



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0005125
(43) 공개일자 2017년01월11일

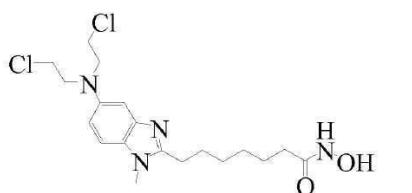
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7035842
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년12월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/061569
- (87) 국제공개번호 WO 2015/181154
국제공개일자 2015년12월03일
- (30) 우선권주장
1409488.2 2014년05월28일 영국(GB)
- (71) 출원인
유로-셀피끄 소시에떼 아노님
룩셈부르크 엘-2350 룩셈부르크 르 장 피레 1
- (72) 발명자
페를링 토마스 요르크
스위스 씨에이치-4052 바젤 제보겔쉬트라쎄 30
- (74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 46 항

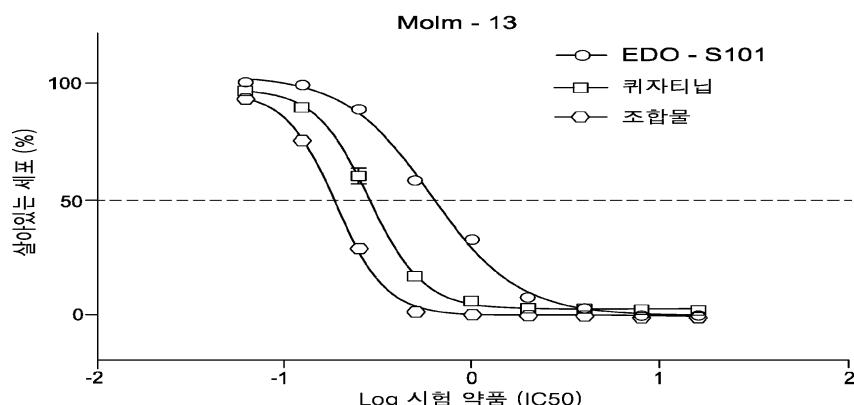
(54) 발명의 명칭 **클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 알킬화 히스톤-디아세틸라제 억제제 응합 분자 EDO-S101을 포함하는 약학적 조합물 및 암 치료에 사용되는 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염을 포함하는 조합물; 상기 조합물을 포함하는 약학적 조성물 및 키트; 암 치료에 사용하기 위한 조합물, 조성물 또는 키트; 이를 필요로 하는 환자에게 상기 조합물, 조성물 또는 키트의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 상기 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.



대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/407 (2013.01)

A61K 31/416 (2013.01)

A61K 31/433 (2013.01)

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/553 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

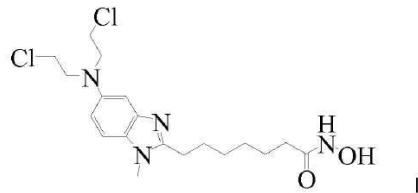
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 (class III receptor tyrosine kinase inhibitor) 및 하기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 염을 포함하는 조합물:



청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물의 약학적 염은 히드로클로리드, 히드로브로미드, 히드로아이오디드, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트 (glucuronate), 글루타레이트, 말레이트, 말레이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌술포네이트 또는 아세테이트인 조합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 FMS-관련 티로신 키나제 3 (FLT3/STK1), 콜로니-자극 인자 1 수용체 (colony-stimulating factor 1 receptor: CSF-1R), 줄기세포 인자 수용체 (SCFR) 및 혈소판 유래 증식 인자 수용체 (PDGFRs)로부터 선택된 클래스 III 티로신 수용체 키나제의 억제제인 조합물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 퀴자티닙 (quizartinib), 수니티닙 (sunitinib), 리니파닙 (linifanib), 포레티닙 (foretinib), 스타우로스포린 (staurosporine) 및 탄두티닙 (tandutinib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 FMS-관련 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제인 조합물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 FLT3 억제제는 퀴자티닙인 조합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 부가적인 약학적 작용제를 더 포함하는 조합물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물의 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되기에 적합한 조합물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 조합물의 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 동시에 투여되기에 적합한 조합물.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 1:2000 내지 2000:1인 조합물.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 1:2000 내지 1:100인 조합물.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 1:1000 내지 1:500인 조합물.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 1:900 내지 1:500인 조합물.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 아세테이트 염, 및 퀴자티닙을 포함하고, 상기 조합물 중 상기 퀴자티닙 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 아세테이트 염의 몰비는 1:900 내지 1:500인 조합물.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 퀴자티닙이고, 상기 퀴자티닙 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염은 상승작용 조합물 (synergistic combination)인 조합물.

청구항 15

약학적 허용가능한 희석제 또는 담체, 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 따른 조합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 따른 조합물, 및 선택적으로 환자를 치료하기 위한 지시서를 포함하는 키트.

청구항 17

암 치료에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 따른 조합물, 청구항 15에 따른 조성물, 또는 청구항 16에 따른 키트.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 암은 혈액암 및 유방암으로부터 선택되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 혈액암은 다발성 골수종 (multiple myeloma), 림프종 (lymphoma) 및 백혈병 (leukemia)으로부터 선택되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 백혈병은 급성 림프모구 백혈병 (acute lymphoblastic leukemia: ALL), 만성 림프구 백혈병 (chronic lymphocytic leukemia: CLL), 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia: AML), 만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia: CML), 털세포 백혈병 (hairy cell leukemia: HCL), T-세포 전립프구성 백혈병 (T-cell prolymphocytic leukemia: T-PLL), 대과립 림프구 백혈병 (large granular lymphocytic leukemia) 및 T-세포 급성 림프모구 백혈병 (T-cell acute lymphoblastic leukemia)으로부터 선택되는 조합물,

조성물 또는 키트.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)인 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 22

청구항 19에 있어서, 상기 다발성 골수종은 활성 골수종 (active myeloma), 형질세포종 (plasmacytoma), 경쇄 골수종 (light chain myeloma) 및 비-분비성 골수종 (non-secretory myeloma)으로부터 선택되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 23

청구항 19에 있어서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 (Hodgkin lymphoma) 및 비호지킨 림프종 (non-Hodgkin lymphoma)으로부터 선택되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 24

청구항 18에 있어서, 상기 유방암은 클라우딘-로우 종양 (claudin-low tumors), 기저형 종양 (basal-like tumors), 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 양성 종양, 관강 A 종양 (luminal A tumors) 및 관강 B 종양 (luminal B tumors)으로부터 선택되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 25

청구항 18에 있어서, 상기 유방암은 삼중-음성 유방암 (triple-negative breast cancer)인 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 26

청구항 17 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 치료에서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 암 치료에서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 동시에 투여되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 28

청구항 17 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 이를 필요로 하는 환자에게 10 내지 100 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 치료에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 이를 필요로 하는 환자에게 40 내지 80 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 30

청구항 17 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료에서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제가 0.01 내지 1 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제가 0.1 내지 0.25 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 조합물, 조성물 또는 키트.

청구항 32

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게, 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 따른 조합물, 청구항 15에 따른 조성물 또는 청구항 16에 따른 키트를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 암은 혈액암 및 유방암으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 혈액암은 다발성 골수종, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되는 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 백혈병은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 만성 림프구 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 텔세포백혈병(HCL), T-세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 대파립 림프구 백혈병 및 T-세포 급성 림프모구 백혈병으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)인 방법.

청구항 37

청구항 34에 있어서, 상기 다발성 골수종은 활성 골수종, 형질세포종, 경쇄 골수종 및 비-분비성 골수종으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

청구항 34에 있어서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 방법.

청구항 39

청구항 33에 있어서, 상기 유방암은 클라우딘-로우 종양, 기저형 종양, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2) 양성 종양, 관강 A 종양 및 관강 B 종양으로부터 선택되는 방법.

청구항 40

청구항 33에 있어서, 상기 유방암은 삼중-음성 유방암인 방법.

청구항 41

청구항 32 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법에서 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제가 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되는 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 방법에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제가 동시에 투여되는 방법.

청구항 43

청구항 32 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 이를 필요로 하는 환자에게 10 내지 100 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 이를 필요로 하는 환자에게 40 내지 80 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 방법.

청구항 45

청구항 32 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제가 이를 필요로 하는 환자에게 0.01 내지 1 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제가 이를 필요로 하는 환자에게 0.1 내지 0.25 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 암 치료, 예를 들면 혈액암 및 유방암 치료에 사용되는 조합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

암은 가장 수명을 위협하는 질병 중 하나이다. 암은 신체의 일부의 세포가 조절불능의 성장 (out-of-control growth)을 경험하는 상태이다. 미국 암학회 (American Cancer Society)의 최신 데이터에 따르면, 2014년 미국에서 167만 건의 신규 암의 사례 (case)가 발생한 것으로 추정된다. 암은 미국에서 (심장 질환 다음으로) 사망의 두번째 주요 원인이고, 2014년 585,000명 이상의 목숨을 앗아갈 것이다. 실제로, 미국에 사는 모든 남성의 50% 및 모든 여성의 33%가 그들의 일생에서 어떤 종류의 암이 발병할 것이라고 추정된다. 따라서 암은 미국에서 주요 공중보건 부담 (public health burden)이 되고, 상당한 비용을 차지한다. 이러한 수치는 대부분의 국가들의 어디서든 반영되며, 암이 발병되는 개체군의 암의 형태 및 상대적 비율은 유전자와 식단을 포함하는 많은 다른 요인들에 따라 달라진다.

[0003]

수십년 동안, 수술, 화학요법, 및 방사선이 다양한 암에 대한 확립된 치료였다. 환자는 통상적으로 그들의 질병의 종류와 정도에 따라 상기 치료들을 조합하여 받는다. 그러나 수술 치료 (즉, 병적인 조직의 제거)가 불가능한 경우, 화학요법이 암 환자에 대해 가장 중요한 선택사항이다. 수술은 특정 부위, 예를 들면 유방, 결장 및 피부에 위치한 종양을 제거하는데 때때로 효과적이지만, 다른 위치, 가령 척추에 위치한 종양을 치료하는데 사용할 수 없을 뿐만 아니라, 혈액 및 혈액-형성 조직 (가령, 골수)을 포함하는 파종 혈액암을 치료하는데 사용할 수 없다. 상기는 다발성 골수종 (multiple myeloma), 림프종 (lymphoma) 또는 백혈병 (leukemia)을 포함한다. 방사선 요법은 살아있는 조직을 이온화된 방사선에 노출시켜서, 상기 노출된 세포를 죽이거나 손상시킨다. 방사선 요법의 부작용은 급성이고, 일시적일 수 있지만, 다른 것들은 되돌릴 수 없다. 화학요법은 세포 복제 또는 세포 대사를 파괴한다. 이는 유방암, 폐암 및 고환암의 치료에 가장 많이 사용된다. 상기 암 치료에서 주된 실패 원인들 중 하나는 암 세포에 의해 약물 내성이 발생되어, 질병이 재발되거나 또는 심지어 사망에 이를 수 있는 심각한 문제점이 있다. 그러므로 더 효과적인 암치료가 필요하다.

[0004]

다발성 골수종은 상당히 중대되고 있는 문제이다. 이는 형질 세포 (plasma cell)에서 발생하는 암이다. 정상 형질 세포는 감염원과 싸우기 위한 면역글로불린을 생성한다. 골수종에서, 상기 형질 세포가 비정상이 되어, 다수의 조절불가능한 한가지 형태의 항체 (파라단백질(paraprotein)로 알려져 있음)만을 분비하며, 이는 유용한 기능을 갖고 있지 않다. 이는 골수 중에 축적되고, 혈액으로 순환되어, 소변에서 검출될 수 있다. 이는 골수 가 성인에서 일반적으로 활발한 경우에 신체의 다수 부위에 영향을 준다 (그러므로, '다발성' 골수종이라 함). 다발성 골수종 (또는 골수종이라 함)의 주요 형태는 활성 골수종 (active myeloma), 형질세포종 (plasmacytoma), 경쇄 골수종 (light chain myeloma) 및 비-분비성 골수종 (non-secretory myeloma)이다. 2011년 미국에서 골수종의 신규 사례의 수는 일년에 100,000명의 남자 및 여자에 대해 6.1명이며, 5년후 생존율은 45%이다. 2014년 미국에서 신규 사례의 수는 24,000건 이상이며 (모든 암 사례의 1.4%), 2014년 사망자수는 11,000 이상일 것이다 (모든 암 사례의 1.9%).

[0005]

WO-A-2010/085377에서, 화학식 I의 화합물은 다발성 골수종 세포주에 대해 우수한 인 비트로 (*in vitro*) 활성을 갖는 것을 보여주며, 벤다무스틴 (bendamustine)에 의해서 제시된 활성보다 x35-100의 범위의 더 큰 활성을 갖는다.

[0006]

백혈병은 혈액암 또는 골수암의 형태이며, "모세포 (blasts)"로 불리는 미성숙 백혈구 세포의 비정상적인 증가

를 특징으로 한다. 감염원과 싸우는 정상적이고 기능적인 백혈구 세포를 생성하는 대신에, 신체는 다수의 비기능성 모세포를 생성한다. 백혈병은 질병의 스펙트럼을 커버하는 광의의 용어이다. 즉, 혈액, 골수 및 림프계에 영향을 주는 더 넓은 질병군의 일부이며, 상기 모두는 혈액 종양 (hematological neoplasms)으로 알려져 있다. 가장 일반적인 형태는 급성 림프모구 백혈병 (acute lymphoblastic leukemia: ALL), 만성 림프구 백혈병 (chronic lymphocytic leukemia: CLL), 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia: AML), 및 만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia: CML)이며, 덜 일반적인 형태는 털세포백혈병 (hairy cell leukemia: HCL), T-세포 전림프구성 백혈병 (T-cell prolymphocytic leukemia: T-PLL), 대파립 림프구 백혈병 (large granular lymphocytic leukemia) 및 T-세포 급성 림프모구 백혈병 (T-cell acute lymphoblastic leukemia)을 포함한다. 2014년 미국에서 신규 사례의 수는 52,000건 이상이며 (미국에서 모든 신규 암의 3.1%), 24,000명 이상이 사망한 것으로 추정된다 (미국에서 모든 암 사망자의 4.1%). 5년후 생존율은 현재 57.2%이며, 이러한 수치는 많은 다른 암에서 보다 상당히 낮으며, 급성 골수성 백혈병에 대한 5년후 생존율은 20%로 특히 낮다.

[0007] 림프종은 림프계의 암이다. 림프종은 2가지의 주된 형태, 즉 호지킨 림프종 (Hodgkin lymphoma) 및 비호지킨 림프종 (non Hodgkin lymphoma)이 있다.

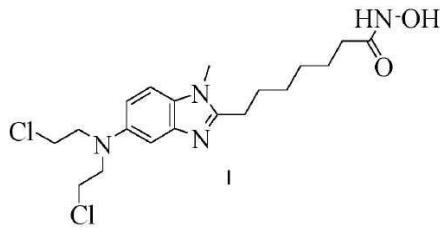
[0008] 비호지킨 림프종은 좀 더 일반적인 형태의 림프종이다. 상기 림프계는 전신을 통해 이동하므로, 신체의 거의 모든 부분에서 비호지킨 림프종을 발견할 수 있다. 비호지킨 림프종을 가진 환자에서, 이들 백혈구 세포 (림프구)의 일부는 비정상적으로 분화한다. 이들은 정상 세포에서와 같이 휴지 시간을 갖지 않으며, 이들은 연속적으로 분화하기 시작하여, 너무 많이 생성된다. 이들은 일반적으로 하는 것과 달리 자연적으로 죽지 않는다. 상기 세포들은 완전히 성숙되기 전에 분화하기 시작하므로, 정상적인 백혈구 세포가 하는 것처럼 감염원과 싸울 수 없다. 모든 비정상 림프구는 림프절, 또는 다른 장소, 예를 들어 골수 또는 비장에서 수집되기 시작한다. 그 후 이들은 종양으로 성장할 수 있고, 림프계 또는 이들이 성장하는 기관에서 문제를 일으키기 시작한다. 예를 들면, 림프종이 갑상선에서 시작하는 경우, 갑상선 호르몬의 정상적인 생성에 영향을 줄 수 있다. 비호지킨 림프종에는 많은 상이한 형태가 있다. 이들은 몇개의 상이한 방법으로 분류될 수 있다. 한가지 방법은 영향받은 세포의 형태로 나누는 것이다. 비호지킨 림프종에서, 2가지 형태의 림프구가 영향을 받을 수 있다 - B 세포 및 T 세포. 이를 B 세포 림프종 또는 T 세포 림프종으로 분류한다. 비호지킨 림프종을 가진 대부분의 사람들은 B 세포 림프종을 갖는다. T 세포 림프종은 10대 및 청년층에서 더 일반적이다.

[0009] 호지킨 림프종의 세포는 현미경하에서 특별한 외형을 갖는다. 이러한 세포를 리드 스턴베르그 (Reed Sternberg) 세포라고 부른다. 비호지킨 림프종은 리드 스턴베르그 세포를 갖지 않는다. 호지킨 림프종과 비호지킨 림프종은 2개의 상이한 질병이기 때문에 이들 사이의 차이를 말할 수 있는 것이 의사에게는 중요하다. 호지킨 림프종에서, 림프절의 세포가 암이 된다.

[0010] 비호지킨 림프종을 가진 환자에 있어서 2009년에 5년후 생존율 (%)은 63%인 반면에, 동일한 기간에 대해서 호지킨 림프종을 가진 환자에 대한 생존율은 83%이다.

[0011] 유방암은 유방 조직에 형성되는 암이다. 가장 일반적인 형태의 유방암은 도관 암종 (ductal carcinoma)이며, 유관의 선 (the lining of milk ducts) (유방의 소엽에서 유두로 모유를 운반하는 얇은 관)에서 시작한다. 유방암의 다른 형태는 소엽 암종 (lobular carcinoma)이고, 유방의 소엽 (유선)에서 시작한다. 유방암은 서브그룹으로, 즉 클라우딘-로우 종양 (claudin-low tumors), 기저형 종양 (basal-like tumors), 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 양성 종양, 관강 A 종양 (luminal A tumors) 및 관강 B 종양 (luminal B tumor)으로 분류될 수 있다. 침습 유방암 (invasive breast cancer)은 유관 또는 소엽에서 시작하여 주변의 정상 조직으로 퍼져나가는 유방암이다. 유방암은 남자와 여자 모두에서 발생하며, 남성 유방암은 드물다. 2014년에, 여성에서는 거의 233,000건의 신규 사례가, 남성에서는 2,400건의 신규 사례가 있고, 여성은 40,000명이 사망하고, 남성은 단지 400명 이상이 사망한 것으로 추정된다.

[0012] 유방암을 가진 여성의 100명당 약 15명은 삼중-음성 유방암 (triple-negative breast cancer)을 가지며, 즉 이는 에스트로겐 음성이고, 프로게스테론 음성이며, HER2 음성이다. 재발한 삼중-음성 유방암은 높은 미충족 의료 상태이며, 이는 이들의 생활사 (biology)가 공격적이고, 약물 내성이 빠르게 발생하며, 분자 표적이 없기 때문이다. 지금까지, 화학요법이 진행성 삼중-음성 유방암에 대한 표준의 치료이지만, 중간 값의 전체 생존율이 떨어진다. WO-A-2010/085377에서, 하기 화학식 I의 화합물이 개시되었다. 이는 HDAC 경로를 강력하게 억제하는, 혁신 (first-in-class) 이중-관능성 (dual-functional) 알킬화-HDACi 용합 분자이다.



[0013]

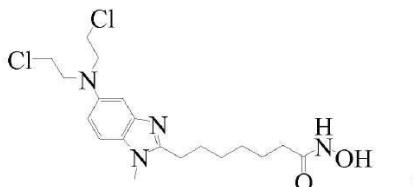
[0014] 생물학적 분석으로 상기 화학식 I의 화합물은 HDAC 효소들을 강력하게 억제하는 것을 보여주며 (HDAC1 IC₅₀ 9 nM), 다발성 골수종 세포주에 대한 우수한 인 비트로 활성을 갖는 것을 보여준다.

[0015] 유방암의 치료, 및 다발성 골수종, 램프종 또는 백혈병과 같은 혈액 암의 치료를 포함하는, 더 효과적인 암 치료법이 필요하다. 현재, 이러한 상태는 많은 사람에게 영향을 미치며, 중기간 내지 장기간 예후는 이러한 상태의 많은 경우에 대해서 좋지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명의 제1 양태에서, 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 (class III receptor tyrosine kinase inhibitor) 및 하기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염을 포함하는 조합물이 제공된다:



[0017]

[0018] 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 퀴자티닙 (quizartinib)의 조합물들은, 예를 들면 혈액암 (예를 들어, 백혈병, 램프종 및 다발성 골수종) 및 유방암과 같은, 암을 치료하는데 특히 효과적인 것을 발견하였고, 이는 암에 대한 더 효과적인 치료를 발견하기 위한 과제를 착수하려는 노력에 있어서 매우 유망하다.

[0019] 본 발명의 제2 양태에서, 약학적 허용가능한 희석제 또는 담체 및 본 발명의 제1 양태에 따른 조합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0020] 본 발명의 제3 양태에서, 본 발명의 제1 양태에 따른 조합물, 및 선택적으로 환자를 치료하기 위한 지시서 (instructions)를 포함하는 키트가 제공된다.

[0021] 본 발명의 제4 양태에서, 암, 예를 들어 혈액암 및 유방암의 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 제1, 제2 또는 제3 양태에 따른 조합물, 조성물 또는 키트가 제공된다.

[0022] 본 발명의 제5 양태에서, 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 환자에서 본 발명의 제1, 제2 또는 제3 양태에 따른 조합물, 조성물 또는 키트를 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 대조군의 %로 나타내는 인 비트로 MV-4-11 급성 골수성 백혈병 세포의 생존율(%) 대 단일 화합물 시험들 중 상기 시험된 화합물들 각각 (EDO-S101 대 시스플라틴 (cisplatin)과, 퀴자티닙 대 시스플라틴)에 대한 log IC₅₀의 그래프이고;

도 2는 대조군의 %로 나타내는 인 비트로 MV-4-11 급성 골수성 백혈병 세포의 생존율(%) 대 단일 화합물 시험들 중 상기 시험된 화합물들 각각 및 조합 (EDO-S101, 퀴자티닙 및 그 조합)에 대한 log IC₅₀의 그래프이며;

도 3은 대조군의 %로 나타내는 인 비트로 Molm-13 급성 골수성 백혈병 세포의 생존율(%) 대 단일 화합물 시험들 중 상기 시험된 화합물들 각각 (EDO-S101 대 시스플라틴 및 퀴자티닙과, EDO-S101 대 퀴자티닙)에 대한 log IC₅₀의 그래프이고; 또한

도 4는 대조군의 %로 나타내는 인 비트로 Molm-13 급성 골수성 백혈병 세포의 생존율(%) 대 단일 화합물 시험들 중 상기 시험된 화합물들 각각 및 조합 (EDO-S101, 퀴자티닙 및 그 조합)에 대한 log IC50의 그래프이다.

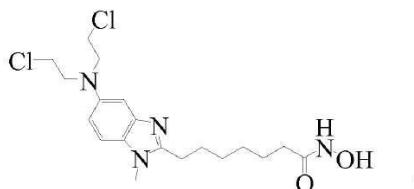
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 본 발명에서, 다수의 일반적인 용어 및 문구가 사용되었고, 이는 하기와 같이 해석되어야 한다.
- [0025] "동물 (animal)"은 인간, 인간이 아닌 포유동물 (예를 들어, 개, 고양이, 토끼, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 사슴 등) 및 비-포유동물 (예를 들어, 새 등)을 포함한다.
- [0026] "약학적 허용가능한 염 (pharmaceutically acceptable salts)"은 본 발명의 화합물들의 염들을 의미하며, 이는 상기에 정의된 바와 같이 약학적 허용가능하고, 원하는 약리 활성을 갖는다. 이러한 염은 무기산 또는 유기산으로 형성된 산 부가 염을 포함한다. 또한, 약학적 허용가능한 염은, 존재하는 산성 양성자가 무기 염기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우 형성될 수 있는, 염기 부가 염을 포함한다. 일반적으로 이러한 염이, 예를 들면 상기 화합물들의 유리 산 또는 염기 형태를, 화학양의 적당한 염기 또는 산과, 수중에서 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 둘의 혼합물 중에서, 반응시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 상기 산 부가 염의 예로는 무기산 부가 염, 예를 들어 히드로클로리드, 히드로브로미드, 히드로아이오디드, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 및 유기산 부가 염, 예를 들어 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 살리실레이트, 토실레이트, 락테이트, 나프탈렌술포네이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트를 포함한다. 상기 알칼리 부가 염의 예로는 무기염, 예를 들어 소듐, 포타슘, 칼슘 및 암모늄 염, 및 유기 알칼리 염, 예를 들어 에틸렌디아민, 에탄올아민, N,N-디알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민 및 염기성 아미노산 염을 포함한다.
- [0027] 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 퀴자티닙과 같은 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제의 조합물들이 다발성 골수종, 백혈병 및 램프종과 같은 혈액암과, 유방암을 포함하는 암의 치료에 특히 효과적이어서, 이는 암에 대한 더 효과적인 치료를 발견하기 위한 과제를 착수하려는 노력에 있어서 매우 유망하다는 것을 놀랍게도 발견하였다.
- [0028] 본 발명의 조합물에서, 상기 화학식 I의 화합물의 약학적 허용가능한 염은 히드로클로리드, 히드로브로미드, 히드로아이오디드, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트 (glucuronate), 글루타레이트, 말레이트, 말레이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌술포네이트 또는 아세테이트가 바람직하고, 아세테이트가 더 바람직할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 조합물에서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 FMS-관련 티로신 키나제 3 (FLT3/STK1), 콜로니-자극 인자 1 수용체 (colony-stimulating factor 1 receptor: CSF-1R), 줄기세포 인자 수용체 (SCFR) 및 혈소판 유래 증식 인자 수용체 (PDGFRs)로부터 선택된 클래스 III 티로신 수용체 키나제의 억제제인 것이 바람직하다.
- [0030] 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 퀴자티닙, 수니티닙 (sunitinib), 리니파닙 (linifanib), 포레티닙 (foretinib), 스타우로스포린 (staurosporine) 및 탄두티닙 (tandutinib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 FMS-관련 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제인 것이 바람직하며, 퀴자티닙이 더 바람직하다.
- [0031] 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제를 포함하는 본 발명의 부가적인 바람직한 조합물에서, 상기 조합물은 하나 이상의 부가적인 약학적 작용제 (active agent)를 추가로 포함할 수 있다. 특히 적당한 약학적 작용제는 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제에 상이한 작용 형태를 갖는 항종양제 (anti-tumor agents), 예를 들어, 알킬화제, 가령 니트로수레아스 (nitrosureas), 에틸렌이민, 알킬술포네이트, 히드라진 및 트리아진, 및 백금계 제제 (platinum based agents); 식물 알칼로이드 (plant alkaloids), 택산 (taxanes), 빈카 알칼로이드 (vinca alkaloids); 항종양 항생제, 예를 들어 크로모마이신, 안트라시클린 및 기타 항생제, 예를 들어 미토마이신 및 블레오마이신; 항대사물질 (anti-metabolites), 예를 들어 폴산 (folic acid) 길항제, 페리미딘 길항제, 퓨린 길항제 및 아데노신 디아미나제 억제제; 글루코코르티코이드, 예를 들어 텍사메타손 (dexamethasone); 프로테아좀 억제제, 예를 들어 보르테조임 (bortezomib) 및 카르필조임 (carfilzomib), 토포이소머라제 억제제 (topoisomerase inhibitors), 예를 들어 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 기타 항종양제, 예를 들어 리보뉴클레오티드 리اكت제 억제제, 부신피질 스테로이드 억제제, 항미소관제

(anti-microtubule agent) 및 레티노이드; 단백질 키나제; 열 충격 단백질 (heat shock proteins), 폴리-ADP (아데노신 디포스페이트)-리보스 폴리머라제 (PARP), 저산소증 유발 인자 (hypoxia-inducible factors: HIF), 프로테아좀, Wnt/Hedgehog/Notch 신호 단백질, TNF-알파, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (matrix metalloproteinase), 파르네실 트란스퍼라제 (farnesyl transferase), 아포프토시스 (apoptosis) 경로, 히스톤 디아세틸라제 (HDAC), 히스톤 아세틸트란스퍼라제 (HAT) 및 메틸트란스퍼라제; 호르몬 요법, 혈관붕괴제 (vascular disrupting agent), 유전자 요법, RNAi 암 요법, 화학보호제 (chemoprotective agents), 항체 콘쥬게이트 (antibody conjugate), 암 면역요법제, 예를 들어 인터루킨-2, 암 백신 또는 단일클론 항체; 및 바람직하게는 DNA 손상제, 항대사물질, 토포이소머라제 억제제, 항미소관제, 글루코코르티코이드, 프로테아좀 억제제, EGFR 억제제, HER2 억제제, VEGFR2 억제제, BRAF 억제제, Bcr-Ab1 억제제, PDGFR 억제제, ALK 억제제, PLK 억제제, MET 억제제, 후성제 (epigenetic agent), HSP90 억제제, PARP 억제제, CHK 억제제, 아로마타제 (aromatase) 억제제, 에스트로겐 수용체 길항제, 및 VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33 등을 표적으로 하는 항체들이 있다.

[0032] 본 발명의 조합물의 일 구현예에서, 상기 조합물의 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되기에 적합하다. 바람직하게, 상기 조합물의 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 동시에 투여되기에 적합하다.

[0033] 본 발명의 조합물의 일 구현예에서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 퀴자티닙이고, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염은 하기의 화합물 또는 그 아세테이트 염이다:



[0034]

본 발명의 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 통상적으로 1:2000 내지 2000:1이다. 바람직하게, 상기 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 1:2000 내지 1:100이고, 더 바람직하게는, 상기 조합물 중 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염의 몰비는 1:1000 내지 1:500이며, 가장 바람직하게는, 1:900 내지 1:500, 예를 들어 1:900, 1:800, 1:700, 1:600 또는 1:500이다.

[0036]

본 발명의 하나의 특히 바람직한 조합물은 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 아세테이트 염, 및 퀴자티닙을 포함하며, 상기 조합물 중 상기 퀴자티닙 대 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 아세테이트 염의 몰비는 1:900 내지 1:500, 예를 들어, 1:900, 1:800, 1:700, 1:600 또는 1:500이다.

[0037]

퀴자티닙 및 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염을 포함하는 다수의 조합물들은 상승작용 조합물들 (synergistic combinations)인 것을 놀랍게도 발견하였다. 즉, 상기 조합물들의 효능은 Calcusyn 소프트웨어 (biosoft, Ferguson, MO, USA)로 측정되며, 이는 Chou Talay법 (Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22, 27-55 (1984))에 기반하며, 조합 지수 (combination index: CI)를 산출하고, 하기와 같이 해석한다:

[0038]

CI 1 >1: 길항 효과, CI=1: 부가 효과, 및 CI<1 상승작용 효과.

[0039]

퀴자티닙 및 화학식 I의 화합물 또는 약학적 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 다수의 이중 조합물들에 있어서, CI는 1 미만인 것을 발견하였고, 이는 상승작용 효과를 나타낸다.

[0040]

본 발명의 제2 양태에 따른 약학적 조성물은 약학적 허용가능한 희석제 또는 담체, 및 본 발명의 제1 양태에 따른 조합물을 포함한다. 제2 발명의 바람직한 조성물은 전술하고, 예시한 바와 같은 본 발명의 바람직한 조합물들을 포함하는 것을 포괄한다.

[0041]

본 발명의 제2 양태에 따른 약학적 조성물의 약학적 허용가능한 희석제 또는 담체는 임의의 적당한 분산제, 부형제, 아쥬반트 (adjuvant), 또는 기타 물질일 수 있고, 상기는 본 발명의 조합물의 작용제에 대한 담체로서 작용하고, 상기 조합물 중에 존재하는 작용제를 방해하지 않는다. 통상적인 약학적 허용가능한 담체 및 희석제의 예로는 E. W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에서 찾을 수 있으며, 물, 식염수, 텍스트로스

용액, 혈청 용액, 링거액 (Ringer's solution), 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG400), 계면활성제 (예를 들어, 크레모포르(Cremophor)), 시클로폴리사카리드 (예를 들어, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 또는 술포부틸 에테르 β-시클로덱스트린), 폴리머, 리포좀, 미셀 (micelle), 나노스피어 (nanosphere) 등을 포함한다.

[0042] 본 발명의 제3 양태에서, 본 발명의 제1 양태에 따른 조합물, 및 선택적으로 환자를 치료하기 위한 지시서를 포함하는 키트가 제공된다. 통상적으로, 키트는 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제와 함께, 환자를 치료하기 위한 지시서를 포함할 수 있다. 각 작용제는 적당한 용기에 제공될 수 있다. 상기 키트는 전달 시스템, 예를 들어 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 또는 그 조합물에 대한 전달 시스템을 추가로 포함할 수 있다.

[0043] 상기 지시서는 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염을 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로, 변수들에 따라 투여하는 것을 권고할 수 있으며, 상기 변수들로는 예를 들어 치료될 특정 조건; 상기 조건의 상태; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조합물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식단; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합하여 사용되거나 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의약 분야에 알려져 있는 유사한 요인이 있다.

[0044] 본 발명의 제3 측면에 따른 바람직한 키트는 전술되고, 예시된 바와 같은 본 발명의 바람직한 조합물들을 포함하는 것을 포함한다.

[0045] 본 발명의 제4 양태에서, 본 발명의 제1, 제2 또는 제3 양태에 따른 조합물, 조성물 또는 키트가 암 치료에 사용되기 위해 제공된다.

[0046] 본 발명의 제5 양태에서, 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 환자에게, 본 발명의 제1, 제2 또는 제3 양태에 따른 조합물, 조성물 또는 키트를 투여하는 단계를 포함한다.

[0047] 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트는 다양한 종양 세포 형태에 대해 인 비트로 및 인 비보 (*in vivo*)에서 매우 활성이 있다는 것을 발견하였다. 본 발명의 상기 이중 조합물들, 및 본 발명의 상기 조성물 및 키트 중의 조합물들에 의해서 개시되는 항종양 활성은 많은 경우에 첨가제만을 사용한 경우보다 더 높은 활성을 가지며, 이는 조합 지수 (CI)가 1 보다 상당히 적은 것을 보여주며, 이는 이들 조합물들에 있어서 상승작용 효과를 나타낸다. 이러한 놀라운 발견은 암 치료에 있어서 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트의 특별한 효능에 대해서 추가로 뒷받침하는 것이다.

[0048] 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트에 의해서 치료가능한 암의 예로는 다발성 골수종, 림프종 또는 백혈병과 같은 혈액암, 유방암, 폐암, 결장직장암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 간암, 위암, 담도암, 식도암, 위장관 기질 종양, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 신장암, 흑색종, 기저세포암종 (basal cell carcinoma), 편평세포암종 (squamous cell carcinoma), 방광암, 육종, 중피종 (mesothelioma), 흉선종 (thymoma), 골수이형성 증후군 (myelodysplastic syndrome), 아교모세포종 및 골수증식질환 (myeloproliferative disease)을 포함한다. 특히, 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트는 다발성 골수종, 림프종 및 백혈병과 같은 혈액암, 및 유방암에 대해 효과적이다.

[0049] 본 발명의 제4 양태에 따라 암 치료에 사용되는 조합물, 조성물 또는 키트, 또는 본 발명의 제5 양태에 따른 치료 방법의 일 구현예에서, 상기 암은 혈액암 및 유방암으로부터 선택된다.

[0050] 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트가 혈액암의 치료에 사용되는 경우, 이는 다발성 골수종 (예를 들어, 활성 골수종, 형질세포종, 경쇄형 골수종 또는 비분비성 골수종), 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종) 및 백혈병[급성 림프모구 백혈병(ALL), 만성 림프구 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML, 골수모구 백혈병(myeloblastic leukemia), 급성 전골수세포 백혈병(acute promyelocytic leukemia), 급성 골수단핵구 백혈병(acute myelomonocytic leukemia), 급성 단핵구 백혈병(acute monocytic leukemia), 급성 적백혈병(acute erythroleukemia) 및 급성 거핵세포 백혈병(acute megakaryotic leukemia)]을 포함하며, 모든 형태는 재발 및 난치성 상태를 포함하는 모든 단계에서 치료가능함), 만성 골수성 백혈병(CML), 텔세포백혈병(HCL), T-세포 전 림프구성 백혈병(T-PLL), 대파립 림프구 백혈병 및 T-세포 급성 림프모구 백혈병]으로부터 바람직하게 선택될 수 있다. 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료에 사용되는 조합물이 특히 바람직하다.

[0051] 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트가 유방암의 치료에 사용되는 경우, 상기 유방암은 통상적으로 클라우딘-로우 종양, 기저형 종양, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2) 양성 종양, 관강 A 종양 및 관강 B 종양으로부터

선택될 수 있으며, 바람직하게는 삼중-음성 유방암이다.

- [0052] 본 발명에 따른 암 치료에 사용되는 조합물, 조성물 또는 키트, 및 본 발명에 따른 암 치료 방법의 바람직한 일구현예에서, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 동시에, 순차적으로, 또는 개별적으로 투여된다. 더 바람직하게, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 동시에 투여된다.
- [0053] 본 발명에 따른 암 치료에 사용되는 조합물, 조성물 또는 키트, 및 암 치료 방법에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염은 통상적으로 이를 필요로 하는 환자에게, 10 내지 100 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위, 바람직하게는 40 내지 80 mg/kg 체중의 투여량 범위로 투여된다. 통상적으로, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 0.01 내지 1 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여되고, 바람직하게는 0.1 내지 0.25 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 투여된다.
- [0054] 본 발명에 따른 조합물, 조성물 또는 키트의 치료 유효량은, 본 발명의 제4 및 제5 양태들에 따른 치료적 효과를 치료된 피험체에게 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 편익/위험 비율 (benefit/risk ratio)로 제공하는, 상기 조합물, 조성물 또는 키트의 양이다. 상기 치료 효과는 객관적 (즉, 어떤 테스트 또는 마커에 의해서 측정가능함) 또는 주관적 (즉, 피험체가 효과를 표시하거나 느낌을 제공함) 일 수 있다. 본 발명에 따른 조합물, 조성물 또는 키트의 유효량은 하나인 것으로 사료되며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 염이 상기 조합물 중에 10 내지 100 mg/kg 환자 체중 (예를 들어, 40 내지 80 mg/kg 체중, 가령 40, 50, 60, 70 또는 80 mg/kg 체중)의 투여량 범위로 포함되고, 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제는 0.1 내지 0.25 mg/kg 환자 체중 (예를 들어, 0.1, 0.15, 0.2 또는 0.25 mg/kg 환자 체중)의 투여량 범위로 투여된다.
- [0055] 유효량은 투여 경로 뿐만 아니라 다른 작용제와의 공동-사용의 가능성에 따라 가변될 것이다. 그러나 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트의 전체 1일 사용량은 유효한 의학적 판단의 범위내에서 참석한 의사에 의해서 결정되는 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정 환자에 있어서 특정 치료적 유효 투여량 수준은 치료될 질병 및 상기 질병의 심각도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식단; 사용된 특정 화합물의 투여 시기, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합하여 사용되거나 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0056] 본 발명은 또한 암 치료, 예를 들어 혈액암 또는 유방암 치료를 위한 약제를 제조하는데 사용되는, 본 발명의 제1 양태, 제2 양태 또는 제3 양태에 따른 조합물, 조성물 또는 키트의 용도에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트의 적당한 투여 형태의 예로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 경구, 국소, 비경구, 설하, 직장, 질, 안구 및 비강을 포함한다. 비경구 투여는 피하 주사, 정맥 주사, 근육내, 흉골내 (intrasternal) 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게, 상기 조합물, 조성물 및 키트는 비경구로 투여된다. 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트는 조제되어서, 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트를 동물, 바람직하게는 인간에게 투여시에, 본 발명의 조합물 또는 조성물이 생체이용가능할 수 있도록 한다. 조성물들은 하나 이상의 투여 단위의 형태로 취할 수 있으며, 예를 들면, 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태로 본 발명의 조합물 또는 조성물의 용기는 복수의 투여 유닛을 보유할 수 있다.
- [0058] 바람직하게, 본 발명의 조합물이 키트의 형태로 제공된다. 통상적으로, 키트는 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 및 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 특정 구현예에서, 키트는 하나 이상의 전달 시스템, 예를 들어 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염, 또는 그 조합물과, 상기 키트 사용을 위한 지시서 (예를 들어, 피험체를 치료하기 위한 지시서)를 포함할 수 있다. 상기 지도서/지시서는 상기 조합물의 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제, 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염을, 치료될 특정 상태, 상기 증상의 상태, 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조합물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식단; 사용된 특정 화합물의 투여 시기, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합하여 사용되거나 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 요인과 같은 변수에 따라서, 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하는 것을 권고할 수 있다.
- [0059] 상기 약학적 허용가능한 희석제 또는 담체는 미립자 (particulate)일 수 있어서, 상기 조성물은 예를 들면, 정제 또는 분말 형태이다. 상기 담체(들)은 액체일 수 있고, 상기 조합물, 조성물 또는 키트는, 예를 들면 경구 용 시럽제 또는 주사용 액제이다. 또한, 상기 담체(들)는 기체일 수 있으며, 예를 들면 흡입 투여에 유용한 에

어로졸 조성물을 제공할 수 있다. 이러한 약학적 담체는 액체, 예를 들어 물, 및 석유계, 동물계, 식물계 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 미네랄 오일, 들깨유 등과 같은 오일일 수 있다. 상기 담체들은 식염수, 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 요소 등 일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 비후제 (thickening agent), 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 동물에게 투여되는 경우, 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트 및 상기 약학적 허용가능한 담체는 멸균된다. 물은 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트가 정맥내로 투여되는 경우 바람직한 담체이다. 식염수 용액, 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액이 또한 액체 담체, 특히 주사용 용액으로서 사용될 수 있다. 적당한 약학적 담체는 또한 부형제, 가령 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 소듐 클로리드, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 원한다면 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 포함할 수 있다.

- [0060] 경구 투여되는 경우, 상기 조합물, 조성물 또는 키트는 고형 또는 액형일 수 있으며, 여기서, 반-고형, 반-액형, 혼탁액 및 젤 형태가, 고형 또는 액형으로서 본 발명에서 고려된 형태들내에 포함된다.
- [0061] 경구 투여용 고형 조성물로서, 상기 조합물, 조성물 또는 키트는 분말, 과립, 압축된 정제, 필 (pill), 캡슐, 츄잉검, 웨이퍼 (wafer) 또는 유사 형태로 조제될 수 있다. 이러한 고형 조성물은 통상적으로 하나 이상의 비활성 희석제를, 모든 작용제들을 포함하는 단일 정제, 또는 다수의 개별 고형 조성물로서 포함하며, 각각은 본 발명의 조합물의 단일 작용제를 포함한다(키트의 경우). 또한, 하기의 하나 이상이 존재할 수 있다: 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미세결정 셀룰로스 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분, 락토스 또는 텍스트린, 붕해제, 예를 들어 알진산, 소듐 알기네이트, 콘 스타치 등; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 활제 (glidants), 예를 들어 콜로이드성 실리콘 디옥시드; 감미제, 예를 들어 수크로스 또는 사카린; 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료; 및 착색제.
- [0062] 상기 조합물, 조성물 또는 키트가 캡슐 (예를 들어, 젤라틴 캡슐) 형태인 경우, 상기 형태의 물질들 뿐만 아니라, 액체 담체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 시클로텍스트린 또는 지방유를 포함할 수 있다.
- [0063] 상기 조합물, 조성물 또는 키트는 액체 형태, 예를 들어, 엘릭시르 (elixir), 시럽, 용액, 에멀젼 또는 혼탁액일 수 있다. 상기 액체는 경구 투여 또는 주사에 의한 전달에 유용할 수 있다. 경구 투여되는 경우에, 조합물, 조성물 또는 키트는 감미제, 보존제, 염료/착색제 및 향미 증강제를 하나 이상 포함할 수 있다. 주사로 투여되는 조합물 또는 조성물에서, 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 혼탁제, 완충제, 안정화제 및 등장제 (isotonic agent)가 또한 하나 이상 포함될 수 있다.
- [0064] 상기 바람직한 투여 경로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 비강내, 뇌내, 뇌실내, 수막강내 (intrathecal), 질내 또는 경피를 포함하는 비경구 투여이다. 바람직한 투여 형태는 의료인의 재량에 따르며, 의학적 상태의 부위 (가령 암의 부위)에 따라 일부 달라질 것이다. 더 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트는 정맥내로 투여된다.
- [0065] 본 발명의 액상 조합물 및 조성물은, 이들이 용액, 혼탁액 또는 다른 유사 형태인지의 여부에 따라서, 하나 이상의 하기의 것을 또한 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어 주사용수 (water for injection), 식염수 용액, 바람직하게는 생리 식염수, 링거액, 등장 소듐 클로리드, 고정유 (fixed oils), 예를 들어 합성 모노 또는 디글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 또는 기타 용매; 항균제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 및 긴장 조절제 (agents for the adjustment of tonicity), 예를 들어 소듐 클로리드 또는 텍스트로스. 비경구 조합물 또는 조성물은 앰플, 일회용 주사기, 또는 유리, 플라스틱 또는 기타 물질로 제조된 다중-투여 바이알 (multiple-dose vial)내에 봉입될 수 있다. 생리 식염수는 바람직한 아쥬반트이다.
- [0066] 투여 (예를 들어, 정맥내)를 위해서, 상기 조합물 또는 조성물은 통상적으로 10 내지 100 mg/kg 환자 체중, 바람직하게는 40 내지 80 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 염을 포함할 수 있다. 통상적으로 상기 조합물 또는 조성물은 0.1 내지 1 mg/kg 환자 체중, 바람직하게는 0.1 내지 0.25 mg/kg 환자 체중의 투여량 범위로 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제를 포함할 수 있다.
- [0067] 본 발명의 조합물은, 상기 조합물의 상기 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제 및 상기 화학식 I의 화합물 또는 그 약학적 허용가능한 염이 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되기에 적합하도록 조제될 수 있다. 바람직하게, 이들은 동시에 투여된다.
- [0068] 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트는 예를 들어 인퓨전 (infusion) 또는 볼루스 주사 (bolus injection)과 같

은 임의의 편리한 경로에 의해서 투여되어, 상피 또는 점막 피부 내벽을 통해 흡수될 수 있다.

[0069] 특정 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 조합물, 조성물 또는 키트, 또는 조합물들, 조성물들 또는 키트들을 치료를 필요로 하는 부위에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 일 구현예에서, 암, 종양, 신생물 (neoplastic) 또는 발암전 (pre-neoplastic) 조직의 부위 (또는 이전 부위)에 직접 주사에 의해서 투여될 수 있다.

[0070] 예를 들어, 흡입기 (inhaler) 또는 네뷸라이저 (nebulizer)의 사용 및 에어로졸화제 (aerosolizing agent)에 의한 조제화, 또는 형광탄소 (fluorocarbon) 또는 합성 폐 계면활성제에서의 관류 (perfusion)를 통하여, 폐 투여 (pulmonary administration)가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트, 또는 조성물들은 전통적인 결합제 및 담체, 예를 들어 트리글리세리드와 함께 좌약제로서 조제될 수 있다.

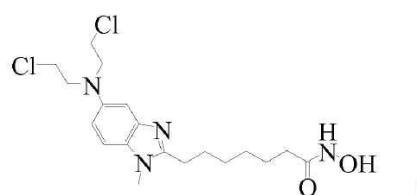
[0071] 본 발명의 조합물, 조성물 또는 키트는 용액, 혼탁액, 에멀젼, 정제, 필, 펠렛 (pellets), 캡슐, 액상 함유 캡슐, 분말, 서방형 조제, 좌약, 에멀젼들, 에어로졸, 스프레이, 혼탁액들 또는 사용하기에 적당한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 적당한 약학적 담체의 다른 예가 E. W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에 기술되었다.

[0072] 상기 약학적 조합물, 조성물 또는 키트가 제약 분야에 잘 알려져 있는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 주사에 의해서 투여되는 조성물은 본 발명의 조합물 또는 조성물을 물과 조합하여 용액을 형성하도록 제조될 수 있다. 계면활성제가 첨가되어, 균질한 용액 또는 혼탁액의 형성을 촉진할 수 있다.

[0073] 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트는 암 치료에 특히 효과적이다. 본 발명의 조합물, 조성물 및 키트는 매우 다양한 종양 세포 형태에 대해서 인 비트로 및 인 비보 모두에서 높은 활성을 갖는 것을 보여주므로, 암, 예를 들어 혈액암 및 유방암의 치료에 사용하기 위해서 개발하는데 특히 관심이 있다.

실시예

[0075] 하기 실시예에서, 하기 화학식 I을 갖는 화합물을 EDO-S101 이라 한다:



[0076]

실시예 1 EDO-S101 조합물 인 비트로 - 급성 골수성 백혈병 세포주 MV-4-11

[0078] 상기 급성 골수성 백혈병 세포주 MV-4-11 (ATCC에서 입수됨)가 10% 우테아 혈청 (FBS)이 보충된 배지 중 37 °C의 온도, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양되었다. 배양 배지가 미국 GIBCO에서 구입되었다. 상기 세포들이 96-웰 플랫 클리어 바텀 블랙 폴리스티렌 TC-처리된 마이크로플레이트 (96-Well Flat Clear Bottom Black Polystyrene TC-Treated Microplates, Cat# 3603, Corning[®])에 플레이트되었다.

[0079] 시험된 화합물은 EDO-S101 및 퀴자티닙과, 참조 대조군 시스플라티ն이었다. 사용된 설비는 EnVision 멀티 레벨 리더 (Multi Label Reader), PerkinElmer (USA), CO₂ 워터 자켓 인큐베이터 (Water Jacketed Incubator), Therma (USA). 역상 현미경 (Reverse microscope), Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (Chongqing, P.R.China)이다.

[0080] 상기 세포들이 로그 성장 주기 (logarithmic growth period) 도중에 각각 채취되어, 혈구계 (hemocytometer)로 계수되었다. 상기 세포 생존도 (cell viability)는 트립판 블루 배제법 (trypan blue exclusion)에 의해서 98 % 이상이었다.

[0081] 단일 약물 시험을 위해서, 상기 세포 농도가 10 % FBS가 보충된 배지에 의해서 4.44×10^4 세포/ml로 조정되었다. 90 μl 의 세포 혼탁액이 96-웰 플레이트에 첨가되어, 상기 최종 세포 밀도는 4×10^3 세포/웰이었다. 적당한 세포 밀도는 제1 시험의 결과에 따라 결정되고 조정되었다.

[0082] 다음날, 10 μl (10 \times)의 약물 용액이 제조되고, 각 웰에 분배되었다 (각 약물 농도에 대해서 3번). 72시간 배

양 후에, 100 μl 의 CellTiter-Glo[®] 시약이 각 웰에 첨가되었다. 상기 내용물들이 2분 동안 오비탈 쉐이커 (orbital shaker)에서 혼합되어서, 세포 용해 (cell lysis)를 유도하였다. 상기 플레이트가 실온에서 10분동안 배양되어서, 상기 발광 신호 (luminescent signal)를 안정화시켰다. 마지막으로, 상기 발광이 EnVision 멀티 레벨 리더를 사용하여 기록되었다.

[0083] 2개의 약물 조합 시험에 있어서, 상기 세포 농도가 10 % FBS가 보충된 배지에 의해서 $5.00 \times 10^4 / \text{mL}$ 로 조정되었다. 80 μl 의 세포 혼탁액이 96-웰 플레이트에 첨가되어, 상기 최종 세포 밀도가 4×10^3 세포/웰이었다. 적당한 세포 밀도는 제1 시험의 결과에 따라 결정되고, 조정되었다.

[0084] 다음날, 10 μl (10 \times)의 각 약물 용액이 제조되고, 동시에 각 웰에 분배되었다 (각 농도에 대해서 3번). 72시간 배양 후에, 100 μl 의 CellTiter-Glo[®] 시약이 각 웰에 첨가되었다. 상기 내용물들이 2분 동안 오비탈 쉐이커에서 혼합되어서, 세포 용해를 유도하였다. 상기 플레이트가 실온에서 10분동안 배양되어, 상기 발광 신호를 안정화시켰다. 그 후, 상기 발광이 EnVision 멀티 레벨 리더를 사용하여 기록되었다.

[0085] 상기 데이터가 GraphPad Prism 5.0을 사용하여 그래프로 표시되었다. IC₅₀ 을 산출하기 위해, 투여량-반응 곡선이 시그모이드 투여량 반응 (sigmoidal dose response)에 의한 비선형 회귀 모델을 사용하여 펫팅 (fitting)되었다. 생존율 공식은 하기와 같으며, IC₅₀은 GraphPad Prism 5.0에 의해서 자동적으로 산출된다.

[0086] 생존율 (%) = (Lum_{시험 약품} - Lum_{배지 대조군}) / (Lum_{처리되지 않음} - Lum_{배지 대조군}) $\times 100\%$.

[0087] 화합물 반응은 다중 약물 효과 분석 (multiple drug effect analysis)에 의해서 산출되고, Chou와 Talalay에 의해서 서술한 방법 (Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22, 27-55 (1984))에 따라서 각 약물의 각 약물 비율 농도에서 평균 영향받은 분율로부터 Calcsyn 소프트웨어에 의한 중앙식 원리 (median equation principle)에 의해 실시되어, 조합 지수 (CI)를 산출하여, 하기와 같이 해석되었다:

[0088] CI>1: 길항 효과, CI=1: 부가 효과, 및 CI<1 상승작용 효과.

[0089] 상기 CI는 각 약물의 각 약물 비율 농도에서 평균 영향받은 분율로부터 산출되었다.

[0090] 도 1에서 생존 세포 (%) 대 log 시험 약물들의 농도의 그래프에서 (단일 약물 시험들), 상기 대조군 시스플라틴 및 EDO-S101에 대한 IC₅₀ 값은 각각 0.9607 및 0.6675이었고, 퀴자티닙 및 시스플라틴에 대한 IC₅₀ 값은 각각 0.0008043 및 1.256이었다.

[0091] 도 2는 생존 세포 (%) 대 log IC₅₀ 시험된 약물의 그래프를 나타내며, 상기 EDO-S101 및 퀴자티닙 조합물에 대한 우수한 조합 활성을 보인다. 이는 하기 표 1 중 CI 값에서 확인되었다:

표 1

약물	조합 비율	CI 값			DRI 값		
		ED50	ED75	ED90	ED50	ED75	ED90
EDO-S101 + 퀴자티닙	1:0.00120494	1.07686	0.89385	0.76789	1.263 3.511	1.368 6.146	1.482 10.760

[0092]

[0093] 상기 CI 값에서 알 수 있는 바와 같이, EDO-S101 및 퀴자티닙의 조합은 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포주에 대한 그 활성에서 상승작용 효과를 보여 주었다.

[0094] 실시예 2EDO-S101 조합물 인 비트로 - 급성 골수성 백혈병 세포주 MOLM-13

[0095] 상기 급성 골수성 백혈병 세포주 MOLM-13 (ATCC에서 입수됨)이 10% FBS가 보충된 배지 중 37 °C의 온도, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양되었다. 배양 배지가 미국 GIBCO에서 구입되었다. 상기 세포들이 96-웰 플랫 클리어 바텀 블랙 폴리스티렌 TC-처리된 마이크로플레이트 (Cat# 3603, Corning[®])에 플레이트되었다.

- [0096] 시험된 화합물은 EDO-S101 및 퀴자티닙과, 참조 대조군 시스플라틴이었다. 사용된 설비는 EnVision 멀티 레벨 리더, PerkinElmer (USA). CO₂ 워터 차켓 인큐베이터, Therma (USA). 역상 현미경, Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (Chongqing, P.R.China)이다.
- [0097] 상기 세포들이 로그 성장 주기 도중에 각각 채취되어, 혈구계로 계수되었다. 상기 세포 생존도는 트립판 블루 배제법에 의해서 98 % 이상이다.
- [0098] 단일 약물 시험을 위해서, 상기 세포 농도가 10 % FBS가 보충된 배지에 의해서 4.44×10^4 세포/ml로 조정되었다. 90 μl 의 세포 혼탁액이 96-웰 플레이트에 첨가되어, 상기 최종 세포 밀도는 4×10^3 세포/웰이었다. 적당한 세포 밀도가 제1 시험의 결과에 따라 결정되고 조정되었다.
- [0099] 다음날, 10 μl (10 \times)의 약물 용액이 제조되고, 각 웰에 분배되었다(각 약물 농도에 대해서 3번). 72시간 배양 후에, 100 μl 의 CellTiter-Glo[®] 시약이 각 웰에 첨가되었다. 상기 내용물들이 2분 동안 오비탈 쉐이커에서 혼합되어서, 세포 용해를 유도하였다. 상기 플레이트가 실온에서 10분동안 배양되어, 상기 발광 신호를 안정화시켰다. 마지막으로, 상기 발광은 EnVision 멀티 레벨 리더를 사용하여 기록되었다.
- [0100] 2개의 약물 조합 시험에 있어서, 상기 세포 농도가 10 % FBS가 보충된 배지에 의해서 5.00×10^4 /ml로 조정되었다. 80 μl 의 세포 혼탁액이 96-웰 플레이트에 첨가되어, 상기 최종 세포 밀도는 4×10^3 세포/웰이었다. 적당한 세포 밀도가 제1 시험의 결과에 따라 결정되고, 조정되었다.
- [0101] 다음날, 10 μl (10 \times)의 각 약물 용액이 제조되고, 동시에 각 웰에 분배되었다 (각 농도에 대해서 3번). 72시간 배양 후에, 100 μl 의 CellTiter-Glo[®] 시약이 각 웰에 첨가되었다. 상기 내용물들이 2분 동안 오비탈 쉐이커에서 혼합되어서, 세포 용해를 유도하였다. 상기 플레이트가 실온에서 10분동안 배양되어, 상기 발광 신호를 안정화시켰다. 그 후, 상기 발광이 EnVision 멀티 레벨 리더를 사용하여 기록되었다.
- [0102] 상기 데이터가 GraphPad Prism 5.0을 사용하여 그래프로 표시되었다. IC₅₀ 을 산출하기 위해, 투여량-반응 곡선이 시그모이드 투여량 반응에 의한 비선형 회귀 모델을 사용하여 끝팅되었다. 생존율 공식은 하기와 같으며, IC₅₀은 GraphPad Prism 5.0에 의해서 자동적으로 산출되었다.
- [0103] 생존율 (%) = $(\text{Lum}_{\text{시험 약품}} - \text{Lum}_{\text{배지 대조군}}) / (\text{Lum}_{\text{처리되지 않은}} - \text{Lum}_{\text{배지 대조군}}) \times 100\%$.
- [0104] 화합물 반응이 다중 약물 효과 분석에 의해서 산출되고, Chou와 Talalay에 의해서 서술한 방법에 따라서 각 약물의 각 약물 비율 농도에서 평균 영향받은 분율로부터 Calcusyn 소프트웨어에 의한 중앙식 원리에 의해 실시되어서, 조합 지수 (CI)를 산출하고, 하기와 같이 해석되었다:
- [0105] CI>1: 길항 효과, CI=1: 부가 효과, 및 CI<1 상승작용 효과.
- [0106] 상기 CI는 각 약물의 각 약물 비율 농도에서 평균 영향받은 분율로부터 산출되었다.
- [0107] 도 3에서 생존 세포 (%) 대 log 시험 약물 농도의 그래프에서 (단일 약물 시험들), 상기 대조군 시스플라틴, EDO-S101 및 퀴자티닙에 대한 IC₅₀ 값은 각각 1.151, 0.7079 및 0.002112 이었고, 다른 투여량 (1:2 일련의 희석물)을 사용하는 EDO-S101 및 퀴자티닙에 대한 IC₅₀ 값은 각각 1.720 및 0.004546 이었다.
- [0108] 도 4는 생존 세포 (%) 대 상기 시험된 화합물에 대한 log IC₅₀의 그래프를 나타내며, 상기 EDO-S101 및 퀴자티닙 조합에 대한 우수한 조합 활성을 보였다. 이는 하기 표 2 중 CI 값에서 확인되었다:

표 2

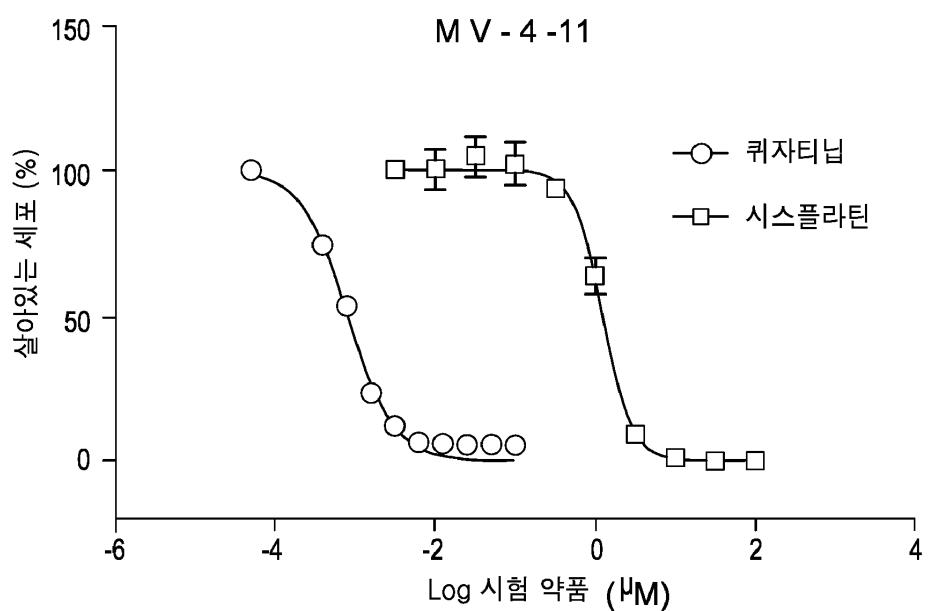
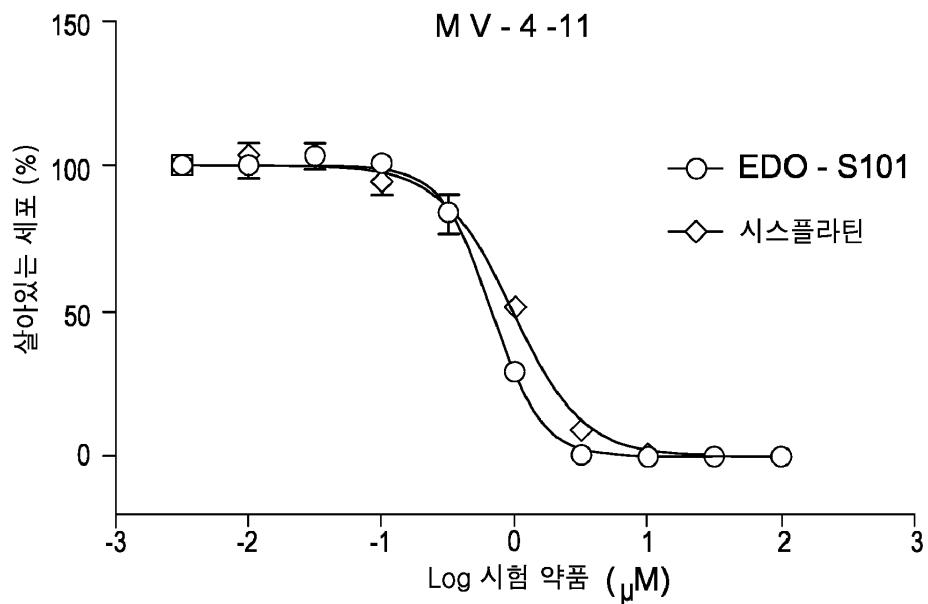
약물	조합 비율	CI 값			DRI 값		
		ED50	ED75	ED90	ED50	ED75	ED90
EDO-S101 + 퀴자티닙	1:0.00264302	0.689	0.480	0.338	4.768 2.087	5.925 3.215	8.534 6.645

[0109]

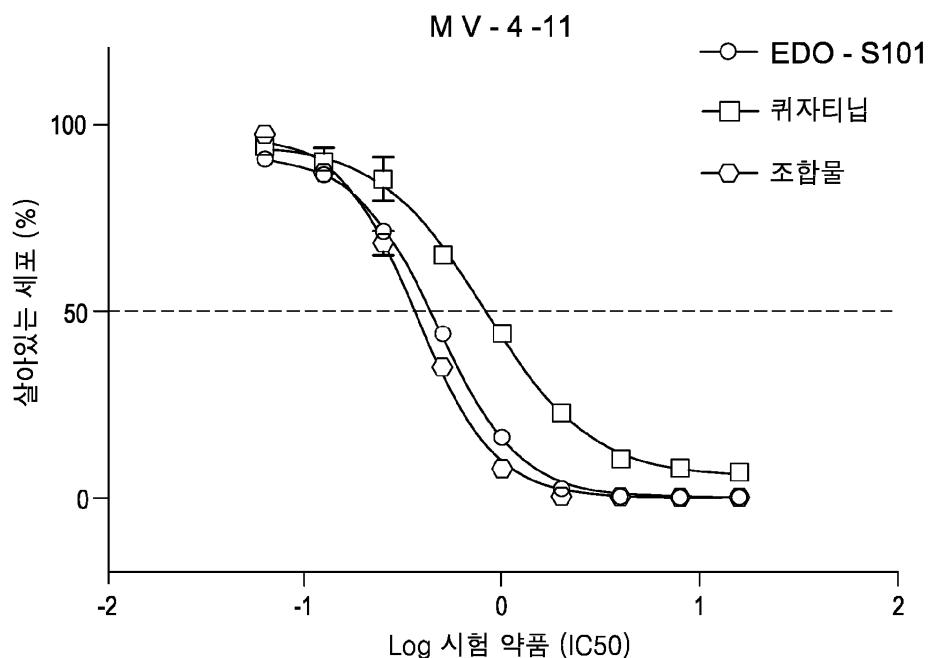
- [0110] 상기 CI 값에서 알 수 있는 바와 같이, EDO-S101 및 퀼자티닙의 조합이 급성 골수성 백혈병 MOLM-13 세포주에 대해 그 활성에서 상승작용 효과를 보여 주었다.
- [0111] 마지막으로, 상기 화학식 I의 화합물 (EDO-S101)은 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 퀼자티닙과 조합하여, 급성 골수성 백혈병에 대해서 인 비트로 및 인 비보 모두에서 작용하는데 우수한 활성을 보이는 것을 알 수 있었다. 또한, 상기 조합물들의 활성은 놀랍게도 상승작용 효과를 보였다. 상기 조합물들은 백혈병 이외에 넓은 범위의 혈액암 뿐만 아니라 림프종 및 다발성 골수종과 같은 혈액 종양에 대해서도 활성을 가질 것으로 기대된다. 또한, 상기 조합물들은 유방암과 같은 기타 암에 대해서도 유사하게 활성을 가질 것으로 사료된다.
- [0112] 결과적으로, 본 발명의 화학식 I의 화합물과 클래스 III 수용체 티로신 키나제 억제제의 조합물들은 암, 특히 혈액암 및 유방암 치료에 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면

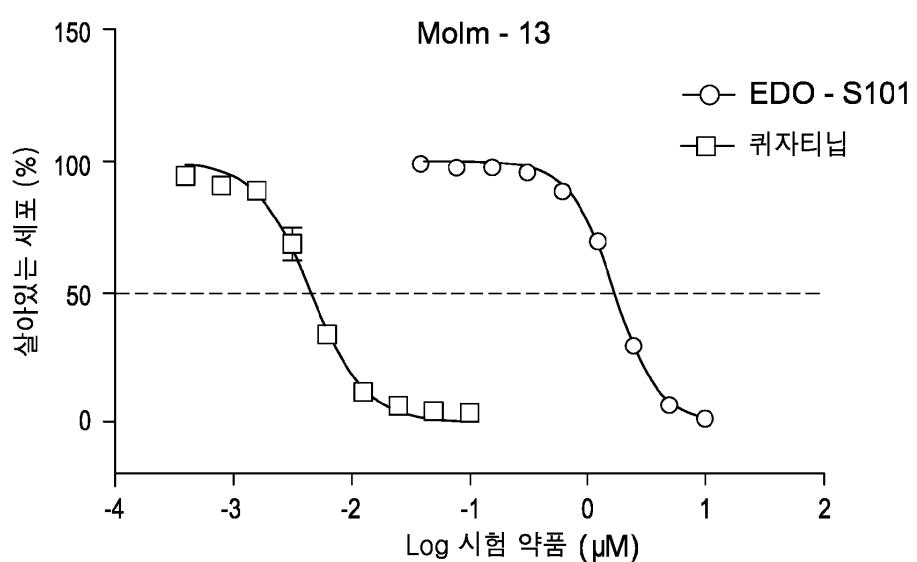
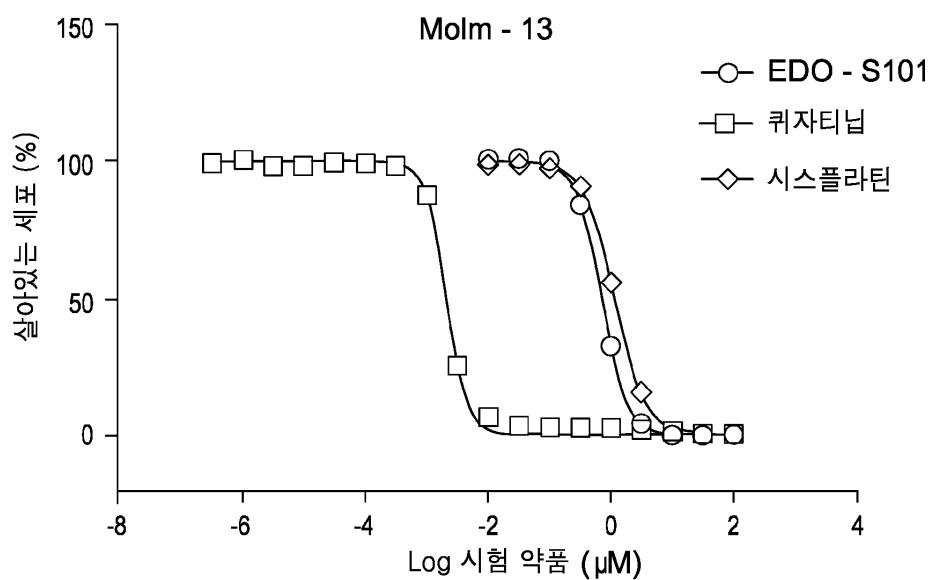
도면1



도면2



도면3



도면4

