



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096788
(43) 공개일자 2020년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/502 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7018161
(22) 출원일자(국제) 2018년12월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월23일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/119318
(87) 국제공개번호 WO 2019/109938
국제공개일자 2019년06월13일
(30) 우선권주장
201711278350.4 2017년12월06일 중국(CN)

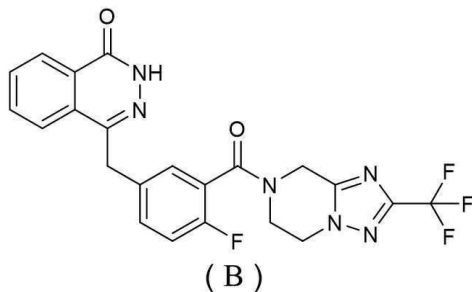
(71) 출원인
지양수 헨그루이 메디슨 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드
(72) 발명자
왕 관런
중국 지양수 222047 리안원강 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 7 곤룬산 로드
(74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 화학치료법-내성 난소암 또는 유방암 치료에서 PARP 억제제의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학치료법-내성 난소암 또는 유방암의 치료에서 PARP 억제제의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명은 화학치료법-내성 난소암 또는 유방암 치료용 약물의 제조에서 PARP 억제제의 용도를 제공한다. 상기 PARP 억제제는 일반식 B에 나타낸 바와 같은 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/5025 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학치료법-내성 난소암 또는 유방암 치료용 약제의 제조에 있어서의 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 용도.

청구항 2

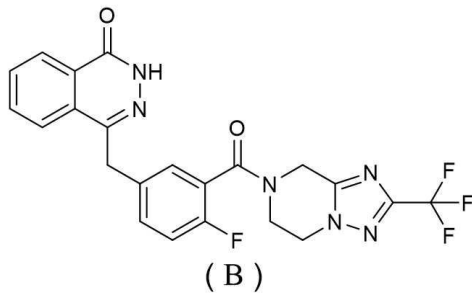
청구항 1에 있어서,

상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제가 올라파립, 탈라조파립, 벨리파립, 루카파립, CEP-8983 및 BGB-290으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제가 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 용도:



청구항 4

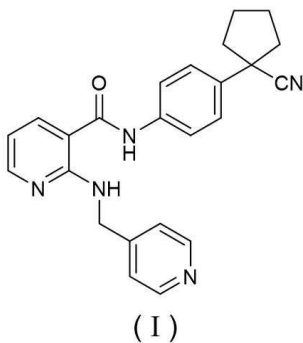
청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제가 VEGFR 억제제와 조합하여 사용되며, 상기 VEGFR 억제제가 바람직하게는 VEGFR-2 억제제인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 VEGFR-2 억제제가 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 용도:



청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 염이 하이드로클로라이드, 메실레이트, 말레레이트, 말레이트 및 베실레이트로 구성되는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 메실레이트인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조합이 상승적 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학치료법-내성이 재발성 화학치료법-내성인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학치료법-내성이 백금-기재 화합물-내성이며, 바람직하게는 재발성 백금-기재 화합물-내성인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,
상기 난소암이 상피 난소암, 고등급 장액 난소암 및 난소 종양으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,
상기 유방암이 삼중 음성 유방암인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,
상기 VEGFR 억제제의 1일 투여 용량 대 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 1일 투여 용량의 비가 0.001 내지 1000, 바람직하게는 0.83:1, 1.25:1, 1.56:1, 1.88:1인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서,
상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여 용량이 1 내지 500 mg, 바람직하게는 80 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg 또는 300 mg인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 14

청구항 13에 있어서,
상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여 빈도가 12시간의 간격을 두고 1일 2회인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 14 중 어느 한 항에 있어서,
상기 VEGFR 억제제의 투여 용량이 1 내지 850 mg, 바람직하게는 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 375 mg, 425 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg 또는 850 mg인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 16

청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 따른 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 VEGFR 억제제를 포함하는 약학 조성물로서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 비히클을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학치료법-내성 난소암 또는 유방암 치료용 약제의 제조에서 PARP 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

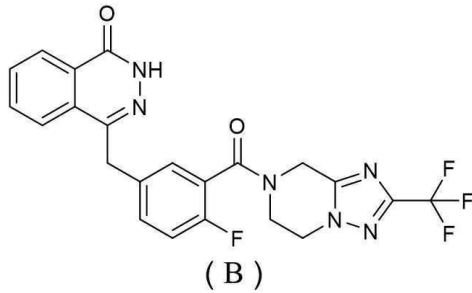
[0002] 상피 난소암(EOC)은 가장 치명적인 부인과 악성 종양이다. 환자의 거의 75%가 치료 시 진행한 상태에 있으며, 방사선 수술 및 백금-기재 화학치료법을 이용한 표준 치료 요법을 필요로 한다. 표준 치료 후 완전 반응율은 40% 내지 60%에 도달할 수 있지만, 환자의 90% 초과가 평균 18개월 내에 재발한 후, 화학치료법 내성 및 질병 진행으로 인한 사망 위험에 직면할 것이다.

[0003] 재발성 난소암에 관해, 환자가 백금-기재 화학치료법 요법에 감수성(마지막 화학치료법으로부터 종양 재발/진행까지의 시간이 6개월 이상)인 경우, 백금-기재 치료 요법이 후속 치료에서 계속 사용될 것이다. 환자가 백금-기재 화학치료법 요법에 내성(마지막 화학치료법으로부터 종양 재발/진행까지의 시간이 6개월 미만)인 경우, 단일-제제 화학치료법이 후속 치료에서 사용될 것이다. 화학치료법 요법은 도세탁셀, 파클리탁셀, 리포좀 독소루비신, 젠티타빈 등을 포함한다. 이들 치료의 효과는 제한된다. 치료 동안 종양 반응율은 일반적으로 15 내지 20%이며, 무진행 생존 기간은 약 3 내지 4개월이다. 재발성 난소암에 대한 고효율 및 저독성 치료 요법을 개발하는 것이 시급히 요구된다.

[0004] 유방암은 형태, 분자 생물학, 임상적 발현 및 치료에 대한 반응이 고도로 이종성인 유형의 질병이다. 삼중 음성 유방암(TNBC)은 특별한 서브타입으로, 모든 유방암의 12% 내지 17%를 차지한다. 이는 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)에 대해 음성으로 나타난다. 상기 유형의 유방암은 아프리카계 미국인, 폐경 전의 젊은 여성, 그리고 BRCA1 돌연변이를 갖는 환자에서 더 높은 발생율을 갖는다. 이는 불량한 세포 분화, 높은 침습성, 높은 원거리 전이 위험, 및 더 큰 내장 전이 경향성을 갖는다. 연구에서 재발성 및 전이성 TNBC의 중앙값 생존 시간은 단지 13개월이며, 5-년 생존율은 30% 미만인 것으로 나타났다. 삼중 음성 유방암에는 내분비 치료법 및 분자 표적화 치료법을 위한 표적이 없으므로, 화학치료법이 삼중 음성 유방암 환자에 대한 주요 전신 치료이다.

[0005] 약물 내성은 난소암 및 유방암의 치료에서 난제이며, 일반적으로 선천성 약물 내성(일차 약물 내성으로도 불림) 및 이차 약물 내성(재발성 약물 내성으로도 불림)으로 구분될 수 있다. 난소암의 재발 후, 환자가 백금-기재 화합물-감수성인지 백금-기재 화합물-내성인지를 결정하는 것이 치료 요법의 확립을 위해 중요하다.

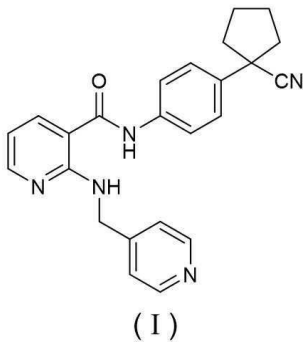
[0006] 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 또는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP)는 다양한 원인에 의해 유도되는 DNA 단일쇄 절단(SSB)의 보수에서 중요한 역할을 담당한다. PARP 억제제 올라파립(Olaparib)이 BRCA1/2 돌연변이를 갖는 난소암 치료를 위해 2014년에 승인된 이래, 항종양 치료를 위한 PARP 억제제의 개발은 빠르게 진행되었다. 전임상 연구는 단일 약물로서 적용되는 것에 부가하여, 항종양 유효성을 증강시키고 화학치료법에서 약물 용량 또는 방사선치료법에서 방사선 선량을 감소시키고, 독성 효과 및 부작용을 감소시키기 위해, PARP 억제제가 방사선치료법 또는 화학치료법과 함께 방사선감작제 또는 화학감작제로서도 사용될 수 있음을 실증하였다. 최근 II상 임상 시험은 올라파립이 DNA 보수 유전자 돌연변이를 갖는 진행한 전립선암 환자에 대해 88% 반응을 나타내어, 종양 성장이 억제되거나 심지어 감소될 수 있도록 하며, 전체 생존율이 동일 유형 환자의 예상 생존보다 길다는 것을 나타내었다. 따라서, PARP 억제제의 사용 방식 및 적응증 범위의 계속적 확장은 PARP 억제제의 개발 및 적용을 우수히 증진시킨다. WO2012019427A1(공개일 2012년 2월 16일)은 다양한 종양 성장을 억제할 수 있는 PARP 억제제를 개시하며, 그 구조를 식 (B)에 나타낸다:



[0007]

[0008]

혈관 내피 성장 인자(VEGF)는 지금까지 확인된 가장 중요한 양성 조절 단백질이다. VEGF는 그 수용체 서브타입 VEGFR-2에 결합하여 이의 인산화를 유도하며, 혈관 내피 세포 증식을 초래하고 혈관신생을 유도하는 일련의 캐스케이드를 추가로 활성화한다. 연구에서는 VEGF 및 그 수용체가 위암 조직에서 고도 발현되며, 이의 발현 수준이 위암의 예후와 양의 상관관계를 가짐을 나타내었다. 따라서, 신혈관형성을 파괴하기 위한 표적화 VEGF 또는 그 수용체의 치료는 당연히 위암 환자에 대한 신규 치료 방향 및 분자 표적을 제공할 것이다. 베바시주맙(Bevacizumab)은 제조한 인간 항-VEGF 모노클로날 항체이며, 종양의 항-혈관신생을 위해 승인된 최초 약물이다. WO2005000232A2(공개일 2005년 1월 6일)는 소분자 티로신 키나제 억제제 아파티닙(Apatinib)을 개시하며, 이는 세포에서 VEGFR-2의 ATP-결합 부위에 대해 고도로 선택적으로 경쟁하고, 하류 신호 전달을 차단하고, 종양의 신혈관형성을 억제하고, 최종적으로 종양을 치료하는 목적을 달성한다. 아파티닙의 구조를 식 (I)에 나타낸다:



[0009]

[0010]

상이한 표적을 가지며 상호관련된 하나를 초과하는 항종양 약물의 조합은 일반적으로 수용되는 항종양 치료법이며, 각 성분의 장점을 충분히 이용하고, 각각의 단일 약물의 항종양 활성을 개선할 뿐만 아니라 약물의 독성을 감소시킬 수 있다. PARP 억제제 올라파립 및 세디라닙(Cediranib)(VEGFR 활성을 억제하여 신혈관형성을 억제하는 약물) 조합의 II상 임상 시험은 백금-기재 화합물 치료에 감수성인 재발성 난소암을 갖는 환자에서 단독 사용되는 2개 약물보다 조합 요법이 효과적임을 최초 실증하여, 상이한 표적을 갖는 상기 2개 약물의 조합 요법이 종양 치료를 위해 우수한 타당성을 가짐을 시사하였다.

[0011]

특히 출원 WO2010096627A1(공개일 2010년 8월 26일), WO2014004376A2(공개일 2014년 1월 3일), WO2016116602A1(공개일 2016년 7월 28일) 및 WO2016179123A1(공개일 2016년 11월 10일)은 악성 종양(예컨대 유방암 또는 난소암 등)의 치료에서 VEGFR 억제제 및 PARP 억제제의 병용을 개시한다. 그러나, 기존 조합 요법은 백금-기재 치료에 감수성인 난소암을 목표로 하며, 상기 조합이 재발성 화학치료법-내성 난소암 또는 유방암의 억제에 상승적 효과를 갖는지 여부는 알려져 있지 않다.

발명의 내용

[0012]

본 발명에 의해 해결될 기술적 문제는 화학치료법-내성 난소암 또는 유방암의 치료용 약제의 제조에서 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제(PARP) 억제제의 용도를 제공하는 것이다.

[0013]

본 발명의 기술적 해결책은 하기와 같다:

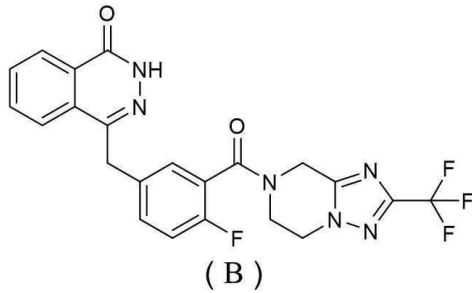
[0014]

본 발명은 화학치료법-내성 난소암 또는 화학치료법-내성 유방암 치료용 약제의 제조에서 PARP 억제제의 용도를 제공한다.

[0015]

바람직하게는, 상기 PARP 억제제는 올라파립, 탈라조파립(Talazoparib), 벨리파립(Veliparib), 루카파립(Rucaparib), CEP-8983 및 BGB-290으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

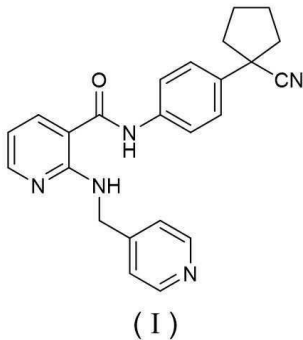
[0016] 바람직한 구현예에서, 상기 PARP 억제제는 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0017]

[0018] 또한, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 VEGFR 억제제의 조합은 상승적 효과를 갖는다. 상기 VEGFR 억제제는 비제한적으로 PAN-90806, 포레티닙(Foretinib), 타페티닙(Tafetinib), 카니티닙(Kanitinib), 아파티닙(Apatinib), 타니비루맙(Tanibirumab), 안로티닙(Anlotinib), 루시타닙(Lucitanib), 바탈라닙(Vatalanib), 세디라닙(Cediranib), 키아우라닙(Chiauranib), 도비티닙(Dovitinib), 도나페닙(Donafenib), 파미티닙(Famitinib), 시트라바티닙(Sitravatinib), 텔라티닙(Telatinib), L-21649, TAS-115, 카보잔티닙(Cabozantinib), 티오펜에닙(Thiophenib), 프루퀸티닙(Fruquintinib), 브리바닙(Brivanib), 설파티닙(Sulfatinib), 라무시루맙(Ramucirumab), 글레사티닙(Glesatinib), 닌테다닙(Nintedanib), 푸퀴티닙(Puquitinib), 악시티닙(Axitinib), EDP317, 소라페닙(Sorafenib), 메타티닙(Metatinib), 티보자닙(Tivozanib), 레고라페닙(Regorafenib), 미도스타우린(Midostaurin), 파조파닙(Pazopanib), HLX-06, 알티라티닙(Altiratinib), 닌게티닙(Ningetinib), 수니티닙(Sunitinib), AL-8326, 레바스티닙(Rebastinib) 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 VEGFR-2 억제제이다.

[0019] 바람직한 구현예에서, 상기 VEGFR-2 억제제는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다,



[0020]

[0021] 상기 구현예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 비제한적으로 하이드로클로라이드, 메실레이트, 말레이트, 말레이트 및 베실레이트, 바람직하게는 메실레이트를 포함한다.

[0022] 본 발명의 상기 조합은 상승적 효과를 갖는다.

[0023] 일부 구현예에서, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여 용량은 0.1 내지 1000 mg이며, 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.7 mg, 0.9 mg, 0 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 또는 1000 mg일 수 있다.

[0024] 또 다른 선택적 구현예에서, 상기 VEGFR 억제제의 투여 용량은 0.1 내지 1000 mg이며, 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.7 mg, 0.9 mg, 0 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60

mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 또는 1000 mg일 수 있다.

[0025] 바람직한 구현예에서, 상기 VEGFR 억제제의 투여 용량 대 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여 용량의 비는 0.001 내지 1000이다.

[0026] 선택적 구현예에서, 상기 VEGFR 억제제의 1일 투여 용량 대 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 1일 투여 용량의 비는 0.5:1 내지 2:1이며, 0.50:1, 0.51:1, 0.52:1, 0.53:1, 0.54:1, 0.55:1, 0.56:1, 0.57:1, 0.58:1, 0.59:1, 0.60:1, 0.61:1, 0.62:1, 0.63:1, 0.64:1, 0.65:1, 0.66:1, 0.67:1, 0.68:1, 0.69:1, 0.70:1, 0.71:1, 0.72:1, 0.73:1, 0.74:1, 0.75:1, 0.76:1, 0.77:1, 0.78:1, 0.79:1, 0.80:1, 0.81:1, 0.82:1, 0.83:1, 0.84:1, 0.85:1, 0.86:1, 0.87:1, 0.88:1, 0.89:1, 0.90:1, 0.91:1, 0.92:1, 0.93:1, 0.94:1, 0.95:1, 0.96:1, 0.97:1, 0.98:1, 0.99:1, 1.00:1, 1.01:1, 1.02:1, 1.03:1, 1.04:1, 1.05:1, 1.06:1, 1.07:1, 1.08:1, 1.09:1, 1.10:1, 1.11:1, 1.12:1, 1.13:1, 1.14:1, 1.15:1, 1.16:1, 1.17:1, 1.18:1, 1.19:1, 1.20:1, 1.21:1, 1.22:1, 1.23:1, 1.24:1, 1.25:1, 1.26:1, 1.27:1, 1.28:1, 1.29:1, 1.30:1, 1.31:1, 1.32:1, 1.33:1, 1.34:1, 1.35:1, 1.36:1, 1.37:1, 1.38:1, 1.39:1, 1.40:1, 1.41:1, 1.42:1, 1.43:1, 1.44:1, 1.45:1, 1.46:1, 1.47:1, 1.48:1, 1.49:1, 1.50:1, 1.51:1, 1.52:1, 1.53:1, 1.54:1, 1.55:1, 1.56:1, 1.57:1, 1.58:1, 1.59:1, 1.60:1, 1.61:1, 1.62:1, 1.63:1, 1.64:1, 1.65:1, 1.66:1, 1.67:1, 1.68:1, 1.69:1, 1.70:1, 1.71:1, 1.72:1, 1.73:1, 1.74:1, 1.75:1, 1.76:1, 1.77:1, 1.78:1, 1.79:1, 1.80:1, 1.81:1, 1.82:1, 1.83:1, 1.84:1, 1.85:1, 1.86:1, 1.87:1, 1.88:1, 1.89:1, 1.90:1, 1.91:1, 1.92:1, 1.93:1, 1.94:1, 1.95:1, 1.96:1, 1.97:1, 1.98:1, 1.99:1, 또는 2.00:1일 수 있고, 바람직하게는 0.83:1, 1.25:1, 1.56:1, 또는 1.88:1이다.

[0027] 추가로, 선택적 구현예에서, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여 용량은 1 내지 500 mg이며, 바람직하게는 2.5 mg, 3 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 또는 500 mg이고, 상기 VEGFR 억제제의 투여 용량은 1 내지 850 mg이고, 바람직하게는 2.5 mg, 3 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 또는 850 mg, 보다 바람직하게는 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 375 mg, 425 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 또는 850 mg이다.

[0028] 바람직한 구현예에서, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여 용량은 고정 용량의 250 mg 또는 375 mg의 상기 VEGFR 억제제(1일 1회)와의 조합으로, 각각 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130

mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg(1일 2회), 또는 상승 용량 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg (1일 1회)이다.

- [0029] 선택적 구현예에서, 상기 VEGFR 억제제는 1일 1회 투여되도록 권장되며, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제는 ~12시간의 간격을 두고 1일 2회 투여되도록 권장된다.
- [0030] 본 발명의 화학치료법-내성은 일차 화학치료법-내성 및 재발성 화학치료법-내성을 포함하고, 바람직하게는 재발성 화학치료법-내성이다.
- [0031] 본 발명의 재발성 화학치료법-내성 난소암 또는 재발성 화학치료법-내성 유방암은 원래 약물에 대해 감수성인 암 세포군에서 난소암 또는 유방암 치료용 약물로의 반복 치료 및 반복 접촉 동안 내성이 발생했음을 의미한다. 상기 난소암 치료용 약물은 비제한적으로 젠시타빈, 파클리탁셀, 베바시주맙, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 렌바티닙 메실레이트, 카보플라틴, 탁소테르, 페메트렉시드 2나트륨, 에버롤리무스, 에를로티닙, 네라티닙, 게피티닙, 닌테다닙(Nintedanib), 다사티닙, 트라메티닙(Trametinib), 아벨루맙, 리보시클립, 이필리무맙(Ipilimumab), 로바플라틴(Lobaplatin), 엔잘루타미드(Enzalutamide), 미페프리스톤, 올라파립, 알킬화제, 캄포스실폰산, 클로비스(Clovis), 이마티닙, s-말레이트 184, 아자시티딘, 세톡시맙, 알자(Alza), 아나스트로졸, 엑세메스탄, 코판리십 하이드로클로라이드, 이리노테칸, 레날리도미드, 페르투주맙, 비스모테깅, 아플리베르셉트, 인터류킨, 토포테칸, 도세탁셀, 레보노르게스트렐, 파니투무맙, 빈플루닌, 필그라스티뮴, 레트로졸, 카바지탁셀, 독소루비신, 알트레타닌, 디안하이드로갈락티톨, 시롤리무스, 아미노프테린, 반데타닙, 인터페론 알파-2b의 후속 유도제, 팜바이오텍, 재조합 인간 인터페론 알파-2b, 벤다무스틴, 벨리노스타트, 이류노셀 LC, 인터페론 감마-1b, 카투막소맙, 글루톡심, 보리노스타트(Vorinostat), 세트로렐릭스, 포나티닙, 트레오셀판, 에토포시드, 벡사로텐, 파클리탁셀, 로바플라틴, 익사베필론, 탁소테르, 미톡산트론, 미페프리스톤, 파클리탁셀, 독소루비신 하이드로클로라이드, 벨로테칸, 알티트렉시드, 파클리탁셀, 알리트레티노인, 독소루비신 하이드로클로라이드, 사투모맙, 펜데티드, 토포테칸 하이드로클로라이드, 네다플라틴, 도세탁셀, 시스플라틴, 옥살리플라틴/백금 옥살레이트, 바람직하게는 백금-기재 화합물, 예컨대 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴/백금 옥살레이트, 설파토디아미노 사이클로헥산 백금, 네다플라틴 또는 로바플라틴 중 적어도 하나를 포함한다. 상기 유방암 치료용 약물은 비제한적으로 트라스투주맙, 아테졸리주맙, 젠시타빈, 파클리탁셀, 펌브롤리주맙(Pembrolizumab), 라무시루맙, 두르발루맙, 베바시주맙, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 니볼루맙(Nivolumab), 투쿨리티닙, 타목시펜, 렌바티닙 메실레이트, 파클리탁셀, 에버롤리무스, 네라티닙, 게피티닙, 아벨루맙, 리보시클립, 엔잘루타미드(Enzalutamide), 팔보시클립, 알킬화제, 아자시티딘, 트라스투주맙, 아비라테론, 독소루비신, 아베마시클립, 아나스트로졸, 졸레드론산, 에리블린 메실레이트, 페르투주맙, 도세탁셀, 에피루비신, 라파티닙, 레트로졸, 카바지탁셀, 트라스투주맙, 반데타닙, 악시티닙, 인터페론 감마-1b, 트라스투주맙 바이오시밀러, 로미렙신, 바이칼루타미드, 탁소테르, 유로아시티드, 암루비신, 익사베필론, 미페프리스톤, 파클리탁셀, 토레미펜, 시스플라틴, 파클리탁셀, 바람직하게는 젠시타빈, 도세탁셀, 에피루비신, 파클리탁셀, 라파티닙 또는 백금-기재 화합물, 예컨대 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴/백금 옥살레이트, 설파토디아미노 사이클로헥산 백금, 네다플라틴 또는 로바플라틴 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0032] 본 발명은 백금-기재 화합물-내성 난소암 또는 유방암 치료용 약제의 제조에서 VEGFR 억제제 및 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 조합의 용도를 제공한다.
- [0033] 바람직하게는, 본 발명은 재발성 백금-기재 화합물-내성 난소암 치료용 약제의 제조에서 VEGFR 억제제 및 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 조합의 용도를 제공한다.
- [0034] 바람직하게는, 본 발명은 재발성 백금-기재 화합물-내성 유방암 치료용 약제의 제조에서 VEGFR 억제제 및 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 조합의 용도를 제공한다.
- [0035] 본 발명의 난소암은 고등급 장액 난소암, 나팔관 또는 일차 복강암, 상피 난소암 및 난소 종양으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0036] 본 발명의 유방암은 바람직하게는 삼중 음성 유방암이다.
- [0037] 본 발명은 또한 이전에 백금-기재 화합물-감수성 난소암, 이전 화학치료법이 실패한 유방암 또는 화학치료법-내성 유방암 치료용 약제의 제조에서 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

- [0038] 추가로, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제, 즉 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 VEGFR 억제제와 병용되며, 상기 조합은 상승적 효과를 갖고, 상기 VEGFR 억제제는 바람직하게는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0039] 본 발명은 또한 난소암 또는 유방암 치료용 약제의 제조에서 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 조합의 용도를 제공한다.
- [0040] 선택적 구현예에서, 상기 난소암은 고등급 장액 난소암, 나팔관 또는 일차 복강암, 상피 난소암 및 난소 종양으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0041] 선택적 구현예에서, 상기 난소암은 화학치료법-내성이며, 바람직하게는 재발성 화학치료법-내성이다.
- [0042] 바람직한 구현예에서, 상기 난소암은 백금-기재 화합물-내성이며, 보다 바람직하게는 재발성 백금-기재 화합물-내성이다.
- [0043] 바람직한 구현예에서, 상기 난소암은 백금-기재 화합물-감수성이며, 바람직하게는 이전에 백금-기재 화합물-감수성이다. 선택적 구현예에서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0044] 추가로, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제, 즉 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 VEGFR 억제제와 병용되며, 상기 조합은 상승적 효과를 갖는다.
- [0045] 일부 구현예에서, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제는 단독 투여되며, 즉 다른 항종양 약물과 병용될 필요는 없지만, 항종양 효과를 갖지 않는 일부 아주반트 약물은 제외되지 않는다.
- [0046] 본 발명은 또한 선택적인 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 비히클, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는, 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 VEGFR 억제제의 약학 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물은 임의의 하나의 약학적으로 허용 가능한 투여형으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 상기 VEGFR 억제제의 약학 제형물은 정제, 캡슐, 알약, 과립, 용액, 현탁액, 시럽, 주사(주사 용액, 주사용 멸균 분말 및 주사용 농축 용액을 포함), 좌약, 흡입제 또는 스프레이로 제형화될 수 있다.
- [0047] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 또한 임의의 적합한 투여 방식, 예를 들어, 경구, 비경구, 직장, 폐 또는 국소 투여 등에 의해 이러한 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체에 투여될 수 있다. 경구 투여되는 경우, 상기 약학 조성물은 경구 제형물, 예를 들어, 경구 고체 제형물, 예컨대 정제, 캡슐, 알약, 과립 등; 또는 경구 액체 제형물, 예컨대 경구 용액, 경구 현탁액, 시럽 등으로 제형화될 수 있다. 경구 제형물로 제형화되는 경우, 상기 약학 제형물은 또한 적합한 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제 등을 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 VEGFR 억제제의 약학 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와의 조합으로 투여될 수 있다. 따라서, 바람직한 소정 구현예에서, 상기 약학 조성물은 또한 하나 이상의 치료제를 포함한다. 바람직한 소정 구현예에서, 상기 치료제는 항체, 알킬화제, 항대사물질, 항생제, 알칼로이드 및 호르몬으로 구성되는 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬화제는 벤다무스틴 및 테모졸로미드로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실 및 시타라빈으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 항체는 허셉틴이고, 상기 항생제는 아드리아마이신 및 미토마이신 C로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 알칼로이드는 빈블라스틴 및 헤링토닌으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 호르몬은 프레드니손 및 티록신으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0049] 상기 조합될 성분(예를 들어, 상기 VEGFR 억제제 및 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제뿐만 아니라 제2 치료제)은 동시적으로 또는 순차적으로 별도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제2 치료제는 본 발명의 VEGFR 억제제 및 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 공동-투여 전에, 이와 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 또한, 상기 조합될 성분은 또한 동일한 제형물에서 또는 상이한 제형물에서 별도로 공동-투여될 수 있다.
- [0050] 본 발명은 또한 상기 언급된 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 상기 언급된 VEGFR 억제제를 암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 화학치료법-내성 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0051] 추가로, 상기 방법은 환자가 난소암 재발 후 백금-기재 화합물-감수성인지 백금-기재 화합물-내성인지를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0052] 본 발명은 또한 상기 언급된 식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 상기 언급된 식 (I)의

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0053] 또한, 상기 방법은 환자가 난소암 재발 후 백금-기재 화합물-감수성인지 백금-기재 화합물-내성인지를 결정하는 단계를 포함한다.

[0054] 본 발명은 또한 상기 언급된 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제 및 상기 언급된 VEGFR 억제제를 암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 반대로 설명되지 않는 한, 본 발명에서의 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0055] 본 발명에 따르면, 백금-기재 화학치료법 요법의 종료 후 6개월 내에 재발한 환자는 백금-내성이다; 반면 화학치료법의 종료 후 6개월을 지나 재발한 환자는 백금-기재 화합물-감수성(백금-치료-감수성으로도 언급됨)이다.

[0056] 본 발명의 재발성 약물 내성은 이차 약물 내성으로도 언급된다.

[0057] 본 발명의 등록 대상체는 바람직하게는 2 내지 4회의 백금-기재 요법 치료를 수여받았고, 마지막 백금-기재 요법 치료 동안 유효성이 비-PD였고, 치료 종료 후 6개월 내에 암이 재발한/진행한; 또는 치료 동안 독성에 비관용성이었고, 끝에서 두번째 백금-기재 요법 치료의 종료 후 6개월을 지나 암이 재발한/진행한, 조직학 또는 세포학에 의해 진단된 재발성 난소암(고등급 장액이교/이거나 BRCA1/2 기능이상 돌연변이를 갖는 것으로 알려진 상피 난소암, 나팔관암 또는 일차 복강암이어야 함)을 갖는 환자이거나; 또는 재발 및 전이 후 2회 이하의 화학치료법 치료를 받았고 치료가 실패한, 조직학 또는 세포학에 의해 진단된 재발성 및 전이성 삼중 음성 유방암 환자이다.

[0058] 주: 독성 비관용성: 혈액학적 독성 4등급 또는 비-혈액학적 독성 3등급 이상이 치료 동안 일어난다. 치료 실패의 정의: 치료 동안 질병이 진행하거나 치료 종료 후 재발하며, 수여받은 전신 화학치료법 치료가 2회 이상이어야 한다. 삼중 음성 유방암의 정의: 암 조직 면역조직화학 평가에 의해 결정된 프로게스테론 수용체(PR) 및 에스트로겐 수용체(ER)가 음성이며, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)가 음성이다(IHC-/+, 또는 IHC++와 더불어 FISH/CISH-).

[0059] 본 발명에 따르면, 용어 "조합 투여"는 하나의 투여 방식이며, 소정 시기 내의 적어도 1개 용량의 VEGFR 억제제 및 적어도 1개 용량의 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제의 투여를 나타내고, 여기서 상기 두 성분은 모두 약리적 효과를 나타낸다. 시기는 바람직하게는 4주, 3주, 2주, 1주 또는 24시간 이내, 보다 바람직하게는 12시간 이내의 1회 투여 사이클일 수 있다. 상기 VEGFR 억제제 및 상기 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 시기는 이러한 치료를 포함하며, 여기서 아파티닙 및 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제 억제제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여된다. 본 발명의 조합의 투여 방식은 동시적 투여, 별도 제형화 후의 공동-투여, 및 별도 제형화 후의 순차적 투여로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0060] 용어 본 발명의 "유효량"은 의학적 병태의 증상 또는 징후를 완화하거나 예방하기 충분한 양을 포괄한다. 용어 유효량은 또한 진단을 허용하거나 촉진하기 충분한 양을 나타낸다. 특정 환자 또는 수의학적 대상체에 대한 유효량은 치료받을 병태, 환자의 일반 건강, 투여 경로 및 용량, 및 부작용의 심각성과 같은 요인에 따라 변할 수 있다. 유효량은 유의미한 부작용 또는 독성 효과를 배제하는 투여 요법 또는 최대 용량일 수 있다.

[0061] 전체 생존율(OS)은 임의의 사유에 의해 초래되는 무작위일부터 사망일까지의 날짜를 나타낸다. 마지막 추적 시 여전히 생존하는 대상체에 관해, 이의 OS는 최종 추적 시간까지 검열된 데이터로 기록된다. 추적을 놓친 대상체에 관해, 이의 OS는 추적을 놓치기 전에 마지막으로 확인된 생존 시간까지 검열된 데이터로 기록된다. 상기 데이터 검열 OS는 무작위 그룹화부터 검열까지의 시간으로 정의된다.

[0062] 객관적 반응율(ORR)은 CR 및 PR 케이스를 포함하여, 종양이 소정 정도까지 수축하고 소정 시기 동안 유지되는 환자의 비율을 나타낸다. 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST 1.1 기준)이 종양 객관적 반응을 평가하기 위해 채택된다. 대상체는 기준선에서 측정 가능한 종양 병소를 가져야 한다. 유효성 평가 기준은 RECIST 1.1 기준에 따라 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 안정한 질병(SD), 및 진행성 질병(PD)으로 분류된다.

[0063] 질병 제어율(DCR)은 평가 가능한 유효성을 갖는 환자에서의 전체 반응, 부분 반응 및 안정한 질병(8주 이상)이 확인된 케이스의 백분율을 나타낸다.

[0064] 완전 반응(CR): 모든 표적 병소가 사라지고, 모든 병리적 림프절(표적 노들 및 비-표적 노들을 포함)의 단축 기

름이 10 mm 미만까지 감소되어야 한다.

[0065] 부분 반응(PR): 표적 병소 지름의 합이 기준선 수준 대비 적어도 30% 만큼 감소된다.

[0066] 진행성 질병(PD): 실험 연구에 걸쳐 표적 병소의 모든 측정 지름의 합의 최소값에 대해, 지름의 합이 적어도 20%만큼 상대적으로 증가된다(기준선 측정이 최소인 경우 기준선 값을 참조로 취함); 또한, 지름의 합의 절대값이 적어도 5 mm만큼 증가되어야 한다(하나 이상의 새로운 병소의 출현도 진행성 질병으로 간주됨).

[0067] 안정한 질병(SD): 표적 병소의 감소 정도가 PR 수준에 도달하지 않고, 증가 정도도 PD 수준에 도달하지 않고, 그 둘 사이에 놓이며, 지름의 합의 최소값이 연구 동안 참조로 사용될 수 있다.

[0068] 화합물 A: 특허 출원 W02012019427A1의 방법에 따라 제조될 수 있는, PARP 억제제 4-[[3-[[2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7-일]카보닐]-4-플루오로페닐]메틸-1(2H)-프탈라지논.

[0069] 화합물 B: 특허 출원 W02010031266A1의 방법에 따라 제조될 수 있는 아파티닙 메실레이트.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 하기 실험적 해결책은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 본 발명을 예시하는 목적을 위해서만 제공된다. 본 기술분야의 기술자는 기재의 교시에 기반하여, 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고 본 발명의 기술적 해결책에 대해 적합한 변형 또는 변경을 수행할 수 있다.

[0071] 실시예 1: 재발성 화학치료법-내성 난소암의 치료에서 화합물 A 단독의 유효성

[0072] I상 임상 시험에서, 화합물 A의 용량은 120 mg/d 이상이였다. 표준 치료가 실패한, 조직학 또는 세포학에 의해 진단된 재발성 난소암을 갖는 23명의 환자가 등록하였다. 이들 환자는 난소암의 재발 및 전이 단계 동안 적어도 2선 전신 화학치료법을 거쳤다. 상기 화학치료법 요법은 백금-기재 화학치료법 요법이였다. 이들 환자는 백금-기재 치료-내성이었거나, 치료 동안 화학치료법 독성에 대해 비관용성이였다.

[0073] 투여 요법:

[0074] 화합물 A: 최초 용량은 1일 2회 경구 투여되는 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg 또는 150 mg; 또는 1일 1회 경구 투여되는 120 mg 또는 160 mg이였다.

[0075] 결론:

[0076] 23 케이스 중 평가 가능한 22 케이스의 임상 데이터로부터, 120 mg의 1일 용량으로 단독 투여된 화합물 A가 18.2%의 재발성 백금-내성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 81.8%의 질병 제어율(DCR)을 유도했음을 알 수 있다.

[0077] 13 케이스의 임상 데이터로부터, 120 mg의 1일 용량으로 단독 투여된 화합물 A가 15.4%의 BRCA 돌연변이를 갖지 않는 백금-내성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 84.6%의 질병 제어율(DCR)을 유도했음을 알 수 있다.

[0078] 실시예 2: 재발성 화학치료법-내성 난소암의 치료에서 본 발명의 화합물 A 및 B의 조합의 유효성

[0079] I상 임상 시험에서, 2 내지 4회의 백금-기재 요법 치료를 수여받았고, 마지막 백금-기재 요법 치료 동안 유효성이 비-PD였고, 치료 종료 후 6개월 내에 암이 재발한/진행한; 또는 치료 동안 독성에 비관용성이었고, 끝에서 두번째 백금-기재 요법 치료의 종료 후 6개월을 지나 암이 재발한/진행한, 조직학 또는 세포학에 의해 진단된 재발성 난소암(고등급 장액이고/이거나 BRCA1/2 기능이상 돌연변이를 갖는 것으로 알려진 상피 난소암, 나팔관 암 또는 일차 복강암이어야 함)을 갖는 32명의 환자가 등록하였다.

[0080] 주: 독성 비관용성: 혈액학적 독성 등급 4 또는 비-혈액학적 독성 3등급 이상이 치료 동안 일어난다.

[0081] 투여 요법:

[0082] 화합물 A: 최초 용량은 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg 또는 150 mg, 1일 2회, 또는 80 mg, 120 mg, 200 mg, 240 mg 또는 300 mg, 1일 1회였다; 최초 유효성 평가(조영 및 혈청학적 검사를 포함)를 연구자가 평가하고 효과적으로 경감되지 않은 것으로 간주한 경우, 그리고 투여 동안 등급 3 이상의 유해 사례가 일어나지 않은 경우, 용량은 대상체의 동의를 얻어 증가시킬 수 있다.

[0083] 화합물 B: 최초 용량은 250 mg, 1일 1회 경구 투여하였다.

- [0084] 데이터:
- [0085] 약물-내성 또는 약물-감수성 재발성 난소암의 평가 가능한 케이스에서, 1일 용량 120 mg(1일 2회)의 조합군은 100%(2/2)의 백금-내성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 100%(2/2)의 질병 제어율(DCR)을 유도했다;
- [0086] 1일 용량 160 mg(1일 2회)의 조합군은 100%(3/3)의 백금-내성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 100%(3/3)의 질병 제어율(DCR)을 유도했다;
- [0087] 1일 용량 160 mg(1일 2회)의 조합군은 100%(1/1)의 백금-감수성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 100%(1/1)의 질병 제어율(DCR)을 유도했다;
- [0088] 1일 용량 200 mg(1일 2회)의 조합군은 27.27%(3/11)의 백금-내성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 63.6%(7/11)의 질병 제어율(DCR)을 유도했다;
- [0089] 1일 용량 200 mg(1일 2회)의 조합군은 40%(6/15)의 백금-감수성 난소암의 객관적 반응율(ORR), 및 93.33%(14/15)의 질병 제어율(DCR)을 유도했다.
- [0090] 데이터 분석:
- [0091] 백금-내성 재발성 난소암의 평가 가능한 16 케이스에서, 1일 용량 120 mg 이상의 화합물 A의 조합군은 50%(8/16)의 객관적 반응율(ORR), 및 75%(12/16)의 질병 제어율(DCR)을 유도했다. 이들 데이터는 백금-내성 재발성 난소암에 대한 기존 치료 요법(ORR, 10 내지 30%)의 것보다 유의미하게 더 우수하다.
- [0092] 백금-감수성 재발성 난소암의 평가 가능한 16 케이스에서, 1일 용량 120 mg 이상의 화합물 A의 조합군은 43.75%(7/16)의 객관적 반응율(ORR), 및 93.75%(15/16)의 질병 제어율(DCR)을 유도했고, 또한 뛰어난 임상적 유효성을 나타내었다.