



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0156407
(43) 공개일자 2024년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 31/635 (2014.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7033050
(22) 출원일자(국제) 2023년03월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063669
(87) 국제공개번호 WO 2023/168394
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
63/316,680 2022년03월04일 미국(US)

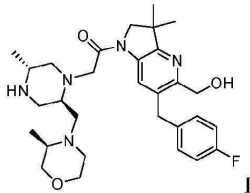
(71) 출원인
오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
더 보드 오브 리첸츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트
리트
(72) 발명자
심스 마틴 존
영국 씨비4 0큐에이 케임브리지셔 케임브리지 밀
턴 로드 케임브리지 사이언스 파크 436 아스텍스
테라퓨틱스 리미티드 내
워드 조지 앨버트
영국 씨비4 0큐에이 케임브리지셔 케임브리지 밀
턴 로드 케임브리지 사이언스 파크 436 아스텍스
테라퓨틱스 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 IAP 길항제 화합물과 조합 요법을 이용한 암 치료 방법

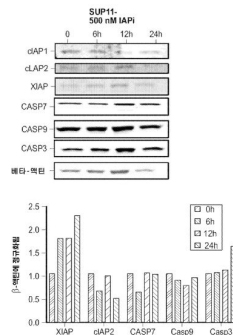
(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 암 치료를 위한 조합 요법에서의
식 I:



의 화합물의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/635 (2020.08)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

스미스 도모코

영국 씨비4 0큐에이 케임브리지셔 케임브리지 밀턴
로드 케임브리지 사이언스 파크 436 아스텍스 테라
퓨틱스 리미티드 내

보르타쿠르 고탐

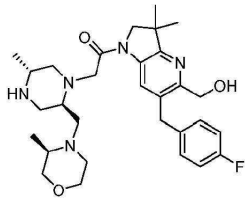
미국 78701 텍사스 오스틴 웨스트 7 스트리트 210
더 유니버시티 오브 텍사스 시스템 보드 오브 리첸
츠 내

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게
식 I:



I

의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염
을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 또는 나비토클락스(ABT-263)인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 고형 종양 또는 림프종인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불
응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성
피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암종인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 백혈병인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 텍사메타손에 내성이 있는 것인 방법.

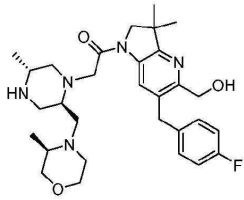
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 9

암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체
에게

식 I:



I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

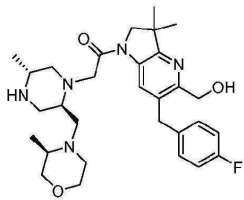
상기 화학요법

을 투여하는 것을 포함하는, 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법.

청구항 10

텍사메타손 내성 백혈병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게

식 I:



I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

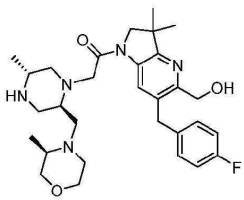
텍사메타손

을 투여하는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법.

청구항 11

텍사메타손 내성 백혈병 세포주를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법으로서, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를

식 I:



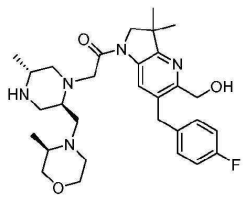
I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

과 접촉시키는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법.

청구항 12

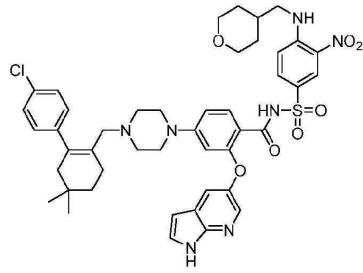
대상체에서 T-ALL을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

식 I:



I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

식 II:



II

의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 투여하는 것을 포함하는, T-ALL을 치료하는 방법.

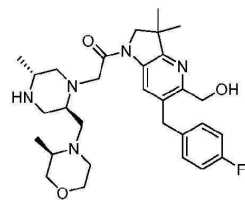
청구항 13

제12항에 있어서, 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 14

대상체에서 텍사메타손 내성 T-ALL을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

식 I:



I

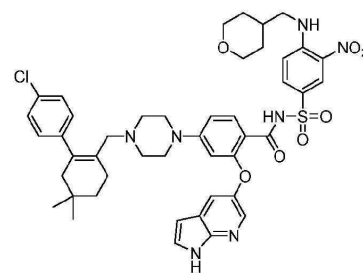
의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

텍사메타손

을 투여하는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 T-ALL을 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 식 II:



II

의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 더 포함하는 방

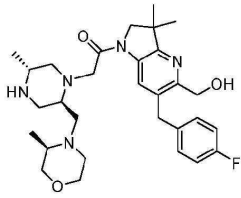
법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이, 각 28일 주기의 매 2주마다 7일 연속으로 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 17

식 I:



I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 또는 나비토클락스(ABT-263)인 약학 조성물.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 약학 조성물.

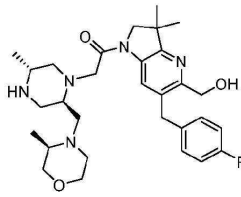
청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항의 약학 조성물 및 덱사메타손을 포함하는 키트.

청구항 21

암 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

식 I:

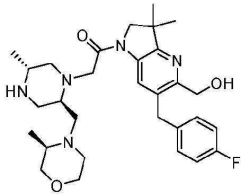


I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

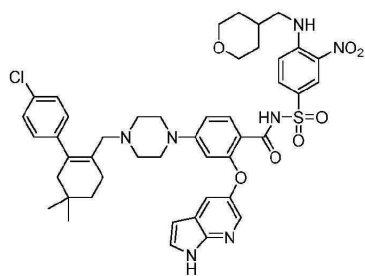
B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는, 암 치료에 사용하기 위한, 식 I:



I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약학 조성물.

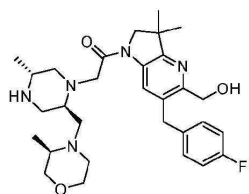
청구항 23

식 II:



II 의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용
되는, 암 치료에 사용하기 위한,

식 I:

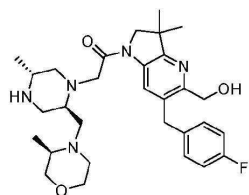


^I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약학 조성물.

청구항 24

암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

식 I:



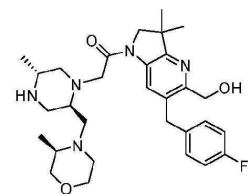
^I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bc1-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염
을 포함하는 약학 조성물.

청구항 25

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는, 암 치료용 의 약의 제조에 사용하기 위한,

식 I:



¹의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약학 조성물.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 및 나비토클락스(ABT-263)에서 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양 또는 림프종인 약학 조성물.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암종인 약학 조성물.

청구항 29

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백혈병인 약학 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)인 약학 조성물.

청구항 31

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 텍사메타손에 내성이 있는 것인 약학 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 2022년 3월 4일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/316,680에 대한 우선권을 주장하며, 이는 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0002] 분야

[0003] 본 출원은 IAP 길항제 화합물을 이용한 암 치료 방법 및 IAP 길항제 화합물을 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

배경 기술

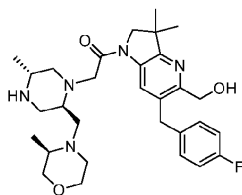
[0004] 아폽토시스 단백질 저해제(IAP)는 세포 사멸(아폽토시스)을 차단하고 세포 주기 진행을 촉진하는 항아폽토시스 단백질 패밀리아다. 암세포는 IAP를 과발현하여 암세포의 생존 및 종양 성장을 초래한다. IAP 과발현은 다양한 고형 종양 및 혈액학적 악성종양의 예후 지표이다. 8가지의 독특한 인간 IAP가 다음과 같이 특징지어졌다: XIAP, hILP-2, c-IAP1, c-IAP2, ML-IAP, NAIP, 서바이빈(Survivin) 및 아폴론(Apollon). IAP는 악성 세포에서 우선적으로 발현되므로, IAP를 억제하면 잠재적으로 아폽토틱(apoptotic) 경로를 재설정하고 암세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0005] 항암제에 대한 내성 발생 등 특정한 단점을 극복할 수 있는 암 치료법이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 항암제에 대한 내성이 점점 더 보편화됨에 따라, IAP를 표적으로 하는 것은 불응성 암세포를 기존 화학요법에 다시 민감하게 만드는 전략으로 여겨진다. 일부 실시양태에서, 본원에는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0007] 식 I:



[0008] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

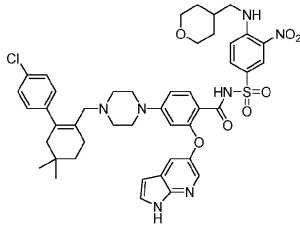
[0009] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0010] 을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본원에는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0012] 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0013] 식 II:

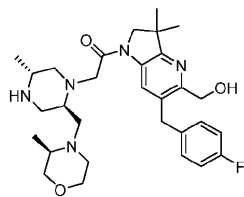


[0014] H II 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0015] 을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본원에는 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법으로 서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0017] 식 I:



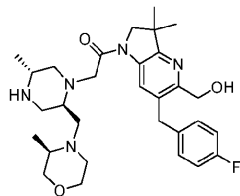
[0018] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0019] 상기 화학요법

[0020] 을 부여하는 것을 포함하는, 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법을 제공한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본원에는 텍사메타손 내성 암(예, 백혈병)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게

[0022] 식 I:



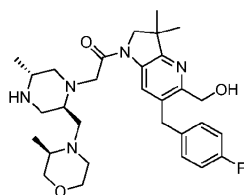
[0023] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0024] 텍사메타손

[0025] 을 투여하는 것을 포함하는, 덱사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 본원에는 텍사메타손 내성 암 세포주(예, 백혈병 세포주)를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법으로서, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를

[0027] 식 I:

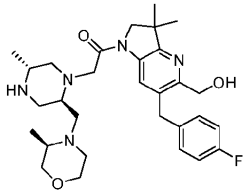


[0028] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0029] 과 접촉시키는 것을 포함하는, 덱사메타손 내성 백혈병 세포주를 덱사메타손에 민감하게 만드는 방법을 제공한다.

[0030] 일부 실시양태에서, 본원에는

[0031] 식 I:



[0032] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

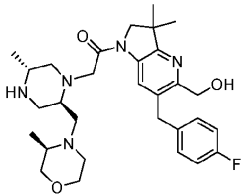
[0033] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0034] 을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에는 약학 조성물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0036] 일부 실시양태에서, 본원에는 암 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

[0037] 식 I:



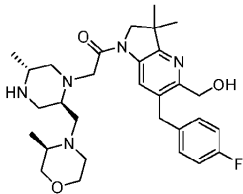
[0038] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0039] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0040] 을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 본원에는 암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

[0042] 식 I:



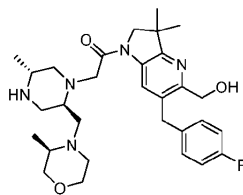
[0043] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0044] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0045] 을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본원에는 암 치료에서의 약학 조성물의 용도로서, 약학 조성물은

[0047] 식 I:



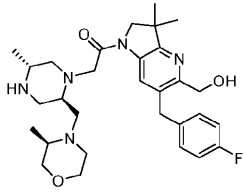
[0048] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0049] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0050] 을 포함하는 것인 용도를 제공한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에는 암 치료용 의약의 제조에서의 약학 조성물의 용도로서, 약학 조성물은

[0052] 식 I:



[0053] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0054] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0055] 을 포함하는 것인 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1a는 지정된 시점의 SUPT11 세포에서 IAP 및 카스파제의 발현을 보여주는 웨스턴 블롯 분석이다.

도 1b는 β -액틴에 정규화된 웨스턴 블롯의 단백질 수준을 보여주는 그래프이다.

도 2a는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL SUPT11 세포의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다.

도 2b는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL SUPT11 세포의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

도 3a는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL CCRF-CEM 세포의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다.

도 3b는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL CCRF-CEM 세포의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

도 4a는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 PDX 유도 세포($CD45^+CD7^+CD19^-$)의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 4b는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 백혈병 유도 세포(LIC, $CD45^+CD7^+CD19^-CD34^+$)의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 5a는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL LOUCY 세포의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다.

도 5b는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL LOUCY 세포의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

도 6a는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 PDX 유도 세포($CD45^+CD7^+CD19^-$)의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 6b는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 다양한 농도에서 처리한 백혈병 유도 세포(LIC, $CD45^+CD7^+CD19^-CD34^+$)의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 7은 화합물 I(IAPi) 단독 및 화합물 II(ABT199)와의 조합에 대한 반응으로 LOUCY 세포에서 cIAP2 및 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP)의 발현이 감소하고 절단된 카스파제-7이 증가한 것을 보여주는 웨스턴 블롯 분석이다.

도 8a는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi), 및 텍사메타손(DEX)을 각각 단독으로, 그리고 삼중 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL CCRF-CEM 세포의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다.

도 8b는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi), 및 텍사메타손(DEX)을 각각 단독으로, 그리고 삼중 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL CCRF-CEM 세포의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

도 9a는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi), 및 텍사메타손(DEX)을 각각 단독으로, 그리고 삼중 조합으로 다양

한 농도에서 처리한 T-ALL SUPT11 세포의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다.

도 9b는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi), 및 텍사메타손(DEX)을 각각 단독으로, 그리고 삼중 조합으로 다양한 농도에서 처리한 T-ALL SUPT11 세포의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

도 10a는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi), 및 텍사메타손(DEX)을 각각 단독으로, 그리고 삼중 조합으로 다양한 농도에서 처리한 1차 T-ALL 환자 샘플의 절대 세포 수를 보여주는 그래프이다.

도 10b는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi), 및 텍사메타손(DEX)을 각각 단독으로, 그리고 삼중 조합으로 다양한 농도에서 처리한 1차 T-ALL 환자 샘플의 세포 사멸 백분율을 보여주는 그래프이다. 세포 증식과 아포토시스는 유세포 분석 기반 비드 계수와 AnnexinV 결합 어세이에 의해 줄기 세포/전구 세포(CD34+ve)에서 측정되었다.

도 11a는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 처리한 48시간 후에 SUPT11 세포에서 Ki-67, 절단된 PARP 및 절단된 카스파제 3의 수준을 보여주는 단일 세포 프로테오믹스 분석이다.

도 11b는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을 각각 단독으로, 그리고 조합으로 처리한 48시간 후에 아포토시스, 증식 및 스트레스 반응에 관여하는 다중 표면 및 세포내 분자를 보여주는 단일 세포 프로테오믹스 분석이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057]

정의

[0058]

하기 설명에서는 본 기술의 예시적인 실시양태를 제시한다. 하지만, 이러한 설명은 본 개시내용의 범위를 제한하려는 것이 아니라, 예시적인 실시양태에 대한 설명으로 제공된다는 점을 인식해야 한다.

[0059]

본 명세서에서 사용되는 다음의 단어, 문구 및 기호는, 이들이 사용되는 맥락상 달리 지시되는 경우를 제외하고, 일반적으로 하기 명시된 의미를 갖도록 의도된 것이다.

[0060]

본원에서 값 또는 매개변수에 대한 "약"에 대한 언급에는 그 값 또는 매개변수 자체에 대한 실시양태가 포함(및 설명)된다. 특정 실시양태에서, 용어 "약"에는 표시된 양 $\pm 10\%$ 가 포함된다. 다른 실시양태에서, 용어 "약"에는 표시된 양 $\pm 5\%$ 가 포함된다. 다른 특정 실시양태에서, 용어 "약"에는 표시된 양 $\pm 1\%$ 가 포함된다. 또한, 용어 "약 X"에는 "X"에 대한 설명이 포함된다. 또한, 단수 형태 "a" 및 "the"는 문맥상 명확히 달리 표시되지 않는 한, 복수의 참조 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고 "어세이"에 대한 언급은 당업자에게 알려진 하나 이상의 어세이 및 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0061]

또한, 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성체형, 다형체 및 프로드러그도 제공된다. "약학적으로 허용되는" 또는 "생리학적으로 허용되는"은 수의학적 또는 인간 약학적 용도에 적합한 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 기타 물질을 지칭한다.

[0062]

주어진 화합물의 "약학적으로 허용되는 염"이란 용어는 주어진 화합물의 생물학적 효능 및 특성을 유지하고 생물학적으로나 다른 면에서 바람직하지 않은 염을 지칭한다. "약학적으로 허용되는 염" 또는 "생리학적으로 허용되는 염"에는 예를 들어 무기산과의 염 및 유기산과의 염이 포함된다. 또한, 본원에 기술된 화합물이 산 부가 염으로 얻어지는 경우, 유리 염기는 산 염 용액을 염기성화하여 얻을 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하는 기존 절차에 따라, 적합한 유기 용매에 유리 염기를 용해시키고 이 용액에 산을 처리함으로써 부가 염, 특히 약학적으로 허용되는 부가 염을 생성할 수 있다. 당업자라면 비독성의 약학적으로 허용되는 부가 염을 제조하는 데 사용할 수 있는 다양한 합성 방법을 알 것이다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산과 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산으로부터 유래된 염에는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기산으로부터 유래된 염에는, 예를 들어 아세트산, 락트산(즉, L-(+)-락트산, D-(-)-락트산, DL-락트산), 프로피온산, 글루콘산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등이 포함된다. 마찬가지로, 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 무기산과 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염에는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 알루미늄, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유래된 염에는 NH_3 또는 1차, 2차, 3차 아민의 염, 예컨대 N 함유

헤테로사이클, N 함유 헤테로아릴로부터 유래된 염, 또는 식 $N(R^N)_3$ 의 아민으로부터 유래된 염(예컨대, $HN^+(R^N)_3$ 또는 $(알킬)N^+(R^N)_3$)을 비제한적으로 포함하고, 여기서 R^N 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 임의로 치환되고, 예컨대 하나 이상(예컨대, 1~5개 또는 1~3개)의 치환기(예컨대, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시)로 임의로 치환된다. 적합한 아민의 구체적인 예로는, 단지 예로서, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필)아민, 트리(n-프로필)아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0063] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 알킬은 1~20개의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 알킬), 1~8개의 탄소 원자(즉, C_{1-8} 알킬), 1~6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬), 또는 1~4개의 탄소 원자(즉, C_{1-4} 알킬)를 갖는다. 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸을 포함한다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 화학명으로 명명되거나 분자식으로 식별되는 경우, 해당 수의 탄소를 갖는 모든 위치 이성체가 포함될 수 있고; 따라서, 예를 들어, "부틸"에는 n-부틸(즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸(즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 이소부틸(즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-부틸(즉, $-C(CH_3)_3$)을 포함하고; "프로필"에는 n-프로필(즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 이소프로필(즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

[0064] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 2~20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알케닐), 2~8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알케닐), 2~6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2~4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 알킬기를 의미한다. 알케닐기의 예로는 에테닐, 프로페닐, 부타디에닐(1,2-부타디에닐과 1,3-부타디에닐을 포함함)이 포함된다.

[0065] "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 2~20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알키닐), 2~8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알키닐), 2~6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알키닐), 또는 2~4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알키닐)를 갖는 알킬기를 의미한다. 용어 "알키닐"에는 또한 1개의 삼중 결합 및 1개의 이중 결합을 갖는 기도 포함된다.

[0066] "알콕시"는 "알킬-O-" 기를 의미한다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시 및 1,2-디메틸부톡시를 포함한다.

[0067] "할로알킬"은 상기 정의된 알킬기를 의미하고 "할로알콕시"는 상기 정의된 알콕시기를 의미하고, 여기서 알킬기 또는 알콕시기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 대체된다.

[0068] 본원에서 사용되는 용어 "아미노"는 식 $N(R^N)_2$ 의 아민을 의미하고, 여기서 R^N 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 임의로 치환되고, 예컨대 하나 이상(예컨대, 1~5개 또는 1~3개)의 치환기(예컨대, 할로, 시아노, 히드록시, $-NH_2$, $-NH(알킬)$, $-N(알킬)_2$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시)로 임의로 치환된다.

[0069] "아릴"은 단일 고리(예컨대, 모노시클릭) 또는 융합 시스템을 포함한 다중 고리(예컨대, 바이시클릭 또는 트리시클릭)를 갖는 방향족 카르보시클릭 기를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 아릴은 6~20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{6-20} 아릴), 6~12개의 탄소 고리 원자(즉, C_{6-12} 아릴), 또는 6~10개의 탄소 고리 원자(즉, C_{6-10} 아릴)를 갖는다. 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 및 안트릴을 포함한다. 그러나, 아릴은 하기 정의된 헤테로아릴과 어떤 방식으로든 포함되거나 중복되지 않는다. 하나 이상의 아릴기가 헤테로아릴과 융합하면, 생성되는 고리 시스템은 헤테로아릴이다. 하나 이상의 아릴기가 헤테로시클릴과 융합하면, 생성되는 고리 시스템은 헤테로시클릴이다.

[0070] "시클로알킬"은 단일 고리, 또는 융합, 가교 및 스피로 고리 시스템을 포함한 다중 고리를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 시클릭 알킬기를 의미한다. 용어 "시클로알킬"에는 시클로알케닐 기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 시클릭 기)가 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, 시클로알킬은 3~20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-20} 시클로알킬), 3~12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 시클로알킬), 3~10개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-10} 시클로알킬), 3

~8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-8} 시클로알킬), 또는 3~6개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-6} 시클로알킬)를 갖는다. 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실이 포함된다.

[0071] "할로젠" 또는 "할로"에는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도가 포함된다.

[0072] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는, 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 융합 고리를 갖는 방향족 기를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로아릴은 1~20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{1-20} 헤테로아릴), 3~12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로아릴), 또는 3~8개의 탄소 고리 원자(즉, C_{3-8} 헤테로아릴); 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1~5개의 헤테로원자, 1~4개의 헤테로원자, 1~3개의 고리 헤테로원자, 1~2개의 고리 헤테로원자 또는 1개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴기의 예로는 피리미디닐, 퓨리닐, 피리디닐, 피리다지닐, 벤조티아졸릴, 및 피라졸릴이 포함된다. 융합된 헤테로아릴 고리의 예는, 비제한적으로, 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조[b]티오펜릴, 인다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 및 이미다조[1,5-a]피리디닐을 포함하고, 여기서 헤테로아릴은 융합 시스템의 두 고리 중 하나를 통해 결합될 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 단일 또는 다중 융합 고리를 갖는 임의의 방향족 고리는 분자의 나머지 부분에(즉, 융합 고리 중 어느 하나를 통해) 결합 여부와 관계없이 헤테로아릴로 간주된다. 헤테로아릴은 상기 정의한 아릴을 포함하거나 아릴과 중복되지 않는다.

[0073] "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화된 시클릭 알킬 기를 의미한다. 용어 "헤테로시클릴"에는 헤테로시클로알케닐 기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 헤테로시클릴 기), 가교된 헤테로시클릴 기, 융합된 헤테로시클릴 기, 및 스피로-헤테로시클릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있으며, 다중 고리는 융합, 가교 또는 스피로일 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 모든 비방향족 고리는 결합 여부(즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있음)에 관계없이 헤테로시클릴로 간주된다. 또한, 용어 헤테로시클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비방향족 고리를 포함하고, 이 고리는 분자의 나머지 부분과의 결합 여부와 관계없이 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로시클릴은 2~20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-20} 헤테로시클릴), 2~12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-12} 헤테로시클릴), 2~10개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-10} 헤테로시클릴), 2~8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-8} 헤테로시클릴), 3~12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로시클릴), 3~8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-8} 헤테로시클릴), 또는 3~6개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-6} 헤테로시클릴); 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1~5개의 고리 헤테로원자, 1~4개의 고리 헤테로원자, 1~3개의 고리 헤테로원자, 1~2개의 고리 헤테로원자 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클릴 기의 예에는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 및 모르폴리닐이 포함된다. 본원에 사용되는 용어 "가교 헤테로시클릴"은 헤테로시클릴의 2개의 비인접 원자에 연결된 4원 내지 10원 시클릭 모이어티를 의미하고, 하나 이상(예, 1개 또는 2개)의 4원 내지 10원 시클릭 모이어티는 적어도 하나의 헤테로원자를 갖고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다. 본원에 사용된 바와 같이, 가교 헤테로시클릴은 바이시클릭 및 트리시클릭 고리 시스템을 포함한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "스피로-헤테로시클릴"은 3원 내지 10원 헤테로시클릴이 하나 이상의 추가 고리를 갖는 고리 시스템을 의미하며, 여기서 하나 이상의 추가 고리는 3원 내지 10원 시클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로시클릴이고, 하나 이상의 추가 고리의 단일 원자는 또한 3원 내지 10원 헤테로시클릴의 원자이다. 스피로 헤테로시클릴 고리의 예로는 바이시클릭 및 트리시클릭 고리 시스템, 예컨대 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐, 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐이 포함된다. 융합 헤테로시클릴 고리의 예는, 비제한적으로, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 인돌리닐, 및 이소인돌리닐을 포함하고, 여기서 헤테로시클릴은 융합 시스템의 두 고리 중 하나를 통해 결합될 수 있다.

[0074] 일부 화합물은 호변이성체로 존재한다. 호변이성체는 서로 평형 상태에 있다. 예를 들어, 아마이드 함유 화합물은 이미드산 호변이성체와 평형을 이루어 존재할 수 있다. 어떤 호변이성체가 표시되든, 호변이성체들 사이의 평형의 특성에 관계 없이, 해당 화합물은 아마이드 및 이미드산 호변이성체를 모두 포함하는 것으로 당업자는 이해한다. 따라서, 아마이드 함유 화합물은 이미드산 호변이성체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 아마이드 호변이성체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0075] 본원에 제시된 모든 식 또는 구조는 또한 화합물의 동위원소로 표시된 형태뿐만 아니라 표시되지 않은 형태도

나타내는 것으로 의도된다. 동위원소로 표시된 화합물은, 본원에 주어진 식으로 표현된 구조를 갖지만, 하나 이상의 원자는 선택된 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것이다. 본 개시내용의 화합물에 통합될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 비제한적으로 ^2H (중수소, D), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl 및 ^{125}I 를 포함한다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표시 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 통합된 것. 이러한 동위원소 표시 화합물은 대사 연구, 반응 속도 연구, 약물 또는 기질 조직 분포 어세이를 포함한 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용할 수 있다.

[0076] 본 개시내용은 또한 식 I 또는 II의 "중수소화된 유사체"를 포함하고, 탄소 원자에 결합된 1~n개의 수소가 중수소로 대체되고, 여기서 n은 분자 내의 수소의 개수이다. 이러한 화합물은 대사에 대한 증가된 저항성을 나타내며 이에 따라 포유류, 특히 인간에게 투여될 때 식 I의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)] 참조. 이러한 화합물은, 예를 들어 하나 이상의 수소가 중수소로 대체된 출발 물질을 사용함으로써 당업계에서 잘 알려진 수단에 의해 합성된다.

[0077] 본 개시내용의 중수소 표시 또는 치환된 치료 화합물은 분포, 대사 및 배설(ADME)과 관련된 향상된 DMPK(약물 대사 및 약동학) 특성을 가질 수 있다. 중수소와 같은 무거운 동위원소로의 치환은 대사 안정성을 증가시키는 특정한 치료적 이점, 예를 들어 체내 반감기 증가, 투여량 요구 감소 및/또는 치료 지수 개선을 제공할 수 있다. ^{18}F 표시된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표시 화합물 및 이의 프로드러그는 일반적으로 동위원소 비표지된 시약을 쉽게 입수가 가능한 동위원소 표시 시약으로 대체하여 하기 기술된 스킴 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조할 수 있다. 이러한 맥락에서 중수소는 식 I 또는 II의 화합물에서 치환기로 간주되는 것으로 이해된다.

[0078] 이러한 더 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농후 계수로 정의할 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서, 특정 동위원소로 명확하게 지정되지 않은 모든 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 간주된다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 특별히 "H" 또는 "수소"로 지정된 경우, 해당 위치는 자연적 풍부도의 동위원소 조성으로 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물에서, 중수소(D)로 특별히 지정된 모든 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

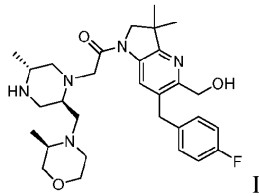
[0079] 본원에 사용된 바와 같이, "화합물 I" 및 "식 I의 화합물"은 상호 교환 가능하게 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, "화합물 II" 및 "식 II의 화합물"은 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"에는 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및 향진균제, 등장성 제제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제를 사용하는 것은 당업계에서 잘 알려져 있다. 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 치료 조성물에 사용하는 것이 고려된다. 보충적 활성 성분도 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0081] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호 작용에 의해 형성된다. 본원에 기술된 화합물의 염의 용매화물도 또한 제공된다. 본원에 기술된 화합물의 수화물도 또한 제공된다.

[0082] 화합물

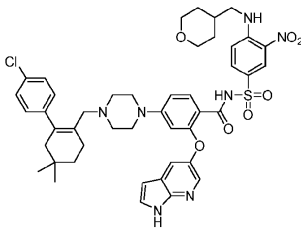
[0083] 식 I의 화합물은 IAP 길항제이고 미국 특허 번호 9,783,538에 기술되어 있으며, 해당 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 화합물 I은 1-(6-(4-플루오로벤질)-5-(히드록시메틸)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2-((2R,5R)-5-메틸-2-(((R)-3-메틸모르폴리노)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온(또는 대안적으로 1-{6-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-3,3-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일}-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[[3(R)-3-메틸모르폴린-4-일]메틸]피페라진-1-일]에탄-1-온)으로 명명된다. 본원에서 식 I의 화합물은 "화합물 I"로 지칭될 수 있다.



[0084]

[0085]

식 II의 화합물은 Bcl-2 저해제이고 미국 특허 번호 8,546,399에 기술되어 있으며, 해당 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 화합물 II는 베네토클락스 또는 2-((1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드(또는 ABT-199)로 명명된다. 본원에서 식 II의 화합물은 "화합물 II"로 지칭될 수 있다.



[0086]

[0087]

치료 방법 및 용도

[0088]

"치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하여 유리하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유리하거나 원하는 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: a) 질병 또는 병태의 저해(예, 질병 또는 병태로 인해 발생하는 하나 이상의 증상 감소 및/또는 질병 또는 병태의 정도 감소); b) 질병 또는 병태와 관련된 하나 이상의 임상적 증상의 발달을 둔화 또는 중단(예, 질병 또는 병태 안정화, 질병 또는 병태의 악화 또는 진행을 방지 또는 지연 및/또는 질병 또는 병태의 확산(예, 전이) 방지 또는 지연); 및/또는 c) 질병 완화, 즉 임상적 증상의 퇴행 유발(예, 질병 상태 개선, 질병 또는 병태의 부분적 또는 완전한 관해 제공, 다른 약물의 효과 향상, 질병 진행 지연, 삶의 질 향상 및/또는 생존 연장).

[0089]

"예방" 또는 "예방하는"은 질병 또는 병태의 임상적 증상이 발생하지 않도록 하는 질병 또는 병태의 모든 치료를 의미한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 질병 또는 병태의 위험이 있거나 가족력이 있는 대상체(인간 포함)에게 투여될 수 있다.

[0090]

"대상체"란 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었거나 될 포유류(인간 포함) 등의 동물을 지칭한다. 본원에 설명된 방법은 인간 치료 및/또는 수의학적 응용 분야에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유류이다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0091]

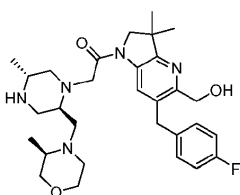
본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"이란 용어는 대상체에게 투여될 때 증상의 완화 또는 질병 진행의 둔화와 같은 치료적 이점을 제공하는 치료를 실시하기에 충분한 양을 의미한다. 치료적 유효량은 대상체, 및 치료될 질병 또는 병태, 대상체의 체중 및 연령, 질병 또는 병태의 심각도, 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정할 수 있다.

[0092]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0093]

식 I:



[0094]

I

의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0095]

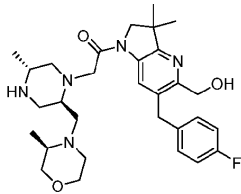
B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0096] 을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0097] 일부 실시양태에서, Bcl-2 저해제는 베네토클락스(ABT-199) 및 나비토클락스(ABT-263)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Bcl-2 저해제는 베네토클락스(ABT-199) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, Bcl-2 저해제는 오바토클락스, 수바토클락스, 마리토클락스, 나비토클락스, 고시폴, 아포고시폴, ABT-737, TW-37, UMI-77 및 BDA-366으로부터 선택된다.

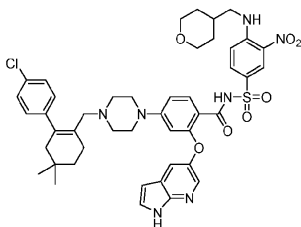
[0098] 일부 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0099] 식 I:



[0100] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0101] 식 II:

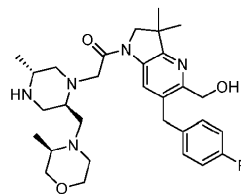


[0102] II 의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0103] 을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0105] 식 I:



[0106] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0107] 상기 화학요법

[0108] 을 투여하는 것을 포함하는, 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법을 제공한다.

[0109] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 또는 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 림프종 또는 골수종이다. 일부 실시양태에서, 암은 골수형성이상 증후군이다. 일부 실시양태에서, 암은 비호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성(또는 골수 유래) 백혈병(AML), 만성 골수성(또는 골수 유래) 백혈병(CML), 급성 림프구성(또는 림프모구) 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 일부 실시양태에서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)이다.

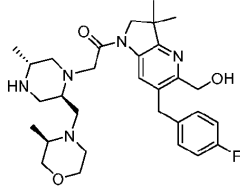
[0110] 일부 실시양태에서, 암은 기존 화학요법에 불응성이다. 일부 실시양태에서, 치료 처방에 IAP 길항제(예, 식 I의

화합물)를 추가하면 불응성 암이 기존 화학요법에 다시 민감하게 된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 암은 텍사메타손에 내성이 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 본원에 기술된 방법은 텍사메타손 내성 암을 텍사메타손에 민감하게 만든다. 일부 이러한 실시양태에서, 텍사메타손 내성 암은 백혈병이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 텍사메타손 내성 백혈병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게

[0113] 식 I:



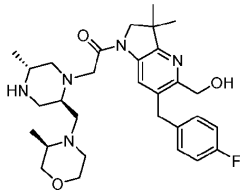
[0114] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0115] 텍사메타손

[0116] 을 투여하는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 보르테조미드, 펄팔란, 프레드니손을 텍사메타손 대신 또는 텍사메타손에 더하여 더 투여될 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에서, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법으로서, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를

[0118] 식 I:

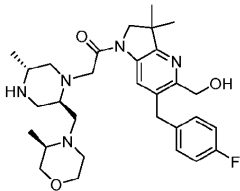


[0119] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0120] 과 접촉시키는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법을 제공한다.

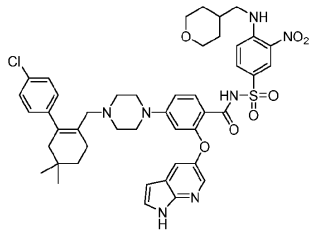
[0121] 일부 실시양태에서, 대상체에서 T-ALL을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0122] 식 I:



[0123] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0124] 식 II:



II

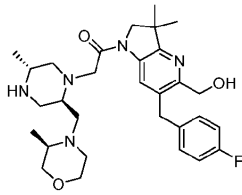
의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 투여하는 것을 포함하는, T-ALL을 치료하는 방법을 제공한다.

일부 실시양태에서, 본 방법은 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함한다.

일부 실시양태에서, 대상체에서 텍사메타손 내성 T-ALL을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

식 I:



I

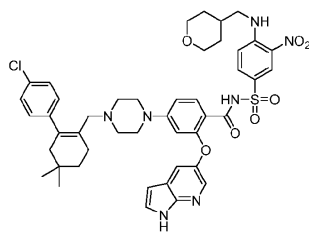
의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

텍사메타손

을 투여하는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 T-ALL을 치료하는 방법을 제공한다.

일부 실시양태에서, 방법은

식 II:



II

의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 더 포함한다.

일부 실시양태에서, 식 I의 화합물은 각 28일 주기의 매 2주마다 7일 연속으로 1일 1회 투여된다.

본원에는 암 치료에서의 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

암 치료에서의 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공되고, 상기 화합물은 하나 이상의 다른 화합물 또는 요법제와 조합하여 사용된다.

암 치료에서 사용하기 위한 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

암 치료에 사용하기 위한 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공되며, 상기 화합물은 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용된다.

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합 요법에 사용하기 위한 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공되고, 상기 화합물 I은 임의로 하나 이상의 다른 화합물 또는

요법제와 조합하여 사용된다.

[0143] 암 치료용 의약 제조를 위한 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공되며, 상기 화합물은 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용된다.

[0144] 본원에 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 텍사메타손 및 화합물 I은, 예를 들어 도 2a 및 도 2b에 도시된 바와 같이 1:1의 용량 비율로 투여된다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물 II 및 화합물 I은, 예를 들어 도 5a 및 도 5b에 도시된 바와 같이 화합물 II:화합물 I의 경우 1:10의 용량 비율로 투여되거나, 다른 실시양태에서는, 화합물 II:화합물 I의 경우 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1.5:1, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 또는 1:12.5의 용량 비율로 투여된다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물 II, 화합물 I 및 텍사메타손은, 예를 들어 도 8a, 도 8b, 도 9a 및 도 9b에 도시된 바와 같이 1:1:1의 용량 비율로 투여된다. 일부 실시양태에서, 텍사메타손의 약물 농도는 약 300 nM 내지 약 5000 nM의 범위이고, 화합물 I의 약물 농도는 약 300 nM 내지 약 5000 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, 화합물 II의 약물 농도는 약 6.25 nM 내지 약 100 nM의 범위이고, 화합물 I의 약물 농도는 약 62.5 nM 내지 약 1000 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, 텍사메타손, 화합물 I 및 화합물 II의 각각의 약물 농도는 약 300 nM 내지 약 5000 nM의 범위이다.

[0145] 본원에 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 나비토클락스 및 화합물 I은, 나비토클락스:화합물 I의 경우 1:10의 용량 비율로 투여되거나, 다른 실시양태에서는, 나비토클락스:화합물 I의 경우 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1.5:1, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 또는 1:12.5의 용량 비율로 투여된다. 본원에 설명된 방법의 일부 실시양태에서, 나비토클락스, 화합물 I 및 텍사메타손은 1:1:1의 용량 비율로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나비토클락스의 약물 농도는 약 6.25 nM 내지 약 100 nM의 범위이고, 화합물 I의 약물 농도는 약 62.5 nM 내지 약 1000 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, 텍사메타손, 화합물 I 및 나비토클락스의 각각의 약물 농도는 약 300 nM 내지 약 5000 nM의 범위이다.

[0146] 일부 실시양태에서, 본원에 설명된 방법은 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0147] **키트**

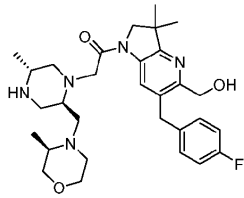
[0148] 본원에는 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체, 및 적합한 포장재를 포함하는 키트가 제공된다. 일 실시양태에서, 키트는 본원에 기술된 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 키트는 본원에 기술된 약학 조성물을 포함한다. 예를 들어, 키트는 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 키트는 약학 조성물에 더하여 텍사메타손을 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다. 일 측면에서, 키트는 식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체, 및 식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체, 및 본원에 기술된 질병 또는 병태를 비롯한 징후의 치료에 있어서 화합물을 사용하기 위한 라벨 및/또는 설명서를 포함한다.

[0149] 또한, 본원에는 본원에 기술된 화합물 또는 화합물의 조합, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체를 적합한 용기에 포함하는 제조품도 제공된다. 용기는 바이알, 향아리, 앰플, 프리로딩 주사기, 및 정맥 주사용 백일 수 있다.

[0150] **약학 조성물 및 투여 방식**

[0151] 일부 실시양태에서,

[0152] 식 I:



I

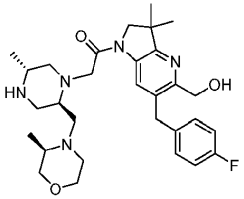
의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

일부 실시양태에서,

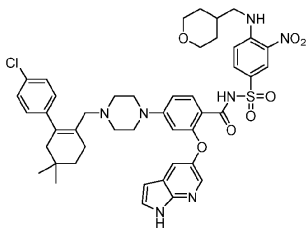
식 I:



I

의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

식 II:



II

의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본원에 기술된 모든 약학 조성물은 암 치료 및/또는 암 치료용 약물 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 또는 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 림프종 또는 골수종이다. 일부 실시양태에서, 암은 골수형성이상 증후군이다. 일부 실시양태에서, 암은 비호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성(또는 골수 유래) 백혈병(AML), 만성 골수성(또는 골수 유래) 백혈병(CML), 급성 림프구성(또는 림프모구) 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 일부 실시양태에서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)이다.

일부 실시양태에서, 암은 기존 화학요법에 불응성이다. 일부 실시양태에서, 치료 처방에 IAP 길항제(예, 식 I의 화합물)를 추가하면 불응성 암이 기존 화학요법에 다시 민감하게 된다.

일부 실시양태에서, 암은 텍사메타손에 내성이 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 본원에 기술된 방법은 텍사메타손 내성 암을 텍사메타손에 민감하게 만든다. 일부 이러한 실시양태에서, 텍사메타손 내성 암은 백혈병이다.

본원에 제공된 화합물은 일반적으로 약학 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본원에는 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체, 및 담체, 보조제 및 부형제로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 비히클을 함유하는 약학 조성물도 제공된다. 적합한 약학적으로 허용되는 비히클로는, 예를 들어 불활성 고체 희석제 및

충전제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 비롯한 희석제, 투과 향상제, 용해제 및 보조제가 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 분야에서 잘 알려진 방식으로 제조된다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)] 참조.

[0166] 약학 조성물은 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구적, 근육내, 피하 또는 경구로 투여될 수 있다.

[0167] 투여 방법 중 하나는 비경구적 투여, 예를 들어 주사 또는 정맥 주사이다. 본원에 기술된 약학 조성물이 주사 또는 정맥 주사로 투여되도록 통합될 수 있는 형태에는, 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 또는 참기름, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유를 갖는 에멀전, 및 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학 비히클이 포함된다.

[0168] 경구 투여는 본원에 기술된 화합물의 투여를 위한 또 다른 경로일 수 있다. 예를 들어, 캡슐 또는 장용 코팅 정제를 통해 투여할 수 있다. 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 경우, 활성 성분은 일반적으로 부형제로 희석되고/되거나 캡슐, 봉지약, 종이 또는 기타 용기 형태일 수 있는 담체에 담겨진다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 고체, 반고체 또는 액체 물질의 형태가 될 수 있으며, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질 역할을 한다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠즈, 봉지약, 사세이제, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체 또는 액체 매질로서), 예를 들어 활성 화합물을 최대 10 중량% 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용 용액 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.

[0169] 적합한 부형제의 일부 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알긴산염, 트래거캔스, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽, 및 메틸셀룰로스를 포함한다. 제제는 추가로 윤활제, 예컨대 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미료; 및 향료를 포함할 수 있다.

[0170] 정제와 같은 고체 조성을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약학적 부형제와 혼합하여 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체, 입체이성체, 입체이성체의 혼합물, 프로드러그 또는 중수소화된 유사체의 균질 혼합물을 함유하는 고체 제제화-전(preformulation) 조성물을 형성할 수 있다. 이러한 제제화-전 조성물을 균질하다고 언급할 때, 활성 성분은 조성물 전체에 고르게 분산되어 있어, 조성물을 정제, 알약 및 캡슐과 같이 효과가 동등한 단위 투여 형태로 쉽게 세분할 수 있다.

[0171] 본원에 설명된 화합물의 정제 또는 알약은, 장시간의 작용 이점을 제공하거나 또는 위의 산성 조건으로부터 보호되는 투여 형태를 제공하기 위해 코팅되거나 다른 방식으로 조제될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여량 성분과 외부 투여량 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위에 봉투 형태로 놓일 수 있다. 두 성분은 위에서 분해되는 것을 막고 내부 성분이 십이지장으로 손상되지 않고 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 장용층으로 분리될 수 있다. 이러한 장용 층 또는 코팅에는 다양한 물질을 사용할 수 있는데, 이러한 물질에는 여러 종류의 중합산 및 셀락, 세틸알코올, 및 셀룰로스 아세테이트 등과 같은 물질과 중합산의 혼합물이 포함된다.

[0172] **투약**

[0173] 본 출원의 화합물의 특정 대상체에 대한 구체적인 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식단, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도, 약물 조합 및 치료를 받는 대상체의 특정 질병의 심각성을 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다. 예를 들어, 투여량은 대상체의 체중 킬로그램당 본원에 기술된 화합물(예, 텍사메타손, 화합물 I, 화합물 II, 나비토클락스)의 밀리그램 수(mg/kg)로 표현될 수 있다. 약 0.01~150 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 0.03~100 mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 실시양태에서, 0.1~60 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 대상체의 체중에 따른 정규화는, 어린이 및 성인 모두에서 약물을 사용할 때나 개와 같은 비인간 대상체의 효과적인 투여량을 인간 대상체에게 적합한 투여량으로 전환할 때와 같이 크기가 크게 다른 대상체 간의 투여량을 조정할 때 특히 유용하다. 다른 실시양태에서, 투여량은 체표면적(mg/m²)당 표현될 수 있다.

[0174] 일일 투여량은 또한 1회 용량 또는 1일 용량으로 투여되는 본원에 기술하는 화합물(예, 텍사메타손, 화합물 I, 화합물 II 또는 나비토클락스)의 총량으로 설명할 수도 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물의 1일 투여량은, 유리

형태 또는 염으로서, 약 1 mg 내지 4,000 mg, 약 2,000 내지 4,000 mg/일, 약 1 내지 2,000 mg/일, 약 1 내지 1,000 mg/일, 약 10 내지 500 mg/일, 약 10 내지 300 mg/일, 약 10 내지 180 mg/일, 약 20 내지 500 mg/일, 약 10 내지 180 mg/일, 약 50 내지 300 mg/일, 약 50 내지 180 mg/일, 약 75 내지 200 mg/일, 또는 약 15 내지 150 mg/일일 수 있다.

[0175] 본원에 기술된 화합물(예, 텍사메타손, 화합물 I, 화합물 II 또는 나비토클락스)을 경구 투여할 경우, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 1 mg~1,000 mg, 약 1,000~2,000 mg/일, 약 10~500 mg/일, 약 50~300 mg/일, 약 10~180 mg/일, 약 75~200 mg/일, 또는 약 100~150 mg/일일 수 있다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본 방법은 약 1~800 mg의 본원에 기술된 화합물의 초기 1일 용량을 대상체에게 투여하고 임상적 효능이 달성될 때까지 용량을 점차 늘리는 단계를 포함한다. 용량을 증가시키기 위해 약 5, 10, 25, 50 또는 100 mg의 증분을 사용할 수 있다.

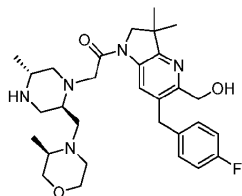
[0177] 본 출원의 화합물(예, 텍사메타손, 화합물 I, 화합물 II, 나비토클락스) 또는 이의 조성물은 상기 설명한 적절한 방식을 사용하여 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 또한, 화합물에 의한 투여 또는 치료는 며칠 동안 계속될 수 있고; 예를 들어, 일반적으로 치료는 적어도 7일, 14일 또는 28일 동안 한 치료 주기가 계속될 것이다. 암 화학요법에서는 치료 주기가 잘 알려져 있으며, 주기 사이에 약 1~28일, 보통 약 7일 또는 약 14일의 휴식 기간을 두고 빈번하게 번갈아 가며 실시된다. 다른 실시양태에서는, 치료 주기가 연속적일 수도 있다. 본 화합물은 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 본 화합물은 지속적으로 투여될 수 있다(즉, 치료 처방 동안 휴식 없이 매일 복용). 대안적으로, 본 화합물은 간헐적으로 투여될 수 있다(즉, 1주일 등의 일정 기간 동안 지속적으로 복용한 다음, 1주일 등의 일정 기간 동안 복용을 중단하고, 다시 1주일 등의 일정 기간 동안 지속적으로 복용하는 방식으로 치료 처방 내내 복용할 수도 있음). 간헐적 투여를 포함하는 치료 처방의 예로는, 1주 투여, 1주 휴식 주기; 또는 2주 투여, 1주 휴식; 또는 3주 투여, 1주일 휴식; 또는 2주 투여, 2주 휴식; 또는 4주 투여, 2주 휴식; 또는 1주 투여, 3주 휴식 주기를 1회 이상의 주기로, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 이상의 주기로 실시하는 처방을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 화합물(예, 화합물 I) 및 추가 치료제(예, Bcl-2 저해제, 예를 들어 화합물 II 및/또는 텍사메타손)는 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 화합물(예, 화합물 I) 및 추가 치료제(예, Bcl-2 저해제, 예를 들어 화합물 II 및/또는 텍사메타손)는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 화합물(예, 화합물 I) 및 추가 치료제(예, Bcl-2 저해제, 예를 들어 화합물 II 및/또는 텍사메타손)는 상이한 투약 처방을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 텍사메타손은 일반적으로 치료 주기에서 5일 연속으로 투여되는 반면, 화합물 I은 각 28일 주기의 매 2주마다 1일 1회 7일 연속으로 투여된다.

[0178] 그러나, 궁극적으로, 투여되는 화합물의 양과 사용되는 조성물의 유형은 치료할 질병 또는 생리적 병태의 특성에 따라 달라지며 의사의 재량에 달려 있다.

[0179] 실시양태

[0180] 실시양태 1. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0181] 식 I:



[0182] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0183] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0184] 을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0185] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 또는 나비토클락스(ABT-263)인 방법.

[0186] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 암이 고형 종양 또는 림프종인 방법.

[0187] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재

발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암중인 방법.

[0188] 실시양태 5. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 암이 백혈병인 방법.

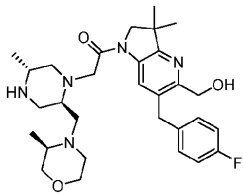
[0189] 실시양태 6. 실시양태 5에 있어서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)인 방법.

[0190] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 암이 텍사메타손에 내성이 있는 것인 방법.

[0191] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

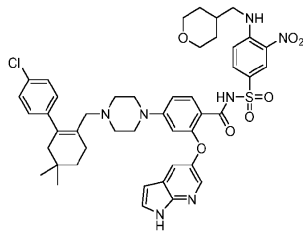
[0192] 실시양태 9. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0193] 식 I:



[0194] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0195] 식 II:



[0196] II 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0197] 을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0198] 실시양태 10. 실시양태 9에 있어서, 암이 고형 종양 또는 림프종인 방법.

[0199] 실시양태 11. 실시양태 9 또는 10에 있어서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암중인 방법.

[0200] 실시양태 12. 실시양태 9에 있어서, 암이 백혈병인 방법.

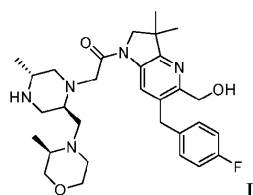
[0201] 실시양태 13. 실시양태 12에 있어서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)인 방법.

[0202] 실시양태 14. 실시양태 13에 있어서, T-ALL이 텍사메타손에 내성이 있는 것인 방법.

[0203] 실시양태 15. 실시양태 9 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

[0204] 실시양태 16. 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0205] 식 I:



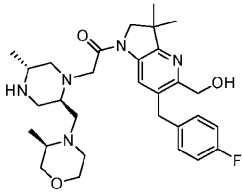
[0206] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0207] 상기 화학요법

[0208] 을 투여하는 것을 포함하는, 암이 화학요법에 불응성인 경우 암을 상기 화학요법에 민감하게 만드는 방법.

[0209] 실시양태 17. 텍사메타손 내성 백혈병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게

[0210] 식 I:



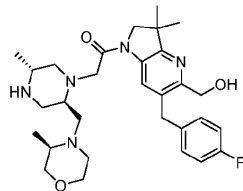
[0211] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0212] 텍사메타손

[0213] 을 투여하는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 백혈병을 치료하는 방법.

[0214] 실시양태 18. 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법으로서, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를

[0215] 식 I:

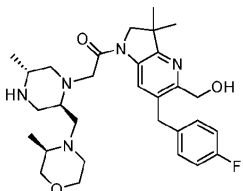


[0216] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0217] 과 접촉시키는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 백혈병 세포주를 텍사메타손에 민감하게 만드는 방법.

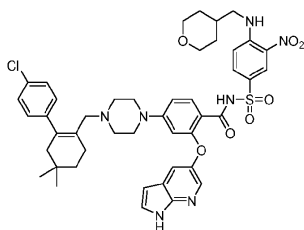
[0218] 실시양태 19. 대상체에서 T-ALL을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0219] 식 I:



[0220] I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0221] 식 II:



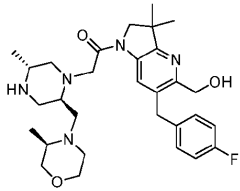
[0222] II 의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0223] 을 투여하는 것을 포함하는, T-ALL을 치료하는 방법.

[0224] 실시양태 20. 실시양태 19에 있어서, 대상체에게 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

[0225] 실시양태 21. 대상체에서 텍사메타손 내성 T-ALL을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게

[0226] 식 I:



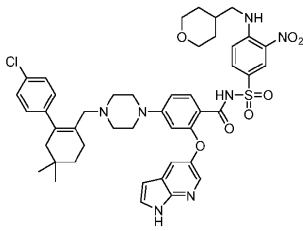
[0227] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0228] 텍사메타손

[0229] 을 투여하는 것을 포함하는, 텍사메타손 내성 T-ALL을 치료하는 방법.

[0230] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서,

[0231] 식 II:



[0232] II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

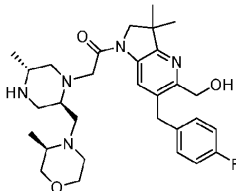
[0233] 을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

[0234] 실시양태 23. 실시양태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이, 각 28일 주기의 매 2주마다 7일 연속으로 1일 1회 투여되는 것인 방법.

[0235] 실시양태 24. 실시양태 23에 있어서, 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 1일 10 mg 내지 180 mg인 방법.

[0236] 실시양태 25.

[0237] 식 I:



[0238] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

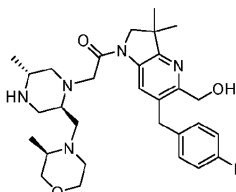
[0239] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0240] 을 포함하는 약학 조성물.

[0241] 실시양태 26. 실시양태 25에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 또는 나비토클락스(ABT-263)인 약학 조성물.

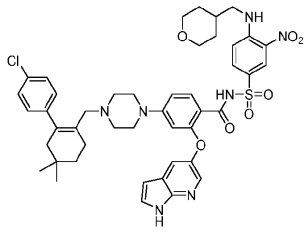
[0242] 실시양태 27.

[0243] 식 I:



[0244] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0245] 식 II:



II 의 화합물(베네토클락스) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

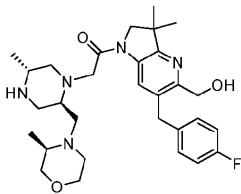
을 포함하는 약학 조성물.

실시양태 28. 실시양태 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 약학 조성물.

실시양태 29. 실시양태 25 내지 28 중 어느 하나의 약학 조성물 및 텍사메타손을 포함하는 키트.

실시양태 30. 암 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

식 I:



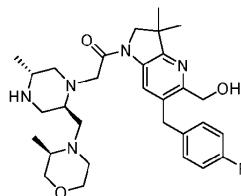
I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 약학 조성물.

실시양태 31. B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는, 암 치료에 사용하기 위한,

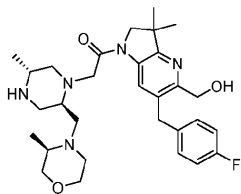
식 I:



I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약학 조성물.

실시양태 32. 암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

식 I:



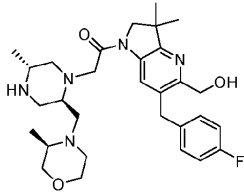
I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 약학 조성물.

실시양태 33. B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는, 암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한,

식 I:



[0265] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약학 조성물.

[0266] 실시양태 34. 실시양태 30 내지 33 중 어느 하나에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 및 나비토클락스(ABT-263)에서 선택되는 것인 약학 조성물.

[0267] 실시양태 35. 실시양태 30 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 암이 고형 종양 또는 림프종인 약학 조성물.

[0268] 실시양태 36. 실시양태 30 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암종인 약학 조성물.

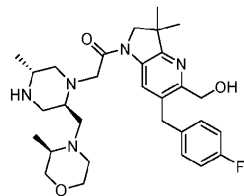
[0269] 실시양태 37. 실시양태 30 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 암이 백혈병인 약학 조성물.

[0270] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)인 약학 조성물.

[0271] 실시양태 39. 실시양태 30 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 암이 텍사메타손에 내성이 있는 것인 약학 조성물.

[0272] 실시양태 40. 암 치료에서의 약학 조성물의 용도로서, 약학 조성물은

[0273] 식 I:



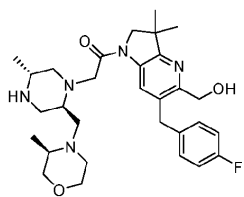
[0274] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0275] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0276] 을 포함하는 것인 용도.

[0277] 실시양태 41. B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는, 암 치료에서의,

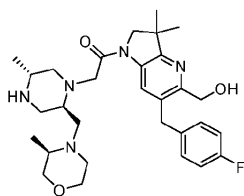
[0278] 식 I:



[0279] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

[0280] 실시양태 42. 암 치료용 의약의 제조에서의 약학 조성물의 용도로서, 약학 조성물은

[0281] 식 I:



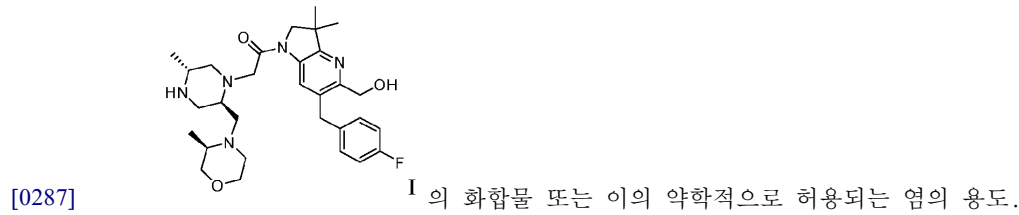
[0282] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0283] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0284] 을 포함하는 것인 용도.

[0285] 실시양태 43. B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는, 암 치료용 의약의 제조에서의,

[0286] 식 I:



[0288] 실시양태 44. 실시양태 39 내지 43 중 어느 하나의 용도에 있어서, Bcl-2 저해제가 베네토클락스(ABT-199) 및 나비토클락스(ABT-263)에서 선택되는 것인 약학 조성물.

[0289] 실시양태 45. 실시양태 39 내지 43 중 어느 하나의 용도에 있어서, 암이 고형 종양 또는 림프종인 약학 조성물.

[0290] 실시양태 46. 실시양태 39 내지 43 중 어느 하나의 용도에 있어서, 암이 재발성/전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 진행성 또는 재발성 말초 T 세포 림프종(PTCL), 재발성 또는 불응성 피부 T 세포 림프종(CTCL) 또는 자궁경부 암종인 약학 조성물.

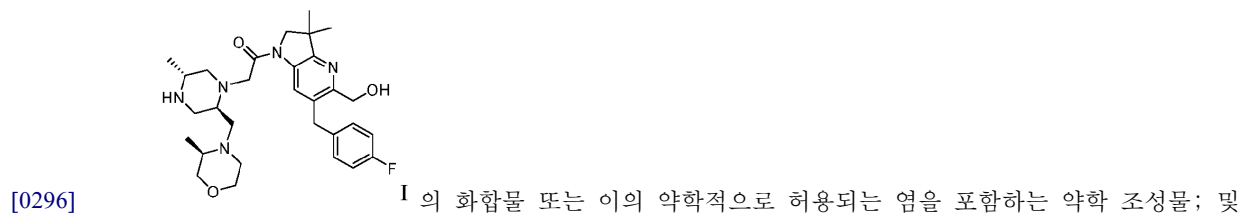
[0291] 실시양태 47. 실시양태 39 내지 43 중 어느 하나의 용도에 있어서, 암이 백혈병인 약학 조성물.

[0292] 실시양태 48. 실시양태 46의 용도에 있어서, 백혈병이 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)인 약학 조성물.

[0293] 실시양태 49. 실시양태 40 내지 47 중 어느 하나의 용도에 있어서, 암이 텍사메타손에 내성이 있는 것인 약학 조성물.

[0294] 실시양태 50. 암 치료에 사용하기 위한 키트로서,

[0295] 1) 식 I:

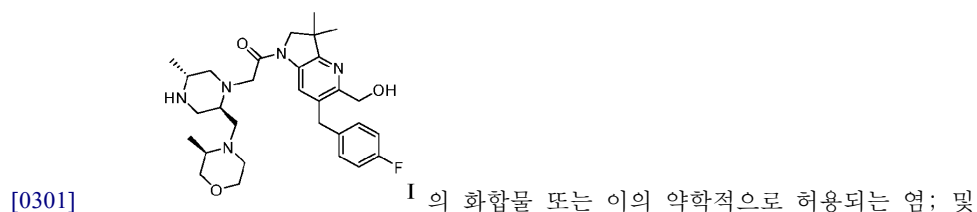


[0297] 2) B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물

[0298] 을 포함하는 키트.

[0299] 실시양태 51. 암 치료에 사용하기 위한 의약 또는 제제로서,

[0300] 식 I:

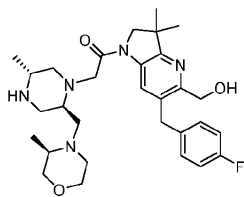


[0302] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0303] 을 포함하는 의약 또는 제제.

[0304] 실시양태 52. 암 치료에 사용하기 위한 의약 또는 제제로서, B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되는

[0305] 식 I:

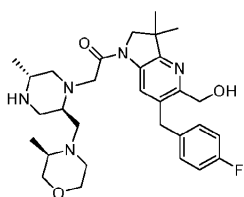


[0306] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0307] 을 포함하는 의약 또는 제제.

[0308] 실시양태 53. T 세포 림프종 치료에 사용하기 위한 조합으로서,

[0309] 식 I:



[0310] I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0311] B 세포 백혈병/림프종-2(Bcl-2) 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

[0312] 을 포함하는 조합.

[0313] 실시예

[0314] 하기 실시예는 본 개시내용의 구체적인 실시양태를 설명하기 위해 포함되었다. 당업자라면 이하의 실시예에 개시된 기술이 본 개시내용의 실시예 있어서 양호하게 기능하는 기술을 나타내며, 따라서 본 발명의 실시를 위한 구체적인 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 점을 이해해야 할 것이다. 그러나, 당업자라면 본 개시내용을 바탕으로, 개시된 구체적인 실시양태에서 많은 변경을 가할 수 있고, 개시내용의 취지 및 범위를 벗어나지 않고도 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있다는 점을 인식해야 할 것이다.

[0315] 실시예 1

[0316] 시험관 내 및 체외 환자 유래 이중이식(PDX)을 사용하여 T 세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)에서의 화합물 II 및 텍사메타손(DEX)과 조합되는 화합물 I의 활성을 다음과 같이 테스트했다.

[0317] 8개의 인간 T-ALL 세포주(SUPT11, JURKAT, CCRF-CEM, MOLT4, MOLT16, PF382, LOUCY, ALL-SIL) 패널을 사용하여 화합물 I의 단일 제제 활성을 분석했다. T-A11 세포(0.1×10^6 /ml)를 농도를 증가시키면서 화합물 I과 함께 5일 동안 인큐베이션하여 용량 반응을 확인했다. 아포토시스는 annexin V-APC(Biolegend, USA #640941) 및 DAPI(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)로 염색한 후, 유세포 분석기(Gallios Flow Cytometer; Beckman Coulter, 미국 캘리포니아주 풀러턴 소재)를 통해 분석했다. 절대 세포 수를 측정하기 위해 CountBright 비드(Invitrogen #C36950)가 함유된 PBS에 세포를 재현탁시켰다. 반 최대 억제 농도(IC₅₀)는 CalcuSyn 소프트웨어(BIOSOFT, 영국 캠브릿지 소재)를 사용하여 계산되었다. T-급성 림프모구 백혈병 세포주 Loucy(LOUCY) 및 스탠포드 대학교 소아 T-세포주 11(SUPT11)이 가장 민감했다(IC₅₀ = 각각 190 nM 및 309 nM). T 림프모구 세포주인 CCRF-CEM 및 인간 T-ALL 세포주(ALL-SIL)는 중간 정도의 민감도를 보인 반면, Jurkat, MOLT16, MOLT4 및 PF382는 화합물 I에 대해 가장 민감하지 않았다.

[0318] 면역 블로팅을 위해, T-ALL 세포는 1X 프로테아제 각테일 저해제의 존재 하에 RIPA 버퍼(1% NP-40, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 0.1% 도데실황산나트륨, 50 mM 트리스-Cl, pH 7.5, 150 mM NaCl)에서 용해되었다. 가용성 용해물을 도데실황산나트륨-폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 적용하고 폴리비닐리덴 플루오라이드 멤브레인(Bio-Rad, 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재)으로 옮겼다. 특정 항체를 이용해 멤브레인을 프로빙했다. 신호는 Odyssey Infrared Imaging System(LI-COR Biosciences, 미국 네브래스카주 링컨 소재)을 사용하여 시각화하였고, Image Studio Lite 소프트웨어(LI-COR Biosciences)를 사용하여 정량화했다. β-액틴은 로딩 대조군으로 사용되었다. 면역 블로팅 결과, 화합물 I을 단일 제제로 투여했을 때 XIAP에는 변화가 없었고 cIAP1과 cIAP2 수

준이 감소한 것으로 나타났다.

도 1a는 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 지정된 시점에서 SUPT11 세포에서 IAP 및 카스파제 발현에 대한 화합물 I의 효과를 보여준다. **도 1b**는 β -액틴에 정규화된 웨스턴 블롯의 단백질 수준을 보여준다. **표 1**은 각 T-ALL 세포주에 대한 화합물 I의 IC_{50} (nM)을 보여준다.

표 1

표 1

세포주	돌연변이 프로파일	IC_{50} (nM)
SUPT11	NOTCH1 (wt), TP53 (pm)	309.59
JURKAT	PTEN (ins/del), TP53 (pm), CREBB(Del), NOTCH1 ins, CDKN2A (Del), JAK1 (pm)	N/A
CCRF-CEM	KRAS, PTEN (del), TP53 (pm), FLT3(pm), FBXW7(pm), NOTCH1 (Ins), CDKN2A (Del)	17774

MOLT4	NOTCH1 HD (pm), PEST (del), PTEN (del), JAK1 (del/pm), NRAS (pm), p53 (pm)	N/A
MOLT16	JAK1 (pm), PTEN ins, TP53 (pm), CDKN2A (del)	N/A
PF382	NRAS (pm), HRAS (pm), PTEN (ins), TP53 (pm), CREBB(pm), NOTCH1 ins (pm), CDKN2A (Del), JAK1 (pm)	N/A
Loucy	JAK1 (pm), TP53 (pm), SET-NUP214	190.1
ALL-SIL	JAK1 (pm), (ABL1-NUP214), NOTCH1(pm)	11753

실시예 2

다음으로, 실시예 1에 기술된 방법에 의해, 텍사메타손(DEX), 화합물 I 또는 이들의 조합(1:1)의 농도를 증가시키는 것을 사용하여 T-ALL 세포주에서 텍사메타손(DEX)과 화합물 I의 조합 효과를 테스트했다. CCRF-CEM 세포주는 재발 환자로부터 유래되었으며 DEX에 내성이 있다. 이 조합은 CCRF-CEM 세포주에 대해 상승효과를 보였으며, 1:1의 화합물 I:DEX의 용량 비를 사용하여, CI는 0.26이고 세포 사멸률은 DEX 단독 투여 시 $20 \pm 3\%$ 인 것과 비교해 $50 \pm 4\%$ 였다.

SUPT11 세포에서는 세포 감소와 아포토시스 유도 측면에서 강력한 시너지 효과가 관찰되었다. 화합물 I은 SUPT11 세포를 DEX에 민감하게 만들었으며, DEX 처리 시 $\sim 2 \mu M$ 인 것과 비교했을 때, 조합하여 처리 시 542 nM의 ED_{50} 값을 갖는다.

도 2a는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독으로, 또는 조합으로 노출시 SUPT11 세포의 절대 세포 수에 대한 용량 반응 곡선을 도시한다. **도 2b**는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독으로, 또는 조합으로 노출시 SUPT11 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 용량 반응 곡선을 도시한다.

도 3a는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독으로, 또는 조합으로 노출시 CCRF-CEM 세포의 절대 세포 수에 대한 용량 반응 곡선을 도시한다. **도 3b**는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독으로, 또는 조합으로 노출시 CCRF-CEM 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 용량 반응 곡선을 도시한다.

실시예 1에 설명한 바와 같이, 절대 세포 수 및 아포토시스를 유세포 분석 기반 비드 계수와 AnnexinV 결합 어

세이에 의해 결정했다. CalcuSyn(BIOSOFT, 영국 캠브릿지 소재)을 사용하여 조합 지수(CI) 및 IC₅₀을 결정했다.

표 2는 SUPT11 세포에서의 IC₅₀ 및 ED₅₀을 나타낸다.

표 2

표 2

	IC ₅₀ (nM)	ED ₅₀ (nM)
조합	26.7	542.4
DEX	350.3	1997.3
IAPi	11.69	N/A

표 3는 CCRF-CEM 세포에서의 IC₅₀ 및 ED₅₀을 나타낸다.

표 3

표 3

	IC ₅₀ (nM)	ED ₅₀ (nM)
조합	307.06	16046
DEX	1167.6	77069
IAPi	17774	N/A

P53 점 돌연변이 및 CDKN2A 결손을 갖는 MOLT16 세포주에서, 화합물 I:DEX 1:1의 용량 비율을 사용할 경우, 단일 제제 IAPi 또는 DEX와 비교하여 조합시 절대 세포 수가 더 많이 감소했으며 CI는 0.05였다.

RAS, PTEN, P53, NOTCH1 및 CDKN21에 돌연변이를 갖는 PF382 세포에서, 화합물 I:DEX 1:1의 용량 비율을 사용할 경우, 세포 수 감소 측면에서 시너지 효과는 있었지만, 단일 제제 또는 조합을 사용하여도 아포토시스 유도 는 없었다.

T-ALL PDX 세포주(DFAT-72032, DFAT-28537, CBAT-37614, CBAT-93917, CBAT-44179, 6506870, D115)에서 텍사메타손(DEX)과 화합물 I의 조합 효과를 또한 테스트했다. 텍사메타손(DEX), 화합물 I 또는 이들의 조합(1:1)의 농도를 증가시키면서 T-ALL PDX 세포를 인큐베이션했다. 5일 후, 세포를 annexin V-APC(Biolegend, USA #640941), CD45-PE-Cy7(Biolegend, USA #304016), CD34-PE(BD Biosciences #348057), CD19-PER-CP(BD Biosciences #347544) 및 CD7-FITC(BD Biosciences #347483)로 염색한 다음, 세척하고, DAPI로 염색한 후, 증가하는 농도의 텍사메타손(DEX), 화합물 I 또는 이들의 조합(1:1)을 사용한 유세포 분석기를 사용하여 분석했다. **도 4a**는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, T-ALL PDX 세포의 절대 세포 수에 대한 효과를 도시한다. **도 4b**는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, T-ALL PDX 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 효과를 도시한다.

T-ALL PDX 세포는 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 면역 블로팅으로 추가로 분석되었다. **도 11a**는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, 절단된 PARP와 절단된 카스파제 3 수준에 대한 효과를 도시한다. **도 11b**는 텍사메타손(DEX) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, 48h 처리후 단일 세포 프로테오믹스 분석을 사용하여 아포토시스, 증식 및 스트레스 반응에 관여하는 다수의 표면 및 세포내 분자에 대한 영향을 도시한다.

도 11a 및 **11b**에 도시된 바와 같이, 텍사메타손(DEX)과 조합된 화합물 I(IAPi) 치료는 절단된 PARP 수준과 절단된 카스파제 3 수준이 증가하여 아포토시스가 증가함을 시사한다. 단일 세포 프로테오믹스 분석을 사용하여 세포 증식, 스트레스 반응 및 DNA 손상을 동시에 분석한 결과, 증식(Ki-67), 스트레스 반응(ATF4, LC3B)이 하향 조절되었고, 절단된 PARP와 절단된 카스파제 3 수준은 증가한 것으로 나타났는데, 이는 화합물 I(IAPi)과 DEX의 조합으로 인해 아포토시스가 증가했음을 시사한다.

실시예 3

- [0338] 화합물 I과 Bcl2 저해제 베네토클락스(ABT-199, 화합물 II)의 조합의 효능을 테스트했다. 화합물 I과 Bcl2 저해제 베네토클락스(ABT-199, 화합물 II)의 조합 효과는 실시예 1에 기술된 방법에 의해 화합물 II, 화합물 I 또는 이들의 조합(1:10)의 농도를 증가시켜 T-ALL 세포주에서 테스트되었고, 조합 지수(CI)가 계산되었다. 화합물 I과 화합물 II의 조합은 화합물 II:화합물 I의 용량 비율이 1:10일 때, LOUCY 세포주에서 시너지 효과를 나타내었으며 조합 지수(CI)는 0.14였다. 세포 사멸은 화합물 II 단독 사용시 $27 \pm 0.9\%$ 였던 것과 비교하여 조합시 $64 \pm 3\%$ 로 증가했다. 실시예 1에 기술한 것과 동일한 방법을 사용하여 실시한 웨스턴 블로팅은 화합물 I 단독 사용 또는 화합물 II 단독 사용에 비해 조합시 cIAP2가 감소하고 절단된 카스파제 7과 절단된 카스파제 9의 수준이 증가한 것으로 나타났으며, 이는 아포토시스 유도가 증가했음을 시사한다. 화합물 I과 Bcl2 저해제 베네토클락스(ABT-199, 화합물 II)의 조합 효과는 실시예 2에 기술된 방법에 의해 화합물 II, 화합물 I 또는 이들의 조합(1:10)의 농도를 증가시켜 T-ALL PDX 세포에서 테스트되었다. 환자 유래 이중이식 세포(PDX 유래 세포)를 화합물 I 및 화합물 II로 체외 처리하는 것은 CD45⁺ 벌크($46 \pm 0.7\%$ 내지 $63 \pm 6\%$, $p < 0.0001$) 및 백혈병 개시 세포(LIC, CD45⁺, CD7⁺, CD19⁻, CD34⁺)($39 \pm 3\%$ 내지 $54 \pm 8\%$, $p = 0.003$)에서 아포토시스를 유도하는 데 있어 단일 요법보다 더 효과적이었다.
- [0339] 도 5a는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, T-ALL LOUCY 세포의 절대 세포 수에 대한 효과를 도시한다. 도 5b는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, T-ALL LOUCY 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 효과를 도시한다. CI는 조합 지수를 나타낸다.
- [0340] 도 6a는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, T-ALL PDX 세포의 절대 세포 수에 대한 효과를 도시한다. 도 5b는 화합물 II(ABT199) 및 화합물 I(IAPi)을, 각각 단독 및 조합 처리 시, T-ALL PDX 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 효과를 도시한다.
- [0341] 본원에 설명한 바와 같이, 절대 세포 수 및 아포토시스를 유세포 분석 기반 비드 계수와 AnnexinV 결합 어세이에 의해 결정했다. Calcsyn(BIOSOFT, 영국 캠브리지 소재)을 사용하여 조합 지수 및 IC₅₀을 결정했다.
- [0342] 표 4는 LOUCY 세포에서의 IC₅₀ 및 ED₅₀을 나타낸다.

표 4

표 4

	IC ₅₀ (nM)	ED ₅₀ (nM)
조합	2.27	48.78
ABT199	8.18	314.91
IAPi	190.1	67838

- [0343]
- [0344] 도 7은 화합물 I(IAPi) 단독 및 화합물 II(ABT199)를 조합하여 투여했을 때 LOUCY 세포에서 cIAP2 및 PARP의 발현이 감소하고 절단된 카스파제-7이 증가한 것을 보여주는 웨스턴 블롯 분석을 도시한다.
- [0345] ALL-SIL 세포에서, 화합물 II:화합물 I에 대해 1:2.5의 용량 비율을 사용하는 경우, 각 개별 제제 단독보다 조합시 절대 세포 수가 훨씬 더 크게 감소했으며 IC₅₀ 값은 단일 제제와 비교하여 조합을 사용할 때 시너지 효과를 나타냈다.
- [0346] 실시예 4
- [0347] DEX, 화합물 I 및 화합물 II를 1:1:1의 용량 비율로 삼중 조합하여 사용한 경우와 DEX+화합물 II를 이중 조합하여 사용한 경우의 T-ALL 세포주와 T-ALL PDX 세포에서의 효과를, 유세포 분석기를 사용하여 분석하였고, 조합 지수 및 IC₅₀은 이전 실시예에서 설명한 바와 같이 결정했다. 면역 블로팅은 또한 이전 실시예에서 설명한 바와 같이 수행되었다. DEX, 화합물 I 및 화합물 II를 1:1:1의 용량 비율로 삼중 조합 사용시 아포토틱 반응이 $82.9 \pm 1\%$ 로 증가했지만, DEX+화합물 II의 이중 조합 사용시에는 아포토시스가 단지 $52.4 \pm 2\%$ 로 유도되었다.
- [0348] SUPT11 세포에서는 세포 감소와 아포토시스 유도 측면에서 시너지 효과가 관찰되었다. 화합물 I은 SUPT11 세포를 DEX에 민감하게 만들었으며, DEX 단독 처리 시 $\sim 2 \mu\text{M}$ 인 것과 비교했을 때, 조합 처리 시 542 nM의 ED₅₀ 값을 갖는다. 단일 세포 프로테오믹스 분석을 사용하여 세포 증식, 스트레스 반응 및 DNA 손상을 동시에 분석한

결과, 증식(Ki-67), 스트레스 반응(ATF4, LC3B)이 하향 조절되었고, 절단된 PARP와 절단된 카스파제 3 수준은 증가한 것으로 나타났는데, 이는 화합물 I과 DEX의 조합으로 인해 아포토시스가 증가했음을 시사한다. 화합물 I과 PDX의 체외 처리는 CD45⁺ 벌크($58 \pm 2\%$ 내지 $71 \pm 0.1\%$, $p < 0.0001$) 및 LIC($62 \pm 2\%$ 내지 $78 \pm 0.9\%$, $p < 0.0001$)에서 DEX의 세포독성 효과를 증가시켰다.

[0349] **도 8a**는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi) 및 텍사메타손(DEX)을, 각각 단독 및 삼중 조합 처리 시, T-ALL CCRF-CEM 세포의 절대 세포 수에 대한 효과를 도시한다. **도 8b**는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi) 및 텍사메타손(DEX)을, 각각 단독 및 삼중 조합 처리 시, T-ALL CCRF-CEM 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 효과를 도시한다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

[0350] **도 9a**는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi) 및 텍사메타손(DEX)을, 각각 단독 및 삼중 조합 처리 시, T-ALL SUPT11 세포의 절대 세포 수에 대한 효과를 도시한다. **도 9b**는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi) 및 텍사메타손(DEX)을, 각각 단독 및 삼중 조합 처리 시, T-ALL SUPT11 세포의 세포 사멸 백분율에 대한 효과를 도시한다. CI는 조합 지수를 나타낸다.

[0351] 본원에 설명한 바와 같이, 절대 세포 수 및 아포토시스를 유세포 분석 기반 비드 계수와 AnnexinV 결합 어세이에 의해 결정했다. Calcsyn(BIOSOFT, 영국 캠브릿지 소재)을 사용하여 조합 지수를 결정했다. 조합 지수는 화합물 II(ABT199)와 텍사메타손(ABT199+DEX)의 이중 조합에 대한 화합물 I(IAPi)의 조합을 위한 것이다.

[0352] **도 10a**는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi) 및 텍사메타손(DEX)을, 각각 단독 및 삼중 조합 처리 시, 1차 T-ALL 환자 샘플의 절대 세포 수에 대한 효과를 도시한다. **도 10b**는 화합물 II(ABT199), 화합물 I(IAPi) 및 텍사메타손(DEX)을, 각각 단독 및 삼중 조합 처리 시, 1차 T-ALL 환자 샘플의 세포 사멸 백분율에 대한 효과를 도시한다.

[0353] 아포토시스 유도 측면에서, 화합물 I, 화합물 II, 및 DEX의 삼중 조합이 효과적이었다. 삼중 조합의 조합 지수는 0.5 미만으로 양호한 시너지 효과를 나타냈다. DEX+IAPi(화합물 I)의 이중 조합도 효과적이었다. DEX+ABT199(화합물 II)의 이중 조합(데이터 미표시)은 적당히 효과적이었다.

[0354] 화합물 I이 화합물 II와 DEX의 항백혈병 활성과 시너지 효과를 나타내는 것으로 확인되었으며, 암 치료에 있어 IAP 길항제의 치료적 근거가 확립되었다. 데이터에 따르면, 단일 제제인 화합물 I, 그리고 ABT199와의 조합을 투여했을 때 cIAP-2가 감소하고 절단된 카스파제-7이 증가한다는 것을 보여준다. 또한, 화합물 I, ABT199 및 DEX의 삼중 조합은, **도 10a-10b**에 도시된 바와 같이 단일 및/또는 이중 요법과 비교했을 때, 백혈병 개시 세포(LIC, CD45⁺, CD7⁺, CD19⁻, CD34⁺)에서 훨씬 더 높은 정도의 아포토시스를 유도했다. Bcl2 저해(예, 화합물 II)와 텍사메타손을 조합한 IAP 저해(예, 화합물 I)는 T-ALL 전구체에서 단일 제제의 세포 정지 효과가 세포 독성 효과로 바뀌고 LIC에서 아포토시스가 증가하는 것으로 간주된다.

[0355] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0356] 본원에 예시적으로 기술된 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 어떠한 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에도 적절하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, "포함하는", "포함한", "함유하는" 등의 용어는 제한 없이 광범위하게 해석되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어 및 표현은 제한적인 것이 아닌 설명적 용어로 사용되었으며, 이러한 용어와 표현을 사용함으로써 표시되고 설명된 특징 또는 그 일부의 임의의 등가물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구된 발명의 범위 내에서 다양한 수정이 가능하다는 것은 인정된다.

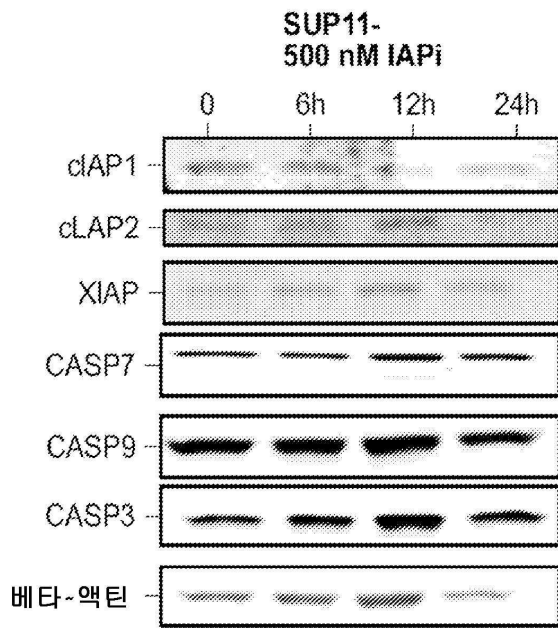
[0357] 따라서, 본 발명은 바람직한 실시양태 및 임의의 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 발명을 변형, 개선 및 변경할 수 있으며, 이러한 변형, 개선 및 변경은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 재료, 방법 및 실시예는 바람직한 실시양태를 대표하고, 예시적이며, 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[0358] 본원에 언급된 모든 공개, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 각각이 개별적으로 참고로 포함된 것과 동일한 정도로 그 전문이 참고로 명시적으로 포함된다. 충돌이 있는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다.

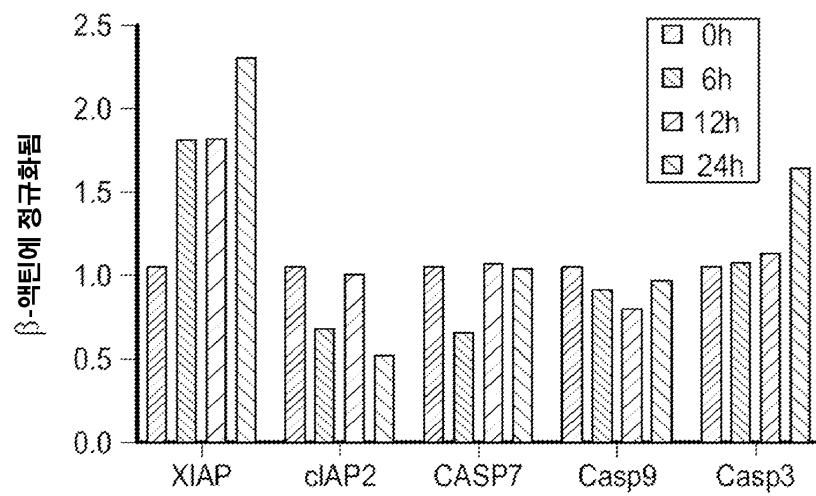
[0359] 본 개시내용이 상기 실시양태와 관련하여 설명되었지만, 상기 설명 및 실시예는 개시내용의 범위를 제한하지 않고 단지 설명을 위한 것임을 이해해야 한다. 본 개시내용의 범위 내 다른 측면, 이점 및 변형은 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이다.

도면

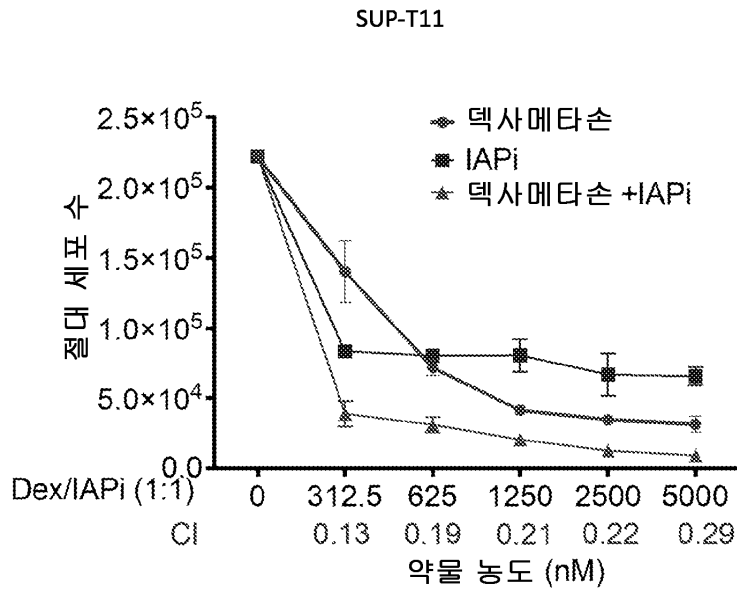
도면1a



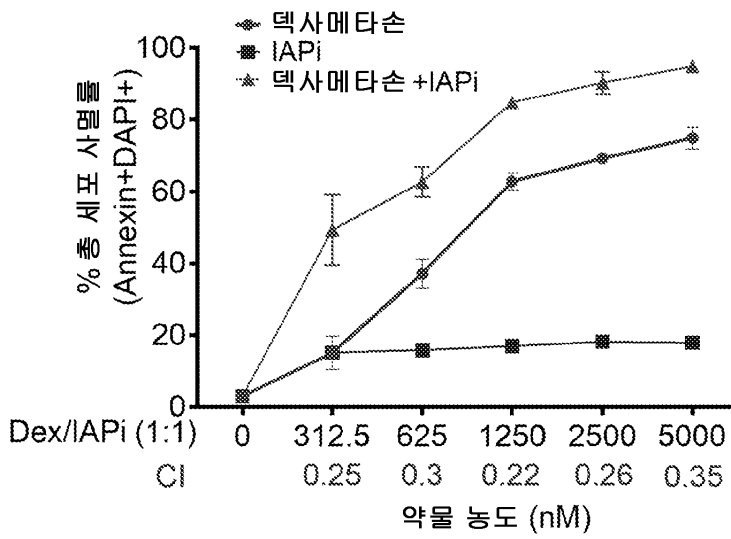
도면1b



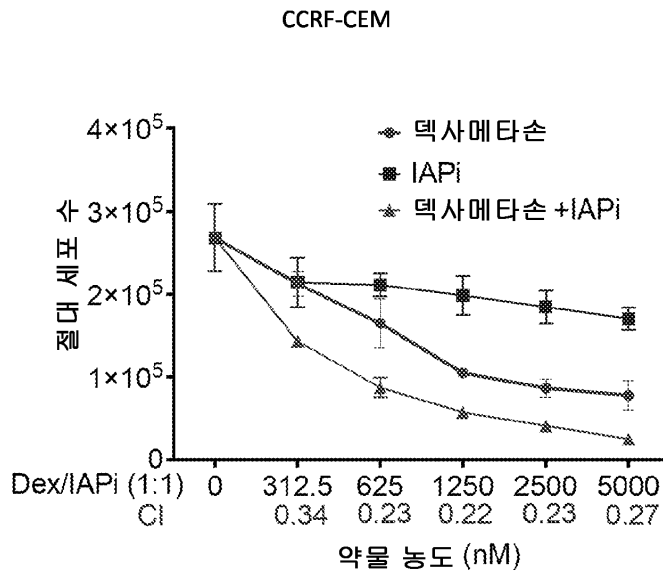
도면2a



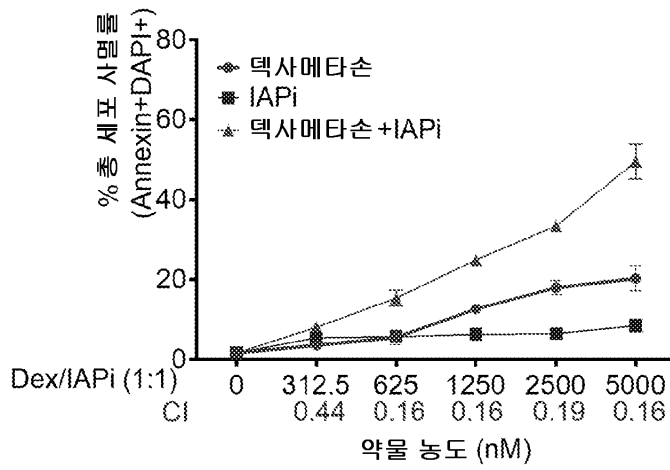
도면2b



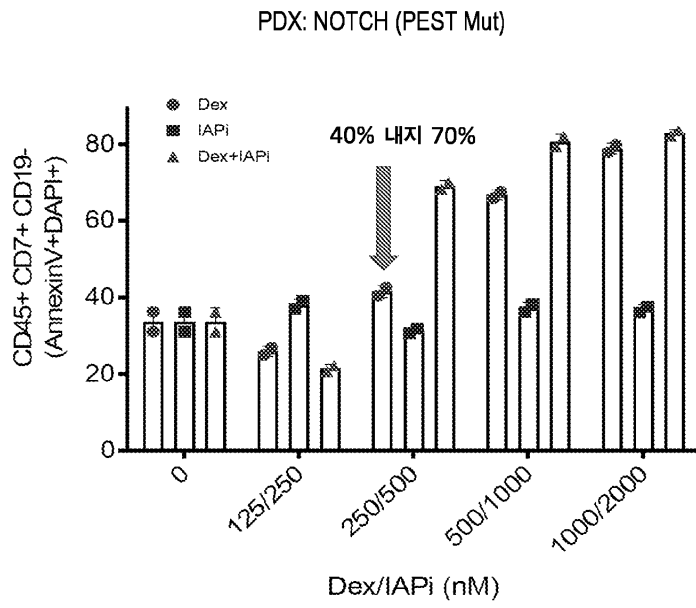
도면3a



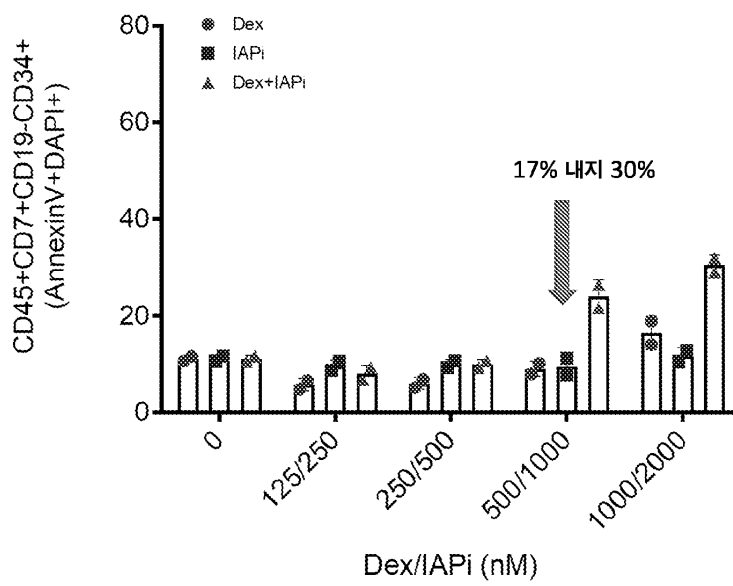
도면3b



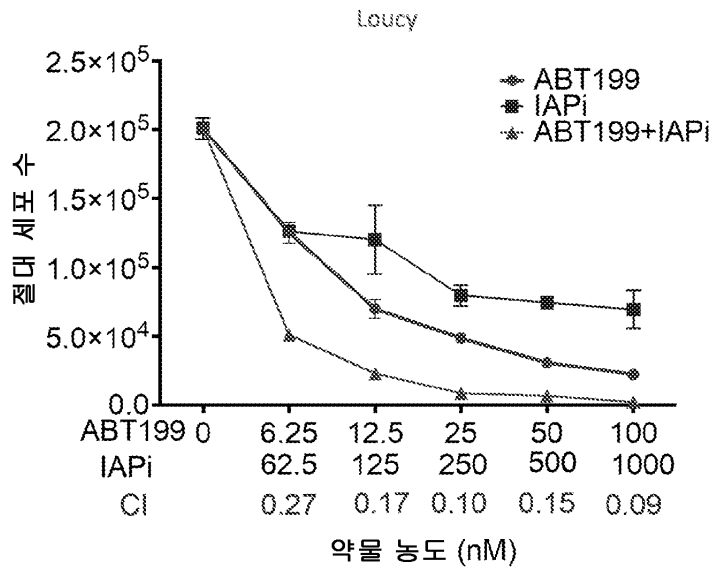
도면4a



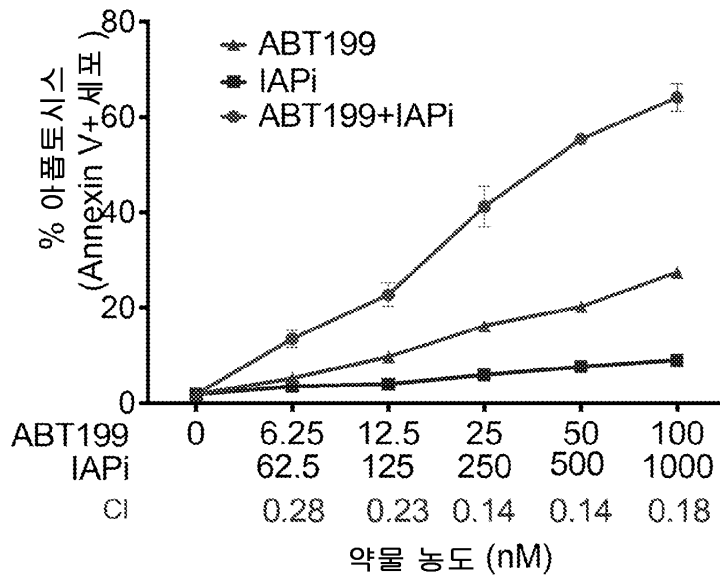
도면4b



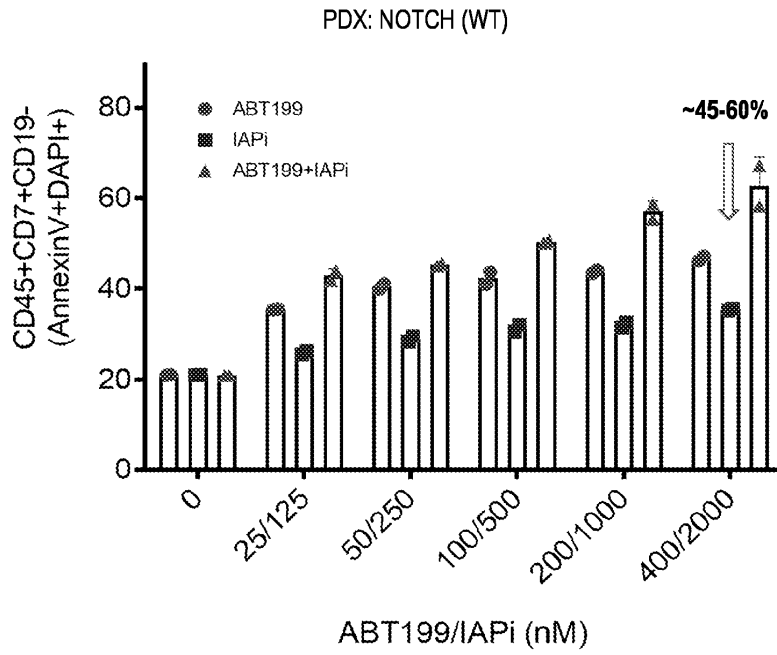
도면5a



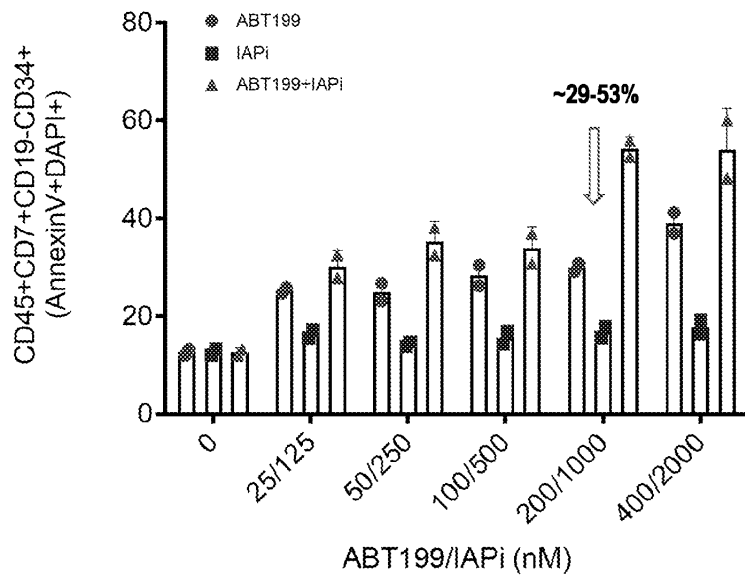
도면5b



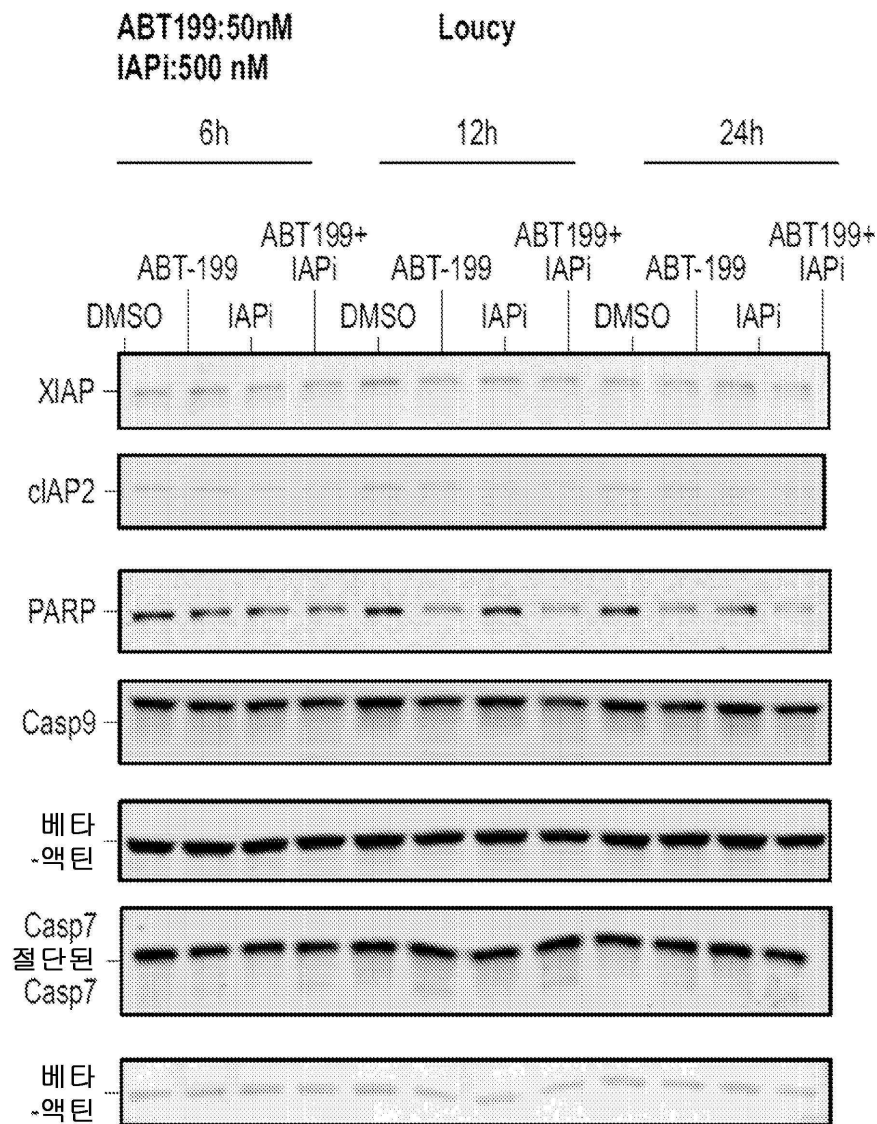
도면6a



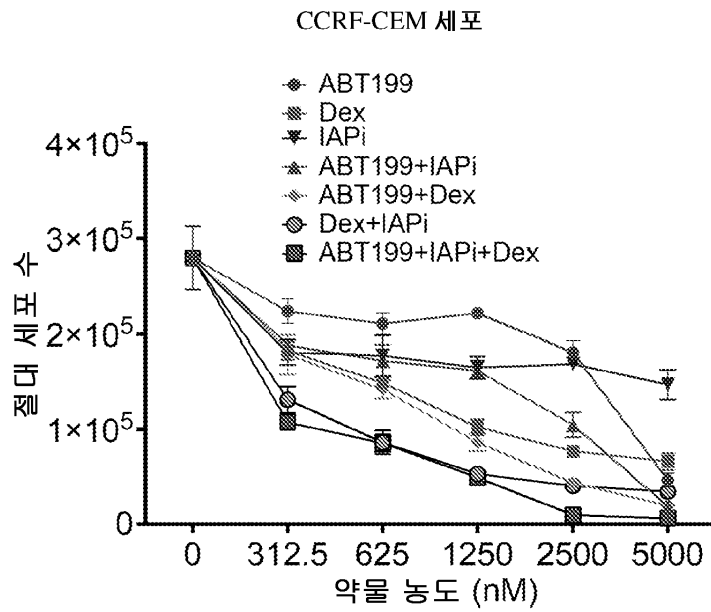
도면6b



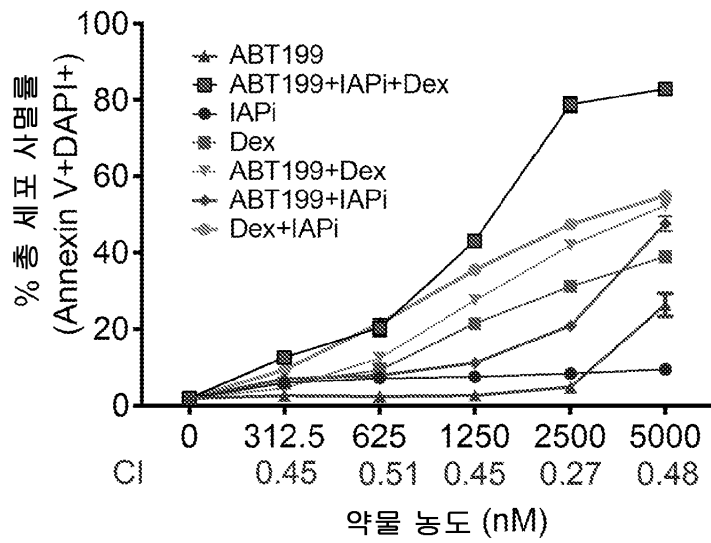
도면7



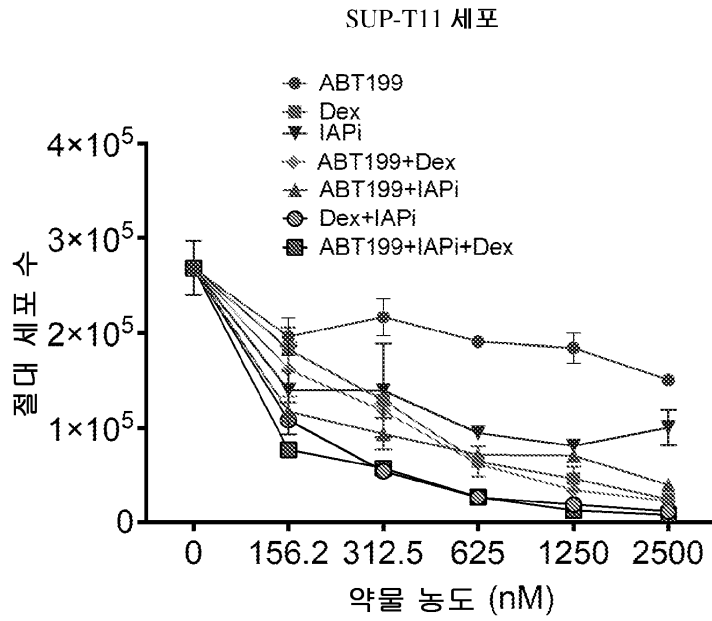
도면8a



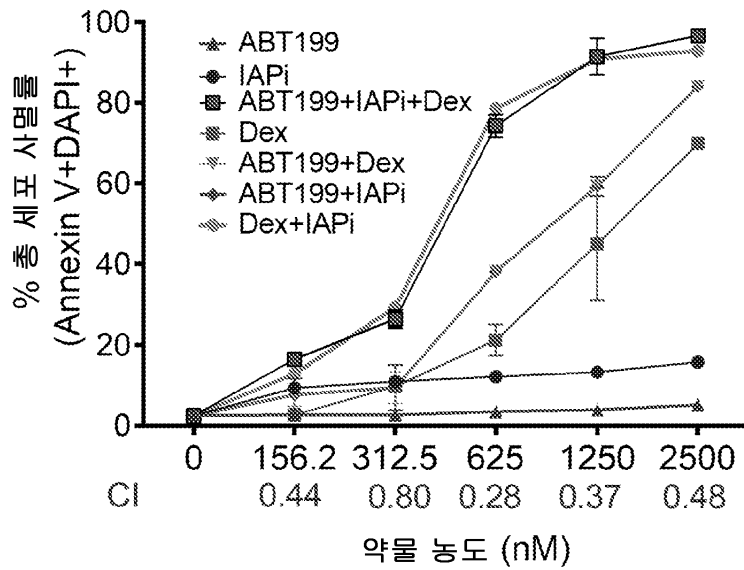
도면8b



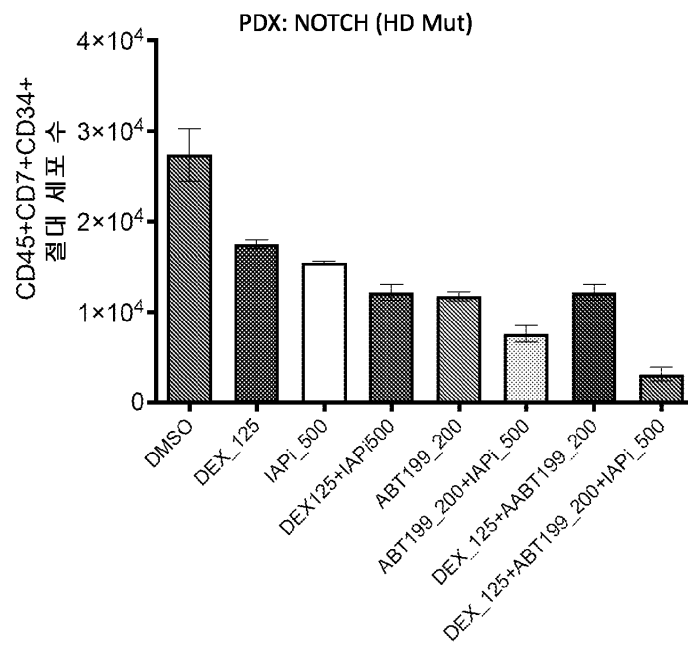
도면9a



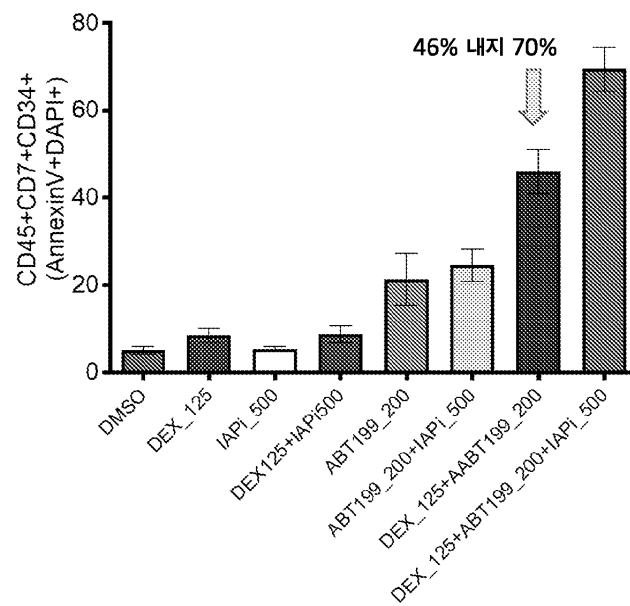
도면9b



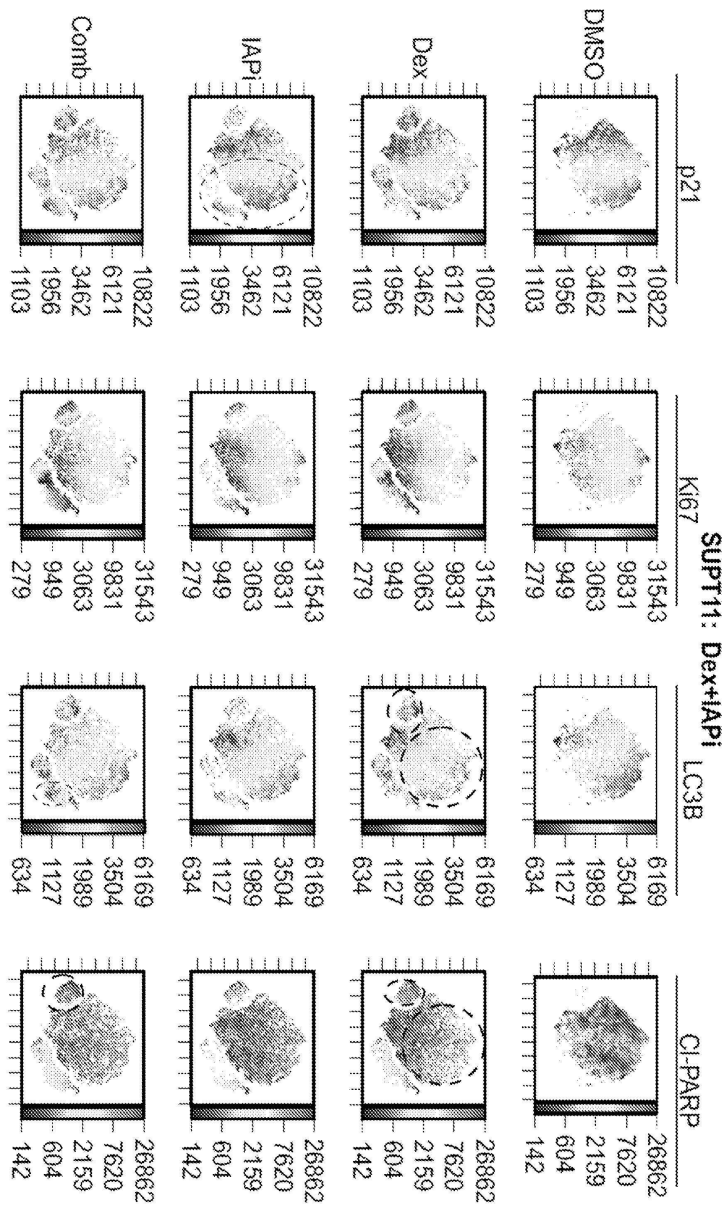
도면10a



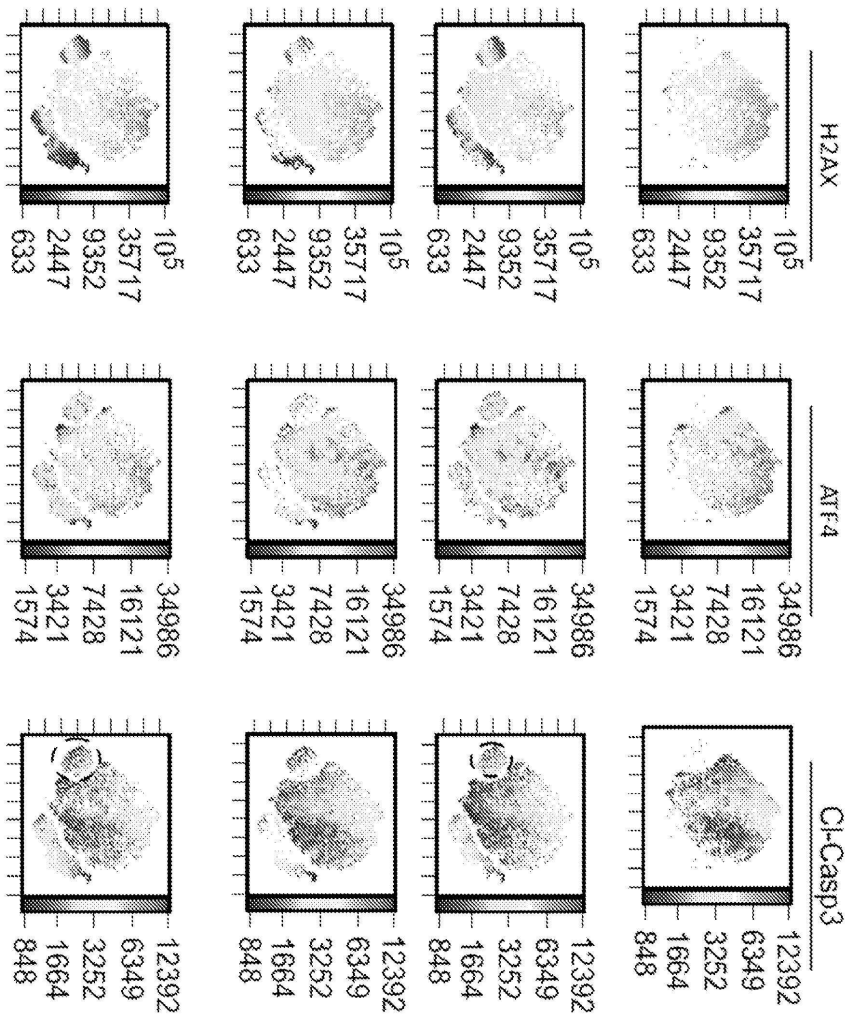
도면10b



도면11aa



도면11ab



도면11b

