



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0095035  
(43) 공개일자 2016년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/4439* (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/4439* (2013.01)  
*A61K 31/427* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7017707
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년07월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/066558
- (87) 국제공개번호 WO 2015/083101  
국제공개일자 2015년06월11일
- (30) 우선권주장  
13306679.5 2013년12월06일  
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자  
디 토마소, 엠마누엘  
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 잉크. 내  
제르마, 마리-캐롤린  
프랑스 에프-92506 뤼에유-말메종 세덱스 브와트 포스탈 308 노바티스 파마 에스.에이.에스. 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상영

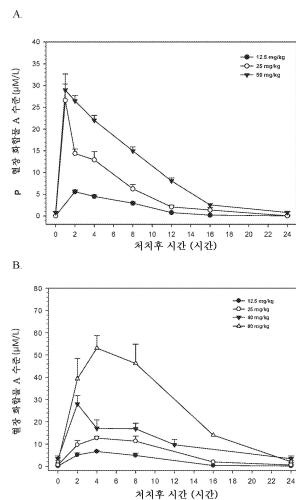
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 알파-이소형 선택성 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제를 위한 투여 요법

### (57) 요 약

본 발명은 치료적 유효량의 알파-이소형 선택성 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 2회 이상의 5일-연속 사이클에 대하여 경구 투여하며, 상기 화합물은 중식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 상기 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 상기 환자에서 중식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 알파-이소형 선택성 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

**대 표 도** - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

**A61K 2300/00** (2013.01)

(72) 발명자

**마사세시, 크리스티안**

프랑스 애프-92506 뤼에유-말메종 브와트 포스탈  
308 노바티스 파마 애스.에이.에스. 내

**프리치, 크리스틴**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인  
스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔이베에르 클라  
이벡 노파르티스 노파르티스 파마 아게 내

**슈넬, 크리스티안 웬**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인  
스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔이베에르 클라  
이벡 노파르티스 노파르티스 파마 아게 내

**타보라스, 란자나**

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라  
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

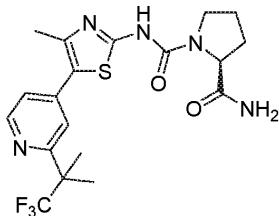
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법.

<화학식 I>



#### 청구항 2

첫번째로, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 제1항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 약 100 mg 내지 약 450 mg의 양으로 연속 1일 스케줄로 경구 투여에 의하여 투여하고,

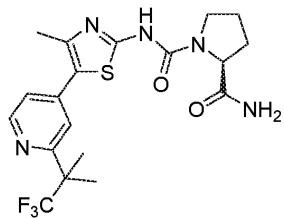
두번째로, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 환자에게 투여한 후 상기 환자가 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능부전, 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 및 과민증, 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 췌장염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 부작용을 갖는지를 결정하고,

세번째로, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여에 의하여 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 감소시키며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 3

증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여하며, 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일 동안 투여하지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

## &lt;화학식 I&gt;



## 청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량이 약 200 mg 내지 약 400 mg인 방법 또는 용도.

## 청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 (q.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여되는 방법 또는 용도.

## 청구항 6

제1항 또는 제3항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 (b.i.d) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여되는 방법 또는 용도.

## 청구항 7

제1항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 한 항의 방법 또는 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항의 용도에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2일의 기간 동안 투여되지 않는 방법 또는 용도.

## 청구항 8

제5항에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클에서의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여와 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 3일의 기간 동안 투여되지 않는 방법 또는 용도.

## 청구항 9

제6항에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여와 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 2.5 일의 기간 동안 투여되지 않는 방법 또는 용도.

## 청구항 10

제1항 또는 제3항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에서 하나 이상의 부작용의 경중도, 발생률 또는 빈도의 경감, 감소 또는 완화 때까지 2회 이상의 상기 5일-연속 사이클로 투여되는 방법 또는 용도.

## 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 부작용이 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능부전, 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 췌장염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 병태인 방법 또는 용도.

## 청구항 12

제1항 또는 제3항에 있어서, 증식성 질환이 암인 방법 또는 용도.

### 청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서, 증식성 질환이 폐, 기관지, 전립선, 유방 (산발성 유방암 및 코우덴병 환자 포함), 결장, 직장, 결장 암종, 결장직장 선종, 췌장, 위장, 간세포, 위장, 위, 난소, 편평 세포 암종 및 두경부의 암으로부터 선택된 암인 방법 또는 용도.

### 청구항 14

제1항 또는 제3항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되는 방법 또는 용도.

### 청구항 15

치료적 유효량의 제1항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여하며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는 치료 요법.

### 청구항 16

제1항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 1 종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 상기 제약 조성물을 2회 이상의 5 일-연속 사이를 동안 경구 투여하며 상기 조성물을 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는다는 지시사항과 조합하여 포함하는 패키지.

## 발명의 설명

### 기술 분야

**[0001]** 본 발명은 치료적 유효량의 알파-이소형 선택성 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 상기 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법; 투여 요법에 의하여 투여되는 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도; 상기 투여 요법에 의한 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 치료 요법; 및 그의 관련 제약 조성물 및 패키지에 관한 것이다.

### 배경 기술

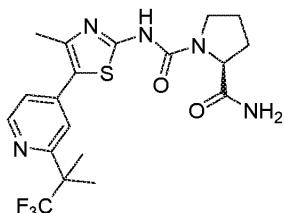
**[0002]** 포스파티딜이노시톨 3-키나제 ("PI-3 키나제" 또는 "PI3K")는 이노시톨 지질의 D-3' 위치로의 포스페이트의 전달을 촉매하여 포스포이노시톨-3-포스페이트 ("PIP"), 포스포이노시톨-3,4-디포스페이트 ("PIP2") 및 포스포이노시톨-3,4,5-트리포스페이트 ("PIP3")를 생성하며, 또한 플렉스트린-상동성, FYVE, Phox 및 기타 인지질-결합 도메인을 함유하는 단백질을 종종 형질 막에서의 다양한 신호전달 복합체에 도킹시켜 신호전달 캐스케이드에서 제2의 메신저로서 작용하는 지질 키나제의 패밀리를 포함한다 (Vanhaesebroeck et al., *Annu. Rev. Biochem* 70:535 (2001); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001)). 인간 세포는 클래스 IA PI3K 효소의 촉매 p110 서브유닛 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  이소형)을 코딩하는 3종의 유전자 (PIK3CA, PIK3CB 및 PIK3CD)를 함유한다. 이러한 촉매 p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  및 p110 $\delta$  서브유닛은 p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  또는 p55 $\gamma$  일 수 있는 조절 서브유닛과 구성적으로 연관된다. p110 $\alpha$  및 p110 $\beta$ 는 대부분의 조직에서 발현된다. 클래스 1B PI3K는 2종의 조절 서브유닛, p101 또는 p84 중 1종과 연관된 촉매 p110 $\gamma$  서브유닛으로 이루어진 이종이량체인 하나의 패밀리 구성원을 갖는다 (Fruman et al., *Annu Rev. Biochem.* 67:481 (1998); Suire et al., *Curr. Biol.* 15:566 (2005)). p85/55/50 서브유닛의 모듈식 도메인은 활성화 수용체 및 세포질 티로신 키나제 상의 특정한 서열 문맥에서 포스포티로신 잔기와 결합하여 클래스 1A PI3K의 활성화 및 국재화를 유발하는 Src 상동성 (SH2) 도메인을 포함한다. 클래스 1B뿐 아니라, p110 $\beta$ 는 일부 상황에서 웹티드 및 비-웹티드 리간드의 다양한 래퍼토리를 결합하는 G 단백질-커플링된 수용체에 의하여 직접적으로 활성화된다 (Stephens et al., *Cell* 89:105 (1997));

Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001)). 결과적으로, 클래스 I PI3K의 생성된 인지질 산물은 상류 수용체를 증식, 생존, 화학주성, 세포 트래픽킹, 운동성, 대사, 염증성 및 알레르기 반응, 전사 및 번역을 포함하는 하류 세포 활성과 연결시킨다 (Cantley et al., *Cell* 64:281 (1991); Escobedo and Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl et al., *Cell* 69:413 (1992)).

[0003] 종종 Akt 활성화를 통해 생존을 증가시키는 PI3K의 이상 조절은 인간 암에서 가장 흔한 사건 중 하나이고, 여러 수준으로 발생하는 것으로 밝혀졌다. 이노시톨 고리의 3' 위치에서 포스포이노시티드를 탈인산화시키며, 그리하여 PI3K 활성을 길항시키는 종양 억제 유전자 PTEN은 다양한 종양에서 기능적으로 결실되어 있다. 기타 종양에서, p110 $\alpha$  이소형에 대한 유전자, PIK3CA, 및 Akt에 대한 유전자가 증폭되며, 그의 유전자 산물의 증가된 단백질 발현이 여러 인간 암에서 입증되었다. 게다가, p85-p110 복합체를 상향-조절하는 p85 $\alpha$ 의 돌연변이 및 전위가 인간 암에서 기재되었다. 마지막으로, 하류 신호전달 경로를 활성화시키는 PIK3CA에서의 체세포 미스센스 돌연변이는 결장직장암의 32%, 아교모세포종의 27%, 위암의 25%, 간세포 암종의 36% 및 유방암의 18-40%를 비롯한 광범위한 인간 암에서 상당한 빈도로 기재되어 왔다 (Samuels et al., *Cell Cycle* 3(10):1221 (2004); Hartmann et al., *Acta Neuropathol.*, 109(6):639 (June 2005); Li et al., *BMC Cancer* 5:29 (March 2005); Lee et al., *Oncogene*, 24(8):1477 (2005); Backman et al., *Cancer Biol. Ther.* 3(8): 772-775 (2004); Campbell et al., *Cancer Research*, 64(21): 7678-7681 (2004); Levine et al., *Clin. Cancer Res.*, 11(8): 2875-2878 (2005); 및 Wu et al., *Breast Cancer Res.*, 7(5):R609-R616 (2005)).  $\alpha$ -이소형을 포함한 PI3K의 탈조절은 인간 암 및 증식성 질환과 연관된 가장 흔한 탈조절 중 하나이다 (Parsons et al., *Nature* 436:792 (2005); Hennessey et al., *Nature Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005)).

[0004] (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-(4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일)-아미드)는 클래스 IA PI3K의 알파 ( $\alpha$ )-이소형을 잠재적으로 및 선택적으로 표적화하는 특정 2-카르복스아미드 시클로아미노 우레아 유도체 화합물이다. 이러한 화합물은 하기 화학적 구조를 갖는다:

[0005] <화학식 I>



[0006]

[0007] (이하, "화학식 I의 화합물" 또는 "화합물 A"). 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 적절한 제제 및 그의 제조 방법은 PCT 출원 WO2010/029082에 기재되어 있다.

[0008] I상 임상 시험에서, 이러한 알파-이소형 선택성 PI3K 억제제인 화합물 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-(4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일)-아미드)는 PIK3CA 유전자에서의 변형을 수반하는 진행성 고형 악성종양을 갖는 환자의 단일 약물 처치에서의 임상적 효능이 입증되었다. 용량 증가 단계에서, 과용량 제어하의 베이지안(Bayesian) 로지스틱 회귀 모델에 의하여 안내된 바와 같이 환자에게 상기 화합물을 (a) 28 일 동안 연속 1일 스케줄에서 30 mg 내지 450 mg 범위내의 용량으로 1일 1회 (q.d.) 또는 (b) 28 일 동안 연속 1일 스케줄에서 120 mg 내지 200 mg 범위내의 용량으로 1일 2회 (b.i.d.) 경구 투여하였다. 최대 허용 용량 (MTD)의 측정 후, 용량 확대 단계를 실시하여 PIK3CA 변형을 갖는 두경부암을 갖는 환자, PIK3CA 변형을 갖는 고형 종양을 갖는 환자 및 PIK3CA 야생형 ER+/ HER2-유방암을 갖는 환자를 추가로 처치하였다. 상기 화합물의 임상적 효능은 이전에 입증되었다. 2013년 2월 15일자로 유방암 (1명의 환자, 확인됨), 결장직장암 (1명의 환자 확인됨), 자궁내막암 (1명의 환자, 확인됨) 및 자궁경부암 (1명의 환자 확인됨)을 앓고 있는 환자를 비롯한  $\geq 270$  mg/일로 처치된 여러 명의 환자에게서 부분 반응이 관찰되었다는 것을 확인하였다. (Gonzalez-Angulo et al., "Safety, pharmacokinetics and preliminary activity of the  $\alpha$ -specific PI3K inhibitor BYL719: results from the first-in-human study", Presentation at the 2013 ASCO Annual Meeting, held May 31-June 4, 2013 in Chicago, IL).

[0009] I기 임상 시험에서 상기 화합물의 임상 효능에도 불구하고, 1일 1회 또는 1일 2회 연속 1일 스케줄로 투여한 일부 환자는 고혈당증 (환자의 49%), 오심 (환자의 43%), 감소된 식욕 (환자의 34%), 설사 (환자의 35%), 발진 및 과민증 (환자의 34%), 무력증/피로 (환자의 34%), 구토, 구내염, 미각이상 및/또는 소화불량을 비롯한 (이에 한

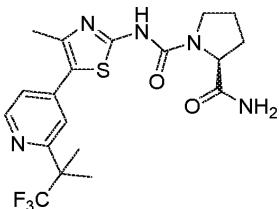
정되지 않음) 하나 이상의 부작용 또는 유해한 사례가 입증되었다. (Gonzalez-Angulo et al., Presentation at the 2013 ASCO Annual Meeting, held May 31-June 4, 2013 in Chicago, IL).

[0010] 현재, 증식성 질환, 특히 암의 치료에 대하여 임상적으로 유효하며, 또한 약물의 (예, 경중도, 발생률 또는 빈도에 의한) 임의의 공지된 및 공지되지 않은 부작용을 경감, 감소 또는 완화시키는 투여량 또는 투여 요법으로 환자에게 투여될 수 있는 유효한 알파( $\alpha$ )-이소형 선택성 PI3K 억제제에 대한 미충족 수요가 존재한다. 이는 본 발명 이전에 임의의 알파-이소형 선택성 PI3K 억제제에 대하여서는 달성되지 않은 것으로 밝혀졌다.

### 발명의 내용

[0011] 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다:

[0012] <화학식 I>



[0013] 추가의 실시양태에서, 본 발명은

[0014] 첫번째로, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 약 100 mg 내지 약 450 mg의 양으로 연속 1일 스케줄로 경구 투여에 의하여 투여하고,

[0015] 두번째로, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 환자에게 투여한 후 상기 환자가 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능부전 (예, 간 손상 또는 간 질환, 아스파르테이트 트랜스아미나제 수준 상승, 알라닌 아미노트랜스페라제 수준 상승 등), 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 궤장염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 부작용을 갖는지를 결정하고,

[0016] 세번째로, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여에 의하여 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 감소시키며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0017] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 약 100 mg 내지 약 450 mg, 바람직하게는 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 보다 바람직하게는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 1일 용량으로 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한 사전처치로부터 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능부전 (예, 간 손상 또는 간 질환, 아스파르테이트 트랜스아미나제 수준 상승, 알라닌 아미노트랜스페라제 수준 상승 등), 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 궤장염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0018] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으

로 경구 투여되며, 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0020] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 경구 투여되며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0021] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 약 100 mg 내지 약 450 mg의 양을 포함하며, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0022] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 치료 요법에 관한 것이다.

[0023] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 포함하는 제약 조성물을 포함하며 상기 제약 조성물을 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 조성물을 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는다는 지시사항과 조합하여 포함하는 패키지에 관한 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 누드 마우스에서 12.5, 25 및 50 mg/kg qd (A) 및 누드 래트에서 12.5, 25, 40 및 80 mg/kg qd (B)로 화합물 A를 경구 투여한 후의 농도-시간 프로파일을 도시한다.

도 2는 누드 마우스에서 50 mg/kg qd (A) 및 누드 래트에서 40 mg/kg qd (B)로 화합물 A를 경구 투여한 후 혈장 농도의 실측치 대 예상치를 도시한다.

도 3은 연속 1일 스케줄에서 누드 마우스에서 6.25, 12.5, 25 및 50 mg/kg qd (A) 및 누드 래트에서 6.25, 12.5, 25, 40, 50 및 80 mg/kg qd (B)로 화합물 A를 경구 투여한 후 혈장 농도의 실측치 대 예상치를 도시한다.

도 4A 및 4B는 PK 모델링 실험에서 누드 마우스에서 연속 1일 스케줄 (A) 및 차후의 반복 확인 PK 모델링 실험 (B)에서 40 mg/kg 2qd로 화합물 A를 경구 투여한 후 혈장 농도의 실측치 대 예상치를 도시한다.

도 5는 Rat1-myR P110α 종양에서, 화합물 A를 사용한 처치후 상이한 시점에서 수반하여 측정한 종양 조직 농도와 페센트 S473P-Akt 억제 사이의 관계를 도시한다.

도 6은 50 mg/kg qd로 화합물 A로 처치한 Rat1-myR P110α 종양에서, S473P-Akt 억제의 생체내 IC<sub>50</sub>에 대한 시간에 의해 측정된 노출과 항-종양 효능 사이의 관계를 도시한다.

도 7은 다양한 용량의 화합물 A로 경구 qd로 처치한 마우스 및 래트에서 관찰된 종양 PD 마커 (pAkt) 반응과 항-종양 효능 사이의 관계를 도시한다.

도 8은 누드 마우스 및 래트에서 다양한 용법으로 연속 1일 스케줄에서 6.25 내지 70 mg/kg에서 화합물 A의 경구 투여 후 종양 성장 억제의 실측치 대 예상치를 도시한다.

도 9는 누드 마우스에서 화합물 A 처치후 동일한 프로브에서 측정한 혈장 화합물 A 농도와 혈장 인슐린 수준 (A) 또는 혈당 수준 (B) 사이의 관계를 도시한다.

도 10은 누드 래트에서 화합물 A 처치후 동일한 프로브에서 측정한 혈장 화합물 A 농도와 혈장 인슐린 수준 (A) 또는 혈당 수준 (B) 사이의 관계를 도시한다.

도 11은 누드 마우스 및 래트에서 2회 연속 투여 사이에서 혈장 고혈당증 역치를 넘은 시간 분율과 체중 감량 사이에 관찰된 상관관계를 도시한다.

도 12는 화합물 A의 용량을 증가시키면서 연속 1일 스케줄에서 qd 또는 2qd 경구 처치된 누드 마우스에서 S473P-Akt에 대한 IC<sub>80</sub> 역치를 초과한 시간 분율에 의하여 측정된 모의 효능 곡선 및 화합물 A 고혈당증 역치를 초과한 노출 지속기간에 의하여 측정된 내약성(tolerability) 곡선을 도시한다.

도 13은 화합물 A의 용량을 증가시키면서 qd 또는 2qd 경구 처치된 누드 래트에서 S473P-Akt에 대한 IC<sub>80</sub> 역치를 초과한 시간 분율에 의하여 측정된 모의 효능 곡선 및 화합물 A 고혈당증 역치를 초과한 노출 지속기간에 의하여 측정된 내약성 곡선을 도시한다.

도 14는 대안의 스케줄 1 (A)에서의 20 mg/kg 또는 연속 1일 스케줄 (B)에서의 14 mg/kg qd에서 화합물 A로 경구 처치된 Rat1-myR P110α 종양을 지닌 누드 래트에서의 모의 효능을 도시한다.

도 15는 실시예 1에서 정의된 바와 같은 대안의 스케줄 1에서의 20 mg/kg 또는 연속 1일 스케줄에서의 14 mg/kg qd로 화합물 A로 경구 처치된 누드 래트에서의 모의 혈장 PK 프로파일을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

본 발명은 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0026]

본원에 사용된 일반적 용어는 다른 의미로 명백하게 언급되지 않는다면 하기 의미로 정의된다:

[0027]

용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 다른 의미로 나타내지 않는다면 그의 개방형 및 비제한적 의미로 본원에 사용된다.

[0028]

본 발명을 기재하는 문맥에서 (특히 하기 특허청구범위의 문맥에서) 단수 용어 및 유사한 언급은 본원에 다른 의미로 나타내거나 또는 문맥에 의하여 명백하게 모순되지 않는다면 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 복수형 형태가 화합물, 염 등에 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 간주한다.

[0029]

용어 "포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제" 또는 "PI3K 억제제"는 포스파티딜이노시톨 3-키나제의 활성을 표적, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭하는 것으로 본원에서 정의된다.

[0030]

용어 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 기타 문제의 합병증 없이 환자의 조직과의 접촉에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에서 정의된다.

[0031]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에서 하나 이상의 증상을 경감, 감소 또는 완화시키거나 또는 증식성 장애의 진행의 지연을 일으키는 치료 또는 치료 요법을 포함한다. 예를 들면, 치료는 장애의 하나 또는 여러 증상의 감소 또는, 장애, 예전대 암의 완전 박멸일 수 있다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "치료하다"는 또한 발병 (즉, 장애의 임상 징후 전의 기간)을 저지, 지연 및/또는, 장애의 발생 또는 악화의 위험을 감소시키는 것을 나타낸다.

[0032]

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 예방되는 상태, 질환 또는 장애와 관련되거나 또는 이에 의하여 야기된 하나 이상의 증상의 예방을 포함한다.

[0033]

용어 "임상적 유효" 또는 "치료적 유효"는 치료제를 사용하여 치료되는 상태, 질환 또는 장애의 임상적으로 관찰 가능한 기준선 징후 및 증상에 대한 관찰 가능한 개선이다.

[0034]

용어 "치료적 유효량"은 치료제를 사용하여 치료되는 상태, 질환 또는 장애의 관찰 가능한 기준선 징후 및 증상에 대한 관찰 가능한 개선을 제공하기에 충분한 양이다.

[0035]

용어 "제약 조성물"은 환자에게 영향을 미치는 특정한 질환 또는 병태를 예방 또는 치료하기 위하여 환자에게 투여되는 1종 이상의 치료제를 함유하는 혼합물 또는 용액을 지칭하는 것으로 본원에서 정의된다.

- [0036] 본원에서 사용된 바와 같은 어구 "5일-연속 사이클"은 명시된 치료제를 상기 환자에게 매일 5일 동안 투여한 후, 동일한 치료제를 상기 환자에게 그 다음에 투여하기 이전에 일정 기간 동안 투여하지 않는 것을 의미한다. 치료제는 1회 투여 단위 또는 복수회 투여 단위로 매일 투여할 수 있으며 및/또는 단일 용량 (1일 1회, q.d.) 또는 분할 용량 (1일 1회 초과, 예를 들면 1일 2회, b.i.d.)으로 투여될 수 있는 것으로 이해하여야 한다.
- [0037] 본원에서 사용된 바와 같은 어구 "연속 1일 스케줄"은 적어도 7 일 동안 또는 명시되지 않은 기간 동안 또는 치료가 필요한 동안 매일 상기 환자에게 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 치료제는 1회 투여 단위 또는 복수회 투여 단위로 매일 투여할 수 있으며 및/또는 단일 용량 (1일 1회, q.d.) 또는 분할 용량 (1일 1회 초과, 예를 들면 1일 2회, b.i.d.)으로 투여될 수 있는 것으로 이해하여야 한다.
- [0038] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "일"은 하나의 역일 또는 하나의 24-시간 기간을 지칭한다.
- [0039] 용어 "조합"은 본원에서 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합, 비-고정 조합 또는 조합 투여를 위한 부분들의 키트를 지칭하는데 사용되며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 추가의 치료제를 조합 파트너가 협동적, 예를 들면 상승작용적 효과를 나타내는 것이 가능하도록 동시에, 독립적으로 동시에 또는 시간 간격 내에 별도로 투여할 수 있다. 용어 "고정 조합"은 치료제, 예를 들면 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 추가의 치료제를 단일 개체의 형태 또는 투여 단위로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합" 또는 "부분들의 키트"는 치료제, 예를 들면 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 추가의 치료제를 별도의 개체 또는 투여 단위로서 동시에, 함께 또는 순차적으로 구체적인 시간 한계 없이 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 상기 투여는 환자의 체내에서 치료적으로 유효한 수준의 2종의 치료제를 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들면 3종 이상의 치료제의 투여에 적용된다.
- [0040] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "조합 투여"는 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것으로 정의되며, 치료제가 동일한 경로의 투여에 의하여 또는 동시에 투여될 필요 없는 처치 요법을 포함시키고자 한다.
- [0041] 용어 "환자", "대상체" 또는 "온혈 동물"은 동물을 포함시키고자 한다. 대상체의 예로는 포유동물, 예를 들면 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트 및 트랜스진 비-인간 동물을 들 수 있다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간, 예를 들면 뇌 종양 질환을 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나 또는 잠재적으로 앓을 수 있는 인간이다. 특히 바람직하게는 환자 또는 온혈 동물은 인간이다.
- [0042] 용어 "약" 또는 "대략"은 일반적으로 주어진 값 또는 범위의 10% 이내, 보다 바람직하게는 5% 이내인 것을 의미한다.
- [0043] WO2010/029082에는 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 알파-이소형에 대한 고 선택성 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀진 특이성 2-카르복스아미드 시클로아미노 우레아 유도체가 기재되어 있다. 본 발명에 적절한 알파-이소형 선택성 PI3K 억제제는 하기 화학식 I을 갖는 화합물 (이하, "화학식 I의 화합물" 또는 "화합물 A") 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:
- [0044] <화학식 I>
- 
- [0045]
- [0046] 화학식 I의 화합물은 또한 화합물 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-((4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일)-아미드)로서 공지되어 있다. 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 적절한 제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 PCT 출원 공개 번호 WO2010/029082에 기재되어 있으며, 그의 제조 방법은 예를 들면 그의 실시예 15에 기재되어 있다.
- [0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "염" ("또는 그의 염들" 또는 "또는 그의 염" 포함)은 단독으로 또는 화학식 I의 유리 화합물과의 혼합물로 존재할 수 있으며, 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다. 상기 염은 예를 들면

염기성 질소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물로부터, 바람직하게는 유기 또는 무기 산을 사용하여 산 부가 염으로서 형성되며, 특히 제약상 허용되는 염이다. 적절한 무기 산은 예를 들면 할로겐 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산이다. 적절한 유기 산은 예를 들면 카르복실산 또는 숤폰산, 예컨대 푸마르산 또는 메탄숤폰산이다. 분리 또는 정제를 위하여, 또한 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들면 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용할 수 있다. 치료 용도를 위하여, 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만을 (적용 가능한 경우 제약 제제의 형태로) 사용하므로, 이들이 바람직하다. 유리 형태의 화학식 I의 화합물 및 그의 염 형태의 것 사이의 밀접한 관계에 비추어 보면, 상기 및 하기에서의 유리 화합물에 대한 임의의 언급은 타당하게는 해당 염 및 부형제를 지칭하는 것으로 이해하여야 한다. 화학식 I의 화합물의 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이며; 제약상 허용되는 염을 형성하는 적절한 반대이온은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0048] 화학식 I의 화합물은 예를 들면 PCT 출원 공개 번호 WO2010/029082의 실시예 A 및 C를 비롯한 PI3K의 알파-이소형을 강력하게 및 선택적으로 억제하는 것으로 이미 입증되어 왔다. 관련 기술분야에 공지된 PI3K 억제제와는 대조적으로, 화학식 I의 화합물은 세포 검정에서 PI3K의 베타-이소형 ( $1.212 \mu\text{mol/l}$  의  $\text{IC}_{50}$ ), 델타-이소형 ( $0.077 \mu\text{mol/l}$  의  $\text{IC}_{50}$ ) 및 감마-이소형 ( $1.097 \mu\text{mol/l}$  의  $\text{IC}_{50}$ )보다 알파-이소형 ( $0.008 \mu\text{mol/l}$  의  $\text{IC}_{50}$ )을 더욱 강력하게 억제하며, Vps34, mTOR, DNA-PK 및 ATR에 대한 억제 활성이 결핍되어 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물은 PI3K의 야생형 알파-이소형, PI3K의 E545K 돌연변이 알파-이소형 및 PI3K의 H1047R 돌연변이 알파-이소형에 대한 억제 활성을 나타낸다.

[0049] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 약  $100 \text{ mg}$  내지 약  $450 \text{ mg}$ 의 투여량으로 그를 필요로 하는 인간 환자에게 경구 투여될 수 있다. 용어 "1일 용량"은 특정 환자에게 임의의 1일 이내에 투여되는 치료제의 총 투여량을 지칭한다. 추가의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 약  $200 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$  또는 1일 약  $240 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$  또는 1일 약  $300 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$  또는 1일 약  $350 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$ 의 1일 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 약  $350 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$ 의 1일 용량으로 인간 환자에게 투여된다.

[0050] 1일 용량은 상기 환자에게 단일 용량 (1일 1회, q.d.) 또는 분할 용량 (1일 1회 초과, 예를 들면 1일 2회, b.i.d.)으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일 1회 (q.d.) 투여된다. 추가의 실시양태에서, 1일 용량은 1일 2회 (b.i.d.) 투여된다.

[0051] 1일 용량은 상기 환자에게 단일 투여 단위로 또는 1일 용량을 구성하기 위한 복수 투여 단위의 양으로 투여될 수 있다.

[0052] 본 발명의 투여 요법에 의하면, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 환자에게 약  $100 \text{ mg}$  내지 약  $450 \text{ mg}$ 의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여되며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2일 동안 투여되지 않는다. 바람직하게는, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2일 동안 투여되지 않는다.

[0053] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 환자에게 1일 1회 (q.d.) 약  $100 \text{ mg}$  내지 약  $450 \text{ mg}$ , 바람직하게는 약  $350 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$ 의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여되며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2일 내지 약 3일의 기간 동안 투여되지 않는다.

[0054] 추가의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 환자에게 1일 2회 (b.i.d.) 약  $100 \text{ mg}$  내지 약  $450 \text{ mg}$ , 바람직하게는 약  $350 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$ 의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여되며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2일 내지 약 3일의 기간 동안 투여되지 않는다.

[0055] 본 발명의 투여 요법은 대안으로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 실제 투여의 타이밍에 대하여 정의될 수 있는 것으로 이해된다.

[0056] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 환자에게 1일 1회 (q.d.) 약  $100 \text{ mg}$  내지 약  $450 \text{ mg}$ , 바람직하게는 약  $350 \text{ mg}$  내지 약  $400 \text{ mg}$ 의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여되며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여 및, 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화

합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는다.

[0057] 추가의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 환자에게 1일 2회 (b.i.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg, 바람직하게는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 경구 투여되며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1회 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 2.5 일의 기간 동안 투여하지 않는다.

[0058] 본 발명의 투여 요법에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여에 의하여 치료 또는 예방될 수 있는 증식성 질환은 특히 PI3K의 알파-이소형에 의하여 매개되는 것이다. 본 발명의 한 실시양태는 증식성 질환의 치료를 포함하며, 본 발명의 추가의 실시양태는 증식성 질환의 예방을 포함하는 것으로 이해한다.

[0059] 본 발명에 의하여 치료 또는 예방될 수 있는 증식성 질환의 예로는 암, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 골수 화생을 갖는 골수섬유증, 천식, COPD, ARDS, 뇌풀려 증후군, 호산구 폐렴, 기생충(특히 후생동물) 감염(열대 호산구증가증 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절 다발동맥염(척-스트라우스 증후군 포함), 호산구 육아종, 약물-반응에 의하여 야기된 기도에 영향을 미치는 호산구-관련 장애, 건선, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 원형탈모증, 다형 홍반, 포진피부염, 피부경화증, 백반증, 과민증 혈관염, 두드러기, 물집 유사천포창, 홍반 루푸스, 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 자가면역 혈액학적 장애(예를 들면 용혈성 빈혈, 재생불량 빈혈, 순수 적혈구 빈혈 및 특발성 저혈소판증), 전신 홍반 루푸스, 다발연골, 공피증, 베제너 육아종, 피부근육염, 만성 활동 간염, 중증 근육무력증, 스티븐 존슨 증후군, 특발 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예를 들면 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비성 안질환, 그레이브스병, 사코이드증, 폐포염, 만성 과민증 폐렴, 다발콜수종, 원발성 쓸개관 간경화증, 포도막염(전 및 후), 사이질 폐 섬유증, 건선성 관절염, 사구체신염, 심혈관질환, 죽상동맥경화증, 고혈압, 심부정맥 혈전증, 뇌졸중, 심근 경색증, 불안정 협심증, 혈전색전증, 폐색전증, 혈전용해 질환, 급성 동맥 허혈, 말초 혈전성 폐색 및 관상 동맥 질환, 재관류 손상, 망막병증, 예컨대 당뇨 망막병증 또는 고압 산소-유발 망막병증 및 안방수의 상승된 암암 또는 분비를 특징으로 하는 병태, 예컨대 녹내장을 들 수 있다.

[0060] 바람직하게는, 증식성 질환은 암이다. 용어 "암"은 바람직하게는 PI3K의 알파-이소형에 의하여 매개된 종양 및/또는 암 세포 성장을 지칭한다. 특히, 상기 화합물은 예를 들면 육종, 폐, 기관지, 전립선, 유방(산발성 유방암 및 코우덴병 환자 포함), 췌장, 위장, 직장, 결장, 암종, 결장직장 선종, 갑상선, 간, 간내 담관, 간세포, 부신, 위장, 위, 신경아교종, 아교모세포종, 자궁내막, 흑색종, 신장, 신우, 방광, 자궁체, 자궁 경부, 질, 난소, 다발 골수종, 식도, 백혈병, 급성 골수형성 백혈병, 만성 골수형성 백혈병, 림프구성 백혈병, 골수양 백혈병, 뇌, 구강 및 인두, 후두, 소장, 비-호지킨 림프종, 흑색종, 융모 결장 선종, 신생물, 상피 형질의 신생물, 림프종, 유선 암종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 광선 각화증, 두경부, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 골수 화생을 갖는 골수섬유증 및 발텐스트롬 질환을 비롯한 암의 치료에 유용하다.

[0061] PI3K의 알파-서브유닛에 의하여 매개된 증식성 질환은 p85-p110 복합체를 상향조절하는 작용을 하는 PI3K 알파의 과발현 또는 종폭, PIK3CA의 체세포 돌연변이 또는 PTEN의 생식세포 돌연변이 또는 체세포 돌연변이 또는 p85 $\alpha$ 의 돌연변이 및 전위를 나타내는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 암은 PI3K의 알파 이소형에 의하여 매개된 종양 및/또는 암 성장이다.

[0062] 한 실시양태에서, 증식성 질환은 폐, 기관지, 전립선, 유방(산발성 유방암 및 코우덴병 환자 포함), 결장, 직장, 결장 암종, 결장직장 선종, 췌장, 위장, 간세포, 위장, 위, 난소, 편평 세포 암종 및 두경부의 암으로부터 선택된 암이다.

[0063] 추가의 실시양태에서, 증식성 질환은 유방, 결장, 직장, 결장 암종, 결장직장 선종, 자궁내막 및 자궁경부의 암으로부터 선택된 암이다.

[0064] 추가의 실시양태에서, 증식성 질환은 폐, 유방(산발성 유방암 및 코우덴병 환자 포함), 위, 난소 및 두경부의 암으로부터 선택된 암이다.

[0065] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 투여 요법에 따라 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여에 의한 암의 치료에 관한 것이다.

[0066] 상기 유효한 알파-이소형 선택성 PI3K 억제제인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량을 (a) 연속 1일 스케줄에서 1일 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량에서의 경구 투여로부터 (b) 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 감소시키고, 여기서 상기 화합물을 상기 5일-연속 사

이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는 것은 임의의 부작용의 경중도, 발생률 및/또는 빈도를 경감, 감소 또는 완화시키면서 증식성 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 것으로 여겨진다. 이는 특히 암의 치료 또는 예방에도 적용 가능하다.

[0067]

본 발명의 투여 요법에 의하여 경감, 감소 또는 완화될 수 있는 상기 부작용의 예로는 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능 부전 (예, 간 손상 또는 간 질환, 아스파르테이트 트랜스아미나제 수준 상승, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준 상승 등), 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름 모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 췌장염, 미각이상 및 소화불량을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 증식성 질환을 앓고 있는 환자에서 그의 경험 또는 사전 지식을 사용하거나 및/또는 표준 부작용 등급 기준을 참조하여, 예를 들면 본원에 참조로 포함되는 미국 국립 암 연구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events), 버전 4.03 (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>의 웹사이트)을 사용하여 상기 부작용을 평가하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하여 이해된다.

[0068]

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 투여 요법에 의하여 경감, 감소 또는 완화된 부작용은 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 병태이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 투여 요법에 의하여 경감, 감소 또는 완화된 부작용은 고혈당증이다.

[0069]

본 발명의 투여 요법이 상기 기재된 이로운 효과를 산출한다는 것은 확립된 시험 모델에 의하여 나타날 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 이로운 효과를 증명하기 위하여 관련 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 약리 활성을 예를 들면 본질적으로 하기 기재된 바와 같이 임상 시험, 동물 시험 또는 시험 절차에서 입증될 수 있다.

[0070]

적절한 임상 시험은 특히 예를 들면 종양 질환, 예를 들면 유방암을 비롯한 증식성 질환을 갖는 환자에서 특히, 예를 들면 개방 표지, 용량 증가 실험이며, 상기 환자는 본 발명의 투여 요법에 의하여 화학식 I의 화합물을 경구 투여한다. 바람직하게는, 하나 이상의 군에게 연속 1일 스케줄로 화학식 I의 화합물을 투여하고, 하나 이상의 군에게는 본 발명의 투여 요법에 의한 화학식 I의 화합물을 투여하는 상이한 군으로 환자를 할당한다. 상기 시험은 특히 존재하는 또는 잠재적인 작용에 대한 치료제의 효능 및 그의 영향을 입증한다. 증식성 질환에 대한 이로운 효과는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 상기와 같이 공지된 이를 시험의 결과를 통하여 직접 결정될 수 있다. 상기 시험은 특히 치료제를 사용한 연속 1일 스케줄 및 본 발명의 투여 스케줄을 비교하는데 적절할 수 있다. 각각의 환자는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량을 1일 1회 또는 1일 1회 초과 (예, 2회)로 받을 수 있다. 처치의 효능은 상기 시험에서, 예를 들면 6주마다 증상 등급 및/또는 종양 크기 측정의 평가에 의하여 12, 18 또는 24 주후 측정될 수 있다.

[0071]

본 발명에 의하면, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 바람직하게는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 경구 투여에 적절한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 제약 조성물의 형태로 사용 또는 투여된다. 제약 조성물은 단일 투여 단위로 투여하고자 하는 약 100 mg 내지 약 450 mg 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. 대안으로, 제약 조성물은 복수 투여 단위로 세분되어 약 100 mg 내지 약 450 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 투여량에 대하여 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양을 포함할 수 있다.

[0072]

본 발명에 의하여 사용된 제약 조성물은 인간을 비롯한 포유동물 (온혈 동물)에게 경구 투여에 적절하도록 그 자체로 공지된 방식으로 생성될 수 있다. 경구 투여용 제약 조성물은 예를 들면 단위 투여 형태의 것들, 예컨대 당-코팅된 정제, 정제, 캡슐 또는 샤프제 및 그 외에 앰풀을 들 수 있다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, 이들은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들면 통상의 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 방법에 의하여 제조된다. 복수의 투여 단위의 투여에 의하여 필수 유효량에 도달될 수 있으므로, 개별 용량 또는 투여 단위에 함유된 활성 성분의 양은 그 자체가 치료적 유효량을 구성할 필요가 없는 것으로 인지될 것이다.

[0073]

신규한 제약 조성물은 예를 들면 약 10% 내지 약 100%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0074]

경구 투여 단위 형태를 위한 조성물의 제조에서, 임의의 일반적인 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 물, 글리콜,

오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제; 또는 경구 고체 제제, 예를 들면 분말, 캡슐 및 정제의 경우 부형제, 예컨대 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 있으며, 여기서 고체 경구 제제가 액체 제제에 비하여 바람직하다. 정제 및 캡슐은, 이들의 투여 용이성으로 인하여 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내며, 이 경우에 고체 제약 담체가 명백히 사용된다.

[0075] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 의하여 및 임의의 과도한 부담 없이 투여 단위 형태의 특정한 원하는 특성에 관하여 상기 언급된 부형제 중 1종 이상을 선택할 수 있다. 사용되는 각각의 부형제의 양은 관련 기술분야에서의 통상적인 범위 내에서 변경될 수 있다. 본원에 참조로 모두 포함된 하기 참고문헌은 경구 투여 형태를 제제화하는데 사용되는 기술 및 부형제를 개시한다. ((The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003)); 및 (Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003) 참조).

[0076] 제약상 허용되는 봉해제의 예로는 전분; 점토; 셀룰로스; 알기네이트; 껌; 가교 중합체, 예를 들면 가교 폴리비닐 피롤리돈 또는 크로스포비돈, 예를 들면 인터내셔널 스페셜티 프로덕츠(International Specialty Products) (미국 뉴저지주 웨인 소재)로부터의 폴리플라스돈(POLYPLASDONE) XL; 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스 또는 크로스카르멜로스 소듐, 예를 들면 FMC로부터의 AC-DI-SOL; 및 가교 칼슘 카르복시메틸셀룰로스; 대두 폴리사카라이드; 및 구아 껌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 봉해제는 조성물의 약 0% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 봉해제는 조성물의 약 0.1% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0077] 제약상 허용되는 결합제의 예로는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들면 미세결정질 셀룰로스, 예를 들면 FMC (미국 펜실베니아주 필라델피아 소재)로부터의 아비셀(AVICEL) PH, 히드록시프로필 셀룰로스 히드록시에틸셀룰로스 및 다우 케미칼 코포레이션(Dow Chemical Corp.) (미국 미시간주 미들랜드 소재)으로부터의 히드록시프로필메틸 셀룰로스 메토셀(METHOCEL); 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 폴리사카라이드; 및 젤라틴을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 결합제는 조성물의 약 0% 내지 약 50%, 예를 들면 2-20 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0078] 제약상 허용되는 윤활제 및 제약상 허용되는 활택제의 예로는 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 전분, 탈크, 삼염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말화 셀룰로스 및 미세결정질 셀룰로스를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 윤활제는 조성물의 약 0% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 윤활제는 조성물의 약 0.1% 내지 약 1.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 활택제는 약 0.1% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0079] 제약상 허용되는 충전제 및 제약상 허용되는 희석제의 예로는 분당, 압축 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 릭토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스 및 탈크를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 충전제 및/또는 희석제는 예를 들면 조성물의 약 0% 내지 약 80 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0080] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 투여 단위 형태는 캡슐, 예를 들면 젤라틴 캡슐 내부에 둘러싸인 마이크로-정제의 형태로 존재할 수 있다. 이를 위하여, 제약 제제에 사용되는 바와 같은 젤라틴 캡슐은 화이자(Pfizer)로부터 입수 가능한 캡슈겔(CAPSUGEL)로서 공지된 경질 젤라틴 캡슐을 사용할 수 있다.

[0081] 제약상 허용되는 봉해제의 예로는 전분; 점토; 셀룰로스; 알기네이트; 껌; 가교 중합체, 예를 들면 가교 폴리비닐 피롤리돈 또는 크로스포비돈, 예를 들면 인터내셔널 스페셜티 프로덕츠 (미국 뉴저지주 웨인 소재)로부터의 폴리플라스돈(POLYPLASDONE) XL; 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스 또는 크로스카르멜로스 소듐, 예를 들면 FMC로부터의 AC-DI-SOL; 및 가교 칼슘 카르복시메틸셀룰로스; 대두 폴리사카라이드; 및 구아 껌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 봉해제는 조성물의 약 0% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 봉해제는 조성물의 약 0.1% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0082] 제약상 허용되는 결합제의 예로는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들면 미세결정질 셀룰로스, 예를 들면 FMC (미국 펜실베니아주 필라델피아 소재)로부터의 아비셀 PH, 히드록시프로필 셀룰로스 히드록시에틸셀룰로스 및 다우 케미칼 코포레이션 (미국 미시간주 미들랜드 소재)으로부터의 히드록시프로필메틸 셀룰로스 메토셀; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 폴리사카라이드; 및 젤라틴을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 결합제는 조성물의 약 0% 내지 약 50%, 예를 들면 2-20 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

- [0083] 제약상 허용되는 윤활제 및 제약상 허용되는 활택제의 예로는 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 전분, 탈크, 삼염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말화 셀룰로스, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 미세결정질 셀룰로스를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 윤활제는 조성물의 약 0% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 윤활제는 조성물의 약 0.1% 내지 약 1.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 활택제는 약 0.1% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0084] 제약상 허용되는 충전제 및 제약상 허용되는 희석제의 예로는 분당, 압축 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 릭토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스 및 탈크를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 충전제 및/또는 희석제는 예를 들면 조성물의 약 0% 내지 약 80 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0085] 한 실시양태에서, 본 발명은 약 100 mg 내지 약 450 mg의 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0086] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg, 바람직하게는 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 보다 바람직하게는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 동안 투여되지 않는다.
- [0087] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 1회 (q.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0088] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 2회 (b.i.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0089] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 1회 (q.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0090] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 2회 (b.i.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg, 바람직하게는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 2.5 일의 기간 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 상기 환자에서 증식성 질환의 치료 또는 예방의 방법에 관한 것이다.
- [0091] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환 환자에서의 하나 이상의 부작용의 경중도, 발생률 또는 빈도의 경감, 감소 또는 완화 때까지 2회 이상의 상기 5일-연속 사

이클로 투여하는, 본원의 투여 요법에 의한 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

- [0092] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 질환의 진행 때까지 2회 이상의 상기 5일-연속 사이클로 투여되는, 본원의 투여 요법에 의한 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0093] 추가의 실시양태에서, 본 발명은
- [0094] 첫번째로, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구 투여에 위하여 연속 1일 스케줄로 1일 약 100 mg 내지 약 450 mg의 양으로 투여하고,
- [0095] 두번째로, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 환자에게 투여한 후 상기 환자가 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능부전 (예, 간 손상 또는 간 질환, 아스파르테이트 트랜스아미나제 수준 상승, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준 상승 등), 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 췌장염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 부작용을 갖는지를 결정하고,
- [0096] 세번째로, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여에 위하여 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 감소시키며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0097] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg, 바람직하게는 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 보다 바람직하게는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한 사전처치로부터 호중구감소증, 상승된 빌리루빈, 심장 독성, 불안정 협심증, 심근 경색증, 지속성 고혈압, 말초 감각 또는 운동 신경병증/통증, 간 기능부전 (예, 간 손상 또는 간 질환, 아스파르테이트 트랜스아미나제 수준 상승, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준 상승 등), 감소된 적혈구 및/또는 백혈구 계수, 고혈당증, 오심, 감소된 식욕, 설사, 발진 (예, 반구진, 여드름모양 등) 및 과민증 (예, 타박상에 대한 증가된 민감성), 광과민증, 무력증/피로, 구토, 구내염, 구강 점막염, 췌장염, 미각이상 및 소화불량으로부터 선택된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0098] 추가로, 본 발명은 본 발명에 대하여 상기 개시된 임의의 기타 실시양태에 의하여 증식성 장애의 치료 또는 예방을 포함한다.
- [0099] 한 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg, 바람직하게는 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 보다 바람직하게는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0100] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 1회 (q.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0101] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 2회 (b.i.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

- [0102] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 1회 (q.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0103] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 1일 2회 (b.i.d.) 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1회 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 최종 투여 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클에서 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1의 투여 사이의 약 2.5 일의 기간 동안 투여하지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0104] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 본원의 투여 요법에 의하여 경구 투여되며, 환자에서 하나 이상의 부작용의 경증도, 발생률 또는 빈도의 경감, 감소 또는 완화 때까지 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 2회 이상의 상기 5일-연속 사이클로 투여되는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0105] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 본원의 투여 요법에 의하여 경구 투여되며, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 질환의 진행 때까지 2회 이상의 상기 5일-연속 사이클로 투여되는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0106] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 첫번째로 약 100 mg 내지 약 450 mg의 양의 1일 용량으로 연속 1일 스케줄로 경구 투여한 후, 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여에 의한 약 100 mg 내지 약 450 mg 1일 용량의 투여된 양으로 감소시키며, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0107] 추가로, 본 발명은 본 발명에 대하여 상기 개시된 치료 방법 또는 임의의 실시양태에 의한 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 임의의 용도를 포함한다.
- [0108] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0109] 추가로, 본 발명은 치료 방법에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 임의의 용도, 약제의 제조를 위한 용도 및 본 발명에 대하여 상기 개시된 임의의 실시양태를 포함한다.
- [0110] 본 발명은 추가로 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 그를 필요로 하는 환자에게 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는 것을 포함하는 치료 요법에 관한 것이다.
- [0111] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이클 동안 투여하며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는, 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0112] 본 발명에 의한 용도에 적절한 치료제로는 키나제 억제제, 항-에스트로겐, 항-안드로겐, 기타 억제제, 암 화학요법 약물, 알킬화제, 퀸레이트제, 생물학적 반응 조정제, 암 백신, 안티센스 요법용 약물을 들 수 있으나, 이

에 한정되지 않는다. 그 예는 하기에 명시되어 있다:

[0113]

A. 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 키나제의 억제제, 예컨대 소분자 퀴나졸린, 예를 들면 게피티닙 (US 5457105, US 5616582 및 US 5770599), ZD-6474 (WO 01/32651), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)®, US 5,747,498 및 WO 96/30347) 및 라파티닙 (US 6,727,256 및 WO 02/02552) 및 세톡시맙; SU-11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5,883,113 및 WO 99/61422), SU 6668 (US 5,883,113 및 WO 99/61422), CHIR-258 (US 6,605,617 및 US 6,774,237), 바타라닙 또는 PTK-787 (US 6,258,812), VEGF-트랩(Trap) (WO 02/57423), B43-게니스테인 (Genistein) (WO-09606116), 펜레티니드 (레티노산 p-히드록시페닐아민) (US 4,323,581), IM-862 (WO 02/62826), 베바시주맙 또는 아바스틴(Avastin)® (WO 94/10202), KRN-951, 3-[5-(메틸술포닐피페라дин 메틸)-인돌릴]-퀴놀론, AG-13736 및 AG-13925, 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진, ZK-304709, 베글린(Veglinc)®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (US 5,621,100), Cand5 (WO 04/09769)를 비롯한 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 키나제 억제제; Erb2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 페르투주맙 (WO 01/00245), 트라스투주맙 및 리툭시맙; Akt 단백질 키나제 억제제, 예컨대 RX-0201; 단백질 키나제 C (PKC) 억제제, 예컨대 LY-317615 (WO 95/17182) 및 페리포신 (US 2003171303); 소라페닙 (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548, MEK162 및 WO 03/82272에 개시된 것을 비롯한 Raf/Map/MEK/Ras 키나제 억제제; 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 키나제 억제제; CYC-202 또는 로스코비틴 (WO 97/20842 및 WO 99/02162)을 비롯한 세포 의존성 키나제 (CDK) 억제제; 혈소판-유래 성장 인자 수용체 (PDGFR) 키나제 억제제, 예컨대 CHIR-258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 및 SU6668; 및 Bcr-Abl 키나제 억제제 및 융합 단백질, 예컨대 STI-571 또는 글리벡(Gleevec)® (이마티닙)을 비롯한 키나제 억제제.

[0114]

B. 항-에스트로겐: 에스토겐-표적제로는 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜을 비롯한 선택성 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM); 아리미덱스(Arimidex)® 또는 아나스트로졸을 비롯한 아로마타제 억제제; 파슬로덱스(Faslodex)® 또는 플베스트란트를 비롯한 에스트로겐 수용체 하향조절제 (ERD)를 들 수 있다.

[0115]

C. 항-안드로겐: 플루타미드, 비칼루타미드, 피나스테리드, 아미노글루테타미드, 케토코나졸 및 코르티코스테로이드를 비롯한 안드로겐-표적제.

[0116]

D. 티피파르닙 또는 R-115777 (US 2003134846 및 WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409 및 FTI-277을 비롯한 단백질 파르네실 트랜스퍼라제 억제제; 메르바론 및 디플로모테칸 (BN-80915)을 비롯한 토포이소머라제 억제제; SB-743921 및 MKI-833을 비롯한 유사분열 키네신 스판들 단백질 (KSP) 억제제; 프로테아좀 조정제, 예컨대 보르테조맙 또는 벨케이드(Velcade)® (US 5,780,454), XL-784; 비-스테로이드성 항염증 약물 I (NSAID)을 비롯한 시클로옥시게나제 2 (COX-2) 억제제; 레트로졸; 엑세메스탄; 및 에리불린을 비롯한 기타 억제제.

[0117]

E. 아나스트로졸 (아리미덱스(Arimidex)®), 비칼루타미드 (카소덱스(Casodex)®), 블레오마이신 술페이트 (블레녹산(Blenoxane)®), 부술판 (밀레란(Myleran)®), 부술판 인젝션 (부술페스(Busulfex)®), 카페시타빈 (셀로다((Xeloda)®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티빈, 카르보플라틴 (라플라틴(Paraplatin)®), 카르무스틴 (BiCNU®), 클로람부실 (류케란(Leukeran)®), 시스플라틴 (플라티놀(Platinol)®), 클라드리빈 (류스타틴(Leustatin)®), 시클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan)® 또는 네오사르(Neosar)®), 시타라빈, 시토신 아라비노시드 (시토사르(Cytosar)-U®), 시타라빈 리포좀 인젝션 (데포시트(DepoCyt)®), 데카르바진 (DTIC-Dome®), 닥티노마이신 (악티노마이신(Actinomycin) D, 코스메간(Cosmegan)), 다우노루비신 염산염 (세루비딘(Cerubidine)®), 다우노루비신 시트레이트 리포좀 인젝션 (다우녹솜(DaunoXome)®), 덱사메타손, 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere)®), 독소루비신 염산염 (아드리아마이신(Adriamycin)®), 루벡스(Rubex)®, 에토포시드 (베페시드(Vepesid)®), 플루다라빈 포스페이트 (플루다라(Fludara)®), 5-플루오로우라실 (아드루실(Adrucil)®), 에푸텍스(Efudex)®, 플루타미드 (유렉신(Eulexin)®), 테자시티빈, 겹시타빈 (디플루오로데옥시시티딘), 히드록시우레아 (히드레아(Hydrea)®), 이다루비신 (이다마이신(Idamycin)®), 이포스파미드 (IFEX®), 이리노테칸 (캄토사르(Camptosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파(ELSPAR)®), 류코보린 칼슘, 멜팔란 (알케란(Alkeran)®), 6-머캅토퓨린 (푸리네톨(Purinethol)®), 메토트렉세이트 (폴렉스(Folex)®), 미톡산트론 (노반트론(Novantrone)®), 밀로타르그, 팍리탁셀 (탁솔(Taxol)®), 피닉스 (이트륨(Yttrium)90/MX-DTPA), 펜토스티탄, 카르무스틴 이식물을 갖는 폴리페프로산 20 (글리아델(Gliadel)®), 타목시펜 시트레이트 (놀바텍스(Nolvadex)®), 테니포시드 (불몬(Vumon)®), 6-티오구아닌, 티오텐파, 티라파자민 (티라존(Tirazone)®), 주사용 토포테칸 염산염 (히캄프틴(Hycamtin)®), 빈블라스틴 (벨반(Velban)®), 빙크리스틴 (온코빈(Oncovin)®) 및 비노렐빈 (나벨빈(Navelbine)®)을 비롯한 암 화학요법 약물.

[0118]

F. VNP-40101M 또는 클로레티진, 옥살리플라틴 (US 4,169,846, WO 03/24978 및 WO 03/04505), 글루포스파미드,

마포스파미드, 에토포포스 (US 5,041,424), 프레드니무스틴; 트레술판; 부술판; 이로플루벤 (아실풀벤); 웬클로메딘; 피라졸로아크리딘 (PD-115934); 06-벤질구아닌; 데시타빈 (5-아자-2-데옥시시티딘); 브로스탈리신; 미토마이신 C (미토엑스트라(MitoExtra)); TLK-286 (텔시타(Telcyta)®); 테모졸로미드; 트라벡테딘 (US 5,478,932); AP-5280 (시스플라틴(Cisplatin)의 플라티네이트 제제); 포르피로마이신; 및 클레아라지드 (메클로레타민)를 비롯한 알킬화제.

[0119] G. 테트라티오몰리브레이트 (WO 01/60814); RP-697; 키메릭(Chimeric) T84.66 (cT84.66); 가도포스베세트 (바소비스트(Vasovist)®); 테페록사민; 및 임의로 전기천공(EPT)과 조합된 블레오마이신을 비롯한 킬레이트제.

[0120] H. 생물학적 반응 조정제, 예컨대 스타우로스포린을 비롯한 면역 조정제 및, UCN-01, CEP-701 및 미도스타우린을 비롯한 그의 마크로시클릭 유사체 (WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 및 WO 88/07045 참조); 스쿠알라민 (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 및 US 6,025,387); 알렙투주맙; 인터페론 (예를 들면 IFN-a, IFN-b 등); 인터류킨, 구체적으로 IL-2 또는 알데스류킨뿐 아니라, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12 및, 고유 인간 서열의 70% 초과의 아미노산 서열을 갖는 그의 활성 생물학적 변이체; 알트레타민 (헥살렌(Hexalen)®); SU 101 또는 레플루노미드 (WO 04/06834 및 US 6,331,555); 이미다조퀴놀린, 예컨대 레시퀴모드 및 이미퀴모드 (US 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944 및 5,525,612); 및 벤자졸, 안트라퀴논, 티오세미카르바존 및 트립탄트린을 비롯한 SMIP (WO 04/87153, WO 04/64759 및 WO 04/60308).

[0121] I. 암 백신: 아비신(Avicine)® (*Tetrahedron Lett.* 26:2269-70 (1974)); 오레고보맙 (오바렉스(OvaRex)®); 테라토프(Theratope)® (STn-KLH); 흑색종 백신; Ras 단백질에서 5종의 돌연변이를 지시하는 GI-4000 시리즈 (GI-4014, GI-4015 및 GI-4016); 글리오박스(GlioVax)-1; 멜라박스(MelaVax); 아드백신(Advexin)® 또는 INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, 인코딩 HPV-16 E7; MAGE-3 백신 또는 M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; 종양에 대하여 특이성인 T-세포를 자극하는 액티스(ACTIVE); GM-CSF 암 백신; 및 리스테리아 모노시토케네스계 백신을 비롯한 항암 백신.

[0122] J. 안티센스 요법: 안티센스 조성물, 예컨대 AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 및 AP-11014 (TGF-베타2-특이성 안티센스 올리고뉴클레오티드); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; 오블리메르센 (게나센스(Genase)®); JFS2; 아프리노카르센 (WO 97/29780); GTI-2040 (R2 리보뉴클레오티드 리덕타제 mRNA 안티센스 올리고) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); 리포좀-캡슐화된 c-Raf 안티센스 올리고데옥시뉴클레오티드 (LERafAON) (WO 98/43095); 및 시르나(Sirna)-027 (RNAi 계 치료 표적 VEGFR-1 mRNA)을 비롯한 항암제.

[0123] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 게피니팁, 에를로티닙, 베바시주맙 또는 또는 아바스틴®, 페르투주맙, 트라스투주맙, MEK162, 타목시펜, 풀베스트란트, 카페시타빈, 시스플라틴, 카르보플라틴, 세툭시맙, 파클리티셀, 테모졸아미드, 레트로졸 또는 엑세메스탄으로부터 선택된다.

[0124] 코드 번호, 속명 또는 상표명에 의하여 식별되는 약물의 구조는 표준 개요서 "더 머크 인덱스(The Merck Index)"의 인터넷, 실제판으로부터 또는 데이터베이스, 예를 들면 국제 특허, 예를 들면 IMS 월드 퍼블리케이션 (World Publications) 또는 상기 및 하기에 언급된 공보로부터 구할 수 있다. 그의 해당 콘텐츠는 본원에 참조로 포함된다.

[0125] 화학식 I의 화합물 및 추가의 치료제는 단일 제약 조성물 중에서, 별도로 2종 이상의 별도의 단위 투여 형태로 또는 순차적으로 함께 투여될 수 있다. 추가의 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 투여 단위 형태는 그 자체로 공지된 방식으로 생성될 수 있으며, 포유동물 (온혈 동물), 예컨대 인간을 비롯한 대상체에게 장관, 예컨대 경구 또는 직장, 국소 및 비경구 투여에 적절한 것이다.

[0126] 특히, 치료적 유효량의 각각의 치료제는 동시에 또는 순차적으로 및 임의의 순서로 투여될 수 있으며, 성분은 별도로 또는 고정 조합으로서 투여될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 조합은 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1의 치료제 (a)의 투여; 및 (ii) 임의의 순서로, 공동으로 치료적 유효량, 바람직하게는 상승작용적 유효량으로, 예를 들면 본원에 기재된 양에 해당하는 1일 또는 간헐적 투여량으로 동시에 또는 순차적으로 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태로 치료제 (b)의 투여를 포함할 수 있다. 조합의 개별적인 치료제는 요법의 과정 중에 상이한 시간에서 별도로 또는, 분할된 또는 단일 조합 형태로 동시에 투여될 수 있다.

[0127] "상승작용" 또는 "상승작용적"은 단독으로 투여된 각각의 치료제의 효과의 단순 부가보다 더 큰, 효과, 예를 들면 암 질환 또는 장애, 특히 암 또는 그의 증상의 증후성 진행의 서행을 생성하는, 2종의 치료제, 예를 들면

(a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (b) 아로마타제 억제제의 작용을 지칭한다. 상승적 효과는 예를 들면 적절한 방법, 예컨대 S 모양 Emax(Sigmoid Emax equation) 방정식 (Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., *Clin. Pharmacokinet.* 6: 429-453 (1981)), 로우(Loewe) 상가성 방정식 (Loewe, S. and Muischnek, H., *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 114: 313-326 (1926)) 및 메디안 효과(Median Effect) 방정식 (Chou, T. C. and Talalay, P., *Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55 (1984))을 사용하여 계산할 수 있다. 상기에 언급된 각각의 방정식은 실험 데이터에 적용하여 치료제 조합의 효과의 평가를 돋기 위한 해당 그래프를 생성할 수 있다. 상기 언급된 방정식과 연관된 해당 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 아이소볼로그램(isobologram) 곡선 및 조합 인덱스 곡선이다. 상승작용은 통상의 기술자에 의하여 공지된 방법에 의하여 조합의 상승작용 스코어를 계산하여 추가로 나타낼 수 있다.

[0128] 조합에 사용된 치료제 (a) 또는 치료제 (b) 각각의 유효 투여량은 사용된 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 처치되는 병태, 처치되는 병태의 경중도에 의존하여 변동될 수 있다. 그래서, 조합의 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 처치하고자 하는 병태의 경중도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 사용된 특정 화합물을 비롯한 다양한 요인에 따라 선택된다. 통상의 기술의 의사, 임상의 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대항 또는 중지시키기 위하여 요구되는 치료제의 유효량을 쉽게 결정 및 처방할 수 있다. 효능을 산출하는 범위내로 치료제의 농도를 달성하는데 있어서의 최적의 정확성은 치료제의 표적 부위로의 이용 가능성의 동역학을 기준으로 한 요법을 필요로 한다. 이는 치료제의 분배, 평형 및 제거의 고려를 수반한다.

[0129] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 추가의 치료제의 조합으로 치료될 수 있는 증식성 질환의 예로는 상기 제시된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0130] 본 발명의 조합은 상기 기재된 이로운 효과를 산출하는 것으로 확립된 시험 모델에 의하여 밝혀질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 이로운 효과를 입증하기 위하여 관련 시험 모델을 선택할 수 있다. 본 발명의 조합의 약리 활성은 예를 들면 임상 시험에서 또는 본질적으로 하기 기재된 시험 절차로 입증될 수 있다.

[0131] 적절한 임상 시험은 특히 예를 들면 종양 질환, 예컨대 유방암을 비롯한 증식성 질환을 갖는 환자에서 개방 표지, 용량 증가 실험이다. 상기 실험은 특히 본 발명의 조합의 치료제의 상승작용을 입증한다. 증식성 질환에 대한 이로운 효과는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 상기와 같이 공지되어 있는 상기 시험의 결과를 통하여 직접 결정될 수 있다. 상기 실험은 치료제를 사용한 단일 요법 및 본 발명의 조합의 효과를 비교하는데 특히 적절할 수 있다. 한 실시양태에서, 알파-이소형 선택성 PI3K 억제제인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 최대 내성 투여량이 도달될 때까지 증가되며, 조합 파트너는 고정 용량으로 투여될 수 있다. 대안으로, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 고정 용량으로 투여될 수 있으며, 조합 파트너의 용량은 증가될 수 있다. 각각의 환자는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량을 1일 1회 또는 1일 1회 초과 (예, 2회)로 수용할 것이다. 처치의 효능은 상기 시험에서, 예를 들면 12, 18 또는 24 주 후 증상 스코어의 평가에 의하여 6주마다 결정될 수 있다.

[0132] 본 발명의 조합에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 2회 이상의 5일-연속 사이를 동안 투여되며, 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 환자에게 1회의 5일-연속 사이를 및 그 다음 회의 5일-연속 사이를 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여되지 않는다.

[0133] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 본 발명의 투여 요법에 의한 투여에 의한 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0134] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 본 발명의 투여 요법에 의하여 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0135] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 본 발명에 의한 투여 요법에 의하여 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0136] 본 발명은 추가로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 100 mg 내지 약 450 mg의 1일 용량으로 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 상기 제약 조성물을 2회 이상

의 5일-연속 사이클 동안 경구 투여하며 상기 조성물을 1회의 5일-연속 사이클 및 그 다음 회의 5일-연속 사이클 사이의 약 2 일 내지 약 3 일의 기간 동안 투여하지 않는다는 지시사항과 조합하여 포함하는 패키지에 관한 것이다.

[0137] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 투여 요법의 유용성은 시험관내, 동물 시험 방법에서 뿐 아니라, 임상 시험으로 입증될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 의한 화학식 I의 화합물의 유용성은 하기 기재된 방법에 의하여 입증될 수 있다.

[0138] 실시예 1:

[0139] 물질 및 방법

[0140] 동물 및 유지 조건: 실험은 암컷 Hsd: 무흉선 누드-nu CPB 마우스 (할란 윈켈만(Harlan Winkelmann), 독일 소재)으로 수행하였다. 동물은 처치 개시시 12 내지 14 주령이었으며, 최적화된 위생 조건 (OHC) 하에서 음식과 물로의 자유로운 접근하에 마크롤론(Makrolon) 타입 III 케이지 (케이지당 최대 5 마리)에 가두었다. 게다가, 암컷 누드 로웨트(Rowett) 래트 Hsd: RH-Fox1rnu (할란(Harlan) (네덜란드 소재)에서 수행하였다. 동물을 화합물의 적용시 6-9 주령이었다. 동물을 최적 위생 조건 하에서 음식과 물로의 자유로운 접근하에 마크롤론 타입 III 케이지 (케이지당 최대 2 마리)에 가두었다. 실험 개시전 6일 이상 동안 적응하도록 하였다.

[0141] 세포주 및 세포 배양: Rat1-Myr-p110α 세포를 10% 옥-불활성화된 소 테아 혈청 (FCS), 2 mM L-글루타민, 1 mM 피루브산나트륨이 보충된 4.5 g/ℓ 글루코스를 함유하는 둘베코(Dulbecco) 변형 이글 배지 (DMEM) 배양 배지 내에서 성장시키고, 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 가습 대기 중에서 배양하였다. 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 수거하고, 배양 배지 (첨가제 포함) 중에 재현탁시키고, 케이시(Casy)® 시스템을 사용하여 계수하였다. 마지막으로, 세포를 원심분리하고, 빙냉 행크스(Hanks) 평형 염 용액 (HBSS) 중에서  $3 \times 10^7$  세포/㎖의 농도로 현탁시켰다. 세포 배양 시약은 바이오컨셉(BioConcept) (스위스 알쉬빌 소재)로부터 구입하였다.

[0142] Rat1-myr-p110α 세포는 본원에 참조로 포함되는 (Maira et al., *Molecular Cancer Therapeutics*, 11:317-328 (2012))에 기재된 방법에 의하여 생성하였다. 간략히, Rat1 세포를 트랜스펙션시켜 미리스틸화 신호를 N-말단에 추가하여 촉매 PI3K 클래스 I p110 이소형 α의 구성적 활성 형태를 안정하게 발현시켰다.

[0143] 생체내 종양 이종이식의 확립: Rat1-Myr-p110α 종양은 100 μl HBSS (시그마(Sigma) #H8264) 중의  $5 \times 10^6$  세포를 누드 마우스 또는 누드 래트의 오른쪽 옆구리에 피하 주사하여 확립하였다. 효능 실험의 경우, 평균 종양 부피가 대략 300 mm<sup>3</sup>가 될 때 (종양 세포 주사후 14 내지 15 일) 처치를 개시하였다. 단일 용량 PK/PD 실험의 경우, 종양이 대략 400-500 mm<sup>3</sup>의 크기에 도달될 때 (종양 세포 주사 후 21 내지 23 일) 동물을 화합물 A로 1회 경구 처치하였다.

[0144] 화합물 제제 및 동물 처치: 1% 카르복시메틸 셀룰로스: 0.5% 트윈(Tween)® 80: 98.5% 탈이온수 중의 균질한 혼탁액으로 투여하기 위하여 화합물 A를 생성하였다. 새로운 혼탁액을 4일마다 1회 생성하고, 4°C에서 보관하였다. 화합물 A 또는 비히클을 10 ml/kg의 부피로 경구 투여하였다.

[0145] 항종양 활성의 평가: 종양 부피는 캘리퍼를 사용하여 측정하고, 하기 수학식에 따라 구하였다: 길이 × 직경<sup>2</sup> × π /6. 처치 과정에 걸쳐서의 종양 부피의 변화를 나타내는 것 이외에, 항종양 활성을 T/C%로서 나타낸다 (처치된 동물의 종양 부피의 평균 변화/대조군 동물의 종양 부피의 평균 변화) × 100. 퇴행 (%)는 수학식 ((처치 종료시 평균 종양 부피-처치 개시시 평균 종양 부피)/(처치 개시시 평균 종양 부피) × 100에 의하여 계산하였다. 체중 및 종양 부피는 주당 2 내지 3회 기록하였다.

[0146] 샘플링: K-EDTA로 코팅된 시험관으로의 최종 처치후 상이한 시점 (1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간, 12 시간, 16 시간 및 24 시간, 시점당 n=2-3)에서 혈액 샘플을 수집하였다. 혈액 샘플을 원심분리하고, 최종 처리 때까지 -80°C에서 즉시 냉동시킨 혈장을 수집하였다. 7개의 시점 (1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간, 12 시간, 16 시간 및 24 시간, 시점당 n=2-3)에서 죽여서 종양을 수집하고, 순간 동결시키고, 최종 처리 때까지 -80°C에서 유지하였다.

[0147] 약물동태학/약물력학 분석

[0148] A. 동물 조직 분쇄: 절개 후, 종양을 액체 질소 중에서 순간 동결시키고, -80°C에서 보관하였다. 냉동기내에서 -80°C로 예냉시킨 금속 실린더를 갖는 레치(Retsch) 볼 박서 밀 MM20 (스위스 아틀레스하임 소재)을 사용하여

동결된 종양을 분쇄하였다. 드라이 아이스 위의 금속 실린더로부터 분말을 모으고, 용융되는 것을 방지하면서 예냉시킨 1.5 mL 에펜도르프(Eppendorf) 시험관으로 옮겼다.

[0149] **B. 화합물 A의 정량화를 위한 바이오분석 (LC/MS-MS):** 혈장 및 종양 중의 화합물 A의 농도는 초고압 액체 크로마토그래피/텐덤 질량 분석법 (UPLC/MS-MS)을 사용하여 별도 실시로 측정하였다. 25  $\mu\text{L}$ 의 내부 표준물질 (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )을 분석 분액 (25  $\mu\text{L}$ )의 혈장 또는 (20 mg) 종양 분말에 첨가한 후, 200  $\mu\text{L}$  아세토니트릴의 첨가에 의하여 단백질을 침강시켰다. 상청액을 새로운 바이알로 옮겼다. 증발 건조시킨 후, 샘플을 60  $\mu\text{L}$  아세토니트릴/물 (1/1 v/v) 중에 재용해시켰다. 물 중의 0.1% 포름산 (용매 A) 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산 (용매 B)의 혼합물로 이루어진 이동상을 사용하여 애큐어티(ACQUITY) UPLC BEH C18 컬럼 (워터스(Waters)<sup>TM</sup> 1.7  $\mu\text{m}$  입자 크기, 2.1 $\times$ 50 mm)에서 상기 용액의 분액 (5  $\mu\text{L}$ )을 분리하였다. 600  $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 유속으로 구배 프로그래밍을 사용하였다. 95% 용매 A를 사용하여 평형화시킨 후, 5  $\mu\text{L}$ 의 샘플을 주사하였다. 0.25 분의 잠복기 이후에, 5-100% 용매 B의 선형 구배로 0.65 분의 기간에 걸쳐 샘플을 용출시킨 후, 0.35 분 유지하였다. 0.25 분에 걸쳐 출발 상태로 재-평형화시켜 그 다음 샘플을 위한 컬럼을 준비하였다. 매스링스(Masslynx)<sup>TM</sup> 4.1 소프트웨어에 의하여 제어된 삼중 극자 질량 분석기 TQD<sup>TM</sup> (워터스 코포레이션(Waters Corporation), 미국 매사추세츠주 밀포드 소재)의 이온 소스에 컬럼 용리액을 직접 주입하였다. 전기분무 양성 이온화 (ESI+) 복수의 반응 모니터링은 피분석물의 MS/MS 검출에 사용하였다. 화합물 A에 대한 전구체 대 생성물 이온 전이 및 해당 내부 표준물질은 하기 표에 요약한다:

	전구체 [m/z]	이온 [m/z]	생성물 이온 [m/z]	내부 표준물질	전구체 [m/z]	이온 [m/z]	생성물 이온 [m/z]
화합물 A	442.10	328.10	화합물 B		387.10		273.10

[0150]

[0151] 화합물 A에 대한 정량화 한계치 (LOQ)는 2.5 ng/mL로 설정하였다 (CV 및 전체 바이어스 30% 미만). 회귀 분석 및 추가의 계산은 콘링스(QuanLynx)<sup>TM</sup> 4.1 (マイクロマス(Micromass)) 및 엑셀(Excel)<sup>TM</sup> 2007 (マイクロソフト(Microsoft))을 사용하여 수행하였다. 미지의 샘플의 농도는 비히클로 처치한 동물로부터 얻은 블랭크 혈장 또는 종양 중에 스파이킹한 보정 샘플을 사용하여 구성된 보정 곡선으로부터 피분석물/IS의 피크 면적비에 기초하여 역산하였다.

#### C. 역상 단백질 어레이 (RPPA) 접근법에 의한 Ser473 P-Akt 및 Akt의 정량화

[0153] 대략 20 mg의 동결된 조직 분말을 계량하고, 100  $\mu\text{L}$  NP40 단백질 용해 완충 믹스 (용해 완충제 스톡 (4°C)): 2.5 mL 트리스(Tris) HCl 2M pH 7.8 RT, 1 mL NP40 (100%) RT, 2.4 mL NaCl 5M RT, 2.5 mL NaF 1M RT, 4 mL 1M 베타 글리세롤 포스페이트 디소듐 염 오수화물 -20°C 및 물 100 mL까지; 용해 완충액 (4°C): 10 mL 용해 완충제 스톡; 10  $\mu\text{L}$  Na3VO3 100 mM 4°C, 10  $\mu\text{L}$  DTT 1M -20°C, 10  $\mu\text{L}$  PMSF 100 mM 4°C, 10  $\mu\text{L}$  벤자미딘 1M -20°C 및 10  $\mu\text{L}$  마이크로시스틴 -20°C) 중에 용해시켰다.

[0154] 각각의 샘플을 볼텍싱하고, 10 분 동안 10,000 rpm에서 원심분리하였다. 냉동 해동 사이클은 -80°C에서 30 분 동안 실시하였다. 추가의 분석을 위하여 10,000 rpm에서 10 분 동안 -80°C에서 추가의 원심분리 단계 후 샘플을 보관하였다. 단백질 농도는 쿠마시 플러스 키트(Coomassie Plus Kit) (#23236 씨모 사이언티픽(Thermo Scientific), 미국 일리노이주 랙포드 소재)를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 정량화하였다. 회색된 샘플을 96 웰 평판 (#269620, NUNC)으로 옮기고, 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices)로부터 스펙트라맥스 플러스(SpectraMAX Plus) 평판 판독기를 사용하여 595 nm에서 흡광도를 측정하였다. 소프트맥스 프로(Softmax Pro) 5.0 소프트웨어 (몰레큘라 디바이시즈, 미국 소재)를 사용하여 단백질 양을 계산한 후, 대응하는 용해 완충액을 사용한 1 mg/mL에 대해 정규화하였다. 1 mM Na-오르토바나테이트 (시그마, cat No. S-6508)가 보충된 CSBL1 CeLyA 스폿팅 완충액 (젭토센스(Zeptosens), cat. No. 9020)을 사용하여 상기 정규화된 샘플을 1:10으로 추가로 회석하였다. 용해물을 96-웰 V-바닥 평판 (피셔 사이언티픽(Fisher Scientific), cat. No. 6067Y)으로 옮긴 후, 원심분리 단계 (5 분, 1,500 rpm, 19°C에서 에펜도르프 5810R 원심분리기 내에서)로 미용해 세포 부스러기를 제거하였다.

[0155] 96-웰 V-바닥 평판으로부터 384-웰 평판 (그라이너(Greiner), cat. No. 781201)으로 용해물을 재포맷팅하는데 매트릭스(MATRIX) 2 $\times$ 2 자동화 피펫팅 워크스테이션 (씨모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 영국)을 사용하였다. 원하는 스포팅 레이아웃을 얻기 위하여, 해당 부피의 리신-스포팅 완충 믹스 (10% 용해 완충액; 1

mM Na-오르토바나레이트가 보충된 90% CSBL1 스폽팅 완충액)로 세포 용해물을 희석하여 모든 샘플을 4종의 상이한 샘플 농도 (d1= 100%, d2= 75%, d3= 50%, d4= 25%)로 희석하였다.

[0156] 암전 마이크로디스펜스계 비접촉 나노-플로터(Nano-Plotter) 2.1 (GeSiM, 독일 그로쎄크만도르프 소재)을 사용하여 젯토마크(ZeroTOMARK)® PWG 단백질 마이크로어레이 칩 (젭토센스, 스위스 비터스빌 소재) 상에 샘플을 스폽팅하였다. 세포 용해물을 해당 부피의 스폽팅-용해 완충 믹스로 희석하여 4종의 상이한 샘플 농도 (d1=100%, d2=75%, d3=50%, d4=25%)에서 각각의 샘플을 스폽팅하였다. 젯토마크® 단백질 마이크로어레이를 스폽팅시킨 후, 칩을 1 시간 동안 37°C에서 배양하였다. 균일한 블로킹 결과를 수용하기 위하여, CeLyA 블로킹 완충액 BB1 (젭토센스, cat. No. 9040)을 초음파 분무기에 의하여 투여하였다. 20 분의 블로킹 후, 칩을 탈이온수 (밀리(Milli)-Q 품질, 18MΩ×cm)로 광범위하게 헹구고, 질소 기류 중에 건조시켰다.

[0157] 그 후, 젯토마크® 칩을 젯토캐리어(ZeroCARRIER) (젭토센스, cat. No. 1100)로 옮기고, 200 μl CAB1 CeLyA 검정 완충액 (젭토센스, cat. No. 9032)으로 2회 세정하였다. 그 후, 검정 완충액을 흡인시키고, 각각의 구획을 100 μl의 1차 표적 항체 (pAkt Ser473 (로트 번호 9) (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 카타로그 번호 4060); Akt1 pan (로트 번호 E0401) (에피토믹스(Epitomics), 카타로그 번호 1085-1); 제논(Zenon)® 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647 토끼 (인비트로젠(Invitrogen), 카타로그 번호 Z25308))와 함께 실온(RT)에서 밤새 배양하였다. 배양 후, 1차 항체를 제거하고, 어레이를 CAB1 완충액으로 2회 세정하고, 100 μl의 알렉사 플루오르 647-표지된 항 토끼 IgG Fab 분절 (인비트로젠; #Z25305)로 1 시간 동안 실온에서 암실에서 추가로 배양하였다. 배양 후, 어레이를 200 μl CAB1 완충액으로 2회 세정하였다. 표적-결합된 Fab 분절의 형광은 레이저 (여기 파장 635 nm) 및 CCD 카메라를 사용하는 젯토리더(ZeroReader) (젭토센스, 스위스 비터스빌 소재)로 판독하였다. 형광 신호는 시그널의 강도에 의존하여 1, 3, 5 및 10 초의 노출 시간으로 평가하였다. 각각의 어레이에 대한 형광 화상은 젯토뷰 프로(ZeroVIEW Pro) 2.0 소프트웨어 (젭토센스, 스위스 비터스빌 소재)를 사용하여 분석하고, 각각의 신호에 대한 RFI (상대적 형광 강도)를 계산하였다.

[0158] D. PK-PD 모델링: 피닉스 원논린(Phoenix WinNonlin) 6.3 (파사이트(Pharsight))을 사용하여 마우스 또는 래트 효능 시험으로부터 얻어진 데이터의 비구획 비모수 중첩 접근법을 사용한 복수의 투여 후 평균 혈장 농도 시간 프로파일을 모의하였다. 예측은 말기 기울기 (람다 Z)로부터 계산된 누적 비에 기초하고, 이로써 단순 또는 복합 투여 스케줄로부터의 예측이 가능하도록 하였다.

[0159] 통계적 분석: 1차 종양 성장 및 체중에 대한 절대값을 사용하여 두 군 사이의 통계적 비교를 실시하였다 (일원 분산분석(one-way ANOVA)에 이어서 정규 분포된 데이터의 경우 던넷(Dunnett) 테스트; 정규 분포 데이터가 아닌 경우 순위 분산분석(ANOVA on Ranks)에 이어서 균등한 군 크기의 경우 던넷 테스트 또는 불균등 군 크기의 경우 둔(Dunn)). 유의적 수준은 p<0.05에서 설정하였다. 최종 처치후 24 시간 동안 기록한 곡선 아래 면적 (AUC)은 사다리꼴 법칙 방법을 사용하여 구하였다. 모든 통계적 계산은 시그마스태트(SigmaStat)를 사용하여 실시하였다.

#### 결과

[0161] 상기 명시된 방법에 따른 후 화합물 A에 대한 전-임상 PK-PD-효능-내약성 모델을 확립하였다. 화합물 A에 대한 전-임상 PK-PD-효능-내약성 모델의 경우:

화합물 A에 대한 약물동태학 실험 및 PK 모델링: 화합물 A의 약물동태학은 테스트한 용량 범위 (도 1 A: 누드 마우스에서 12.5, 25 및 50 mg/kg qd; 도 1 B: 누드 래트에서 12.5, 25, 40 및 80 mg/kg qd)에 걸쳐 선형이었으며, 누드 마우스에서 12.5 및 50 mg/kg 사이에서의 AUC의 유사한 변화와 연관이 있다. 80 mg/kg까지의 용량에 대하여 누드 래트에서 유사한 관계가 관찰되었다. 도 2A 및 2B는 누드 마우스에서 50 mg/kg qd 및 누드 래트에서 40 mg/kg qd로 화합물 A의 경구 투여 후, 혈장 농도의 실측치 대 예상치의 관계를 나타내는 비모수 중첩 모델을 제공한다 (도 2 A 및 B). 도 3 A 및 B는 혈장 농도 실측치 및 모델 예측의 비교를 제공하며, 상기 사용된 PK 모델은 150 mg/kg qd 미만의 용량에서의 누드 마우스 ( $R^2=0.99$ , n=25, p<0.001) 및 100 mg/kg qd 미만의 용량에서의 누드 래트 ( $R^2=0.89$ , n=31, p<0.01)에서 예측성이 크다는 것을 나타낸다. 게다가, 도 4A는 사용된 상기 PK 모델이 누드 마우스에서 1일 2회 (2qd)로 제공된 PK 프로파일 화합물 A를 모의하는데 예측 가능하다는 것을 나타낸다.

[0163] 상기 PK 모델링 실험은 상기 PK 모델이 누드 마우스에서 1일 2회 (2qd)로 제공된 화합물 A의 PK 프로파일을 모의하는데 예측 가능하다는 것을 나타낸다. 상기 반복 시험의 결과를 도 4B에 제공하며, 상기 PK 모델은 누드 마우스에서 1일 2회 (2qd)로 제공된 화합물 A에 대한 PK 프로파일을 모의하는데 예측 가능하다는 것을

나타낸다. 도 4B 데이터는 단지 누드 마우스에서 PK 모델링 실험의 추가의 확인을 입증하기 위하여 본원에 제공된다.

[0164] PK-PD-효능 모델링

A. Akt의 인산화 조정: 대조군과 대비하여 50% (생체내 IC<sub>50</sub>) 80% (생체내 IC<sub>80</sub>) S473P-Akt 억제 (0.6 및 4 μmol/l 각각)를 산출하는 종양 농도는 복수의 동물 (누드 마우스 및 래트)로부터의 매칭된 샘플에서, 화합물 A를 사용한 처치후 복수의 시점에서 특정 종양 약물 농도 및 RPPA를 사용하여 Akt 인산화의 수준을 측정함으로써 구하였다 (도 5). 마우스 (PPB= 91.2%)에서 화합물 A의 혈장 단백질 결합에 대하여 보정한 경우, 생체내 IC<sub>50</sub> (53 nmol/l) 및 IC<sub>80</sub> (352 nmol/l) 값은 74 nmol/l 및 301 nmol/l 각각의 시험관내 세포성 IC<sub>50</sub> 및 IC<sub>80</sub>과 대략 비슷하다.

B. Rat1-myr-p110α 종양 모델에서의 화합물 A의 항종양 활성: 화합물 A를 Rat1-myr-p110α 종양을 지닌 마우스 및 래트에게 다양한 용량으로 경구 투여하였다. 종양 성장 억제 결과를 하기에 요약한다:

누드 마우스 용량	효능		누드 래트 용량	효능	
	T/C (실측치)	퇴행 (실측치)		T/C (실측치)	퇴행 (실측치)
6.25 mg qd	0.19	-	6.25 mg qd	0.22	-
12.5 mg qd	0.09	-	12.5 mg qd	0.05	-
25 mg qd	-	-0.53	25 mg qd	-	-0.65
50 mg qd	-	-0.65	50 mg qd	-	-0.80
6.25 mg 2qd	0.02	-			
12.5 mg 2qd	-	-0.55			
20 mg 2qd	-	-0.80			
40 mg 2qd	-	-0.86			

[0167]

억제는 용량 의존성이 것으로 보인다. 종양 퇴행은 누드 마우스 및 래트에서 25 mg/kg 초과의 1일 용량에서 및 누드 마우스에서 12.5 mg/kg 초과의 2회-1일 용량에서 관찰되었다.

[0169]

C. PK/PD/효능 관계: 도 6은 노출 (생체내 IC<sub>80</sub>에 대한 시간으로 측정)과 항-종양 효능 사이의 관계를 제공한다. 추가로, 항-종양 효능 규모와 약물 노출 (생체내 IC<sub>80</sub>에 대한 시간으로 측정)의 IC<sub>80</sub>을 넘은 지속기간 사이에는 거의 선형인 관계가 확인된다 ( $R^2=0.89$ ; 도 7). 상기 관계로부터, 화합물 A가 종양 정체를 유발하는데는 투여 간격의 25% 이상에 대하여 Akt 인산화의 80% 억제가 요구되며, 30% 종양 퇴행을 유발하기 위해서는 경로 억제의 상기 수준이 투여 간격의 45% 이상에 대하여 지속되어야만 하는 것으로 결정되었다.

[0170]

도 8은 qd 및 2qd 투여에서 6.25 내지 70 mg/kg의 화합물 A의 경구 투여 후 관찰된 종양 성장 억제 및 모델 예측 종양 성장 억제의 비교를 제공한다. 따라서, 상기 PK/PD 관계 모델은 다양한 용량의 화합물 A로 경구 처치된 마우스 및 래트에서 대안의 투여 요법의 항종양 효능을 예측한다 ( $R^2=0.93$ , n=12, p<0.001).

[0171]

PK-PD-내약성 모델링

[0172]

A. 글루코스 및 인슐린 수준의 조정: 화합물 A가 글루코스 항상성을 교란시키는지의 여부를 평가하기 위하여, 혈장 인슐린 및 혈당 수준을 측정하고, 복수의 동물로부터 복수의 시점에서 매칭된 샘플에서의 혈장 약물 농도와 비교하였다. 상기 분석에서, 인슐린 혈장 수준은 화합물 A 혈장 농도에 비례하여 증가되는 한편, 혈당 수준은 누드 마우스에서 20 μmol/l 이하의 화합물 A까지 (도 9 A 및 B) 및 누드 래트에서 15 μmol/l 이하의 화합물 A까지 (도 10 A 및 B) 정상치에 가깝게 유지되었다. 그러나, 누드 마우스에서 20 μmol/l 초과 및 누드 래트에서 15 μmol/l 초과에서, 인슐린 혈장 수준 상승에도 불구하고 고혈당증을 초래하는 화합물 농도의 존성

글루코스 증가가 관찰되었다. 따라서, 화합물 A-관련 고혈당증 역치는 마우스 및 래트 각각에서  $20 \mu\text{mol/l}$  및  $15 \mu\text{mol/l}$ 인 것으로 정의되었다.

[0173] B. PK/PD/내약성 관계: 추가로, 체중 감량 규모와 화합물 A 고혈당증 역치 (누드 마우스의 경우  $20 \mu\text{mol/l}$  및 누드 래트의 경우  $15 \mu\text{mol/l}$ ;  $R^2 = 0.98$ , 도 11)를 초과하는 노출 지속기간 사이에는 거의 선형인 관계가 관찰되었다. 이러한 관계로부터, 마우스 및 래트에서 체중 감량을 5% 미만으로 유지하기 위하여, 화합물 노출 수준은 투여 간격의 35% 이상 동안 고혈당증 컷-오프(cut-off)보다 높게 지속되어야만 하는 것으로 이해된다.

#### PK-PD-효능 모델링

[0175] 화합물 A의 용량을 증가시키면서 경구 qd 처치된 마우스에서의 모의 효능 곡선 (S473P-Akt에 대한  $\text{IC}_{80}$  역치를 초과한 시간 분율에 의하여 측정) 및 내약성 곡선 (화합물 A 고혈당증 역치 ( $20 \mu\text{mol/l}$ )를 초과한 노출 지속기간에 의하여 측정)을 도 12의 그래프에 도시하였다. 모델링은  $70 \text{ mg/kg qd}$  (5% 미만 BW 감량)의 용량에서, 2회 연속 처치 사이의 시간 중 65% 동안 80% pAkt 억제가 달성되어 55% 종양 퇴행이 유도될 것임을 시사한다 (도 12, 도 7).  $70 \text{ mg/kg qd}$ 의 용량을  $35 \text{ mg/kg 1일 2회 (2qd)}$ 로서 제공할 경우, 상기 모델은 2회 연속 처치 사이의 시간의 100% 동안 80% pAkt 억제가 달성되어 종양 퇴행이 유도될 것임을 보여준다. 누드 래트에서 고혈당증 역치는  $15 \mu\text{mol/l}$ 로 설정되며,  $30 \text{ mg/kg qd}$  (BW 감량 없음)의 용량은 2회 연속 처치 사이의 시간 중 83% 동안 80% pAkt 억제를 유도하여 80% 종양 퇴행이 유도될 것이다 (도 13, 도 7).

[0176] 사례 연구: 누드 래트에서 "대안의 스케줄 1" 투여 요법에서의  $20 \text{ mg/kg qd}$

[0177] 상기 분석에 기초하여 상기 기재된 화합물 A에 대한 전-임상 PK-PD-효능-내약성 모델링은 화합물 A의 하기 투여 스케줄의 효능 및 내약성을 예측하는 중요한 도구이다: 연속 5일 동안 화합물 A의 1일 1회 (q.d.) 또는 1일 2회 (b.i.d.)의 경구 투여에 이어서 2일 동안 화합물 A의 투여 없음 (사이클 1), 그 후 1회 이상의 후속 사이클에서 동일한 투여 요법의 반복 [즉, 연속 5일 동안 화합물 A의 1일 1회 (q.d.) 또는 1일 2회 (b.i.d.)의 경구 투여에 이어서 2일 동안 화합물 A의 투여 없음]. 이러한 대안의 투여 스케줄을 "대안의 스케줄 1"로 지칭한다. 본 원에 기재한 바와 같이, 이러한 모델은 임상 시험에서 용량 스케줄을 연구 및 안내하는데 사용된다.

[0178] 도 14는 대안의 스케줄 1 (A)에서  $20 \text{ mg/kg}$ 으로 화합물 A를 경구 사용한 Rat1-myR P110a 종양을 지닌 누드 래트에서의 화합물 A의 모의 효능을, 연속 1일 스케줄 (즉, 휴약기 없음) (B)에서의  $14 \text{ mg/kg qd}$ 와 비교하여 나타내는 그래프를 제공한다. 도 15는 대안의 스케줄 1에서  $20 \text{ mg/kg}$ 으로 화합물 A를 경구 사용한 Rat1-myR P110a 종양을 지닌 누드 래트에서의 모의 혈장 PK 프로파일을, 연속 1일 스케줄 (즉, 휴약기 없음)에서의  $14 \text{ mg/kg qd}$ 와 비교하여 제공한다.

[0179] 본원의 모델 모의 (도 7)에 기초하여, 화합물 A에 대한 대안의 스케줄 1은 (a) 연속 1일 스케줄로 화합물 A를 1일 1회 (q.d.) 경구 투여한 누드 래트에서 관찰된 유사하거나 또는 향상된 항-종양 효능을 달성할 수 있으며, (b) 화합물 A 혈장 농도가 2회의 처치 기간 사이의 시간 중 45% 동안 pAkt에 대한  $\text{IC}_{80}$ 을 초과한 경우 전체 처치 기간에 걸쳐 적어도 부분 퇴행 (30% 종양 퇴행)를 달성할 수 있다. 등가의 AUC에 기초하여,  $300-350 \text{ mg/일 p.o.}$  ( $C_{max} = 3,500 \text{ ng/ml} = 8 \mu\text{mol/l}$ ;  $AUC = 35,000 \text{ h.ng/ml} = 80 \text{ h.} \mu\text{mol/l}$ )의 화합물 A에 대한 인간 용량은 누드 래트에서  $20 \text{ mg/kg}$  대안의 스케줄 1 p.o. 용량에 해당한다. 연속 1일 스케줄 p.o. 용량에서의 qd에 대한 해당 전체 용량은  $14 \text{ mg/kg}$  된다.

[0180] 이러한 누드 래트에서의 모델 (도 13)에 의하면,  $20 \text{ mg/kg}$ 에서의 화합물 A는 대략 60% 종양 퇴행을 유도할 것이다. 따라서, 누드 래트에서 대안의 스케줄 1로  $20 \text{ mg/kg}$ 의 예상되는 효능이 도 14 A에 제시된다. 최대 효능은 60% 퇴행이며, 2일의 휴약기 말기에 30% 퇴행으로 복귀된다.  $14 \text{ mg/kg 1일 투여에 대한 예상 효능은 연속 30% 종양 퇴행이다 (도 14 B).}$

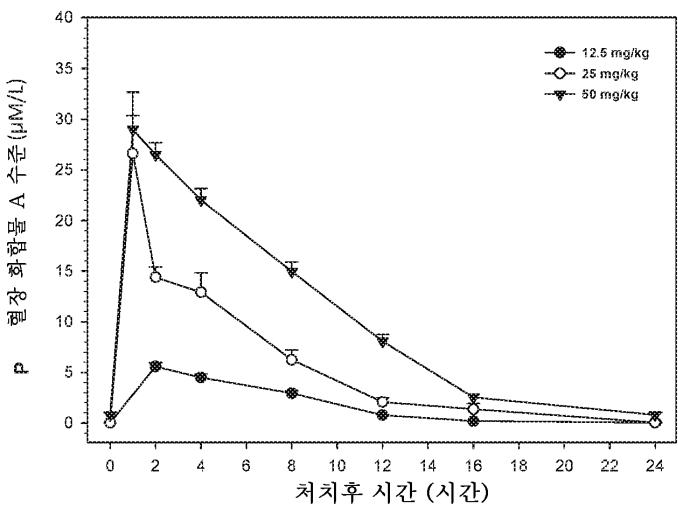
[0181] 마우스 및 래트에서 연속 1일 스케줄에서  $14 \text{ mg qd}$  또는 대안의 스케줄 1에서  $20 \text{ mg}$ 을 사용한 경구 처치후 예상되는 화합물 A 혈장 수준은  $15 \mu\text{mol}$  (고혈당증 역치)을 초과하지 않을 것이다 (도 15).

[0182] PD와 효능 사이의 관계가 인간 및 이종이식체에서 유사하다고 상정하면, 상기 모델 및 분석은 대안의 스케줄 1에 대한 인간에서의 종양 반응을 예상하는데 유용할 것이다.

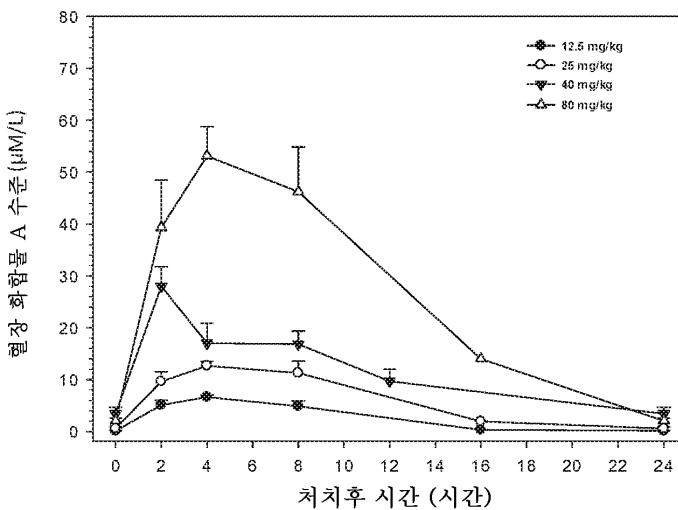
## 도면

### 도면1

A.

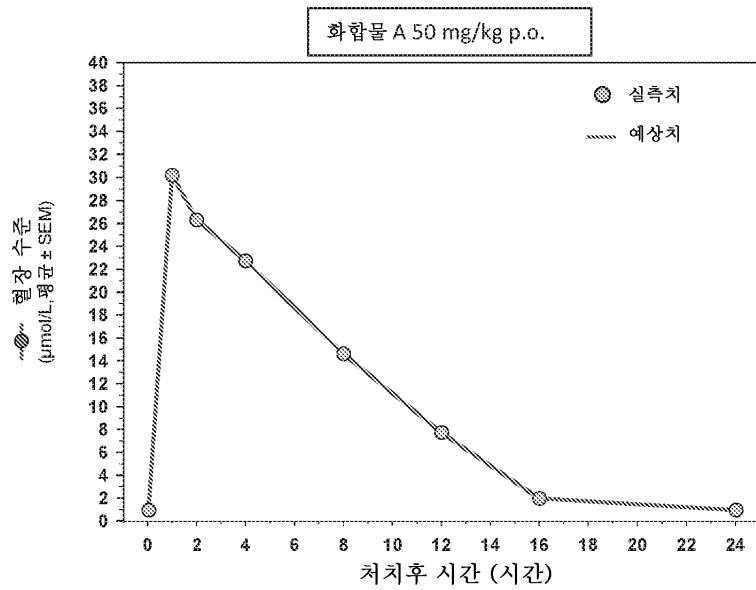


B.

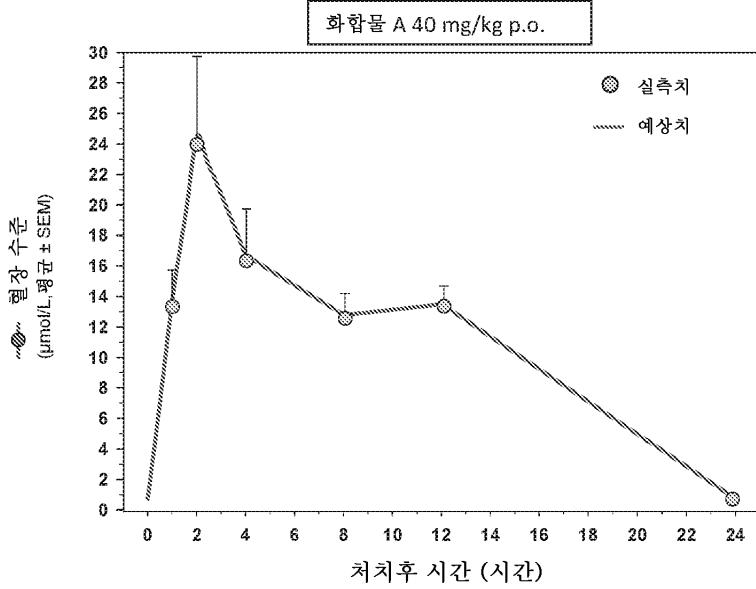


## 도면2

A.

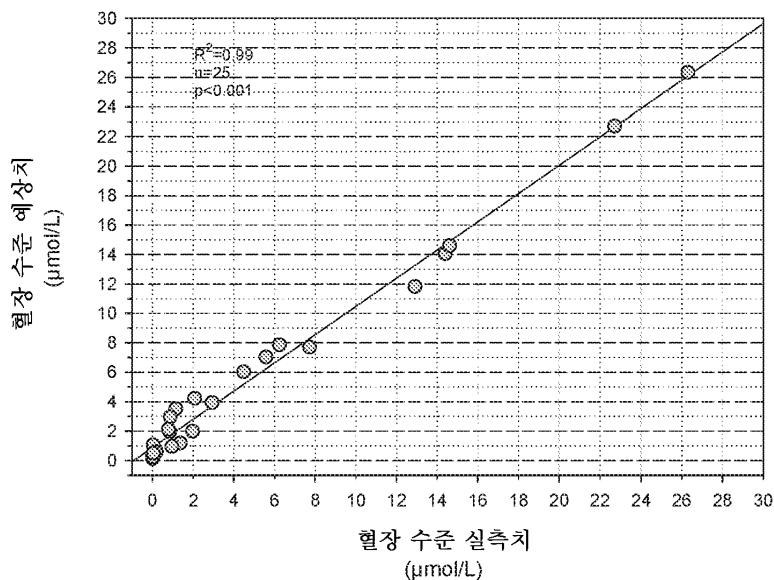


B.

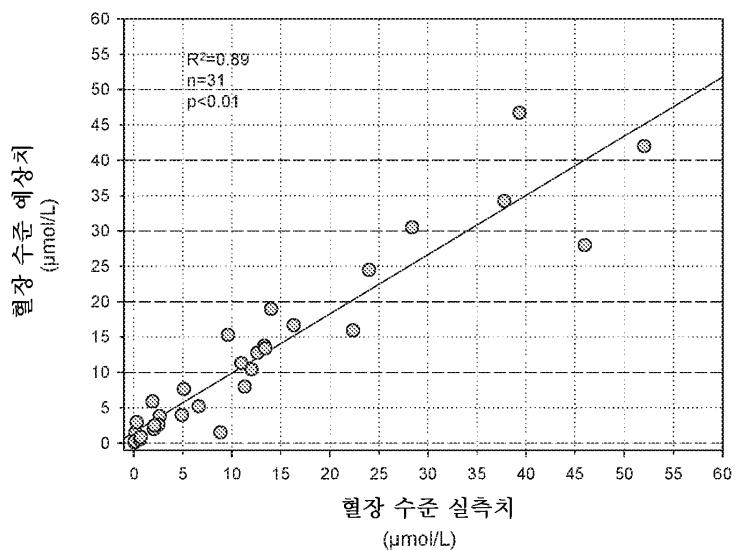


## 도면3

A.

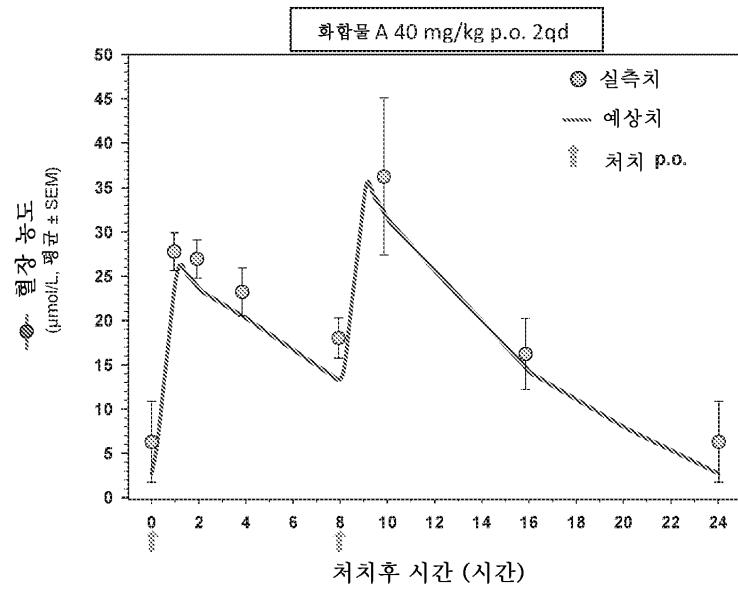


B.

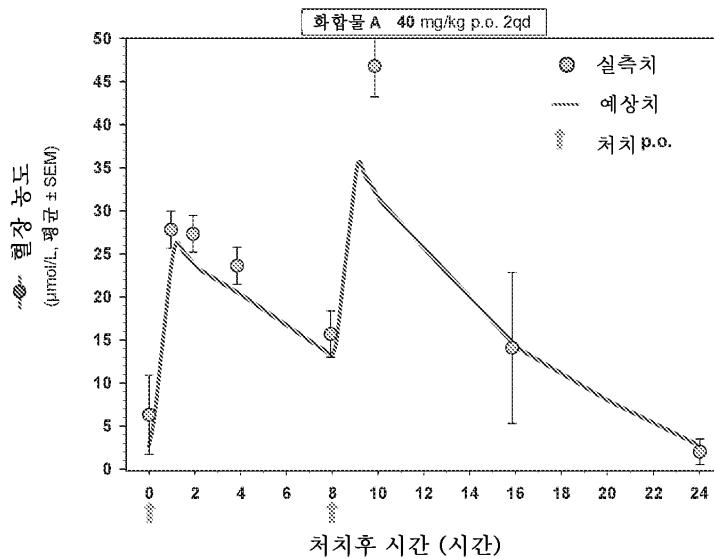


## 도면4

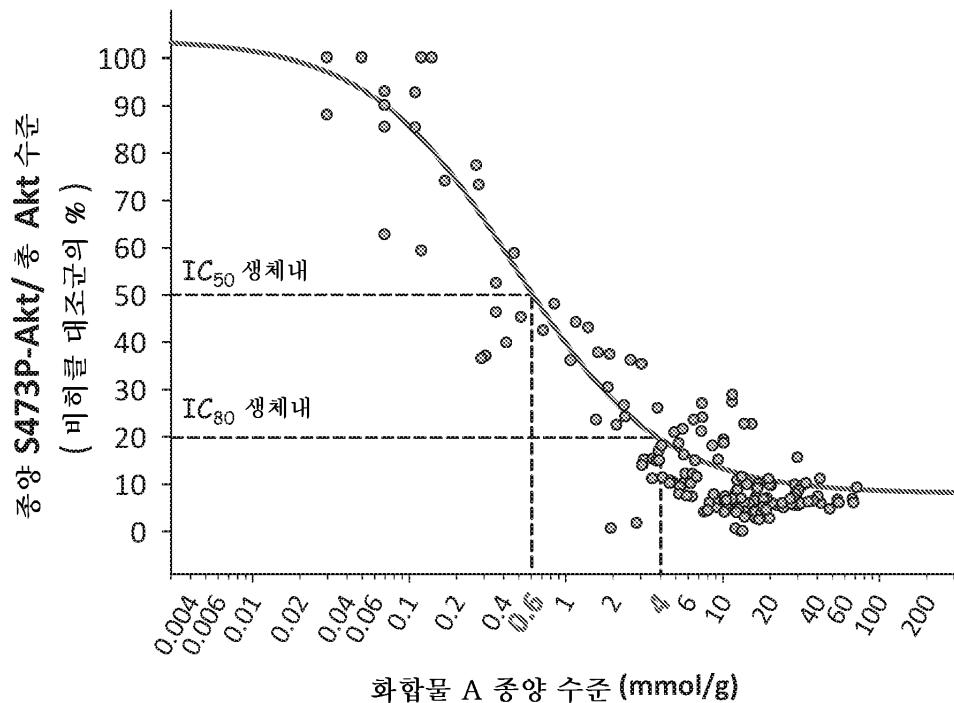
A.



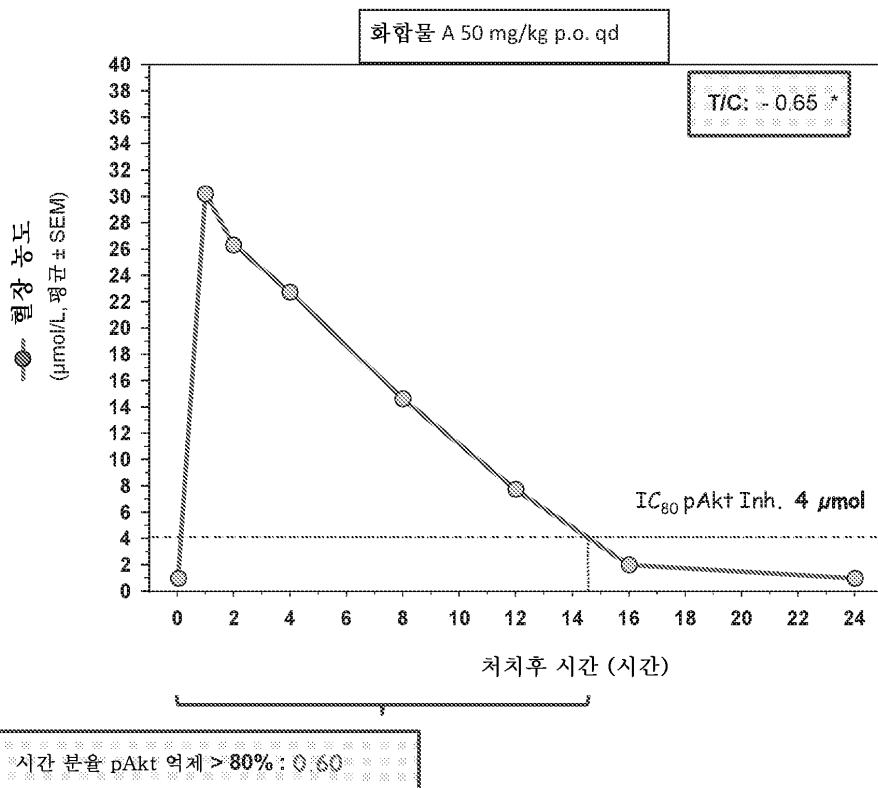
B.



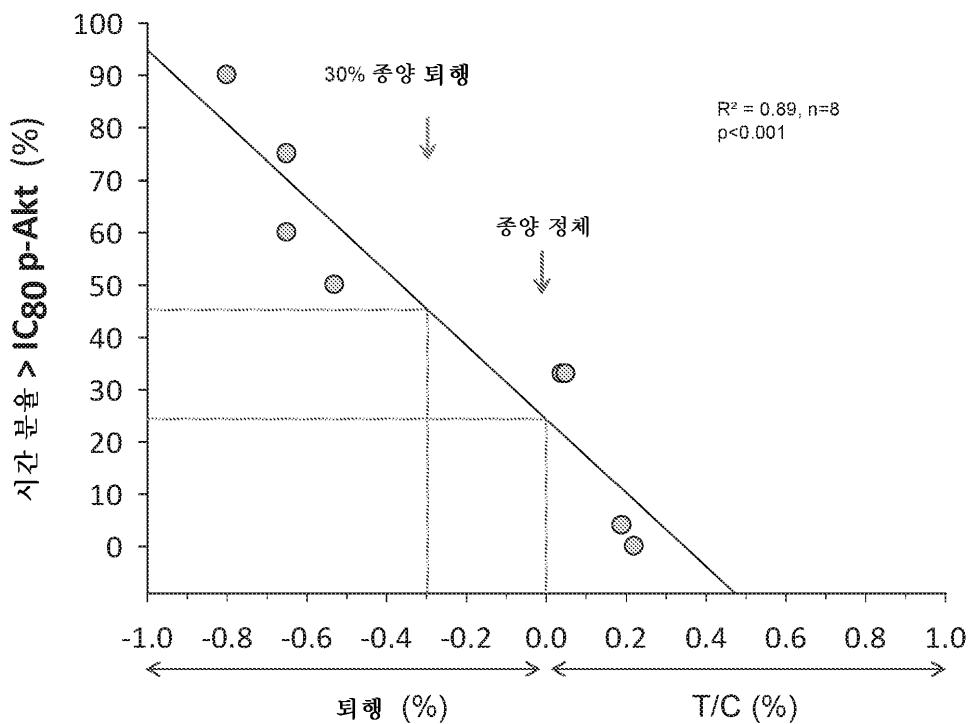
## 도면5



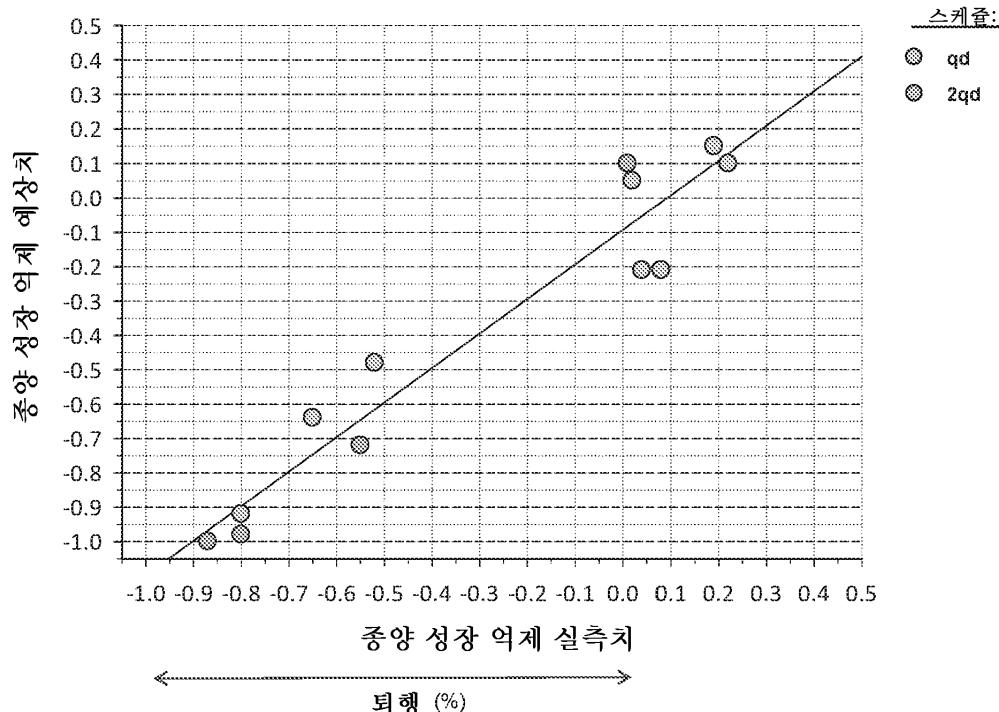
## 도면6



도면7

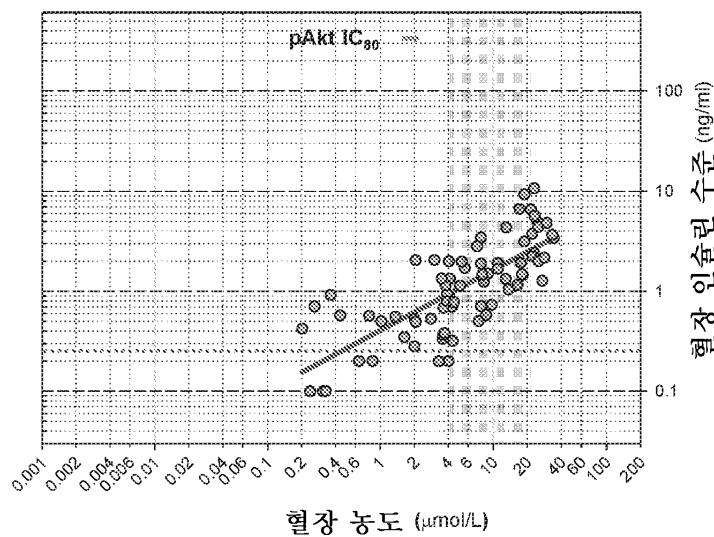


도면8

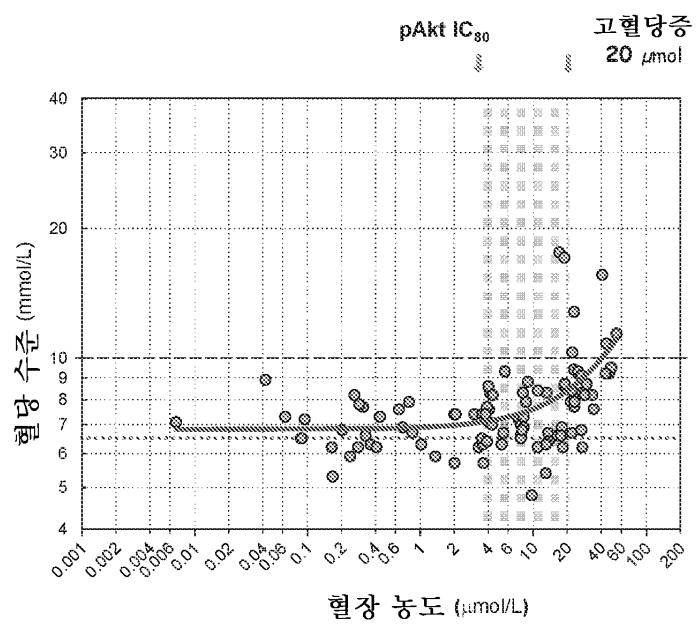


## 도면9

A.

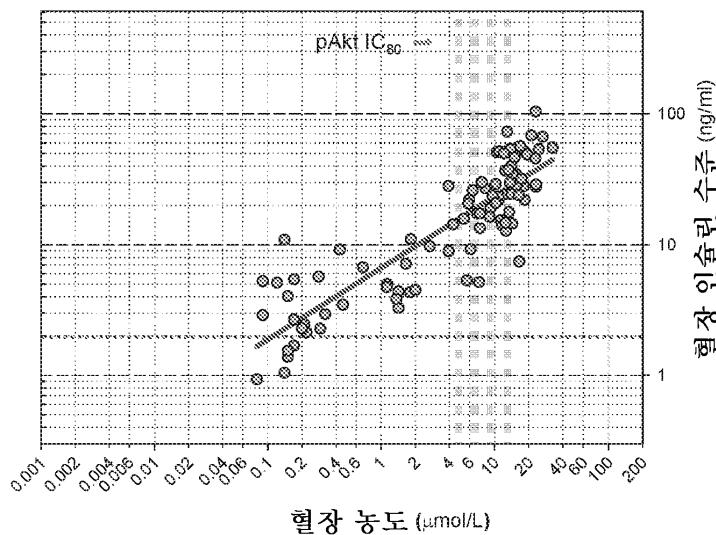


B.

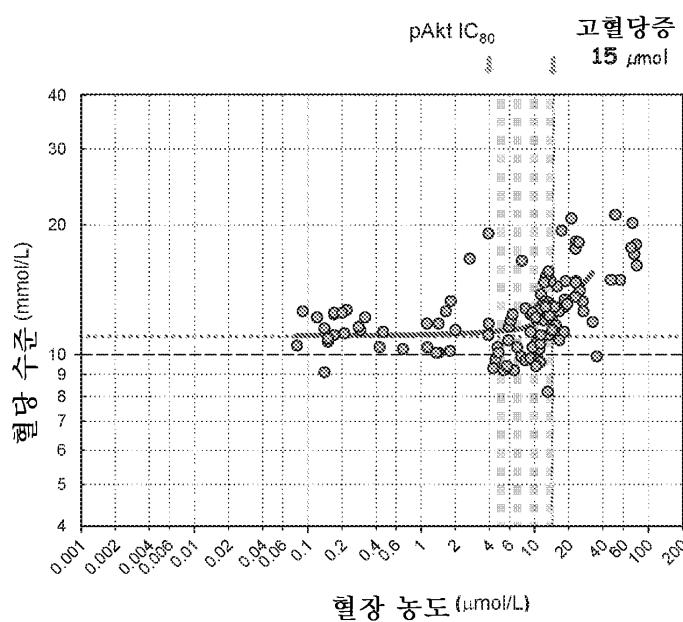


## 도면10

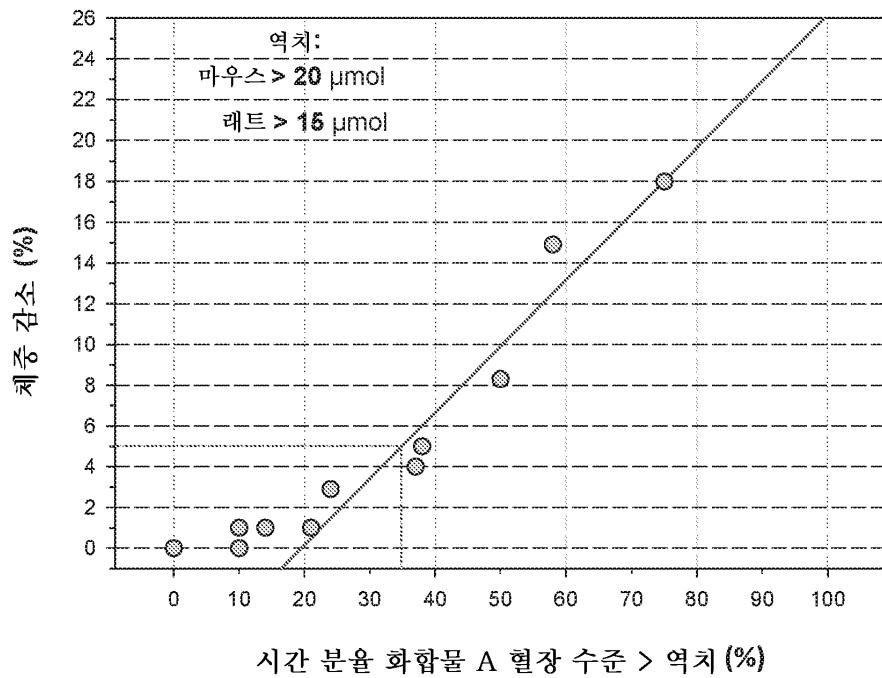
A.



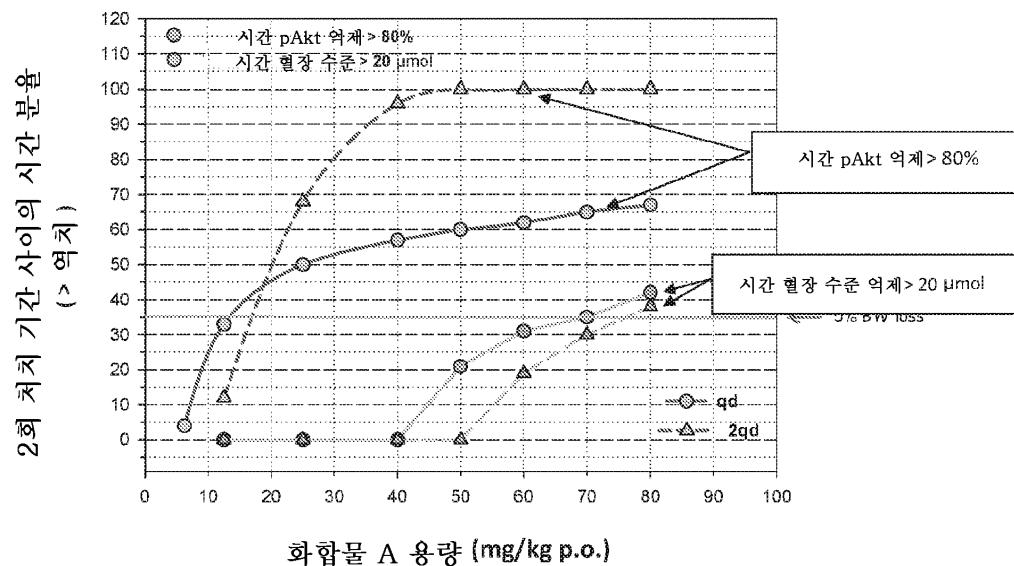
B.



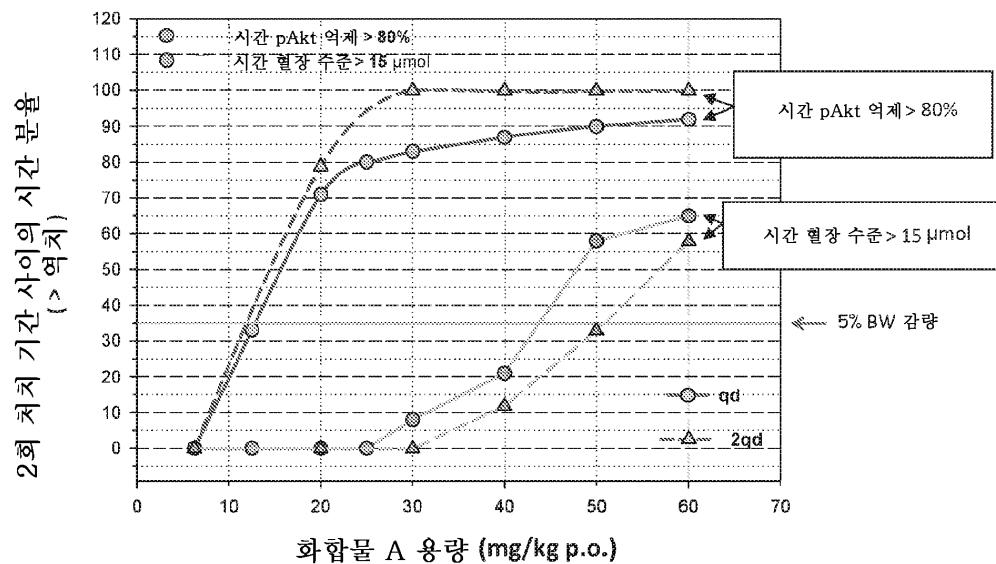
도면11



도면12

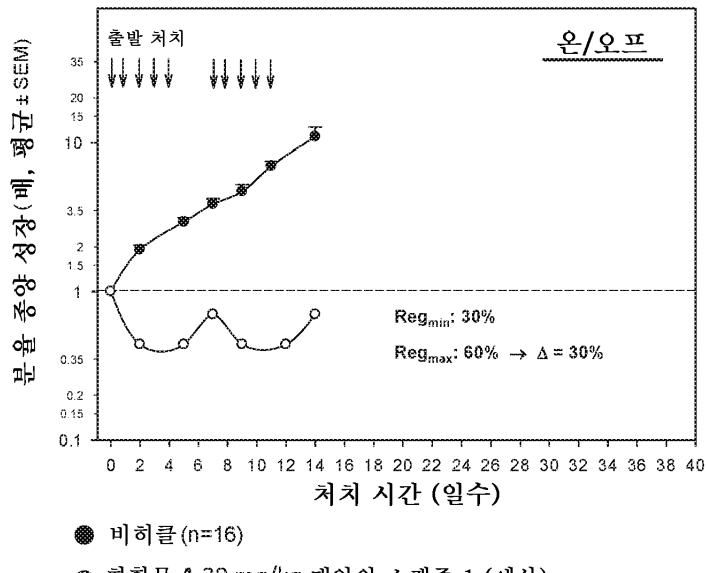


## 도면13

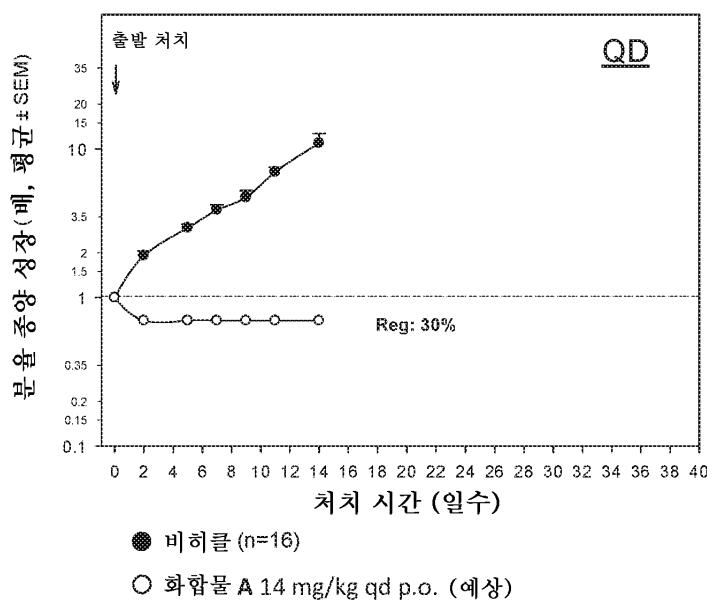


## 도면14

A.



B.



## 도면15

