다.

[0214] VS-6766 및 FAKi는 생체내에서 H2122 KRAS G12C 돌연변이 NSCLC에서 AMG-510 효능을 강화한다 (도 6). VS-6766 (0.3 mg/kg QD)과의 조합물이 H2122 KRAS G12C mt NSCLC 이종이식편 모델에서 소토라십 (30 mg/kg QD)에 의한 종양 성장 억제를 증대시킨 반면, 트라메티닙 (0.3 mg/kg QD)은 소토라십 효능을 증대시키는 데 보다 덜 효과적이었다. 소토라십 단독요법은 0/10 마우스에서 >20% 종양 퇴행을 유도한 반면, 소토라십과의 VS-6766, 트라메티닙 또는 FAK 억제제의 조합물은 10일의 치료 후 각각 5/10, 1/10, 4/10 마우스에서 종양 후퇴를 유도하였다. 현저하게, VS-6766, 소토라십 및 FAK 억제제의 삼중 조합물은 10/10 마우스에서 ≥35%의 종양 감소를 부여하였다. H358 KRAS G12C mt NSCLC 모델에서 유사한 결과를 관찰하였다 (도 7).

[0215] 결론

[0216] VS-6766은 단독요법으로서 RAS 경로에 종적 차단을 부여한다. VS-6766 + G12Ci의 상승작용이 KRAS-G12C mt NSCLC & CRC 세포주에 걸쳐 관찰되었다. VS-6766 조합물은 G12Ci 단독에 비해 시험관내 & 생체내에서 보다 우수한 ERK 경로 차단을 부여한다. VS-6766 & FAKi 둘 다는 H2122 & H358 이종이식편 모델에서 G12Ci의 효능을 증진시킨다. G12Ci + VS-6766 + FAKi의 삼중 콤보는 모든 마우스에서 종양 퇴행을 생성한다. 이들 결과는 KRAS G12C mt NSCLC 및 CRC의 치료를 위해 G12C 억제제와 조합된 이중 RAF/MEK 억제제 (예를 들어, VS-6766) ± FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙)의 임상 평가를 지지한다.

- [0217] 등가물 및 범주
- [0218] 청구항에서, 단수형태, 예컨대 "하나"는 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 정확히 하나의 군 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 그와 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 그와 관련되는 실시양태를 포함한다.
- [0219] 게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속되는 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속하는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷으로 제시되는 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순함의 목적을 위해, 이들 실시양태는 본원에서 이들 용어로 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이라도 의도되고, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용함을 주목한다. 범위가 주어지는 경우, 중점이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.
- [0220] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 공개물을 인용하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 하나 이상으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 이들은 배제가 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련되든 관련되지 않든 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.
- [0221] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 본 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 알 것이다.

도면

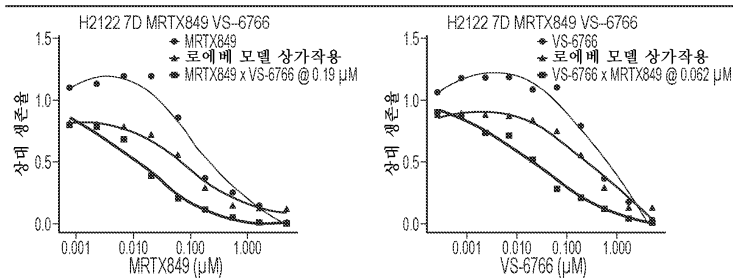
도면1a

| 세포주 | 적응증 | G12C 억제제에 대한 감수성 | 상승작용 점수 (로에베 모델) | |
|--------|-------|------------------|-------------------|-------------------|
| | | | VS-6766 + AMG 510 | VS-6766 + MRTX849 |
| H2122 | NSCLC | 중간 정도의 감수성 | 43.9 | 46.9 |
| H358 | NSCLC | 감수성 | 15.1 | 12.9 |
| H2030 | NSCLC | 중간 정도의 감수성 | 18.8 | ND |
| H1373 | NSCLC | 감수성 | 10.5 | 12.8 |
| SW837 | CRC | 감수성 | 14.9 | ND |
| SW1463 | CRC | 중간 정도의 감수성 | 11.5 | ND |

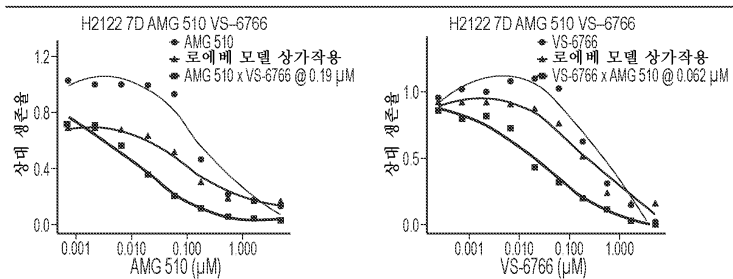
ND: 결정되지 않음

도면1b

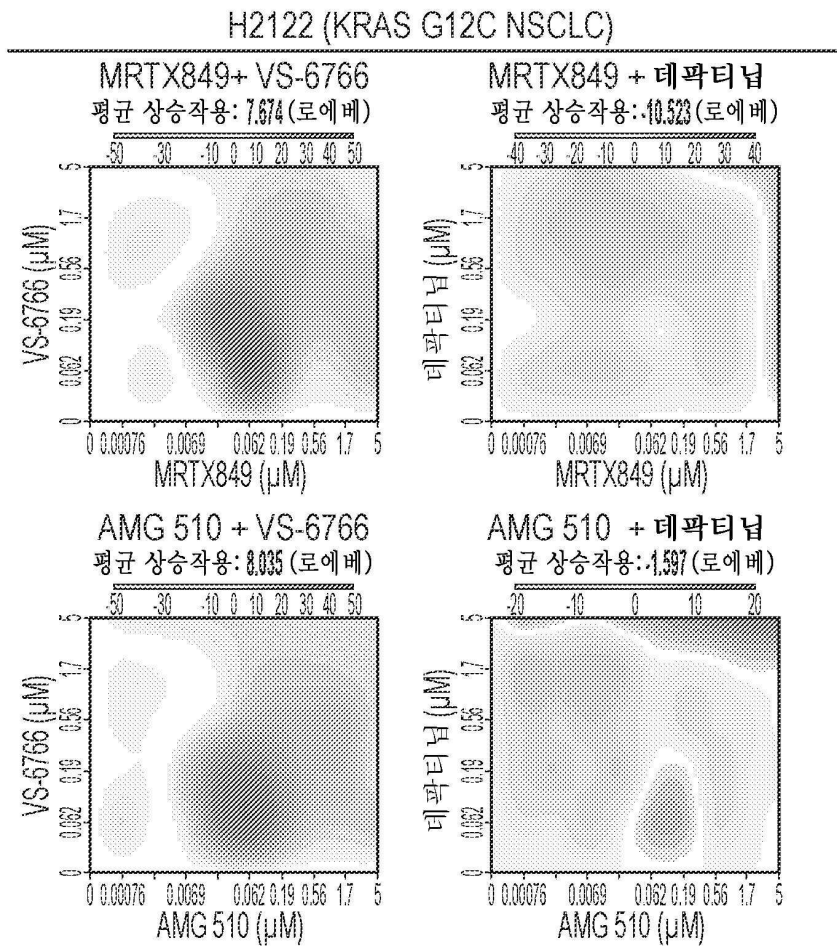
H2122: MRTX849 + VS-6766 (RAF/MEKI)



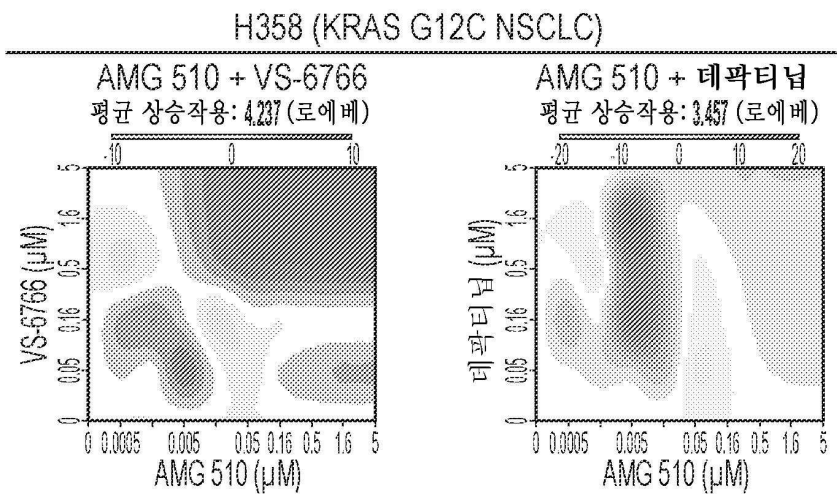
H2122: AMG 510 + VS-6766 (RAF/MEKI)



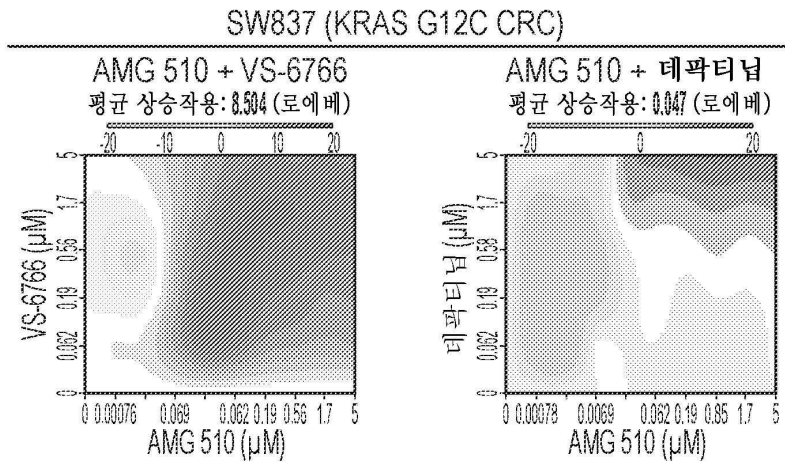
도면2a



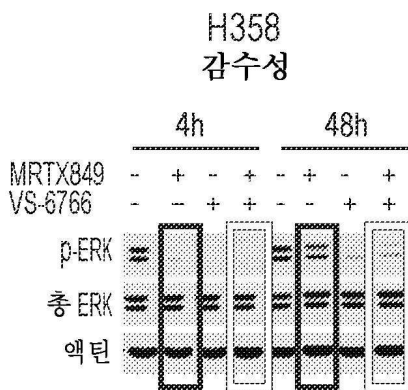
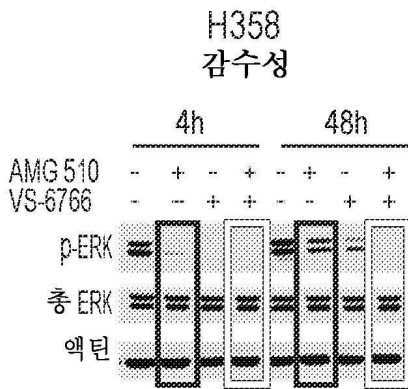
도면2b



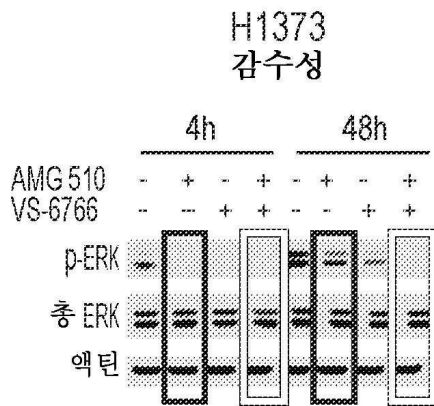
도면2c



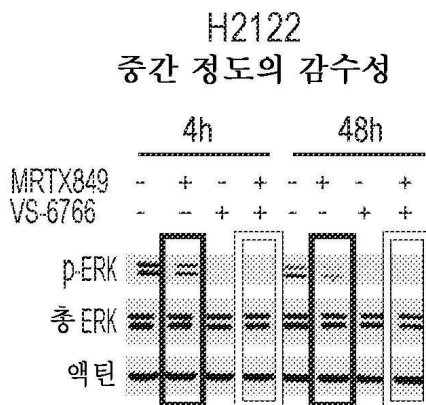
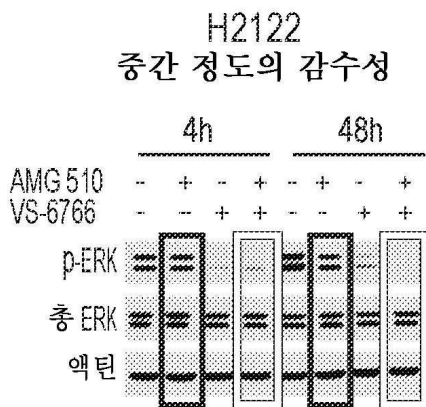
도면3a



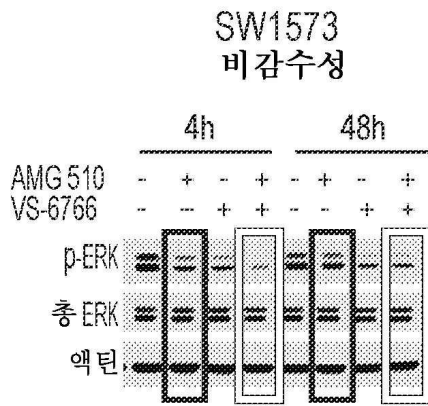
도면3b



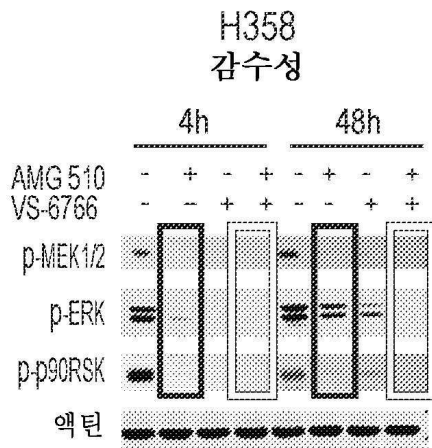
도면3c



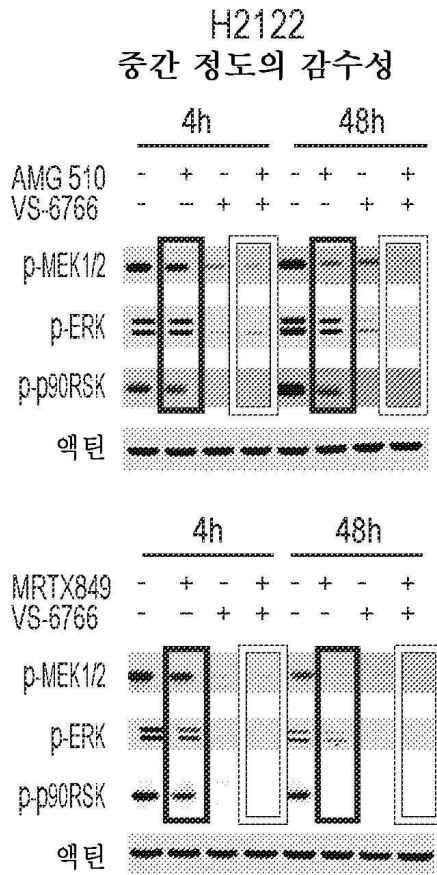
도면3d



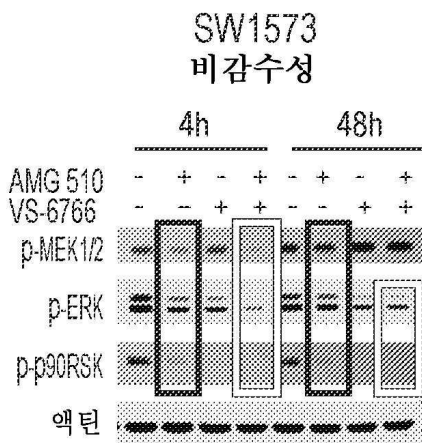
도면4a



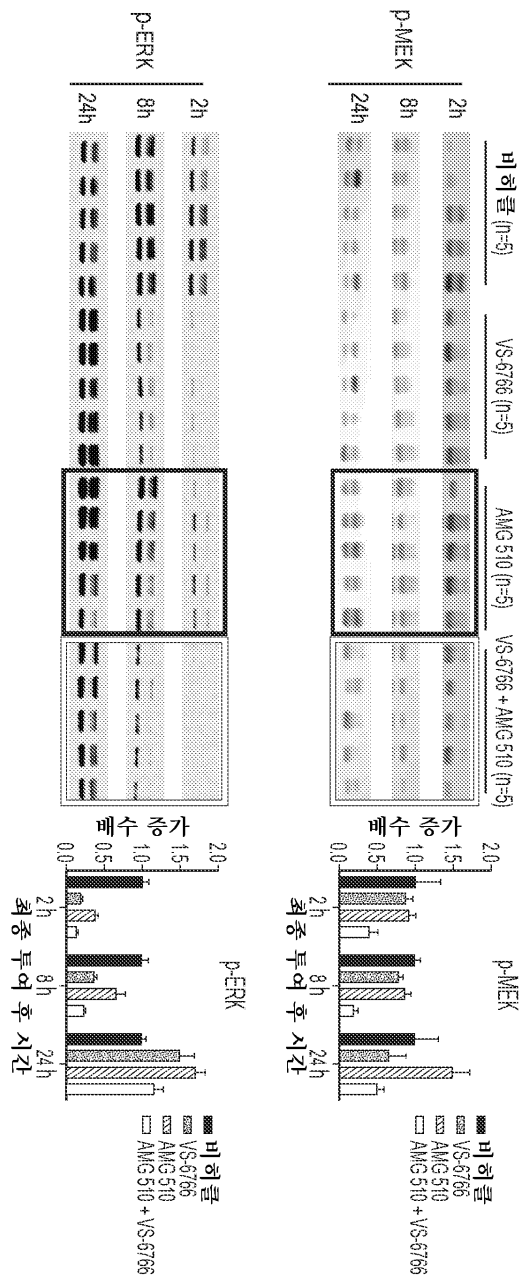
도면4b



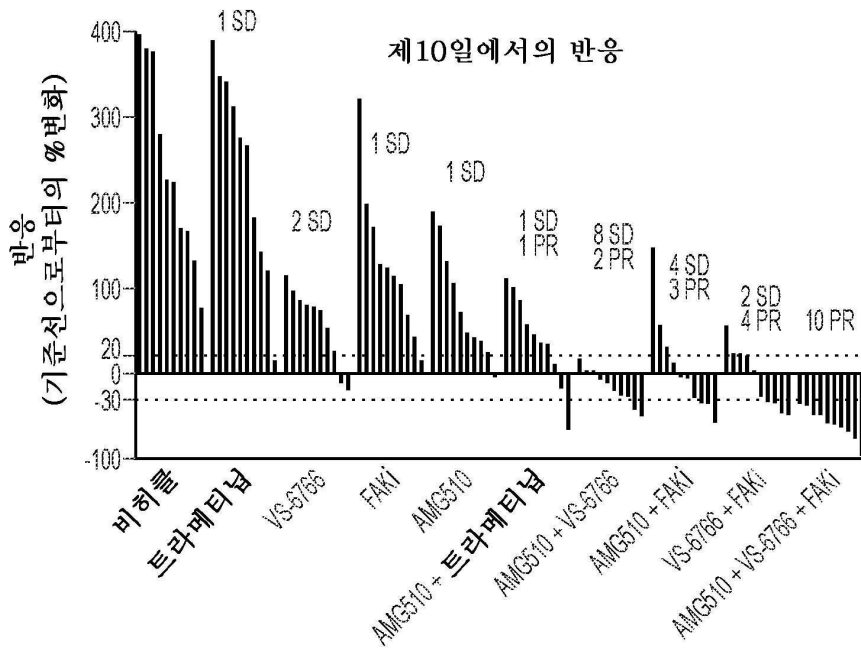
도면4c



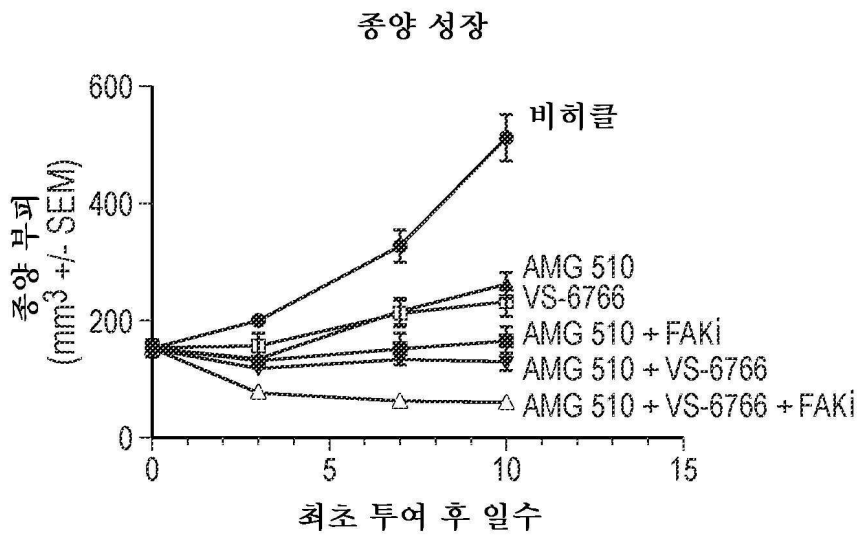
도면5



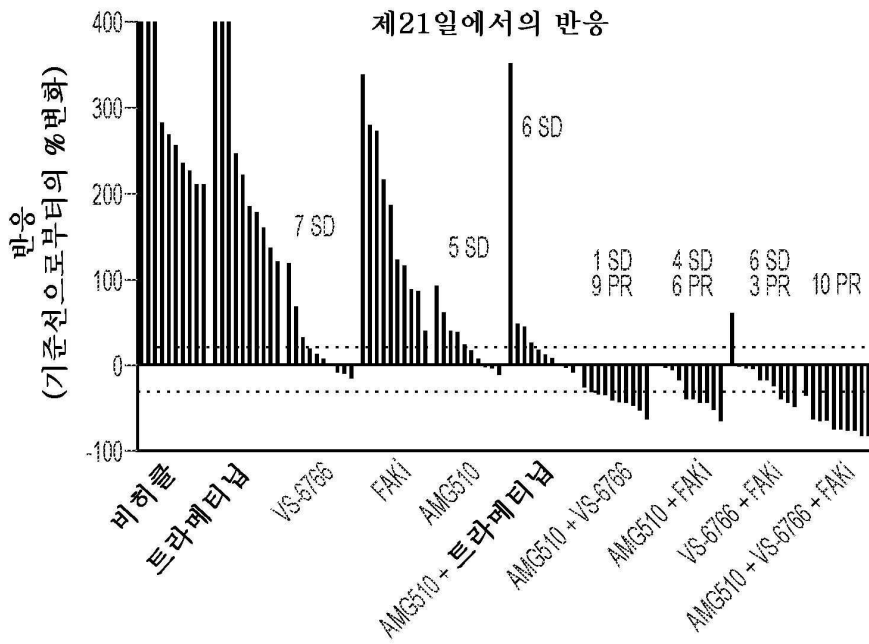
도면6a



도면6b



도면7a



도면7b

