



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월02일

(11) 등록번호 10-1489045

(24) 등록일자 2015년01월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7012069

(22) 출원일자(국제) 2010년10월11일

심사청구일자 2012년05월14일

(85) 번역문제출일자 2012년05월10일

(65) 공개번호 10-2012-0064132

(43) 공개일자 2012년06월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/065149

(87) 국제공개번호 WO 2011/054620

국제공개일자 2011년05월12일

(30) 우선권주장

61/250,852 2009년10월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2008070740 A1*

US20090156576 A1*

100th American Association for Cancer Research(AACR) annual meeting. Denver, U.S.A*

WO2007129161 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자

벨빈 마르시아

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 엠 에스49 디엔에이 웨이 1

찬 이리스 티

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 엠 에스49 디엔에이 웨이 1

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 정의준

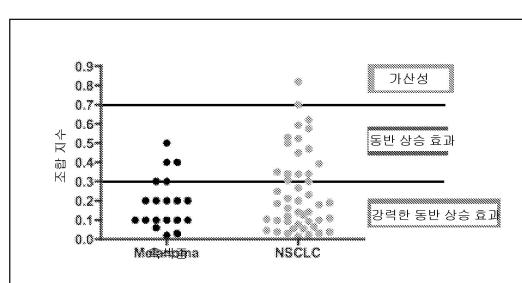
(54) 발명의 명칭 P I 3K 억제자 및 MEK 억제자의 조합

(57) 요약

본 발명은 본 명세서에 기재된 포스파티딜 이노시톨 3 키나제(PI3K) 억제자 및 미토겐 활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제자의 조합으로 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

GDC-0941 및 GDC-0973로 관찰된 시험관 내 동반 상승 효과



(72) 발명자

프리드만 로리

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 엠
에스49 디엔에이 웨이 1

호에폴리츠 클라우스 피

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 엠
에스49 디엔에이 웨이 1

프레스콧 존

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 엠
에스49 디엔에이 웨이 1

왈린 제프리

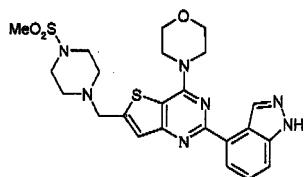
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 엠
에스49 디엔에이 웨이 1

특허청구의 범위

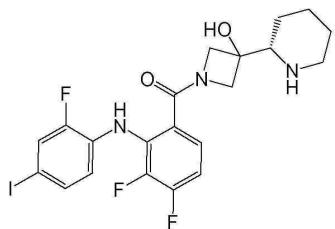
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 치료하기 위한 치료 조합물:

화학식 I



화학식 III



청구항 2

제 1 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 및 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료 조합물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서,

80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 화학식 I의 화합물 및 20mg, 40mg 또는 60mg의 화학식 III의 화합물이 동시에 투여되는 치료 조합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

연속 21일 동안 화학식 I의 화합물 및 화학식 III의 화합물이 모두 투여되고 이후 연속 7일 동안 화학식 I 및 III의 화합물이 투여되지 않는 28일 주기로 화학식 I의 화합물과 화학식 III의 화합물이 병용 투여되는 치료 조합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

연속 14일 동안 화학식 I의 화합물 및 화학식 III의 화합물이 모두 투여되고 이후 연속 14일 동안 화학식 I 및 III의 화합물이 투여되지 않는 28일 주기로 화학식 I의 화합물과 화학식 III의 화합물이 병용 투여되는 치료 조합물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 본 명세서에 기재된 포스파티딜이노시톨 3 키나제(PI 3 키나제 또는 PI3K) 및 미토ژ 활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제자의 조합으로 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 미토ژ 활성화된 단백질 키나제(MAPK) 신호전달 캐스케이드는 종양 세포 내의 다수의 증식 및 분화 신호를 변환한다. 세포 외 신호 조절 키나제(REK), c-Jun NH₂ 말단 키나제(JNK), p38 키나제 및 ERK5의 4개의 MAPK 경로가 동정되었다(Johnson and Lapadat, *Science* 2002;298(5600):1911-2). 상이한 세포 외 신호가 이를 경로 중 하나 이상을 자극할 수 있다.

[0003] RAS/RAF/MAPK/ERK 경로는 수많은 세포 외 신호에 반응하여 세포 성장 및 분화를 매개하는데 중요한 역할을 한다. Ras-GTP는 Raf 키나제를 활성화시키고 이는 차례로 MEK/ERK 경로를 활성화시켜 세포가 증식하도록 한다(Downward, *Nat Rev Cancer*. 2003;3(1):11-22). 세포 증식을 조절하기 위해 활성화된 ERK가 핵으로 이동하여 몇 가지 주요 전사 인자의 활성화를 통해 유전자 발현을 조절한다. RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 비정상적인 조절은 제어되지 않은 증식, 침습, 전이, 혈관 신생 및 아포토시스 감소를 일으킨다.

[0004] MEK의 억제자는 RAS/RAF/MEK/ERK 신호전달 경로로부터 오는 증식 신호에 매우 의존적인 종양에서 가장 효과적일 것으로 기대된다. KRAS, NRAS 및 BRAF 암 유전자에서의 돌연변이는 EGFR의 돌연변이 및/또는 과발현 뿐만 아니라 많은 암에서 이를 경로를 활성화시킨다. 모든 고형 종양 중 대략 30%에서 RAS가 돌연변이 된다(Well-come Trust Sanger Institute, COSMIC database). 암 유전자 KRAS 돌연변이는 퀘장 선암(90%), 결장 선암(30% 내지 50%) 및 소세포 폐암(30%)에서 높은 발생률로 발견된다(Johnson et al, *Nature* 2001;410:1111-1116). 수많은 악성 종양, 가장 높은 발생률로 악성 흑색종(60% 내지 80%), 갑상선 유두암(35% 내지 70%), 결장암(약 10%) 및 자궁 내막암(10% 내지 20%)에서 B-RAF 암 유전자(예, B-RAF^{V600E})에서 체세포 돌연변이를 활성화시키는 것이 동정되었다. B-RAF^{V600E}에 의해 형질전환된 암 세포는 MEK 억제에 특별히 민감하다. 그러므로 MEK 억제자는 특히 B-RAF^{V600E} 돌연변이를 갖는 흑색종 및 다른 종양에서 임상적 유용성을 가질 수 있다(Solit, *Nature* 2006;441:424-30).

[0005] 포스포이노시티드 3 키나제(PI3K) 신호전달 경로는 인간 상피 성장 인자 2(HER2), 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 및 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체와 같이 세포 증식을 자극하고 생존을 촉진하며 아포토시스를 억제하는 수용체 티로신 키나제의 주요 하류 작동자이다. 다양한 기작을 통해 발생하는 많은 수의 암 유형에서 이 중심 전달 경로의 비정상적인 조절이 동정되었다. 많은 종양 유형에서 경로는 필수적으로 종양 억제 포스파타제 및 PI3K의 키나제 활성에 대항하는 포스파타제인 텐신 유사체(PTEN)의 손실에 의해 활성화된다(Li et al, *Science* 1997;275:1943-7; Steck et al, *Nat Genet* 1997;15:356-62). PI3K의 하류 표적인 AKT는 몇몇 종양 유형에서 과발현되고(Staal, *Proc Nat Acad Sci USA* 1987;84(14):5034-7; Cheng et al, *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89(19):9267-71; Bella-cosa et al, *Int J Cancer* 1995;64(4):280-5) 형질전환되는 것으로 나타났다(Aoki et al, *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95(25):14950-5). 클래스 IA PI3K 패밀리에 속한 PI3K- α 의 활성화 돌연변이가 다수의 상이한 종양 유형에서 발견되었다(Bachman et al, *Cancer Biol Ther* 2004;3:772-5; Samuels et al, *Science* 2004;304:554).

[0006] 이들 활성화 돌연변이는 암 세포에서 PI3K 억제자에 의해 제거되는 결과인 성장 및 침습을 촉진하는 것으로 나타났다. 종합하면, 이들 자료는 인간 암의 치료 전략으로서 PI3K 경로 신호전달 억제자를 개발하기 위한 강력

한 논리적 근거를 제공한다.

[0007] 많은 암(예, 흑색종, 결장, 췌장, 난소, NSCLC 및 갑상선 암)은 RAS 및 PI3K 경로를 활성화시키는, 높은 그리고 중복되는 빈도의 암 유전자성 돌연변이를 갖는다. 나아가 종양 세포에서 하나의 활성화된 경로를 억제하면 다른 것을 활성화시키는 결과를 가져올 수 있다. 그러므로 RAS 및 PI3K 경로 모두를 억제하는 것은 새로운 항암 전략을 나타낸다. 그러므로 MEK 및 PI3K를 조합하여 억제하는 것은 암 치료를 위한 흥미로운 접근방식이다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 GDC-0941로도 알려진 4-(2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(메틸술포닐)파페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]-파리미딘-4-일)모르폴린(I) 또는 (S)-1-(4-((2-(2-아미노파리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,4-d]파리미딘-6-일)메틸)파페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온(II)(미국 특허 제2008/0076768호, 국제 공개 특허 제W02006/046031호)로 치료하는 방법에 관한 것으로, I 및 II는 모두 본 명세서에 기재된 MEK의 억제자와 조합하여 PI3K를 억제한다. 나아가 본 발명은 I 또는 II 및 억제자가 GDC-0973/XL-518(III)로도 알려진 [3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-페닐]-((S)-3-피드록시-3-파페리딘-2-일-아제티딘-1-일)-메탄온인 MEK 억제자의 병용 치료에 관한 것이다.

[0009] 나아가 본 발명은 병용 치료에 사용될 수 있는 I 또는 II 및 III의 용량 및 I 또는 II 및 III으로 병용 치료를 실시하기에 유용한 투여 요법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 GDC-0941 및 GDC-0973에 의해 관찰된 시험관 내 동반 상승 효과를 나타낸다. 흑색종 및 NSCLC 세포주의 구획에 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합 지수(CI)를 플롯팅하였다. Chou 및 Talalay(1984)(Adv. Enz. Regul. 1984;22:27-55) 방법에 따르면 0.3 미만의 조합 지수는 강력한 동반 상승 효과를 나타내고 0.7 미만의 조합 지수는 동반 상승 효과를 나타낸다.

도 2는 NCI-H2122(NSCLC, K-Ras^{G12C}) 돌연변이 이종 이식 모델에서 GDC-0973 및 GDC-0941의 조합을 나타낸다. NCI-H2122 세포(핸크스 밸런스 염 용액(Hanks Balance Salt Solution, HBSS) + 매트리겔(Matrigel)) 중 10x10⁶를 누드 마우스(nu/nu)로 접종하였고 종양을 약 240mm³의 평균 부피로 확립하였다. 그리고나서 투여 비히클(비어있는 원, 짧은 점선, n=10), GDC-0941(50mg/kg, QD, PO; 반이 메워진 박스, 점선, n=5), GDC-973(5mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형, 긴 점선, n=5) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합(메워진 마름모, 실선, n=5) 처리를 시작하였다. 동물 종양 및 동물 무게의 캘리퍼 측정을 연구 내내 3 내지 4일마다 실시하였고 종양 부피를 측정하고($TV = [L \times (W^2)]/2$), +/- SEM을 플롯팅하였다. 비히클 대조군에 대한 각각의 처리군의 곡선 밑 면적(AUC)을 계산하여 퍼센트 종양 성장 억제를 계산하였다. 21일째 데이터로 스튜던트 t 검정(student's t-test)을 수행하여 p 값에 의해 유의 수준을 측정하였다.

도 3은 A2058(흑색종, B-Raf^{V600E}, PTEN^{null}) 돌연변이 이종 이식 모델에서 GDC-0973 및 GDC-0941의 조합을 나타낸다. A2058 세포(핸크스 밸런스 염 용액(HBSS) + 매트리겔에서 10x10⁶)를 누드 마우스(nu/nu)에 접종하고 종양을 약 190mm³의 평균 부피로 확립하였다. 그리고나서 (A) 투여 비히클(비어있는 원, 짧은 점선, n=7), GDC-0941(30mg/kg, QD, PO; 반만 채운 박스, 점선, n=7), GDC-973(6mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형, 긴 점선, n=7) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합(메워진 마름모, n=7) 처리를 시작하였다. 그리고나서 (B) 투여 비히클(비어있는 원, 짧은 점선, n=7), GDC-0941(100mg/kg, QD, PO; 반만 메워진 박스, 점선, n=7), GDC-0973(10mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형, 긴 점선, n=7) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합(메워진 마름모, 실선, n=7) 처리를 시작하였다. 연구 내내 3 내지 4일마다 동물 종양 및 동물 체중의 캘리퍼 측정을 하였고 종양 부피를 계산하고 ($TV = [L \times (W^2)]/2$), +/- SEM을 플롯팅하였다. 비히클 대조군에 대한 각각의 처리군의 곡선 밑 면적(AUC)을 계산하여 퍼센트 종양 성장 억제를 계산하였다. 스튜던트 t 검정은 21일째 데이터로 수행하여 p 값에 의해 유의 수준을 측정하였다.

도 4는 (A) FaDu(하인두 편평 세포 암종) 이종 이식 모델에서 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합을 나타낸다. (A) 투여 비히클(비어있는 원), GDC-0941(100mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형), GDC-973(5mg/kg, QD, PO; 메워진 사각형) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합(메워진 마름모, 실선 n=7) 처리를 시작하였다. (B) SKOV-4(난소) 이종 이식 모델. 투여 비히클(비어있는 원), GDC-0941(100mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형), GDC-0973(10mg/kg,

QD, PO; 메워진 사각형) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합(메워진 마름모) 처리를 시작하였다. 동물 종양 및 동물 체중의 캘리퍼 측정을 연구 내내 3 내지 4일마다 실시하고 종양 부피를 계산하고 ($TV = [L \times (W^2)]/2$), +/- SEM을 플롯팅하였다. 비히를 대조군에 대한 각각의 처리군의 곡선 밑 면적(AUC)을 계산하여 퍼센트 종양 성장 억제를 계산하였다. 21일째 데이터로 스튜던트 t 검정을 수행하여 p 값에 의해 유의 수준을 측정하였다.

도 5는 (A) MOLM-16(급성 골수성 백혈병) 이종 이식 모델에서 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합을 나타낸다. ##A2058 세포(핸크스 밸란스 염 용액(HBSS) + 매트리겔에서 10×10^6)를 누드 마우스(nu/nu)에 접종하고 종양을 약 190mm^3 의 평균 부피로 확립하였다. 그리고나서 (A) 투여 비히를(비어있는 원), GDC-0941(100mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형), GDC-973(10mg/kg, QD, PO; 메워진 사각형) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973(메워진 마름모, 실선, n=7) 처리를 시작하였다. (B) MX-1(삼중 음성 유방) 이종 이식 모델. 투여 비히를(비어있는 원), GDC-0941(100mg/kg, QD, PO; 메워진 삼각형), GDC-0973(5mg/kg, QD, PO; 메워진 사각형) 또는 GDC-0941 및 GDC-0973의 조합(메워진 마름모) 처리를 시작하였다. 동물 종양 및 동물 체중의 캘리퍼 측정을 연구 내내 3 내지 4일마다 실시하고 종양 부피를 계산하고($TV = [L \times (W^2)]/2$), +/- SEM을 플롯팅하였다. 비히를 대조군에 대한 각각의 처리군의 곡선 밑 면적(AUC)을 계산하여 퍼센트 종양 성장 억제를 계산하였다. 21일째 데이터로 스튜던트 t 검정을 수행하여 p 값에 의해 유의 수준을 측정하였다.

도 6a 및 6b는 GDC-0973 및 GDC-0941 조합에 대한 투여 개요를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명의 특정 구현예에 대해 상세하게 참조가 이루어졌고, 그 실시예는 구조 및 식을 동반하여 도시된다. 본 발명은 열거된 구현예와 결합하여 기재될 것이고, 그들은 본 발명을 그 구현예로 한정하려고 의도된 것이 아님에 이해될 것이다. 반대로 본 발명은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 망라하도록 의도된다. 당업자는 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 재료를 인식할 것이고, 이는 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다. 본 발명은 기재된 방법 및 재료에 한정되지 않는다. 정의된 용어, 용어 사용, 기재된 기술 등을 포함하는 하나 이상의 포함된 문헌, 특히 및 유사한 재료가 본 출원과 상이하거나 모순되는 경우에는 본 출원이 우세하게 된다.

[0012] "포함하다" 및 "포함하는"이라는 단어가 본 명세서 및 청구항에서 사용되면 기술된 특징, 정수, 성분 또는 단계를 특정하기 위해 의도되나 하나 이상의 다른 특징, 정수, 성분, 단계 또는 그 군의 존재나 첨가를 불가능하게 하지는 않는다.

[0013] "치료하다" 및 "치료하는"이라는 용어는 치료법상의 치료 및 예방 또는 방지 수단 모두를 일컫고, 목적은 암의 성장, 발달 또는 폐진과 같은 원치 않는 생리학적 변화 또는 질환을 예방하거나 늦추는(줄이는) 것이다. 본 발명의 목적을 위해 유리하거나 목적으로 하는 임상 결과는 검출되든 검출되지 않은 증상의 완화, 질병 정도의 감소, 질병의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태 및 (부분적이거나 전체적인) 차도를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. "치료하다" 및 "치료하는"은 또한 치료를 받지 않았을 때 예상되는 생존에 비해 생존이 연장됨을 의미 할 수 있다. 치료를 필요로 하는 것들은 이미 질환 또는 장애를 갖는 것들 뿐만 아니라 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 것들 또는 질환 또는 장애를 방지하는 것들을 포함한다.

[0014] "국소 진행형 또는 전이성 고형 종양"이라는 용어는 흑색종, 비소세포성 폐암("NSCLC"), 결장암, 췌장암, 유방암 및 난소암을 포함한다.

[0015] "대사물질"은 특정 화합물 또는 그 염이 몸에서 대사를 통해 생산된 산물이다. 화합물의 대사물질은 당업계에 알려진 통상적인 기술을 사용하여 동정될 수 있고 그 활성은 본 명세서에 기재된 것들과 같은 시험을 사용하여 측정될 수 있다. 그러한 산물은 투여된 화합물의, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 디아미드화, 에스테르화, 디에스테르화, 효소적 절단 등으로 인한 결과일 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포유동물과 그 대사산물을 산출하기에 충분한 시간인 일정 기간 동안 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산되는 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물의 대사물질을 포함한다.

[0016] 본 명세서에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 구는 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 일컫는다. 예시 염은 황산염, 시트르산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코挺好산염, 락트산염, 살리실산염, 산 시트르산염, 타르트르산

염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중타르트르산염, 아스코르브산염, 속신산염, 말레산염, 제니스틴산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염 "메실산염", 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, *p*-톨루엔술폰산염 및 파모산염(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프톨산염))을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세트산염 이온, 속신산염 이온 또는 다른 반대 이온과 같은 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 전하를 모(parent) 화합물상에서 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 나아가 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 전하를 띤 원자를 가질 수 있다. 다중 전하를 띤 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 다중 반대 이온을 가질 수 있다.

[0017] 만약 본 발명의 화합물이 염기라면 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄 술폰산, 인산 등과 같은 유기 산과 함께 또는 아세트산, 말레산, 속신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 피라노실산, 시트르산 또는 타르타르산과 같은 알파 히드록시산, 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 아미노산, 벤조산 또는 신남산과 같은 방향족 산, *p*-톨루엔 술폰산 또는 에탄 술폰산과 같은 술폰산 등과 같은 유기 산과 함께 자유 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 기본적인 약학적 화합물로부터 온 약학적으로 유용하거나 허용가능한 염의 형성에 적합하다고 여겨지는 산이 예를 들어 문헌[Stahl et al, Camille(eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*(2002) Zurich: Wiley-VCH; Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences*(1977) 66(1) 119; Gould, *International J. of Pharmaceutics*(1986) 33 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry*(1996), Academic Press, New York; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton PA; 및 The Orange Book(워싱턴 D.C. 소재 식품의약국 웹사이트상)]에 논의된다.

[0018] 만약 본 발명의 화합물이 산이라면 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 아민(1차, 2차 또는 3차) 같은 무기 또는 유기 염기, 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물과 자유 산을 처리하여 제조될 수 있다. 적합한 염의 실례가 되는 예는 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산으로부터 유래된 유기 염, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민 및 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진과 같은 시클릭 아민 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0019] "약학적으로 허용가능한"이라는 구는 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 그것으로 처리되는 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 양립해야만 한다는 것을 나타낸다.

[0020] "용매 화합물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 연관 또는 복합체를 일컫는다. 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매 화합물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세트산염, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. "수화물"이라는 용어는 용매 분자가 물인 복합체를 일컫는다. 이 물리적 연관은 수소 결합을 포함하는 이온 및 공유 결합의 정도를 다양화하는 것을 수반한다. 용매 화합물의 특정한 경우는, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 포함될 때 단리 가능할 것이다. 용매 화합물의 제조는 일반적으로 예를 들어 문헌[Caira et al, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611(2004)]에 알려져 있다. 용매 화합물, 반용매 화합물(hemisolvate), 수화물 등의 유사한 제조는 문헌[van Tonder et al, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12(2004); 및 Bingham et al, *Chem. Commun.*, 603-604(2001)]에 기재되어 있다. 일반적인 비제한 공정은 주변보다 더 높은 온도에서 본 발명의 화합물을 목적하는 양의 목적하는 용매(유기 또는 물 또는 그 혼합물)에 용해시키고 그 용액을 결정을 형성하기에 충분한 속도로 냉각시키고 그리고 나서 표준 방법에 의해 단리시키는 것을 수반한다. 예를 들어, 적외선 분광법과 같은 분석 기술은 용매 화합물(또는 수화물)인 결정에서 용매(또는 물)의 존재를 나타낸다.

[0021] 초기에 개발되어, 질병의 역사를 바꿔온 표적화된 치료법의 발견으로 이끄는 최근의 인간 종양 프로파일링 및 소분자 및 대분자 약물 디자인의 진전에도 불구하고 종양학에서 표적화된 제제의 전체 성공 속도는 여전히 다소 낮고, 이는 부분적으로 많은 암의 이질성 뿐만 아니라 다중의 잉여 경로 및 많은 분자 경로 사이의 혼선을 포함하는, 표적이 작용하는 복잡한 경로에 의해 설명될 수 있다.

[0022] 이 문제에 접근하는 한 가지 방법은 MARK/ERK 경로 및 PI3K/AKT/mTOR 경로 모두를 표적화하는 것과 같이 표적화된 제제의 조합으로 종양을 치료하는 것이다. 이들은 많은 종양에서 독립적으로 그리고 함께 증식하도록 하는 경로이고 일반적으로 수많은 계놈의 사건에 의해 종양에서 활성화된다. 이 접근방법은 이중으로 유리한 점이

있다. 이는 다중의 암 유전자성 사건에 의해 초기 종양 반응을 증가시킬 뿐만 아니라 제제 단독으로 발생할 수 있는 획득된 내성의 속도를 감소시킬 잠재력을 가지고 있다.

[0023]

PI3K-AKT 경로 활성화는 몇 가지 유형의 암에 연관되어 있다(Ward et al, *Chem Biol*, 2003;10:207-13; Cantley, In: *The Harvey Lectures, Series 100*, 2004-2005. Hoboken: John Wiley 및 Sons Inc., 2006;103-22). 보통 종양에서 PI3K의 p110 α 서브유니트에서 활성화되고 형질전환하는 돌연변이가 발견된다(Bachman et al, *Cancer Biol Ther* 2004;3:772-5; Samuels et al, *Science* 2004;304:554; Karakas et al, *Br J Cancer* 2006;94:455-9). 덧붙여, 수용체 티로신 키나제 신호전달, RAS 돌연변이 또는 포스파타제 PTEN의 손실에 의해 수많은 유형의 암에서 경로가 활성화된다(Cantley, *Science* 2002;296:1655-7).

[0024]

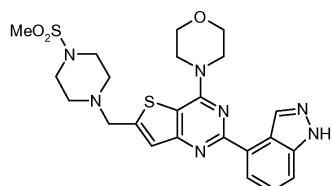
이들 경로 중 하나를 개별적으로 표적화하는 것은 신호전달을 약화시켜 몇몇 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타났다(Folkes et al, *J Med Chem* 2008;51:5522-32; Hoeflich et al, *Clin Cancer Res*, 2009 15(14):4649-4664). 그러나 흑색종, 폐암 및 결장암에서 자주 나타나는 바와 같이, RAS 및 PI3K 경로의 동시 활성화를 갖는 종양에서처럼 많은 종양에서 세포 증식 및 생존이 다중 작용자 경로를 통해 추진된다. 이들 경우에 이들 경로 모두를 비임상적으로 표적화하는 것은 어느 하나의 경로만 표적화하는 것보다 현저히 훨씬 효과적임이 나타났다. 예를 들어 폐암 또는 유방암 KRAS 돌연변이 마우스 모델에서 MEK 및 PI3K 억제자는 단일 제제와 비교하여 개선된 조합 효과를 입증했다(Engelman et al, *Nat Med* 2008;14:1351-6; Hoeflich et al, *Clin Cancer Res*, 2009 15(14):4649-4664). MEK 억제자 및 PI3K 억제자의 시험관 내 및 생체 내 조합 효과를 입증하는 비임상적 자료가 본 명세서 및 미국 특허 제US2009/0098135에 기재되어 있고, 그 내용은 참조로서 본 명세서에 포함된다. 비임상적 모델은 PI3K 및 MEK 경로의 억제가 특히 RAF 및 RAS 돌연변이 유전형에서 개선된 효과를 가져온다는 것을 제시한다. 그러므로 MEK(GDC-0973) 및 PI3K(GDC-0941) 억제자 조합은 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 RAS/RAF 돌연변이 환자에서 특히 유익하다.

[0025]

본 발명은 GDC-0941로도 알려진 4-(2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(메틸솔포닐)피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]-피리미딘-4-일)모르폴린(I) 또는 (S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온(II)(미국 특허 제US2008/0076768호; 국제 공개 특허 제WO2006/046031호)로 국소 진행형 또는 전이성 고형암을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이고, 이들 모두는 미국 특허 제US2009/0156576호에 기재된 MEK 억제자와 함께 조합하여 PI3K를 억제하고, 그 내용은 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다.

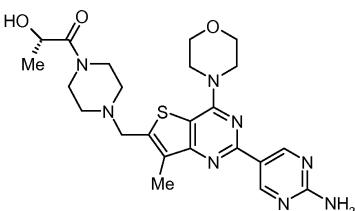
[0026]

[화학식 I]



[0027]

[화학식 II]



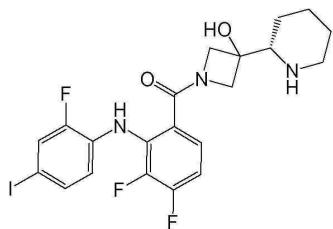
[0029]

GDC-0941 또는 II는 미국 특허 제US2008/0207609호, 제US2008/0207611호 및 제US2009/0131429호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다(그 내용은 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다).

[0031]

본 명세서의 방법에 기재된 바와 같이 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 PI3K 억제자인 GDC-0941과의 조합에 유용한 GDC-0973/XL-518(III)을 포함하는 MEK 억제자는 하기 표 1에 열거된다. GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1의 MEK 억제자는 미국 특허 제US2009/0156576에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0032] [화학식 III]



[0033]

본 발명의 한 구현예에서 본 명세서에 기재된 MEK의 억제자와 조합하여, PI3K의 억제자인 GDC-0941으로도 알려진 4-(2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(메틸суль포닐)페페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]페리미딘-4-일)포르폴린으로 국소 진행형 또는 전이성 고형 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0035]

본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0036]

본 발명의 한 구현예에서 본 명세서에 기재된 MEK 억제자와 조합하여 PI3K 억제자인 (S)-1-((2-(2-아미노페리미딘-5-일)-7-메틸-4-포르폴리노티에노[3,2-d]페리미딘-6-일)메틸)페페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온(II)로 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0037]

본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자와 함께 동시에 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0038]

본 발명의 다른 구현예는 동시에 GDC-0941(I) 및 GDC-0973/XL-518(III)을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0039]

본 발명의 다른 구현예는 동시에 II 및 GDC-0973/XL-518(III)을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0040]

본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518(III)을 포함하여 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941(I)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0041]

본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0042]

본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0043]

본 발명의 다른 구현예에서 동시에 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0044]

본 발명의 다른 구현예에서 동시에 II 및 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 II 및 GDC-0973/XL-518 및 이후 연속 14일 동안 II 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0045] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 20mg, 40mg, 60mg의 표 1로부터 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0046] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II 및 20mg, 40mg 또는 60mg의 GDC-0973/XK-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0047] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 20mg, 40mg 또는 60mg의 MEK 억제자와 조합하여 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0048] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 20mg, 40mg 또는 60mg의 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0049] 본 발명의 다른 구현예에서 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II 및 20mg, 40mg, 60mg의 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0050] 본 발명의 다른 구현예에서 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II 및 20mg, 40mg, 60mg의 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518 모두 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0051] 본 발명의 다른 구현예에서 본 명세서에 기재된 MEK의 억제자와 조합하여 PI3K의 억제자이자 GDC-0941로도 알려진 4-(2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(메틸술포닐)페페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]페리미딘-4-일)모르폴린으로 RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0052] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK의 억제자와 조합하여 PI3K의 억제자인 (S)-1-(4-((2-(2-아미노페리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]페리미딘-6-일)메틸)페페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온(II)로 RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0053] 본 발명의 다른 구현예에서 동시에 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0054] 본 발명의 다른 구현예에서 조합된 제형으로서 또는 교대로 포유동물에 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자의 치료 방법이 제공되고, 치료 조합물은 치료적 유효량의 식 I 또는 II의 화합물 또는 I 또는 II의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적 유효량의 식 III의 화합물 또는 III의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 RAS/RAF/MEK/ERK 경로가 비정상적으로 조절될 수 있다.

[0055] 본 발명의 다른 구현예에서 조합된 제형으로서 또는 교대로 포유동물에 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자의 치료 방법이 제공되고, 치료 조합물은 치료적 유효량의 식 I 또는 II의 화합물 또는 I 또는 II의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적 유효량의 식 III의 화합물 또는 III의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 RAS 또는 RAF 유전자의 돌연변이를 발현할 수 있다.

[0056] 본 발명의 다른 구현예에서 조합된 제형으로서 또는 교대로 포유동물에 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하

는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자의 치료 방법이 제공되고, 치료 조합물은 치료적 유효량의 식 I 또는 II의 화합물 또는 I 또는 II의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적 유효량의 식 III의 화합물 또는 III의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 PI3K 신호전달 경로가 비정상적으로 조절될 수 있다.

[0057] 본 발명의 다른 구현예에서 조합된 제형으로서 또는 교대로 포유동물에 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자의 치료 방법이 제공되고, 치료 조합물은 치료적 유효량의 식 I 또는 II의 화합물 또는 I 또는 II의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적 유효량의 식 III의 화합물 또는 III의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 PI3K 또는 Akt를 과발현할 수 있고, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 PI3K의 돌연변이를 발현할 수 있거나, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 종양 억제자 포스파타제 및 텐신 유사체(PTEN)의 손실을 나타낼 수 있다.

[0058] 본 발명의 다른 구현예에서 조합된 제형으로서 또는 교대로 포유동물에 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자의 치료 방법이 제공되고, 치료 조합물은 치료적 유효량의 식 I 또는 II의 화합물 또는 I 또는 II의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적 유효량의 식 III의 화합물 또는 III의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양은 체장 선암, 결정 선암, 비소 세포성 폐암, 악성 흑색종, 갑상선 유두암, 유방, 난소 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0059] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0060] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0061] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0062] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0063] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 20mg, 40mg, 60mg의 표 1로부터 선택된 MEK 억제자와 조합하여 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0064] 본 발명의 다른 구현예에서 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II 및 20mg, 40mg, 60mg의 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0065] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 20mg, 40mg 또는 60mg의 MEK 억제자와 조합하여 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0066] 본 발명의 다른 구현예에서 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1에서 선택된 20mg, 40mg 또는 60mg의 MEK 억제자

와 조합하여 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 모두 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0067] 본 발명의 다른 구현예에서 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II 및 20mg, 40mg 또는 60mg의 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 21일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518 모두 및 이후 연속 7일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0068] 본 발명의 다른 구현예에서 동시에 80mg, 100mg, 130mg 또는 180mg의 GDC-0941 또는 II 및 20mg, 40mg 또는 60mg의 GDC-0973/XL-518을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 환자는 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518 모두 및 이후 연속 14일 동안 GDC-0941 또는 II 또는 GDC-0973/XL-518 없이 투여되는 28일 주기이다.

[0069] 다른 양태에서 본 발명의 치료 방법은 다양한 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적 조성물의 형태로 GDC-0941 또는 II 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 표 1로부터 선택된 MEK 억제자를 투여하는 단계를 포함하는 것들을 포함한다.

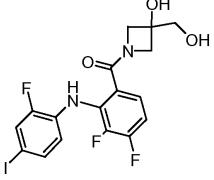
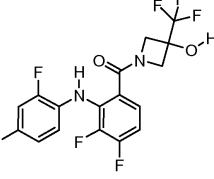
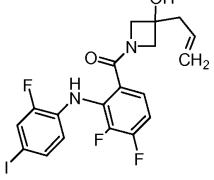
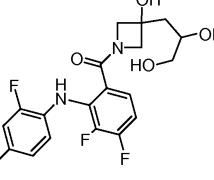
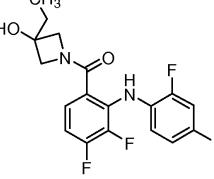
[0070] GDC-0973/XL-518(II)을 포함하여 PI3K 억제자 GDC-0941(I), II 및 표 1의 것과 같이 본 명세서에 기재된 MEK 억제자는 모든 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 대사산물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0071] 본 발명의 약학적 조성물은 추가로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

표 1

화합물 번호	구조
1	
2	
3	

[0072]

화합물 번호	구조
4	
5	
6	
7	
8	

[0073]

화합물 번호	구조
9	
10	
11	
12	
13	

[0074]

화합물 번호	구조
14	
15	
16	
17	
18	

[0075]

화합물 번호	구조
19	
20	
21	
22	
23	

[0076]

화합물 번호	구조
24	
25	
26	
27	
28	

[0077]

화합물 번호	구조
29	
30	
31	
32	

[0078]

화합물 번호	구조
33	
34	
35	
36	
37	

[0079]

화합물 번호	구조
38	
39	
40	
41	
42	
43	

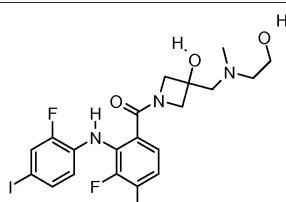
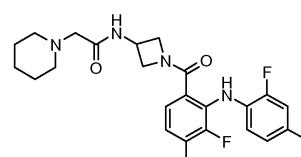
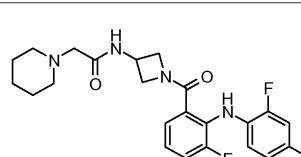
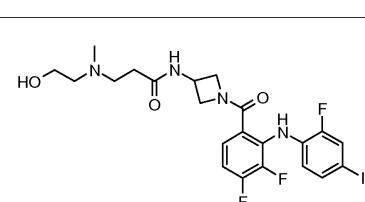
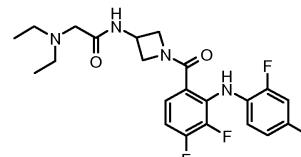
[0080]

화합물 번호	구조
44	
45	
46	
47	
48	

[0081]

화합물 번호	구조
49	
50	
51	
52	
53	

[0082]

화합물 번호	구조
54	
55	
56	
57	
58	

[0083]

화합물 번호	구조
59	
60	
61	
62	
63	
64	

[0084]

화합물 번호	구조
65	
66	
67	
68	
69	

[0085]

화합물 번호	구조
70	
71	
72	
73	
74	

[0086]

화합물 번호	구조
75	
76	
77	
78	
79	

[0087]

화합물 번호	구조
80	
81	
82	
83	

[0088]

화합물 번호	구조
84	
85	
86	
87	
88	

[0089]

화합물 번호	구조
89	
90	
91	
92	

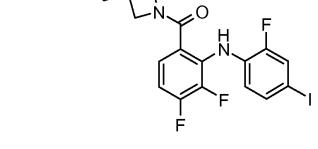
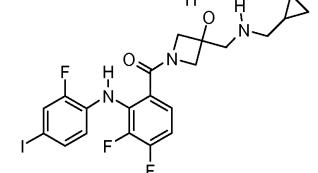
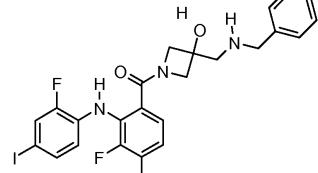
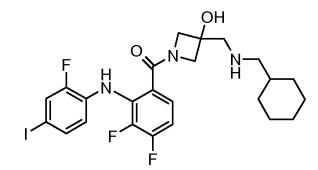
[0090]

화합물 번호	구조
93	
94	
95	
96	

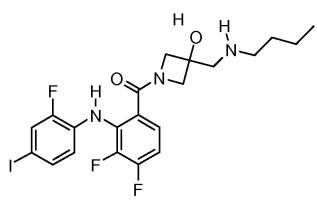
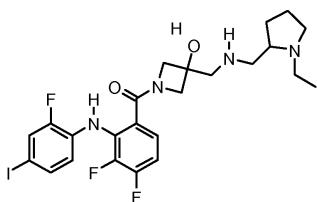
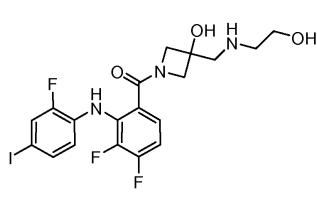
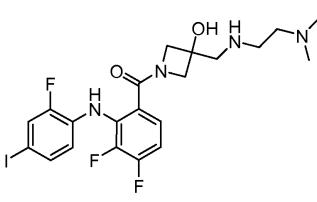
[0091]

화합물 번호	구조
97	
98	
99	
100	

[0092]

화합물 번호	구조
101	
102	
103	
104	

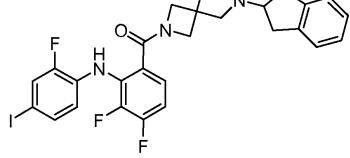
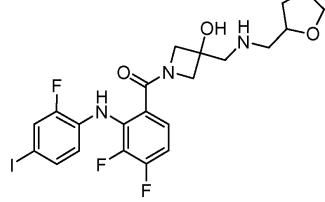
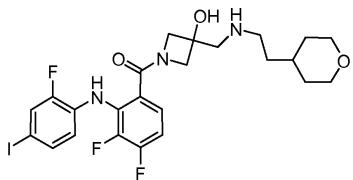
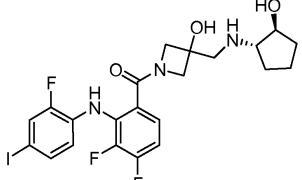
[0093]

화합물 번호	구조
105	
106	
107	
108	

[0094]

화합물 번호	구조
109	
110	
111	
112	

[0095]

화합물 번호	구조
113	
114	
115	
116	

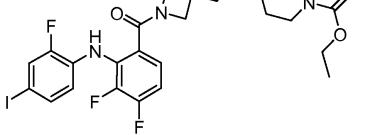
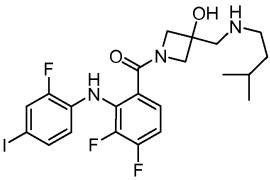
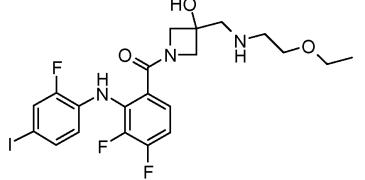
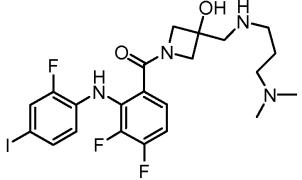
[0096]

화합물 번호	구조
117	
118	
119	
120	

[0097]

화합물 번호	구조
121	
122	
123	
124	

[0098]

화합물 번호	구조
125	
126	
127	
128	

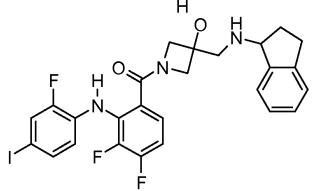
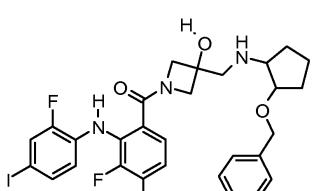
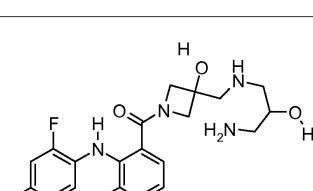
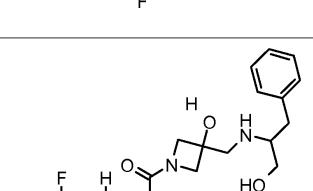
[0099]

화합물 번호	구조
129	
130	
131	
132	

[0100]

화합물 번호	구조
133	
134	
135	
136	

[0101]

화합물 번호	구조
137	
138	
139	
140	

[0102]

화합물 번호	구조
141	
142	
143	
144	

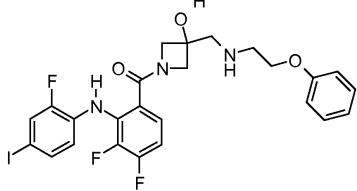
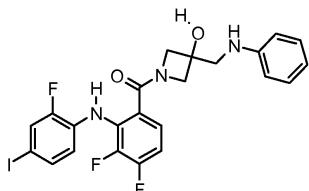
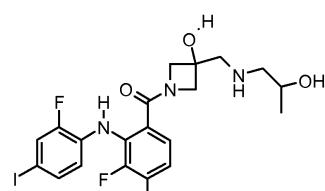
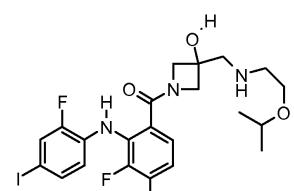
[0103]

화합물 번호	구조
145	
146	
147	
148	

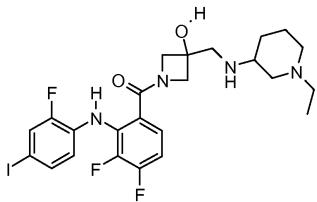
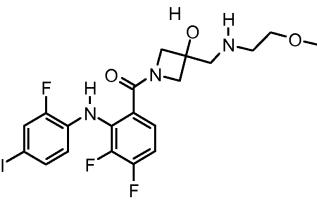
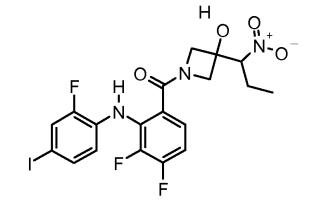
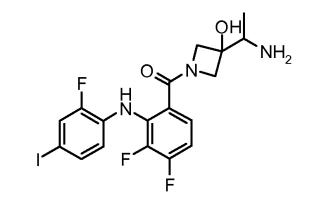
[0104]

화합물 번호	구조
149	
150	
151	
152	

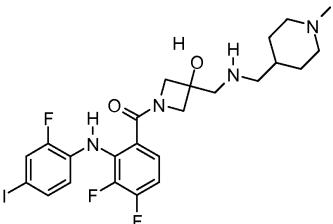
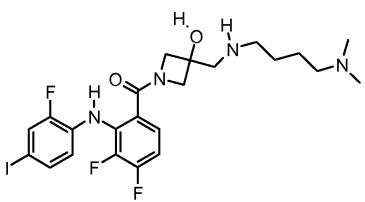
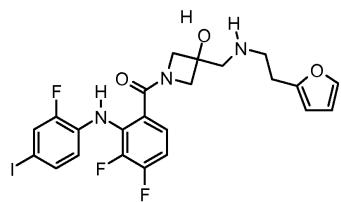
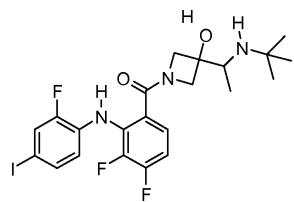
[0105]

화합물 번호	구조
153	
154	
155	
156	

[0106]

화합물 번호	구조
157	
158	
159	
160	

[0107]

화합물 번호	구조
161	
162	
163	
164	

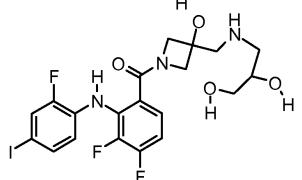
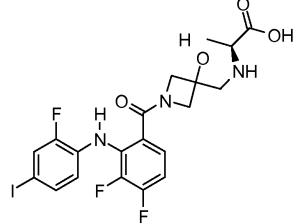
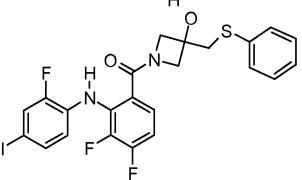
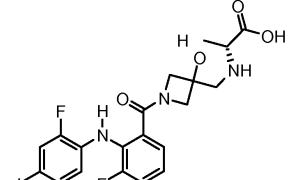
[0108]

화합물 번호	구조
165	
166	
167	
168	

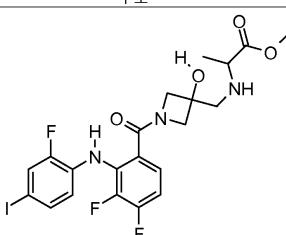
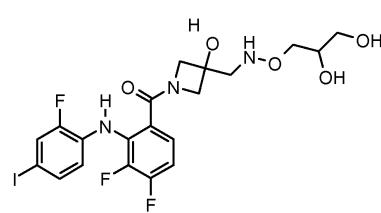
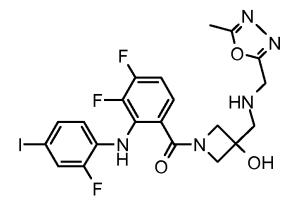
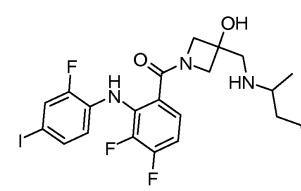
[0109]

화합물 번호	구조
169	
170	
171	
172	

[0110]

화합물 번호	구조
173	
174	
175	
176	

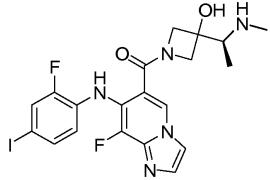
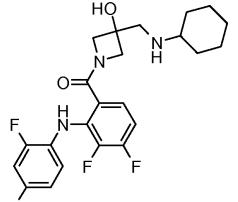
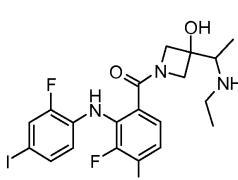
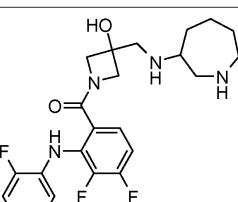
[0111]

화합물 번호	구조
177	
178	
179	
180	

[0112]

화합물 번호	구조
181	
182	
183	
184	

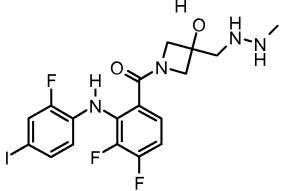
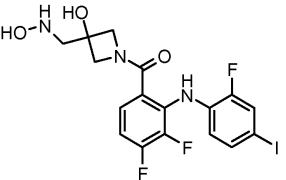
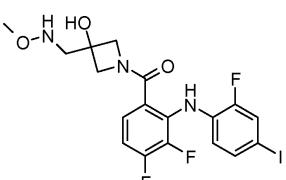
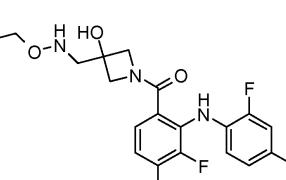
[0113]

화합물 번호	구조
185	
186	
187	
188	

[0114]

화합물 번호	구조
189	
190	
191	
192	

[0115]

화합물 번호	구조
193	
194	
195	
196	

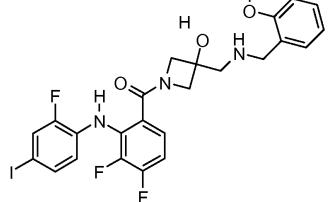
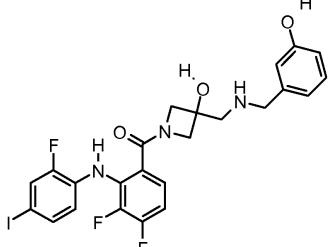
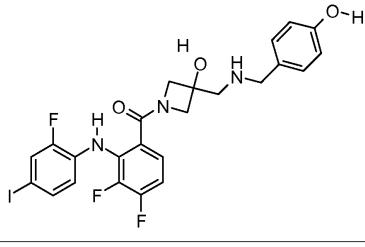
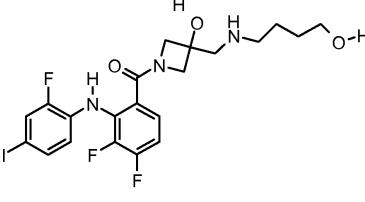
[0116]

화합물 번호	구조
197	
198	
199	
200	

[0117]

화합물 번호	구조
201	
202	
203	
204	

[0118]

화합물 번호	구조
205	
206	
207	
208	

[0119]

화합물 번호	구조
209	
210	
211	
212	

[0120]

화합물 번호	구조
213	
214	
215	
216	
217	

[0121]

화합물 번호	구조
218	
219	
220	
221	
222	

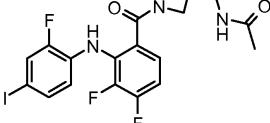
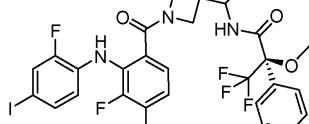
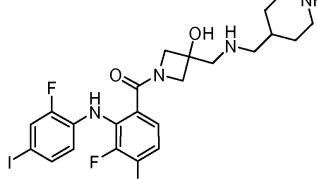
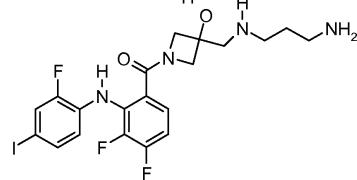
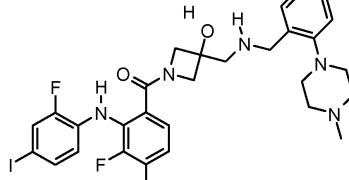
[0122]

화합물 번호	구조
223	
224	
225	
226	
227	

[0123]

화합물 번호	구조
228	
229	
230	
231	
232	

[0124]

화합물 번호	구조
233	
234	
235	
236	
237	

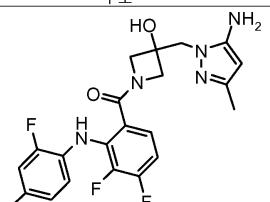
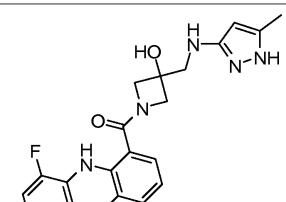
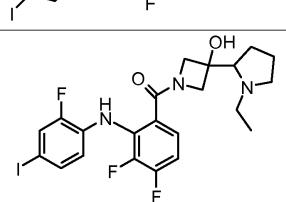
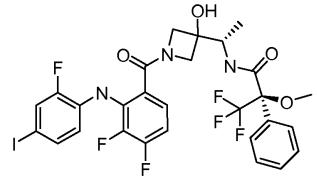
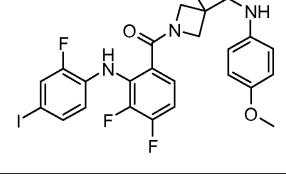
[0125]

화합물 번호	구조
238	
239	
240	
241	
242	
243	

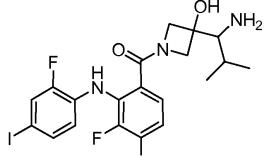
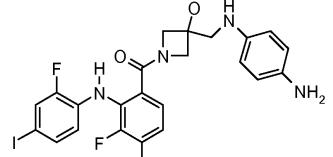
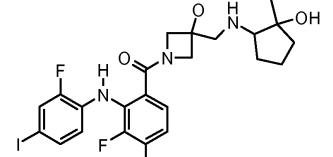
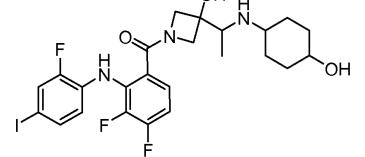
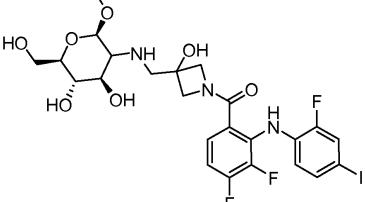
[0126]

화합물 번호	구조
244	
245	
246	
247	
248	

[0127]

화합물 번호	구조
249	
250	
251	
252	
253	

[0128]

화합물 번호	구조
254	
255	
256	
257	
258	

[0129]

화합물 번호	구조
259	
260	
261	
262	
263	

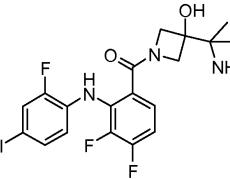
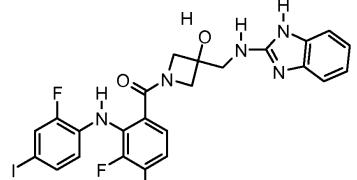
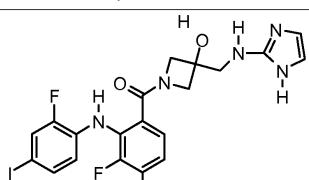
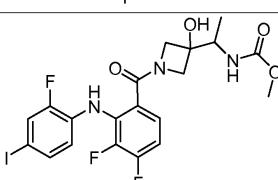
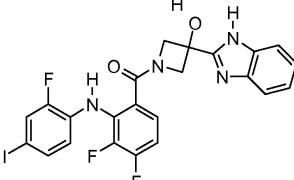
[0130]

화합물 번호	구조
264	
265	
266	
267	
268	
269	

[0131]

화합물 번호	구조
270	
271	
272	
273	
274	

[0132]

화합물 번호	구조
275	
276	
277	
278	
279	

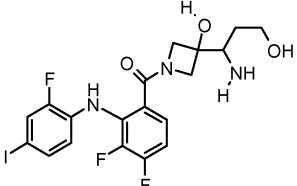
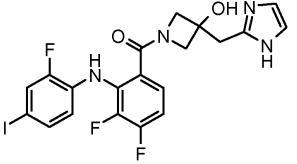
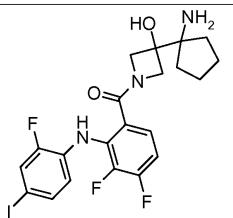
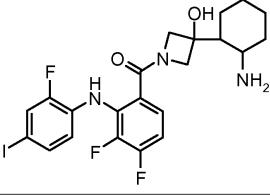
[0133]

화합물 번호	구조
280	
281	
282	
283	
284	
285	

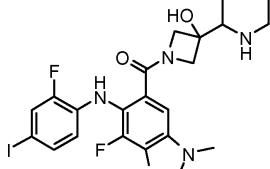
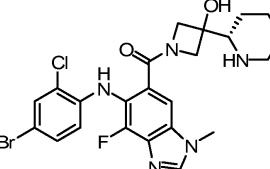
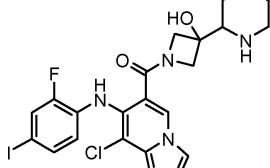
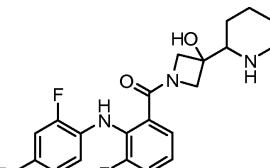
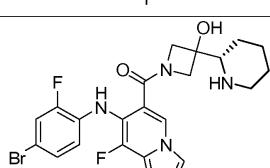
[0134]

화합물 번호	구조
286	
287	
288	
289	
290	

[0135]

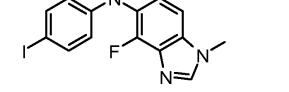
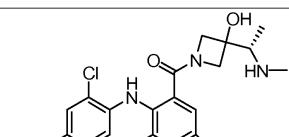
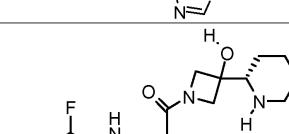
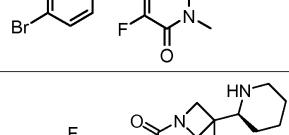
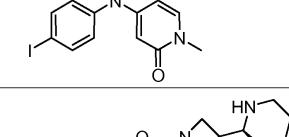
화합물 번호	구조
291	
292	
293	
294	
295	

[0136]

화합물 번호	구조
296	
297	
298	
299	
300	

[0137]

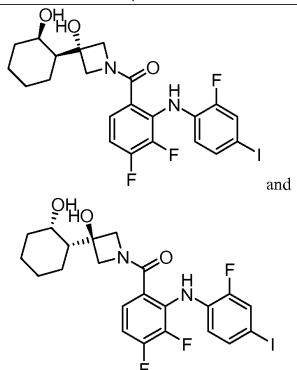
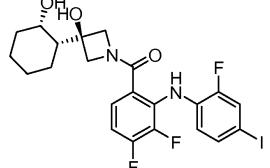
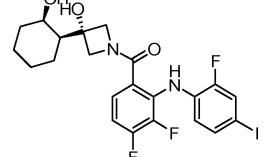
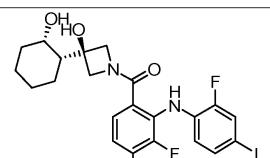
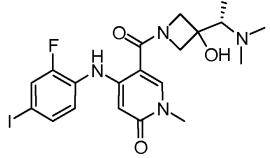
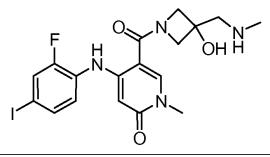
[0138]

화합물 번호	구조
306	
307	
308	
309	
310	
311	

[0139]

화합물 번호	구조
312	<p>및</p>
313	
314	
315	

[0140]

화합물 번호	구조
316	 <p>and</p> 
317	
318	
319	
320	

[0141]

화합물 번호	구조
321	
322	
323	
324	
325	
326	

화합물 번호	구조
327	
328	
329	
330	
331	
332	

[0143]

화합물 번호	구조
333	
334	
335	
336	
337	
338	

화합물 번호	구조
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	

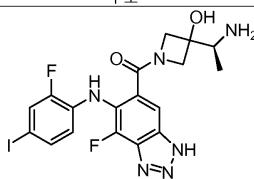
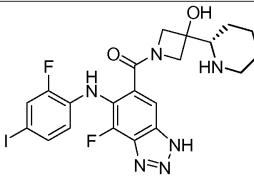
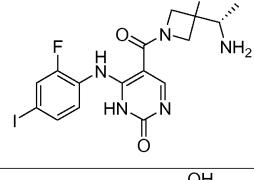
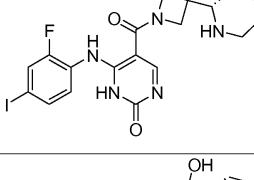
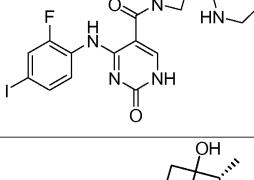
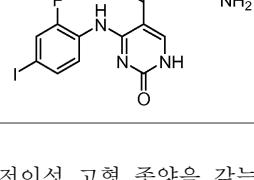
[0145]

화합물 번호	구조
346	
347	
348	
349	
350	

[0146]

화합물 번호	구조
351	
352	
353	
354	
355	
356	

[0147]

화합물 번호	구조
357	
358	
359	
360	
361	
362	

[0148]

국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 RAS/RAF 돌연변이인 상태는 환자로부터 온 종양 조직 샘플로부터 당업계에 알려진 방법, 예를 들어 $\text{Braf}^{\text{V600E}}$, NRas 또는 KRas 돌연변이의 존재 또는 부재를 알아내는 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0149]

본 발명의 PI3K 억제자 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 MEK 억제자는 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매를 갖는 용매화되지 않은 형태 뿐 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있고 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0150]

본 발명의 PI3K 억제자 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 MEK 억제자는 상이한 호변 이성질체 형태로 존재하고 그러한 모든 형태는 본 발명의 범주 내에 포함된다. "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 호환성이 있는 상이한 에너지의 구조 이성질체를 일컫는다. 예를 들어 (양성자성 호변 이성질체로도 알려진) 양성자 호변 이성질체는 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화와 같은 양성자의 이동을 통한 상호변환을 포함한다. 원자가 이성질체는 몇몇 결합 전자의 재편성에 의한 상호 변환을 포함한다.

[0151]

본 발명의 PI3K 억제자 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 MEK 억제자는 동위원소로 표지, 즉 하나 이상의 원자가 보통 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 원자수와 상이한 원자 질량 또는 원자수를 갖는 원자에 의해 치환될 수 있다. 지정된 바와 같이 임의의 원자의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물 및 그 용도의 범주 내에 있는 것으로 여겨진다. PI3K 억제자 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하는 MEK 억제자에 포함될 수 있는

예시적인 동위원소는 ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물(예, ^3H 및 ^{14}C 표지된 것들)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 3중 수소화(^3H) 및 탄소 $14(^{14}\text{C})$ 동위원소는 제조 및 검출을 용이하게 하는데 유용하다. 나아가 이중 수소(^2H)와 같은 더 무거운 동위원소를 갖는 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 용량 필요 감소)으로 인한 특정 치료 잇점을 제공할 수 있어 몇몇 환경에서 바람직할 수 있다. ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 와 같은 양전자 방출 동위원소는 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 제조될 수 있다.

[0153] 본 발명의 PI3K 억제자 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 MEK 억제자는 GDC-0941을 포함하는 약학적 조성물 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 MEK 억제자를 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있고 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 활택제, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0154] 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자들에게 잘 알려져 있고 탄화수소, 액스, 수용성 및/또는 팽윤 가능한 중합체, 친수 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명이 적용되는 수단 및 목적에 따라 다를 것이다. 용매는 일반적으로 당업자에게 표유동물에게 투여하기에 안전하다고 인식되는(GRAS) 용매에 기초하여 선택된다. 일반적으로 안전한 용매는 물과 같은 비독성 수성 용매 및 물에 용해가능하거나 혼합성인 다른 비독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예, PEG 400, PEG 300) 등 및 그 혼합물을 포함한다. 조성물은 또한 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적 조성물)을 그럴듯하게 보이게 하기 위해 또는 약학적 산물(즉, 약물)의 제제를 보조하기 위해 하나 이상의 완충용액, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 방부제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미료, 방향제, 착향료 및 다른 알려진 첨가제를 포함할 수 있다.

[0155] 조성물은 종래의 분해 및 혼합 방법을 사용해서 제조될 수 있다. 예를 들어 별크 약 물질(즉, 본 발명의 화합물 또는 화합물의 안정화된 형태, 예 시클로덱스트린 유도체 또는 다른 알려진 복합화제와의 복합체)가 상기된 하나 이상의 부형제의 존재하에 적합한 용매에 용해될 수 있다.

[0156] 약학적 조성물은 본 명세서에 상세히 열거된 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 단위 용량 형태로 편리하게 제시될 수 있고 제약 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문현[Remington's Pharmaceutical Sciences 18th Ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA]에서 발견된다. 그러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부수적인 성분을 구성하는 담체와 함께 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은 균일, 긴밀하게 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 나뉜 고체 담체 또는 둘 다와 함께 결합하고 나서 필요하면 산물을 성형하여 제조된다.

[0157] 상기된 요법에 따라 본 명세서에 기재된 GDC-0941 및 GDC-0973/XL-518을 포함하여 MEK 억제자의 생체 내 대사산물의 조합으로 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법은 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 그러한 산물은 투여된 화합물의, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 디에스테르화, 효소적 절단 등에 의한 것일 수 있다.

실시예

[0159] 본 발명을 예시하기 위해 다음의 실시예가 포함된다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 한정하는 것이 아니라 단지 본 발명을 실시하는 방법을 제시하려는 의미로 이해되어야 한다.

[0160] **실시예 1: 흑색종 및 NSCLC 세포주 세트에서 셀틸터글로(CellTiterGlo) 생존능 분석을 사용한 GDC-0941 및 GDC-0973의 시험관 내 조합 효과**

[0161] 조합 지수를 계산하여 상승 효과 수준을 측정하기 위해 상승 효과를 계산하는 Chou 및 Talalay(1984) 방법을 사용하는 프로그램인 캠컬신(Calcusyn)을 사용하였다(도 1). 약 60%가 BRAF에 암 유전자 돌연변이를 지닌 대다수의 흑색종 세포주에서 0.3 이하의 조합 지수를 나타내는 강력한 상승 효과가 관찰되었다. 약 절반이 KRAS에 암

유전자 돌연변이를 지닌 NSCLC 세포주 중 하나 빼고 모두에서 0.7 이하의 조합 지수값을 나타내는 상승 효과 또는 강력한 상승효과가 관찰되었다.

[0162] 실시예 2: NC1-H2122(NSCLC, KRAS^{G12C}, PI3K/PTEN WT) 및 A2058(흑색종, BRAF^{V600E}, PTEN^{null}) 이종 이식 모델에서 치료제로서 GDC-0973 및 GDC-0941

[0163] 이들 모델 모두 단일 제제로서 GDC-0973 또는 GDC-0941에 대해 중간 정도의 민감도를 나타내었다. 그러나 둘 다 어느 하나의 약물 단독에는 예민한 민감도를 갖지 않아 종양 성장 지연을 가져왔지만 정체나 후퇴는 아니었다. 그러므로 각각의 모델에서 MEK 및 PI3K 모두에 대한 경로 활성화가 분명하여 이들 관련 모델이 MEK 및 PI3K 억제자의 조합을 시험하도록 하였다. HCl-h2122 종양 함유 동물을 GDC-0973(일일 5mg/kg), GDC-0941(일일 50mg) 또는 그 조합으로 처리하였다. NCI-H2122 종양은 5mg/kg QD 암(arm)에서 57%의 종양 성장 저해(TGI, 비히를 대조군에 상대적임)를 가져 GDC-0973에 민감도를 나타내었다(도 2). GDC-0973 및 GDC-0941의 조합은 용량 수준 모두에서 어느 하나의 단일 제제에 대한 효과를 현저히 개선시켜 98% TGI 또는 종양 정체를 초래하였다(도 2). GDC-0973 또는 GDC-0941의 중간 용량과 비교하면 스튜던트 t 검정은 통계적으로 유의하였다(스튜던트 t 검정, 21일에 각각 p=0.032, p=0.046, 도 2). 일일 100mg/kg인 GDC-0941과 함께 일일 10mg/kg인 더 높은 용량의 GDC-0973에서도 단독 및 조합하여 투여하였을 때 GDC-0973 및 GDC-0941는 잘 용인되었다(자료 미제시). 이들 자료는, GDC-0973 및 GDC-0941을 조합하여 사용하는 것이 NC1-H2122 NSCLC 이종 이식 모델에서 종양 성장에 현저한 효과를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0164] 실시예 3: A2058 종양 함유 동물에서 중간 및 고용량의 GDC-0973(일일 6 및 10mg/kg) 및 GDC-0941(일일 30 및 100mg/kg) 뿐 아니라 더 낮고 더 높은 용량의 조합

[0165] NC1-H2122와 유사하게 A2058 종양은 또한 6mg/kg에서 41% 및 10mg/kg에서 62%의 TGI를 갖는 단일 제제 GDC-0973에 대해 중간 정도의 민감도를 나타낸다(각각 도 3A 및 B). 이처럼 A2058 종양은 또한 단일 제제 GDC-0941에 대해 30mg/kg에서 18% 및 100mg/kg에서 56%의 TGI를 갖는 중간 정도의 민감도를 나타낸다(각각 도 3A 및 B). GDC-0973 및 GDC-0941의 조합은 어느 하나의 단일 제제에 대한 효과를 현저히 개선하고 더 낮은 용량에서는 69% TGI 및 더 높은 용량에서는 90% TGI의 개선을 가져와 종양 정체에 접근한다(각각 도 3A 및 B), 두 가지 제제의 조합에 대해 중간 정도 용량의 GDC-0973 또는 GDC-0941를 비교하면 스튜던트 t 검정은 통계적으로 유의하다(17일에 각각 p=0.048, p=0.008). 유사하게 조합에 대해 고용량의 GDC-0973 또는 GDC-0941을 비교하면 현저한 차이를 드러낸다(17일에 각각 스튜던트 t 검정 p=0.001, p=0.004). GDC-0973 및 GDC-0941의 조합은 마우스에 대해 임의의 분명한 부작용을 초래하지는 않았다.

[0166] 실시예 4: 어느 하나의 단일 제제 GDC-0973 또는 GDC-0941 또는 둘의 조합으로 FaDu(HNSCC) 종양 함유 동물 처리

[0167] FaDu 종양은 일일 5mg/kg인 단일 제제 GDC-0973에 대해 41%의 종양 성장 억제(%TGI)로 중간 정도의 민감도를 나타낸다(도 4A). 유사하게 FaDu 종양은 100mg/kg인 GDC-0941에 대해 33%의 %TGI인 중간 정도의 반응을 나타낸다(도 4A). 이들 동일한 용량의 GDC-0973 및 GDC-0941의 조합은 어느 하나의 단일 제제에 비해 효과를 현저히 개선시켜 96% TGI로 %TGI를 개선시킨다(도 4A). 개선된 조합의 효과는 단일 제제 GDC-0973 및 GDC-0941(18일에 각각 p=0.0281 및 p=0.0034)에 비해 통계적으로 유의하였다.

[0168] 실시예 5: 어느 하나의 단일 제제 GDC-0973(일일 10mg/kg) 또는 GDC-0941(일일 100mg/kg) 또는 둘의 조합으로 SKOV-3(난소) 종양 함유 동물 치료

[0169] SKOV-3 종양은 100mg/kg GDC-0941에 대해 51%의 %TGI인 중간 정도의 반응을 나타내었다(도 4B). 이들의 동일한 용량의 GDC-0973 및 GDC-0941 조합은 단일 제제에 비해 효과상의 현저한 개선을 가져와 91% TGI로 %TGI를 개선시켰다(도 4B). 개선된 조합 효과는 단일 제제 GDC-0973 및 GDC-0941(22일에 각각 p=0.0017 및 p=0.0283)에 비해 통계적으로 유의하였다.

[0170] 실시예 6: 어느 하나의 단일 제제 GDC-0973 또는 GDC-0941 또는 둘의 조합으로 MOLM-16(AML) 종양 함유 동물 치료

[0171] MOLM-16 종양은 일일 10mg/kg GDC-0973에 대해 57%의 퍼센트 종양 성장 억제(%TGI) 민감도를 나타내었다(도 5). 유사하게 MOLM-16 종양은 100mg/kg인 GDC-0941에 대해 40%의 %TGI인 중간 정도의 반응을 나타내었다(도 5). 이들의 동일한 용량의 GDC-0973 및 GDC-0941 조합은 단일 제제에 비해 효과상의 현저한 개선을 가져와 96% TGI로 %TGI를 개선시켰다(도 5). 개선된 조합 효과는 단일 제제 GDC-0973 및 GDC-0941(11일에 각각 p=0.0381 및 p=0.0158)에 비해 통계적으로 유의하였다.

[0172] 실시예 7: 조합하여 투여하였을 때 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 GDC-0973 및 GDC-0941의 안전성 및 내성(tolerability) 연구

[0173] 이 연구에서 RAS/RAF 야생형, 돌연변이 또는 알려지지 않은 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 GDC-0973의 일일 경구 용량(5mg 또는 25mg 캡슐) 및 GDC-0941(15mg 또는 50mg 캡슐)을 조합하여 21일 동안 매일, 이어서 7일 동안 연구 약물 없이 투여했다. BRAF, NRAS 또는 KRAS 돌연변이 상태 및 PI3K 돌연변이/PI3K 증폭/PTEN 단백질 상태를 확인하거나 측정하기 위해 모든 환자로부터 기록 보존 종양 표본을 수득하였다. 모든 환자는 PD 바이오마커로서 연속적인 FDG-PET 영상을 가져 항 종양 활성이 잠재적으로 조기 판독될 것이다. 치료는 1년까지 또는 질병 진행, 허용되지 않는 독성 또는 임의의 다른 중단 기준이 충족될 때까지 계속될 것이다. 동시에 GDC-0973 및 GDC-0941 투여는 도 6a 및 6에서 다음의 투여 개요 중 하나에 따라 28일 주기 중 연속된 12일 동안 QD(하루 한번)일 것이다. 대안적인 투여 요법 및 계획은 GDC-0973 및 GDC-0941 모두로 14일 이어서 GDC-0973 및 GDC-0941 없이 14일 또는 (Q2D(2일마다) 및 Q4D(4일마다)와 같이) 간헐적인 투여 계획일 수 있다. 표 1-A 및 1-B는 GDC-0973 및 GDC-0941의 동시 경구 투여에 대한 대안적인 처리 계획을 나타낸다.

[0174] 표 1-A 및 1-B 및 도 6a 및 6b의 투여 개요의 처리 계획 중 하나에서 추가적인 안정성, PK 및 PD 자료를 모으기 위해 (국소 진행형 또는 전이성 암에 대한) 4가지 이하의 사전의 체계적인 치료를 받은, RAS/RAF 돌연변이인 국소 진행형 또는 전이성 고형 종양을 갖는 추가 환자를 등록시켰다. 모든 환자로부터 PD 바이오마커 분석을 위한 전 및 후 처리 종양 생체 검사 샘플을 수집할 것이다. 모든 환자는 항 종양 활성을 잠재적으로 조기 판독하는 연속적인 FDG-PET 영상을 가질 것이다. 기록 보존 종양 조직 샘플을 의무적으로 수집하여 돌연변이 상태가 측정될 것이다.

표 1-A 처리 계획		표 1-B 처리 계획			
군	GDC-0973	GDC-0941	군	GDC-0973	GDC-0941
1	20mg	80mg			
2	20mg	100mg	2a	20mg	130mg
3	40mg	80mg	3a	60mg	80mg
4	40mg	100mg			
5	40mg	130mg	5a	40mg	180mg
6	60mg	100mg			
7	60mg	130mg	7a	60mg	180mg

[0175]

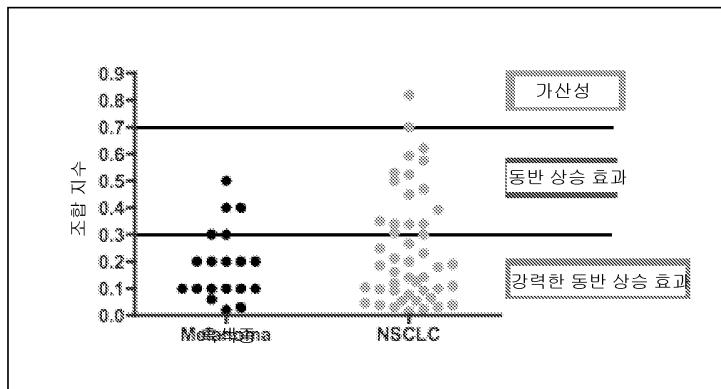
[0176] 질병 상태는 고형 종양에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 레시스트(RECIST))을 사용하여 평가될 것이다(Therasse et al, New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16). 종양 상태는 레시스트에 대해 온전한 반응, 부분적인 반응, 안정 병변 또는 진행성 병변으로 분류될 것이다. 레시스트에 대해 처음 기록 후 4주 이상의 반복적인 물리적 검사 또는 영상 기반 평가에 의해 목적하는 반응이 확인될 것이다.

[0177] 앞선 기재는 본 발명의 원칙의 예시적인 것으로만 여겨진다. 나아가 수많은 변경 및 변화가 당업자에게 명백하기 때문에 상기된 바와 같이 나타낸 정확한 구성 및 방법으로 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 따라서, 모든 적합한 변경 및 등가물이 본 발명의 범주 내에 있다고 간주될 수 있다.

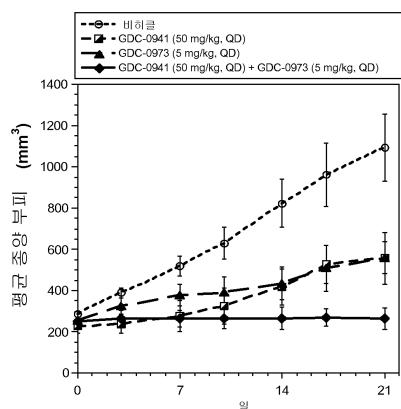
도면

도면1

GDC-0941 및 GDC-0973로 관찰된 시험관 내 동반 상승 효과

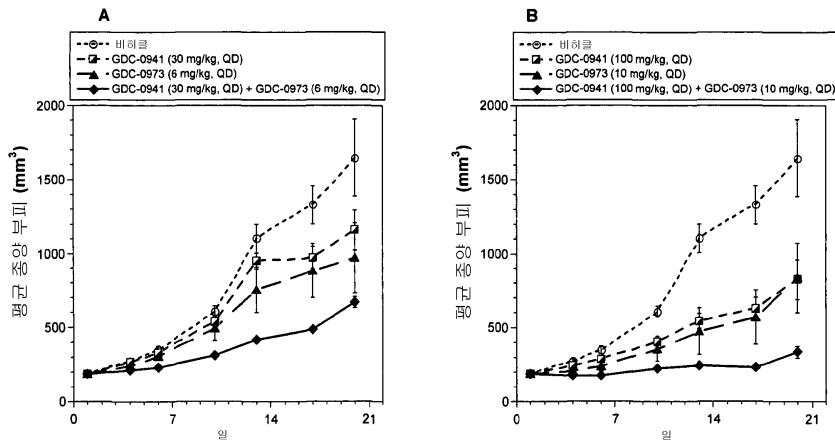


도면2

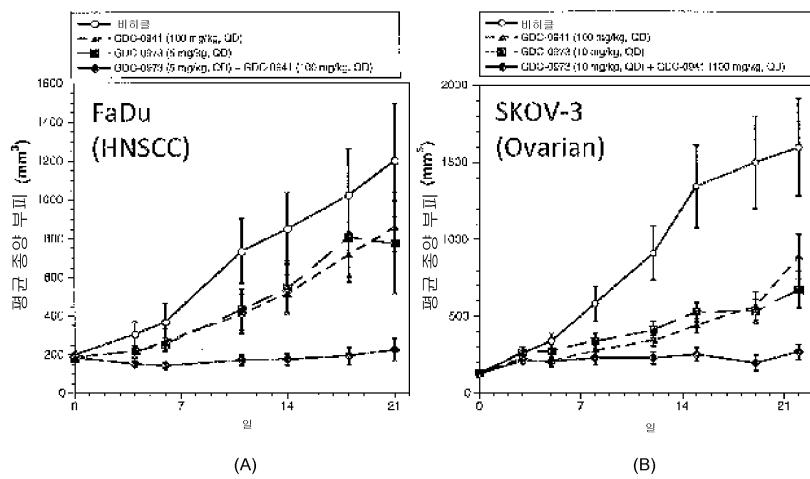
NCI-H2122(NSCLC, K-Ras^{G12C}) 돌연변이 이종 이식 모델에서 GDC-0973 및 GDC-0941의 조합

도면3

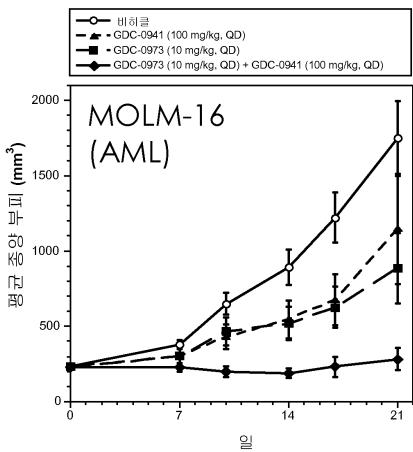
A2058(흑색종, $B-Raf^{V600E}$, $PTEN^{null}$) 돌연변이 이종 이식 모델에서
GDC-0973 및 GDC-0941의 조합



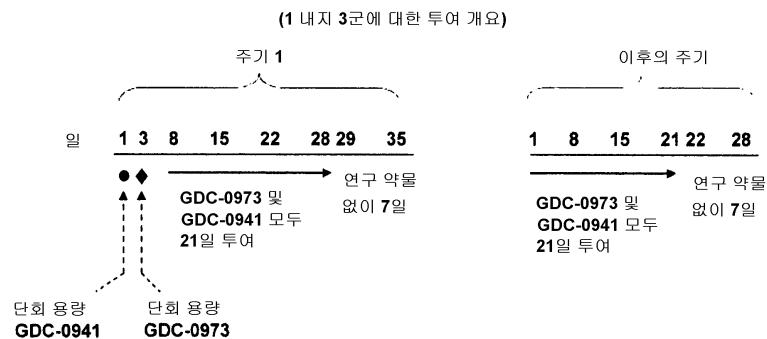
도면4



도면5



도면6a



도면6b

