(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0067647
(43) 공개일자 2023년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4245 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7012413
(22) 출원일자(국제) 2021년09월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/033855
(87) 국제공개번호 WO 2022/059692
국제공개일자 2022년03월24일
(30) 우선권주장
63/078,844 2020년09월15일 미국(US)

(71) 출원인
다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤
일본국 도쿄토 지요다쿠 간다니시키초 1초메 27반치
(72) 발명자
우에노, 히로유키
일본 1018444 도쿄도 치요다쿠 간다니시키초 1-27 다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내
호시노, 다쿠야
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내
(74) 대리인
장수길, 이석재

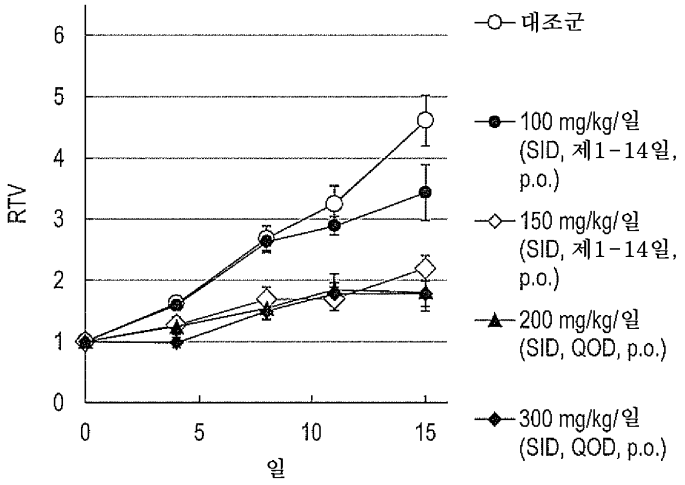
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제를 사용한 리보뉴클레오티드 리덕타제-관련 질환의 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 RNR-관련 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 RNR-관련 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 제약 조성물을 제공하며, 여기서 제약 조성물은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 포함하고, 환자에게 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여된다. 본 발명은 또한 RNR-관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 RNR-관련 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

RNR-관련 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 RNR-관련 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 제약 조성물로서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 포함하고, 환자에게 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여되는 제약 조성물.

청구항 2

급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 포함하고, 환자에게 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여되는 제약 조성물.

청구항 3

급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대한 급성 골수성 백혈병 (AML)의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키기 위한 제약 조성물로서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 포함하고, 환자에게 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여되는 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, RNR-관련 질환이 SLFN11-양성 종양인 조성물.

청구항 5

RNR-관련 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 RNR-관련 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법으로서, 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을, 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 투여 스케줄이 4-주 사이클에 기초하고, 사이클이 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 것인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 1일 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 3일의 투여일 및 4일의 비-투여일을 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 연속 3일 동안의 투여에 이은 4일의 비-투여일을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 격일로의 3회 투여에 이은 2일의 비-투여일을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 5일의 투여일 및 2일의 비-투여일을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 연속 5일 동안의 투여에 이은 2일의 비-투여일을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 투여 스케줄이 1주에 (a) 2일의 연속 투여일 및 1일의 휴약기에 이은 (b) 3일의 연속 투여일 및 1일의 휴약기를 포함하거나, 또는 (b) 3일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일에 이은 (a) 2일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제5항에 있어서, 투여 스케줄이 2주 내에 격일로 총 7일 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제5항에 있어서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제5항에 있어서, RNR-관련 질환이 종양인 방법.

청구항 17

제5항에 있어서, RNR-관련 질환이 급성 골수성 백혈병 (AML)인 방법.

청구항 18

제5항에 있어서, RNR-관련 질환이 SLFN11-양성 종양인 방법.

청구항 19

급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에서 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 방법으로서, 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을, 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 단일 작용제로서 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 1종 이상의 추가의 항종양제와 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 22

급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대한 급성 골수성 백혈병 (AML)의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법으로서, 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을, 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사

디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 단일 작용제로서 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 1종 이상의 추가의 항종양제와 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 25

RNR-관련 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염의 용도로서, 여기서 의약은 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여되도록 제조된 것인 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, RNR-관련 질환이 종양인 용도.

청구항 27

제25항에 있어서, RNR-관련 질환이 급성 골수성 백혈병 (AML)인 용도.

청구항 28

제25항에 있어서, RNR-관련 질환이 SLFN11-양성 종양인 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제를 특정 투여 요법에 따라 사용하여 RNR-관련 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제를 특정 투여 요법에 따라 사용하여 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 2020년 9월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 63/078,844를 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 리보뉴클레오티드 리덕타제 (이하 "RNR"로도 지칭됨)는 큰 서브유닛 M1 및 작은 서브유닛 M2의 헤테로-올리고머로 구성되며, 효소 활성에는 둘 다의 발현이 요구된다. RNR은 리보뉴클레오시드 5'-디포스페이트 (이하 "NDP"로도 지칭됨)를 기질로서 인식하고, 그의 2'-데옥시리보뉴클레오시드 5'-디포스페이트 (이하 "dNDP"로도 지칭됨)로의 환원을 촉매한다. RNR은 신생 dNTP 합성 경로에서 속도-제한 효소이고, DNA 합성 및 복구에서 필수적인 역할을 한다 (비특허문헌 1).

[0004] RNR의 효소적 활성은 세포 증식과 밀접하게 관련되고, 그의 효소적 활성은 암에서 특히 높은 것으로 보고되었다 (비특허문헌 2). 다양한 유형의 고형 종양 및 혈액암에서, RNR의 M2 서브유닛의 과다발현, 및 암의 예후에 대한 그의 영향과 수많은 상관관계가 보고되었다 (비특허문헌 3 및 4). 또한, RNR의 억제에 의해 달성된 세포 성장 억제 및 생체내 항종양 효과는 여러 암 유형으로부터 유래된 세포주 및 비임상 모델에서 보고되었다 (비특허문헌 5 및 6). 따라서, RNR이 암 치료를 위한 중요한 표적 분자라는 것이 강하게 시사된다.

[0005] 통상적으로, 히드록시우레아 (이하 "HU"로도 지칭됨) 및 3-아미노피리딘-2-카르복스알데히드 티오세미카르바존 (이하 "3-AP"로도 지칭됨)은 RNR 억제 활성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 그러나, 이들 화합물은 본 개시내용의 술폰아미드 화합물과 구조가 상이하다. HU가 30년 넘게 임상적으로 사용되어 왔지만, 그의 RNR 억제 활성은 약하고 그의 효과는 제한적이다 (비특허문헌 7). 추가로, HU의 사용에 대한 내성이 또한 문제로 간주된다 (비특허문헌 8). 한편, 3-AP는 금속 이온, 특히 철 (Fe) 이온에 킬레이팅하여 RNR을 억제할 수 있다 (비특허문헌 9). 그러나, 3-AP는 다양한 다른 Fe 이온-함유 단백질에 대해 오프-타겟 효과를 가져, 임상 사례에서 저산소증, 호흡곤란, 메트헤모글로빈혈증 등과 같은 부작용을 초래하는 것으로 제시되었다 (비특허문헌 10).

[0006] 따라서, 금속 이온과 킬레이트화되지 않고, RNR과 연관된 질환, 예컨대 암의 치료에 사용될 수 있는 RNR 억제제를 개발할 필요가 있다.

[0007] 한편, 화합물 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (본원에서 화합물 A로 지칭됨)는 강력한 RNR 억제 활성을 갖는 것으로 공지되어 있다 (PL 1). 그러나, 화합물 A에 대한 투여 스케줄 또는 투여 요법은 관련 기술분야에 기재되어 있지 않다.

[0008] [인용문헌 목록]

[0009] 특허문헌

[0010] 특허문헌 1: WO2017/209155

[0011] 비특허문헌

[0012] 비특허문헌 1: Annu. Rev. Biochem. 67, 71-98. (1998)

[0013] 비특허문헌 2: J. Biol. Chem. 245, 5228-5233. (1970)

[0014] 비특허문헌 3: Nat. Commun. 5, 3128 doi: 10.1038 / ncomms 4128 (2014)

[0015] 비특허문헌 4: Clin. Sci. 124, 567-578. (2013)

[0016] 비특허문헌 5: Expert. Opin. Ther. Targets 17, 1423 - 1437 (2013)

[0017] 비특허문헌 6: Biochem. Pharmacol. 59, 983-991 (2000)

[0018] 비특허문헌 7: Biochem. Pharmacol. 78, 1178- 11 85 (2009)

[0019] 비특허문헌 8: Cancer Res. 54, 3686-3691 (1994)

[0020] 비특허문헌 9: Pharmacol. Rev. 57, 547-583 (2005)

[0021] 비특허문헌 10: Future Oncol. 8, 145-150 (2012)

발명의 내용

[0022] 본 개시내용의 측면은 유효량의 화합물 A를 특정 투여 스케줄을 이용하여 투여함으로써 종양 치료를 필요로 하는 환자에서 종양을 치료하는 방법을 포함한다.

[0023] 본 발명자들은 화합물 A의 연속 투여가 항종양 효과를 나타낸다는 것을 밝혀냈다. 그러나, 이러한 투여는 동시에 하나 이상의 불리한 사건 또는 부작용, 예컨대 체중 감소를 유발할 수 있다. 본 발명자들은 광범위한 연구를 수행하였고, 결과적으로 보다 낮은 용량의 연속 투여와 비교하여, 보다 높은 용량의 투여일 및 화합물 A를 투여하지 않는 비-투여일을 포함하는 화합물 A의 간헐적 투여가 더 적은 불리한 사건 및 부작용으로 항종양 효과를 달성하였음을 밝혀냈다. 본 개시내용은 이러한 예상치 못한 놀라운 발견에 기초한다.

[0024] 한 실시양태에서, 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0025] [도 1] 도 1은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 QOD 투여 군 (▲: 200 mg/kg/일; ◆: 300 mg/kg/일)의 상대 종양 부피 (RTV)를 예시하는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 2] 도 2는 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 QOD 투여 군 (▲: 200 mg/kg/일; ◆: 300 mg/kg/일)의 체중 (BW) 변화를 보여주는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 3] 도 3은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 QW 투여 군 (■: 700 mg/kg/일; x:1050 mg/kg/일)의 상대 종양 부피 (RTV)를 예시하는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준

편차.

[도 4] 도 4는 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 QW 투여 군 (■: 700 mg/kg/일; x:1050 mg/kg/일)의 체중 (BW) 변화를 보여주는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 5] 도 5는 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 3QW 투여 군 1 (▲: 233 mg/kg/일; ◆: 350 mg/kg/일)의 상대 종양 부피 (RTV)를 예시하는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 6] 도 6은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 3QW 투여 군 1 (▲: 233 mg/kg/일; ◆: 350 mg/kg/일)의 체중 (BW) 변화를 보여주는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 7] 도 7은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 3QW 투여 군 2 (▲: 233 mg/kg/일; ◆: 350 mg/kg/일)의 상대 종양 부피 (RTV)를 예시하는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 8] 도 8은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 3QW 투여 군 2 (▲: 233 mg/kg/일; ◆: 350 mg/kg/일)의 체중 (BW) 변화를 보여주는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 9] 도 9는 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 5QW 투여 군 1 (◆: 140 mg/kg/일; □: 210 mg/kg/일)의 상대 종양 부피 (RTV)를 예시하는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 10] 도 10은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 5QW 투여 군 1 (◆: 140 mg/kg/일; □: 210 mg/kg/일)의 체중 (BW) 변화를 보여주는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 11] 도 11은 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 5QW 투여 군 2 (■: 140 mg/kg/일; x: 210 mg/kg/일)의 상대 종양 부피 (RTV)를 예시하는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 12] 도 12는 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 5QW 투여 군 2 (■: 140 mg/kg/일; x: 210 mg/kg/일)의 체중 (BW) 변화를 보여주는 그래프이다. 오차 막대: 평균으로부터의 표준 편차.

[도 13] 도 13은 11종의 세포주에서 SLFN11 mRNA 발현과 100 마이크로몰/L의 화합물 A에서의 세포 성장 (%) 사이의 상관관계를 나타내는 산점도를 나타낸다.

[도 14] 도 14는 SLFN11에 대한 siRNA (siSLFN11-1 및 siSLFN11-2) 또는 대조군 siRNA (si대조군)로 처리된 A673 세포의 세포 성장에 대한 화합물 A의 효과를 나타낸다.

[도 15] 도 15는 SLFN11에 대한 siRNA (siSLFN11-1 및 siSLFN11-2)로 처리된 A673 세포에서의 화합물 A (10 마이크로몰/L)에 의한 카스파제-3/7 활성화를 나타낸다.

[도 16] 도 16은 siRNA로 처리된 A673 세포에서의 SLFN11 발현을 나타낸다. A673 세포를 SLFN11에 대한 siRNA (siSLFN11-1 및 siSLFN11-2)로 24시간 동안 처리한 다음, 수거하고, 이뮤노블롯팅에 의해 분석하였다.

[도 17] 도 17은 SLFN11에 대한 siRNA (siSLFN11-1, siSLFN11-2 및 siSLFN11-3) 또는 대조군 siRNA (si대조군)로 처리된 NCI-H460 세포의 세포 성장에 대한 화합물 A의 효과를 나타낸다.

[도 18] 도 18은 SLFN11에 대한 siRNA (siSLFN11-1, siSLFN11-2 및 siSLFN11-3) 또는 대조군 siRNA (si대조군)로 처리된 CFPAC-1 세포의 세포 성장에 대한 화합물 A의 효과를 나타낸다.

[도 19] 도 19는 SLFN11에 대한 siRNA (siSLFN11-1, siSLFN11-2 및 siSLFN11-3)로 처리된 NCI-H460 및 CFPAC-1 세포에서의 화합물 A (10 마이크로몰/L)에 의한 카스파제-3/7 활성화를 나타낸다.

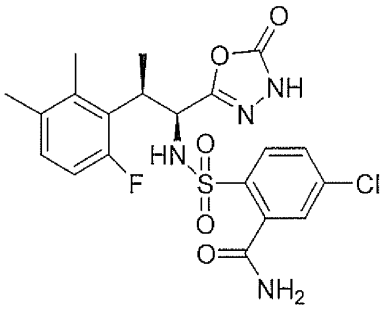
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 개시내용의 측면은 RNR 억제제를 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여

함으로써 RNR-관련 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, RNR-관련 질환의 치료 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 ("화합물 A") 또는 그의 염을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화합물 A 또는 그의 염을 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 예시적인 간헐적 투여 스케줄은, 2주 내의 화합물 A의 총 투여량이 동일하더라도, 통상적인 연속 투여 스케줄과 비교하여 불리한 사건 또는 부작용, 예컨대 체중 감소를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, RNR-관련 질환은 종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML)이다.

[0027] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드는 하기 구조로 도시된다:

[0028] [화학식 1]



[0029]

[0030] 본 출원에서, 상기 화합물은 "화합물 A"로서 기재되어 있다. 화합물 A는 국제 공개 번호 WO2017/209155 (그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 실시예 5의 화합물로서 기재되어 있다. 화합물 A는 국제 공개 번호 WO2017/209155에 기재된 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0031] 본원에 기재된 신규 치료 방법은 항종양 효과를 달성하면서 하나 이상의 불리한 관찰, 예컨대 부작용, 유해 반응 또는 유해 사건, 예를 들어 체중 감소를 감소시키는 효과를 나타낸다. 또한, 본원에 기재된 간헐적 투여 스케줄로의 신규 치료 방법은 동등한 항종양 효과 (예를 들어, 연속 투여와 동일한 종양 성장 억제)를 나타낼 수 있고, 일부 실시양태에서, 간헐적 투여 스케줄 (예를 들어, QOD, 3QW, 및 5QW)은 훨씬 더 높은 항종양 효과를 나타낼 수 있다. 예시적 실시양태에서, 화합물 A는 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여된다. 이러한 놀라운 예상외의 발견은 부작용 감소 등으로 화합물 A의 장기간 투여를 가능하게 하며, 이는 궁극적으로 보다 긴 생존 시간 및/또는 보다 긴 무진행 생존 기간에 기여한다.

[0032] 본원에 기재된 예시적인 투여 스케줄은 하나 이상의 불리한 사건 또는 부작용의 감소의 관점에서 이점을 입증한다.

[0033] 본 개시내용에서, 투여 스케줄이 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여를 포함하는 한, 투여 스케줄은 특별히 제한되지 않는다. 투여 사이클은 2주 이상으로 정의될 수 있다. 사이클은 RNR-관련 질환을 치료하기 위해 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복될 수 있다.

[0034] 예시적인 투여 스케줄은 하나의 (1) 사이클로서 정의되는 4주 (28일) 투여 스케줄을 포함할 수 있고, 투여는 1 사이클, 또는 1 초과의 사이클, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 사이클 이상으로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 수 회의 사이클을 포함하여 장기간에 걸쳐 수행될 수 있다. 예를 들어, 투여는 대략 6 사이클의 치료 또는 투여로 6개월의 기간; 대략 13 사이클의 치료로 1년 기간; 대략 39 사이클의 치료로 3년 기간 동안 또는 더 많은 사이클의 치료로 더 긴 기간 동안 수행될 수 있다.

[0035] 한 실시양태에서, 투여 스케줄은 1주에 1일 투여를 포함할 수 있다. 이 경우에, 화합물 A는 2주 투여 스케줄 (제1-14일)로 제1일 및 제8일에 투여될 수 있다. 이 스케줄은 본원에서 "QW" 투여로 지칭될 수 있다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 1주에 3일의 투여일 및 4일의 비-투여일을 포함할 수 있다. 이 스케줄은 본원에서 "3QW" 투여로 지칭될 수 있다. 이 경우에, 투여 스케줄은 1주에 연속 3일 동안의 투여에 이은 4일의 비-투여일을 포함할 수 있다. 따라서, 화합물 A는 2주 투여 스케줄 (제1-14일)의 제1-3일, 제8-10일에 투여될 수 있다. 대안적으로, 투여 스케줄은 1주에 격일로의 3회 투여에 이은 2일의 비-투여일을 포함할 수 있다. 따라서, 화합물 A는 2주 투여 스케줄 (제1-14일)의 제1일, 제3일, 제5일, 제8일, 제10일, 및 제12일에 투여될 수

있다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 1주에 5일의 투여일 및 2일의 비-투여일을 포함할 수 있다. 이 스케줄은 본원에서 "5QW" 투여로 지칭될 수 있다. 이 경우에, 투여 스케줄은 1주에 연속 5일 동안의 투여에 이은 2일의 비-투여일을 포함할 수 있다. 따라서, 화합물 A는 2주 투여 스케줄 (제1-14일)의 제1-5일 및 제8-12일에 투여될 수 있다. 대안적으로, 투여 스케줄은 1주에 (a) 2일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일에 이은 (b) 3일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일을 포함할 수 있거나, 또는 (b) 3일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일에 이은 (a) 2일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일을 포함할 수 있다. 따라서, 화합물 A는 2주 투여 스케줄 (제1-14일)의 제1-2일, 제4-6일, 제8-9일 및 제11-13일에 투여될 수 있거나, 또는 2주 투여 스케줄의 제1-3일, 제5-6일, 제8-10일 및 제12-13일에 투여될 수 있다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 2주 내에 격일로 7일 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, 화합물 A는 2주 투여 스케줄 (제1-14일)의 제1일, 제3일, 제5일, 제7일, 제9일, 제11일 및 제13일에 투여될 수 있다. 이 스케줄은 본원에서 "QOD" 투여로 지칭될 수 있다.

[0039] 투여가 규정된 하나의 사이클로 계속되는 한, 투여는 1 내지 수회의 사이클 후에 중지될 수 있고, 투여는 특정 기간의 휴약기 (투여 없음) 후에 재개될 수 있다. 유사하게, 본 개시내용의 투여 스케줄은 복수의 휴약기 기간을 갖는 스케줄을 포함할 수 있다.

[0040] 한 실시양태에서, 투여 스케줄은 1주에 1 내지 5일 투여 및 1회 이상의 휴약기 기간을 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄을 포함할 수 있다. 간헐적 투여 스케줄은 휴약기 전의 투여 기간 및 1회 이상의 휴약기 후의 투여 기간으로 실행될 수 있다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 1주에 1 내지 5일 투여 및 2회의 휴약기 기간을 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄을 포함할 수 있다. 간헐적 투여 스케줄은 제1 휴약기 기간 전의 투여 기간, 2회 휴약기 기간 사이의 투여 기간, 및 제2 휴약기 기간 후의 투여 기간으로 실행될 수 있다.

[0042] 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 1주에 1 내지 5일 투여 및 2회 이상의 휴약기 기간을 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄을 포함할 수 있다. 간헐적 투여 스케줄은 제1 휴약기 기간 전의 투여 기간, 2회의 인접한 휴약기 기간 사이의 투여 기간, 및 마지막 휴약기 기간 후의 투여 기간으로 실행될 수 있다.

[0043] 휴약기 기간은 특별히 제한되지 않으며, 환자의 상태 등에 따라 적합하게 설정될 수 있다. 예를 들어, 휴약기 기간은 1 내지 35일의 범위 내일 수 있다. 대안적으로, 휴약기 기간은 1 내지 12개월의 범위 내일 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 임의의 투여일에 매일 1회 또는 1회 초과로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 1일 2회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 1일 3회 투여된다.

[0045] 화합물 A 또는 그의 염의 전형적인 1일 용량은 체중 킬로그램당 100 피코그램 내지 100 밀리그램, 보다 전형적으로 체중 킬로그램당 10 나노그램 내지 25 밀리그램의 범위일 수 있다. 보다 전형적으로, 화합물 A 또는 그의 염의 1일 용량은 체중 킬로그램당 100 나노그램 내지 20 밀리그램의 범위일 수 있지만, 필요한 경우에 보다 높거나 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량은 체중 킬로그램당 1 마이크로그램 내지 20 밀리그램, 보다 전형적으로 체중 킬로그램당 10 마이크로그램 내지 20 밀리그램, 보다 전형적으로 체중 킬로그램당 100 마이크로그램 내지 20 밀리그램일 수 있다.

[0046] 투여량은 또한 환자의 체표면적에 대한 투여된 약물의 양 (mg/m^2)으로서 표현될 수 있다. 화합물 A 또는 그의 염의 전형적인 1일 용량은 3700 pg/m^2 내지 3700 mg/m^2의 범위일 수 있지만, 필요한 경우에 보다 높거나 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량은 370 ng/m^2 내지 925 mg/m^2, 보다 전형적으로 3700 ng/m^2 내지 740 mg/m^2일 수 있지만, 필요한 경우에 보다 높거나 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량은 37 마이크로그램/m^2 내지 740 mg/m^2, 보다 전형적으로 370 마이크로그램/m^2 내지 740 mg/m^2, 또는 3700 마이크로그램/m^2 내지 740 mg/m^2일 수 있다.

[0047] 본 발명의 화합물 A 또는 그의 염은 단일 용량의 범위, 예를 들어 0.05 내지 5000 mg으로 경구로 투여될 수 있다. 전형적으로, 범위는 10 내지 1000 mg일 수 있다. 용량의 전형적인 예는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350,

375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 및 1000 mg를 포함한다. 용량은 상기 범위 (0.05 내지 5000 mg)의 임의의 용량으로부터, 예를 들어 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg 또는 50 mg의 증분/감소의 단계적 방식으로 증가 또는 감소될 수 있다. 투여량은 환자의 증상, 체중, 연령 또는 성별 등에 따라 변경될 수 있다.

[0048] 다양한 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 제약 조성물의 형태로 투여된다. 본 개시내용에 사용된 화합물 A 또는 그의 염을 포함하는 제약 조성물은 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]을 참조한다. 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 기관지내, 설하, 안구, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 이들 중, 경구 투여가 바람직하다. 조성물이 비경구 투여용으로 의도된 경우, 이는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여용으로, 또는 주사, 주입 또는 다른 전달 수단에 의한 표적 기관 또는 조직 내로의 직접 전달용으로 제제화될 수 있다. 전달은 볼루스 주사, 단기 주입 또는 장기 주입에 의해 이루어질 수 있고, 수동 전달을 통하거나 또는 적합한 주입 펌프 또는 시린지 드라이버의 이용을 통해 이루어질 수 있다.

[0049] 본 개시내용에 사용된 화합물 A 또는 그의 염은 공-결정과 같은 결정의 형태일 수 있다. 단결정 및 다형체 결정 혼합물이 화합물 A 또는 그의 염의 범주 내에 포함된다. 이러한 결정은 관련 기술분야에 공지된 결정화 방법에 따른 결정화에 의해 생성될 수 있다. 화합물 A 또는 그의 염은 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 비-용매화물일 수 있다. 임의의 이러한 형태는 본 개시내용의 화합물 또는 그의 염의 범주 내에 포함된다. 화합물 A의 공-결정을 포함하는 결정질 형태는 국제 공개 번호 WO2019/106579에 개시되어 있으며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0050] 화합물 A는 동위원소 (예를 들어, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, 및 ^{125}I)로 표지될 수 있고, 이러한 표지된 화합물 및 그의 염은 또한 본 개시내용에 사용된 화합물 A 또는 그의 염의 범주 내에 포함된다.

[0051] 본 개시내용에 사용된 화합물 A의 염은 유기 화학 분야에서 사용되는 통상의 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 염기 부가염 및 산 부가염을 포함한다. 화합물 A의 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다.

[0052] 한 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 화합물 A의 유리 형태 (즉, 화합물 A의 염이 아님)이다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 화합물 A 및 벤조산의 공-결정 형태이다.

[0053] 본 개시내용에 사용된 화합물 A 또는 그의 염은 그의 탁월한 RNR 억제 활성으로 인해 RNR-관련 질환을 예방 및 치료하기 위한 제약 제제로서 유용하다. 따라서, 본 개시내용의 투여 스케줄은 RNR-관련 질환을 치료하는 데 유용하다. 본원에서 "RNR"은 인간 또는 비-인간 RNR, 바람직하게는 인간 RNR을 포함한다.

[0054] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "RNR-관련 질환" 또는 "RNR의 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는" 질환의 예는 RNR 기능의 제거, 억제 및/또는 저해에 의해 그의 발생률이 감소될 수 있고, 그의 증상이 완화, 경감 및/또는 완전히 치유될 수 있는 질환을 포함한다. 이러한 질환의 예는 악성 종양을 비롯한 종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 화합물 A 또는 그의 염에 의해 치료되는 악성 종양의 유형은 특별히 제한되지 않는다. 이러한 악성 종양의 예는 선상 종양, 카르시노이드 종양, 미분화 암종, 혈관육종, 선암종, 위장암 (예를 들어, 결장직장암 ("CRC"), 예를 들어 결장암 및 직장암, 담도암, 예를 들어 담낭암 및 담관암, 항문암, 식도암, 위의 (위) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양 ("GIST"), 간암, 십이지장암 및 소장암), 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 ("NSCLC"), 편평-세포 폐 암종, 대세포 폐 암종, 소세포 폐 암종, 중피종 및 다른 폐암, 예컨대 기관지 종양 및 흉막폐 모세포종), 비뇨기암 (예를 들어, 신장암 (신암), 신장의 이행 세포암 ("TCC"), 신우 및 요관의 TCC ("PDQ"), 방광암, 요도암 및 전립선암), 두경부암 (예를 들어, 안암, 망막모세포종, 안내 흑색종, 하인두암, 인두암, 후두암, 후두 유두종증, 잠재성 원발성인 전이성 편평 경부암, 경구암 (구강암), 구순암, 인후암, 구인두암, 감각신경모세포종, 비강암 및 부비동암, 비인두암, 및 타액선암), 내분비암 (예를 들어, 갑상선암, 부갑상선암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 흉선종 및 흉선 암종, 췌장암, 예를 들어 췌장관 선암종 ("PDAC"), 췌장 신경내분비 종양 및 도세포 종양), 유방암 (간외 관 상피내 암종 ("DCIS"), 소엽성 상피내 암종 ("LCIS"), 삼중 음성 유방암, 및 염증성 유방암), 남성 및 여성 생식암 (예를 들어, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 자궁 육종, 자궁암, 질암, 외음부암, 임신성 영양막 종양 ("GTD"), 생식선외 배세포 종양, 두개외 배세포 종양, 배세포 종양, 고환암 및 음경암), 뇌 및 신경계 암 (예를 들어, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 두개인두종, 중추 신경계 ("CNS") 암, 척삭종, 상의세포종, 배아성 종양, 신경모세포종, 부신경절종 및 비정형 기형), 피부암 (예를 들어, 기저 세포 암종 ("BCC"), 편평 세포 피부 암종 ("SCC"), 메르켈 세포 암종 및 흑색종), 조직 및 골암 (예를 들어, 연부-조직 육종, 횡문근육종, 골의 섬유성 조직구종, 유잉 육종, 골의 악성 섬유성 조직구종 ("MFH"), 골육종 및 연골육종), 심혈관암 (예를 들어, 심장암 및 심장 종양), 충수

암, 소아기 및 청소년암 (예를 들어, 부신피질 암종 소아기, 정중선 관 암종, 간세포성 암종 ("HCC"), 간모세포종 및 윌름스 암종) 및 바이러스-유발 암 (예를 들어, HHV-8 관련 암 (카포시 육종) 및 HIV/AIDS 관련 암)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 췌장암 또는 결장직장암이다. 다른 바람직한 예는 고형 종양을 포함한다.

[0055] 이러한 악성 종양의 예는 또한 혈액 및 형질 세포 악성종양 (예를 들어, 혈액, 골수 및/또는 림프절에 영향을 미치는 암), 예컨대 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종, 골수이형성 증후군 및 골수증식성 장애 (골수증식성 신생물), 및 골수이형성/골수증식성 신생물 (MDS/MPN) 중복 증후군을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 백혈병은 비제한적으로 급성 림프모구성 백혈병 ("ALL"), 급성 골수성 (골수성) 백혈병 ("AML"), 만성 림프구성 백혈병 ("CLL"), 만성 골수 백혈병 ("CML"), 급성 단핵구성 백혈병 ("AMoL"), 모발상 세포 백혈병, 및/또는 다른 백혈병을 포함한다. 림프종은 비제한적으로 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 ("NHL")을 포함한다. 일부 실시양태에서, NHL은 B-세포 림프종 및/또는 T-세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, NHL은 비제한적으로 미만성 대 B-세포 림프종 ("DLBCL"), 소림프구성 림프종 ("SLL"), 만성 림프구성 백혈병 ("CLL"), 외투 세포 림프종 ("MCL"), 버킷 림프종, 균상 식육종 및 세자리 증후군을 포함한 피부 T-세포 림프종, AIDS-관련 림프종, 여포성 림프종, 림프형질세포성 림프종 (발덴스트롬 마크로글로불린혈증 ("WM")), 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종 및/또는 다른 림프종을 포함한다.

[0056] 바람직한 예는 골수성 신생물, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML)을 포함한다. 한 측면에서, 본 개시내용에 의해 표적화될 RNR-관련 질환은 급성 골수성 백혈병 (AML), 예컨대 재발성 또는 불응성 (R/R) 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용에 의해 표적화될 RNR-관련 질환은 골수이형성 증후군이다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용에 의해 표적화될 RNR-관련 질환은 골수증식성 장애 (골수증식성 신생물)이다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용에 의해 표적화될 RNR-관련 질환은 골수이형성/골수증식성 신생물 (MDS/MPN) 중복 증후군이다. 또 다른 바람직한 예는 고형 종양을 포함한다.

[0057] 한 측면에서, 본 개시내용에 의해 표적화될 RNR-관련 질환은 SLFN11 (슐라펜 패밀리 구성원 11)-양성 종양이다. SLFN11은 RNR의 억제에 대한 유잉 육종 세포의 감수성에 기여하고 (문헌 [Oncotarget, (2016 Sep 27) Vol. 7, No. 39, pp. 63003-63019]), SLFN11은 복제 스트레스에 반응하여 복제 분기점에 결합하는 것으로 보고되었다 (문헌 [Mol. Cell (2018) Vol 69, Issue 3, pp 371-384.e6]). 그러나, 종양 세포에서의 SLFN11 발현과 종양에 대한 화합물 A 또는 그의 염의 효과 사이의 상관관계는 해명되지 않았다. 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 입증된 바와 같이, SLFN11-양성 종양이 화합물 A 또는 그의 염에 의해 표적화될 수 있음을 처음으로 나타낸다.

[0058] 본 개시내용에서, "SLFN11"은 인간 또는 비-인간 SLFN11, 바람직하게는 인간 SLFN11을 의미한다. 추가로, "SLFN11"은 이소형을 포함한다. 인간 SLFN11 유전자의 뉴클레오티드 서열의 예는 NCBI 참조 서열: NM_001104587.2에 의해 나타내어진 서열을 포함한다. 인간 SLFN11 단백질의 아미노산 서열의 예는 NCBI 참조 서열: NP_001098057.1에 의해 나타내어진 서열을 포함한다. 상기 제시된 뉴클레오티드 서열 및 아미노산 서열은 다형성 돌연변이를 포함할 수 있다. 다형성 돌연변이는, 예를 들어 아미노산 잔기에서의 변화를 유발하지 않는 침묵 돌연변이; 또는 야생형 SLFN11의 아미노산 서열과 비교하여 1개 이상 (예를 들어, 약 1 내지 5개, 또는 1 내지 3개)의 아미노산 잔기의 결실, 치환 또는 삽입에 의한 돌연변이이다.

[0059] 본 개시내용에서, "SLFN11-양성"은 SLFN11이 정상 수준보다 더 높은 수준으로 발현되는 상태를 의미한다. SLFN11 양성은 발현 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다. 발현 수준을 측정하는 데 있어서 발현 수준이 정량적으로 또는 반정량적으로 측정될 수 있는 한, 측정되는 것에 대한 특정한 제한은 없다. 예는 mRNA 발현 수준 및 단백질 발현 수준을 포함한다.

[0060] 발현 수준은 대상체의 샘플로부터 측정될 수 있다. "샘플"은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직, 기관, 체액 (혈액, 림프액 등), 소화액, 소변) 뿐만 아니라 핵산 추출물 (예를 들어, 게놈 DNA 추출물, mRNA 추출물, mRNA 추출물로부터 제조된 cDNA 제제 또는 cRNA 제제 등) 또는 이들 생물학적 샘플로부터 수득된 단백질 추출물을 포함한다. 추가로, 샘플은 포르말린 고정 처리, 알콜 고정 처리, 동결 처리, 또는 파라핀 포매 처리에 적용될 수 있다. 샘플은 바람직하게는 종양 세포를 함유한다. 생물학적 샘플을 수득하는 방법은 생물학적 샘플의 유형에 따라 적합하게 선택될 수 있다.

[0061] 측정을 위해 선택되는 경우에 mRNA 발현 수준은 SLFN11 mRNA와 특이적으로 혼성화하는 프라이머 프로브를 사용하여 mRNA의 발현 수준을 측정하기 위해 통상적으로 사용되는 기술, 예컨대 노던 블롯팅, RT-PCR, 실시간 PCR, DNA 마이크로어레이, 계내 혼성화, 및 RNA-seq에 따라 측정될 수 있다. 검출 장치는 임의의 공지된 장치 (진칩, 마이크로어레이 등)일 수 있다. 프라이머 및 프로브는 일반적으로 공지된 방법에 의해 SLFN11 (예를 들

어, 인간 SLFN11 mRNA NCBI 참조 서열: NM_001104587.2)의 공지된 DNA 또는 mRNA 서열 정보에 기초하여 인간 SLFN11의 DNA 또는 mRNA와 특이적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드로서 제조될 수 있다.

[0062] 측정을 위해 선택되는 경우에 단백질의 발현 수준은 SLFN11의 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 사용하여 통상적으로 사용되는 측정 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯팅, 면역조직화학적 염색 및 면역형광-기반 방법에 따라 측정될 수 있다. 측정에 사용된 항체는 SLFN11의 단백질 (항-SLFN11 항체)을 특이적으로 인식하는 한, 특별히 제한되지 않는다. 예는 이뮤노글로불린 (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, IgY 등), Fab 단편, F(ab')2 단편, 단일쇄 항체 단편 (scFv), 단일-도메인 항체, 디아바디 등을 포함한다. 이들 항체의 예는 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체 (마우스 항체, 라마 항체, 닭 항체, 토끼 항체, 당나귀 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 항체는 다양한 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 제조 방법은 특별히 제한되지 않는다. 공지된 방법의 예는 전장 또는 단편의 SLFN11 단백질을 동물에 접종하여 동물의 면역계를 활성화시키고, 동물의 혈청을 수집하고, 항-SLFN11 폴리클로날 항체를 수득하는 방법; 또는 하이브리도마 방법, 파지 디스플레이 방법 등에 의해 항-SLFN11 모노클로날 항체를 수득하는 방법을 포함한다. 대안적으로, 상업적으로 입수가능한 항체가 또한 사용될 수 있다. 예는 항-SLFN11 항체 (#sc515071) (산타 크루즈 바이오테크놀로지, 인크.(Santa Cruz Biotechnology, Inc.))를 포함한다.

[0063] 면역조직화학적 또는 면역형광-기반 방법에서의 염색에서의 단백질의 발현 수준은 염색 비 (양성 세포 점유율) 및 염색 강도로부터 계산될 수 있다. 염색에서의 단백질 발현 수준은, 예를 들어 하기 계산식 (문헌 [Am. J. Clin. Pathol., 90 (3): 233-9 (1988)])에 의해 수득된 H-점수 방법의 수치일 수 있다.

[0064] [방법 1]

[0065] H-점수 = ∑ (염색 강도 x 양성 세포 점유율 (%))

[0066] (0: 염색 없음, 1: 약한 염색 강도, 2: 중간-수준 염색 강도, 3: 강한 염색 강도)

[0067] H-점수 방법 이외에도, 다른 점수화 방법, 예컨대 알레드(Allred) 방법 (문헌 [Allred DC et al., Mod. Pathol., 11: 155-68 (1998)]) (여기서 값은 하기 계산식에 따라 수득됨: 알레드 점수 = 양성 세포 점유 점수 + 염색 강도 점수 (양성 세포 점유 점수; 0: 염색 없음, 1: 1% 미만, 2: 1% 이상 내지 10% 미만, 3: 10% 이상 내지 1/3 미만, 4: 1/3 이상 내지 2/3 미만, 5: 2/3 이상) (염색 강도; 0: 염색 없음, 1: 약한 염색 강도, 2: 중간-수준 염색 강도, 3: 강한 염색 강도)); J-점수 방법 (문헌 [Kenbikyo, 44 (1): 30-34 (2009)]) (J-점수 0: 염색 없음, J-점수 1: 1% 미만의 양성 세포 점유율, J-점수 2: 1% 이상 내지 10% 미만의 양성 세포 점유율, J-점수 3: 10% 이상의 양성 세포 점유율) (이는 양성 세포 점유율 (%)만을 사용하여 점수화를 수행함)등에 의해 수득된 값이 사용될 수 있다.

[0068] 측정을 위해 선택되는 경우에 단백질의 발현 수준은 항체를 사용하는 방법, 예를 들어 질량분광측정법 (MS), 예를 들어 LC-MS/MS 또는 MALDI-TOF MS, ESI Q MS, ESI-IT MS 또는 그의 조합을 사용하는 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는 임의로 2차원 전기영동 (2-DE)과 조합되어 사용될 수 있다.

[0069] 어구 "SLFN11이 정상 수준보다 더 높은 수준으로 발현되는 상태"는 종양 환자의 샘플에서의 SLFN11의 발현 수준이 상대적으로 높다는 것을 의미하고; 한 실시양태에서, SLFN11의 발현 수준은 미리 결정된 컷-오프 지점과 동일하거나 그보다 높다.

[0070] 본원에 사용된 컷-오프 지점은 다양한 조건, 예컨대 측정되는 대상의 유형 및 측정 방법의 유형에 따라 달라지며, 컷-오프 지점은 특정한 값으로 제한되지 않는다. 특정한 컷-오프 지점은 종양 환자의 SLFN11의 미리 측정된 발현 수준을 사용하여 다양한 통계적 분석 기술에 따라 결정될 수 있다. 예는 종양 환자에서의 SLFN11 발현 수준의 평균 값 및 중앙값; 종양 환자 중에서 SLFN11 고-발현 군 및 SLFN11 저-발현 군을 분리하기 위한 컷-오프 지점 (이는 SLFN11 고-발현 군 및 SLFN11 저-발현 군에서의 화합물 A 또는 그의 염을 포함하는 항종양제를 사용하는 화학요법의 치료 효과 (종양 수축 효과, 무진행 생존 연장 효과 등)에 대한 로그순위 시험에서의 P 값이 최소가 되고 표준 값 미만이 되는 값 (예를 들어, P 값이 0.1 이하 또는 0.05 이하인 값)임); 종양 환자 중에서 SLFN11 고-발현 군 및 SLFN11 저-발현 군을 분리하기 위한 컷-오프 지점 (이는 화합물 A 또는 그의 염을 포함하는 항종양제를 사용하는 화학요법에 적용된 환자에서의 SLFN11 발현 수준과 화합물 A 또는 그의 염을 사용하는 화학요법의 치료 효과 (종양 수축 효과, 무진행 생존 연장 효과 등)의 존재 또는 부재 사이의 관계로부터, ROC (수신자 작동 특징) 분석에 기초하여 감수성 및 특이성의 합계가 최대가 되도록 하는 특정 정도 이상이 되도록 결정된 값임); 및 종양 환자 중에서 SLFN11 고-발현 군 및 SLFN11 저-발현 군을 분리하기 위한 컷-오프 지점 (이는 SLFN11 고-발현 군 및 SLFN11 저-발현 군에서의 RNR 억제제를 포함하는 항종양제를 사용하는 화학요

법의 치료 효과 (종양 수축 효과, 무진행 생존 연장 효과 등)에 대한 카이-제곱 검정에서의 P 값이 최소가 되고 표준 값 미만이 되는 값 (예를 들어, P 값이 0.1 이하 또는 0.05 이하인 값)임)를 포함한다. 이들 중에서, 종양 환자에서의 SLFN11 발현 수준의 평균 값 및 중앙값이 바람직하고, 종양 환자에서의 SLFN11 발현 수준의 평균값이 보다 바람직하다.

[0071] 컷-오프 지점의 한 예는 1 이상의 H-점수가 SLFN11 양성을 나타낸다는 것이다. 컷 오프 값의 다른 예는 30 이상의 H-점수가 SLFN11 양성을 나타낸다는 것, 100 이상의 H-점수가 SLFN11 양성을 나타낸다는 것, 200 이상의 H-점수가 SLFN11 양성을 나타낸다는 것 등이다. 이러한 컷-오프 지점은 화합물 A 또는 그의 염이 투여된 환자로부터의 샘플로부터 수득된 측정 결과 및 환자에서 화합물 A 또는 그의 염의 효능에 기초하여 결정될 수 있다.

[0072] SLFN11 양성은 또한 상기 언급된 방법의 것과 과학적으로 유사한 결과를 나타낼 수 있는 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0073] SLFN11-양성 종양의 예는 원발기에서 양성으로 시험된 종양 뿐만 아니라, 전이 및 재발을 포함한 종양의 진행의 임의의 단계에서 SLFN11에 대해 적어도 1회 양성으로 시험된 종양을 포함한다.

[0074] 화합물 A 또는 그의 염이 제약 제제에 사용되는 경우에, 필요한 경우 제약 담체가 첨가되어, 예방 및 치료 목적에 따라 적합한 투여 형태를 형성할 수 있다. 허용되는 투여 형태의 예는 경구 제제, 주사, 좌제, 연고, 패치 등을 포함한다. 이들 중, 경구 제제가 바람직하다. 이와 같은 투여 형태들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 공지된 방법에 의해 형성될 수 있다.

[0075] 제약 담체와 관련하여, 다양한 통상의 유기 또는 무기 담체 물질이 제조 물질로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 물질은 고체 제제 중의 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제 또는 코팅제로서; 또는 액체 제제 중의 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제 또는 수딩제로서 블렌딩될 수 있다. 또한, 필요한 경우, 제약 제제 첨가제, 예컨대 방부제, 산화방지제, 착색제, 맛-차폐제 또는 향미제, 및 안정화제가 또한 사용될 수 있다.

[0076] 예시적인 경구 고체 제제는 하기와 같이 제조될 수 있다. 부형제를 임의로 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 맛-차폐제 또는 향미제 등과 함께 화합물 A에 첨가한 후, 생성된 혼합물을 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 정제, 코팅 정제, 과립, 분말, 캡슐 등으로 제제화한다.

[0077] 부형제의 예는 락토스, 수크로스, D-만니톨, 글루코스, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미세결정질 셀룰로스 및 규산무수물을 포함한다. 결합제의 예는 물, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 단순 시럽, 액체 글루코스, 액체 α-전분, 액체 젤라틴, D-만니톨, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 전분, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 쉘락, 인산칼슘, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함한다. 붕해제의 예는 건조 전분, 알긴산나트륨, 분말화된 한천, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 소듐 라우릴 술페이트, 스테아르산 모노글리세리드, 락토스 등을 포함한다. 윤활제의 예는 정제된 활석, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 보락스, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 착색제의 예는 산화티타늄, 산화철 등을 포함한다. 맛-차폐제 또는 향미제의 예는 수크로스, 등피, 시트르산, 타르타르산 등을 포함한다.

[0078] 경구 투여를 위한 액체 제제를 제조하는 경우, 맛-차폐제, 완충제, 안정화제, 향미제 등을 화합물 A에 첨가할 수 있고; 생성된 혼합물을 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 경구 액체 제제, 시럽, 엘릭시르 등으로 제제화할 수 있다.

[0079] 맛-차폐제 또는 향미제의 예는 상기 언급된 것과 동일할 수 있다. 완충제의 예는 시트르산나트륨 등을 포함한다. 안정화제의 예는 트라가칸트, 아라비아 검, 젤라틴 등을 포함한다. 필요에 따라, 경구 투여를 위한 이들 제제는 장용 코팅 또는 예를 들어 효과의 지속을 목적으로 다른 코팅으로 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다. 이러한 코팅제의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리옥시에틸렌 글리콜 및 트윈(TWEEN)(R)80을 포함한다.

[0080] 주사가 제조되는 경우에, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 등장화제, 국소 마취제 등이 화합물 A에 첨가될 수 있고; 생성된 혼합물은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 피하, 근육내 및 정맥내 주사로 제제화될 수 있다.

[0081] pH 조정제 및 완충제의 예는 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 인산나트륨 등을 포함한다. 안정화제의 예는 피로아황산나트륨, EDTA, 티오글리콜산, 티오락트산 등을 포함한다. 국소 마취제의 예는 프로카인 히드로클로라이드, 리도카인 히드로클로라이드 등을 포함한다. 등장화제의 예는 염화나트륨, 글루코스, D-만니톨, 글리세린 등을 포함한다.

[0082] 각각의 투여 단위 형태로 제제화되는 화합물 A 또는 그의 염의 양은 일반적으로 경구 투여량의 경우 투여 단위 형태당 약 0.05, 0.1, 1, 5, 10, 20 또는 25 내지 약 100, 500 또는 1000 mg, 주사의 경우 약 0.01 또는 0.1 내지 약 200, 300 또는 500 mg, 및 좌제의 경우 약 1, 5 또는 10 내지 약 100, 500 또는 1000 mg일 수 있으며, 단 이들 양은 환자의 증상에 따라 또는 사용된 투여 형태에 기초하여 변경될 수 있다.

[0083] 한 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 단일 용량으로 또는 단일 사이클의 예시적인 투여 스케줄로 투여될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 염은 예시적인 투여 스케줄에 따라 다른 약물(들)과 조합되어 투여될 수 있다. 화합물 A 또는 그의 염이 다른 약물과 조합되어 투여되는 경우에, 화합물 A 또는 그의 염은 이러한 다른 약물(들)과 동일한 날 및/또는 동일한 시기에 투여될 수 있거나, 또는 화합물 A는 이러한 다른 약물(들)과 상이한 날 및/또는 상이한 시기에 투여될 수 있다. 이러한 다른 약물(들)은 화합물 A 또는 그의 염의 투여 스케줄 동안 연속적으로, 산발적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0084] 화합물 A 또는 그의 염을 1종 이상의 다른 항종양제와 조합하여 사용하는 것은 항종양 효과를 증진시킬 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 또한 화합물 A 또는 그의 염을 이러한 조합 방식으로 사용하는 투여 스케줄을 포괄한다. 화합물 A 또는 그의 염 및 1종 이상의 다른 항종양제는 단일 제제 (즉, 조합 약물)로 또는 조합되어 투여될 2종 이상의 개별 제제로 투여될 수 있다.

[0085] 항종양 효과는, 예를 들어 감소된 종양 부피, 종양 성장 정체 또는 연장된 생존 시간으로서 평가될 수 있다.

[0086] 한 실시양태에서, 투여 스케줄은 화합물 A 또는 그의 염 및 1종 이상의 다른 항종양제의 조합물을 포함하는 항종양 제제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 활성 성분으로서 화합물 A 또는 그의 염을 포함하는, 항종양제에 대한 항종양 효과 강화제를 투여하는 것을 포함한다.

[0087] 다른 항종양제는 특별히 제한되지 않는다. 추가의 항암제의 예는 화학요법제 (예를 들어, 세포독성제), 면역요법제, 호르몬 및 항호르몬제, 표적화 요법제, 및 항혈관신생제를 포함한다. 많은 항암제가 이들 군 중 하나 이상 내에 분류될 수 있다. 특정 항암제가 본원의 특정 군(들) 또는 하위군(들) 내에 분류되었지만, 이들 작용제 중 다수는 또한 관련 기술분야에서 현재 이해되는 바와 같이 하나 이상의 다른 군(들) 또는 하위군(들) 내에 열거될 수 있다. 본원에서 특정한 작용제를 특정 군으로 분류하는 것은 제한적인 것으로 의도되지 않음을 이해하여야 한다. 많은 항암제가 현재 관련 기술분야에 공지되어 있고, 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0088] 추가로, 작용제는 효능제, 길항제, 알로스테릭 조정제, 독소일 수 있거나, 또는 보다 일반적으로 그의 표적을 억제 또는 자극하는 작용을 할 수 있다 (예를 들어, 수용체 또는 효소 활성화 또는 억제). 예를 들어, 성장 인자에 특이적으로 결합하고 그의 활성을 억제하는 1종 이상의 작용제 (예를 들어, 항체, 항원 결합 영역, 또는 가용성 수용체), 예컨대 간세포 성장 인자 (HGF, 산란 인자로도 공지됨)의 길항제, 및 그의 수용체 "c-met"에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역이 사용하기에 적합하다.

[0089] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제는 화학요법제, 면역요법제, 호르몬제, 항호르몬제, 표적화 요법제, 또는 항혈관신생제 (또는 혈관신생 억제제)이다. 한 실시양태에서, 추가의 항암제는 화학요법제, 유사분열 억제제, 식물 알칼로이드, 알킬화제, 항대사물, 백금 유사체, 효소, 토포이소머라제 억제제, 레티노이드, 아지리딘, 항생제, 호르몬제, 항호르몬제, 항에스트로겐, 항안드로겐, 항부신제, 안드로겐, 표적화 요법제, 면역요법제, 생물학적 반응 조절제, 시토카인 억제제, 종양 백신, 모노클로날 항체, 면역 체크포인트 억제제, 항-PD-1 작용제, 항-PD-L1 작용제, 콜로니-자극 인자, 면역조정제, 면역조정 이미드 (IMiD), 항-CTLA4 작용제, 항-LAG1 작용제, 항-OX40 작용제, GITR 효능제, CAR-T 세포, BiTE, 신호 전달 억제제, 성장 인자 억제제, 티로신 키나제 억제제, EGFR 억제제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 히스톤 메틸트랜스퍼라제 억제제, 프로테아솜 억제제, 세포-주기 억제제, 항혈관신생제, 매트릭스-메탈로프로테이나제 (MMP) 억제제, 간세포 성장 인자 억제제, TOR 억제제, KDR 억제제, VEGF 억제제, HIF-1α 억제제, HIF-2α 억제제, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 억제제, RAF 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, MCL-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, HER-2 억제제, BRAF-억제제, 유전자 발현 조정제, 자가포식 억제제, 아폽토시스 유도제, 항증식제 및 당분해 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0090] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 화학요법제이다. 화학요법제의 비제한적 예는 유사분열 억제제 및 식물 알칼로이드, 알킬화제, 항대사물, 백금 유사체, 효소, 토포이소머라제 억제제, 레티노이드, 아지리딘 및 항생제를 포함한다.

[0091] 유사분열 억제제 및 식물 알칼로이드의 비제한적 예는 탁산, 예컨대 카바지탁셀, 도세탁셀, 라로탁셀, 오르타탁

셀, 파클리탁셀 및 테세탁셀; 데메콜신; 에포틸론; 에리불린; 에토포시드 (VP-16); 에토포시드 포스페이트; 나벨빈; 노스카핀; 테니포시드; 탈리블라스틴; 빈블라스틴; 빈크리스틴; 빈데신; 빈플루닌; 및 비노렐빈을 포함한다.

[0092] 알킬화제의 비제한적 예는 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 시토포스판, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 만노무스틴, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트로포스파미드 및 우라실 머스타드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조토신 및 TA-07; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 티오테파, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아미드, 트리에틸렌포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 암바무스틴; 벤다무스틴; 다카르바진; 에토글루시드; 이로풀벤; 마포스파미드; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 프로카르바진; 테모졸로미드; 트레오술판; 및 트리아지쿠온을 포함한다.

[0093] 항대사물의 비제한적 예는 폴산 유사체, 예컨대 아미노프테린, 데노프테린, 에다트렉세이트, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 랄티트렉세드 및 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈, 포로데신, 티아미프린 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 5-플루오로우라실 (5-FU), 6-아자우리딘, 안시타빈, 아자시티딘, 카페시타빈, 카르모푸르, 시타라빈, 데시타빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 갈로시타빈, 젬시타빈 및 사파시타빈; 3-아미노피리딘-2-카르복스알데히드 티오세미카르바존; 브록수리딘; 클라드리빈; 시클로포스파미드; 시타라빈; 에미테푸르; 히드록시우레아; 메르캅토퓨린; 넬라라빈; 페메트렉세드; 펜토스타틴; 테가푸르; 및 트록사시타빈을 포함한다.

[0094] 백금 유사체의 비제한적 예는 카르보플라틴, 시스플라틴, 디시클로플라틴, 헵타플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴 및 트리플라틴 테트라니트레이트를 포함한다.

[0095] 효소의 비제한적 예는 아스파라기나제 및 페가스파르가제를 포함한다.

[0096] 토포이소머라제 억제제의 비제한적 예는 아크리딘 카르복스아미드, 아모나피드, 암사크린, 벨로테칸, 엘립티늄 아세테이트, 엑사테칸, 인돌로카르바졸, 이리노테칸, 루르토테칸, 미톡산트론, 라족산, 루비테칸, SN-38, 소부족산 및 토포테칸을 포함한다.

[0097] 레티노이드의 비제한적 예는 알리트레티노인, 벡사로텐, 펜레티니드, 이소트레티노인, 리아로졸, RII 레틴아미드 및 트레티노인을 포함한다.

[0098] 아지리딘의 비제한적 예는 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파를 포함한다.

[0099] 항생제의 비제한적 예는 삽입 항생제; 안트라센디온; 안트라시클린 항생제, 예컨대 아클라루비신, 암루비신, 다우노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가릴, 노갈라마이신, 피라루비신 및 발루비신; 6-디아조-5-옥소-L-노르류신; 아클라시노마이신; 악티노마이신; 아우트라마이신; 아자세린; 블레오마이신; 칵티노마이신; 칼리케아미신; 카라비신; 카르미노마이신; 카르지노필린; 크로모마이신; 닥티노마이신; 데토루비신; 에소루비신; 에스페라미신; 겔다나마이신; 마르셀로마이신; 미토마이신; 미토마이신 C; 미코페놀산; 올리보마이신; 노반트론; 페플로마이신; 포르피로마이신; 포트피로마이신; 퓨로마이신; 쿠엘라마이신; 레베카마이신; 로도루비신; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 타네스피마이신; 투베르시딘; 우베니멕스; 지노스타틴; 지노스타틴 스티말라머; 및 조루비신을 포함한다.

[0100] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 호르몬제 및/또는 항호르몬제 (즉, 호르몬 요법)이다. 호르몬제 및 항호르몬제의 비제한적 예는 항안드로겐, 예컨대 아비라테론, 아팔루타미드, 비칼루타미드, 다롤루타미드, 엔잘루타미드, 플루타미드, 고세렐린, 류프롤리드 및 닐루타미드; 항에스트로겐, 예컨대 4-히드록시 타목시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, EM-800, 포스페스트롤, 풀베스트란트, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 랄록시펜, 타목시펜, 토레미펜 및 트리옥시펜; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 덱스아미노글루테티미드, 미토탄 및 트릴로스탄; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄 및 테스토락톤; 아바렐릭스; 아나스트로졸; 세트로렐릭스; 데슬로렐린; 엑세메스탄; 파드로졸; 피나스테리드; 포르메스탄; 히스트렐린 (RL 0903); 인간 융모성 고나도트로핀; 란레오티드; LDI 200 (밀크하우스); 레트로졸; 류프로렐린; 미페프리스톤; 나파렐린; 나폭시딘; 오사테론; 프레드니손; 티로트로핀 알파; 및 트립토렐린을 포함한다.

[0101] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 면역요법제 (즉, 면역요법)이다. 면역요법제의 비제한적 예는 생물학적 반응 조절제, 시토카인 억제제, 종양 백신, 모노클로날 항체, 면역 체크포인트 억제제, 콜로니-자극 인자

및 면역조정제를 포함한다.

[0102] 시토카인 억제제 (시토카인), 예컨대 인터페론 및 인터류킨을 비롯한 생물학적 반응 조절제의 비제한적 예는 인터페론 알파/인터페론 알파, 예컨대 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b 및 백혈구 알파 인터페론; 인터페론 베타, 예컨대 인터페론 베타-1a 및 인터페론 베타-1b; 인터페론 감마, 예컨대 천연 인터페론 감마-1a 및 인터페론 감마-1b; 알데스류킨; 인터류킨-1 베타; 인터류킨-2; 오프렐베킨; 소네르민; 타소네르민; 및 비룰리진을 포함한다.

[0103] 종양 백신의 비제한적 예는 APC 8015, 아비신, 방광암 백신, 암 백신 (바이오미라(Biomira)), 가스트린 17 면역원, 마루야마 백신, 흑색종 용해물 백신, 흑색종 종양용해물 백신 (뉴욕 의과 대학(New York Medical College)), 흑색종 백신 (뉴욕 대학교(New York University)), 흑색종 백신 (슬론 케터링 인스티튜트(Sloan Kettering Institute)), TICE(R) BCG (바실루스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin)), 및 바이러스 흑색종 세포 용해물 백신 (로얄 뉴캐슬 병원(Royal Newcastle Hospital))을 포함한다.

[0104] 모노클로날 항체의 비제한적 예는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아플리베르셉트, 알렘투주맙, 블리나투모맙, 브렌툭시맙 베도틴, CA 125 MAb (바이오미라(Biomira)), 암 MAb (재팬 파마슈티칼 디벨롭먼트(Japan Pharmaceutical Development)), 다클리주맙, 다라투무맙, 데노수맙, 에드레콜로맙, 겜투주맙 조가미신, HER-2 및 Fc MAb (메다렉스(Medarex)), 이브리투모맙 티욱세탄, 이디오타입 105AD7 MAb (CRC 테크놀로지(CRC Technology)), 이디오타입 CEA MAb (트릴렉스(Trilex)), 이필리무맙, 린투주맙, LYM-1-아이오딘 131 MAb (테크니 클론(Techni clone)), 미투모맙, 목세투모맙, 오파투무맙, 다형성 상피 뮤신-이트륨 90 MAb (안티소마(Antisoma)), 라니비주맙, 리툭시맙 및 트라스투주맙을 포함한다.

[0105] 면역 체크포인트 억제제의 비제한적 예는 항-PD-1 작용제 또는 항체, 예컨대 세미플리맙, 니볼루맙 및 펨브롤리주맙; 항-PD-L1 작용제 또는 항체, 예컨대 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 두르발루맙; 항-CTLA-4 작용제 또는 항체, 예컨대 이필루무맙; 항-LAG1 작용제; 및 항-OX40 작용제를 포함한다.

[0106] 콜로니-자극 인자의 비제한적 예는 다르베포에틴 알파, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 필그라스팀, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 레노그라스팀, 레리디스팀, 미리모스팀, 몰그라모스팀, 나르토그라스팀, 페그필그라스팀 및 사르그라모스팀을 포함한다.

[0107] 추가의 면역요법제의 비제한적 예는 BiTE, CAR-T 세포, GITR 효능제, 이미퀴모드, 면역조정 이미드(IMiD), 미스매치된 이중 가닥 RNA (앰플리겐(Ampligen)), 레시퀴모드, SRL 172 및 티말파신을 포함한다.

[0108] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 표적화 요법제 (즉, 표적화 요법)이다. 표적화 요법제는, 예를 들어 모노클로날 항체 및 소분자 약물을 포함한다. 표적화 요법제의 비제한적 예는 신호 전달 억제제, 성장 인자 억제제, 티로신 키나제 억제제, EGFR 억제제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 히스톤 메틸트랜스퍼라제 억제제, 프로테아솜 억제제, 세포-주기 억제제, 혈관신생 억제제, 매트릭스-메탈로프로테이나제 (MMP) 억제제, 간세포 성장 인자 억제제, TOR 억제제, KDR 억제제, VEGF 억제제, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, MCL-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, HER-2 억제제, BRAF-억제제, 유전자 발현 조정제, 자가포식 억제제, 아폽토시스 유도제, 항증식제 및 당분해 억제제를 포함한다.

[0109] 신호 전달 억제제의 비제한적 예는 티로신 키나제 억제제, 다중-키나제 억제제, 안로티닙, 아바프리티닙, 악시티닙, 다사티닙, 도비티닙, 이마티닙, 렌바티닙, 로니다민, 닐로티닙, 닌테다닙, 파조파닙, 페그비소만트, 포나티닙, 반데타닙 및 EGFR 억제제를 포함한다.

[0110] EGFR 억제제의 비제한적 예는 EGFR의 소분자 길항제, 예컨대 아파티닙, 브리가티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙 및 오시메르티닙; 및 항체-기반 EGFR 억제제, 예컨대 그의 천연 리간드에 의한 EGFR 활성화를 부분적으로 또는 완전히 차단할 수 있는 임의의 항-EGFR 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 항체-기반 EGFR 억제제는, 예를 들어, 문헌 [Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1: 1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8): 1935-40]; 및 [Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59: 1236-1243]에 기재된 것들; 모노클로날 항체 Mab E7.6.3 (상기 문헌 [Yang, 1999]); Mab C225 (ATCC 수탁 번호 HB-8508), 또는 이의 결합 특이성이 있는 항체 또는 항체 단편; 특이적 안티센스 뉴클레오티드 또는 siRNA; 아파티닙, 세툭시맙; 마투주맙; 네시투무맙; 니모투주맙; 파니투무맙; 및 잘루투무맙을 포함할 수 있다.

[0111] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 비제한적 예는 벨리노스타트, 파노비노스타트, 로미뎁신 및 보리노스타트를 포함한다.

[0112] 히스톤 메틸트랜스퍼라제 억제제의 비제한적 예는 ezh2 억제제를 포함한다.

[0113] 프로테아솜 억제제의 비제한적 예는 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 마리조밉 (살리노스포라미드 a) 및 오프로조밉을 포함한다.

[0114] 세포-주기 억제제, 예컨대 CDK 억제제의 비제한적 예는 아베마시클립, 알보시딥, 팔보시클립 및 리보시클립을 포함한다.

[0115] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 매트릭스-메탈로프로테이나제 (MMP) 억제제; VEGF 억제제; EGFR 억제제; TOR 억제제, 예컨대 에베롤리무스 및 템시롤리무스; PDGFR 키나제 억제제, 예컨대 크레놀라닙; HIF-1α 억제제, 예컨대 PX 478; HIF-2α 억제제, 예컨대 벨주티판 및 WO 2015/035223에 기재된 HIF-2α 억제제; 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 또는 (FGFR) 억제제, 예컨대 B-FGF 및 RG 13577; 간세포성장 인자 억제제; KDR 억제제; 항-Ang1 및 항-Ang2 작용제; 항-Tie2 키나제 억제제; Tek 길항제 (US 2003/0162712; US 6,413,932); 항-TWEAK 작용제 (US 6,727,225); 인테그린의 그의 리간드에의 결합을 길항하는 ADAM 디스트인테그린 도메인 (US 2002/0042368); 항-eph 수용체 및/또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역 (US 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 및 6,057,124); 및 항-PDGF-BB 길항제 뿐만 아니라 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항혈관신생제 (또는 혈관신생 억제제)이다.

[0116] 매트릭스-메탈로프로테이나제 (MMP) 억제제의 비제한적 예는 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 프리노마스타트, RO 32-3555 및 RS 13-0830을 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 예를 들어 WO 96/33172, WO 96/27583, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 0606046, EP 0931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 1999/007675, EP 1786785, EP 1181017, US 2009/0012085, US 5,863,949, US 5,861,510 및 EP 0780386에 기재되어 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제하는 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않은 것이다. 다른 매트릭스-메탈로프로테이나제 (즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 MMP-9를 선택적으로 억제하는 것이 보다 바람직하다.

[0117] VEGF 및 VEGFR 억제제의 비제한적 예는 베바시주맙, 세디라닙, CEP 7055, CP 547632, KRN 633, 오란티닙, 파조파닙, 페갑타닙, 페갑타닙 옥타나트륨, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, VEGF 길항제 (보리안(Borean), 덴마크), 및 VEGF-TRAP™을 포함한다.

[0118] 추가의 항암제(들)는 또한 또 다른 항혈관신생제, 예컨대 비제한적으로 2-메톡시에스트라디올, AE 941, 알렘투주맙, 알파-D148 Mab (암젠(Amgen), 미국), 알파스타틴, 아네코르타브 아세테이트, 안지오시딘, 혈관신생 억제제 (수젠(SUGEN), 미국), 안지오스타틴, 항-Vn Mab (크루셀(Crucell), 네덜란드), 아티프리모드, 악시티닙, AZD 9935, BAY RES 2690 (바이엘(Bayer), 독일), BC 1 (제노아 인스티튜트 오브 캔서 리서치(Genoa Institute of Cancer Research), 이탈리아), 벨로라닙, 베네핀 (레인 랩스(Lane Labs), 미국), 카보잔티닙, CDP 791 (셀테크 그룹 (Celltech Group), 영국), 콘드로이티나제 AC, 실렌기티드, 콤브레타스타틴 A4 전구약물, CP 564959 (OSI, 미국), CV247, CYC 381 (하버드 대학교 (Harvard University), 미국), E 7820, EHT 0101, 엔도스타틴, 엔자스타우린 히드로클로라이드, ER-68203-00 (IVAX, 미국), 피브리노겐-E 단편, Flk-1 (임클론 시스템즈 (ImClone Systems), 미국), FLT 1의 형태 (VEGFR 1), FR-111142, GCS-100, GW 2286 (글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline), 영국), IL-8, 일로마스타트, IM-862, 이르소글라딘, KM-2550 (교와 핫코 (Kyowa Hakko), 일본), 레날리도미드, 렌바티닙, MAb 알파5베타3 인테그린, 제2 세대 (어플라이드 몰레큘라 에볼루션 (Applied Molecular Evolution), 미국 및 메들뮨 (Medlmmune), 미국), MAb VEGF (제노바 (Xenova), 영국), 마리마스타트, 마스핀 (소세이 (Sosei), 일본), 메타스타틴, 모투포라민 C, M-PGA, 옴브라불린, OXI4503, PI 88, 혈소판 인자 4, PPI 2458, 라무시루맙, rBPI 21 및 BPI-유래 항혈관신생 (조마 (XOMA), 미국), 레고라페닙, SC-236, SD-7784 (화이자 (Pfizer), 미국), SDX 103 (샌디에고 소재의 캘리포니아 대학교, 미국), SG 292 (텔리오스 (Telios), 미국), SU-0879 (화이자, 미국), TAN-1120, TBC-1635, 테세바티닙, 테트라티오몰리브데이트, 탈리도미드, 트롬보스폰딘 1 억제제, Tie-2 리간드 (레게네론 (Regeneron), 미국), 조직 인자 경로 억제제 (엔트레메드 (EntreMed), 미국), 종양 괴사인자-알파 억제제, 툼스타틴, TZ 93, 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 억제제, 바디메잔, 반데타닙, 바소스타틴, 바탈라닙, VE-카드헤린-2 길항제, 크산토리졸, XL 784

(엑셀릭시스 (Exelixis), 미국), 지브-아플리베르셉트, 및 ZD 6126일 수 있다.

[0119] 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 RAS-RAF-ERK 또는 PI3K-AKT-TOR 신호전달 경로를 파괴 또는 억제하는 추가의 활성제이거나, 또는 PD-1 및/또는 PD-L1 길항제이다. 다양한 실시양태에서, 추가의 항암제(들)는 RAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, TOR 억제제, MCL-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, 프로테아솜 억제제, 또는 면역 요법, 예컨대 모노클로날 항체, 면역조정 이미드(이미드(IMiD)), 항-PD-1, 항-PDL-1, 항-CTLA4, 항-LAG1, 및 항-OX40 작용제, GITR 효능제, CAR-T 세포, 및 BiTE이다.

[0120] RAF 억제제의 비제한적 예는 다브라페닙, 엔코라페닙, 레고라페닙, 소라페닙 및 베무라페닙을 포함한다.

[0121] MEK 억제제의 비제한적 예는 비니메티닙, CI-1040, 코비메티닙, PD318088, PD325901, PD334581, PD98059, 레파메티닙, 셀루메티닙 및 트라메티닙을 포함한다.

[0122] ERK 억제제의 비제한적 예는 WO 2017/068412에 기재된 바와 같은 LY3214996, LTT462, MK-8353, SCH772984, 라복세르티닙, 울릭세르티닙, 및 ERKi를 포함한다.

[0123] PI3K 억제제의 비제한적 예는 17-히드록시워트만닌 유사체 (예를 들어, WO 06/044453); AEZS-136; 알펠리십; AS-252424; 부파를리십; CAL263; 코판리십; CUDC-907; 닥톨리십 (WO 06/122806); 데메톡시비리딘; 두벨리십; GNE-477; GSK1059615; IC87114; 이델라리십; INK1117; LY294002; 팔로미드 529; 팍살리십; 페리포신; PI-103; PI-103 히드로클로라이드; 픽틸리십 (예를 들어, WO 09/036,082; WO 09/055,730); PIK 90; PWT33597; SF1126; 소놀리십; TGI 00-115; TGX-221; XL147; XL-765; 워트만닌; 및 ZSTK474를 포함한다.

[0124] AKT 억제제의 비제한적 예는 Akt-1-1 (Akt1을 억제함) (문헌 [Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt.2), 399-408]); API-59CJ-Ome (예를 들어, 문헌 [Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12)]; 1-H-이미다조[4,5-c]피리디닐 화합물 (예를 들어, WO05011700); 인돌-3-카르비놀 및 그의 유도체 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,656,963; 문헌 [Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134 (12 Suppl), 3493S-3498S]; 페리포신 (문헌 [Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10 (15), 5242-52, 2004]); 포스파티딜이노시톨 에테르 지질 유사체 (예를 들어, 문헌 [Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13,787-97]); 트리시리빈 (문헌 [Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9]); 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)-시클로부탄올 히드로클로라이드를 비롯한 이미다조옥사존 화합물 (WO 2012/137870); 아푸레세르팁; 카피바세르팁; MK2206; 및 파타세르팁을 포함한다.

[0125] TOR 억제제의 비제한적 예는 데포롤리무스; ATP-경쟁적 TORC1/TORC2 억제제, 예컨대 PI-103, PP242, PP30 및 토린 1; FKBP12 인핸서에서의 TOR 억제제, 라파마이신 및 그의 유도체, 예컨대 템시롤리무스, 에베롤리무스, WO 9409010; 라파로그 (예를 들어 WO 98/02441 및 WO 01/14387에 개시된 바와 같음, 예를 들어 AP23573, AP23464 또는 AP23841); 40-(2-히드록시에틸)라파마이신, 40-(3 히드록시 (히드록시메틸)메틸프로파노에이트)-라파마이신; 40-에피-(테트라졸릴)-라파마이신 (또한 ABT578로 불림); 32-데옥소라파마이신; 16-펜티닐옥시-32(S)-디히드로라파마이신, 및 WO 05/005434에 개시된 다른 유도체; US 5,258,389, WO 94/090101, WO 92/05179, US 5,118,677, US 5,118,678, US 5,100,883, US 5,151,413, US 5,120,842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 및 US 5,256,790에 개시된 유도체; 및 인-함유 라파마이신 유도체 (예를 들어, WO05/016252)를 포함한다.

[0126] MCL-1 억제제의 비제한적 예는 AMG-176, MIK665 및 S63845를 포함한다.

[0127] 사용하기에 적합한 항암제의 추가의 비제한적 예는 2-에틸히드라지드, 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민, ABVD, 아세글라톤, 아세만난, 알도포스파미드 글리코시드, 알파라딘, 아미포스틴, 아미노레불린산, 아나그렐리드, 안세르 (ANCER), 안세스팀, 항-CD22 면역독소, 항종양발생 허브, 아파지쿠온, 아르글라빈, 삼산화비소, 아자티오프린, BAM 002 (노벨로스 (Novelos)), bcl-2 (겐타 (Genta)), 베스트라부실, 비리코다르, 비산트렌, 브로모크립틴, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 술폭시민, 칼리쿨린, 세포-주기 비특이적 항신생물제, 셀모류킨, 클로드로네이트, 클로트리마졸, 시타라빈 옥포스페이트, DA 3030 (동아 (Dong-A)), 데포파민, 데니류킨 디프티톡스, 덱스라족산, 디아지쿠온, 디클로로아세트산, 딜라제프, 디스코데르몰리드, 도코산올, 독세르칼시페롤, 에델포신, 에플로르니틴, EL532 (엘란 (Elan)), 엘포미틴, 엘사미트루신, 에닐우라실, 에타니다졸, 엑시술린드, 페루기놀, 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산, 가시토신, 질산갈륨, 기메라실/오테라실/테가푸르 조합물 (S-1), 글리코핀, 히스타민 디히드로클로라이드, HIT 디클로페낙, HLA-B7 유전자 요법 (비칼 (Vical)), 인간 태아 알파

태아단백질, 이반드로네이트, 이반드론산, ICE 화학치료 요법, 이멕손, 이오벤구안, IT-101 (CRLX101), 라니퀴다르, LC 9018 (야쿠르트 (Yakult)), 레플루노미드, 렌티난, 레바미솔 + 플루오로우라실, 로바스타틴, 루칸톤, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라미드, 밀테포신, 미프록시펜, 미토구아존, 미토졸로미드, 모피다몰, 모텍사핀 가돌리늄, MX6 (갈더마 (Galderma)), 날록손 + 펜타조신, 니트라크린, 놀라트렉세드, NSC 631570 옥트레오티드 (우크라인 (Ukrain)), 올라파립, P-30 단백질, PAC-1, 팔리페르민, 파미드로네이트, 파미드론산, 펜토산 폴리술페이트 소듐, 페나메트, 피시바닐, 픽산트론, 백금, 포도필린산, 포르피머 소듐, PSK (폴리사카라이드-K), 토끼 항흉선세포 폴리클로날 항체, 라스부리엠바디먼트 (rasburiembodiment), 레티노산, 레늄 Re 186 에티드로네이트, 로무르티드, 사마륨 (153 Sm) 렉시드로남, 시조피란, 소듐 페닐아세테이트, 스파르포스산, 스피로게르마늄, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 타자로텐, 테가푸르-우라실, 테모포르핀, 테누아존산, 테트라클로로데카옥시드, 트롬보포이에틴, 주석 에틸 에티오푸르푸린, 티라파자민, TLC ELL-12, 토시투모맙-아이오딘 131, 트리플루리딘 및 티피라실 조합, 트로포닌 I (하버드 대학교, US), 우레탄, 발스포다르, 베르테포르핀, 졸레드론산, 및 조수퀴다르를 포함한다.

[0128] 한 실시양태에서, 투여 스케줄은 화합물 A 또는 그의 염 및 방사선 요법의 조합을 포함하는 항종양 제제를 투여하여 암을 치료하는 것을 포함한다. 방사선 요법을 투여하는 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0129] 방사선 요법은 비제한적으로 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 이식 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법 및 영구적 또는 일시적 간질성 근접요법을 포함한 몇몇 방법 중 하나 또는 방법의 조합을 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "근접요법"은 종양 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에서 또는 그 근처에서 신체 내로 삽입된 공간적으로 제한된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는 비제한적으로 방사성 동위원소 (예를 들어, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에 대한 노출을 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 세포 컨디셔너로서 사용하기에 적합한 방사선 공급원은 고체 및 액체 둘 다를 포함한다. 비제한적 예로서, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대 고체 공급원으로서의 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체 공급원으로서의 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마 방사선, 또는 다른 치료 광선을 방출하는 다른 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액 (예를 들어, I-125 또는 I-131의 용액)으로부터 제조된 유체일 수 있거나, 또는 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 방사성핵종(들)은 겔 또는 방사성 마이크로구체로 구현될 수 있다.

[0130] 1종 이상의 다른 항종양제의 제제는 또한 그를 위한 약물 전달 시스템 (DDS) 제제를 포함한다. 예를 들어, "파클리탁셀"은 알부민-결합된 파클리탁셀 (예를 들어, 아브락산), 파클리탁셀 미셀 (예를 들어, NK105) 등을 포함하고; "시스플라틴"은 시스플라틴 미셀 (예를 들어, NC-6004) 등을 포함한다.

[0131] 본 개시내용의 투여 스케줄은 RNR의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 예방하는 데 적용가능하다. 이는 또한 외과적 수술 전 또는 외과적 수술 후의 투여에, 또는 보조 요법으로서 또는 후-보조 요법으로서 적용가능하다.

[0132] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 본 개시내용의 측면 및 예시적인 실시양태는 하기 상세한 설명에 의해 기재된다:

[0133] (1) 한 실시양태에서, 본 개시내용은 RNR-관련 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 RNR-관련 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0134] (2) 상기 (1)에 기재된 방법은 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복되는 4-주 사이클에 기초한 투여 스케줄을 포함할 수 있다.

[0135] (3) 한 측면에서, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 방법은 투여 스케줄이 1주에 1일 투여를 포함하는 경우를 포함할 수 있다.

[0136] (4) 또 다른 측면에서, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 방법은 투여 스케줄이 1주에 3일의 투여일 및 4일의 비-투여일을 포함하는 경우를 포함할 수 있다.

[0137] (5) 이러한 측면에서, 투여 스케줄은 1주에 연속 3일 동안의 투여에 이은 4일의 비-투여일을 포함할 수 있다.

[0138] (6) 대안적으로, 투여 스케줄은 1주에 격일로의 3회 투여에 이은 2일의 비-투여일을 포함할 수 있다.

[0139] (7) 또 다른 측면에서, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 방법은 투여 스케줄이 1주에 5일의 투여일 및 2일의 비-투여일을 포함하는 경우를 포함할 수 있다.

[0140] (8) 이러한 측면에서, 투여 스케줄은 1주에 연속 5일 동안의 투여에 이은 2일의 비-투여일을 포함할 수 있다.

[0141] (9) 대안적으로, 투여 스케줄은 1주에 (a) 2일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일에 이은 (b) 3일의 연속 투여일 및 1일의 휴약기를 포함하거나, 또는 (b) 3일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일에 이은 (a) 2일의 연속 투여일 및 1일의 비-투여일을 포함할 수 있다.

[0142] (10) 또 다른 측면에서, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 방법은 투여 스케줄이 2주 내에 격일로 7일 투여하는 것을 포함하는 경우를 포함할 수 있다.

[0143] (11) 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0144] (12) 상기 (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 기재된 방법은 RNR-관련 질환이 악성 종양을 비롯한 종양인 경우를 포함할 수 있다.

[0145] (13) 상기 (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 기재된 방법은 RNR-관련 질환이 급성 골수성 백혈병 (AML), 예컨대 재발성 또는 불응성 (R/R) 급성 골수성 백혈병 (AML)인 경우를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 기재된 방법은 RNR-관련 질환이 SLFN11-양성 종양인 경우를 포함할 수 있다.

[0146] (14) 상기 (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 기재된 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 환자의 체중 kg당 1 ng 내지 1000 mg, 2 ng 내지 40 mg, 2 ng 내지 20 mg, 1 마이크로그램 내지 20 mg, 10 마이크로그램 내지 20 mg, 또는 100 마이크로그램 내지 20 mg 범위의 1일 용량으로 투여되는 경우를 포함할 수 있다.

[0147] (15) 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0148] (16) 상기 (15)의 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 단일 작용제로서 투여되는 경우를 포함할 수 있다.

[0149] (17) 상기 (15)의 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 1종 이상의 추가의 항종양제와 함께 투여되는 경우를 포함할 수 있다.

[0150] (18) 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에게 유효량의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 환자에 대해 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0151] (19) 상기 (18)의 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 단일 작용제로서 투여되는 경우를 포함할 수 있다.

[0152] (20) 상기 (18)의 방법은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이 1종 이상의 추가의 항종양제와 함께 투여되는 경우를 포함할 수 있다.

[0153] (21) 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 RNR-관련 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여되도록 제조된다.

[0154] (22) 상기 (21)의 용도는 RNR-관련 질환이 악성 종양을 비롯한 종양인 경우를 포함할 수 있다.

[0155] (23) 상기 (21)의 용도는 RNR-관련 질환이 급성 골수성 백혈병 (AML), 예컨대 재발성 또는 불응성 (R/R) 급성 골수성 백혈병 (AML)인 경우를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 (21)의 용도는 RNR-관련 질환이 SLFN11-양성 종양인 경우를 포함할 수 있다.

[0156] (24) 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 RNR-관련 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 RNR-관련 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 제약 조성물을 제공하며, 여기서 제약 조성물은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염을 포함하고, 환자에게 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여된다.

[0157] (25) 상기 (24)에 기재된 제약 조성물은 제약 담체를 포함할 수 있다.

[0158] (26) 상기 (24) 또는 (25)에 기재된 제약 조성물은 4-주 사이클에 기초한 투여 스케줄로 투여될 수 있으며, 여기서 사이클은 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복된다.

[0159] (27) 상기 (24) 내지 (26)에 기재된 제약 조성물은 경구 조성물일 수 있다.

[0160] (28) 상기 (24) 내지 (27)에 기재된 제약 조성물은 악성 종양을 비롯한 종양을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0161] (29) 상기 (24) 내지 (27)에 기재된 제약 조성물은 급성 골수성 백혈병 (AML), 예컨대 재발성 또는 불응성 (R/R) 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 (24) 내지 (27)에 기재된 제약 조성물은 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진단된 환자에 대한 AML의 재발 또는 사망의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 (24) 내지 (27)에 기재된 제약 조성물은 SLFN11-양성 종양을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0162] (30) 상기 (24) 내지 (29)에 기재된 제약 조성물은 환자의 체중 kg당 1 ng 내지 1000 mg, 2 ng 내지 40 mg, 2 ng 내지 20 mg, 1 마이크로그램 내지 20 mg, 10 마이크로그램 내지 20 mg, 또는 100 마이크로그램 내지 20 mg 범위의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염의 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0163] (31) 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 RNR-관련 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 RNR-관련 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 화합물은 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염이고, 환자에게 1주에 1 내지 5일 투여를 포함하는 2주 동안의 간헐적 투여 스케줄로 투여된다.

[0164] (32) 상기 (31)에 기재된 화합물은 제약 담체를 포함할 수 있다.

[0165] (33) 상기 (31) 또는 (32)에 기재된 화합물은 4-주 사이클에 기초한 투여 스케줄로 투여될 수 있으며, 여기서 사이클은 1회 수행되거나 또는 2회 이상 반복된다.

[0166] (34) 상기 (31) 내지 (33)에 기재된 화합물은 경구 조성물로 제공될 수 있다.

[0167] (35) 상기 (31) 내지 (34)에 기재된 화합물은 악성 종양을 비롯한 종양을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0168] (36) 상기 (31) 내지 (35)에 기재된 화합물은 급성 골수성 백혈병 (AML), 예컨대 재발성 또는 불응성 (R/R) 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 (31) 내지 (35)에 기재된 화합물 또는 그의 염은 SLFN11-양성 종양을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0169] (37) 상기 (31) 내지 (36)에 기재된 화합물은 환자의 체중 kg당 1 ng 내지 1000 mg, 2 ng 내지 40 mg, 2 ng 내지 20 mg, 1 마이크로그램 내지 20 mg, 10 마이크로그램 내지 20 mg, 또는 100 마이크로그램 내지 20 mg 범위의 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 또는 그의 염의 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0170] 실시예

[0171] 본 개시내용은 실시예를 참조하여 하기에 보다 상세히 기재된다. 그러나, 본 개시내용의 범위는 이들 실시예로 제한되지 않는다. 본 개시내용은 예로서 완전히 기재되지만; 통상의 기술자에 의한 다양한 변화 및 변형이 가능한 것으로 이해된다. 따라서, 이러한 변화 및 변형은 본 개시내용의 범주로부터 벗어나지 않는 한 본 개시내

용에 포함된다.

[0172] 실시예 1

[0173] QOD 투여 요법에서의 항종양 효과 및 체중 변화

[0174] 인간 급성 골수구성 백혈병 (AML) 세포주 MV-4-11 세포 (아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection) CRL-9591™)를 수컷 누드 마우스 (클레아 재팬, 인크.(CLEA Japan, Inc.))의 우측 흉곽에 이식하였다. 종양의 이식 후에, 종양의 장축 (mm) 및 단축 (mm)을 측정하고, 종양 부피 (TV)를 각각의 마우스에 대해 계산하였다. 이어서 각각의 군의 평균 TV가 동등하도록 마우스를 하기 군, 즉 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 QOD 투여 군 (▲: 200 mg/kg/일; ◆: 300 mg/kg/일)에 할당하였다. 그룹화 (n = 5)가 수행된 날을 제0일로 설정하였다.

[0175] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (화합물 A)를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액 중에 현탁시켜 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg 및 300 mg/kg 투여 요법을 위한 적절한 시험 샘플을 제공하였다. 대조군의 동물은 처리하지 않았다.

[0176] 연속 투여 군의 마우스에게, 100 mg/kg/일 또는 150 mg/kg/일의 화합물 A를 제1일부터 제14일까지 1일 1회 경구로 투여하였다. 100 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 150 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0177] QOD 투여 군의 마우스에게, 200 mg/kg/일 또는 300 mg/kg/일의 화합물 A를 2주 동안 격일로 1회 경구 투여하였다 (제1일, 제3일, 제5일, 제7일, 제9일, 제11일 및 제13일). 200 mg/kg/일 투여된 QOD 투여 군 (QOD-1 군)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 300 mg/kg/일 투여된 QOD 투여 군 (QOD-2 군)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0178] 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에, 하기 식: TV (mm^3)= (장축 x $단축^2$) / 2을 사용하여, 각각의 군에 대해 투여 기간 동안 항종양 효과의 지표로서 상대 종양 부피 (RTV)를 계산하였다 (도 1).

[0179] 도 1에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 QOD 투여 군 둘 다는 제15일에 대조군과 비교하여 종양 부피를 감소시키는 효과를 나타내었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 QOD-1을 비교하면, 군 QOD-1에서의 종양 부피를 감소시키는 효과가 군 C-1보다 더 높았고, 그 차이는 통계적으로 유의하였다 (t-검정 $p<0.05$). 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 QOD-2를 비교하면, 군 QOD-2 및 군 C-2에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

[0180] 한편, 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에 체중 (BW)을 측정하고, 하기 식에 의해 투여 기간 동안의 독성의 지표로서 제0일의 체중에 대한 평균 체중 변화 (BW 변화, %)를 계산하였다: BW 변화 (%) = [(제n일의 BW) - (제0일의 BW)] / (제0일의 BW) x 100. 결과를 도 2에 나타내었다.

[0181] 도 2에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 QOD 투여 군에서 체중 감소가 관찰되었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 QOD-1을 비교하면, 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나, 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 QOD-2를 비교하면, 제15일에 군 QOD-2에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-2와 비교하여 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정 $p<0.05$). 이 결과는 화합물 A 투여의 부작용의 지표로서의 체중 감소가 연속 매일 투여 요법 (연속 투여 군)에 비해 간헐적 투여 요법 (QOD 투여 군)에서 개선되었음을 나타낸다.

[0182] 상기 결과는 간헐적 요법 (격일 투여)이 덜 독성인 투여 스케줄이며, 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 보다 높거나 유사한 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법임을 밝혀내었다.

[0183] 실시예 2

[0184] QW 투여 요법에서의 항종양 효과 및 체중 변화

[0185] 실시예 1과 유사하게, 하기 5개의 군의 MV-4-11 세포 보유 마우스에서 항종양 효과 및 체중 변화를 연구하였다: 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 QW 투여 군 (■: 700 mg/kg/일; x:1050 mg/kg/일).

[0186] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (화합물 A)를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액에 현탁시켜 100 mg/kg, 150 mg/kg, 700

mg/kg, 및 1050 mg/kg 투여 요법을 위한 적절한 시험 샘플을 제공하였다. 대조군의 동물은 처리하지 않았다.

[0187] 연속 투여 군의 마우스에게, 100 mg/kg/일 또는 150 mg/kg/일의 화합물 A를 제1일부터 제14일까지 1일 1회 경구로 투여하였다. 100 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 150 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0188] QW 투여 군의 마우스에게, 700 mg/kg/일 또는 1050 mg/kg/일의 화합물 A를 2주 동안 1주에 1회 경구로 투여하였다 (제1일 및 제8일). 700 mg/kg/일로 투여된 QW 투여 군 (QW-1 군)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 1050 mg/kg/일로 투여된 QW 투여 군 (QW-2 군)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0189] 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에, 각각의 군에 대해 투여 기간 동안 항종양 효과의 지표로서 상대 종양 부피 (RTV)를 계산하였다 (도 3).

[0190] 도 3에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 QW 투여 군 둘 다는 제15일에 대조군과 비교하여 종양 부피를 감소시키는 효과를 나타내었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 QW-1을 비교하면, 군 QW-1에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 군 C-1과 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 QW-2를 비교하면, 군 QW-2 및 군 C-2에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

[0191] 한편, 도 4에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 QOD 투여 군에서 체중 감소가 관찰되었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 QW-1을 비교하면, 제15일에 군 QW-1에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-1보다 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 유사하게, 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 QW-2를 비교하면, 제15일에 군 QW-2에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-2보다 통계적으로 유의한 차이로 군 QW-2에서 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 이는 화합물 A 투여의 부작용의 지표로서의 체중 감소가 연속 매일 투여 요법 (연속 투여 군)에 비해 간헐적 투여 요법 (QW 투여 군)에서 개선되었음을 나타낸다.

[0192] 상기 결과는 간헐적 요법 (1주에 1회 투여)이 통상적인 연속 투여 스케줄에 비해 동등한 항종양 효과를 갖는 덜 독성인 투여 스케줄이며, 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법임을 밝혀내었다.

[0193] 실시예 3

[0194] 3QW 투여 요법 1에서의 항종양 효과 및 체중 변화

[0195] 실시예 1과 유사하게, 하기 5개의 군의 MV-4-11 세포 보유 마우스에서 항종양 효과 및 체중 변화를 연구하였다: 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 3QW 투여 군 1 (▲: 233 mg/kg/일; ◆: 350 mg/kg/일).

[0196] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (화합물 A)를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액 중에 현탁시켜 100 mg/kg, 150 mg/kg, 233 mg/kg 및 350 mg/kg 투여 요법을 위한 적절한 시험 샘플을 제공하였다. 대조군의 동물은 처리하지 않았다.

[0197] 연속 투여 군의 마우스에게, 100 mg/kg/일 또는 150 mg/kg/일의 화합물 A를 제1일부터 제14일까지 1일 1회 경구로 투여하였다. 100 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 150 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0198] 3QW 투여 군 1의 마우스에게, 233 mg/kg/일 또는 350 mg/kg/일의 화합물 A를 2주 동안 1주에 연속적으로 3일 (제1-3일 및 제8-10일) 경구로 투여하였다. 233 mg/kg/일로 투여된 3QW 투여 군 1 (군 3QW1-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 350 mg/kg/일로 투여된 3QW 투여 군 1 (군 3QW1-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0199] 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에, 각각의 군에 대해 투여 기간 동안 항종양 효과의 지표로서 상대 종양 부피 (RTV)를 계산하였다 (도 5).

[0200] 도 5에 제시된 바와 같이, 연속 투여 군 및 3QW 투여 군 1 둘 다는 제15일에 대조군과 비교하여 종양 부피를 감소시키는 효과를 나타내었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 3QW1-1을 비교하면, 군 3QW1-1에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 군 C-1과 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 3QW1-2를 비교하면, 군 3QW1-2 및 군 C-2에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

[0201] 한편, 도 6에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 3QW 투여 군 1에서 체중 감소가 관찰되었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 3QW1-1을 비교하면, 제15일에 군 3QW1-1에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-1에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 유사하게, 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2 및 군 3QW1-2를 비교하면, 제15일에 군 3QW1-2에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-2에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 이는 화합물 A 투여의 부작용의 지표로서의 체중 감소가 연속 매일 투여 요법 (연속 투여 군)에 비해 간헐적 투여 요법 (3QW 투여 군 1)에서 개선되었음을 나타낸다.

[0202] 상기 결과는 간헐적 요법 (1주에 연속적으로 3일 투여)이 통상적인 연속 투여 스케줄과 동등한 항종양 효과를 갖는 덜 독성인 투여 스케줄이며, 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법임을 밝혀내었다.

[0203] 실시예 4

[0204] 3QW 투여 요법 2에서의 항종양 효과 및 체중 변화

[0205] 실시예 1과 유사하게, 하기 5개의 군의 MV-4-11 세포 보유 마우스에서 항종양 효과 및 체중 변화를 연구하였다: 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 3QW 투여 군 2 (▲: 233 mg/kg/일; ◆: 350 mg/kg/일).

[0206] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (화합물 A)를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액 중에 현탁시켜 100 mg/kg, 150 mg/kg, 233 mg/kg 및 350 mg/kg 투여 요법을 위한 적절한 시험 샘플을 제공하였다. 대조군의 동물은 처리하지 않았다.

[0207] 연속 투여 군의 마우스에게, 100 mg/kg/일 또는 150 mg/kg/일의 화합물 A를 제1일부터 제14일까지 1일 1회 경구로 투여하였다. 100 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 150 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0208] 3QW 투여 군 2의 마우스에게, 233 mg/kg/일 또는 350 mg/kg/일의 화합물 A를 2주 동안 1주에 격일로 3회 (제1일, 제3일, 제5일, 제8일, 제10일 및 제12일) 경구로 투여하였다. 233 mg/kg/일이 투여된 3QW 투여 군 2 (군 3QW2-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 350 mg/kg/일이 투여된 3QW 투여 군 2 (군 3QW2-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0209] 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에, 각각의 군에 대해 투여 기간 동안 항종양 효과의 지표로서 상대 종양 부피 (RTV)를 계산하였다 (도 7).

[0210] 도 7에 제시된 바와 같이, 연속 투여 군 및 3QW 투여 군 2 둘 다는 제15일에 대조군과 비교하여 종양 부피를 감소시키는 효과를 나타내었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 3QW2-1을 비교하면, 군 3QW2-1에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 군 C-1보다 더 높았고, 그 차이는 통계적으로 유의하였다 (t-검정, $P<0.05$). 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 3QW2-2를 비교하면, 군 QOD-2 및 군 C-2에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

[0211] 한편, 도 8에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 3QW 투여 군 2에서 체중 감소가 관찰되었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 3QW2-1을 비교하면, 제15일에 군 3QW2-1에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-1에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 유사하게, 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2 및 군 3QW2-2를 비교하면, 제15일에 군 3QW2-2에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-2에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 이는 화합물 A 투여의 부작용의 지표로서의 체중 감소가 연속 매일 투여 요법 (연속 투여 군)에 비해 간헐적 투여 요법 (3QW 투여 군 2)에서 개선되었음을 나타낸다.

[0212] 상기 결과는 간헐적 요법 (1주에 격일로의 3회 투여)이 통상적인 연속 투여 스케줄에 비해 더 높거나 동등한 항종양 효과를 갖는 덜 독성인 투여 스케줄이며, 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 더 높거나 동등한 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법임을 밝혀내었다.

[0213] 실시예 5

[0214] 5QW 투여 요법 1에서의 항종양 효과 및 체중 변화

[0215] 실시예 1과 유사하게, 하기 5개의 군의 MV-4-11 세포 보유 마우스에서 항종양 효과 및 체중 변화를 연구하였다:

대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 5QW 투여 군 1 (◆: 140 mg/kg/일; □: 210 mg/kg/일).

[0216] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (화합물 A)를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액 중에 현탁시켜 100 mg/kg, 150 mg/kg, 140 mg/kg 및 210 mg/kg 투여 요법을 위한 적절한 시험 샘플을 제공하였다. 대조군의 동물은 처리하지 않았다.

[0217] 연속 투여 군의 마우스에게, 100 mg/kg/일 또는 150 mg/kg/일의 화합물 A를 제1일부터 제14일까지 1일 1회 경구로 투여하였다. 100 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 150 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0218] 5QW 투여 군 1의 마우스에게, 140 mg/kg/일 또는 210 mg/kg/일의 화합물 A를 2주 동안 1주에 연속적으로 5일 (제1-5일 및 제8-12일) 경구로 투여하였다. 140 mg/kg/일로 투여된 5QW 투여 군 1 (군 5QW1-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 210 mg/kg/일로 투여된 5QW 투여 군 1 (군 5QW1-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0219] 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에, 각각의 군에 대해 투여 기간 동안 항종양 효과의 지표로서 상대 종양 부피 (RTV)를 계산하였다 (도 9).

[0220] 도 9에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 5QW 투여 군 1 둘 다는 제15일에 대조군과 비교하여 종양 부피를 감소시키는 효과를 나타내었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 5QW1-1을 비교하면, 군 5QW1-1에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 군 C-1과 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 5QW1-2를 비교하면, 군 5QW1-2 및 군 C-2에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

[0221] 한편, 도 10에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 5QW 투여 군 1에서 체중 감소가 관찰되었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1 및 군 5QW1-1을 비교하면, 제15일에 군 5QW1-1에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-1에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 유사하게, 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2 및 군 5QW1-2를 비교하면, 제15일에 군 5QW1-2에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-2에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 이 결과는 화합물 A 투여의 부작용의 지표로서의 체중 감소가 연속 매일 투여 요법 (연속 투여 군)에 비해 간헐적 투여 요법 (5QW 투여 군 1)에서 개선되었음을 나타낸다.

[0222] 상기 결과는 간헐적 요법 (1주에 연속적으로 5일 투여)이 통상적인 연속 투여 스케줄과 동등한 항종양 효과를 갖는 덜 독성인 투여 스케줄이며, 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법임을 밝혀내었다.

[0223] 실시예 6

[0224] 5QW 투여 요법 2에서의 항종양 효과 및 체중 변화

[0225] 실시예 1과 유사하게, 하기 5개의 군의 MV-4-11 세포 보유 마우스에서 항종양 효과 및 체중 변화를 연구하였다: 대조군 (○), 연속 투여 군 (●: 100 mg/kg/일; ◇: 150 mg/kg/일) 및 5QW 투여 군 2 (■: 140 mg/kg/일; x: 210 mg/kg/일).

[0226] 5-클로로-2-(N-((1S,2R)-2-(6-플루오로-2,3-디메틸페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)술파모일)벤즈아미드 (화합물 A)를 5 mg/mL 히프로멜로스 용액 중에 현탁시켜 100 mg/kg, 150 mg/kg, 140 mg/kg 및 210 mg/kg 투여 요법을 위한 적절한 시험 샘플을 제공하였다. 대조군의 동물은 처리하지 않았다.

[0227] 연속 투여 군의 마우스에게, 100 mg/kg/일 또는 150 mg/kg/일의 화합물 A를 제1일부터 제14일까지 1일 1회 경구로 투여하였다. 100 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 150 mg/kg/일로 투여된 연속 투여 군 (군 C-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0228] 5QW 투여 군 2의 마우스에게, 140 mg/kg/일 또는 210 mg/kg/일의 화합물 A를 2주 동안 1주에 5일 (제1일-제2일, 제4일-제6일, 제8일-제9일, 제11일-제13일) 경구로 투여하였다. 140 mg/kg/일로 투여된 5QW 투여 군 2 (군 5QW2-1)의 마우스에 대한 총 투여량은 1400 mg/kg이었고, 210 mg/kg/일로 투여된 5QW 투여 군 2 (군 5QW2-2)의 마우스에 대한 총 투여량은 2100 mg/kg이었다.

[0229] 제4일, 제8일, 제11일 및 제15일에, 각각의 군에 대해 투여 기간 동안 항종양 효과의 지표로서 상대 종양 부피

(RTV)를 계산하였다 (도 11).

[0230] 도 11에 제시된 바와 같이, 연속 투여 군 및 5QW 투여 군 2 둘 다는 제15일에 대조군과 비교하여 종양 부피를 감소시키는 효과를 나타내었다. 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 5QW2-1을 비교하면, 군 5QW2-1에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 군 C-1과 유사하였고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2와 군 5QW2-2를 비교하면, 군 5QW2-2에서의 종양 부피를 감소시키는 효과는 군 C-2보다 더 높았으며, 그 차이는 통계적으로 유의하였다 (t-검정, $p<0.05$).

[0231] 한편, 도 12에 나타낸 바와 같이, 연속 투여 군 및 5QW 투여 군 1에서 체중 감소가 관찰되었다. 제15일에, 총 투여량이 1400 mg/kg인 군 C-1과 군 5QW2-1의 BW 변화 % 값을 비교하면, 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나, 총 투여량이 2100 mg/kg인 군 C-2 및 군 5QW2-2를 비교하면, 제15일에 군 5QW2-2에서의 BW 변화 % 값으로 나타낸 회복은 군 C-2에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 양호하였다 (t-검정, $p<0.05$). 이 결과는 화합물 A 투여의 부작용의 지표로서의 체중 감소가 연속 매일 투여 요법 (연속 투여 군)에 비해 간헐적 투여 요법 (5QW 투여 군 2)에서 개선되었음을 제시한다.

[0232] 항종양 효과는 5QW 투여 군 2 및 연속 투여 군 사이에서 동일하거나, 또는 후자와 비교하여 전자의 군에서 더 높았기 때문에, 상기 결과는 간헐적 요법 (1주에 5일 투여)이 통상적인 연속 투여 스케줄보다 더 높거나 동등한 항종양 효과를 갖는 덜 독성인 투여 스케줄이며, 화합물 A 투여로 인한 독성을 피하면서 항종양 효과를 나타내는 매우 유용한 방법임을 밝혀내었다.

[0233] 이들 연구의 모든 동물 실험 프로토콜은 동물 실험 윤리 위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 판단되었고, "다이호 파마슈티칼 캄파니, 리미티드의 동물 실험에 대한 가이드라인 (Guidelines for Animal Experiment of Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)"에 기초하여 기관의 감독관에 의해 승인되었다. 동물의 취급은 이들 가이드라인에 따라 적절하게 수행하였다.

[0234] 실시예 7

[0235] SLFN11 발현과 화합물 A의 세포독성 효과의 상관관계

[0236] 목적:

[0237] SLFN11 발현이 화합물 A의 세포독성 효과와 상관관계가 있는지 여부를 검사하였다.

[0238] 방법:

[0239] 세포주

[0240] RD-ES, SK-ES-1, SK-LMS-1, SJSA-1, SW1353, U-2OS, NCI-H460 및 CFPAC-1 세포주를 ATCC로부터 입수하였다. A673 세포주를 DS 파마 바이오메디칼 캄파니, 리미티드 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.)로부터 입수하였다. ESS-1 세포주를 DSMZ로부터 입수하였다. MG-63, HOS 및 G-292 클론 A141B1 세포주를 다이니폰 파마슈티칼 캄파니, 리미티드 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.)로부터 입수하였다.

[0241] 세포 증식 검정

[0242] 세포 증식 검정을 문헌 [Hasako, S., et al. Mol Cancer Ther 17, 1648-1658 (2018)]에서 이용가능한 통상적인 방법에 따라 수행하였다. 간략하게, 세포를 플레이팅하고, 1일 동안 인큐베이션한 후, 3일 동안 화합물에 노출시켰다. 화합물 A에의 노출 후, 생존 세포를 셀타이터-글로 발광 세포 생존율 검정 (프로메가(Promega))을 사용하여 검출하였다. 실험을 삼중으로 수행하였다.

[0243] 상관관계 분석

[0244] JMP 13 소프트웨어에서 피어슨 상관 계수 ($P<0.05$)를 사용하여 SLFN11 발현 및 화합물 A 세포독성의 상관관계 분석을 수행하였다. 세포주의 유전자 발현 데이터는 온라인 CCLE (http://www.broadinstitute.org/ccle/home)에서 이용가능하였다. 표 1의 11종의 세포주로부터의 화합물 A 세포독성 데이터를 상관관계 분석에 사용하였다 (상관관계에 대한 데이터는 제시되지 않음).

[0245] 표 1

세포주	기원
RD-ES	유잉 육종
A673	유잉 육종
SK-ES-1	유잉 육종
ESS-1	자궁내막 기질 육종
MG-63	골육종
SK-LMS-1	외음부 평활근육종
SJSA-1	골육종
SW1353	연골육종
HOS	골육종
G-292 클론 A141B1	골육종
U-2OS	골육종

[0246]

[0247] siRNA 처리

[0248] A673 세포, NCI-H460 세포 및 CFPAC-1 세포를 리포펙타민(Lipofectamine)(R) RNAiMAX 시약 (써모 피셔 사이언티픽 인크.(Thermo Fisher Scientific Inc.))을 사용하여 24시간 동안 1 nM siRNA로 형질감염시킨 다음, 세포 증식 검정 및 카스파제 유도 검정을 위해 96-웰 플레이트 상에 재-시딩하고 이뮤노블롯팅 분석을 위해 디쉬 상에 재-시딩하였다. siRNA를 써모 피셔 사이언티픽 인크로부터 하기와 같이 수득하였다: 사일렌서(Silencer)(R) 선택 음성 대조군 #1 siRNA (#4390843, si대조군으로서 사용됨), SLFN11 사일렌서(R) 선택 사전-설계된 siRNA (#s40703, siSLFN11-1로서 사용됨, #s40704, siSLFN11-2로서 사용됨, 및 #s40702, siSLFN11-3로서 사용됨).

[0249] SLFN11 발현의 검출은 상기 동일 문헌 [Hasako, et al.]에서 이용가능한 통상적인 방법에 따라 이뮤노블롯팅 분석에 의해 수행하였다. 간략하게, 세포를 수집하고, 전세포 단백질을 얼음 상에서 M-PER (써모 피셔 사이언티픽, 인크.)로 추출하였다. 단백질을 SDS-PAGE에 의해 분리하고, 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하였다. SLFN11을 항-SLFN11 폴리클로날 항체 (#HPA023030, 아틀라스 안티바디스(Atlas Antibodies))에 의해 검출하였다.

[0250] 세포 증식 검정을 상기 동일 문헌 [Hasako, et al.]에서 이용가능한 통상적인 방법에 따라 수행하였다. 간략하게, siRNA로 24시간 동안 처리된 세포를 96 웰 플레이트 상에 플레이팅하고, 24시간 동안 인큐베이션한 후, 화합물 A에 3일 노출시켰다. 화합물 노출 후, 생존 세포를 셀타이터-글로 발광 세포 생존율 검정 (프로메가)을 사용하여 검출하였다.

[0251] 카스파제 유도 검정을 상기 동일 문헌 [Hasako, et al.]에서 이용가능한 통상적인 방법에 따라 수행하였다. 간략하게, 24시간 동안 siRNA를 갖는 세포를 96 웰 플레이트 상에 시딩하고, 24시간 동안 인큐베이션한 다음, 24시간 동안 화합물 A로 처리하였다. 카스파제-글로 3/7 검정 (프로메가)을 사용하여 카스파제 유도를 검출하였다.

[0252] 결과:

[0253] 표 1에 열거된 11종의 육종 세포주에서 SLFN11 mRNA 발현과 화합물 A에 의한 100 마이크로몰/L 처리에서의 세포의 상대 성장 퍼센트 사이의 상관관계를 분석하였다.

[0254] 이 분석에서, SLFN11 mRNA 발현과 100 마이크로몰/L 화합물 A에서의 상대 세포 성장 (%) 사이의 유의한 상관관계가 검출되었다 (도 13).

[0255] SLFN11이 화합물 A의 세포독성 특성에 직접적으로 영향을 미치는지 여부를 결정하기 위해, 유잉 육종 세포주 A673에서의 화합물 A의 세포독성에 대한 siRNA를 사용한 SLFN11 녹다운의 효과를 검사하였다. 그 결과, SLFN11 녹다운은 화합물 A의 세포독성 효과를 유의하게 억제하였다 (도 14).

[0256] 또한, SLFN11에 대한 siRNA로 형질감염된 A673 세포에서의 화합물 A (10 마이크로몰/L)-유도된 카스파제-3/7 활성화의 억제가 관찰되었다 (도 15). 추가로, SLFN11에 대한 siRNA로 형질감염된 A673 세포에서의 SLFN11 발현의 감소가 확인되었다 (도 16).

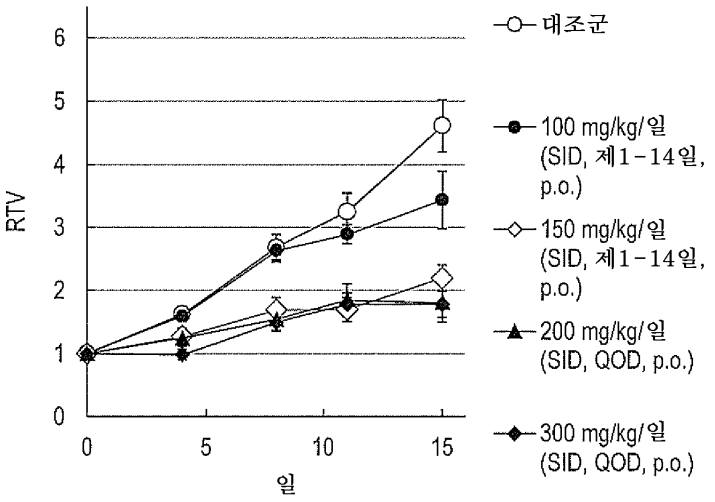
[0257] SLFN11이 다른 암 유형에서 화합물 A의 세포독성 특성에 직접적으로 영향을 미치는지 여부를 추가로 결정하기 위해, 비소세포 폐암 세포주 NCI-H460 및 췌장암 세포주 CFPAC-1에서 화합물 A의 세포독성에 대한 siRNA를 사용한 SLFN11 녹다운의 효과를 검사하였다. 그 결과, SLFN11 녹다운은 화합물 A의 세포독성 효과를 유의하게 억제하였다 (도 17 및 18).

[0258] 또한, 둘 다 SLFN11에 대한 siRNA로 형질감염된 NCI-H460 세포 및 CHPAC-1 세포에서 화합물 A (10 마이크로몰/L)-유도된 카스파제-3/7 활성화의 억제가 관찰되었다 (도 19).

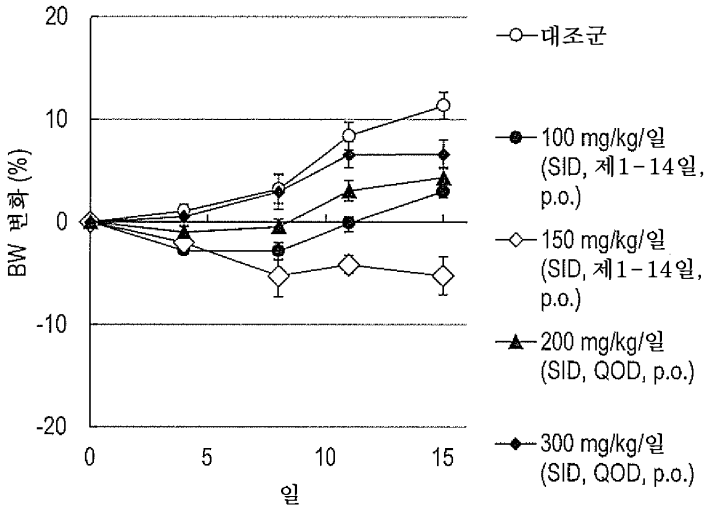
[0259] 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

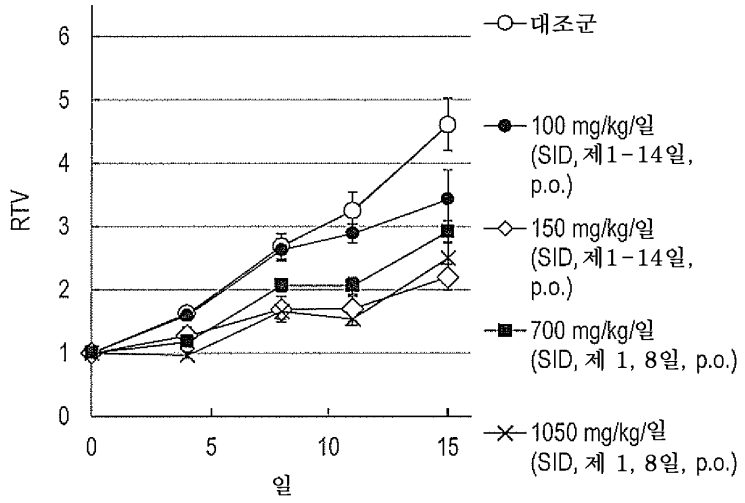
도면1



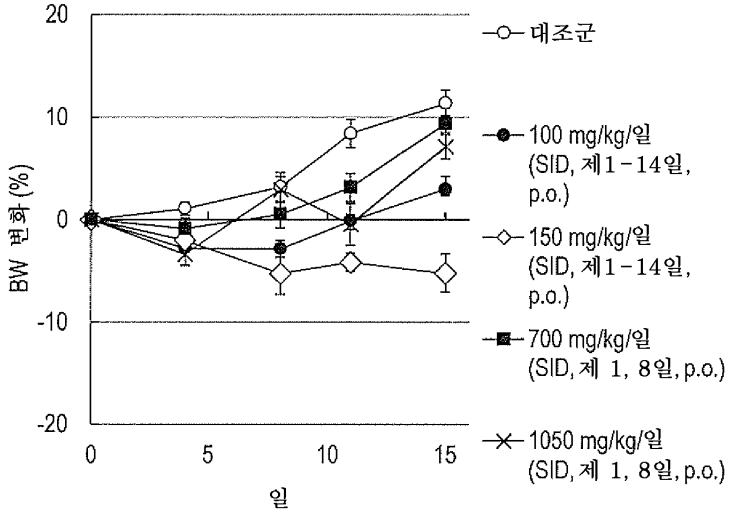
도면2



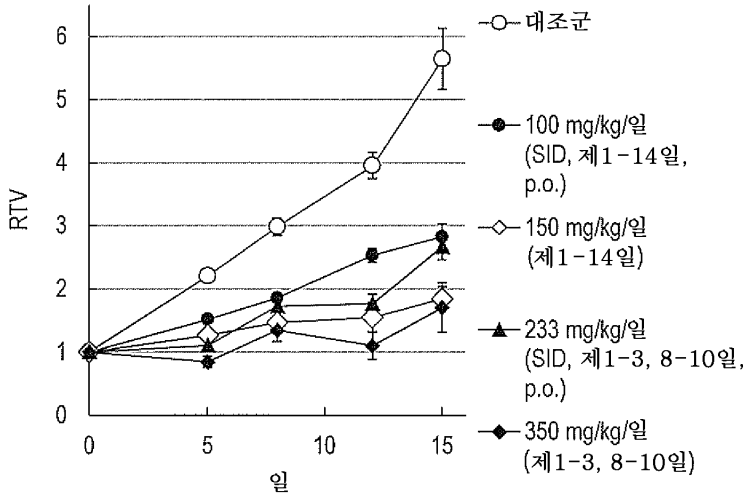
도면3


RTV
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
700 mg/kg/일 (SID, 제 1, 8일, p.o.)
1050 mg/kg/일 (SID, 제 1, 8일, p.o.)

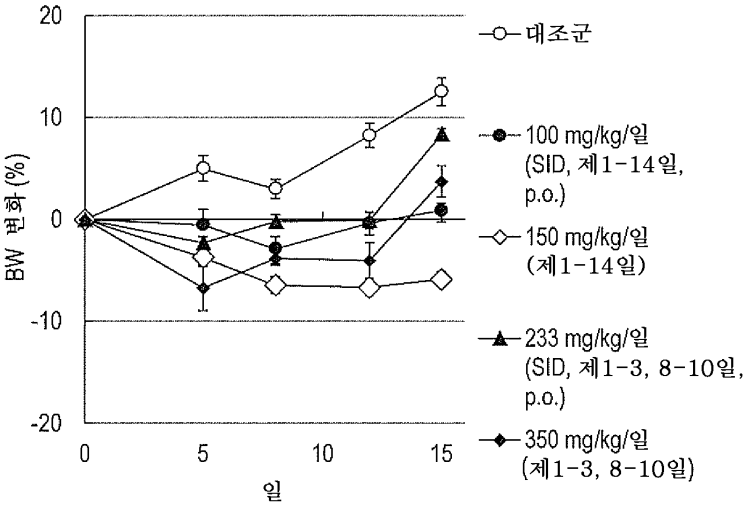
도면4


BW 변화 (%)
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
700 mg/kg/일 (SID, 제 1, 8일, p.o.)
1050 mg/kg/일 (SID, 제 1, 8일, p.o.)

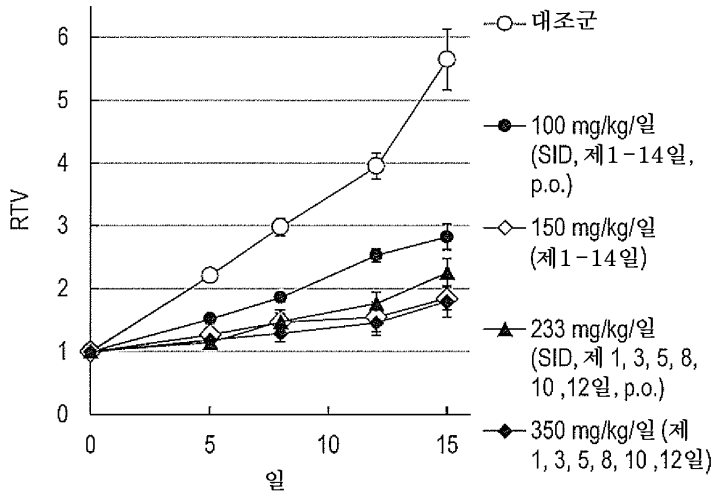
도면5


RTV
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1-14일)
233 mg/kg/일 (SID, 제1-3, 8-10일, p.o.)
350 mg/kg/일 (제1-3, 8-10일)

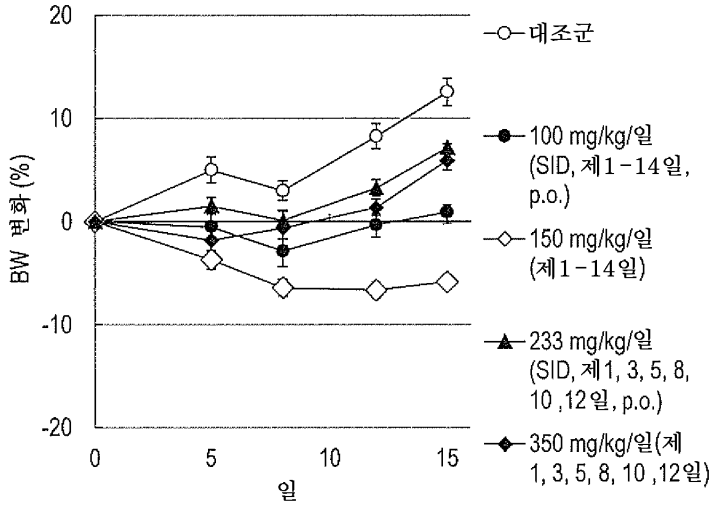
도면6


BW 변화 (%)
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1-14일)
233 mg/kg/일 (SID, 제1-3, 8-10일, p.o.)
350 mg/kg/일 (제1-3, 8-10일)

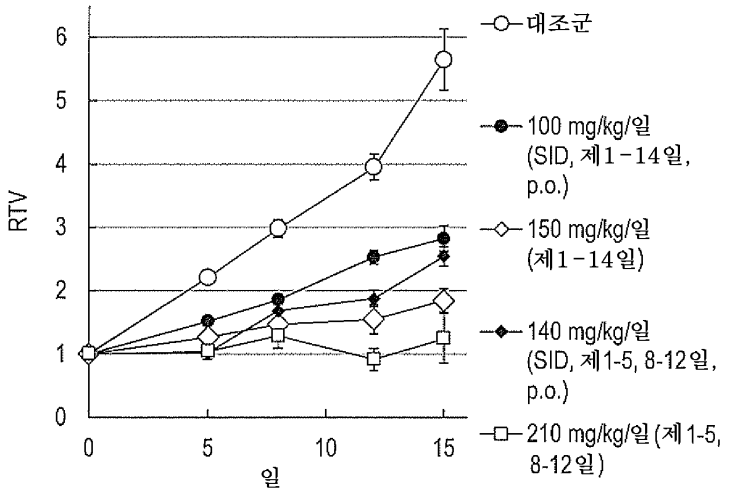
도면7


RTV
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1-14일)
233 mg/kg/일 (SID, 제 1, 3, 5, 8, 10 ,12일, p.o.)
350 mg/kg/일 (제 1, 3, 5, 8, 10 ,12일)

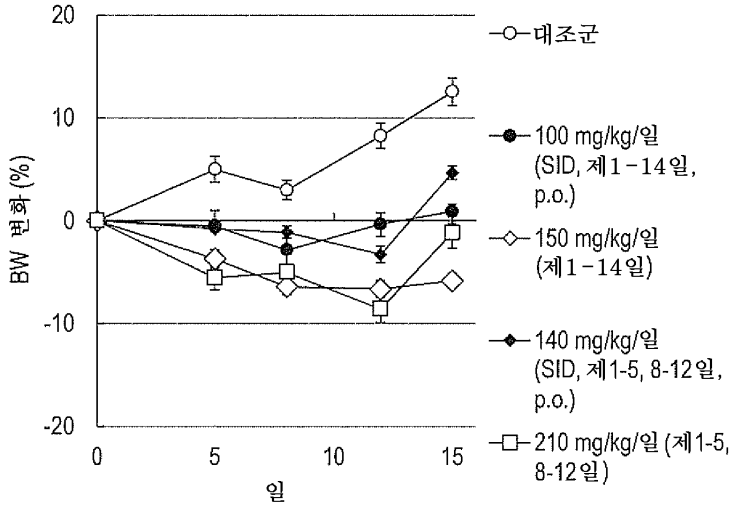
도면8


BW 변화 (%)
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1-14일)
233 mg/kg/일 (SID, 제1, 3, 5, 8, 10 ,12일, p.o.)
350 mg/kg/일(제 1, 3, 5, 8, 10 ,12일)

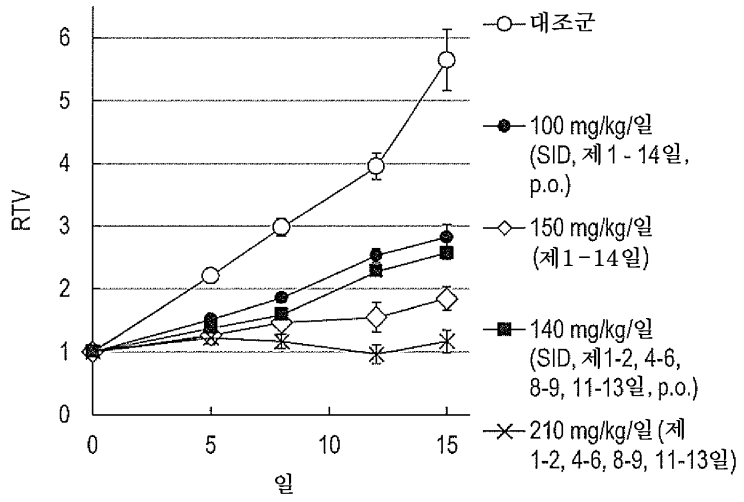
도면9


RTV
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1-14일)
140 mg/kg/일 (SID, 제1-5, 8-12일, p.o.)
210 mg/kg/일 (제1-5, 8-12일)

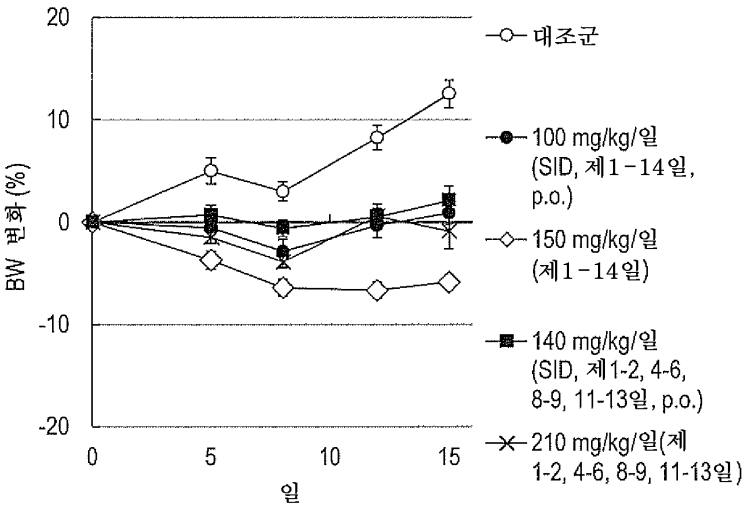
도면10


BW 변화 (%)
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1-14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1-14일)
140 mg/kg/일 (SID, 제1-5, 8-12일, p.o.)
210 mg/kg/일 (제1-5, 8-12일)

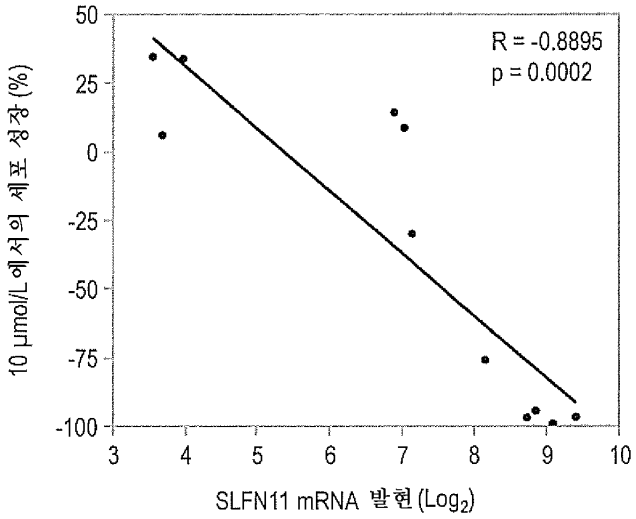
도면11


RTV
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1 - 14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1 - 14일)
140 mg/kg/일 (SID, 제1-2, 4-6, 8-9, 11-13일, p.o.)
210 mg/kg/일 (제 1-2, 4-6, 8-9, 11-13일)

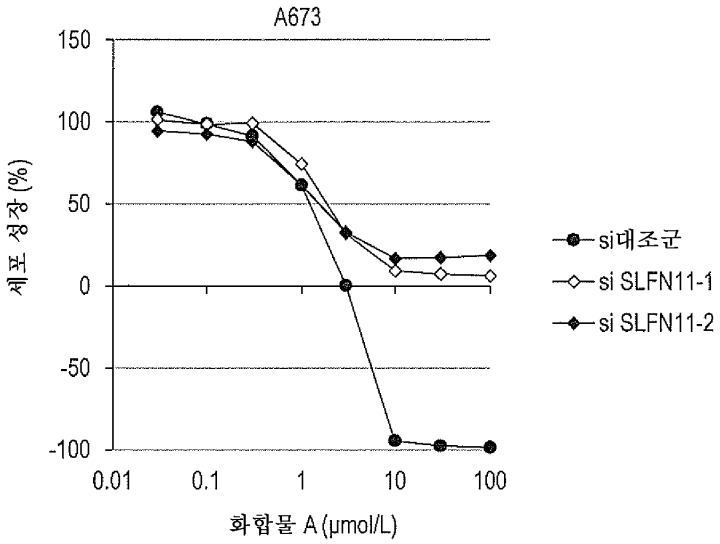
도면12


BW 변화 (%)
일
대조군
100 mg/kg/일 (SID, 제1 - 14일, p.o.)
150 mg/kg/일 (제1 - 14일)
140 mg/kg/일 (SID, 제1-2, 4-6, 8-9, 11-13일, p.o.)
210 mg/kg/일(제 1-2, 4-6, 8-9, 11-13일)

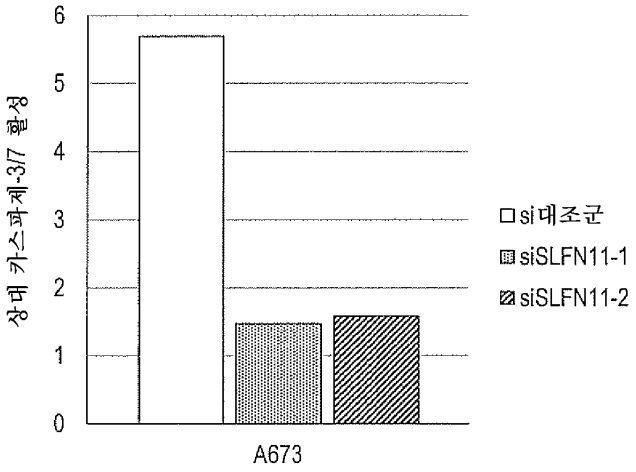
도면13


R = -0.8895
p = 0.0002
10 μmol/L 에저의 세포 성장 (%)
SLFN11 mRNA 발현 (Log2)
50
25
0
-25
-50
-75
-100
3
4
5
6
7
8
9
10

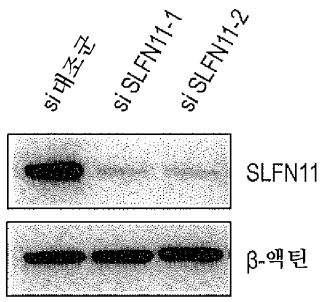
도면14


A673
세포 성장 (%)
화합물 A (μmol/L)
150
100
50
0
-50
-100
0.01
0.1
1
10
100
si대조군
si SLFN11-1
si SLFN11-2

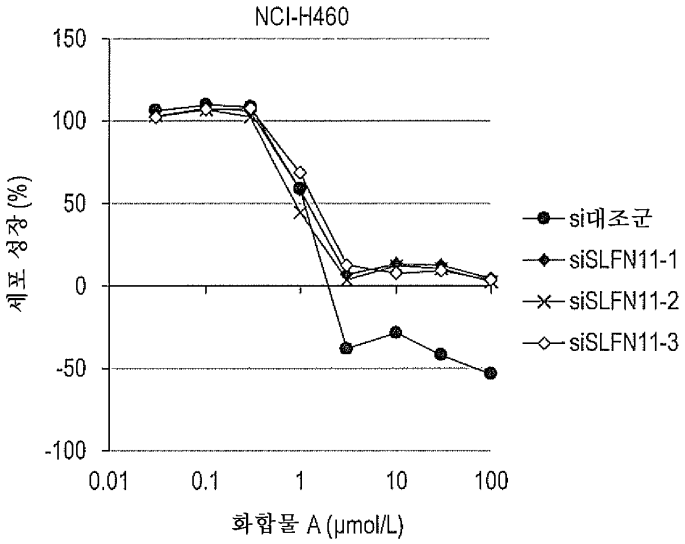
도면15



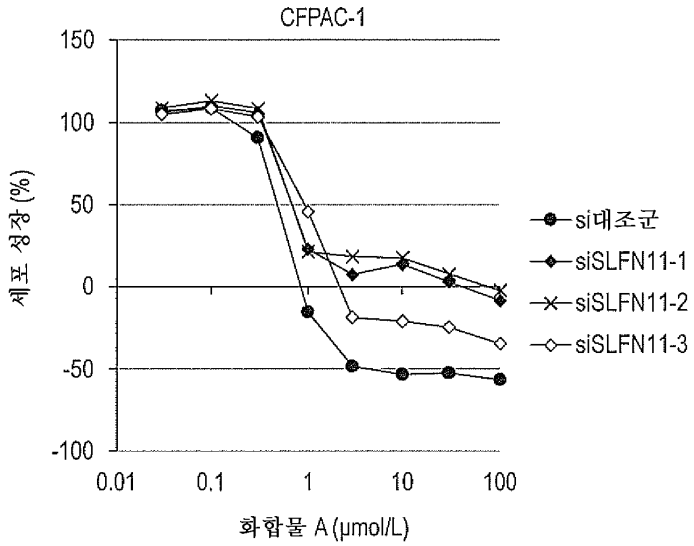
도면16



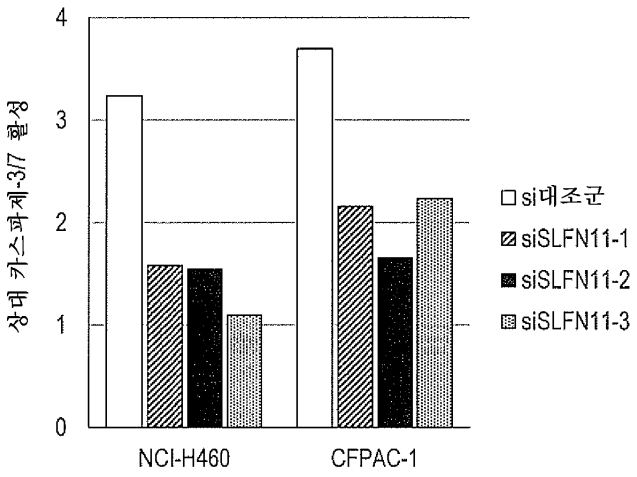
도면17



도면18


CFPAC-1
150
100
50
0
-50
-100
세포 성장 (%)
0.01
0.1
1
10
100
화합물 A (μmol/L)
si대조군
siSLFN11-1
siSLFN11-2
siSLFN11-3

도면19


4
3
2
1
0
상대 카스파제-3/7 활성
NCI-H460
CFPAC-1
si대조군
siSLFN11-1
siSLFN11-2
siSLFN11-3