(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월11일
(11) 등록번호 10-2646126
(24) 등록일자 2024년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/135 (2006.01) *A61K 31/202* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61K 31/635 (2014.01) *A61K 31/706* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/135 (2013.01)
A61K 31/202 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7008472(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월13일
심사청구일자 2023년04월10일
(85) 번역문제출일자 2023년03월10일
(65) 공개번호 10-2023-0042755
(43) 공개일자 2023년03월29일
(62) 원출원 특허 10-2018-7029526
원출원일자(국제) 2017년03월13일
심사청구일자 2020년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/055763
(87) 국제공개번호 WO 2017/157813
국제공개일자 2017년09월21일
(30) 우선권주장
16382117.6 2016년03월15일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140081883 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오리존 지노믹스 에스.에이.
스페인 마드리드 28014 카레라 데 산 제로니모 15 2층
(72) 발명자
시세리 필리포
스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.
루나르디 세레나
스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 이형준

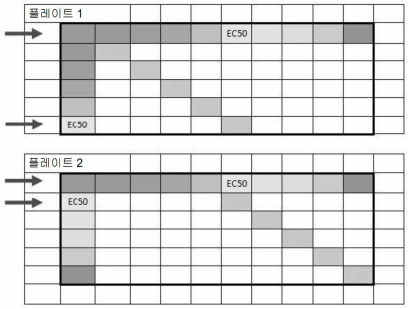
(54) 발명의 명칭 **혈액 악성 종양의 치료를 위한 LSD1 억제제의 조합물**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 다른 활성 약학 성분의 조합물, 이를 포

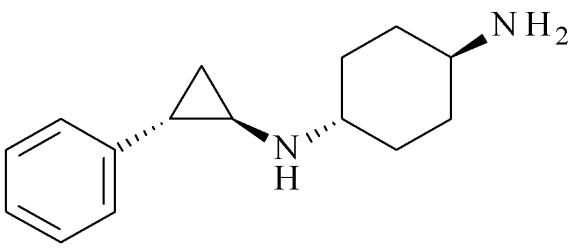
(뒷면에 계속)

대 표 도



함하는 약학 조성물, 및, 특히 혈액 악성 종양의 치료를 위한 약제로서 이의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



.

(52) CPC특허분류
A61K 31/404 (2013.01)
A61K 31/4412 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
A61K 31/635 (2020.08)
A61K 31/706 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)

(72) 발명자
마에스 타마라
스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.
마스카로 크루샛 크리스티나
스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.
티라푸 페르난데즈 데 라 쿠에스타 이니고
스페인 08940 코르네야 데 요브레가뜨 씨 산뜨 페란 74 오리존 지노믹스 에스.에이.

명 세 서

청구범위

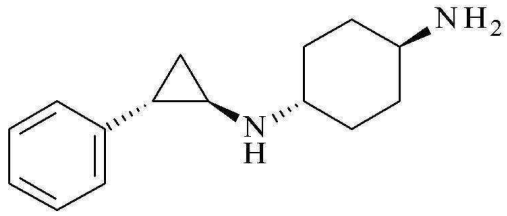
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

아자시티딘, 데시타빈, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 탈메틸화제

를 포함하는 조합물 물질을 포함하는 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 약제:

[화학식 I]



.

청구항 2

제1항에 있어서,

약제가 화학식 I의 화합물을 다이하이드로클로라이드 염으로 포함하는, 약제.

청구항 3

제1항에 있어서,

약제가 조합물 물질을 동시 섭생법(regimen)으로 투여하기 위한 것인, 약제.

청구항 4

제1항에 있어서,

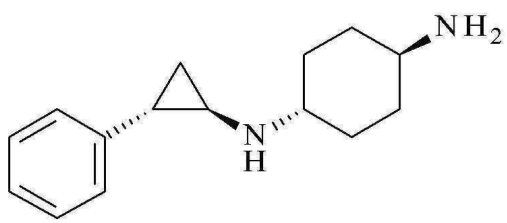
약제가 조합물 물질을 순차적인 섭생법(regimen)으로 투여하기 위한 것인, 약제.

청구항 5

아자시티딘, 데시타빈, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 탈메틸화제와 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한,

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제:

[화학식 I]



.

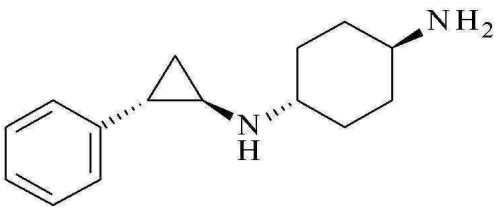
청구항 6

제5항에 있어서,

데시타빈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한,

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제:

[화학식 I]



.

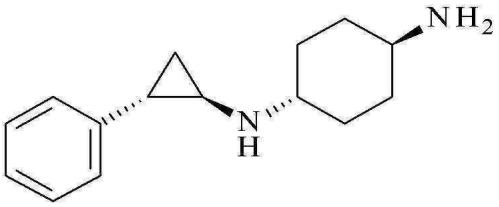
청구항 7

제5항에 있어서,

아자시티딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한,

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제:

[화학식 I]



.

청구항 8

제5항에 있어서,

약제가 화학식 I의 화합물을 다이하이드로클로라이드 염으로 포함하는, 약제.

청구항 9

제6항에 있어서,

약제가 화학식 I의 화합물을 다이하이드로클로라이드 염으로 포함하는, 약제.

청구항 10

제7항에 있어서,

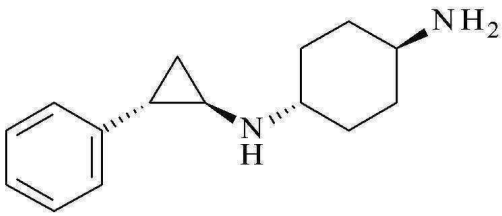
약제가 화학식 I의 화합물을 다이하이드로클로라이드 염으로 포함하는, 약제.

청구항 11

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한,

아자시티딘, 데시타빈, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 탈메틸화제를 포함하는 약제:

[화학식 I]



.

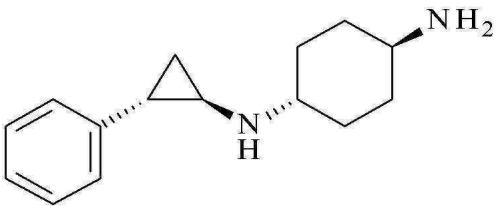
청구항 12

제11항에 있어서,

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한,

데시타빈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제:

[화학식 I]



.

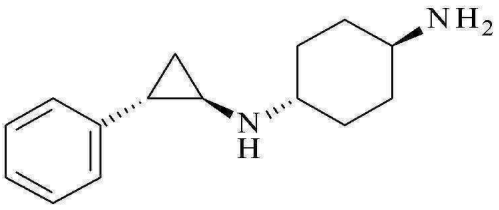
청구항 13

제11항에 있어서,

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한,

아자시티딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제:

[화학식 I]



.

청구항 14

제11항에 있어서,

약제가 화학식 I의 화합물의 다이하이드로클로라이드 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 것인, 약제.

청구항 15

제12항에 있어서,

약제가 화학식 I의 화합물의 다이하이드로클로라이드 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 것인, 약제.

청구항 16

제13항에 있어서,

약제가 화학식 I의 화합물의 다이하이드로클로라이드 염과 병용하여 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 것인, 약제.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

과증식성 질병이 혈액 악성 종양인, 약제.

청구항 18

제17항에 있어서,

혈액 악성 종양이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 골수섬유증, 급성 이표현형 백혈병, 진성 적혈구 증가증, 만성 호산구성 백혈병/과호산구성 증후군, 특발성 혈소판증가증 및 급성 림프구성 백혈병으로부터 선택되는, 약제.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 LSD1 억제제, 특히 ORY-1001과 다른 항암제의 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 특히 혈액 악성 종양의 치료에 유용하다.

배 경 기 술

[0002] 정상 조직에 비해 병든 조직에서의 이상 유전자 발현은 암을 비롯한 많은 인간 질병의 공통적인 특징이다. 유전자 발현 패턴은 세포에서 여러 수준에서 조절된다. 유전자 발현의 조절은 DNA의 변형을 통해서 발생할 수 있다. 즉, DNA 프로모터 메틸화는 유전자 발현의 억제와 관련이 있다. 블록버스터 비다자(Vidaza, 상표)를 포함하여 DNA 메틸화의 여러 억제제가 임상적인 사용에 승인되어 있다. 다른 부류의 변형은, DNA가 진핵생물 세포에서 (둥글게 감겨) 통상적으로 결합되는 단백질 스캐폴드를 형성하는 히스톤을 포함한다. 히스톤은 DNA의 구성에 중요한 역할을 하고, 상기 히스톤 주위에서 DNA의 조절된 감김 및 풀림은 유전자 발현의 조절에 중요하다. 즉, 감긴 DNA는 전형적으로는 유전자 전사에 이용될 수 없다. 히스톤 아세틸화, 히스톤 리신 메틸화, 히스톤 아르기닌 메틸화, 히스톤 유비퀴닐화 및 히스톤 수모일화를 비롯한 다수의 히스톤 변형이 발견되었고, 이들 변형 중 다수는 세포 전사 기구에 의해 상기 결합된 DNA에 대한 접근성을 변형시킨다. 이들 히스톤 마크는 전사 및 억제에 관련된 다양한 단백질 복합체를 보충하는 작용을 한다. 점점 더 많은 수의 연구가, 얼마나 다양한 히스톤 마크의 조합이 세포-유형 특이적인 방식으로 유전자 발현을 조절하는지에 대한 뒤얽힌 그림을 묘사하고 있는 중이며 상기 개념을 포착하는 새로운 용어, 즉 히스톤 코드가 만들어졌다.

[0003] 상기 원형의 히스톤 마크는 히스톤 아세틸화이다. 히스톤 아세틸 전달효소 및 히스톤 데아세틸라제는, 전형적으로 이들 효소가 히스톤 마크의 판독 및 변형에 관련된 다른 단백질을 함유하는 다중단백질 복합체의 부분이지만, 상기 히스톤 마크의 조절에 관련된 촉매 기구이다. 이들 단백질 복합체의 성분은 전형적으로 세포-유형 특이적이고 전형적으로 전사 조절인자, 억제인자, 보조-억제인자, 유전자 발현 조절과 관련된 수용체(예를 들어, 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체)를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 크로마틴의 히스톤 아세틸화 프로파일을 변경시킨다. 따라서, 보리노스타트(Vorinostat)(SAHA), 트리코스타틴(Trichostatin) A(TSA)와 같은 히스톤 데아세틸라제 억제제, 및 다수의 다른 것이 다양한 시험관내 및 생체내 동물 모델에서 유전자 발현을 변경시키는 것으로 나타났다. 임상적으로, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 암 환경에서 활성을 나타내었고 종양학적응증뿐만 아니라 신경학적 병 및 다른 질병에 대해 조사되고 있는 중이다.

[0004] 유전자 발현의 조절과 관련된 또 다른 변형은 리신 및 아르기닌 메틸화를 포함한 히스톤 메틸화이다. 히스톤 리신의 메틸화 지위는 최근에 유전자 발현을 동적으로 조절하는데 중요한 것으로 입증되었다.

[0005] 히스톤 리신 메틸 전달효소 및 히스톤 리신 데메틸라제로서 공지된 효소의 군이 히스톤 리신 변형에 관련된다. 리신 특이성 데메틸라제-1(LSD1)이라 지칭되는 하나의 특정한 인간 히스톤 리신 데메틸라제 효소가 상기 중요한 히스톤 변형에 관련있음이 최근에 발견되었다[1]. LSD1은 폴리아민 옥시다제 및 모노아민 옥시다제와 상당한 정도의 구조적 유사성 및 아미노산 일치성/상동성을 가지고, 이들은 모두(즉, MAO-A, MAO-B 및 LSD1) 질소-수소 결합 및/또는 질소 탄소 결합의 산화를 촉진하는 플라빈 의존성 아민 옥시다제이다. LSD1은 암, 신경학적 질병 및 다른 병의 치료를 위한 신약의 개발에 흥미로운 표적으로서 인식되어 왔다.

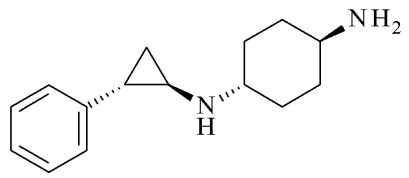
[0006] 사이클로프로필아민 함유 화합물은 모노아민 옥시다제 A(MAO-A 또는 MAOA), 모노아민 옥시다제 B(MAO-B 또는 MAOB) 및 리신 특이성 데메틸라제-1(LSD1)과 같은 아민 옥시다제를 포함한 다수의 의학적으로 중요한 표적을 억제하는 것으로 공지되어 있다. 트라닐사이프로민(또한 2-페닐사이클로프로필아민으로서 공지되어 있고, 파르네이트(Parnate, 등록상표)의 활성 성분이고 사이클로프로필아민의 가장 널리 공지된 예 중 하나임)은 상기 효소 모두를 억제하는 것으로 공지되어 있다. MAO-A 억제는 바람직하지 못한 부작용을 유발할 수도 있기 때문에, MAO-A 억제 활성이 전혀 없거나 실질적으로 감소된 MAO-A 억제 활성을 가지면서 효능 있는 LSD1 억제 활성을 나타내는 사이클로프로필아민 유도체를 동정하는 것이 바람직할 것이다.

[0007] 암과 같은 병태를 위한 적절한 치료의 결핍에 비추어, 질병 변형 약물, 및 신규한 표적을 억제함으로써 작용하는 약물에 대한 필사적인 요구가 존재한다. 따라서, 과증식성 질병, 특히 혈액 악성 종양을 치료하는데 사용될 수 있는 개선된 방법 및 조성물에 대한 요구가 존재한다.

[0008] 국제 특허공개공보 WO 2013/057322[2]는 하기 화학식 I의 화합물(ORY-1001 또는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이

클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민으로도 공지됨)을 비롯한 다수의 LSD1 억제제를 개시한다:

[0009] [화학식 I]



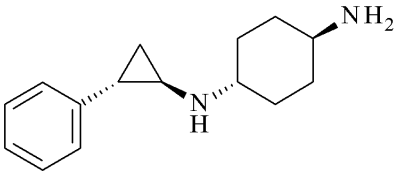
[0010] .

발명의 내용

[0011] 본 발명은 암 세포의 성장의 억제에서 첨가제 또는 상승 효과가 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 특정한 다른 특정 약품과 조합으로 투여함으로써 달성될 수 있다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다. 조합물 및 방법은 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료에 유용할 수 있다.

[0012] 본 발명은 LSD1 억제제, 특히 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제의 조합물에 관한 것이다:

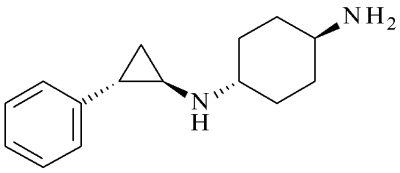
[0013] [화학식 I]



[0014] .

[0015] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제의 조합물을 제공한다:

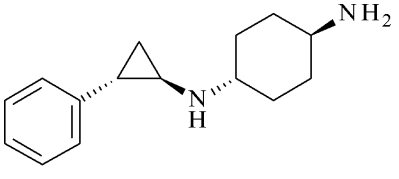
[0016] [화학식 I]



[0017] .

[0018] 다른 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 예컨대, 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양, 예컨대 하기 더욱 상세히 기술되는 골수성 혈액 악성 종양 및 림프성 혈액 악성 종양의 치료를 위한 조합물에 관한 것이다:

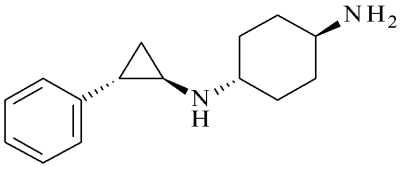
[0019] [화학식 I]



[0020] .

[0021] 다른 양상에서, 본 발명은 치료 효과량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 효과량의 하나 이상의 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다:

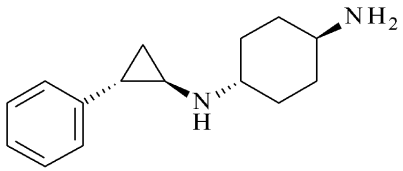
[0022] [화학식 I]



[0023] .

[0024] 다른 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 치료 효과량의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다:

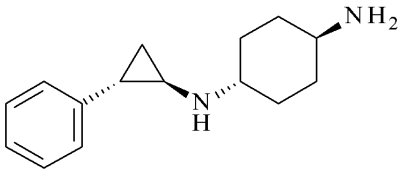
[0025] [화학식 I]



[0026] .

[0027] 다른 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다:

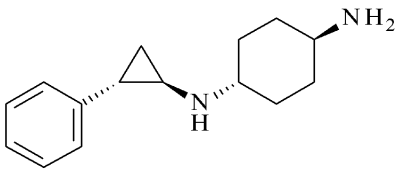
[0028] [화학식 I]



[0029] .

[0030] 다른 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0031] [화학식 I]

[0032] 

.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1: 실시예 1 및 2에 사용된 9 x 9 매트릭스 검정을 위한 플레이트 조직.

도 2: 실시예 1.2.2.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 2a) 및 MOLM-13 세포(도 2b)에서 콤보 ORY-1001/ATRA에 대해 계산된 조합 지수.

도 3: 실시예 1.2.3.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 3a), OCI-AML3(도 3b) 및 MOLM-13 세포(도 3c)에서 콤보 ORY-1001/ARA-C에 대해 계산된 조합 지수.

도 4: 실시예 1.2.4.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 4a) 및 MOLM-13 세포(도 4b)에서 콤보 ORY-1001/EPZ5676에 대해 계산된 조합 지수.

도 5: 실시예 1.2.6.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 5a) 및 MOLM-13 세포(도 5b)에서 콤보 ORY-1001/SAHA에 대해 계산된 조합 지수.

도 6: 실시예 1.2.7.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 6a), OCI-AML3(도 6b) 및 MOLM-13 세포(도 6c)에서 콤보 ORY1001/로실리노스타트에 대해 계산된 조합 지수.

도 7: 실시예 1.2.9.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 7a) 및 MOLM-13 세포(도 7b)에서 콤보 ORY-1001/아자시티딘에 대해 계산된 조합 지수.

도 8: 실시예 1.2.10.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 8a) 및 MOLM-13 세포(도 8b)에서 콤보 ORY-1001/데시타빈에 대해 계산된 조합 지수.

도 9: 실시예 1.2.11.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 9a) 및 MOLM-13 세포(도 9b)에서 콤보 ORY-1001/퀴자르티닙에 대해 계산된 조합 지수.

도 10: 실시예 1.2.12.1에 기술된 과정에 따라 MV(4;11)(도 10a) 및 MOLM-13 세포(도 10b)에서 콤보 ORY1001/ABT737에 대해 계산된 조합 지수.

도 11: 실시예 1.2.13.1에 기술된 과정에 따라 MOLM-13 세포에서 콤보 ORY1001/너틀린-3A에 대해 계산된 조합 지수.

도 12: 실시예 1.2.14에 기술된 과정에 따라 MV(4;11) 세포에서 콤보 ORY1001/다사티닙에 대해 계산된 조합 지수.

도 13: 실시예 1.2.15에 기술된 과정에 따라 MV(4;11) 세포에서 콤보 ORY1001/JQ1에 대해 계산된 조합 지수.

도 14: 실시예 1.2.16에 기술된 과정에 따라 ORY-1001과 조합으로 하이드록시우레아(HU)로 처리된 MV(4;11) 세포의 투약-응답 곡선.

도 15: 실시예 1.2.17에 기술된 과정에 따라 ORY-1001과 조합으로 As_2O_3(비소)으로 처리된 MV(4;11) 세포의 투약-응답 곡선.

도 16: 실시예 2.2.2에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY-1001/ARA-C에 대해 계산된 조합 지수.

도 17: 실시예 2.2.3에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY-1001/SAHA에 대해 계산된 조합 지수.

도 18: 실시예 2.2.4에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY1001/로실리노스타트에 대해 계산된 조합 지수.

도 19: 실시예 2.2.5에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY-1001/엔티노스타트에 대해 계산된 조합 지수.

도 20: 실시예 2.2.6에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY-1001/아자시티딘에 대해 계산된 조합 지

수.

도 21: 실시예 2.2.7에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY-1001/데시타빈에 대해 계산된 조합 지수.

도 22: 실시예 2.2.8에 기술된 과정에 따라 MOLT-4 세포에서 콤보 ORY1001/ABT737에 대해 계산된 조합 지수.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 본원에 기술된 다른 치료제가 혈액 악성 종양을 치료하는데 조합으로 사용되어 화학식 I의 화합물 단독 또는 다른 치료제 단독에 의한 치료에 의해 획득되는 것보다 우수한 결과를 야기할 수 있다는 발견에 기초한다.

[0035] 상세하게는, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0036] 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 조합물을 제공한다.

[0037] 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 혈액 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0038] 다른 양상에서, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 효과량의 하나 이상의 치료제를 투여함을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0039] 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 치료 효과량의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0040] 다른 양상에서, 본 발명은 혈액 악성 종양의 치료를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물의 용도를 제공한다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0041] 추가 양상에서, 본 발명은 혈액 악성 종양의 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물의 용도를 제공한다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

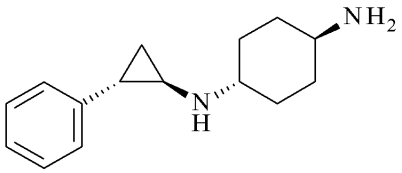
[0042] 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0043] 추가 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0044] ORY-1001:

[0045] 하기 화학식 I의 화합물[CAS 등록번호 1431304-21-0](ORY-1001 또는 (트랜스)-N1-((1R,2S)-2-페닐사이클로프로필)사이클로헥산-1,4-다이아민으로도 공지됨)은, 예컨대 국제 특허공개공보 WO 2013/057322[2]의 실시예 5에 기술되어 있다. 이의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염[CAS 등록번호 1431303-72-8, 다이하이드로클로라이드]이 또한 본원에 기술된다. 가장 구체적으로, 약학적으로 허용되는 염은 다이하이드로클로라이드 염이다. 화학식 I의 화합물은 선택적인 LSD1 억제제로서 작용한다:

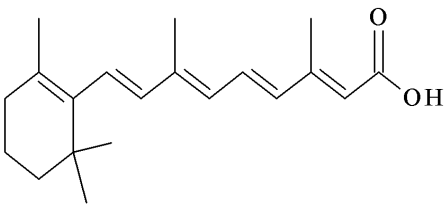
[0046] [화학식 I]



[0047] .

[0048] 레틴산 유사체:

[0049] **트레티노인**[CAS 등록번호 302-79-4](**ATRA** 또는 모두-트랜스 레틴산으로도 공지되고 지칭됨)은, 예컨대 미국 특허공보 US 2,709,712[3] 또는 추천된 INN 목록 11[4].에 기술되어 있다. 트레티노인은 미성숙 전골수구가 분화되도록 한다. ATRA는 급성 백혈병의 치료를 위한 현재 치료 표준 중 하나이다:



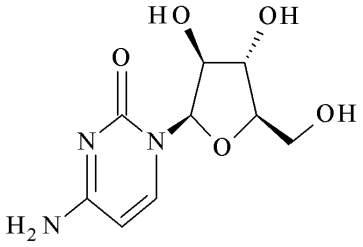
[0050] (트레티노인).

[0051] 항암, 특히 항백혈병 활성을 갖는 문헌에 보고된 ATRA 유도체가 또한 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다.

[0052] 뉴클레오시드 유사체:

[0053] 뉴클레오시드 유사체는 핵산 유사체 및 당을 함유하고 광범위한 질환에 치료 약물, 예컨대 화학요법에 사용되는 약물로서 사용되는 뉴클레오시드이다. 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 바람직한 뉴클레오시드 유사체는 사이타라빈이다.

[0054] **사이타라빈**[CAS 등록번호 147-94-4](**ARA-C** 또는 아라비노퓨라노실 사이티딘으로도 공지되고 지칭됨)은 문헌[Chu M.Y. *et al.*][5] 또는 추천된 INN 목록 6[6]에 기술되어 있다. 사이타라빈은 사이토신 아라비노사이드 트라이포스페이트로 신속히 전환되고, 이는 세포 사이클이 DNA 합성 중에 S 상에서 유지될 때 DNA를 손상시킨다. ARA-C는 통상적으로 안트라사이클린, 예컨대 다우노루비신과 조합으로 급성 백혈병의 치료를 위한 현재 치료 표준 중 하나이다:



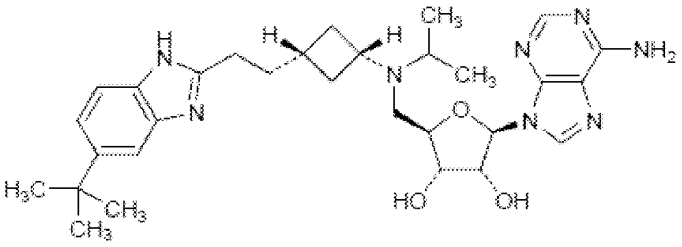
[0055] (사이타라빈).

[0056] 본 발명의 조합물에 사용될 수 있는 다른 뉴클레오시드 유사체는, 비제한적으로 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신 및 넬라라빈을 포함한다.

[0057] DOT1L 억제제:

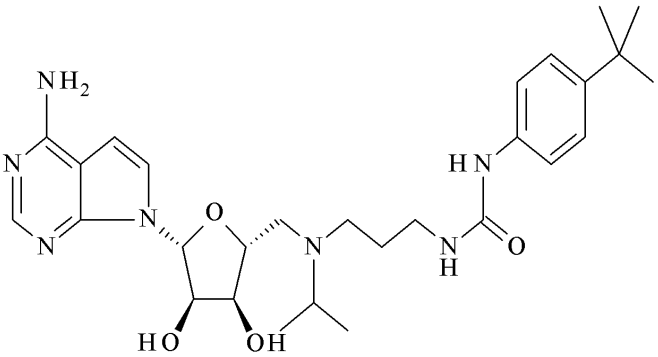
[0058] DOT1L은 백혈병, 특히 AML 및 ALL의 특정 아형과 연관된 것으로 보고된 히스톤 메틸전달효소이고, DOT1L의 억제제는 백혈병의 치료를 위해 개발 중이다. 임의의 공지된 DOT1L 억제제는 원칙적으로 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 DOT1L 억제제의 예는 비제한적으로 피노메토스타트, EPZ-004777 및 SGC-0946을 포함한다. 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 바람직한 DOT1L 억제제는 피노메토스타트이다.

[0059] **피노메토스타트**[CAS 등록번호 1380288-87-8](**EPZ-5676**으로도 공지되고 지칭됨)는 국제 특허공개공보 WO 2012/075381[7] 또는 제안된 INN 목록 112[8]에 기술되어 있다. 피노메토스타트는 DOT1L 억제제로서 작용한다.



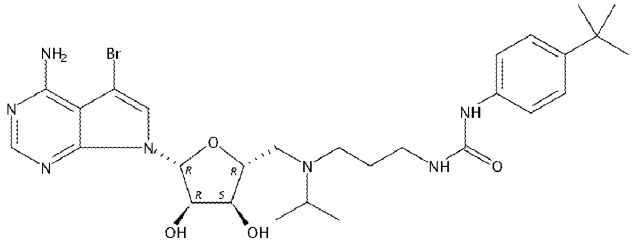
[0060] (피노메토스타트).

[0061] **EPZ-004777**[CAS 등록번호 1338466-77-5](-[5-데옥시-5-[[3-[[[[4-(1,1-다이메틸에틸)페닐]아미노]카보닐]아미노]프로필](1-메틸에틸)아미노]-β-D-리보퓨라노실]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민으로도 공지됨)은, 예컨대 문헌[Daigle S.R. *et al.*][9]에 기술되어 있다. EPZ-004777은 DOT1L 억제제로서 작용한다:



[0062] (EPZ-004777).

[0063] **SGC0496**[CAS 등록 번호 1561178-17-3]은 화합물 1-[3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-5-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]메틸](이소프로필)아미노]프로필]-3-[4-(2,2-다이메틸에틸)페닐]우레아이고, 문헌[Yu *et al.*][10]에 기술되어 있다. SGC0496은 하기 화학식을 갖는다:

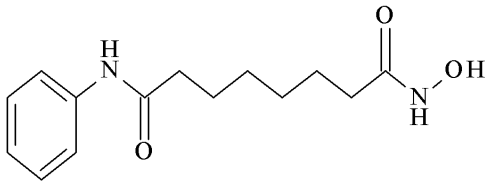


[0064] (SGC0496).

[0065] HDAC 억제제:

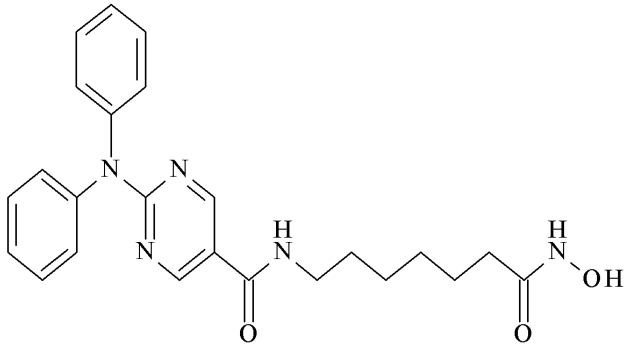
[0066] 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제는 여러 시점의 암의 치료를 위해 승인되었거나 임상 개발 중인 히스톤 데아세틸라제의 기능을 방해하는 화합물의 부류이다. 임의의 공지된 HDAC 억제제는 원칙적으로 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 바람직한 HDAC 억제제는 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트 또는 퀴시노스타트이다.

[0067] **보리노스타트**[CAS 등록번호 149647-78-9](**SAHA** 또는 수베라닐로하이드록삼산으로도 공지되고 지칭됨)는, 예컨대, 국제 특허공개공보 WO 93/07148[11] 또는 추천된 INN 목록 56[12]에 기술되어 있다. 보리노스타트는 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제로서 작용한다:



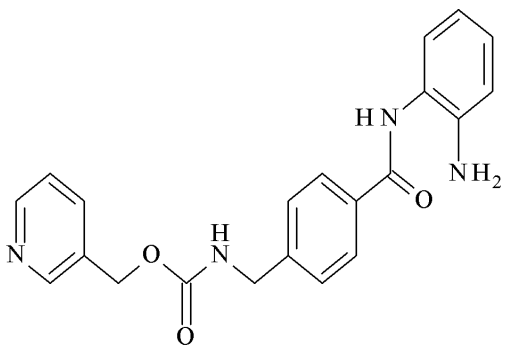
[0068] (보리노스타트).

[0069] **리콜리노스타트**[CAS 등록번호 1316214-52-4](**로실리노스타트** 또는 ACY-1215로도 공지되고 지칭됨)는, 예컨대 국제 특허공개공보 WO 2011/091213[13] 또는 추천된 INN 목록 71[14]에 기술되어 있다. 리콜리노스타트는 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제로서 작용한다:



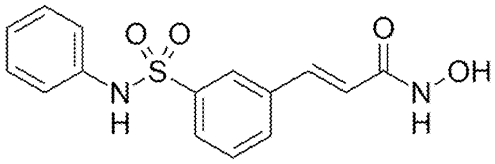
[0070] (리콜리노스타트).

[0071] **엔티노스타트**[CAS 등록번호 209783-80-2](SNDX-275로도 공지됨)는, 예컨대 일본 특허공개공보 JP 10152462[15] 또는 추천된 INN 목록 61[16]에 기술되어 있다. 엔티노스타트는 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제로서 작용한다.



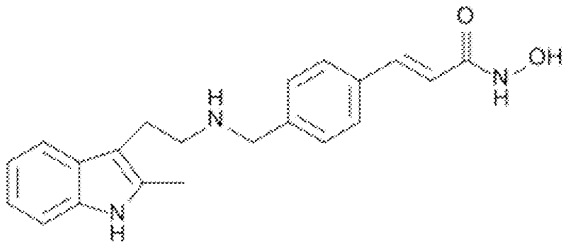
[0072] (엔티노스타트)

[0073] **벨리노스타트**[CAS 등록번호 866323-14-0]((2E)-N-하이드록시-3-[3-(페닐설파모일)페닐]프로프-2-엔아미드로도 공지됨)는 WO 2009/040517[17]에 개시되어 있다. 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0074] (벨리노스타트).

[0075] **파노비노스타트**[CAS 등록번호 404950-80-7]((2E)-N-하이드록시-3-[4-({[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노}메틸)페닐]아크릴아미드로도 공지됨)는 WO 02/022577[18]에 개시되어 있다. 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

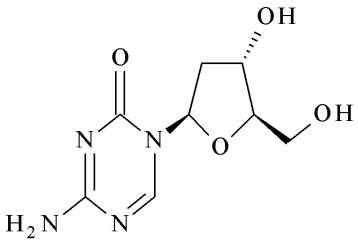


[0076] (파노비노스타트).

[0077] 탈메틸화제:

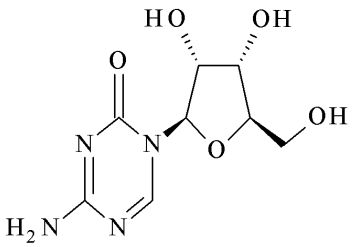
[0078] 저메틸화제로도 공지되고, 특히 DNA 메틸전달효소의 활성을 차단함으로써(DNMT 억제제) DNA 메틸화를 억제하는 약물이다. 현재, 이러한 부류의 2개의 구성원(데시타빈 및 아자시티딘)이 골수이형성 증후군의 치료를 위해 FDA-승인되고, 다수의 종양, 예컨대 AML[19]에서의 사용을 위해 조사되고 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 하기 화합물을 비제한적으로 포함한다:

[0079] **데시타빈**[CAS 등록번호 2353-33-5](5-아자-2'-데옥시사이티딘으로도 공지됨)은, 예컨대 문헌[Wolfrom I.M.L. *et al.*][20] 또는 추천된 INN 목록 30[21]에 기술되어 있다:



[0080] (데시타빈).

[0081] **아자시티딘**[CAS 등록번호 320-67-2]은, 예컨대 독일 특허공보 DE 1140941[22] 또는 추천된 INN 목록 19[23]에 기술되어 있다. 아자시티딘은 급성 백혈병의 치료를 위한 현재 치료 표준 중 하나이다:



[0082] (아자시티딘).

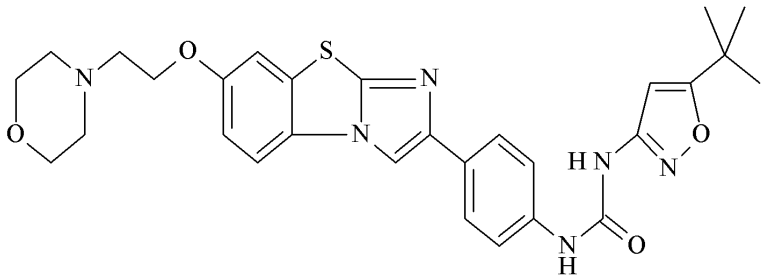
[0083] **구아데시타빈**(SGI-110으로도 공지됨). 이러한 화합물은 포스포다이에스터 결합을 통해 구아노신에 연결된 데시타빈이고, 데시타빈의 전구약물로서 작용한다. 인산화 및 DNA로의 혼입에 의한 대사 활성화에 따라서, 구아데시타빈은 DNA 메틸전달효소를 억제하고, 이에 의해 게놈-범위 및 비-특이적 저메틸화를 야기하고, S-상에서 세포 사이클 억류를 유도한다. 이러한 약품은 사이티딘 탈아미노효소에 대한 내성이 있고, 이에 따라 세포외 및 세포내 둘 다에서 데시타빈의 점진적인 방출을 야기할 수 있고, 데시타빈에 대한 더욱 연장된 노출을 야기한다.

[0084] 제불라린, 5-플루오로-2'-데옥시사이티딘, 2'-데옥시-5,6-다이하이드로-5,6-아자사이티딘, 하이드랄라진, 프로카인아미드, 하이드랄라진, EGCG 및 RG108은 본 발명의 조합물에 사용될 수 있는 다른 DNMT 억제제이다.

[0085] FLT3 억제제:

[0086] FMS-관련 티로신 키나제 3(FLT3)은 프로토-종양유전자이다. FTL3 수용체의 돌연변이는 백혈병의 발병을 야기할 수 있고, 실제로 AML에서 가장 빈번하게 돌연변이된 유전자 중 하나이다. FLT3 억제제는 여러 유형의 암의 치료를 위해 개발 중이다. 임의의 공지된 FLT3 억제제는 원칙적으로 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 본 발명의 조합물에 사용하기에 바람직한 FLT3 억제제는 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙 및 레스타우르티닙을 포함한다.

[0087] **퀴자르티닙**[CAS 등록번호 950769-58-1]은, 예컨대 국제 특허공개공보 WO 2007/109120[24] 또는 추천된 INN 목록 99[25]에 기술되어 있다:

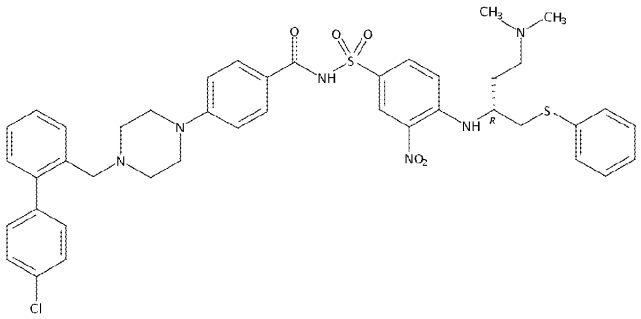


[0088] (퀴자르티닙).

[0089] BCL2 억제제:

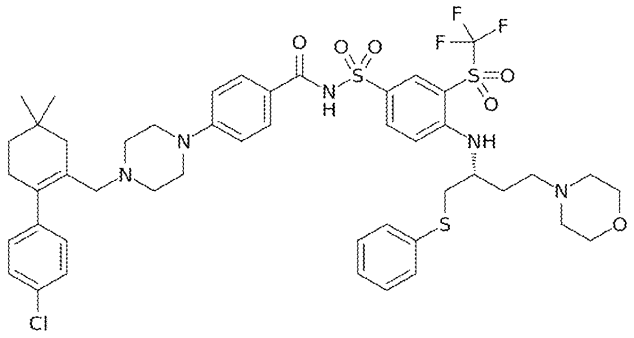
[0090] Bcl2(B 세포 림프종 2)는 중요한 세포자멸방지 단백질로 간주되고, 종양유전자로서 분류된다. BCL2 유전자에서의 변경은 다수의 암의 원인으로서 확인되었고, Bcl2 억제제는 항암 요법으로서 개발 중이다. 임의의 공지된 Bcl2 억제제가 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 바람직한 Bcl2 억제제는 ABT-737, 나비토클락스(aka ABT-263), 베네토클락스(aka ABT-199) 및 오바토클락스를 포함한다.

[0091] **ABT-737**[CAS 등록번호 852808-04-9](4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[(2R)-4-(다이메틸아미노)-1-페닐설파닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]설포닐벤즈아미드로도 공지됨)은, 예컨대 국제 특허공개공보 WO 2005/049594[26]에 기술되어 있다:



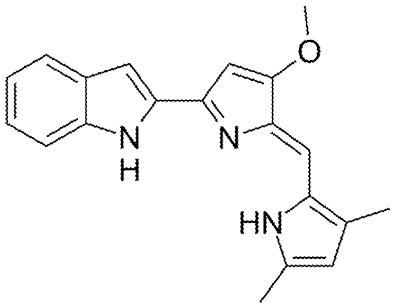
[0092] (ABT-737).

[0093] **나비토클락스**[CAS 등록번호 923564-51-6](ABT-263 또는 4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-5,5-다이메틸-1-사이클로헥센-1-일]메틸}-1-피페라진일)-N-[(4-{[(2R)-4-(4-모폴린일)-1-(페닐설파닐)-2-부탄일]아미노}-3-[(트라이플루오로메틸)설포닐]페닐)-설포닐]벤즈아미드로도 공지됨)는, 예컨대 US 2007/0027135[27]에 기술되어 있다:



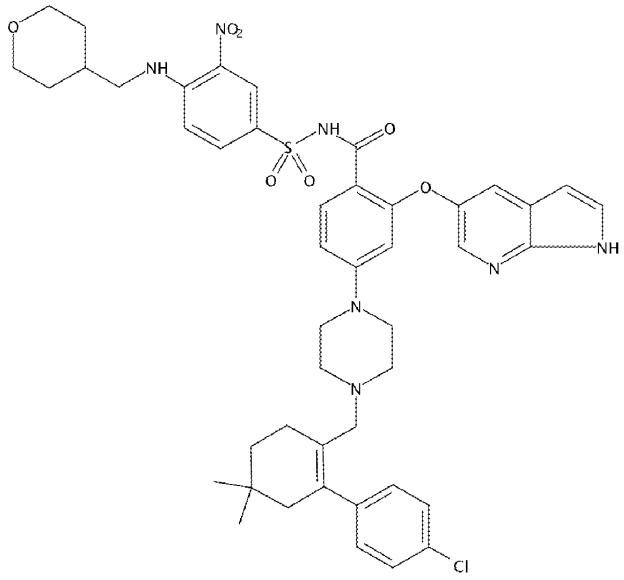
[0094] (ABT-263(나비토클락스)).

[0095] **오바토클락스**[CAS 등록번호 803712-67-6](2-(2-((3,5-다이메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-1H-인돌로도 공지됨)는, 예컨대 국제 특허공개공보 WO 2004/106328[28]에 기술되어 있다:



[0096] (오바토클락스).

[0097] **베네토클락스**[CAS 등록번호 1257044-40-8](ABT-199 또는 4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]설포닐]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드로도 공지됨)는, 예컨대 국제 특허공개공보 WO 2010/138588[29]에 기술되어 있다:



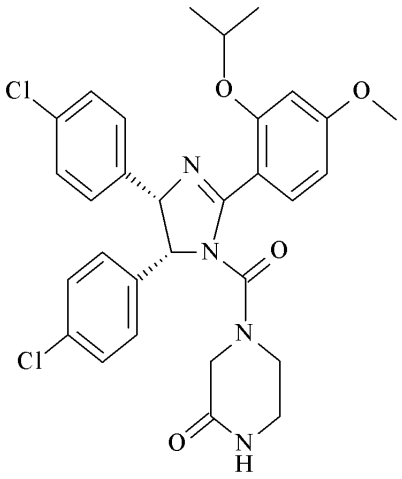
[0098] (ABT-199(베네토클락스)).

[0099] MDM2 억제제:

[0100] 마우스 더블 미니트(Mouse double minute) 2 동족체(MDM2)는, 암에서의 다른 역할 중에서, p53 종양 억제제의 중요한 음성 조절자로 간주된다. Mdm2 억제제는 Mdm2와 p53 사이의 상호작용을 억제하는 화합물이고, 특히 너틀린을 포함한다. 특히 바람직한 Mdm2 억제제는 너틀린-3A이다.

[0101] **너틀린-3A**[CAS 등록번호 675576-98-4](4-[[(4S,5R)-4,5-비스(4-클로로페닐)-4,5-다이하이드로-2-[4-메톡시-2-(1-메틸에톡시)페닐]-1H-이미다졸-1-일]카보닐]-2-피페라진온으로도 공지됨)는, 예컨대 미국 특허공개공보 US

2005/0282803[30]에 기술되어 있다:

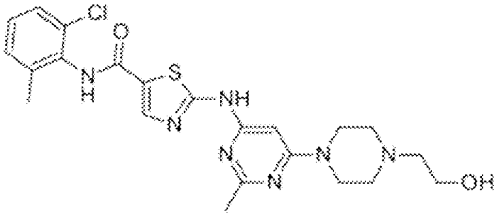


[0102] (너틀린-3A).

[0103] c-KIT 억제제:

[0104] c-KIT(비만/줄기 세포 성장 인자 수용체(SCGFR) 또는 CD117로도 공지됨)는 인간에서 프로토-종양유전자인 수용체 티로신 키나제 단백질이다. 이러한 유전자의 돌연변이를 활성화시키는 것은 급성 골수성 백혈병을 비롯한 다수의 암과 연관된다. 임의의 개시된 cKIT 억제제가 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 적합한 c-KIT 억제제는 다사티닙 또는 이마티닙이다.

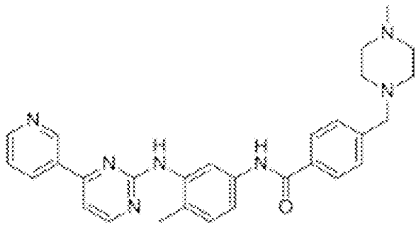
[0105] **다사티닙**[CAS 등록번호 302962-49-8]은 하기 화학식을 갖는 화합물 *N*-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[[6-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진일]-2-메틸-4-피리미딘일]아미노]-5-티아졸카복사미드이다:



[0106] (다사티닙).

[0107] 다사티닙은 만성 골수성 백혈병(CML) 및 급성 림프아구성 백혈병(ALL)을 갖는 환자에서의 최우선 사용을 위해 승인된다.

[0108] **이마티닙**[CAS 등록번호 152459-95-5]은 하기 화학식을 갖는 화합물 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-*N*-(4-메틸-3-{[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)벤즈아미드이다:



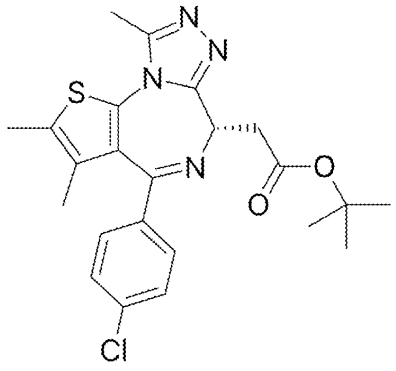
[0109] (이마티닙).

[0110] 이마티닙은 필라델피아-염색체 양성 CML을 비롯한 다수의 암의 치료에 사용되는 티로신 키나제 억제제이다.

[0111] BET 억제제:

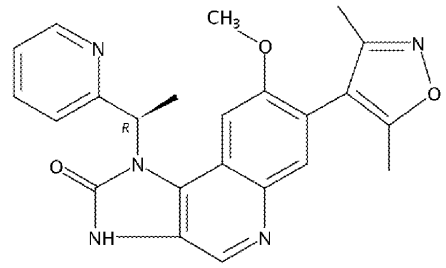
[0112] **BET 억제제**는 항암, 면역억제성 및 현재 임상 시험에서 다른 효과를 갖는 약물 부류이다. 이러한 분자는 브로모도메인(Bromodomain) 및 엑스트라-터미널(Extra-Terminal) 모티프(BET) 단백질 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT의 브로모도메인을 가역적으로 결합하고, BET 단백질과 아세틸화 히스톤 및 전사 인자 사이의 단백질-단백질 상호작용을 방지한다. 임의의 보고된 BET 억제제가 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. BET 억제제의 예는 비제한적으로 하기 화합물을 포함한다:

[0113] **JQ1**[CAS 등록번호 1268524-70-4]은 (S)-tert-부틸 2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)아세테이트이고, WO 2011/143651[31]에 개시되어 있다:



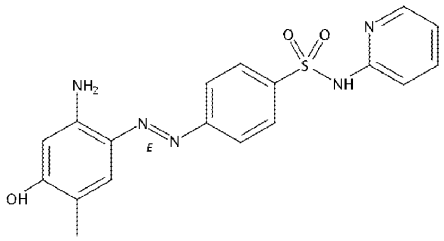
[0114] (JQ1).

[0115] **GSK1210151A**(I-BET 151)[CAS 등록번호 1300031-49-5]는 7,3,5-다이메틸-4-이속사졸일-1,3-다이하이드로-8-메톡시-1-[1R-1-(2-피리딘일)에틸]-2H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온이고, WO 2011/054843[32]에 개시되어 있다:



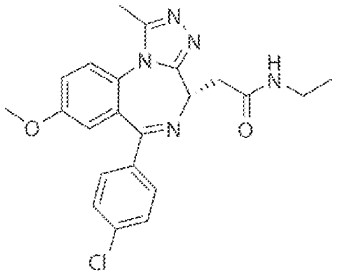
[0116] (GSK1210151A).

[0117] **MS 436**[CAS 등록번호 1395084-25-9]은 4-[(1E)-2-(2-아미노-4-하이드록시-5-메틸페닐)다이아젠일]-N-2-피리딘일-벤젠설폰아미드이고, WO 2012/116170[33]에 개시되어 있다:



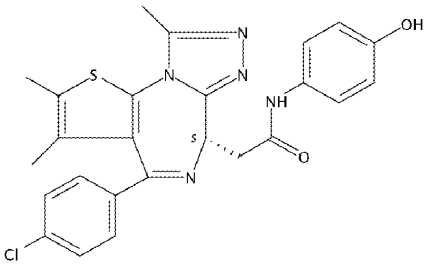
[0118] (MS 436).

[0119] **I-BET 762**(GSK525762)는 다음과 같다:



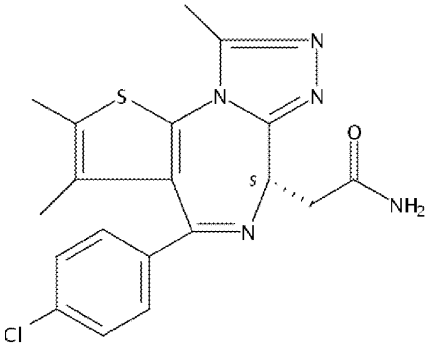
[0120] (I-BET 762).

[0121] **OTX-015**[CAS 등록번호 202590-98-5]는 (6S)-4-(4-클로로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-아세트아미드이고, US 5,712,274[34]에 개시되어 있다:



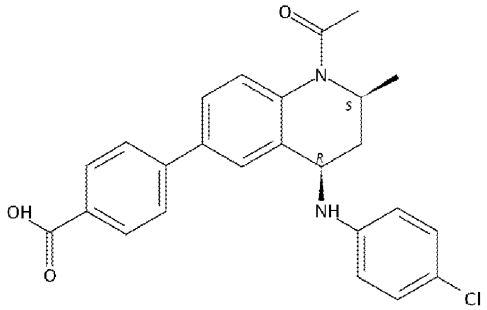
[0122] (OTX-015).

[0123] **CPI-203**[CAS 등록번호 1446144-04-2]은 (6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-아세트아미드이고, WO 2014/134583[35]에 개시되어 있다:



[0124] (CPI203).

[0125] **GSK1324726A**(I-BET726)[CAS 등록번호 1300031-52-0]는 4-[(2S,4R)-1-아세틸-4-[(4-클로로페닐)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로-2-메틸-6-퀴놀린일]-벤조산이고, WO 2011/054843[36]에 개시되어 있다:



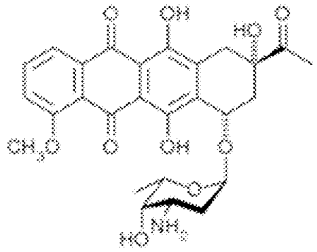
[0126] (GSK1324726).

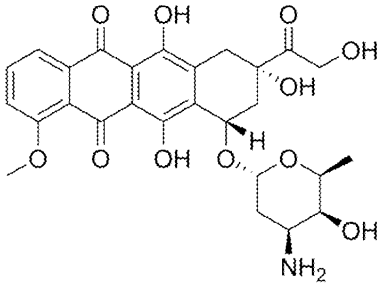
[0127] 화학식 I의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 다른 BET 억제제는 ABBV-075, BAY1238097, CPI-0610 및 TEN-010을 포함한다.

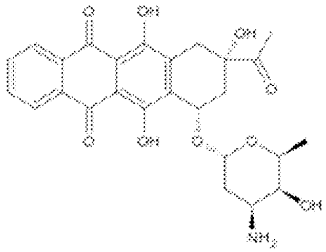
[0128] 안트라사이클린:

[0129] **안트라사이클린**(또는 안트라사이클린 항생제)은 스트렙토마이세스(*Streptomyces*) 세균 방선균(*Streptomyces peucetius var. caesius*)으로부터 유도된, 암 화학요법에 사용되는 약물의 부류이다. 이러한 화합물은 백혈병을 비롯한 많은 암을 치료하는데 사용된다. 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 안트라사이클린의 예는 독소루비신, 이다루비신 및 다우노루비신을 포함한다.

[0130] 다우노루비신, 독소루비신 및 이다루비신과 같은 안트라사이클린은 통상적으로 다른 화학요법 약물, 예컨대 사이타라빈과 조합으로 특정 유형의 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병)을 치료하는데 통상적으로 사용된다.

[0131]  (다우노루비신).

[0132]  (독소루비신).

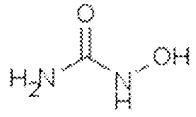
[0133]  (이다루비신).

[0134] 삼산화 비소:

[0135] 삼산화 비소는 ATRA와 같은 "최우선" 약품에 비응답성인 급성 전골수성 백혈병의 치료를 위해 US FDA에 의해 승인된 화학치료제이다. 삼산화 비소가 암 세포의 세포자멸을 유도하는 것으로 나타났다. 급성 골수성 백혈병의 난치성 전골수성(M3) 아형에서 정균제로서 사용한다. 삼산화 비소 및 모두-트랜스 레틴산(ATRA)의 조합 치료법은 특정 백혈병의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되었다. 경구 투여될 수 있는 삼산화 비소의 액체 형태가 개발되었다.

[0136] 하이드록시우레아:

[0137] **하이드록시우레아**[CAS 등록 번호 127-07-1](하이드록시카바미드로도 공지됨)는 CML을 비롯한 골수증식성 질환에 사용되는 항신생물제이다. 하이드록시카바미드는 감소 NDP에 참여함에 따라 티로실 유리 라디칼을 포집함으로써 효소 리보뉴클레오티드 환원효소의 억제를 통해 데옥시리보뉴클레오티드의 생산을 감소시킨다:

[0138]  (하이드록시우레아).

[0139] ATRA, ARA-C(임의적으로 안트라사이클린, 예컨대 다우노루비신 또는 이다루비신과 조합으로) 및 아자시티딘은 급성 백혈병의 치료를 위한 현재 치료 표준이다.

[0140] 특정 양태에서, 레틴산 유사체는 트레티노인이다.

[0141] 특정 양태에서, 뉴클레오시드 유사체는 사이타라빈이다.

[0142] 특정 양태에서, DOT1L 억제제는 피노메토스타트 및 EPZ-004777로부터 선택된다.

[0143] 특정 양태에서, HDAC 억제제는 보리노스타트, 리콜리노스타트 및 엔티노스타트로부터 선택된다.

[0144] 특정 양태에서, DNMT 억제제는 데시타빈 및 아자시티딘으로부터 선택된다.

[0145] 특정 양태에서, FLT3 억제제는 퀴자르티닙이다.

[0146] 특정 양태에서, BCL2 억제제는 ABT-737이다.

[0147] 특정 양태에서, MDM2 억제제는 너틀린-3A이다.

[0148] 특정 양태에서, c-KIT 억제제는 다사티닙이다.

[0149] 특정 양태에서, BET 억제제는 JQ1이다.

[0150] 특정 양태에서, 안트라사이클린은 다우노루비신이다.

[0151] 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함한다.

[0152] 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 약학 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0153] 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다.

[0154] 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타

트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 과증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 혈액 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0155] 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 치료 효과량의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 치료 효과량의 조합물을 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0156] 다른 양태는 혈액 악성 종양의 치료를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 조합물은 혈액 악성 종양의 치료를 위해 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0157] 다른 양태는 혈액 악성 종양의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 사파시타빈, 클로파라빈, 엘라사이타라빈, 플루다라빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 겜시타빈, 2-클로로-2-데옥시아데노신(2-CDA로도 공지됨), 트록사시타빈, 포로데신, 넬라라빈, 피노메토스타트, EPZ-004777, SGC-0946, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 모세티노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 구아데시타빈, 퀴자르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, ABT-737, 나비토클락스, 베네토클락스, 오바토클락스, 너틀린-3A, 다사티닙, 이마티닙, JQ1, GSK1210151A, MS 436, GSK525762, OTX-015, CPI-203, GSK1324726A, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다. 특정 양태에서, 본 발명은 혈액 악성 종양의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되

는 염, 및 트레티노인, 사이타라빈, 피노메토스타트, EPZ-00477, 보리노스타트, 리콜리노스타트, 엔티노스타트, 데시타빈, 아자시티딘, 퀴자르티닙, ABT-737, 너틀린-3A, 다사티닙, JQ1, 다우노루비신, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0158] 다른 양태는 본원에 기술된 조합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 관한 것이다.

[0159] 다른 양태는 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기술된 조합물에 관한 것이다.

[0160] 다른 양태는 혈액 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 본원에 기술된 조합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0161] 다른 양태는 효과량의 본원에 기술된 조합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0162] 다른 양태는 혈액 악성 종양의 치료를 위한 본원에 기술된 조합물의 용도에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0163] 다른 양태는 혈액 악성 종양의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 조합물의 용도에 관한 것이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다. 특정 양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0164] 특정 양태에서, 혈액 악성 종양은 LSD1에 관련되거나 LSD1 억제제에 의해 조절된다.

[0165] 특정 양태에서, 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양이다.

[0166] 특정 양태에서, 혈액 악성 종양은 급성 골수성 백혈병(AML)이다.

[0167] 특정 양태에서, 혈액 악성 종양은 림프성 혈액 악성 종양이다.

[0168] 특정 양태에서, 혈액 악성 종양은 급성 림프성 백혈병(ALL)이다.

[0169] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0170] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 뉴클레오시드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0171] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 DOT1L 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0172] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 HDAC 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0173] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 DNMT 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0174] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 FLT3 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0175] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 BCL2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0176] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 MDM2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0177] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 c-KIT 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0178] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 BET 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0179] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 안트라사이클린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0180] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 삼산화 비소를 포함한다.

[0181] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하이드록시우레아를 포함한다.

[0182] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 트레티노인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0183] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 사이타라빈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0184] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 피노메토스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0185] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 EPZ-004777 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0186] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 보리노스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0187] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 리콜리노스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0188] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 엔티노스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0189] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 데시타빈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0190] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 아자시티딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0191] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 퀴자르티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0192] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 ABT-737 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0193] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 너틀린-3A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0194] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 다사티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0195] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이마티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0196] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 JQ1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0197] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 다우노루비신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0198] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이다루비신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0199] 특정 양태에서, 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 사이타라빈, 및 안트라사이클

린(바람직하게는, 다우노루비신, 이다루비신 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택됨)을 포함한다.

[0200] 특정 양태에서, 상기 기술된 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 다이-하이드로클로라이드 염을 포함한다.

[0201] 본원에 기술된 발명에 따른 방법에서, 환자는 인간 또는 동물, 바람직하게는 인간이다.

[0202] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 바와 유사하거나 등가의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 하기 기술된다.

[0203] 본원에 언급된 모든 공개문헌, 특허출원, 특허 및 다른 참고문헌은 이들의 전체내용이 본원에 참고로서 혼입된다.

[0204] 본원에 사용된 명명법은 달리 지시되지 않는 한, IUPAC 분류적 명명법에 기초한다.

[0205] 본원의 화학식에서 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자 상에 나타나는 임의의 개방 원자가는 달리 지시되지 않는 한 수소의 존재를 나타낸다.

[0206] 용어 "임의적인" 또는 "임의적으로"는 후속적으로 기술된 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 발생할 필요는 없고, 기술내용이 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 나타낸다.

[0207] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가 염을 둘 다 포함한다.

[0208] 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산, 및 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로환형, 탄소환형 및 유기산의 설폰산 부류로부터 선택되는 유기 산, 예컨대 폼산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 에본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산으로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다.

[0209] 용어 "약학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 유기 또는 무기 염기로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다. 허용되는 무기 염기의 예는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예컨대 천연 발생 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트라이메트아민, 다이사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 하이드라바민, 콜린, 베타인,에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 퓨린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘 및 폴리아민 수지를 포함한다.

[0210] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규칙은 일반적으로 문헌[S. P. Parker][37]; 및 문헌[Eliel, E. and Wilen, S.][38]을 따른다. 광학 활성 화합물의 기술에서, 접두사 D 및 L 또는 R 및 S는 키랄 중심 주위의 분자의 절대 배열을 나타내는데 사용된다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환기는 문헌[the Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog][39]에 따라 랭킹될 수 있다. 접두사 D 및 L 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의해 평면 편광의 회전의 기호를 나타내는데 사용되고, (-) 또는 L은 화합물이 좌선성임을 나타낸다. (+) 또는 D의 접두사를 갖는 화합물은 우선성이다.

[0211] 용어 "약학 조성물" 및 "약학 제형"(또는 "제형")은 상호교환적으로 사용되고, 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 인간에게 투여될 치료 효과량의 활성 약학 성분을 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 혼합물 또는 용액을 나타낸다.

[0212] 용어 "약학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않고, 인간 약학 용도뿐만 아니라 수의학에도 허용되는 약학 조성물의 제조에 유용한 재료의 속성을 나타낸다.

[0213] 용어 "약학적으로 허용되는 부형제", "약학적으로 허용되는 담체" 및 "치료적 불활성 부형제"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 치료 활성을 갖지 않고 투여되는 대상에게 비-독성인, 약학 조성물 내의 임의의 약학적으로 허용되는 성분, 예컨대 약학 제품을 제형화시키는데 사용되는 붕해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 긴장제, 안

정화제, 산화방지제, 계면활성제, 담체, 희석제 또는 윤활제를 나타낼 수 있다.

[0214] 용어 "억제제"는 특정 수용체 또는 효소로의 특정 리간드의 결합과 경쟁하거나 이를 감소시키거나 예방하고/하거나 특정 단백질, 예컨대 수용체 또는 효소의 활성을 감소시키거나 방해하는 화합물을 나타낸다.

[0215] "개체" 또는 "대상"은 포유동물이다. 포유동물은 비제한적으로 가축 동물(예컨대, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예컨대, 인간 및 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류(예컨대, 마우스 및 래트)를 포함한다. 특정 양태에서, 개체 또는 대상은 인간이다.

[0216] 본원에 사용된 용어 "동물"은 인간 및 비-인간 동물을 포함한다. 한 양태에서, "비-인간 동물"은 포유동물, 예를 들어, 설치류, 예컨대 래트 또는 마우스이다. 한 양태에서, 비-인간 동물은 마우스이다.

[0217] 용어 "절반 최대 효과 농도"(EC_{50})는 생체내 특정 효과의 50%를 수득하는데 요구되는 특정 화합물 또는 분자의 혈장 농도를 나타낸다.

[0218] 용어 "치료 효과량"(또는 "효과량")은 대상에게 투여될 때, (i) 특정 질병, 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정 질병, 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상을 약화시키거나 개선하거나 제거하거나, (iii) 본원에 기술된 특정 질병, 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 지연하는 본 발명의 화합물 또는 분자의 양을 나타낸다. 치료 효과량은 화합물, 치료될 질병 상태, 치료될 질병의 중증도, 대상의 연령 및 상대적인 건강, 투여 경로 및 형태, 참여하는 의학 또는 수의학 실무진의 판단, 및 다른 인자에 따라 변할 것이다.

[0219] 질병 상태의 "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질병 상태의 억제, 즉 질병 상태 또는 이의 임상적인 증상의 발생을 억제하는 것, 즉 질병 상태 또는 이의 임상적인 증상의 일시적 또는 영구적 퇴보를 야기하는 것을 포함한다. 용어 "전위" 또는 "염색체 전위"는 비상동 염색체 사이의 부분의 재배열에 의해 야기된 염색체 비정상의 유형을 나타낸다. 전위는 균형적(여분의 유전 정보 또는 누락 없는 물질의 균등한 교환자)이거나 불균형적(염색체 물질의 교환이 동등하지 않아 여분 또는 누락 유전자를 야기함)일 수 있다. 염색체 전위는 감수분열에서의 에러에 기인하여 배우자형성에서, 또는 유사분열에서의 에러에 기인하여 체세포의 세포 분할에서 발생할 수 있다. 전자는 전위 담체에서와 같이 자식의 모든 세포에서 특징을 이루는 염색체 비정상을 야기한다. 반면, 체세포 전위는 단지 영향받은 세포주에서 특징을 이루는 비정상을 야기한다.

[0220] 용어 "재배열" 또는 "염색체 재배열"은 결실, 복제, 전도 또는 전위를 통해 천연 염색체의 구조에서의 변화에 의해 유발된 염색체 비정상의 유형을 나타낸다. 재배열은 2개의 상이한 위치에서의 DNA 이중 나선의 파손, 및 이어지는 유전자의 신규한 염색체 재배열(파손 전의 염색체의 유전자 순서와 상이함)을 생성하는 파손된 말단의 재결합에 의해 야기된다. "복합 염색체 재배열"(CCR)은 2개 이상의 염색체 사이의 유전 물질의 교환을 갖는 3개 이상의 파손점을 갖는 구조적인 염색체 재배열을 나타낸다.

[0221] 다른 양태는 본원에 기술된 화학식 I의 화합물의 조합 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 또는 약제, 및 화학식 I의 화합물을 사용하여 이러한 조합물, 조성물 및 약제를 제조하는 방법을 제공한다.

[0222] 조성물은 양호한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고 투약되고 투여된다. 이러한 맥락에서 고려되는 인자는 치료될 구체적인 질환, 치료될 구체적인 포유동물, 개별적인 환자의 임상적인 병태, 질환의 원인, 약품의 전달 부위, 투여 방법, 투여 계획, 및 의료 행위자에게 공지된 다른 인자를 포함한다.

[0223] 본원에 기술된 조합물에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제 및 본원에 기술된 약학 조성물은 임의의 적합한 수단, 예컨대 경구, 국소(예컨대, 볼 및 설하), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척추강내 및 경막외, 및, 국소 치료를 위해 필요에 따라, 병변내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0224] 본원에 기술된 조합물에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제 및 본원에 기술된 약학 조성물은 임의의 편리한 투여 형태, 예컨대, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 비말, 좌제, 겔, 에멀젼, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제에 통상적인 성분, 예컨대, 희석제, 담체, pH 변형제, 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 에멀젼화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키는 염, 완충제, 마스킹제, 산화방지제 및 추가 활성제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료적으로 중요한 물질을 포함할 수 있다.

[0225] 전형적인 제형은 본원에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 치료제, 또는 본원에 기술된 조합물, 및 약학적으로 허

용되는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예컨대, 문헌[Ansel H.C. *et al.*][40]; 문헌[Gennaro A.R. *et al.*][41] 및 문헌[Rowe R.C.][42]에 상세히 기술된다. 제형은 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 에멀젼화제, 현탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활주제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제, 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 품위있는 제시를 제공하는 것으로 공지된 다른 첨가제 또는 약학 제품(즉, 약제)의 제조 보조제를 포함할 수 있다.

[0226] 본원에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 다른 치료제가 투여될 수 있는 투약량은 광범위한 범위 내에서 변할 수 있고, 물론, 각각의 구체적인 경우에 개별적인 요구조건에 맞추어질 것이다.

[0227] 본원에 기술된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 매우 강력한 활성 약학 성분(HPAPI)이다. 따라서, 예상되는 일일 투약량은 매우 적다(즉, 1일 당 10 mg 미만). 따라서, 고체 형태의 약물 로드가 또한 매우 낮을 것이다(즉, 100 mg의 정제 당 10 mg의 API).

[0228] 일반적으로, 경구 투여의 경우, 하기 상한치가 또한 필요에 따라 초과될 수 있지만, 본원에 기술된 화학식 I의 화합물의 인간 당 약 0.01 내지 10 mg의 일일 투약량이 적절하여야 한다.

[0229] 조합물의 추가적인 화합물은 의도된 목적에 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 상기 공동투여된 약품 중 어느 하나에 대한 적합한 투약량은 현재 사용되는 양이고, 예컨대 치료 지수를 증가시키거나 독성 또는 다른 부작용 또는 결과를 완화시키기 위해 새로이 확인된 조합물의 조합된 작용(시너지)에 기인하여 저하될 수 있다.

[0230] 화학식 I의 화합물에 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 0.01 내지 10 mg의 본원에 기술된 화학식 I의 화합물과 화합된 약 90 내지 30 mg의 무수 락토스, 약 5 내지 40 mg의 나트륨 크로스카르멜로스, 약 5 내지 30 mg의 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30 및 약 1 내지 10 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제이다. 분말화된 성분은 먼저 함께 혼합되고, 이어서 PVP의 용액과 혼합된다. 생성된 조성물은 건조되고, 과립화되고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합되고, 통상적인 장비를 사용하여 정제 형태로 압착될 수 있다.

[0231] 본원에 기술된 조합물은 동시 또는 순차적인 섭생법으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합된 투여는 별개의 제형을 사용하는 공동투여, 및 임의의 순서의 연속적인 투여를 포함하고, 이때 2개의(또는 모든) 활성제가 이들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시간이 존재한다. 본 발명의 조합물은 또한 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 단일 약학 조성물로서 투여될 수 있다.

[0232] 치료법의 특정 양태에서, 조합물은 외과 치료법 및 방사선요법과 조합될 수 있다. 조합물의 양 및 상대적인 투여 타이밍은 목적하는 조합된 치료 효과를 달성하기 위하여 선택될 것이다.

[0233] 화합물은 치료되는 병태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구(예컨대, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 흡입, 피내, 척추강내, 경막외 및 주입 기술), 질, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다. 국소 투여는 또한 경피 투여, 예컨대 경피 패치 또는 이온도입 장치의 사용을 포함할 수 있다. 국소 면역억제 치료를 위하여, 화합물은 병변내 투여, 예컨대 관류, 또는 이식 전에 억제제와의 이식편의 접촉에 의해 투여될 수 있다.

[0234] 바람직한 경로가, 예를 들어, 수용자의 병태에 따라 변할 수 있음이 인정될 것이다. 화합물이 경구 투여되는 경우, 화합물은 약학적으로 허용되는 담체, 활주제 또는 부형제와 함께 환약, 캡슐, 정제 등으로서 제형화될 수 있다. 화합물이 비경구 투여되는 경우, 화합물은 약학적으로 허용되는 비경구 비히클 또는 희석제, 및 하기 상술되는 바와 같이, 단위 투약량으로 주사가능한 형태로 제형화될 수 있다.

[0235] 본원에 기술된 조합물은 과증식성 질병 또는 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 혈액 악성 종양은 골수성 혈액 악성 종양 및 림프성 혈액 악성 종양에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 골수성 혈액 악성 종양 및 림프성 혈액 악성 종양은 또한 전암성 골수성 또는 림프성 혈액 질환 및 비-신생물성 또는 비-악성 골수증식성 또는 림프구증식성 질환을 포함한다.

[0236] 구체적으로, 본 발명의 조합물은 하기 질병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다:

[0237] - 골수성 혈액 악성 종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML)(예컨대, 에리트로백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 호산구성 백혈병, 급성 호염기성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병); 만성 골수성 백혈병; 골수이형성 증후군; 만성 골수단핵구성 백혈병; 및 골수증식성 질병(예컨대, 골수섬유증, 급성 이표

현형 백혈병, 진성 적혈구 증가증, 만성 호산구성 백혈병/과다호산구 증후군 및 특발성 혈소판증가증);

[0238] - 림프성 혈액 악성 종양, 예컨대 급성 림프아구성 백혈병(ALL), T-세포 림프아구성 백혈병/림프종.

[0239] 바람직한 양태에서, 본 발명의 조합물은 골수성 혈액 악성 종양의 치료에 사용된다. 특정 양태에서, 본 발명의 조합물은 급성 골수성 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 양태에서, 본 발명의 조합물은 바람직하게는, 예컨대 MLL, AF9, AF4, AF10, AML1, ETO 또는 CALM을 비롯한 전위 또는 재배열; 또는 NPM1 또는 노치1에서의 돌연변이, 또는 LSD1 과발현을 갖는 골수성 혈액 악성 종양을 치료하는데 사용된다.

[0240] 본 발명의 한 특정 양태는 인간 또는 동물로의 LSD1 억제제의 투여 및 이어서 효과량의 본원에 기술된 조합물의 투여를 통해 감작시킴을 포함하는, 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다.

[0241] 본 발명의 한 특정 양태는 인간 또는 동물로의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 및 이어서 효과량의 본원에 기술된 조합물의 투여를 통해 감작시킴을 포함하는, 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료 방법에 관한 것이다.

[0242] 본 발명의 다른 양태에서, 상기 기술된 질병 및 질환의 치료에 유용한 조합물을 포함하는 제품 또는 "키트"가 제공된다.

[0243] 한 양태에서, 제품은 용기 및 본원에 기술된 조합물을 포함한다.

[0244] 본 발명의 한 양태는 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양의 치료에 유용한 본원에 기술된 조합물을 포함하는 제품을 제공한다.

[0245] 상기 키트는 용기 상에 또는 용기와 결합된 라벨 또는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 상업적인 포장에 통상적으로 포함되고, 상기 치료 제품의 사용에 관한 설명, 용례, 투약량, 투여, 금기 및/또는 경고에 관한 정보를 함유하는 설명서를 지칭하는데 사용된다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. 상기 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 상기 용기는 병태를 치료하는데 효과적이고 멸균 접근 포트를 가질 수 있는 조합물 또는 이의 제형을 보유할 수 있다(예를 들어, 상기 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있음). 라벨 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택 병태, 예컨대 과증식성 질환, 특히 혈액 악성 종양을 치료하는데 사용됨을 나타낸다. 한 양태에서, 라벨 또는 포장 삽입물은 조합물을 포함하는 조성물이 비정상 세포 성장으로부터 유발된 질환을 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낸다. 라벨 또는 포장 삽입물은 또한 조성물이 다른 질환을 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낼 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, 제품은 약학적으로 허용되는 완충액, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거 액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 상업적인 및 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수 있다.

[0246] 키트는 조합물, 및, 존재하는 경우, 제2 약학 제형의 투여를 위한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 조성물, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제을 포함하는 제2 약학 조성물을 포함하는 경우, 키트는 이를 필요로 하는 환자로의 상기 제1 및 제2 약학 조성물의 동시, 순차 또는 별개 투여를 위한 설명을 추가로 포함할 수 있다.

[0247] 다른 양태에서, 키트는 조합물의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 투약량을 포함한다. 이러한 키트는 의도되는 사용 순서로 배열된 투약량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"을 포함한다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 널리 공지되어 있고, 약학 단위 투여 형태를 포장하는데 사용된다. 필요에 따라, 메모리 에이드(memory aid)는 투약량이 투여될 수 있는 날짜를 나타내는, 예를 들어, 수, 문자 또는 다른 표시 또는 달력 삽입물의 형태로 또는 달력 삽입물과 함께 제공될 수 있다.

[0248] 한 양태에 따라서, 키트는 (a) 이에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖는 제1 용기; (b) 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 치료제를 갖는 제2 용기; 및 (c) 이에 함유

된 제3 약학 조성물을 갖는 제3 용기로서, 제3 약학 제형이 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항-과증식성 활성을 갖는 다른 화합물을 포함하는, 제3 용기를 포함할 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, 키트는 약학적으로 허용되는 완충제, 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 다른 용기를 포함할 수 있다. 상업적인 입장 및 5 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수 있다.

[0249] 키트가 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 레틴산 유사체, 뉴클레오시드 유사체, DOT1L 억제제, HDAC 억제제, 탈메틸화제, FLT3 억제제, BCL2 억제제, MDM2 억제제, c-KIT 억제제, BET 억제제, 안트라사이클린, 삼산화 비소, 하이드록시우레아 및 이들의 약학적으로 허용되는 하나 이상의 치료제의 조성물을 포함하는 경우, 키트는 별개의 조성물을 함유하는 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 포일 패킷을 함유하는 용기를 포함할 수 있지만, 별개의 조성물이 또한 단일 미분할 용기에 함유될 수 있다. 전형적으로, 키트는 별개의 성분을 투여하기 위한 설명을 포함한다. 키트 형태는 바람직하게는 상이한 투여 형태(예컨대, 경구 및 비경구)이고 상이한 투여 간격으로 투여될 때, 또는 조합물의 개별 성분의 적정이 처방하는 내과의에 의해 요구될 때 특히 유리하다.

[0250] **실시예**

[0251] 하기 실시예는 본 발명의 설명을 위해 제공된다. 하기 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 단지 본 발명을 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0252] **실시예 1: 급성 골수성 백혈병 세포주에서 ORY-1001과 다른 치료제 사이의 시너지의 측정을 위한 매트릭스 검정**

[0253] 본 실시예의 목표는 ORY-1001과 다른 치료제 사이에 존재하는 시너지를 측정하는 것이다. 표 1은 조합 치료법으로 시험된 화합물 및 사용된 세포주를 요약한다.

[0254] [표 1]

[0255] ORY-1001과 조합으로 시험될 화합물의 목록. *리콜리노스타트 및 ACY-1215로도 공지됨.

화합물	클래스	세포주
ATRA	RA 유사체	MV(4;11), MOLM-13
ARAC	뉴클레오티드 유사체	MV(4;11), MOLM-13, OCI-AML3
EPZ5676	DOT1L 억제제	MV(4;11), MOLM-13
SAHA	HDAC 억제제	MV(4;11), MOLM-13
로실리노스타트*	HDAC 억제제	MV(4;11), MOLM-13, OCI-AML3
아자시티딘	탈메틸화제	MV(4;11), MOLM-13
데시타빈	탈메틸화제	MV(4;11), MOLM-13
퀴자르티닙	FLT3 억제제	MV(4;11), MOLM-13
ABT737	BCL2 억제제	MV(4;11), MOLM-13
너틀린 3A	MDM2 억제제	MOLM-13

[0256]

[0257] 1.1 실험 디자인

[0258] 1.1.1 세포주 및 배양 조건

[0259] AML 세포주를, 제어된 5% CO_2 대기를 갖는 가습된 인큐베이터 중에서 37℃에서 RPMI 10% FBS 배지에서 유지하였다. 세포 냉동 및 해빙을 ATCC로부터의 추천에 따라 수행하였다. 사용된 세포주의 유전 프로파일링이 표 2에서 이용가능하다.

[0260] [표 2]

[0261] 본 문헌에서 보고된 AML 세포주의 유전 특성규명

세포주	기관의 조직	돌연변이 상태
THP1	급성 단핵구성 백혈병 (M5b)	MLL-AF9 재배열됨
MV4-11	급성 단핵구성 백혈병 (M5b)	MLL-AF4 재배열됨, FLT3-ITD
OCI-AML3	급성 골수단핵구성 백혈병 (M4)	MLL wt, NPM1 mut, DNMT3a mut
OCI-AML2	급성 골수단핵구성 백혈병 (M4)	MLL wt, NPM1 wt, DNMT3a mut
MOLM13	급성 단모구성 백혈병 (M5a)	MLL-AF9, FLT3-ITD
HL60	급성 전골수성 백혈병	MLL wt, Myc 증폭
KASUMI1	급성 골수성 백혈병	MLL wt, AML-ETO 재배열됨

[0262]

[0263] 1.1.2 생존율 검정(96시간)

[0264] 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트에서 종래 측정된 바와 같이(4,000 세포/웰, 예외적으로 KASUMI-1 세포의 경우에는 16,000 세포/웰), 세포를 최적 밀도로 시딩하였다(처리 중 선형 성장을 보장하기 위함). 3개의 웰을 각각의 실험 조건을 위해 보존하였고; 배지-단독 및 비히클-처리된 대조군을 또한 각각 배경 보정 및 정규화를 위해 첨가하였다. 시딩 후, ORY-1001(또는 조합 치료를 위한 임의의 다른 후보군)의 8개의 연속 희석액(1:3)을 함유하는 50 μL의 배지를 세포에 첨가하였다. 이어서, 제어된 5% CO_2 대기 하에 37℃에서 96시간 동안 항온처리한 후, 알라마르 블루(Alamar Blue, 등록상표)(써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 미국 매사추세츠주 왈탐 소재) 생존율 염색을 사용하여 세포 생존율을 평가하였다. 알라마르 블루(등록상표)는 살아있는 세포의 자연 감소력을 사용하여 레사주린을 형광 분자, 레소루핀[43]으로 전환시키는 세포 생존율 지시자이다. 간략하게, 알라마르 블루 저장 용액을 배양 배지에서 1:20으로 희석하고, 3시간 항온처리 후, 테칸 인피니티(TECAN Infinity) 2000 플레이트 판독기(테칸 그룹 리미티드, 스위스 맨네도르프 소재; 540 내지 570 nm 여기 파장, 580 내지 610 nm 방출 파장)를 사용하여 형광을 검출하였다. 각각의 조건에 대하여, 평균 형광을 3개의 기술적 복제물로부터 계산하였고; 배경 보정을 배지-단독 대조군의 형광으로부터 계산하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad PRISM, 등록상표) 버전 5.01(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재)을 사용하여 데이터를 분석하여 최선-정합 곡선 및 EC_{50} 값을 계산하였다.

[0265] 1.1.3 9 x 9 매트릭스 생존율 검정

[0266] 각각의 매트릭스 검정을 도 1에 도시된 안에 따라 2개의 플레이트 전체에 분배하였다.

[0267] 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트 중에서 세포를 최적 밀도(4,000 세포/웰, 이전에 측정된 바와 같음)로 시딩하고; 플레이트의 가장자리의 웰을 배경 보정을 위해 세포가 없는 100 μL의 배지에 방치하였다. 2개의 화합물을 각각 25 μL로 첨가하여 최종 부피 100 μL의 배지를 생성하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 매트릭스를 좌측으로부터 우측으로 증가하는 농도의 ORY-1001 및 상부로부터 하부로 증가하는 농도의 관심 화합물(표 1 참고)을 갖도록 디자인하였다. 플레이트 #1의 첫 번째 및 마지막 열은 플레이트 #2에서 반복되어(도 1에서 적색 화살표로 표시됨) 2개의 플레이트 전체에서 재현성을 확인하였다. 화합물 둘 다에 대해 시험된 농도는 8회의 1:2 희석 단계를 통해 수득된 256-배 범위를 포괄하였고, 매트릭스 상에서 수평으로 및 수직으로 집중된 화합물 둘 다의 EC_{50}을 갖도록 디자인되었다(ORY-1001 및 다른 화합물의 EC_{50}은 도 1에 지시된 바와 같이 우측 및 하부로부터의 다섯 번째 웰에 상응한다). 매트릭스 검정에서 시험된 화합물에 대한 EC_{50} 값은 섹션 1.1.2에 상술된 바와 같이 수행된 단일 약품 검정을 통해 이전에 수득되었다. 광범위한 농도 범위가 시험된 화합물(데시타빈, 아자시티딘 및 너틀린-3A)의 경우, 연속 희석을 1:3 단계로 수행하였다.

[0268] 섹션 1.1.2에 상술된 알라마르 블루 염색을 사용하여 생존율을 측정하였다.

[0269] 1.1.3.1 9 x 9 매트릭스 생존율 검정(데이터 분석)

[0270] 각각의 매트릭스 검정을 위하여, 데이터를 비히클-처리된 대조군(< 0.4% DMSO, 상부 왼쪽 구석)에 대하여 정규화하여 하기 방정식에 따라 상대적인 생존율의 값(%)을 수득하였다:

[0271] % 상대적인 생존율 = RFU 처리된 세포 / RFU 비히클 대조군 x 100

[0272] 이때, 생존율(%)의 값을 그래프패드 프리즘(등록상표) 버전 5.01(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재)에 의해 분석하여 최선-정합 곡선 및 EC_{50} 값을 계산하였다.

[0273] 이때, 영향을 받은 분획(Fa)을, 단일 약품으로서 ORY-1001의 연속 희석액에 의해 처리된 세포(각각의 매트릭스 검정의 제1 및 제2 플레이트의 첫 번째 열의 평균), 단일 약품으로서 관심 화합물의 연속 희석액에 의해 처리된 세포(매트릭스 검정의 첫 번째 컬럼), 및 ORY-1001 및 관심 화합물에 의해 EC_{50} 값의 비에 상응하는 고정된 비로 처리된 세포(매트릭스 검정의 대각선에서 % 상대적인 생존율의 값; 도 1에서 강조됨)의 조건에 대해 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[0274] Fa = 1 - (% 상대적인 생존율/100).

[0275] 이때, 이전에 기술된 Fa 값은 캘큐신(Calcusyn)에 의한 분석 전에 2개의 기술적인 복제물 전체에서 평균되었다.

[0276] 캘큐신 소프트웨어(http://www.biosoft.com/w/Calcusyn.htm, 바이오소프트(Biosoft), 영국 캠브리지 소재)는 중간 효과 원칙(Median Effect Principle) 및 조합 지수 원리(Combination Index Theorem)[44]를 기준으로 2개의 화합물 사이의 상호작용의 성질(상승적인, 부가적인 또는 길항적인)을 측정하도록 디자인된다. 정보 결과를 생성하기 위하여, 캘큐신에 의해 처리될 데이터(단일 약품 및 약물 조합물 둘 다에 대한)는 이들의 이론적인 모델과 정합될 필요가 있다. 이러한 이유에 대해, 중간 효과 원칙[45]에 대한 불량한 정합에 의해 특징지어지는 가능한 이상점 및 데이터 점을 제거하는 것이 중요하다. 이를 달성하기 위하여, 하기 전략이 데이터 필터링에 대해 적응된다.

[0277] 제1 단계에서, 데이터 분산은 1) 0.1 미만의 Fa; 및 2) 이전 점(Fa가 0.9 초과인 경우)과 비교되는 0.03 미만의 Fa에서의 증가에 의해 특징지어지는 점을 제거함으로써 감소되었다.

[0278] 이러한 조건은 세포가 매우 낮거나 매우 높은 농도의 화합물(또는 콤보)에 의해 처리되어 0% 또는 100%(각각 0 또는 1에 밀접한 Fa 값과 동등함)에 밀접한 생존율의 감소를 야기하는 투약 반응 곡선의 정체기를 정의한다. 투약-응답 곡선의 이러한 영역에서, 알라마르 블루 신호의 변화가 매우 작고, 매우 적은 생물학적 유의성을 갖는 랜덤 노이즈의 결과의 가능성이 가장 큼에 유의한다.

[0279] 이어서, 각각의 데이터 점에 대해, $\log_{10}$(농도) 및 Log_{10}(Fa/(1-Fa))가 계산되었고, x 축 상의 전자의 값 및 y 축 상의 후자의 값을 보고하는 점 도표 그래프가 생성되었다. 이어서, 엑셀(Excel)을 사용하여, 회귀선이 수득되었다(중간 효과 방정식(Median Effect Equation)에 상응함).

[0280] 이때, 회귀선으로부터의 거리는 하기 방정식을 사용하여 각각의 데이터 점에 대해 계산되었다:

[0281] 거리 (ax + by + c = 0; X,Y) = (aX + bY + c) / $\sqrt{(a^2 + b^2)}$.

[0282] 이상점은 그룹스(Grubbs) 시험을 사용하여, 중간 효과 방정식으로부터의 이들의 거리를 기준으로 확인된다. 각각의 데이터 점에 대해, 그룹스 시험을 하기 방정식에 따라 거리의 절대값에 대해 수행하였다(그룹스 시험에 대한 변수가 상호교환적으로 G 또는 Z로 지칭될 수 있음에 유의한다):

[0283] $G = (X_n - X_{평균}) / s$

[0284] 이때, X_n은 회귀선으로부터의 각각의 점의 거리의 절대 값을 나타내고; $X_{평균}$은 모든 X_n 값의 평균을 나타내고; s는 표준 편차를 나타낸다. G_{crit}에 대한 G의 값(하기 제시된 바와 같이 α=0.2에 대해 계산됨)은 중간 효과 방정식에 정합되지 않는 이상점을 확인한다. 이러한 데이터 점은 캘큐신에 의해 조합 지수를 성공적으로 계산하도록 제거되었다:

[0285] $$G_{crit} = \frac{(n-1)t_{crit}}{\sqrt{n(n-2+t_{crit}^2)}}$$

[0286] 가능한 경우, 시험을 1회 초과로 반복하여 1) 어떠한 추가 이상점도 확인되지 않거나, 2) R^2가 0.95 초과가 될 때까지, 다수의 이상점을 제거하였다. 데이터 품질을 측정하기 위하여, R 값을 또한 캘큐신 소프트웨어에 의해 계산한다(양호한 데이터는 0.95 초과의 R 값에 의해 특징지어진다)[46].

[0287] 1.1.3.2 캘큐신 출력

[0288] 처리에 의해 영향 받은 세포의 분획을 나타내는 분획 효과(Fractional Effect)(또한 본원에서 Fa로 지칭되는 영향 받은 분획(Fraction Affected)으로도 지칭됨)가 x 축 상에 보고된다(세포독성 처리의 경우, 분획 효과는 비히클 대조군과 비교되는 생존율 감소에 상응하고, 이때 1은 100%와 같다). 상승적(CI<1), 부가적(CI=1) 또는 길항적(CI>1)일 수 있는 조합 지수가 y 축 상에 보고된다. 교차점은 실험적인 데이터 점을 나타내고, 중심선은 CI 곡선이고, 상부 및 하부 선은 CI보다 크거나 적은 1.96 표준 편차(SD)의 범위를 한정한다.

[0289] 1.1.4 조합 치료 다사티닙/ORY-1001 및 JQ1/ORY-1001

[0290] 세포를 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트 중에서 2,500 세포/웰의 밀도로 시딩하였고; 플레이트의 가장자리의 웰을 배경 보정을 위해 세포가 없는 100 μL의 배지로 남겨 놓았다. 2개의 화합물을 각각 25 μL로 첨가하여 최종 부피 100 μL의 배지를 생성하였다. 세포를 ORY-1001, 및 다사티닙 또는 JQ1 둘 다의 연속적인 1:3 희석액으로 처리하였다. ORY-1001/다사티닙 및 ORY-1001/JQ1의 비는 각각 1:1,000 및 1:200이었다.

[0291] 이어서, 섹션 1.1.2에 상술된 알라마르 블루 염색을 사용하여 생존율을 측정하였다.

[0292] 1.1.4.1 조합 치료 다사티닙/ORY-1001 및 JQ1/ORY-1001(데이터 분석)

[0293] 데이터 분석을 섹션 1.1.3.1에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0294] 1.1.4.2 캘큐신 출력

[0295] 캘큐신 소프트웨어의 출력은 섹션 1.1.3.2에 기술된다.

[0296] 1.1.5 조합 치료 ORY-1001/하이드록시우레아

[0297] 세포를 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트 중에서 4,000 세포/웰의 밀도로 시딩하였고; 플레이트의 가장자리의 웰을 배경 보정을 위해 세포가 없는 100 μL의 배지에 남겨 놓았다. 2개의 화합물을 각각 25 μL로 첨가하여 최종 부피 100 μL의 배지를 생성하였다. 세포를 ORY-1001(5 nM) 또는 비히클(0.05%)의 고정된 농도의 존재하에 하이드록시우레아의 연속적인 1:3 희석액으로 처리하였다.

[0298] 이어서, 섹션 1.1.2에서 상술된 알라마르 블루 염색을 사용하여 생존율을 측정하였다. 그래프패드 프리즘(등록상표) 버전 5.01(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재)을 사용하여 데이터를 분석하여 최선-정합 곡선 및 EC_{50} 값을 계산하였다.

[0299] 1.1.6 조합 치료 ORY-1001/As2O3

[0300] 세포를 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트 중에서 2,500 세포/웰의 밀도로 시딩하였고; 플레이트의 가장자리의 웰을 배경 보정을 위해 세포가 없는 100 μL의 배지에 남겨 놓았다. 2개의 화합물을 각각 25 μL로 첨가하여 최종 부피 100 μL의 배지를 생성하였다. 세포를 고정된 농도의 ORY-1001(5 nM) 또는 비히클(0.05%)의 존재하에 $As0_3$의 연속적인 1:3 희석액으로 처리하였다.

[0301] 이어서, 섹션 1.1.2에 상술된 알라마르 블루 염색을 사용하여 생존율을 측정하였다. 그래프패드 프리즘(등록상표) 버전 5.01(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재)을 사용하여 데이터를 분석하여 최선-정합 곡선 및 EC_{50} 값을 생성하였다.

[0302] 1.2 결과

[0303] 1.2.1 ORY-1001 단일 약품

[0304] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정하기 위하여, 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이, 비히클(DMSO 0.05%) 또는 ORY-1001의 연속적인 1:3 희석액(0.015 내지 100 nM의 범위)과 함께 항온처리를 수행하였다. OCI-AML2를 제외하고, 시험된 AML 세포주에서, ORY-1001은 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 야기하였고, EC_{50} 값은 1 nM 이하의 범위이다.

[0305] 1.2.2 ATRA 단일 약품

[0306] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 항온처리를 비히클(DMSO 0.05%) 또는 ATRA의 연속적인 1:3 희석액(0.015

내지 100 nM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1(EC_{50} = 1.7nM), MV(4;11)(EC_{50} = 2.8 nM), HL-60(EC_{50} = 2.7 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 5.9 nM), OCI-AML3(EC_{50} = 0.8 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 4.8 nM)에서 검출하였다.

[0307] 1.2.2.1 조합 ORY-1001/ATRA

[0308] ATRA(0.16 내지 40 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 2a 및 2b에 도시된다.

[0309] 시험된 조건에서, 시너지(CI<1)는 MOLM-13 세포(n=2)에서 0.8 및 MV(4;11)세포(n=2)에서 0.5보다 큰 Fa 값으로 ORY-1001과 ATRA 사이에서 검출되었다.

[0310] 1.2.3 ARA-C 단일 약품

[0311] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 ARA-C의 연속적인 1:3 희석액(0.15 내지 1,000 nM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1(EC_{50} = 251.7 nM), MV(4;11)(EC_{50} = 198 nM), HL-60(EC_{50} = 43.5 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 26.5 nM), OCI-AML3(EC_{50} = 144.8 nM), KASUMI-1(EC_{50} = 28.7 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 78.5 nM)에서 검출하였다.

[0312] 1.2.3.1 조합 ORY-1001/ARA-C

[0313] ARA-C(6.25 내지 1,600 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술된 바와 같이 MV(4-11), OCI-AML3 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 3a, 3b 및 3c에 도시된다.

[0314] 시험된 조건에서, ORY-1001은 0.5 초과의 Fa(n=1)에 대하여 ARA-C에 대한 MV(4;11) 세포의 응답을 상승적으로 강화시킨다. OCI-AML3 및 MOLM-13 세포에서, ARA-C와 ORY-1001 사이의 시너지가 각각 0.7 초과의 Fa 및 0.6 초과의 Fa에서 검출되었다(n=2).

[0315] 1.2.4 EPZ5676 단일 약품

[0316] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 EPZ5676의 연속적인 1:3 희석액(1.5 nM 내지 10 μM의 범위)에 의해 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 MV(4;11)(EC_{50} = 16 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 44.7 nM)에서 검출하였다.

[0317] 1.2.4.1 조합 ORY-1001/EPZ5676

[0318] EPZ5676(1.25 내지 320 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 4a 및 4b에 기술된 바와 같다.

[0319] 시험된 조건에서, ORY-1001과 EPZ56756 사이의 시너지는 MV(4;11) 세포(n=2)에서 0.4 초과의 Fa 및 MOLM-13 세포(n=2)에서 0.3 초과의 Fa에서 검출되었다.

[0320] 1.2.5 EPZ004777 단일 약품

[0321] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.2%) 또는 EPZ004777의 연속적인 1:3 희석액(2.5 nM 내지 16.7 μM)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 MV(4;11)(EC_{50} = 118 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 108.3nM)에서 검출하였다.

[0322] 1.2.6 SAHA 단일 약품

[0323] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 SAHA의 연속적인 1:3 희석액(1.5

nM 내지 10 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML2, OCI-AML3, KASUMI-1 및 MOLM-13 세포(100 내지 1,000 nM 범위의 EC_{50})에서 검출하였다.

[0324] 1.2.6.1 조합 ORY-1001/SAHA

[0325] SAHA(6.25 내지 1,600 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 5a 및 5b에 도시된다.

[0326] 시험된 조건에서, ORY-1001과 SAHA 사이의 상승적인 상호작용을 MV(4;11)에서 0.3 내지 0.8의 Fa 값(n=2) 및 MOLM-13 세포에서 0.4 초과의 Fa(n=1)로 검출하였다.

[0327] 1.2.7 로실리노스타트 단일 약품

[0328] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 로실리노스타트의 연속적인 1:3 희석액(1.5 nM 내지 10 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML2, OCI-AML3, KASUMI-1 및 MOLM-13 세포에서 검출하였다(0.5 내지 3 μM 범위의 EC_{50}).

[0329] 1.2.7.1 조합 ORY-1001/로실리노스타트

[0330] 로실리노스타트(15.6 내지 4,000 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술된 바와 같이 MV(4;11), OCI-AML3 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 6a, 6b 및 6c에 도시된다.

[0331] 시험된 조건에서, ORY-1001은 MV(4;11) 세포에서 0.6 초과의 Fa(n=2) 및 OCI-AML3 세포에서 0.4 초과의 Fa(n=2)로 로실리노스타트와 상승적으로 상호작용한다. MOLM-13 세포에서, 시너지를 0.8 초과의 Fa(n=2)에 대해 검출하였다.

[0332] 1.2.8 엔티노스타트 단일 약품

[0333] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.1%) 또는 엔티노스타트의 연속적인 1:3 희석액(7.6 nM 내지 50 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1(EC_{50} = 230 nM), MV(4;11)(EC_{50} = 98.5 nM), HL-60(EC_{50} = 42 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 106.5 nM), OCI-AML3(EC_{50} = 55.2 nM), KASUMI-1(EC_{50} = 167.5 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 52 nM)에서 검출하였다.

[0334] 1.2.9 아자시티딘 단일 약품

[0335] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 아자시티딘의 연속적인 1:3 희석액(15 nM 내지 100 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1(EC_{50} = 2,881.5 nM), MV(4;11)(EC_{50} = 1,112 nM), HL-60(EC_{50} = 1,812 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 1,851.7 nM), OCI-AML3(EC_{50} = 889.4 nM), KASUMI-1(EC_{50} = 2,281.7 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 322.8 nM)에서 검출하였다.

[0336] 1.2.9.1 조합 ORY-1001/아자시티딘

[0337] 아자시티딘(9.5 nM 내지 62.3 μM) 및 ORY-1001(0.001 내지 8 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 7a 및 7b에 도시된다.

[0338] 시험된 조건에서, MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 둘 다에서, ORY-1001은 0.3 초과의 Fa(n=2)로 아자시티딘과 상승작용한다.

[0339] 1.2.10 데시타빈 단일 약품

[0340] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정

한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 데시타빈의 연속적인 1:3 희석액(1.5 nM 내지 10 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1(EC_{50} = 95 nM), MV(4;11)(EC_{50} = 79.5 nM), HL-60(EC_{50} = 42.1 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 36 nM), OCI-AML3(EC_{50} = 100.5 nM), KASUMI-1(EC_{50} = 24 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 12.6 nM)에서 검출하였다.

[0341] 1.2.10.1 조합 ORY-1001/데시타빈

[0342] 데시타빈(0.4 내지 2,430 nM) 및 ORY-1001(0.004 내지 24.3 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 8a 및 8b에 도시된다.

[0343] 시험된 조건에서, ORY-1001과 데시타빈 사이의 상승 효과를 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 둘 다에서 0.5 초과의 Fa(n=2)에 대해 검출하였다.

[0344] 1.2.11 퀴자르티닙 단일 약품

[0345] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.1%) 또는 퀴자르티닙의 연속적인 1:3 희석액(2.3 nM 내지 15 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 증가된 민감성에 기인하여, 상기 범위는 MV(4;11)(0.0015 내지 10 nM) 및 MOLM-13 세포(0.01 내지 60 nM)에 대해 조정되었다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 MV(4;11)(EC_{50} < 1nM), OCI-AML2(EC_{50} = 830nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} < 1nM)에서 검출하였다.

[0346] 1.2.11.1 조합 ORY-1001/퀴자르티닙

[0347] 퀴자르티닙(0.031 내지 8 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 9a 및 9b에 도시된다.

[0348] 시험된 조건에서, MV(4;11) 및 MOLM-13 세포(둘 다 FLT3-ITD 돌연변이를 하버링함) 중에서, ORY-1001/퀴자르티닙 콤보에 대한 조합 지수는 0.2 초과의 Fa(n=2)에서 1 미만(상승적인 상호작용)이다.

[0349] 1.2.12 ABT737 단일 약품

[0350] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 ABT737의 연속적인 1:3 희석액(0.15 nM 내지 1 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 MV(4;11)(EC_{50} = 6.3 nM), HL-60(EC_{50} = 113.4 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 14 nM), KASUMI-1(EC_{50} = 124 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 25 nM)에서 검출하였다.

[0351] 1.2.12.1 조합 ORY-1001/ABT737

[0352] ABT373(0.3 내지 80 nM) 및 ORY-1001(0.006 내지 1.6 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술된 바와 같이 MV(4;11) 및 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 10a 및 10b에 도시된다.

[0353] ORY-1001과 ABT737 사이의 시너지를 MV(4;11)(n=2) 및 MOLM-13 세포(n=1) 중에서 각각 0.7 초과의 Fa 및 0.9 초과의 Fa에서 검출하였다.

[0354] 1.2.13 너틀린-3A 단일 약품

[0355] THP-1, MV(4;11), HL-60, OCI-AML3, KASUMI-1, OCI-AML2 및 MOLM-13 AML 세포주에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 1.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.2%) 또는 너틀린-3A의 연속적인 1:3 희석액(0.6 nM 내지 4 μM의 범위)과 함께 수행하였다. 20% 초과의 생존율의 감소(비히클 대조군과 비교됨)를 THP-1(EC_{50} = 323.7 nM), OCI-AML2(EC_{50} = 446.5 nM), OCI-AML3(EC_{50} = 659 nM) 및 MOLM-13 세포(EC_{50} = 127.7 nM)에서 검출하였다.

[0356] 1.2.13.1 조합 ORY-1001/너틀린-3A

[0357] 너틀린-3A(1.1 내지 7,290 nM) 및 ORY-1001(0.001 내지 8.1 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 1.1.3에서 기술

된 바와 같이 MOLM-13 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 11에 도시된다.

[0358] 시험된 조건에서, MOLM-13 세포에서, ORY-1001은 0.8 초과의 Fa 값(n=2)에 대해 너틀린-3A와 상승적인 상호작용을 나타낸다.

[0359] 1.2.14 조합 ORY-1001/다사티닙

[0360] 다사티닙(6 nM 내지 40 μM) 및 ORY-1001(0.006 내지 40 nM)의 조합에 의한 처리를 섹션 1.1.4에 기술된 바와 같이 MV(4;11) 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.4.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 12에 도시된다.

[0361] 시험된 조건에서, MV(4;11) 세포에서, ORY-1001은 0.4 내지 0.9의 Fa 값(n=1)에 대해 다사티닙과 상승적인 상호작용을 나타낸다.

[0362] 1.2.15 조합 ORY-1001/JQ1

[0363] JQ1(0.9 nM 내지 6,000 nM) 및 ORY-1001(0.004 내지 30 nM)의 조합에 의한 처리를 섹션 1.1.4에 기술된 바와 같이 MV(4;11) 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 1.1.4.1에 기술된 바와 같이 보고되었다. 수득된 결과는 도 13에 도시된다.

[0364] 시험된 조건에서, MV(4;11) 세포에서, ORY-1001은 0.6 내지 0.9의 Fa 값(n=3)에 대해 JQ1과 상승적인 상호작용을 나타낸다.

[0365] 1.2.16 조합 ORY-1001/하이드록시우레아

[0366] 하이드록시우레아의 연속 희석액(0.076 내지 500 nM)에 의한 처리를 ORY-1001(5 nM) 또는 비히클(DMSO 0.05%)의 존재 하에 MV(4;11) 세포에서 섹션 1.1.5에 기술된 바와 같이 수행하였다. 수득된 결과는 도 14에 도시된다.

[0367] 시험된 조건에서, ORY-1001은 하이드록시우레아(n=1)에 대한 MV(4;11) 세포의 응답을 강화시킨다.

[0368] 1.2.17 조합 ORY-1001/As2O3

[0369] As_2O_3의 연속적인 희석액(0.039 내지 10 nM)에 의한 처리를 ORY-1001(5 nM) 또는 비히클(DMSO 0.05%)의 존재 하에 MV(4;11) 세포에서 섹션 1.1.6에 기술된 바와 같이 수행하였다. 수득된 결과는 도 15에 도시된다.

[0370] 시험된 조건에서, ORY-1001은 As_2O_3(n=1)에 대한 MV(4;11) 세포의 반응을 강화시킨다.

[0371] **실시예 2: MOLT4 세포(급성 림프성 백혈병)에서 ORY-1001과 다른 관심 화합물 사이의 시너지를 측정하기 위한 매트릭스 검정**

[0372] 본 실시예의 목적은 MOLT4 세포에서 ORY-1001과 다른 치료제 사이에 존재하는 시너지를 측정하는 것이다. 표 3은 조합 치료법에서 시험된 화합물 및 사용된 세포주를 요약한다.

[0373] [표 3]

[0374] ORY-1001과의 조합으로 시험될 화합물의 목록. *리콜리노스타트 및 ACY-1215로도 공지됨.

[0375]

화합물	클래스	세포주
ARAC	뉴클레오티드 유사체	MOLT-4
SAHA	HDAC 억제제	MOLT-4
로실리노스타트*	HDAC 억제제	MOLT-4
엔티노스타트	HDAC 억제제	MOLT-4
아자시티딘	탈메틸화제	MOLT-4
데시타빈	탈메틸화제	MOLT-4
ABT737	BCL2 억제제	MOLT-4

[0376] 2.1 실험 디자인

[0377] 2.1.1 세포주 및 배양 조건

[0378] MOLT4 세포를 제어된 5% CO_2 대기를 갖는 가습된 인큐베이터 중에서 37℃의 RPMI 10% FBS 배지에서 유지하였다. 세포 냉동 및 해빙을 ATCC로부터의 추천에 따라 수행하였다. 사용된 세포주의 유전 프로파일링은 표 4에서 이용가능하다.

[0379] [표 4]

[0380] 본원에 보고된 ALL 세포주의 유전 특성규명

[0381]

세포주	기관의 조직	돌연변이 상태
MOLT4	급성 림프아구성 T-세포 백혈병	MLL wt

[0382] 2.1.2 생존율 검정(10일)

[0383] MOLT-4 세포의 생존율에 대한 ORY-1001의 효과를 처리 10일 후에 평가하였다[더 짧은 처리(96시간)는 세포주의 생존율에 영향을 주지 않기 때문(데이터는 제시되지 않음)].

[0384] MOLT4 세포를, 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트에서 이전에 측정된 광학 밀도(5,000 세포/웰)로 시딩하였다. 3개의 웰을 각각의 실험 조건을 위해 보존하였고; 배지-단독 및 비히클-처리된 대조군을 또한 각각 배경 보정 및 정규화를 위해 첨가하였다. 시딩 후, ORY-1001의 8개의 1:3 연속 희석액을 함유하는 50 μL의 배지를 세포(0.015 내지 100 nM의 범위)에 첨가하였다. 이어서, 세포를 5% C_{02} 대기 하에 37℃에서 6일 동안 항온처리하였다. 제6일째에, ORY-1001의 연속 희석액(이전에 기술된 바와 같음) 또는 비히클을 갖는 100 μL의 배지를 세포에 첨가하였다. 화합물이 없는 배지(100 μL)를 배경 대조군에 첨가하였다.

[0385] 추가로 4일의 항온처리 후, 섹션 1.1.2에 상술된 바와 같이 알라마르 블루(등록상표) 염색을 사용하여 세포 생존율을 평가하였다.

[0386] **2.1.3 100 nM ORY-1001 전처리에 의한 9 x 9 매트릭스 생존율 검정**

[0387] 각각의 매트릭스 검정을 1.1.3에 기술된 바와 같이 2개의 플레이트 전체에 분배하였다. 매트릭스 검정을 상기 섹션(2.1.2)에서 보고된 관찰에 따라 변형하였다.

[0388] MOLT4 세포를, 50 μL의 배지를 갖는 96-웰 플레이트에 최적 밀도(5,000 세포/웰, 이전에 측정됨)로 시딩하였다. 플레이트의 가장자리를 배경 보정을 위해 100 μL의 배지만으로 충전하였다. RY-1001에 의한 초기 전처리를 위하여, 50 μL의 배지를 세포에 첨가하여 최종 부피 100 μL의 배지를 생성하였다. 6일의 전처리를 8개의 1:2 희석 단계를 통해 수득된 광범위한 ORY-1001 농도에 의해 수행하였고, 이는 매트릭스 상에서 수직으로 중심을 향하는 ORY-1001에 대한 EC_{50} 값을 갖도록 디자인되었다. 더욱 넓은 농도 범위가 시험된 화합물(데시타빈 및 아자시티딘)의 경우, 연속 희석은 1:3 단계로 수행되었다. 이어서, 세포를 5% CO_2 제어된 대기 하에 6일 동안 항온처리하였다.

[0389] 제6일째에, ORY-1001 및 관심 화합물 둘 다의 연속 희석액을 함유하는 추가적인 100 μL의 배지를 각각의 웰에 첨가하였다(200 μL 최종 부피). 배경 보정에 대해 상기 기술된 바와 같이, 세포가 없는 100 μL의 배지를 또한 플레이트의 가장자리에 첨가하였다(200 μL 최종 부피). 도 1에 도시된 바와 같이, 매트릭스를 좌측으로부터 우측으로 증가하는 농도의 ORY-1001 및 상부로부터 하부로 증가하는 농도의 관심 화합물을 갖도록 디자인하였다. 플레이트 #1의 첫 번째 및 마지막 열은 플레이트 #2에서 반복되어(도 1에서 적색 화살표로 표시됨) 2개의 플레이트 전체에서 재현성을 확인하였다. 화합물 둘 다에 대해 시험된 농도는 8회의 1:2 희석 단계를 통해 수득된 256-배 범위를 포괄하였고, 매트릭스 상에서 수평으로 및 수직으로 집중된 화합물 둘 다의 EC_{50}을 갖도록 디자인되었다(ORY-1001 및 다른 화합물의 EC_{50}은 도 1에 지시된 바와 같이 우측 및 하부로부터의 다섯 번째 웰에 상응한다). 광범위한 농도 범위가 시험된 화합물(데시타빈, 아자시티딘 및 너들린-3A)의 경우, 연속 희석을 1:3 단계로 수행하였다. 이때, 세포를 추가로 96시간 동안 화합물 둘 다와 함께 항온처리하였다.

[0390] ORY-1001 및 관심 화합물의 4일의 공동-처리 후(10일째), 알라마르 블루(등록상표) 저장 용액을 배양 배지에서 1:20 희석하였고, 3시간 항온처리 후, 테칸 인피니티 2000 플레이트 판독기(테칸 그룹 리미티드, 스위스 맨네도르프 소재; 540 내지 570 nm 여기 파장, 580 내지 610 nm 방출 파장)를 사용하여 형광을 검출하였따. 각각의 조건에 대해, 배경 보정을 배지-단독 대조군의 형광으로부터 계산하였다. 매트릭스 검정을 기술적인 복제물에서 수행하였다.

[0391] 2.1.3.1 100 nM ORY-1001 전처리에 의한 9 x 9 매트릭스 생존율 검정(데이터 분석)

[0392] 데이터 분석을 섹션 1.1.3.1.에서 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0393] 2.1.3.2 캘큐신 출력

[0394] 캘큐신 소프트웨어의 출력은 섹션 1.1.3.2에 기술된 바와 같다.

[0395] 2.2 결과

[0396] 2.2.1 ORY-1001 단일 약품

[0397] MOLT4 세포에 대한 최적 성장 조건을 측정한 후, 항온처리를 섹션 2.1.2에 기술된 바와 같이 비히클(DMSO 0.05%) 또는 ORY-1001의 연속적인 1:3 희석액(0.015 내지 100 nM의 범위)과 함께 수행하였다. 시험된 조건에서, 최고 ORY-1001 농도(100 nM)에서의 생존율 감소는 20% 초과이고(비히클과 비교됨), EC_{50}은 1 nM 이하의 범위이다.

[0398] 2.2.2 조합 ORY-1001/ARA-C

[0399] ARA-C(6.25 내지 1,600 nM) 및 ORY-1001(0.08 내지 20 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 2.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 16에 도시된다.

[0400] 시험된 조건에서, MOLT4 세포에서, ORY-1001은 0.2 초과의 Fa 값(n=2)에 대한 ARAC의 효과를 상승적으로 강화시킨다.

[0401] 2.2.3 조합 ORY-1001/SAHA

[0402] SAHA(12.5 내지 3,200 nM) 및 ORY-1001(0.08 내지 20 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수 계산은 2.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 17에 도시된다.

[0403] 시험된 조건에서, ORY-1001과 SAHA 사이의 상승적인 상호작용을 0.3 내지 0.8의 Fa 값(n=2)에 대해 검출하였다.

[0404] 2.2.4 조합 ORY-1001/로실리노스타트

[0405] 로실리노스타트(31.25 내지 8,000 nM) 및 ORY-1001(0.08 내지 20 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 2.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 18에 도시된다.

[0406] 시험된 조건에서, SAHA에 대해 이전에 관찰된 바와 같이, ORY-1001과 로실리노스타트 사이의 시너지를 0.2 내지 0.6의 Fa 값(n=1)에 대해 검출하였다.

[0407] 2.2.5 조합 ORY-1001/엔티노스타트

[0408] 엔티노스타트(15.6 내지 4,000 nM) 및 ORY-1001(0.08 내지 20 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 2.1.3.1에 보고된 바와 같다. 수득된 결과는 도 19에 도시된다.

[0409] 시험된 조건에서, SAHA에 대해 이전에 관찰된 바와 같이, ORY-1001과 엔티노스타트 사이의 시너지를 0.2 내지 0.9의 Fa 값(n=2)에 대해 검출하였다.

[0410] 2.2.6 조합 ORY-1001/아자시티딘

[0411] 아자시티딘(13.72 nM 내지 90 μM) 및 ORY-1001(0.012 내지 81 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수의 계산은 2.1.3.1에 보고된 바와 같

다. 수득된 결과는 도 20에 도시된다.

[0412] 시험된 조건에서, 아자시티딘과 ORY-1001 사이의 시너지를 0.2 내지 0.4의 Fa 값(n=2)의 좁은 범위에서만 검출하였다.

[0413] 2.2.7 조합 ORY-1001/데시타빈

[0414] 데시타빈(1.5 nM 내지 10 μM) 및 ORY-1001(0.012 내지 81 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수 계산은 2.1.3.1에 보고된다. 수득된 결과는 도 21에 도시된다.

[0415] 시험된 조건에서, 데시타빈은 광범위한 Fa 값(0.1 내지 0.9의 Fa 값; n=1) 내에서 ORY-1001과 강하게 상승작용한다.

[0416] 2.2.8 조합 ORY-1001/ABT737

[0417] ABT737(19.53 내지 5,000 nM) 및 ORY-1001(0.08 내지 20 nM)에 의한 매트릭스 처리를 섹션 2.1.3에 기술된 바와 같이 MOLT-4 세포 상에서 수행하였다. 데이터 분석 및 조합 지수 계산은 2.1.3.1에 보고된다. 수득된 결과는 도 22에 도시된다.

[0418] 시험된 조건에서, MOLT4 세포에서, ORY-1001과 ABT737 사이의 시너지를 0.6 초과의 Fa 값(n=2)에 대해 검출하였다.

[0419] 참고문헌

[1] Shi *et al.* (2004) Cell 119:941
[2] WO 2013/057322 A1
[3] US 2,709,712 A
[4] WHO Chronicle, Vol. 25, No. 10, 1971
[5] Chu M.Y. *et al.* Biochemical Pharmacology (1962) 11:423-30
[6] WHO Chronicle, Vol. 20, No. 11, 1966
[7] WO 2012/075381 A1
[8] WHO Drug Information, Vol. 28, No. 4, 2014
[9] Daigle S.R. *et al.* Cancer Cell (2011) 20(1):53-65
[10] Yu *et al.*, Nature Communications (2012) 3(1288):1-11
[11] WO 93/07148 A1
[12] WHO Drug Information, Vol. 20, No. 3, 2006
[13] WO 2011/091213 A2
[14] WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014
[15] JP 10152462 A
[16] WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009
[17] WO 2009/040517 A2
[18] WO 02/022577 A2
[19] G Huis *et al.*, 2015, Blood Journal, 126(3):283-284, DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-06-648071
[20] Wolfrom I.M.L. *et al.* Journal of Organic Chemistry (1964) 29(11):3280-3283
[21] WHO Drug Information, Vol. 4, No. 3, 1990
[22] DE 1140941 B1
[23] Supplement to WHO Chronicle, Vol. 33, No. 10, 1979
[24] WO 2007/109120 A2
[25] WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011
[26] WO 2005/049594 A1
[27] US 2007/0027135 A1
[28] WO 2004/106328 A1
[29] WO 2010/138588 A2
[30] US 2005/0282803 A1
[31] WO 2011/143651 A1
[32] WO 2011/054843 A1
[33] WO 2012/116170 A1
[34] US 5712274 A
[35] WO 2014/134583 A2
[36] WO 2011/054843 A1
[37] S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York
[38] Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994
[39] Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511
[40] Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
[41] Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
[42] Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago
[43] Al-Nasiry *et al.* (2007) Hum Reprod 22:1304–1309
[44] T.C. Chou, Pharmacol Rev. 2006

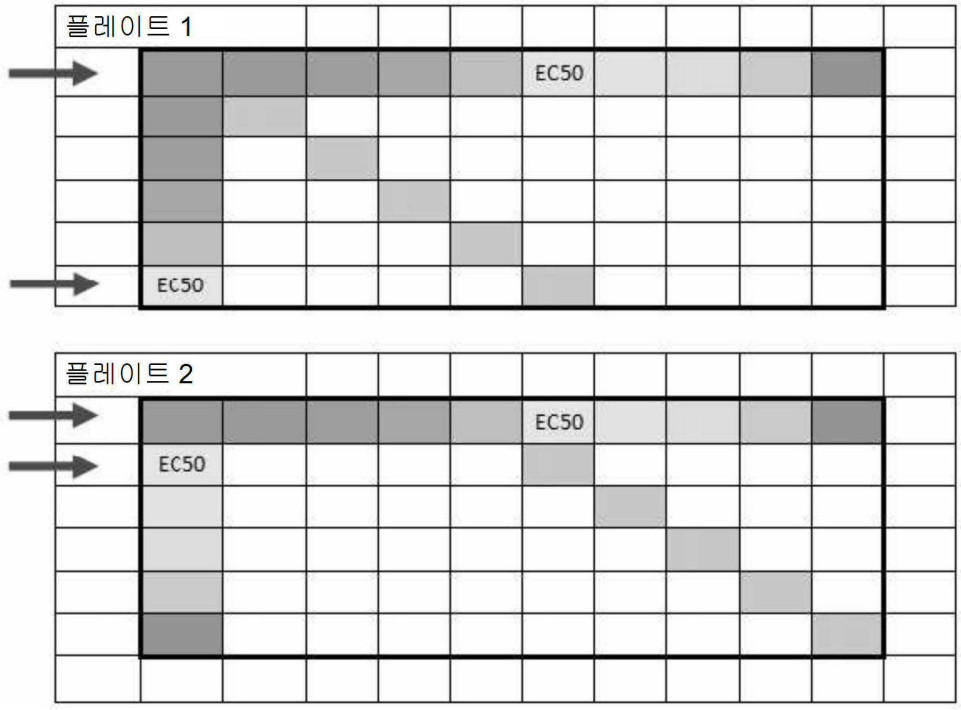
[0420]

[45] T.C. Chou and P. Talalay, Trends Pharmacol. Sci. 2006
[46] T.C. Chou, Cancer Research 2010

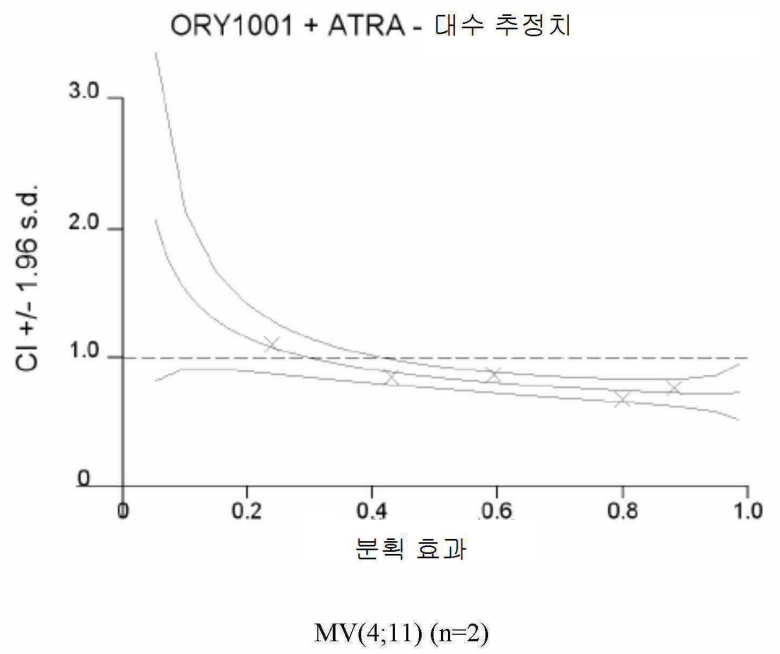
[0421]

도면

도면1

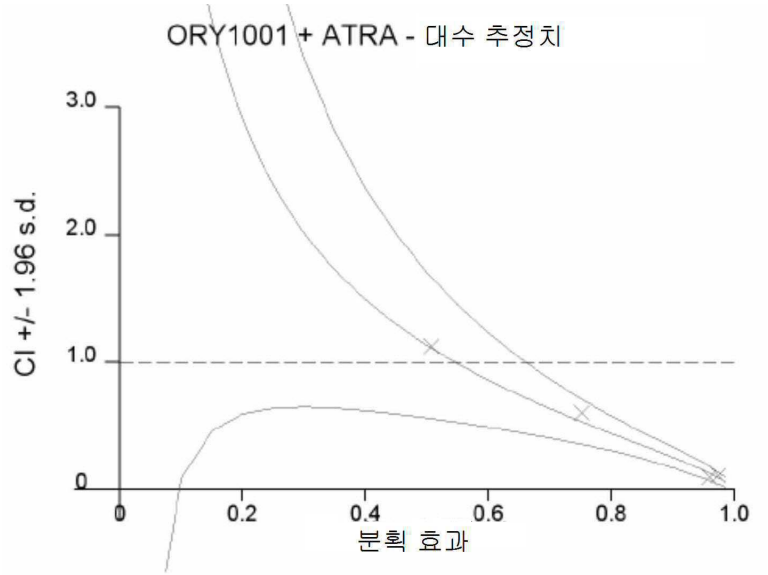


도면2a



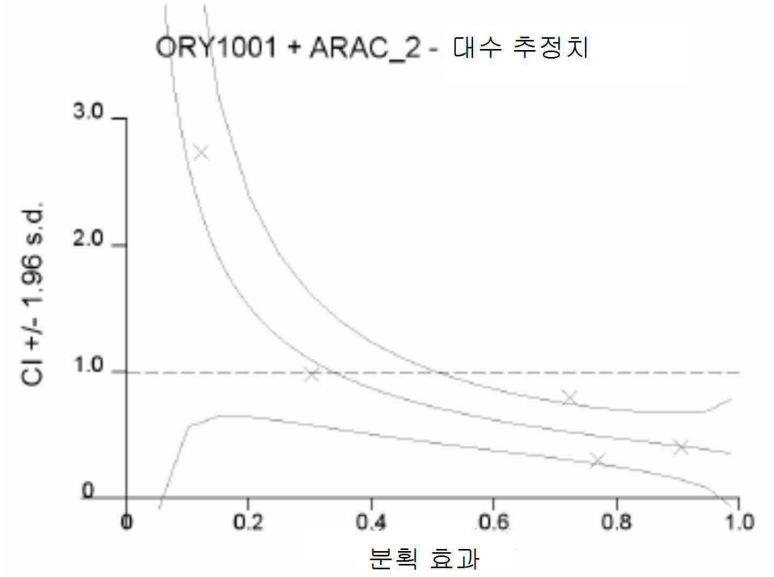
MV(4;11) (n=2)

도면2b



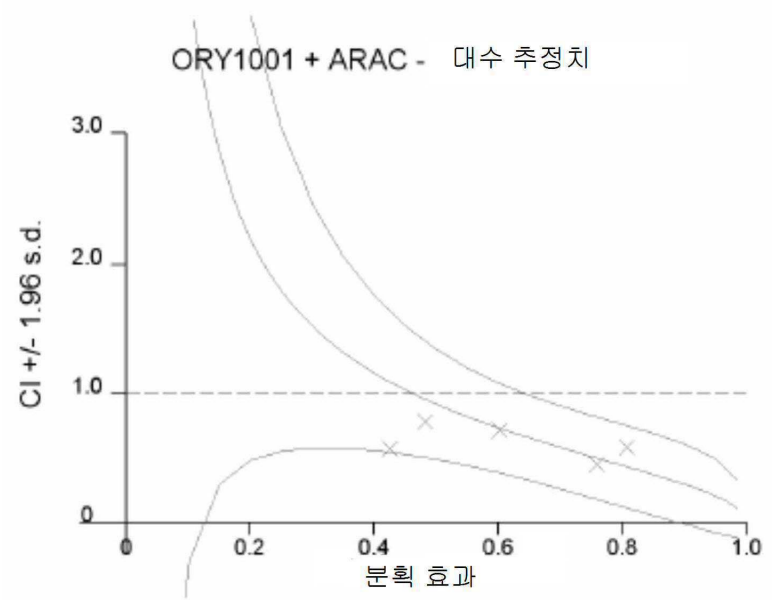
MOLM-13 (n=2)

도면3a



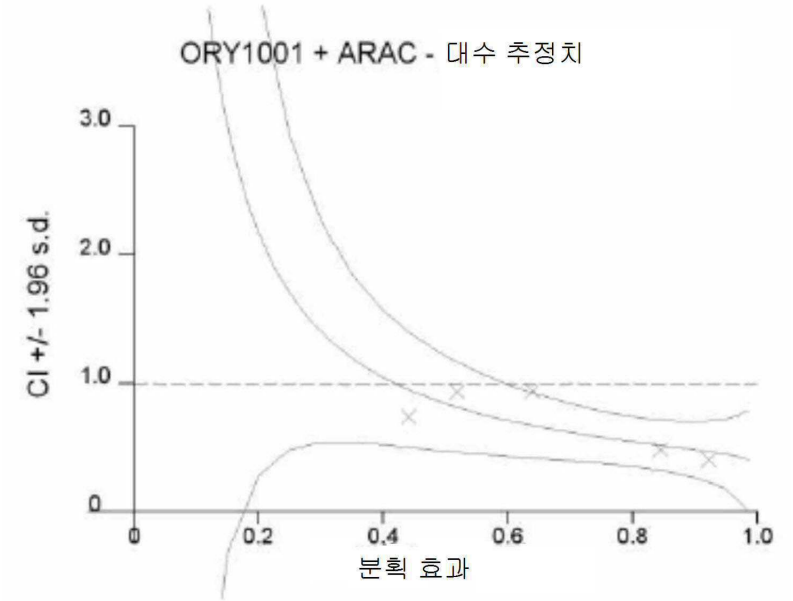
MV(4;11) (n=1)

도면3b



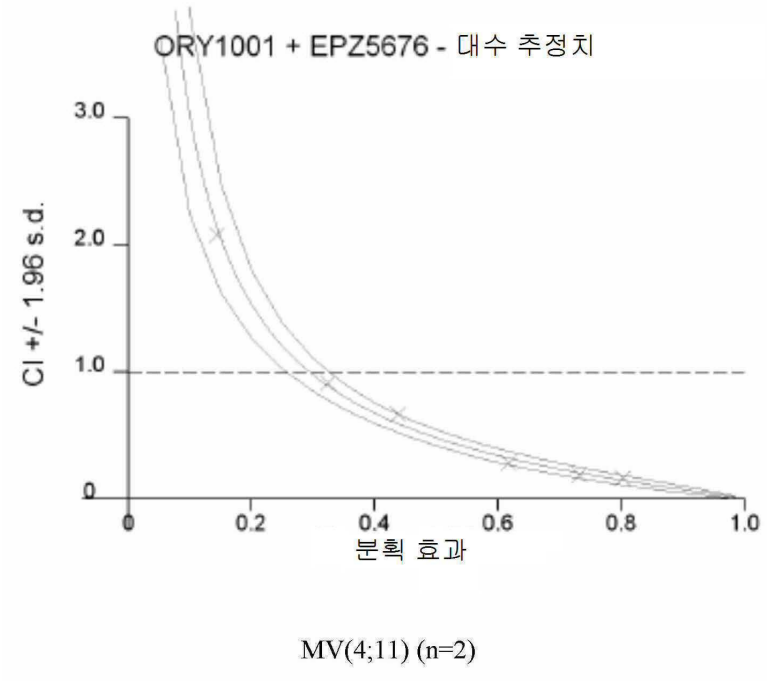
OCI-AML3 (n=2)

도면3c



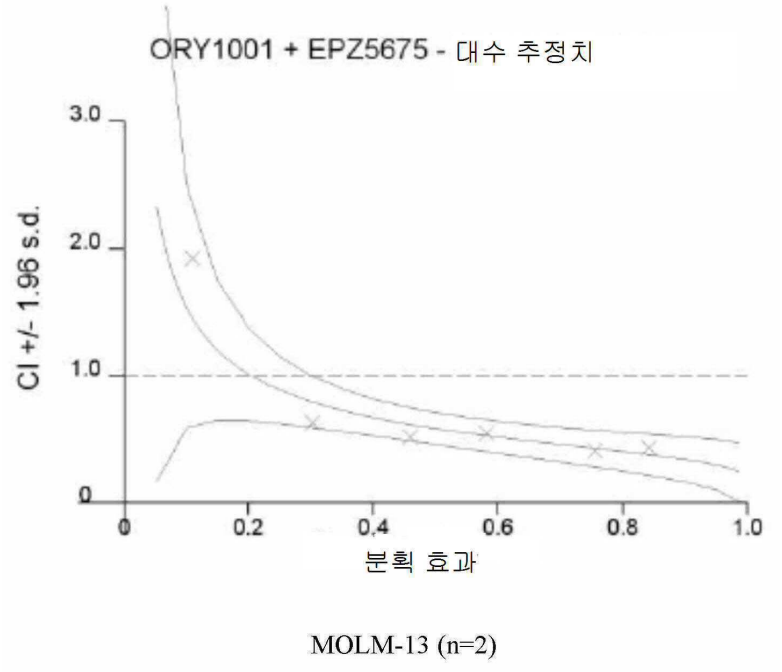
MOLM-13 (n=2)

도면4a



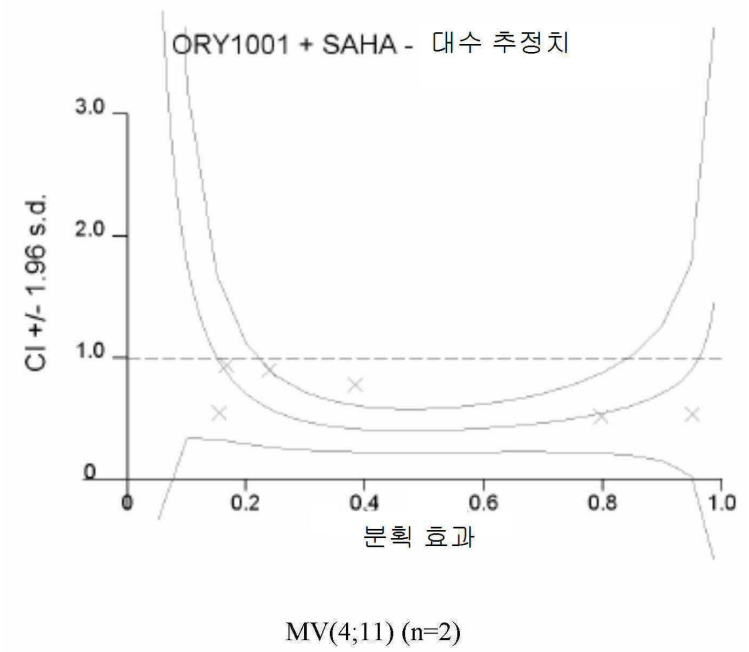
MV(4;11) (n=2)

도면4b



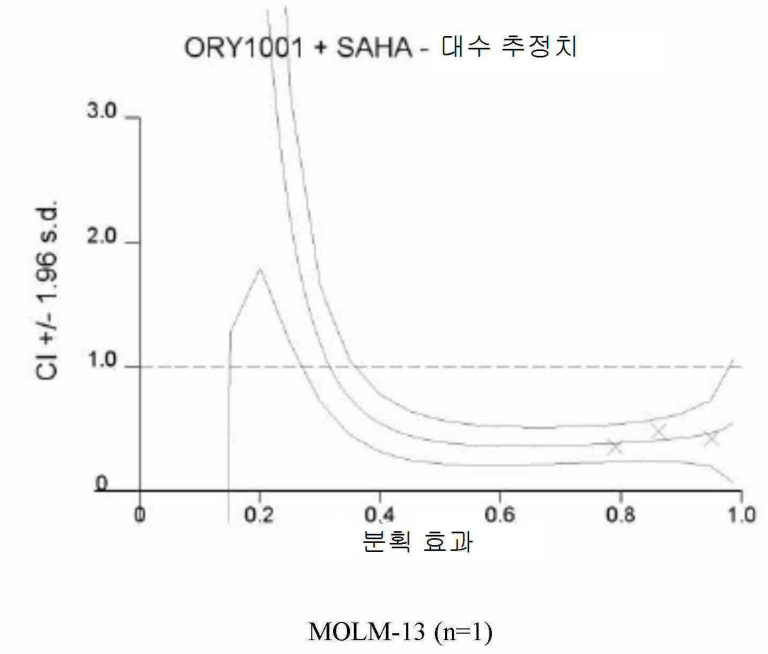
MOLM-13 (n=2)

도면5a



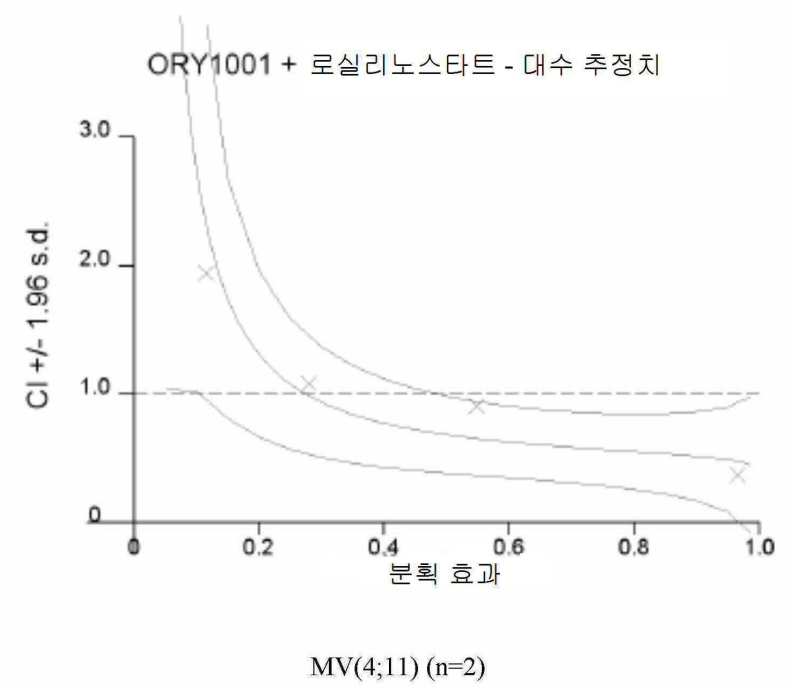
MV(4;11) (n=2)

도면5b



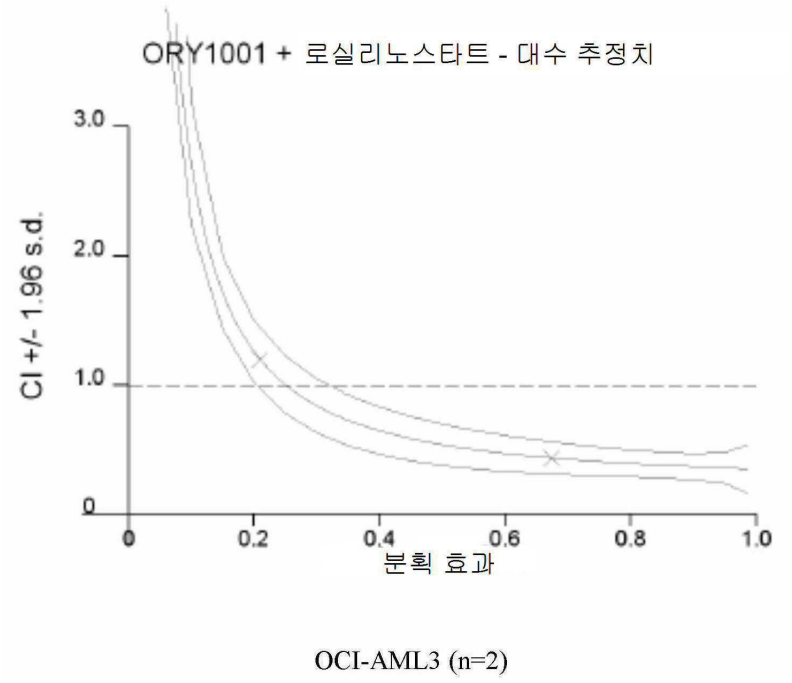
MOLM-13 (n=1)

도면6a



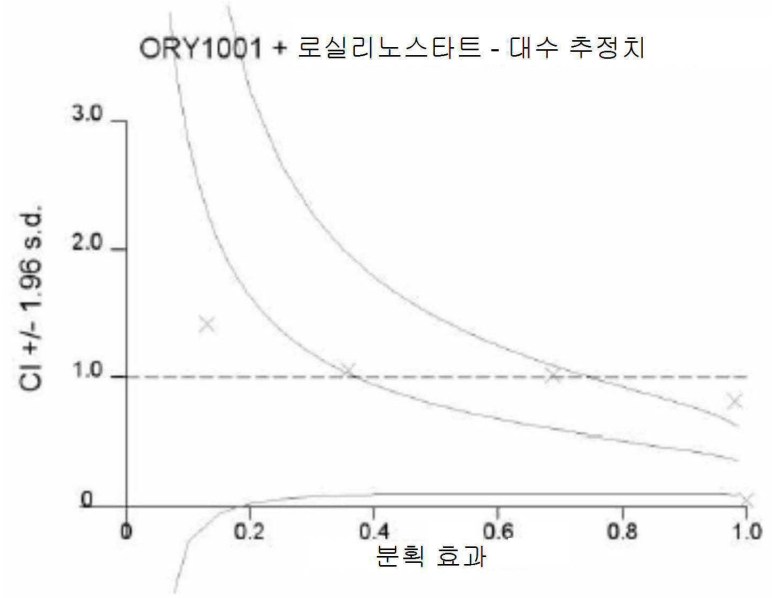
MV(4;11) (n=2)

도면6b



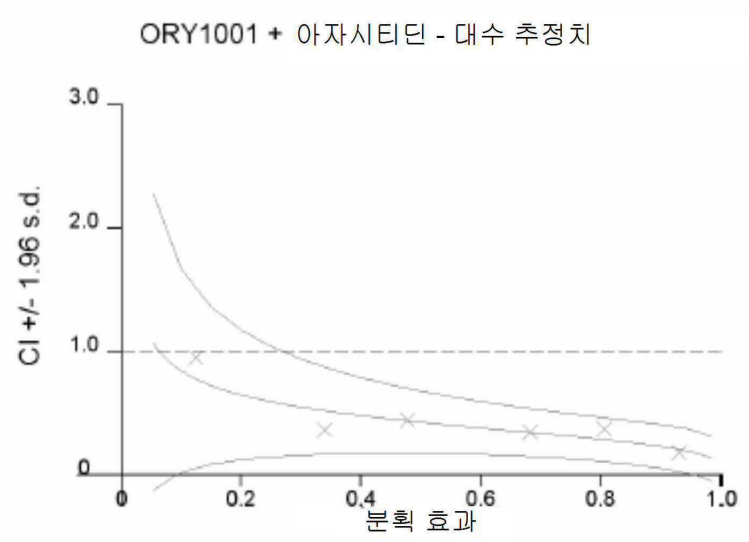
OCI-AML3 (n=2)

도면6c



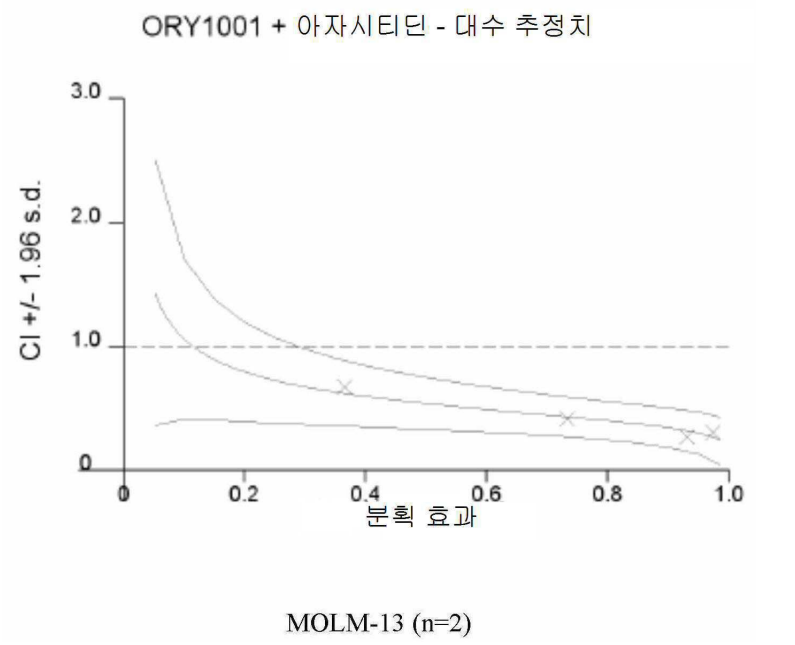
MOLM-13 (n=2)

도면7a



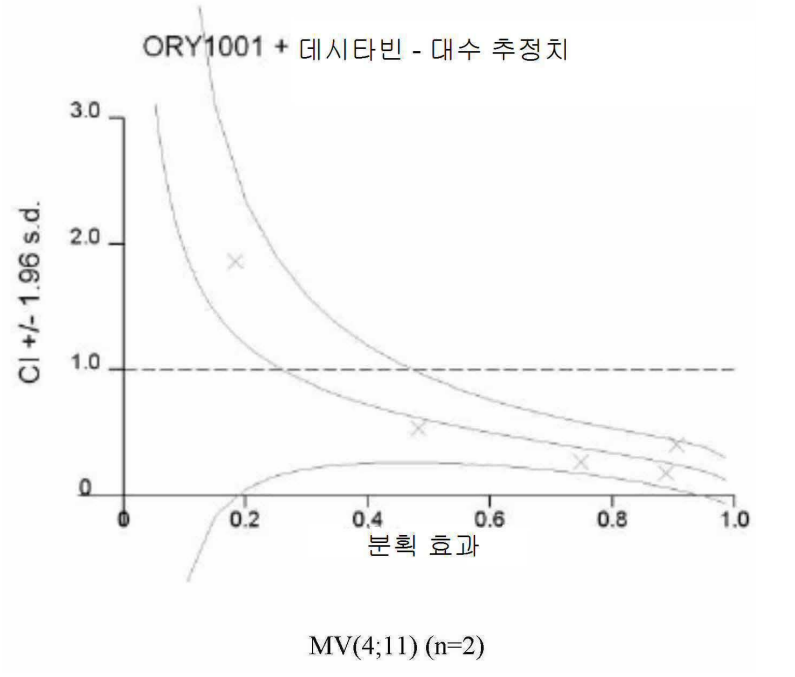
MV(4;11) (n=2)

도면7b



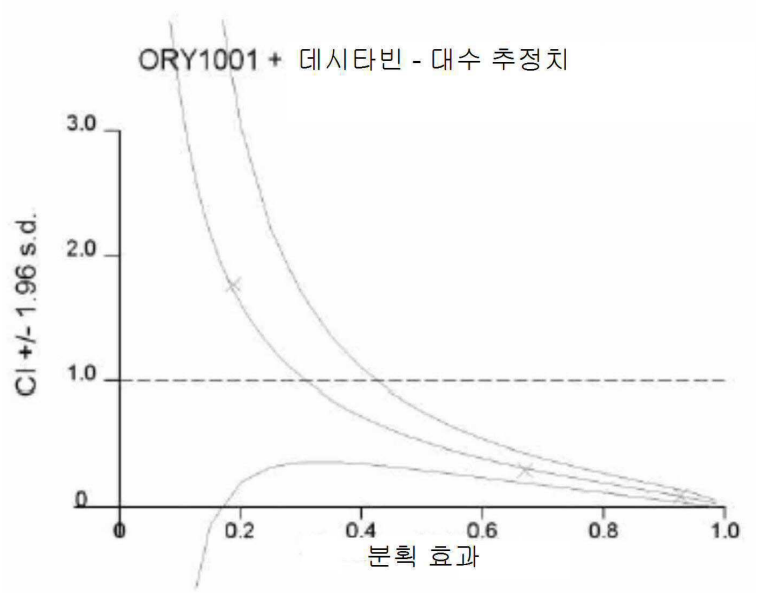
MOLM-13 (n=2)

도면8a



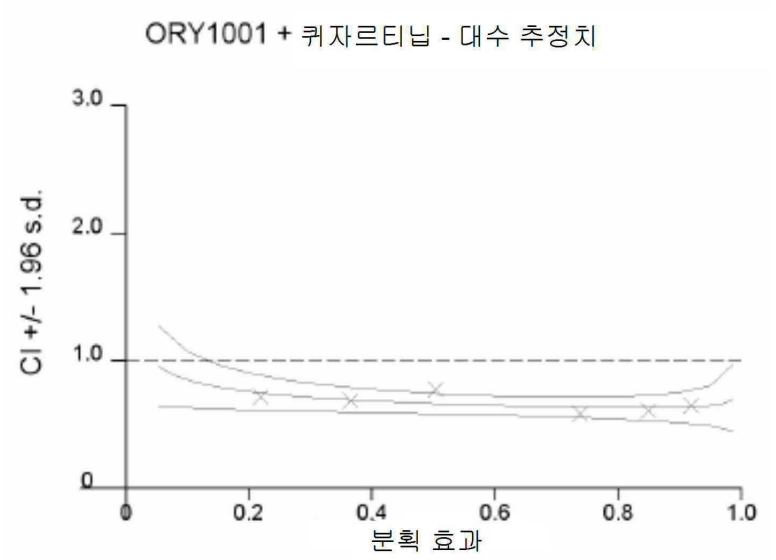
MV(4;11) (n=2)

도면8b



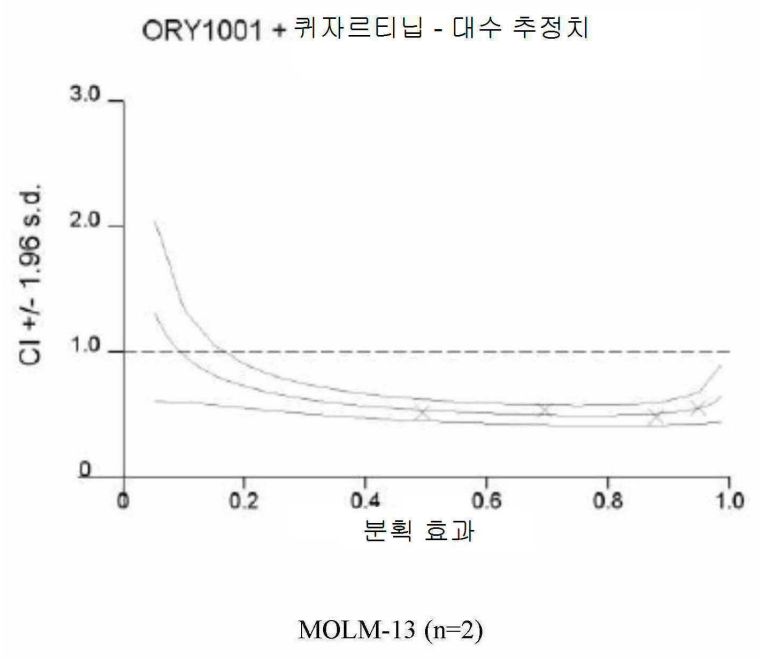
MOLM-13 (n=2)

도면9a



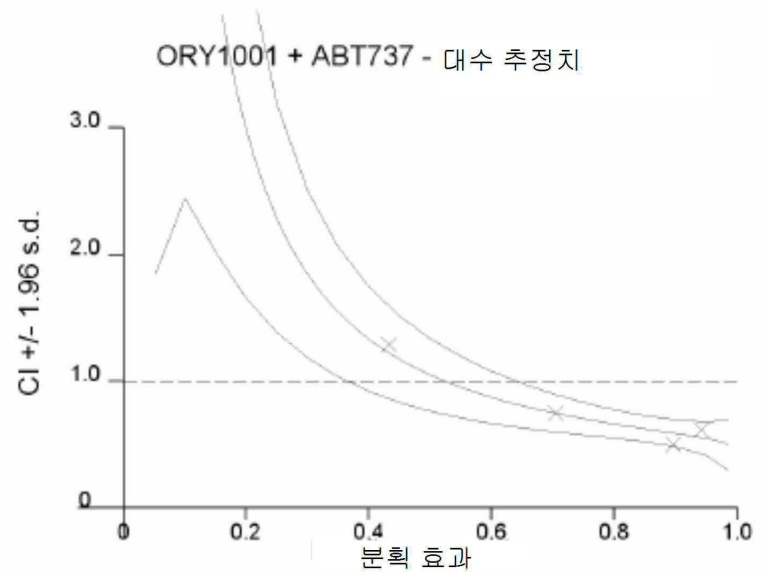
MV(4;11) (n=2)

도면9b



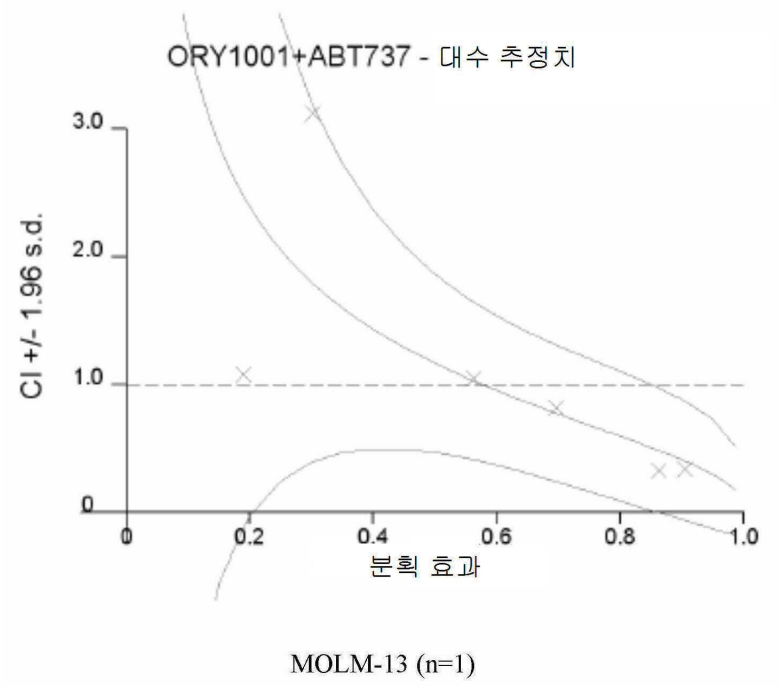
MOLM-13 (n=2)

도면10a



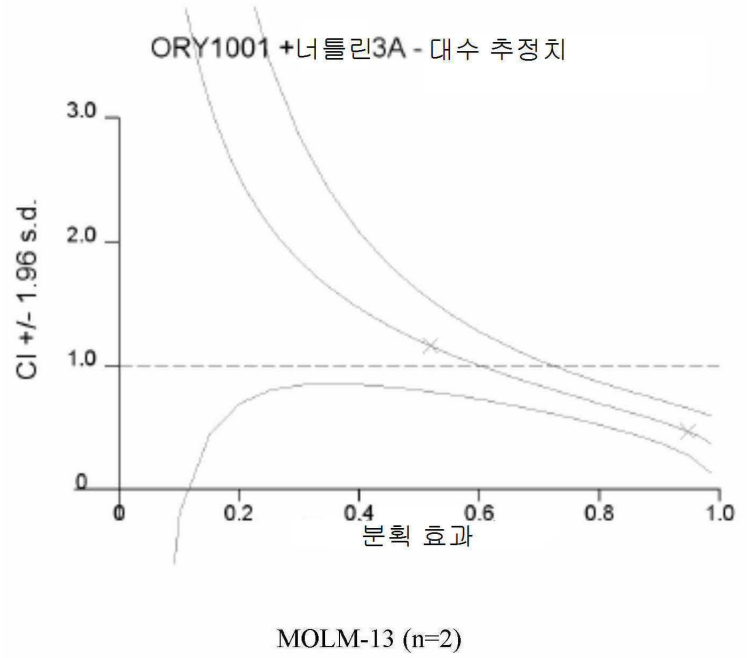
MV(4;11) (n=2)

도면10b



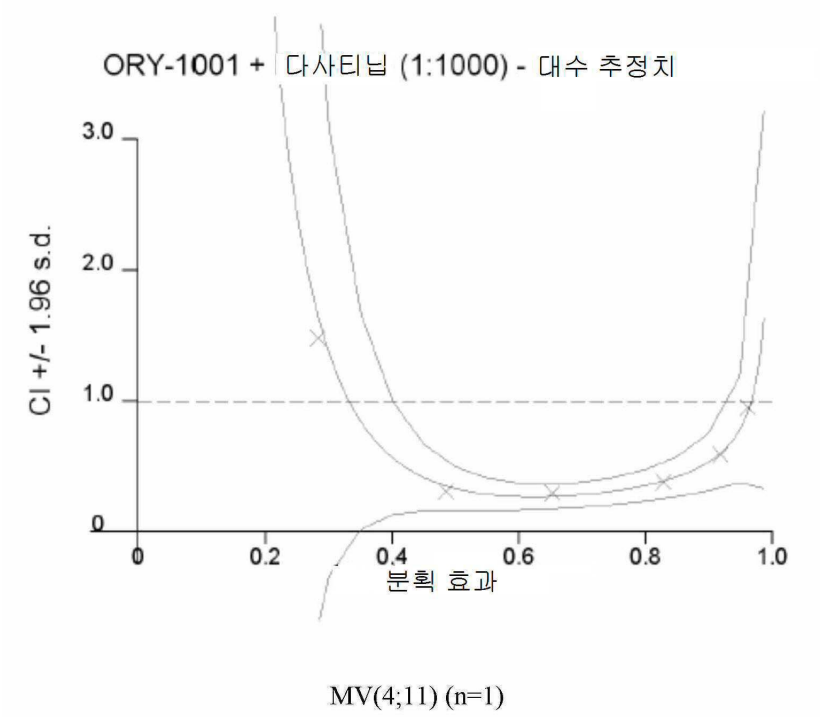
MOLM-13 (n=1)

도면11



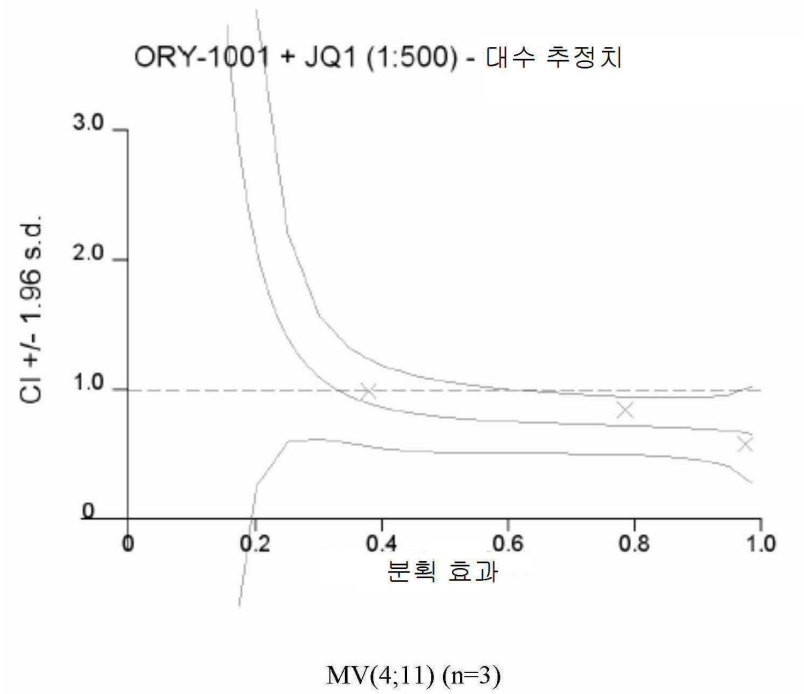
MOLM-13 (n=2)

도면12



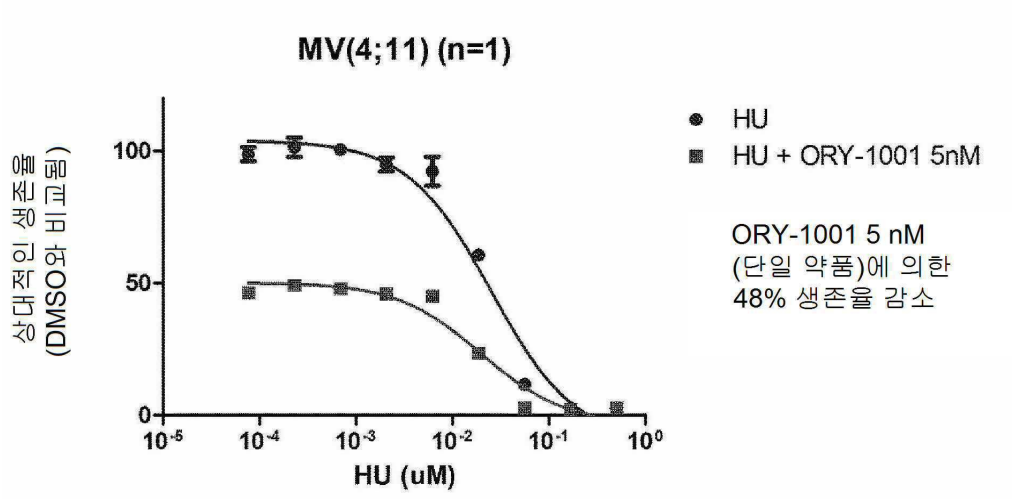
MV(4;11) (n=1)

도면13

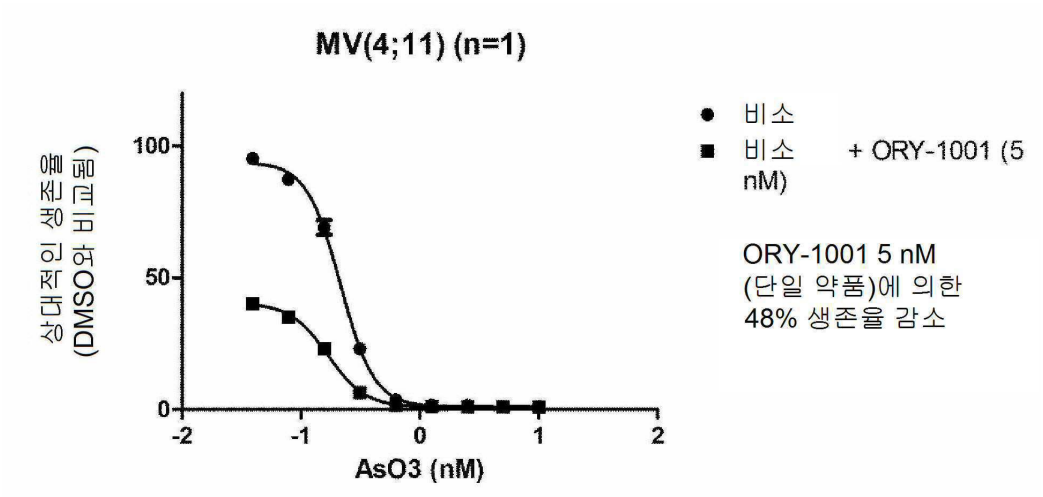


MV(4;11) (n=3)

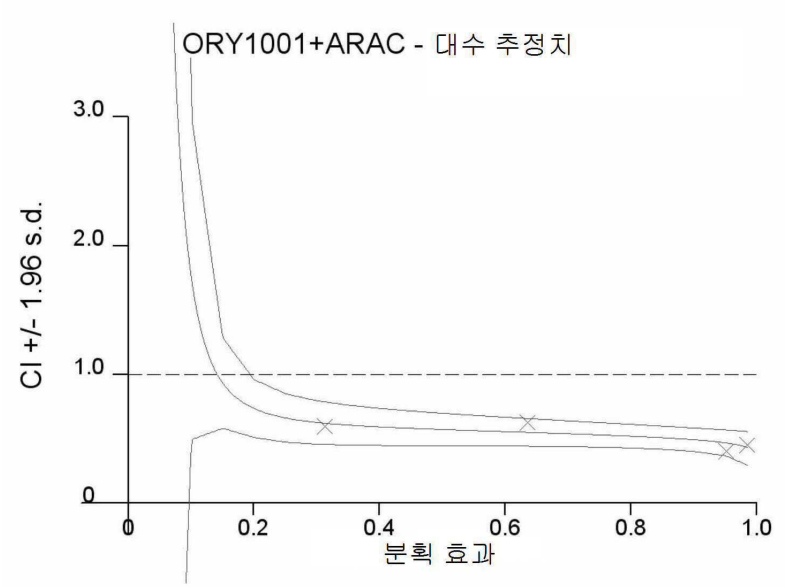
도면14


MV(4;11) (n=1)
상대적인 생존율
(DMSO와 비교됨)
100
50
0
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
HU (uM)
HU
HU + ORY-1001 5nM
ORY-1001 5 nM
(단일 약품)에 의한
48% 생존율 감소

도면15

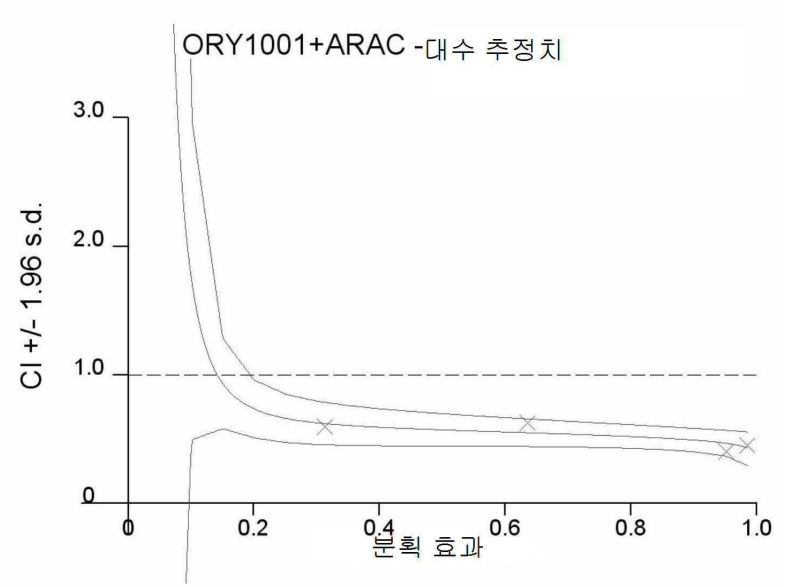

MV(4;11) (n=1)
상대적인 생존율
(DMSO와 비교됨)
100
50
0
-2
-1
0
1
2
AsO3 (nM)
비소
비소 + ORY-1001 (5 nM)
ORY-1001 5 nM
(단일 약품)에 의한
48% 생존율 감소

도면16



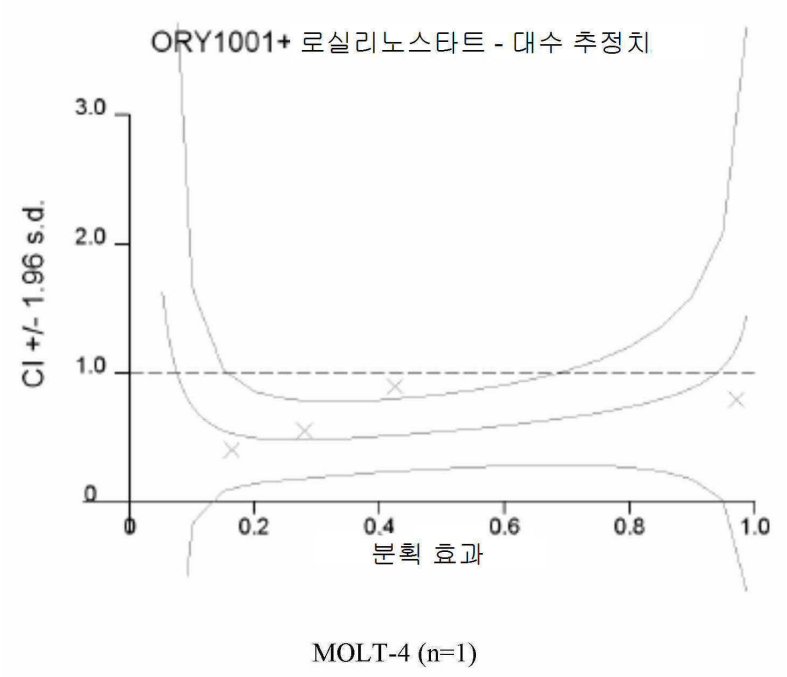
MOLT-4 (n=2)

도면17



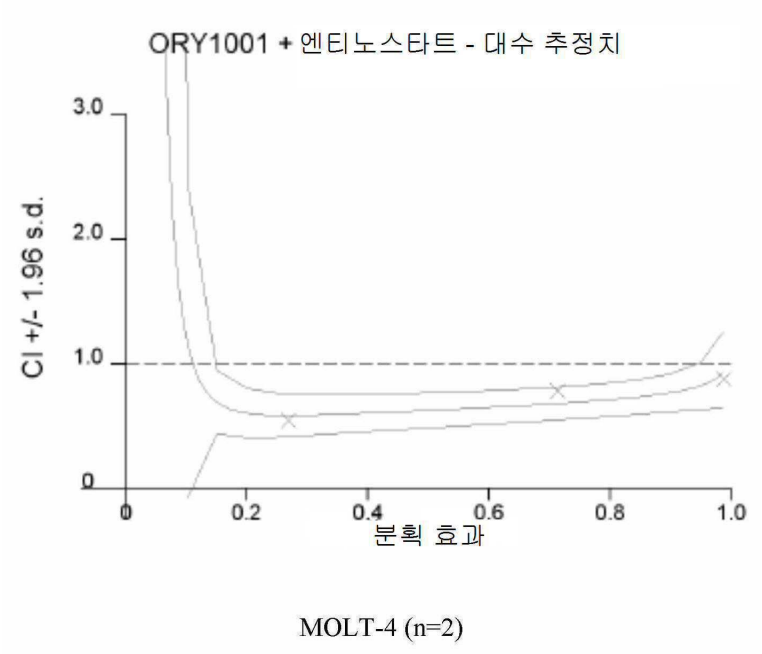
MOLT-4 (n=2)

도면18



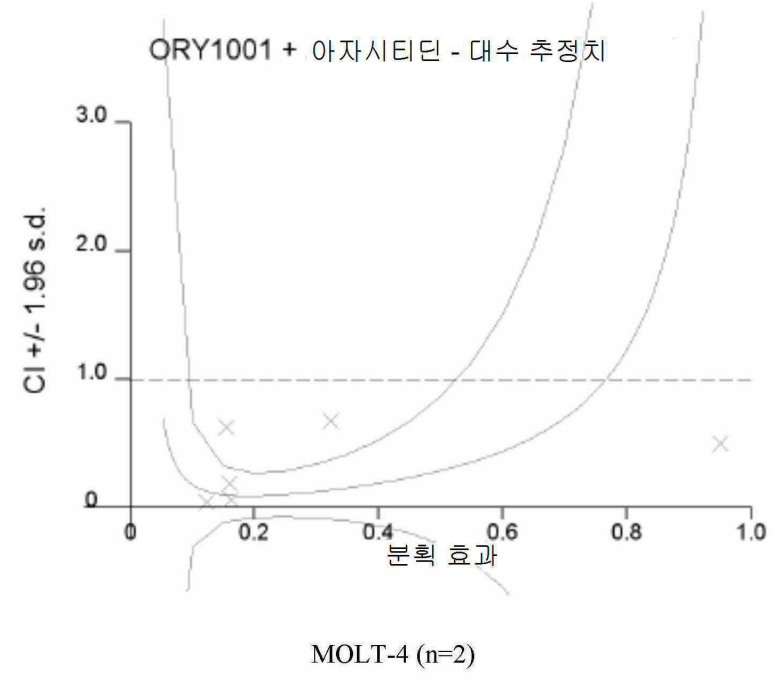
MOLT-4 (n=1)

도면19



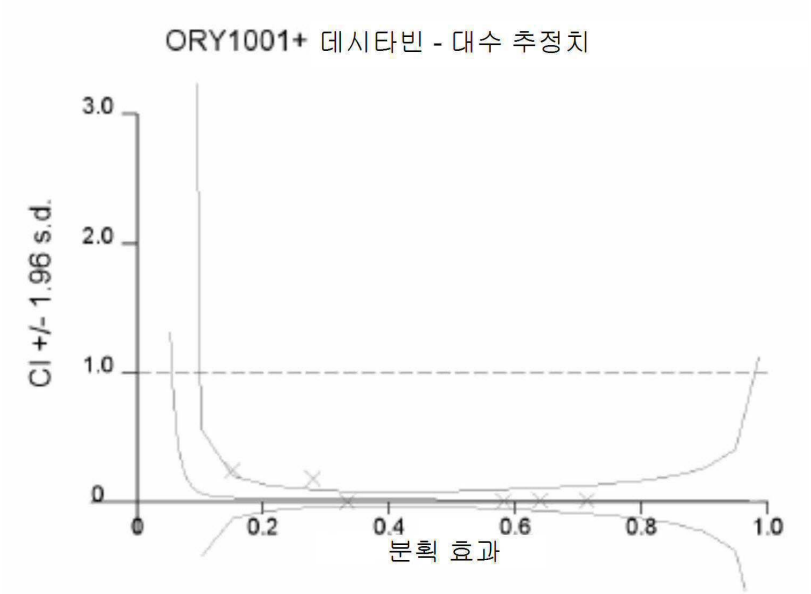
MOLT-4 (n=2)

도면20



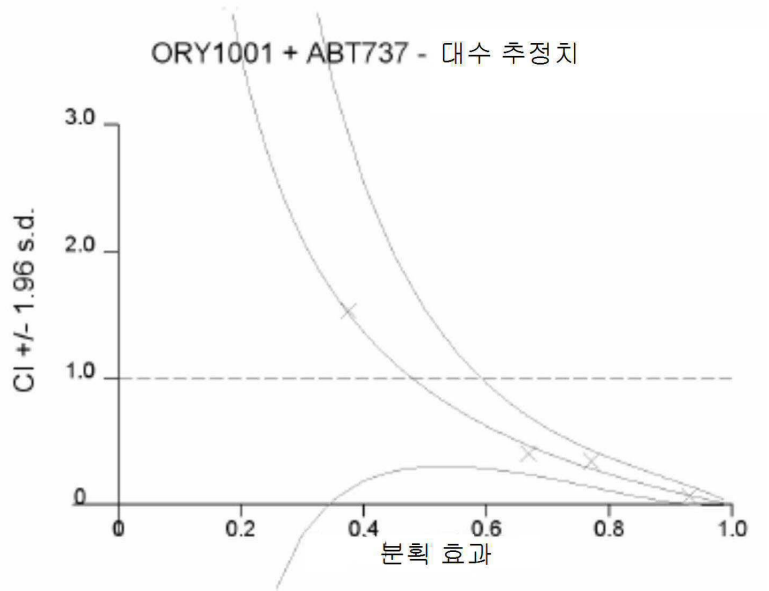
MOLT-4 (n=2)

도면21



MOLT-4 (n=1)

도면22



MOLT-4 (n=2)