



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0067323
(43) 공개일자 2015년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7011950
(22) 출원일자(국제) 2013년10월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/064260
(87) 국제공개번호 WO 2014/059095
국제공개일자 2014년04월17일
(30) 우선권주장
61/712,869 2012년10월12일 미국(US)
61/833,561 2013년06월11일 미국(US)

(71) 출원인
글락소스미스클라인 엘엘씨
미국 델라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 윌밍턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)
(72) 발명자
어거, 커트, 로버트
미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 애비뉴 1250
페드다레드디가리, 비자이, 고팔 레디
미국 19102 펜실베이니아주 필라델피아 로커스트 스트리트 1500 아파트먼트 2908
(74) 대리인
장수길, 서정애

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **조합물**

(57) 요약

본 발명은 인간에서 암을 치료하는 방법 및 이러한 치료에 유용한 제약 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

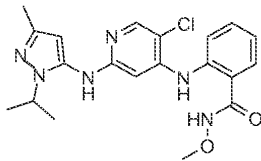
명세서

청구범위

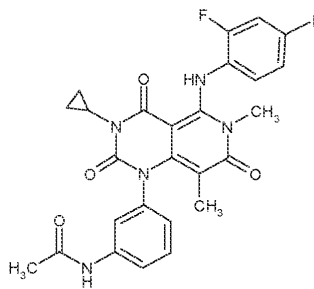
청구항 1

- (i) 하기 구조식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- (ii) 하기 구조식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조합물.

<구조식 I>



<구조식 II>



청구항 2

제1항에 따른 조합물을 제약상 허용되는 담체 또는 담체들과 함께 포함하는 조합 키트.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 구조식 I의 화합물의 양이 10mg 내지 1,000mg으로부터 선택된 양이고, 상기 양이 1일에 1회 또는 2회 투여되며, 구조식 II의 화합물의 양이 0.1mg 내지 5mg으로부터 선택된 양이고, 상기 양이 1일에 1회 투여되는 것인 조합물.

청구항 4

암의 치료를 위한 의약 또는 의약들의 제조에 있어서 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 5

암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물은 명시된 기간 이내에 투여되고, 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인, 상기 인간에서 암을 치료하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸

옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 20mg 내지 약 800mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 또는 2회 투여되며, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 양이 약 0.125mg 내지 약 5mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 히드로클로라이드의 양이 약 20mg 내지 약 500mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 또는 2회 투여되며, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드의 양이 약 0.125mg 내지 약 4mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 투여되며, 조합물이 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 히드로클로라이드 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 1 내지 3일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 이어서 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 히드로클로라이드가 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 9

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선암, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포성암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암으로부터 선택된 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물은 명시된 기간 이내에 투여되고, 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인, 상기 인간에서 상기 암을 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10mg 내지 약 1,000mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 또는 2회 투여되며, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 양이 약 0.1mg 내지 약 5mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 히드로클로라이드의 양이 약 20mg 내지 약 800mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 또는 2회 투여되며, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-

3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폰시드의 양이 약 0.125mg 내지 약 4mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1일에 1회 투여되며, 조합물이 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 히드로클로라이드 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폰시드가 연속 1 내지 3일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 이어서 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선암, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포성암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암으로부터 선택된 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물의 화합물은 순차적으로 투여되는 것인, 상기 인간에서 상기 암을 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10mg 내지 약 1,000mg으로부터 선택되고, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 양이 약 0.125mg

내지 약 5mg으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 20mg 내지 약 800mg으로부터 선택되고, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 양이 약 0.125mg 내지 약 4mg으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 연속 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 1 내지 30일 동안 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 1 내지 21일 동안 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 암이 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제6항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 이어서 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 연속 4 내지 6일 동안 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투

여가 후속되는 것인 방법.

청구항 28

제7항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폰시드가 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안에 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 단독으로 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 29

제12항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폰시드가 연속 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 이어서 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 연속 4 내지 6일 동안 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 30

제11항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폰시드가 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안에 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드가 단독으로 투여되고, 임의로 이어서 1회 이상 주기의 반복 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 31

FAK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 MEK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 포유동물에서 암을 치료하는 방법 및 이러한 치료에 유용한 조합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하나의 국소 부착 키나제 (FAK) 억제제인 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나의 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제/세포의 신호-조절 키나제 (ERK) (이하에서 MEK로 언급됨) 억제제인 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 신규 조합물, 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물, 및 암의 치료에서의 이러한 조합물의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

일반적으로, 암은 세포 분열, 분화 및 아포토시스성 세포 사멸을 제어하는 정상적인 과정의 탈조절로부터 유발된다. 아포토시스 (프로그래밍된 세포 사멸)는 배아 발생 및 다양한 질환, 예컨대, 변성 신경 질환, 심혈관 질환 및 암의 발병기전에서 필수적인 역할을 수행한다. 아포토시스의 키나제 조절과 관련된 가장 통상적으로 연구된 경로 중 하나는, 세포 표면의 성장 인자 수용체로부터 핵으로의 세포 신호전달이다 (Crews and Erikson, Cell, 74:215-17, 1993).

[0003]

티로신 키나제는 세포 증식, 세포 생존 및 세포 이동을 비롯한 다수의 세포 과정의 조절에서 중요한 역할을 한다. 특정 티로신 키나제는 돌연변이에 의해 활성화되거나 또는 다수의 인간 암에서 비정상적으로 발현되는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)는 유방암, 폐암, 뇌암, 편평 세포암, 위암 및 기타 인간 암에서 돌연변이되고/거나 과다발현되는 것으로 밝혀졌다. EGFR의 티로신 키나제 활성의 선택적 억제

제는 돌연변이 및/또는 과다발현된 EGFR을 갖는 암의 치료에서 임상 가치가 있는 것으로 제시되었다. 따라서, 특정한 티로신 키나제의 선택적 억제제는 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

[0004]

FAK (유전자 PTK2에 의해 코딩됨)는 인테그린 및 성장 인자 수용체로부터의 신호를 통합하는 비-수용체 티로신 키나제이다. FAK는 세포 생존, 성장, 부착, 이동 및 침습의 조절에서 역할을 하는 것으로 보고되었다 (McLean et al. 2005, Nat Rev Cancer 5:505-515). 또한, FAK는 다중 티로신 잔기 상에서의 인산화에 의해 조절되고 활성화된다. FAK mRNA 및/또는 단백질의 과다발현은 유방암, 결장암, 갑상선암, 폐암, 난소암 및 전립선암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다수의 고형 인간 종양; 및 또한 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 혈액 기원의 암에서 기록되었다. (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755; Agochiya et al. 1999, Oncogene 18: 5646-5653; Gabarro-Niecko et al. 2003, Cancer Metastasis Rev. 22:359-374; Recher et al. 2004, Cancer Research 64:3191-3197; Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.). 보다 중요하게, 인산화 FAK는 정상 조직과 비교하여 악성 조직에서 증가되고 (Grisaru-Granovsky et al. 2005, Int. J. Cancer 113: 372-378), 전이의 예후 마커를 나타낼 수 있다는 증거가 존재한다. FAK 활성화는 진행성 및 전이성 인간 암에 분명히 관련되어 있다 (Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.).

[0005]

MEK는 Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로를 매개하는 키나제로서 세포 증식의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있으며, Raf 패밀리 (B-Raf, C-Raf 등)는 MEK 패밀리 (MEK-1, MEK-2 등)를 활성화시키고, MEK 패밀리는 ERK 패밀리 (ERK-1 및 ERK-2)를 활성화시킨다.

[0006]

암, 특히 결장직장암, 췌장암, 폐암, 유방암 등에서 Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로의 활성화가 빈번히 관찰되었다.

[0007]

또한, 신호 분자, 예컨대 성장 인자, 시토킨 등에 의해 생성된 신호가 MEK-ERK의 활성화로 수렴하기 때문에, 이들 기능의 억제제는 상류 키나제, 예컨대 RTK 및 Raf의 기능의 억제보다 더 효과적으로 Raf-MEK-ERK 신호 전달을 억제하는 것으로 간주된다.

[0008]

더욱이, MEK 억제 활성을 갖는 화합물은 ERK1/2 활성화의 억제 및 세포 증식의 억제를 효과적으로 유도하는 것으로 알려져 있으며 (The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, No. 4, pp. 2686-2692, 2001), 상기 화합물은 바람직하지 않은 세포 증식에 의해 유발되는 질환, 예컨대 종양 발생 및/또는 암에 대해 효과를 나타낼 것으로 예상된다.

[0009]

이는 암의 영향으로 고생하는 개체에 대한 보다 효과적이고/거나 증진된 치료를 제공하는 신규 요법을 제공하는 데 유용할 것이다.

발명의 내용

[0010]

본 발명의 한 실시양태는

[0011]

(i) 하기 구조식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0012]

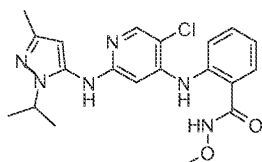
(ii) 하기 구조식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물

[0013]

을 포함하는 조합물을 제공한다.

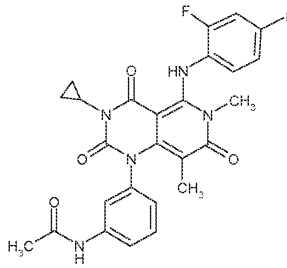
[0014]

<구조식 I>



[0015]

[0016] <구조식 II>



[0017]

[0018] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물은 명시된 기간 이내에 투여되고, 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인, 상기 인간에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물의 화합물은 순차적으로 투여되는 것인, 상기 인간에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 - 1 도 1은 Mero-82 세포의 성장에서 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 A와 화합물 B의 조합물에 의한 세포 성장 억제제의 용량 반응 곡선을 도시한다.

도 - 2 도 2는 NCI-H2052 세포의 성장에서 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 A와 화합물 B의 조합물에 의한 세포 성장 억제제의 용량 반응 곡선을 도시한다.

도 - 3 도 3은 N036 세포의 성장에서 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 A와 화합물 B의 조합물에 의한 세포 성장 억제제의 용량 반응 곡선을 도시한다.

도 - 4 도 4는 다중 증피종 세포주의 성장에서 단일 작용제로서의 화합물 A 및 화합물 B 또는 이들의 조합물에 대한 세포 집단의 순 변화를 도시한다.

도 - 5 도 5는 다중 증피종 세포주에서 사멸 EC₅₀ (dEC₅₀) 값으로서, 화합물 A와 화합물 B의 조합물로부터의 dEC₅₀ 값과 비교한 화합물 A dEC₅₀ 값을 도시한다.

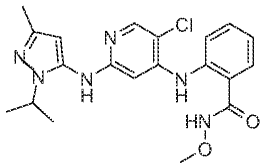
도 - 6 도 6은 다중 증피종 세포주에서 사멸 EC₅₀ (dEC₅₀) 값으로서, 화합물 A와 화합물 B의 조합물로부터의 dEC₅₀ 값과 비교한 화합물 B dEC₅₀ 값을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

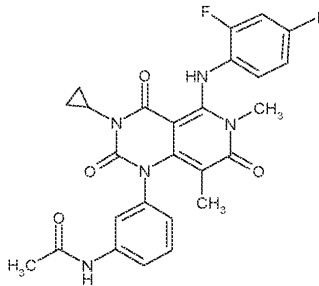
[0022] 본 발명은 항증식성 활성을 나타내는 조합물을 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 적합하게는, 상기

방법은 하기 구조식 I에 의해 나타내어지는 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐]아미노-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염 (이하에서 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염); 및 하기 구조식 II에 의해 나타내어지는 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물 (이하에서 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물)의 공투여에 의해 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0023] <구조식 I>



[0025] <구조식 II>



[0027] 화합물 A는 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 국제 출원일이 2009년 10월 27일이고, 국제 공개 번호가 WO 2010/062578이고, 국제 공개일이 2010년 6월 3일인 국제 출원 번호 PCT/US09/62163 (그의 전체 개시내용은 본원에 참고로 포함됨)에, 특히 암의 치료에서 FAK 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시 및 청구되어 있으며, 화합물 A는 실시예 41a 또는 41b의 화합물이다. 화합물 A 및 그의 히드로클로라이드 염은 국제 출원 번호 PCT/US09/62163에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0028] 화합물 B는 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물과 함께, 국제 출원일이 2005년 6월 10일이고, 국제 공개 번호가 WO 2005/121142이고, 국제 공개일이 2005년 12월 22일인 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 (그의 전체 개시내용은 본원에 참고로 포함됨)에, 특히 암의 치료에서 MEK 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시 및 청구되어 있으며, 화합물 B는 실시예 4-1의 화합물이다. 화합물 B는 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 B는 공개일이 2006년 1월 19일인 미국 특허 공개 번호 US 2006/0014768 (그의 전체 개시내용은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0029] 적합하게는, 화합물 B는 디메틸 술폭시드 용매화물의 형태이다. 적합하게는, 화합물 B는 나트륨 염의 형태이다. 적합하게는, 화합물 B는 수화물, 아세트산, 에탄올, 니트로메탄, 클로로벤젠, 1-펜탄올, 이소프로필 알콜, 에틸렌 글리콜 및 3-메틸-1-부탄올로부터 선택되는 용매화물의 형태이다. 이들 용매화물 및 염 형태는 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 또는 미국 특허 공개 번호 US 2006/0014768의 기재내용으로부터 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있다.

[0030] 본 발명의 조합물의 치료 유효량의 투여는, 조합물이 성분 화합물의 치료 유효량의 개별적 투여와 비교했을 때 하기 개선된 특성 중 하나 이상을 제공할 것이라는 점에서 개별 성분 화합물에 비해 유리하다: i) 가장 활성인 단일 작용제보다 더 큰 항암 효과, ii) 상승작용적 또는 고도 상승작용적 항암 활성, iii) 증진된 항암 활성과 감소된 부작용 프로파일을 제공하는 투여 프로토콜, iv) 독성 효과 프로파일의 감소, v) 치료 범위의 증가, 또는 vi) 성분 화합물 중 하나 또는 둘 다의 생체이용률의 증가.

[0031] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 또는 다르게는 2개의 거울상이성질체로서 존재

할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 화합물 A 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 범위에 포함되는 것으로 이해된다.

[0032] 본 발명의 화합물은, 용질 (본 발명에서는, 화합물 A 또는 그의 염 및/또는 화합물 B 또는 그의 염) 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 복합체인 것으로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적을 위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, 메탄올, 디메틸 설펍사이드, 에탄올 및 아세트산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합하게는, 사용되는 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 적합하게는, 사용되는 용매는 물 또는 디메틸 설펍사이드이다.

[0033] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다.

[0034] 또한, 본원에서는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 전구약물로서 투여하는, 본 발명의 조합물을 사용하여 암을 치료하는 방법이 고려된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구약물은 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다.

[0035] 투여 프로토콜을 언급할 때, 용어 "일", "1일에" 등은 자정에서 시작하여 다음날 자정에서 종료하는 1역일 이내의 시간을 의미한다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 및 그의 파생어는 치료적 요법을 의미한다. 특정한 상태와 관련하여, 치료는 다음을 의미한다: (1) 상태의 생물학적 징후의 하나 이상의 상태를 개선 또는 예방함, (2) (a) 상태를 야기하거나 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 지점 또는 (b) 상태의 하나 이상의 생물학적 징후를 방해함, (3) 상태 또는 그의 치료와 연관된 하나 이상의 증상, 효과 또는 부작용을 완화함, 또는 (4) 상태 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후의 진행을 늦춤. 본원에서는 예방적 요법이 또한 고려된다. 통상의 기술자는 "예방"이 절대적인 용어가 아님을 인지할 것이다. 의약에서, "예방"은 상태 또는 그의 생물학적 징후의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한, 또는 이러한 상태 또는 그의 생물학적 징후의 개시를 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 의미하는 것으로 이해된다. 예방적 요법은, 예를 들어 대상체가 암 발병 위험이 높은 것으로 간주될 때, 예컨대 대상체가 강한 암 가족력을 가지거나 대상체가 발암물질에 노출되었을 때 적절하다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상가가 모색하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량"은 상기 양을 제공받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여 질환, 장애 또는 부작용의 향상된 치료, 치유, 예방 또는 개선, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 유발하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리적 기능을 증진시키는데 유효한 양을 그의 범위 내에 포함한다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "조합물" 및 그의 파생어는 치료 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 동시 투여 또는 임의의 방식의 개별적 순차적 투여를 의미한다. 바람직하게는, 투여가 동시에 이루어지지 않는 경우에, 화합물은 서로 매우 짧은 시차를 두고 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어 한 화합물은 국소 투여될 수 있고, 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다. 적합하게는, 두 화합물은 경구 투여된다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "조합 키트"는 본 발명에 따른 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는데 사용되는 제약 조성물 또는 조성물들을 의미한다. 두 화합물이 동시에 투여되는 경우에, 조합 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 제약 조성물, 예컨대 정제 중에 또는 별개의 제약 조성물 중에 함유할 수 있다. 화합물이 동시에 투여되지 않는 경우에, 조합 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 별개의 제약 조성물 중에 함유할 것이다. 조합 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 또는 별개의 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 포함할 수 있다.

[0040] 한 측면에서, 하기 성분:

[0041] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0042] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물

- [0043] 을 포함하는 조합 키트가 제공된다.
- [0044] 본 발명의 한 실시양태에서, 조합 키트는 하기 성분:
- [0045] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0046] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물
- [0047] 을 포함하며, 상기 성분은 순차적, 개별적 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.
- [0048] 한 실시양태에서, 조합 키트는
- [0049] 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제1 용기; 및
- [0050] 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제2 용기, 및 상기 제1 및 제2 용기를 함유하기 위한 용기 수단
- [0051] 을 포함한다.
- [0052] "조합 키트"는 또한 지침, 예컨대 투여량 및 투여 지침에 따라 제공될 수 있다. 이러한 투여량 및 투여 지침은 의사에게 제공되는 종류, 예를 들어 약물 제품 라벨일 수 있거나, 또는 의사에 의해 제공되는 종류, 예컨대 환자에 대한 지침일 수 있다.
- [0053] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 투여되는 화합물의 요법은 치료의 시작과 함께 개시하여 치료의 종료와 함께 종결될 필요는 없으며, 단지 두 화합물이 투여되는 연속 일수 및 하나의 성분 화합물만이 투여되는 임의적 연속 일수, 또는 투여되는 화합물의 양을 포함한 지시된 투여 프로토콜이 치료 과정 동안 일정 시점에 이루어지는 것이 요구된다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "화합물 A²"는 ---화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "화합물 B²"는 ---화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 의미한다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "부하 용량"은 약물의 혈액 농도 수준을 급격히 증가시키기 위해, 대상체에게 투여되는 유지 용량보다 더 큰 투여량을 갖는, 화합물 A² 또는 화합물 B²의 단일 용량 또는 단기간 요법을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 적합하게는, 본원에서의 사용을 위한 단기간 요법은 1 내지 14일; 적합하게는 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 3일; 적합하게는 2일; 적합하게는 1일일 것이다. 일부 실시양태에서, "부하 용량"은 약물의 혈액 농도를 치료 유효 수준으로 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, "부하 용량"은 약물의 유지 용량과 함께 약물의 혈액 농도를 치료 유효 수준으로 증가시킬 수 있다. "부하 용량"은 1일에 1회, 또는 1일에 1회 초과 (예를 들어, 1일에 4회 이하)로 투여될 수 있다. 적합하게는, "부하 용량"은 1일 1회 투여될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 1 내지 14일; 적합하게는 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "유지 용량"은 연속적으로 (예를 들어, 적어도 2회) 투여되는 용량을 의미하는 것으로 이해될 것이며, 이는 화합물의 혈액 농도 수준을 치료 유효 수준으로 서서히 증가시키거나 또는 이러한 치료 유효 수준을 유지하는 것으로 의도된다. 유지 용량은 일반적으로 1일에 1회 투여되고, 유지 용량의 1일 용량은 부하 용량의 총 1일 용량보다 더 적다.
- [0058] 적합하게는, 본 발명의 조합물은 "명시된 기간" 이내에 투여된다.
- [0059] 본원에 사용된 용어 "명시된 기간" 및 그의 파생어는 화합물 A² 및 화합물 B² 중 하나와 화합물 A² 및 화합물 B² 중 다른 하나를 투여하는 사이의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 명시된 기간은 동시 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 두 화합물을 1일 1회 투여하는 경우에, 명시된 기간은 하루 동안의 화합물 A² 및 화합물 B²의 투여 시기를 의미한다. 본 발명의 화합물 중 하나 또는 둘 다를 1일 1회 초과로 투여하는 경우에, 명시된 기간은 특정 일에 각각의 화합물의 제1 투여를 기준으로 계산된다. 특정 일 동안 제1 투여에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 명시된 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.

- [0060] 적합하게는, 화합물이 "명시된 기간" 이내에 투여되고 동시에 투여되지 않는 경우에, 이들은 둘 다 서로 약 24시간 이내에 투여되고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 24시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 12시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 12시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 11시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 11시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 10시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 10시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 9시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 9시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 8시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 8시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 7시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 7시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 6시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 6시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 5시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 5시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 4시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 4시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 3시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 3시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 2시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 명시된 기간은 약 2시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로 약 1시간 이내에 투여될 것이다 (이 경우에, 명시된 기간은 약 1시간일 것임). 본원에 사용된 약 45분 미만 간격의 화합물 A^2 및 화합물 B^2 의 투여는 동시 투여로 간주된다.
- [0061] 적합하게는, 본 발명의 조합물이 "명시된 기간" 동안 투여될 때, 화합물은 "지속 기간" 동안 공투여될 것이다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "지속 기간" 및 그의 파생어는 본 발명의 두 화합물이 지시된 연속 일수 동안 "명시된 기간" 이내에 투여되고, 임의로 이어서 성분 화합물 중 하나만이 연속 일수 동안 투여되는 것을 의미한다.
- [0063] "명시된 기간" 투여에 관하여:
- [0064] 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 1일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 2일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 5일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 7일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 10일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 10일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 14일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 14일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 21일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 21일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 28일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 28일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 30일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이다 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 30일일 것임). 치료 과정 동안, 두 화합물이 30일 초과 동안 명시된 기간 이내에 투여되는 경우에, 치료는 만성 치료로 간주되고, 변경 사건, 예컨대 암 상태의 재평가 또는 환자 상태의 변화가 프로토콜의 변형을 요할 때까지 계속될 것이다.
- [0065] 추가로 "명시된 기간" 투여에 관하여:
- [0066] 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 단독으로 적어도 1일 동안 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 단독으로 적어도 2일 동안 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 단독으로 적어도 3일 동안 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 4일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 단독으로 적어도 4일 동안 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 단독으로 적어도 5일 동안 투여될 것이고 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 6일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 단

[illegible]

[illegible]

동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 단독으로 적어도 연속 7일 동안 투여될 것이다 (이 경우에, 지속 기간은 적어도 연속 37일일 것임). 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 1 내지 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 단독으로 연속 3 내지 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 3 내지 6일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 단독으로 연속 1 내지 4일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 5일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 단독으로 연속 2일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 2일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 단독으로 연속 3 내지 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 7일 기간에 걸쳐 1 내지 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 명시된 기간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다.

- [0069] 추가로 "명시된 기간" 투여에 관하여:
- [0070] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 1 내지 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0071] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 1 내지 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0072] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0073] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 3일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0074] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0075] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0076] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0077] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일 기간에 걸쳐 1일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 주기 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

- [0078] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 14일 기간에 걸쳐 1 내지 5일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 14일 기간의 다른 날 동안에 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 14일 프로토콜은 2주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0079] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 14일 기간에 걸쳐 1 내지 5일 동안 명시된 기간 이내에 투여될 것이고, 14일 기간의 다른 날 동안에 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 14일 프로토콜은 2주기 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.
- [0080] 적합하게는, 화합물이 "명시된 기간" 동안 투여되지 않는 경우에, 이들은 순차적으로 투여된다. 본원에 사용된 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1일 이상 동안 투여되고, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 1일 이상 동안 후속 투여되는 것을 의미한다. 달리 정의되지 않는다면, "순차적 투여"는 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 치료의 시작과 함께 개시하여 치료의 종료와 함께 종결될 필요는 없으며, 단지 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나의 투여에 이은 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 투여 또는 지시된 투여 프로토콜이 치료 과정 동안 일정 시점에 이루어지는 것이 요구된다. 또한, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나와 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에 사용된 휴약기는 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나의 순차적 투여 후 및 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 투여 전에, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 어느 것도 투여하지 않는 일수의 기간이다. 적합하게는 휴약기는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일로부터 선택되는 일수의 기간일 것이다.
- [0081] 순차적 투여와 관하여:
- [0082] 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 1 내지 30일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1 내지 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 1 내지 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 2 내지 7일 동안 투여되고, 이어서 2 내지 10일의 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 2 내지 7일 동안 투여된다.
- [0083] 적합하게는, 화합물 B^2 가 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 3일 동안 투여

된다.

[0084]

적합하게는, 화합물 A^2 가 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 1일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 6일 동안 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 1일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 1일 동안 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 1일 동안 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 6일 동안 투여된다.

[0085]

"명시된 기간" 투여 및 "순차적" 투여 후에 반복 투여가 이어질 수 있거나 교차 투여 프로토콜이 이어질 수 있으며, 반복 투여 또는 교차 투여 프로토콜 전에 휴약기가 선행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0086]

적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A^2 의 양은 약 10mg 내지 약 1,000mg으로부터 선택된 양일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 20mg 내지 약 900mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 20mg 내지 약 800mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 20mg 내지 약 500mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 20mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 40mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 60mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 80mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 100mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 120mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 140mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 160mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 180mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 200mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 220mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 250mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 270mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 290mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 310mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 330mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 350mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 370mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 390mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 410mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 450mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 500mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 550mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 600mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 650mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 700mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 750mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 800mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 850mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 900mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 950mg일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 1000mg일 것이다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 A^2 는 1일 1 내지 4회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 A^2 는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 A^2 는 1일 1회 투여된다.

[0087]

적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B^2 의 양은 약 0.1mg 내지 약 5mg으로부터 선택된 양일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 0.125mg 내지 약 4mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 0.125mg 내지 약 3mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 0.125mg 내지 약 2mg으로부터 선택될 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B^2 의 양은 0.1 mg, 0.125mg, 0.25mg, 0.375mg, 0.5mg, 0.625mg, 0.75mg, 0.875mg, 1.0mg, 1.125mg, 1.25mg, 1.5mg, 1.75mg, 2.0mg,

2.25mg, 2.5mg, 2.75mg, 3mg, 3.25mg, 3.5mg, 3.75mg, 4mg, 4.25mg, 4.5mg, 4.75mg, 5mg일 수 있다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 하나 이상의 정제로 1일 1 내지 3회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 하나 이상의 정제로 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 하나 이상의 정제로 1일 1회 투여된다.

[0088] 본원에 사용된 화합물 A² 및 화합물 B²에 대하여 명시된 모든 양은 용량당 유리 또는 비염화 화합물의 투여량으로 나타낸다.

[0089] 본 발명의 방법은 또한 암 치료의 다른 치료 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0090] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 미가공 화학물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 조합물을 제약 조성물 또는 조성물들로 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 화합물 A² 및/또는 화합물 B², 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 조합물은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 허용가능해야 하고, 제약 제제화할 수 있어야 하며, 그의 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 화합물 A² 및/또는 화합물 B²와 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다. 상기 나타난 바와 같이, 이용되는 제약 조합물의 이러한 요소는 별개의 제약 조성물로 제공될 수 있거나, 하나의 제약 제제로 함께 제제화될 수 있다.

[0091] 제약 제제는 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 용량당 활성 성분의 양은 치료할 상태, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 좌우될 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 또한, 이러한 제약 제제는 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0092] 화합물 A² 및 화합물 B²는 임의의 적절한 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협착 및 설하 포함), 질, 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추강내 및 경막외 포함)를 포함한다. 예를 들어, 바람직한 경로는 조합물 수용자의 상태 및 치료할 암에 따라 달라질 수 있음이 인지될 것이다. 또한, 투여되는 각각의 작용제는 동일 또는 상이한 경로로 투여될 수 있고, 화합물 A² 및 화합물 B²가 제약 조성물/제제 내에 함께 배합될 수 있음이 인지될 것이다. 적합하게는, 화합물 A² 및 화합물 B²는 별개의 제약 조성물로 투여된다.

[0093] 본 발명의 화합물 또는 조합물은 캡슐, 정제 또는 주사가능 제제와 같은 편리한 투여 형태 내로 도입된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체는 전분, 락토스, 황산칼슘 2수화물, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 염수 및 물을 포함한다. 유사하게, 담체는 지속 방출 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 가변적이거나, 적합하게는 투여 단위당 약 25 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우에, 제제는 적합하게는 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능 액체, 예컨대 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 것이다.

[0094] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우에, 활성 약물 성분은 경구 비-독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합하여 제조한다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0095] 상기 언급된 성분에 이외에 제제는 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음이 이해되어야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것으로는 향미제를 포함할 수 있다.

[0096] 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 조합물 (화합물 B²와 조합된 화합물 A²)의 치료 유효량이 인간에게 투여된다. 전형적으로, 본 발명의 투여되는 작용제의 치료 유효량은, 예를 들어 대상체의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 상태, 상태의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 궁극적으로, 치료 유효량은 담당 의사의 재량일 것이다.

- [0097] 본 발명의 조합물은 일반적으로 공지된 절차에 따라 효능, 유리한 특성 및 상승작용 특성에 대해 시험된다.
- [0098] 적합하게는, 본 발명은 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나안-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모 세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선암, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈 병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질 세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급 성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구 성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부 암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포성암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암으로부터 선택된 암을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키는 방법에 관한 것이다.
- [0099] 적합하게는, 중피종은 악성 진행성 중피종, 악성 NOS 중피종, 악성 흉막 중피종, MAPK 경로 활성화를 갖는 중피 종, 측정가능한 병변을 갖는 재발성 또는 진행성 및/또는 절제불가능한 악성 흉막 중피종을 포함할 수 있다.
- [0100] 적합하게는, 본 발명은 중피종, 폐암, 흑색종, 교모세포종, 갑상선암, 유방암, 췌장암, 신세포 암종, 난소암, 두경부암 및 자궁내막암으로부터 선택된 암을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키는 방법에 관한 것이다.
- [0101] 적합하게는, 본 발명은 난소암, 유방암, 폐암, 중피종 및 교모세포종으로부터 선택된 암을 치료하거나 또는 그 의 증증도를 경감시키는 방법에 관한 것이다.
- [0102] 본 발명은 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시) 벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0103] 본 발명은 또한 요법에서 사용하기 위한, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루 오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1- 일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화 물을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0104] 본 발명은 또한 암 치료에 사용하기 위한, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4- 피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오 로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일] 페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0105] 본 발명은 또한 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸 옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로 -2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물의 조합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0106] 본 발명은 또한 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸 옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로 -2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물을 포함하는 조합 키트를 제공한다.
- [0107] 본 발명은 또한 의학의 제조에 있어서, 2-[(5-클로로-2-{[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노}-4-피 리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로 -4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페 닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.

- [0108] 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.
- [0109] 본 발명은 또한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 2-[(5-클로로-2-([3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)-4-피리디닐)아미노]-N-(메틸옥시)벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 그의 디메틸 술폭시드 용매화물의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0110] 실험부
- [0111] 시약 및 방법
- [0112] 인간 세포주
- [0113] 5개의 인간 중피종 세포주를 본 연구에 사용하였다. 세포를 표준 세포 배양 조건 하에 10% FBS, 1% L-글루타민, 1% 피루브산나트륨을 함유하는 RPMI1640 배지에서 성장시켰다. 중피종 세포주는 Mero-14, Mero-82, NCI-H2052, NO36 및 ONE58이었다.
- [0114] 부착-비의존성 성장-사멸 검정
- [0115] 화합물 A 또는 B에 대한 세포 반응을 세포 성장 억제 정도 및 세포 집단의 순 변화를 정량화하는 부착-비의존성 세포 성장 검정에서 평가하였다. 검정을 흑색 투명 바닥의 비처리된 384-웰 플레이트 (그라이너(Greiner) #781096)에서 수행하였다. 처리된 비-조직 배양물 또는 저 부착 플레이트를 사용하여 검정 동안 세포가 플레이트에 부착되는 것을 방지하는 것이 중요하다. 간략하게, 검정을 하기 기재된 바와 같이 수행하였다.
- [0116] 메틸셀룰로스 용액의 1% (중량/부피) 원액을 세포 배양 배지 495 mL 중에 메틸셀룰로스 (시그마(Sigma) #M0512) 5 그램을 용해시킴으로써 제조하였다. 여기서, 10% FBS, 1% L-글루타민, 1% 피루브산나트륨을 함유하는 RPMI1640 배지를 유리 용기에 넣은 냉각시킨 메틸셀룰로스에 첨가하고, 오토클레이빙 멸균하였다. 배지는 세포가 성장을 위해 상이한 세포 배양 배지를 필요로 하는 경우에 대체될 수 있다. 용해는 종종 멸균 상태를 유지하는 4°C에서의 격렬한 교반으로 1일이 소요되었다.
- [0117] 세포를 48 μ L의 최종 부피로 0.65% 메틸셀룰로스 (최종 농도) 및 웰당 1000개 세포의 검정 조건을 사용하여 384 웰 플레이트에 플레이트하였다. 이는 배양물로부터 수거하여 성장 배지에 재현탁시킨 세포를 1% 메틸셀룰로스와 함께 희석 (2.0833x10⁴ 개 세포/mL로 희석)함으로써 달성하였다. 세포를 뒤집어 혼합하여 균등하게 분포시키고, 거품을 분산시키고, 48 μ L를 정변위 피펫을 사용하여 웰에 넣었다. 플레이트를 37°C에서 5% CO₂를 함유하는 세포 배양 인큐베이터에 넣었다.
- [0118] DMSO 중 화합물의 계열 희석을 384 웰 플레이트에서 제1 칼럼 중 20 μ L의 화합물 원액 및 다른 웰 중 10 μ L의 DMSO로 시작하여 수행하였다. 화합물 웰로부터의 10 μ L를 DMSO 함유 웰로 전달하고, 혼합하고, 플레이트를 가로질러 10 μ L를 전달하여 계열 희석을 계속하였다. 이어서, 이 DMSO 희석된 화합물 4 μ L를 105 μ L의 적절한 성장 배지를 함유하는 새로운 384 웰 플레이트의 웰에 첨가하였다. 이 '화합물 플레이트'를 사용하여 메틸셀룰로스 중 세포를 함유하는 검정 플레이트를 투여하였다.
- [0119] 조합물 실험을 위해, 20 μ L의 화합물 원액은 지정된 비의 화합물 A와 화합물 B의 혼합물이었다. 예를 들어, 1 대 1 비의 경우에, 40 mM의 화합물 A 10 μ L 및 40 mM의 화합물 B 10 μ L를 혼합하여 20 mM 농도의 화합물 A와 화합물 B 둘 다를 갖는 화합물 원액 20 μ L를 생성하였다. 8 대 1 비의 경우에, 농도 20 mM의 화합물 A 및 2.5 mM의 화합물 B를 갖는 화합물 원액 20 μ L를 위해, 40 mM의 화합물 A 10 μ L, 10 mM의 화합물 B 5 μ L 및 DMSO 5 μ L를 혼합하였다. 계열 희석 및 화합물 플레이트 희석을 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.
- [0120] '화합물 플레이트'의 각각의 웰로부터의 2 μ L를 메틸셀룰로스 중 세포 48 μ L를 함유하는 '세포 플레이트'의 개별 웰에 첨가하여 검정을 개시하였다. 이들 검정 플레이트를 6일 동안 세포 배양 인큐베이터에 넣었다. 하나의 '세포 플레이트'를 무작위로 선택하고, 셀타이터 글로(CellTiter Glo (CTG))로 발색시키고 (하기 참조), 이 시간에 나머지 세포 플레이트에 화합물을 첨가하였으며, 이는 시간=0 (T0) 플레이트를 나타내고, 즉 화합물

첨가 시간에 세포의 수를 나타낸다.

[0121] 6일 후에, 검정을 중단하고, 광을 차단하기 위해 각각의 플레이트의 바닥에 흑색 스티커를 두어 플레이트를 발색시키고, 25 μ L의 CTG를 첨가한 다음, 플레이트를 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전(EnVision) (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)) 상에서 발광 프로토콜을 사용하여 스캐닝하였다.

[0122] 결과를 T0 값의 퍼센트로 표시하고, 화합물 농도에 대해 플롯팅하였다. 모든 값은 '무세포' 배경 차감을 갖고, T0 값은 100%로 정규화하였으며, 이는 화합물 첨가 시간에 세포의 수를 나타낸다. 4-파라미터 곡선 적합 방정식을 사용하여 농도 반응 곡선을 적합시키고 성장을 50%로 억제하는 농도 (gIC_{50})를 결정함으로써 세포 반응을 결정하였다. gIC_{50} 값은 성장 범위의 중간점 (T0과 DMSO 대조군의 성장 사이)이다. gIC_{100} 값은 100% 성장 억제에 필요한 화합물의 농도이다. 집단의 순 변화의 측정은 농도 반응 곡선의 적합으로부터 결정된 Y_{min} 값(%)으로부터 T0 값 (100%)을 차감함으로써 결정된 Y_{min} -T0 값에 의해 정량화하였다. 양의 값은 순 세포 성장을 나타내고, 음의 값은 순 세포 사멸을 나타낸다. 세포 사멸을 유발하는데 필요한 화합물 농도를 정량화하기 위해, 사멸 EC_{50} (dEC_{50})을 결정하고, T0 값에 비해 세포 집단의 50% 감소를 일으키는 화합물의 농도로서 정의하였다.

[0123] 조합물에 대한 결과는 상호 배타적 및 상호 비-배타적 가정 둘 다를 사용하는 조합 지수 (CI) 값의 결정에 의해 분석하였다 (12).

[0124] 상호 배타적 방정식:

[0125]
$$CI = \frac{A + B의 XC_{50}}{A의 XC_{50}} + \frac{B + A의 XC_{50}}{B의 XC_{50}}$$

[0126] 및 상호 비-배타적 방정식:

[0127]
$$CI = \frac{A + B의 XC_{50}}{A의 XC_{50}} + \frac{B + A의 XC_{50}}{B의 XC_{50}} + \frac{(A + B의 XC_{50})(B + A의 XC_{50})}{(A의 XC_{50})(B의 XC_{50})}$$

[0128] XC_{50} 은 CI 값을 계산하기 위해 성장-사멸 분석으로부터의 각각의 파라미터인 gIC_{50} 또는 gIC_{100} 또는 dEC_{50} 값이 사용되었음을 나타낸다. A + B는 조합물 중 A의 농도와 관련한 조합물의 XC_{50} 값을 나타내고, B + A는 조합물 중 B의 농도와 관련한 조합물의 XC_{50} 값을 나타낸다.

[0129] 결과

[0130] FAK 억제제 (FAKi, 화합물 A) 및 MEK 억제제 (MEKi, 화합물 B) 및 FAKi와 MEKi의 조합물을 부착-비의존성 성장-사멸 검정에서 5개의 인간 중피종 세포주에 대하여 평가하였다. 3개의 세포주에 대한 농도-반응 곡선을 도 1 내지 3에 제시한다. 도 1은 각각의 단일 작용제 및 조합물에 대한 Mero-82 세포주의 반응을 제시한다. 조합물에 대한 농도-반응 곡선은 2회 도시되어 있으며, 조합물 중 화합물 A의 농도 또는 조합물 중 화합물 B의 농도와 관련한 반응을 나타낸다. 도 2는 NCI-H2052 중피종 세포의 반응을 제시하고, 도 3은 N036 세포의 반응을 제시한다. 모든 3개의 세포주에 대하여, 조합물에 대한 곡선 적합은 각각의 단일 작용제 활성과 관련하여 보다 낮은 농도로 이동하였다 ('좌측 이동'). 이러한 결과는 단일 작용제 처리에 비해 조합물의 분명한 이익을 나타낸다.

[0131] 세포 성장 및 사멸 반응을 정량화하기 위해 곡선 적합으로부터 유도된 파라미터가 모든 5개의 중피종 세포주에 대하여 표 1에 제시된다. 표 1A는 화합물 A 단일 작용제 파라미터를 제시하고, 표 1B는 화합물 A와 화합물 B의 조합물에 대한 결과를 나타낸다. 표 1B에서의 유도된 파라미터의 값은 조합물 중 화합물 A의 농도를 기준으로 한 것이다. 화합물 B에 대한 단일 작용제 활성은 표 1C에 제시되고, 표 1D는 화합물 B와 화합물 A의 조합물에 대한 결과를 나타낸다. 표 1D에서의 값은 조합물 중 화합물 B의 농도를 기준으로 한 것이다. 이들 값으로부터, 조합 지수 (CI) 값을 결정하고, 표 2에 제시하였다.

[0132] CI 값은 FAK 억제제와 MEK 억제제의 조합물이 부착-비의존성 조건에서 성장시킨 5개의 중피종 세포주 중 4개에서 상승작용적 성장 억제를 유발하였음을 나타낸다. CI 값이 보다 작을수록, 조합물의 상승작용이 보다 많았다. 강력한 상승작용의 결론은 상호 배타적 계산 (표 2A)과 상호 비-배타적 계산 (표 2B)으로부터의 데이

터를 비교함으로써 알 수 있듯이 배타성 가정과 관계없이 동일하였다. 상승작용적 반응은 gIC_{50} 및 gIC_{100} 값 둘 다에 대한 CI 값을 사용하여 성장 억제에 대해 관찰되었으며, 이는 '좌측-이동' 농도-반응 곡선 (도 1)과 일치하였다.

[0133] CI 값에 의해 정의된 상승작용적 반응을 생물학적 반응 및 화합물 농도에 관련시키기 위해, 조합물과 각각의 단일 작용제 사이에서 동등한 생물학적 반응을 달성하도록 화합물 농도의 차이를 결정하였다 (표 3). 표 3A는 성장 억제 (gIC_{50} 및 gIC_{100} 값)에 대해 및 세포 사멸 유발 (dEC_{50} 값)에 대해 화합물 A가 단독으로 사용된 경우와 비교하여 화합물 B와 조합되어 사용되었을 때의 화합물 A의 배수 감소를 제시한다. 표 3B는 화합물 B가 단독으로 사용된 경우와 비교하여 화합물 A와 조합되어 사용된 화합물 B의 배수 감소를 제시한다. 평가한 세포주 및 파라미터에 대해, 성장 억제 및 세포 사멸의 동등한 반응을 달성하기 위해 단일 작용제와 비교하여 조합물로 사용되었을 때 평균적으로 FAK 억제제는 ~30배 억제 및 MEK 억제제는 ~5배 감소가 있었다.

[0134] 부착-비의존성 성장-사멸 검정은 세포 상에 6일의 화합물 노출이 있었다. 이러한 처리 동안 세포 집단의 순 변화는 Y_{min-T0} 파라미터로 정량화하였다. 도 4는 화합물 A, 화합물 B 및 조합물을 사용하여 각각의 세포주에 대해 Y_{min-T0} 값을 플롯팅한 것이다. Mero-14 및 Mero-82 세포주가 순 세포 사멸 ($Y_{min-T0} < -50\%$)의 증거를 가지고 있었지만, 화합물 A는 일반적으로 세포증식억제성이었다. 화합물 B는 5개의 세포주 중 3개에서 세포독성인 것으로 입증되었지만 ($Y_{min-T0} < -50\%$), 화합물 A와 화합물 B의 조합물은 모든 5개의 중피종 세포주에서 순 세포 사멸을 유발하였다 (도 4).

[0135] 화합물 A와 화합물 B의 조합물로 관찰된 증진된 세포 사멸은 또한, 50% 순 세포 사멸을 유발하는데 필요한 화합물의 양 (dEC_{50})과 관련하여 정량화하였고, 각각의 단일 작용제와 직접 비교하였다 (도 5 및 6). 도 5는 화합물 A와 화합물 B의 조합물에 대한 dEC_{50} 과 비교한 화합물 A에 대한 dEC_{50} 을 플롯팅한 것이고, 도 6은 화합물 B와 화합물 A의 조합물에 대한 dEC_{50} 과 비교한 화합물 B에 대한 dEC_{50} 을 플롯팅한 것이다. 조합물 중 어느 한 작용제의 양은 어느 한 단일 작용제 단독과 비교하여 크게 감소하였으며, 이는 중피종 세포주에서 관찰된 상승작용적 활성화와 일치한다.

[0136] 표

[0137] <표 1>

[0138] 부착-비의존성 성장-사멸 검정에서 분석된 중피종 세포주에 대한 농도-반응 곡선으로부터 결정된 파라미터. 표 1A는 단일 작용제로서 사용된 화합물 A로부터의 파라미터 값을 나타내고, 표 1B는 혼합물 중 화합물 A의 농도와 관련하여 화합물 A와 화합물 B의 조합물로부터의 값을 나타낸다. 표 1C는 단일 작용제로서 사용된 화합물 B로부터의 파라미터 값을 나타내고, 표 1D는 혼합물 중 화합물 B의 농도와 관련하여 화합물 B와 화합물 A의 조합물로부터의 값을 나타낸다.

A 화합물 A 단일 작용제							
	세포주	gIC_{50} (nM)	gIC_{100} (nM)	dEC_{50} (nM)	Y_{min-T0} (%)	세포 집단 배가	고농도 (nM)
화합물 A	MERO-14	56	3888	9581	-52	1.87	29326
화합물 A	MERO-82	16	983	6900	-53	1.86	29326
화합물 A	NCI-H2052	408	5730		-30	1.45	29326
화합물 A	NO36	17047			134	1.93	29326
화합물 A	ONE58	23	6135		-14	1.16	29326

[0139]

B

	조합물 중 화합물 A의 농도로부터 결정된 값					
세포주	gIC ₅₀ (nM)	gIC ₁₀₀ (nM)	dEC ₅₀ (nM)	Ymin-T0 (%)	세포 집단 배가	고농도 (nM)
MERO-14	7	41	136	-79	1.90	29326
MERO-82	6	73	293	-96	1.89	29326
NCI-H2052	17	300	6447	-61	1.44	29326
NO36	214	2625	9538	-80	1.94	29326
ONE58	39	188	755	-95	1.16	29326

[0140]

C

화합물 B 단일 작용제							
	세포주	gIC ₅₀ (nM)	gIC ₁₀₀ (nM)	dEC ₅₀ (nM)	Ymin-T0 (%)	세포 집단 배가	고농도 (nM)
화합물 B	MERO-14	6.6	26	71	-78	1.93	3666
화합물 B	MERO-82	10	67	191	-89	1.89	3666
화합물 B	NCI-H2052	16			31	1.42	3666
화합물 B	NO36	134	2345		-17	1.94	3666
화합물 B	ONE58	8.8	45	190	-92	1.16	3666

[0141]

D

	조합물 중 화합물 B의 농도로부터 결정된 값					
세포주	gIC ₅₀ (nM)	gIC ₁₀₀ (nM)	dEC ₅₀ (nM)	Ymin-T0 (%)	세포 집단 배가	고농도 (nM)
MERO-14	0.91	5	17	-79	1.90	3666
MERO-82	0.70	9	37	-96	1.89	3666
NCI-H2052	2.1	37	806	-61	1.44	3666
NO36	27	328	1192	-80	1.94	3666
ONE58	5	23	94	-95	1.16	3666

[0142]

[0143]

<표 2>

[0144]

조합 지수 (CI) 값은 각각의 세포주에 대한 농도-반응으로부터 결정된 각각의 파라미터 (gIC₅₀, gIC₁₀₀, dEC₅₀)에 대해 계산하였다. 상승작용적 반응은 < 0.85의 값에 반영되어 있고, 상가적 반응은 0.85 - 1.2의 값에, 길항적 반응은 > 1.2의 값에 반영되어 있다. CI 값은 4개의 파라미터 중 1개가 농도-반응 곡선으로부터 유도될 수 없었다면 결정될 수 없었다. A) 화합물의 상호 배타적 상호작용을 가정하여 결정한 CI 값 및 B) 상호 비-배타적 상호작용을 가정하여 결정한 CI 값.

A

	상호 배타적 CI 값		
세포주	gIC ₅₀ 에 대한 CI	gIC ₁₀₀ 에 대한 CI	dEC ₅₀ 에 대한 CI
MERO-14	0.27	0.21	0.25
MERO-82	0.42	0.21	0.21
NCI-H2052	0.17		
NO36	0.21		
ONE58	2.27	0.55	

B

	상호 비-배타적 CI 값		
세포주	gIC ₅₀ 에 대한 CI	gIC ₁₀₀ 에 대한 CI	dEC ₅₀ 에 대한 CI
MERO-14	0.29	0.21	0.25
MERO-82	0.45	0.22	0.21
NCI-H2052	0.17		
NO36	0.21		
ONE58	3.23	0.56	

<표 3>

성장 억제 (gIC₅₀ 및 gIC₁₀₀) 및 순 세포 사멸 (dEC₅₀)의 동일한 생물학적 반응을 위한, 각각의 단일 작용제와 비교한 조합물에 대한 화합물 농도의 배수 변화의 계산. A) 단일 작용제로서의 화합물 A에 비해 조합물 중 화합물 A의 배수 감소 및 B) 단일 작용제로서의 화합물 B에 비해 조합물 중 화합물 B의 배수 감소.

A

	FAKi의 배수 감소		
세포주	gIC ₅₀ 이동	gIC ₁₀₀ 이동	dEC ₅₀ 이동
MERO-14	7.7	96	144
MERO-82	2.8	14	58
NCI-H2052	25	19	
NO36	80		
ONE58	0.6	33	

B

	MEKi의 배수 감소		
세포주	gIC ₅₀ 이동	gIC ₁₀₀ 이동	dEC ₅₀ 이동
MERO-14	7.3	5.2	4.2
MERO-82	14	7.4	5.2
NCI-H2052	7.6		
NO36	5.0	7.1	
ONE58	1.8	2.0	2.0

도면

도 1 내지 3

도 1) Mero-82 세포, 도 2) NCI-H2052 세포, 및 도 3) NO36 세포에서 화합물 A (□), 화합물 B (○), 화합물 A 농도와 관련한 화합물 A + 화합물 B의 조합물 (■), 및 화합물 B 농도와 관련한 조합물 (●)에 대한 농도-반응 곡선. 이러한 고정 비 농도-반응 분석에서 몰비는 8:1 (화합물 A:화합물 B)이었다. 100%에서의 수평선 및 표지된 T0은 화합물 첨가의 시간에 세포의 수를 나타내고, ~275%와 ~375% 사이의 수평선은 단지 DMSO로 처리된 대조군 세포의 성장을 나타낸다.

도 4

단일 작용제로서의 화합물 A (■) 및 화합물 B (■) 또는 이들의 조합물 (■)에 대한 세포 집단의 순 변화. 0%의 Ymin-T0 값은 검정의 지속기간 동안 세포 수의 순 변화가 없음을 나타내고, 음의 값은 순 세포 사멸을 나타내고, 양의 값은 실험 동안 세포 수의 증가를 나타낸다.

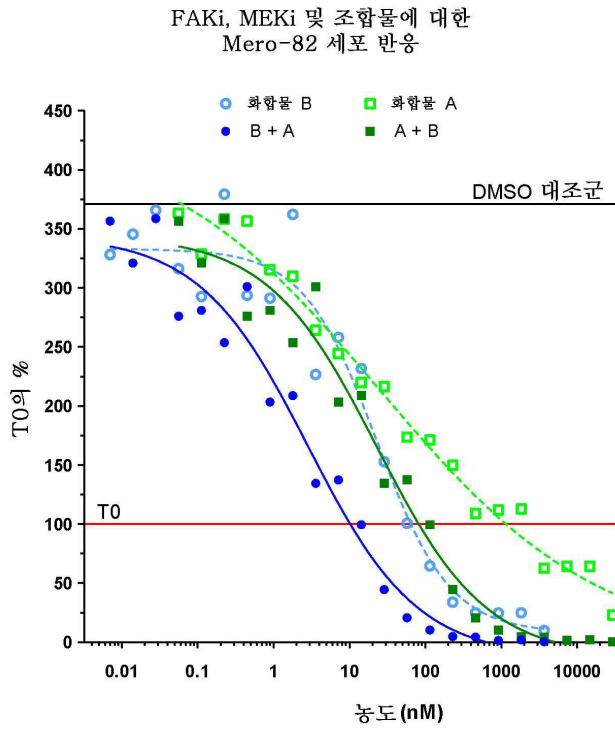
도 5 및 6

중피종 세포주에서 각각의 단일 작용제 및 FAK 억제제와 MEK 억제제의 조합물에 대한 사멸 EC₅₀ (dEC₅₀) 값. 도 5) 화합물 A와 화합물 B의 조합물로부터의 dEC₅₀ 값 (■)과 비교한 화합물 A dEC₅₀ 값 (■) 및 도 6) 화합

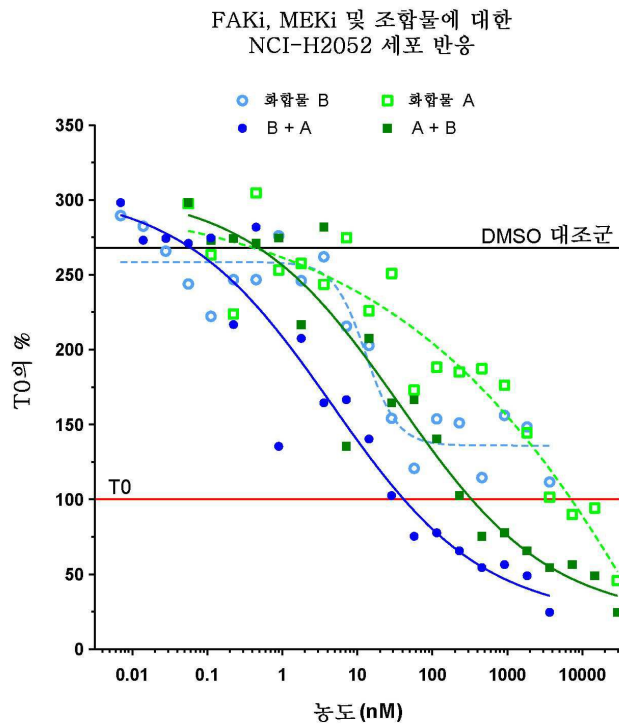
물 B와 화합물 A의 조합물로부터의 dEC₅₀ 값 ()과 비교한 화합물 B dEC₅₀ 값 (). dEC₅₀ 값을 활성의
결여 때문에 결정할 수 없었던 경우에, 검정에 사용된 가장 높은 화합물 농도를 그래프 상에 시각화하는데 사용
하였다.

도면

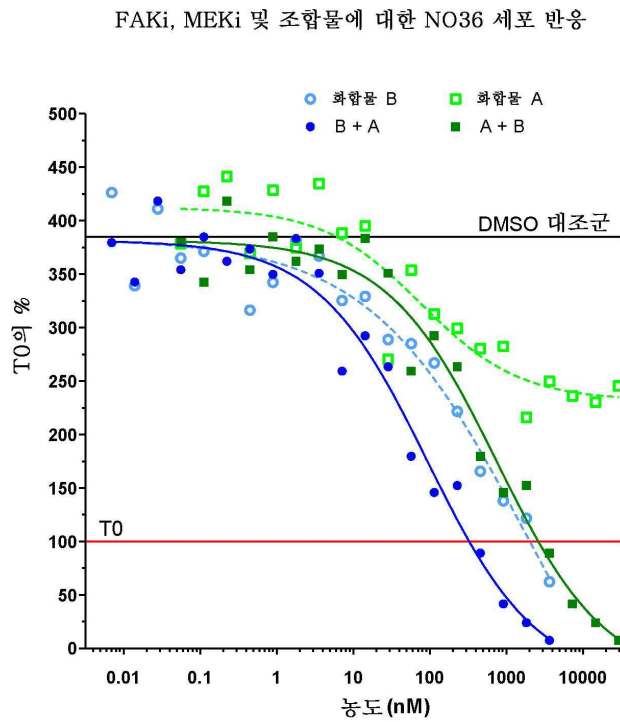
도면1



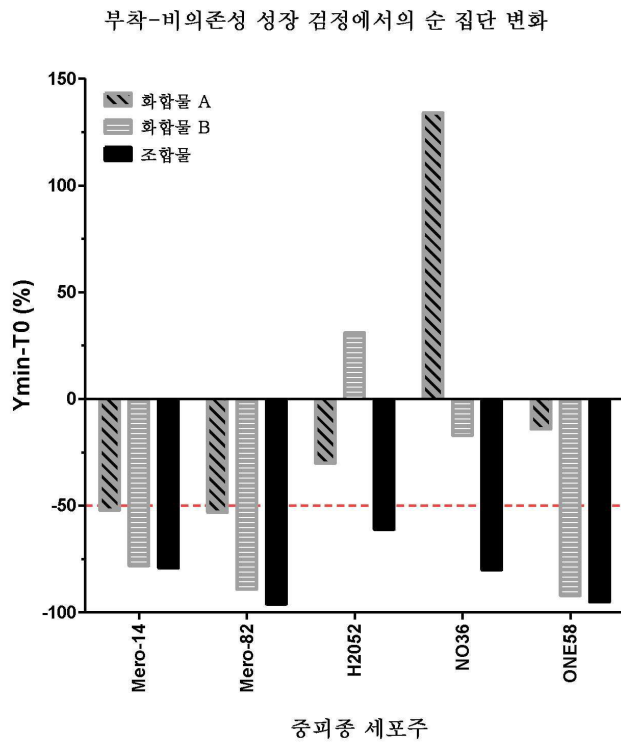
도면2



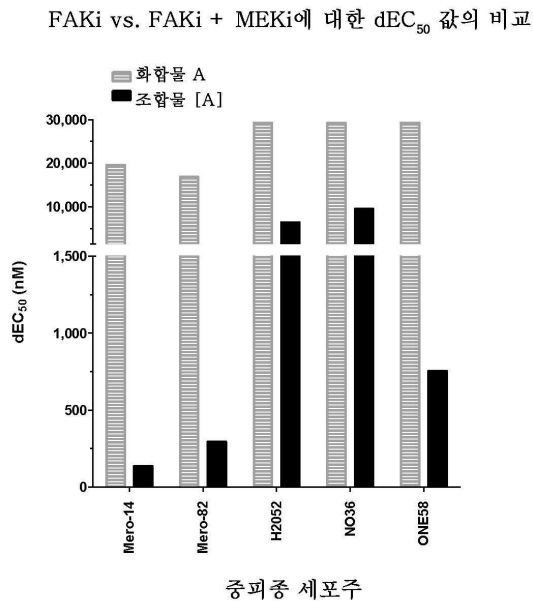
도면3



도면4



도면5



도면6

MEKi vs. MEKi + FAKi 에 대한 dEC₅₀ 값의 비교

