



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0170956
(43) 공개일자 2024년12월05일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/496 (2024.01) A61K 31/4155 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/496 (2024.01)
 A61K 31/4155 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7036943</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년04월06일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년11월05일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/059126</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/194528
 국제공개일자 2023년10월12일</p> <p>(30) 우선권주장
 63/362,612 2022년04월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제</p> <p>(72) 발명자
 교슬리치, 사비나 키아라
 영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지
 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭
 애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
 브라운, 제시카 에스
 영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지
 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭
 애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장덕순, 류현경</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 병용 요법**

(57) 요약

본 개시는 전립선암 치료를 위한 방법, 약제학적 조성물 및 키트를 포함하며, 여기서 AZD5305와 다로루타마이드는 치료를 필요로 하는 대상체에게 조합하여 투여된다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

알베르텔라, 마크 알

영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케
임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비
뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드

레오, 엘리자베타

영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케
임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비
뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1 양의 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 양의 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 전이성 전립선암은 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 또는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, AZD5305는 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, AZD5305는 1일 최대 약 60 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, AZD5305는 1일 60 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, AZD5305는 1일 20 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 600 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, AZD5305와 다로루타마이드는 개별적으로 복용하고, 여기서 AZD5305의 용량은 공복에 복용하고, 복용 2시간 전에 음식은 섭취하지 않고, 다로루타마이드의 용량은 AZD5305 복용 후 적어도 1시간 후에 음식과 함께 복용하는, 방법.

청구항 10

대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 전이성 전립선암은 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 또는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)인, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, AZD5305는 1일 1회 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제12항에 있어서, AZD5305는 1일 최대 약 60 mg의 용량으로 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제13항에 있어서, AZD5305는 1일 60 mg의 용량으로 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제13항에 있어서, AZD5305는 1일 20 mg의 용량으로 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제16항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 600 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, AZD5305와 다로루타마이드는 개별적으로 복용하고, 여기서 AZD5305의 용량은 공복에 복용하고, 복용 2시간 전에 음식은 섭취하지 않고, 다로루타마이드의 용량은 AZD5305 복용 후 적어도 1시간 후에 음식과 함께 복용하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 전이성 전립선암은 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 또는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)인, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, AZD5305는 1일 1회 투여되는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제21항에 있어서, AZD5305는 1일 최대 약 60 mg의 용량으로 투여되는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, AZD5305는 1일 60 mg의 용량으로 투여되는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제22항에 있어서, AZD5305는 1일 20 mg의 용량으로 투여되는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 투여되는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제25항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 600 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, AZD5305와 다로루타마이드는 개별적으로 복용하고, 여기서 AZD5305의 용량은 공복에 복용하고, 복용 2시간 전에 음식은 섭취하지 않고, 다로루타마이드의 용량은 AZD5305 복용 후 적어도 1시간 후에 음식과 함께 복용하는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료용 의약의 제조에서 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도로서, 상기 치료는 i) 상기 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 상기 의약 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 전이성 전립선암은 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 또는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)인, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, AZD5305는 1일 1회 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 31

제30항에 있어서, AZD5305는 1일 최대 약 60 mg의 용량으로 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 32

제31항에 있어서, AZD5305는 1일 60 mg의 용량으로 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 33

제31항에 있어서, AZD5305는 1일 20 mg의 용량으로 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 35

제34항에 있어서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 600 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, AZD5305와 다로루타마이드는 개별적으로 복용하고, 여기서 AZD5305의 용량은 공복에 복용하고, 복용 2시간 전에 음식은 섭취하지 않고, 다로루타마이드의 용량은 AZD5305 복용 후 적어도 1시간 후에 음식과 함께 복용하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 37

i) AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 제품.

청구항 38

하기를 포함하는 키트: AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 약제학적 조성물; 및 제1 및 제2 약제학적 조성물을 병용하는 것에 대한 설명서.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, AZD5305는 대안적인 선택적 PARP1 억제제에 의해 대체되는, 방법, 화합물, 용도, 약제학적 제품, 또는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 치료를 필요로 하는 환자에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 및 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전립선암은 남성에서 두 번째로 흔한 암이다. 2020년 전 세계적으로 약 375,304명이 사망한 것으로 추정되는 전립선암은 남성의 암으로 인한 사망 원인 중 다섯 번째로 높으며 남성의 총 암 사망의 6.8%를 차지한다(Sung 2021).

[0003] 황체형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 유사체 또는 고환절제술과 같은 안드로겐 결핍 요법(ADT)을 이용한 전립선암 치료는 일반적으로 전이성 질환을 조절하는 데 처음에는 효과적이다. 그러나 환자는 필연적으로 안드로겐 민감성에서 거세 저항성 표현형으로 진행되며 이는 전체 사망률의 90%와 관련이 있다(Scher 2015).

[0004] 최근 여러 새로운 호르몬제(NHA)의 승인으로 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC) 환자의 치료 환경이 크게 바뀌었고, NHA는 이제 mCRPC와 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 환경에서 표준 치료법으로 간주된다(Mohler 2019, Parker 2020).

[0005] ADT와 조합한 아비라테론 아세테이트와 엔잘루타마이드는 무진행 생존(PFS)과 전체 생존(OS)의 강력한 개선을 나타내었고, CRPC 환자의 세포독성 화학요법 개시까지의 시간을 상당히 연장하였다(Beer 2014, Ryan 2013).

[0006] 또한 최근 데이터는 mHSPC 환자에서 NHA의 이점을 보여주었다. ADT와 병용한 아비라테론 아세테이트 + 프레드니손은 OS를 더욱 연장하고 화학 요법과 후속 요법 개시를 지연시켜 ADT 단독에 비해 상당한 생존 이점이 있는 것으로 나타났다(Fizazi 2019). 엔잘루타마이드 + ADT는 위약 + ADT에 비해 방사선적 진행 또는 사망 위험을 상당히 감소시켰을 뿐만 아니라 PSA 진행, 새로운 항종양 치료 개시, 첫 증상성 골격 사건, 거세 저항 및 통증 진행 위험을 감소시켰다(Armstrong 2019).

[0007] mHSPC 환자에서 표준 ADT와 조합한 다로루타마이드를 평가하기 위해 3상 시험이 진행 중이다(ARANOTE, NCT04736199).

[0008] 아비라테론 아세테이트 + ADT에 올라파립(PARP1/PARP2 억제제)을 추가하자 이전에 도세탁셀을 투여받은 mCRPC

남성(Clarke 2018)과 이전 차수의 전신 치료를 받지 않은 남성 모두에서 상동 재조합 복구 유전자 돌연변이 (HRRm) 상태와 관계 없이 방사선적 진행 없는 생존(rPFS)이 아비라테론 아세테이트 단독에 비해 개선된 것으로 나타났다(AstraZeneca 보도 자료 2021년 9월 24일).

[0009] 올라파립(PARP1/PARP2 억제제)이 엔잘루타마이드와 병용하여 성공적으로 사용될 수 있을 것으로 기대되지 않는 데, 이는 엔잘루타마이드는 강력한 CYP3A4 유도제(Gibbons 2015)이고 올라파립은 CYP3A4의 기질(Dirix 2016)이어서 엔잘루타마이드와 올라파립을 다중 용량 환경에서 공동 투여하면 환자의 올라파립 노출을 상당히 감소시킬 것이기 때문이다.

[0010] 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 및 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)을 포함한, 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 및 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에서 많은 진전이 있었지만, 이러한 암을 앓는 이들 많은 환자는 불치성 질환을 지닌 채 살고 있다. 따라서, 불치성 암 환자를 위한 새로운 치료법을 계속 찾는 것이 중요하다.

발명의 내용

[0011] 일부 실시형태에서, 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1 양의 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 양의 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 방법에서, 제1 양 및 제2 양은 함께 치료적 유효량을 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0013] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 ii) AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0014] 일부 실시형태에서, 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료용 의약의 제조에서 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도로서, 상기 치료는 i) 상기 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 상기 의약 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시된다.

[0015] 상기 실시형태에서, 전이성 전립선암은 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC) 또는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)일 수 있다.

[0016] 일부 실시형태에서, i) AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 제품이 개시된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 다음을 포함하는 키트가 개시된다: AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 약제학적 조성물; 및 제1 및 제2 약제학적 조성물을 병용하는 것에 대한 설명서.

[0018] AZD5305와 다로루타마이드의 병용은 부작용이 적거나 현재의 단일 요법 또는 병용 요법보다 더 효과적일 수 있다. 이는 AZD5305가 선택적 PARP1 억제제이기 때문일 수 있다. '선택적 PARP1 억제제'란 PARP2, PARP3, PARP5a 및 PARP6과 같은 PARP 패밀리의 다른 구성원보다 PARP1에 대한 선택성이 더 큰 PARP 효소 억제제임을 의미한다. 일부 실시형태에서 선택적 PARP1 억제제는 PARP2에 비해 PARP1에 대해 선택성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 선택적 PARP1 억제제는 PARP2에 비해 PARP1에 대한 선택성을 가지며, 이는 5:1보다 크다. 일부 실시형태에서, 선택적 PARP1 억제제는 PARP2에 비해 PARP1에 대한 선택성을 가지며, 이는 10:1보다 크다. 일부 실시형태에서, 선택적 PARP1 억제제는 PARP2에 비해 PARP1에 대한 선택성을 가지며, 이는 100:1보다 크다.

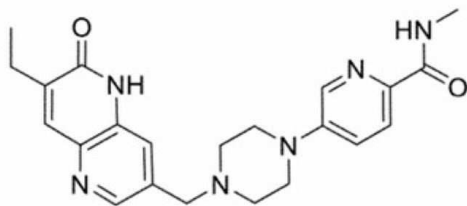
[0019] 일부 실시형태에서, 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1 양의 선택적 PARP1 억제제(예컨대 AZD5305) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 양의 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 방법에서, 제1 양 및 제2 양은 함께 치료적 유효량을 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 선택적 PARP1 억제제(예컨대 AZD5305) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 선택적 PARP1 억제제(예컨대 AZD5305) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 선택적 PARP1 억제제(예컨대 AZD5305) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 개시된다.

[0021] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) 선택적 PARP1 억제제(예컨대 AZD5305) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 개시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 용어 "AZD5305"는 화학명이 5-{4-[(7-에틸-6-옥소-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드이고 구조가 아래에 표시된 화합물을 지칭한다:

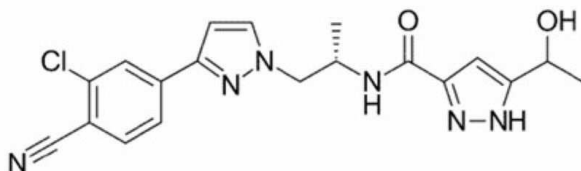


[0023]

[0024] AZD5305는 강력하고 선택적인 PARP1 억제제이자 PARP1-DNA 트래퍼로 생체 내 효능이 우수하다. AZD5305는 다른 PARP 패밀리를 구성원에 비해 PARP1에 대해 매우 선택적이며, 우수한 2차 약리학 및 물리화학적 특성과 전임상 종에서 뛰어난 약동학을 보이며, 시험관 내에서 인간 골수 전구 세포에 대해 감소된 영향을 나타낸다.

[0025] AZD5305의 합성은 Johannes 2021 및 W02021/013735에 설명되어 있으며, 이의 내용은 본원에 전체가 참조로 통합되어 있다. 일부 실시형태에서, 유리 염기 AZD5305가 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AZD5305의 약제학적으로 허용가능한 염이 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 결정질 AZD5305 또는 AZD5305의 약제학적으로 허용가능한 염이 대상체에게 투여된다.

[0026] 용어 "다로루타마이드"는 화학명이 N-((S)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-(1-하이드록시에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드이고 구조가 아래에 표시된 화합물을 지칭한다:



[0027]

[0028] 다로루타마이드는 AR 핵 이동을 특이적으로 억제하는 AR 길항제이다. 다로루타마이드와 활성 대사산물(ORM-15341)은 각각 야생형 AR과 임상적으로 관련 있는 AR 돌연변이로서, 엔잘루타마이드와 아팔루타마이드 길항제를 효능제로 전환시키는 것을 유발하는 AR(F876L) 및 비칼루타마이드 효능제 전환을 유발하는 AR(W742L)과 AR(T877A)도 억제한다(Moilanen 2015). 다로루타마이드는 약물 간 상호작용 가능성이 낮고(Shore 2019) 뇌 침투율을 유망하게 감소시키며, 알려진 모든 AR 돌연변이를 효과적으로 억제한다(Fizazi 2015). 다로루타마이드는 무전이 생존기간은 위약 치료 환자에서 18.5개월에 비해 다로루타마이드 치료 환자에서 40.4개월임을 보여준

ARAMIS 시험(NCT02200614)(Fizazi 2019)에서의 성과를 바탕으로 2019년 7월 30일 FDA에서 비전이성 CRPC에 사용하도록 승인되었다.

- [0029] 다로루타마이드의 합성은 WO2011/051540에 설명되어 있으며, 이의 내용은 본원에 전체가 참조로 통합되어 있다. 일부 실시형태에서, 유리 염기 다로루타마이드가 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 다로루타마이드의 약제학적으로 허용가능한 염이 대상체에게 투여된다.
- [0030] "약제학적 조성물"이라는 표현은 활성 성분 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서, 활성 성분은 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. "약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제"라는 표현은, 당업자에 의해 확인된 바와 같이, 적절한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 분말 또는 사체와 같은 고체 투여 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 수성 또는 비수성 무독성의 비경구적으로 허용가능한 완충 시스템, 희석제, 가용화제, 공용매 또는 담체 중의 멸균 주사용 용액의 형태로 존재한다. 멸균 주사용 제제는 또한 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액 또는 비수성 희석제, 담체 또는 공용매 중의 현탁액일 수 있으며, 이것은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제 중 하나 이상을 사용하여 공지된 절차에 따라 제형화 될 수 있다. 약제학적 조성물은 다른 부형제를 이용하거나 이용하지 않고서 완충 시스템으로 재구성하기 위한 iv 볼루스(bolus)/주입 주사 또는 동결건조 시스템(단독 또는 부형제 함유)용 용액일 수 있다. 동결건조된 냉동 건조 물질은 비수성 용매 또는 수성 용매로부터 제조될 수 있다. 투여 형태는 또한 후속적인 주입을 위한 추가 희석용 농축물일 수 있다.
- [0031] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 표현은 대상체에서 PARP-1, AR 또는 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)과 관련된 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)의 하나 이상의 증상의 개선, 또는 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)의 진행을 늦추거나 지연시키는 것을 포함한다. 또한 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 표현은 대상체에서의 종양의 성장 또는 암성 세포의 증식의 감소 또는 억제를 포함한다.
- [0032] "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"이라는 표현은 생물학적 활성 또는 과정의 기준선 활성의 감소를 포함한다.
- [0033] 용어 "대상체"는 온혈 포유류, 예를 들어 영장류, 개, 고양이, 토끼, 래트, 및 마우스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 영장류, 예를 들어 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 앓고 있다.
- [0034] "치료적 유효량"이라는 용어는 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, PARP1, AR 또는 암과 관련된 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제; 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)의 증상 개선; 또는 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)의 진행을 늦추거나 지연시키는 것을 함께 이끌어내는 AZD5305의 양과 다로루타마이드의 양을 포함한다. 일부 실시형태에서, "치료적 유효량"이라는 표현은 대상체에서 함께 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 적어도 부분적으로 완화, 억제 및/또는 개선하거나 PARP1 또는 AR을 억제하고/하거나, 종양의 성장 또는 암성 세포의 증식을 감소시키거나 억제하는 데 효과적인 AZD5305 및 다로루타마이드의 양을 포함한다.
- [0035] 일부 실시형태에서, 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1 양의 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 양의 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 방법에서, 제1 양 및 제2 양은 함께 치료적 유효량을 포함한다.
- [0036] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료에 사용하기 위한 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 개시된다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암

(CRPC) 치료에 사용하기 위한 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 치료는 i) 상기 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 개시된다.

- [0038] 일부 실시형태에서, 대상체에서 전이성 전립선암, 호르몬 민감성 전립선암(HSPC) 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 치료용 의약의 제조에서 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도로서, 상기 치료는 i) 상기 AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 상기 의약 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개별적, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.
- [0039] 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 치료 주기에서 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 치료 주기에서 연속적으로 투여되고 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염도 치료 주기에서 연속적으로 투여된다.
- [0040] "연속적" 또는 "연속적으로"라는 용어는 치료제, 예를 들어, AZD5305를 중단 또는 방해 없이, 즉, 휴약일 없이 규칙적인 간격으로 투여하는 것을 지칭한다. "휴약일"이란 치료제를 투여하지 않는 날을 의미한다.
- [0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, "주기", "치료 주기" 또는 "투여 일정"은 규칙적인 일정에 따라 반복되는 병용 치료 기간을 지칭한다. 예를 들어, 치료는 1주, 2주 또는 3주 동안 제공될 수 있으며, 여기서, AZD5305 및 다로루타마이드는 협조 방식으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료 주기는 약 1주 내지 약 3개월이다. 일부 실시형태에서, 치료 주기는 약 5일 내지 약 1개월이다. 일부 실시형태에서, 치료 주기는 약 1주 내지 약 3주이다. 일부 실시형태에서, 치료 주기는 약 1주, 약 10일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 2개월, 또는 약 3개월이다.
- [0042] 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 치료 주기, 예를 들어 치료 과정에서 인간 대상체에게 투여된다. "치료 과정"은 규칙적인 일정에 따라 반복되거나 환자의 질환 진행이 모니터링됨에 따라 테이퍼식(tapered) 일정으로 조정될 수 있는 다수의 치료 주기를 포함한다. 예를 들어, 환자의 치료 주기는 치료 과정이 시작될 때(예를 들어 환자가 처음 진단될 때) 더 긴 치료 기간 및/또는 더 짧은 휴식 기간을 가질 수 있으며, 암이 관해에 들어감에 따라 휴식 기간이 길어지고, 이에 의해 하나의 치료 주기의 길이가 증가된다. 치료 주기에서의 치료 및 휴식 기간, 치료 주기의 수, 및 치료 과정의 시간의 길이는 치료 과정 전반에 걸쳐 환자의 질환 진행, 치료 내약성, 및 예후를 기반으로 하여 당업자가 결정 및 조정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 1 내지 10회의 치료 주기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 2 내지 8회의 치료 주기를 포함한다.
- [0043] 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 28일 치료 주기에서 28일 동안 투여되고, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 28일 치료 주기에서 28일 동안 투여된다.
- [0044] 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 정제 투여 형태이다. 일부 실시형태에서, AZD5305는 1일 최대 약 60 mg(예를 들어, 최대 약 5 mg, 최대 약 10 mg, 최대 약 15 mg, 최대 약 20 mg, 최대 약 25 mg, 최대 약 30 mg, 최대 약 35 mg, 최대 약 40 mg, 최대 약 45 mg, 최대 약 50 mg, 최대 약 55 mg, 또는 최대 약 60 mg의 AZD5305)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, AZD5305는 1일 1회(QD) 투여된다. 일부 실시형태에서, AZD5305는 약 10 mg QD, 약 15 mg QD, 약 20 mg QD, 약 25 mg QD, 약 30 mg QD, 약 35 mg QD, 약 40 mg QD, 약 45 mg QD, 약 50 mg QD, 약 55 mg QD 또는 약 60 mg QD의 용량으로 투여된다.
- [0045] 일부 추가 실시형태에서, AZD5305는 1일 최대 약 140 mg(예를 들어, 최대 약 80 mg, 최대 약 90 mg, 최대 약 100 mg, 최대 약 110 mg, 최대 약 120 mg, 또는 최대 약 140 mg의 AZD5305)의 용량으로 투여된다. 일부 추가 실시형태에서, AZD5305는 약 80 mg QD, 약 90 mg QD, 약 100 mg QD, 약 110 mg QD, 약 120 mg QD, 또는 약 140 mg QD의 용량으로 투여된다.
- [0046] 일부 실시형태에서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 정제 투여 형태이다. 일부 실시형태에서, 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 600 mg의 용량으로 1일 2회(BID) 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 600 mg 용량은 2개의 300 mg 정제를 포함한다.
- [0047] 일부 실시형태에서, AZD5305와 다로루타마이드는 개별적으로 복용하고, 여기서 AZD5305의 용량은 공복에 복용하

고, 복용 2시간 전에 음식은 섭취하지 않고, 다로루타마이드의 용량은 AZD5305 복용 후 적어도 1시간 후에 음식과 함께 복용한다.

- [0048] 일부 실시형태에서, i) AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 ii) 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 제품이 개시된다. 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 단일 투여 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 개별 투여 형태로 존재한다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 다음을 포함하는 키트가 개시된다: AZD5305 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 다로루타마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 약제학적 조성물; 및 제1 및 제2 약제학적 조성물을 병용하는 것에 대한 설명서.
- [0050] 전이성 전립선암은 신체의 다른 부위로 확산되거나 전이된 전립선암을 지칭한다.
- [0051] 호르몬 민감성 전립선암(HSPC)은 안드로겐 수준의 감소 또는 안드로겐 작용 억제에 의해 성장이 억제되는 전립선암을 지칭한다.
- [0052] 거세 저항성 전립선암(CRPC)은 신체의 안드로겐 수준이 매우 낮거나 검출할 수 없을 경우에도 계속 성장하는 전립선암을 지칭한다.
- [0053] 전이성 호르몬 민감성 전립선암(mHSPC)은 신체의 다른 부위로 확산되거나 전이되었고, 안드로겐 수준의 감소 또는 안드로겐 작용 억제에 의해 성장이 억제되는 전립선암을 지칭한다.
- [0054] 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)은 신체의 다른 부위로 확산되거나 전이되었고, 신체의 안드로겐 수준이 매우 낮거나 검출할 수 없을 경우에도 계속 성장하는 전립선암을 지칭한다.
- [0055] 일부 실시형태에서, 황체형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제 또는 길항제를 사용한 치료는 특히 환자가 고환 절제술 또는 피막하 고환절제술을 받지 않은 경우 동시에 투여될 수 있다. LHRH 효능제에는 류프롤라이드/류프로렐린, 고세렐린, 트립토텔린, 히스트렐린 및 부세렐린이 포함된다. LHRH 길항제에는 데가렐릭스, 델루골릭스, 비칼루타마이드, 플루타마이드 및 시프로테론 아세테이트가 포함된다. 이러한 추가 치료제는 현재 표준 치료로 투여될 수 있다.
- [0056] 이론에 얽매고 싶지는 않지만, AZD5305와 다로루타마이드의 조합은 PARP1이 DNA 복구에서의 역할 외에도 AR 표적의 AR에 의한 유전자 발현의 양성 공동 조절자이기 때문에 유익할 수 있다. (Schiewer 2012; Schiewer and Knudsen 2014). 결과적으로 AZD5305는 안드로겐 수용체 경로를 더욱 불활성화하여 다로루타마이드의 효과를 더할 것이다.
- [0057] 또한, 새로운 호르몬제(NHA)는 AR 신호전달을 억제하여 HRR 결핍 표현형을 유도하는 것으로 나타났다(Asim 2017; Goodwin 2013; Li et al 2017; Polkinghorn 2013; Tarish 2015). 상동 재조합 복구 유전자 전사체와 단백질 수준이 전립선암에서 증진된 AR 신호전달에 반응하여 상향 조절되는 것으로 나타났으며, 기능적 AR 신호전달이 있는 경우 방사선 저항성이 증가하는 반면 NHA 처리 세포와 중앙 생검에서는 HRR 유전자 발현이 감소하는 것으로 나타났다. 결과적으로 이론에 얽매고 싶지는 않지만, NHA에 의한 HRR 결핍 표현형의 유도는 선택적 PARP-1 억제제인 AZD5305에 대한 민감도를 증가시킬 것이다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 치료되는 전립선암은 상동 재조합(HR) 의존성 DNA DSB 복구 활성이 부족할 수 있다. HR 의존성 DNA DSB 복구 경로는 상동 메커니즘을 통해 DNA의 이중 가닥 절단(DSB)을 복구하여 연속적인 DNA 나선을 재형성한다(Khanna and Jackson 2001). HR 의존성 DNA DSB 복구 경로의 구성요소는 ATM(NM_000051), RAD51(NM_002875), RAD51L1(NM_002877), RAD51C(NM_002876), RAD51L3(NM_002878), DMC1(NM_007068), XRCC2(NM_005431), XRCC3(NM_005432), RAD52(NM_002879), RAD54L(NM_003579), RAD54B(NM_012415), BRCA1(NM_007295), BRCA2(NM_000059), RAD50(NM_005732), MRE11A(NM_005590), 및 NBS1(NM_002485)을 포함하거나 이에 한정되지 않는다. HR 의존성 DNA DSB 복구 경로에 관련된 다른 단백질은 EMSY와 같은 조절 인자를 포함한다(Hughes-Davies 2003). HR 구성요소는 Wood 2001에도 기재되어 있다.
- [0059] HR 의존성 DNA DSB 복구 결함성인 전립선암은 정상 세포에 비해 그 경로를 통한 DNA DSB 복구 능력이 감소되거나 없어진 하나 이상의 암 세포를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 즉, HR 의존성 DNA DSB 복구 경로의 활성이 상기 하나 이상의 암 세포에서 감소되거나 무효화될 수 있다.

[0060] HR 의존성 DNA DSB 복구 경로의 하나 이상의 구성요소의 활성은 HR 의존성 DNA DSB 복구 결핍성 전립선암을 갖는 개체의 하나 이상의 전립선암 세포에서 무효화될 수 있다. HR 의존성 DNA DSB 복구 경로의 구성요소는 당업계에서 잘 특성화되어 있으며(예를 들어, Wood 2001 참조), 상기 열거된 구성요소를 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 전립선암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2 결핍성 표현형을 가질 수 있으며, 즉, BRCA1 및/또는 BRCA2 활성이 전립선암 세포에서 감소되거나 무효화된다. 이 표현형을 갖는 전립선암 세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2 결핍성일 수 있으며, 즉, BRCA1 및/또는 BRCA2의 발현 및/또는 활성은 예를 들어 암호화 핵산의 돌연변이 또는 다형성에 의해, 또는 조절 인자를 암호화하는 유전자, 예를 들어 BRCA2 조절 인자를 암호화하는 EMSY 유전자의 증폭, 돌연변이, 또는 다형성에 의해 전립선암 세포에서 감소되거나 무효화될 수 있다(Hughes-Davies 2003).

[0062] BRCA1과 BRCA2는 잘 알려진 종양 억제 유전자인데, 이 유전자의 야생형 대립유전자는 이형접합자 보유자의 종양에서 자주 소실된다(Jasin 2002; Tutt 2002).

[0063] 일부 실시형태에서, 개체는 BRCA1 및/또는 BRCA2 또는 이의 조절자의 돌연변이 및 다형성과 같은 하나 이상의 변이에 대해 이형접합성이다. BRCA1 및 BRCA2의 변이의 검출은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 EP 699 754, EP 705 903, Neuhausen and Ostrander 1992; Chappuis and Foulkes 2002; **Janatová** 2003; **Jancárková** 2003)에 기술되어 있다. BRCA2 결합 인자 EMSY의 증폭의 결정은 Hughes-Davies 2003에 기술되어 있다.

[0064] 암과 관련된 돌연변이 및 다형성은 변이 핵산 서열의 존재를 검출함으로써 핵산 수준에서 검출되거나, 변이(즉, 돌연변이 또는 대립유전자 변이) 폴리펩티드의 존재를 검출함으로써 단백질 수준에서 검출될 수 있다.

[0065] **실시예**

[0066] 이제, 하기 비제한적인 실시예를 참고하여 본 출원의 화합물을 추가로 설명할 것이다.

[0067] **실시예 1. 시험관 내 검정에서 다로루타마이드와 조합한 AZD5305의 효능**

[0068] 세포주

[0069] 다음 세포주를 원래 ATCC에서 얻었다:

세포주	공급원	AR 상태	AR 변이	참고문헌
LnCAP	mHSPC	AR+, T877A	AR-FL	Cunningham and You 2015
LnCAP 95	mCRPC	AR+	AR-FL, ARV7	Cunningham and You 2015
CWR22Pc-R1-AD1	mCRPC	AR+	AR-FL, ARV8	Nyquist 2013

[0070]

[0071] 세포주 식별은 CellCheck 검정(IDEXX Bioanalytics, Westbrook, ME, USA)을 사용하여 검증되었다. 모든 세포주는 MycoSEQ 검정(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) 또는 STAT-Myco 검정(IDEXX Bioanalytics)을 사용하여 바이러스 마이코플라스마 오염이 없는 것으로 검증되었다. 모든 세포주는 10% 소태아혈청(FBS) 또는 필요한 경우 10% 슛 스트립 FBS(ThermoFisher Scientific, 12676029)와 2 mM 글루타민이 보충된 RPMI-1640 성장 배지(Corning 17-105-CV)에서 배양되었다.

[0072] 세포 증식 검정 및 조합 이점 계산

[0073] 384웰 또는 96웰 플레이트의 세포는 각각 Echo 555(LabCyte, San Jose, CA, USA) 또는 HP D300e 디지털 디스펜서(HP Life Science Dispensing)를 사용하여 투여했다. 치료 전 및 치료 후(치료 7일 후)의 생세포 수는 제조업체의 설명서에 따라 CellTiter-Glo(Promega, Madison, WI, USA; G7570)를 사용하여 결정했다.

[0074] 세포 생존력은 Davies 2012에 설명된 대로 Sytox Green 검정을 사용하여 결정하고 AC₅₀을 계산했다. HSA(최고 단일 작용제) 상승작용 점수는 Bernenbaum 1989에 따라 계산했다.

[0075] 결과

세포주	AZD5305, M		다로루타마이드, M		상승작용 점수	
	AC ₅₀	±SD	AC ₅₀	±SD	HSA	±SD
LnCAP	2.85E-07	1.91E-07	3.63E-06	9.98E-07	1.328	0.1915
LnCAP 95	7E-07	2.71E-07	0.0000175	3.54E-06	1.019	0.3456
CWR22Pc-R1-AD1	5.66E-09	3.30E-09	6.55E-08	1.31E-08	2.625	0.49

[0076]

[0077] 단일 요법제의 효능은 M 농도로 표현되어 있다. 값은 각각 3회 반복하여 수행한 두 개의 독립적인 실험의 평균이다. HSA(최고 단일 작용제)는 각각 3회 반복하여 수행한 3개의 독립적인 실험의 상승작용 점수 평균이다. SD는 표준 편차 오차를 나타내며, 표시되지 않은 경우 실험은 1회만 수행했다.

[0078] 이러한 결과는 AZD5305와 다로루타마이드의 조합이 LnCAP, LnCAP 95 및 CWR22Pc-R1-AD1 세포주에서 상승작용 효과를 보였음을 보여준다.

[0079] 실시예 2. 생체 내 전임상 모델에서 다로루타마이드와 조합한 AZD5305의 효능

[0080] ST1273PDX 모델(약 70 mg의 종양 조각)을 무흉선 nude 수컷 마우스(6~12주령)의 옆구리에 피하 이식한다. 종양이 약 150~300 mm³에 도달할 때, 가장 비슷한 크기의 종양을 가진 32마리의 마우스를 아래 표에 표시된 대로 무작위로 치료군에 할당한다.

군	n	치료	용량	일정
1	8	비히클		
2	8	다로루타마이드	50 mg/kg	BID
3	8	AZD5305	1 mg/kg	QD
5	8	다로루타마이드 ^{&} + AZD5305	50 mg/kg + 1 mg/kg	BID + QD

[0081] & - 다로루타마이드는 AZD5305 아침 용량 1시간 전에 투여함

[0082] 투여 제형

	제형	농도
다로루타마이드	PEG400:프로펠렌 글리콜:5% 글루코스 (50:30:20)	5.0 mg/ml
AZD5305	멸균 탈이온수/HCl pH 3.5~4	0.1 mg/ml

[0083]

[0084] 연구

[0085] 마우스에게 28일 동안 투여하며, 용량은 투여 당일 개별 동물에 대해 계산하고, 10 mg/kg 투여 부피이다.

[0086] 종양 측정

[0087] 종양을 디지털 캘리퍼를 사용하여 주 2회 측정한다. 종양의 길이와 너비를 측정하고 다음 공식을 사용하여 부피를 계산한다:

[0088]
$$\text{부피} = (\text{길이} \times \text{너비}^2) \pi / 6.$$

[0089] 체중

[0090] 연구의 모든 마우스의 체중을 주 2회 측정하여 기록한다. 이 정보를 사용하여 각 동물에 대한 정확한 용량을 계산한다.

- [0091] 실시예 3. mCRPC 및 mHSPC 치료를 위한 AZD5305 및 다로루타마이드의 조합에 대한 임상 연구
- [0092] 포함 기준
- [0093] * 환자는 전이성 전립선암의 조직학적으로 확인된 진단을 받아야 한다.
- [0094] * 전이성 전립선암의 현재 증거가 문서화된 다로루타마이드 치료 후보이며, 전이 상태는 뼈 스캔 또는 CT/MRI 스캔에서 적어도 하나의 문서화된 전이성 병변으로 정의된다.
- [0095] * 수술적 또는 의학적 거세로서, 연구 치료의 첫 번째 용량 전 (\leq) 28일 이내에 혈청 테스토스테론 수준이 \leq 50 ng/dL (\leq 1.75 nmol/L)인 경우. 양측 고환절제술을 받지 않은 환자의 경우 GnRH 효능제 또는 길항제를 사용한 지속적인 ADT를 등록하기 최소 2주 전에 개시해야 하며 연구 기간 내내 계속해야 한다.
- [0096] * 환자는 다음 중 하나를 가져야 한다:
- [0097] (a) 전이성 거세 저항성 전립선암.
- [0098] mCRPC 환자는 조사자가 다음 중 하나 이상을 평가한 스크리닝 시 문서화된 전립선암 진행이 있어야 한다:
- [0099] (i) 각 결정 사이에 \geq 1주 간격으로 최소 3개의 상승 PSA 수준으로 정의되는 PSA(전립선 특이적 항원) 진행. 스크리닝 방문 시 PSA 값은 \geq 1 μ g/L(1 ng/mL)이어야 한다.
- [0100] (ii) PSA 진행 여부와 관계없이 RECIST 기준에 따른 연조직 질환의 방사선적 진행.
- [0101] (iii) PSA 진행 여부와 관계없이 뼈 스캔에서 두 개 이상의 문서화된 새로운 뼈 병변이 있는 뼈 전이의 방사선적 진행.
- [0102] mCRPC 환자는 거세 저항성 환경에서 1차 또는 2차 치료가 되어야 한다(이전에 \leq 1차 전신 치료를 받았어야 함). 안드로겐 결핍 치료는 치료의 한 차수로 간주되지 않는다. 환자가 질환의 호르몬 민감 단계에 있었을 때 이전에 사용되었던 도세탁셀은 치료의 한 차수로 간주되지 않는다.
- [0103] 또는
- [0104] (b) 전이성 호르몬 민감성 전립선암.
- [0105] mHSPC 환자의 경우 다음과 같은 이전 치료가 허용된다:
- [0106] (i) 에스트로겐, 시프로테론 아세테이트 또는 1세대 항안드로겐으로의 이전 치료는 등록 3주 전 또는 5 반감기(둘 중 짧은 쪽) 전에 치료를 중단하기만 하면 허용된다.
- [0107] (ii) 등록 전 \leq 6개월의 ADT는 허용된다. 안드로겐 결핍 요법 치료는 연구에서 계속되어야 한다.
- [0108] (iii) 환자는 질환 관련 방사선 치료 또는 수술을 받았을 수 있으며, 이는 등록 최소 4주 전에 완료되었어야 한다.
- [0109] * 아래 정의된 바와 같이 적절한 장기 및 골수 기능(등록 전 14일 이내에 수혈 또는 성장 인자 지원이 없는 경우):

범주	파라미터	값
혈액학적	헤모글로빈	$\geq 10.0 \text{ g/dL}$
	절대 호중구 수	$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$
	혈소판 수	$\geq 100 \times 10^9/\text{L}$
간	총 빌리루빈	대상체가 길버트 증후군을 갖는 경우 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; $\leq 3 \times \text{ULN}$
	ALT 및 AST	간 전이의 부재 시 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
		간 전이의 존재 시 $\leq 5 \times \text{ULN}^a$
	알부민	$\geq 3 \text{ g/dL}$
INR	≤ 1.5 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제를 투여받는 환자는 INR이 < 2 인 경우 등록될 수 있다.	
신장	Cockcroft-Gault에 의한 계산된 크레아티닌 청소율	$\geq 45 \text{ mL/분}$

^a 간 전이가 있고 ALT/AST가 $2.5\sim 5 \times \text{ULN}$ 으로 상승한 경우, 총 빌리루빈 수준이 $< 1.5 \times \text{ULN}$ 인 경우에만 환자를 등록할 수 있다.

ALT = 알라닌 트랜스아미나제; AST = 아스파르트산 트랜스아미나제; INR = 국제 표준화 비율; ULN = 정상 상한치.

[0110]

[0111] * ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status): 0~1, 지난 2주 동안 악화 없음.

[0112] * 기대 여명 ≥ 16 주.

[0113] 다로루타마이드와 AZD5305 용량 증량

[0114] AZD5305의 시작 용량은 1일 1회(QD) 60 mg이다. 다로루타마이드는 주기 1의 제1일부터 다로루타마이드와 조합하여 AZD5305를 동시 투여하여 600 mg을 1일 2회(BD) 투여한다.

[0115] 연구에서 주기 길이는 28일이며, AZD5305는 1일 1회 투여하고 다로루타마이드는 600 mg으로 1일 2회 투여한다. AZD5305는 공복에 2시간 동안 음식 없이 복용하고, 1시간 후 다로루타마이드는 AZD5305의 1일 용량 후 적어도 1시간 후에 음식과 함께 복용한다. 다로루타마이드의 600 mg 용량은 300 mg 필름코팅 정제 두 개로 복용한다.

[0116] AZD5305의 시작 용량인 60 mg QD를 견디는 경우, 필요에 따라 용량을 90 mg QD로 증량할 수 있으며(다로루타마이드 용량은 600 mg BD로 유지함), 견디지 못하는 경우 AZD5305 용량을 40 mg QD로 감량한다.

[0117] AZD5305 용량은 최대 140 mg 이하 QD까지 추가로 증량할 수 있다.

[0118] AZD5305 용량은 내약성으로 인해 또는 해당 용량이 효과적인 것으로 나타난 경우 20 mg QD로 감량할 수 있다.

[0119] 시작 용량 이후의 모든 잠재적인 용량 증량 및/또는 감량 수준(중간 용량 수준 및 AZD5305의 대체 일정 탐색 포함)은 새로운 안전성, 내약성 및/또는 PK 데이터에 따라 조정될 수 있다.

[0120] **참고문헌**

[0121] 본 발명 및 본 발명과 관련된 분야의 기술 수준을 더욱 충분히 설명하고 개시하기 위하여 다수의 간행물을 위에 인용하였다. 이러한 참고문헌에 대한 전체 인용은 아래에 제공된다. 이러한 참고문헌 각각의 전체가 본원에 포함된다.

	참고문헌	Doi
Armstrong 2019	Armstrong AJ, et al., J Clin Oncol. 2019 Nov 10; 37(32): 2974-2986	10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.687
Asim 2017	Asim M, et al., Nat Commun. 2017 Aug 29;8(1):374	10.1038/s41467-017-00393-y
Beer 2014	Beer TM, et al., N Engl J Med. 2014 July 31; 371(5):424-433	10.1056/NEJMoa1405095
Berenbaum 1989	Berenbaum MC, Pharmacol Rev, 41 (1989), pp. 93-141	PMID: 2692037
Chappuis and Foulkes 2002	Chappuis PO and Foulkes WD, Cancer Treat Res, 107, 29-59 (2002)	10.1007/978-1-4757-3587-1_2
Clarke 2018	Clarke N, et al. Lancet Oncol 2018; 19: 975-986	10.1016/S1470-2045(18)30365-6
Cunningham and You 2015	Cunningham D and You Z., J Biol Methods 2015;2(1):e17	10.14440/jbm.2015.63
Davies 2012	Davies BR, et al., Mol Cancer Ther (2012) 11(4): 873-887	10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T
Dirix 2016	Dirix L, et al., Clin Therapeutics (2016) 38(10): 2286-2299	10.1016/j.clinthera.2016.08.010
Fizazi 2015	Fizazi K, et al., Expert Rev Anticancer Ther. 2015 15(9):1007-17	10.1586/14737140.2015.1081566
Fizazi 2019	Fizazi K, et al., N Engl J Med. 2019 Mar 28; 380(13):1235-46	10.1056/NEJMoa1815671
Gibbons 2015	Gibbons J, et al., Clin Pharmacokinet (2015) 54:1057–1069	10.1007/s40262-015-0283-1
Goodwin 2013	Goodwin JF, et al., Cancer Discov. 3, 1254–1271 (2013)	10.1158/2159-8290.CD-13-0108

[0122]

Hughes-Davies 2003	Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535 (2003)	10.1016/s0092-8674(03)00930-9
Janatová 2003	Janatová M, et al., Neoplasma, 50(4), 246-50 (2003)	PMID: 12937835
Jancarkova 2003	Jancárková, N, Ceska Gynekol., 68(1), 11-6 (2003)	PMID: 12708108
Jasmin 2002	Jasin M., Oncogene, 21(58), 8981-93 (2002)	10.1038/sj.onc.1206176
Johannes 2021	Johannes, JW, et al., J Med Chem 2021, 64, 14498-14512	10.1021/acs.jmedchem.1c01012
Khanna and Jackson 2001	Khanna KK and Jackson SP, Nat. Genet. 27(3): 247-254 (2001)	10.1038/85798
Li 2017	Li L, et al. Sci Signal. 2017 May 23;10(480):eaam7479	10.1126/scisignal.aam7479
Moilanen 2015	Moilanen A-M et al., Sci Rep. 2015 Jul 3; 5:12007	10.1038/srep12007
Mohler 2019	Mohler JL, et al., J Natl Compr Canc Netw. 2019 May 1;17(5):479-505	10.6004/jnccn.2019.0023
Neuhausen and Ostrander 1992	Neuhausen SL and Ostrander EA, Genet. Test, 1, 75-83 (1992)	10.1089/gte.1997.1.75
Nyquist 2013	Nyquist MD, et al., 2013 PNAS 110(43), 17492-17497	10.1073/pnas.1308587110
Parker 2020	Parker C, et al., Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134	10.1016/j.annonc.2020.06.011
Polkinghorn 2013	Polkinghorn WR, et al., Cancer Discov. 2013 Nov;3(11):1245-53	10.1158/2159-8290.CD-13-0172
Potter 1995	Potter GA, et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 13, 2463-2471	10.1021/jm00013a022
Ryan 2013	Ryan CJ, et al., N Engl J Med. 2013 Jan 10; 368(2):138-148	10.1056/NEJMoa1209096
Scher 2015	Scher HI, et al., PLoS One. 2015 Oct 13; 10(10):e039440	10.1371/journal.pone.0139440
Schiewer 2012	Schiewer MJ, et al. Cancer Discov. 2012 Dec; 2(12):1134-1149	10.1158/2159-8290.CD-12-0120

[0123]

Schiewer and Knudsen 2014	Schiewer MJ and Knudsen KE, Mol Cancer Res. 2014 Aug;12(8):1069-1080	10.1158/1541-7786.MCR-13-0672
Shore 2019	Shore N, et al., Targeted Oncology (2019) 14:527-539	10.1007/s11523-019-00674-0
Sung 2021	Sung H, et al., CA Cancer J Clin. 2021 May; 71(3):209-249	10.3322/caac.21660
Tarish 2015	Tarish FL, et al., Sci Transl Med. 2015 Nov 4;7(312):312re11	10.1126/scitranslmed.aac5671
Tutt 2002	Tutt, et al., Trends Mol Med., 8(12), 571-576, (2002)	10.1016/s1471-4914(02)02434-6
Wood 2001	Wood, et al., Science, 291, 1284-1289 (2001)	10.1126/science.1056154

[0124]