



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0062485
(43) 공개일자 2019년06월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/704 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61K 9/127** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7012307
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년04월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/053589
- (87) 국제공개번호 WO 2018/064092
국제공개일자 2018년04월05일
- (30) 우선권주장
62/400,606 2016년09월27일 미국(US)
62/497,943 2016년12월08일 미국(US)
- (71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
- (72) 발명자
부셰 다이엔 엠.
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내 헬리어 손 엠.
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

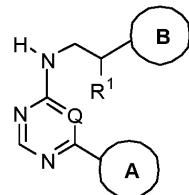
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 DNA-손상제 및 DNA-PK 저해제의 조합을 사용한 암 치료 방법

(57) 요 약

본 발명은, 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, 약 8시간 내지 약 48시간 후 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함으로써 피험자의 증식성 질환을 치료하는 방법을 개시한다. 예시적인 DNA-PK 저해제는 화학식 B-I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타낸다.

화학식 (B-I)



상기 화학식 (B-I)에서, R¹, Q, 환 A, 및 환 B는 본원에 정의되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/1271 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

싸이 원중

미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

헤어 브라이언

미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

마크랜드 월리엄

미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

뉴셤 테이비드 에이.

미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

페니 마리나 에스.

미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

피험자의 증식성 장애의 치료 방법으로서, 상기 방법은

증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고,

상기 DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 상기 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함

을 포함하며, 상기 DNA-손상제는 독소루비신 제제인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 독소루비신 제제는 리포솜 내에 있는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 리포솜은 폐길화되는, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 리포솜은 폐길화되지 않는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독소루비신 제제는 독소루비신 염산염인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 DNA-손상제는 폐길화된 리포솜 독소루비신인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 폐길화된 리포솜 독소루비신은 약 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $80\text{mg}/\text{m}^2$ (포괄적임)의 투여량 범위로 투여되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 폐길화된 리포솜 독소루비신은 약 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $72\text{mg}/\text{m}^2$ (포괄적임)의 투여량 범위로 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 폐길화된 리포솜 독소루비신은 약 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $55\text{mg}/\text{m}^2$ (포괄적임)의 투여량 범위로 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 폐길화된 리포솜 독소루비신은 약 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $50\text{mg}/\text{m}^2$ (포괄적임)의 투여량 범위로 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 폐길화된 리포솜 독소루비신은 약 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$ (포괄적임)의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제 및 상기 DNA-손상제를 1개 이상의 주기 동안 투여하고, 각각의 주기는 7일 내지 28일 간격이며, 하나의 주기는, 1일차에 상기 DNA-손상제를 1회 투여하고 1

내지 최대 5회 연속 횟수(consecutive times)로 상기 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함하며, 각각의 연속 횟수는 약 16 내지 약 32시간 간격인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 각각의 주기는 약 28일 간격인, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, DNA-PK 저해제 및 상기 DNA-손상제는 적어도 2개 주기 동안 투여되고, 각각의 주기는 약 28일 간격인, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, DNA-PK 저해제는 주기당 3, 4, 또는 5회 연속 횟수 동안 투여되고, 각각의 상기 연속 횟수는 약 24시간 간격인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 구강 암, 폐 암, 위장 암, 비뇨생식관 암, 간 암, 골 암, 신경계 암, 부인과 암, 피부 암, 갑상선 암, 및 부신 암으로부터 선택된 고형 종양인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 하기 암들로부터 선택된 고형 종양인, 방법: 구강 암(oral cancer)으로서, 상기 구강 암은 혀강 암, 구순 암, 설 암, 구강 암(mouth cancer), 인두 암이고; 심장 암으로서, 상기 심장 암은 육종(헬관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 또는 기형종이고; 폐 암으로서, 상기 폐 암은 기관지원성 암종(편평 세포 또는 표피모양, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 샘종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 또는 중피종이고; 위장 암으로서, 상기 위장 암은 식도 암(편평 세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 암(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 암(도관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종 종양, 비포마), 작은창자 또는 소장 암(선암종, 림프종, 유암종 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 큰창자 또는 대장 암(선암종, 관 샘종, 융모 샘종, 과오종, 평활근종), 결장 암, 결장-직장 암, 결장 직장 암, 또는 직장 암이고; 비뇨생식관 암으로서, 상기 비뇨생식관 암은 신장 암(선암종, 월름 종양 [신모세포종], 림프종), 방광 암 및 요도 암(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환 암(고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 세포간 세포 암종, 섬유종, 섬유샘종, 샘종모양 종양, 지방종)이고; 간암으로서, 상기 간 암은 간세포암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 샘종, 혈관종, 또는 담관 암이고; 골 암으로서, 상기 골 암은 골형성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(그물 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액유사섬유종, 유골 골종 또는 거대 세포 종양이고; 신경계 암으로서, 상기 신경계 암은 두개골 암(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막 암(수막종, 수막육종, 신경아교종증), 뇌 암(성상세포종, 속질모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 종자세포종 [송과체 종], 다형성 아교모세포종, 희소돌기아교세포종, 신경집종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 또는 수막종, 신경아교종, 육종)이고; 부인과 암으로서, 상기 부인과 암은 자궁 암(자궁내막 암종), 자궁경부 암(자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 암(난소 암종 [장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 암(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 암(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도모양 육종(배아 횡문근육종), 나팔관 암(암종), 또는 유방 암이고; 피부 암으로서, 상기 피부 암은 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 또는 켈로이드이고; 갑상선 암으로서, 상기 갑상선 암은 유두모양 갑상선 암종, 소포 갑상선 암종; 수질 갑상선 암종, 다발성 내분비 신생물 2A형, 다발성 내분비 신생물 2B형, 가족성 수질 갑상선 암, 크롬친화세포종, 또는 부신경 절종이고; 또는 부신 암으로서, 상기 부신 암은 신경모세포종이다.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비-소세포 폐 암, 소세포 폐 암, 췌장 암, 담도 암, 두

경부 암, 방광 암, 결장직장 암, 아교모세포종, 식도 암, 유방 암, 간세포 암종, 자궁내막 암, 및 난소 암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 암은 난소 암 및 자궁내막 암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 상기 DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 30시간 사이에 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 상기 DNA-손상제 투여 후 약 12시간과 약 30시간 사이에 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 상기 DNA-손상제 투여 후 약 20시간과 약 28시간 사이에 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 상기 DNA-손상제 투여 후 약 16시간에 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 상기 DNA-손상제를 투여 후 약 24시간에 투여되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 방법은 DNA-PK 저해제 및 상기 DNA-손상제를 적어도 2개 주기 동안 투여함을 포함하며, 각각의 주기는 28일 간격이고, 상기 DNA-손상제는 1일차에 투여하고 상기 DNA-PK 저해제는 주기당 2일차, 3일차, 및 4일차에 투여하는, 방법.

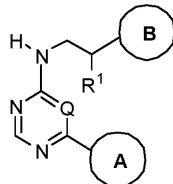
청구항 26

제25항에 있어서, 상기 방법은 상기 DNA-PK 저해제 및 상기 DNA-손상제를 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 주기 동안 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타내어지는, 방법.

화학식 (B-I)

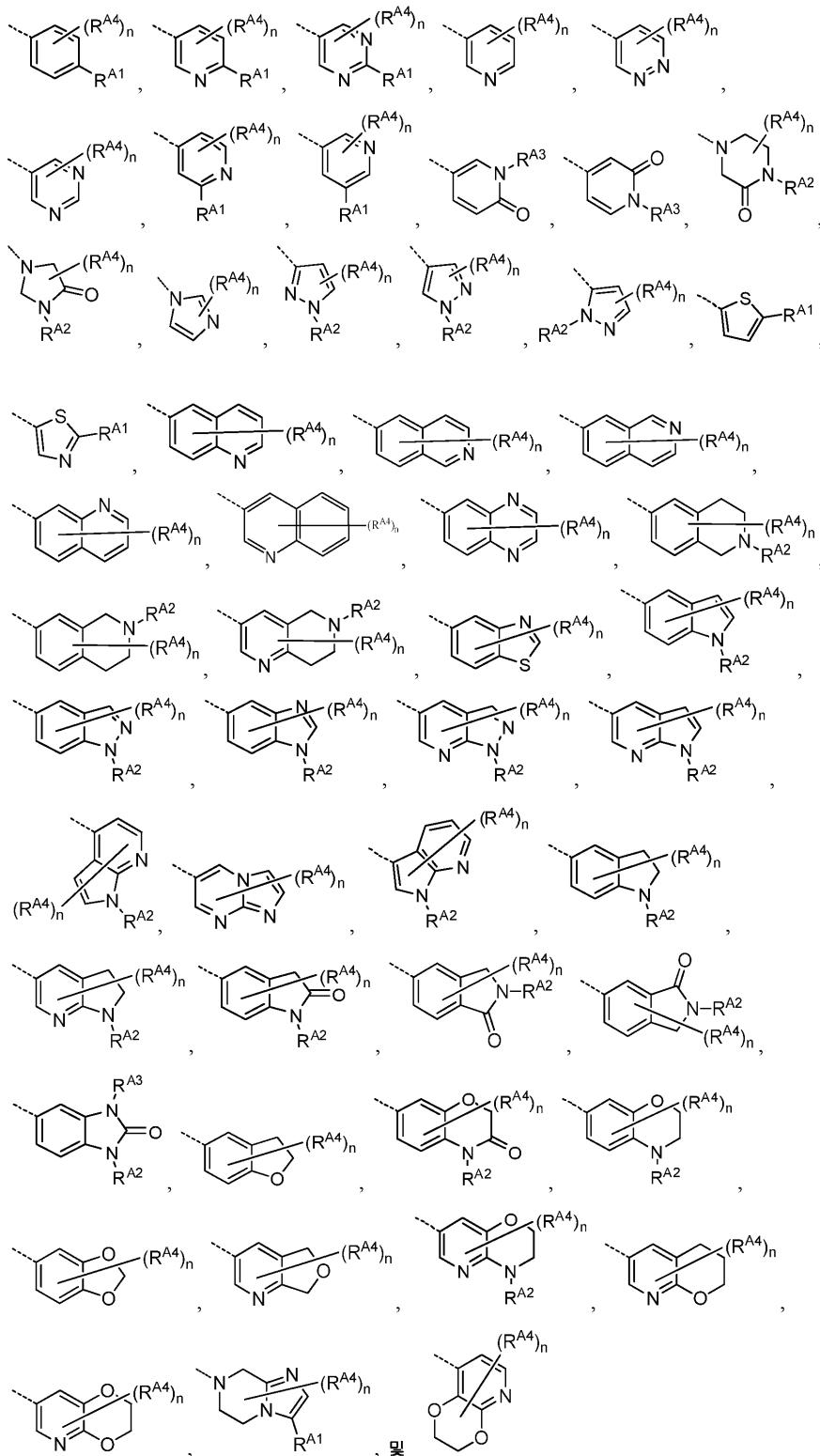


상기 화학식 (B-I)에서,

Q는 N 또는 CH이고;

R^1 은 수소, CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이거나, R^1 및 이것이 결합되어 있는 탄소는 $C=CH_2$ 그룹을 형성하고;

환 A는



로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환 시스템이고;

R^{A1} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-4} 알킬- OR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- SR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- $C(O)N(R^{A1a})_2$, C_{0-4} 알킬- CN , C_{0-4} 알킬- $S(O)-C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $C(O)OR^{A1b}$, C_{0-4} 알킬- $C(O)C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬-

$N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})S(O)_2R^{A1a}$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1a})_2$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})(3-6\text{원-사이클로알킬})$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})(4-6\text{원-헤테로사이클릴})$, $N(R^{A1b})C_{2-4}\text{알킬}-N(R^{A1a})_2$, $N(R^{A1b})C_{2-4}\text{알킬}-OR^{A1a}$, $N(R^{A1b})C_{1-4}\text{알킬}-(5-10\text{원 헤테로아릴})$, $N(R^{A1b})C_{1-4}\text{알킬}-(4-6\text{원 헤테로사이클릴})$, $N(R^{A1b})C_{2-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})C(O)C_{1-4}\text{알킬}$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})C(O)OC_{1-4}\text{알킬}$, $C_{0-4}\text{알킬}-(페닐)$, $C_{0-4}\text{알킬}-(3-10\text{원-헤테로사이클릴})$, $C_{0-4}\text{알킬}-C(O)-(4-6\text{원-헤테로사이클릴})$, $C_{0-4}\text{알킬}-O-C_{0-4}\text{알킬}-(4-6\text{원-헤테로사이클릴})$, $C_{0-4}\text{알킬}-(5-6\text{원-헤테로아릴})$, $C_{0-4}\text{알킬}-C(O)-(5-6\text{원-헤테로아릴})$, $C_{0-4}\text{알킬}-O-C_{0-4}\text{알킬}-(5-6\text{원-헤테로아릴})$, $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1a})(4-6\text{원-헤테로사이클릴})$, 또는 $C_{0-4}\text{알킬}-N(R^{A1b})(5-6\text{원-헤테로아릴})$ 이고, 상기 R^{A1} 헤테로사이클릴 각각은 아지리디닐, 옥세타닐, 테트라하이드로페란, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘디오닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 테트라하이드로티오펜디옥시딜, 1,1-디옥소티에타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐, 및 이소인돌리노닐로부터 선택된 환 시스템이고, 상기 R^{A1} 헤�테로아릴 각각은 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴로부터 선택된 환 시스템이고, 상기 R^{A1} 알킬, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클릴, 및 헤�테로아릴 그룹 각각은, 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 알케닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 알키닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A1b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})_2$ 그룹, $-CN$ 그룹, 또는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 피페리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택된 C_{4-6} 헤테로사이클릭 환 시스템으로 임의로 치환되고;

각각의 R^{A1a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬; 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 피롤리디닐, 및 피페리디닐로부터 선택된 C_{4-6} 헤�테로사이클릴; 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된 C_{5-6} 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{A1a} 및 개재 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헤�테로사이클릭 환을 형성하고, 상기 R^{A1a} 알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A1b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})_2$ 그룹, 또는 $-CN$ 그룹으로 임의로 치환되고;

각각의 R^{A1b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

R^{A2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-2} 알킬-(4-6원)헤테로사이클릴, C_{2-4} 알킬- OR^{A2a} , C_{0-2} 알킬- $C(O)N(R^{A2a})_2$, C_{0-2} 알킬- $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬, C_{0-2} 알킬- $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, C_{0-2} 알킬- $C(O)-(4-6\text{원 헤테로사이클릴})$ 이고, 상기 헤�테로사이클릴 각각은 옥세타닐, 테트라하이드로페란, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘디오닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 및 1,1-디옥소티에타닐로부터 선택되고, 수소를 제외한 상기 R^{A2} 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 알케닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 알키닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 OR^{A2b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A2b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬 그룹, $C(O)R^{A2b}$ 그룹, $C(O)OR^{A2b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A2b})_2$ 그룹, 또는 $-CN$ 그룹으로 임의로 치환되고;

각각의 R^{A2a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬; 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티오페닐, 티아졸릴-

릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된 C₅₋₆ 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{A2a} 및 개재 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

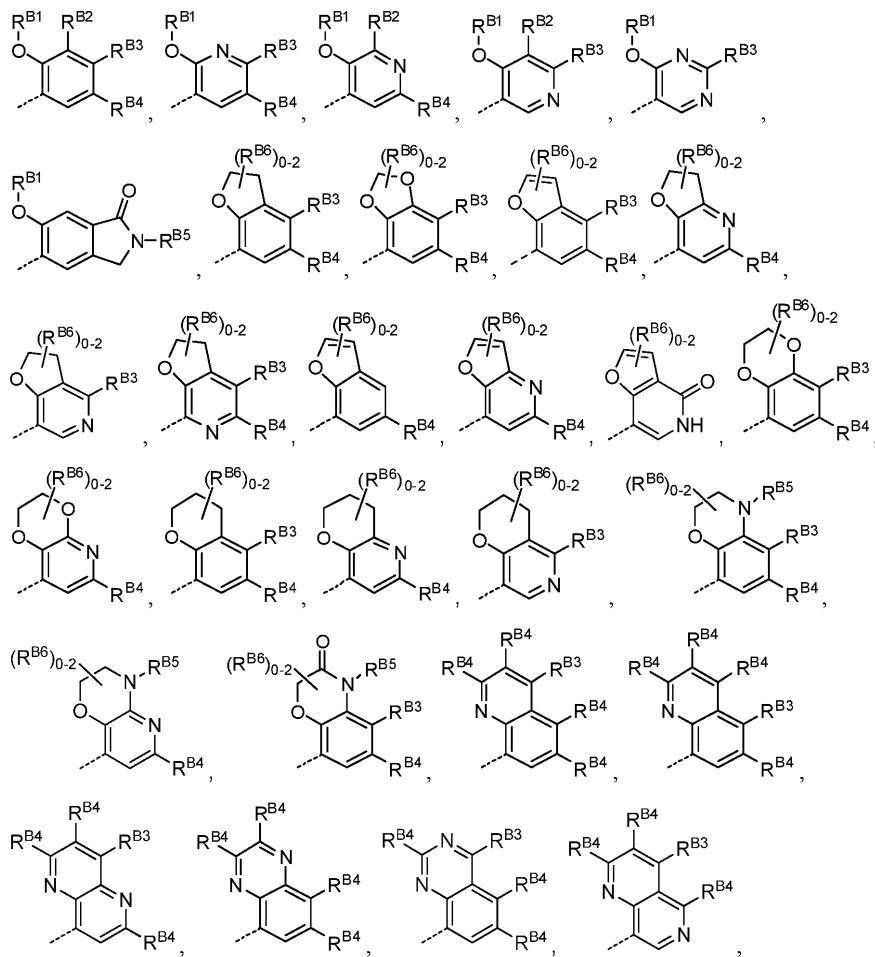
각각의 R^{A2b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

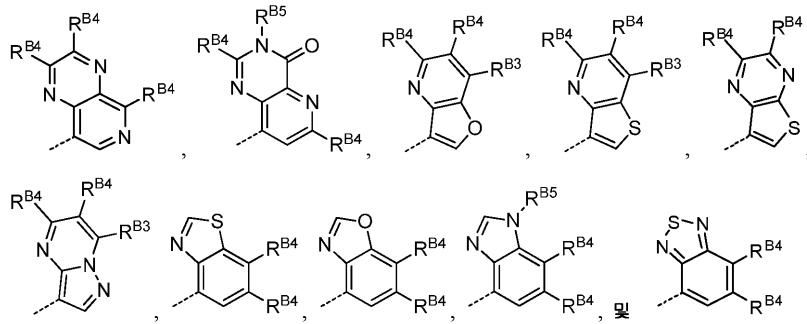
R^{A3} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬이고;

각각의 R^A 는, 독립적으로, 중수소, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^A 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날(non-geminal) OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되거나, 2개의 R^A 는 개재 포화 탄소 원자와 함께 스피로-연결된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 흡을 형성하고;

n 은 0 내지 3이고;

화 B는





로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환 시스템이고;

R^{B1} 은 수소, C_{1-4} 알킬, $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)C_{1-2}$ 알킬, $(CH_2)_{0-1}(4-6\text{원})$ 헤테로사이클릴 환이고, 상기 헤테로사이클릭 환은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 및 페롤리디노닐, 또는 $(CH_2)_{1-2}(5-6\text{원})$ 헤테로아릴 환으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴 환은 페리디닐, 이미다졸릴, 및 페라졸릴로부터 선택되고, 상기 R^{B1} 알킬, 사이클로알킬, 페닐, 벤질, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되고;

R^{B2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬이고;

각각의 R^{B3} 는, 독립적으로, 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, CN, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)NHCH_2$ 옥세타닐, $C(O)NHCH_2$ 테트라하이드로푸라닐, $C(O)NHCH_2$ 테트라하이드로페라닐, $C(O)NH$ 페닐, $C(O)NH$ 벤질, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 옥세타닐, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 테트라하이드로푸라닐, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 테트라하이드로페라닐, $C(O)NHO$ 페닐, $C(O)NHO$ 벤질, NH_2 , $NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, $S(O)C_{1-4}$ 알킬; 또는 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 피롤, 피라졸릴, 및 옥사디아졸릴로부터 선택된 5원-헤테로아릴 환 시스템이고, 수소 또는 할로겐을 제외한 각각의 R^{B3} 그룹은 Cl, 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬, 하나의 NH_2 , 하나의 NHC_{1-2} 알킬, 하나의 $NHC(O)C_{1-2}$ 알킬, 또는 하나의 $N(C_{1-2}$ 알킬)₂로 임의로 치환되고;

각각의 R^{B4} 는, 독립적으로, 수소, 중수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OH$, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)₂, CN , 모르폴리닐 환, 또는 이미다졸릴 환이고, 각각의 R^{B4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되고;

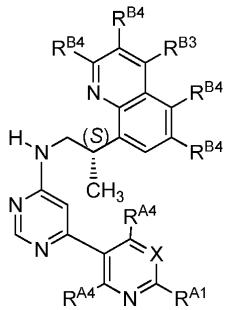
R^{B5} 는 수소, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, 또는 $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 이고, 상기 R^{B5} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되고;

R^{B6} 은 F 또는 C_{1-2} 알킬이거나, 2개의 R^{B6} 및 개재 탄소 원자는 스피로사이클로프로필 또는 스피로사이클로부틸 환을 형성한다.

청구항 28

제27항에 있어서, DNA-PK를 저해하는 상기 화합물이 화학식 (B-II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이, 밤별.

화학식 (B-II)



상기 화학식 (B-II)에서,

X는 N 또는 CR^{A5}이고;

R^{A1}은 F, C₁₋₄알킬, C₃₋₅사이클로알킬, OC₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬-C₃₋₅사이클로알킬, NH₂, NHC₁₋₄알킬, NHC₁₋₄알킬-C₃₋₅사이클로알킬, 또는 C₀₋₄알킬-헵테로사이클릴이고, 상기 헵테로사이클릭 환 시스템은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헵테로사이클릴 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 ²H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC₁₋₂알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^{A4}는, 독립적으로, H 또는 ²H이고;

R^{A5}는 수소, F, C₁₋₄알킬, 또는 OC₁₋₄알킬이고, 상기 알킬 각각은 3개 이하의 F 원자 또는 3개 이하의 ²H 원자로 임의로 치환되고;

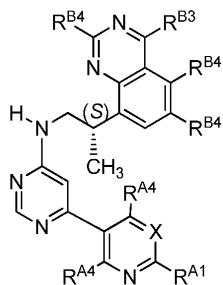
R^{B3}은 C(O)NHC₁₋₄알킬이고, 상기 알킬은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 ²H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC₁₋₂알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^{B4}는, 독립적으로, 수소, 중수소, F, 또는 C₁₋₄알킬이다.

청구항 29

제27항에 있어서, DNA-PK를 저해하는 상기 화합물이 화학식 (B-III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

화학식 (B-III)



상기 화학식 (B-III)에서,

X는 N 또는 CR^{A5}이고;

R^{A1}은 F, C₁₋₄알킬, C₃₋₅사이클로알킬, OC₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬-C₃₋₅사이클로알킬, NH₂, NHC₁₋₄알킬, NHC₀₋₄알킬-C₃₋₅사이클로알킬, 또는 C₀₋₄알킬-헵테로사이클릴이고, 상기 헵테로사이클릭 환 시스템은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헵테로사이클릴 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 ²H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC₁₋₂알킬로 임의로 치환되고;

클로알킬, 또는 C_{0-4} 알킬-헵테로사이클릴이고, 상기 헵테로사이클릭 환 시스템은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헵테로사이클릴 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, H 또는 2H 이고;

R^{A5} 는 수소, F, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 상기 알킬 각각은 3개 이하의 F 원자 또는 3개 이하의 2H 원자로 임의로 치환되고;

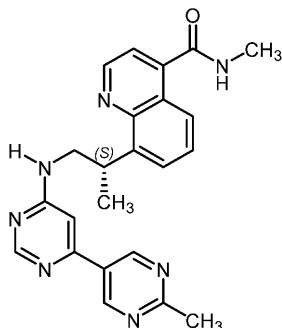
R^{B3} 은 $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬이고, 상기 알킬은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^{B4} 는, 독립적으로, 수소, 중수소, F, 또는 C_{1-4} 알킬이다.

청구항 30

제27항에 있어서, DNA-PK를 저해하는 상기 화합물이 화합물 B-1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

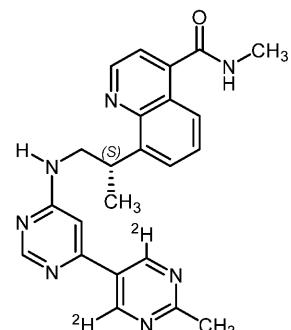
화합물 B-1



청구항 31

제27항에 있어서, DNA-PK를 저해하는 상기 화합물이 화합물 B-2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

화합물 B-2

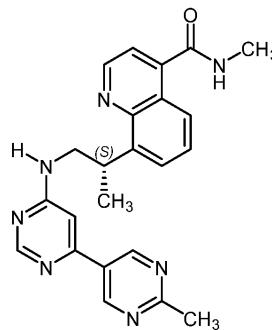


청구항 32

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 화합물 B-1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 공결정(co-crystal); 및 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산 및 벤조산으로부터

선택된 공결정 형성제(co-crystal former)인, 방법.

화합물 B-1



청구항 33

제32항에 있어서, 상기 공결정 형성제가 아디프산인, 방법.

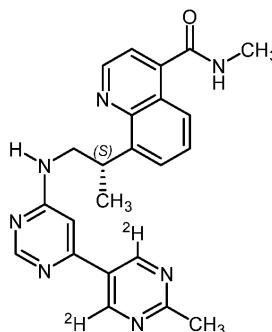
청구항 34

제33항에 있어서, 아디프산 대 화합물 B-1의 몰 비는 약 1 대 2인, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 화합물 B-2 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 공결정; 및 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산 및 벤조산으로부터 선택된 공결정 형성제인, 방법.

화합물 B-2



청구항 36

제35항에 있어서, 상기 공결정 형성제가 아디프산인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 화합물 B-2를 포함하는 상기 공결정 및 아디프산을, 약 1 대 2의 아디프산 대 화합물 B-2의 몰 비로 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 공결정은 약 50 내지 약 200mg/day(포괄적임)의 범위로 투여되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 공결정은 약 50 내지 약 2000mg/day(포괄적임)의 범위로 투여되는, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 공결정은 약 100 내지 약 1500mg/day(포괄적임)의 범위로 투여되는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-PK 저해제는 1일 1회, 2회, 또는 3회 투여되는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따라 피험자의 증식성 장애를 치료하는데 사용하기 위한 DNA-PK 저해제.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따라 피험자의 증식성 장애를 치료하는데 사용하기 위한 독소루비신 제제.

청구항 44

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따라 피험자의 증식성 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, DNA-PK 저해제의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 특허원들에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2016년 9월 27일자로 출원된 미국 가특허원 제62/400,606호 및 2016년 12월 8일자로 출원된 미국 가특허원 제62/497,943호에 대한 35 U.S.C. § 119(e)하의 이익을 주장하며, 당해 문현의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0003]

암은 하나의 그룹으로는 매년 전체 사망률의 대략 13%를 차지하며 가장 일반적으로는 다음과 같다: 폐 암(1백4십만명 사망), 위 암(740,000명 사망), 간 암(700,000명 사망), 결장직장 암(610,000명 사망), 및 유방 암(460,000명 사망). 세 가지 가장 일반적인 소아암으로는 백혈병(34%), 뇌종양(23%) 및 럼프종(12%)이 있다. 소아암의 비율은 미국에서 1975년과 2002년 사이에 매년 0.6% 증가하였고 유럽에서는 1978년과 1997년 사이에 매년 1.1% 증가하였다. 이로서 침습성 암이 선진국에서 주된 사망 원인이고 개발도상국에서는 두 번째 주된 사망 원인이 된다. 따라서, 현재의 항암 약물의 한계를 완화시키는 신규하고 효과적인 치료 전략을 밝혀내는 것이 요구된다.

발명의 내용

[0004]

본 발명은, 적어도 부분적으로, DNA-손상제(damaging agent) 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 투여된 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-dependent Protein Kinase)(DNA-PK) 저해제가 증식성 질환의 치료에 특히 효과적이라는 예상치 못한 발견을 기반으로 한다.

[0005]

따라서, 본 발명은, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함하는, 피험자의 증식성 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 피험자의 증식성 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 DNA-손상제에 관한 것으로, 이 방법은, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다. 추가로 본 발명은 피험자의 증식성 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 DNA-PK 저해제에 관한 것으로, 이 방법은, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다. 추가로 본 발명은 피험자의 증식성 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, DNA-PK 저해제의 용도에 관한 것으로, 이 치료는, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다.

[0006]

가장 바람직한 양태에서, DNA-손상제는 독소루비신 제제이다. 본원에 사용된 독소루비신 제제는 유리 형태(free form)의 독소루비신, 독소루비신의 염, 독소루비신의 유사체, 또는 리포솜 내의 임의의 독소루비신 제제를 포함

한다. 독소루비신의 유사체의 비제한적 예는 4'-에피독소루비신, 4'-데옥시독소루비신, 및 4'-0-메틸독소루비신 [Giuliani *et al.*, *Cancer Research*, 1980, 40: 4682-87, 인용에 의해 본 명세서에 포함됨], 및 3'-아지도 독소루비신[Yu *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, 13: 3671-3684, 인용에 의해 본 명세서에 포함됨]이다. 일부 양태에서, 이러한 독소루비신 제제는 리포솜 내에 있다(예를 들면, 리포솜 내에 캡슐화되어 있다). 리포솜은 폐길화되거나 폐길화되지 않을 수 있다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신의 염이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신의 염산염이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 유리 형태의 독소루비신이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화되거나 폐길화되지 않을 수 있는 리포솜 내의 독소루비신의 염, 예를 들면 독소루비신의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화되거나 폐길화되지 않을 수 있는 리포솜 내의 유리 형태의 독소루비신이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화되거나 폐길화되지 않을 수 있는 리포솜 내의 독소루비신의 염산염이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화되거나 폐길화되지 않을 수 있는 리포솜 내에 캡슐화되어 있다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신 염산염 리포솜이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신 염산염이다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화되거나 폐길화되지 않을 수 있는 리포솜 내에 캡슐화되어 있다. 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화된 리포솜 독소루비신으로, 이는 독소루비신의 폐길화된 리포솜-캡슐화된 형태이다(예를 들면, DOXIL® 및 CAELYX®). 일부 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화되지 않은 리포솜 내에 캡슐화된 독소루비신 염산염이다(예를 들면, MYOCET®). 특정 양태에서, 폐길화된 리포솜 독소루비신은 약 14mg/m² 내지 약 80mg/m²(포괄적임(inclusive))의 투여량 범위; 약 18mg/m² 내지 약 72mg/m²(포괄적임)의 투여량 범위; 약 25mg/m² 내지 약 55mg/m²(포괄적임)의 투여량 범위; 약 30mg/m² 내지 약 50mg/m²(포괄적임)의 투여량 범위; 또는 약 40mg/m² 또는 50mg/m²(포괄적임)의 투여량 범위로 투여된다.

[0007]

일부 양태에서, DNA-손상제는 리포솜 내에 있다. 특정 양태에서, DNA-손상제를 포함하는 리포솜은 폐길화되어 있다. 특정 양태에서, DNA-손상제를 포함하는 리포솜은 폐길화되어 있지 않다. 폐길화된 리포솜 담체의 비제한적 예는 콜레스테롤, 완전 수소화된 대두(soy) 포스파티딜콜린(HSPC), 및 N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌 글리콜 2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 나트륨 염(MPEG-DSPE)으로 구성될 수 있다. 폐길화되지 않은 리포솜 담체의 비제한적 예는 포스파티딜콜린 및 콜레스테롤로 구성될 수 있다.

[0008]

또 다른 양태에서, DNA-손상제는 화학요법(chemotherapy)을 포함하거나 이로부터 선택된다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 방사선유사성(radiomimetic) 네오카르지노스타틴, 백금화제(platinating agent), 토포아이소마라제 I 저해제, 토포아이소마라제 II 저해제, 항대사물, 알킬화제, 알킬 설포네이트, 또는 항생물질, 특히 DNA 손상 항생물질을 포함하거나 이들로부터 독립적으로 선택된다.

[0009]

일부 추가의 또 다른 양태에서, DNA-손상제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, 프로린닥, 또는 아로플라틴을 포함하거나 이들로부터 선택된 백금화제이다.

[0010]

일부 추가의 또 다른 양태에서, DNA-손상제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸, 또는 벨로테칸을 포함하거나 이들로부터 선택된 토포 I 저해제이다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 토포아이소마라제 II 저해제이다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 에토포사이드, 다우노루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신, 또는 테니포사이드를 포함하는 토포아이소마라제 II 저해제이다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 안트라사이클린 토포아이소마라제 II 저해제이다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 다우노루비신, 에피루비신, 또는 이다루비신이다.

[0011]

일부 추가의 또 다른 양태에서, DNA-손상제는 아미노프테린, 메토트렉세이트, 폐메트렉세드, 랄티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토푸린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 캡시타빈, 6-머캅토푸린, 5-플루오로우라실, 아자시티딘, 또는 하이드록시우레아를 포함하거나 이들로부터 선택된 항대사물이다.

[0012]

일부 추가의 또 다른 양태에서, DNA-손상제는 메클로로에타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 카보쿠온, 티오TEPA, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카바진, 다카르바진, 테모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 트리아젠, 알킬 설포네이트, 프로카바진, 아지리딘, 또는 플리카마이신을 포함하거나 이들로부터 선택된 알킬화제이다.

[0013]

일부 추가의 또 다른 양태에서, DNA-손상제는 안트라사이클린, 안트라센디온, 또는 스트렙토마이신 패밀리를 포

함하거나 이들로부터 선택된 DNA-손상 항생물질이다.

[0014] 일부 양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 양태에서, 고형 암은 구강 암, 폐 암, 위장 암, 비뇨생식관 암, 간 암, 골 암, 신경계 암, 부인과 암, 피부 암, 갑상선 암, 또는 부신 암이다. 다르게 표현하면, 암은 전술된 암으로부터 선택된 고형 종양이다.

[0015] 일부 양태에서, 치료하고자 하는 암으로는 하기 암이 있다: 구강 암으로서, 구강 암(oral cancer)은 협강 암, 구순 암, 설 암, 구강 암(mouth cancer), 인두 암이고; 심장 암으로서, 심장 암은 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 또는 기형종이고; 폐 암으로서, 폐 암은 기관지원성 암종 (편평 세포 또는 표피모양, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 샘종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 또는 중피종이고; 위장 암으로서, 위장 암은 식도 암 (편평 세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 암 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 암 (도관 선암종, 인슐린종, 글루카곤 종, 가스트린종, 유암종 종양, 비포마), 작은창자 또는 소장 암 (선암종, 림프종, 유암종 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 큰창자 또는 대장 암 (선암종, 관 샘종, 융모 샘종, 과오종, 평활근종), 결장 암, 결장-직장 암, 결장직장 암, 또는 직장 암이고; 비뇨생식관 암으로서, 비뇨생식관 암은 신장 암 (선암종, 월름 종양 [신모세포종], 림프종), 방광 암 및 요도 암 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 암 (고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 세포간 세포 암종, 섬유종, 섬유샘종, 샘종모양 종양, 지방종)이고; 간암으로서, 간 암은 간세포암 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 샘종, 혈관종, 또는 담관 암이고; 골 암으로서, 골 암은 골형성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (그물 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액유사 섬유종, 유골 골종 또는 거대 세포 종양이고; 신경계 암으로서, 신경계 암은 두개골 암 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막 암 (수막종, 수막육종, 신경아교종증), 뇌 암 (성상세포종, 속질모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 종자세포종 [송과체종], 다형성 아교모세포종, 회소돌기아교세포종, 신경집종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 또는 수막종, 신경아교종, 육종)이고; 부인과 암으로서, 부인과 암은 자궁 암 (자궁내막 암종), 자궁경부 암 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 암 (난소 암종 [장액 낭선암 종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 암 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 암 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도모양 육종 (배아 횡문근육종), 나팔관 암 (암종), 또는 유방 암이고; 피부 암으로서, 피부 암은 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종 또는 켈로이드이고; 갑상선 암으로서, 갑상선 암은 유두모양 갑상선 암종, 소포 갑상선 암종; 수질 갑상선 암종, 다발성 내분비 신생물 2A형, 다발성 내분비 신생물 2B형, 가족성 수질 갑상선 암, 크롬친화 세포종, 또는 부신경절종이고; 또는 부신 암으로서, 부신 암은 신경모세포종이다. 다르게 표현하면, 암은 열거된 암들로부터 선택된 고형 종양이다.

[0016] 일부 양태에서, 암은 비-소세포 폐 암, 소세포 폐 암, 췌장 암, 담도 암, 두경부 암, 방광 암, 결장직장 암, 아교모세포종, 식도 암, 유방 암, 간세포 암종, 자궁내막 암, 또는 난소 암이다.

[0017] 일부 양태에서, 암은 비-소세포 폐 암, 소세포 폐 암, 또는 삼중 음성 유방 암이다. 일부 양태에서, 암은 난소 암 또는 자궁내막 암이다.

[0018] 일부 양태에서, 피험자의 증식성 장애의 치료 방법은, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 제1 용량의 DNA-손상제를 투여하고 약 8시간과 약 48시간 사이 이후에 피험자에게 DNA-PK를 저해하는 화합물을 투여함을 포함한다. 다시 말해서, 피험자의 증식성 장애의 치료 방법은, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 제1 용량의 치료 유효량의 DNA-손상제를 투여하고 약 8시간과 약 48시간 사이 이후에 피험자에게 DNA-PK를 저해하는 치료 유효량의 화합물, 즉, DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다.

[0019] 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 30시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 20시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 12시간과 약 30시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 20시간과 약 28시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 10시간과 약 20시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 12시간과 약 18시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 14시간과 약 18시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 14시간과 약 16시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서,

DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 24시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 24시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 18시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 14시간에 투여된다. 가장 바람직한 양태에 따라, DNA-손상제는 독소루비신 제제이다.

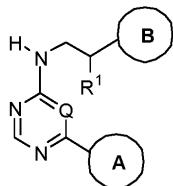
[0020] 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1의 공결정(co-crystal) 및 공결정 형성제(co-crystal former)(예를 들면, 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 또는 벤조산)이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1의 약제학적으로 허용되는 염의 공결정 및 공결정 형성제(예를 들면, 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 또는 벤조산)이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 약제학적으로 허용되는 염의 공결정 및 공결정 형성제(예를 들면, 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 또는 벤조산)이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 약제학적으로 허용되는 염의 공결정 및 아디프산이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 약제학적으로 허용되는 염의 공결정 및 아디프산이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 약제학적으로 허용되는 염의 공결정 및 아디프산이다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2이고 DNA-손상제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2이고 독소루비신 제제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 특정 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신 염산염이다. 특정 양태에서, 독소루비신 제제는 폐길화된 리포솜 독소루비신이다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 공결정 및 아디프산이고 DNA-손상제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2의 공결정 및 아디프산이고 독소루비신 제제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 특정 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신 염산염이다. 특정 양태에서, 독소루비신 제제는 독소루비신 리포솜이다.

[0021] 일부 양태에서, 방법은, DNA-PK 저해제 및 DNA-손상제를 1개 이상의 주기 동안 투여함을 포함하며, 각각의 주기는 독립적으로 약 7일 내지 약 28일 간격이고, 이때 하나의 주기는, 1일차에 DNA-손상제를 1회 투여하고 1 내지 최대 5회 연속 횟수(consecutive times)로 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함하며, 각각의 연속 횟수는 독립적으로 약 8시간 내지 약 32시간 간격이다. 일부 양태에서, 10개 이하의 주기가 사용된다. 일부 양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 주기가 사용된다. 일부 양태에서, 1 내지 8개 주기가 사용된다. 일부 양태에서, 2 내지 8개 주기가 사용된다. 일부 양태에서, 1 내지 6개 주기가 사용된다. 일부 양태에서, 2 내지 6개 주기가 사용된다. 일부 양태에서, 각각의 주기는 약 7, 14, 21, 28, 또는 35일 간격이다. 일부 양태에서, 각각의 주기는 약 1 내지 약 6개월 간격이다. 일부 양태에서, 각각의 주기는 약 21일 간격이다. 일부 양태에서, 각각의 주기는 약 28일 간격이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 혈액학적 또는 기타 자격이 부여된 매개변수의 경우에 후속 시작 사이에 지연이 있을 수 있다. 이 경우, 다음 주기는, 예를 들면, 선행 주기의 시작으로부터 5번째 또는 6번째 주까지 시작되지 않을 수 있다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제 및 DNA-손상제는 적어도 2개 주기 동안 투여되며, 각각의 주기는 약 28일 간격이다. 일부 양태에서, 각각의 연속 횟수는 약 20 내지 약 28시간 간격이다. 일부 양태에서, 각각의 연속 횟수는 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28시간 간격이다. 일부 양태에서, 각각의 연속 횟수는 약 24시간 간격이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 주기당 3, 4, 또는 5회 연속 횟수 동안 투여되고, 각각의 연속 횟수는 약 24시간 간격이다. 특정 양태에서, 각각의 연속 횟수들 사이의 시간은 다른 연속 횟수들 사이의 시간과는 상이하다. 예를 들면, 첫 번째 연속 횟수는 첫 번째 투여로부터 22시간일 수 있고, 두 번째 연속 횟수는 첫 번째 투여로부터 24시간일 수 있고, 세 번째 연속 횟수는 첫 번째 투여로부터 약 23시간일 수 있다. 일부 양태에서, 6개 이하의 28일 주기가 사용되며, 이때, 각각의 28일 주기 동안 DNA-손상제는 1일차에 투여되고 DNA-PK 저해제는 2 내지 4일차에 투여된다. 예를 들면, DNA-PK 저해제의 첫 번째 투여는 DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 약 18시간이고, DNA-PK 저해제의 두 번째 투여는 첫 번째 투여로부터 24시간이고, DNA-PK 저해제의 세 번째 투여는 두 번째 투여로부터 24시간이다(즉, DNA-PK 저해제의 투여에 사용되는 3회의 연속 횟수). 특정 양태에서, DNA-PK 저해제 및 DNA-손상제는 적어도 2개 주기 동안 투여되고, 각각의 주기는 28일 간격이고, 이때 DNA-손상제는 1일차에 투여되고 DNA-PK 저해제는 1개 주기당 2일차, 3일차, 및 4일차에 투여된다. 특정 양태에서, 방법은, DNA-PK 저해제 및 DNA-손상제를 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 주기 동안 투여함을 포함한다.

[0022] 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 1일 1회, 2회, 또는 3회 투여된다.

[0023] 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타내어진다.

[0024] 화학식 (B-I)



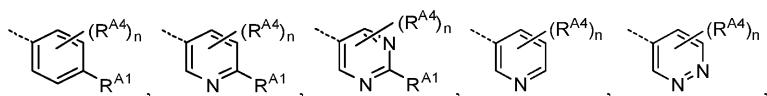
[0025]

[0026] 상기 화학식 (B-I)에서,

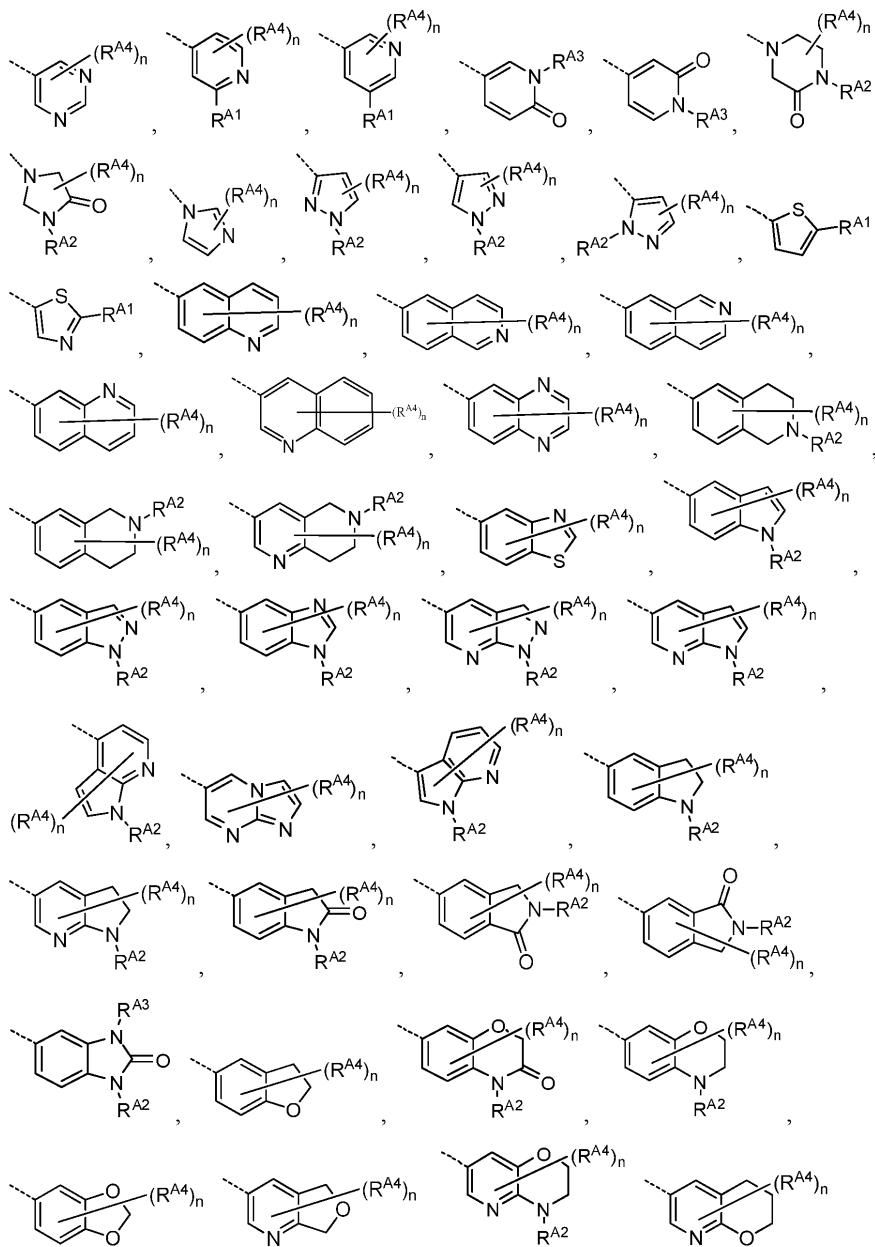
[0027] Q는 N 또는 CH이고;

[0028] R¹은 수소, CH₃, 또는 CH₂CH₃이거나, R¹ 및 이것이 결합되어 있는 탄소는 C=CH₂ 그룹을 형성하고;

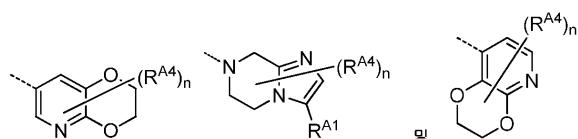
[0029] 환 A는



[0030]



[0031]



[0032]

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환 시스템]이고;

[0034]

R^{A1} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-4} 알킬- OR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- SR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- $C(O)N(R^{A1a})_2$, C_{0-4} 알킬- CN , C_{0-4} 알킬- $S(O)-C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $C(O)OR^{A1b}$, C_{0-4} 알킬- $C(O)C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})S(O)_2R^{A1a}$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1a})_2$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})(3-6$ 원-사이클로알킬), C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})(4-6$ 원-헵테로사이클릴), $N(R^{A1b})C_{2-4}$ 알킬- $N(R^{A1a})_2$, $N(R^{A1b})C_{2-4}$ 알킬- OR^{A1a} , $N(R^{A1b})C_{1-4}$ 알킬- $(5-10$ 원-헵테로아릴), $N(R^{A1b})C_{1-4}$ 알킬- $(4-6$ 원-헵테로사이클릴), $N(R^{A1b})C_{2-4}$ 알킬- $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})C(O)C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})C(O)OC_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬-(페닐), C_{0-4} 알킬-(3-10원-헵테로사이클릴), C_{0-4} 알킬- $C(O)-(4-6$ 원-헵테로사이클릴)

릴), C_{0-4} 알킬-0- C_{0-4} 알킬-(4-6원-헷에로사이클릴), C_{0-4} 알킬-(5-6원-헷에로아릴), C_{0-4} 알킬-C(0)-(5-6원-헷에로아릴), C_{0-4} 알킬-0- C_{0-4} 알킬-(5-6원-헷에로아릴), C_{0-4} 알킬-N(R^{A1a})(4-6원-헷에로사이클릴), 또는 C_{0-4} 알킬-N(R^{A1b})(5-6원-헷에로아릴)이고, 상기 R^{A1} 헷에로사이클릴 각각은 아지리디닐, 옥세타닐, 테트라하이드로페란, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리딘디오닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 테트라하이드로티오펜디옥시딜, 1,1-디옥소티에타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐, 및 이소인돌리노닐로부터 선택된 환 시스템이고, 상기 R^{A1} 헷에로아릴 각각은 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴로부터 선택된 환 시스템이고, 상기 R^{A1} 알킬, 사이클로알킬, 페닐, 헷에로사이클릴, 및 헷에로아릴 그룹 각각은, 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 알케닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 알키닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹, C_{0-2} 알킬-N(R^{A1b})₂ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})₂$ 그룹, -CN 그룹, 또는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 피페리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택된 C_{4-6} 헷에로사이클릭 환 시스템으로 임의로 치환되고;

[0035] 각각의 R^{A1a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬; 옥세타닐, 테트라하이드로페란, 피롤리디닐, 및 피페리디닐로부터 선택된 C_{4-6} 헷에로사이클릴; 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된 C_{5-6} 헷에로아릴이거나, 2개의 R^{A1a} 및 개재 질소 원자(intervening nitrogen atom)는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헷에로사이클릭 환을 형성하고, 상기 R^{A1a} 알킬, 사이클로알킬, 헷에로사이클릴, 및 헷에로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹, C_{0-2} 알킬-N(R^{A1b})₂ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})₂$ 그룹, 또는 -CN 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0036] 각각의 R^{A1b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

[0037] R^{A2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-2} 알킬-(4-6원)헷에로사이클릴, C_{2-4} 알킬- OR^{A2a} , C_{0-2} 알킬- $C(O)N(R^{A2a})₂$, C_{0-2} 알킬- $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬, C_{0-2} 알킬-C(0)OC₁₋₄알킬, C_{0-2} 알킬-C(0)-(4-6원)헷에로사이클릴이고, 상기 헷에로사이클릴 각각은 옥세타닐, 테트라하이드로페란, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리딘디오닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 및 1,1-디옥소티에타닐로부터 선택되고, 수소를 제외한 상기 R^{A2a} 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 알케닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 알키닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 OR^{A2b} 그룹, C_{0-2} 알킬-N(R^{A2b})₂ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬 그룹, $C(O)R^{A2b}$ 그룹, $C(O)OR^{A2b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A2b})₂$ 그룹, 또는 -CN 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0038] 각각의 R^{A2a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬; 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된 C_{5-6} 헷에로아릴이거나, 2개의 R^{A2a} 및 개재 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헷에로사이클릭 환을 형성하고;

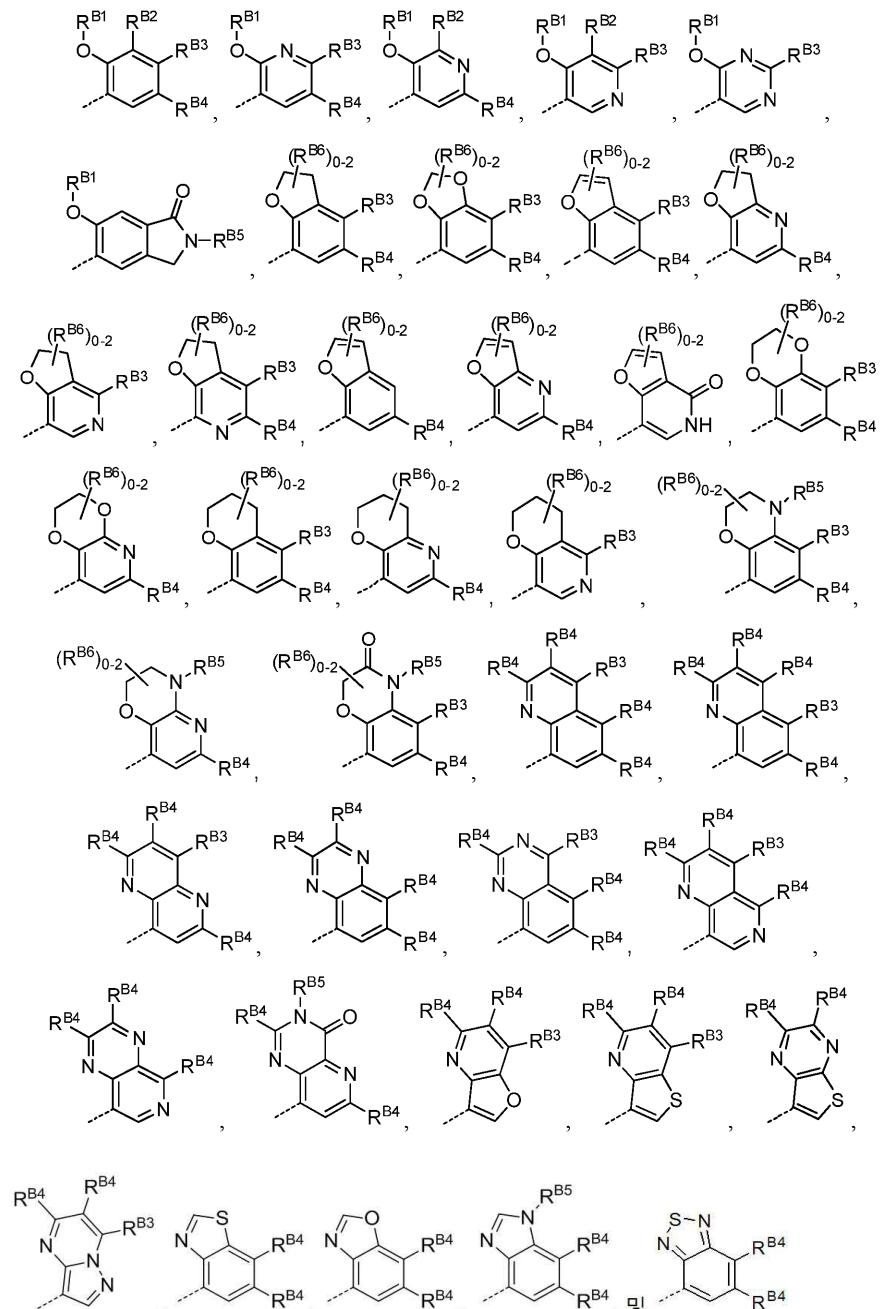
[0039] 각각의 R^{A2b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

[0040] R^{A3} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0041] 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, 중수소, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-2} 알킬이고, 각각의 R^{A4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날(non-geminal) OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로 임의로 치환되거나, 2개의 R^{A4} 는 개재 포화 탄소 원자와 함께 스피로-연결된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하고;

[0042] n은 0 대지 3이고;

[0043] 환 B는



[0044]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환 시스템이고;

[0047] R^{B1} 은 수소, C_{1-4} 알킬, $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)C_{1-2}$ 알킬, $(CH_2)_{0-1}(4-6$ 원)헤테로사이클릴 환이고, 상기 헤테로사이클릭 환은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 및 퍼롤리디노닐, 또는 $(CH_2)_{1-2}(5-6$ 원)헤테로아릴 환으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴 환은 퍼리디닐, 이미다졸릴, 및 퍼

라졸릴로부터 선택되고, 상기 R^{B1} 알킬, 사이클로알킬, 페닐, 벤질, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0048] R^{B2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고;

[0049] 각각의 R^{B3} 는, 독립적으로, 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, CN, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)NHCH_2$ 옥세타닐, $C(O)NHCH_2$ 테트라하이드로푸라닐, $C(O)NHCH_2$ 테트라하이드로피라닐, $C(O)NH$ 페닐, $C(O)NH$ 벤질, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 옥세타닐, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 테트라하이드로푸라닐, $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 페닐, $C(O)NHO$ 벤질, NH_2 , $NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, $S(O)C_{1-4}$ 알킬; 또는 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 피롤, 피라졸릴, 및 옥사디아졸릴로부터 선택된 5원-헤테로아릴 환 시스템이고, 수소 또는 할로겐을 제외한 각각의 R^{B3} 그룹은 Cl, 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬, 하나의 NH_2 , 하나의 NHC_{1-2} 알킬, 하나의 $NHC(O)C_{1-2}$ 알킬, 또는 하나의 $N(C_{1-2}$ 알킬)₂로부터 임의로 선택되고;

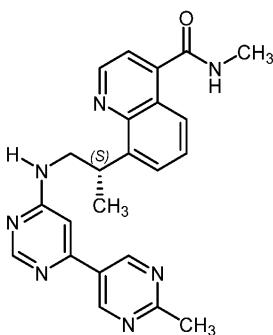
[0050] 각각의 R^{B4} 는, 독립적으로, 수소, 중수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OH$, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)₂, CN, 모르폴리닐 환, 또는 이미다졸릴 환이고, 각각의 R^{B4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬으로부터 임의로 선택되고;

[0051] R^{B5} 는 수소, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, 또는 $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)₂이고, 상기 R^{B5} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0052] R^{B6} 은 F 또는 C_{1-2} 알킬이거나, 2개의 R^{B6} 및 개재 탄소 원자는 스피로사이클로프로필 또는 스피로사이클로부틸 환을 형성한다.

[0053] 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1 또는 화합물 B-2 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

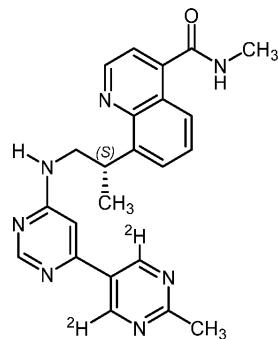
[0054] 화합물 B-1



[0055]

[0056]

화합물 B-2



[0057]

[0058]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 공결정, 및 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산 및 벤조산으로부터 선택된 공결정 형성제(CCF)이다. 특정 양태에서, CCF는 아디프산이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 공결정, 및 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산 및 벤조산으로부터 선택된 공결정 형성제(CCF)이다. 특정 양태에서, CCF는 아디프산이다. 특정 양태에서, 아디프산 대 화합물 B-1의 몰 비 또는 아디프산 대 화합물 B-2의 몰 비는 약 1 대 약 2이다. 특정 양태에서, 공결정은 약 50 내지 약 200mg/day(포괄적임)의 범위; 약 50 내지 약 2000mg/day(포괄적임)의 범위; 또는 약 100 내지 약 1500mg/day(포괄적임)의 범위로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0059]

도 1은 독소루비신 염산염 활성의 강화에 있어서의 화합물 B-2 첨가 시간 및 노출 기간의 효과를 조사하기 위한 실험의 설계를 도시한다. 이들 실험에서 사용된 화합물 B-2는 공결정으로 제조되지 않았다. A549 폐 암 세포를 독소루비신으로 24시간 동안 치료하고(최상단 행(row)) 화합물 B-2를 독소루비신과 동시에 또는 독소루비신 첨가 후 4, 8, 12 또는 16시간에 첨가하였다(행 A 내지 Q). 화합물 B-2의 총 노출 기간은 4시간과 16시간 사이로 다양하였다. 각 행(A 내지 Q)는, 본원에 기재된 바와 같이 적정된 독소루비신과 화합물 B-2의 농도를 갖는 하나의 실험을 나타낸다. 전체 실험에서, 세포를 24시간 내내 독소루비신에 노출시켰다(최상단 행의 흑색 막대). 각 실험에서 화합물 B-2의 노출 기간 및 시기를 채워진 회색 바(들)로 도시한다. 백색 박스는 해당 시기 동안 화합물 B-2의 노출이 없음을 나타낸다. 각 실험에 대해 우측에 나타낸 글자는 실험에서 언급된다.

도 2는 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 아디프산 공결정(화합물 B-2:아디프산의 몰 비 2:1; 본원에서 "화합물 B-2 CoX"로 사용됨)의 투여 요법을 도시한다. 치료 1일차에, 화합물 B-2 CoX 16시간 전에 각 동물은 DOXIL®(IV)를 투약받았다. 이어서 화합물 B-2 CoX(PO)를 0, 24, 48, 및 72시간에 qd 투여하였다(화합물 B-2 Co-X 치료가 투여된 것을 상방향 화살표로 나타내었다). 이 주기를 1주당 1회로 2주 동안 반복하였다.

도 3은 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, 누드 마우스의 CTG-0253 원발성 환자 유래 이종이식(xenograft) 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스를 DOXIL® 또는 DOXIL®와 화합물 B-2 Co-X의 조합을 투여하여 도 2에 기재된 바와 같이 효능을 평가하였다(n=4/군).

도 4는 DOXIL® 또는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, CTG-0253 원발성 환자 유래 이종이식 누드 마우스 모델에서의 체중에 대한 효과를 도시한다(n=4/군).

도 5는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, 누드 마우스의 CTG-0486 원발성 환자 유래 이종이식 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스를 DOXIL® 또는 DOXIL®와 화합물 B-2 Co-X의 조합을 투여하여 도 2에 기재된 바와 같이 효능을 평가하였다(n=4/군).

도 6은 DOXIL® 또는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, CTG 0486 원발성 환자 유래 이종이식 누드 마우스 모델에서의 체중에 대한 효과를 도시한다(n=4/군).

도 7은 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, 누드 마우스의 CTG-0964 원발성 환자 유래 이종이식 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스를 DOXIL® 또는 DOXIL®와 화합물 B-2 Co-X의 조합을 투여하여 도 2에 기재된 바와 같이 효능을 평가하였다(n=4/군).

도 8은 DOXIL® 또는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, CTG 0964 원발성 환자 유래 이종이식 누드 마우스

모델에서의 체중에 대한 효과를 도시한다(n=4/군).

도 9는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, 누드 마우스에서의 CTG 1166 원발성 환자 유래 이종이식 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스를 DOXIL® 또는 DOXIL®와 화합물 B-2 Co-X의 조합을 투여하여 도 2에 기재된 바와 같이 효능을 평가하였다(n=4/군).

도 10은 DOXIL® 또는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, CTG 1166 원발성 환자 유래 이종이식 누드 마우스 모델에서의 체중에 대한 효과를 도시한다(n=4/군).

도 11은 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, 누드 마우스의 CTG 1423 원발성 환자 유래 이종이식 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스를 DOXIL® 또는 DOXIL®와 화합물 B-2 Co-X의 조합을 투여하여 도 2에 기재된 바와 같이 효능을 평가하였다(n=4/군).

도 12는 DOXIL® 또는 DOXIL®와 조합한 화합물 B-2 Co-X의, CTG 1423 원발성 환자 유래 이종이식 누드 마우스 모델에서의 체중에 대한 효과를 도시한다 (n=4/군).

도 13은 DOXIL®과 조합한 화합물 B-3의, HT-29 세포주 이종이식 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스에 DOXIL®만을 또는 DOXIL®과 화합물 B-3이 조합을 투여하여 본원에 기재된 바와 같이 효능을 평가하였다.

도 14는 DOXIL®과 조합한 화합물 B-3의, HT-29 세포주 이종이식 모델에서의 체중에 대한 효과를 도시한다.

도 15는 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2의, 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. DOXIL® 및 화합물 B-2를 동일한 날에 H460 이종이식 모델에 투여하였다.

도 16은 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2의, 체중 변화에 대한 효과를 도시한다. DOXIL® 및 화합물 B-2를 동일한 날에 H460 이종이식 모델에 투여하였다.

도 17은 PLD(DOXIL®)와 조합한 화합물 B-2 CoX의 투여 요법을 도시한다. 치료 당일, 화합물 B-2 CoX 16시간 전에 각 동물은 PLD(IV)를 투약받았다. 이어서 화합물 B-2 CoX(PO)를 2일 동안 0시간에 투여하였다. 이를 주기를 1주당 1회로 2주 동안 반복하였다.

도 18a 및 도 18b는 화합물 B-2 CoX를 갖거나 갖지 않는 PLD의 효능 및 내약성 연구의 결과를 도시한다. 도 18a(상단부 그래프)는 PLD와 조합한 화합물 B-2 CoX의, 누드 마우스의 CTG-1280 이종이식 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과를 도시한다. 마우스에 PLD 또는 PLD와 화합물 B-2의 조합을 투여하여, 도 17의 투여 요법에 기재된 효능을 평가하였다(n=5/군). 도 18b(하단부 그래프)는 PLD와 조합한 화합물 B-2 CoX의, 자궁내막 CTG-1280 이종이식 누드 마우스 모델(n=5/군)에서의 체중에 대한 효과를 도시한다.

도 19a 및 도 19b는 PLD(DOXIL®)와 조합한 화합물 B-2 CoX의, 누드 마우스의 난소 CTG-0259 이종이식 종양 모델에서의 종양 용적에 대한 효과(도 19a) 및 체중에 대한 효과(도 19b)를 도시한다.

도 20a 및 도 20b는, 화합물 B-1이 폐 암 세포주(A549 세포주) 내의 에토포사이드의 DNA 손상 효과를 강화시킴을 보여준다. 원형으로 표기된 데이터는 DMSO 비허를 중의 에토포사이드 단독이다. 다이아몬드형으로 표기된 데이터는 화합물 B-1 및 에토포사이드 조합이다. A549 세포를 3 μ M 화합물 B-1 또는 DMSO로 45분 동안 예비-항온 배양하였다. 에토포사이드를 최종 농도 10 μ M로 첨가하였다. 에토포사이드 첨가 후 지시된 시점에서 세포를 수확하고, DNA 손상 마커 pKAP1-S824 및 γ H2AX(phH2AX-S139)의 발현에 대해 면역블로팅에 의해 분석하고, 전체 KAP1에 대해(도 20a) 그리고 전체 H2AX에 대해(도 20b) 각각 정규화하였다.

도 21a 및 도 21b는, 화합물 B-2가 유방 암 세포주 내의 독소루비신의 DNA 손상 효과를 강화시킴을 보여준다. 원형으로 표기된 데이터는 DMSO 대조군이고, 흑색 사각형으로 표기된 데이터는 100nM 독소루비신이고, 백색 사각형으로 표기된 데이터는 500nM 독소루비신이고, 흑색 삼각형으로 표기된 데이터는 화합물 B-2/100nM 독소루비신이고, 백색 삼각형으로 표기된 데이터는 화합물 B-2/500nM 독소루비신이다. DU4475 세포를 1 μ M 화합물 B-2로 15분 동안 예비-항온 배양하였다. 이어서 독소루비신을 최종 농도 100nM 또는 500nM로 첨가하였다. 독소루비신 첨가 후 지시된 시점에서 세포를 수확하고, DNA 손상 마커 pKAP1-S824 및 γ H2AX(phH2AX-S139)의 발현에 대해 면역블로팅에 의해 분석하고, 전체 KAP1에 대해(도 21a) 그리고 전체 H2AX에 대해(도 21b) 각각 정규화하였다.

도 22a 및 도 22b는, 화합물 B-2가 MDA-MB-436 및 MDA MB 468 유방 암 세포에서의 DNA 손상 마커 KAP1 및 H2AX의 독소루비신-유도된 인산화를 증대시킴을 보여준다. MDA-MB-436 및 MDA-MB-468 세포를 1 μ M 화합물 B-2 또는 DMSO로 15분 동안 예비-항온 배양하였다. 이어서 독소루비신을 최종 농도 500nM로 첨가하였다. 지시된 시점에서

세포를 수화한 다음 독소루비신을 첨가하고 pKAP1에 대해(도 22a) 그리고 pH2AX에 대해(도 22b) 분석하였다.

도 23a, 도 23b 및 도 23c는, 화합물 B-2가 MDA-MB-468 유방 암 세포에서의 DNA 손상 마커 KAP1 및 H2AX의 단기간 독소루비신-유도된 인산화를 증대시킴을 보여준다. MDA-MB-468 세포를 $1\mu\text{M}$ 화합물 B-2 또는 DMSO로 15분 동안 예비-항온배양하였다. 이어서 독소루비신을 최종 농도 500nM로 첨가하였다. 지시된 시간에 세포로부터 배지를 제거하고 신선한 $1\mu\text{M}$ 화합물 B-2를 첨가하였다. 8시간 시점은 워시아웃이 없는 것에 해당한다. 워시아웃 일정은 도 23a에 묘사되어 있다. 8시간에 세포를 수화한 다음 최초 독소루비신을 첨가하고 pKAP1에 대해(도 23b) 그리고 pH2AX에 대해(도 23c) 분석하였다.

도 24는 화합물 B-2과 아디프산 사이에서 형성된 공결정의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 25는 아디프산 및 화합물 B-2의 공결정의 열 중량 분석 곡선을 도시한다.

도 26은 화합물 B-2 및 아디프산의 공결정의 시차 주사 열량계 씨모그램을 도시한다.

도 27은 화합물 B-2와 아디프산과의 공결정 복합체에 대한 고체 상태 NMR 스펙트럼(ss-NMR)을 도시한다.

도 28은 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 A형의 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 29는 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 B형의 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060]

본 발명은, 적어도 부분적으로, DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이에 투여된 DNA-PK 저해제가 증식 성 질환의 치료에 특히 효과적이라는 예상치 못한 발견을 기반으로 한다.

[0061]

따라서, 본 발명의 측면들은, 피험자의 증식성 장애의 치료 방법으로서, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, 약 8시간과 약 48시간 사이 이후에 피험자에게 DNA-PK를 저해하는 화합물을 투여함("제1 용량")을 포함하는 방법을 제공한다. 다시 말해서, 본 발명의 측면들은, 피험자의 증식성 장애의 치료 방법으로서, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 치료 유효량의 DNA-손상제를 투여하고, 약 8시간과 약 48시간 사이 이후에 피험자에게 치료 유효량의 DNA-PK를 저해하는 화합물을 투여함("제1 용량")을 포함하는 방법을 제공한다. 다르게 표현하면, 본 발명의 측면들은, 피험자의 증식성 장애의 치료 방법으로서, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 피험자에게 (치료적 유효량의) DNA-손상제를 투여하고, DNA-손상제에 의해 유도되는 DNA 복구 단계 동안, 피험자에게 DNA-PK를 저해하는 (치료적 유효량의) 화합물을 투여함("제1 용량")을 포함하는 방법을 제공한다.

[0062]

일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 30시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 8시간과 약 20시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 10시간과 약 20시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 12시간과 약 18시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 14시간과 약 18시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 14시간과 약 16시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 14, 15, 16, 17, 또는 18시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 화학요법이고, 가장 바람직하게는 독소루비신 제제이다.

[0063]

본원에 사용된 숫자 범위(예를 들면, 약 8시간과 약 48시간 사이)는 포괄적(inclusive)인 것으로 이해되며 이는 명시된 종료점들 둘 다를 포함함을 의미한다(예를 들면, 이 경우, 종료점 약 8시간 및 약 48시간이 범위 내에 포함된다).

[0064]

DNA-손상제가 치료 주기(예를 들면, 1주 치료 주기, 2주 치료 주기, 3주 치료 주기, 4주 치료 주기)당 1회 제공되는 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 후 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이)에 투여될 수 있다.

[0065]

특정 양태에서, 제2, 제3, 및/또는 제4 용량의 DNA-PK 저해제는, 주어진 치료 주기 동안 제1 용량의 DNA-PK 저해제를 투여한 후 연일(consecutive days) 투여된다. 예를 들면, 도 2 및 도 17를 참조한다. 예를 들면, 특정 양태에서, 치료 주기는 제1 용량 및 제2 용량의 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 치료 주기는 제1 용량, 제2 용량, 및 제3 용량의 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 치료 주기는 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량, 및 제4 용량의 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 주어진 치료 주

기에서 DNA-손상제는 1일차에 투여되고, DNA-PK 저해제는 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 3일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여된다. 특정 양태에서, 주어진 치료 주기에서 DNA-손상제는 1일차에 투여되고, DNA-PK 저해제는 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간), 및 이어서 DNA-PK 저해제는 3일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 4일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여된다. 특정 양태에서, 주어진 치료 주기에서 DNA-손상제는 1일차에 투여되고, DNA-PK 저해제는 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 3일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 4일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 5일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여된다.

[0066]

일부 양태에서, 방법은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 1주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 2주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 3주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 4주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 5주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 6주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 7주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, 방법은 8주 치료 주기의 일부이다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 치료 주기당 1회 투여된다. 일부 이러한 양태에서, DNA-손상제 또는 DNA-PK 저해제는 나머지 치료 주기 동안 제2 용량의 DNA-PK 저해제 후에 투여되지 않는다. 예를 들면, 4주 치료 주기를 사용하는 중식성 장애의 치료 방법은, DNA-손상제가 1일차에 투여되고 제1 용량의 DNA-PK 저해제가 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간) 투여되고 추가 용량의 DNA-PK 저해제를 주기의 3일차(제2 용량), 및/또는 4일차(제3 용량), 및/또는 5일차(제4 용량)에 투여됨을 포함할 수 있다.

[0067]

일부 이러한 양태에서, 1개 주기의 경우, DNA-손상제는 1일차에 투여되고, DNA-PK 저해제는 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 3일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여된다. 기타 이와 같은 양태에서, 1개 주기의 경우, DNA-손상제는 1일차에 투여되고, DNA-PK 저해제는 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 3일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 4일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여된다. 기타 이와 같은 양태에서, 1개 주기의 경우, DNA-손상제는 1일차에 투여되고, DNA-PK 저해제는 2일차에(예를 들면, DNA-손상제 투여 후 약 14 내지 18시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 3일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 4일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여되고, 이어서 DNA-PK 저해제는 5일차에(예를 들면, DNA-PK의 직전의 투여 직후 약 23 내지 26시간) 투여된다.

[0068]

DNA-손상제가 치료 주기(예를 들면, 2주 치료 주기, 3주 치료 주기, 4주 치료 주기)당 2회 제공되는 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제 1회 투여 후 또는 각각의 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이)에 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 제1 용량의 DNA-손상제는 1일차에 투여될 수 있고 DNA-PK 저해제는 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이) 이후에 투여될 수 있다. 일부 이러한 양태에서, 제2 용량의 DNA-손상제는 DNA-손상제의 선행(예를 들면, 직전) 투여 후 약 5일과 약 9일 사이에 투여될 수 있다. 예를 들면, 제2 용량의 DNA-손상제는 제1 용량의 DNA-손상제 이후 약 5일과 약 9일 사이, 약 5일과 약 8일 사이, 약 5일과 약 7일 사이, 약 6일과 약 9일 사이, 약 6일과 약 8일 사이, 또는 약 6일과 약 7일 사이에 투여될 수 있다. 일부 예에서, 제2 용량의 DNA-손상제는 약 6일과 약 8일 사이에 약 7일 후에 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 제2 용량의 DNA-PK 저해제는 제2 용량의 DNA-손상제 이후 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이)에 투여될 수 있다.

[0069]

DNA-손상제가 치료 주기당 3회 이상 투여(예를 들면, 3 내지 5회 투여)되는 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA-손상제의 적어도 1회의 투여 후(예를 들면, 1회 투여 후, 각각의 2회 투여 후, 각각의 3회 투여 후) 또는 각각의 투여 후 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이)에 투여될 수 있다.

[0070]

일부 양태에서, 2종 이상의 상이한 DNA-손상제가 치료 주기(예를 들면, 3주 치료 주기, 4주 치료 주기) 내에 투여될 수 있다. DNA-손상제들은 작용 매커니즘 및/또는 투여 빈도가 상이할 수 있다. 예를 들면, 치료 주기당 2

회 투여되는 제1 DNA-손상제 및 치료 주기당 1회 투여되는 제2 DNA-손상제가 사용될 수 있다. 일부 이러한 양태에서, 제1 DNA-손상제 및 제2 DNA-손상제는 단일 DNA-손상제의 투여에 대해 전술된 바와 같이 투여될 수 있다. DNA-PK 저해제는 적어도 하나의 DNA-손상제 후(예를 들면, 2종의 DNA-손상제, 각각 2회 투여한 후) 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이)에 투여될 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "치료 주기"는 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 휴지기를 포함하는 규칙적인 일정을 반복하는 치료의 과정을 지칭할 수 있다. 예를 들면, 4주의 치료 주기는, 1주 동안 제제의 투여 및 이어서 3주의 휴지(예를 들면, 치료 없음)를 포함한다. 일반적으로, DNA-PK 저해제는 치료 주기당 적어도 1회 투여되고, DNA-손상제 이후에 약 8시간과 약 48시간 사이(예를 들면, 약 8시간과 약 30시간 사이, 약 10시간과 약 20시간 사이, 약 14시간과 약 18시간 사이)에 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법은 3주 또는 4주 치료 주기의 일부일 수 있다.

[0072] 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법을 사용하는 증식성 장애의 치료는 RECIST 안정된 질환, RECIST 부분 반응, 또는 RECIST 완전 반응을 초래할 수 있다. 예를 들면, 치료는 RECIST 부분 반응 또는 RECIST 완전 반응을 초래할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "RECIST 부분 반응(partial response)"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 표적 병소들의 가장 긴 직경의 합의 30% 감소를 지칭할 수 있고, 이는 RECIST(즉, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 가이드라인 버전 1.1에 따라 결정된다(참조: Eisenhauer et. al., Eur. J. Cancer. 45 (2009) 228 - 247). 본원에 사용된 용어 "RECIST 완전 반응(complete response)"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 모든 표적 병소들의 소실을 지칭할 수 있고, 이는 RECIST 가이드라인 버전 1.1에 따라 결정된다. 본원에 사용된 용어 "RECIST 진행성 질환"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 표적 병소들의 가장 긴 직경의 합의 20% 증가를 지칭할 수 있고, 이는 RECIST 가이드라인 버전 1.1에 따라 결정된다. 본원에 사용된 용어 "RECIST 안정된 질환"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 본원에 사용된 용어 "RECIST 안정된 질환"은 당해 기술 분야에서 이의 일반적인 의미를 갖고, 상기 기준을 충족시키지 않는 작은 변화를 지칭할 수 있고, 이는 RECIST 가이드라인 버전 1.1에 따라 결정된다.

[0073] 일반적으로, 본원에 기재된 방법을 사용한 증식성 장애의 치료는 증식성 장애의 개시를 반전, 경감, 지연시킬 수 있거나 증식성 장애의 진행을 저해할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법은 표적 병소들의 가장 긴 직경의 합 및/또는 비-표적 병소들의 가장 긴 직경의 합 및/또는 종양 부하(tumor burden)를 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%까지 감소시킬 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 방법은 표적 병소들의 가장 긴 직경의 합 및/또는 비-표적 병소들의 가장 긴 직경의 합 및/또는 종양 부하를 약 20% 내지 약 60% 또는 약 40% 내지 약 60%까지 감소시킬 수 있다.

[0074] 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법은 특히 하나 이상의 DNA-손상제에 대해 불응성, 내성, 또는 민감성인 피험자의 증식성 장애의 치료에 유리할 수 있다.

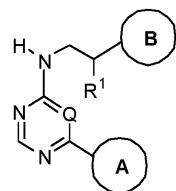
[0075] 본원에 사용된 용어 "불응성(refractory)"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 제제(예를 들면 DNA-손상제)를 사용한 치료(첫 번째 라인 치료) 동안 진행하는 증식성 장애를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "내성(resistant)"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 제제(예를 들면 DNA-손상제)를 사용한 치료 완료 후 특정 기간 내에 재발하는 증식성 장애를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "민감성(sensitive)"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 제제(예를 들면 DNA-손상제)를 사용한 치료 완료로부터 특정 기간 후 재발하는 증식성 장애를 지칭할 수 있다. 일반적으로, 재발은 내성 암 보다 민감성 암에서 더 오랜 기간 후 일어난다. 증식성 장애를 내성 또는 민감성으로서 분류하는 기간은 당업자에게 공지되어 있으며, 특정 인자, 그 중에서도 예를 들면 암의 유형, 사용된 치료, 및 암의 단계에 좌우될 수 있다. 예를 들면, 내성 난소 암은 치료 완료로부터 6개월 내에 재발하는 난소 암을 지칭할 수 있다. 민감성 난소 암은 치료 완료로부터 6개월이 넘은 후 재발하는 난소 암을 지칭할 수 있다. 예를 들면, 내성 소세포 폐 암(SCLC)은 치료 완료로부터 3개월 내에 재발하는 SCLC를 지칭할 수 있다. 민감성 SCLC는 치료 완료로부터 3개월이 넘은 후 재발하는 SCLC를 지칭할 수 있다.

[0076] 화합물

[0077] 본 발명의 일부 측면에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 혼용되는 염으로 나타내어 진다.

[0078]

화학식 (B-I)



[0079]

상기 화학식 (B-I)에서,

[0081]

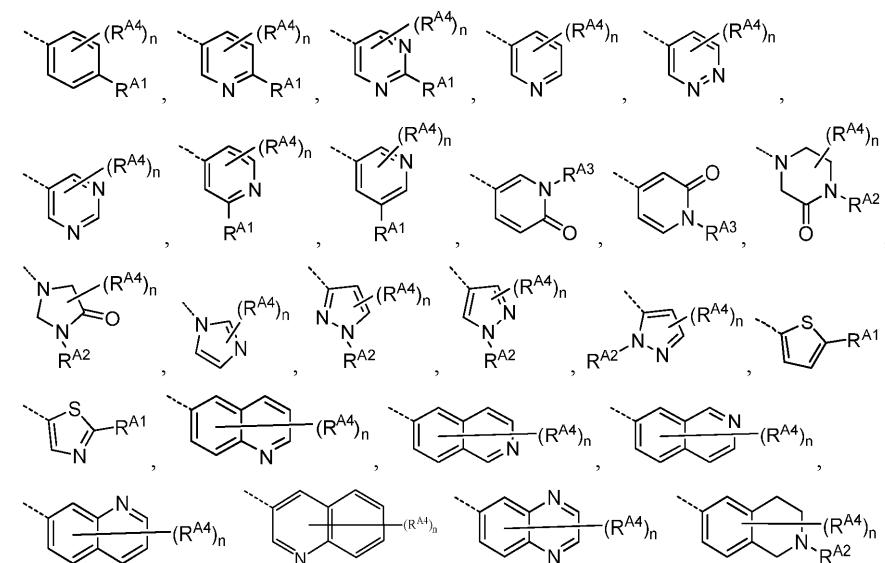
Q는 N 또는 CH이고;

[0082]

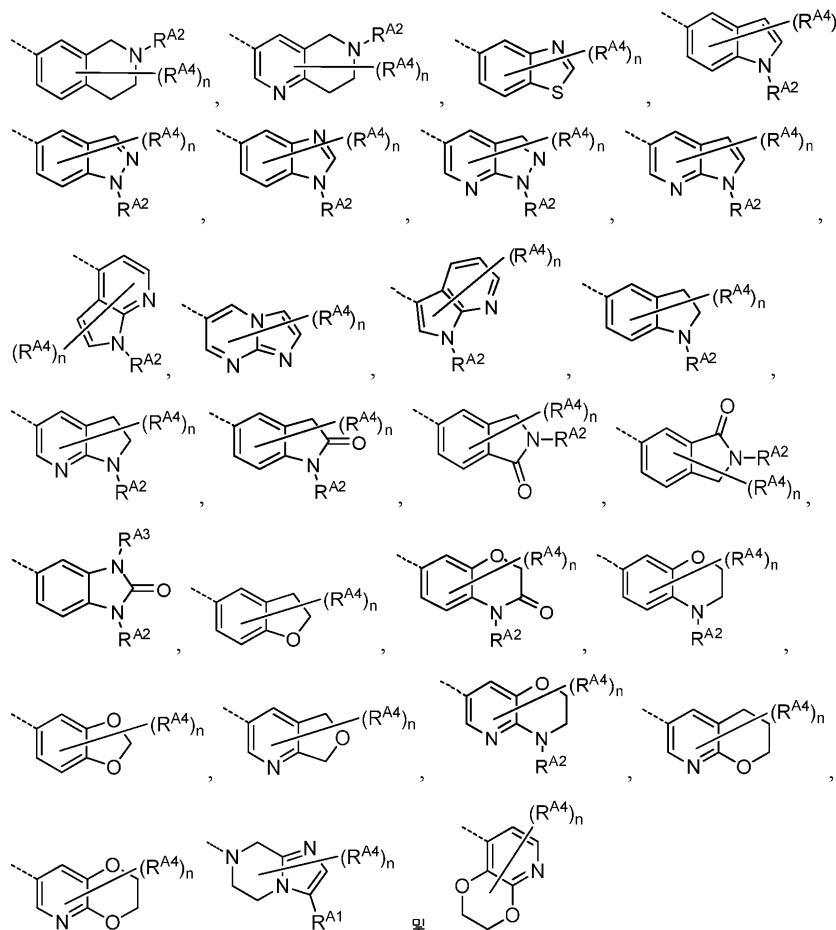
 R^1 은 수소, CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이거나, R^1 및 이것이 결합되어 있는 탄소는 $C=CH_2$ 그룹을 형성하고;

[0083]

환 A는



[0084]



[0085]

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환 시스템이고;

[0087]

R^{A1} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-4} 알킬- OR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- SR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- $C(O)N(R^{A1a})_2$, C_{0-4} 알킬- CN , C_{0-4} 알킬- $S(O)-C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $C(O)OR^{A1b}$, C_{0-4} 알킬- $C(O)C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})S(O)_2R^{A1a}$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1a})_2$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})(3-6$ 원-사이클로알킬), C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})(4-6$ 원-헵테로사이클릴), $N(R^{A1b})C_{2-4}$ 알킬- $N(R^{A1a})_2$, $N(R^{A1b})C_{2-4}$ 알킬- OR^{A1a} , $N(R^{A1b})C_{1-4}$ 알킬-(5-10원 헵테로아릴), $N(R^{A1b})C_{1-4}$ 알킬-(4-6원 헵테로사이클릴), $N(R^{A1b})C_{2-4}$ 알킬- $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})C(O)C_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})C(O)OC_{1-4}$ 알킬, C_{0-4} 알킬-(페닐), C_{0-4} 알킬-(3 내지 10원-헵테로사이클릴), C_{0-4} 알킬- $C(O)-(4-6$ 원-헵테로사이클릴), C_{0-4} 알킬- $O-C_{0-4}$ 알킬-(4-6원-헵테로사이클릴), C_{0-4} 알킬-(5-6원-헵테로아릴), C_{0-4} 알킬- $C(O)-(5-6$ 원-헵테로아릴), C_{0-4} 알킬- $O-C_{0-4}$ 알킬-(5-6원-헵테로아릴), C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1a})(4-6$ 원-헵테로사이클릴), 또는 C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1b})(5-6$ 원-헵테로아릴)이고, 상기 R^{A1} 헵테로사이클릴 각각은 아지리디닐, 옥세타닐, 테트라하이드로페란, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘디오닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 테트라하이드로티오펜디옥시딜, 1,1-디옥소티에타닐, 2-옥사-6-아자스페로[3.4]옥타닐, 및 이소인돌리노닐로부터 선택된 환 시스템이고, 상기 R^{A1} 헵테로아릴 각각은 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴로부터 선택된 환 시스템이고, 상기 R^{A1} 알킬, 사이클로알킬, 페닐, 헵테로사이클릴, 및 헵테로아릴 그룹 각각은, 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 페닐 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 알케닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 알키닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹,

C_{0-2} 알킬- $N(R^{A1b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})_2$ 그룹, $-CN$ 그룹, 또는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피란, 피페리디닐 및 모르폴리닐로부터 선택된 C_{4-6} 헤테로사이클릭 환 시스템으로 임의로 치환되고;

[0088] 각각의 R^{A1a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬; 옥세타닐, 테트라하이드로피란, 피롤리디닐, 및 피페리디닐로부터 선택된 C_{4-6} 헤테로사이클릴; 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된 C_{5-6} 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{A1a} 및 개재 질소 원자는 아제티디닐, 아제티디닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 상기 R^{A1a} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A1b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})_2$ 그룹, 또는 $-CN$ 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0089] 각각의 R^{A1b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

[0090] R^{A2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-2} 알킬-(4-6원)헤테로사이클릴, C_{2-4} 알킬- OR^{A2a} , C_{0-2} 알킬- $C(O)N(R^{A2a})_2$, C_{0-2} 알킬- $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬, C_{0-2} 알킬- $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, C_{0-2} 알킬- $C(O)-(4-6원)헤테로사이클릴$ 이고, 상기 헤테로사이클릴 각각은 옥세타닐, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘디오닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 및 1,1-디옥소티에타닐로부터 선택되고, 수소를 제외한 상기 R^{A2} 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 알케닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 알키닐- C_{0-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 OR^{A2b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A2b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $S(O)_2C_{1-4}$ 알킬 그룹, $C(O)R^{A2b}$ 그룹, $C(O)OR^{A2b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A2b})_2$ 그룹, 또는 $-CN$ 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0091] 각각의 R^{A2a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬; 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된 C_{5-6} 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{A2a} 및 개재 질소 원자는 아제티디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

[0092] 각각의 R^{A2b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

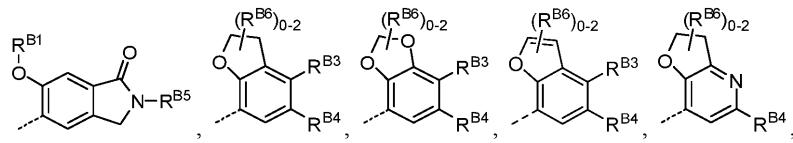
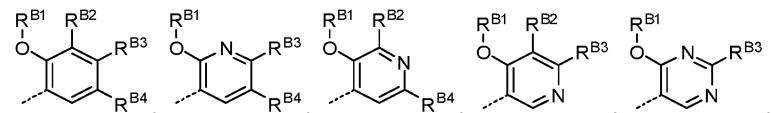
[0093] R^{A3} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0094] 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, 중수소, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{A4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹으로 임의로 치환되거나, 하나의 OC_{1-2} 알킬, 또는 2개의 R^{A4} 는 개재 포화 탄소 원자와 함께 스페로-연결된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하고;

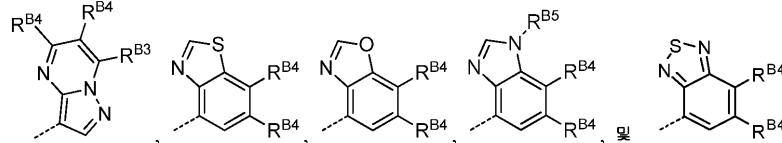
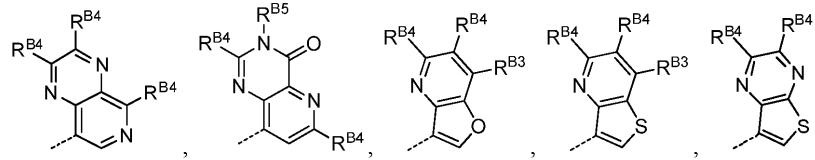
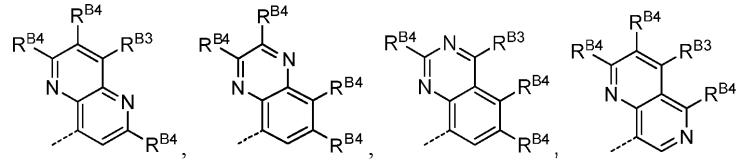
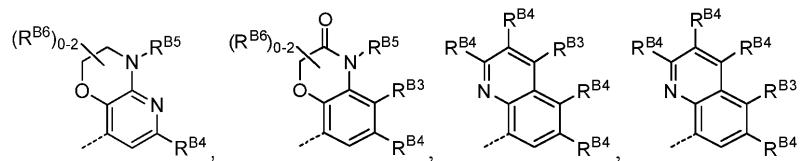
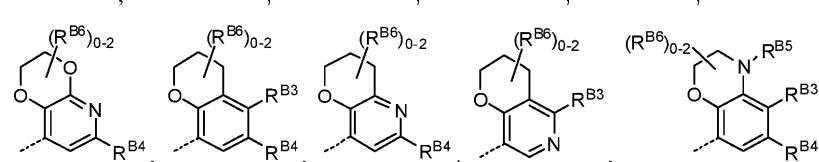
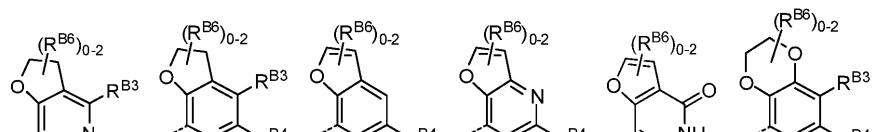
[0095] n은 0 내지 3이고;

[0096]

환 B는



[0097]



[0098]

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환 시스템이고;

[0100]

R^{B1} 은 수소, C_{1-4} 알킬, $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C(O)C_{1-2}$ 알킬, $(CH_2)_{0-1}-(4-6\text{원})$ 헤테로사이클릴 환이고, 상기 헤테로사이클릭 환은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피란, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 및 퍼롤리디노닐, 또는 $(CH_2)_{1-2}(5-6\text{원})$ 헤테로아릴 환으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴 환은 퍼리디닐, 이미다졸릴, 및 퍼라졸릴로부터 선택되고, 상기 R^{B1} 알킬, 사이클로알킬, 페닐, 벤질, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0101]

 R^{B2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고;

[0102]

각각의 R^{B3} 는, 독립적으로, 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, CN, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OC_{1-4}$ 알

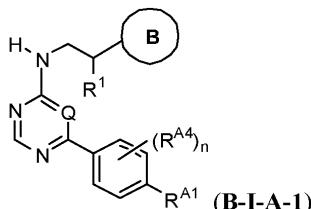
킬, C(O)C₁₋₄알킬, C(O)NH₂, C(O)NHC₁₋₄알킬, C(O)NH(CH₂)₀₋₁C₃₋₆사이클로알킬, C(O)NHCH₂옥세타닐, C(O)NHCH₂테트라하이드로푸라닐, C(O)NHCH₂테트라하이드로페라닐, C(O)NH페닐, C(O)NHOH, C(O)NHOC₁₋₄알킬, C(O)NHO(CH₂)₀₋₁C₃₋₆사이클로알킬, C(O)NHO(CH₂)₀₋₁옥세타닐, C(O)NHO(CH₂)₀₋₁테트라하이드로푸라닐, C(O)NHO(CH₂)₀₋₁페닐, C(O)NHO(CH₂)₀₋₁벤질, NH₂, NHC(O)C₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬, SC₁₋₄알킬, S(O)C₁₋₄알킬; 또는 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 피롤, 피라졸릴, 및 옥사디아졸릴로부터 선택된 5원-헥테로아릴 환 시스템이고, 수소 또는 할로겐을 제외한 각각의 R^{B3} 그룹은 C1, 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 2개 이하의 OC₁₋₂알킬, 하나의 NH₂, 하나의 NHC₁₋₂알킬, 하나의 NHC(O)C₁₋₂알킬, 또는 하나의 N(C₁₋₂알킬)₂로부터 임의로 선택되고;

[0103] 각각의 R^{B4}는, 독립적으로, 수소, 중수소, 할로겐, C₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬, SC₁₋₄알킬, NH₂, NH(C₁₋₄알킬), N(C₁₋₄알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄알킬, C(O)OH, C(O)OC₁₋₄알킬, C(O)NH₂, C(O)NHC₁₋₄알킬, C(O)N(C₁₋₄알킬)₂, CN, 모르폴리닐 환, 또는 이미다졸릴 환이고, 각각의 R^{B4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC₁₋₂알킬로부터 임의로 선택되고;

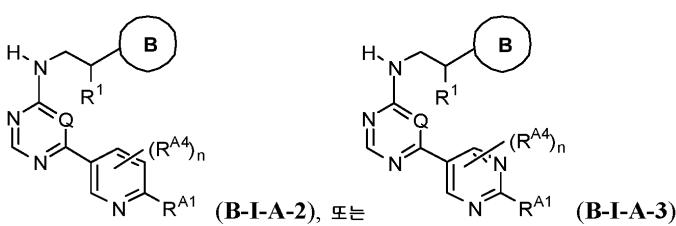
[0104] R^{B5}는 수소, C₁₋₄알킬, C(O)C₁₋₄알킬, C(O)OC₁₋₄알킬, C(O)NH₂, C(O)NHC₁₋₄알킬, 또는 C(O)N(C₁₋₄알킬)₂이고, 상기 R^{B5} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC₁₋₂알킬로부터 임의로 선택되고;

[0105] R^{B6}은 F 또는 C₁₋₂알킬이거나, 2개의 R^{B6} 및 개재 탄소 원자는 스피로사이클로프로필 또는 스피로사이클로부틸 환을 형성한다.

[0106] 일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

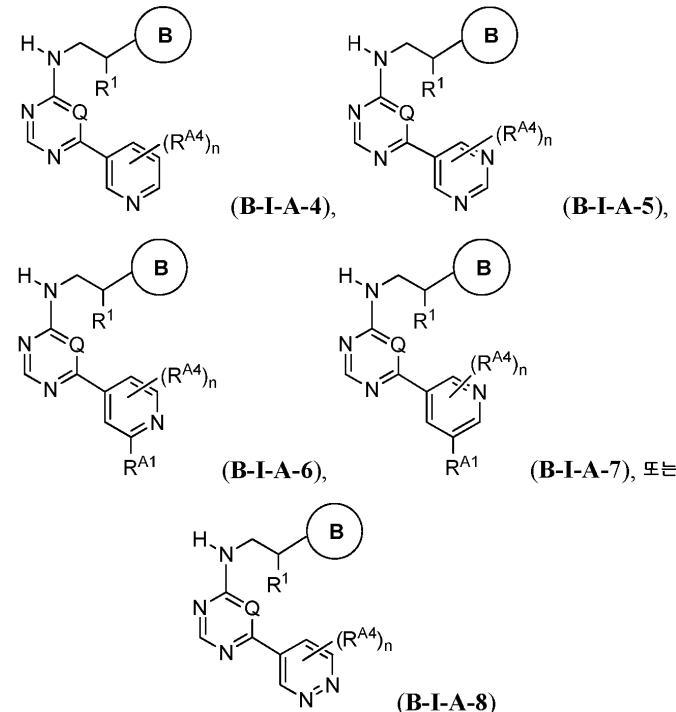


[0107] 일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



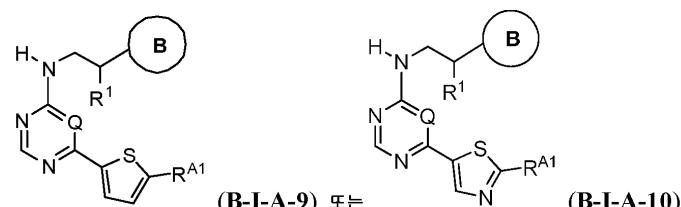
[0110]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0111]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

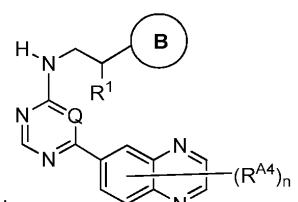
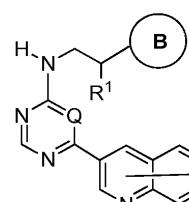
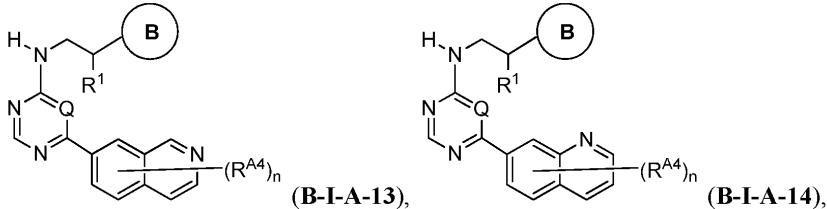
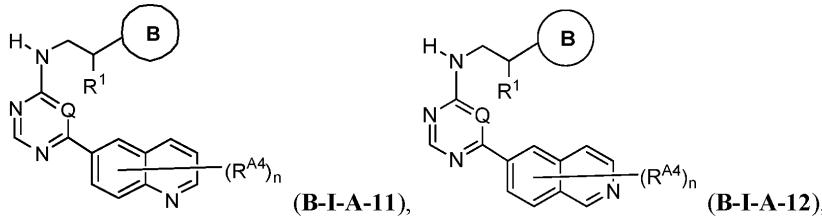


[0113]

화학식 B-I-A-1 내지 B-I-A-3, B-I-A-6 내지 B-I-A-7, 또는 B-I-A-9 내지 B-I-A-10의 화합물에 대한 추가의 양태에서, R^{A1} 은 C_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬, 또는 $N(R^{A1a})_2$ 이고, 각각의 R^{A1a} 는, 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 2개의 R^{A1a} 및 개별 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로페리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 상기 R^{A1} 알킬 또는 헤테로사이클릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, C_{3-6} 사이클로알킬 그룹, 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A1b})_2$ 그룹, SC_{1-4} 알킬 그룹, $C(O)R^{A1b}$ 그룹, $C(O)OR^{A1b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A1b})_2$ 그룹, 또는 $-CN$ 그룹으로부터 임의로 선택되고, 각각의 R^{A1b} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이다.

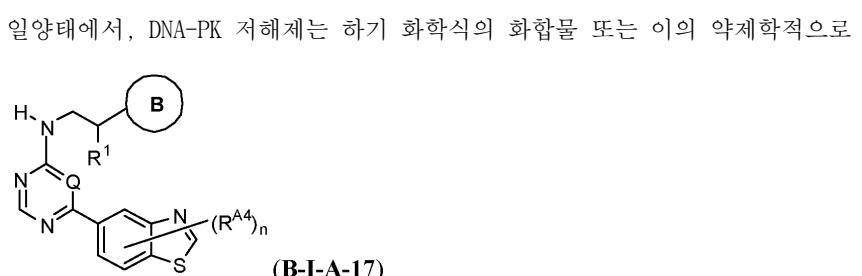
[0115]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

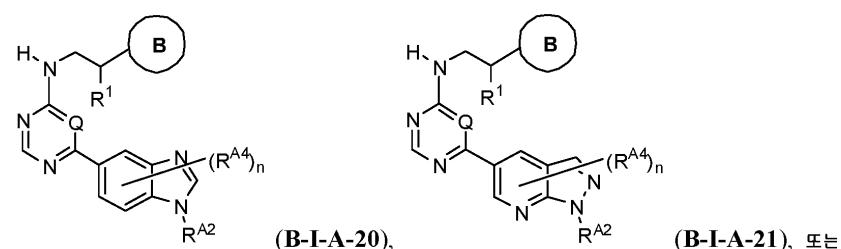
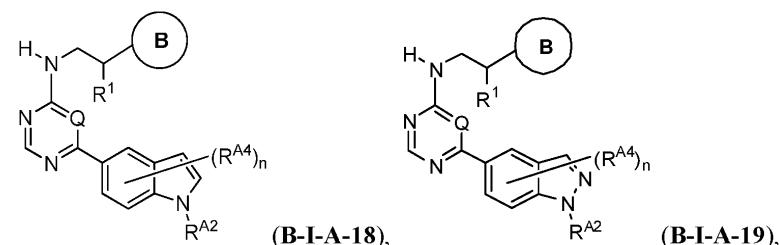


[0116]

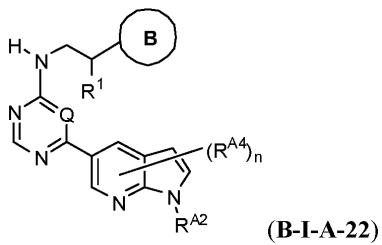
[0117]



일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

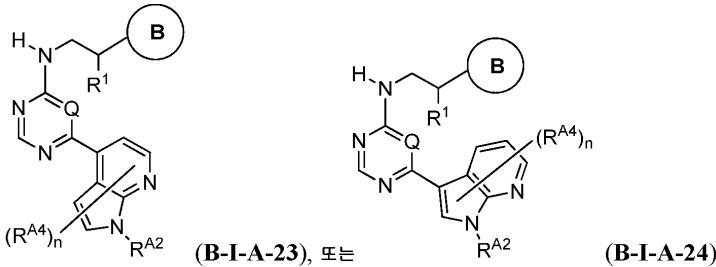


[0121]



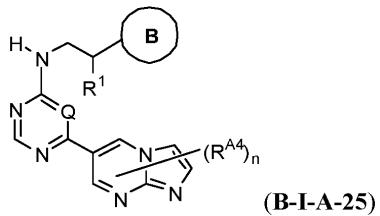
[0122]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



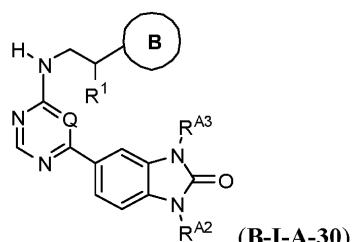
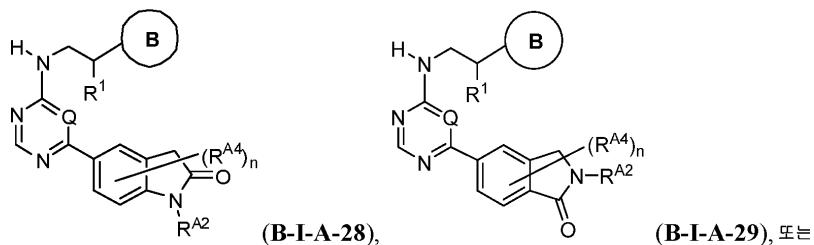
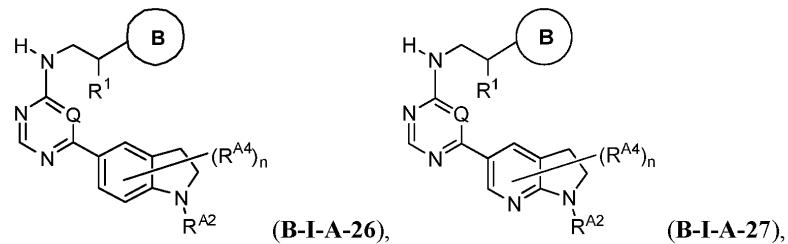
[0124]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0126]

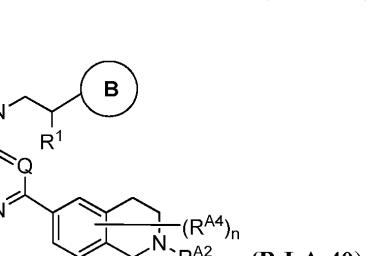
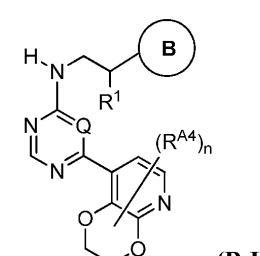
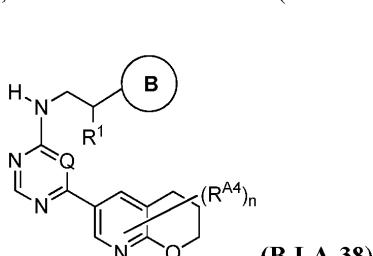
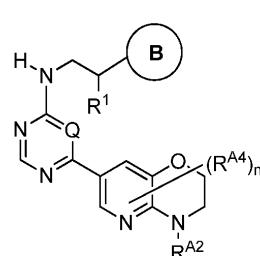
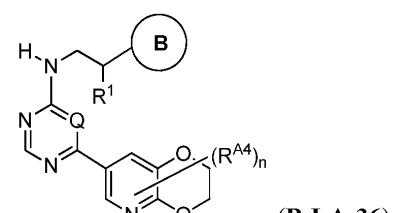
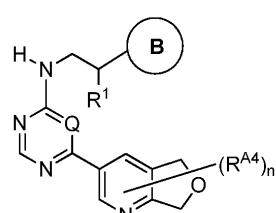
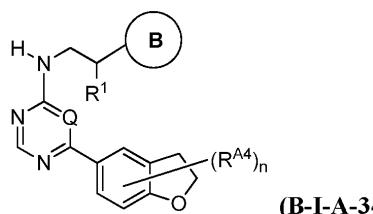
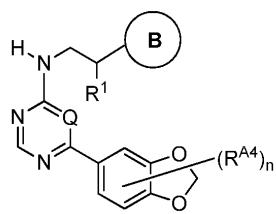
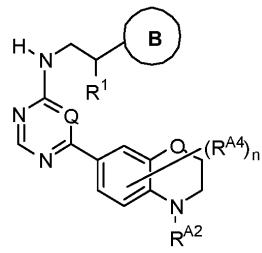
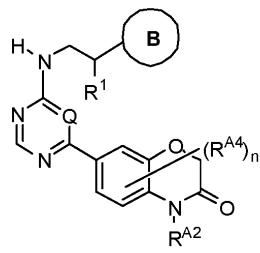
일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



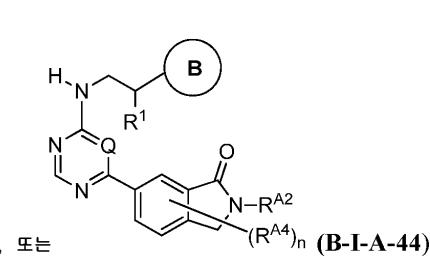
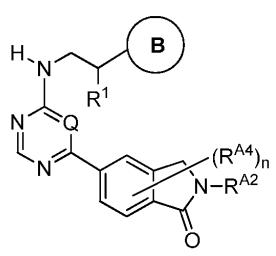
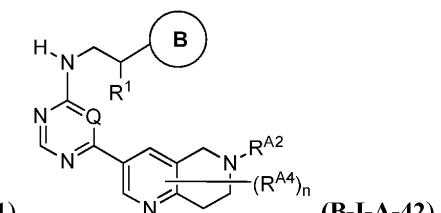
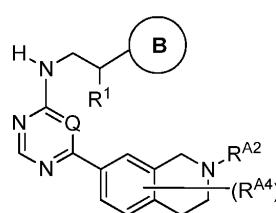
[0128]

[0129]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



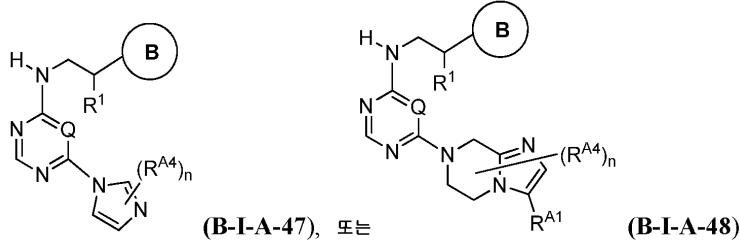
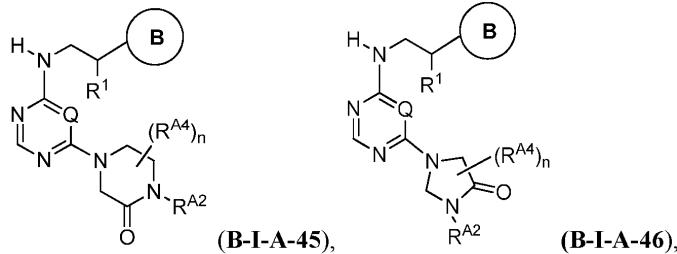
[0130]



[0131]

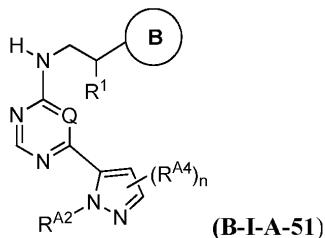
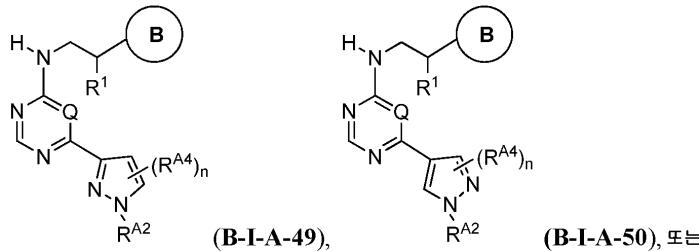
[0132]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



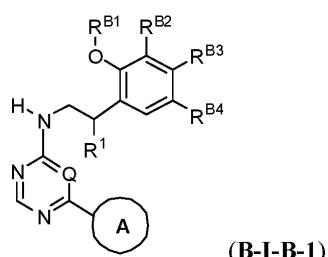
[0133]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



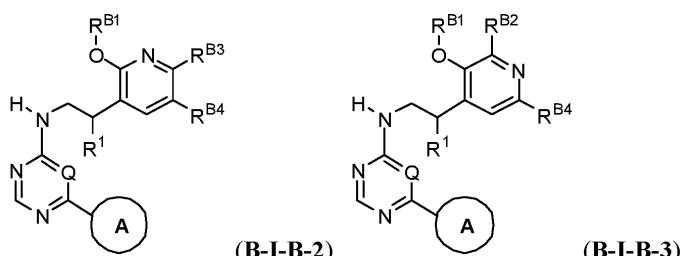
[0135]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

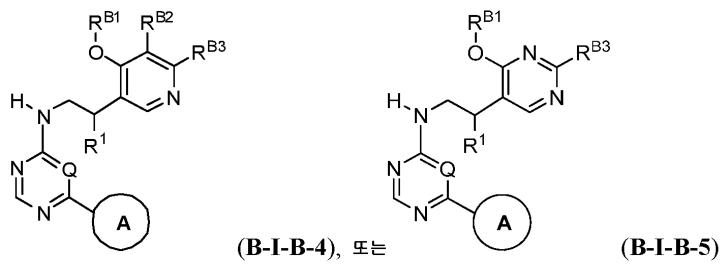


[0137]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

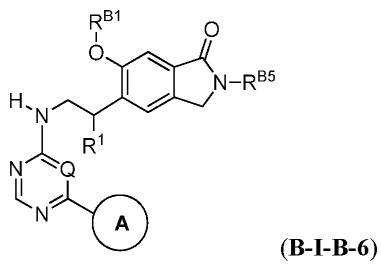


[0139]



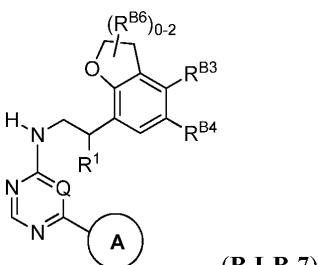
[0140]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



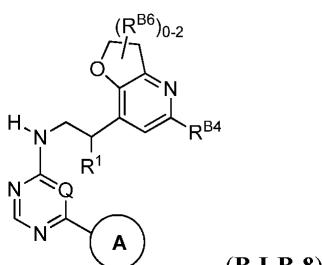
[0142]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



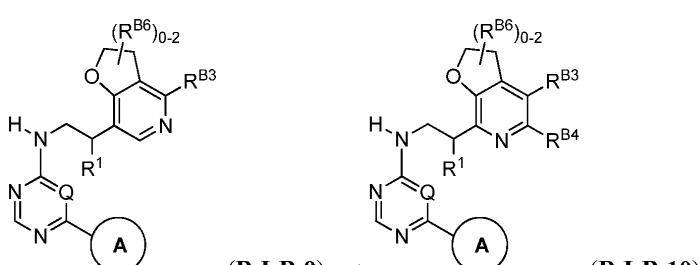
[0144]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0146]

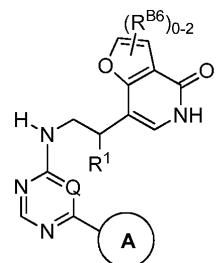
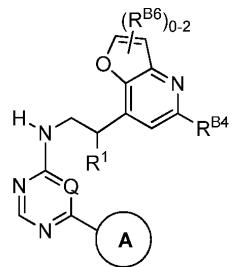
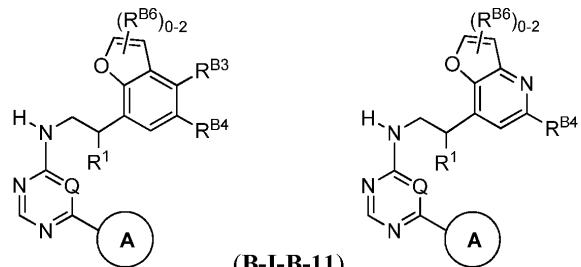
일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



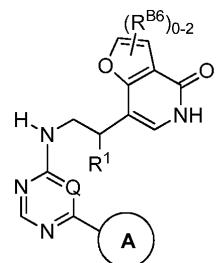
[0148]

[0149]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

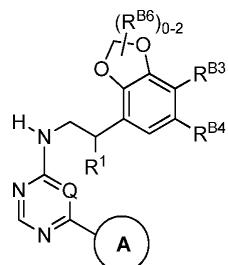


[0150]



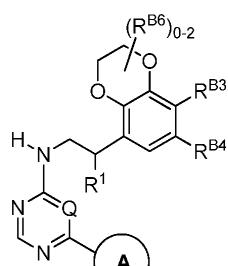
[0151]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



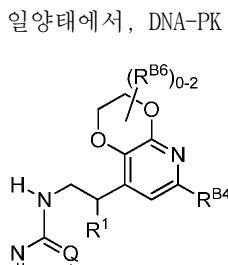
[0152]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0153]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



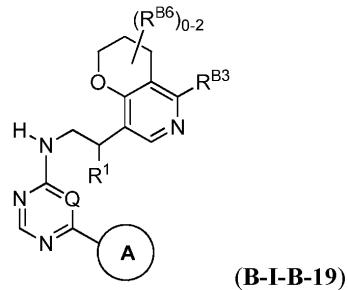
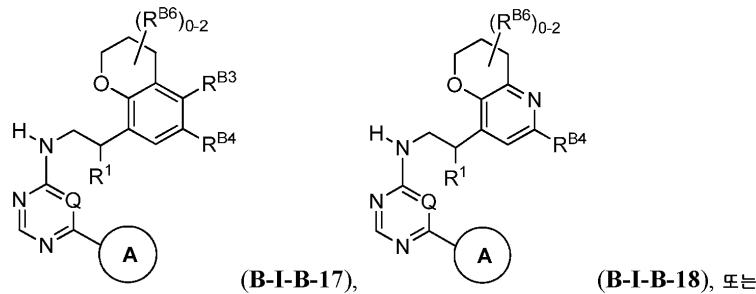
[0154]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



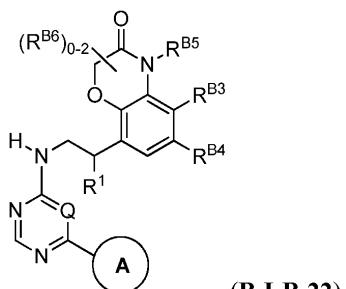
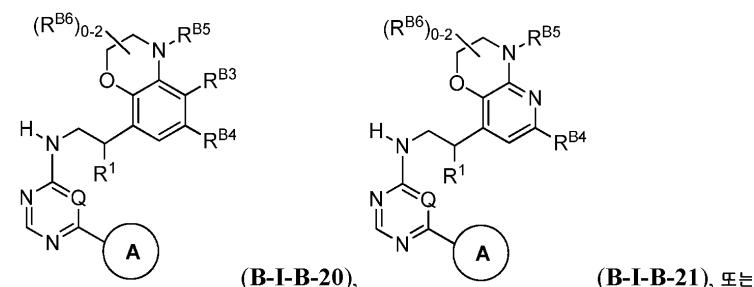
[0158]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



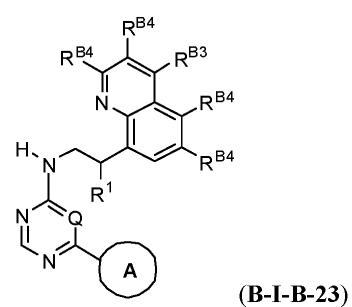
[0159]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0161]

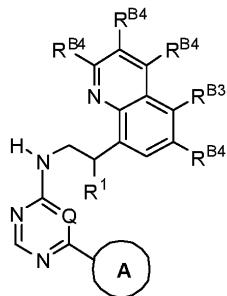
일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



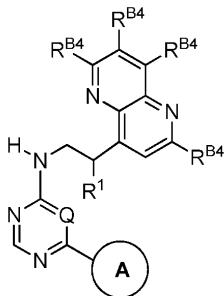
[0163]

[0164]

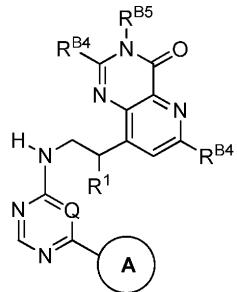
일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



(B-I-B-24),



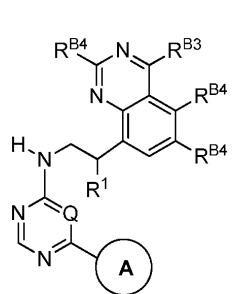
(B-I-B-25), 또는



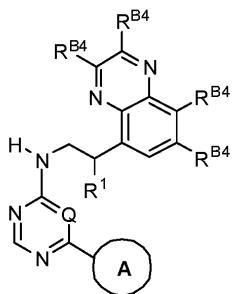
(B-I-B-26)

[0165]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

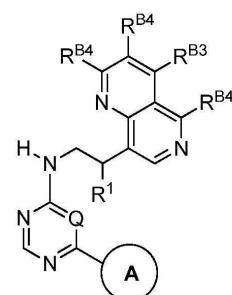


(B-I-B-27),

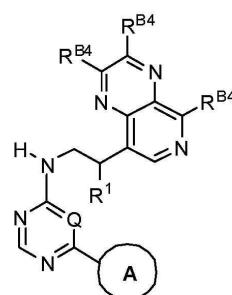


(B-I-B-28)

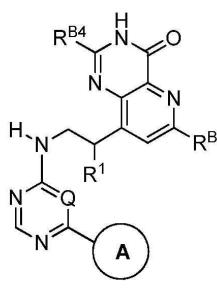
[0167]



(B-I-B-29),



(B-I-B-30), 또는

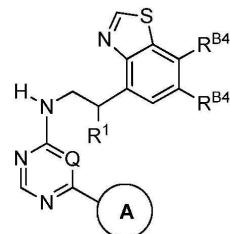


(B-I-B-31)

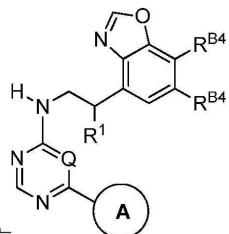
[0168]

[0169]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



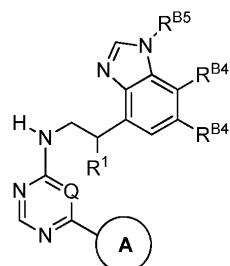
(B-I-B-32), 또는



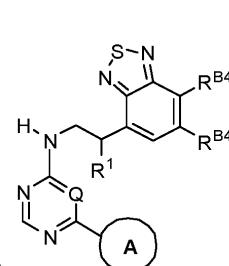
(B-I-B-33)

[0170]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



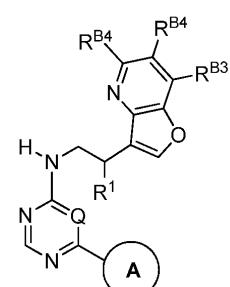
(B-I-B-34), 또는



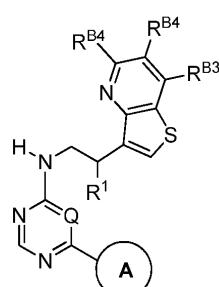
(B-I-B-35)

[0172]

일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



(B-I-B-36),

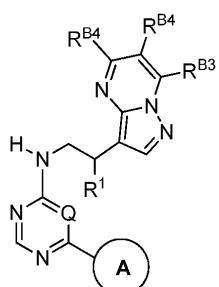


(B-I-B-37),

[0173]



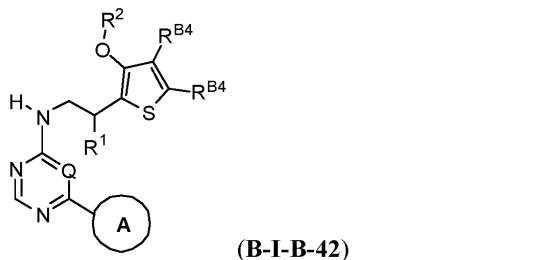
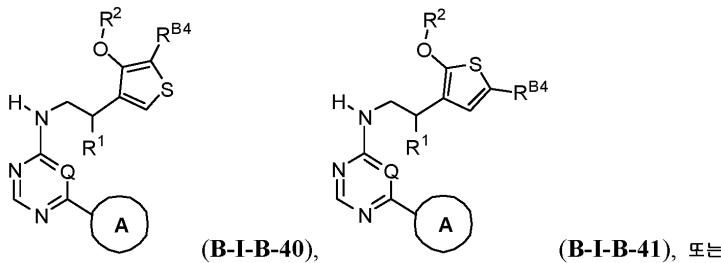
(I-B-38), 또는



(I-B-39)

[0174]

[0175] 일양태에서, DNA-PK 저해제는 하기 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0176]

또 다른 약태에서, 화학물의 화 B는,  는 이고 R^1 은 CH_3 인 분자의 나머지에 연결

되며, 환 B가  또는  이고, 이때  는  이고 R^1 은 CH_3 인 경 우는 제외된다

[0178]

또 다른 양태에서 화 A는 혜테로사이클린 또는 혜테로아린 화을 포함하다.

[0180]

추가의 양태에서 화 A는

[0182]

또 다른 추가의 양태에서, 화 A는

[0184]

[0185]

여기서

[0186]

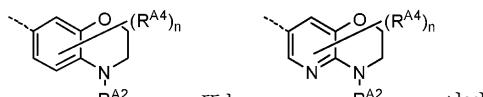
R^{A2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{0-2} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-2} 알킬-(4-6원)헤테로사이클릴, C_{2-4} 알킬-OR A2a , C_{0-2} 알킬- $C(O)N(R^{A2a})_2$, C_{0-2} 알킬-S(O) $_2$ - C_{1-4} 알킬, 또는 C_{0-2} 알킬- $C(O)OC_{1-4}$ 알킬이고, 상기 헤테로사이클릴 각각은

옥세탄-2-일, 아제티딘-2-일, 피페리딘-4-일, 및 1,1-디옥소티에탄-2-일로부터 선택되고, 상기 R^{A2} 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 OR^{A2b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A2b})_2$ 그룹, $C(O)R^{A2b}$ 그룹, $C(O)OR^{A2b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A2b})_2$ 그룹, 또는 -CN 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0187] 각각의 R^{A2a} 는, 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬이거나, 2개의 R^{A2a} 및 개재 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로페리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 혼테로사이클릭 환을 형성하고;

[0188] 각각의 R^{A2b} 는, 독립적으로, H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0189] n은 0이다.



[0190] 또 다른 추가의 양태에서, 환 A는 또는이며,

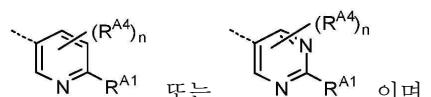
[0191] 여기서,

[0192] R^{A2} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{0-2} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-2} 알킬-(4-6원)혼테로사이클릴, C_{2-4} 알킬- OR^{A2a} , C_{0-2} 알킬- $C(O)N(R^{A2a})_2$, C_{0-2} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{0-2} 알킬- $C(O)OC_{1-4}$ 알킬이고, 상기 혼테로사이클릴 각각은 옥세탄-2-일, 아제티딘-2-일, 피페리딘-4-일, 및 1,1-디옥소티에탄-2-일로부터 선택되고, 상기 R^{A2} 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 OR^{A2b} 그룹, C_{0-2} 알킬- $N(R^{A2b})_2$ 그룹, $C(O)R^{A2b}$ 그룹, $C(O)OR^{A2b}$ 그룹, $C(O)N(R^{A2b})_2$ 그룹, 또는 -CN 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0193] 각각의 R^{A2a} 는, 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬이거나, 2개의 R^{A2a} 및 개재 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로페리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 혼테로사이클릭 환을 형성하고;

[0194] 각각의 R^{A2b} 는, 독립적으로, H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0195] n은 0이다.



[0196] 또 다른 추가의 양태에서, 환 A는 또는이며,

[0197] 여기서,

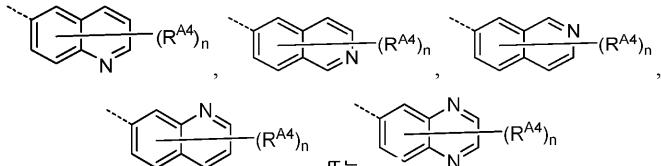
[0198] R^{A1} 은 C_{1-4} 알킬, C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-4} 알킬- OR^{A1a} , C_{0-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬, C_{0-4} 알킬- $N(R^{A1a})_2$, $N(R^{A1a})C_{2-4}$ 알킬- $N(R^{A1a})_2$ 이고, 상기 R^{A1} 알킬 및 사이클로알킬 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 또는 2개 이하의 C_{0-2} 알킬- OR^{A1b} 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0199] 각각의 R^{A1a} 는, 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, $C(O)R^{A1b}$ 그룹이거나, 2개의 R^{A1a} 및 개재 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 테트라하이드로페리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택된 3 내지 6원 혼테로사이클릭 환을 형성하고, R^{A1a} 의 상기 알킬 및 혼테로사이클릴 그룹 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 C_{1-2} 알킬 그룹, 2개 이하의 OR^{A1b} 그룹, 또는 -CN 그룹으로부터 임의로 선택되고;

[0200] 각각의 R^{A1b} 는, 독립적으로, 수소 또는 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, 할로겐, 2H , C_{1-4} 알킬, $N(R^{1a})_2$, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{A4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹이거나, 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0201] n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0202] 또 다른 추가의 양태에서, 환 A는



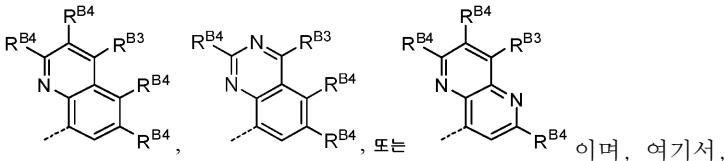
[0203] [0204] 이며, 여기서,

[0204] 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, 할로겐, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{A4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고,

[0205] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0206] 또 다른 양태에서, 환 B는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 포함한다.

[0207] 일양태에서, 환 B는



[0208] [0209] 이며, 여기서,

[0209] R^{B3} 은 $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬이고, 상기 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0210] 각각의 R^{B4} 는, 독립적으로, 수소, 2H , F, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{B4} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택된다.

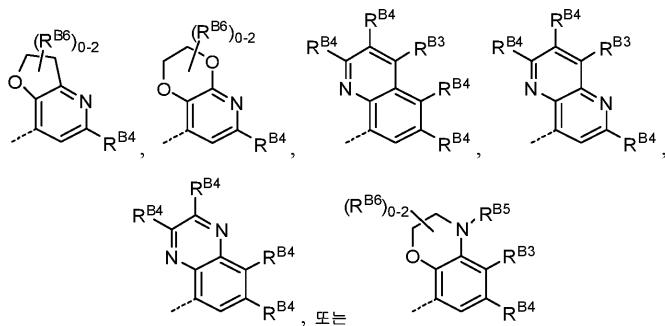
[0211] 추가의 양태에서, 환 A는 또는 이며, 여기서,

[0212] R^{A1} 은 F, C_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬, OC_{0-4} 알킬- C_{3-5} 사이클로알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, NHC_{0-4} 알킬- C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{0-4} 알킬-헤테로사이클릴이고, 상기 헤테로사이클릭 환 시스템은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0213] 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, F, 2H , OC_{1-4} 알킬, 또는 NH_2 이고;

[0214] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0215] 또 다른 양태에서, 환 B는



[0216]

이며, 여기서,

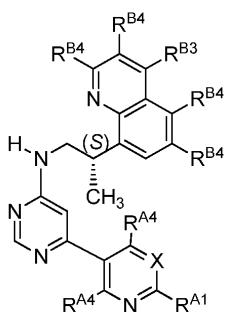
[0217] R^{B3} 및 R^{B4} 각각은, 독립적으로, 수소, 할로겐, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 상기 R^{B3} 및 R^{B4} 알킬 각각은 3개 이하의 F 원자, 2개의 비-제미날 OH 그룹, 또는 하나의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 치환되고;

[0218] R^{B5} 는 수소, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, 또는 $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 이고, 상기 R^{B5} 알킬은 3개 이하의 F 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0219] R^{B6} 은 F 또는 C_{1-2} 알킬이거나, 2개의 R^{B6} 및 개별 탄소 원자는 스피로사이클로프로필 또는 스피로사이클로부틸 환을 형성한다.

[0220] 또 다른 측면에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0221] 화학식 (B-II)



[0222]

[0223] 상기 화학식 (B-II)에서,

[0224] X는 N 또는 CR^{A5} 이고;

[0225] R^{A1} 은 F, C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, OC_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬- C_{3-5} 사이클로알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, NHC_{1-4} 알킬- C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{0-4} 알킬-헤테로사이클릴이고, 상기 헤테로사이클릭 환 시스템은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0226] 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, H 또는 2H 이고;

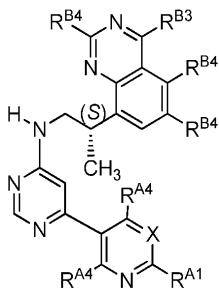
[0227] R^{A5} 는 수소, F, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 상기 알킬 각각은 3개 이하의 F 원자 또는 3개 이하의 2H 원자로부터 임의로 선택되고;

[0228] R^{B3} 은 $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬이고, 상기 알킬은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0229] 각각의 R^{B4} 는, 독립적으로, 수소, 중수소, F, 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0230] 또 다른 측면에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0231] 화학식 (B-III)



[0232]

상기 화학식 (B-III)에서,

[0234] X는 N, CR^{A5} 이고;

[0235] R^{A1} 은 F, C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, OC_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬- C_{3-5} 사이클로알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, NHC_{0-4} 알킬- C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{0-4} 알킬-헤테로사이클릴이고, 상기 헤테로사이클릭 환 시스템은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로페란, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 각각은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0236] 각각의 R^{A4} 는, 독립적으로, H 또는 2H 이고;

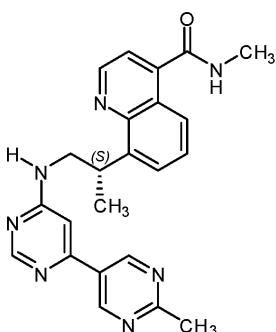
[0237] R^{A5} 는 수소, F, C_{1-4} 알킬, 또는 OC_{1-4} 알킬이고, 상기 알킬 각각은 3개 이하의 F 원자 또는 3개 이하의 2H 원자로부터 임의로 선택되고;

[0238] R^{B3} 은 $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬이고, 상기 알킬은 3개 이하의 F 원자, 3개 이하의 2H 원자, 2개 이하의 비-제미날 OH 그룹, 또는 2개 이하의 OC_{1-2} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0239] 각각의 R^{B4} 는, 독립적으로, 수소, 중수소, F, 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0240] 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0241] 화합물 B-1

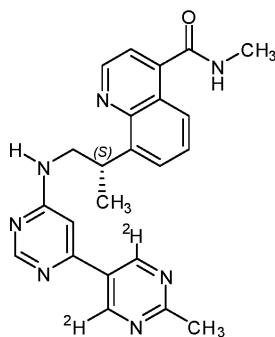


[0242]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0244]

화합물 B-2

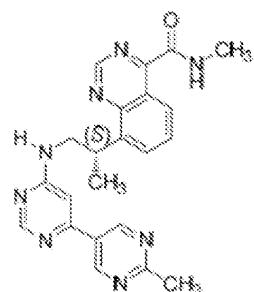


[0245]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0247]

화합물 B-3

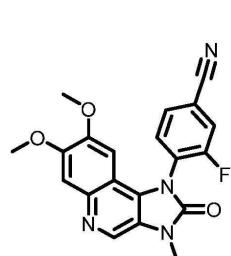


[0248]

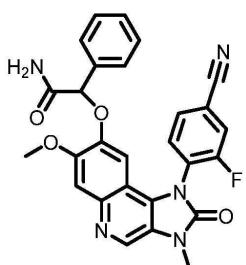
또 다른 양태에서, DNA-PK 저해제는 WO 2013/163190, WO 2015/058031, WO 2014/159690, 및/또는 WO 2015/058067에 기재된 화합물들로부터 선택된다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I), (B-II), 또는 (B-III)의 화합물이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3이다.

[0250]

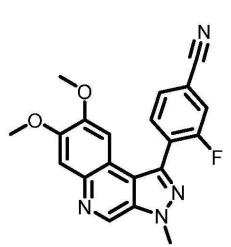
또 다른 양태에서, DNA-PK 저해제는 WO 2012/000632 또는 US 2013/0172337에 기재된 화합물들, 예를 들면, 하기 화합물들로부터 선택된다.



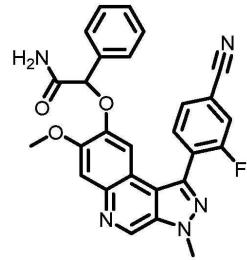
화합물 C-1,



화합물 C-2,



화합물 C-3 및/또는



화합물 C-4

[0252]

또 다른 양태에서, DNA-PK 저해제는 CC-115 (5-에틸-3-[2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페리딘-3-일]-7,8-디하이드로페라지노[2,3-b]페라진-6-온)이다.

[0254]

본 출원의 목적을 위해, 용어 양태, 예, 및 측면은 상호교환적으로 사용됨을 이해할 것이다.

[0255]

본 출원의 목적을 위해, 용어 DNA-PK, DNA-Pkcs(DNA-의존성 단백질 키나아제의 촉매 서브유닛), DNA 단백질 키나아제, DNA-의존성 단백질 키나아제 등이 상호교환적으로 사용됨을 이해할 것이다.

- [0256] →0에서의 화살표는 여겨 결합(dative bond)을 나타낸다는 것을 당업자는 이해할 것이다.
- [0257] 본 출원은 다양한 공표된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사, 및 다른 간행물을 언급하며, 이를 모두는 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0258] 화합물은 본원에 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 본원에 논의된 부류, 하위부류(subclass), 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에 사용된 하기 정의들은 달리 나타내지 않는 한 적용된다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소주기율표에 따라서 식별된다[CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed]. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이를 문헌의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0259] 본원에 기재된 바와 같이, 원자의 명시된 수치 범위는 이에 포함된 임의의 정수를 포함한다. 예를 들면, 1 내지 4개의 원자를 갖는 그룹은 1, 2, 3, 또는 4개의 원자를 가질 수 있다.
- [0260] 본원에 기재된 바와 같이, 화합물은 임의로 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고, 예를 들면, 일반적으로 본원에 예시되거나 본원의 특정 부류, 하위부류, 및 종에 의해 추가로 예시된 바와 같다. "임의로 치환된"이라는 표현은 "치환되거나 치환되지 않은"이라는 표현과 상호교환적으로 사용됨을 인지할 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 선행하는지 여부와는 관련없이, 주어진 구조 내의 수소 라디칼이 명시된 치환체의 라디칼로 대체됨을 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 내에 하나 초과의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 초과의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에서 구상되는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정된 또는 화학적으로 실행가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다.
- [0261] 달리 명시하지 않는 한, 환의 중심으로부터 그려진 결합에 의해 연결된 치환체는, 치환체가 환 내의 임의의 위치로 결합될 수 있음을 의미한다. 하기 예 i에서, 예를 들면, J¹은 피리딜 환 상 임의의 위치로 결합될 수 있다. 바이사이클릭 환의 경우, 환 둘 다에 걸쳐 그려진 결합은, 치환체가 바이사이클릭 환의 임의의 위치로부터 결합될 수 있음을 나타낸다. 하기 예 ii에서, 예를 들면, J¹은 5원 환에(예를 들면 질소 원자 상에) 그리고 6원 환에 결합될 수 있다.
- i
ii
- [0262]
- [0263] 본원에 사용된 용어 "안정된"은 이의 제조, 검출, 회수, 정제, 및 본원에 논의된 목적 중 하나 이상을 위한 용도에서 고려되는 조건을 겪는 경우 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 언급한다. 일부 양태에서, 안정된 화합물 또는 화학적으로 실행가능한 화합물은 40°C 이하의 온도에서 수분의 부재하에 또는 기타 화학적 반응 조건에서 적어도 1주 동안 유지되는 경우 실질적으로 변경되지 않는 것이다.
- [0264] 본원에 사용된 용어 "여겨 결합(dative bond)"은 분자 종들 사이의 상호작용시 형성된 배위 결합으로서 정의되며, 이들 중 하나는 공여체로서의 역할을 하고, 나머지는 형성된 착물에 공유된 전자쌍의 수용체로서의 역할을 한다.
- [0265] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 직쇄형(즉, 비분지형), 분지형, 또는 사이클릭의 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇄를 의미하며, 이는 완전히 포화되거나, 이는 분자의 나머지에 대해 단일 부착점을 갖는 하나 이상의 불포화 단위를 함유한다.
- [0266] 달리 명시되지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 지방족 그룹은 직쇄 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 그룹일 수 있다. 구체적인 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, sec-부틸, 비닐, n-부테닐, 에티닐, 및 tert-부틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 또한 지방족 그룹은 사이클릭

일 수 있거나, 직쇄형 또는 분지형 및 사이클릭 그룹들의 조합일 수 있다. 이러한 유형의 지방족 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, $-\text{CH}_2-$ 사이클로프로필, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 사이클로헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0267] 용어 "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴")은 모노사이클릭 $\text{C}_3\text{--C}_8$ 탄화수소 또는 바이사이클릭 $\text{C}_8\text{--C}_{12}$ 탄화수소를 지칭하며, 이는 완전히 포화되거나, 이는 분자의 나머지에 대해 단일 부착점을 갖는 방향족이 아닌 하나 이상의 불포화 단위를 포함하고, 여기서, 상기 바이사이클릭 환 시스템에서 임의의 개별 환은 3 내지 7 원을 갖는다. 지환족 그룹의 예는 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 사이클로헥실, 사이클로프로페닐, 및 사이클로부틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0268] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭"은 비-방향족의 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미하고, 여기서, 하나 이상의 환 원은 독립적으로 선택된 헤테로원자이다. 일부 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14개의 환 원을 갖고, 여기서, 하나 이상의 환 원은 산소, 황, 질소, 또는 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 포함한다.

[0269] 헤테로사이클의 예는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로티오페닐, 3-테트라하이드로티오페닐, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조티올란, 벤조디티안, 및 1,3-디하이드로-이미다졸-2-온을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0270] 사이클릭 그룹(예를 들면 지환족 및 헤테로사이클)은 선형 융합되거나, 브릿징되거나, 또는 스피로사이클릭일 수 있다.

[0271] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소(질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 (3,4-디하이드로-2H-피롤에서와 같이) N, (피롤리디닐에서와 같이) NH 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이) NR⁺를 포함함) 중 하나 이상을 의미한다.

[0272] 본원에 사용된 용어 "불포화됨"은 모이어티(moiety)가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다. 당업자에 의해 공지된 바와 같이, 불포화 그룹은 부분 불포화 또는 완전 불포화될 수 있다. 부분 불포화 그룹의 예는 부텐, 사이클로헥산, 및 테트라하이드로페리딘을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 완전 불포화 그룹은 방향족, 안티(anti)-방향족, 또는 비-방향족일 수 있다. 완전 불포화 그룹의 예는 페닐, 사이클로옥타테트라엔, 피리딜, 티에닐, 및 1-메틸피리딘-2(1H)-온을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0273] 본원에 사용된 용어 "알콕시", 또는 "티오알킬"은, 상기 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 부착된 알킬 그룹 ("알콕시") 또는 황 원자를 통해 부착된 알킬 그룹 ("티오알킬")을 지칭한다.

[0274] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족", 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 이 용어는 과불화 알킬 그룹, 예를 들면, $-\text{CF}_3$ 및 CF_2CF_3 을 포함한다.

[0275] 용어 "할로겐", "할로", 및 "hal"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

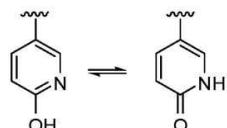
[0276] 용어 "아릴"은 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 및 트리사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 이때, 시스템 내의 적어도 하나의 환은 방향족이고, 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0277] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 및 트리사이클릭 환 시스템을

지칭하며, 이때, 시스템 내의 적어도 하나의 환은 방향족이고, 시스템 내의 적어도 하나의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고, 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환" 또는 용어 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 헤테로아릴 환의 예는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피콜릴, 2-피콜릴, 3-피콜릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐(예를 들면, 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴(예를 들면, 5-테트라졸릴), 트리아졸릴(예를 들면, 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴(예를 들면, 2-인돌릴), 피라졸릴(예를 들면, 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예를 들면, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐), 및 이소퀴놀리닐(예를 들면, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0278]

용어 "헤테로아릴"은 2가지 상이한 형태들 사이에서 평형상태로 존재하는 특정 유형의 헤테로아릴 환을 포함함을 이해할 것이다. 보다 구체적으로는, 예를 들면, 이러한 하이드로피리딘 및 피리디논(및 또한 하이드록시피리미딘 및 피리미디논)과 같은 좋은 "헤테로아릴"의 정의 내에 포함되는 것을 의미한다.



[0279]

[0280]

본원에 사용된 용어 "보호 그룹(protecting group)" 및 "보호성 그룹(protective group)"은 상호교환 가능하며, 다수의 반응성 부위를 갖는 화합물 중 하나 이상의 목적하는 작용성 그룹을 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 지칭한다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 하기 특징들 중 하나 이상 또는 바람직하게는 전부를 갖는다: a) 작용성 그룹에 우수한 수율로 선택적으로 첨가되어 보호된 기재를 제공함; b) 나머지 반응성 부위들 중 하나 이상에서 일어나는 반응에 대해 안정함; 및 c) 재생되고 탈보호된 작용성 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 우수한 수율로 선택적으로 제거될 수 있음. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 일부 경우, 시약은 화합물 내의 반응성 그룹을 공격할 수 없다. 다른 경우, 시약은 또한 화합물 내의 다른 반응성 그룹과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌[Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (및 상기 책의 다른 판본)]에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본원에 사용된 용어 "질소 보호 그룹"은 다작용성 화합물 내의 하나 이상의 목적하는 질소 반응성 부위를 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 지칭한다. 또한 바람직한 질소 보호 그룹은 상기 보호 그룹에 대해 예시된 특징을 가지며, 특정한 예시적인 질소 보호 그룹은 문헌[Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 상세하게 개시되어 있고, 이의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0281]

일부 양태에서, 알킬 또는 지방족 쇄의 메틸렌 단위는 또 다른 원자 또는 그룹으로 임의로 대체된다. 이러한 원자 또는 그룹의 예는 질소, 산소, 황, $-C(O)-$, $-C(=N-CN)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NOR)-$, $-SO-$, 및 $-SO_2-$ 를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이를 원자 또는 그룹은 합해져서 더 큰 그룹을 형성할 수 있다. 이러한 더 큰 그룹의 예는 $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, 및 $-NRSO_2NR-$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 여기서, R은, 예를 들면, H 또는 C_{1-6} 지방족이다. 이를 그룹은 단일, 이중, 또는 삼중 결합을 통해 지방족 쇄의 메틸렌 단위에 결합될 수 있음을 이해해야 한다. 이중 결합을 통해 지방족 쇄에 결합된 임의의 대체물(이 경우 질소 원자)의 예는 $-CH_2CH=N-CH_3$ 일 것이다. 일부 경우, 특히 말단 상에서, 임의의 대체물은 삼중 결합을 통해 지방족 그룹에 결합될 수 있다. 이의 하나의 예는 $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 일 것이다. 이러한 상황에서, 말단 질소는 또 다른 원자에 결합되지 않음을 이해해야 한다.

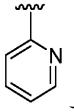
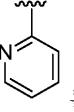
[0282]

용어 "메틸렌 단위"가 또한 분지형 또는 치환된 메틸렌 단위를 지칭할 수 있음을 또한 이해해야 한다. 예를 들면, 이소프로필 모이어티[-CH(CH₃)₂]에서, 첫 번째 열거된 "메틸렌 단위"를 대체하는 질소 원자(예를 들면, NR)는 디메틸아민[-N(CH₃)₂]을 초래할 것이다. 이와 같은 경우, 당업자는, 질소 원자가 이에 결합된 임의의 추가 원자를 갖지 않을 것이고 이 경우 "NR"로부터의 "R"은 부재할 것임을 이해할 것이다.

[0283] "페길화(pegylation)" 또는 "페길화된"은 약물, 치료용 단백질 또는 소포/리포솜과 같은 분자 및 거대구조체에 폴리에틸렌 글리콜(PEG, 약국에서는 마크로글로 지칭됨) 중합체 쇄를 공유 결합 및 비공유 결합 또는 아말감화(amalgamation)시키는 공정을 지칭한다. "비페길화(non-pegylation)" 또는 "페길화되지 않은"은 PEG의 부재를 지칭한다.

[0284] 달리 명시하지 않는 한, 임의의 대체물은 화학적으로 안정된 화합물을 형성한다. 임의의 대체는 쇄 내에 및/또는 쇄 말단 중 어느 하나에서, 즉, 부착 지점에서 및/또는 또한 말단 둘 다에서 발생할 수 있다. 또한 2개의 임의의 대체물은, 화학적으로 안정된 화합물을 초래하는 한, 쇄 내에서 서로 인접할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 임의로 2개의 수소 원자에 의해 대체되어 $-C-N\equiv N$ 을 형성할 수 있다. 또한 임의의 대체물은 쇄 내의 모든 탄소 원자들을 완전히 대체할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 $-NR-$, $-C(O)-$, 및 $-NR-$ 로 임의로 대체되어 $-NRC(O)NR-$ (우레아)를 형성할 수 있다.

[0285] 달리 명시하지 않는 한, 대체가 말단에서 일어나는 경우, 대체 원자는 말단 상에서 수소 원자에 결합된다. 예를 들면, $-CH_2CH_2CH_3$ 의 메틸렌 단위가 $-O-$ 로 임의로 대체되는 경우, 생성되는 화합물은 $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2OH$ 일 수 있다. 말단 원자가 임의의 자유 원자가 전자를 포함하지 않는 경우, 수소 원자는 말단에서 요구되지 않음(예를 들면, $-CH_2CH_2CH=O$ 또는 $-CH_2CH_2C\equiv N$)을 이해해야 한다.

[0286] 달리 명시하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 모든 이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체, 기하이성체(geometric), 형태이성체(conformational), 및 회전이성체(rotational)) 형태를 포함함을 의미한다. 예를 들면, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 형태이성체가 본 발명에 포함된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 치환체는 임의의 회전가능한 결합 주위에서 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들면, 으로 도시된 치환체는 또한 를 나타낸다.

[0287] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성체 뿐만 아니라 거울상이성체, 부분입체이성체, 기하이성체, 형태이성체, 및 회전이성체 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다.

[0288] 달리 명시하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0289] 일양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 거울상이성체가 적어도 95%, 적어도 97% 및 적어도 99% 없는 단일 거울상이성체 형태로 제공된다.

[0290] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 (-) 거울상이성체가 적어도 95% 없는 (+) 거울상이성체 형태이다.

[0291] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 (-) 거울상이성체가 적어도 97% 없는 (+) 거울상이성체 형태이다.

[0292] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 (-) 거울상이성체가 적어도 99% 없는 (+) 거울상이성체 형태이다.

[0293] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 (+) 거울상이성체가 적어도 95% 없는 (-) 거울상이성체 형태이다.

[0294] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 (+) 거울상이성체가 적어도 97% 없는 (-) 거울상이성체 형태이다.

[0295] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상응하는 (+) 거울상이성체가 적어도 99% 없는 (-) 거울상이성체 형태이다.

[0296] 추가로, 달리 명시하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물들을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 본 발명의 구조를 갖는 화합물은, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는, 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들면 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0297] DNA-손상제

특정 양태에서, DNA-손상제는 화학요법을 포함한다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물(예를 들면, 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3, 화합물 C-1, 화합물 C-2, 화합물 C-3, 또는 화합물 C-4)이고, DNA-손상제는 화학요법이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 CC-115이고 DNA-손상제는 화학요법이다.

본원에 사용된 용어 "화학요법(chemotherapy)"은 별다른 언급이 없는 한 방사선요법(radiation therapy)을 포함하지 않는다. 화학요법의 예는, 백금화제, 예를 들면 카보플라틴, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴, 테트라나이트레이트, 피코플라틴, 프로린닥, 아로플라틴 및 다른 유도체; 토포아이소머라제 I 저해제, 예를 들면 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸, 벨로테칸, 및 다른 유도체; 토포아이소머라제 II 저해제, 예를 들면 에토포사이드 (VP-16), 다우노루비신, 독소루비신 제제(예를 들면, 독소루비신, 독소루비신 HC1, 독소루비신 유사체, 또는 독소루비신 및 리포솜 내에서의 이의 염 및 유사체), 미톡산트론, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 암사크린, 피라루비신, 발루비신, 조루비신, 테니포사이드 및 다른 유도체; 항대사물, 예를 들면 엽산 패밀리(메토트렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 아미노프테린, 및 동족체); 푸린 길항제(티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 6-미캡토푸린, 펜토스타틴, 클로파라빈 및 동족체) 및 피리미딘 길항제(시타라빈, 플록수리딘, 아자시티딘, 테가푸르, 카모푸르, 카페시타빈, 켐시타빈, 하이드록시우레아, 5-플루오로우라실 (5FU), 및 동족체); 알킬화제, 예를 들면 질소 머스타드 (예를 들면, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로란부실, 메클로르에타민, 이포스파미드, 메클로르에타민, 트로포스파미드, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 및 동족체); 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 및 동족체); 트리아젠(예를 들면, 다카르바진, 알트레타민, 테모졸로미드, 및 동족체); 알킬 설포네이트(예를 들면, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 및 동족체); 프로카바진; 미토브로니톨, 및 아지리딘(예를 들면, 카보쿠온, 트리아지쿠온, 티오TEPA, 트리에틸렌멜라민, 및 동족체); 항생물질, 예를 들면 안트라사이클린(예를 들면, 독소루비신 제제, 다우노루비신, 에피루비신 및 다른 유도체); 안트라센디온(예를 들면, 미톡산트론 및 동족체); 스트렙토마이신 패밀리(예를 들면, 블레오마이신, 미토마이신 C, 악티노마이신, 폴리카마이신); 및 자외선을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물(예를 들면, 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3, 화합물 C-1, 화합물 C-2, 화합물 C-3, 또는 화합물 C-4)이고 DNA-손상제는 화학요법을 포함한다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물(예를 들면, 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3, 화합물 C-1, 화합물 C-2, 화합물 C-3, 또는 화합물 C-4)이고, DNA-손상제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸, 벨로테칸, 에토포사이드, 다우노루비신, 독소루비신 제제, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신, 및 테니포사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 토포 I 저해제 또는 토포 II 저해제이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물(예를 들면, 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3, 화합물 C-1, 화합물 C-2, 화합물 C-3, 또는 화합물 C-4)이고, DNA-손상제는 독소루비신 제제이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화학식 (B-I)의 화합물(예를 들면, 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3, 화합물 C-1, 화합물 C-2, 화합물 C-3, 또는 화합물 C-4)이고, DNA-손상제는 독소루비신 HC1 리포솜이다(예를 들면, PLD, DOXIL®). 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1, 화합물 B-1의 약제학적으로 허용되는 염, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-2의 약제학적으로 허용되는 염이고, DNA-손상제는 독소루비신 HC1 리포솜이다(예를 들면, PLD, DOXIL®).

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 CC-115이고, DNA-손상제는 화학요법을 포함한다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 CC-115이고, DNA-손상제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸, 벨로테칸, 에토포사이드, 다우노루비신, 독소루비신 제제, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신, 및 테니포사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 토포 I 저해제 또는 토포 II 저해제이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 CC-115이고 DNA-손상제는 독소루비신 제제이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 CC-115이고 DNA-손상제는 독소루비신 HC1 리포솜 주사제이다(예를 들면, PLD, DOXIL®).

특정 양태에서, 본원에 기재된 방법은 임의로 방사선요법과 조합하여 사용될 수 있다. 방사선요법의 예는 이온화방사선, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접치료(brachytherapy), 전신 방사성 동위원소 및 방사선감작제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 방사선감작제(radiosensitizer)는, 암 세포를 방사선에 대해 더 민감성으로 만들거나, 방사선으로 상승작용을 수행하여 개선된 상승 효과를 제공하거나, 추가적으로 방사선을 사용하여 작용시키거나, 방사선으로 초래되는 손상으로부터 주변 건강한 세포를 보호하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 상이한 방식들로 작동한다. 본원에 사용된 용어 "병용" 또

는 "공동투여"는 1개 이상의 요법(예를 들면, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어의 사용은 요법(예를 들면, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)이 피험자에게 투여되는 순서를 제한시키지 않는다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법과 병용하여 사용되는 방사선요법은 이온화 방사선이다. 일부 양태에서, 이를 필요로 하는 피험자는, DNA-손상제 투여 후 방사선요법에 노출된다. 일부 양태에서, 이를 필요로 하는 피험자는, DNA-손상제 투여 후 약 10분 내지 약 20분 동안 방사선요법에 노출된다. 일부 양태에서, 이를 필요로 하는 피험자는, DNA-손상제 투여 후 약 15분 동안 방사선요법에 노출된다.

[0303] *DNA-손상제 및 DNA-PK 저해제의 투여*

일반적으로, 임의의 유효 용량의 DNA-PK 저해제 및 DNA-손상제가 투여될 수 있다. 사용되는 DNA-PK 저해제 및 DNA-손상제의 약리학(pharmacology)에 따라 다양한 투여 전략(예를 들면, 고정 투여(flat-fixed dosing) 또는 신체 표면적 기반 투여)이 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이, DNA-손상제와의 병용 요법에서 사용하는 경우, DNA-PK 저해제는 약 0.5mg과 약 20mg 사이, 약 20mg과 약 50mg 사이, 약 50mg과 약 4000mg 사이, 약 50mg과 약 3000mg 사이, 약 50mg과 약 2400mg 사이, 약 60mg과 약 240mg 사이, 약 60mg과 약 180mg 사이, 약 60mg과 약 120mg 사이, 약 80mg과 약 120mg 사이, 약 90mg과 약 120mg 사이, 약 80mg과 약 100mg 사이, 또는 약 120mg과 약 2000mg 사이의 투여량 범위에서 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 60mg, 120mg, 240mg, 또는 480mg에서 투여된다. 일부 양태에서, 전술된 다양한 양태는, 본원에 기재된 방법에서, 염 및 공결정을 포함하는 화합물 B-1 또는 화합물 B-2에 적용될 수 있다.

[0305] 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이, DNA-손상제와의 병용 요법에서 사용하는 경우, DNA-PK 저해제는 약 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 약 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $240\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 약 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $240\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 약 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $180\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 약 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 약 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 약 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 사이, 또는 약 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 사이의 투여량으로 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, 약 $240\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량 범위에서 투여될 수 있다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, 약 40 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, 약 40 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 30, 40, 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 예에서, DNA-PK 저해제는 약 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $180\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, $120\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정한 경우, DNA-PK 저해제는 약 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, 약 $90\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 또는 약 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0306] 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이, DNA-PK 저해제와의 병용 요법에서 사용하는 경우, DNA-손상제는 4주마다 최소 4 주기 동안 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 로 투여되거나 3주마다 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 투여되거나 4일차에 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 투여되고, 이어서 보르테조닙이 1일차, 4일차, 8일차 및 11일차에, 3주마다 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이, DNA-PK 저해제와의 병용 요법에서 사용하는 경우, DNA-손상제는 약 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, 약 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량 범위에서 투여된다. 특정 양태에서, DNA-손상제는 약 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 과 약 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 사이(예를 들면, 약 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여량 범위에서 투여된다. 특정 양태에서, DNA-손상제는 약 $30\text{mg}/\text{m}^2$, $40\text{mg}/\text{m}^2$, 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 특정 양태에서, DNA-손상제는 약 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 특정 양태에서, DNA-손상제는 약 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 일부 양태에서, 전술된 양태는 독소루비신 제제(예를 들면, 독소루비신 염산염 또는 폐길화된 리포솜 독소루비신)로 적용할 수 있다.

[0307] 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이, DNA-PK 저해제와의 병용 요법에서 사용하는 경우, DNA-손상제는 약 3과 약 6 사이, 약 3.5와 약 6 사이, 약 4와 약 6 사이, 약 4와 약 5.5 사이, 또는 약 4와 약 5 사이의 표적 AUC로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 약 3과 약 6 사이의 표적 AUC로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, DNA-손상제는 약 4와 약 5 사이의 표적 AUC로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "표적 AUC"는 혈장 농도 대 시간 곡선하 표적 면적을 지칭한다. 특정 DNA-손상제의 용량은 약물 라벨 정보로부터 결정할 수 있다. 예를 들면, DNA-손상제의 용량(mg)은 환자의 기존 신장 기능 또는 신장 기능 및 목적하는 혈소판 최저점(platelet nadir)을 기반으로 하는 수학식을 기반한 표적 AUC로부터 측정할 수 있다. 하기 나타낸 캘버트(Calvert) 식을 사용하여 용량(밀리그램)을, 환자의 사구체 여과 속도(glomerular filtration rate)(GFR)(mL/min) 및 농도 대 시간 곡선하 카보플라틴 목표 면적(AUC)(mg/mL · min)을 기초로 하여 계산한다. GFR을 ^{51}Cr -EDTA 클리어런스(clearance)를 사용하여 측정할 수 있거나, 당업자들에게 공지된 방법을 사용하여 평가할 수 있다.

[0308] 총 투여량 (mg) = (표적 AUC) × (GFR + 25)

[0309] 병용 요법에 사용하기 위한, DNA-PK 저해제의 투여량과 DNA-손상제의 투여량에 대한 상기 언급된 범위들의 모든 조합이, 본원에 기재된 바와 같이 가능할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들면, 일부 양태에서, DNA-손상제는 약 20과 약 50mg/m² 사이(예를 들면, 약 30mg/m², 40mg/m², 또는 50mg/m²)의 투여량으로 투여되고 DNA-PK 저해제는 약 120mg/m²과 약 4000mg/m² 사이(예를 들면, 약 60mg과 약 300mg 사이, 약 120mg과 약 600mg 사이, 약 240mg과 약 800mg 사이)의 투여량으로 투여된다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 약 3과 약 6 사이(예를 들면, 약 4와 약 6 사이, 약 4와 약 5 사이)의 표적 AUC로 투여될 수 있고 저해제는 약 50mg과 약 300mg 사이(예를 들면, 약 60mg과 약 180mg 사이, 약 80mg과 약 100mg 사이)의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0310] 다른 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 50mg/m²과 약 500mg/m² 사이, 약 100mg/m²과 약 500mg/m² 사이, 약 120mg/m²과 약 500mg/m² 사이, 약 240mg/m²과 약 480mg/m² 사이, 약 50mg/m²과 약 480mg/m² 사이, 약 50mg/m²과 약 300mg/m² 사이, 약 50mg/m²과 약 240mg/m² 사이, 또는 약 50mg/m²과 약 120mg/m² 사이의 투여량으로 투여될 수 있다. DNA-PK 저해제는 약 20mg/m², 30mg/m², 40mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 약 120mg/m², 약 240mg/m², 또는 480mg/m²의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 약 240mg/m² 또는 약 480mg/m²의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0311] 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 포접체, 프로드럭 및 다른 유도체

[0312] 본원에 기재된 화합물은 유리 형태로 존재하거나 적합한 경우 염으로서 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 이들 염은 의학적 목적을 위해 하기 화합물을 투여하는데 유용하므로 특히 흥미롭다. 약제학적으로 허용되지 않는 염은, 제조 과정에서, 단리 및 정제 목적을 위해, 그리고 일부 예에서, 화합물 또는 이의 중간체의 입체이성체 형태를 분리하는데 사용하기에 유용하다.

[0313] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단 범주 내에서 있고, 독성, 자극, 알레르기 반응 등과 같은 과도한 부작용 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이득/위험 비에 적합한 화합물의 염을 지칭한다.

[0314] 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들면 문헌[S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, 인용에 의해 본 명세서에 포함됨]에 약제학적으로 허용되는 염이 상세히 기재되어 있다. 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 산과 염기 및 유기 산과 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 반응계에서(*in situ*) 제조할 수 있다.

[0315] 본원에 기재된 화합물이 염기성 그룹, 또는 충분히 염기성인 등배전자(bioisostere)를 포함하는 경우, 산 부가 염은 1) 유리-염기 형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고 2) 이에 따라 형성된 염을 단리하여 제조할 수 있다. 실제로, 산 부가 염은 사용에 더 편리한 형태일 수 있으며, 염의 용도는 유리 염기성 형태의 용도와 마찬가지이다.

[0316] 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가 염의 예는, 무기 산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해 또는 유기 산, 예를 들면 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산에 의해 형성되거나 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노 그룹의 염이다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로페오네이트, 디글루코네이트, 도테실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산염, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 페설페이트, 3-페닐프로페오네이트, 포스페이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0317] 본원에 기재된 화합물이 카복시 그룹 또는 충분한 산성 등배전자를 포함하는 경우, 염기 부가 염은 1) 산 형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고 2) 이에 따라 형성된 염을 단리하여 제조할 수 있다. 실제로, 염기 부가 염의 사용이 더 편리할 수 있고, 염 형태의 용도는 본질적으로 유리 산 형태의 용도와 마찬가지이다. 적합한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨, 리튬, 및 칼륨), 알칼리 토금속

(예를 들면, 마그네슘 및 칼슘), 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화를 고려한다. 수- 또는 유-가용성 또는 수- 또는 유-분산성 제품이 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다.

[0318] 염기성 부가 염은 약제학적으로 허용되는 금속 및 아민 염을 포함한다. 적합한 금속 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 바륨, 아연, 마그네슘, 및 알루미늄을 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염이 통상 바람직하다. 추가로, 약제학적으로 허용되는 염은, 적합한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록시, 카복실레이트, 세페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 세포네이트 및 아릴 세포네이트와 같은 카운터이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 적합한 무기 부가 염은, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연 등을 포함하는 금속 염기로부터 제조된다. 적합한 아민 염기 부가 염은, 낮은 독성 및 의학 용도를 위한 허용능으로 인해 의료화학에서 종종 사용되는 아민으로부터 제조된다. 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민, 데하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산, 디사이클로헥실아민 등이 적합한 염기 부가 염의 예이다.

[0319] 다른 산 및 염기는, 그 자체는 약제학적으로 허용되지 않지만, 본원에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가 염을 수득할 때 중간체로서 유용한 염의 제조시에 사용될 수 있다.

[0320] 상이한 약제학적으로 허용되는 염들의 혼합물/배합물 및 또한 유리 형태의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염의 혼합물/배합물 또한 본 발명에서 고려된다.

[0321] 본원에 기재된 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 용매화물(예를 들면, 수화물) 및 포집체로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 용매화물"은 본원에 기재된 화합물들 중 하나로의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매 분자들의 회합으로부터 형성된 용매화물이다. 용어 용매화물은 수화물(예를 들면, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

[0322] 본원에 사용된 용어 "수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 물을 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 추가로 포함하는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0323] 본원에 사용된 용어 "포집체(clathrate)"는 이의 내부에 포획되는 게스트 분자(예를 들면, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들면, 채널)을 포함하는 결정 격자 형태의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0324] 본원에 기재된 화합물 이외에도, 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭은 또한 본원에서 식별된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조성물에서 사용될 수 있다.

[0325] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은, 수령자에게 투여시, 직접 또는 간접적으로, 본원에 기재된 화합물 또는 저해 활성 대사물 또는 이의 잔기를 제공할 수 있는 본원에 기재된 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 에스테르의 염, 또는 이의 다른 유도체 또는 염을 포함한다. 특히 바람직한 유도체 또는 프로드럭은, 이러한 화합물이 (예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액으로 보다 용이하게 흡수될 수 있게 함으로써) 환자에게 투여되는 경우 화합물의 생체이용율을 증가시키거나 또는 모(parent) 종에 대해 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 증대시키는 것들이다.

[0326] 본원에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시하지 않는 한, 용어 "프로드럭"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)하에 가수분해, 산화, 또는 반응하여 본원에 기재된 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 생물학적 조건하에 이러한 반응시 활성화될 수 있거나, 프로드럭은 이의 미반응된 형태에서 활성을 가질 수 있다. 프로드럭의 예는, 생가수분해성(biohydrolyzable) 모이어티, 예를 들면, 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카바메이트, 생가수분해성 카보네이트, 생가수분해성 우레이드, 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는, 화합물의 유사체 또는 유도체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 프로드럭의 다른 예는 $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$, 또는 $-ONO_2$ 모이어티를 포함하는 본원에 기재된 화합물의 유도체를 포함한다. 프로드럭은 널리 공지된 방법, 예를 들면, 문헌에 개시된 방법을 사용하여 통상적으로 제조할 수 있다[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)].

[0327]

공결정

[0328]

본원에 기재된 임의의 화합물, 예를 들면, 유리 형태, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 포접체, 프로드릭, 및 다른 유도체는 공결정 형성제(CCF)와 함께 공결정으로서 존재할 수 있다. 공결정에서, 화합물 및 CCF는 둘다 고체 상태(예를 들면, 결정질)이며 비공유적으로(예를 들면 수소 결합에 의해) 결합되어 있다. 예시적인 공결정 형성제(CCF)는 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 또는 벤조산을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명시적으로 언급하지 않는 한 화합물은 공결정 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 화합물 B-2에 대한 언급은 다르게 언급되지 않는 한 공결정 형태를 포함할 수 있다.

[0329]

공결정의 제조 및 특성화 방법은 문헌에 잘 기록되어 있다[Trask *et al.*, *Chem. Commun.*, 2004, 890-891; and O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2004, 1889-1896]. 이들 방법은 일반적으로 본원에 기재된 화합물의 공결정을 제조하고 특성화하는데에도 적합하다

[0330]

공결정 제조의 예는 고온-용융 압출, 볼-밀링, 반응 블럭에서의 용융, 용매 증발, 슬러리 전환, 블렌딩, 승화, 또는 모델링을 포함한다. 볼-밀링 방법에서, 공결정의 성분들(예를 들면 관심 있는 화합물 및 CCF)을 특정 몰비로 혼합하고 볼로 밀링한다. 임의로, 메틸 에틸 케톤, 클로로포름 및/또는 물과 같은 용매를, 볼 밀링되는 혼합물에 첨가할 수 있다. 밀링 후, 혼합물을 실온에서 또는 가열된 조건에서 진공하에 건조시킬 수 있으며, 이는 통상적으로 분말 생성물을 제공한다. 용융 방법에서, 공결정의 성분들(예를 들면 CCF 및 관심 있는 화합물)을 임의로 아세토니트릴과 같은 용매와 혼합한다. 이어서 혼합물을 뚜껑을 닫은 채 반응 블럭에 놓고 이어서 흡열 가열한다. 이어서, 생성된 혼합물을 냉각시키고 사용되는 경우 용매를 제거한다. 용매-증발 방법에서, 우선 공결정의 각 성분을 용매(예를 들면, 메탄올/디클로로메탄 공비 혼합물 또는 톨루엔/아세토니트릴과 같은 용매 혼합물(예를 들면, 50/50 용적))에 용해시킨 다음 용액을 함께 혼합한다. 이어서, 혼합물을 방치하고 용매를 증발 건조시켜 공결정을 수득한다. 고온-용융 압출(HME) 방법에서, 새로운 재료(압출물)는, 이를 온도, 혼합, 공급 속도 및 압력과 같은 제어된 조건하에 오리피스 또는 다이(압출기)를 통해 강제함으로써 성형된다. 통상적으로 압출기는, 구동 시스템, 압출 배럴, 스크류 소프트 상에 배열된 회전 스크류, 및 제품 형태를 한정하기 위한 압출 다이를 지지하는 플랫폼을 포함한다. 대안적으로, 압출 다이를 제거하고 제품을 다른 방법으로 성형할 수 있다. 통상적으로, 공정 매개변수는 중앙 전자 제어 유닛에 연결하여 제어한다. 압출 구동 시스템은 일반적으로 모터, 기어박스, 링키지 및 스러스트 베어링을 포함하며, 배럴 및 스크류는 일반적으로 모듈식 구성으로 사용된다. 당업계에 공지된 임의의 적합한 HME 기술을 사용할 수 있다[Gavin P. Andrews *et al.*, "Hot-melt extrusion: an emerging drug delivery technology", *Pharmaceutical Technology Europe*, volume 21, Issue 1 (2009)]. 일양태에서, 공결정은 고온-용융 압출에 의해 제조된다.

[0331]

특성화 방법의 예는 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량계(DSC), X-선 분말 회절(XRPD), 고체-상태 핵 자기 공명 분광법(ss-NMR), 용해도 분석, 동적 증기 수착, 적외선 오프-가스 분석, 및 혼탁액 안정성을 포함한다. TGA를 사용하여 공결정 샘플 중의 잔류 용매의 존재를 조사하고 각 공결정 샘플의 분해가 일어나는 온도를 확인할 수 있다. DSC를 사용하여 공결정 샘플에서 발생하는 열전이를 온도의 함수로서 찾아 각 공결정 샘플의 용점을 결정할 수 있다. XRPD를 사용하여 공결정을 구조적 특성화할 수 있다. 용해도 분석을 수행하여 각 공결정 샘플의 물리적 상태의 변화를 반영할 수 있다. 혼탁액 안정성 분석을 사용하여 용매 중의 공결정 샘플의 화학적 안정성을 결정할 수 있다.

[0332]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 공결정 형태이다.

[0333]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 공결정 형태인 화학식 (B-I)의 화합물(예를 들면, 화합물 B-1, 화합물 B-2, 또는 화합물 B-3, 화합물 C-1, 화합물 C-2, 화합물 C-3, 또는 화합물 C-4이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 공결정 형태인 화합물 B-2이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 공결정 형태인 CC-115이다.

[0334]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 또는 벤조산을 갖는 공결정 형태이며, 이때 공결정은 실온에서 고체이고 화합물 및 CCF는 비-공유 결합에 의해 상호작용한다. 특정 양태에서, 화합물과 CCF간의 비-공유 결합 상호작용은 수소 결합 및 반 데르 발스 상호작용을 포함한다. 일양태에서, CCF는 아디프산이다.

[0335]

특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 공결정, 및 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산 및 벤조산으로부터 선택된 공결정 형성제(CCF)이다. 특정 양태에서, CCF는 아디프산이다. 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 공결정, 및 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산 및 벤조산으로부터 선택된 공결정 형성제(CC

F)이다. 특정 양태에서, CCF는 아디프산이다. 화합물 B-1 및 화합물 B-2의 공결정의 제조 및 특성화는 PCT 공보 제WO 2015/058067호에 개시되어 있으며, 이 문헌의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0336] 특정 양태에서, DNA-PK 저해제는 화합물 B-2이고, 화합물은 (화합물 B-2)_n:(AA)_m(여기서, n은 1이고 m은 0.4 내지 2.1이다)인 화학식의 공결정 형태이다. 일양태에서, n은 1이고 m은 0.9 내지 3.1이다. 특정 양태에서, n은 약 2이고 m은 약 1이다. 특정 양태에서, 공결정은 화합물 B-2 및 CCF 아디프산으로 이루어지며, 화합물 B-2 대 아디프산의 몰 비는 약 2:1이다.

[0337] 특정 양태에서, 화합물 B-2 및 CCF 아디프산의 공결정은 다형체 형태 A 또는 B에 있다. 다형체 형태 A 및 B는 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 두 가지 입체구조 다형체(conformational polymorph)이다.

[0338] 특정 양태에서, 다형체 형태 A는 ¹³C 고체 상태 핵 자기공명 분광법 피크 약 117.1, 96.8, 95.7, 27.6, 14.8ppm을 특징으로 한다. 또 다른 특정 양태에서, 다형체 형태 A는 ¹³C 고체 상태 핵 자기공명 분광법 피크 약 161.6, 154.5, 117.1, 96.8, 95.7, 51.5, 50.2, 27.6, 25.6, 18.5, 및 14.8ppm을 특징으로 한다. 또 다른 특정 양태에서, 다형체 형태 A는 ¹³C 고체 상태 핵 자기공명 분광법 피크 약 179.4, 168.4, 161.6, 158.3, 154.5, 147.8, 145.7, 143.2, 141.8, 124.6, 117.1, 96.8, 95.7, 51.5, 50.2, 31.2, 30.1, 27.6, 25.6, 18.5, 및 14.8ppm을 특징으로 한다.

[0339] 특정 양태에서, 다형체 형태 B는 ¹³C 고체 상태 핵 자기공명 분광법 피크 약 117.9, 97.3, 94.0, 26.7, 및 15.7ppm을 특징으로 한다. 또 다른 특정 양태에서, 다형체 형태 B는 ¹³C 고체 상태 핵 자기공명 분광법 피크 약 161.7, 153.8, 117.9, 97.3, 94.0, 50.7, 25.3, 26.7, 18.8, 및 15.7ppm을 특징으로 한다. 또 다른 특정 양태에서, 다형체 형태 B는 ¹³C 고체 상태 핵 자기공명 분광법 피크 약 179.1, 168.3, 158.1, 147.2, 142.4, 125.8, 124.5, 117.9, 97.3, 94.0, 32.3, 30.1, 26.7, 및 15.7ppm을 특징으로 한다.

[0340] 또 다른 양태에서, 화합물 B-2 및 CCF 아디프산의 공결정은 다형체 형태 A 및 B의 혼합물에 있다.

[0341] 화합물의 공결정 및 CCF는 단리된 순수한 형태일 수 있거나, 또는 다른 재료, 예를 들면 유리 형태의 화합물 또는 유리 CCF와 혼합되는 경우에는, 고체 조성물로서의 혼합물일 수 있다. 일양태에서, 전술된 화합물의 공결정과 CCF 및 추가의 유리 CCF를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공된다. 특정 양태에서, 조성물은 전술된 화합물 B-2의 공결정 및 CCF 아디프산 및 추가의 아디프산을 포함한다. 일부 특정 양태에서, 상기 조성물에서 화합물 대 CCF의 전체 몰 비(공결정 및 유리 CCF의 일부 모두, 예를 들면, 공결정 중의 아디프산 및 유리 아디프산)는 약 1:0.55 내지 약 1:100 범위이다. 기타 특정 양태에서, 상기 조성물에서 화합물 대 CCF의 전체 몰 비는 약 1:0.55 내지 약 1:50 범위이다. 기타 특정 양태에서, 상기 조성물에서 화합물 대 CCF의 전체 몰 비는 약 1:0.55 내지 약 1:10 범위이다. 일부 특정 양태에서, 상기 조성물에서 화합물 대 CCF의 전체 중량 비는 약 85wt%:15wt% 내지 약 60wt%:40wt% 범위이다. 기타 특정 양태에서, 화합물 대 CCF의 전체 중량 비는 약 70wt%:30wt% 내지 약 60wt%:40wt% 범위이다. 다른 양태에서, 화합물 대 CCF의 전체 중량 비는 약 65wt%:35wt% 범위이다.

[0342] 또 다른 양태에서, (a) 화합물 및 CCF 아디프산을 포함하며 화합물 대 아디프산의 몰 비가 약 2 대 1인 공결정; 및 (b) 아디프산을 포함하는 공용 고체 조성물이 제공된다. 본원에 사용된 용어 "공용 고체(eutectic solid)"는 당업계에 공지된 공용 반응으로부터 생성된 고체 물질을 의미한다. 특정 이론에 구속되지 않고, 공용 반응은 다음과 같이 정의된다:

[0343] 액체 $\xrightarrow{\text{공용 온도에서}}$ 고체 상 A + 고체 상 B

[0344] 공용 반응에서, 단일 액체 상 및 두 개의 고체 상은 모두 동시에 공준하며 화학적 평형상태에 있다. 이는 냉각 시 초격자 또는 미세구조를 형성하여, 특정 온도(공용 온도)에서 이의 모든 성분들을 액체 혼합물(용융물)로 즉시 방출한다.

[0345] 일양태에서, 공용 고체 조성물 중의 화합물 대 아디프산의 총 중량 비는 약 70wt%:30wt% 내지 약 60wt%:40wt% 범위이다. 또 다른 양태에서, 화합물 대 아디프산의 총 중량 비는 약 65wt%:35wt% 범위이다. 또 다른 양태에서, 화합물의 공결정 대 아디프산의 몰 비는 약 1 대 1.03 범위이다.

[0346] 순수한 형태는, 특정 공결정 또는 다형체 형태를 95% (w/w) 초과로, 예를 들면, 98% (w/w) 초과로, 99% (w/w

%) 초과로, 99.5% (w/w) 초과로, 또는 99.9% (w/w) 초과로 포함함을 의미한다.

[0347] 보다 구체적으로는, 각각의 공결정 또는 다형체 형태가 다형체 형태와 하나 이상의 다른 결정질, 용매화물, 비정질, 또는 기타 다형체 형태 또는 이들의 조합과의 조성물 또는 혼합물의 형태인 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공된다. 예를 들면, 일양태에서, 조성물은 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 형태 A를, 화합물 B-2의 하나 이상의 다른 다형체 형태, 예를 들면 무정형, 수화물, 용매화물, 및/또는 기타 형태 또는 이들의 조합과 함께 포함한다. 특정 양태에서, 조성물은 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 형태 A를 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 형태 B와 함께 포함한다. 보다 구체적으로는, 조성물은 특정 다형체 형태를 미량 내지 100% 이하로 또는 임의의 양으로, 예를 들면, 조성물 중의 화합물의 총량을 기준으로 하여 0.1 내지 0.5중량%, 0.1 내지 1중량%, 0.1 내지 2중량%, 0.1 내지 5중량%, 0.1 내지 10중량%, 0.1 내지 20중량%, 0.1 내지 30중량%, 0.1 내지 40중량%, 0.1 내지 50중량%, 1 내지 50중량%, 또는 10 내지 50중량% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 특정한 다형체 형태를 조성물 중의 화합물의 총량을 기준으로 하여 적어도 50중량%, 60중량%, 70중량%, 80중량%, 90중량%, 95중량%, 97중량%, 98중량%, 99중량%, 99.5중량% 또는 99.9중량%로 포함할 수 있다.

[0348] 특정 양태에서, 공결정은 약 50 내지 약 200mg/day(포괄적임)의 범위; 약 50 내지 약 2000mg/day(포괄적임)의 범위; 또는 약 100 내지 약 1500mg/day(포괄적임)의 범위로 투여된다.

치료적 용도

[0349] 본 발명은, 피험자에서, 증식성 또는 과증식성 질환을 포함하는 과도한 또는 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애, 및 상태의 치료 방법을 제공한다. "증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상적인 성장 또는 확장으로 인해 일어나는 질환을 지칭한다[Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990]. 증식성 질환은 다음과 관련될 수 있다: 1) 정상 휴지 세포의 병리학적 증식; 2) 이들의 정상 위치로부터의 세포의 병리학적 이동(예를 들면, 신생물 세포의 전이); 3) 매트릭스 메탈로프로테이나제(예를 들면, 콜라게나제, 젤라티나제, 및 엘라스타제)와 같은 단백질분해 효소의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관형성. 예시적인 증식성 질환은 암(즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관형성, 염증성 질환, 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0350] 용어 "혈관형성(angiogenesis)"은 새로운 혈관이 기존 혈관으로부터 형성되는 동안의 생리학적 프로세스를 지칭한다. 혈관형성은 중배엽 세포 전구체로부터의 내피 세포의 신생 형성인 맥관형성(vasculogenesis)과는 다르다. 첫 번째 혈관은 배아 형태 발달시 맥관형성에 걸쳐 형성되고, 이후에 혈관형성이 정상 또는 비정상적인 발달 동안 대부분의 혈관 성장을 담당한다. 혈관형성은 성장 및 발달에서 뿐만 아니라 상처 치료에서 및 과립화 조직의 형성에서 바이탈 프로세스(vital process)이다. 그러나, 혈관형성은, 암의 치료시 혈관형성 저해제의 사용으로 이어지는, 양성 상태로부터 악성 상태로의 종양의 이행에 있어서의 기본적인 단계이기도 하다. 혈관형성은 혈관 형성 단백질, 예를 들면 성장 인자(예를 들면, VEGF)에 의해 화학적으로 자극될 수 있다. "병리학적 혈관형성"은 질환에 이르고/이르거나 질환과 관련된 비정상적인(예를 들면 과도하거나 불충분한) 혈관형성을 지칭한다.

[0351] 용어 "신생물" 및 "종양"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 조직의 비정상적인 덩어리(mass)를 지칭하며, 여기서, 덩어리의 성장은 현저해서 정상 조직의 성장과는 조율되지 않는다. 신생물 또는 종양은 세포 분화의 정도(형태학 및 작용능을 포함함), 성장 속도, 국소 침입, 및 전이와 같은 특징들에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다. "양성 신생물"은 일반적으로 양호하게 분화되며, 특징적으로 악성 신생물보다 느린 성장을 갖고, 본래 부위에 국소화되어 남아있다. 또한, 양성 신생물은 원거리 부위로 침윤, 침범, 또는 전이되는 능력이 없다. 예시적인 양성 신생물은 지방종, 연골종, 선종, 연성섬유종, 노인성 혈관종, 지루각화종, 겹버섯, 및 피지 과형성을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 경우, 특정 "양성" 종양은 나중에 악성 신생물을 일으킬 수 있고, 이는 종양의 신생물 세포의 부분모집단의 추가의 유전 변화로부터 초래될 수 있어, 이를 종양은 "전-악성 신생물"로 지칭된다. 예시적인 전-악성 신생물은 기형종이다. 반면, "악성 신생물"은 일반적으로 불량하게 분화되고(퇴화), 특징적으로 주변 조직의 진행성 침윤, 침범, 및 파괴를 동반하는 신속한 성장을 갖는다. 추가로, 악성 신생물은 일반적으로 원거리 부위로 전이되는 능력을 갖는다. 용어 "전이", "전이성", 또는 "전이되다"는 원발성 또는 본래의 종양으로부터 또 다른 기관 또는 조직으로의 암성 세포의 확산 또는 이동을 지칭하며, 통상적으로, 원발성 또는 본래의 종양의 조직 유형의 "이차 종양" 또는 "이차 세포 덩어리(cell mass)"의 존재에 의해 식별 가능하며, 이는 이차 (전이성) 종양이 위치하는 기관 또는 조직의 것은 아니다. 예를 들면, 골에 이동된 전립선 암은 전이된 전립선 암으로 언급되고, 골 조직에서 성장하는 암성 전립선 암 세포를 포함한다.

[0352] 용어 "암"은 제어불가능하게 증식하고 정상 신체 조직을 침윤하여 파괴하는 능력을 갖는 비정상적인 세포의 발달을 특징으로 하는 질환 부류를 지칭한다. 예를 들면, 문헌을 참조한다[*Stedman's Medical Dictionary*, 25th

ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990]. 예시적인 암은 혈액학적 악성종양을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "혈액학적 악성종양"은 혈액, 골수, 및/또는 림프절에 발생하는 종양을 언급한다. 예시적인 혈액학적 악성종양은, 백혈병, 예를 들면 급성 림프구성 백혈병 (ALL)(예를 들면, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML) (예를 들면, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수성 백혈병 (CML) (예를 들면, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들면, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예를 들면 호지킨 림프종 (HL) (예를 들면, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들면, B-세포 NHL, 예를 들면 미만성 대세포 림프종 (DLCL) (예를 들면, 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL, 예를 들면, 활성화된 B-세포 (ABC) DLBCL (ABC-DLBCL)), 소포 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소형 림프구성 림프종 (CLL/SLL), 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들면, 검막-연관 림프구 조직(MALT) 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격 B-세포 림프종, 벼킷 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(WM, 림프형질세포성 림프종), 텔모양 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종, 중추신경계(CNS) 림프종 (예를 들면, 원발성 CNS 림프종 및 이차 CNS 림프종); 및 T-세포 NHL, 예를 들면 전구체 T-림프모구 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL)(예를 들면, 피부 T-세포 림프종 (CTCL)(예를 들면, 균상식육종, 세자리 중후군), 혈관면역모세포 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병증 타입 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 및 역형성 대세포 림프종); 면역 특별격리 부위의 림프종 (예를 들면, 뇌 림프종, 눈 림프종, 태반의 림프종, 태아의 림프종, 고환 림프종); 전술된 백혈병/림프종 중 하나 이상의 혼합; 골수형성이상; 및 다발성 골수종 (MM)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가의 예시적인 암은 폐 암 (예를 들면, 기관지원성 암종, 소세포 폐 암 (SCLC), 비-소세포 폐 암 (NSCLC), 폐의 선암종); 신장 암 (예를 들면, 신모세포종, a.k.a. 월름 종양, 신장 세포 암종); 청신경초종; 선암종; 부신 암; 항문 암; 혈관육종 (angiosarcoma) (예를 들면, 림프관육종, 림프관 내피 육종, 혈관육종 (hemangiosarcoma)); 충수 암; 양성 단세포군 감마글로불린병증; 담도 암 (예를 들면, 담관암종); 방광 암; 유방 암 (예를 들면, 유방의 선암종, 유방의 유두모양 암종, 유선 암, 유방의 수질 암종); 뇌 암 (예를 들면, 수막종, 아교모세포종, 신경아교종 (예를 들면, 성상세포종, 희소돌기아교세포종), 속질모세포종); 기관지 암; 유암종 종양; 자궁경부 암 (예를 들면, 자궁경부 선암종); 융모막암종; 척삭종; 두개인두종; 결장직장 암 (예를 들면, 결장 암, 직장 암, 결장직장 선암종); 결합 조직 암; 상피 암종; 뇌실막종; 내피 육종 (예를 들면, 카포시 육종, 다발성 특발 출혈 육종); 자궁내막 암 (예를 들면, 자궁 암, 자궁 육종); 식도 암 (예를 들면, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안구 암 (예를 들면, 안내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 파다호산구증가증; 담낭 암; 위 암 (예를 들면, 위 선암종); 위장관 기질 종양(GIST); 생식 세포 암; 두경부 암 (예를 들면, 두경부 편평 세포 암종, 구강 암 (예를 들면, 구강 편평 세포 암종), 인후 암 (예를 들면, 후두 암, 인두 암, 비인두 암, 구인두 암)); 중쇄병 (예를 들면, 알파쇄병, 감마쇄병, 뮤쇄병; 혈관모세포종; 하인두 암; 염증성 근섬유모세포 종양; 면역세포 아밀로이드증; 간암 (예를 들면, 간세포 암 (HCC), 악성 간세포암); 평활근육종 (LMS); 비만세포증 (예를 들면, 전신 비만세포증); 근육 암; 골수형성이상 증후군 (MDS); 중피종; 골수증식성 장애 (MPD) (예를 들면, 진성 적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명 골수 화생 (AMM) a.k.a. 골섬유증 (MF), 만성 특발성 골섬유증, 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 중성구 백혈병 (CNL), 과다호산구 증후군 (HES)); 신경모세포종; 신경섬유종 (예를 들면, 신경섬유종증 (NF) 1형 또는 2형, 신경집증증); 신경내분비 암 (예를 들면, 위장관췌장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 유암종 종양); 골육종 (예를 들면, 골암); 난소 암 (예를 들면, 낭선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종); 유두모양 선암종; 췌장 암 (예를 들면, 췌장 선암종, 관내 유두모양 점액 신생물 (IPMN), 섬 세포 종양); 음경 암 (예를 들면, 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시 신경외배엽 종양 (PNT); 혈장 세포 신생물; 방종양성 증후군; 상피내 신생물; 전립선 암 (예를 들면, 전립선 선암종); 직장 암; 횡문근육종; 침샘 암; 피부 암 (예를 들면, 편평 세포 암종 (SCC), 각질 가시세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)); 작은창자 암 (예를 들면, 충수 암); 연 조직 육종 (예를 들면, 악성 섬유 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장 암; 땀샘 암종; 윤활막종; 고환 암 (예를 들면, 고환종, 고환 배아 암종); 갑상선 암 (예를 들면, 갑상선의 유두모양 암종, 유두모양 갑상선 암종 (PTC), 수질 갑상선 암); 요도 암; 질 암; 및 외음부 암 (예를 들면, 외음부의 파제트병)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0354] 일부 양태에서, 용어 "암"은 구강, 폐, 위장, 비뇨생식관, 간, 골, 신경계, 부인과, 피부, 갑상선, 또는 부신과 같은 유형의 암들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 보다 구체적으로는, "암"은 하기 암들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 구강 암: 협강 암, 구순 암, 설 암, 구강 암(mouth cancer), 인두 암; 심장 암: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 또는 기형종; 폐 암: 기관지원성 암종 (편평 세포 또는 표피모양, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 샘종,

육종, 림프종, 연골종성 파오종, 또는 중피종; 위장 암: 식도 암 (편평 세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 암 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 암 (도관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암 종 종양, 비포마), 작은창자 또는 소장 암 (선암종, 림프종, 유암종 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 큰창자 또는 대장 암 (선암종, 관샘종, 융모 샘종, 파오종, 평활근종), 결장 암, 결장-직장 암, 결장직장 암, 또는 직장 암; 비뇨생식관 암: 신장 암 (선암종, 월름 종양 [신모세포종], 림프 종), 방광 암 및 요도 암 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 암 (고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 세포간 세포 암종, 섬유종, 섬유샘종, 샘종모양 종양, 지방종); 간암: 간세포암 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 샘종, 혈관종, 또는 담관 암; 골 암: 골형성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (그물 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액유사섬유종, 유골 골종 또는 거대 세포 종양; 신경계 암: 두개골 암 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막 암 (수막종, 수막육종, 신경아교종증), 뇌 암 (성상세포종, 속질모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 종자세포종 [송과체종], 다형성 아교모세포종, 희소돌기아교세포종, 신경집종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 또는 수막종, 신경아교종, 육종); 부인과 암: 자궁 암 (자궁내막 암종), 자궁경부 암 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 암 (난소 암종 [장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 암 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 후색종), 질 암 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도모양 육종 (배아 횡문근육종), 나팔관 암 (암종), 또는 유방 암; 피부 암: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 또는 켈로이드; 갑상선 암: 유두모양 갑상선 암종, 소포 갑상선 암종, 다발성 내분비 신생물 2A형, 다발성 내분비 신생물 2B형, 가족성 수질 갑상선 암, 크롬친화세포종, 또는 부신경절종; 또는 부신 암: 신경모세포종.

[0355]

다른 양태에서, 암은 폐 암 (예를 들면, 비-소세포 폐 암, 소세포 폐 암), 두경부 암, 췌장 암, 유방 암 (예를 들면, 삼중 음성 유방 암), 위 암, 뇌 암, 자궁내막 암, 췌장 암, 담도 암, 방광 암, 결장직장 암, 아교모세포 종, 식도 암, 간세포 암종, 또는 난소 암이다.

[0356]

용어 "염증성 질환"은 염증이 원인이 되거나 염증으로부터 초래되거나 염증을 초래하는 질환을 지칭한다. 용어 "염증성 질환"은 또한 비정상적인 조직 손상 및/또는 세포 사멸을 초래하는 마크로파지, 과립구, 및/또는 T-림프구에 의한 과장된 반응을 초래하는 조절되지 않은 염증성 반응을 지칭할 수 있다. 염증성 질환은 급성 또는 만성 염증성 병태일 수 있고, 감염 또는 비-감염 원인으로부터 초래될 수 있다. 염증성 질환은, 비체한적으로, 죽상경화증, 동맥경화증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 류머티스성 다발성 근육통 (PMR), 통풍 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 윤활낭염, 건선, 낭성섬유증, 관절婢염, 류머티스성 관절염, 염증성 관절염, 쇼그伦 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 전신 경화증 (공피증), 강직척추염, 다발근육염, 피부근염, 천포창, 유사천포창, 당뇨병 (예를 들면, I형), 중증근육무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브병, 굿파스처병, 혼합 결합 조직 질환, 경화 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 케양성 대장염, 악성 빈혈, 염증성 피부증, 보통 간질성 폐렴 (UIP), 석면증, 규폐증, 기관지화장증, 베릴륨증, 활석증, 진폐증, 사코이드증, 박리 간질성 폐렴, 림프구 간질성 폐렴, 거대 세포 간질성 폐렴, 세포 간질성 폐렴, 외인성 알레르기 폐포염, 베게너 육아종증 및 관련 형태의 맥관염(즉두 동맥염 및 결절다발동맥염), 염증성 피부증, 간염, 지연형 과민성 반응(예를 들면, 옻나무 피부염), 폐렴, 기도 염증, 성인 호흡곤란 증후군 (ARDS), 뇌염, 즉각 과민성 반응, 천식, 건초열, 알레르기, 급성 아나필락시스, 류머티스 열, 사구체신염, 신우신염, 봉와직염, 방광염, 만성 담낭염, 허혈 (허혈성 손상), 재관류 손상, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 융모양막염, 결막염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상파염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위소장 대장염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신장염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장 염, 이하선염, 심장막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 비염, 자궁관염, 동염, 구내염, 윤활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 외음질염, 맥관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 즉두 동맥염, 횡단 척수염, 괴사성 근막염, 및 괴사성 소장결장염을 포함한다. 눈 염증성 질환은 수술후 염증을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0357]

"자가면역 질환"은 피험자 신체에 일반적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 피험자 신체의 부적절한 면역 반응으로부터 일어나는 질환을 지칭한다. 다시 말해서, 면역계는 신체의 일부를 병원균으로 오인하여 자신의 세포를 공격한다. 이는 특정 기관에(예를 들면, 자가면역 갑상선염에서) 한정될 수 있거나, 상이한 위치에서 특정 조직에 관련된다(예를 들면, 폐와 신장 둘 다에서 기저막에 영향을 미칠 수 있는 굿파스처병). 자가면역 질환의 치료는 통상적으로 면역억제, 예를 들면, 면역 반응을 저하시키는 약물처치에 의한 것이다. 예시적인 자가면역 질

환은 사구체신염, 굿파스처 증후군, 괴사성 혈관염, 림프절염, 결절동맥주위염, 전신 홍반성 루푸스, 류머티스 관절염, 건선 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 케양성 대장염, 전신 경화증, 피부근염/다발근육염, 헝-인자 질 항체 증후군, 공피증, 보통 천포창, ANCA-연관 혈관염(예를 들면, 베게너 육아증증, 혼미경 다발혈관염), 포도막염, 쇼그伦 증후군, 크론병, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 라임병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 및 심근병증을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0358] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 방법은, 이를 필요로 하는 피험자에게 DNA-손상제를 투여하고, 약 8시간과 약 48시간 사이 이후에 피험자에게 DNA-PK 저해제를 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA 손상제 투여 후 약 8시간 및 약 30시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA 손상제 투여 후 약 10시간과 약 20시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA 손상제 투여 후 약 12시간과 약 18시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA 손상제 투여 후 약 14시간과 약 18시간 사이에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA 손상제 투여 후 약 14시간 및 약 16시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-PK 저해제는 DNA 손상제 투여 후 약 16시간에 투여된다. 일부 양태에서, DNA-손상제는 화학요법이다.

[0359] 투여가 고려되는 "피험자"는 사람; 상업적으로 관련된 포유류(예를 들면, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개) 및 조류(예를 들면, 상업적으로 관련된 조류, 예를 들면 닭, 오리, 거위, 및/또는 칠면조)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 치료를 필요로 하는 피험자는 증식성 장애를 갖는 것으로 식별된 피험자이며, 즉, 피험자는 증식성 장애(예를 들면, 암)를 갖는 것으로 의사에 의해 (예를 들면, 당업계에 공지된 방법을 사용하여) 진단되었다. 일부 양태에서, 치료를 필요로 하는 피험자는 증식성 장애를 갖거나 발병될 것으로 의심되는 피험자, 예를 들면, 증식성 장애를 나타내는 하나 이상의 증상이 있는 피험자이다. 추가로, 용어 "치료를 필요로 하는 피험자"는 증식성 장애를 한번 가졌지만 이의 증상이 경감된 사람을 포함한다. 암의 경우, 하나 이상의 증상 또는 임상적 특징은 종양의 유형 및 위치에 좌우된다. 예를 들면, 폐 종양은 기침, 호흡곤란, 또는 가슴 통증을 유발시킬 수 있다. 결장의 종양은 체중 감소, 설사, 변비, 철 결핍성 빈혈, 및 혈변을 유발시킬 수 있다. 오한, 피로, 열, 식욕 감퇴, 불쾌감, 식은 땀, 및 체중 감소와 같은 증상들은 대부분 종양의 의해 일어난다.

[0360] 본원에 사용된 용어 "투여하다(administer)", "투여함(administering)", 또는 "투여(administration)"는 하나 이상의 치료제를 주입, 흡수, 섭취, 주사, 또는 흡입함을 지칭한다.

[0361] 본원에 사용된 용어 "치료(treatment)", "치료하다(treat)", 및 "치료함(treating)"은 증식성 장애의 개시의 반전, 경감, 지연, 또는 증식성 장애의 진행의 저해를 지칭한다. 일부 양태에서, 치료는 하나 이상의 징후 또는 증상이 발달되거나 관찰된 후 집행될 수 있다. 다른 양태에서, 치료는 증식성 장애의 징후 또는 증상의 부재하에 집행될 수 있다. 예를 들면, 치료는 감수성 개체에서의 증상의 개시 전에 (예를 들면, 증상의 병력을 고려하여 및/또는 유전성 또는 기타 감수성(susceptibility) 인자를 고려하여) 집행될 수 있다. 치료는 또한 증상이 해소된 후, 예를 들면, 재발의 지연 또는 예방을 위해 계속될 수 있다.

[0362] 본원에 사용된 용어 "종양 부하(tumor burden)"는 이의 당업계에서 통상적인 의미를 가지며, 암 세포의 수, 종양의 크기, 또는 체내 암의 양을 지칭할 수 있다.

[0363] 본원에 사용된 용어 "약"은 이의 당업계에서 통상적인 의미를 갖는다. 시간에 관련된 일부 양태에서, 약은 명시된 시간(의 전 및/또는 후)의 50분 이내, 40분 이내, 30분 이내, 20분 이내, 10분 이내, 5분 이내, 또는 1분 이내일 수 있다. 용량에 관련된 일부 양태에서, 약은 명시된 용량(미만 및/또는 초과)의 20%이내, 15%이내, 10%이내, 5% 이내, 또는 1% 이내일 수 있다.

[0364] "치료적 유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 끌어내기에, 즉, 증식성 장애를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. "유효량" 및 "치료적 유효량"은 본원에서 동의어로 사용된다. 당업자에 의해 인지될 수 있는 바와 같이, 본원에 기재된 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 병태, 투여 방식, 및 피험자의 연령과 건강과 같은 인자에 따라 가변적일 수 있다. 유효량은 신생물에 관련된 하나 이상의 증상을 감속, 감소, 저해, 호전 또는 반전시키는데 필요한 양을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 암의 치료에서, 이러한 용어는 종양의 크기 감소를 언급할 수 있다.

[0365] 화합물의 유효량은 하나 이상의 용량 투여에서 약 0.001mg/kg 내지 약 1000mg/kg으로 (투여 방식에 따라) 1일 또는 수 일 동안 가변적일 수 있다. 특정 양태에서, 유효량은 약 0.001mg/kg 내지 약 1000mg/kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 750mg/kg, 약 0.1mg/kg 내지 약 500mg/kg, 약 1.0mg/kg 내지 약 250mg/kg, 약 10.0mg/kg 내지 약 150mg/kg으로 가변적이다.

- [0366] 본원에 제공된 화합물은, 장관(예를 들면, 구강), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 수막강내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 절내, 복막내, 국소(분말, 연고, 크림, 및/또는 점적제에 의해), 점막, 비강, 불, 설하를 포함하는 임의의 경로로; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 구강 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로 투여할 수 있다. 특히 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여(예를 들면, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 지역 투여, 및/또는 발병 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적합한 투여 경로는 제제의 성질(예를 들면, 위장관 환경에서 이의 안정성), 및/또는 피험자의 상태(예를 들면, 피험자가 경구 투여를 허용할 수 있는지 여부)를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [0367] 치료적 유효량을 성취하는데 요구되는 화합물의 정확한 양은, 예를 들면, 피험자의 종, 연령, 및 일반적 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정 화합물의 식별, 투여 방식 등에 좌우되어 피험자에 따라 가변적일 것이다. 목적하는 용량을 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로, 3일에 한번, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달할 수 있다. 특정 양태에서, 목적하는 용량을 다중 투여(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 이상 투여)를 사용하여 전달할 수 있다.
- [0368] 특정 양태에서, 70kg 성인 사람에게 1일 1회 이상 투여하기 위한 화합물의 유효량은 단위 투여형당 화합물 약 0.0001mg 내지 약 3000mg, 약 0.0001mg 내지 약 2000mg, 약 0.0001mg 내지 약 1000mg, 약 0.001mg 내지 약 1000mg, 약 0.01mg 내지 약 1000mg, 약 0.1mg 내지 약 1000mg, 약 1mg 내지 약 1000mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 1000mg, 또는 약 100mg 내지 약 1000mg을 포함할 수 있다.
- [0369] 특정 양태에서, 본원에 제공된 화합물은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위해 1일 1회 이상 1일당 피험자 체중당 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 0.1mg/kg 내지 약 40mg/kg, 바람직하게는 약 0.5mg/kg 내지 약 30mg/kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/kg, 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg, 보다 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg을 전달하기에 충분한 용량 수준으로 투여할 수 있다.
- [0370] 본원에 기재된 용량 범위는 성인에게 제공된 약제학적 조성물의 투여에 대한 가이드라인을 제공하는 것임을 인식할 것이다. 어린이 또는 청소년에게 투여되는 양은, 예를 들면, 의학 전문가 또는 당업자에 의해 결정될 수 있으며 성인에게 투여되는 것보다 적거나 동일할 수 있다.
- [0371] 생물학적 샘플
- [0372] DNA-PK 경로의 저해제로서, 화합물 및 조성물은 생물학적 샘플에서도 유용하다. 하나의 측면은, 생물학적 샘플에서 DNA 손상을 유도하고 DNA-PK를 저해하는 것에 관한 것으로, 이 방법은, 상기 생물학적 샘플을 DNA-손상제와 접촉시키고 이어서 샘플을 약 8 내지 48시간 후 DNA-PK 활성을 저해시키는 화합물과 접촉시킴을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 시험관내 또는 생체외 샘플을 의미하며, 비제한적으로, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유류로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 누액, 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.
- [0373] 생물학적 샘플에서의 DNA 손상의 유도 및 이어서 DNA-PK 활성의 저해는 당업자에게 공지된 다양한 목적을 위해 유용하다. 이러한 목적의 예는 수혈, 장기 이식, 및 생물학적 표본 저장을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0374] 실시예
- [0375] 전술된 설명을 고려하여, 이하 제시된 특정한 비제한적인 예들은 설명을 목적으로 한 것으로 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주를 한정시키려는 것은 아니다.
- [0376] 본원에 사용된 바와 같이, 모든 약어, 기호 및 관례는 현재의 과학 문헌에서 사용되는 것들과 일치한다. 예를 들면 문헌[Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997]을 참조한다. 이하 정의들은 본원에서 사용되는 용어 및 약어를 기술한다:

약어	용어
APCI	대기압 화학적 이온화
ATCC	미국 표준 균주 (American Type Culture Collection)
ATM	모세관확장실조 돌연변이 키나아제
ATR	모세관확장실조 및 Rad3-관련 키나아제
AUC	농도 대 시간 곡선 아래 면적
bid	1일 2회
BQL	정량 한계 이하
DBS	건조된 혈반 (dried blood spot)
ΔC	대조군 그룹에서의 종양 체적의 변화
ΔT	치료 군에서의 종양 체적의 변화
DNA	데옥시리보핵산
DNA-PK	DNA 의존성 단백질 키나아제
DNA-PKcs	DNA 의존성 단백질 키나아제 촉매 서브유닛
DSB	이중 가닥 DNA 절단
HR	동종 재조합
IR	이온화 방사선
IP	복강내
IV	정맥내
LC/MS/MS	액체 크로마토그래피 - 질량 분석법 및 액체 크로마토그래피 - 이중 질량 분석법
LLOQ	정량 하한 (Lower limit of quantification)
MRM	다중 반응 탐색 (Multiple reaction monitoring)
mTOR	포유류 라파마이신 표적
NHEJ	비-상동 말단 연결
PLD	페길화된 리포솜 독소루비신 (DOXIL®)
PIKK	포스파티딜이노시콜 3-키나아제-관련 키나아제
PO	경구 투여
qd	1일 1회
SEM	평균의 표준 오차
Ti	치료일에서의 종양 체적
DMSO	디메틸 살포사이드
DMEM	둘베코 변형 이글 배지

pen/strep	페니실린 스트렙토마이신
NSCLC	비-소세포 폐 암
SCLC	소세포 폐 암
HEPES	4-(2-하이드록시에틸)-1-파페라진에탄설폰산
L	종양의 최장 치수
W	종양의 최단 치수
MC	메틸셀룰로오스
ANOVA	일원 분산 분석
DOX	독소루비신
EC50	최대 유효 농도의 절반
BSA	소 혈청 알부민
FBS	소 태아 혈청
NA	평가하지 않음
PC-1	1차 배양-1
PBS	인산 완충 식염수
RT	방사선요법
TCA	종양 화학민감성 검정
CSC	암 줄기 세포
HCC	간세포 암종
IGRT	이미지-안내 방사선요법 (Image-guided radiotherapy)
5-FU	5-플루오로우라실
CR	완전 반응
MTD	최대 내약 용량 (Maximum tolerated dose)
MTV	평균 종양 체적
PR	부분 반응
QW	1주 1회
RPM	분당 회전수
SC	피하
TFS	종양이 없는 생존자
TGI	종양 성장 저해
TV	종양 체적

[0378]

실시예 1: 투여를 위한 화합물 B-2 CoX 및 폐길화된 리포솜 독소루비신

[0379]

화합물 B-2 아디프산 공결정. 화합물 B-2 아디프산 공결정의 제조 및 특성화가 WO 2015/058067에 개시되어 있으며, 이는 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 제조 및 특성화 방법은 하기 본 명세서에도 제공된다.

[0380]

화합물 B-2 CoX의 제조. 1리터 재킷 용기(jacketed vessel)(오버헤드 교반을 수행함)를 화합물 B-2(1.000당량), 아디프산(2.614당량), 1-프로판올(122.564당량)으로 충전하고 슬러리를 750rpm에서 교반하였다. 공결정의 씨드(0.5% 공결정 씨드)를 첨가하고 반응 혼합물을 25°C에서 교반하였다. 분취액(aliquot)을 제거하고 라만 분광법으로 분석하여 공결정 형성을 모니터링하였다. 114시간 후 공결정 형성이 완료된 것으로 판정하였다. 용매 수준이 습윤 케이크와 동일해질 때까지 슬러리를 600mL 중간 다공성 프렛 깔때기(fritted funnel)를 사용하여 여과하였다. 모액을 단리하고, 표지하고, 내용물을 분석하였다. 이어서, 습윤 케이크를 1-프로판올로 세척하였다. 습윤 케이크 고체를 칭량하고 50°C 진공 오븐에서 건조시켰다. HPLC 분석은 화합물 B-2 대 아디프산("화합물 B-2 CoX")에 대해 약 2:1의 화학양론을 나타내었다. 이 방법으로 생성된 공결정은 다형체 A형과 B형 공결정의 혼합물을 생성한다.

[0381]

도 24는 화합물 B-2와 아디프산 사이에서 형성된 공결정("화합물 B-2 CoX")의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0382]

아디프산과 화합물 B-2의 공결정("화합물 B-2 CoX")에 대한 열 중량 분석 곡선을 도 25에 나타낸다. 이 도면은, 두 개 공결정에서 약 150°C에서 출발하는 아디프산의 손실을 보여준다.

[0383]

화합물 B-2와 아디프산의 공결정("화합물 B-2 CoX")에 대한 대표적인 시차 주사 열량계 씨모그램을 도 26에 나

타낸다.

[0385] 고체 상태 NMR 스펙트럼(ss-NMR)을, Bruker-Biospin 4mm HFX 프로브가 장착된 Bruker-Biospin 400MHz Advance III 와이드-보어 분광기로 얻었다. 대략 70mg의 각각의 샘플을 전량 Bruker-Biospin 4mm ZrO₂ 회전자 내에 충전하였다. 통상 12.5kHz의 마법 각 회전(magic angle spinning)(MAS) 속도가 적용되었다. 회전시 마찰열의 영향을 최소화하기 위해 프로브 헤드의 온도를 275^oK로 설정하였다. 모든 실험에서 30초의 이완 지연이 사용되었다. ¹³C CPMAS 실험의 CP 접촉 시간은 2ms로 설정되었다. 선형 램프(linear ramp)(50%에서부터 100%까지)가 있는 CP 양성자 필스를 사용하였다. Hartmann-Hahn 매치는 외부 기준 시료(글리신)에서 최적화되었다. SPINAL 64 디커플링은 대략 100kHz의 전계 강도(field strength)와 함께 사용하였다. 화학적 이동은, 이의 업필드 공명(upfield resonance)이 29.5ppm으로 설정된 아다만탄의 외부 표준에 대해 참조되었다. 이어서 용매로 세척하고, ss-NMR을 사용하여 화합물 B-2와 아디프산의 공결정 복합체("화합물 B-2 CoX")를 조사하였다. 도 27을 참조한다.

[0386] **화합물 B-2의 아디프산 공결정의 다형체 A형의 제조:** A형 및 B형의 혼합물(전술된 바와 같이 제조된 화합물 B-2 CoX:아디프산 공결정 및 221mg의 아디프산) 322mg을 9.8g의 아세톤 중에서 20 내지 30°C에서 30일 동안 교반하였다. 원심 분리 필터 장치를 사용하여 0.45μm 멤브레인 필터를 통해 필터 원심분리함으로써 대략 50mg의 고체를 단리하고 진공하에 20 내지 30°C에서 대략 2시간 동안 건조시켰다. 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 A형의 ¹³C NMR 스펙트럼을 도 28에 나타낸다.

[0387] **화합물 B-2의 아디프산 공결정의 다형체 B형의 제조 2:** 50g의 메탄올과 117.5g의 디클로로메탄을 유리병에 칭량하고 진탕하여, 분무 건조를 위한 용매 혼합물을 제조하였다. 500mg의 화합물 B-2, 176.2mg의 아디프산 및 19.3g의 메탄올 디클로로메탄 혼합물을 투명한 유리 바이알 내에 칭량하고 고체가 모두 용해될 때까지 교반하였다. Buchi 미니 스프레이 드라이어 B-290을 사용하여 하기 설정에 따라 이 용액을 분무 건조하였다.

매개변수	설정
유입 온도	99 °C
아스피레이터	100%
펌프	40%
콘텐서	-5°C
노즐	1mm
아토마이저	35mm
여과기 압력	-60mbar

[0388]

단리된 재료를 실온에서 2개월에 걸쳐 화합물 B-2:아디프산 공결정 B형으로 완전히 재결정시켰다. 화합물 B-2의 아디프산 공결정의 B형의 ¹³C NMR 스펙트럼을 도 29에 나타낸다.

[0389]

화합물 B-2 아디프산 공결정 혼탁액: 단위 투여량 혼탁액 키트를 "화합물 B-2 CoX"(이는 2:1 몰 비의 화합물 B-2:아디프산 공결정, A형 및 B형의 혼합물이다) 분말 및 비히클로 제조하고, 8mg/ml로(투여량 < 300mg) 또는 50mg/ml로(투여량 ≥ 300mg) 용량 조정하였다. 비히클은 0.5% 메틸셀룰로오스(중량/용적[w/v]), 0.1% 나트륨 벤조에이트, 0.1% 벤조산을 함유한다. 폴리에틸렌 캡이 달린 폴리프로필렌 병을 사용하여 분말 및 비히클 둘 다를 분배하였다. 화합물 B-2 CoX 분말을, 추가의 아디프산 안정화제와 함께, 2개 분취액의 투여 비히클(0.5% 메틸셀룰로오스, 0.1% 나트륨 벤조에이트, 0.1% 벤조산)을 갖는 용기 내에 분말로서 공급하였다. 하나의 비히클 분취액을 분말 용기에 첨가하고, 혼합물을 진탕하여 혼탁시켰다. 추가 분취량의 비히클을 사용하여 용기를 한 번 더 세정하였다.

[0390]

폐길화된 리포솜 독소루비신 (PLD): 일회용 바이알로서 공급되는 PLD: 20mg/10mL. 희석된 PLD를 2 내지 8°C에서 냉장하였다.

[0391]

실시예 2: 독소루비신 염산염에 대한 A549 폐 암 세포의 감작화의 화합물 B-2 노출의 기간 및 시기의 효과

[0392]

세포주, 시약, 장비, 소프트웨어: 사람 암 세포주 A549(CCL-185)를 미국 표준 균주(ATCC; 미국 버지니아주 머내서스)로부터 얻었다. 이들 실험에서 사용한 화합물 B-2는 공결정으로서 제조하지 않았다. 화합물 B-2의 10mM 스톡 용액을 DMSO(ATCC 카탈로그 # 4-X) 내에서 제조하여 -20°C에서 저장하였다. 독소루비신 염산염(dox)을 Sigma(미국 미주리주 세인트 루이스)(카탈로그 # D1515)로부터 얻고, DMSO에 10mM 농도로 용해시키고 -20°C에서 저장하였다.

[0393]

세포 배양: A549 사람 폐 암 세포주를, 10% 소 태아 혈청(Hyclone, 카탈로그 # SH30071.03), 1x GlutaMAX(Life

Technologies, 카탈로그 # 35050-061), 피루베이트(Life Technologies, 카탈로그 # 11360-070) 및 1x 페니실린/스트렙토마이신(Life Technologies, 카탈로그 # 15070)(완전 배지)으로 보충된 DMEM(Life Technologies, 카탈로그 # 11995) 내에서 배양하였다. 세포를 3 내지 4일마다 계대배양(passaging)하여 준용합 상태를 유지하였다. 세포를 96-웰, 투명-바닥 마이크로플레이트(Corning, 카탈로그 # 3904)에서 세포 1000개/웰로 플레이팅하고, 37°C 5% CO₂ 항온배양기 부착기에서 범색 항온배양하고 화합물을 첨가하였다.

[0395] **화합물 B-2 및 독소루비신 염산염에 의한 치료:** 화합물 B-2 및 독소루비신 염산염의 10mM 스톡을 DMSO 내에서 제조하고 이를 플레이팅된 세포들과 조합하여 HP 디지털 디스펜서 D300(Tecan, 스위스)을 사용하여 첨가하였다. 이를 실험을 위해, 모든 농도에서의 화합물 B-2와의 조합을, 플레이트의 X-축 상에서 화합물 B-2를 20 μM로부터 0.1 μM로의 적정으로서 첨가하는 조합 매트릭스를 사용하여 단일 수행하고, Y-축 상에서, 독소루비신 염산염을, 6일 및 24시간 공동-항온배양 실험에 대해 80nM로부터 0.125nM로의 2배 희석 나머지 실험에 대해 8nM 내지 0.0125nM에서 첨가하였다. 하나의 행은 화합물 B-2 적정만을 함유하고 하나의 열(column)은 독소루비신 염산염 적정만을 함유하였다. 두 개의 세포주를 비치료 대조군으로서 사용하여, 이로부터 치료된 세포의 잔존 생존율을 판정하였다. 세포를 37°C에서, 5% CO₂, 95% 공기 및 100% 상대 습도에서 배양하였다. 화합물 첨가의 시기, 플레이트 벽으로부터의 화합물의 위치아웃 및 독소루비신 염산염의 재첨가는 도 1에 기재되어 있다. 간단히 말하면, 플레이트 내의 모든 벽으로부터의 배지를 멀티-피펫을 사용하여 수동 제거하고, 신선한 배지(화합물 아님)를 첨가하고, 이어서 다시 제거하고, 이어서 신선한 배지를 마지막 1회 첨가하였다. 독소루비신 염산염의 재첨가를, 제시된 경우, 도 1에 서술된 바와 같이 HP D300을 사용하여 수행하였다. 24시간 후, 전술된 바와 같이 모든 플레이트들을 세척하고 신선한 배지(화합물 아님)를 첨가하였다. 플레이트를 추가 5일 동안(총 6일) 항온배양하였다.

[0396] **세포 생존율 분석:** 개시 화합물 첨가 후 6일, 50μl의 CellTiterGlo(제조업자의 프로토콜에 따라 제조됨)를 화합물 적정 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 발광을 Pherastar FS 발광 판독기(BMG Labtech, 독일 오픈베르크)에서 판독하고 추후 모든 분석에서 이들 값을 사용하였다.

[0397] **컴퓨터를 사용한 방법:** 화합물 B-2 첨가의 상이한 시간 및 화합물 B-2 노출의 기간을 시험하는 일련의 실험에서, 독소루비신 염산염 및 화합물 B-2 농도의 매트릭스에 대해 세포 생존율을 평가하였다. 이들 실험 각각으로부터의 데이터를 별도로 분석하였다. 각 실험의 분석 단계는 다음과 같다.

[0398] 1. 각각의 화합물 B-2 농도에 대해, 독소루비신 염산염의 EC₅₀을 Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 이어서, EC₅₀에 가장 가까운 독소루비신 염산염 농도의 매트릭스에서의 농도를 식별하였다.

[0399] 2. 상가 모델(additive model)을 사용하여 예상되는 분획 저해는 하기 화학식을 사용하여 (단계 #1로부터) 화합물 B-2 농도 및 상응하는 독소루비신 EC₅₀에 가장 가까운 독소루비신 염산염 농도의 각각의 조합을 위해 계산하였다(Bliss CI (1939) The toxicity of poisons applied jointly. *Ann Appl Boil* 26:585-615):

$$I_{\text{add}} = I_x + I_y - I_x * I_y$$

[0401] 여기서, I_x는 세포를 화합물 B-2만으로 항온배양함으로 인한 분획 저해이고, I_y는 세포를 독소루비신 염산염만으로 항온배양함으로 인한 분획 저해이고, I_{add}는 상가 모델하에 세포를 독소루비신 염산염과 화합물 B-2로 항온배양함으로써 예상되는 분획 저해이다.

[0402] 3. 블리스(Bliss) 독립 점수 대 화합물 B-2 농도의 플롯을 구성하여 전반적인 블리스 곡선하 면적(AUC)을 계산하였다.

[0403] 블리스 AUC를 독소루비신 염산염 EC₅₀에서 계산하였는데, 이는, 독소루비신 염산염의 효능이 이 농도 부근의 화합물 B-2에 의해 최대로 영향을 받을 것으로 예상되기 때문이다. 4시간 동안의 화합물 B-2 노출에 의한 실험의 EC₅₀ 값은, 이들 실험에 대한 낮은 분획 저해로 인해 신뢰성 있게 계산할 수 없었으며 따라서 블리스 AUC는 이들 실험에 대해 보고되지 않았다.

[0404] **A549 세포를 독소루비신 염산염으로 24시간 동안 그리고 화합물 B-2로 4, 8, 12 또는 16시간 동안 치료한 결과:** 블리스 AUC를 전술한 바와 같이 계산하였다. 결과를 표 1에 나타낸다. 화합물 B-2를 독소루비신 염산염과 동시에 첨가하고 세포를 화합물 B-2에 24시간 동안 노출시키거나 (표 1의 실험 A) 또는 독소루비신 염산염을 첨가한 후 8 또는 12시간에 화합물 B-2를 첨가하고 (실험 C) 세포를 화합물 B-2에 16시간 동안 노출시켜, 유사한 점수

를 얻었다. 화합물 B-2를 독소루비신 염산염 첨가 후 12시간 또는 16시간에 첨가하는 경우 각각 12시간 또는 8시간의 화합물 B-2 노출 지속시간(실험 G, L)에서도 상승작용이 관찰되었다. 반면, 독소루비신 염산염 첨가 후 16시간 동안 화합물 B-2에 노출되면 블리스 AUC가 훨씬 낮아진다(실험 B). 이러한 결과는, 24시간 독소루비신 염산염 처리의 후반 절반 동안 8시간만큼 적은 양의 화합물 B-2 노출이 독소루비신 염산염과 화합물 B-2 사이의 상승작용에 충분함을 보여준다.

표 1. 블리스 분석 결과

첨가 시간(시간)	노출 기간(시간)	블리스 AUC	실험*
0	24	728	A
0	16	101	B
8	16	710	C
0	12	ND	D
4	12	266	E
8	12	ND	F
12	12	415	G
0	8	71	H
4	8	49	I
8	8	12	J
12	8	124	K
16	8	323	L
0	4	ND	M
4	4	ND	N
8	4	ND	O
12	4	ND	P
16	4	ND	Q

ND는 판정하지 않는다.* 도 1 참조

[0405]

요약 및 결론: 본 연구는 화합물 B-2에 노출된 A549 폐 암 세포를 0시간과 24시간 동안, 그리고 독소루비신 염산염을 24시간 동안 시험판내 생존능으로 평가하였다. 이 연구의 데이터는, 24시간 기간의 후반 절반 및 8시간 동안의 화합물 B-2의 적용범위가 상승작용을 나타내기에 충분함을 보여준다. 이들 데이터는 독소루비신 염산염 첨가 후 최대 12시간 동안 화합물 B-2의 첨가를 지연시키는 것이 배합물의 효능을 감소시키지 않는다는 가설과 일치한다.

[0407]

실시예 3: 세포주 이종이식 모델에서 DOXIL®과 함께 사용되는 화합물 B-2 CoX의 평가

[0408]

HT-29, HCT 116, OVCAR-3, NCI-H1048, 또는 NCI-H2126 세포로 이식된, 암컷 nu/nu 누드 마우스(Charles River Laboratories, 미국 매사추세츠주 월밍턴, 또는 Beijing Vital River Lab Animal Technology Company Limited, 중국 베이징)에서 DOXIL®(독소루비신 염산염 리포솜 주사액)와 조합된 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다. 하기 자세히 설명된 바와 같이, 종양이 대략 200mm³에 도달하면, 마우스를 DOXIL®(1.5, 3, 6 또는 12mg/kg)만으로 또는 서로 다른 투여량 수준 및 일정과 함께 처리하였다. DOXIL®(1.5, 3, 6 및 12mg/kg)과 화합물 B-2 CoX의 모든 용량과 일정의 모든 조합에서 % T/C 값이 향상되었다. qd 투약의 여러 날은 모든 연구에 걸쳐 bid 투약의 하루와 동일하거나 더 우수하였으며 2, 3 또는 4일 동안 투약 qd간에 차이가 없었다.

[0409]

세포주: 이 연구에서 사용된 세포주는 표 2에 열거되어 있으며 결장직장, 난소, 비-소세포 폐 암 (NSCLC), 및 소세포 폐 암 (SCLC)을 포함한 다양한 종양 기원을 나타낸다. 세포주는 미국 표준 균주(ATCC)로부터 얻었다.

표 2. 세포주

세포주	기원	공급원	카탈로그 번호
HCT116	결장직장	ATCC	CCL-247
HT-29	결장직장	ATCC	HTB-38
OVCAR-3	난소	ATCC	HTB-161
NCI-H2126	NSCLC	ATCC	CCL-256
NCI-H1048	SCLC	ATCC	CRL-5853

[0410]

- [0411] **화합물 및 제형:** 화합물 B-2 CoX를, 실온에서 30분 동안 교반함으로써, 0.5% 메틸셀룰로오스 함유 비히를 중에서 균질 혼탁액으로서 제형하였다. 농도는 10mg/mL이었으며, 제조 12시간 이내에 10mL/kg의 투여 용량으로 마우스에 경구 투여하였다.
- [0412] **세포주 이종이식 이식 및 치료:** HCT 116, HT-29, 및 OVCAR-3 세포주를 DMEM (Invitrogen #11995) + 2mM Glut아민 (GlutaMAX, Invitrogen #35050-061) + 10% 소 태아 혈청 (Hyclone #SH30071-03), 피루베이트 (Invitrogen #11360-070) 및 pen/strep (Invitrogen #15070-063)에서 배양하였다. NCI-H1048 및 NCI-H2126 세포주를, 1% 인슐린-트랜스페린-셀레늄 (Invitrogen #51500-056), 10nM 하이드로코르티손 (Sigma CAS 50-23-7), 10nM β -에스트라디올 (Sigma CAS #50-28-2), 1% 글루코오스 (Invitrogen #35050-061), 1.5% HEPES (Invitrogen #15630-080), 10% 소 태아 혈청 (Invitrogen #10090-141), 및 1% pen/strep (Invitrogen #15140-122)으로 보충된 DMEM/F12 배지 (Invitrogen #11320-033)에서 배양하였다. 세포를 T150 플라스크 내에 확장시키고, 0.25% TrypLE Express (Invitrogen #12605-010)에 의해 80 내지 90% 컨플루언시 (confluence)로 분할하여 세포들을 분리시키고, 완전 배지로 중화시키고 1,000xg에서 원심분리하였다. 세포를 인산 완충 식염수로 1회 세척하고, 1,000xg에서 원심분리하고 인산 완충 식염수:Matrigel Collagen HC (Becton Dickinson #354248)의 1:1 혼합물에 세포 2천만개/mL의 농도로 재현탁시켰다. 혼합물(100 μ l)을 nu/nu 누드 마우스의 배외측 유방 패드로 피하 주사하였다. 평균 종양 용적이 대략 200mm³일 때 연구 개시 전에 마우스를 무작위로 군로 나누었다. 치료 군(n = 10)은 통상적으로 비히를 대조군, DOXIL® 단독, 및 화합물 B-2 CoX를 갖는 DOXIL®로 이루어졌다. 치료 당일, 각 동물은 화합물 B-2 CoX보다 16시간 전에 DOXIL® IV를 투여받았다. 이어서, 화합물 B-2 CoX(PO)를 0시간 및 4시간에 bid(요법 A) 또는 0 시간에 qd(요법 B)로 투여하였다. 일부 연구에서, 화합물 B-2 CoX를 24시간 간격으로 2일(qd x2) 또는 4일(qd x4) 동안 투여하였다. 이를 주기를 2주 동안 1주당 1회 반복하였다. DOXIL®를 IV 또는 IP 투여하였고 화합물 B-2 CoX를 PO 투여하였다.
- [0413] 달리 언급되지 않는 한, 치료는 2개 주기 동안 1주 간격으로 수행하였다. 각 연구에서 투여 농도는 결과 섹션에 표시된다. 주 2회 마우스의 체중을 측정하고 종양을 캘리퍼로 측정하였다. 종양 용적(mm³)은 식: 용적 = 0.5 x L x W² (여기서, L 및 W는 각각 종양의 최장 및 최단 치수이다)를 사용하여 계산하였다. 회귀(regression)는 % T/Ti (최종 종양 용적/최초 종양 용적 \times 100%)로 표현되고, 항종양 효능은 % T/C(치료된 종양 용적의 변화/대조군의 종양 용적의 변화 \times 100%)으로 표현된다. Gage Wedge(TAL Technologies, Inc.)를 사용하여 데이터를 수집하였다. 혈액 샘플을 건조된 혈반(DBS) 카드(Perkin Elmer)로 수집하였다.
- [0414] **체중:** 종양 측정시 일주일에 2회 체중을 기록하였다.
- [0415] **배제 기준:** 비-치료 관련 원인의 결과로 사망한 동물을 모든 분석에서 제외하였다. 또한, 파열된/궤양화된 종양이 있는 빈사상태의 동물 또는 동물들은 연구 종료 전에 안락사시켰다.
- [0416] **데이터 분석:** 퍼센트 치료/대조군 (% T/C) 값을 식: % T/C = 100 \times Δ T / Δ C (종양 성장 저해의 척도)을 사용하여 계산하였고, 여기서, T = 비히를 군이 종결된 날의 약물 치료 군의 평균 종양 용적; Δ T = (비히를 군이 종결된 날의 약물 치료 군의 평균 종양 용적) - (치료 0일차의 약물 치료 군의 평균 종양 용적); C = 비히를 군이 종결된 날의 대조군의 평균 종양 용적; Δ C = (비히를 군이 종결된 날의 대조군의 평균 종양 용적) - (치료 0일차의 대조군의 평균 종양 용적). 퍼센트 최종 종양/최초 종양 (% T/Ti)을 식: 최종 종양 용적/최초 종양 용적 \times 100%을 사용하여 계산하였고, 여기서, T = 최종 종양 용적 (비히를 군이 종결된 날의 약물 치료 군의 평균 종양 용적); Ti = 최초 종양 용적 (연구 개시시의 평균 종양 용적).
- [0417] **통계 분석:** 비히를 군을 안락사시킨 날에 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 쌍을 이루지 않은 양방향 비모수 t-검정(unpaired, two-tailed, nonparametric t-test)(맨-위트니 시험(Mann-Whitney test))을 수행하였다. 통계적 유의성은 P < 0.05로 규정하였다.
- [0418] **HT-29 이종이식 종양에서 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능의 결과:** HT-29 세포주 이종이식 모델을 사용하여 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다. 종양이 대략 200mm³에 도달하면, HT-29 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=10)은 비히를 대조군, 3mg/kg DOXIL®, 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 6mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid, 및 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.
- [0419] 치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 3에 나타낸다. DOXIL® 단독은 종양 성장을 저해하였으나, 3mg/kg 및 6mg/kg DOXIL® 용량 군 사이의 통계적 차이는 없었다. 3mg/kg DOXIL® 및 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물

B-2 CoX qd x4 군간의 통계적 차이는 없었으나($P = 0.62$), 화합물 B-2 CoX는, qd x4($P = 0.0068$) 투여시 6mg/kg에서 DOXIL®의 효능을 증대시켰다. % T/C 값(각각 22.1 및 44.7)으로 입증된 바와 같이, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid가 6mg/kg DOXIL® 단독의 효능을 증대시켰지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.089$). DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 qd x4 투여 일정은 bid 투여보다 월등하였다($P = 0.023$).

표 3. 누드 마우스의 HT-29 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과

치료	N	% T/C (20 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		N/A
3mg/kg DOXIL®	10	49.9	N/A
3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	40.0	N/A
6mg/kg DOXIL®	10	44.7	N/A
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid	10	22.1	-2.10 (15 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	3.6	-6.41 (15 일차)

N/A: 해당사항 없음.

[0420] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 15일차에 -6.41%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0421] **HCT 116 이종이식 종양에서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능:** HCT 116 세포주 이종이식 모델을 사용하여, 상기 HT-29 이종이식 종양에 대한 것과 동일한 프로토콜을 사용하여, DNA-PK 저해제, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다.

[0422] 치료 효능 및 계산된 % T/C 값을 표 4에 나타낸다. DOXIL® 단독은 종양 성장을 저해하였으나, 3mg/kg 및 6mg/kg DOXIL® 용량 군 사이의 통계적 차이는 없었다. 3mg/kg DOXIL® 및 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4 군 사이의 통계적 차이는 없었으나($P = 0.72$), 화합물 B-2 CoX는, qd x4 ($P = 0.0068$) 투여시 6mg/kg에서 DOXIL®의 효능을 증대시켰다. % T/C 값(각각 24.6 및 36.0)으로 입증된 바와 같이, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid가 6mg/kg DOXIL® 단독의 효능을 증대시켰지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.16$).

표 4. 누드 마우스의 HCT 116 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과

치료	N	% T/C (21 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		N/A
3mg/kg DOXIL®	10	41.1	N/A
3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	23.3	-0.77 (13 일차)
6mg/kg DOXIL®	10	36.0	-2.91 (13 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid	10	24.6	-0.67 (13 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	15.0	-2.72 (13 일차)

[0423] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 13일차에 -2.91%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0424] **HCT 116 이종이식 종양에서의 DOXIL®과의 화합물 B-2 CoX 일정의 효과:** DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 일정 및 투여량의 효과를 추가로 검증하기 위해 HCT 116 이종이식 종양 모델을 선택하였다. 이 연구에서, DOXIL® 이후에 2일, 3일, 및 4일 동안 화합물 B-2 CoX를 투여한 효과를 검증하였다.

[0425] 종양이 대략 200mm³에 도달하면, HCT 116 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군 (n=10)은 비히클 대조군, 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 6mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x3, 및 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

[0426] 치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 5에 나타낸다. DOXIL®(6mg/kg) 단독은 종양 성장을 저해하였으나, 6mg/kg

DOXIL® + 화합물 B-2 CoX qd x2의 조합은 HCT 116 이종이식 종양의 성장을 추가로 저해하였고 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다($P < 0.0007$). 6mg/kg DOXIL® + 화합물 B-2 CoX qd x3, 및 qd x4 군은 6mg/kg DOXIL® 군과 통계적으로 상이하였으며($P < 0.02$), 추가 일의 화합물 B-2 CoX 투여는 qd x2 투여 일정에 비해 효능을 추가로 증대시키지는 않았다. 사실상, 세 가지 화합물 B-2 CoX 치료 일정 중, 6mg/kg DOXIL® + 화합물 B-2 CoX qd x2는 qd x3 및 qd x4 (각각 17.0 및 17.1)에 비해 가장 우수한 % T/C 값 (8.3)을 초래하였다. 이들 데이터는 2일간의 화합물 B-2 CoX가 DOXIL®의 효능의 증대에 충분함을 시사한다.

표 5. 누드 마우스의 HCT 116 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과			
치료	N	% T/C (19 일차)	최대 체중 감소 (%)
비허클	10		N/A
100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	106	N/A
6mg/kg DOXIL®	10	40.1	-0.49 (11 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	8.3	-4.4 (12 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x3	10	17.0	-6.49 (12 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	17.1	-5.32 (12 일차)

N/A: 해당사항 없음.

[0429] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 12일차에 -6.49%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0430] [0431] HCT 116 이종이식 종양에서, DOXIL® 단독의 투여량 반응 및 6mg/kg DOXIL®를 갖는 화합물 B-2 CoX의 투여량 반응: 추가의 조사를 수행하여, HCT 116 이종이식 종양 모델에서 DOXIL® 단독(1.5-6mg/kg)의 투여량 반응을 판정하였다. 추가로, 6mg/kg DOXIL®를 갖는 화합물 B-2 CoX(25-100mg/kg)의 투여량 반응을 또한 평가하였다. 마지막으로, 200mg/kg 화합물 B-2 CoX를 갖는 1.5mg/kg DOXIL®의 효능을 또한 검사하였다.

[0432] [0433] 종양이 대략 200mm³에 도달하면 HCT 116 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군 (n=10)은 비허클 대조군, 6mg/kg DOXIL®, 3mg/kg DOXIL®, 1.5mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL® + 25mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 및 1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

계산된 % T/C 값을 표 6에 나타낸다. 각각의 6, 3, 및 1.5mg/kg DOXIL® 군에 대한 % T/C 값이 30, 55.1, 및 61.5인 DOXIL®만으로 투여량 반응이 관찰되었다. 6mg/kg DOXIL® 군은 3mg/kg 및 1.5mg/kg 군과는 통계적으로 상이하였으나($P < 0.02$), 3mg/kg 및 1.5mg/kg 군은 통계적으로 상이하지 않았다($P = 0.67$). 이 연구에서, 6mg/kg DOXIL® 군은 조사된 세 가지 조합 군 중 어느 것과도 통계적으로 상이하지 않았다. 그러나, 100, 50, 및 25mg/kg 화합물 B-2 CoX + 6mg/kg DOXIL® 조합 군에 대한 20.0, 26.7, 및 35.9의 % T/C 값은, 더 큰 투여량의 화합물 B-2 CoX로 인한 효능 증대를 보이는 경향이 있었다. % T/C 값 (각각 39.8 및 61.5)에 의해 명백한 바와 같이, 1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX는 1.5mg/kg DOXIL®가 넘는 종양 성장을 저해하였지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.089$).

표 6. 누드 마우스의 HCT 116 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과			
치료	N	% T/C (19 일차)	최대 체중 감소 (%)
비허클	10		N/A
6mg/kg DOXIL®	10	30	N/A
3mg/kg DOXIL®	10	55.1	N/A
1.5mg/kg DOXIL®	10	61.5	N/A
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	20.0	-1.92 (5 일차)
6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	26.7	N/A
6mg/kg DOXIL® + 25mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	35.9	N/A
1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	39.8	N/A

[0434] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법

은, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX 조합 군에서 치료 후 5일차에 -1.92%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다. 다른 모든 군들은 연구 기간에 걸쳐 체중 증가는 보였다.

[0436] HCT 116 이종이식 마우스 모델에서 DOXIL®를 갖는 화합물 B-2 CoX 투여량 및 일정의 재검사 결과. 종양이 대략 200mm³에 도달하면 HCT 116 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 치료 군(n=10)은 비히클 대조군, 6mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 1.5mg/kg DOXIL®, 1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 및 1.5mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

[0437] 치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 7에 나타낸다. 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 및 qd x4 병용 치료는 효능을 증대시켰으며, 6mg/kg DOXIL® 단독 군과는 통계적으로 상이하였다($P < 0.04$). 전술된 바와 같이 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 및 qd x4 군 사이에는 차이가 없었으며 ($P = 0.57$), 6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 및 qd x4 군 사이에는 차이가 없었다($P = 0.67$). 추가로, 전술된 바와 같이, 6mg/kg DOXIL® 군 및 6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 또는 qd x4 군 사이에는 차이가 없었다($P > 0.28$). 1.5mg/kg DOXIL®에서, 200mg/kg 화합물 B-2 CoX와의 조합은 DOXIL® 단독의 효능에 있어서의 통계적으로 유의한 개선을 입증하였으나, 100mg/kg 화합물 B-2 CoX는 그러하지 않았다. 이들 데 이터는 qd x2 투여가 qd x4 일정만큼 효과적이라는 선행 연구를 확인하는 것이다.

표 7. 누드 마우스의 HCT 116 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과			
치료	N	% T/C (20 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		N/A
6mg/kg DOXIL®	10	28.5	-2.27 (16 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	13.0	-4.96 (13 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	15.4	-6.18 (13 일차)
6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	23.9	-6.18 (13 일차)
6mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	26.6	-3.70 (16 일차)
1.5mg/kg DOXIL®	10	78.1	N/A
1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	42.2	N/A

[0438]

[0439] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 13일차에 -6.18%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0440]

HCT 116 이종이식 종양 모델에서 3mg/kg DOXIL®을 갖는 화합물 B-2 CoX 투여의 효과의 조사: 3mg/kg DOXIL® 투여를, 다양한 투여량의 화합물 B-2 CoX(50-200mg/kg)와 조합하여 조사하여, 이들 조합에 대한 HCT 116 이종이식 종양의 반응을 확인하였다.

[0441]

종양이 대략 200mm³에 도달하면 HCT 116 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군 (n=10)은 비히클 대조군, 3mg/kg DOXIL®, 3mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 3mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 및 6mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

[0442]

치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 8에 나타낸다. DOXIL®(3mg/kg) 단독은 종양 성장을 저해하였다. 50 및 100mg/kg 화합물 B-2 CoX 조합 군은 DOXIL® 단독의 효과를 유의적으로 증대시키기 않았으나($P > 0.84$), 200mg/kg에서, DOXIL®의 통계적으로 유의한 증대가 관찰되었다($P = 0.019$). 3mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2의 효능은, 각각 16.6, 및 20.9인 % T/C 값에 의해 입증된 바와 같이, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2에서 관찰된 것과 동등하였다.

표 8. 누드 마우스의 HCT 116 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX 의 효과			
치료	N	% T/C (19 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		증가
3 mg/kg DOXIL®	10	34.8	-3.55 (8 일차)
3 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	33.9	-3.56 (8 일차)
3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	35.1	-2.84 (8 일차)
3 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	16.6	-4.43 (8 일차)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	20.9	-5.29 (12 일차)

[0443]

[0444] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 12일차에 -5.29%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0445]

HCT 116 이종이식 종양 모델에서 12mg/kg DOXIL®을 갖는 화합물 B-2 CoX Dose의 효과의 조사 결과: 12mg/kg (36mg/m²)의 투여량에서 DOXIL®을 25 또는 50mg/kg 화합물 B-2 CoX와 조합하여 조사하여, 이들 조합에 대한 HCT 116 이종이식 종양의 반응을 확인하였다.

[0446]

HCT 116 세포주 이종이식 모델을 사용하여 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다. 종양이 대략 200mm³에 도달하면 HCT 116 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=10)은 비히클 대조군, 12mg/kg DOXIL®, 12mg/kg DOXIL® + 25mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 12mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL®, 및 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX로 이루어졌다. 모두 12mg/kg DOXIL® 군 중의 마우스는 2일차에 평균 6 내지 7% 체중 감소되었다. 그 결과, HydroGe1(케이지당 대략 0.5온스)을 2일차, 7일차 및 9일차에 모든 연구 군에 임의로 제공하였다.

[0447]

계산된 % T/C 값을 표 9에 나타낸다. DOXIL® 단독(6 및 12mg/kg)은 종양 성장을 저해하였다. 25mg/kg의 아니고 50mg/kg인 화합물 B-2 CoX는 12mg/kg DOXIL® 단독의 효과를 유의하게 개선시켰다($P =$ 각각 0.028, 0.57). 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2의 효능은 선행 연구에서 관찰된 바와 동등하였으며, 6mg/kg DOXIL® 단독의 경우보다 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P = 0.023$).

표 9. 누드 마우스의 HCT 116 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX 의 효과			
치료	N	% T/C (19 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10	N/A	-4.2 (2 일차)
12mg/kg DOXIL®	10	21.3	-9.4 (8 일차)
12mg/kg DOXIL® + 25mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	19.3	-6.5 (8 일차)
12mg/kg DOXIL® + 50mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	10.8	-7.4 (8 일차)
6mg/kg DOXIL®	10	31.7	-4.8 (8 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	18.5	-5.9 (2 일차)

[0448]

[0449] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은 마우스에서 내약성이 양호하였다. 그러나, HydroGe1을, 특히 12mg/kg DOXIL® 군에서 체중 감소를 최소화시키기 위해 사용하였다. 화합물 B-2 CoX를 12mg/kg DOXIL®과 조합하면 체중 감소의 증가가 관찰되지 않았다는 것이 중요하다. 12mg/kg DOXIL® 단독 군은 모든 군들 중에서 가장 큰 체중 감소를 보였다(8일차에 -9.4%).

[0450]

OVCAR-3 이종이식 종양에서 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능: OVCAR-3 세포주 이종이식 모델을 사용하여 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다. 종양이 대략 200mm³에 도달하면 OVCAR-3 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=10)은 비히클 대조군, 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 6mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 1.5mg/kg DOXIL®(3개 주기를 위함), 1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2, 및 1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2(3개 주기)로 이루어졌다. 명시되지 않는 한, 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다(제3 주기는, 1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 군 중 하나에 대해 14일차에 개시하였다).

[0451]

치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 10에 나타낸다. DOXIL®(6mg/kg) 단독으로 종양 성장을 저해하였고, 2일 또는 4일 동안 투여된 추가의 100mg/kg 화합물 B-2 CoX가 종양 성장을 추가로 억제하였다. qd x2 및 qd x4 군 사이의 통계적 차이는 없었다($P = 0.19$). 또한 종양 성장은 3개 주기 동안 1.5mg/kg DOXIL®에서 개시되었으며, 이는 비히클 군과는 통계적으로 상이하였다($P = 0.0007$). 각각 33.6 및 20.0의 % T/C에 의해 입증되는 바와 같이, 2 또는 3개 주기 동안 투여하는 경우 200mg/kg 화합물 B-2 CoX의 첨가는 종양 성장을 추가로 억제하였다.

표 10. 누드 마우스의 OVCAR3 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과

치료	N	% T/C (43 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		N/A
100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	83.2	N/A
6mg/kg DOXIL®	10	26.0	N/A
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	10.2	N/A
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	13.3	-0.3 (13 일차)
1.5mg/kg DOXIL® (3 개 주기)	10	43.7	N/A
1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	10	33.6	N/A
1.5mg/kg DOXIL® + 200mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2 (3 개 주기)	10	20.0	N/A

[0452]

치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 13일차에 -0.3%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0453]

NCI-H1048 이종이식 종양에서 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능: NCI- 종양이 대략 200mm³에 도달하면 H1048 세포로 이식된 nu/nu 암컷 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=10)은 비히클 대조군, 3mg/kg DOXIL®, 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 6mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid, 및 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4로 구성되었다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

[0454]

치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 11에 나타낸다. DOXIL® 단독은 투여 의존적 방식으로 종양 성장을 저해하였다. 3mg/kg DOXIL® 및 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4 군 사이의 통계적 차이는 없었으나($P = 0.075$), 화합물 B-2 CoX는, qd x4 ($P = 0.0002$) 투여시 6mg/kg에서 DOXIL®의 효능을 증대시켰다. % T/C 값(각각 20.0 및 21.7)으로 입증된 바와 같이, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid 요법은 6mg/kg DOXIL® 단독의 효능을 증대시키지 않았고, 통계적 차이가 적었다($P = 0.67$). DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 qd x4 투여 일정은 bid 투여보다 월등하였다($P = 0.0001$).

표 11. 누드 마우스의 NCI-H1048 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과

치료	N	% T/C (15 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		N/A
3mg/kg DOXIL®	10	45.5	-2.23 (4 일차)
3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	32.0	-1.26 (9 일차)
6mg/kg DOXIL®	10	21.7	-1.62 (4 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid	10	20.0	-4.58 (4 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	10	2.3	-7.55 (12 일차)

N/A= 해당 사항 없음.

[0455]

치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 12일차에 -7.55%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0456]

NCI-H2126 이종이식 종양에서 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능: 종양이 대략 200mm³에 도달하면 NCI-H2126 세포로 이식된 암컷 nu/nu 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=10)은 비히클 대조군, 3mg/kg DOXIL®, 3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4, 6mg/kg DOXIL®, 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물

B-2 CoX bid, 및 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

[0459] 치료 효과 및 계산된 % T/C 값을 표 12에 나타낸다. DOXIL® 단독은 종양 성장을 저해하였으나, 3mg/kg 용량 군 및 6mg/kg 용량 군 사이에는 통계적 차이가 없었다($P = 0.063$). 화합물 B-2 CoX(100mg/kg qd x4)는 % T/C(각각 37.8 및 65.7)에 의해 입증된 바와 같이 3mg/kg DOXIL®의 효능을 증대시켰으며 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다($P = 0.0052$). 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX bid 및 qd x4의 % T/C(각각 27.8 및 28.8)는 6mg/kg DOXIL® 단독(% T/C = 43.3)에 비해 개선되었으나, 이들 조합은 DOXIL® 단독 군과는 통계적으로 상이하지 않았다.

표 12. 누드 마우스의 NCI-H2126 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과

치료	N	% T/C (26 일차)	최대 체중 감소 (%)
비히클	10		-0.97 (1 일차)
3mg/kg DOXIL®	10	65.7	-0.58 (4 일차)
3mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoXqd x4	10	37.8	N/A
6mg/kg DOXIL®	10	43.3	-0.70 (11 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoXbid	10	27.8	-0.41 (11 일차)
6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoXqd x4	10	28.8	-1.75 (11 일차)

N/A: 해당사항 없음.

[0460] 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 조합 군에서 치료 후 11일차에 -1.75%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였다.

[0461] **논의:** DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 항종양 효능을 HT-29, HCT 116, OVCAR-3, NCI-H1048, 및 NCI-H2126 세포주에서 평가하였다. DOXIL® 단독에 대한 % T/C 값은 투여 및 개별 세포주 민감도(sensitivity)에 따라 10.8 내지 78.1 범위였다. % T/C 값은 화합물 B-2 CoX의 모든 투여량 및 일정과 함께 (1.5, 3, 6 및 12mg/kg에서의) DOXIL®의 모든 조합에 대해 개선되었으나, DOXIL® 단독 군과 비교할 때 모든 조합들이 통계적으로 상이하지는 않았다. 여러 날 동안의 qd 투여는 전체 연구에 걸쳐 투여되는 bid의 1일 투여량보다 우수하거나 우월하였고, 2일, 3일, 또는 4일 동안의 qd 투여량과 차이가 없었다. 이들 연구에서 도출된 결과는, 화합물 B-2 CoX가 DOXIL®의 효능을 증대시킴을 입증한다.

[0462] 이들 세포주 이종이식 연구는, 화합물 B-2 CoX가 종양 기원의 범위에 걸쳐 5개 세포주 내의 DOXIL®의 효능을 증대시키며 이들 병용 치료 요법은 잘 용인됨을 입증한다.

실시예 4: PLD에 대한 원발성 난소 종양의 폐널의 민감도에 미치는 화합물 B-2 CoX의 영향

[0463] **재료:** DOXIL®(독소루비신 HC1 리포솜 주사액)은 유리 바이알 중의 2mg/mL의 농도로 멸균된 반투명 적색 리포솜 성 분산액이며 2 내지 8°C에서 저장한다(Janssen Products, LP, 미국 웬슬베니아주 호샵). 메틸셀룰로오스(MC), 400cP는 Sigma-Aldrich (미국 미주리주 세인트 루이스)로부터 구입한 백색 분말이며 주위 온도에서 저장한다. 화합물 B-2 CoX는 버텍스 파마슈티컬스에서 제공되는 백색 내지 회백색의 분말이다. 화합물 B-2 CoX는 모분자량이 415.39이고 공결정(CoX) 보정 인자가 1.27이다. 화합물 B-2 CoX는 주위 온도에서 저장하고 광으로부터 보호한다.

[0464] 비히클 0.5% MC를 제조하고 2 내지 8°C에서 저장하고 제조 8일 이내에 사용하였다. 제형화 전에, 0.5% MC를 저장소로부터 제거하고 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 적절한 양의 0.5% MC를 청량한 양의 화합물 B-2CoX에 첨가하고 주위 온도에서 교반하였다. 이어서, 혼탁액을 5,000rpm으로 15분 동안 균질화시키고, 균질화기의 끝을 시린지에서 비히클의 최종 용적의 20%로 세정하였다. 혼탁액을 투여 전에 30분 동안 교반하였다. 나머지 제형은 4 내지 8°C에서 최대 8일 동안 저장하고, 투여 전에 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다.

[0465] NCr 누드 마우스는 *Mus musculus*이며 Taconic Laboratories(미국 뉴욕주 휴스턴)로부터 입수 가능하다.

[0466] **효능 연구:** DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 생체내 항종양 활성을 5개의 원발성 난소 암 피하 이종이식 모델(CTG-0253, CTG-0486, CTG-0964, CTG-1166, 및 CTG-1423)의 스크리닝 폐널에서 평가하였다. 이들 연구를 수행하여, DOXIL®의 항종양 효과를 증대시키는 선택적 DNA-PK 저해제, 화합물 B-2 CoX의 능력을 평가하였다. 화

합물 B-2 CoX를 단독으로 투여하거나 DOXIL®과 병용 투여하였다. 2개 주기의 치료를 투여하여 종양 용적 및 체중을 매주 2회 기록하였다.

[0469] 난소 암 이종이식 종양 모델은 본래 수술적으로 절제된 임상 샘플로부터 확립되었다. 암컷 무흉선 NCr 누드 마우스를 좌측 옆구리 상에 CTG-0253, CTG-0486, CTG-0964, CTG-1166, 또는 CTG-1423 종양 절편으로 피하 이식하였다. 5개 난소 종양의 패널을 조사하여 반응자를 확인하였다.

[0470] 3개 군의 마우스를 사용하였으며, 도 2에 도시된 바와 같이 마우스(n=4/군)를 비히클, 6mg/kg/용량 DOXIL® IV QW, 또는 6mg/kg/용량 DOXIL® + 100mg/kg/용량 화합물 B-2 CoX로 치료하였다. DOXIL®을 정맥내(IV) 투여하고 16시간 후, 화합물 B-2 CoX를 4일 연속으로 24시간 간격으로 경구(PO) 투여하였다. 이 주기를 1주 간격으로 2회 반복하였다. 1주 2회 종양을 캘리퍼로 측정하고 마우스 체중을 기록하였다. 종양 용적(mm³)은 식: 용적 = 0.5 x L x W² (여기서, L 및 W는 각각 종양의 최장 및 최단 치수이다)를 사용하여 계산하였다. 회귀는 % T/Ti (최종 종양 용적/최초 종양 용적×100%)로 표현되고, 항종양 효능은 % T/C(치료된 종양 용적의 변화/대조군의 종양 용적의 변화×100%)으로 표현된다. 비히클군을 안락사시킨 날에 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 쌍을 이루지 않은 양방향 비모수 t-검정(맨-위트니 시험)을 수행하였다. 추가로, 종양 용적이 모든 3개 군에 대해 측정된 마지막 날까지의 데이터를 사용하여 통계 분석을 수행하였다. 종양 용적들의 통계적 비교는, 던네트(Dunnett)의 다중 비교 시험을 통해 일원 분산 분석(ANOVA)을 사용하여 수행하였다. 통계 유의성 P < 0.05인 경우 규정하였다.

표 13. 모델 CTG-0253, 0486, 0964, 1166 및 1423의 경우 NCr 마우스를 갖는 종양에서의 효능 연구의 설계

군	n	제제	투여량* (mg/kg)	투여 용적 (mL/kg)	경로	투여 일정	총 투여 횟수
1	4	0.5% MC	0	10	PO	(QDx4/wk)x2	8
2	4	DOXIL®	6	10	IV	QWx2	2
3	4	DOXIL® + 화합물 B-2 CoX	6 100	10 10	IV PO	QWx2 (QDx4/wk)x2	2 8

*모든 DOXIL® 투여량은 후속 화합물 B-2 CoX 투여 전 16시간에 투여하였다.

[0471]

[0472] **CTG-0253 원발성 난소 암 이종이식 모델에서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능:** CTG-0253 모델에서, DOXIL®은 종양 성장을 지연시켰으며 (6.9의 % T/C) 100mg/kg 화합물 B-2 CoX(% T/Ti 69.1; 도 3; 표 14)와 합하는 경우 이러한 성장 지연이 증대되었다. 모든 용량 군에 있어서, 13일차에 -3.8%의 조합 군의 최대 체중 감소에 의해 입증된 바와 같이, 치료는 내약성이 양호하였다(도 4, 표 14).

[0473] **CTG-0486 원발성 난소 암 이종이식 모델에서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능:** CTG-0486 모델에서, DOXIL®은 종양 성장에만 (72.3의 % T/C) 또는 100mg/kg 화합물 B-2 CoX과 합하는 경우 (% T/C 97.4; 도 5; 표 14) 최소한으로 영향을 끼쳤다. 모든 용량 군에 있어서, 모든 치료 군에서 마우스가 중량 연구 과정에 걸쳐 체중이 증가하는 바와 같이, 치료는 내약성이 양호하였다(도 6, 표 14).

[0474] **CTG-0964 원발성 난소 암 이종이식 모델에서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능:** CTG-0964 모델에서, DOXIL®은 종양 성장을 지연시켰으며 (50.1의 % T/C) 100mg/kg 화합물 B-2 CoX(34.1의 % T/C; 도 7; 표 14)와 합하는 경우 이러한 성장 지연이 증대되었다. 26일차에, 비히클 군이 종료되었을 때, 조합 군은 비히클 군과 통계적으로 상이하였으나(P = 0.029), DOXIL® 단독 군은 상이하지 않았다(P = 0.49). 모든 용량 군에 있어서, 모든 치료 군에서 마우스가 중량 연구 과정에 걸쳐 체중이 증가하는 바와 같이, 치료는 내약성이 양호하였다(도 8, 표 14).

[0475] **CTG-1166 원발성 난소 암 이종이식 모델에서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능:** DOXIL® 치료의 두 번째 주기 동안 화합물 B-2 CoX의 최초 2개 투여량은 CTG-1166 모델에 제공되지 않았다. 그럼에도, DOXIL®은 종양 성장을 지연시켰으며 (32.7의 % T/C) 100mg/kg 화합물 B-2 CoX(9.4의 % T/C; 도 9; 표 14)와 합하는 경우 이러한 성장 지연이 증대되었다. 37일차에, 비히클 군이 종료되었을 때, 치료 군은 비히클 군과 통계적으로 상이하였다(P = 0.029). 모든 용량 군에 있어서, 8일차에 -0.01%의 조합 군의 최대 체중 감소로 입증되는 바와 같이, 치료는 내약성이 양호하였다(도 10, 표 14).

[0476] **CTG-1423 원발성 난소 암 이종이식 모델에서의 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효능:** CTG-1423 모델에서, DOXIL®은 종양 성장을 지연시켰으며 (44.5의 % T/C) 100mg/kg 화합물 B-2 CoX(27.6의 % T/C; 도 11; 표 14)와 합하는 경우 이러한 성장 지연이 증대되었다. 28일차에, 비히클 군이 종료되었을 때, 치료 군은 비히클 군과 통

계적으로 상이하였다($P = 0.029$). 모든 용량 군에 있어서, 9일차에 -12.1%의 조합 군의 최대 체중 감소로 입증되는 바와 같이, 치료는 내약성이 양호하였다(도 12, 표 14).

표 14. 누드 마우스의 원발성 난소 암 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C 또는 % T/Ti) 및 애 있어서의, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX의 효과					
이종이식 종양 모델 (종료된 1일 비히클 군)	치료	N	% T/C	% T/Ti	최대 체중 감소 (%)
CTG-0253 (23 일차)	비히클	4	--	--	N/A (해당 없음)
	6mg/kg DOXIL®	4	6.9	--	N/A
	6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	4	--	69.1	-3.8 (13 일차)
CTG-0486 (28 일차)	비히클	4	--	--	N/A
	6mg/kg DOXIL®	4	72.3	--	N/A
	6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	4	97.4	--	N/A
CTG-0964 (26 일차)	비히클	4	--	--	N/A
	6mg/kg DOXIL®	4	50.1	--	N/A
	6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	4	34.1	--	N/A
CTG-1166 (37 일차)	비히클	4	--	--	N/A
	6mg/kg DOXIL®	4	32.7	--	N/A
	6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	4	9.4	--	-0.01 (8 일차)
CTG-1423 (28 일차)	비히클	4	--	--	N/A
	6mg/kg DOXIL®	4	44.5	--	-0.02 (6 일차)
	6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x4	4	27.6	--	-12.1 (9 일차)

[0477]

[0478]

논의: DOXIL®과 조합한 100mg/kg의 화합물 B-2 CoX가 잘 용인되었고, 치료는 DOXIL® 단독의 경우와 비교하여 조사한 전술된 5개 모델 중 4개에서 % T/C 값의 개선에 의해 입증된 바와 같이 항종양 활성이 증대되었다. DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX는, 조사된 5개 모델 중 2개(CTG-0253 및 CTG-1166)에서 DOXIL® 단독의 경우와 비교하였을 때, 연구 과정에 걸쳐 통계적으로 유의한 (one-way ANOVA) 항종양 활성을 입증하였다. 이를 데이터는 고형 종양의 치료를 위한 DOXIL®과 조합한 화합물 B-2 CoX에 대한 추가의 검사를 지원한다.

[0479]

실시예 5: HCT 116 이종이식에서 화합물 B-3과 조합되거나 조합되지 않은 DOXIL®의 효능

[0480]

상기 실시예에 기재된 이종이식법과 유사하게, HT-29 세포주 이종이식 모델을 사용하여, DOXIL®과 조합한 화합물 B-3의 효능을 평가하였다. 이를 실험에 사용된 화합물 B-3은 공결정으로서 제조되지 않았다. 치료 군($n=5$)은 비히클 대조군, 15mg/kg DOXIL®, 15mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-3 bid, 6mg/kg DOXIL®(2개 주기 동안 1주 1회), 및 6mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-3 bid(2개 주기 동안 1주 1회)로 이루어졌다. 치료 당일, 각각의 마우스는 화합물 B-3보다 16시간 전에 DOXIL®을 투여받았다. 도 13 및 도 14는 각각 종양 용적 및 체중 변화를 나타낸다.

[0481]

실시예 6: H460 이종이식에 투여된 DOXIL® 및 화합물 B-2의 효능

[0482]

상기 실시예에 기재된 이종이식법과 유사하게, H460 이종이식 모델을 사용하여, DOXIL®과 조합한 화합물 B-2의 효능을 평가하였다. 이를 실험에 사용된 화합물 B-2는 공결정으로서 제조되지 않았다. 4개 군(비히클, 1mg/kg DOXIL®(IP 투여), 100mg/kg 화합물 B-2 (PO 투여), 1mg/kg DOXIL® + 100mg/kg 화합물 B-2)을 H460 이종이식에서 조사하였다. 화합물 B-2를 약 0시간 및 약 4시간에 투여하고 DOXIL®을 약 15분에 투여하였다. 이 요법은 1일차 및 4일차에 1주 2회 제공되었다. 다른 실시예에 기재된 방법들과 유사하게 종양 용적 및 체중을 측정하였다. 뺨의 출혈로 혈액을 채취하고 PK 분석을 위해 건조된 혈반 카드 위에 두었다. 도 15 및 도 16은, 이종이식

마우스 모델의 종양 용적 및 체중에 대한, DOXIL®과 동일한 날에 동시에 공동 투여된 화합물 B-2의 효과를 나타낸다.

실시예 7: 원발성 자궁내막 및 난소 종양 이종이식 모델에서의 DOXIL®과 조합된 화합물 B-2 Co-X의 평가

이 연구의 목적은, 원발성 자궁내막 종양 CTG-1280 및 원발성 난소 종양 (CTG-0259)을 이식한 암컷 NCr 누드 마우스에서 폐길화된 리포솜 독소루비신(PLD, DOXIL®)과 조합된 DNA-PK 저해제인 화합물 B-2 Co-X의 효능을 평가하는 것이었다.

종양이 대략 200mm³에 (CTG-1280의 경우) 또는 180mm³에 (CTG-0259의 경우) 도달하면, 마우스를 PLD (6mg/kg) q7d만으로 치료하거나 또는 100mg/kg qdx2의 화합물 B-2 CoX와 조합하여 2개 주기 동안 치료하였다. CTG-1280의 경우, PLD과 화합물 B-2 CoX와의 조합은 종양 회귀를 초래하였으며(% T/Ti -51.5), PLD 단독 치료는 종양 성장 저해를 유발하였다(% T/C 21.7). CTG-0259의 경우, PLD과 화합물 B-2 CoX와의 조합은 종양 성장 저해를 초래하였으며(% T/C 19.2) 이는 PLD 단독 치료(% T/C 49)와는 통계적으로 상이하였다($P < 0.0355$). 이들 데이터는 고형 종양의 치료를 위한 PLD와 조합한 화합물 B-2 CoX의 지속적인 개발을 지원한다.

제형: 화합물 B-2 CoX를, 실온에서 30 분 동안 교반함으로써, 0.5% 메틸셀룰로오스 함유 비히클 중에서 균질 혼탁액으로서 제형하였다. 화합물 B-2 CoX를 10mg/mL의 농도로 제조하고 10mL/kg의 투여 용량으로 마우스에 경구 투여하였다.

방법: 자궁내막 암 이종이식 종양 모델은 본래 수술적으로 절제된 임상 샘플로부터 확립되었다. 암컷 무흉선 NCr 누드 마우스를 좌측 옆구리 상에 CTG-1280 종양 절편으로 피하 이식하였다. 도 17 및 도 18a 내지 도 18b에 도시된 바와 같이 마우스(n=5/군)를 비히클, 6mg/kg PLD, 또는 6mg/kg PLD + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX로 치료하였다. PLD를 IV 투여하고, 16시간 후, 화합물 B-2 CoX를 2일 연속 24시간 간격으로 PO 투여하였다. 이 주기를 1주 간격으로 2회 반복하였다. 1주 2회 종양을 캘리퍼로 측정하고 마우스 체중을 기록하였다. 종양 용적(mm^3)은 식: 용적 = $0.5 \times L \times W^2$ (여기서, L 및 W는 각각 종양의 최장 및 최단 치수이다)를 사용하여 계산하였다. 회귀는 % T/Ti (최종 종양 용적/최초 종양 용적×100%)로 표현되고, 항종양 효능은 % T/C(치료된 종양 용적의 변화/대조군의 종양 용적의 변화×100%)으로 표현된다. 비히클군을 안락사시킨 날에 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 쌍을 이루지 않은 양방향 비모수 t-검정(맨-위트니 시험)을 수행하였다.

난소 암 이종이식 종양 모델은 본래 수술적으로 절제된 임상 샘플로부터 확립되었다. 암컷 무흉선 NCr 누드 마우스를 좌측 옆구리 상에 CTG-0259 종양 절편으로 피하 이식하였다. 도 19a 내지 도 19b에 도시된 바와 같이 마우스(n=5/군)를 비히클, 6mg/kg PLD, 또는 6mg/kg PLD + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX로 치료하였다. PLD를 IV 투여하고, 16시간 후, 화합물 B-2 CoX를 2일 연속 24시간 간격으로 PO 투여하였다. 이 주기를 1주 간격으로 2회 반복하였다. 1주 2회 종양을 캘리퍼로 측정하고 마우스 체중을 기록하였다. 종양 용적(mm^3)은 식: 용적 = $0.5 \times L \times W^2$ (여기서, L 및 W는 각각 종양의 최장 및 최단 치수이다)를 사용하여 계산하였다. 회귀는 % T/Ti (최종 종양 용적/최초 종양 용적×100%)로 표현되고, 항종양 효능은 % T/C(치료된 종양 용적의 변화/대조군의 종양 용적의 변화×100%)으로 표현된다. 비히클군을 안락사시킨 날에 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 쌍을 이루지 않은 양방향 비모수 t-검정(맨-위트니 시험)을 수행하였다.

CTG-1280 자궁내막 환자-유래 이종이식 종양에서의 PLD와 조합된 화합물 B-2 CoX의 효능의 결과: CTG-1280 이종이식 모델을 사용하여 PLD와 조합된 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다. 종양이 대략 200mm³에 도달하면, CTG-1280 절편으로 이식된 암컷 NCr 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=5)은 비히클 대조군, 6mg/kg PLD, 6mg/kg PLD + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

치료의 효과를 도 18a(상단 그래프)에 나타내고 계산된 % T/C 또는 % T/Ti 값을 표 15a에 나타낸다. PLD 치료만으로 비히클 군에 비해 통계적으로 유의한 종양 성장 저해가 초래되었다($P = 0.0079$). 화합물 B-2 CoX는 qd x2 (% T/Ti - 51.5, $P < 0.016$)로 투여했을 때 6mg/kg에서 PLD의 효능을 증대시키고 종양 회귀를 초래하였다. 치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 마우스에서의 이들 투여 요법은, 조합 군에서 하나의 동물에 대한 치료 후 14일차에 -4.3%의 최대 체중 변화율을 초래하였다(도 18b, 하단 그래프).

표 15a. 누드 마우스의 CTG-1280 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, PLD 와 조합한 화합물 B-2 CoX 의 효과				
치료	N	% T/C (18 일차)	% T/Ti (18 일차)	평균 최대 체중 감소 (%)
비히클	5	N/A	N/A	N/A
6mg/kg PLD	5	21.7	N/A	N/A
6mg/kg PLD + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	5	N/A	-51.5	N/A*

N/A: 해당사항 없음. * 주의: 조합 군 내의 한 마리의 동물은 -4.3%의 최대 체중 변화를 가졌다.

[0491]

CTG-0259 난소 환자-유래 이종이식 종양에서의 PLD와 조합된 화합물 B-2 CoX의 효능의 결과:

[0493]

CTG-0259 이종이식 모델을 사용하여 PLD와 조합된 DNA-PK 저해제인 화합물 B-2 CoX의 효능을 평가하였다. 종양이 대략 180mm³에 도달하면, CTG 0259 절편으로 이식된 암컷 NCr 누드 마우스를 무작위화하였다. 치료 군(n=5)은 비히클 대조군, 6mg/kg PLD, 6mg/kg PLD + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2으로 이루어졌다. 2개 주기의 치료를 0일차 및 7일차에 수행하였다.

[0494]

치료의 효과를 도 19a 내지 도 19b에 나타내고, 계산된 % T/C 또는 % T/Ti 값을 표 15B에 나타낸다. PLD 치료만으로 비히클 군에 비해 통계적으로 유의한 종양 성장 저해가 초래되었다. 화합물 B-2 CoX는 qd x2 (% T/C -19.2, $P < 0.0355$)로 투여했을 때 6mg/kg에서 PLD의 효능을 증대시켰다.

[0495]

치료의 내약성을 평가하기 위한 일련의 연구 과정에서 체중을 1주 2회 측정하였다. 일반적으로, 이들 투여 요법은, 치료 후 7일차에 3.4%의 최대 체중 감소율을 갖는 마우스에서 내약성이 양호하였으나; 조합 군에서 하나의 동물에 있어서, 시간 경과에 따라 기록된 최대 체중 감소율은 22%였다(도 19B).

표 15b. 누드 마우스의 CTG-0259 이종이식 종양 모델에서의 종양 성장의 저해 (% T/C) 및 체중에 있어서의, PLD 와 조합한 화합물 B-2 CoX 의 효과				
치료	N	% T/C (31 일차)	% T/Ti (31 일차)	평균 최대 체중 감소 (%)
비히클	5	100	N/A	체중 증가
6mg/kg PLD	5	49	N/A	체중 증가
6mg/kg PLD + 100mg/kg 화합물 B-2 CoX qd x2	5	19	N/A	3.4

N/A: 해당사항 없음. * 주의: 조합 군 내의 한 마리의 동물은 22%의 최대 체중 감소를 가졌다.

[0496]

논의: 항종양 PLD와 조합된 화합물 B-2 CoX의 효능을 CTG-1280 환자-유래 이종이식 모델에서 평가하였다. PLD 단독의 % T/C 값은 21.7이었다. PLD(6mg/kg)와 화합물 B-2 CoX(100mg/kg)와의 조합에 대한 희귀가 관찰되었다 (% T/Ti -51.5). 이들 연구에서 도출된 결과는 화합물 B-2 CoX는 PLD의 효능을 증대시키는 것으로 확인된다.

[0498]

항종양 PLD와 조합된 화합물 B-2 CoX의 효능 또한 CTG-0259 환자-유래 이종이식 모델에서 평가하였다. PLD 단독의 % T/C 값은 49였다. PLD(6mg/kg)와 화합물 B-2 CoX(100mg/kg)와의 조합에 대한 유의한 종양 성장 저해가 관찰되었다(% T/C 19.2). 이들 연구에서 도출된 결과는 화합물 B-2 CoX는 PLD의 효능을 증대시키는 것으로 확인된다.

[0499]

실시예 8: 시험관내 화학요법에 대한 원발성 종양 세포의 민감도에 있어서의 화합물 B-1 또는 화합물 B-2의 효과

[0500]

시험관내에서 시험된 1차 사람 종양은, 이의 불균등화도 증가 및 이들이 유도된 환자 종양으로의 근접성으로 인해, 불멸화된 암 세포주보다 임상 효능에 대한 추가의 지표를 제공할 수 있다. 하기 두 가지 연구의 목적은, DNA-의존성 단백질 키나아제(DNA-PK) 선택적 저해제(화합물 B-1 또는 화합물 B-2)와 화학요법 제제의 조합에 대한 시험관내 원발성 환자 종양 샘플의 반응 속도를 평가하는 것이었다. 이들 실험에 사용된 화합물 B-1 및 화합물 B-2는 공결정으로 제조되지 않았다.

[0501]

구체적으로, 하나의 연구에서는 화합물 B-2와 독소루비신 염산염의 배합물을 기재하였다. 이 연구에서, 원발성 사람 난소 및 자궁내막 종양의 패널을 분리하고 화합물 B-2로 치료하여 이러한 선택적인 DNA-PK 저해제가 독소루비신의 활성을 증대시키는 효과성을 판정하였다.

[0502]

또 다른 연구는 화합물 B-1과 방사선, 블레오마이신, 시스플라틴, 독소루비신 염산염, 켐시타빈, 에토포사이드, 카보플라틴, 파클리탁셀, 또는 5-플루오로우라실(5-FU)의 조합을 기술한다. 이 연구에서, 원발성 사람 종양(비-소세포 폐 암 (NSCLC), 소세포 폐 암 (SCLC), 췌장, 간세포 암종 (HCC), 위, 식도)의 패널을 분리하고 화합물 B-1로 치료하여, 방사선, 블레오마이신 셀페이트, 시스플라틴, 독소루비신 염산염, 켐시타빈, 에토포사이드, 카

보플라틴, 파클리탁셀, 및 5-플루오로우라실(5-FU)을 포함하는, DNA 손상을 유발하는 표준 care treatment의 활성을 증대시키는 선택적 DNA-PK 저해제의 효과성을 판정하였다.

[0503] 두 연구에서, 세포 생존율은 배양 6일 후에 평가하였다. 병용 치료의 상승작용(Synergy), 상가작용(Additivity), 또는 길항작용(Antagonism)이 관찰되는지를 평가하기 위해 병용 매트릭스의 통계 분석을 수행하였다.

[0504] **재료:** 원발성 환자 샘플(표 16 및 17)을, 마우스가 500mg 내지 1000mg 크기에 도달할 때 절제하여 즉시 또는 밤새 선적한 후 치료하였다. 면역손상된 (누드) 마우스의 옆구리에 50mg 내지 150mg 절편을 피하 이식하여 종양을 연속적으로 통과시켰다. 종양은 최초 5 내지 7개 계대(passage)에서 사용하였다.

표 16. 원발성 종양 정보

종양 식별자	종양 유형	조직학적 아형	조직학적 등급
OD26131	폐-NSCLC	편평 세포 암종	불량하게 분화됨
OD33966	폐-NSCLC	선암종	증증도로 내지는 불량하게 분화됨
OD26749	폐-NSCLC	선암종	불량하게 분화됨
OD29498	폐-NSCLC	덩치가 큰 비-소세포 암종	불량하게 분화됨
OD35982	폐-NSCLC	편평 세포 암종	불량하게 분화됨
YAS111611	폐-NSCLC	N/A	N/A
OD36088	폐-NSCLC	편평 세포 암종	불량하게 분화됨
TS110310	폐-NSCLC	N/A	N/A
OD33117	폐-NSCLC	편평 암종	불량하게 분화됨
LUX031	폐-SCLC	소세포 신경내분비 암종	N/A
LUX013	폐-SCLC	편평 세포 암종 (소세포 서브타입)	N/A
P110408	췌장	도관 선암종	증증도로 분화됨
P110603	췌장	도관 선암종	증증도로 분화됨
P110504	췌장	도관 선암종	불량하게 내지는 증증도로 분화됨
P110325	췌장	도관 선암종	불량하게 내지는 증증도로 분화됨
P110413	췌장	도관 선암종	불량하게 분화됨
P110323	췌장	도관 선암종	증증도로 분화됨
L090923	간-HCC	간세포 암종	불량하게 분화됨
GAX001	위	선암종	증증도로 분화됨
GAX007	위	선암종	증증도로 분화됨
GAX027	위	선암종	증증도로 분화됨
ESX005	식도	편평 암종	잘 분화됨
ESX008	식도	편평 암종	증증도로 분화됨

[0505]

표 17. 원발성 종양 정보				
종양 식별자	종양 유형	조직학적 아형	질환 단계	조직학적 등급
OVX001	난소	NA	NA	NA
CTG-0992	난소	암종	III	NA
CTG-1301	난소	암종	III	NA
CTG-0947	난소	상피	III	NA
CTG-0252	난소	유두모양 장액 선암종	NA	NA
CTG-0258	난소	암종	NA	불량하게 분화됨
CTG-0791	난소	유두모양 장액 선암종	IIIC	불량하게 분화됨
CTG-1423	난소	혼합된 상피 암종	II	불량하게 분화됨
CTG-0253	난소	유두모양 장액 선암종	NA	불량하게 분화됨
CTG-0486	난소	유두모양 장액 선암종	III	NA
CTG-1166	난소	유두모양 장액 선암종	IV	불량하게 분화됨
ENX005	자궁내막	NA	NA	NA
ENX001	자궁내막	NA	NA	NA

[0506]

[0507]

종양 화학민감성 검정 (TCA): 원발성 종양 샘플을 면역손상된 마우스에서 성장시키고 연속으로 계대시켰다. 종양을, 인산 완충 식염수(PBS 또는 RPMI) 중에서 메스로 작은 절편(1mm 내지 2mm)으로 기계적으로 분리하고 50mL 원심분리 투브에서 실온에서 5분 동안 200xg으로 원심분리하였다. 샘플을 10mL의 세포 해리 시약에 재현탁하고, 단일 세포 혼탁액에 37°C, 5% CO₂에서 1 내지 3시간 동안 기계적으로 교반하여 효소적으로 분해하였다. 10mL의 완전한 RPMI-1640 배지를 세포 혼합물에 첨가하고 4 내지 5회 위아래로 피펫팅하였다(pipetting). 이어서, 혼합물을 70μm 또는 100μm 거름망(mesh strainer)을 통과시켜 소화되지 않은 종양을 제거하였다. 이어서 여액을 실온에서 5분 동안 200xg으로 원심분리하고 20mL의 완전한 RPMI-1640에 재현탁하였다. 이러한 세포 혼탁액을 20mL의 실온 Histopaque 상에 천천히 적층시키고, 제동(brake) 없이 실온에서 15분 동안 400xg에서 원심분리하였다. 계면을 새로운 50mL 원심분리 투브로 옮기고 15mL의 완전한 RPMI-1640을 첨가하였다. 이 혼탁액을 실온에서 200xg으로 원심분리하고, 생성된 펠렛을 췌장 종양을 제외한 10mL의 완전한 PC-1 배지에 재현탁시키며, 이 경우에는 췌장 배지를 사용하였다. 세포를 트리판 블루(Trypan blue)로 희석하고, 염료를 배제한 생존 세포를 계수하였다. 더 큰 종양 세포만을 세포 수에 포함시켰다. 세포에 적절한 경우, 세포를 완전한 PC-1 또는 췌장 배지로 희석하고, 초저 부착 U-바닥 플레이트(ultra-low attachment U-bottom plate)에서 100 내지 135μl로 웰당 15,000 내지 20,000개 세포로 플레이팅하였다.

[0508]

화합물 첨가: 이들 연구를 위해, 10mM 스톡의 DNA-PK 저해제(화합물 B-1 또는 화합물 B-2)를 DMSO에서 제조하고, HP D300 디지털 디스펜서(Tecan US, 미국 노스캐롤라이나주 모리스빌)에 의해 대부분의 종양으로부터의 세포에 첨가하기 위해 사용하거나, 또는 적절한 매질(PC-1 또는 췌장 배지) 내로 5-10x 스톱으로서 희석하고 세포(OVX001 및 ENX001, 005)에 첨가하였다. 또한 PC-1, 췌장 배지, 및 화학요법제를 첨가하여 최종 웰 용적은 150μl이었다. 독소루비신은 1 또는 10mM의 DMSO 스톱으로 제조하여, HP D300 디지털 디스펜서에 의해 대부분의 종양을 위한 세포에 첨가하거나, PC-1 내로 5-10x 스톱으로서 희석하고 세포(OVX001 및 ENX001, 005)에 첨가하였다. 시스플라틴(*cis*-디아민 백금(II), 디클로라이드)은 따뜻한 (60°C) 증류수에서 10mM로 신선하게 제조하고 5-10x 스톱으로서 PC-1로 희석하였다. 블레오마이신, 에토포사이드, 독소루비신, 캡시타빈, 카보플라틴, 파클리탁셀, 및 5-FU를 DMSO 스톱으로서 제조하고 5-10x 스톱으로서 PC-1 또는 췌장 배지로 희석하여 세포에 첨가하였다. 당시 이용 가능한 반응 데이터를 바탕으로 각 실험마다 다양한 개시 농도, 투여량 범위, 및 투여 횟수를 사용하였다.

[0509]

독소루비신 염산염 실험에 있어서, 모든 농도에서 화합물 B-2와의 조합을 3중으로 수행하였다. 각 플레이트 상에서 6×3 매트릭스를 설계하였다: 추가의 세포가 이용 가능한 일부 종양 상에서의, 0.73 μM 및 2.2 μM 화합물 B-2, 또는 0.37 μM 및 4.4 μM 화합물 B-2, + 각각 6개 웰인 3개 열 중의 비치료 대조군. 독소루비신 염산염(+ '비치료' 대조군)을, 이 플레이트의 행에서 9개 웰에 첨가하였다. 독소루비신 염산염 개시 농도는 다양하였으며; OVX의 경우, 개시 농도는 1 μM 독소루비신 염산염이었으며 이를 1:3으로 희석하였다. 난소 종양의 나머지에 있어서, 개시 농도는 5 μM 독소루비신 염산염이었으며 이를 1:3으로 희석하였으며, 이때, 하나의 플레이트 상에서 5 μM 독소루비신 염산염을 개시하여, 또 다른 플레이트 상에서 0.021 μM 독소루비신 염산염 개시를 계속하였다.

- [0510] ENX 종양의 경우, 모든 농도에서 화합물 B-2와의 조합을 3개의 동일한 플레이트를 각각에서 1회 수행하였다. 8×10 매트릭스를 각 플레이트 상에 설계하여, 화합물 B-2를 1개 열에서 $20 \mu\text{M}$ 개시 농도에서 시험하고, 추가의 8개 열에 걸쳐 $1.8x$ 로 희석하였으며, 마지막 열은 DMSO를 함유하였다. 1개 행에서 $0.032 \mu\text{M}$ 에서 출발하여 독소루비신을 시험하고, 추가의 6개 행에서 $2x$ 희석하였으며, 마지막 행은 DMSO를 함유하였다.
- [0511] 방사선 실험에서, 특정 범위의 1-16 Gy를 세슘-137 공급원(GammaCell 40 Exactor, MDS Nordion, 캐나다 온타리오주)을 사용하여 투여하였다. 이들 실험은 6×5 매트릭스로서 3중으로 설계하였다. 각각의 4개 농도 범위 0.15 , 0.73 , 1.5 및 $2.2 \mu\text{M}$ 의 화합물 B-1 + '비치료' 대조군을 3중으로 6개 개별 플레이트들에 첨가하였다. 이어서 매트릭스를, 0 , 1 , 2 , 4 , 8 , 또는 16Gy 의 방사선에 각 플레이트들을 노출시킴으로써 조립하였다.
- [0512] 블레오마이신 실험을 위해, 모든 농도에서 화합물 B-1과의 조합을 3중으로 수행하였다. 6×3 매트릭스를 하나의 플레이트 상에 설계하였으며, 6개 웰 각각의 3개 열에서, 2개 농도 범위의 $0.73 \mu\text{M}$ 및 $2.2 \mu\text{M}$ 화합물 B-1 + 비치료 대조군으로 이루어졌다. 블레오마이신(+ '비치료' 대조군)을 이 플레이트의 행에서 9개 웰에 첨가하였다. 유사한 6×3 매트릭스를, 화합물 희석을 위해 상이한 개시 농도를 갖는 추가의 약제에 대해 설정하였다. 시스플라틴 실험의 경우 개시 농도는 $30 \mu\text{M}$ 이었으며 이를 1:3으로 희석하였다. 에토포사이드 실험의 경우 개시 농도는 $50 \mu\text{g/mL}$ 에토포사이드였으며 이를 NSCLC 종양에 대해 1:2로 희석하거나, 또는 $30 \mu\text{g/mL}$ 이었고 이를 SCLC 종양에 대해 1:3으로 희석하였다. 독소루비신 염산염 실험의 경우 개시 농도는 $5 \mu\text{M}$ 독소루비신이었고 이를 1:3으로 희석하였다. 겜시타빈 실험의 경우 개시 농도는 $5 \mu\text{M}$ 겜시타빈이었고 이를 1:3으로 희석하였다. 카보플라틴 실험의 경우 개시 농도는 $20 \mu\text{M}$ 카보플라틴이었고 이를 1:3으로 희석하였다. 파클리탁셀 실험의 경우 개시 농도는 GAX027, GAX007, 및 ESX005의 경우 $1 \mu\text{M}$ 파클리탁셀이고, GAX001 및 ESX008의 경우 $20 \mu\text{M}$ 파클리탁셀이었고, 이를 1:3으로 희석하였다. 5-FU 실험의 경우 개시 농도는 GAX027, GAX007, 및 ESX005의 경우 $20 \mu\text{M}$ 5-FU이었고, GAX001 및 ESX008의 경우 $150 \mu\text{M}$ 5-FU이었고 이를 1:3으로 희석하였다.
- [0513] 세포를 37°C 에서, 5% CO_2 , 95% 공기 및 100% 상대 습도에서 배양하였다.
- [0514] **생존율 판정:** 화합물 첨가 6일 후, $75 \mu\text{l}$ 의 CellTiterGlo(제조업자의 프로토콜에 따라 제조됨)를 화합물 적정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 4 내지 5회 위 아래로 퍼펫팅한 후, $100 \mu\text{l}$ 내지 $200 \mu\text{l}$ 를 96-웰 백색 또는 흑색 웰 플레이트로 옮겼다. 발광을 Wallac 1450 MicroBeta 액체 섬광, Pherastar 발광 판독기(BMG Labtech, 독일 오펜베르크) 또는 Envision 다중라벨 판독기(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬)에서 판독하고 이들 값을 추가의 모든 분석에 사용하였다.
- [0515] **데이터 분석:** 블리스 상가(additivism) 모델은 두 화합물 사이의 상승작용을 확인하기 위한 표준 통계 방법이다 (Berenbaum, MC. Criteria for analyzing interactions between biologically active agents. *Adv Cancer Res* 1981; 35:269-335). 데이터는 하기 방식으로 변환된다:
- [0516] **정규화:** 각각의 개별 데이터 포인트는 음성 대조군(표준 케어 제제가 없고 화합물 B-1 또는 B2가 없는 웰)의 평균으로 나누었다.
- [0517] **영향을 받는 평균 분획:** 정규화된 값이 1.0으로부터 감산된다. 3중 값은 평균이다.
- [0518] **블리스 상가작용:** A(화합물 B-1 또는 B-2) 및 B(표준 케어 제제)의 각각 농도 또는 투여량에 대한 개별 효과를 갖는 두 제제의 조합된 반응 C는 $C = A + B (1 - A)$ 이며, 여기서, A 및 B는 0과 1 사이에 영향을 미치는 평균 비율을 나타낸다.
- [0519] **블리스 점수 초과:** 조합된 응답 C는 각 조합에 영향을 받는 평균 분획으로부터 감산된다. 이 값 (C)에 100을 곱하여 블리스 점수를 부여한다. 10보다 큰 개별 블리스 점수는 강한 상승작용으로 간주되며 5 이상은 상승작용으로 간주되고 -5 미만은 길항작용으로 간주되고 -10 미만은 강한 길항작용으로 간주된다. 5와 -5 사이의 값은 상가작용으로 간주된다.
- [0520] **평균 블리스:** 각 조합 매트릭스에 대해, 평균 블리스 점수를 사용하여, 전술된 각각의 종양 및 치료를 상승작용, 길항작용, 또는 상가작용으로 분류한다.
- [0521] **독소루비신과 조합된 화합물 B-2의 결과:** 독소루비신과 화합물 B-2 사이의 상승작용을 평가하기 위해, 블리스 상가(additivism) 모델이 사용하였다. 이 모델은 결합하여 첨가된 두 가지 화합물의 분획 응답을 정량화하는 통계적 방법이다. 그 결과는, 상가작용(두 화합물의 합계와 같음), 상승작용(하나의 화합물은 다른 것의 효과를 증강시킴), 또는 길항작용(하나의 화합물은 다른 것의 효과를 저해함)이 될 것이다. 각 종양 및 치료에 대한 평균 블리스 점수는 상승작용, 길항작용, 또는 상가작용을 분류하는데 사용하였다: 10을 초과하면 강한 상승작용

으로 간주되고, 5를 초과하면 상승작용으로 간주되고, -5 미만이면 길항작용으로 간주되고, -10 미만이면 강한 길항작용으로 간주된다. 5와 -5 사이의 값은 상가작용으로 간주된다.

[0522] 11개 난소 종양을 독소루비신 및 화합물 B-2의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다(표 18). 11개 종양 모두 (100%) 상승작용 또는 상가작용을 나타내었다. 이들 중 4개 종양은 강한 상승작용(36%)를 보였다. 대부분의 경우, 상승작용은 독소루비신만으로 인해 죽은 세포의 대부분에 의해 제한되며; 상승작용 및 강한 상승작용이 준-최적 농도의 독소루비신에서 관찰되었다.

[0523] 2개 자궁내막 종양을 독소루비신 및 화합물 B-2의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다(표 18). ENX005는 강한 상승작용을 보였고 ENX001은 상승작용을 나타내었다.

표 18. 화합물 B-2 와 독소루비신의 조합의 요약

종양 식별자	종양 유형	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
OVX001	난소	11	강한 상승작용
CTG-0992	난소	8	상승작용
CTG-1301	난소	8	상승작용
CTG-0947	난소	10	상승작용
CTG-0252	난소	14	강한 상승작용
CTG-0258	난소	9	상승작용
CTG-0791	난소	14	강한 상승작용
CTG-1423	난소	12	강한 상승작용
CTG-0253	난소	6	상승작용
CTG-0486	난소	5	상가작용
CTG-1166	난소	8	상승작용
ENX005	자궁내막	21	강한 상승작용
ENX001	자궁내막	6	상승작용

[0524] [0525] **화학요법제와 조합된 화합물 B-1의 결과:** 9개의 NSCLC 종양을 방사선 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다. 9개 종양 모두(100%) 상승작용 또는 상가작용을 보였다(표 19). 이 중 3개 종양은 강한 상승작용(33%)을 보였다(표 19). 20개 종양(NSCLC, 췌장, 위, 식도)을 블레오마이신과 화합물 B-1의 조합에 대한 반응으로 평가하였다. 20개 종양 모두가 상승작용 또는 상가작용을 보였다(표 20). 이들 중 6개(30%)가 강한 상승작용을 보였다(표 20). 종양의 기원의 조직은 블레오마이신과 화합물 B-1의 조합의 반응 속도에 영향을 미치지 않았다.

[0526] 하나의 간세포 암종 (HCC) 종양을 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다. 이 종양은 상가 반응을 보였다(표 21).

[0527] 켐시타빈 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 4개의 췌장 종양을 평가하였다. 4개의 종양 중 2 개(50%)는 상가작용을 보였고 나머지 2 개(50%)는 길항작용을 보였다(표 22).

[0528] 시스플라틴 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 10개 종양(NSCLC, 식도, 위)을 평가하였다. 10개 중 9개의 종양이 상가작용 또는 상승작용(90%)를 보였으며 그 중 하나가 강한 상승작용을 보였다. 그러나 하나의 종양은 길항작용을 보였다(10%)(표 23).

[0529] 5개 종양을 5-FU (5-플루오로우라실) 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다. 5개 종양 모두 (100%) 상승작용 또는 상가작용을 보였다(표 24).

[0530] 카보플라틴 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 5개 종양을 평가하였다. 5개 종양 모두(100%) 상승작용 또는 상가작용을 보였다(표 25).

[0531] 5개 종양을 파클리티셀 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다. 5개 종양 중 4개(80%)가 상가작용을 보였고, 나머지 종양(20%)은 길항작용을 보였다(표 26).

[0532] 4개 종양을 에토포사이드 및 화합물 B-1의 조합에 대한 반응에 대해 평가하였다. 3개 종양 모두(100%) 강한 상승작용을 보였다(표 27).

[0533] 전용적으로, 화합물 B-1과의 병용 치료 29/68(46%)은 TCA 분석에서 상승작용 또는 강한 상승작용을 보였다. 추가의 29/63(46%)은 상가 효과를 보였다. 극소수의 종양(4/63; 6%)만이 길항작용을 보였다. 임의의 치료 조합을 갖는 종양의 기원의 조직에 기초하여 반응에 편차가 관찰되지는 않았다. 화합물 B-1과 조합된 방사선, 블레오마이신, 및 에토포사이드는 종양 유형에 걸쳐 가장 강하고 가장 일관된 상승작용을 보였다. 독소루비신, 카보플라

틴, 및 5-FU 조합은 주로 상가 반응을 보였다. 파클리탁셀, 시스플라틴, 및 켐시타빈도 상가 반응이 우세하였지만, 시험된 종양의 작은 하위집합에서는 길항작용을 보였다.

표 19. 화합물 B-1 과 방사선의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
YAS111611	폐 (NSCLC)	1	상가작용
OD35982	폐 (NSCLC)	5	상가작용
OD29498	폐 (NSCLC)	2	상가작용
OD36088	폐 (NSCLC)	14	강한 상승작용
TS110310	폐 (NSCLC)	16	강한 상승작용
OD26131	폐 (NSCLC)	12	강한 상승작용
OD33966	폐 (NSCLC)	8	상승작용
OD33117	폐 (NSCLC)	9	상승작용
OD26749	폐 (NSCLC)	7	상승작용

[0534]

표 20. 화합물 B-1 과 블레오마이신의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
OD33966	폐 (NSCLC)	3	상가작용
TS110310	폐 (NSCLC)	2	상가작용
OD25982	폐 (NSCLC)	4	상가작용
OD29498	폐 (NSCLC)	3	상가작용
P110325	췌장	0	상가작용
GAX027	위	11	강한 상승작용
GAX001	위	14	강한 상승작용
OD36088	폐 (NSCLC)	14	강한 상승작용
OD26749	폐 (NSCLC)	10	강한 상승작용
P110603	췌장	14	강한 상승작용
P110323	췌장	10	강한 상승작용
ESX005	식도	6	상승작용
ESX008	식도	7	상승작용
GAX007	위	5	상승작용
YAS111611	폐 (NSCLC)	6	상승작용
OD33117	폐 (NSCLC)	9	상승작용
OD26131	폐 (NSCLC)	9	상승작용
P110408	췌장	7	상승작용
P110504	췌장	8	상승작용
P110413	췌장	6	상승작용

[0535]

표 21. 화합물 B-1 과 독소루비신 염산염의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
L090923	간	4	상가작용

[0536]

표 22. 화합물 B-1 과 켐시타빈의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
P110603	췌장	-2	상가작용
P110413	췌장	-1	상가작용
P110325	췌장	-9	길항작용
P110504	췌장	-6	길항작용

[0537]

표 23. 화합물 B-1 과 시스플라틴의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
ESX005	식도	2	상가작용
ESX008	식도	1	상가작용
GAX007	위	2	상가작용
GAX027	위	-3	상가작용
OD33966	폐 (NSCLC)	-1	상가작용
TS110310	폐 (NSCLC)	-3	상가작용
YAS111611	폐 (NSCLC)	-6	길항작용
GAX001	위	14	강한 상승작용
OD36088	폐 (NSCLC)	6	상승작용
OD33117	폐 (NSCLC)	6	상승작용

[0538]

표 24. 화합물 B-1 과 5-FU의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
ESX005	식도	-1	상가작용
ESX008	식도	-2	상가작용
GAX007	위	0	상가작용
GAX027	위	4	상가작용
GAX001	위	6	상승작용

[0539]

표 25. 화합물 B-1 과 카보플라틴의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
ESX005	식도	3	상가작용
GAX007	위	4	상가작용
GAX027	위	4	상가작용
GAX001	위	2	상가작용
ESX008	식도	5	상승작용

[0540]

표 26. 화합물 B-1 과 파클리타셀의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
ESX005	식도	-3	상가작용
GAX007	위	-4	상가작용
GAX027	위	1	상가작용
GAX001	위	-1	상가작용
ESX008	식도	-5	길항작용

[0541]

표 27. 화합물 B-1 및 에토포사이드의 조합의 요약

종양 식별자	종양 기원	평균 블리스 점수	상승작용/상가작용/길항작용
OD29498	폐 (NSCLC)	13	강한 상승작용
OD26749	폐 (NSCLC)	19	강한 상승작용
LUX031	폐 (SCLC)	16	강한 상승작용
LUX013	폐 (SCLC)	15	강한 상승작용

[0542]

실시예 9: DNA-PK 저해를 위한 바이오마커로서의 pH2AX 및 pKAP1

[0544]

이온화 방사선(IR)은 다양한 DNA 손상을 유도하며, 이 중 이중 가닥 파괴(double strand breaks)(DSB)가 가장 세포독성이 있다. 예를 들면 문헌[Salles B. DNA-PK, a pharmacological target in cancer chemotherapy and radiotherapy? J Cancer Sci Ther 2011; S8:1-11]을 참조한다. 이들 DSB는 신속하고 완전하게 복구되지 않으면 세포자멸 및/또는 유사 분열을 통한 세포 사멸을 초래할 수 있다. IR 외에도 안트라사이클린(독소루비신), 토포아이소머라제 II 저해제, 및 블레오마이신을 포함한 특정 화학요법 제제가 DSB를 유발한다. 예를 들면 문헌[Helleday T. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2008; 8:193-204]을 참조한다. 이들 DNA 병변은 손상된 DNA를 복구하고 세포 생존율과 게놈 안정성을 유지하는 DNA 손상 반응 네트워크를 통해 복잡한 신호 세트를 트리거한다.

[0545]

포유류 세포에서, DSB의 주된 복구 경로는 비-상동 말단 접합 경로(NHEJ)이다. 예를 들면 문헌[Bolderson E, et al. Recent advances in cancer therapy targeting proteins involved in DNA double-strand break repair. Clin Cancer Res 2009; 15(20):6314-6320]을 참조한다. 이 경로는 세포주기의 위상에 관계없이 기능하며 파괴

된 DNA 말단을 재결찰(re-ligate)하기 위한 템플릿(template)를 요구하지 않는다. NHEJ는 많은 단백질과 신호전달 경로의 조정을 요구한다. 핵심 NHEJ 기계는, 활성 DNA-PK 효소 복합체를 함께 포함하는 Ku70/80 혼합으로 이량체 및 DNA-의존성 단백질 키나아제(DNA-PKcs)의 촉매 서브 유닛으로 이루어진다. DNA-PKcs는 모세관화장실조 돌연변이 키나아제(ATM), 모세관화장실조증 및 Rad3-관련 키나아제(ATR), 및 포유류 라파마이신 표적(mTOR)을 또한 포함하는 세린/트레오닌 단백질 키나아제의 포스파티딜이노시클 3-키나아제-관련 키나아제(PIKK) 계열의 구성원이다. 그러나 DNA-PKcs는 ATM 및 ATR과 같은 단백질 키나아제 계열에 속하지만, 후자의 키나아제는 동종 재조합(HR) 경로를 통해 DNA 손상을 복구하는 기능을 하며 세포 주기의 S 및 G₂ 단계로 제한된다. 추가로, ATM은 DSB 부위에도 모집되지만, ATR은 단일 가닥 DNA가 분리된 부위로 모집된다. 예를 들면 문헌[Dobbs, TA, et al. A structural model for regulation of NHEJ by DNA-PKcs autophosphorylation. DNA Repair 2010; 9:1307-1314]을 참조한다.

[0546] NHEJ는 3가지 주요 단계에 걸쳐 진행하는 것으로 사료된다: DSB의 인식, 비결찰 말단(non-ligatable end) 또는 말단에서의 다른 손상 형태의 제거를 위한 DNA 가공, 및 최종적으로 DNA 말단의 결찰. D DSB의 인식은, 불균일(ragged) DNA 말단에 Ku 혼합으로 이량체를 결합시킨 다음 DSB의 인접한 면에 2개 분자의 DNA-PKcs를 모집함으로써 수행되며; 이는 추가의 프로세싱 효소가 모집될 때까지 파괴된 말단을 보호하는 역할을 한다. 최근의 데이터는, DNA-PKcs가 추가의 가공을 위한 DNA 말단을 제조하기 위해 프로세싱 효소인 아르테미스(Artemis) 뿐만 아니라 그 자체를 인산화한다는 가설을 지지한다. 예를 들면 문헌[Bolderson and Dobbs, *supra*]을 참조한다. 경우에 따라 DNA 폴리머라제는 결찰(ligation) 단계 전에 새로운 말단을 합성해야 할 수도 있다. DNA-PKcs의 자가인산화는, 중심 DNA 결합 공동을 개방하고, DNA-PKcs를 DNA로부터 방출하고, DNA 말단의 궁극적인 재결찰을 촉진하는 구조 변화(conformational change)를 유도하는 것으로 사료된다.

[0547] DNA-PK 이외에도, ATM은 또한 잔류 Ser139(pH2AX 또는 감마H2AX) 상의 히스톤 H2A 변이체 X(H2AX)(예를 들면 문헌[Stiff, T. et al. ATM and DNA-PK function redundantly to phosphorylate H2AX after exposure to ionizing radiation. Cancer Res 2004; 64:2390-2396] 참조) 그리고 Ser824 상의 KAP1(pKAP1)(예를 들면 문헌[White DE et al. KAP1, a novel substrate for PIKK family members, colocalizes with numerous damage response factors at DNA lesions. Cancer Res 2006; 66:11594-11599] 참조)를 포함하는 다수의 기질을 인산화시키는 DSB의 부위에 의해 활성화되고 이 부위에 대해 모집된다. 따라서, pH2AX 및 pKAP1 수준은 DSB 및 DNA 복구의 지표로 사용될 수 있다. 이 연구의 목적은, 표준 화학요법 DNA 손상제인 에토포사이드 또는 독소루비신 단독으로 또는 선택적 DNA-PK 저해제 화합물 B-1 및 화합물 B-2와 함께 치료된 배양된 암 세포에서의 DNA-PK 저해를 위한 바이오마커로서 pH2AX 및 pKAP1을 평가하는 것이었다.

[0548] **재료 및 방법.** 사람 암 세포주 A549 (CCL-185), DU4475 (HTB-123), MDA-MB-436 (HTB-130), 및 MDA-MB-468 (HTB-132)를 미국 표준 균주(ATCC; 미국 베지니아주 머내서스)로부터 얻었다. 화합물 B-1 또는 화합물 B-2의 10mM 스톡 용액을 DMSO 중에서 제조하고 -20°C에서 저장하였다. 에토포사이드 및 독소루비신은 Sigma-Aldrich(미국 미주리주 세인트 루이스)에서 구입하였다.

[0549] A549 사람 폐 암 세포주를 ATCC로부터 구입하여, 10% 소 태아 혈청, 1x 비-필수 아미노산 및 1x 폐니실린/스트렙토마이신(완전 배지)으로 보충된 DMEM에서 배양하였다. 세포를 2 내지 3일마다 계대배양하여 하위융합 상태(subconfluent state)로 유지하였다. 사람 유방 암 세포주 DU4475, MDA-MB-436, 및 MDA-MB-468을 ATCC로부터 구입하여, 10% 소 태아 혈청, 1x Glutamax 및 폐니실린/스트렙토마이신으로 보충된 DMEM에서 배양하였다. 세포를 2 내지 3일마다 계대배양하여 하위융합 상태로 유지하였다.

[0550] 화합물 B-1 및 화합물 B-2를 DMSO 중의 10mM 스톡 용액으로 제조하여 -20°C에서 저장하고; 에토포사이드를 DMSO 중의 20mM 스톡 용액으로 제조하여 -20°C에서 저장하였다. 이들 실험에 사용된 화합물 B-1 및 화합물 B-2는 공결정으로 제조되지 않았다.

[0551] 12-웰(Costar 3513) 조직 배양 플레이트에서 70 내지 80% 컨플루언스(confluence)까지 성장한 A549 폐 암 세포를 45분 동안 표시된 농도의 화합물 B-1 또는 DMSO로 예비-항온배양하였다. 에토포사이드를, 배양 배지에서 제조된 4x 작업 스톡으로부터 10 μM의 최종 농도로 첨가하였다. 이어서 세포를 지시된 시간 동안 항온배양하고 분석을 위해 수확하였다.

[0552] 24-웰(Costar, 카탈로그 # 3526) 또는 6-웰 (Costar, 카탈로그 # 3516) 조직 배양 플레이트에서 70-80% 컨플루언스까지 성장한 유방 암 세포주를 15분 동안 1 μM 화합물 B-2 또는 DMSO로 예비-항온배양하였다. 독소루비신을, DMSO에서 제조된 1000x 스톡으로부터 100nM 또는 500nM의 최종 농도로 첨가하였다. 이어서 세포

를 지시된 시간 동안 항온배양하고 분석을 위해 수확하였다.

[0553] 위시아웃 실험을 위해, 독소루비신 및 화합물 B-2 함유 배지를 지시된 시간에 제거하고 세포를 1x PBS로 1회 세척하고 $1\mu\text{M}$ 의 화합물 B-2를 함유하는 새로운 배지를 첨가하였다. 최초 독소루비신 첨가 후 세포를 8시간 동안 항온배양한 다음 분석을 위해 수확하였다.

[0554] **세포 용해(*cell lysis*) 및 웨스턴 블로트(*Western Blot*) 분석.** 화학요법 제제와 함께 화합물 B-1 또는 화합물 B-2로 치료한 세포를 빙냉 PBS로 1회 세척한 후 $150\mu\text{l}/\text{well}$ 2x SDS-PAGE 샘플 완충액에 용해시키고, 마이크로퓨즈튜브(microfuge tube)로 옮기고, 면역블로팅을 위해 5분 동안 105°C 열 블록(heat block)에서 가열하였다. 각 SDS-PAGE 샘플의 $15\mu\text{l}$ 분취액을 12-레인 4 20% 트리스-글리신 젤에 로딩하고, 젤을 염료 프린트가 바닥에 도달할 때까지 (대략 2 시간) 125V 정전압으로 작동시켰다. 전기영동 후, 젤 중의 분리된 단백질을 니트로셀룰로오스 막으로 옮겼다. Hoefer 이송 장치(모델 TE42 또는 TE62, Hoefer Inc, 미국 매사추세츠주 홀리스턴)를 제조업자의 지시에 따라 사용하여 콜드 룸에서 1.5A 정전류로 2시간 동안 옮겼다. 옮긴 후, 니트로셀룰로오스 막을 블로킹 완충액으로 실온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 니트로셀룰로오스 막을 절단하고, 바닥부 절반을 2가지 원발성 항체, 항-pH2AX(1/1000) 및 항-총 H2AX(1/1000)로 밤새 항온배양하였다. 세척 후, 적절한 형광 라벨링된 2차 항체를 막에 첨가하고 이어서 800 (녹색) 채널에서 pH2AX로, 700 (적색) 채널에서 총 H2AX로 이미지화하였다. 막의 상단부 절반을 700 (적색) 채널에서 pKAP1 (1/1000)에 대해 순차적으로 조사한 후 800 (녹색) 채널에서 총 KAP1 (1/1000) 및 GAPDH (1/2500)에 대해 조사하였다. 이미지 수집은 Odyssey 형광 이미징 시스템 (Li-Cor Biosciences, 미국 네브래스카주 링컨)을 사용하여 수행하였다.

[0555] **A549 폐 세포에서의 화합물 B-1 및 에토포사이드 조합.** 시험관내에서 pKAP1에 대한 DNA-PK 저해 효과를 조사하기 위해, A549 세포를 $3\mu\text{M}$ 화합물 B-1과 45분 동안 예비-항온배양한 다음 에토포사이드를 최종 농도 $10\mu\text{M}$ 로 첨가하였다. 에토포사이드 첨가 후 여러 시점에서 세포를 수확하고 면역블로팅에 의해 pH2AX 및 pKAP1의 수준을 분석하였다. 결과를 도 20a 및 도 20b에 나타낸다. 에토포사이드 치료는 2시간에 걸쳐 pH2AX와 pKAP1 수준 모두에서 점차적으로 증가하여 DNA 손상의 유도를 초래하였다. 이들 마커의 수준은 DNA 손상 복구 기계에 의한 DNA 손상의 복구를 반영하여, 이어지는 6시간에 걸쳐 점차적으로 감소하였다. 화합물 B-1 및 에토포사이드로 세포를 공동 치료하면 에토포사이드 치료 단독에 비해 pH2AX(8시간에서 최대 2배) 및 pKAP1(8시간에서 최대 7배) 수준 모두에서 더 큰 증가가 초래되었으며, 이는 DNA-PK의 저해가 에토포사이드에 의해 유발된 DNA 손상의 복구를 약화시킨다는 가설과 일치한다.

[0556] **배양 과정에서 유방 암 세포주에서의 화합물 B-2 및 독소루비신 조합.** 시험관내에서 pKAP1 및 pH2AX에 대한 DNA-PK 저해 효과를 조사하기 위해, DU4475 유방 암 세포를 $1\mu\text{M}$ 화합물 B-2와 15분 동안 예비-항온배양한 다음 100nM 또는 500nM 독소루비신을 첨가하였다. 독소루비신 첨가 후 여러 시점에서 세포를 수확하고 면역블로팅에 의해 pKAP1 및 pH2AX의 수준을 분석하였다. 결과를 도 21a 및 도 21b에 나타낸다. 독소루비신 치료는 4 내지 8시간에서 pKAP1 및 pH2AX의 수준을 증가시켰고 500nM 에서 24시간까지 상승하였지만 100nM 치료 군에서는 증가하지 않았다. 100nM 또는 500nM 독소루비신 및 화합물 B-2로 동시에 치료하면 pKAP1의 수준(각각 100nM 및 500nM 독소루비신에 대해 12 내지 24시간에 최대 37 내지 42배 및 8시간에 19배)과 pH2AX의 수준(각각 100nM 및 500nM 독소루비신에 대해 12시간에 최대 2배 및 12시간에 1.6배)이 증대되었으며, 이는 DNA-PK의 저해가 독소루비신에 의해 유발된 DNA 손상의 회복을 약화시킨다는 개념과 일치한다.

[0557] DU4475 세포에 특이 적이지 않은 화합물 B-2 및 독소루비신에 의한 세포의 동시 치료에 의한 DNA 손상의 증대를 판정하기 위해, 2종의 추가의 유방 암 세포주 MDA-MB-436 및 MDA-MB-468을 $1\mu\text{M}$ 화합물 B-2로 15분 동안 예비-항온배양한 후 500nM 독소루비신을 첨가하였다. 독소루비신 첨가 후 여러 시점에서 세포를 수확하고 면역블로팅에 의해 pKAP1 및 pH2AX의 수준을 분석하였다. 도 22a 및 도 22b를 참조한다. 독소루비신 치료는 4시간에 pKAP1 및 pH2AX의 수준의 증가를 다시 초래하였으며, 이는 8시간까지도 상승하였다. 화합물 B-2로 동시에 치료하여 pKAP1의 수준(8시간에 최대 3.5 내지 4배)과 pH2AX의 수준(8시간에 최대 1.5배)이 증대되었으며, 이는 이러한 병용 치료가 다수의 유방 암 세포주에서 광범위하게 효과적이라는 결과와 일치한다.

[0558] 독소루비신의 생체내 투여를 보다 면밀히 시뮬레이션할 수 있는 pKAP1 및 pH2AX 수준에 대한 DNA-PK 저해제와 조합된 독소루비신의 펄스의 효과를 판정하기 위해, MDA-MB-468 유방 암 세포를 $1\mu\text{M}$ 화합물 B-2로 15분 동안 예비-항온배양하고, 이어서 500nM 독소루비신을 첨가하였다. 지시된 시점에서, 배지를 세포로부터 제거하고, $1\mu\text{M}$ 화합물 B-2만을 함유하는 신선한 배지를 첨가하였다. 최초 독소루비신 노출로부터 세포를 8시간 수확하고, 면역 블로팅에 의해 pKAP1 및 pH2AX의 수준을 분석하였다. 결과를 도 23a 내지 도 23c에 나타낸다. 1 내지 2시간 동안의 독소루비신 노출은, 8시간 시점까지 계속 증가하는 pKAP1 및 pH2AX의 검출에 충분하였다. 화합물 B-2

로의 동시 치료는 독소루비신 노출 1시간에 시작된 pKAP1 및 pH2AX의 수준을 증대시켰으며, 이는, 독소루비신으로의 단기간 노출로도 화합물 B-2로의 동시 치료로 증대될 수 있는 DNA 손상을 일으키기에 충분하다는 가설과 일치한다.

[0559] 결론. pH2AX 및 pKAP1을, 표준 DNA 손상 화학요법 제제만으로 치료된 그리고 선택적 DNA-PK 저해제 화합물 B-1 또는 화합물 B-2와 조합하여 치료된 암 세포에서의 DNA 손상의 마커로서 평가하였다. 구체적으로, 이를 마커는 에토포사이드로 치료된 하나의 폐 암 세포주(A549) 및 독소루비신으로 치료된 3개의 유방 암 세포주에서 평가하였다. 암 세포의 두 가지 유형 모두에서, 화학요법 제제만으로 치료하면 pH2AX 및 pKAP1 수준이 증가하며, 이는, DNA 이중 가닥 절단(double strand break)을 유도하는 이들 약물의 작용 매커니즘과 일치한다. 선택적 DNA-PK 저해제 화합물 B-1 또는 화합물 B-2와 조합하여 이들 화학요법제를 사용한 세포의 동시 치료는, 화학요법 제제 단독에 비해 pH2AX 및 pKAP1의 수준을 변함없이 증가시켰다. 이러한 결과는, DNA-PK 저해가 DNA 손상을 증대시키고 pKAP1 및 pH2AX가 DNA 손상 및 DNA-PK 저해 마커로서 역할을 할 수 있다는 가설과 일치한다.

[0560] 실시예 10: 생체내 바이오마커 분석

[0561] DOXIL® 또는 비히클을, H460 이종이식 종양을 갖는 누드 마우스에 15mg/kg으로 투여하였다. DOXIL® 투여 후 15분에서 72시간 사이에 종양을 수집하고(N=3/군) 액체 질소로 급속 냉동시켰다. 동결 샘플은, pKAP1에 대한 항체를 사용한 웨스턴 분석을 위해 가공하였다. H460 종양의 pKAP1 값은 비히클 대조군에 비해 DOXIL® 치료 후 24시간 및 48 시간에 증가하였다.

[0562] 기타 양태

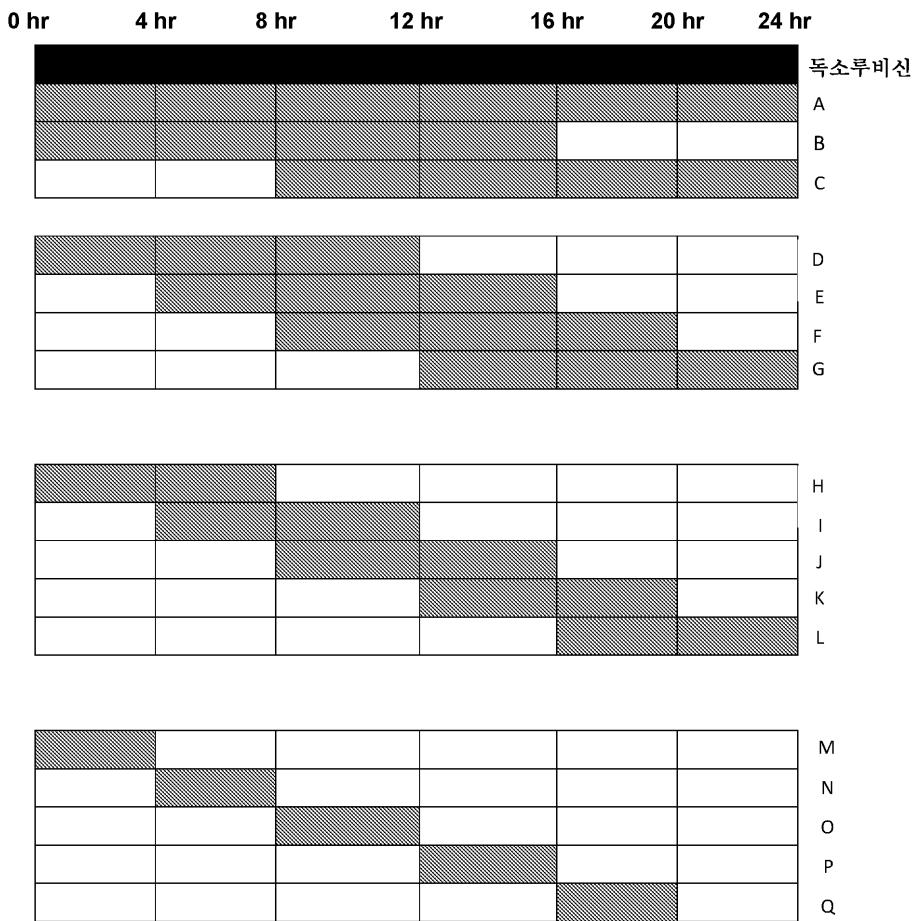
[0563] 본원에 제공된 모든 참고 문헌은 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0564] 본원에서 사용되는 모든 약어, 기호 및 관례는 현대의 과학 문헌에서 사용되는 것과 일치한다.

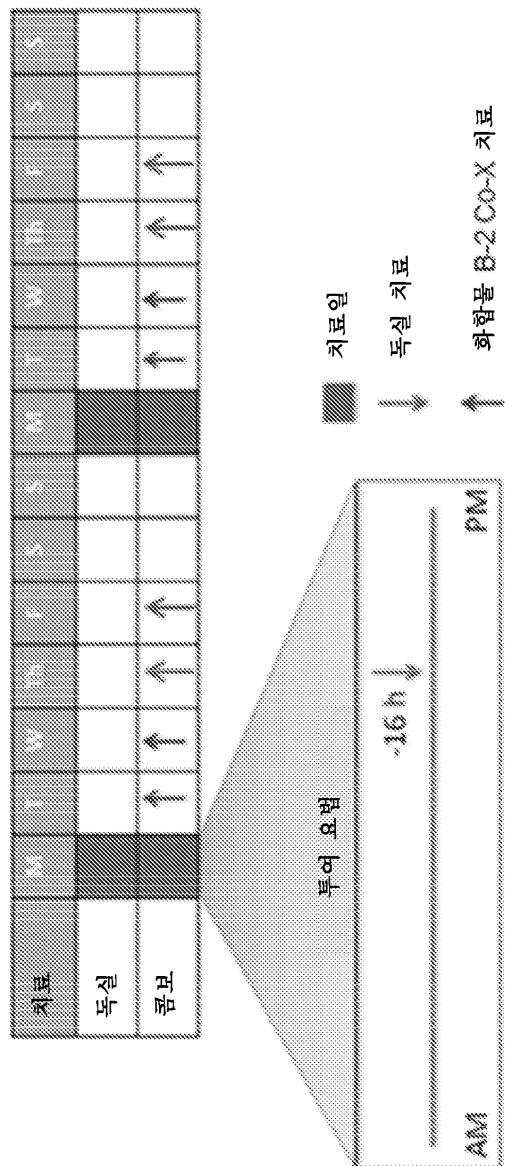
[0565] 이해를 명료하게 하기 위해 예시 및 예로서 전술한 내용이 일부 상세히 설명되었지만, 본 명세서의 교시에 비추어 당업자에게는 특정한 변경 및 청구범위의 요지 또는 범주를 벗어나지 않고도 수정이 이루어질 수 있다.

도면

도면1

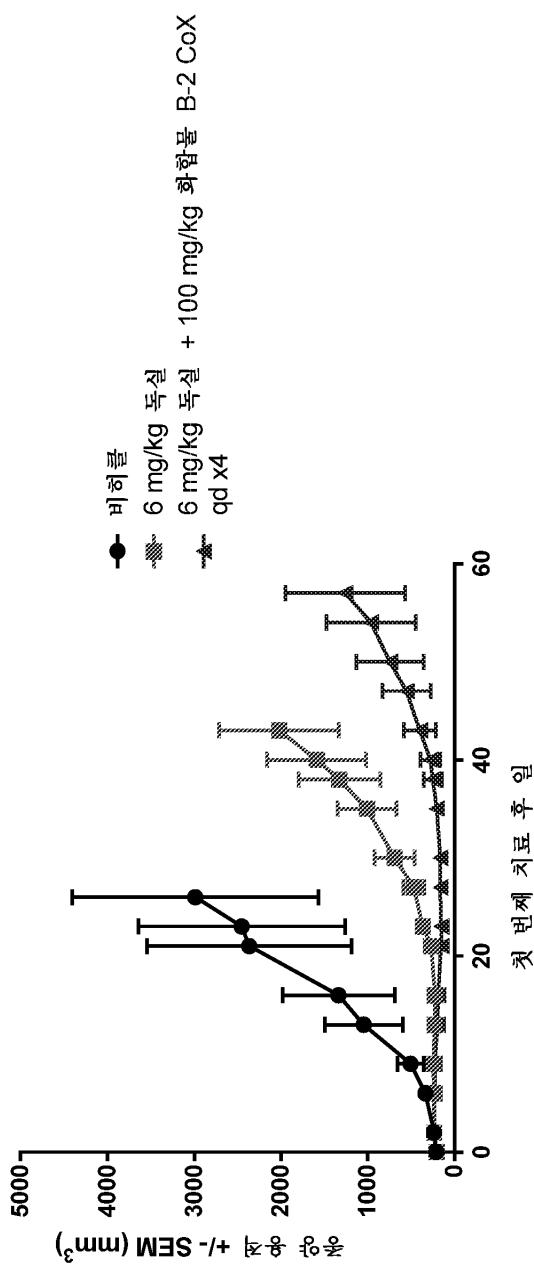


도면2



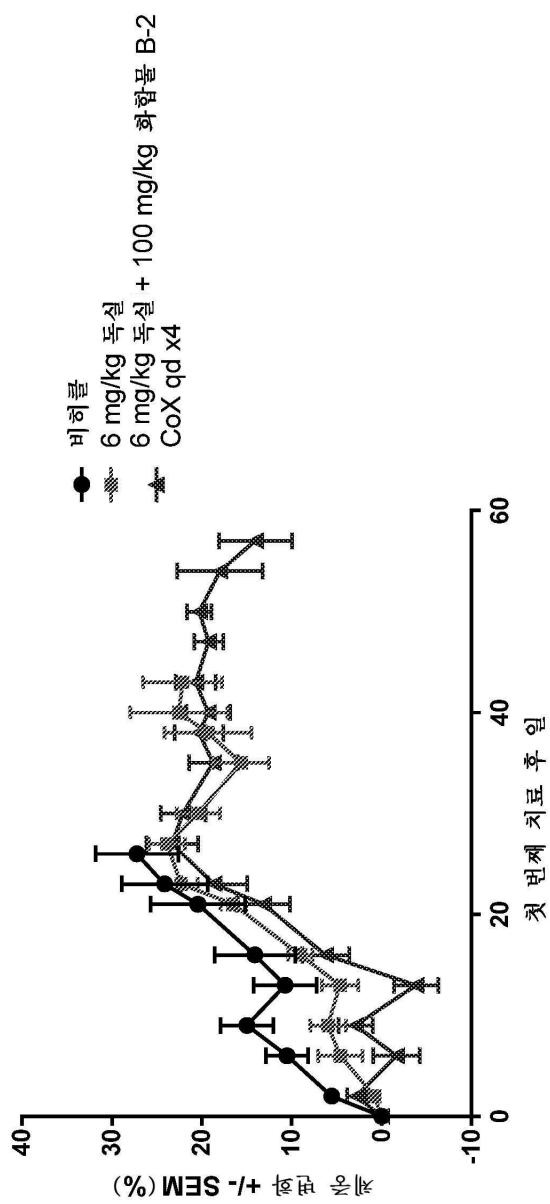
도면3

CTG-0253

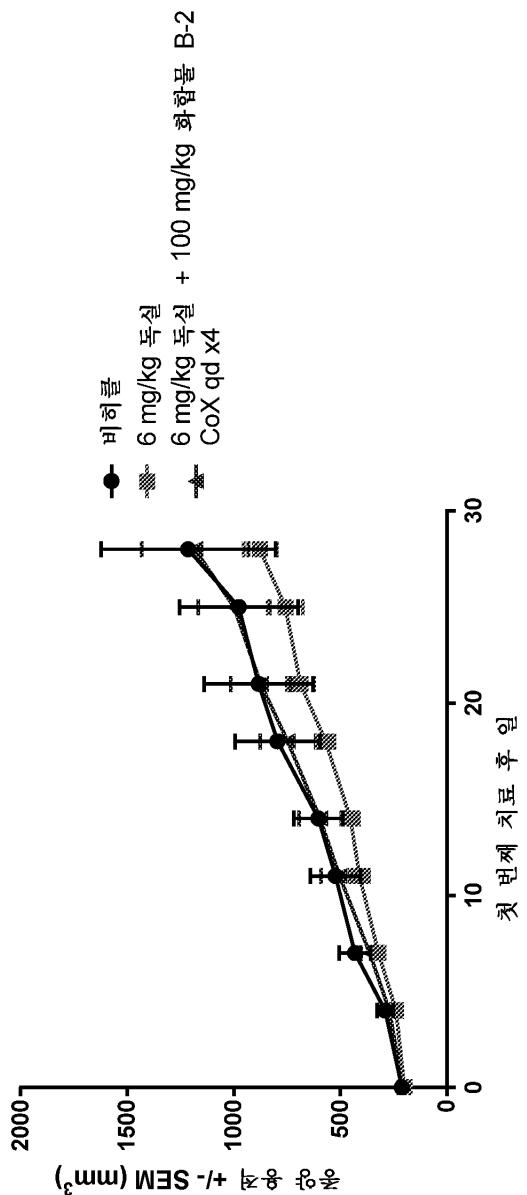


도면4

CTG-0253

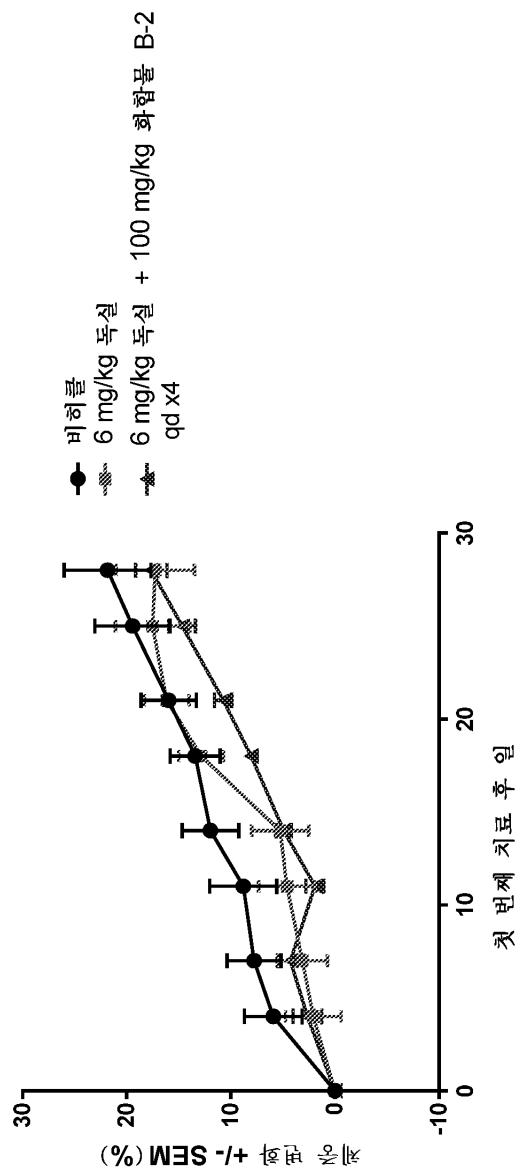


도면5

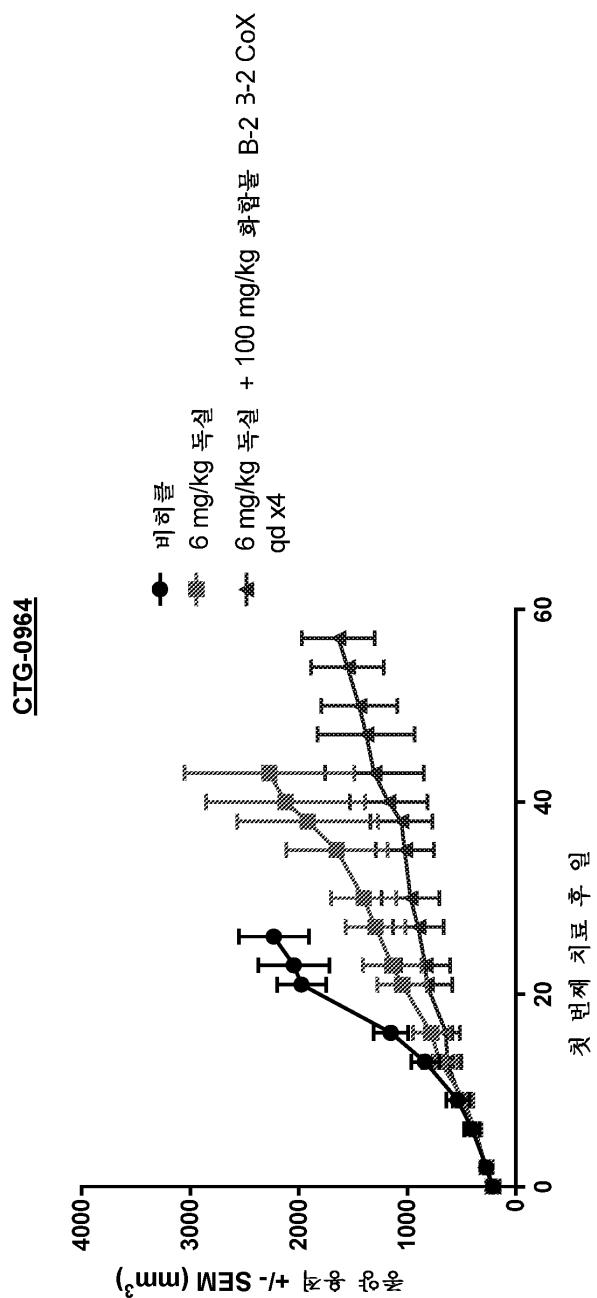
CTG-0486

도면6

CTG-0486

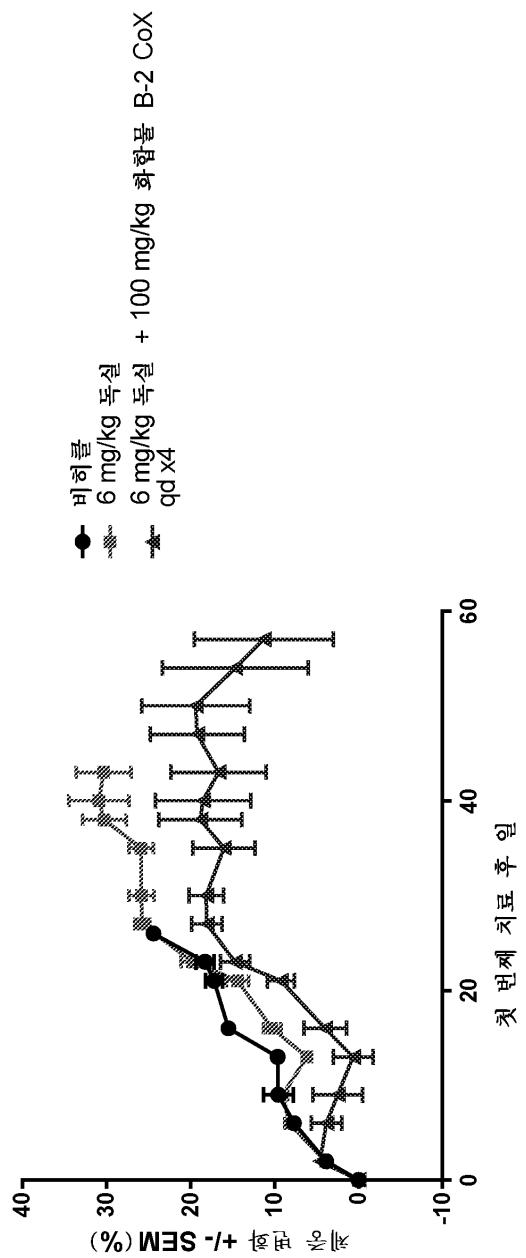


도면7

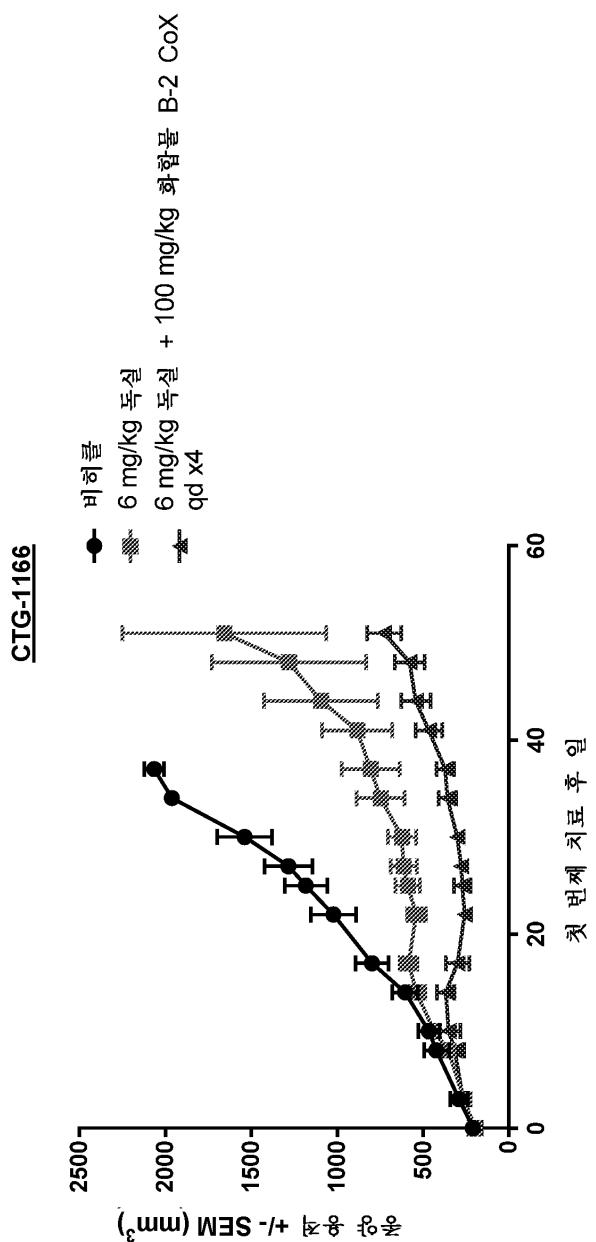


도면8

CTG-0964

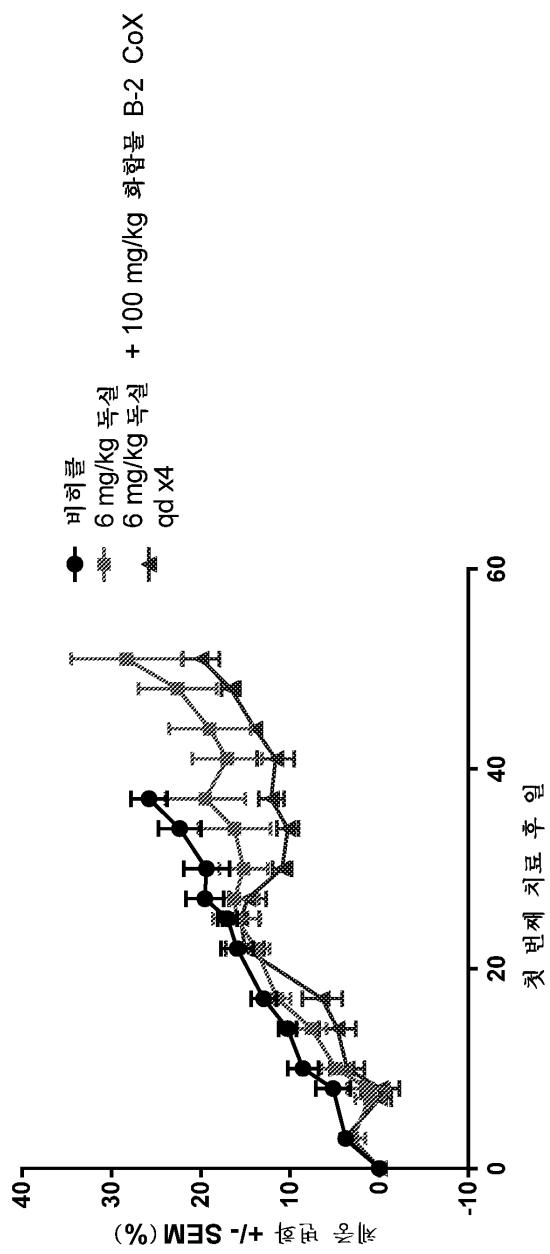


도면9



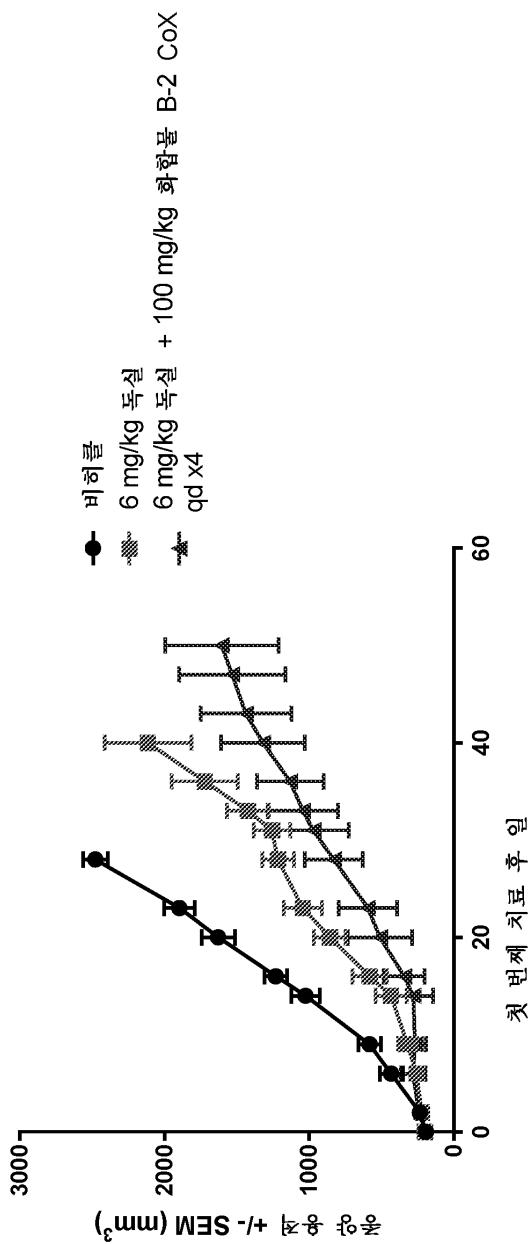
도면10

CTG-1166

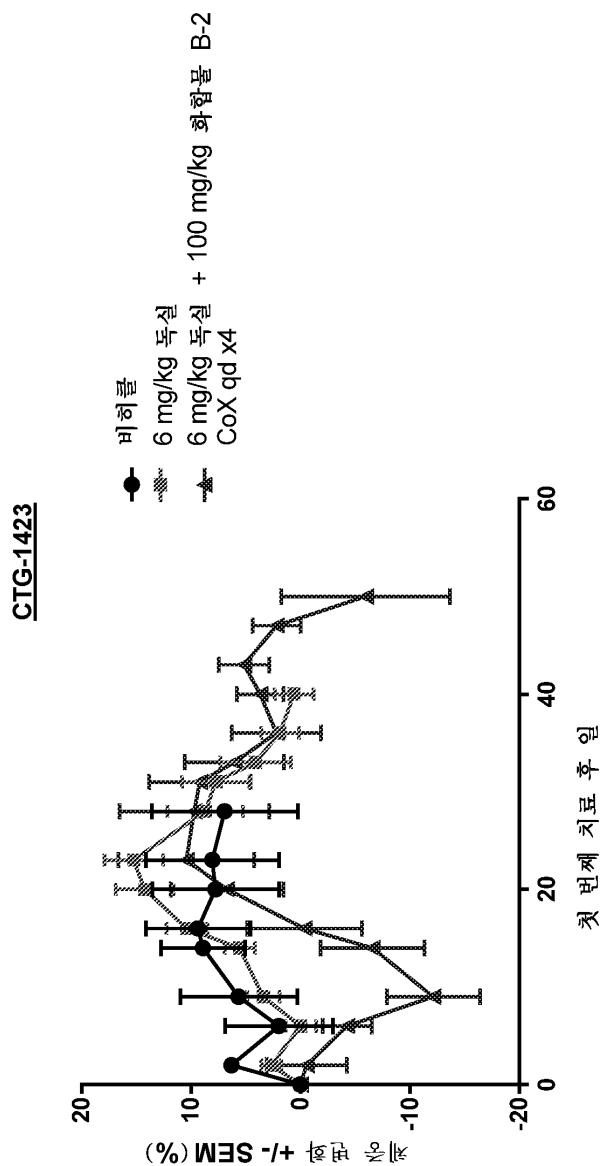


도면11

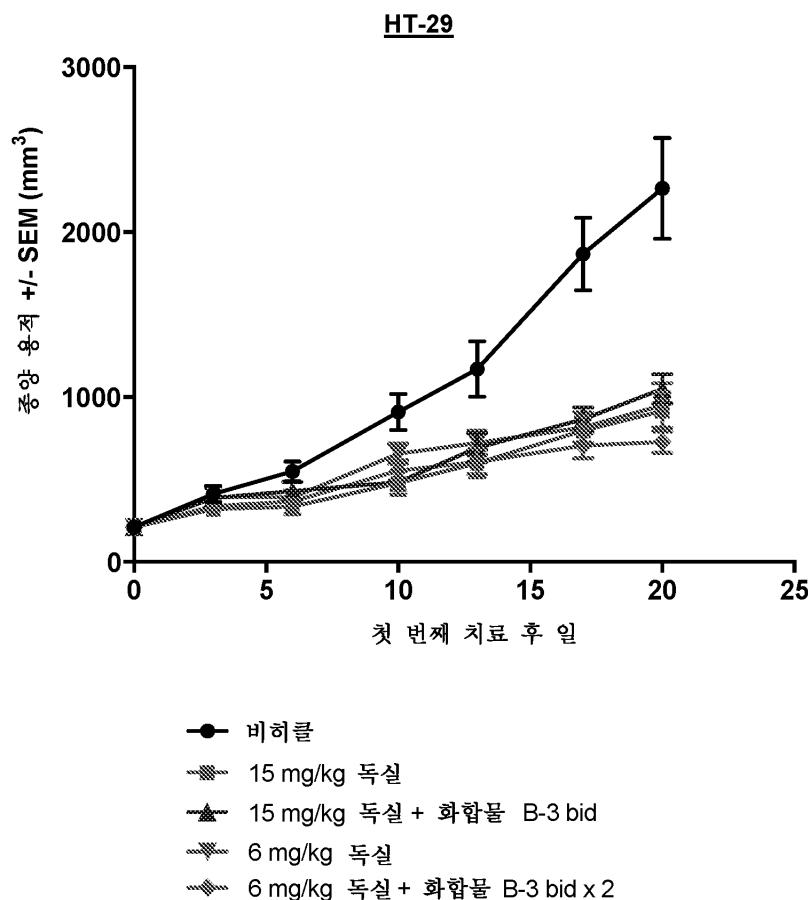
CTG-1423



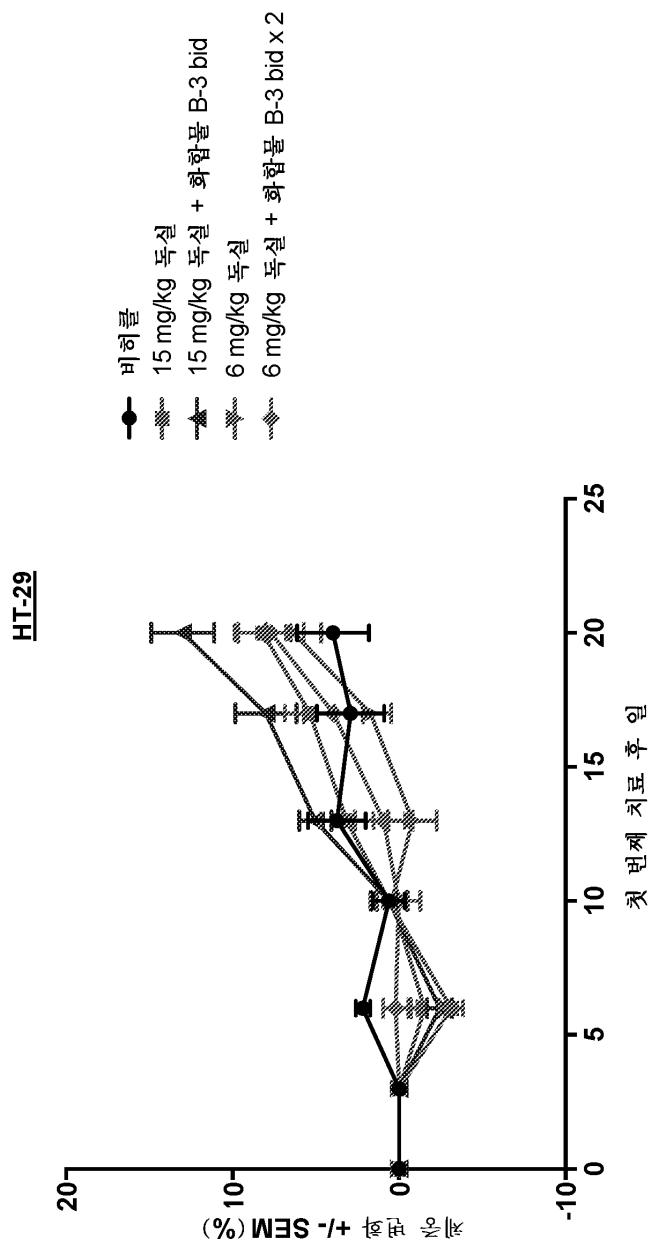
도면12



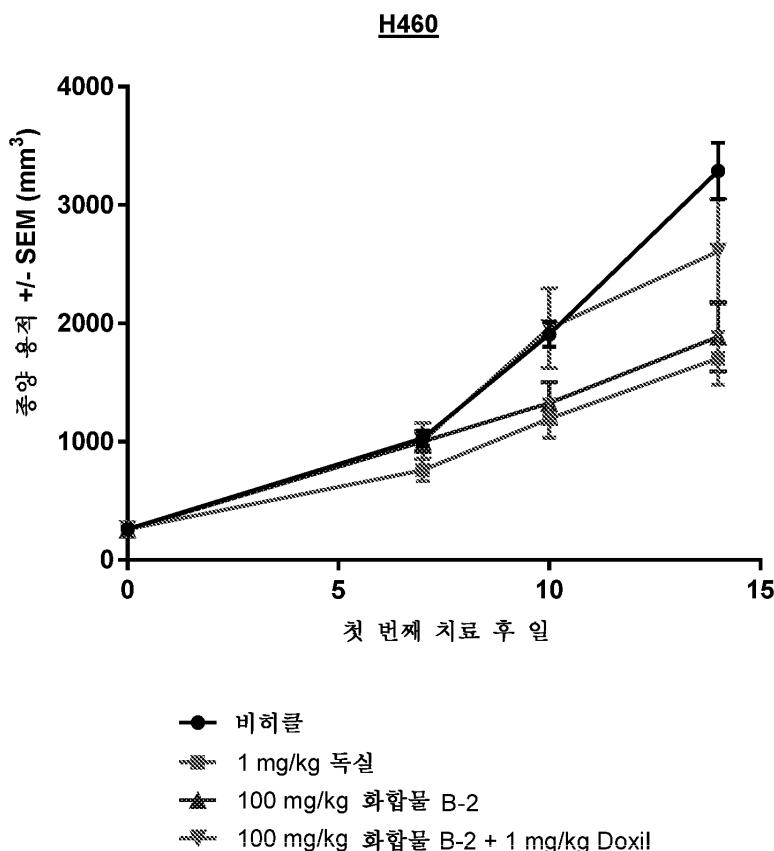
도면13



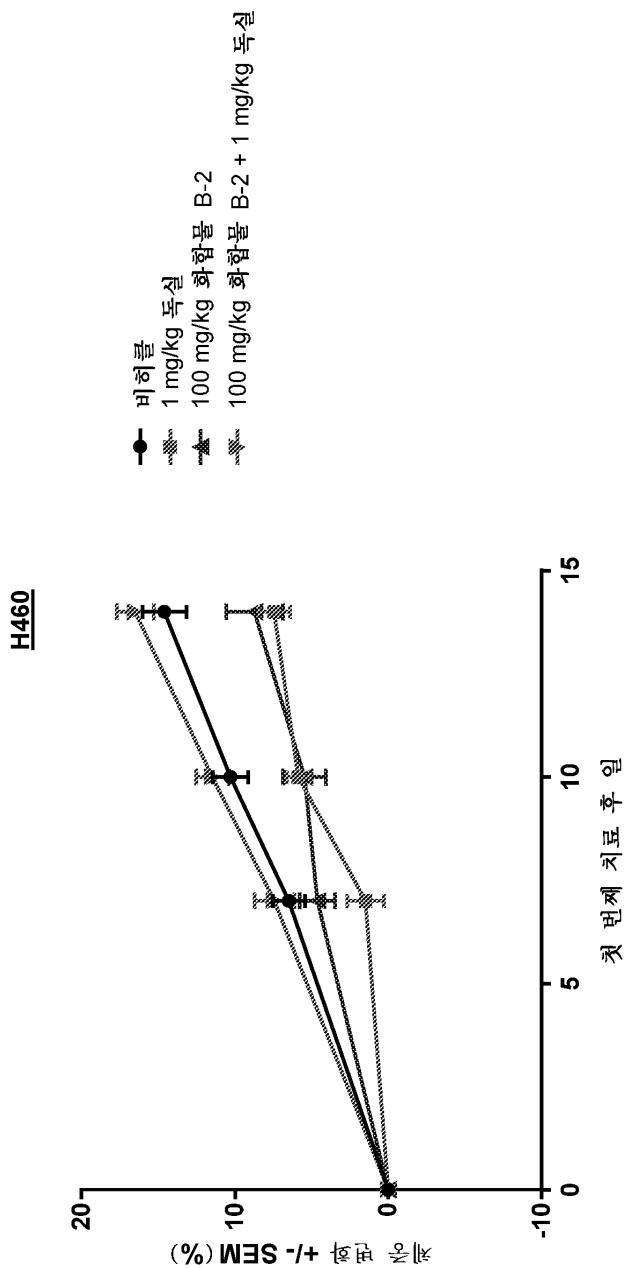
도면14



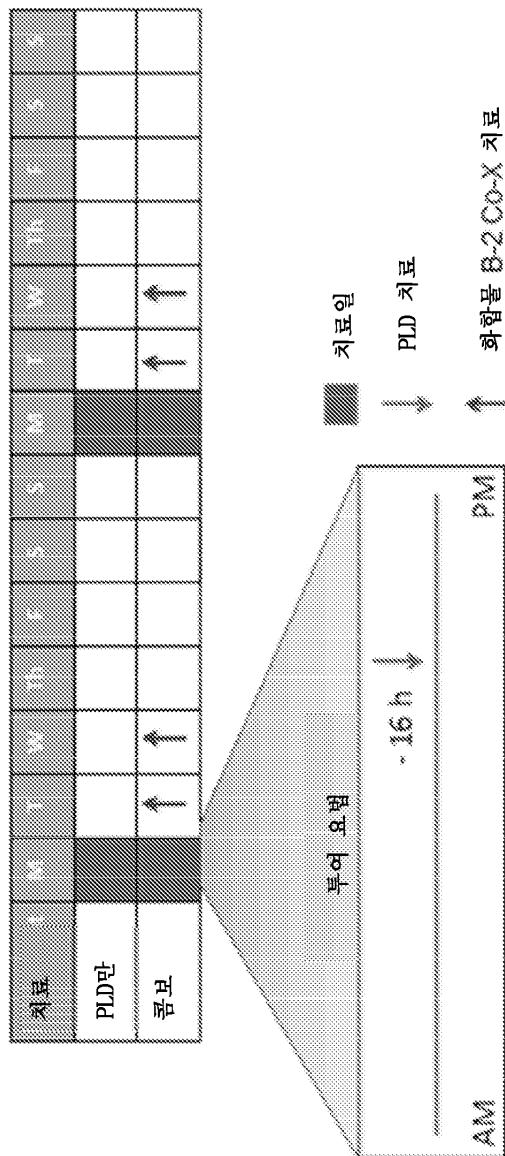
도면15



도면16

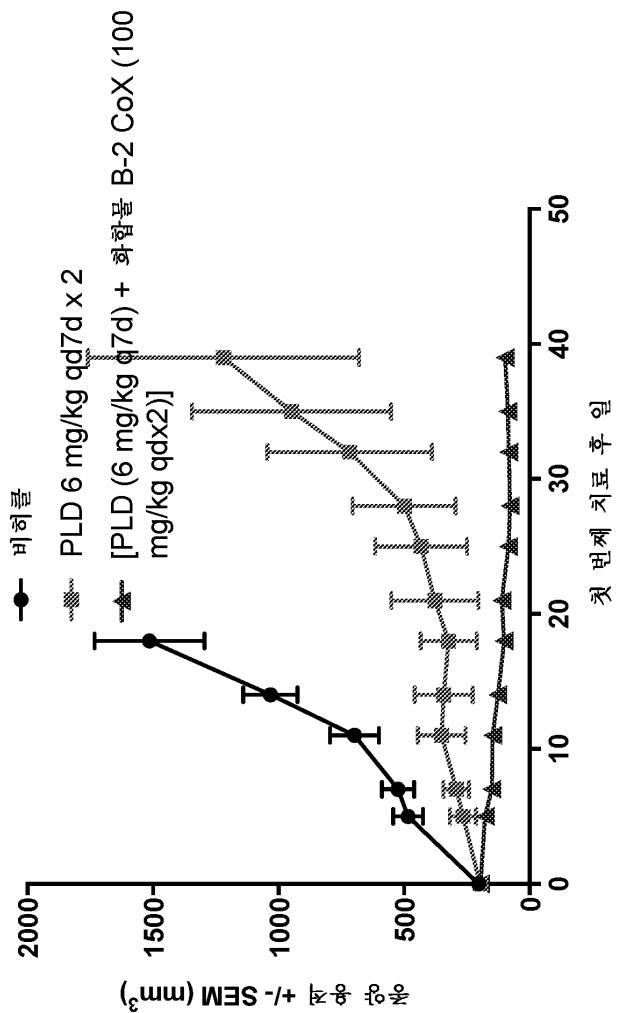


도면17

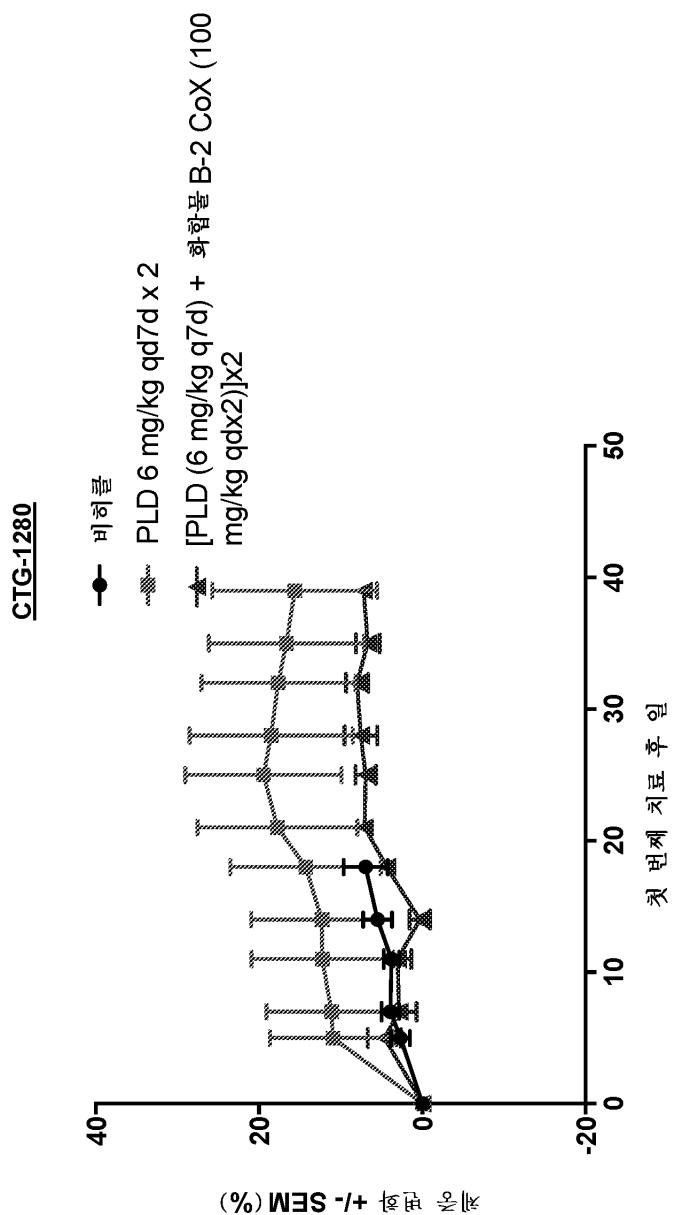


도면18a

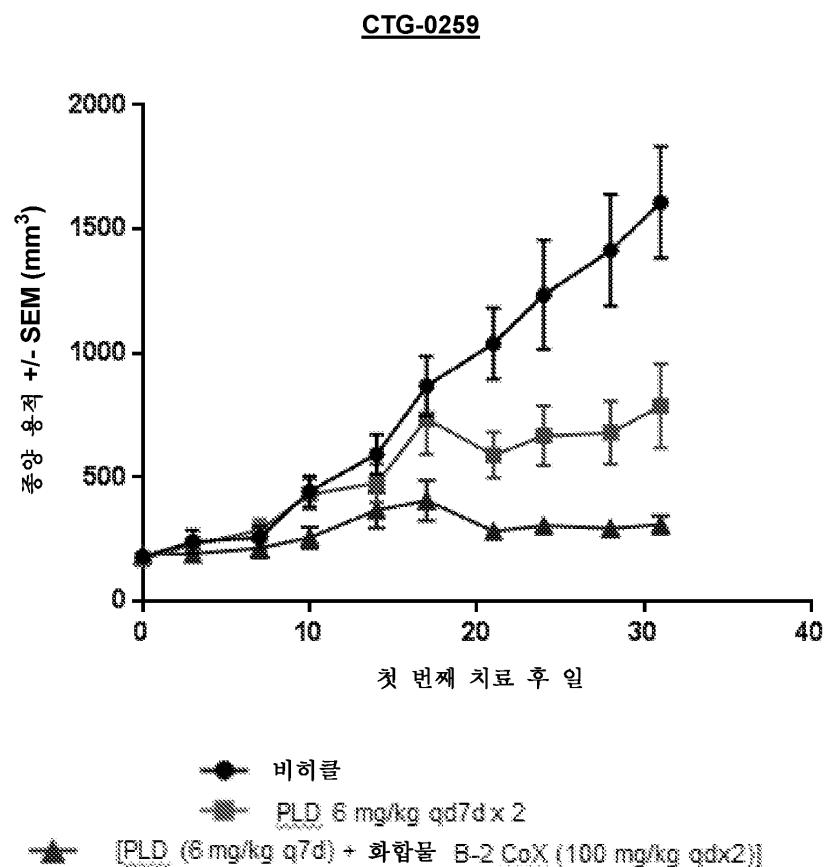
CTG-1280



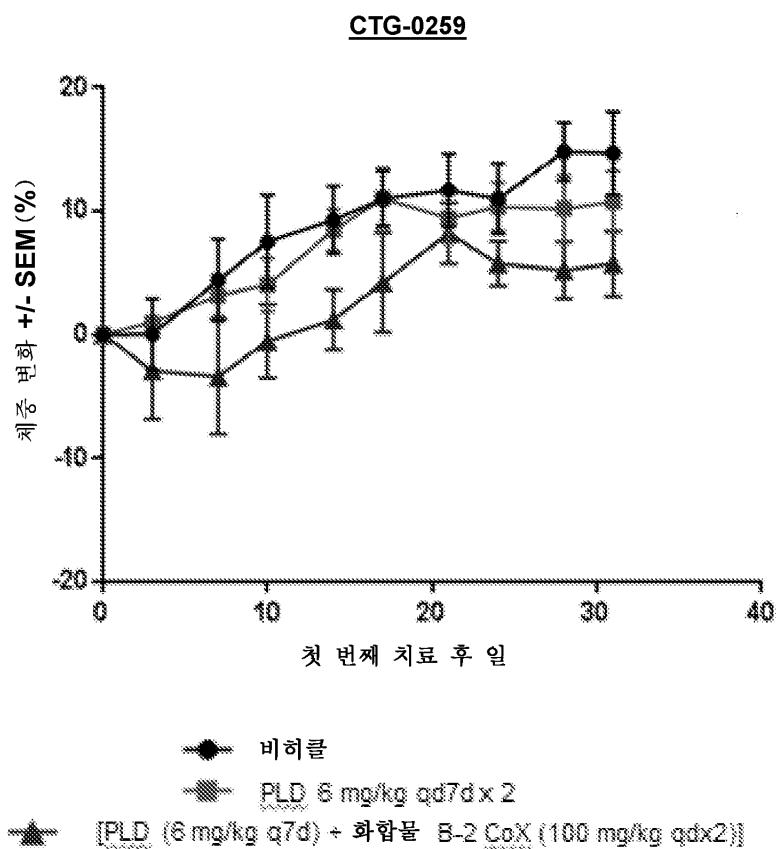
도면18b



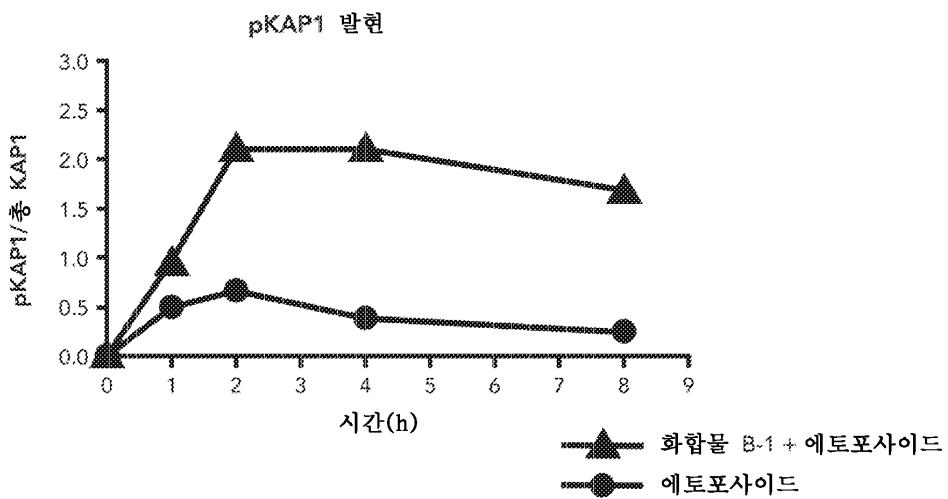
도면19a



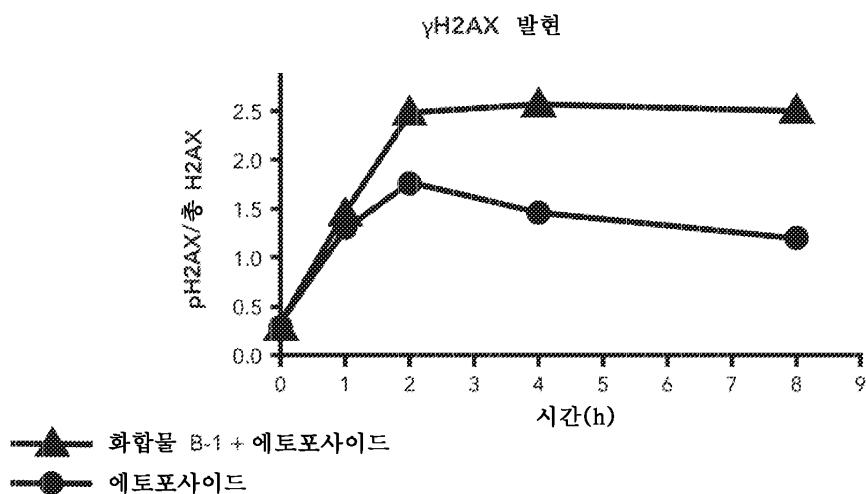
도면19b



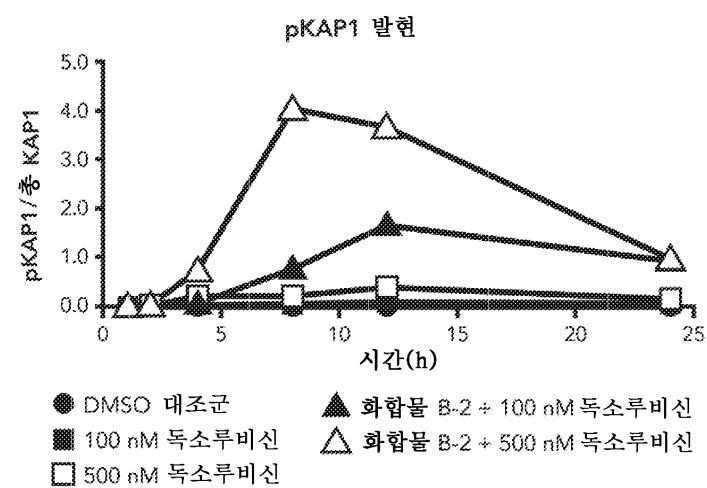
도면20a



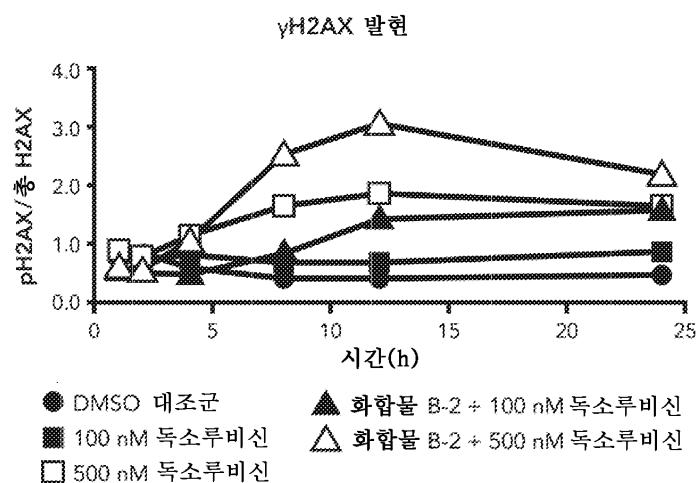
도면20b



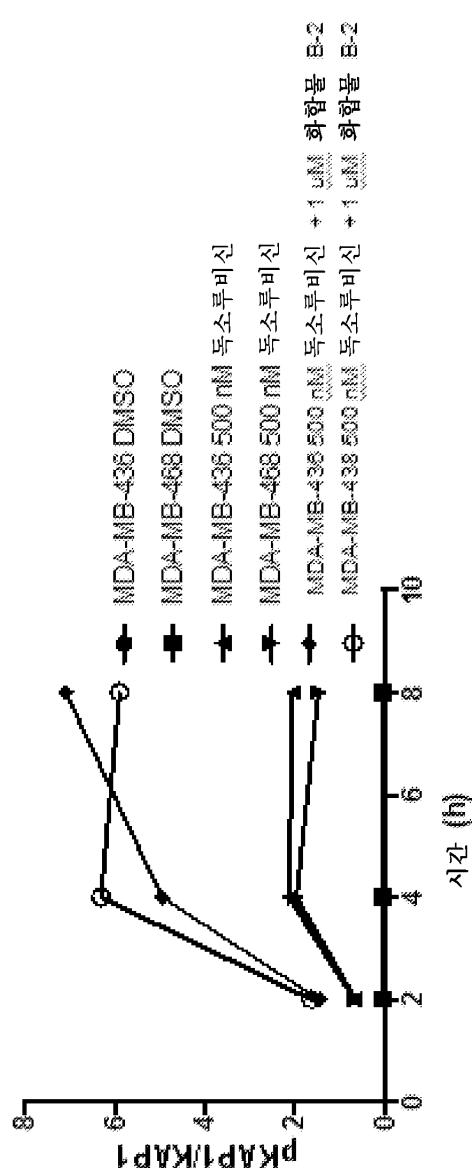
도면21a



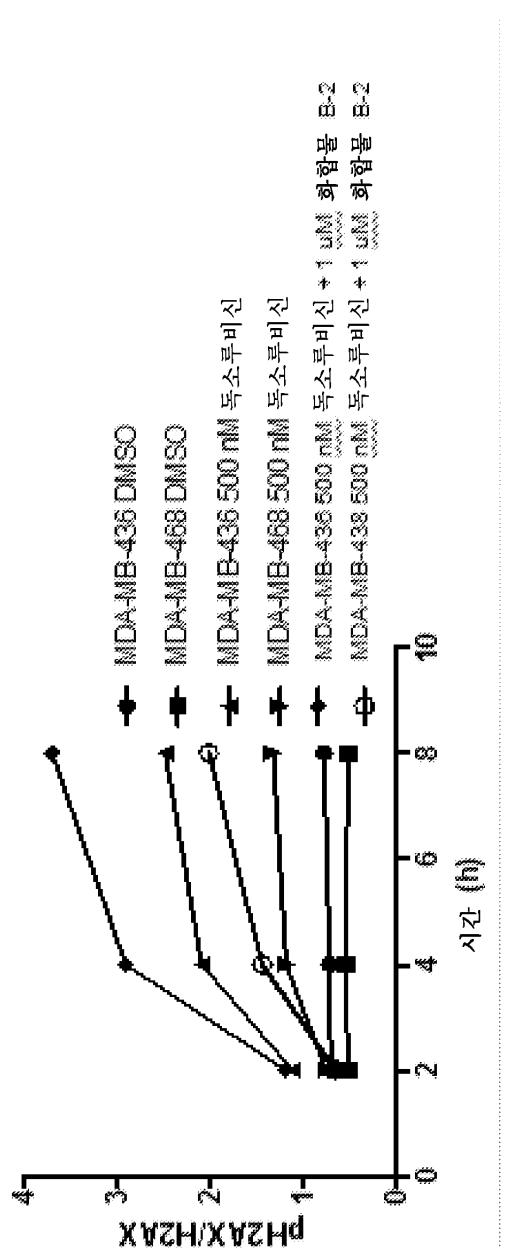
도면21b



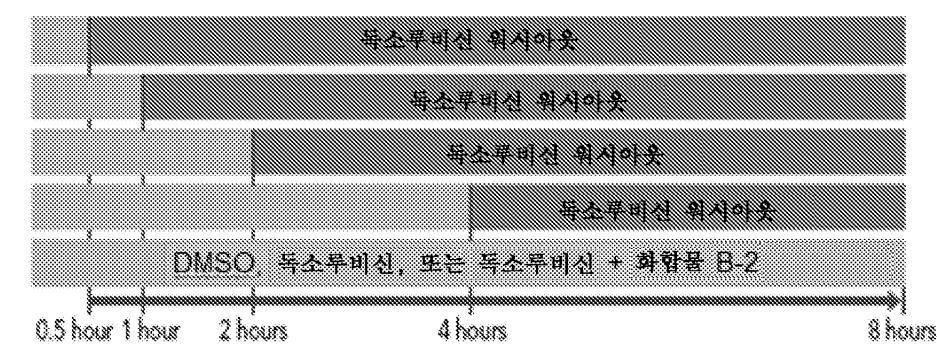
도면22a



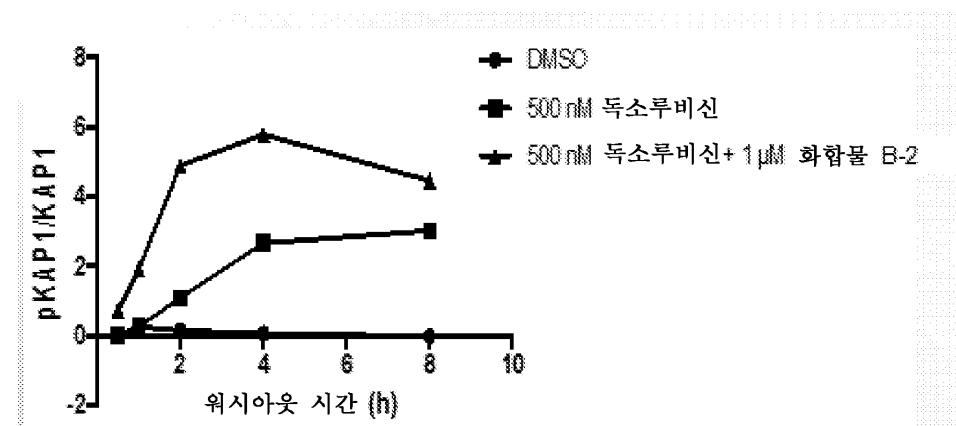
도면22b



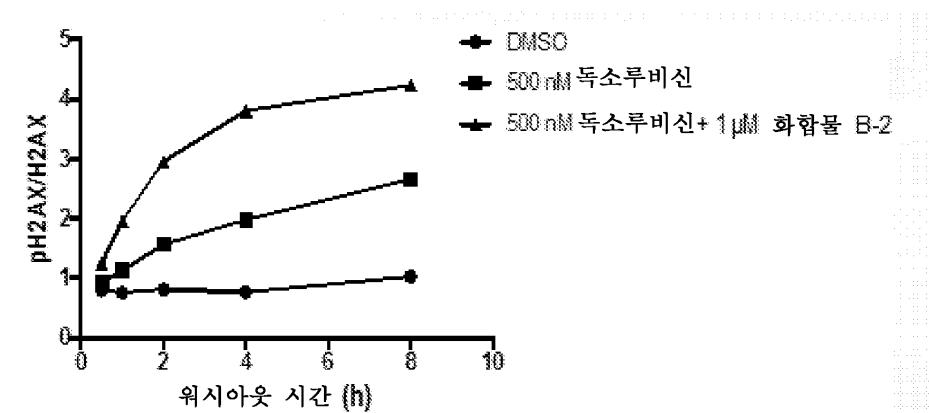
도면23a



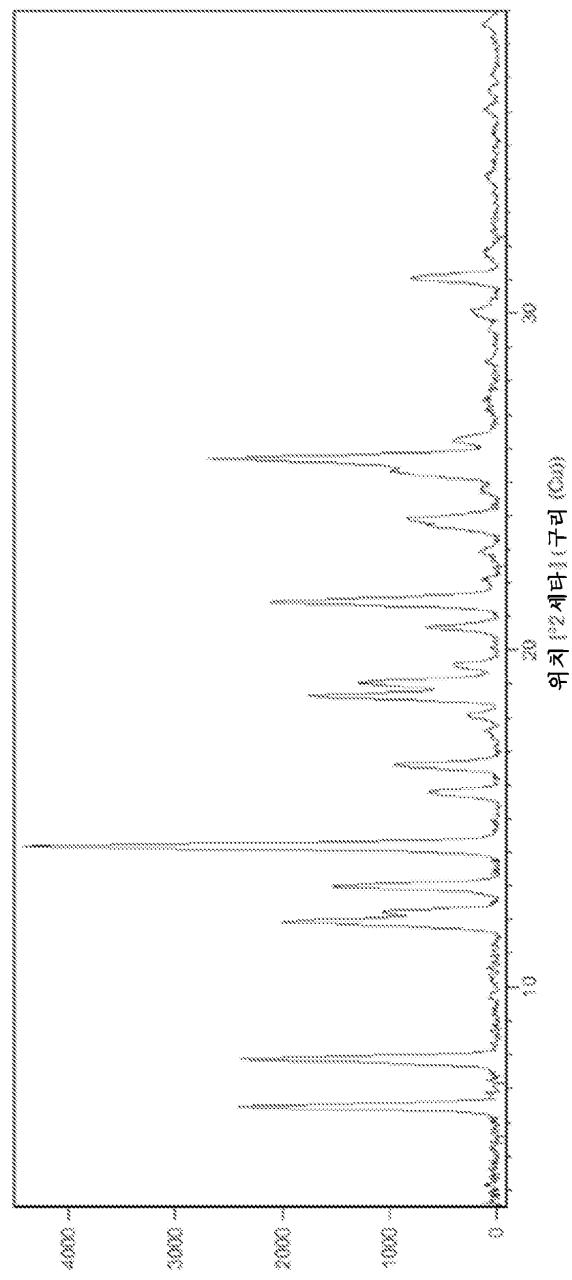
도면23b



도면23c

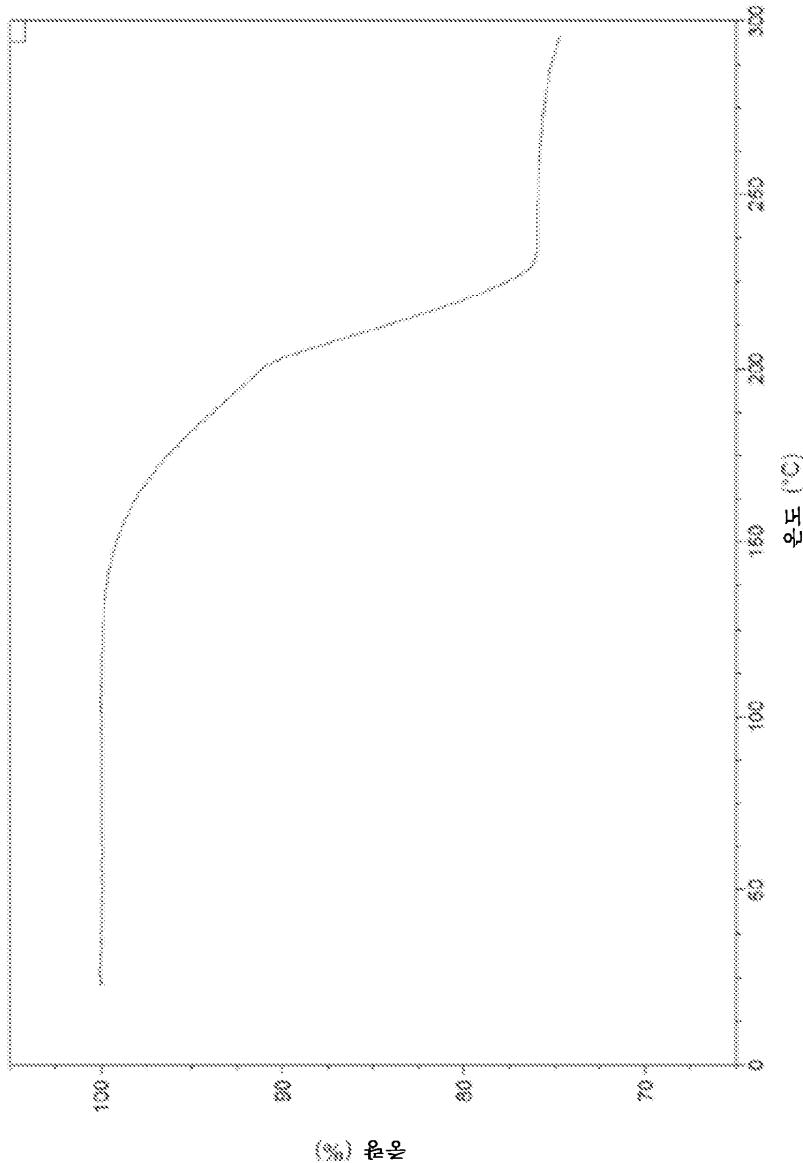


도면24

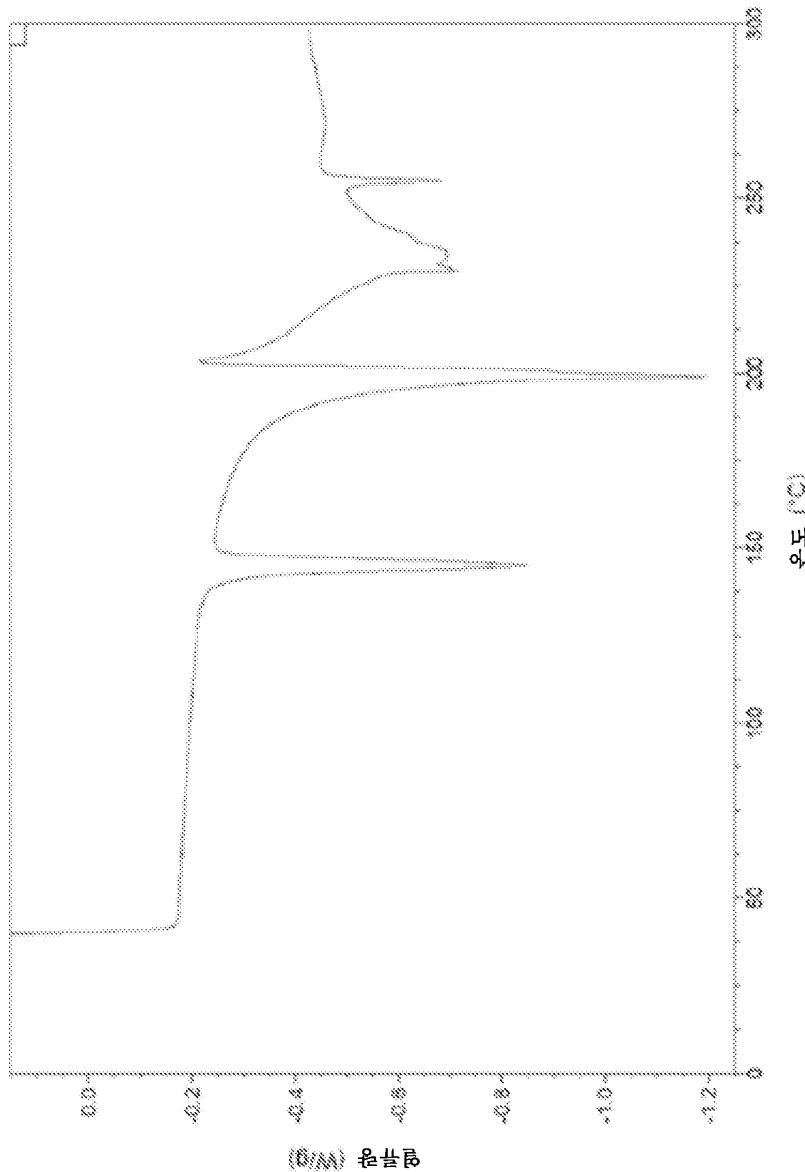


카-운-트

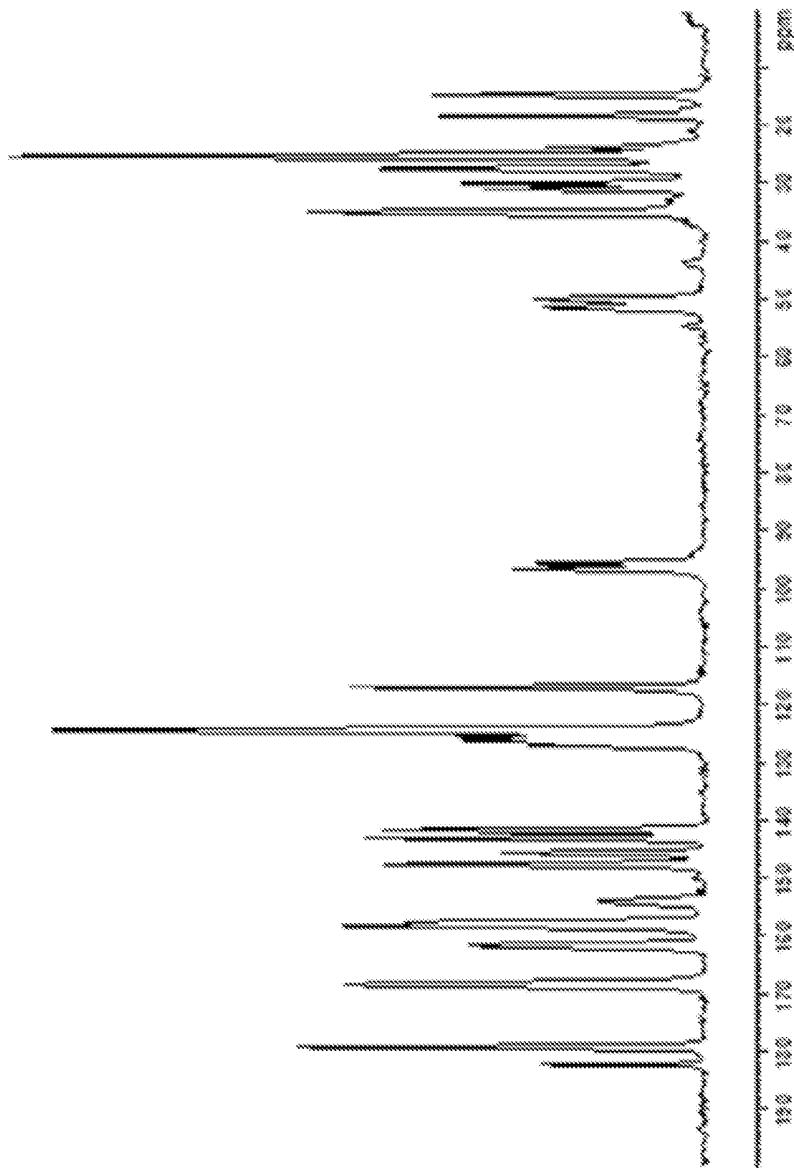
도면25



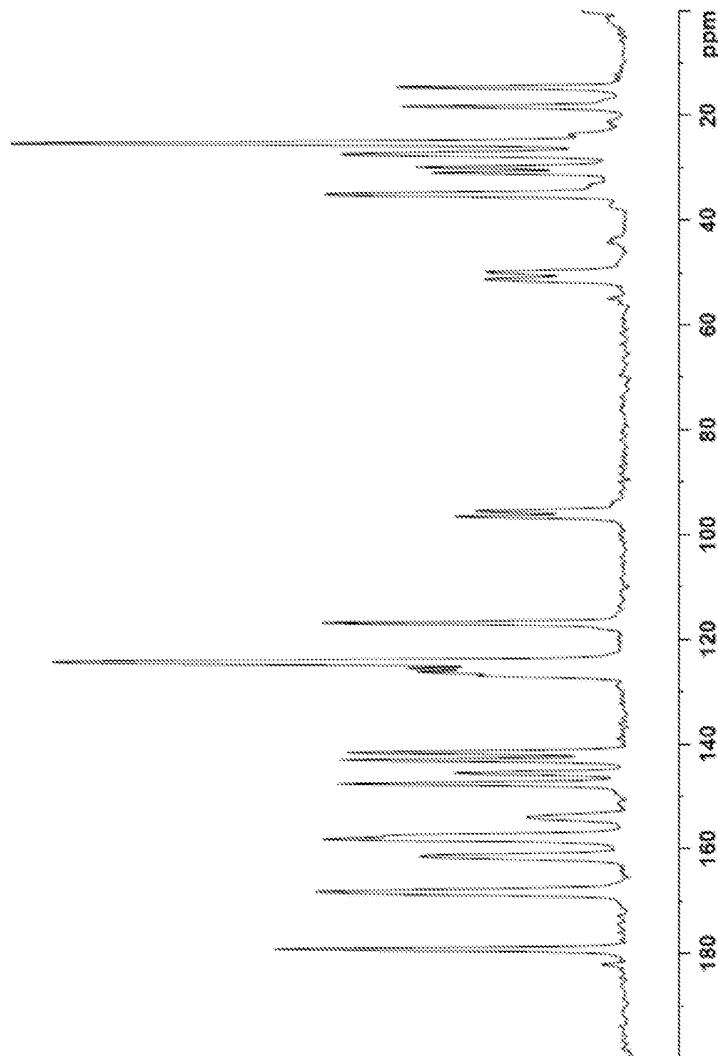
도면26



도면27



도면28



도면29

