



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0008719
(43) 공개일자 2023년01월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7038204
- (22) 출원일자(국제) 2021년05월06일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년11월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2021/053867
- (87) 국제공개번호 WO 2021/224867
국제공개일자 2021년11월11일
- (30) 우선권주장
63/021,772 2020년05월08일 미국(US)
63/117,388 2020년11월23일 미국(US)
- (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라세 35
- (72) 발명자
하오, 화이시양
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 하벨 스트리트 22
리우, 첸
미국 01778 메사추세츠 웨이랜드 던 로드 17
무디, 수잔 이.
미국 02139 메사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
- (74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 28 항

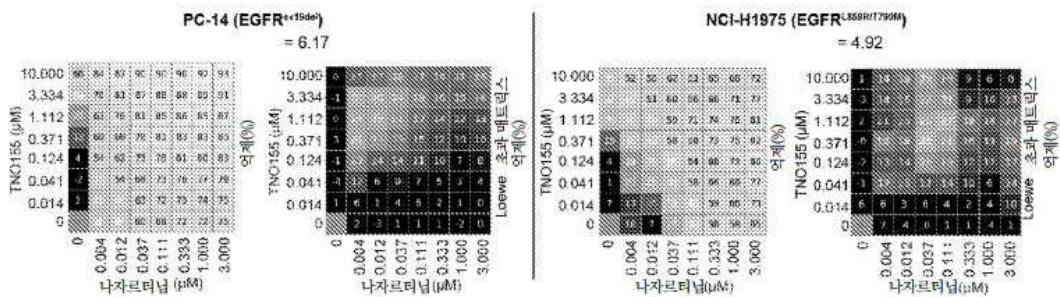
(54) 발명의 명칭 TN0155 및 나자르티닙을 포함하는 약제학적 조합물

(57) 요약

본 발명은 TN0155와 나자르티닙을 포함하는 약제학적 조합물; 이를 포함하는 약제학적 조성물; 및 EGFR 억제와 조합된 SHP2 억제제가 유익한 병태의 치료 또는 예방, 예를 들어 암의 치료에 있어서 이러한 조합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

PC-14 및 NCI-H1975 세포에 대한 항증식 효과를 평가하는 TN0155 및 나자르티닙의 조합 용량 매트릭스.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암 치료를 필요로 하는 대상체에게 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제2 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 암은 다음으로부터 선택되는 것인 방법: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질 암; 및 ALK 재배열 NSCLC.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 암을 치료하는 데 효과적인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제의 양은 암을 치료하는 데 효과적인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 EGFR 억제제인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 약 1.5 내지 약 100 mg/일(예를 들어, 약 1.5 mg/일 내지 약 60 mg/일 및 약 20 mg/일 내지 약 60 mg/일) 범위의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 약 1.5 mg/일, 또는 3 mg/일, 또는 6 mg/일, 또는 10 mg/일, 또는 20 mg/일, 또는 30 mg/일, 또는 40 mg/일, 또는 50 mg/일, 또는 60 mg/일, 또는 80 mg/일, 또는 100 mg/일의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일 내지 약 350 mg/일 범위의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일, 또는 100 mg/일, 또는 150 mg/일, 또는 200 mg/일, 또는 250 mg/일, 또는 300 mg/일, 또는 350 mg/일의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 100 mg/일 또는 150 mg/일로 경구 투여되는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 150 mg/일로 경구 투여되는, 방법.

청구항 14

암 치료를 필요로 하는 환자에게 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민을 약 1.5 mg/일, 또는 3 mg/일, 또는 6 mg/일, 또는 10 mg/일, 또는 20 mg/일, 또는 30 mg/일, 또는 40 mg/일, 또는 50 mg/일, 또는 60 mg/일, 또는 80 mg/일, 또는 100 mg/일의 용량으로 경구 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 1일 용량은 2주 투약에 이은 1주 휴약의 21일 주기를 기반으로 하는, 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 암은 다음으로부터 선택되는 것인 방법: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.

청구항 17

제14항에 있어서, 제2 치료제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 EGFR 억제제인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일, 또는 100 mg/일, 또는 150 mg/일, 또는 200 mg/일, 또는 250 mg/일, 또는 300 mg/일, 또는 350 mg/일의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 150 mg/일로 경구 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 또는 대상체는 활성화 EGFR 돌연변이를 보유하고 표준 치료(SOC) EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)로 진행하였고(또는 이용 가능한 SOC EGFR TKI가 없음) 백금 함유 병용 화학요법으로 진행된 진행성 NSCLC; 또는 SOC으로 진행된 KRAS G12 돌연변이를 보유하는 진행성 NSCLC; 또는 백금 함유 병용 화학요법으로 진행된 진행성 HNSCC; 또는 백금 함유 화학요법으로 진행된 진행성 식도 SCC; 또는 SOC로 진행된 진행성 NRAS/BRAF WT 피부 흑색종; 또는 SOC로 진행된 진행성 GIST를 앓는 환자인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 치료되는 암은 오시머티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이용한 치료에 내성이거나 무반응성인 NSCLC인, 방법.

청구항 25

암 치료 방법에 사용하기 위한 화합물로서, 화합물은 TN0155 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, TN0155는 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 공동 투여되는 것인 화합물.

청구항 26

암 치료 방법에 사용하기 위한 화합물로서, 화합물은 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 나자르티닙은 TN0155 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 공동 투여되는 것인 화합물.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 방법은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 것인, 화합물.

청구항 28

TN0155 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 TN0155와 나자르티닙을 포함하는 약제학적 조합물; 이를 포함하는 약제학적 조성물; 및 EGFR 억제와 조합된 SHP2 억제가 유의한 병태의 치료 또는 예방, 예를 들어 암의 치료에 있어서 이러한 조합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암 치료에 사용하기 위한 TN0155 또는 이의 약제학적 염에 관한 것으로, 여기서 TN0155 또는 이의 약제학적 염은 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 공동 투여된다. 본 발명은 또한 암 치료에 사용하기 위한 나자르티닙 또는 이의 약제학적 염에 관한 것으로, 여기서 나자르티닙 또는 이의 약제학적 염은 TN0155 또는 이의 약제학적 염과 공동 투여된다.

배경 기술

[0002] 비정상적인 수용체 티로신 키나제(RTK) 신호전달은 많은 인간 암의 공통된 특징이며, 종종 이러한 키나제를 표적으로 하는 요법에 대한 민감성을 유발한다. 이러한 암의 예로는 EGFR 돌연변이 폐암, KIT 돌연변이 위장관 기질 종양(GIST), HER2 양성 유방암, 두경부 편평세포 암종(HNSCC) 및 RAS/BRAF-WT 결장직장암(CRC)이 있다(후자의 들은 자주 EGFR을 과발현한다). SHP2는 활성화된 RTK에 결합하여 이의 하류 신호전달을 Ras/MAPK 및 PI3K/Akt 경로로 변환하는 포스파타제이다. 따라서, SHP2의 억제는 RTK 매개 신호전달을 억제한다.

[0003] SHP2는 또한 PI3K, Fak, RhoA, Ca2+ 진동, Ca2+/칼시뉴린 및 NFAT 신호전달을 조절하는 것으로 설명되었고, SHP2는 Jak/Stat 신호전달의 조절에서 사이토카인 신호전달의 하류에도 작용한다. 또한, SHP2는 면역 체크포인트 분자 PD-1, B- 및 T-립프구 감쇠기(BTLA) 및 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO)의 하류에서 신호를 전달한다.

따라서, SHP2는 신생물 이동, 침습, 전이, 또는 항종양 면역 반응을 조절함으로써 종양 형성에서 RAS/MAPK-독립적 기능을 가질 수 있다.

[0004] 전 세계적으로 폐암은 전체 암 사례의 13%(160만 건)와 암 사망의 18%(140만 건)를 차지한다. 미국에서는 폐암이 연간 160,000명 이상의 사망을 차지한다. 서구 국가에서는 비소세포 폐암(NSCLC) 환자의 10~15%가 종양 내에서 활성화되는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 돌연변이를 가지고 있으며(미국에서는 연간 20,000~30,000명의 새로운 환자를 차지함), 아시아 국가에서는 30~40%의 높은 비율을 보고하였다. 우세한 발암성 EGFR 돌연변이(L858R 및 ex19del)는 EGFR-돌연변이 NSCLC의 약 90%를 차지한다. 그 결과, 생존, 증식, 혈관신생 및 전이를 촉진하는 여러 경로가 활성화된다.

[0005] EGFR 돌연변이 NSCLC 환자는 1세대 EGFR 억제제(예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙)를 이용한 질환 조절율(disease control rate)이 높지만, 내성은 변함없이 발생한다. 내성 종양의 약 50%는 EGFR 게이트키퍼 T790M 돌연변이를 보유하는 반면, 나머지 50%는 다양한 유전적 변형을 보유하는데, 이는 많은 경우 SHP2에 수렴하는 병렬 신호전달(예를 들어, MET, ERBB2, HGF의 증폭)을 촉진한다. 나아가, EGFR T790M 돌연변이가 발생한 환자는 3세대 EGFR 억제제(예를 들어, 나자르티닙 및 오시머티닙)를 이용한 질환 조절율이 높지만, 이들 약제에 대한 내성도 발생한다. 이러한 약제에 대한 내성은 잘 규명되지 않았지만, 일부 경우에는 3세대 EGFR 억제제의 결합을 방해하거나 MET 또는 FGFR1의 증폭을 방해하는 EGFR C797S 돌연변이와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 SHP2 억제에 대한 민감도를 예측해야 하는 RTK 신호전달에 대한 이러한 암의 지속적인 증독을 강조한다. 이러한 환자를 위한 분자 표적 치료 옵션은 남아 있지 않다.

[0006] NSCLC의 약 30%는 활성화 KRAS 돌연변이를 보유하며, 이러한 돌연변이는 EGFR TKI에 대한 내성과 관련이 있다. 이러한 돌연변이는 위치 12, 13 또는 61에서 아미노산 치환을 도입하고, G12C 돌연변이는 폐암에서 가장 흔한 KRAS 돌연변이 중 하나로, 폐 선암종의 약 12%에서 발견된다. 흥미롭게도, EGFR 및 KRAS 돌연변이는 동일한 종양에서 거의 검출되지 않으며, 이는 이들이 폐 종양 형성에서 기능적으로 동등한 역할을 수행할 수 있음을 시사한다. KRAS의 직접적인 억제제 KRASG12C를 표적으로 하는 최근의 진전을 제외하고는 어려운 것으로 입증되었다. 대신, RAF, MEK 및 ERK와 같은 KRAS의 하류 신호전달 노드를 표적으로 하는 억제제가 KRAS 돌연변이 NSCLC에서 단일 작용제 또는 조합으로 개발되고 임상적으로 테스트되었다. 그러나 이러한 노력에도 불구하고 KRAS 돌연변이 NSCLC 환자에 대해 승인된 표적 치료제는 없다.

[0007] 전 세계적으로 매년 약 550,000건의 두경부 암종(HNSCC) 사례가 진단된다. 미국에서는 매년 약 50,000건의 사례가 발생하는 것으로 추정되며, 환자의 약 1/3은 진단 후 5년 이내에 사망한다. 두경부 암종은 EGFR, FGFR 및 이들의 리간드의 잦은 증폭을 특징으로 하며, 약 90%가 편평 조직학이다. 또한, EGFR을 표적으로 하는 단클론 항체인 세특시맵은 전이성/절제 불가능 두경부 편평세포 암종에서 항종양 효능을 입증했다. 그러나 세특시맵 함유 요법을 이용한 질환 조절은 이 환자 집단에서 상대적으로 수명이 짧고, 표준 치료 요법으로 진행한 후 이 적응 증에 남아 있는 치료 옵션은 거의 없다. SHP2 저해 또는 억제에 대한 HNSCC 세포주의 높은 비율의 민감도를 나타내는 전임상 데이터와 함께 HNSCC에서 RTK 신호전달 성분의 높은 빈도의 증폭 또는 과발현은 이러한 암이 SHP2 억제에 민감할 수 있음을 시사한다.

[0008] 매년 전 세계적으로 약 232,000건의 새로운 피부 흑색종 사례가 진단되며, 발병률은 수십 년 동안 꾸준히 증가하고 있다. MAPK 경로는 흑색종의 발생 및 진행에 있어서 중요한 역할을 한다. BRAF 돌연변이는 흑색종 환자의 40~60%에서 발생하고, NRAS 돌연변이는 15~20%에서 발생한다. 이들 돌연변이는 MAPK 경로에서의 BRAF 및 하류 신호전달을 구성적으로 활성화하는데, 이는 암 세포 증식 및 생존에 대한 신호이다. 흑색종의 MAPK 경로에서 세 번째로 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자는 흑색종의 약 14%에서 돌연변이되는 NF1이며, 이 돌연변이의 절반 이상이 기능 상실을 초래할 것으로 예측된다. NF1 돌연변이 흑색종은 BRAF 및 NRAS 야생형 흑색종의 약 절반을 나타낸다. NF1 돌연변이 흑색종 환자는 돌연변이 부담이 더 높고 예후가 더 나쁜 경향이 있다. 이러한 환자 중 많은 수가 PD-1 억제제에 반응하지만, PD-1 억제제 치료에 반응하지 않거나 재발한 환자에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 여전히 존재한다.

[0009] 이마티닙에 자주 민감한 KIT 돌연변이 GIST 또는 PDGFRA 돌연변이 GIST, 세특시맵 및 파니투무맵에 대해 민감성을 나타낼 수 있는 K/NRAS-WT CRC, RET 표적화, VEGFR 표적화 및 EGFR 표적화 TKI 반데타닙에 대해 자주 민감한 갑상선 수질암 또는 일반적으로 크리조티닙 또는 세리티닙에 반응하는 ALK 재배열 NSCLC와 같은, 여러 기타 전이성/절제 불가능 고형 악성종양은 RTK 신호전달에 대한 의존성을 나타낸다. 이러한 작용제에 대한 내성 메커니즘이 설명된 경우, RTK 신호전달의 재활성화가 공통적이며 SHP2 억제에 대한 민감도를 예측할 것으로 기대된다.

[0010] TN0155는 야생형 SHP2의 선택적인, 경구 생체이용 가능한 알로스테릭 억제제이다. TN0155는 전임상 암 모델(시험관 내 및 생체 내)에서 유의미한 효능을 입증했다. 전임상 모델에서, RTK 저해 또는 억제에 대한 민감성은 TN0155에 대한 민감성을 예측한 반면, RAS, BRAF 또는 PTPN11(SHP2를 암호화하는 유전자)에서 구성적 활성화 돌연변이의 존재는 TN0155에 대한 민감성 결여를 예측하였다. 이러한 관찰은 RAS 및 BRAF의 상류의 RTK 신호전달에서 SHP2의 역할 및 TN0155가 야생형 SHP2를 억제한다는 생화학적 증거와 일치한다. TN0155는 생존 및 증식을 위한 RTK 신호전달에 의존하는 세포주 및 이중이식 종양 모델에서 강력한 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPK) 경로 약력학적 조절 및 항증식 활성을 입증했다.

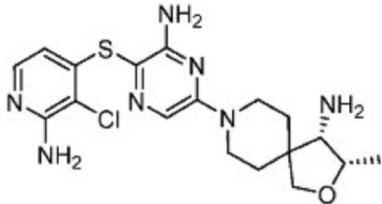
[0011] 나자르티닙은 EGFR C797에 비가역적으로 결합하는 3세대 EGFR TKI로, EGFR 민감성 돌연변이(예를 들어, ex19del, L858R)와 게이트키퍼 돌연변이 T790M에 대해 활성을 갖는다. 1세대에서 3세대까지의 EGFR TKI에 대해 설명된 내성 메커니즘에는 돌연변이 EGFR을 TKI에 둔감하게 만드는 돌연변이와 MET 또는 HGF 증폭과 같은 다른 RTK 우회 경로의 활성화가 포함된다. 내성 메커니즘은 주어진 종양 내에서도 이질적일 수 있다. 따라서, TN0155와 나자르티닙의 조합은 설명된 많은 내성 메커니즘의 출현을 이질성의 맥락에서조차 예방하거나 지연시킬 수 있다.

[0012] 본 발명의 조합, TN0155 및 나자르티닙은 2차 EGFR 돌연변이 또는 MET 증폭으로 인한 EGFR 억제제에 대한 후천적 내성을 극복할 수 있다. 또한, TN0155와 나자르티닙의 조합은 상승적이며 지속적인 ERK 억제와 일치하며, 다음으로부터 선택되거나 이에 한정되지 않는 암의 치료에 유익하다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.

발명의 내용

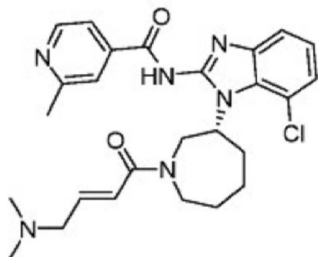
[0013] 본 발명은

[0014] (a) 하기 구조를 갖는 (3S,4S)-8-(6-(아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(TN0155) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



[0015] ; 및

[0016] (b) 하기 구조를 갖는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(나자르티닙) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



[0017] 을 포함하는 약제학적 조합물을 제공하고;

[0018] TN0155 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합물은 본원에서 "본 발명의 조합물"로도 지칭될 것이다.

[0019] 본 발명의 조합물의 다른 구현예에서, TN0155 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 동일한 제형으로 존재한다.

[0020] 본 발명의 조합물의 다른 구현예에서, TN0155 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 나자르티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 개별 제형으로 존재한다.

- [0021] 다른 구현예에서, 본 발명의 조합물은 동시 투여 또는 (임의의 순서의) 순차적 투여를 위한 것이다.
- [0022] 다른 구현예에서, 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체의 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 발명의 조합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0023] 방법의 추가 구현예에서, 암은 다음으로부터 선택된다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0024] 방법의 추가 구현예에서, 암은 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC)으로부터 선택된다.
- [0025] 추가 구현예에서, 본 발명은 암, 예를 들어, 다음으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조합물을 제공한다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0026] 추가 구현예에서, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 조합물을 제공한다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0027] 다른 구현예에서, 본 발명의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0028] 추가 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1: PC-14 및 NCI-H1975 세포에 대한 항증식 효과를 평가하는 TN0155 및 나자르티닙의 조합 용량 매트릭스. 6일 분석에서 화합물 처리된 세포의 (DMSO 처리 대조군에 대한) 억제 백분율의 평균(n = 3) 및 상응하는 Loewe 초과(excess) 매트릭스가 제시되어 있다.
- 도 2: 4시간 또는 24시간 동안 나자르티닙(0.1 또는 0.3 μM), 3 μM TN0155, 또는 나자르티닙과 TN0155의 조합으로 처리된 PC-14 세포의 용해물을 이용한 표시된 단백질의 면역블롯.
- 도 3: 비히클, 오시머티닙(10 mg/kg 체중(mpk), 1일), TN0155(10 mpk, 1일 2회) 또는 오시머티닙과 TN0155의 조합을 이용한 치료 후 시간 경과에 따른 누드 마우스에서 EGFR 돌연변이 NSCLC 환자 유래 이종이식편의 종양 부피의 변화 백분율.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 정의
- [0031] 상기 및 하기에서 사용되는 일반 용어는 달리 명시하지 않는 한, 바람직하게는 본 발명의 맥락 내에서 다음의 의미를 가지며, 여기서 사용된 보다 일반적인 용어는 서로 독립적으로 보다 구체적인 정의로 대체되거나 유지되어 본 발명의 보다 상세한 구현예를 정의할 수 있다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자"는 암 또는 암과 직간접적으로 관련된 임의의 장애를 앓거나 이로 고통받을 수 있는 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어 인간, 유인원, 원숭이, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트, 및 유전자이식 비인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어 암을 앓고 있거나, 암을 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 암을 앓을 수 있는 인간이다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 완화, 감소, 또는 경감시키거나 질환의 진행을 지연시키는 치료를 포함한다. 예를 들어, 치료는 암과 같은 장애의 하나 또는 몇몇의 증상의 감소, 또는 장애의 완전한 근절일 수 있다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "치료"는 또한 발병(즉, 질환의 임상적 징후 이전의 기간)을 저지, 지연시키고/시키거나 질환의 발생 또는 악화 위험을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0034] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 "포함"이라는 용어는 확장가능한(open-ended) 비제한적인 의미로 사용된다.
- [0035] 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히, 하기 청구범위의 문맥에서) 단수형 및 유사한 용어는 본원에서 달리 명시되지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수와 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 화합물, 염 등에 복수형이 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 간주된다.

- [0036] 당해 분야에서 통상적인 바와 같이, 투여량은 유리 형태의 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들면, 150 mg의 투여량의 나자르티닙이 언급되고, 나자르티닙이 메실산염으로서 사용되는 경우, 사용된 치료제의 양은 유리 형태의 나자르티닙 150 mg에 상당한다.
- [0037] "약" 및 "대략"이라는 용어는 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여, 측정된 양에 대해 허용되는 오차의 정도를 의미한다. 예시적인 오차의 정도는 제공된 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 더욱 전형적으로 5% 이내이다. 특히 투여량이 '약' 특정 값으로 언급되는 경우, 지정된 값 $\pm 10\%$ 주변의 범위를 포함하기 위한 것이다.
- [0038] 특히 투여량이 '약' 특정 값으로 언급되는 경우, 또는 투여량이 특정 값으로 언급되는 경우(즉, 해당 특정 값에 선행하는 용어 "약" 없이), 지정된 값 $\pm 10\%$, 또는 $\pm 5\%$ 주변의 범위를 포함하기 위한 것이다.
- [0039] "병용 요법" 또는 "조합하여" 또는 "공동 투여되는"이라는 용어는 본 명세서에 기재된 병태 또는 장애(예를 들어, 암)를 치료하기 위해 2가지 이상의 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 투여는 이들 치료제를 실질적으로 동시적인 방식으로, 예컨대 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로 공동 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 이러한 투여는 각각의 활성 성분에 대해 다중 또는 개별 용기(예를 들어, 캡슐, 분말, 및 액체)로 공동 투여하는 것을 포함한다. 분말 및/또는 액체는 투여 전에 원하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다. 또한, 이러한 투여는 거의 동시에 또는 서로 다른 시간에 각 유형의 치료제를 순차적으로 사용하는 것도 포함한다. 어느 경우든, 치료 요법은 본원에 기재된 병태 또는 장애의 치료에 있어서 약물 병용의 이로운 효과를 제공할 것이다.
- [0040] 병용 요법은 "시너지 효과"를 제공할 수 있고 "시너지적"임을 입증할 수 있다. 즉, 활성 성분들이 함께 사용될 때 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용함으로써 발생하는 효과의 합보다 크다. 시너지 효과는 활성 성분이 (1) 공동 제형화되어 조합된 단위 투여 제형으로 동시에 투여되거나 전달될 때; (2) 개별 제형으로서 교대로 또는 병행하여 전달될 때; 또는 (3) 일부 다른 계획에 의해 전달될 때, 얻어질 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우, 시너지 효과는 화합물이 순차적으로, 예를 들어 개별 주사기로 서로 달리 주사하여 투여되거나 전달될 때 얻을 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는, 각각의 활성 성분의 유효 투여량이 순차적으로, 즉 연속하여 투여되는 반면, 병용 요법에서는 2가지 이상의 활성 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적 조합물"은 단일 투여 단위 형태의 고정 조합물을 지칭하거나, 또는 2가지 이상의 치료제가 독립적으로 동시에 또는 시간 간격 내에서 개별적으로 투여될 수 있고, 특히 이러한 시간 간격을 통해 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들어 시너지 효과를 나타낼 수 있는 병용 투여를 위한 비고정 조합물 또는 부품 키트를 지칭한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 "시너지 효과"는 예를 들어 SHP2 억제제로서의 화합물 TN0155 및 EGFR 억제제로서의 나자르티닙과 같은 2가지 치료제가 단독으로 투여되는 각 약물의 효과의 단순 합보다 더 큰 효과를 생성하는, 예를 들어 증식성 질환, 특히 암, 또는 이의 증상의 증후적 진행을 늦추는 작용을 의미한다. 예를 들어, 다음과 같은 적합한 방법을 사용하여 시너지 효과를 계산할 수 있다: S자형-Emax 방정식(문헌[Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)]), 로베(Loewe) 상가도 방정식(문헌[Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)] 및 중간값-효과 방정식(문헌[Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)]). 상기 언급된 각각의 방정식은 약물 병용의 효과를 평가하는 데 도움이 되는 해당 그래프를 생성하기 위해 실험 데이터에 적용될 수 있다. 상기 언급된 방정식과 관련된 해당 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그래프 곡선, 및 병용지수 곡선이다.
- [0043] 본 발명의 TN0155와 나자르티닙의 조합물은 또한 화합물의 비표지 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내고자 한 것이다. 동위원소 표지 화합물은 선택된 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 하나 이상의 원자를 가진다. TN0155 및 나자르티닙에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{36}Cl 을 포함한다. 본 발명은 예를 들어 내부에 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 존재하거나 ^2H 및 ^{13}C 와 같은 비방사성 동위원소가 존재하는, 동위원소 표지된 TN0155 및 나자르티닙을 포함한다. 동위원소 표지된 TN0155 및 나자르티닙은 대사 연구(^{14}C 사용), 반응 동역학 연구(예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함하여 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)과 같은 검출 또는 이미징 기법, 또는 환자의 방사선 치료에 유용하다. 일반적으로 본 발명의 동위원소 표지 화합물은 당업자에게 알려진 통상적인 기술에 의해, 또는 적절한 동위원소 표지 시약

을 사용하여 첨부 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

- [0044] 또한, 더 무거운 동위원소, 특히 중수소(즉, ²H 또는 D)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료적 이점, 예를 들어 생체 내 반감기의 증가 또는 투약 요건의 감소 또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. 이러한 맥락에서 중수소는 TN0155 또는 나자르티닙의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정 동위원소의 동위원소 존재비와 자연 존재비의 비를 의미한다. TN0155 또는 나자르티닙에서의 치환기가 중수소인 것으로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입), 적어도 4000(60%의 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5%의 중수소 혼입), 적어도 5000(75%의 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5%의 중수소 혼입), 적어도 6000(90%의 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95%의 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97%의 중수소 혼입), 적어도 6600(99%의 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5%의 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.
- [0045] 바람직한 구현예의 설명
- [0046] TN0155는 SHP2 활성화의 경구 생체이용 가능한 소분자 억제제인 연구용 작용제이다. SHP2는 활성화된 RTK의 하류에서 신호전달을 변환한다. 전임상 모델에서, RTK에 대한 종양 의존성은 SHP2에 대한 의존성을 예측한다.
- [0047] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제2 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.
- [0048] 추가 구현예에서, 암은 다음으로부터 선택된다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포 폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0049] 추가 구현예에서, 암은 진행성 또는 전이성 단계에 있다.
- [0050] 추가 구현예에서, 대상체는 활성화 EGFR 돌연변이를 보유하고 표준 치료(SOC) EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)로 진행하였고(또는 이용 가능한 SOC EGFR TKI가 없음) 백금 함유 병용 화학요법으로 진행한 진행성 NSCLC; 또는 SOC로 진행한 KRAS G12 돌연변이를 보유하는 진행성 NSCLC; 또는 백금 함유 병용 화학요법으로 진행한 진행성 HNSCC; 또는 백금 함유 화학요법으로 진행한 진행성 식도 SCC; 또는 활성화 KRAS(KRAS G12C 제외), NRAS 또는 BRAF 돌연변이가 없고 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸으로 진행한 진행성 CRC; 또는 SOC로 진행한 진행성 NRAS/BRAF WT 피부 흑색종; 또는 SOC로 진행한 진행성 GIST를 앓는 환자이다.
- [0051] 추가 구현예에서, 대상체는 다음의 암 중 하나 이상을 앓고 있는 환자이다:
- [0052] a. 오시머티닙 또는 나자르티닙으로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하는 진행성 NSCLC.
- [0053] b. 1세대 및/또는 2세대 EGFR TKI(예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙, 아파티닙)로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고 이러한 작용제로 진행 후 T790 돌연변이가 없는 것으로 밝혀진 진행성 NSCLC.
- [0054] c. EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고, 가장 최근의 선행 요법으로 오시머티닙으로 진행 중(연구 치료 시작 전 2주까지 오시머티닙 치료를 계속함)(따라서, 오시머티닙은 스크리닝 기간 동안 계속될 수 있음)인 진행성 NSCLC, 또는 최근에 오시머티닙을 중단한 이러한 환자.
- [0055] 추가 구현예에서, 암은 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC)이다.
- [0056] 추가 구현예에서, 대상체는 다음의 암 중 하나 이상을 앓고 있는 환자이다:
- [0057] a. 오시머티닙 또는 나자르티닙으로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하는 진행성 NSCLC.
- [0058] b. 1세대 및/또는 2세대 EGFR TKI(예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙, 아파티닙)로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고 이러한 작용제로 진행 후 T790 돌연변이가 없는 것으로 밝혀진 진행성 NSCLC.
- [0059] c. EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고, 가장 최근의 선행 요법으로

오시머티닙으로 진행 중(연구 치료 시작 전 2주까지 오시머티닙 치료를 계속함)(따라서, 오시머티닙은 스크리닝 기간 동안 계속될 수 있음)인 진행성 NSCLC, 또는 최근에 오시머티닙을 중단한 이러한 환자.

- [0060] 추가 구현예에서, 암은 두경부 편평세포 암종이다.
- [0061] 추가 구현예에서, 암은 KRAS 돌연변이 비소세포 폐암이다.
- [0062] 추가 구현예에서, 암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다.
- [0063] 추가 구현예에서, 암은 흑색종이다.
- [0064] 추가 구현예에서, 암은 위장관 기질 종양(GIST)이다.
- [0065] 추가 구현예에서, 암은 결장직장암(CRC)이다.
- [0066] 추가 구현예에서, 암은 갑상선 수질암이다.
- [0067] 추가 구현예에서, 암은 ALK 재배열 NSCLC이다.
- [0068] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0069] 추가 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제의 양은 암을 치료하는 데 효과적이다.
- [0070] 추가 구현예에서, 제2 치료제는 EGFR 억제제이다.
- [0071] 추가 구현예에서, 제2 치료제는 오시머티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0072] 추가 구현예에서, 오시머티닙은 음식과 함께 또는 음식 없이 1일 당 약 40 mg 내지 약 80 mg 범위의 용량으로 경구 투여된다.
- [0073] 추가 구현예에서, 오시머티닙은 음식과 함께 또는 음식 없이 1일 당 80 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0074] 추가 구현예에서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0075] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 약 1.5 mg/일 내지 약 100 mg/일, 예를 들어, 약 1.5 mg/일 내지 약 60 mg/일 또는 약 20 mg/일 내지 약 60 mg/일 범위의 용량으로 경구 투여된다.
- [0076] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 약 1.5 mg/일, 또는 3 mg/일, 또는 6 mg/일, 또는 10 mg/일, 또는 20 mg/일, 또는 30 mg/일, 또는 40 mg/일, 또는 50 mg/일, 또는 60 mg/일, 또는 70 mg/일, 또는 80 mg/일, 또는 90 mg/일, 또는 100 mg/일의 용량으로 경구 투여된다.
- [0077] 추가 구현예에서, 용량 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 2주 휴약에 이은 1주 휴약의 주기로 투여된다. 따라서, 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 2주 투약에 이은 1주 휴약의 21일 주기를 기반으로 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 1일 용량으로 경구 투여된다.
- [0078] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일 내지 350 mg/일 범위의 용량으로 경구 투여된다.
- [0079] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일, 또는 100 mg/일, 또는 150 mg/일, 또는 200 mg/일, 또는 250 mg/일, 또는 300 mg/일, 또는 350 mg/일의 용량으로 경구 투여된다.
- [0080] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 150 mg/일로 경구 투여된다.

- [0081] 다른 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 환자에게 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민을 약 1.5 mg/일, 또는 3 mg/일, 또는 6 mg/일, 또는 10 mg/일, 또는 20 mg/일, 또는 30 mg/일, 또는 40 mg/일, 또는 50 mg/일, 또는 60 mg/일, 또는 70 mg/일, 또는 80 mg/일, 또는 90 mg/일, 또는 100 mg/일의 용량으로 경구 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.
- [0082] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 2주 투약에 이은 1주 휴약의 21일 주기를 기반으로 20 mg, 30, 40 또는 60 mg의 1일 용량으로 경구 투여된다.
- [0083] 추가 구현예에서, 암은 다음으로부터 선택된다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포 폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0084] 추가 구현예에서, 암은 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC)이다.
- [0085] 추가 구현예에서, 암은 두경부 편평세포 암종이다.
- [0086] 추가 구현예에서, 암은 KRAS 돌연변이 비소세포 폐암이다.
- [0087] 추가 구현예에서, 암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다.
- [0088] 추가 구현예에서, 암은 흑색종이다.
- [0089] 추가 구현예에서, 암은 위장관 기질 종양(GIST)이다.
- [0090] 추가 구현예에서, 암은 결장직장암(CRC)이다.
- [0091] 추가 구현예에서, 암은 갑상선 수질암이다.
- [0092] 추가 구현예에서, 암은 ALK 재배열 NSCLC이다.
- [0093] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0094] 추가 구현예에서, 제2 치료제는 EGFR 억제제이다.
- [0095] 추가 구현예에서, 제2 치료제는 오시머티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0096] 추가 구현예에서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0097] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일, 또는 100 mg/일, 또는 150 mg/일, 또는 200 mg/일, 또는 250 mg/일, 또는 300 mg/일, 또는 350 mg/일의 용량으로 경구 투여된다.
- [0098] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 150 mg/일로 경구 투여된다.
- [0099] 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조합물과 관련하여, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 7(R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조합물이 제공된다.
- [0100] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 순서로, 개별적으로, 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0101] 추가 구현예에서, 약제학적 조합물은 경구 투여용이다.
- [0102] 추가 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-

아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 경구 용량 형태(투여량 강도 1.5 mg, 5 mg, 10 mg 및 50 mg의 경질 젤라틴 캡슐)이다.

- [0103] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 경구 용량 형태(투여량 강도 25 mg 또는 50 mg의 경질 젤라틴 캡슐)이다.
- [0104] 다른 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0105] 추가 구현예에서, 다음의 치료에 사용하기 위한 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물이 제공된다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0106] 다른 구현예에서, EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC)의 치료에 사용하기 위한 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물이 제공된다.
- [0107] 다른 구현예에서, 다음으로부터 선택되는 암의 치료용 의약의 제조를 위한 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물의 용도가 제공된다: EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC.
- [0108] 다른 구현예에서, 암의 치료 방법으로서, 암은 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC로부터 선택되고; 이러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물, 또는 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0109] 다른 구현예에서, 암의 치료 방법으로서, 암은 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC로부터 선택되고; 이러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물, 또는 (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0110] 다른 구현예에서, (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민은 약 1.5 mg/일, 또는 3 mg/일, 또는 6 mg/일, 또는 10 mg/일, 또는 20 mg/일, 또

는 30 mg/일, 또는 40 mg/일, 또는 50 mg/일, 또는 60 mg/일의 용량으로 경구 투여된다.

[0111] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 약 75 mg/일, 또는 100 mg/일, 또는 150 mg/일, 또는 200 mg/일, 또는 250 mg/일, 또는 300 mg/일, 또는 350 mg/일의 용량으로 경구 투여된다.

[0112] 추가 구현예에서, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드는 계속 약 150 mg/일의 용량으로 경구 투여된다.

[0113] **약리학 및 유용성**

[0114] 비소세포 폐암 - 2012년에, 전 세계적으로 약 180만명이 폐암 진단을 받았고, 이 질환으로 약 160만명이 사망했다. 비소세포 폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 선암종과 편평세포 암종이 가장 흔한 아류형이다. EGFR, ALK, 또는 ROS와 같은 약물치료 가능 암유발 종양유전자의 유전적 변형을 갖지 않는 진행기 비소세포 폐암(NSCLC)에 대한 표준 치료법은 동시 또는 순차적으로 투여되는 화학요법 및 면역요법을 포함한다. 이러한 치료법은 임상적 이점을 제공하지만, 대부분의 환자는 1년 이내에 질환 진행을 경험하며, 진행성 NSCLC 환자의 예후는 여전히 좋지 않다. 면역 체크포인트 억제제를 이용한 NSCLC에 대한 면역요법은 가능성이 입증되었으며, 일부 NSCLC 환자는 수년간 지속적인 질환 조절을 경험하였다. 그러나, 이러한 장기적인 비진행자는 흔하지 않으며, 체크포인트 억제제를 이용한 면역요법에 반응하여 지속적인 관해를 달성하는 환자의 비율을 증가시킬 수 있는 병용 치료 전략이 시급하다. KRAS 종양유전자의 활성화 돌연변이는 폐 선암종의 약 30%에서 발생하며, 일부 연구에서 좋지 않은 결과와 관련이 있었다. 돌연변이 KRAS를 직접 표적화하는 승인된 약물은 없으므로, 진행기 KRAS-돌연변이 NSCLC에 대한 표준 치료법도 전술한 바와 같은 화학요법 및 면역요법이다.

[0115] 매년 전 세계적으로 약 232,000건의 새로운 피부 흑색종 사례가 진단되며, 발병률은 수십 년 동안 꾸준히 증가하고 있다. MAPK 경로는 흑색종의 발생 및 진행에 있어서 중요한 역할을 한다. BRAF 돌연변이는 흑색종 환자의 40~60%에서 발생하고, NRAS 돌연변이는 15~20%에서 발생한다. 이들 돌연변이는 MAPK 경로에서의 BRAF 및 하류 신호전달을 구성적으로 활성화하는데, 이는 암 세포 증식 및 생존에 대한 신호이다.

[0116] 흑색종의 MAPK 경로에서 세 번째로 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자는 흑색종의 약 14%에서 돌연변이되는 NF1이며, 이 돌연변이의 절반 이상이 기능 상실을 초래할 것으로 예측된다. NF1 돌연변이 흑색종은 BRAF 및 NRAS 야생형 흑색종의 약 절반을 나타낸다. NF1 돌연변이 흑색종 환자는 돌연변이 부담이 더 높고 예후가 더 나쁜 경향이 있다. 이러한 환자 중 많은 수가 PD-1 억제제에 반응하지만, PD-1 억제제 치료에 반응하지 않거나 재발한 환자에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 여전히 존재한다.

[0117] TN0155는 야생형 SHP2의 동급 최초 알로스테릭 억제제이다. SHP2는 2개의 N-말단 SH2 도메인, 전형적인 PTP 도메인, 및 C-말단 꼬리로 이루어진 편재적으로 발현되는 비수용체 단백질 티로신 포스파타제(PTP)이다. 포스파타제 활성화는 PTP 도메인에 결합하는 2개의 SHP2 도메인에 의해 자동 억제된다(단힌 형태). 수용체 티로신 키나제(RTK)가 활성화되면, SHP2가 원형질막에 보충되고, 원형질막에서 SHP2는 활성화된 RTK 및 다수의 어댑터 단백질과 회합하여 RAS/MAPK 경로를 활성화함으로써 신호를 전달한다. TN0155는 SHP2의 비활성 또는 "단힌" 형태에 결합함으로써, 활성 형태로 열리는 것을 방지한다. 이는 활성화된 RTK로부터 하류 RAS/MAPK 경로로의 신호전달의 변화를 방지한다.

[0118] TN0155는 광범위한 RTK-의존성 인간 암세포주 및 생체내 이종이식편에서 효능이 입증되었다. TN0155의 전임상 시험관 내 및 생체 내 평가는 RTK 의존성 인간 암 모델, 예를 들어, 암은 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC); KRAS 돌연변이 비소세포폐암; 두경부 편평세포 암종(HNSCC); 흑색종; 위장관 기질 종양(GIST); 결장직장암(CRC); 갑상선 수질암; 및 ALK 재배열 NSCLC에서 SHP2 포스파타제의 선택적이고 강력한 억제를 보여준다. SHP2 억제제는 MAPK 신호전달 경로 내의 바이오마커, 예컨대 인산화 ERK1/2(pERK) 수준의 감소 및 이종 특이성 포스파타제 6(DUSP6) mRNA 전사체의 하향조절을 평가하여 측정될 수 있다. KYSE-520(식도 편평세포 암종) 및 DETROIT-562(인두 편평세포 암종) 암 세포주에서, 시험관 내 pERK IC50은 각각 8 nM(3.4 ng/mL) 및 35 nM(14.8 ng/mL) 이었고, 항증식 IC50은 100 nM(42.2 ng/mL) 및 470 nM(198.3 ng/mL)이었다. TN0155의 항증식 효과는 RTK 신호 전달에 의존성인 암세포주에서 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다. 생체내에서, 경구 투여된 TN0155(20 mg/kg)에 의한 SHP2 억제는 EGFR-의존성 DETROIT-562 암세포주에서 DUSP6 mRNA 전사체의 약 95% 감소를 달성했으며, 1일 2회 일정으로 투여시 47% 퇴행을 달성했다. 종양 DUSP6 바이오마커의 조절과 결합된 용량 분류 연구는 투여 간격의 80% 이상 동안 50% PD 억제제가 이루어질 때 최대 효능이 달성됨을 보여준다.

[0119] 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 활성화 EGFR 돌연변이가 있는 NSCLC에서 확립된 중요한 치료용 표적이다. 1세대

(예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙) 및 2세대(예를 들어, 아파티닙, 다코미티닙) EGFR 억제제를 이용한 많은 시험이 EGFR-돌연변이 진행성/절제불가 NSCLC 집단에서 수행되었으며, 이 집단에서 화학요법에 비해 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)의 우수한 효능을 일관되게 보여주었다. 1세대 EGFR TKI에 대한 내성은 *MET* 및 *ERBB2* 증폭을 포함한 대체 RTK 경로의 활성화에 의해 발생할 뿐만 아니라, TKI의 결합을 손상시키는 EGFR "게이트키퍼" T790M 돌연변이의 발달을 통해 발생하는 것으로 나타났다. EGFR 활성화 및 게이트키퍼 돌연변이를 억제하는 3세대 비가역 EGFR 억제제(예를 들어, 오시머티닙, 로실레티닙)를 이용한 임상 시험은 EGFR T790M-돌연변이 NSCLC에서 효능을 보여주었으며, 이는 EGFR 신호전달에 대한 지속적인 의존성을 강조한다. 3세대 억제제에 내성을 갖게 된 암의 새로운 데이터는 이러한 암이 활성화된 RTK 신호전달을 계속 선택한다는 것을 시사하며, RTK 증폭(*MET*, *ERBB2*, *FGFR1*)뿐만 아니라 EGFR의 내성 돌연변이(C797S)도 설명되었다. 1세대/2세대 및 3세대 EGFR TKI에 내성이 생긴 암이 있는 환자에 대해 이용할 수 있는 치료 옵션은 제한적이다. SHP2는 EGFR 신호전달을 변환하며 전 임상 모델에서 RTK 의존성과 SHP2 의존성 사이에 강한 상관관계가 입증되었으므로, 내성이 EGFR 또는 다른 RTK의 신호전달에 의해 유발되는지 여부에 관계없이 TNO155는 이러한 암에서 임상적 이점을 제공할 것으로 예상된다.

[0120] 두경부암의 90% 이상이 *EGFR*의 과발현 또는 증폭을 특징으로 하며, 다른 RTK, 특히 *FGFR*, 및 이들의 리간드의 증폭/과발현도 일반적이다. 진행성 HNSCC에서 세특시탐을 이용한 *EGFR*의 억제도 임상적 이점이 입증되었으나, 질환 조절이 지속되지는 않는다. HNSCC에서 *EGFR* 억제의 적당한 효능은, TNO155 치료를 통한 SHP2 억제에 의해 저해될 것으로 예상되는, 다른 RTK를 통한 보충적 신호전달과 관련될 수 있다. 또한, 전임상 시험에서 두경부암세포가 SHP2 억제에 대한 민감도가 가장 높은 계통으로 확인되었다.

[0121] 역형성 림프종 키나제(*ALK*) 재배열 NSCLC 또는 줄기세포 인자 수용체(*KIT*) 돌연변이 위장 기질 종양(*GIST*)과 같은 전이성 또는 절제 불가능한 RTK-유발 암 환자는 이러한 RTK를 직접 표적화하는 분자로부터 이익을 얻지만, 이러한 제제에 대한 내성은 항상 발생한다. 내성 메커니즘은 흔히 표적 RTK의 약물 내성 돌연변이 및/또는 우회 RTK 경로의 활성화를 포함하며, 대부분의 경우 추가 치료 옵션이 제한된다. TNO155를 이용한 SHP2의 표적화는 이러한 RTK-의존성 암에서 합리적인 접근법이다.

[0122] 나자르티닙은 야생형(WT) *EGFR*을 보존하면서 *EGFR*의 활성화(L858R, 엑손 19 결실(ex19del)) 돌연변이(들) 및 T790M 내성 돌연변이를 선택적으로 억제하는 표적화된 공유 표피 성장 인자 수용체(*EGFR*) 억제제이다. 나자르티닙은 7건의 임상 시험에서 연구되었다. *EGFR* 돌연변이 NSCLC 환자를 대상으로 한 나자르티닙의 최초 인간 연구에서 단일 작용제 나자르티닙의 권장된 2상 용량은 150 mg QD로 결정되었다(75 mg에서 350 mg QD의 7가지의 용량 수준에서 테스트됨 - 최대 허용 용량은 확립되지 않았고, 항종양 효능이 모든 용량에서 관찰됨). 나자르티닙의 유망한 항종양 활성은 진행성 *EGFR* 돌연변이 NSCLC를 앓는 치료 전 환자와 치료 경험이 없는 환자에서 입증되었다.

[0123] *EGFR* 돌연변이 NSCLC 환자는 *EGFR* 억제제(예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙, 오시머티닙)를 이용한 질환 조절율이 높지만, 내성은 변함없이 발생한다. 내성 메커니즘은 이질적이지만, 공통적으로 돌연변이 *EGFR* 신호전달의 복원 및/또는 *EGFR*(예컨대 *MET*) 이외의 RTK 또는 이들의 리간드의 증폭 또는 과발현을 초래한다. SHP2 억제는 다중 RTK를 통한 신호전달을 손상시키기 때문에, TNO155와 나자르티닙의 조합은 모든 종양 세포에 존재하는 개시 동인 발암성 *EGFR* 돌연변이의 억제를 유지하면서 종양 내의 상이한 클론에서 발생할 수 있는 다수의 이질적인 내성 메커니즘을 차단할 가능성이 있다. 나자르티닙은 좌심실 박출률 감소의 유해 사례와 관련이 없기 때문에 TNO155와 병용하기 위해 선택되었다. 이러한 사례는 또 다른 3세대 *EGFR* TKI인 오시머티닙(Tagrisso® 처방 정보)에 대해 설명되었다.

[0124] 아래 실시예에 제시된 전임상 데이터는 SHP2 억제제인 TNO155와 *EGFR* 억제제인 나자르티닙의 조합이 상당한 병용 이점을 발휘한다는 시험관 내 및 생체 내 증거를 제공한다.

[0125] 따라서, 본 발명의 병용 요법은 다음과 같은 환자에게 특별한 이익, 예를 들어, 내약성과 효능의 결합, 예를 들어, 감소된 부작용(예를 들어, 감소된 피부 독성 및/또는 심근병증)과 효능의 결합을 가져올 것으로 예상된다: 활성화 *EGFR* 돌연변이를 보유하고 표준 치료(SOC) *EGFR* 티로신 키나제 억제제(TKI)로 진행하였고(또는 이용 가능한 SOC *EGFR* TKI가 없음) 백금 함유 병용 화학요법으로 진행한 NSCLC(예를 들어, 진행성 NSCLC); 또는 SOC로 진행한 *KRAS* G12 돌연변이를 보유하는 NSCLC(예를 들어, 진행성 NSCLC); 또는 백금 함유 병용 화학요법으로 진행한 HNSCC를 앓고 있는 환자; 또는

[0126] 다음을 앓고 있는 환자:

[0127] a. 오시머티닙 또는 나자르티닙으로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하는 NSCLC(예를 들어, 진행성 NSCLC).

[0128] b. 1세대 및/또는 2세대 EGFR TKI(예를 들어, 에플로티닙, 제피티닙, 아파티닙)로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고 이러한 작용제로 진행 후 T790 돌연변이가 없는 것으로 밝혀진 NSCLC(예를 들어, 진행성 NSCLC).

[0129] c. EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고, 가장 최근의 선행 요법으로 오시머티닙으로 진행 중(연구 치료 시작 전 2주까지 오시머티닙 치료를 계속함)(따라서, 오시머티닙은 스크리닝 기간 동안 계속될 수 있음)인 NSCLC(예를 들어, 진행성 NSCLC), 또는 최근에 오시머티닙을 중단한 환자.

[0130] **약제학적 조성물**

[0131] 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 담체(첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제형화된, 치료 유효량의 TN0155 및 나자르티닙을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제공한다. 이하 상세히 기재된 바와 같이, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 형태, 예를 들어 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 협착, 설하, 및 전신 흡수를 대상으로 하는 것, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트를 포함한, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있다.

[0132] 본원에서 사용되는 어구 "치료 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/위험비로 동물의 적어도 세포 하위집단에서 일부 목적하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 본 발명의 화합물을 포함하는 화합물, 물질, 또는 조성물의 양을 의미한다.

[0133] "약제학적으로 허용되는"이란 어구는 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험비에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 제형을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0134] 본원에서 사용되는 어구 "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상 화합물을 신체의 한 기관 또는 일부에서 신체의 다른 기관 또는 일부로 운반 또는 수송하는 것에 관련된 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제(예를 들어, 활택제, 활석 마그네슘, 스테아르산 칼슘 또는 아연, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 재료를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 혼용될 수 있고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용될 수" 있어야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스, 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스나트륨, 에틸 셀룰로스, 및 아세트산셀룰로스; (4) 분말 트래거켄스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원 제거수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카보네이트, 및/또는 폴리무수물; 및 (22) 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질.

[0135] 상기 제시한 바와 같이, 본 화합물의 특정 구현예는 아미노 또는 알킬아미노와 같은 염기성 작용기를 함유할 수 있고, 따라서 약제학적으로 허용되는 산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이와 관련하여 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명 화합물의 비교적 무독성인 무기 및 유기 산 부가염을 지칭한다. 이러한 염은 투여 비히클 또는 제형 제조 공정에서 인시투로 제조되거나, 또는 유리 염기 형태의 본 발명의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기산과 별도로 반응시키고 이렇게 형성된 염을 후속 정제 중에 단리시켜 제조될 수 있다. 대표적인 염은 브롬화수소산염, 염산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 발레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타타르산염, 나프틸산염, 메실산염, 글루코헵톤산염, 락토비온산염, 및 라우릴설포산염 등을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19] 참고).

[0136] 대상 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 무독성 유기 또는 무기산에서 유래된, 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 무독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 설판산, 인산, 질산 등과 같은 무기산에서 유래된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산,

스테아르산, 락트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설과닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄디설폰산, 옥살산, 이소티온산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다. TNO155의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어 숙신산염이다. 나자르티닙의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어 메실산염이다.

[0137] 다른 경우에, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 함유할 수 있고, 따라서 약제학적으로 허용되는 염기와 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 예에서 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명 화합물의 비교적 무독성인 무기 및 유기 염기 부가염을 지칭한다. 이러한 염은 마찬가지로, 투여 비히클 또는 제형 제조 공정에서 인시튜로 제조되거나, 또는 유리 산 형태의 정제된 화합물을 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기, 암모니아, 또는 약제학적으로 허용되는 유기 1차, 2차, 또는 3차 아민과 별도로 반응시켜 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토류 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. (예를 들어, 상기 문헌[Berge et al.] 참조)

[0138] 습윤제, 유화제, 및 활택제, 예컨대 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 작향제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0139] 약제학적으로 허용되는 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 아스코르브산, 시스테인 염산염, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제.

[0140] 본 발명의 제형은 경구, 비강, 국소(협착 및 설하를 포함함), 직장, 질, 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0141] 특정 구현예에서, 본 발명의 제형은 시클로덱스트린, 셀룰로스, 리포솜, 마이셀 형성제, 예를 들어 담즙산, 및 폴리머 담체, 예를 들어 폴리에스테르 및 폴리무수물로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제; 및 본 발명의 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제형은 본 발명의 화합물을 경구 생체이용 가능하게 한다.

[0142] 이러한 제형 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물을 담체 및 임의적으로 하나 이상의 보조 성분과 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 성형하여 제조된다.

[0143] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐, 카세제, 환제, 정제, 로젠지(향을 가미한 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용), 분말, 과립의 형태, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액, 현탁액, 또는 고체 분산물, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션, 또는 엘릭서 또는 시럽, 또는 파스틸(불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용), 및/또는 구강 세정액 등일 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연질약, 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0144] 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 투약 형태(캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립, 트로키 등)에서, 활성 성분은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 담체, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스, 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제 및 폴록사머 및 라우릴황산나트륨과 같은 계면활성제; (7) 예를 들어, 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트, 및 비이온성 계면활성제와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산

나트륨, 스테아르산, 및 이들의 혼합물과 같은 활택제; (10) 착색제; 및 (11) 크로스포비돈 또는 에틸 셀룰로스 와 같은 방출 조절제. 캡슐, 정제, 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-셀 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0145] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 활택제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 카복시메틸 셀룰로스나트륨), 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0146] 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립과 같은 본 발명의 약제학적 조성물의 정제, 및 기타 고체 투약 형태는 선택적으로 분할선이 새겨질 수 있거나, 장용 코팅 및 약제학적 제형 분야에서 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 셀로 제조될 수 있다. 이들은 또한 목적하는 방출 프로파일, 다른 폴리머 매트릭스, 리포솜, 및/또는 미소구체를 제공하기 위해, 예를 들어 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 사용하여 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 빠른 방출을 위해 제형화, 예를 들어 동결건조될 수 있다. 이들은 예를 들어 박테리아 함유 필터를 통한 여과에 의해 멸균되거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을 또는 이를 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 필요에 따라 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 상기 부형제 중 하나 이상과 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0147] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투약 형태는 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용 화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같이 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다.

[0148] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 착향제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0149] 현탁액은, 활성 화합물 이외에, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로스, 메타수산화알루미늄, 벤토나이트, 한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0150] 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0151] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 대상 화합물에 대한 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함함으로써 보장될 수 있다. 또한 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0152] 본 발명의 화합물이 인간 및 동물에게 의약품으로서 투여될 때, 이들은 그 자체로 제공되거나 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여, 예를 들어 0.1 내지 99%(더 바람직하게는, 10 내지 30%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0153] 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 약제학적 조성물은 당업자에게 알려진 통상적인 방법에 의해 약제학적으로 허용되는 투약 형태로 제형화된다.

[0154] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성 없이 특정 환자, 조성물, 및

투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 달라질 수 있다.

- [0155] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정 화합물, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 사용되는 특정 조성물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0156] 당해 분야에서 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준으로 약제학적 조성물에 사용된 본 발명 화합물의 투여량에서 시작하여 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0157] 일반적으로, 본 발명의 조합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 최저 용량인 각 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기술된 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0158] 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 담체(첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제형화된, 상기 기재된 바와 같은 대상 화합물 중 하나 이상의 치료 유효량을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0159] **실시예**
- [0160] TN0155 및 나자르티닙
- [0161] (3S,4S)-8-(6-아미노-5-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)피라진-2-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(TN0155)은 각각 W02015/107495의 실시예 69에 따라 합성된다. (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(나자르티닙)은 W02013/184757의 실시예 5에 따라 합성된다.
- [0162] 본원에 기재된 TN0155 및 나자르티닙의 유용성은 하기 실시예의 시험에 의해 입증될 수 있다.
- [0163] **실시예 1**
- [0164] EGFR 돌연변이 NSCLC 세포주에서 TN0155와 나자르티닙의 조합 시너지
- [0165] CCL(Cancer Cell Line Encyclopedia)에서 유래한 인간 암 세포주를 단일 뉴클레오티드 다형성 분석에 의해 인정하였고, 2012년 CCL 설립 당시 PCR 기반 검출 기술(IDEXX BioAnalytics)을 사용하여 마이코플라스마 감염에 대해 테스트하였다. 사용된 모든 세포주는 CCL 컬렉션 스톱에서 직접 해동하였다. 모든 세포주는 10% FBS(VWR)가 보충된, HT-29(McCoy's 5A), RKO(MEM α), MDST8(DMEM), A-427(MEM α) 및 MIA PaCa-2(DMEM)를 제외한 RPMI 배지(ThermoFisher Scientific)에서 배양하였다. 세포주는 해동 후 15 세대 이내에 사용되었고 6개월 미만 동안 계속 배양되었다.
- [0166] 조합 용량 매트릭스 분석을 위해 2000~3000개의 세포를 웰당 80 μL 배지의 96웰 플레이트에 시딩하였다. 이어서, 두 번째 날, 두 조합 작용제의 연속 희석액을 각각 20 μL 배지에 최종 표시된 농도의 6X로 첨가하였다. 3일 후, CellTiter-Glo 분석(Promega #G7573)에 의해 세포 생존율을 측정하였다. 화합물 처리된 세포의 (DMSO 처리 대조군에 대한) 억제 백분율의 평균 및 표준 편차(n = 3) 및 두 화합물 간의 시너지 점수를 결정하였다. 시너지 점수가 2보다 크면 상가적 효과보다는 시너지 효과가 있는 것으로 간주된다.
- [0167] 면역블롯팅의 경우: 2 mL 성장 배지의 세포(200,000~750,000개)를 6웰 플레이트(Corning, #3506)에 시딩하였다. 24시간 후, 세포를 표시된 농도 및 기간의 화합물 또는 성장 인자로 처리하였다. 세포를 1 mM EDTA 및 Halt 프로테아제와 포스파타제 억제제 각테일(Thermo Fisher Scientific #1861281)이 보충된 RIPA 완충액(Boston Bioproduct #BP-115)에서 얼음 위에서 용해시켰다. 용해물을 4°C에서 15분 동안 14,000 rpm으로 원심분리하고 BCA 단백질 분석(Thermo Fisher Scientific)을 사용하여 단백질 농도를 결정하였다. 동일한 양의 단백질을 NuPAGE 4%~12% 비스-트리스 겔(Thermo Fisher Scientific #WG1402BX10)에서 전기영동으로 분리하고, 표시된 1차 항체를 이용한 면역블롯을 위해 니트로셀룰로스 막(Bio-Rad, #1704159)으로 옮겼다. 결합된 1차 항체를 알렉스 플루오르(Alexa Fluor) 700과 접합된 염소 항-토끼 IgG 2차 항체 및 IRDye 800 CW와 접합된 염소 항-마우스 IgG 2차 항체를 사용하고 Odyssey 적외선 영상장치 시스템(Li-Cor)으로 스캔하여 시각화하였다. 다음의 1차 항체를 사용하였다: 포스포-ERK(Cell signaling Technology #4370), 포스포-AKT(Cell signaling Technology #4060), 튜블린(Cell signaling Technology #3873), KRAS(Proteintech #12063-1-AP), 포스포-MEK(Cell

signaling Technology #9154), 포스포-RSK3(Cell signaling Technology #9348), NRAS(Proteintech #10724-1-AP), HRAS(Proteintech #18925-1-AP), 포스포-RB(Cell signaling Technology #8516), 사이클린 D1(Cell signaling Technology #2978), 포스포-SHP2(Abcam #ab62322), 액틴(Cell signaling Technology #3700), 포스포-CRAF(Cell signaling Technology #9427) 및 포스포-CSF1R(Cell signaling Technology #3155).

[0168] GraphPad Prism 8 소프트웨어를 사용하여 통계 분석을 수행하고 곡선 적합도 및 IC₅₀ 값을 생성하였다. 통계적 유의성은 비대응, 대응 스튜던트 t 검정, 또는 만-휘트니 검정을 이용하여 결정하였다. 유의성은 p = 0.05로 설정하였다.

[0169] PC14 및 NCI-H1975 세포를 3배 연속 희석된 3 μM부터의 나자르티닙 및 10 μM부터의 TNO155의 8x8 조합 매트릭스로 처리하였다. 3일(PC14) 또는 6일(NCI-H1975) 후, Cell Titer-Glo® 분석을 사용하여 세포 증식을 측정하고 각 용량 조합의 발광 신호를 DMSO(비히클 대조)군의 발광 신호에 대해 정규화하였다. 성장 억제 백분율은 8x8 용량 그리드로 수치적으로 표시된다. PC14 세포에 대한 조합(Loewe 초과) 시너지 점수는 5.12였고, NCI-H1975 세포에 대한 조합 시너지 점수는 4.92였다.

[0170] EGFR 돌연변이 NSCLC 세포주에서 TNO155와 나자르티닙의 조합 시너지가 관찰되었고, 테스트한 세포주에서 시너지 점수는 2.03에서 5.12의 범위였다(도 1). PC14 세포에서, 조합 시너지는 단일 작용제 나자르티닙 또는 TNO155에 비해 오래 가는 pERK 예컨대, 억제 및 세포자멸사 마커, 예컨대, 절단된 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP)의 더 높은 유도에 기인할 수 있다.

[0171] EGFR 돌연변이 폐암 치료에서 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)의 임상 효능과 WT EGFR을 보존하는 것과 같은 1세대에서 3세대 EGFR 억제제로의 상당한 개선에도 불구하고 대부분의 환자에서 필연적으로 후천적 내성이 발생한다. EGFR TKI에 대한 내성의 일반적인 메커니즘 중 하나는 억제제 결합을 배제하는 1세대 TKI에 대한 T790M 및 3세대 TKI에 대한 C797S와 같은 EGFR의 게이트키퍼 돌연변이의 획득이다. SHP2는 EGFR의 하류에서 RAS 활성화를 매개하므로, SHP2 억제제의 효능은 EGFR T790M 및 C797S 돌연변이에 의해 영향 받지 않으며, 오시머티닙 치료 시에 재발한 일부 EGFR T790M 환자에서 볼 수 있듯이 오히려 두 돌연변이는 동일한 DNA 가닥(시스)에서 동시에 발생한다. TNO155는 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) 세포주에서 광범위하게 효과적이다. 테스트한 8개 세포주 중 6개는 나자르티닙/EGF816에 민감했으며 TNO155는 1.5 μM 미만의 IC₅₀ 값으로 3개 세포주에서 활성을 보였다(NCI-H3255, HCC827 및 PC9(표 1 참조):

[0172] [표 1]

세포주	EGFR 돌연변이	나자르티닙 IC ₅₀ (μM)	TNO155 IC ₅₀ (μM)	나자르티닙+ TNO155 시너지점수
NCI-H3255	L858R	0.01	0.12	3.79
HCC827	ex19del	0.04	0.70	5.94
PC9	ex19del	0.01	1.46	3.39
PC14	ex19del	0.05	5.01	6.17
HCC4006	ex19del	0.06	>10	1.59
NCI-H1975	L858R/T790M	0.17	>10	4.92
HCC2279	ex19del	>3	>10	1.15
NCI-H1650	ex19del	>3	>10	1.52

[0173] TNO155는 조합 용량 매트릭스 분석에서 EGFR 돌연변이 세포 증식을 억제하는 나자르티닙과 상승 작용을 한다. 흥미롭게도, TNO155와 나자르티닙은 TNO155 단독에 둔감한 2개의 세포주(PC14 및 NCI-H1975)를 포함하여 6개의 나자르티닙 민감성 세포주 중 5개에서 강력한 시너지를 나타냈다(시너지 점수 > 2). PC14 및 NCI-H1975 세포에서 나자르티닙과 TNO155의 시너지는 넓은 범위의 나자르티닙 농도와 낮은 농도의 TNO155(예를 들어, 0.124 μM)에서 관찰되었으며, 여기서 TNO155는 두 세포주에서 단일 작용제 활성이 결합되어 있어(도 1, Loewe 초과 매트릭스 그리드 참조), TNO155의 기여는 EGFR TKI를 이용한 치료 시 피드백 활성화될 수 있는 대안적인 RTK 신호 전달의 억제에서 비롯됨을 보여준다. PC14 세포에서, 초기 저해 후 0.1 μM의 나자르티닙으로 24시간 처리한 후 p-ERK 수준의 반응이 관찰되었으며, 이는 더 높은 용량의 나자르티닙(0.3 μM)에 의해 차단될 수 없었다(도 2

참조). 유사하게, TN0155는 4시간에 p-ERK 수준을 효과적으로 감소시켰으나, 또한 24시간에 반응을 겪었는데, TN0155와 나자르티닙의 조합은 ERK의 지속적인 억제를 달성했다. 이 조합은 또한 절단된 PARP(c-PARP) 및 BIM의 증가된 수준에 의해 입증된 바와 같이 24시간에 단일 작용제보다 더 강한 세포자멸사 반응을 유도했다(도 2 참조).

[0175] 또한, TN0155와 FDA가 승인한 3세대 EGFR TKI인 오시머티닙의 조합은 EGFR 돌연변이 폐암 환자 유래 종양 모델 패널에서 마우스 임상 시험 형식으로 평가되었으며, 3가지 EGFR^(L858R) 모델(29666HXXTM, 29667HXXTM 및 29665HXXTM)에서 조합 이점이 발견되었다. 이러한 모델(도 3 참조)에서, TN0155는 마우스에서 짧은 반감기로 인해 1일 2회(BID) 투여되었으며, 최대 허용 용량은 체중 킬로그램당 20 mg(mpk)이다. 마우스 임상 시험 조합에서, 특정 조합의 내약성 이유로 TN0155의 용량을 10 mpk로 감소시켰다. 29666HXXTM에서, 오시머티닙(10 mpk, 1일)은 일시적인 효능만 보여주었지만 TN0155(10 mpk, BID)는 종양 성장을 효과적으로 늦추었다. 거의 완전한 종양 퇴행을 달성한 것은 조합물이었다. 29667HXXTM 및 29665HXXTM에서 오시머티닙은 각각 보통의 항종양 활성과 강력한 항종양 활성을 나타냈으나, TN0155는 시험관 내 일부 EGFR 돌연변이 세포주에서 볼 수 있듯이 최소한의 활성을 나타냈지만 오시머티닙의 효능을 눈에 띄게 증진시켰다. 이러한 데이터는 TN0155가 EGFR TKI에 대한 후천적 내성을 극복하고 이들의 효능을 증진시킬 수도 있음을 시사한다.

[0176] **실시예 2**

[0177] 기준선에서 생검이 가능한 질환이 있는 환자를 선택하였고, 이 연구에서 치료 중에 다시 선택하였다. 환자는 다음의 질환을 앓았다: 활성화 EGFR 돌연변이를 보유하고 표준 치료(SOC) EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)로 진행하였고(또는 이용 가능한 SOC EGFR TKI가 없음) 백금 함유 병용 화학요법으로 진행한 진행성 NSCLC; 또는 SOC로 진행한 KRAS G12 돌연변이를 보유하는 진행성 NSCLC; 또는 백금 함유 병용 화학요법으로 진행한 진행성 HNSCC; 또는 백금 함유 화학요법으로 진행한 진행성 식도 SCC; 또는 활성화 KRAS(KRAS G12C 제외), NRAS 또는 BRAF 돌연변이가 없고 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸으로 진행한 진행성 CRC; 또는 SOC로 진행한 진행성 NRAS/BRAF WT 피부 흑색종; 또는 SOC로 진행한 진행성 GIST.

[0178] 또한, 다음을 앓고 있는 환자가 포함되었다:

[0179] a. 오시머티닙 또는 나자르티닙으로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하는 진행성 NSCLC.

[0180] b. 1세대 및/또는 2세대 EGFR TKI(예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙, 아파티닙)로 진행 후 EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고 이러한 작용제로 진행 후 T790 돌연변이가 없는 것으로 밝혀진 진행성 NSCLC.

[0181] c. EGFR TKI 민감성 EGFR 돌연변이(예를 들어, 엑손 19 결실, L858R)를 보유하고, 가장 최근의 선행 요법으로 오시머티닙으로 진행 중(연구 치료 시작 전 2주까지 오시머티닙 치료를 계속함)(따라서, 오시머티닙은 스크리닝 기간 동안 계속될 수 있음)인 진행성 NSCLC. 최근에 오시머티닙을 중단한 환자의 경우 예외가 가능하다.

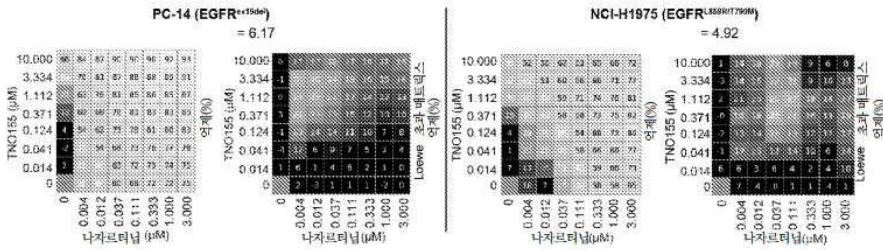
[0182] 이 연구에서 나자르티닙의 시작 용량은 150 mg QD이며 지속적으로 투여된다. 나자르티닙에 대한 최초의 인간 연구인 CEGF816X2101에서 1일 75 mg에서 1일 350 mg까지의 나자르티닙의 용량을 조사하였다. 최대 허용 용량은 확립되지 않았고, 모든 용량에서 항종양 효능이 관찰되었다. 전반적인 안전성, 내약성 및 효능 데이터를 기반으로, 1일 150 mg이 연구 CEGF816X2101의 II상 부분에 대한 권장 용량으로 선택되었다. 따라서, 150 mg QD의 선택된 나자르티닙 용량은 환자에게 허용된 최고 용량의 절반 미만인 활성 용량이므로, TN0155와의 조합을 위한 적절한 치료 창을 허용한다. 나자르티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. TN0155는 CYP3A4의 유도제나 억제제가 아니므로 나자르티닙 혈중 농도에 대한 TN0155의 효과는 예상되지 않는다. 나자르티닙과 조합한 TN0155의 시작 용량은 20 mg QD, 2주 투약/1주 휴약이다. TN0155 60 mg QD, 2주 투약/1주 휴약 및 40 mg QD, 3주 투약/1주 휴약의 요법이 환자에서 테스트되었고 허용되었다. 따라서, 20 mg QD의 시작 용량, 2주 투약/1주 휴약은 나자르티닙 150 mg QD와의 조합에 대한 적절한 내약성 한계를 제공한다.

[0183] 본 명세서에 기재된 실시예 및 구현에는 단지 예시의 목적을 위한 것이고, 이에 비추어 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이며, 이러한 변형 또는 변경은 본 출원의 사상과 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.

도면

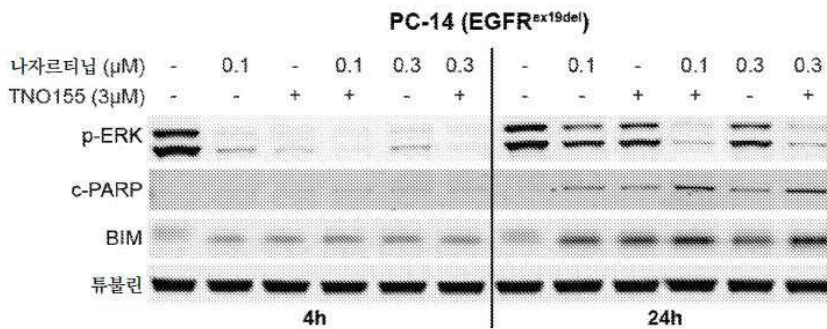
도면1

PC-14 및 NCI-H1975 세포에 대한 항증식 효과를 평가하는 TNO155 및 나자르티닙의 조합 용량 매트릭스.



도면2

4시간 또는 24시간 동안 나자르티닙(0.1 또는 0.3 μM), 3 μM TNO155, 또는 나자르티닙과 TNO155의 조합으로 처리된 PC-14 세포의 용해물을 이용한 표시된 단백질의 면역블롯.



도면3

비히클, 오시머티닙(10 mg/kg 체중(mpk), 1일), TNO155(10 mpk, 1일 2회) 또는 오시머티닙과 TNO155의 조합을 이용한 치료 후 시간 경과에 따른 누드 마우스에서 EGFR 돌연변이 NSCLC 환자 유래 이종이식편의 종양 부피의 변화 백분율.

