



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0055116
(43) 공개일자 2020년05월20일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 39/395</i> (2006.01)
 <i>A61K 48/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/519</i> (2013.01)
 <i>A61K 39/395</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7012298</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년01월10일
 심사청구일자 2020년04월27일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년04월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/KR2019/000420</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/139388
 국제공개일자 2019년07월18일</p> <p>(30) 우선권주장
 1020180003401 2018년01월10일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
 보령제약 주식회사
 서울특별시 종로구 창경궁로 136 (원남동)</p> <p>(72) 발명자
 김남훈
 경기도 성남시 분당구 서판교로 29, 901동 1202호
 (판교동, 판교원마을한림풀에버아파트)</p> <p>왕승호
 경기도 시흥시 목감중앙로 45, 1104동 902호(조남
 동, 리벤티움)
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 안소영</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화학식 1의 화합물 또는 세포독성 항암제를 단독으로 투여한 경우와 비교하여 우수한 암 치료 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 조성물은 암의 예방, 치료 또는 개선에 유용하게 적용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

손미권

충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단4로 60, 705
동 2303호(충북오창사랑으로부영7단지)

최연서

서울특별시 강남구 개포로109길 21, 304동 704호(
개포동, 대청아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465023897

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 첨단의료기술개발

연구과제명 (비임상)PI3K δ /DNA-PK 이중저해제인 BR101801의 항암제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 보령제약(주)

연구기간 2017.08.25 ~ 2018.01.31

명세서

청구범위

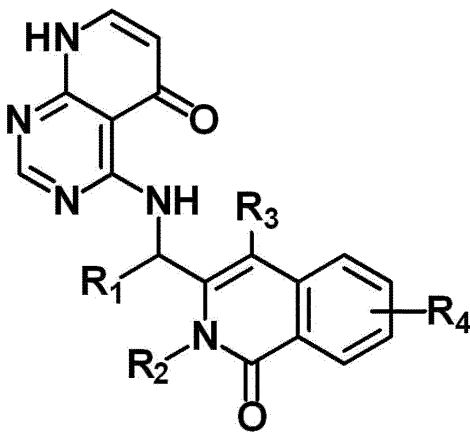
청구항 1

PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 PI3 키나아제 억제제는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



화학식 1에 있어서,

R₁은 수소; 또는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기이고,

R₂는 페닐기 또는 피리디닐기이고, 상기 페닐기 또는 피리디닐기는 할로젠기; 및 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며,

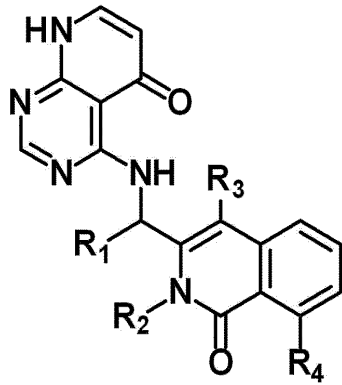
R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠기이다.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 2]



화학식 2에 있어서, R₁ 내지 R₄는 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

청구항 4

제2항에 있어서,

R₃는 수소 또는 할로젠기인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

R₄는 수소; 또는 할로젠기인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one), 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 ((S)-4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 항체, 융합 단백질, 압타머 및 이의 면역관문 단백질-결합 단편으로부터 선택되는 1 이상인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편; 항-PD-L1 항체, 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편; 및 항-PD-1 항체, 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편으로부터 선택되는 1 이상인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 항-PD-1 항체인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 PI3 키나아제 억제제는 경구 투여되는 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 비경구 투여되는 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 조성물은 액제, 현탁제, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 엑스제, 에멀전, 시럽제, 에어로졸 또는 주사제 중 어느 하나인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 암은 폐암, 비-소세포 폐암(NSCL), 기관지 폐포 세포 폐암, 위암, 위장관암, 간암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 대장암, 결장암, 유방암, 자궁 육종, 나팔관 암종, 내궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 식도암, 후두암, 소장암, 갑상선암, 부갑상선암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 다발성 골수종, 만성 또는 급성 백혈병, 유년기의 고상종양, 림프종, 방광암, 신장암, 신장세포 암종, 신장 골반 암종, 측수축 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 아테노마 중 어느 하나인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 암은 비소세포폐암, 방광암, 두경부암 또는 림프종인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 16

면역관문 억제제의 유효량과 함께 투여되는 것인, PI3 키나아제 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 17

PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료를 위한 병용 투여용 약학적 조성물.

청구항 18

필요로 하는 개체에게 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법.

청구항 19

암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원과의 상호 인용

[0001]

[0002] 본 출원은 2018년 01월 10일자 한국 특허 출원 제10-2018-0003401호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.

[0003] 본 발명은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 면역요법은 최근 면역학 분야의 발전으로 인체 면역 체계에 대한 많은 이해가 이루어짐에 따라 개발된 새로운 종양 치료법으로서, 환자 자신의 면역 체계를 이용하여 부작용이 적으면서 장기간의 항-종양 면역을 획득할 수 있는 장점이 있다.

[0005] 면역요법의 목표는 종양세포 또는 종양항원을 인식하여 종양세포를 제거할 수 있는 종양-특이 세포살해 T 림프구(cytotoxic T lymphocytes, CTL)를 생성시키는 데 있다. 즉, 종양항원 펩티드가 주조직적합체(major histocompatibility complex, MHC)에 탑재되어 종양세포 자체 또는 항원제시세포에 의해 T 림프구에 제시되어 T 림프구를 활성화시키고 CTL로의 분화 및 CTL의 증가를 유도한다.

[0006] 다만, 대부분의 인체 종양은 개체의 면역 감시를 피해 치료에 어려움이 있는데, 그 원인으로 1) 종양항원은 대부분 태생기 동안 표현되거나, 정상세포에서 발현되기도 하는 자가 항원의 일부이거나, 면역 유발 정도가 매우 약해 항원으로 인지되지 못하고, 2) 종양세포에 의한 MHC 발현이 저조하거나, 종양항원이 종양세포 내에서 불완전하게 처리되어 아예 제시되지 못하고, 3) 대부분의 종양세포는 항원제시에 필수적인 보조자극 분자를 표현하지 못하며, 4) 종양이 분비하는 억제성 사이토카인에 의해 면역 감시를 피해갈 수 있음을 들 수 있다.

[0007] 한편, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3 kinase; PI3K)는 단백질 대신 지질 분자를 인산화하는 지질 키나아제(lipid kinase)이며, 세포생존(cell survival), 신호전달(signal transduction), 세포막 투과조절(control of membrane trafficking)등에서 중요한 역할을 한다. 이들 조절에 문제가 생기면, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환 등이 발생한다.

[0008] 암의 발명을 개시 또는 촉진시키는 개별적 또는 종합적으로 작용할 수 있는 다양한 원인 인자에 기인하여 암은 전 세계적으로 건강에 위협이 될 수 있다. 따라서, 암을 예방 및 치료의 향상을 위하여 보다 효과적인 접근법 특히 병용 접근법의 개발이 중요하다.

[0009] 이에 본 발명자들은 PI3 키나아제 억제제와 함께 면역 요법을 이용한 면역 치료제의 장점을 최대한 살릴 수 있는 신규의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위하여 다양한 연구를 시도하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 국제 특허공개공보 WO 2016/204429호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 면역관문 억제제의 유효량과 함께 투여되는 것인, PI3 키나아제 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료를 위한 병용 투여용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 필요로 하는 개체에게 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

[0015] 마지막으로, 본 발명의 목적은 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억

제제를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기의 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 개발하였으며, 상기 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 PI3 키나아제 억제제와 면역관문 억제제를 병용함으로써 이들의 병용에 따른 상승 보완 효과로 인하여 암의 예방 또는 치료 활성이 우수해짐을 확인하였다.

[0017] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

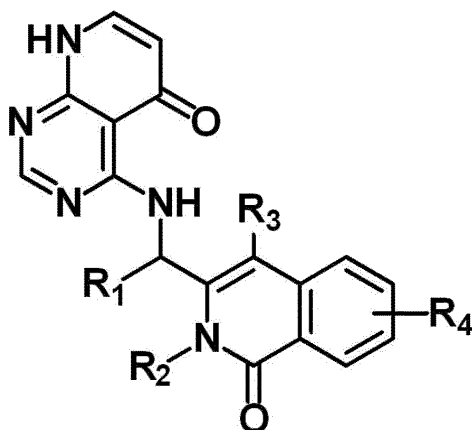
[0018] 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

[0019] 본 발명은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0020] 본 발명의 약학적 조성물은 PI3 키나아제 억제제와 면역관문 억제제를 병용함으로써, 이들의 병용에 따른 상승 보완 효과로 인하여 암의 예방 및 치료 활성이 현저해진다.

[0021] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화합물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 화학식 1에 있어서,

[0025] R₁은 수소; 또는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기이고,

[0026] R₂는 페닐기 또는 피리디닐기이고, 상기 페닐기 또는 피리디닐기는 할로젠기; 및 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며,

[0027] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠기이다.

[0028] 본 발명에 있어서, 작용기의 「탄소수 x」의 표시에서 x는 탄소의 개수를 나타내고, 탄소수 x 내지 y는 탄소수가 x 이상 y 이하를 갖는 작용기를 의미하는 것으로 한다.

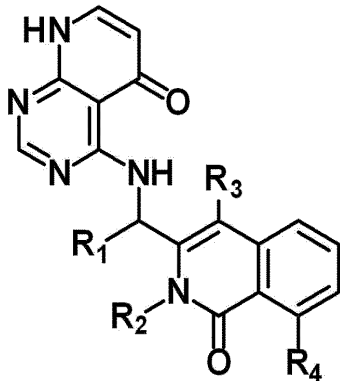
[0029] 본 발명에 있어서, 용어 「알킬기」는 직쇄(linear) 포화탄화수소기 또는 분지쇄(branched) 포화탄화수소기를 의미하며, 이때 알킬기는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기이며, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸 또는 펜틸 등을 포함한다.

[0030] 본 발명에 있어서, 용어 「치환기로 치환」은, 수소원자가 비-수소원자인 치환기로 대체된 것이다. 이때, 원자가(valence) 요구조건이 만족되어야 하고 화학적으로 안정한 화합물이 치환으로부터 발생되어야 한다. 또한, 명시적으로 "비치환된"이라고 기재되지 않는 한, 모든 작용기는 치환 또는 비치환될 수 있는 것으로 해석되어야 한다.

[0031] 본 발명에 있어서, 용어 「할로젠」은 할로젠족 원소를 나타내며, 예를 들어 F, Cl, Br 또는 I를 포함한다.

[0032] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

[0033] [화학식 2]



[0034]

[0035] 화학식 2에 있어서, R₁ 내지 R₄는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

[0036] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 R₁은 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기이다.

[0037] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 R₁은 메틸기이다.

[0038] 본 발명의 일 구현예에 있어서, R₂는 페닐기 또는 피리디닐기이고, 상기 페닐기 또는 피리디닐기는 할로젠기; 및 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된다.

[0039] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 R₂는 페닐기이다.

[0040] 본 발명의 일 구현예에 있어서, R₃는 수소; 또는 할로젠기이다.

[0041] 본 발명의 일 구현예에 있어서, R₃는 할로젠기이다.

[0042] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 R₃는 염소이다.

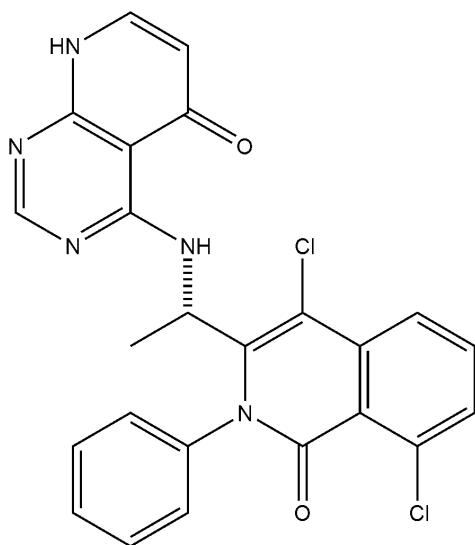
[0043] 본 발명의 일 구현예에 있어서, R₄는 수소; 또는 할로젠기이다.

[0044] 본 발명의 일 구현예에 있어서, R₄는 할로젠기이다.

[0045] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 R₄는 염소이다.

[0046] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one), 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 더욱 구체적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 ((S)-4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one)이며, 하기 화학식 3으로 표시된다.

[0047] [화학식 3]



[0048]

[0049] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 예컨대, 국제 특허공개공보 WO 2016/204429호에 개시된 제법에 의해 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050]

본 발명에 있어서, 용어 「약학적으로 허용되는」 이란, 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 말하며, 용어 「염」 이란, 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염을 의미한다. 따라서, 약학적으로 허용 가능한 염은 의학약품에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 포타슘, 소듐 또는 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 또는 황산 등으로 제조된 무기산염; 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만델산, 프로피온산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산 또는, 바닐릭산 등으로 제조된 유기산염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 살리실산, p-톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염; 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염; 또는 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0051]

본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 PI3K α , PI3K β , PI3K δ 및 PI3K γ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 PI3 키나아제 억제제에 대하여 선택적으로 억제할 수 있다.

[0052]

본 발명에 있어서, 용어 「면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)」는 면역계 내 임의의 성분의 억제를 방지하는 임의의 핵산 또는 단백질, 예컨대 MHC 부류 제시, T 세포 제시 및/또는 분화, B 세포 제시 및/또는 분화, 및 사이토카인, 케모카인 또는 면역 세포 증식 및/또는 분화를 위한 신호전달을 지칭하며, 면역억제력이 높은 암에서 면역반응의 진행을 막는 면역관문을 차단하여 암의 면역 회피를 억제함으로써 암을 치료할 수 있다.

[0053]

본 발명의 면역관문 억제제는 면역학 분야의 발전으로 인체 면역 체계에 대한 많은 이해가 이루어진 결과에 따라 개발된 새로운 종양 치료제로서 항암 전략에 많이 사용되고 있다. 상기 면역관문 억제제를 사용하여 항암 효과를 나타내기 위해 대표적으로 주목 받고 있는 기전으로 CTLA-4에 의한 T 림프구 억제 기전과 기활성화된 T 림프구를 억제하는 PD-1/PD-L1 기전이 있다. 그러나, 현재의 면역관문 억제제는 치료 효율이 낮고 효과가 미비하다는 등의 한계가 보고되고 있다.

[0054]

그러나, 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 다른 치료기전의 항암제인 PI3 키나아제 억제제와 상기 면역관문 억제제를 병용 투여하여 단독으로 사용하는 경우에 비하여 현저한 상승 보완 효과로 인하여 면역요법을 통해 암의 예방 및 치료에 도움을 준다.

[0055]

본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 면역관문 억제제는 항체, 융합 단백질, 압타머 또는 이의 면역관문 단백질-결합 단편일 수 있다. 예를 들어, 면역관문 억제제는 항-면역관문 단백질 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정 예에서, 항-CTLA4 항체, 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편; 항-PD-L1 항체, 이의 유도체

또는 이의 항원-결합 단편; 및 항-PD-1 항체, 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편 중에서 선택된다. 예를 들어, 면역관문 억제제는 이필리무맙(Ipilimumab), 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편; 아테졸리주맙(attezolizumab), 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편; 니볼루맙(Nivolumab), 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편; 및 펌브롤리주맙(Pembrolizumab), 이의 유도체 또는 이의 항원-결합 단편 중에서 선택될 수 있으며, 면역관문 억제제로 사용될 수 있는 항체 또는 다른 형태의 면역관문 억제제라면 제한 없이 사용될 수 있다.

- [0056] 상기 면역관문 억제제는 PI3 키나아제 억제제 이외의 다른 치료법과의 병용 투여에 따른 암의 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체로부터 선택되는 어느 하나 이상이 바람직하다. 상기 항체는 예컨대, 통상의 항체 제조 업체 등으로부터 구입하여 사용하거나 알려진 항체의 제조방법에 따라 제조하여 사용할 수도 있다.
- [0058] 본 발명의 일 구현예에 있어서, PI3 키나아제 억제제와 면역관문 억제제의 함량비는 1:1 ~ 50:1 일 수 있으며 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0059] 본 발명의 약학적 조성물은 전술한 PI3 키나아제 억제제인 화학식 1로 표시되는 화합물과 면역관문 억제제를 병용함으로써, 이들의 병용에 따른 상승 보완 효과로 인하여 암의 예방 및 치료 활성이 현저해진다.
- [0060] 본 발명의 구체적인 구현예에서, 상기 PI3 키나아제 억제제인 화학식 1로 표시되는 화합물과 항-PD-1 항체를 병용 투여시 단독 투여에 비해 상승된 암 치료 효과를 나타냄을 확인하였고 (도 1 및 도 2), 본 발명의 약학적 조성물은 암의 예방 또는 치료용으로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0061] 본 발명에 있어서, 용어 「암」이란, 의학적으로 세포의 정상적인 분열, 분화 또는 사멸의 조절 기능에 문제가 발생하여 비정상적으로 과다 증식하여 주위 조직 또는 장기에 침윤하여 덩어리를 형성하고 기존의 구조를 파괴하거나 변형시키는 모든 상태를 의미한다. 암은 크게, 발생한 부위에 존재하는 원발암과 발생 부위로부터 신체의 다른 부위로 퍼져나간 전이암으로 구분된다.
- [0062] 상기 암은 예를 들어, 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 이필리무맙 등의 면역관문 억제제가 면역항암제로서 사용되는 인체의 각종 암, 부인과 종양, 내분비계 암, 중추신경계 종양, 수뇨관 암 등이 있으며, 구체적으로는 폐암, 비-소세포 폐암(NSCL), 기관지 폐포 세포 폐암, 위암, 위장관암, 간암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 대장암, 결장암, 유방암, 자궁 육종, 나팔관 암종, 내궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 식도암, 후두암, 소장암, 갑상선암, 부갑상선암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 다발성 골수종, 만성 또는 급성 백혈병, 유년기의 고상종양, 림프종, 방광암, 신장암, 신장세포 암종, 신장 골반 암종, 축수축 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 아테노마를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 보다 구체적으로는, 본 발명에 있어서 암은 비소세포폐암, 방광암, 두경부암 또는 림프종 일 수 있고. 예를 들어, 림프종은 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 엡스타인바 관련 림프종(Epstein-Barr related lymphoma), 호지킨림프종, 림프구성 백혈병(lymphoblastic leukemia), 다발성 골수종(multiple myeloma), 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0063] 본 발명에 있어서, 용어 「예방」은, 질병, 장애 또는 질환의 발병의 지연을 의미한다. 질병, 장애 또는 질환의 발병이 예정된 기간 동안 지연된 경우 예방은 완전한 것으로 간주될 수 있다.
- [0064] 본 발명에 있어서, 용어 「치료」란, 특정 질병, 장애 및/또는 질환의 발병을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 저해 또는 지연시키며, 중증도를 감소시키거나, 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0065] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.
- [0066] 본 발명에 있어서, 용어 「담체」란, 세포 또는 조직 내로의 화합물의 부가를 용이하게 하는 화합물을 의미하고, 용어 「약제학적으로 허용되는」이란, 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.
- [0067] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산

칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0068] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물에 포함되는 첨가제의 함량은 특별히 제한되는 것은 아니며 통상의 제제화에 사용되는 함량 범위 내에서 적절하게 조절될 수 있다.

[0069] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 액제, 현탁제, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 엑스제, 에멀전, 시럽제, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥 내, 복강 내, 피하, 피내, 근육 내, 척추, 척추강 또는 직장 내 국소 투여 또는 주입 등을 포함한 다양한 경로를 통해 비경구 투여될 수 있다.

[0070] 본 발명에 있어서, 용어 「액제」는, 의약품을 물 또는 유기 용매에 용해한 물약 상태로 먹는 약을 의미한다. 상기 액제는 현탁제 또는 고형제에 비하여 장관에서의 전신 순환계로의 약물 흡수가 보다 효과적인 이점을 지니며, 상기 액제는 의약품 외에도 부가적인 용질도 포함할 수 있으며, 색깔, 냄새, 감미 혹은 안정성을 주는 첨가제도 포함할 수 있다.

[0071] 본 발명에 있어서, 용어 「현탁제」는, 알기네이트 함유 조성물의 요망되는 용해도 및/또는 분산도를 제공할 수 있는, 즉, 실질적으로 투명하며 침강 및 덩어리가 없는 수성 제제를 제공할 수 있는 어떠한 작용제를 의미한다.

[0072] 본 발명에 있어서, 용어 「산제」는, 잘게 분할된 약물, 화학물질 또는 양자의 건조상태의 혼합물을 의미한다.

[0073] 본 발명에 있어서, 용어 「과립제」는, 의약품 또는 의약품의 혼합물을 입상으로 한 것으로, 보통 4.76 내지 20 mm의 체를 통과하는 범위의 것을 말한다. 과립은 일반적으로 분말, 또는 분말 혼합물을 적서서 그 덩어리를 필요로 하는 과립의 크기에 따라 적당한 메쉬 사이즈의 체 또는 과립기를 통과시킴으로써 생성한다. 과립제 역시 산제와 마찬가지로, 입자 상태이기 때문에 약물이 혀에 닿는 정도가 커서, 쓴맛을 가지는 약물을 과립제 형태로 사용할 경우에는, 환자, 특히 어린이나 노약자에게는 불편함을 야기할 수 있다.

[0074] 본 발명에 있어서, 용어 「정제」는, 분말상의 의약품을 작은 원판 모양으로 압축하여 복용하기 쉽게 만든 것을 의미한다. 정제는 나정, 필름 코팅정, 당의정, 다층정, 유헤정, 내핵정, 구강붕해정, 츄어블정, 발포정, 분산정, 용해정 등이 포함될 수 있다.

[0075] 본 발명에 있어서, 용어 「캡슐제」는, 의약품을 액상, 현탁상, 물상, 분말상, 과립상, 미니정제 또는 펠렛 등의 형태로 캡슐에 충전하거나 캡슐기제로 피포 성형하여 만든 것을 의미한다.

[0076] 본 발명에 있어서, 용어 「환제」는, 결합제 및 기타 부형제와 혼합된 복합입자를 포함하는 작고 둥근 고체 투여형을 포괄하는 의미이다.

[0077] 본 발명에 있어서, 용어 「엑스제」는, 식물성 또는 동물성 생약 중의 약효성분을 적당한 침출제를 사용해서 침출하고 용매를 증발시켜 규정된 농도로까지 농축하고 주성분함량의 규정이 있는 것에서는 부형제를 가해 함량을 조절해서 만든 반고형 또는 고형의 제제를 의미한다.

[0078] 본 발명에 있어서, 용어 「시럽제」는, 설탕 또는 설탕대용제의 농조한 수제를 의미한다. 본 발명에서 상기 시럽제는, 불쾌한 맛, 예컨대 쓴맛이 있는 의약품을 액제로 하여 복용하기 쉽게 한 것으로, 특히 어린이들이 복용하기에 적합한 제형이다. 본 발명에서 상기 시럽제는 정제수 및 추출물 외에 사당 또는 감미와 점성을 주기 위하여 쓰이는 사당의 대용약품, 향균성 보존제, 착미제 향료(flavor), 또는 착색제 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 시럽제에 포함될 수 있는 감미제의 예로는 백당, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 아스파탐, 스테비오사이드, 과당, 유당, 수크랄로스, 사카린 또는 멘톨 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0079] 본 발명에 있어서, 용어 「주사제」는, 보통 약품의 용액 또는 현탁액, 혹은 사용할 때 녹여 쓰는 약품으로, 피부 내 또는 피부 혹은 점막을 통하여 체내에 적용하는 무균의 제제를 의미하며, 특히 주사제 투여 경로로는 피하 주사, 근육 주사 중 어느 투여 형태도 가능하고, 투여 형태는 각각의 약리활성 물질의 특성에 의해서 선택된다.

[0080] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여용일 수 있다. 본 발명에 있어서, 용어

「경구 투여」는, 활성물질이 소화되도록 제조된 물질, 즉 흡수를 위한 위장기관으로 투여되는 것을 의미한다. 상기 경구 투여용 제제의 비제한적인 예로는, 정제, 트로키제 (troches), 로젠지 (lozenge), 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀전, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭실제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물을 경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴 등과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트 등과 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 윤활유 등을 사용할 수 있으며, 감미제, 방향제, 시럽제 등도 사용할 수 있다. 나아가 캡슐제의 경우에는 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체 등을 추가로 사용할 수 있다.

[0081] 본 발명에서 용어 「부형제」는, 치료제가 아닌, 어느 물질을 의미하며, 치료제의 전달을 위한 담체 또는 매체로 이용되거나 또는 약학적 조성물에 추가되는 것을 의미한다. 이에 의해, 취급 및 저장 특성을 개선하거나 또는 조성물의 단위 투여량 형성을 허용 및 촉진시키게 된다.

[0082] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구 투여용일 수 있다. 본 발명에 있어서, 용어 「비경구 투여」는, 정맥 내, 복강 내, 피하, 피내, 근육 내, 척추, 척추강 또는 직장 내 국소 투여 또는 주입하는 것을 의미한다. 비경구 투여는 좌약기제, 피하주사제, 정맥 주사제, 근육 내 주사제 또는 흉부 내 주사제를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 조성물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

[0083] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이 체질 특이성, 제제의 성질, 질병의 정도, 조성물의 투여 시간, 투여 방법, 투여기간 또는 간격, 배설율, 및 약물 형태에 따라 그 범위가 다양할 수 있으며 이 분야 통상의 기술자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예컨대, 약 0.1 내지 10,000 mg/kg의 범위일 수 있으나 이제 제한되지 않으며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여될 수 있다.

[0084] 본 발명의 조성물은, 2종의 별개의 제제를 포함하는 것일 수 있으며, 1개의 제제로 구성될 수도 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0085] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 액제, 현탁제, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 엑스제, 에멀전, 시럽제, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여되거나, 정맥 내, 복강 내, 피하, 피내, 근육 내, 척추, 척추강 또는 직장 내 국소 투여 또는 주입 등을 포함한 다양한 경로를 통해 비경구 투여 될 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 투여 기간 또는 간격, 배설율, 체질 특이성, 제제의 성질, 질환의 중증 등에 따라 그 범위가 다양할 수 있다.

[0086] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 PI3 키나아제 억제제는 비경구 또는 경구 투여될 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여될 수 있다. 경구 투여에 대한 내용은 상기와 동일하다.

[0087] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 면역관문 억제제는 비경구 또는 경구 투여될 수 있으며, 바람직하게는 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여에 대한 내용은 상기와 동일하다.

[0088] 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

[0089] 본 발명은 면역관문 억제제의 유효량과 함께 투여되는 것인, PI3 키나아제 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0090] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 면역관문 억제제는 PI3 키나아제 억제제와 동시에 투여되거나, 개별적으로 각각 투여될 수 있고, 상기 유효량은 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0091] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에서 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화합물은 상기 약학적 조성물의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 동일할 수 있으며, 구체적으로는 화학식 2 또는 3으로 표시되는 화합물일 수 있고, 면역관문 억제제는 상기 기재된 내용과 동일하게 적용 가능하다.

[0092] 암의 예방 또는 치료를 위한 병용 투여용 약학적 조성물

- [0093] 본 발명은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료를 위한 병용 투여용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0094] 본 발명의 암의 예방 또는 치료를 위한 병용 투여용 약학적 조성물에서 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화합물은 상기 약학적 조성물의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 동일할 수 있으며, 구체적으로는 화학식 2 또는 3으로 표시되는 화합물일 수 있고, 면역관문 억제제는 상기 기재된 내용과 동일하게 적용 가능하다.
- [0095] **암의 예방 또는 치료방법**
- [0096] 본 발명은 필요로 하는 개체에게 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 또는 치료방법을 제공한다.
- [0097] 본 발명에 있어서, 용어 「개체」란, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트, 마우스 등의 포유 동물을 의미하며, 특히 인간을 포함한다. 상기 예방 또는 치료 방법은 치료학적으로 유효한 양의 투여를 포함한다.
- [0098] 본 발명에 있어서, 용어 「치료학적으로 유효한 양」이란, 암의 예방 또는 치료에 유효한 본 발명의 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제의 양을 나타낸다.
- [0099] 본 발명의 예방 또는 치료방법에서, PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제는 임의의 순서로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 예방 또는 치료방법에서 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제가 동시에 투여될 경우, 하나의 제제로 제형화되어 투여될 수도 있고, PI3 키나아제 억제제를 포함하는 제제, 및 면역관문 억제제를 포함하는 제제가 각각 별개의 제제로 제형화되어 동시에 투여될 수도 있다.
- [0100] 본 발명의 예방 또는 치료방법은 PI3 키나아제 억제제와 면역관문 억제제를 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 예방 또는 치료방법은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제와 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제와 함께 시너지 효과 또는 상가적 효과를 나타낼 수 있다.
- [0101] 본 발명의 암의 예방 또는 치료방법에서 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화합물은 상기 약학적 조성물의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 동일할 수 있으며, 구체적으로는 화학식 2 또는 3으로 표시되는 화합물일 수 있고, 면역관문 억제제는 상기 기재된 내용과 동일하게 적용 가능하다.
- [0102] **암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도**
- [0103] 본 발명의 목적은 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0104] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 약제의 제조를 위한 본 발명의 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 약학적 조성물은 허용되는 담체 등을 혼합할 수 있으며, 다른 작용제들을 추가로 더 포함할 수도 있다.
- [0105] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도에서 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화합물은 상기 약학적 조성물의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 동일할 수 있으며, 구체적으로는 화학식 2 또는 3으로 표시되는 화합물일 수 있고, 면역관문 억제제는 상기 기재된 내용과 동일하게 적용 가능하다.
- [0106] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

발명의 효과

- [0107] 본 발명에 따른 조성물은 PI3 키나아제 억제제를 단독으로 투여한 경우와 비교하여, PI3 키나아제 억제제와 면역관문 억제제의 병용 투여 시 암의 예방 또는 치료 활성이 우수하다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 암의 예방 또는 개선에 유용하게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0108] 도 1은 4T1 마우스 유래 유방암 세포에 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (“PI3K inhibitor”로 표시) 및 면역관문 억제제 (항 PD-1)의 단독 또는 병용 투여에 따른 종양 세포의 부피를 나타낸 도이다.

도 2는 CT26 마우스 유래 대장암 세포에 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (“PI3K inhibitor”로 표시) 및 면역관문 억제제 (항 PD-1)의 단독 또는 병용 투여에 따른 종양 세포의 부피를 나타낸 도이다.

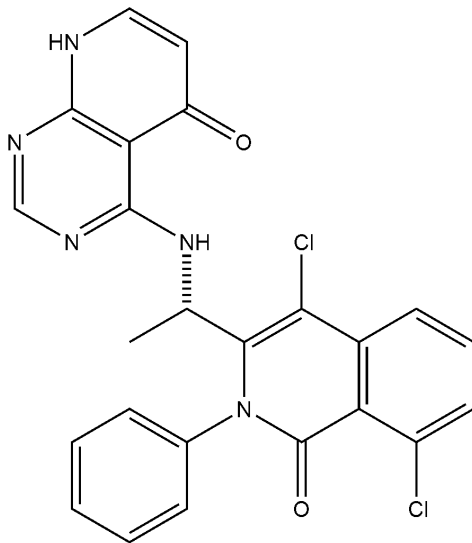
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0109] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0110] **실시예 1. (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온의 제조**

[0111] 상기 하기 화학식 3으로 표시되는 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one)은 국제 공개특허공보 WO2016/204429의 실시예 10에 기재된 방법과 동일한 방법으로 제조하였다.

[0112] [화학식 3]



[0113]

[0114] **실시예 2. *in vivo* 시험**

[0115] 4T1 마우스 유래 유방암 세포를 0.25% Trypsin을 사용하여 수거하여 사용하였으며, 시험 동물로는 Balb/c/cAnNCr1jOri 6주령 암컷을 오리엔트바이오 (Charles river, Japan)로부터 공급받아 2주간의 순화과정을 거쳐 시험에 공여하였다. 온도 $23.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$, 상대습도 $50.0 \pm 5.0\%$, 조명주기 12시간, 자유로운 시험동물용 쥐 사료와 음용수 섭취의 환경에서 사육하면서 시험에 사용하였다. 또한, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제로는 상기 실시예 1에 따른 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 사용하였다.

[0116] 세포를 PBS에 $5 \times 10^4/100 \mu\text{L}$ 로 계수하여 Balb/c 마우스의 복부 부위에 1 mL 주사기를 이용하여 SC (subcutaneous)로 이식하였다. 이식 후 비히클(vehicle, PBS) + IgG 아이소타입 (Isotype) 10 mg/kg 군, 항 PD-1 10 mg/kg 군, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg/kg 군, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-

d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg/kg 군, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg/kg + 항 PD-1 10 mg/kg 군을 투여하였다.

[0117] 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온은 세포 이식 12시간, 1시간 전, 이식 후 7시간 후부터 매일 50 mg/kg (DMSO:PEG 400:water 1:5:4)로 투여 종료 시점 까지 경구 투여 하였고, 항 PD-1과 Isotype (IgG 2A, BioXcell)은 이식 후 1일 뒤부터 10 mg/kg (saline), 3일 간격으로 투여종료 시점 까지 복강 투여 하였다.

[0118] 체중 및 종양의 크기는 투여 개시일 이후 종양크기 측정이 가능한 시점부터 종료일까지 주 3회 측정하였으며, 종양의 부피는 장축, 단축의 순으로 버니어 캘리퍼를 이용해 소수점 둘째 자리까지 적용하여 계산하였다. 계산 식으로는 하기 [식 1]을 사용하였다.

[0119] [식 1]

$$\frac{(\text{장축} \times (\text{단축})^2)}{2} \text{mm}^3$$

[0120]

[0121] 도 1은 4T1 마우스 유래 유방암 세포에 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 및 항 PD-1의 단독 또는 병용 투여에 따른 종양 세포의 부피를 나타낸 도이다.

[0122] 이하 도 1에서는 상기 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온은 "PI3K inhibitor"로 표시하였다.

[0123] 상기 도 1을 참조하면 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 및 항 PD-1을 단독으로 투여하는 경우에 비하여, PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 및 항 PD-1을 병용 투여하는 경우에 통계적으로 유의한 종양 부피가 관찰 되는 것을 확인할 수 있었다.

[0124] 또한, 항 PD-1을 단독으로 투여하는 경우, 27일 이후 나타나는 반동(rebound) 현상이 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온과 면역관문 억제제 (항 PD-1)의 병용 투여군에서는 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

[0125] 하기 표 1은 도 1의 데이터를 수치로 기재한 것이다.

[0126] [표 1]

군	종양부피 (mm ³)	대조군 대비 종양 억제율(%)	유의 확률
대조군 +Isotype	1436.92 ± 163.74	--	--
PI3K inhibitor 50 mg/kg	789.76 ± 209.32	45.0	0.040
anti-PD-1 10 mg/kg	902.11 ± 185.99	37.2	0.060
PI3K inhibitor + anti-PD-1	591.23 ± 165.30	58.9	0.003

[0127]

[0128] 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 대조군 대비 종양 억제율이 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제 군은 45.0%, 항 PD-1 군은 37.2%, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제와 항 PD-1의 병용 투여 군은 58.9%로 각각 나타남을 알 수 있었다.

[0129] 상기 실험 결과를 통하여, PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온과 면역관문 억제제 (항 PD-1)의 병용 투여가 암 치료에 시너지 효과를 가지면서 현저히 우수한 항암 효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

[0130] 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 암의 예방 또는 개선에 유용하게 적용될 수 있으며, 본 발명에 따른 치료방법 또한 암의 예방 또는 치료에 효과적으로 적용될 수 있다.

[0131] 실시예 3. *in vivo* 시험

- [0132] CT26 마우스 유래 대장암 세포를 0.25% Trypsin을 사용하여 수거하여 사용하였으며, 시험 동물로는 Balb-c/cAnNCrlJOri 6주령 암컷을 오리엔트바이오(Charles river, Japan)로부터 공급받아 2주간의 순화과정을 거쳐 시험에 공여하였다. 온도 $23.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50.0 \pm 5.0 \%$, 조명주기 12시간, 자유로운 시험동물용 쥐 사료와 음용수 섭취의 환경에서 사육하면서 시험에 사용하였다. 또한, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제로는 상기 실시예 1에 따른 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온을 사용하였다.
- [0133] 세포를 PBS에 $5 \times 10^5/100 \mu\text{L}$ 로 계수하여 마우스의 복부 부위에 1 mL 주사기를 이용하여 SC (subcutaneous)로 이식하였다. 이식 후 비히클(vehicle, PBS) + IgG 아이소타입 (Isotype) 10 mg/kg 군, 항 PD-1 10 mg/kg 군, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg/kg 군, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg/kg 군, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 50 mg/kg + 항 PD-1 10 mg/kg 군으로 투여하였다.
- [0134] 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온은 세포 이식 12시간, 1시간 전, 이식 후 7시간 후부터 매일 50 mg/kg (DMSO:PEG 400:water 1:5:4)로 투여 종료 시점 까지 경구 투여 하였고, 항 PD-1과 Isotype (IgG 2A, BioXcell)은 이식 후 1일 뒤부터 10 mg/kg (saline), 3일 간격으로 투여종료 시점 까지 복강 투여 하였다.
- [0135] 체중 및 종양의 크기는 투여 개시일 이후 종양크기 측정이 가능한 시점부터 종료일까지 주 3회 측정하였으며, 종양의 부피는 장축, 단축의 순으로 버니어 캘리퍼를 이용해 소수점 둘째 자리까지 적용하여 상기 식 1을 통해 계산하였다.
- [0136] 도 2는 CT26 마우스 유래 대장암 세포에 PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 및 항 PD-1의 단독 또는 병용 투여에 따른 종양 세포의 부피를 나타낸 도이다.
- [0137] 이하 도 2에서는 상기 4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온은 "PI3K inhibitor"로 표시하였다.
- [0138] 상기 도 2를 참조하면, 면역관문 억제제 (항 PD-1)를 단독으로 투여하는 경우에 비하여, PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 및 면역관문 억제제 (항 PD-1)를 병용 투여하는 경우에 통계적으로 유의한 종양 부피가 관찰되는 것을 확인할 수 있었다.
- [0139] 하기 표 2는 도 2의 데이터를 수치로 기재한 것이다.

[0140] [표 2]

군	종양부피 (mm^3)	대조군 대비 종양 억제율(%)	유의 확률
대조군 +Isotype	1133.40 ± 106.23	--	--
PI3K inhibitor 50 mg/kg	516.98 ± 84.61	54.4	0.010
anti-PD-1 10 mg/kg	641.18 ± 95.15	43.4	0.0000001
PI3K inhibitor + anti-PD-1	329.44 ± 71.97	70.9	0.00000001

- [0141]
- [0142] 상기 표 2에서 보는 바와 같이, 대조군 대비 종양 억제율이 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제 군은 54.4%, 항 PD-1 군은 43.4%, 화학식 1의 PI3 키나아제 억제제와 항 PD-1의 병용 투여 군은 70.9%로 각각 나타남을 알 수 있었다.
- [0143] 상기 실험 결과를 통하여, PI3 키나아제 억제제인 (S)-4-((1-(4,8-다이클로로-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-3-일)에틸)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온과 면역관문 억제제 (항 PD-1)의 병용 투여가 암 치료에 시너지 효과를 가지면서 현저히 우수한 항암 효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 암의 예방 또는 개선에 유용하게 적용될 수 있으며, 본 발명에 따른 치료방법 또한

암의 예방 또는 치료에 효과적으로 적용될 수 있다.

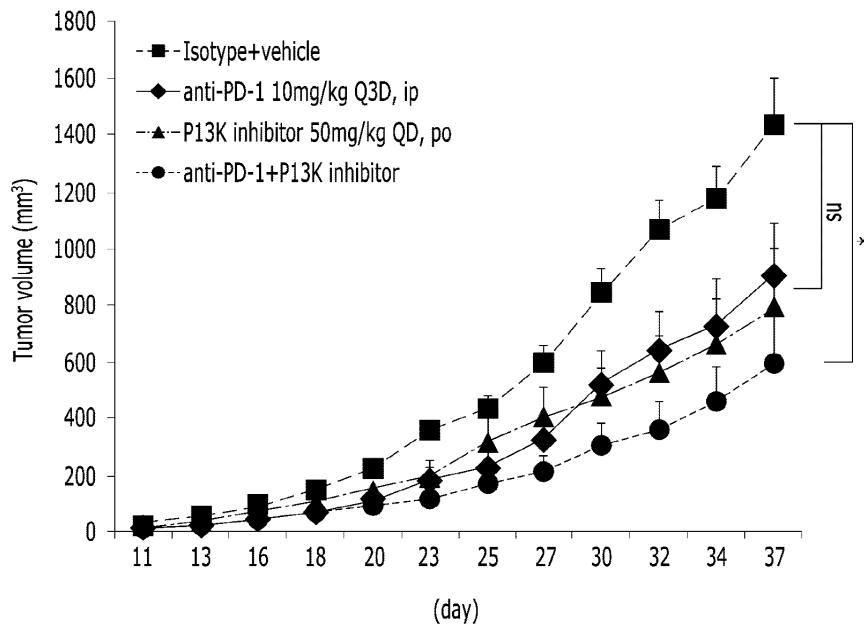
산업상 이용가능성

[0144]

본 발명은 PI3 키나아제 억제제 및 면역관문 억제제를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 조성물은 PI3 키나아제 억제제로 사용된 화학식 1의 화합물 또는 면역관문 억제제를 단독으로 투여한 경우와 비교하여, 암의 예방 또는 치료 활성이 우수하다. 따라서, 본 발명의 조성물은 암의 예방, 치료 또는 개선에 유용하게 적용될 수 있다.

도면

도면1



도면2

