



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0019097
(43) 공개일자 2024년02월14일

| | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 47/64 (2017.01) A61K 31/4745 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 A61K 47/64 (2017.08) A61K 31/4745 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7040934</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년04월28일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년11월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/071967</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/232808 국제공개일자 2022년11월03일</p> <p>(30) 우선권주장 63/181,640 2021년04월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 싸이브렉사 2, 인크. 미국 06511 코네티컷주 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴 395 사이언스 파크 5</p> <p>(72) 발명자 파랄카르 비쉬와스 미국 코네티컷주 06511 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴 395 사이언스 파크 5 데실리스 아더 피. 미국 코네티컷주 06511 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴 395 사이언스 파크 5</p> <p>(74) 대리인 장훈</p> |
|---|---|

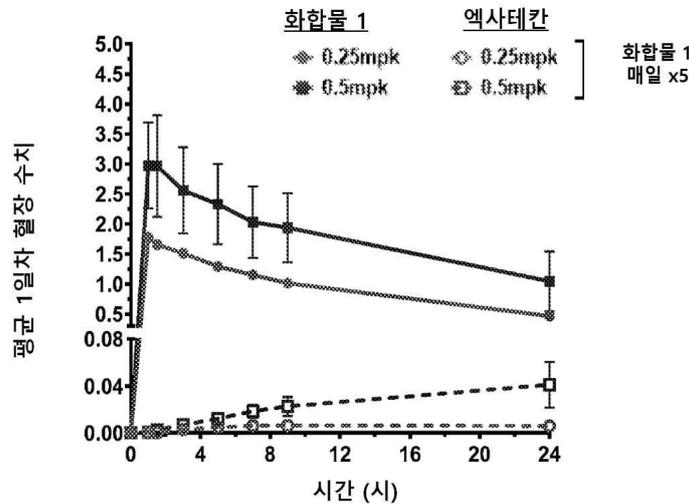
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 토포이소머라아제 I 억제제의 펩타이드 접합체 투여 요법

(57) 요약

본 발명은 암과 같은 질병의 치료에 유용한 토포이소머라아제 I 억제제의 펩타이드 공액체(예를 들어, 토포이소머라아제 I 억제제 엑사테칸의 펩타이드 공액체)의 투여 요법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

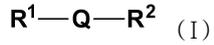
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서의 암 치료 방법:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

R¹은 펩타이드이고;

R²은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고

Q는 연결기이며 이는 잔기 R¹ 및 R²에 공유 결합되고;

여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, R¹은 구조적으로 제한된 펩타이드인, 방법.

청구항 3

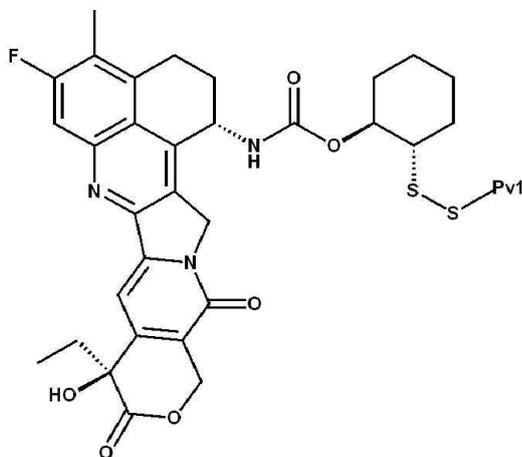
청구항 1에 있어서, R¹은 pH가 약 6.0 미만인 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 -QR²를 선택적으로 전달할 수 있는 펩타이드인, 방법 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서, R²는 캄토테칸, 오포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 실라테칸(DB-67, AR-67), 코시테칸(BNP-1350), 루르토테칸, 지마테칸(ST1481), 벨로테칸(CKD-602), 루비테칸, 토포테칸, 데룩스테칸, 또는 엑사테칸의 라디칼인, 방법 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

환자에게 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서의 암 치료 방법:



화합물 1,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDILLDLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

여기서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 환자에게 정맥 주사로 투여하는 방법.

청구항 7

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 8

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 9

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 10

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 11

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.50 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 12

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.75 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 13

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 14

청구항 5-13 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 연속적인 투여 스케줄로 투여하는 방법.

청구항 15

청구항 5-13 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 각 주기는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는 연속된 일수의 제1 기간 및 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되지 않는 연속된 일수의 제2 기간을 포함하는 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 7일 내지 60일인 방법.

청구항 17

청구항 15에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 14일 내지 30일인 방법.

청구항 18

청구항 15에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 21일인 방법.

청구항 19

청구항 15-18 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 5일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 20

청구항 15-18 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 3일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 21

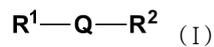
청구항 15-18 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 2일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 22

청구항 15-18 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 1일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 23

환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서의 암 치료 방법:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

R^1 은 펩타이드이고;

R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고

Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;

여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.

청구항 24

청구항 23항에 있어서 R^1 은 구조적으로 제한된 펩타이드인, 방법.

청구항 25

청구항 23항에 있어서 R^1 은 pH가 약 6.0 미만인 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 $-QR^2$ 를 선택적으로 전달할 수 있는 펩타이드인, 방법 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

청구항 23에 있어서, R^2 는 캄토테신, 오포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 실라테칸(DB-67, AR-67), 코시테칸(BNP-1350), 루르토테칸, 지마테칸(ST1481), 벨로테칸(CKD-602), 루비테칸, 토포테칸, 데룩스테칸, 또는 엑사테칸의 라디칼인, 방법 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

환자에게 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서의 암 치료 방법:

청구항 35

청구항 27 또는 28에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 60 mg/m²의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 36

청구항 27-35 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 연속적인 투여 스케줄로 투여하는 방법.

청구항 37

청구항 27-36 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 주 1회 투여하는 방법.

청구항 38

청구항 27-35 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 각 주기는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는 연속된 일수의 제1 기간 및 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되지 않는 연속된 일수의 제2 기간을 포함하는 방법.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 7일 내지 60일인 방법.

청구항 40

청구항 38에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 14일 내지 30일인 방법.

청구항 41

청구항 38에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 21일인 방법.

청구항 42

청구항 38-41 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 5일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 43

청구항 38-41 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 3일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 44

청구항 38-41 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 2일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 45

청구항 38-41 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 1일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 46

청구항 1-45 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 난소암, 소세포폐암(SCLC), 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 위암, 식도암, 대장암, 췌장암, 요로상피암 및 육종으로부터 선택되는 방법.

청구항 47

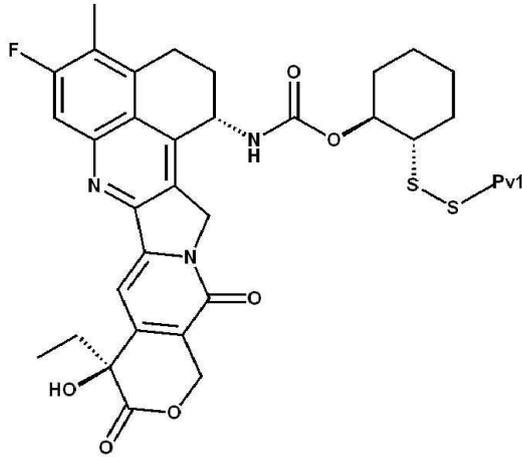
청구항 1-46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 암에 대한 적어도 하나의 이전 치료에 실패한 적이 있는 방법.

청구항 48

청구항 1-47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가적인 요법과 조합하여 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 49

다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 환자에게 비경구 전달 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 방법:



화합물 1,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

여기서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 환자에게 정맥 주사로 투여하는 방법.

청구항 51

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 52

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 53

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 54

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 55

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.50 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 56

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.75 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 57

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 58

청구항 49-57 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 연속적인 투여 스케줄로 투여하는 방법.

청구항 59

청구항 49-57 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 각 주기는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는 연속된 일수의 제1 기간 및 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되지 않는 연속된 일수의 제2 기간을 포함하는 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 7일 내지 60일인 방법.

청구항 61

청구항 59에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 14일 내지 30일인 방법.

청구항 62

청구항 59에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 21일인 방법.

청구항 63

청구항 59-62 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 5일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 64

청구항 59-62 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 3일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 65

청구항 59-62 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 2일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 66

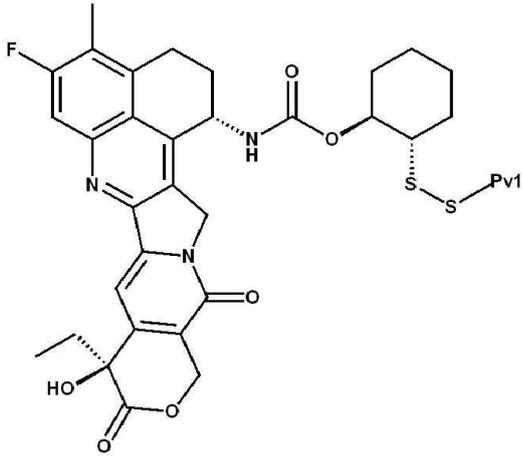
청구항 59-62 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 1일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 67

청구항 49-66 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가적인 요법과 조합하여 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 68

다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 환자에게 비경구 전달 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 방법:



화합물 1,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

ADDQNPWRAYLDDLFPDILLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

여기서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 환자에게 정맥 주사로 투여하는 방법.

청구항 70

청구항 68 또는 69에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 일일 용량으로 투여되는 방법.

청구항 71

청구항 68 또는 69에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m²의 일일 용량으로 투여되는 방법.

청구항 72

청구항 68 또는 69에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m² 내지 약 45 mg/m²의 일일 용량으로 투여되는 방법.

청구항 73

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m²의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 74

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m²의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 75

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 45 mg/m²의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 76

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 60 mg/m²의 일일 용량으로 투여하는 방법.

청구항 77

청구항 68-76 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 연속적인 투여 스케줄로 투여하는 방법.

청구항 78

청구항 68-77 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 주 1회 투여하는 방법.

청구항 79

청구항 68-76 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 각 주기는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는 연속된 일수의 제1 기간 및 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되지 않는 연속된 일수의 제2 기간을 포함하는 방법.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 7일 내지 60일인 방법.

청구항 81

청구항 79에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 14일 내지 30일인 방법.

청구항 82

청구항 79에 있어서, 각 주기의 전체 기간은 21일인 방법.

청구항 83

청구항 79-82 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 5일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 84

청구항 79-82 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 3일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 85

청구항 79-82 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 2일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

청구항 86

청구항 79-82 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 1일이고, 제2 기간은 주기의 나머지인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 암과 같은 질병의 치료에 유용한 토포이소머라아제 I 억제제의 펩타이드 공액체(예를 들어, 토포이소머라아제 I 억제제 엑사테칸의 펩타이드 공액체)의 투여 요법에 관한 것이다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 43236-0019W01_ST25.txt라는 ASCII 텍스트 파일로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. 2022년

4월 26일에 생성된 ASCII 텍스트 파일의 크기는 2.20KB이다. ASCII 텍스트 파일의 자료는 여기에 참조로 통합된다.

배경 기술

[0005]

발명의 배경

[0006]

암은 세포 성장의 비정상적인 조절을 특징으로 하는 질병군이다. 연간 암 발병률은 미국에서만 160만 명이 넘는 것으로 추산된다. 수술, 방사선, 화학 요법 및 호르몬이 암 치료에 사용되지만 여전히 미국에서 두 번째로 큰 사망 원인이다. 매년 약 600,000명의 미국인이 암으로 사망하는 것으로 추산된다.

[0007]

약제의 전신 투여에 의한 인간의 암 치료는 종종 암세포의 특징인 통제되지 않은 복제를 늦추거나 종결시킴으로써 작용한다. 이러한 약제의 한 부류는 토포이소머라아제 I 억제제이다. 토포이소머라아제 I 효소는 슈퍼코일 DNA를 이완시키고 DNA 나선 제약을 완화하며 전사 조절에 중요한 역할을 한다. Li, M., Genomics Proteomics Bioinformatics 14 (2016), 166-171 참조. 토포이소머라아제 I은 DNA 복제 및 전사의 동적 기능으로 인해 포유류 시스템의 발달에 필수적이다. 그러나 전사 조절에 직접적인 역할을 하기 때문에 토포이소머라아제 I 기능 장애는 비정상적인 세포 기능으로 이어질 수 있다. Li, M., Genomics Proteomics Bioinformatics 14 (2016), 166-171 참조. 따라서 암, 신경 퇴행성 질환 및 자가 면역 질환과 같은 여러 인간 질병은 토포이소머라아제 I 조절 및 활성과 관련이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008]

토포이소머라아제 I의 억제제는 항암제로서 개발되어 왔으며 계속 개발되고 있다. 특히 토포이소머라아제 I 억제제는 대장암, 위암 등의 치료에 널리 사용되고 있다. Ogitani, Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016), 5069-5072 참조. 토포이소머라아제 I 억제제는 암 치료에 유용하지만, 호중구 감소증 및 심한 설사를 포함한 부작용도 나타낸다. 이러한 병든 조직에 토포이소머라아제 억제제를 우선적으로 전달하면 이러한 심각한 부작용을 피할 수 있다. 토포이소머라아제 I 억제제의 펩타이드 공액체는 미국 특허 출원 공개번호 US 2021/009719에 기재되어 있다. 토포이소머라아제 억제제의 펩타이드 공액체와 이의 투여 요법에 대한 추가 개발이 필요하다.

과제의 해결 수단

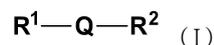
[0009]

개요

[0010]

본 개시는, 그 중에서도, 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서의 암 치료 방법을 제공한다:

[0011]



[0012]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

[0013]

R^1 은 펩타이드이고;

[0014]

R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고

[0015]

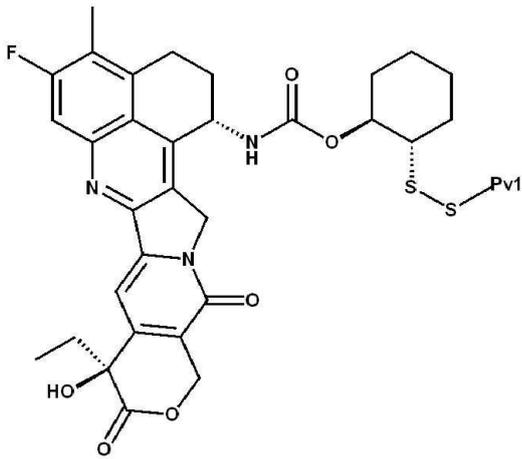
Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;

[0016]

여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

[0017]

본 개시는, 그 중에서도, 환자에게 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서의 암 치료 방법을 제공한다:



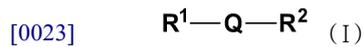
[0018] 화합물 1,

[0019] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pvl은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

[0020] ADDQNPWRAYLDLLFPTDILLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

[0021] 여기서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

[0022] 본 개시는 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서의 암 치료 방법을 추가로 제공한다:



[0024] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

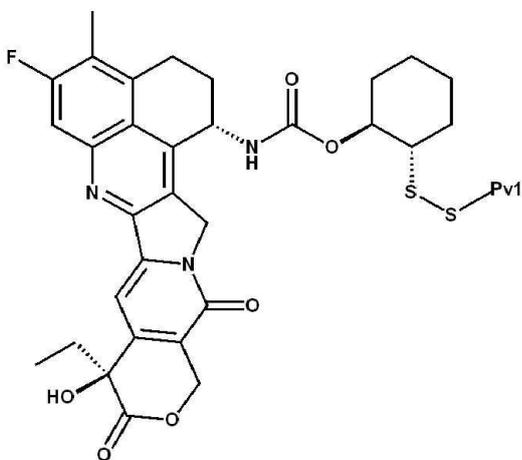
[0025] R^1 은 펩타이드이고;

[0026] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고

[0027] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;

[0028] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.

[0029] 본 개시는 환자에게 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서의 암 치료 방법을 추가로 제공한다:



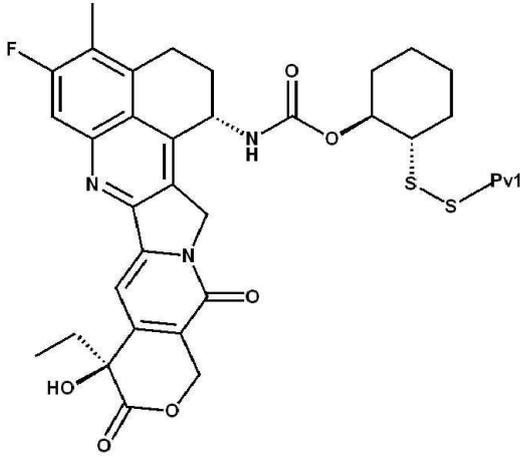
[0030] 화합물 1,

[0031] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 Pvl은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

[0032] ADDQNPWRAYLDLLFPTDILLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

[0033] 여기서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.

[0034] 본 개시는 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 환자에게 비경구 전달하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 방법을 추가로 제공한다:



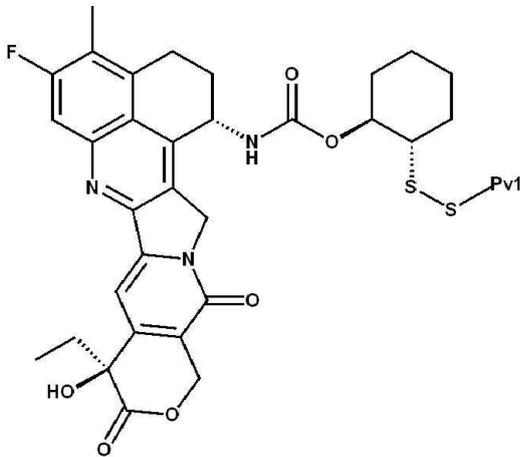
[0035] 화합물 1,

[0036] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

[0037] ADDQNPRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

[0038] 여기서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

[0039] 본 개시는 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 환자에게 비경구 전달 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 방법을 추가로 제공한다:



[0040] 화합물 1,

[0041] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이고:

[0042] ADDQNPRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); 그리고

[0043] 여기서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.

[0044] 본 개시는 암의 치료를 위한 의약품의 제조에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용을 추가로 제공한다.

[0045] 본 개시는 본원에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 제공한다.

[0046] 본 개시는 암의 치료를 위한 의약품의 제조에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용을 추가로 제

공한다.

[0047] 본 개시는 본원에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0048] **도면의 간단한 설명**

도 1A는 1일 시점의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 A)의 평균 혈장 수치를 보여준다.

도 1B는 4일 시점의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 A)의 평균 혈장 수치를 보여준다.

도 2A는 1일 시점의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 B)의 평균 혈장 수치를 보여준다.

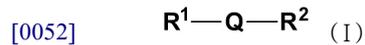
도 2B는 3일 시점의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 B)의 평균 혈장 수치를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] **상세한 설명**

[0050] 화학식 (I)의 화합물 투여

[0051] 본 개시는, 그 중에서도, 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서의 암 치료 방법을 제공한다:



[0053] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

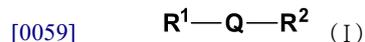
[0054] R^1 은 펩타이드이고;

[0055] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고

[0056] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;

[0057] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

[0058] 본 개시는 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서의 암 치료 방법을 추가로 제공한다:



[0060] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

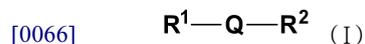
[0061] R^1 은 펩타이드이고;

[0062] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고;

[0063] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고; 그리고

[0064] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.

[0065] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물:



[0067] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 추가로 제공하며, 이는 상기 환자에게 상기 화합물을 비경구 전달하는 단계를 포함하며, 여기서:

- [0068] R^1 은 펩타이드이고;
- [0069] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고
- [0070] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;
- [0071] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.
- [0072] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물:
- [0073] R^1-Q-R^2 (I)
- [0074] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 추가로 제공하며, 이는 상기 환자에게 상기 화합물을 비경구 전달하는 단계를 포함하며, 여기서:
- [0075] R^1 은 펩타이드이고;
- [0076] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고
- [0077] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;
- [0078] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.
- [0079] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물:
- [0080] R^1-Q-R^2 (I)
- [0081] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 추가로 제공하며, 이는 상기 환자에게 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 비경구 전달하는 단계를 포함하며, 여기서:
- [0082] R^1 은 펩타이드이고;
- [0083] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고
- [0084] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;
- [0085] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.
- [0086] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물:
- [0087] R^1-Q-R^2 (I)
- [0088] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 추가로 제공하며, 이는 상기 환자에게 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 비경구 전달하는 단계를 포함하며, 여기서:
- [0089] R^1 은 펩타이드이고;
- [0090] R^2 은 토포이소머라아제 I에 결합하는, 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기이고; 그리고
- [0091] Q는 연결기이며 이는 잔기 R^1 및 R^2 에 공유 결합되고;
- [0092] 여기서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 일일 용량으로 투여된다.
- [0093] 일부 구체예에서, R^1 의 펩타이드는 아미노산 10~50개, 아미노산 20~40개, 아미노산 10~20개, 아미노산 20~

30개, 또는 아미노산 30~40개를 갖는다.

[0094] 일부 구체예에서, R^1 의 펩타이드는 구조적으로 제한된 펩타이드다. 구조적으로 제한된 펩타이드는, 예를 들어, 거대환상 펩타이드 및 스테이플 펩타이드를 포함할 수 있다. 스테이플 펩타이드는 두 아미노산 결사슬 사이의 공유 결합에 의해 제약을 받는 펩타이드로, 펩타이드 거대사이클을 형성한다. 구조적으로 제한된 펩타이드는, 예를 들어 다음 문헌에 기재되며: Guerlavais et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2014, 49, 331-345; Chang et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2013), 110(36), E3445-E3454; Tesauro et al., Molecules 2019, 24, 351-377; Dougherty et al., Journal of Medicinal Chemistry (2019), 62(22), 10098-10107; 및 Dougherty et al., Chemical Reviews (2019), 119(17), 10241-10287, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0095] 일부 구체예에서, R^1 의 펩타이드는 예를 들어, 미국 특허 제8,076,451호 및 제9,289,508호 및 미국 특허 공개번호 제2019/209580호(이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 환경적으로 민감한 펩타이드이지만, 이러한 선택적 삽입이 가능한 또 다른 펩타이드가 사용될 수 있다. 또 다른 적합한 펩타이드는, 예를 들어, 문헌 Weerakkody, et al., PNAS 110(15), 5834-5839 (April 9, 2013)에 기재되어 있으며, 이는 또한 그 전체가 본원에 참고문헌으로 포함된다. 이론에 얽매이지 않고 환경적으로 민감한 펩타이드는 구조적 변화를 겪고 생리학적 변화(예: pH)에 반응하여 세포막을 가로질러 삽입되는 것으로 믿어진다. 펩타이드는 산성 조직을 표적으로 삼고 낮은 세포의 pH에 반응하여 세포막을 가로질러 극성 세포 불투과성 분자를 선택적으로 전위시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드는 약 6.0 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 분자를 선택적으로 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드는 약 6.5 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 분자를 선택적으로 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드는 약 5.5 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 분자를 선택적으로 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드는 약 5.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 분자를 선택적으로 전달할 수 있다.

[0096] 용어 "산성 및/또는 저산소성 맨틀"은 pH가 7.0 미만이고 바람직하게는 6.5 미만인 병든 조직 내의 세포의 환경을 지칭한다. 산성 또는 저산소성 맨틀은 보다 바람직하게는 약 5.5의 pH를 가지며, 가장 바람직하게는 약 5.0의 pH를 갖는다. 상기 화학식 (I)의 화합물은 pH 의존적인 방식으로 산성 및/또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 삽입하여 R^2 -를 세포 내로 삽입하고, 그 후 이황화 연결기를 절단하여 유리 R^2H 를 전달한다. 화학식 (I)의 화합물은 pH-의존적이기 때문에, 이들은 세포를 둘러싸고 있는 산성 또는 저산소성 맨틀의 존재 하에서만 세포막을 가로질러 우선적으로 삽입하며 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖지 않는 "정상" 세포의 세포막은 가로지르지 않는다. 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포의 예는 암세포이다.

[0097] 펩타이드 R^1 또는 펩타이드 R^1 의 삽입 모드 또는 세포막을 가로지르는 본 발명의 화합물의 삽입 모드를 지칭하기 위해 본원에서 사용되는 "pH-민감성" 또는 "pH-의존성"이라는 용어는 펩타이드가 중성 pH에서 막 지질 이중층보다 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막 지질 이중층에 대해 더 높은 친화성을 갖는다는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 세포막 지질 이중층이 산성 또는 저산소성 맨틀("병든" 세포)을 가질 때, 세포막을 통해 삽입하여 R^2 -를 세포의 내부에 삽입하지만(따라서 상술한 바와 같이 R^2H 를 전달함), 맨틀(세포막 지질 이중층의 환경)이 산성 또는 저산소성("정상적인" 세포)이 아닐 때는 세포막을 통해 삽입하지 않는다. 이러한 우선적 삽입은 막 삽입을 용이하게 하는 나선형 구조를 형성하는 펩타이드 R^1 의 결과로 달성되는 것으로 믿어진다.

[0098] 일부 구체예에서, R^1 의 펩타이드는 하기 서열 중 적어도 하나를 포함한다:

[0099] ADDQNPRAYLDLLFPTDLLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),

[0100] AEQNPIYWARYADWLFPTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2);

[0101] ADDQNPRAYLDLLFPTDLLLLDLDLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3);

[0102] Ac-AAEQNPIYWARYADWLFPTPLLLLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4); 및

[0103] AAEQNPIYWARYADWLFPTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID No. 5; Pv5).

[0104] 일부 구체예에서, R^1 의 펩타이드는 하기 서열 중 적어도 하나를 포함한다:

- [0105] ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),
- [0106] AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2), 및
- [0107] ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).
- [0108] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1)을 포함한다.
- [0109] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2)을 포함한다.
- [0110] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3)을 포함한다.
- [0111] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4)을 포함한다.
- [0112] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5; Pv5)을 포함한다.
- [0113] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1)로 본질적으로 구성된다.
- [0114] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2)로 본질적으로 구성된다.
- [0115] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3)로 본질적으로 구성된다.
- [0116] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4)로 본질적으로 구성된다.
- [0117] 일부 구체예에서, R¹의 펩타이드는 서열 AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5; Pv5)로 본질적으로 구성된다.
- [0118] 추가의 펩타이드는 미국 특허 공개번호 US 2019/209580, 미국 특허 출원 No. 16/925,094 및 미국 특허 출원 No. 16/924,445에 개시되며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 포함된다.
- [0119] 용어 "소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기" 또는 "토포이소머라아제 I 억제제"는 토포이소머라아제 I에 결합하는 화합기를 지칭한다. 소분자 토포이소머라아제 I 표적화 잔기는 토포이소머라아제 I의 활성을 억제하는 화합물로부터 유래된 기일 수 있다. 토포이소머라아제 억제제는 캄프토테신 및 이들의 유도체 및 유사체, 예컨대 오포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 실라테칸(DB-67, AR-67), 코시테칸(BNP-1350), 루르토테칸, 기마테칸(ST1481), 벨로테칸(CKD-602), 루비테칸, 토포테칸, 데룩스테칸 및 엑사테칸을 포함한다. 토포이소머라아제 억제제는 예를 들어 다음 문헌에 기재되어 있다: Ogitani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (2016), 5069-5072; Kumazawa, E., *Cancer Chemother Pharmacol* 1998, 42: 210-220; Tahara, M, *Mol Cancer Ther* 2014, 13(5): 1170-1180; Nakada, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2016, 26: 1542-1545.
- [0120] 토포이소머라아제 I 표적화 잔기를 갖는 화학식 (I)의 화합물은 미국 특허출원 공개번호 제2021/0009719호에 기재되어 있다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서, R²는 캄토테신, 오포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 실라테칸(DB-67, AR-67), 코시테칸(BNP-1350), 루르토테칸, 지마테칸(ST1481), 벨로테칸(CKD-602), 루비테칸, 토포테칸, 데룩스테칸, 또는 엑사테칸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서, R²는 엑사테칸이다.
- [0121] 잔기 Q는 연결기이며, 이는 펩타이드와 토포이소머라아제 I 억제제 사이의 테더(tether)를 제공하는 R¹ 및 R²에 공유결합되며, 공액체 또는 이의 일부가 세포 내부에 있을 때 절단될 수 있다. 일부 구체예에서, Q는 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 25, 1 내지 20, 1 내지 15, 1 내지 10, 또는 1 내지 5개의 사슬 원자의 사슬이고, 이들은 임의로 1 내지 10 R^q 치환기로 치환되고, 여기서 Q의 하나 이상의 사슬 탄소 원자는 산화되어 카르보닐(C=

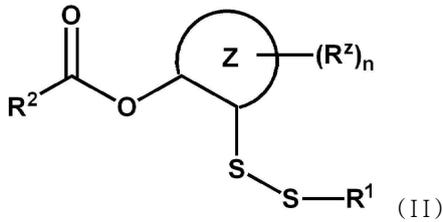
0)을 형성할 수 있고, 여기서 하나 이상의 N 및 S 사슬 원자가 각각 임의로 산화되어 아민 산화물, 설펍사이드 또는 술폰닐기를 형성할 수 있고; 여기서

[0122] 각각의 R^q 는 독립적으로 OH, CN, $-COOH$, NH_2 , 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 페닐, 5-6 멤버 헤테로아릴, 4-6 멤버 헤테로사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, $NH(C_{1-6}$ 알킬) 및 $N(C_{1-6}$ 알킬)₂로부터 선택되며, 여기서 R^q 의 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 4-6 멤버 헤테로사이클로알킬, 및 5-6 멤버 헤테로아릴은 각각 임의로 할로, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, 페닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 5- 또는 6-멤버 헤테로아릴 또는 4-6 멤버 헤테로사이클로알킬로 치환되며; 그리고

[0123] 두 개의 R^q 그룹은 부착된 사슬 원자와 함께 페닐, 5-6 멤버 헤테로아릴, 4-6 멤버 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 고리를 형성 할 수 있다.

[0124] 일부 구체예에서, R^q 는 OH, CN, $-COOH$, NH_2 , 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, $NH(C_{1-6}$ 알킬) 및 $N(C_{1-6}$ 알킬)₂로부터 독립적으로 선택된다.

[0125] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (II)의 화합물:



[0126] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기서:

[0128] R^1 은 펩타이드이고;

[0129] R^2 은 토포이소머라아제 I 억제제이고;

[0130] 고리 Z는 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬 고리 또는 모노사이클릭 5-7 멤버 헤테로사이클로알킬 고리이고;

[0131] 각각의 R^Z 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 선택되고;

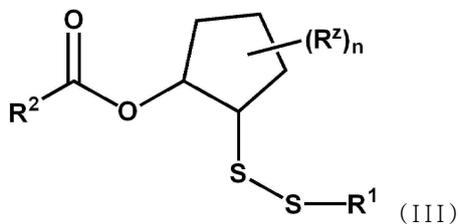
[0132] 또는 두 개의 인접한 R^Z 은 이들이 부착된 원자와 함께 융합 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬 고리, 융합 모노사이클릭 5-7 멤버 헤테로사이클로알킬 고리, 융합 C_{6-10} 아릴 고리, 또는 융합 6-10 멤버 헤테로아릴 고리를 형성하며, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0133] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐로부터 선택되고, 이들은 각각 할로, OH, CN, 및 NO_2 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

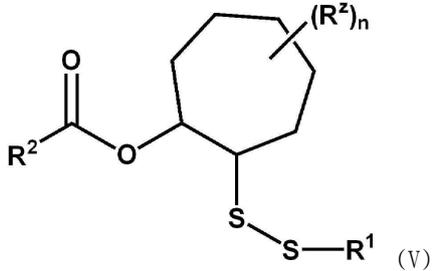
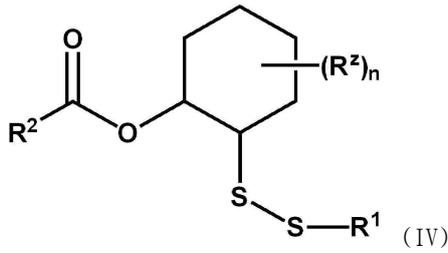
[0134] n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0135] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, R^1 은 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, 또는 SEQ ID NO:5의 서열을 포함하는 펩타이드이다.

- [0136] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, R^1 은 Pv1, Pv2, Pv3, Pv4, 또는 Pv5이다.
- [0137] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, R^1 은 R^1 의 시스테인 잔기를 통해 코어에 부착되고, 여기서 화학식 II에서 이황화 잔기의 황 원자 중 하나는 시스테인 잔기로부터 유도된다.
- [0138] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, R^2 는 캄토테신, 오포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 실라테칸(DB-67, AR-67), 코시테칸(BNP-1350), 루르토테칸, 지마테칸(ST1481), 벨로테칸(CKD-602), 루비테칸, 토포테칸, 테룩스테칸, 또는 엑사테칸이다.
- [0139] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, R^2 는 엑사테칸이다.
- [0140] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, R^2 는 N 원자를 통해 코어에 부착된다.
- [0141] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬 고리이다.
- [0142] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 사이클로펜틸 고리이다.
- [0143] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 사이클로헥실 고리이다.
- [0144] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 사이클로헵틸 고리이다.
- [0145] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 모노사이클릭 5-7 멤버 헤테로사이클로알킬 고리이다.
- [0146] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 5-멤버 헤테로사이클로알킬 고리이다.
- [0147] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 6-멤버 헤테로사이클로알킬 고리이다.
- [0148] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 고리 Z는 7-멤버 헤테로사이클로알킬 고리이다.
- [0149] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, 두 개의 인접한 R^Z 은 이들이 부착된 원자와 함께 융합 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬 고리, 융합 모노사이클릭 5-7 멤버 헤테로사이클로알킬 고리, 융합 C_{6-10} 아릴 고리, 또는 융합 6-10 멤버 헤테로아릴 고리를 형성하며, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0150] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, n은 0이다.
- [0151] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, n은 1이다.
- [0152] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, n은 2이다.
- [0153] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구체예에서, n은 3이다.
- [0154] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (III), 화학식 (IV), 또는 화학식 (V)의 화합물:

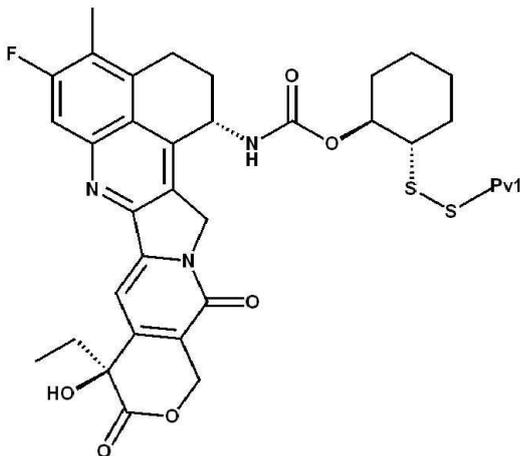


[0155]



[0158] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R¹, R², R^z 및 n은 화학식 (II)에 대한 구체예 중 어느 하나에 서와 같이 정의된다.

[0159] 일부 구체예에서, 화합물은 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1:



[0160] 화합물 1,

[0161] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드이다:

[0162] ADDQNPWRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

[0163] 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.50 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.5 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다.

[0164] 본원에 제공된 것은 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법

의해 측정되어 약 30 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0172] 본원에 제공된 것은 환자에게 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 상기 화합물은 약 5 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 10 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 5 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 20 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 20 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 20 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 20 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 10 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 30 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 30 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 30 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0173] 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0174] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 5 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 10 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 20 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0175] 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 45 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 60 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다.

[0176] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 5 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 10 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 20 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 약 30 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량

구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 주 1회 투여된다.

[0180] 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 각 주기는 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는 연속된 일수의 제1 기간 및 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되지 않는 연속된 일수의 제2 기간을 포함한다.

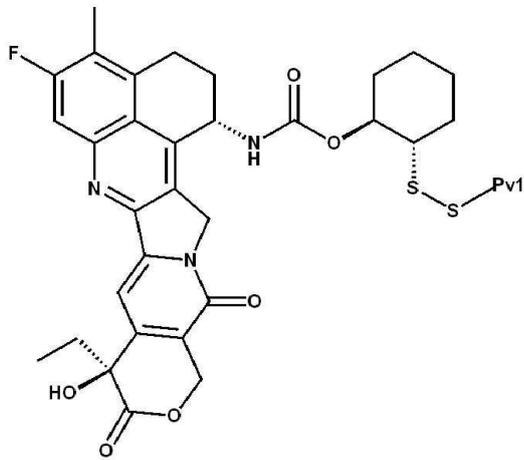
[0181] 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 7일 내지 60일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 14일 내지 30일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 21일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 14일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 28일이다.

[0182] 일부 구체예에서, 제1 기간은 6일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 5일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 4일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 3일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 2일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 1일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다.

[0183] 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일인 주기의 1일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일인 주기의 1일차 및 8일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일인 주기의 1일차, 8일차, 및 15일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차 및 8일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차, 8일차, 및 15일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차, 8일차, 15일차, 및 22일차에만 투여된다.

[0184] 화합물 1의 투여

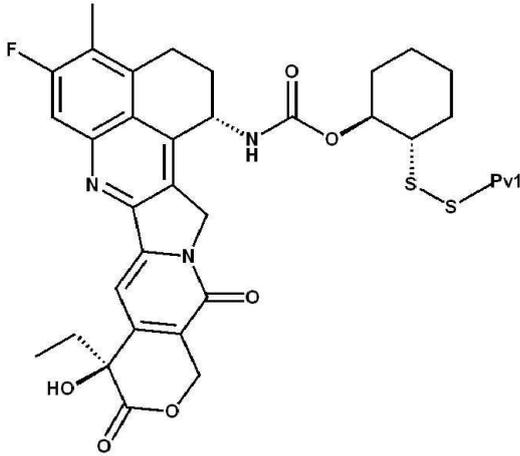
[0185] 본 출원은, 그 중에서도, 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서의 암 치료 방법을 제공한다:



[0186] 화합물 1,

[0187] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pv1은 펩타이드이다.

[0188] 본 출원은 다음과 같은 구조를 갖는 화합물 1을 환자에게 비경구 전달 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 방법을 추가로 제공한다:



화합물 1,

[0189]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Pv1은 펩타이드이다.

[0190]

화합물 1은 미국 특허출원 공개번호 US 2021/009719에 기재되고, 그 전체가 여기에 참조로 수록된다. 화합물 1은 토포이소머라아제 I 억제제인 엑사테칸의 펩타이드 공역체이다. 토포이소머라아제 I 억제제의 펩타이드 공역체로서 화합물 1은 암과 같은 다양한 질병의 치료에 유용하다.

[0191]

일부 구체예에서, Pv1은 10 내지 50개의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드며, 이는 자연-발생 아미노산 잔기 및 임의로 하나 이상의 비자연-발생 아미노산으로 구성된다. 일부 구체예에서, Pv1은 20 내지 40개, 20 내지 30개의 아미노산, 또는 30 내지 40개의 잔기의 펩타이드다. 일부 구체예에서, Pv1은 환경적으로 민감한 펩타이드다. 본원에 사용된 바와 같이, "환경적으로 민감한 펩타이드"는 환경(예를 들어, pH) 변화에 반응하여 구조적 변화 또는 2차 구조의 변화를 통해 세포막을 가로질러 삽입될 수 있는 것들이다. 일부 구체예에서, 펩타이드는 약 6.0 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 엑사테칸 잔기를 선택적으로 전달할 수 있다.

[0192]

일부 구체예에서, Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드다:

[0193]

ADDQNPWRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

[0194]

일부 구체예에서, Pv1은 하기 서열을 포함하는 펩타이드다:

[0195]

ADDQNPWRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1),

[0196]

여기서 상기 서열은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실을 포함한다.

[0197]

일부 구체예에서, Pv1은 하기 서열을 포함하는 환경적으로 민감한 펩타이드다:

[0198]

ADDQNPWRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1),

[0199]

여기서, 상기 서열은 펩타이드가 그 환경 민감성을 유지하는 한, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실을 포함한다.

[0200]

일부 구체예에서, Pv1은 하기 서열로 본질적으로 구성된 펩타이드다:

[0201]

ADDQNPWRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

[0202]

일부 구체예에서, Pv1은 하기 서열로 구성된 펩타이드다:

[0203]

ADDQNPWRAYLDLLFPTDITLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

[0204]

본원에 제공된 것은 환자에게 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의

[0205]

해 측정되어 약 20 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0214] 본원에 제공된 것은 환자에게 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 상기 화합물 1은 약 5 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 5 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0215] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0216] 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 5 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 45 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 60 mg/m^2 의 일일 용량으로 투여된다.

[0217] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m^2 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측

정되어 약 30 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 45 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 60 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다.

[0218] 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 5 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 45 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 60 mg/m² 또는 그 미만의 일일 용량으로 투여된다.

[0219] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 5 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m² 내지 약 45 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 20 mg/m² 내지 약 30 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m² 내지 약 45 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m² 내지 약 60 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 30 mg/m² 내지 약 45 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다.

[0220] 본원에 제공된 것은 환자에게 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 화합물 1은 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 5 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 화합물 1의 자유 형태의 양에 의해 측정되어 약 10 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m²

내지 약 45 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 20 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 10 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 약 30 mg/m^2 내지 약 45 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다.

[0221] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 연속적인 투여 스케줄로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 주 1회 투여된다.

[0222] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 각 주기는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는 연속된 일수의 제1 기간 및 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되지 않는 연속된 일수의 제2 기간을 포함한다.

[0223] 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 7일 내지 60일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 14일 내지 30일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 21일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 14일이다. 일부 구체예에서, 각 주기의 전체 기간은 28일이다.

[0224] 일부 구체예에서, 제1 기간은 6일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 5일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 4일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 3일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 2일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다. 일부 구체예에서, 제1 기간은 1일이고, 제2 기간은 주기의 나머지이다.

[0225] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일인 주기의 1일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일인 주기의 1일차 및 8일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일인 주기의 1일차, 8일차, 및 15일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차 및 8일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차, 8일차, 및 15일차에만 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 28일인 주기의 1일차, 8일차, 15일차, 및 22일차에만 투여된다.

[0226] 일부 구체예에서, 인용된 용량은 환자 체중의 관점으로 표현되고 mg/kg 의 단위(예를 들어, 투여될 화합물의 양을 환자의 체중으로 나눈 값)로 제공된다. 일부 구체예에서, 인용된 용량은 환자 몸 표면적의 관점으로 표현되고 mg/m^2 의 단위(예를 들어, 투여될 화합물의 양을 환자 몸 표면적으로 나눈 값)로 제공된다. 환자의 몸 표면적은 당업자에게 공지된 방법 및 공식을 사용하여 계산할 수 있다. 예를 들어, 환자의 몸 표면적은 Mosteller에서 발표한 1987년 공식을 사용하여 계산할 수 있다(Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987; 317(17):1098).

[0227] 상기 개시된 방법을 사용하여 치료할 수 있는 암의 예로는 난소암, 소세포폐암(SCLC), 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 위암, 식도암, 대장암, 췌장암, 요로상피암 및 육종 등이 있다. 개시된 방법을 사용하여 치료할 수 있는 암의 추가적인 예는 충수암 및 골육종이다.

[0228] 본 개시의 방법을 사용하여 치료할 수 있는 암의 추가의 예로는, 대장암, 위암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구 내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암, 자궁내막암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직의 육종, 요도의 암, 음경의 암, 급성 골수성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요도의 암, 신장 골반의 암종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 중추신경계 림프종, 종양 혈관신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암을 포함한 환경적으로 유발된 암 및 상기 암의 조합 등이 있으며 여기에 한정되지 않는다.

- [0229] 일부 구체예에서, 본 개시의 방법으로 치료할 수 있는 암은 방광암, 골암, 신경교종, 유방암(예를 들어, 삼중음성 유방암), 자궁경부암, 대장암, 자궁내막암, 상피암, 식도암, 유잉육종, 췌장암, 담낭암, 위암, 위장관 종양, 두경부암(상부 소화기암), 장암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암(예: 간세포암), 폐암(예: 비소세포폐암, 선암), 흑색종, 전립선암, 직장암, 신투명세포암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암을 포함한다.
- [0230] 일부 구체예에서, 본 개시의 방법으로 치료할 수 있는 암은 흑색종(예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신장암(예를 들어, 투명세포암), 전립선암(예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암), 유방암, 삼중음성 유방암, 결장암 및 폐암(예를 들어, 비소세포폐암 및 소세포폐암)을 포함한다. 추가적으로, 본 개시는 본 개시의 화합물 1 또는 또 다른 화합물을 사용하여 성장을 억제할 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.
- [0231] 일부 구체예에서, 본 개시의 방법을 사용하여 치료할 수 있는 암은 고형 종양(예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교모세포종, 육종, 방광암 등), 혈액암(예를 들어, 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), DLBCL, 맨틀 세포 림프종, 비호지킨 림프종(재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포종 포함), 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종) 및 상기 암의 조합을 포함하며, 여기에 한정되는 것은 아니다.
- [0232] 본 개시의 화합물은 토포이소머라아제 I 억제제 자체에 비해 특정 치료적 이점을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 화합물의 투여는 상응하는 토포이소머라아제 I 억제제(예를 들어, 엑사테칸)의 투여와 비교하여 감소된 독성(예를 들어, 골수 또는 위 독성)을 나타낼 수 있다. 일부 구체예에서, 골수 독성은 피험자의 샘플로부터의 총 골수 수(예를 들어, 마우스의 대퇴골에서의 총 골수 수)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 골수 독성은 골수 조직에서의 파릴화(PARylation)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 골수 독성은 총 유헤 골수 세포에 따라 측정된다. 일부 구체예에서, 위 독성은 현장(*in situ*) 및 생체 외(*ex vivo*) 둘 모두에서 촬영된 피험자(예를 들어, 마우스)의 위 사진을 사용하여 평가된다.
- [0233] 화합물 1은 토포이소머라아제 I 억제제 자체에 비해 특정 치료적 이점을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화합물 1의 투여는 상응하는 토포이소머라아제 I 억제제(예를 들어, 엑사테칸)의 투여와 비교하여 감소된 독성(예를 들어, 골수 또는 위 독성)을 나타낼 수 있다. 일부 구체예에서, 골수 독성은 피험자의 샘플로부터의 총 골수 수(예를 들어, 마우스의 대퇴골에서의 총 골수 수)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 골수 독성은 골수 조직에서의 파릴화(PARylation)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 골수 독성은 총 유헤 골수 세포에 따라 측정된다. 일부 구체예에서, 위 독성은 현장(*in situ*) 및 생체 외(*ex vivo*) 둘 모두에서 촬영된 피험자(예를 들어, 마우스)의 위 사진을 사용하여 평가된다.
- [0234] 일부 구체예에서, 암은 불응성이다. 일부 구체예에서, 환자는 암에 대한 종래 치료 중 적어도 하나에서 실패하였다. 암에 대한 종래 치료법은, 예를 들어, 화학요법제, 표적 암 치료제, 면역요법 또는 방사선요법을 포함할 수 있다. 종래 치료의 화학요법제는 본원에 열거된 임의의 예시적인 화학요법제를 포함할 수 있다.
- [0235] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 추가 요법과 조합하여 투여된다. 추가 요법은, 예를 들어, 화학요법제, 표적 암 치료제, 면역요법 또는 방사선요법을 포함할 수 있다.
- [0236] 일부 구체예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 추가 요법과 조합하여 투여된다. 추가 요법은, 예를 들어, 화학요법제, 표적 암 치료제, 면역요법 또는 방사선요법을 포함할 수 있다.
- [0237] 예시적인 화학요법제는, 예를 들어, 알킬화제(비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠을 포함함), 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드(CytoxanTM), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌네티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 및 테모졸로마이드를 포함한다.
- [0238] 추가의 화학요법제는 다음을 포함한다: 다카르바진(DTIC), 임의로, 카르무스틴(BCNU) 및 시스플라틴과 같은 다른 화학요법 약물과 함께; DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 구성된 "다트머스 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴 및 DTIC의 조합; 또는 테모졸로마이드.
- [0239] 추가의 화학요법제는 다음을 포함한다: 인터페론 알파, 인터루킨 2 및 종양 괴사 인자(TNF)와 같은 사이토카인을 포함한 면역요법 약물.
- [0240] 추가의 화학요법제는 예를 들어, 항대사산물(비제한적으로, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아

데노신 데아미나제 억제제를 포함함), 예컨대 메토티렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록시리딘, 시타라빈, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 젬시타빈을 포함한다.

- [0241] 추가의 화학요법제는, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 아라-C, 파클리탁셀(TAXOL™), 미트라마이신, 데옥시코포름마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론(특히 IFN- α), 에토포시드 및 테니포사이드와 같은 특정 천연물 및 이의 유도체(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피도도필로톡신)를 포함한다.
- [0242] 추가의 화학요법제는 예를 들어, 라벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 사이클로포스파마이드, 이포사미드, 및 드롤록사핀을 포함한다.
- [0243] 추가의 화학요법제는, 예를 들어, 에피도필로톡신; 항종양성 효소; 토포이소머라아제 억제제; 프로카르바진; 미톡산트론; 백금 배위 복합체, 예컨대 시스-플라틴(cis-platin) 및 카보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 및 조혈 성장 인자를 포함한다.
- [0244] 추가의 화학요법제는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙(허셉틴), CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1과 같은 공동자극 분자(costimulatory molecule)에 대한 항체, 또는 사이토카인(IL-10, TGF- α 등)에 대한 항체를 포함한다.
- [0245] 추가의 화학요법제는 CCR2 및 CCR4를 포함한 케모카인 수용체에 대한 길항제와 같이 면역 세포 이동을 차단하는 약제를 포함한다.
- [0246] 추가의 화학요법제는 폐암 및 기타 고형종양에 사용되는 백금계 이중항(시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 젬시타빈; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 도세탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 파클리탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 페메트렉드) 또는 젬시타빈과 파클리탁셀 결합 입자(Abraxane®와 같은 화학요법 조합을 포함한다.
- [0247] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 화합물 또는 조성물을 투여하지 않는 피험자에 비해 피험자에서 암, 뇌졸중, 심근경색, 또는 장기간의 신경퇴행성 질환과 같은 산성 또는 저산소성 병이 있는 조직을 수반하는 질환의 빈도를 감소시키거나, 발병을 지연시키거나, 또는 증상의 진행을 감소시키는 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. 이는 피험자의 상태를 개선하거나 안정시키기 위한 방식으로 상태의 증상, 임상 징후, 또는 기저 병리를 역전, 감소, 또는 정지시키는 것을 포함할 수 있다(예를 들어, 암에 대한 종양 성장의 퇴행 또는 심근경색, 뇌졸중, 또는 이와 유사한 심혈관 질환에서의 심근 허혈 재관류 손상을 감소 또는 개선). 용어 "억제(inhibiting)" 또는 "감소(reducing)"는 치료되지 않은 대조군 집단과 비교하여 집단에서 종양 성장을 억제하거나 감소시키는(예를 들어, 종양의 크기 감소) 방법을 언급하기 위해 암에 대해 사용된다.
- [0248] "약학적으로 허용되는"이라는 문구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 또 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0249] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 의미하며, 여기서 모화합물은 기존의 산 또는 염기 부분을 그의 염 형태로 전환시킴으로써 개질된다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기물 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기염; 등을 포함하며, 여기에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모화합물의 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 열일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물에서 적절한 염기 또는 산의 화학량론적 양과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올(예: 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴(MeCN)과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 다음 문헌에서 확인된다: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19 and in Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).
- [0250] 본 명세서에 언급된 모든 간행물(특허를 포함)은 본 명세서에 기재된 개시와 관련하여 사용될 수 있는 공보에 기재된 구성물 및 방법론을 설명하고 개시하기 위한 목적으로 본 명세서에 참조로 포함된다. 본문 전체에서 논

의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 공개하기 위해서만 제공된다.

[0251] 본 명세서에는 여러 유형의 범위가 개시되어 있다. 임의의 유형의 범위가 개시 또는 청구되는 경우, 그 의도는 해당 범위의 끝점 및 그 안에 포함된 임의의 하위 범위 및 하위 범위의 조합을 포함하여 그러한 범위가 합리적으로 포함할 수 있는 각 가능한 수를 개별적으로 개시하거나 청구하는 것이다. 예를 들어, 활성 성분의 치료적 유효량의 범위가 개시 또는 청구되는 경우, 그 의도는 본 명세서의 개시와 일치하게, 그러한 범위가 포함할 수 있는 모든 가능한 수를 개시하거나 개별적으로 청구하는 것이다. 예를 들어, 화합물의 치료적 유효량이 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(피험자의 체중의)의 범위일 수 있다는 개시에 의한다.

[0252] 실시예

[0253] 실시예 1. 화합물 1의 상 1/2 연구

[0254] 이것은 진행성 또는 전이성 난치성 고형 종양이 있는 피험자를 대상으로 화합물 1의 인간 최초, 상 1/2 공개-라벨, 다기관, 용량-증량, 안전성, 약동학(PK) 및 바이오마커 연구이다.

[0255] 상 1은 화합물 1의 두 가지 투여 일정의 안전성과 내약성을 평가하는 연구의 용량-증량 부분이다.

[0256] 주요 목표:

[0257] ● 안전성 및 내약성 결정, 진행성 또는 전이성 난치성 고형 종양이 있는 피험자에서 화합물 1의 최대 허용 용량(MTD) 및 용량 제한 독성(DLT)을 다음 일정에 따라 투여함:

[0258] ○ 매일 x 5회 3주마다 (파트 A)

[0259] ○ 매일 x 3회 3주마다 (파트 B)

[0260] ● 각 일정에 대한 화합물 1의 권장 상 2 용량(RP2D)을 설정함

[0261] 보조 목표:

[0262] ● 화합물 1의 약동학(PK) 측정

[0263] ● 다음과 같이, 고형 종양의 반응 평가 기준 1.1 (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)에 근거하여 화합물 1의 예비 항종양 활성 평가

[0264] ○ 객관적 반응률(ORR)

[0265] ○ 반응 기간(DoR)

[0266] ○ 무진행 생존(PFS)

[0267] 탐색적 목표

[0268] ● 항약물 항체(ADA)의 개발 및 영향 평가

[0269] ● 비공액 엑사테칸의 PK 평가

[0270] ● 화합물 1의 잠재적 바이오마커 평가(예: 엑사테칸의 종양 내 농도)

[0271] 파트 A

[0272] 상 1 파트 A가 파트 B보다 먼저 적립을 위해 개방될 것이다. 파트 A의 피험자는 매일, 주 5회 3주마다(스케줄 A, 즉, 5일 적용, 16일 미적용. 주기 길이는 3주) 화합물 1로 치료된다. 3 + 3 설계가 사용된다. 그러나 잠재적으로 치료 수준 이하의 용량으로 치료받는 피험자의 수를 최소화하기 위해 상 1에서 초기 코호트는 단일 피험자를 등록한다. 단일-피험자 코호트는 피험자가 용량 제한 독성(DLT) 기간(즉, 피험자의 초기 3주 주기) 동안 화합물 1과 관련이 있을 수 있는 것으로 간주되는 2등급 부작용(AE)을 가질 때까지 등록되며, 이때 2명의 추가 피험자가 해당 코호트에 등록되고 3 + 3 설계가 이후에 활용된다. DLT 기간 동안 화합물 1과 관련이 있을 수 있는 것으로 간주되는 2등급 AE가 발생할 때까지 이전 용량의 최대 100%의 용량 증량이 허용된다.

[0273] 후속 용량 증량은 이전 용량의 50%를 넘지 않을 수 있다.

[0274] 3 + 3 설계에서는 3명의 피험자로 구성된 코호트가 용량 수준에서 등록된다. 3명의 피험자 중 누구도 DLT를 경험하지 않으면 투여량이 다음으로 높은 투여 수준으로 증량된다. 코호트의 초기 피험자 3명 중 한 명이 DLT를 경험하는 경우 최대 3명의 추가 피험자가 등록되어 동일한 용량으로 치료된다. 추가 피험자 3명 중 누구도 DLT를 경험하지 않으면(즉, 코호트의 피험자 6명 중 1명만 DLT를 경험함) 투여량은 다음으로 높은 수준으로 증량된다. 용량 수준에서 최대 6명의 피험자 중 2명 이상이 DLT를 가지고 있는 경우 해당 코호트에 대한 등록이 중단되고 용량은 최대 허용 용량(MTD) 이상으로 간주된다. 그 후 용량은 이전 용량 수준 또는 이전에 평가된 용량의 중간 수준으로 감소된다. 이 용량 수준에서 3명의 피험자만 등록된 경우 3명의 추가 피험자가 등록되고 이것이 허용 가능한 용량 수준인지 확인하기 위해 치료된다. MTD는 6명 중 1명(또는 6명 이상의 피험자가 코호트에 등록된 경우 피험자의 1/3 미만)이 DLT를 가지고 있는 것으로 평가되는 가장 높은 용량이다. 최소 5명의 DLT 평가 가능한 피험자가 가능한 MTD로 평가되는 모든 용량 수준에 등록된다.

[0275] 파트 A의 시작 용량은 0.25 mg/kg/일이다.

[0276] **파트 B**

[0277] 상 1 파트 B의 피험자는 매일, 주 3회 3주마다의 일정(스케줄 B, 즉, 3일 적용, 18일 미적용. 주기 길이는 3주)으로 화합물 1로 치료될 것이다. DLT 기간 동안 파트 A의 최소 2개 코호트가 안전성 평가를 받으면, 파트 B의 첫 번째 코호트가 적립을 위해 개방될 것이다. 파트 B의 초기 용량은 해당 시점까지 파트 A 피험자의 안전성과 내약성에 따라 결정된다. 파트 A에서 화합물 1과 관련된 AE의 최대 등급이 2등급인 경우, 파트 A의 새로운 코호트와 파트 B의 초기 코호트의 총 용량이 표 1과 같이 화합물 1의 동일한 주간 총량을 전달하도록 파트 B의 용량 레벨 1을 선택한다. 예를 들어, 일일 x 5회 일정에서 파트 A 코호트 2의 최대 등급 AE(예: 0.50 mg/kg)가 2등급이고 SRC가 파트 A 코호트 3에 대한 용량 증량을 권장하는 경우(예: 0.75 mg/kg까지: 5일 동안의 총 용량 = 3.75 mg/kg), SRC는 파트 B 코호트 1을 최대 1.25 mg/kg/일의 용량으로 개방하여 3일 동안의 총량 = 3.75 mg/kg이 되도록 권장할 수 있다. 그러나, 파트 A 코호트 2의 최대 등급 AE가 > 2등급인 경우, 파트 A 코호트 3 및 파트 B 코호트 1의 일일 투여량은 동일할 것이다(예를 들어, 0.75 mg/kg/일)(표 2 참조).

[0278] **표 1:파트 B를 열기 전에 파트 A에서 최대 AE ≤ 등급 2**

| 파트 A | | | | 파트 B | | |
|------|--------------|------------|----------|------|--------------|------------|
| 코호트 | 용량 | 5일 동안 총 용량 | 최대 AE 등급 | 코호트 | 용량 | 3일 동안 총 용량 |
| A1 | 0.25 mg/kg/d | 1.25 mg/kg | Gr1 | | | |
| A2 | 0.50 mg/kg/d | 2.50 mg/kg | Gr2 | | | |
| A3 | 0.75 mg/kg/d | 3.75 mg/kg | *** | B1 | 1.25 mg/kg/d | 3.75 mg/kg |
| A4 | *** | *** | *** | B2 | *** | *** |

[0279]

[0280] **표 2:파트 B를 열기 전에 파트 A에서 최대 AE > 등급 2**

| 파트 A | | | | 파트 B | | |
|------|--------------|------------|----------|------|--------------|------------|
| 코호트 | 용량 | 5일 동안 총 용량 | 최대 AE 등급 | 코호트 | 용량 | 3일 동안 총 용량 |
| A1 | 0.25 mg/kg/d | 1.25 mg/kg | Gr1 | | | |
| A2 | 0.50 mg/kg/d | 2.50 mg/kg | Gr3 | | | |
| A3 | 0.75 mg/kg/d | 3.75 mg/kg | *** | B1 | 0.75 mg/kg/d | 2.25 mg/kg |
| A4 | *** | *** | *** | B2 | *** | *** |

[0281]

[0282] 파트 B가 적립을 위해 개방되면, 파트 A와 파트 B의 용량 수준은 주로 각 파트의 AE 및 PK를 기반으로 할 것이

다.

- [0283] 파트 B는 3 + 3 설계를 따를 것이며 파트 A에 설명된 것과 동일한 용량 수준 증량/감량 규칙을 따를 것이다. 상 1의 각 피험자에 대한 DLT 기간은 3주이다(즉, 1 주기). 피험자는, 파트 A에서 주기 1에서 계획된 5일 용량 중 최소 4회를 받고 파트 B에서 주기 1에서 계획된 3일 용량 중 2회를 받고 3주 DLT 기간 동안 안전성에 대해 평가 가능한 경우 또는 DLT를 갖는 경우, DLT에 대해 평가 가능한 것으로 간주된다. 화합물 1 관련 독성 이외의 이유로 DLT 기간 동안 안전성에 대해 평가 가능하지 않은 연구 피험자는 동일한 용량 코호트에서 교체된다.
- [0284] 파트 A 및 파트 B의 경우, 코호트의 모든 피험자가 DLT 기간 동안 치료를 완료하거나 DLT로 인해 치료를 중단한 후, DLT 및 해당 코호트에 대해 사용 가능한 모든 PK 데이터를 포함하여 사용 가능한 모든 안전성 데이터를 검토하고 용량-수준 권장사항을 제시한다. 용량 수준 권장사항의 주요 근거는 코호트에서 DLT의 발생이지만, 저용량 코호트에서 치료받은 피험자의 장기 안전성 데이터를 포함하여 사용 가능한 모든 안전성 및 PK 데이터가 고려된다.
- [0285] 권장된 상 II 용량(RP2D)은, MTD 또는 MTD 미만의 생물학적 활성 용량으로, 각 일정에 대해 결정된다. MTD 이전에 명백한 생물학적 활성(즉, 확인된 반응으로 이어짐) 및 허용 가능한 용량에 도달한 경우, MTD를 정의하기 전에 추가 용량 증량을 중지할 수 있다. RP2D에서 파트 A와 파트 B의 각 파트에서 최소 6개의 피험자가 평가된다.
- [0286] RP2D가 파트 A와 파트 B 모두에서 확립되면, 상 2 확장 코호트가 개방될 수 있다. 하나 또는 두 가지 일정(매일 x 3회 3주마다, 매일 x 5회 3주마다)이 상 2로 진행될 수 있다. 하나의 확장 코호트는 백금-불용성 상피 난소암(원발성 복막암 및 나팔관암 포함)이 있는 피험자를 등록하고 하나의 확장 코호트는 백금-내성 SCLC가 있는 피험자를 등록한다. 프로토콜은 상 1로부터 얻거나 또는 토포이소머라아제 1 억제제가 효능을 입증한 중앙 유형에서 얻은 새로운 활성 신호에 기반한 추가 확장 코호트를 포함하도록 수정될 수 있다.
- [0287] 피험자는 화합물 1로 치료를 받고 AE 평가, 신체 검사, 실험실 검사, 방사선 평가 및 ECG를 통해 안전성 및 질병 상태에 대해 모니터링될 것이다. PK 및 바이오마커 샘플이 수집될 것이다. 모든 AE 및 심각한 부작용(SAE)은 NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0을 사용하여 평가된다. 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI)에 의한 질병 평가는 프로토콜-특이적 간격으로 수행될 것이다. 피험자는 RECIST 1.1에 따라 질병 진행 없이 치료를 견디는 한 치료를 계속할 수 있다.
- [0288] 모든 연구 피험자는 치료 종료(EOT) 평가를 위해 화합물 1의 마지막 투여 후 약 30일 후에 연구 현장으로 돌아갈 것이다. 질병 진행이 없었던 연구 피험자는 새로운 전신 항암 요법이 진행되거나 시작될 때까지 계속 추적될 것이다. 해결 또는 안정화될 때까지 진행 중인 화합물 1 관련 SAE 및 임상적으로 유의한 AE에 대해 추가 후속 조치가 발생할 것이다.
- [0289] 이 연구에는 약 112명의 피험자가 포함될 계획이며, 여기에는 상 1 확장 코호트의 약 30명과 각 상 2 확장 코호트의 약 41명의 피험자가 포함된다.
- [0290] **용량-제한 독성**
- [0291] DLT는 초기 3-주 치료 주기(주기 1, DLT 기간) 동안 상 1에 등록된 모든 피험자에 대해 평가될 것이다. DLT 기간 동안 발생하는 모든 AE는 화합물 1과 적어도 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 간주되고 아래 기준을 충족하면 DLT로 지정된다. 피험자에 대한 피험자-내 용량 증량이 권장되고 증량 시 독성이 관찰되는 경우, 이는 피험자의 초기 3주 주기 동안 발생하지 않았으므로 DLT로 간주되지 않을 것이다. 그러나 이는 SRC의 후속 용량 수준 권장 사항에서 고려될 것이다.
- [0292] 비혈액학적 DLT:
- [0293] ● 모든 5등급 AE
- [0294] ● 무증상이며 의학적 관리 유무에 관계없이 2일 이내에 2등급 이하로 임상적 후유증 없이 호전되는 전해질 이상을 제외한 모든 4등급 AE
- [0295] ● 3등급 이상의 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 담즙 폐쇄의 증거 없이 정상 상한치(ULN)의 2배 초과인 빌리루빈(및 35% 초과인 직접 빌리루빈)
- [0296] ● 다음과 같은 예외가 있는 기타 모든 3등급 비혈액 AE:

- [0297] - 3일 이내에 2등급으로 호전되는 3등급 AST 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)
- [0298] - 최적의 예방 없이 발생하거나 의학적 관리 유무에 관계없이 3일 이내에 2등급으로 호전되는 3등급 메스꺼움, 구토, 설사 또는 점막염
- [0299] - 의학적 관리 유무에 관계없이 3일 이내에 2등급으로 호전되는 3등급 발진
- [0300] - 합병증이 없고 임상적 후유증이 없이 3일 이내에 2등급으로 호전되는 3등급 발열
- [0301] - 증상이 없고 임상적 후유증이 없는 의학적 관리 유무에 관계없이 3일 이내에 2등급으로 호전되는 3등급 전해질 이상
- [0302] - 7일 이내에 2등급으로 호전되는 3등급 피로 또는 무력증
- [0303] 혈액 DLT
- [0304] • 모든 5등급 AE
- [0305] • 3등급 또는 4등급 열성 호중구감소증
- [0306] • 발열 또는 임상적으로 유의한 감염과 관련이 없이 7일 동안 지속되거나 증상이 있는 4등급 호중구 감소증
- [0307] • 4등급 혈소판 감소증
- [0308] • 임상적으로 유의한 출혈과 관련된 3등급 혈소판 감소증
- [0309] **피험자 포함 기준**
- [0310] 1. 피험자는 조직학적 또는 세포학적으로 진단된 고형 종양을 가지고 있으며, 이는 진행성이거나 또는 전이성이거나, 진행성 또는 전이성 질환에 대해 시행된 하나 이상의 전신 요법 방법을 진행했거나 따랐거나, 또는 승인된 치료법이 없는 것이다. 피험자의 종래 치료에는 피험자의 질병, 병기 및 치료 라인에 대한 생존 이점을 입증한 모든 승인된 요법이 포함되어야 한다.
- [0311] 상 1에서는, 다음과 같은 종양 유형을 가진 피험자에게 우선권이 주어진다:
- [0312] • 난소암
- [0313] • SCLC
- [0314] • 비-소세포 폐암(Non-small cell lung cancer, NSCLC)
- [0315] • 호르몬-수용체 양성(HR+)/HER2 음성(HER2-) 유방암
- [0316] • 위암
- [0317] • 식도암
- [0318] • 대장암
- [0319] • 췌장암
- [0320] • 요로상피암
- [0321] • 육종
- [0322] • BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 있는 종양
- [0323] 그러나, 자격을 충족하는 다른 고형 종양이 있는 피험자는 제외되지 않았다.
- [0324] 상 2 확장 코호트에서, 상피난소암 또는 SCLC가 있는 피험자는 백금 화학요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 질병 진행 또는 재발이 있어야 한다.

- [0325] 2. 제공된 동의서(ICF)에 서명할 당시 18세
- [0326] 3. RECIST 1.1에 따라 측정 가능한 질병이 있음
- [0327] 4. 스크리닝 기간 동안 그리고 피험자의 가장 최근 전신 요법 후에 얻은 코어 바늘 생검 또는 절개 생검에서 적절한 중앙 샘플을 얻을 수 있어야 한다. 이전에 획득한 보관 샘플은 가장 최근의 전신 요법 후에 샘플을 채취한 경우 이 포함 기준에 대해 메디컬 모니터(Medical Monitor)의 승인을 받을 수 있다. 생검은 방사선 치료 후 해당 병변에 질병 진행이 없는 한 이전에 방사선 조사된 병변에서 나온 것이 아닐 수 있다. 최소 적절한 중앙 샘플은 약 3개의 코어 바늘 생검에서 얻은 중앙의 등가량으로 정의되며, 4-5개의 코어가 최적의 조직이다.
- [0328] 5. 가급적이면 동일한 병변의 치료 생검에 동의하며 이로부터
- [0329] 사전-화합물 1-처리 샘플이 연구자가 그러한 생검이 허용 가능한 안전성으로 수행될 수 있다고 판단하는 한 획득되었다. 스크리닝 기간 동안 3-5개의 코어 생검을 얻을 수 있는 병변을 식별해야 한다.
- [0330] 6. 서면 동의서를 제공해야 한다.
- [0331] 7. ECOG 성능 상태 0 또는 1
- [0332] 8. 적절한 간, 신장, 혈액, 폐 및 응고 기능은 다음과 같다
- [0333] a. 빌리루빈 $\leq 1.5x$ ULN
- [0334] b. AST (SGOT), ALT (SGPT) $\leq 3.0x$ ULN
- [0335] c. 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5x$ ULN 및/또는 Cockcroft-Gault 공식에 따른 ≥ 60 ml/min의 추정 크레아티닌 청소율
- [0336] d. 절대 호중구 수 $\geq 1500/mm^3$
- [0337] e. 혈소판 수 $\geq 100,000/mm^3$
- [0338] f. 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL. 수혈은 이 자격 기준을 충족하기 위해 허용된다.
- [0339] g. 국제 정규화 비율 (INR) $\leq 1.5x$ ULN 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) $\leq 1.5x$ ULN. 항응고제의 치료 용량에 대한 연구 피험자는 의도된 사용을 위해 INR 및/또는 aPTT \leq 치료 범위의 상한이어야 한다.
- [0340] h. 실내 공기에서 O₂ 포화도 $> 90\%$
- [0341] i. 혈청 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 이온화 칼슘 \geq 화합물 1의 첫 번째 투여 후 3일 이내 LLN. 피험자는 이 자격 기준을 충족하기 위해 보충을 받을 수 있다.
- [0342] 9. 스크리닝 중 음성 혈청 임신 테스트(가임 여성의 경우) 및 화합물 1의 첫 번째 투여 전 주기 1의 1일차에서 음성 혈청 또는 소변 임신 테스트
- [0343] 10. 가임 여성은 매우 효과적인 피임 방법을 사용하고 연구 치료 중 및 화합물 1의 마지막 투여 후 4개월 동안 난자 기증 또는 보존을 피하는 데 동의해야 한다. 여성은 다음과 같은 경우를 제외하고는 아이를 낳을 가능성이 있는 것으로 간주된다:
 - [0344] a. 자궁 절제술, 양측 난관 폐색 또는 양측 난소 절제술을 받았음;
 - [0345] b. 나이가 60세 이상이고 무월경임; 또는
 - [0346] c. 나이가 60세 미만이고 폐경 상태를 유발하는 약물 없이 12개월 이상 동안 무월경(불규칙한 월경 또는 반점 포함)을 앓았고 기관 실험실 폐경 후 범위 내에서 혈청 에스트라디올 및 난포 자극 호르몬 수치에 의한 난소 부전을 기록했음.
- [0347] 11. 아이를 낳을 가능성이 있는 남성은 매우 효과적인 피임 방법을 사용하고 연구 치료 중 및 화합물 1의 마지막 투여 후 4개월 동안 정자 기증 또는 보존을 피하는 데 동의해야 한다. 남성은 문서화된 아스페르미아가 있는 양측 정관 절제술 또는 양측 고환 절제술을 받지 않는 한 아이를 낳을 가능성이 있는 것으로 간주된다.
- [0348] **피험자 제외 기준**
- [0349] 1. 화합물 1의 첫 번째 투여 전 3주 이내 세포독성 화학요법, 생물학적 제제, 임상시험용 제제 또는 방사선 요

법. 마지막 투여 2주 후 AE와 관련이 없을 것으로 예상되는 뼈 전용 방사선 요법 또는 임상시험용 제제의 경우 메디컬 모니터(Medical Monitor) 승인을 받아 간격을 2주로 줄일 수 있다.

- [0350] 2. 화합물 1의 첫 번째 투여 전 14일 이내 저분자 키나아제 억제제 또는 호르몬 작용제
- [0351] 3. NCI CTCAE v5.0을 기반으로 하여 기준선 또는 1등급 이하로 돌아가지 않은 임상적으로 유의미한 AE
- [0352] 4. 현재 다른 항암 또는 임상시험용 제제를 투여받고 있는 피험자
- [0353] 5. 화합물 1의 첫 번째 투여 전 4주 이내에 큰 수술 또는 14일 이내에 작은 수술 적절한 상처 치유가 필요하다.
- [0354] 6. 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 임상적으로 유의한 병발성 질환:
 - [0355] a. 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 심부전
 - [0356] b. 화합물 1의 첫 번째 투여 전 26주 이내에 심근경색 또는 뇌졸중
 - [0357] c. 기저 질환이 절차적 개입(예: 스텐트, 우회술)에 의해 교정되고 피험자가 화합물 1의 첫 번째 투여 전 4주 동안 협심증이 없는 경우를 제외하고, 화합물 1의 첫 번째 투여 전 13주 이내에 불안정 협심증
 - [0358] d. 중증 대동맥 협착증
 - [0359] e. 조절되지 않는 부정맥. 문서화된 부정맥이 있는 피험자에 대한 메디컬 모니터 승인이 필요하다.
 - [0360] f. 1-2분 간격으로 10분 이내에 획득한 3개 ECG로부터 얻은 3개 QTcF 판독값의 평균을 기반으로 스크리닝 동안 Fredericia 기준(QTcF)에 의한 QTc > 450 밀리초
 - [0361] g. 전신 항생제, 항바이러스 또는 항진균제가 필요한 임상적으로 유의미한 활동성 감염. 피험자는 의학적으로 안정되어 열이 없어야 하고, 화합물 1의 첫 번째 투여 전 3일 이상 동안 항균 치료를 받지 않아야 한다(단순 요로 또는 상기도 감염이 있는 피험자 제외).
 - [0362] h. 메디컬 모니터의 승인을 받지 않는 한 중앙 미세환경 이외의 낮은 pH 조직 환경을 초래할 수 있는 진행 중인 염증성 질환 또는 과정.
 - [0363] 7. 원발성 CNS 종양 또는 임상적으로 활성 CNS 전이 또는 암종성 뇌수막염이 있는 피험자. 화합물 1의 계획된 첫 번째 투여 전 2주 이내에 얻은 뇌 MRI 또는 CT 스캔과 적어도 4주 전에 얻은 뇌 MRI 또는 CT 스캔을 비교할 때 진행이 없고 피험자에게 매일 10mg 이상의 프레드니손과 동등한 스테로이드 용량이 필요하지 않거나, 스테로이드 복용량을 늘리거나, 또는 스캔 사이 뇌 전이를 조절하기 위한 기타 치료를 실시할 필요가 없는 한, 뇌 전이는 안정된 것으로 간주된다.
 - [0364] 8. 피험자가 이러한 약물을 안전하게 중단하거나 또는 화합물 1의 첫 번째 투여 전 적어도 5 반감기 또는 7 일 (둘 중 더 긴 기간) 동안 QT 간격을 유의하게 연장하지 않는 유사한 약물로 변경할 수 없는 한, QT 간격을 연장하거나 그와 관련된 것으로 알려진 약물을 복용하는 피험자
 - [0365] 9. 피험자가 이러한 약물을 안전하게 중단하거나 화합물 1의 첫 번째 투여 전 적어도 5 반감기 동안 CYP 3A4 또는 CYP1A2의 강력한 유도제 또는 억제제가 아닌 유사한 약물로 변경할 수 없는 한, 강력한 CYP3A4 또는 CYP1A2 억제제 또는 유도제를 복용하는 피험자
 - [0366] 10. 피험자가 이러한 약물을 안전하게 중단하거나 또는 좁은 치료 지수를 가진 CYP3A 및 CYP2B6의 민감한 기질이 아닌 유사한 약물로 변경할 수 없는 한, 좁은 치료 지수의 CYP3A 및 CYP2B6의 민감한 기질을 복용하는 피험자
 - [0367] 11. 알려진 HIV 감염 병력
 - [0368] 12. 활동성 B형 또는 C형 간염 감염
 - [0369] 13. 잠재적으로 완치된 치료가 수행되지 않은 한 다른 악성 종양의 병력.
 - [0370] 14. 모유 수유 중인 여성의 임신부.
 - [0371] 15. 이 프로토콜에서 요구하는 절차를 준수할 의사가 없거나 준수할 수 없는 경우.

[0372] **피험자 철회 기준**

[0373] 피험자는 다음과 같은 이유로 화합물 1 치료를 중단해야 한다:

[0374] • 피험자가 연구 치료를 중단할 것을 요청함.

[0375] • 조사관의 의견에 따라 지속적인 연구 치료가 피험자에게 최선의 이익이 아님을 나타내는 참을 수 없는 AE.

[0376] • 지속적인 연구 치료가 피험자를 용납할 수 없는 위험에 빠뜨리거나 연구 요구 사항을 계속 준수하거나 정보에 입각한 동의를 자유롭게 제공할 수 있는 능력에 영향을 미치는 병발성 질병.

[0377] • 연구 약물 치료 또는 프로토콜 요구 사항을 준수하지 않음(예: 연구 방문에 참석하지 않음).

[0378] • 허용되지 않는 병용 약물의 사용(예: 비프로토콜 항암제).

[0379] • 임신했거나 모유 수유 중인 여성 피험자.

[0380] • 프로토콜에 명시된 치료 중단 이유.

[0381] • 임상시험의 의뢰자 종료.

[0382] **연구 약물 및 투여의 설명**

[0383] 화합물 1은 멸균 여과 용액에서 생성된 동결건조 분말 케이크(목표 용량 20 mg/바이알, 각 바이알에는 초과분을 고려하여 21.5mg의 활성 함유)로 무균 제조된다. 생성물은 WFI(Water for Injection)(사용된 바이알당 5.0 mL)로 재구성한 다음 희석을 위해 주입 백으로 옮겨진다.

[0384] **예비 결과**

[0385] 화합물 1을 1시간 IV 주입으로 투여하였다. 위에서 언급한 바와 같이, 연구의 첫 번째 환자는 0.25 mg/kg의 시작 용량으로 치료를 받았고, 이는 3주마다 주 5회 매일 투여되었다(스케줄 A). 초기에는, 단일 환자 코호트가 축적되고 2등급 이상의 치료 관련 부작용(TRAЕ)이 발생할 때까지 각 새로운 코호트에 대해 용량을 최대 100%까지 증량하는 가속 용량 트리테이션이 활용되었다. 한 명의 환자가 코호트 A1(0.25 mg/kg)에 축적되었다. 코호트 A2에 대해 용량을 0.5 mg/kg으로 두 배로 늘렸고, 2등급 이상의 부작용이 발생하여 3명의 환자가 이 코호트에 축적되었다. 스케줄 A에 대한 초기 4명의 환자로부터 받은 소견은 다음과 같다:

[0386] • 화합물 1의 반감기는 약 20시간이며, 이는 예측된 반감기(약 8시간)보다 길어, 5일 연속 투여로 상당한 축적을 초래하였다

[0387] • mg/kg 기준으로 투여하면 코호트에서 투여된 용량에 큰 차이가 발생했다(예: 한 사례에서 한 환자가 동일한 코호트에서 다른 환자의 용량의 두 배 이상을 투여받음).

[0388] 특히, 난소암을 앓고 있는 한 환자는 1 주기 이후 부분 반응(PR)이 관찰되었다. 환자의 용량은 2 주기 동안 감소되었으며 재병기는 완전 반응(CR) 및 CA-125 바이오마커 수준의 정상화를 보여주었다.

[0389] 스케줄 A에서의 확인 결과, 환자는 다음 투여 일정에 등록되었다:

[0390] 스케줄 B: 3주마다 주 3회 매일, mg/m² 기준(즉, 투여량은 환자의 신체 표면적을 기준으로 계산됨)

[0391] 스케줄 C: mg/m² 기준으로 주 1회. 이 일정에 따라 치료받은 환자는 -14일째에 감시 용량을 투여받은 후 2주 동안 치료를 받지 않고 화합물 1 및 엑사테칸의 전체 PK 프로파일을 평가받았다. 주 1회 투여가 시작되고 주기 1, 1일차.

[0392] 도 1A는 1일차의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 A)의 평균 혈장 수준을 나타낸다.

[0393] 도 1B는 4일차의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 A)의 평균 혈장 수준을 나타낸다.

[0394] 도 2A는 1일차의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 B)의 평균 혈장 수준을 나타낸다.

[0395] 도 2B는 3일차의 화합물 1 및 엑사테칸(코호트 B)의 평균 혈장 수준을 나타낸다.

[0396] 다음 표는 스케줄 B 및 스케줄 C에 등록된 환자의 상태를 요약한 것이다.

| 코호트/ 용량 | 피험자 | 증양 유형 | TOP1 억제제를 사용한 증례 치료 | 치료 관련 부작용 | 최적 응답 | 상태 |
|-------------------------------|-----|--------|------------------------------|--|-------------------------|---|
| 스케줄 B: 매일 x 3회 3주마다 | | | | | | |
| B1 20 mg/m ² | 1-5 | 난소 | 예 | Gr 1: 피로 Gr 2: 탈수 | PD | PD로 인하여 2주기 이후 치료 중단 |
| | 1-6 | 고환 | 아니오 | TRAE 보고되지 않음 | SD (10% 증가) | 환자/의사의 결정으로 인하여 2주기 이후 치료 중단 |
| | 1-7 | 식도/GEJ | 아니오 | Gr 1: 피로, 빈뇨 Gr 2: 빈혈 (기준선 Hgb 9.4) | NE | SAE로 인하여 치료 중단 - 화합물 1과 관련이 없는 담관 협착증 및 패혈증. |
| B2 30 mg/m ² | 2-4 | 충수 | 예 | Gr 1: 빈혈 Gr 2: 메스꺼움, 구토 | SD (4% 감소) | 2주기 이후 치료 중단. 질병으로 인한 소장 폐쇄의 SAE. 호스피스로 감. |
| | 2-5 | 가슴 | 예 | Gr 3: 호중구감소증 (C4D11) | SD (9.6% 증가) | 임상 진행으로 인하여 5주기 후 치료 중단 |
| | 2-6 | 가슴 | 아니오 | Gr 1: 피로, 메스꺼움 Gr 2: 호중구 감소증, WBC 감소 | SD (29.1 % 감소) | 치료 중: 6주기 |
| B3 45 | 2-8 | 골육종 | 알려지지 않음 | TRAE 보고되지 않음 | NE | 치료 중단. 치료 전 CT 스캔에서 큰 심낭 삼출액이 관찰되었음. |

[0397]

| 코호트/ 용량 | 피험자 | 증양 유형 | TOP1 억제제를 사용한 증례 치료 | 치료 관련 부작용 | 최적 응답 | 상태 |
|-------------------|------|-------|------------------------------|---|----------------|--|
| mg/m ² | | | | | | ECHO로 심장 손상을 보여주는 C1D2를 수행했음. C1D2에 심낭장이 있었고 연구에서 제외되었음. |
| | 1-9 | 대장 | 예 | Gr 1: 구토, 설사 Gr 2: 메스꺼움 Gr3: AST/ALT 상승(2-3일 내에 Gr 1로 호전), 빈혈 | SD (16% 감소) | PD로 인하여 4주기에서 치료 중단 |
| | 3-1 | 대장 | 예 | Gr 1: 두통 Gr 2: 메스꺼움, WBC 감소, ANC 감소, 설사 | SD | 치료 중: 3주기 |
| | 2-11 | 난소 | 아니오 | Gr 1: 메스꺼움, 리파제 증가, 탈모증, AST 상승 Gr 2: 빈혈 (C1D1 Hgb=10.3) Gr 3 호중구감소증 (2일 이내 호전) | SD | 치료 중: 3주기 |
| B4-60 | 5-2 | 대장 | 예 | Gr2: 구토, 탈수 Gr 3: 열성 | NE | 1주기에서 치료 중단, 환자와 가족이 호스피스 |

[0398]

| 코호트/ 용량 | 피험자 | 증양 유형 | TOP1 억제제를 사용한 증례 치료 | 치료 관련 부작용 | 최적 응답 | 상태 |
|-------------------------------|------|-------|------------------------------|--|----------|--|
| mg/m ² | | | | 호중구감소증, 빈혈 Gr 4: 호중구감소증, 혈소판감소증 | | 관리를 선택함 |
| | 2-12 | 가슴 | 아니오 | Gr 1: 구토 Gr 2: 대장염 Gr3: 열성 호중구감소증 Gr 4: 호중구감소증, 혈소판감소증 | 보류 | 1주기 치료에서 치료 계속에 대한 결정을 보류 |
| 스케줄 C: 주 1회 | | | | | | |
| C1 20 mg/m ² | 2-1 | 종팔 | 예 | TRAE 보고되지 않음 | PD | PD로 인하여 2주기에서 치료 중단 |
| | 2-2 | 콜론 | 예 | TRAE 보고되지 않음 | NE | PK 기간 이후 치료 중단. SAE: 폐렴으로 인하여 사망. DLT에 대한 평가 불가. 피험자가 코호트에서 대체됨. |
| | 2-3 | 난소 | 아니오 | Gr 2: 피로 | NE | 치료 중단. 질병으로 인한 호흡곤란 및 부분 소장 폐색의 SAE. DLT에 대한 평가 불가. 피험자가 코호트에서 |

[0399]

| 코호트/ 용량 | 피험자 | 증양 유형 | TOP1 억제제를 사용한 증례 치료 | 치료 관련 부작용 | 최적 응답 | 상태 |
|------------|-----|-------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------|
| | | | | | | 대체됨. |
| | 1-8 | 종팔 | 예 | Gr 1: 구토 Gr 2: 메스꺼움 | SD | 치료 중: 3주기 |
| | 2-9 | 가슴 | 아니오 | TRAE 보고되지 않음 | PR (39.7 % 감소) | 치료 중: 3주기 |

[0400]

[0401] CR= 완전한 응답; SD = 안정된 질병; PR = 부분 응답; PD = 진행성 질환; PE = 평가 보류; NE = 평가 불가

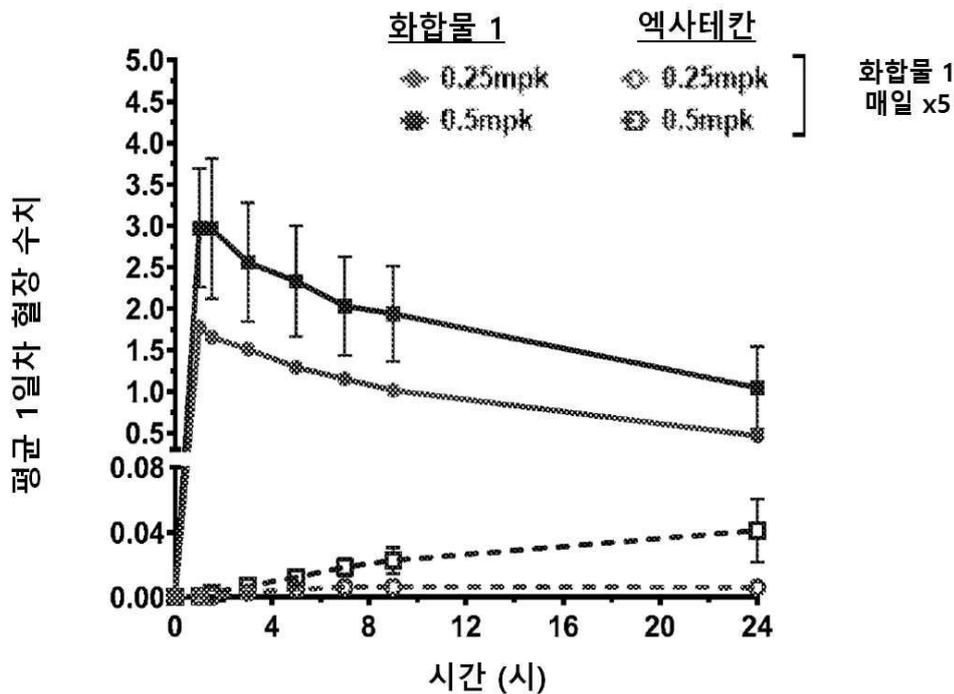
[0402] 위의 표에서 볼 수 있듯이 연구에 등록된 여러 환자가 임상적 이점을 얻었다. 예를 들어:

[0403] 환자 2-5(코호트 B2)는 이 요법에 대한 질병 진행 28개월 전부터 토포이소머라아제 억제제인 트라스투주맙 데루스테칸을 포함한 여러 계열의 이전 요법을 받은 유방암 환자였다. 화합물 1에 대한 4주기 이후 환자는 안정적인 질병을 보였다.

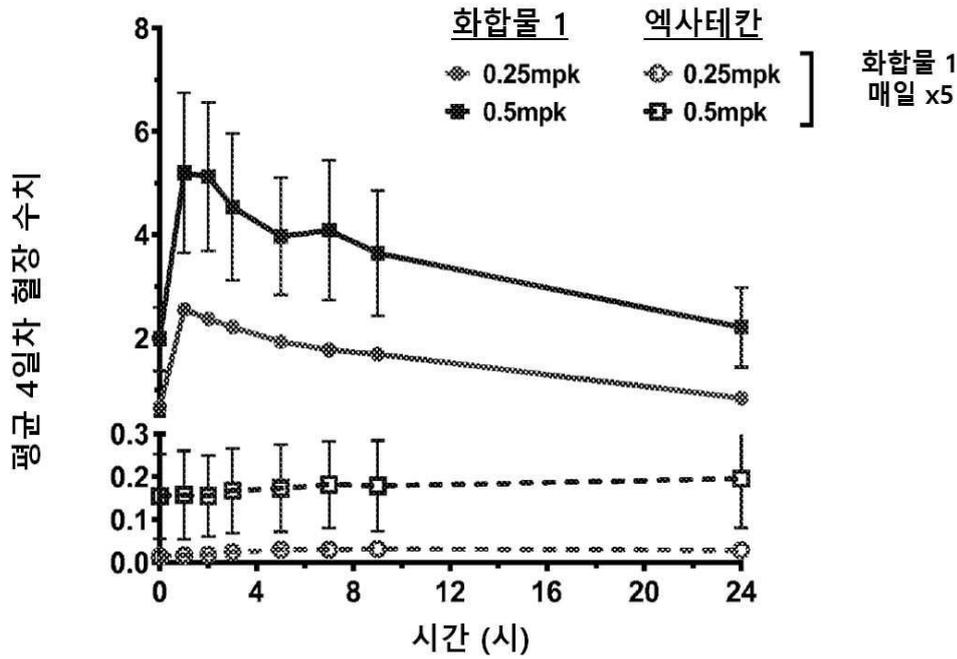
- [0404] 환자 2-6(코호트 B2)은 큰 흉벽 병변이 있어 통증을 유발하는 유방암 환자였다. 화합물 1의 2주기는 흉벽 병변의 20% 감소(전처리 대비), 통증 해소 및 수많은 비표적 병변의 감소를 보여주었다. 화합물 1의 4주기는 표적 병변의 추가 감소(전처리 대비 29.1% 감소)와 비표적 병변의 추가 감소를 입증했다.
- [0405] 환자 1-9(코호트 B3)는 FOLFIRI + 베바시주맙의 이리노테칸 함유 연대를 포함한 이전 요법을 받은 대장암 환자였다. 조사관은 화합물 1 치료의 2주기 후 표적 병변의 16% 감소와 장 증상 해결을 보고했다.
- [0406] 환자 3-1(코호트 B3)은 두 가지 이리노테칸 함유 요법(FOLFURI + 베바시주맙; FOLFIRINOX + 베바시주맙)을 포함하는 사전 치료를 받은 대장암 환자였다. 화합물 1의 2주기는 암배아 항원(CEA)이 감소하면서 안정적인 질병을 입증했다.
- [0407] 환자 2-11(코호트 B3)은 이전에 여러 가지 치료를 받은 난소암 환자였다. 화합물 1의 2주기는 CA-125 바이오마커 수치가 감소하면서 안정적인 질병을 입증했다.
- [0408] 환자 2-9(코호트 C1)는 이전에 여러 가지 치료를 받은 유방암 환자였다. 화합물 1의 2주기는 부분 반응을 나타냈다.
- [0409] 본 명세서에 기재된 것들에 추가하여, 본 발명의 다양한 변형예들은 전술한 설명으로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 이러한 변형예는 또한 첨부된 청구항의 범위에 속하기 위한 것이다. 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개를 제한하지 않는 각 참고문헌은 그 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.

도면

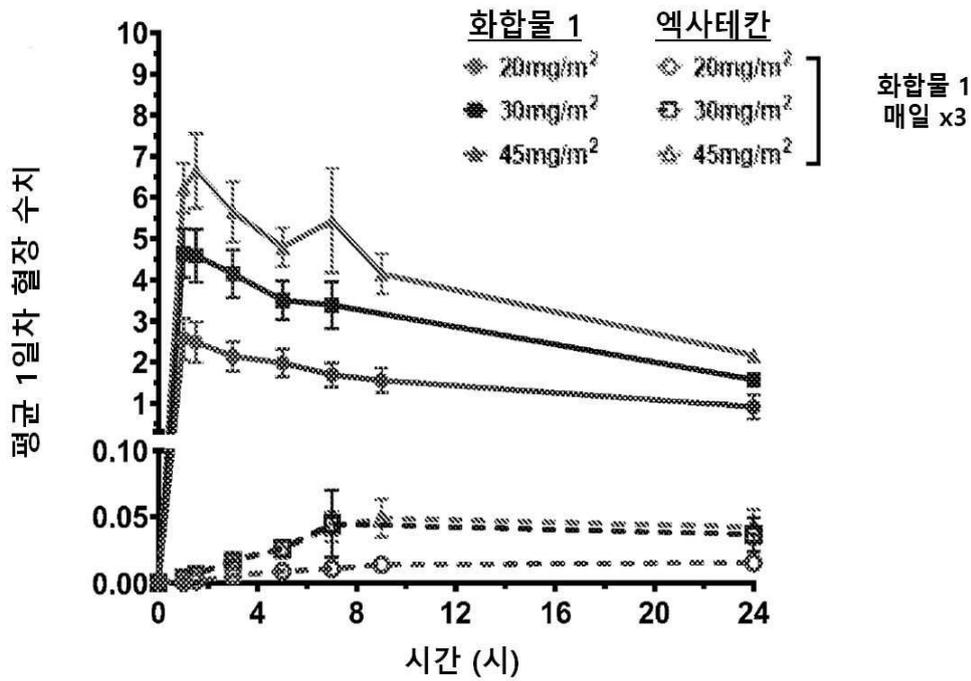
도면1a



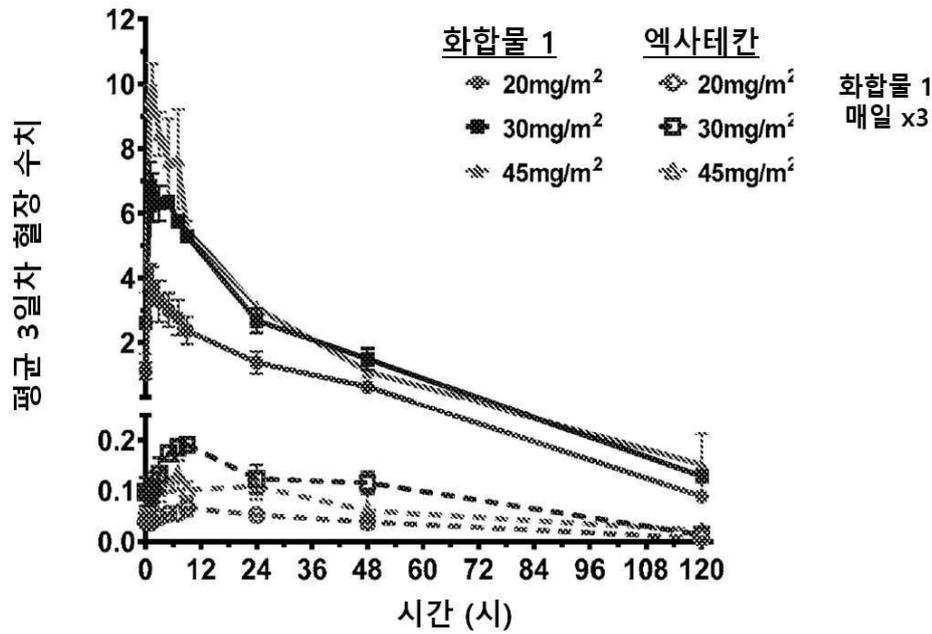
도면1b



도면2a



도면2b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Cybrexa 2, Inc.

<120> DOSING REGIMENS OF PEPTIDE CONJUGATES OF TOPOISOMERASE I
INHIBITORS

<130> 43236-0019W01

<150> US 63/181,640

<151> 2021-04-29

<160> 5

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> synthetic peptide

<400> 1

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro

1

5

10

15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys Gly

20 25

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> synthetic peptide

<400> 2

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp

20 25 30

Glu Cys Gly

35

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> synthetic peptide

<400> 3

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Asp Ala Asp Glu Cys Gly

20 25 30

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> synthetic peptide

<400> 4

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> synthetic peptide

<400> 5

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys

35