



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월14일

(11) 등록번호 10-1676062

(24) 등록일자 2016년11월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7026769

(22) 출원일자(국제) 2010년04월09일

심사청구일자 2015년04월08일

(85) 번역문제출일자 2011년11월10일

(65) 공개번호 10-2012-0004523

(43) 공개일자 2012년01월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/030634

(87) 국제공개번호 WO 2010/118390

국제공개일자 2010년10월14일

(30) 우선권주장

61/168,563 2009년04월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020080100838 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

어레이 바이오파마 인크.

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200

(72) 발명자

헴프리스, 마이클 제이.

미국 80301 콜로라도주 보울더 월넛 스트리트
3200 어레이 바이오파마 인크. 내

원스키, 새논 엘.

미국 80301 콜로라도주 보울더 월넛 스트리트
3200 어레이 바이오파마 인크. 내

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 30 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 DNA 손상체를 강화시키기 위한 체크포인트 키나제 1 억제제

(57) 요약

본 발명은 DNA 손상체를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공한다.

명세서

청구범위

청구항 1

DNA 손상제(DNA damaging agent)를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 체크포인트 키나제 1(CHK1) 억제제를 포함하는 제약 조성물이며,

상기 CHK1 억제제는 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드; (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄아미드; 및 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 토포테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 사이타라빈, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 페메트렉세드, 미토마이신 C, 플루다라빈, 클로람부실, 멜팔란, 하이드록시우레아, 및 방사선으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

여기서 CHK1 억제제의 투여가 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, CHK1 억제제는 2회 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여는 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여는 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 2

DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 체크포인트 키나제 1(CHK1) 억제제를 포함하는 제약 조성물이며,

상기 CHK1 억제제는 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드; (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄아미드; 및 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 토포테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 사이타라빈, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 페메트렉세드, 미토마이신 C, 플루다라빈, 클로람부실, 멜팔란, 하이드록시우레아, 및 방사선으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

여기서 CHK1 억제제의 투여가 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, CHK1 억제제는 3회 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여는 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여는 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 투여는 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드인 제약 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드인 제약 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄아미드인 제약 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 및 사이타라빈으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, 시스플라틴, 사이타라빈, 및 플루오로우라실로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈 및 이리노테칸으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 결장직장암[라스 돌연변이(Ras mutation) 포함], 소세포 폐암, 비-소세포 폐암(라스 돌연변이 포함), 신경아교종, 난소암, 전이성 유방암, 췌장암, 간담즙성 암(간세포암, 담관암 및 담관암종 포함), 위암, 고환암, 두부 및 경부 편평세포암종, 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 만성 림프모구 백혈병 포함), 림프종[외투 세포 림프종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비-호지킨 림프종 포함], 및 전립샘 암 중에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 토포테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 사이타라빈, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 페메트렉세드, 및 방사선으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 16

DNA 손상제(DNA damaging agent) 및 체크포인트 키나제 1(CHK1) 억제제를 포함하고 암 환자에게 투여하기 위한 조합물이며,

상기 CHK1 억제제는 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드; (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄아미드; 및 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 토포테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 사이타라빈, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 페메트렉세드, 미토마이신 C, 플루다라빈, 클로람부실, 멜팔란, 하이드록시우레아, 및 방사선으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 CHK1 억제제는 2회 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여는 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여는 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되는 것인 조합물.

청구항 17

DNA 손상제 및 체크포인트 키나제 1(CHK1) 억제제를 포함하고 암 환자에게 투여하기 위한 조합물이며,

상기 CHK1 억제제는 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드; (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드; (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄아미드; 및 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 토포테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 사이타라빈, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 페메트렉세드, 미토마이신 C, 플루다라빈, 클로람부실, 멜팔란, 하이드록시우레아, 및 방사선으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 CHK1 억제제는 3회 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여는 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여는 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 투여는 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여되는 것인 조합물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드인 조합물.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드인 조합물.

청구항 20

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드인 조합물.

청구항 21

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드인 조합물.

청구항 22

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드인 조합물.

청구항 23

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄아미드인 조합물.

청구항 24

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CHK1 억제제가 (R)-N-(4-(3-아미노페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드인 조합물.

청구항 25

제16항 또는 제17항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 및 사이타라빈으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 26

제16항 또는 제17항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, 시스플라틴, 사이타라빈, 및 플루오로우라실로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 27

제16항 또는 제17항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 28

제16항 또는 제17항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈 및 이리노테칸으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 29

제16항 또는 제17항에 있어서, 암이 결장직장암[라스 돌연변이(Ras mutation) 포함], 소세포 폐암, 비-소세포 폐암(라스 돌연변이 포함), 신경아교종, 난소암, 전이성 유방암, 췌장암, 간담즙성 암(간세포암, 담관암 및 담관암종 포함), 위암, 고환암, 두부 및 경부 편평세포암종, 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 만성 림프모구 백혈병 포함), 림프종[외투 세포 림프종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비-호지킨 림프종 포함], 및 전립샘 암 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 30

제16항 또는 제17항에 있어서, DNA 손상제가 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 토포테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 사이타라빈, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 페메트렉세드, 및 방사선으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 DNA 손상제(damaging agent)를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

체크포인트 키나제(Checkpoint kinase) 1("CHK1")은 세린/트레오닌 키나제이다. CHK1은 세포 주기 진행을 조절하며 세포내 DNA-손상 반응에 있어 중요한 인자이다. CHK1 억제제는 종양 세포를 화학치료요법 및 방사선과 같은 다양한 유전독성물질에 대해 감작화시키는 것으로 밝혀졌다[참조: Tse, Archie N., et al., "Targeting Checkpoint Kinase 1 in Cancer Therapeutics." *Clin. Cancer Res.* 13(7) (2007) 1955-1960]. 많은 종양들은 G1 DNA 손상 체크포인트 경로가 결손되어, S 및 G2 체크포인트에 의존하여 DNA 손상을 보수하고 생존하는 것으로 관측되어 왔다[참조: Janetka, James W., et al., "Inhibitors of Checkpoint kinases: From discovery to the clinic." *Drug Discovery & Development* Vol. 10, No. 4 (2007) 473-486]. S 및 G2 체크포인트는 CHK1에 의해 조절된다. CHK1의 억제는 S 및 G2 체크포인트를 무효화시킴으로써, DNA 복구를 손상시켜 종양 세포 사멸을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 비-암성 세포는 기능화된 G1 체크포인트를 지니고 있어, DNA 복구 및 생존이 허용된다.

[0003]

체크포인트 키나제 2("CHK2")는 또한 세린/트레오닌 키나제이다. CHK2의 기능은 DNA 손상에 의한 세포 주기 정지 및 세포자멸사의 유도에 가장 중요하다[참조: Ahn, Jinwoo, et al., "The Chk2 protein kinase." *DNA Repair* 3 (2004) 1039-1047]. CHK2는 유전자독성물질 공격에 대한 반응시 활성화되어 몇가지 경로를 따라 체크포인트 시그널을 전파하며, 이는 궁극적으로 G1, S 및 G2/M 상에서 세포 주기 정지, DNA 복구의 활성화, 및 세포자멸사적 세포 사멸을 유발한다[참조: Bartek, Jiri, et al., "CHK2 Kinase-A Busy Messenger." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Vol. 2(12) (2001) 877-886]. 암 세포는 흔히 하나 이상의 계놈-통합성 체크포인트를 결여하고 있으므로, CHK2의 억제는, 종양 세포가 γ-방사선 또는 DNA-손상 약물과 같은 항암 치료요법에 선택적으로 보다 민감성이 되도록 할 수 있다. 정상 세포는 여전히 다른 체크포인트를 활성화시켜 회복하지만, 체크포인트가 고갈된 암 세포는 보다 쉽게 사멸할 수 있다. CHK2의 웹타이드-계 억제제는 G2 체크포인트를 제거하여 DNA 손상제에 대해 p53-결핍성 암 세포를 감작화하는 것으로 입증되었다[참조: Pommier, Yves, et al., "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale." *Current Pharmaceutical Design*. Vol. 11, No. 22 (2005) 2855-2872].

[0004]

CHK1 억제제는 예를 들면, 국제 공보 WO 2009/004329, 국제 공보 WO 2008/012635, 국제 공보 WO 2007/090493, 국제 공보 WO 2007/090494, 국제 공보 WO 2006/106326, 국제 공보 WO 2006/120573, 국제 공보 WO 2005/103036, 국제 공보 WO 2005/066163 및 국제 공보 WO 03/028724에 공지되어 있다.

[0005]

CHK1 억제제는 SCH900776, PF-00477736, AZD7762, XL844(참조: 2008 EORTC Poster #395 [http://www.exelixis.com/eortc/posters/EORTC08_395_XL844-002.pdf]), IC-83, 및 CHIR-124[참조: Tse, Archie N., et al. "CHIR-124, a Novel Potent Inhibitor of Chk1, Potentiates the Cytotoxicity of Topoisomerase I Poisons *In vitro* and *In vivo*." *Clin. Cancer Res.* 13(2) (2007) pp. 591-602]를 포함한다.

[0006]

미국 가특허원 61/052,926은 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴-아미드(이후, "화합물 1") 및 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)이소부티르아미드(이후"화합물 2"), (R)-N-(5-브로모-4-(3-(메틸아미노)페페리딘-1-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)니코틴아미드(이후 "화합물 3"), (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸니코틴아미드(이후 "화합물 4"), (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)사이클로프로판카복사미드(이후 "화합물 5"), (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸-부탄아미드(이후 "화합물 6"), 및 (R)-N-(4-(3-아미노페페리딘-1-일)-5-브로모-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-사이클로프로필아세트아미드(이후 "화합물 7")을 포함하는 화합물을 기술하고 있다. 화합물 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7(총체적으로 "926 CHK1 억제제")는 CHK1 억제제이다.

[0007]

CHK1 억제제는 질병 치료용 치료제로서 시험되어 왔다.

발명의 내용

[0008]

발명의 요약

[0009]

놀랍게도, DNA 손상제를 암 환자에게 투여한 후 24시간 째에 2회 또는 3회 투여량의 CHK1 억제제를 투여하는 것이 DNA 손상제를 강화시킴이 밝혀졌다.

[0010]

하나의 양태에서, 본 발명은 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제에 관한 것

이며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 이후에 수반된다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양태는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 이후에 수반되며, 여기서, CHK1 억제제는 2회 투여량으로 투여되며, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여된다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 이후에 수반되며, 여기서, CHK1 억제제는 3회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제3 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날 투여된다.

[0013] <도면의 간단한 설명>

[0014] 도 1은 CHK1의 DNA 손상제 유도된 인산화의 억제를 나타낸다.

[0015] 도 2는 CHK1의 DNA 손상제 유도된 인산화의 억제를 나타낸다.

[0016] 도 3은 DNA 손상제의 투여 후 CHK1의 인산화를 나타낸다.

[0017] 도 4는 DNA 손상제의 투여 후 cdc2의 인산화를 나타낸다.

[0018] 도 5는 피하 HT-29 이종이식편이 있는 누드 마우스(nude mouse)에서 종양 성장 억제("TGI") 실험을 나타낸다.

[0019] 도 6은 피하 HT-29 이종이식편이 있는 누드 마우스에서 종양 성장 억제("TGI") 실험을 나타낸다.

[0020] 도 7은 cdc2의 DNA 손상제 유도된 인산화의 억제를 나타낸다.

[0021] 도 8은 cdc2의 DNA 손상제 유도된 인산화의 억제를 나타낸다.

[0022] 도 9는 피하 HT-29 이종이식편이 있는 누드 마우스에서 TGI 실험을 나타낸다.

[0023] 도 10은 피하 HT-29 이종이식편이 있는 누드 마우스에서 TGI 실험을 나타낸다.

[0024] 도 11은 피하 MiaPaCa2 이종이식편이 있는 누드 마우스에서 TGI 실험을 나타낸다.

[0025] 도 12는 피하 HT-29 이종이식편이 있는 누드 마우스에서 TGI 실험을 나타낸다.

[0026] 도 13은 피하 HT-29 이종이식편이 있는 누드 마우스에서 TGI 실험을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0028] 이제, 본 발명의 특정 구현예에 대해 상세한 참조가 이루어질 것이다. 본 발명이 열거된 구현예와 함께 기술될 것이라고 해도, 이들이 본 발명을 이들 구현예로 한정하는 것을 의도하지 않음을 이해할 것이다. 대조적으로, 본 발명은 특허청구범위에 의해 정의된 것으로서 본 발명의 영역내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등량 물을 포함하는 것으로 의도된다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는, 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질을 인지할 것이다. 본 발명은 어떠한 방식으로도 기술된 방법 및 물질에 한정되지 않는다. 하나 이상의 혼입된 문헌 및, 정의된 용어, 용어 용도, 기술된 기술 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는 유사한 물질이 본원으로부터 상이하거나 모순되는 경우에도, 본원이 이를 제어한다.

정의

[0030] 용어 "암" 및 "암성"은 조절되지 않는 세포 성장에 의해 전형적으로 특징화되는 포유동물에서 생리학적 상태를 말하거나 기술한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 럼프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 럼프구 악성암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보다 특히 이러한 암의 예는 편평세포암(예를 들면, 상피 평편세포암), 소 세포 폐암, 비-소세포 폐암("NSCLC"), 폐의 샘암종 및 폐의 편평세포암종을 포함하는 폐암, 복막의 암, 간세포암, 위장암을 포함하는 위(gastric) 또는 위장(stomach) 암, 췌장암, 아교모세포종, 경부암, 난소암, 간암(liver cancer), 방광암, 간암종(hepatoma), 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 콩팥 또는 신장암, 전립샘암, 외음암, 갑상샘암, 간세포암종(hepatic carcinoma), 항문 암종, 음경 암종, 흑색종을 포함하는 피부 암, 및 두부 및 경부암을 포함한다.

[0031] 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료학적, 예방학적, 경감적 또는 방지학적 척도를 말한다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 바람직한 임상 결과는, 검출가능하거나 검출가능하지 않는 것에 상관없이, 증상의 완화, 질병의 정도의 감소, 질병의 안정화된(즉, 악화되지 않은) 상태, 질병 진행의 지연 또는 지체, 질병 상태의 완화 또는 경감, 및 차도(부분적이거나 전체적으로)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 제공받지 않는 경우 예측된 생존과 비교하여 보다 긴 생존을 의미할 수 있다. 치료가 요구되는 것들은 이미 상태 또는 질환을 가진 것, 상태 또는 질환을 가지기 쉬운 것, 또는 상태 또는 질환이 방지될 것을 포함한다.

[0032] 어구 "약제학적으로 허용되는"은, 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 이로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 혼용성임을 나타낸다.

치료 방법

[0034] 본 발명은 DNA 손상제를 강화시키기 위해, 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공한다.

[0035] 본 발명은 또한 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후에 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 2회 투여량으로 투여되며, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여된다.

[0036] 본 발명은 또한 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후에 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 3회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제3 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여된다.

[0037] 세포 주기 조절의 이용은, 종양 세포가 성장에 의존하는 기본 특징이다. 이것이 달성될 수 있는 하나의 메카니즘은 세포 주기 체크포인트 및 DNA 손상 복구의 조작이다. 증거는, 종양 세포가 발달하여 CHK1에 의존성인 세포 과정인, G2/M 체크포인트에서 DNA-손상 복구의 고-활성화에 의해 화학치료요법에 대해 다루기 힘들어짐을 제안하고 있다. CHK1의 억제는 이러한 생존 경로를 제거한다. DNA 손상제를 사용한 요법에서 CHK1 억제제는 DNA 손상제를 단독으로 투여하는 것보다 더 효과적일 수 있다. CHK1 수준은 DNA 손상제의 투여 후 연장된 기간 동안 상승됨이 밝혀졌다(참조: 도 3 및 4). CHK1 억제제가 DNA 손상제의 투여 후 24시간 지연 후에 투여될 수 있음이 또한 밝혀졌다(참조: 도 5). 따라서, CHK1 억제제의 적절한 투여량 스케줄은 DNA 손상제로부터 24시간 지연되어야 하며, 또한 CHK1 수준을 낮게 유지시켜 보다 적은 세포가 DNA 복구되도록 하기에 충분히 길게 투여되어야 한다.

[0038] DNA 손상제는 Gemzar[®](겜시타빈), Camptosar[®](이리노테칸 또는 CPT-11), Temodar[®](테모졸로마이드), Xeloda[®](카페시타빈), Hycamtin[®](토포테칸), 시스플라틴, Eloxatin[®](옥살리플라틴), Paraplatin[®](카르보플라틴), 캄프토테신, 아라-C(사이타라빈), 5-FU(플루오로우라실), Cytoxan[®](사이클로포스파미드), Etopophos[®] 또는 Vepesid[®](에토포시드 포스페이트), Vumon[®](테니포시드), 아드리아마이신 PFS[®] 또는 아드리아마이신 RDF[®](독소루비신), 다우노루비신, Alimta[®](페메트렉세드), 미토마이신 C, 플루다라빈, 클로람부실, 멜팔란, 하이드록시우레아, 및 방사선을 포함한다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, 시스플라틴, 아라-C, 및 5-FU로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드 및 카페시타빈 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 및 사이타라빈 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈 및 이리노테칸 중에서 선택된다. DNA 손상제는 이의 입증되거나 권장된 투여량으로 투여된다.

[0039] DNA 손상제는 Gemzar[®](겜시타빈), Camptosar[®](이리노테칸 또는 CPT-11), Temodar[®](테모졸로마이드), Xeloda[®](카페시타빈), Hycamtin[®](토포테칸), 시스플라틴, Eloxatin[®](옥살리플라틴), Paraplatin[®](카르보플라틴), 캄프토테신, 아라-C(사이타라빈), 5-FU(플루오로우라실), Cytoxan[®](사이클로포스파미드), Etopophos[®] 또는 Vepesid[®](에토포시드 포스페이트), Vumon[®](테니포시드), 아드리아마이신 PFS[®] 또는 아드리아마이신 RDF[®](독소루비신), 다우노루비신, Alimta[®](페메트렉세드), 및 방사선을 포함한다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, 시스플라틴, 아라-C, 및 5-FU로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

된다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 테모졸로마이드 및 카페시타빈 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈, 이리노테칸, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 및 사이타라빈 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈 및 이리노테칸 중에서 선택된다. DNA 손상제는 이의 입증되거나 권장된 투여량으로 투여된다.

[0040] 본 발명이 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 '926 CHK1 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6 및 화합물 7로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 1이다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 2이다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 3이다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 4이다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 5이다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 6이다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 화합물 7이다.

[0041] 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 '926 CHK1 억제제, SCH90076, PF-00477736, AZD7762, XL844, IC-83, 및 CHIR-124로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 SCH90076, PF-00477736, AZD7762, XL844, IC-83, 및 CHIR-124로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0042] 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 '926 CHK1 억제제, PF-00477736, AZD7762, XL844, IC-83, 및 CHIR-124로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 PF-00477736, AZD7762, XL844, IC-83, 및 CHIR-124로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0043] 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제는 '926 CHK1 억제제를 포함하지 않는다.

[0044] 특정 구현예에서, 본 발명은 암 치료 방법을 제공하다. 보다 특히, 본 발명의 조성물 및 방법으로 치료될 수 있는 암은 연 조직 암: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종(편평 세포, 분화되지 않은 소 세포, 분화되지 않은 거대 세포, 샘암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 샘종, 육종, 림프종, 연골 과오종(chondromatous hamartoma), 중파종; 위장: 식도(편평세포암종, 샘암종, 평활근육종, 림프종), 위장(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장[선암(ductal adenocarcinoma), 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)], 소장[샘암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종증, 섬유종], 대장[샘암종, 대통샘종(tubular adenoma), 융모샘종, 과오종, 평활근종]; 비뇨생식관: 콩팥(샘암종, 월름스 종양(Wilm's tumor)[콩팥모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평세포암종, 이행세포암종, 샘암종), 전립샘(샘암종, 육종), 고환(고환종, 기형조, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유샘종, 샘종모양종양, 지방종); 간: 간암종(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 샘종, 혈관종; 골: 골형성 육종(골육종), 섬유육종, 악성섬유조직구종, 연골육종, 유잉육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(그물 세포 육종), 다발골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종(malignant giant cell tumor chordoma), 골연골종(골연골성 뼈돌출증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액유사섬유종, 유골골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형뼈염), 뇌척수막(수막종, 수막육종, 신경아교종증), 뇌(별아교세포종, 속질모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 종자세포종[송파체종], 다형성아교모세포종, 회소돌기아교세포종, 슈반세포종(schwannoma), 망막모세포종, 선천성 두개내 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경아교종, 육종); 부인과진찰대: 자궁(자궁내막암종), 경부(자궁경부암종, 종양전 자궁목 형성이상), 난소(난소 암종[심각한 낭샘암종, 점액낭샘암종, 분류되지 않은 암종], 과립-난포막 세포 종양, 세로톨라리디히 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 난소고환종, 악성기형종), 음문(편평세포암종, 상피내암종, 샘암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명세포암종, 편평세포암종, 포도육종(배아형횡문근육종)], 난관(암종); 혈액: 혈액 및 골수(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프모구 백혈병, 골수증식성 질환, 다발골수종, 골수형성이상증후군), 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종[악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포암종, 편평세포암종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 사마귀 이상형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 것으로서, 용어 "암 세포"는 위에서 확인된 상태 중 어느 하나에 의해 영향받은 세포를 포함한다.

[0045] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 결장직장암[Ras 돌연변이(Ras mutation) 포함], 소세포 폐암, 비-소세포 폐암(라스 돌연변이), 신경아교종, 난소암, 전이성 유방암, 췌장암, 간담즙암(간세포암, 담관암 및 담관암종 포함), 위장암, 고환암, 두부 및 경부 편평세포암종, 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 만성 림프모구 백혈병 포함), 림프종(외투세포 림프종, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프

종), 및 전립샘암 중에서 선택된다.

[0046] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 결장직장암(라스 돌연변이), 소 세포 폐암, 비-소세포 폐암, 신경아교종, 난소암, 전이성 유방암, 췌장암, 간담즙성 암(간세포암, 담관암 및 담관암종 포함), 위암, 고환암, 두부 및 경부 편평세포암종, 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 만성 림프모구 백혈병), 림프종(외투 세포 림프종, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 포함), 및 전립샘 암 중에서 선택된다.

[0047] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 고형 종양 암이다.

[0048] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 췌장암, 난소암 및 결장직장암 중에서 선택된다.

[0049] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 결장직장암(라스 돌연변이), 소세포폐암, 비-소세포폐암, 및 신경아교종 중에서 선택된다. 추가의 구현예에서, DNA 손상제는 이리노테칸이다.

[0050] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 비-소세포폐암, 난소암, 전이성 유방암, 췌장암, 간쓸개암(간세포암, 담관암 및 담관암종 포함), 및 위암 중에서 선택된다. 추가의 구현예에서, DNA 손상제는 켐시타빈이다.

[0051] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 직장결장암(라스 돌연변이 포함), 소세포폐암, 비-소세포폐암, 난소암, 간쓸개암(간세포암, 담관암 및 담관암종 포함), 위암, 고환암, 및 두부 및 경부 편평세포암종 중에서 선택된다. 추가의 구현예에서, DNA 손상제는 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0052] 본 발명의 특정 구현예에서, 암은 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 만성 림프모구 백혈병), 림프종(외투 세포 림프종, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 포함), 및 전립샘 암 중에서 선택된다. 추가의 구현예에서, DNA 손상제는 사이타라빈이다.

[0053] 제1 투여량(DNA 손상제의)은 1일 1회로 언급된다. 본 발명은 DNA 손상제를 강화시키기 위해 CHK1 억제제의 2회 또는 3회 투여량을 제공하며, 여기서, 제1 투여량은 둘째날이며, 제2 투여량은 세째날이고, 제3 투여량은 네째날이다. CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후에 적어도 첫째날, 또는 대략 24시간 후에 수반된다. 그러나, 투여된 CHK1 억제제의 제1 투여량이 DNA 손상제의 투여 후 정확히 24시간째일 필요는 없다. 이는 단지, CHK1 억제제가 DNA 손상제의 투여 후 하루만에 투여되어야 함을 말하기에 편리하기 때문이다. 따라서, DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 18 내지 36시간째에 CHK1 억제제를 투여함을 포함한다. 더욱기, DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 36 내지 60시간 째에 CHK1 억제제를 투여함을 포함한다. 최종적으로, DNA 손상제의 투여 후 세째날에 CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 60 내지 90 시간째에 CHK1 억제제를 투여함을 포함한다.

[0054] 대안적으로, CHK1 억제제의 제1 투여량을 DNA 손상제의 투여 후 18 내지 30시간내에 투여하고, CHK1 억제제의 제2 투여량을 DNA 손상제의 투여 후 30 내지 50시간내에 투여하며, CHK1 억제제의 제3 투여량을 DNA 손상제의 투여 후 50 내지 90시간내에 투여하는 것으로 언급될 수 있다.

[0055] 본 발명은 암 환자에게 DNA 손상제를 강화시키기 위해 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되며, 여기서, CHK1 억제제는 2 또는 3회 투여량으로 투여되며, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여는 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되며, 임의로 CHK1 억제제의 제3 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여된다.

[0056] 본 발명의 하나의 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되며, 여기서, CHK1 억제제는 2회 투여량으로 투여되며, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되며, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.

[0057] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암 환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되며, 여기서, CHK1 억제제는 3회 투여량으로 투여되며, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여되며, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.

[0058] CHK1 억제제는 적어도 바람직한 생물학적 효과에 도달하기 위한 수준에서 투여되어야 한다. 따라서, DNA 손상

제를 강화시키기 위해, CHK1 억제제는 적어도 바람직한 생물학적 효과, 또는 생물학적으로 효과적인 투여량에 도달하는 최소량으로 투여될 것이다.

[0059] 본 발명의 하나의 구현예에서, CHK1 억제제의 바람직한 생물학적 효과는 DNA 손상제의 투여 후 pCHK1에서 80% 이상의 억제(DNA 손상제 만의 투여와 비교하여)이다.

[0060] 본 발명의 또 다른 구현예에서, CHK1 억제제의 바람직한 생물학적 효과는 DNA 손상제의 투여 후 pCHK1에서 90% 이상의 억제(DNA 손상제 만의 투여와 비교하여)이다.

[0061] 본 발명의 또 다른 구현예에서, CHK1 억제제의 바람직한 생물학적 효과는 DNA 손상제의 투여 후 pCHK1에서 95% 이상의 억제(DNA 손상제 만의 투여와 비교하여)이다.

[0062] 본 발명의 또 다른 구현예에서, CHK1 억제제의 바람직한 생물학적 효과는 DNA 손상제의 투여 후 p-cdc2에서 66% 이상의 억제(DNA 손상제 만의 투여와 비교하여)이다.

[0063] 그러나, 투여량은, 허용되지 않는 부작용을 갖는 생물학적 효과의 이익이 더 크기 않도록 높지 않아야 한다. 따라서, 효과적인 투여 섭생은 최대로 허용된 투여량("MTD") 보다 크지 않은 투여량일 것이다. 본 발명은 CHK1 억제제의 2회 또는 3회 투여량을 포함하는 투여 요법으로 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여량은 생물학적 유효 투여량 및 최대 허용되는 투여량 사이이다.

[0064] 최대 허용된 투여량은 투여량-제한 독성("DLT")의 허용되는 정도를 생산하는 최대 투여량으로 정의된다. 허용되지 않는 비율의 DLT를 유발하는 투여량은 비-내성으로 고려된다. 전형적으로, 특수 스케줄에 대한 MTD는 제1상 임상 시도에서 확립된다. 이들은 일반적으로 설치류에서 심각한 독성 투여량("STD10")(mg/m^2 기준)의 1/10의 안정한 출발 투여량에서 개시하며 환자를 3개 집단에서 누적시키고, 보다 높은 확대 단계가 감소하는 상대적 증가를 갖는(예를 들면, 100%, 65%, 50%, 40%, 및 이후 30% 내지 35%의 투여량 증가) 변형된 피보나치 서열(Fibonacci sequence)에 따라 투여량을 줄임으로써 환자에서 수행된다. 투여량 확대는 3개 집단의 환자에서 비-내성 투여량이 도달할 때까지 지속한다. DLT의 허용되는 수준을 생산하는 다음의 보다 적은 투여량 수준은 MTD인 것으로 고려된다.

[0065] 또한, CHK1 억제제의 MTD는 특수 억제제, 종 및 투여량 스케줄에 따라 변한다. 예를 들면, 7, 14, 21 또는 28일에 걸친 단지 첫째날 대 첫째 및 둘째날 대 첫째 내지 세째날 만의 투여는 모두 상이한 MTD를 가질 수 있다. 그러나, 위에서 논의한 바와 같이, 효과적인 투여 스케줄은 생물학적으로 효과적이 되도록 하기에 충분히 높은 억제제를 투여하는 것을 필요로 한다. 단지 첫째날 투여로 생물학적 유효 투여량이 도달할 수 있지만, DNA 복구로부터 손상된 세포를 유지시키기에 충분히 길지 않을 수 있다. 달리는, 첫째날 내지 세째날 투여가 충분히 길 수 있지만, 생물학적 유효 투여량에 도달하기에 충분히 높은 투여량이 아닐 수 있다. 이는 3일 동안 투여되는 MTD가 생물학적 유효 투여량보다 더 적을 수 있음에 기인할 수 있다. 따라서, 유효 투여량 스케줄은 생물학적 유효 투여량과 동일하거나 더 많은 MTD를 가질 것이다.

[0066] 본 발명의 하나의 구현예에서, 2 또는 3회 투여량의 CHK1 억제제가 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.

[0067] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 2 또는 3회 투여량의 CHK1 억제제는 최대로 허용되는 투여량으로 투여된다.

[0068] 통상적으로 암을 치료하는 경우, 환자는 특수 화합물의 MTD에서 투여받음으로써 치료의 최대 이익이 달성될 수 있도록 한다. 따라서, 본 발명의 하나의 구현예는 2 또는 3회 투여량의 CHK1 억제제를 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여량은 억제제의 최대 허용된 투여량이다.

[0069] 본 발명의 하나의 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 2회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여된다.

[0070] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 3회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제3 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여된다.

- [0071] 경구 CHK1 억제제는 경구 투여될 수 있는 CHK1 억제제이다. CHK1 억제제가 경구 투여되는 경우, 이는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께, 환제(pi11), 경질 또는 연질 캡슐제, 정제, 로젠지제, 수성 또는 유성 혼탁제, 유제, 분산성 산제 또는 임제, 시럽제, 엘릭서르제 등으로 제형화될 수 있다.
- [0072] '926 CHK1 억제제는 경구 CHK1 억제제이다.
- [0073] 본 발명의 하나의 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 2회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되며, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.
- [0074] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 3회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제3 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여되며, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.
- [0075] 본 발명의 특정 구현예에서, CHK1 억제제의 투여량은 매일 2회 투여(즉, BID 투여)로 나누어질 수 있다. 당해 구현예에서, CHK1 억제제의 제1 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날 2회 투여를 포함한다. 2회 투여는 일반적으로 하루에 걸쳐 떨어진 간격이다. 이는 또한 둘째날 2회, 및 임의로 세째날 2회 이상 투여를 포함할 것이다.
- [0076] 본 발명의 하나의 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 4회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여된다.
- [0077] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 6회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제5 및 제6 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여된다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 4회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 6회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제5 및 제6 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여되고, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 4회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여된다.
- [0081] 본 발명의 또 다른 구현예는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 6회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제5 및 제6 투여량은 DNA 손상제의 투여

후 세째날에 투여된다.

[0082] 본 발명의 또 다른 구현에는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 4회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.

[0083] 본 발명의 또 다른 구현에는 DNA 손상제를 강화시키기 위해 암환자에게 투여하기 위한 경구 CHK1 억제제를 제공하며, 여기서, CHK1 억제제의 투여는 DNA 손상제의 투여 후 수반되고, 여기서, CHK1 억제제는 6회 투여량으로 투여되고, CHK1 억제제의 제1 및 제2 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 첫째날에 투여되며, CHK1 억제제의 제3 및 제4 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 둘째날에 투여되고, CHK1 억제제의 제5 및 제6 투여량은 DNA 손상제의 투여 후 세째날에 투여되고, 여기서, CHK1 억제제는 생물학적 유효 투여량 및 최대로 허용되는 투여량 사이에서 투여된다.

실시예

[0085] 본 발명을 나열하기 위하여, 다음 실시예가 포함된다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며 본 발명을 실행하는 방법을 제안하는 것으로만 이해되어야 한다.

실시예 1

[0087] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 11일 후, 마우스를 각각의 그룹이 대략 300 mm^3 의 평균 종양 용적을 갖는 3개 그룹으로 무작위적으로 나누었다. 분류된 동물에게 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 24시간 동안 투여한 후, 화합물 1 또는 화합물 2로 챠린지하였다.

[0088] 화합물 1(1 mg/Kg, 3 mg/Kg, 10 mg/Kg, 30 mg/Kg, 및 100 mg/Kg; 경구)를 투여하고 종양을 투여 후 2일째에 수거하였다. CHK1(s296)의 인산화를 면역블롯으로 평가하여 총 ERK 발현으로 표준화하였다. 결과는 대조군의 %("POC")로 표시하였다. 결과는 도 1에 나타낸다.

[0089] 화합물 2(25 mg/kg; 경구)를 투여하고 종양을 투여 후 2시간, 4시간, 8시간 및 12시간째에 수거하였다. CHK1(s296)의 인산화를 면역블롯으로 평가하고 총 ERK 발현에 대해 표준화하였다. 결과를 POC로 표시하였다. 결과는 도 2에 나타낸다.

실시예 2

[0091] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 20일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 390 mm^3 인 3개 그룹으로 무작위로 나누었다. HT-29 종양을 지닌 암컷 누드 마우스에 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 투여하고, 종양을 분석을 위해 투여 후 48시간, 72시간 및 96시간 째에 수집하였다. CHK1 및 cdc2의 인산화를 면역블롯으로 평가하고 총 ERK 발현에 대해 표준화하였다. 결과를 POC로 표시하였다. 결과는 도 3 및 4에 나타낸다.

실시예 3

[0093] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 세포를 피하 접종하였다. 12일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 250 mm^3 인 6개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 CPT11(100 mg/kg; 복강내)의 단일 투여량을 2일째에 투여한 후, 화합물 1(50mg/kg; 경구, 하루 2회)을 CPT11 투여와 동시에 또는 CPT11 투여 후 24시간 째에 3일 연속일 동안 투여하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 5에 서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = ($\text{너비}^2 \times \text{길이})/2$ 를 사용하여 계산하였다. 결과를 도 5에 나타내고 내성 결과를 표 1에 나타낸다:

표 1

처리	최대 체중 손실%	치사율 %
비히클	5.5, 13일	0
CPT11	3.9, 13일	0
화합물 1	3.9, 13일	0

콤보(Combo) 동시	N/A	100
콤보 24 시간 지연	18.3, 9일	17

[0095] 실시예 4

[0096] 나이브(naive) 암컷 누드 마우스에게 Q10Dx2 주기 스케줄로 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 2(25mg/kg; 경구, 1일 2회, 각각의 CPT11 주기 당 3일 동안) 투여는 CPT11 후 12, 24, 또는 48시간째에 개시하였다. 내성 결과는 표 2에 나타낸다:

표 2

처리	최대 체중 손실%	치사율 %
비히클	0.5, 14일	0
CPT11	3.4, 14일	0
화합물 2	0.3, 17일	0
CPT11 + 화합물 2 (12 시간 지연)	17.1, 7일	12.5
CPT11 + 화합물 2 (24 시간 지연)	2.1, 14일	0
CPT11 + 화합물 2 (48 시간 지연)	2.6, 3일	0

[0098] 실시예 5

[0099] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 12일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 215 mm^3 인 8개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 Q10Dx2 주기 스케줄로 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 2(25mg/kg; 경구, 하루 2회) 투여를 CPT11 투여 후 24시간 째에 나타낸 바와 같이 첫째날 또는 세째날 동안 투여하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 6에서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = ($\text{너비}^2 \times \text{길이}$)/2를 사용하여 계산하였다. 치사율은 당해 연구 과정에 걸쳐 발생하지 않았다. 결과를 도 6에 나타내고 내성 결과를 표 3에 나타낸다:

표 3

처리	성장 지연 (일)	회귀 %	최대 체중 손실 %
비히클	N/A	N/A	1.5, 3일
화합물 2	1.8	N/A	7.2, 3일
CPT11	16	N/A	1.1, 17일
콤보 1일	20.8	N/A	6.1, 3일
콤보 3일	32.4	45	4.5, 3일

[0101] 실시예 6

[0102] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 24일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 450 mm^3 인 3개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 단일 제제로서 투여하고, 종양을 투여 후 24시간 및 96시간째에 수거하였다. 조합 그룹의 경우, 화합물 2(25mg/kg; 경구) 투여를 CPT11(100mg/kg) 투여 후 24시간 째에 개시하였다. 화합물 2는 단일 투여량으로서 제공되거나, BID 스케줄에서 3일 연속일 동안 제공하였다. 화합물 2를 투여받은 동물로부터의 모든 종양을 투여 후 2시간째에 수거하였다. cdc2의 인산화를 면역 블로킹으로 평가하고 총 ERK 발현에 대해 표준화하였다. 결과를 POC로 표시한다. 화합물 2 노출에 이어 단일 투여량 또는 3일 동안 투여는 통계적으로 상이하지 않았다(t -시험 > 0.05). 결과는 도 7에 나타낸다.

[0103] 실시예 7

[0104] CPT11 유도된 포스포-cdc2의 투여량-관련 억제를 유도하는 화합물 5의 연장된 투여

[0105] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 29일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 500 mm^3 인 3개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 단일 제제로서 투여하고, 종양을 투여 후 96시간째에 수거하였다. 조합 그룹의 경우, 화합물 5(5, 10 또는 25mg/kg; 경구) 투여를 CPT11(100mg/kg) 투여 후 24시간 째에 개시하였다. 화합물 5는 25mg/kg에서 단일 투여량으로서 제공되거나, 달리는 5, 10 또는 25mg/kg 투여량으로 BID 스케줄에서 3일 연속일 동안 제공하였다. 화합물 5를 투여받은 동물로부터의 모든 종양을 CPT11 투여 후 96시간째에 수거하였다. cdc2의 인산화를 면역 블로킹으로 평가하고 총 ERK 발현에 대해 표준화하였다. 결과를 POC로 표시한다. 결과를 도 8에 나타낸다.

[0106] **실시예 8**

[0107] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 14일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 260 mm^3 인 8개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 Q7Dx2 주기 스케줄로 켐시타빈(140 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 2(10 또는 25mg/kg; 경구, 하루 2회) 투여를 켐시타빈 투여 후 24시간 째에 개시하고 나타낸 바와 같이 3일 동안 지속하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 9에서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = ($\text{너비}^2 \times \text{길이}$)/2를 사용하여 계산하였다. 치사도는 당해 연구 과정에 걸쳐 나타나지 않았다. 결과를 도 5에 나타내는 한편, 종양 성장 미터 및 내성 결과를 표 4에 나타낸다:

표 4

처리	성장 지연 (일)	회귀 %	최대 체중 손실 %
비히클	N/A	N/A	1.22, 7일
켐시타빈	4.39	N/A	3.16, 3일
화합물 2	4.78	N/A	0.54, 7일
켐시타빈 + 화합물 2 (10 mg/kg)	15.97	1.44, 3일	7.5, 14일
켐시타빈 + 화합물 2 (25 mg/kg)	32.77	20.43, 14일	8.45, 14일

[0109] **실시예 9**

[0110] 켐시타빈과 조합시 종양 성장의 투여량 관련 억제를 나타내는 화합물 5

[0111] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 14일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 200 mm^3 인 7개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 Q7Dx3 주기 스케줄로 켐시타빈(120 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 5(10 또는 25mg/kg; 경구, 하루 2회) 투여를 켐시타빈 투여 후 24시간 째에 개시하고 나타낸 바와 같이 3일 동안 지속하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 10에서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = ($\text{너비}^2 \times \text{길이}$)/2를 사용하여 계산하였다. 치사도는 당해 연구 과정에 걸쳐 나타나지 않았다. 결과를 도 10에 나타내는 한편, 종양 성장 미터 및 내성 결과를 표 5에 나타낸다:

표 5

처리	성장 지연 (일)	회귀 %	최대 체중 손실 %
비히클	N/A	4.2	2.3, 18일
켐시타빈	11.5	N/A	4.9, 12일
화합물 5 (10 mg/kg)	5.7	31.6	1.8, 15일
켐시타빈 + 화합물 5 (5 mg/kg)	12.6	27.1	2.8, 18일
켐시타빈 + 화합물 5 (10 mg/kg)	19.8	45.4	0

캡시타빈 + 화합물 5 (25 mg/kg)	59.4	86.7	2.3, 14일
----------------------------	------	------	----------

[0113] 실시예 10

[0114] MiaPaCa2 췌장 암종 이종이식체에서 캡시타빈과의 조합시 종양 성장을 억제하는 화합물 5

[0115] 암컷 누드 마우스에 1:1의 1X PBS(100 μ L) 및 마트리겔 혼탁액(100 μ L) 중 7×10^6 MiaPaCa2 종양 세포를 피하 접종하였다. 15일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 315 mm^3 인 7개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 Q7Dx3 주기 스케줄로 캡시타빈(120 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 5(25mg/kg; 경구, 하루 2회) 투여를 캡시타빈 투여 후 24시간 째에 개시하고 나타낸 바와 같이 3일 동안 지속하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 11에서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = ($\text{너비}^2 \times \text{길이}$)/2를 사용하여 계산하였다. 치사도는 당해 연구 과정에 걸쳐 나타나지 않았다. 결과를 도 11에 나타내는 한편, 종양 성장 미터 및 내성 결과를 표 6에 나타낸다:

표 6

처리	성장 지연 (일)	종양 성장 억제 %	최대 체중 손실 %
비히클	N/A	N/A	1.8, 4일
캡시타빈	2.2	6.6	1.5, 4일
화합물 5 (10 mg/kg)	6.1	25.5	0.3, 4일
캡시타빈 + 화합물 5 (25 mg/kg)	18.3	59.1	2.1, 16일

[0117] 실시예 11

[0118] CPT-11과의 조합시 종양 성장의 투여량 관련 억제를 나타내는 화합물 2

[0119] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 5×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 14일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 260 mm^3 인 8개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 Q10Dx2 주기 스케줄로 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 2(10 또는 25mg/kg; 경구, 하루 2회) 투여를 CPT11 투여 후 24시간 째에 개시하고 나타낸 바와 같이 3일 동안 지속하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 12에서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = ($\text{너비}^2 \times \text{길이}$)/2를 사용하여 계산하였다. 치사도는 당해 연구 과정에 걸쳐 나타나지 않았다. 결과를 도 12에 나타내는 한편, 종양 성장 미터 및 내성 결과를 표 7에 나타낸다:

표 7

처리	성장 지연 (일)	회귀 %	최대 체중 손실 %
비히클	N/A	N/A	N/A
CPT11	14.2	N/A	0.08
화합물 2	N/A	N/A	N/A
조합 10 mg/kg	23	18.3	1.4
조합 25 mg/kg	33.3	41.6	9.1

[0121] 실시예 12

[0122] CPT-11과의 조합시 종양 성장의 투여량 관련된 억제를 나타내는 화합물 5

[0123] 암컷 누드 마우스에 1X PBS(100 μ L) 중 4×10^6 HT-29 종양 세포를 피하 접종하였다. 12일 후, 마우스를 각각의 그룹에서 평균 종양 용적이 대략 200 mm^3 인 7개 그룹으로 무작위로 나누었다. 분류된 동물에 Q10Dx2 주기

스케줄로 CPT11(100 mg/kg; 복강내)을 투여하였다. 화합물 5(5, 10 또는 25mg/kg; 경구, 하루 2회) 투여를 CPT11 투여 후 24시간 째에 개시하고 나타낸 바와 같이 3일 동안 지속하였다. 종양 크기 및 동물 체중을 연구 과정에 걸쳐 도 13에서의 데이터 점으로 나타낸 날짜에 측정하였다. 종양 용적을 수학식: 용적 = (너비² × 길이)/2를 사용하여 계산하였다. 치사도는 당해 연구 과정에 걸쳐 나타나지 않았다. 결과를 도 13에 나타내는 한편, 종양 성장 미터 및 내성 결과를 표 8에 나타낸다:

표 8

처리	성장 지연 (일)	회귀 %	최대 체중 손실 %
비히클	N/A	N/A	N/A
CPT11	16.6	N/A	6.3, 18일
화합물 5	7.7	N/A	2.5, 18일
조합 5 mg/kg	19.5	4.5	4.8, 18일
조합 10 mg/kg	28.3	59.3	4.4, 7일
조합 25 mg/kg	38.5	61	10.0, 18일

[0124] 본 발명이 나열된 구현예와 함께 기술되어 있다고 해도, 이들이 본 발명을 이들 구현예로 한정함을 의도하지 않는다는 것이 이해될 것이다. 한편, 본 발명은 특허청구범위에 의해 정의된 것으로서 본 발명의 영역내에 포함될 수 있는, 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 다음 기술은 본 발명의 원리의 나열만으로 고려된다.

[0125] 용어 "포함하다(comprise)", "포함하는(comprising)", "포괄하다(include, includes)" 및 "포괄하는 (including)"은 본 명세서 및 다음 특허청구범위에서 사용되는 경우, 기술된 특징, 정수, 성분 또는 단계의 존재를 명시하는 것으로 의도되나, 이들은 하나 이상의 다른 특징, 정수, 성분, 단계 또는 이의 그룹의 존재 또는 첨가를 배제하지 않는다.