



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0090814
(43) 공개일자 2016년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7013657
(22) 출원일자(국제) 2014년11월25일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/067352
(87) 국제공개번호 WO 2015/081083
국제공개일자 2015년06월04일

(30) 우선권주장
61/909,547 2013년11월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35

(72) 발명자
카오, 주 알렉산더
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크. 내
핀존-오르티즈, 마리아
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크. 내
룽, 시안후이
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크. 내

(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 JAK, CDK 및 PIM의 억제제를 포함하는 조합 요법

(57) 요약

본 발명은 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 특히 골수성 신생물 또는 백혈병의 치료를 위한 (a) JAK 억제제 화합물, (b) CDK 억제제, 및 (c) PIM 키나제 억제제 화합물, 및 임의로, 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조합물; 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물; 골수성 신생물 또는 백혈병의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 이러한 조합물의 용도; 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서의 이러한 조합물을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품; 및 포유동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/081,210 2014년11월18일 미국(US)
62/082,174 2014년11월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 특솔리티닙 (화합물 A) 또는 그의 제약상 허용되는 염,
 - (b) 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
 - (c) 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염
- 을 포함하는 제약 조합물.

청구항 2

골수성 신생물 또는 백혈병의 치료를 위한 제1항의 조합물의 용도.

청구항 3

제2항에 있어서, 골수성 신생물이 골수증식성 신생물 (MPN), 만성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 진성 다혈구혈증 (PV), 골수섬유증, 원발성 골수섬유증 (PM), 특발성 골수섬유증, 본태성 혈소판혈증 (ET), 만성 호산구성 급성 백혈병, 비만세포증, 백혈병, MDS, AML, 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수 단핵구성 백혈병, 소아 골수단핵구성 백혈병, 과다호산구성 증후군, 전신 비만세포증, 및 비정형 만성 골수 백혈병인 조합물의 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, 특솔리티닙, 화합물 B 및 화합물 C의 공동 또는 순차적 치료를 사용한 골수성 신생물 또는 백혈병의 치료를 위한 조합물의 용도.

청구항 5

골수이형성 증후군 (MDS)의 치료를 위한 제1항의 조합물의 용도.

청구항 6

제1항의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골수성 신생물, 백혈병 또는 MDS를 치료하는 방법.

청구항 7

- (a) JAK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염,
 - (b) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
 - (c) PIM 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염
- 을 포함하는 제약 조합물.

청구항 8

골수성 신생물 또는 백혈병의 치료를 위한 제7항의 조합물의 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 골수성 신생물이 골수증식성 신생물 (MPN), 만성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 진성 다혈구혈증 (PV), 골수섬유증, 원발성 골수섬유증 (PM), 특발성 골수섬유증, 본태성 혈소판혈증 (ET), 만성 호산구성 급성 백혈병, 비만세포증, 백혈병, MDS, AML, 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수 단핵구성 백혈병, 소아 골수단핵구성 백혈병, 과다호산구성 증후군, 전신 비만세포증, 및 비정형 만성 골수 백혈병인 조합물의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 특솔리티닙, 화합물 B 및 화합물 C의 공동 또는 순차적 치료를 사용한 골수성 신생물 또는 백혈병의 치료를 위한 조합물의 용도.

청구항 11

골수이형성 증후군 (MDS)의 치료를 위한 제7항의 조합물의 용도.

청구항 12

제7항의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골수성 신생물, 백혈병 또는 MDS를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 치료를 위한 JAK 억제제, CDK 억제제 및 PIM 억제제를 포함하는 제약 조합물; 암의 치료에서의 이러한 조합물의 용도; 및 이러한 치료를 필요로 하는 암을 앓는 인간을 포함한 온혈 동물에게 유효 용량의 JAK 억제제, CDK 억제제 및 PIM 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 미국에서 두 번째 주요 사인이다. "암"은 많은 상이한 유형의 암, 예를 들어, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 및 췌장암을 기재하는데 사용되지만, 각 유형의 암은 표현형 수준 및 유전자 수준 둘 다에서 상이하다. 암의 비조절된 성장 특징은 1종 이상의 유전자의 발현이 돌연변이로 인해 조절이상인 경우에 발생하고, 세포 성장은 더 이상 제어될 수 없다.

[0003] 골수증식성 신생물 (MPN)은 골수에서 혈액 세포 (혈소판, 백혈구 및 적혈구)의 과다생산을 유발하는 질환이다. MPN은 진성 다혈구혈증 (PV), 원발성 또는 본태성 혈소판혈증 (ET), 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 만성 골수(골수구성) 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JML) 및 만성 호산구성 백혈병 (CEL)/과다 호산구성 증후군 (HES)을 포함한다. 이들 장애는 하기 특색 중 일부 또는 모두를 공유하기 때문에 함께 분류된다: 다능 조혈 전구 세포의 수반, 형질전환되지 않은 조혈 전구 세포에 비해 형질전환된 클론의 우세성, 정의가능한 자극의 부재 하에 1종 이상의 조혈 계통의 과다생산, 시험관내 성장 인자-비의존성 콜로니 형성, 골수 과다세포증실성, 거핵구 증식증 및 이형성증, 염색체 1, 8, 9, 13, 및 20을 우세하게 수반하는 이상, 혈전성 및 출혈성 소질, 과다 골수의 조혈, 및 급성 백혈병으로의 악성 형질전환 또는 CML의 비율과 비교 시 낮은 비율에서의 골수 섬유증의 발생. MPN의 발생률은 CML의 경우에 매년 60세 초과와 개체 100,000명당 대략 3명으로부터, JML의 경우에 매년 출생부터 14세까지의 소아 100,000명당 0.13명까지의 범위로 광범위하게 다양하다 (Vardiman JW et al., Blood 100 (7): 2292-302, 2002). 따라서, MPN 뿐만 아니라 고행 증양과 같은 다른 암의 새로운 치료를 위한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 (1) JAK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제, (2) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제, 및 (3) PIM 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제3 작용제를 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 조합물을 사용하는 고행 증양 및 혈액 악성증양의 치료에 관한 것이다.

[0005] 이러한 조합물은 암의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 것일 수 있다.

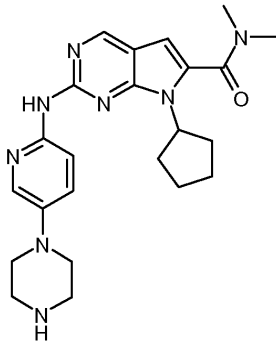
[0006] 한 실시양태에서, JAK 억제제는 또한 화합물 A로서 본원에 확인된 특솔리티닙이고, (3R)-3-시클로헥실-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피라졸-1-일]프로판니트릴의 화학 명칭을 갖는다. 특솔리티닙은 상표명 자카피(Jakafi)® 및 자카비(Jakavi)® 하에 시판된다.

[0007] 한 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK4/6 억제제이다.

[0008] CDK4/6 억제제는, 예를 들어,

[0009] 하기 화학식 B에 의해 기재되는 화합물 B:

[0010] <화학식 B>

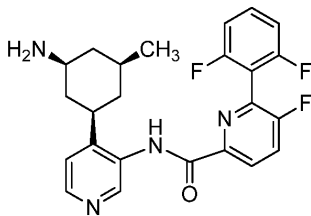


[0011]

[0012] 또는 그의 제약상 허용되는 염(들)일 수 있다.

[0013] 한 실시양태에서, PIM 억제제는 하기 화학식 C에 의해 기재되는 화합물 C (화학 명칭: N-(4-((1R,3S,5S)-3-아미노-5-메틸시클로헥실)피리딘-3-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-5-플루오로피롤린아미드):

[0014] <화학식 C>



[0015]

[0016] 또는 그의 제약상 허용되는 염(들)이다.

[0017] 본 발명은 추가로 암의 치료에 사용하기 위한 상기 제약 조합물(들)에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 추가로 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 바람직하게는 인간에게 상기 제약 조합물(들)을 연합 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

[0019] 본 발명에 따르면, 제약 조합물(들)에서의 화합물은 단일 제약 조성물로서, 개별 조성물로서, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0020] 본 발명은 추가로 제약 조합물을 포함하는 키트에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 화합물 A, 화합물 B 및 조합물을 사용한 무린 MPN 모델, BA/F3-EpoR-JAK2^{V617F}에서 연구 종점에서의 총 종양 부하의 감소를 제시한다. 데이터는 IVIS 스펙트럼 전임상 생체내 영상화 시스템 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))으로 수집되었다.

도 2는 화합물 A, 화합물 B 단독요법, 및 화합물 A 및 화합물 B의 조합물을 사용한 무린 MPN 모델 BA/F3-EpoR-JAK2^{V617F}에서 연구 종점에서의 비장 중량의 감소를 제시한다.

도 3은 화합물 A, 및 화합물 A 및 화합물 B의 조합물을 사용한 무린 MPN 모델 BA/F3-EpoR-JAK2^{V617F}에서 연구 종점에서의 PBMC 내 JAK2V617F 대립유전자 부담의 조절을 제시한다.

도 4는 화합물 A, 및 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 삼중 조합물을 사용한 무린 MPN 모델 BA/F3-EpoR-JAK2^{V617F}에서 연구 종점에서의 총 종양 부하의 감소를 제시한다. 데이터는 IVIS 스펙트럼 전임상 생체내 영상화 시스템 (퍼킨 엘머)으로 수집되었다.

도 5는 화합물 A, 및 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 조합물을 사용한 무린 MPN 모델 BA/F3-EpoR-JAK2^{V617F}에서 연구 종점에서의 비장 중량의 감소를 제시한다.

도 6은 화합물 A, 및 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 조합물을 사용한 무린 MPN 모델 BA/F3-EpoR-JAK2^{V617F}에서 연구 종점에서의 PBMC 내 JAK2V617F 대립유전자 부담의 감소를 제시한다.

도 7은 효능에 대한 화합물 A, B 또는 C 각각의 용량-절약 효과를 제시한다.

도 8은 효능에 대한 모든 3종 (화합물 A, B 및 C)의 용량-절약 효과를 제시한다.

도 9는 효능에 대한 "간헐적 투여"의 효과를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 하기 일반적 정의는 본 발명을 보다 잘 이해하도록 제공된다:

[0023] JAK 억제제

[0024] JAK 패밀리는 면역 반응에 수반되는 세포의 증식 및 기능의 시토카인-의존성 조절에서 역할을 한다. 4종의 포유동물 JAK 패밀리를 구성원은 하기이다: JAK1 (또한 야누스 키나제-1로도 공지됨), JAK2 (또한 야누스 키나제-2로도 공지됨), JAK3 (또한 야누스 키나제, 백혈구; JAKL; L-JAK 및 야누스 키나제-3으로도 공지됨) 및 TYK2 (또한 단백질-티로신 키나제 2로도 공지됨). 이상 JAK-STAT 신호전달은 다중 인간 발병기전에 연루된 바 있다. 골수증식성 신생물 (MPN)에서의 JAK2의 유전자 이상 및 STAT의 연관된 활성화는 인간 신생물에서의 이러한 경로의 수반의 한 예이다. 상류 트롬보포이에틴 수용체 (MPLW525L)에서의 돌연변이 및 LNK (엑손 2)에 의한 JAK 조절의 손실은 골수섬유증과 연관된 바 있다 (Vainchenker W et al., Blood 2011; 118:1723; Pikman Y et al., PloS Med. 2006, 3: e270). JAK2의 구성적 활성화를 초래하는, JAK2, 대부분 JAK2 V617F에서의 돌연변이는 원발성 골수섬유증을 앓는 환자의 다수에서 주목된 바 있다 (Kralovics R et al., N Engl. J Med 2005, 352: 1779; Baxter EJ et al., Lancet 2005, 365: 1054; Levine RL et al., Cancer Cell 2005, 7: 387). JAK2 엑손 12에서의 추가의 돌연변이는 진성 다혈구혈증 및 특발성 적혈구증가증에서 확인된 바 있다 (Scott LM et al., N Engl J Med 2007, 356: 459). 추가적으로, 활성화된 JAK-STAT는 인간 암에 대한 생존 메커니즘으로서 시사된 바 있다 (Hedvat M et al., Cancer Cell 2009; 16: 487). 최근에, 데이터는 JAK2/STAT5 억제제가 전이성 유방암에서 PI3K/mTOR 차단에 대한 내성을 피할 것을 나타내는 것으로 밝혀졌다 (Britschgi A et al., Cancer Cell 2012; 22: 796). 또한, IL-6-유발 유방암, 난소암, 및 전립선암에서의 JAK1/2 억제제의 사용은 전임상 모델에서 종양 성장의 억제를 초래한 바 있다 (Sansone P and Bromberg J; J. Clinical Oncology 2012, 30: 1005).

[0025] CDK 억제제

[0026] 종양 발생은 CDK 및 그의 조절제의 유전자 변형 및 탈조절과 밀접하게 연관되며, 이는 CDK의 억제제가 유용한 항암 치료제일 수 있음을 시사한다. 실제로, 초기 결과는 형질전환된 세포와 정상 세포가, 예를 들어 시클린 D/CDK4/6에 대한 그의 요건에 있어서 상이하며, 통상적인 세포독성 및 세포증식억제 약물에서 관찰되는 일반적인 숙주 독성이 없는 신규 항신생물제를 개발하는 것이 가능할 수 있음을 시사한다.

[0027] CDK의 기능은, 예를 들어 망막모세포종 단백질, 라민, 히스톤 H1, 및 유사분열 방추의 성분을 포함한 특정 단백질을 인산화시켜 따라서 활성화 또는 탈활성화시키는 것이다. CDK에 의해 매개되는 촉매 단계는 ATP로부터 거대분자 효소 기질의 인산-전달 반응을 수반한다. 여러 군의 화합물 (예를 들어 문헌 [Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634]에서 검토됨)이 CDK-특이적 ATP 길항작용에 의해 항증식 특성을 갖는 것으로 밝혀진 바 있다.

[0028] 분자 수준에서의 CDK/시클린 복합체 활성의 매개는 일련의 자극 및 억제 인산화, 또는 탈인산화 사건을 필요로 한다. CDK 인산화는 CDK 활성화 키나제 (CAK) 및/또는 키나제 예컨대 wee1, Myt1 및 Mik1의 군에 의해 수행된다. 탈인산화는 포스파타제 예컨대 cdc25(a & c), pp2a, 또는 KAP에 의해 수행된다.

[0029] CDK/시클린 복합체 활성은 하기 내인성 세포 단백질질 억제제의 두 패밀리에 의해 추가로 조절될 수 있다: Kip/Cip 패밀리를, 또는 INK 패밀리를. INK 단백질은 CDK4 및 CDK6에 특이적으로 결합한다. p16ink4 (MTS1로도 공지됨)는 다수의 원발성 암에서 돌연변이 또는 결실된 잠재적인 종양 억제 유전자이다. Kip/Cip 패밀리는 단백질 예컨대 p21Cip1, Waf1, p27Kip1 및 p57kip2를 함유하며, 여기서 p21은 p53에 의해 유도되고 CDK2/시클린

(E/A) 복합체를 불활성화시킬 수 있다. 비전형적으로 낮은 수준의 p27 발현이 유방암, 결장암 및 전립선암에서 관찰된 바 있다. 반대로 고형 종양에서 시클린 E의 과다 발현이 불량한 환자 예후와 상관관계가 있는 것으로 제시된 바 있다. 시클린 D1의 과다 발현은 식도, 유방, 편평세포, 및 비소세포 폐 암종과 연관된 바 있다.

[0030] 증식 세포에서 세포 주기를 조정하고 구동하는데 있어서 CDK 및 그의 연관 단백질의 증추적 역할이 상기에 요약된 바 있다. CDK가 핵심적 역할을 하는 일부 생화학적 경로가 또한 기재된 바 있다. 따라서, 일반적으로 CDK 또는 특이적 CDK를 표적화하는 치료제를 사용하는 증식성 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 단독요법의 개발이 잠재적으로 고도로 바람직하다. 따라서, 인간 질환을 치료하기 위한 신규 치료제를 발견할 계속적인 필요가 있다.

[0031] PIM 억제제

[0032] PIM 단백질 (몰로니-뮤린 백혈병 바이러스에 대한 프로바이러스 통합 부위 (Proviral Integration site for the Moloney-murine leukemia virus))은 그의 서열에서 조절 도메인이 없는 3종의 ser/thr 키나제의 패밀리아며, 그의 번역 시 구성적으로 활성인 것으로 간주된다 (Qian, K.C., et al. J. Biol. Chem. 2004. p6130-6137). 이들은 세포 주기, 증식, 아포토시스 및 약물 내성의 조절에 수반되는 종양유전자이다 (Mumenthaler et al., Mol Cancer Ther. 2009; p2882). 그의 발현은 특히 조혈암에서 상승되는 것으로 밝혀졌지만, 일부 보고는 췌장암, 전립선암 및 간암에서의 PIM1의 과다-발현 뿐만 아니라 특정 고형 종양에서의 PIM3 발현을 제시한 바 있다 (문헌 [Alvarado et al., Expert Rev. Hematol. 2012, p81-96]에 의해 검토됨). PIM 키나제는 전사, 번역 및 프로테아좀 분해의 속도에 의해 조절되지만, 이들 사건을 좌우하는 인자는 여전히 불충분하게 이해된다. 널리 확립되고 PIM1/2 발현을 유도하는 것으로 공지된 하나의 경로는 JAK/STAT 신호전달 경로이다 (Miura et al., Blood. 1994, p4135-4141). STAT 단백질은 세포 표면 수용체와 그의 리간드, 예컨대 시토키인의 상호작용 시 JAK 티로신 키나제의 하류에서 활성화된 전사인자이다. STAT3 및 STAT5 둘 다는 PIM 프로모터에 결합하여 PIM 발현을 유도하는 것으로 공지되어 있다 (Stout et al. J Immunol, 2004;173:6409-6417). JAK/STAT에 비해, VEGF 경로는 또한 난소의 혈관신생 동안 내피 세포에서, 및 인간 제대 정맥 세포에서 PIM 발현을 상향-조절하는 것으로 제시되었다 (Zipo et al., Nat Cell Biol. 2007, p932-944).

[0033] 본 발명의 JAK 억제제, CDK 억제제, 및 PIM 억제제 조합물을 투여하는 것이 혈액의 증식성 질환을 치료하기 위한 상승작용적 효과를 제공하는 것으로 발견된 바 있으며, 이는 골수성 신생물, 백혈병, 혈액의 다른 암을 포함할 수 있고 또한 고형 암을 치료하는데 잠재적으로 유용할 수 있다. 이러한 접근법 - 2가지 유형의 작용제의 조합 또는 공-투여 -은 현재 이용가능한 요법에 반응하지 않거나 내성인 암을 앓는 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 본원에 제공된 조합 요법은 또한 이러한 요법에 반응하는 개체를 위한 현재 이용가능한 암 요법의 효능을 개선시키고/거나 그의 부작용을 감소시키는데 유용하다.

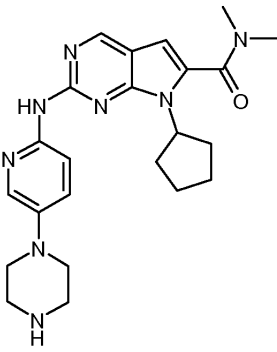
[0034] "조합물"은 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합물, 또는 화합물과 조합 파트너 (예를 들어 하기에 설명되는 바와 같은 또 다른 약물, "치료제" 또는 "공동-작용제"로도 지칭됨)가 동시에 독립적으로, 또는 시간 간격 이내에 개별적으로, 특히 이들 시간 간격이 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들어 상승작용적 효과를 나타내도록 하는 경우에 투여될 수 있는 조합 투여를 위한 비-고정 조합물 (또는 부분들의 키트)을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "조합 투여" 등은 이를 필요로 하는 단일 대상체 (예를 들어 환자)에게 선택된 조합 파트너를 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되며, 작용제들이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하고자 한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 A의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 단일 개체 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물" 또는 "부분들의 키트"는 활성 성분, 예를 들어 화학식 A의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 구체적 시간 제한 없이 개별 개체로서 환자에게 투여되며, 이러한 투여가 환자의 신체에서 치료상 유용한 수준의 2종의 화합물을 제공하는 것을 의미한다.

[0035] "치료"는 암 질환 또는 장애의 예방적 및 치유적 치료 (경감, 치유, 증상-완화, 증상-감소를 포함하나 이에 제한되지는 않음) 뿐만 아니라 그의 진행의 지연을 포함한다. 용어 "예방적"은 암의 발병 또는 재발의 예방을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "진행의 지연"은 상응하는 암의 전구-형태가 진단되는, 치료될 암의 전구-단계 또는 초기 단계에 있는 환자에게 및/또는 상응하는 암이 발병할 것으로 예상되는 상태로 진단된 환자에게 조합물을 투여하는 것을 의미한다.

[0036] "제약 제제" 또는 "제약 조성물"은 온혈 동물, 예를 들어, 인간에게 투여될 적어도 1종의 치료제를 함유하는 혼합물 또는 용액을 지칭한다.

- [0037] "공-투여하다", "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제를 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되며, 작용제들이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하고자 한다.
- [0038] "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 다른 문제가 되는 합병증 없이 포유동물, 특히 인간의 조직과의 접촉에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0039] "치료상 유효한"은 바람직하게는 암의 진행에 대하여 치료적으로, 또는 더 넓은 의미에서는 또한 예방적으로 유효한 치료제의 양에 관한 것이다.
- [0040] "연합 치료상 유효한"은 치료제들이 치료될 온혈 동물, 특히 인간 내에서 이들이 선호하는 시간 간격으로 개별적으로 (시차를 두는 방식으로, 특히 순서-특이적 방식으로) 제공되고, 여전히 (바람직하게는 상승작용적) 상호작용을 나타낼 수 있는 것을 의미한다. 이것이 사실인지 여부는 특히, 두 화합물 모두가 적어도 특정 시간 간격 동안 치료될 인간의 혈액 중에 존재한다는 것을 나타내는, 혈액 수준을 추적함으로써 결정될 수 있다.
- [0041] "단일 제약 조성물"은 유효량의 둘 다의 치료제를 환자에게 전달하도록 제제화된 단일 담체 또는 비히클을 지칭한다. 단일 비히클은 임의의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 유효량의 각각의 작용제를 전달하도록 설계된다. 일부 실시양태에서, 비히클은 정제, 캡슐, 환제, 또는 패치이다. 다른 실시양태에서, 비히클은 용액 또는 현탁액이다.
- [0042] "용량 범위"는 명시된 치료제 양의 허용가능한 변화의 상한치 및 하한치를 지칭한다. 전형적으로, 명시된 범위 이내의 임의의 양의 작용제의 용량이 치료가 진행 중인 환자에게 투여될 수 있다.
- [0043] "대상체", "환자", 또는 "온혈 동물"은 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어, 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트 및 트랜스제닉 비-인간 동물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 뇌 중앙 질환을 앓고 있는, 앓을 위험이 있는, 또는 잠재적으로 앓을 가능성이 있는 인간이다. 특히 바람직하게는, 대상체 또는 온혈 동물은 인간이다.
- [0044] 용어 "약" 또는 "대략"은 통상적으로 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 보다 바람직하게는 10% 이내, 가장 바람직하게는 또한 5% 이내를 의미한다. 대안적으로, 특히 생물계에서, 용어 "약"은 주어진 값의 약 한 로그값 (즉, 한 자릿수) 이내, 바람직하게는 2배 이내를 의미한다.
- [0045] 본 발명은 (1) CDK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (2) mTOR 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.
- [0046] 이러한 조합물은 암의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 것일 수 있다.
- [0047] 한 실시양태에서, JAK 억제제는 또한 화합물 A로서 본원에 확인된 특솔리티닙이고, (3R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피라졸-1-일]프로판니트릴의 화학 명칭을 갖는다. 특솔리티닙은 상표명 자카피® 및 자카비®로 시판된다.
- [0048] 한 실시양태에서, CDK 억제제는 CDK4/6 억제제이다.
- [0049] CDK4/6 억제제는, 예를 들어,
- [0050] 하기 화학식 B에 의해 기재되는 하기 화합물 B (화학 명칭: 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드):

[0051] <화학식 B>

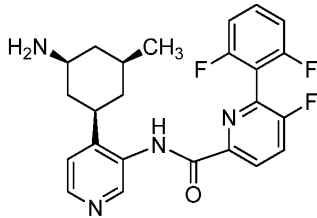


[0052]

[0053] 또는 그의 제약상 허용되는 염(들)일 수 있다.

[0054] 한 실시양태에서, PIM 억제제는 하기 화학식 C에 의해 기재되는 하기 화합물 C (화학 명칭: N-(4-((1R,3S,5S)-3-아미노-5-메틸시클로헥실)피리딘-3-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아미드):

[0055] <화학식 C>



[0056]

[0057] 또는 그의 제약상 허용되는 염(들)이다.

[0058] 본 발명은 추가로 암의 치료에 사용하기 위한 상기 제약 조합물(들)에 관한 것이다.

[0059] 본 발명은 추가로 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 바람직하게는 인간에게 상기 제약 조합물(들)을 연합 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

[0060] 본 발명에 따르면, 제약 조합물(들)에서의 화합물은 단일 제약 조성물로서, 개별 조성물로서, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0061] 본 발명은 추가로 제약 조합물을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0062] 화합물 A, B 및 C는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 합성될 수 있다. 구체적으로, 화합물 A는 미국 특허 번호 7,598,257에 개시되어 있고; 화합물 B는 W02010/020675의 실시예 74로서 개시되어 있고; 화합물 C는 실시예 70으로서의 WO 2010/026124에 개시되어 있다.

[0063] 마찬가지로, 그의 제약상 허용되는 염, 상응하는 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체, 뿐만 아니라 존재하는 경우에 상기 개시된 화합물의 상응하는 결정 변형체, 예를 들어 용매화물, 수화물 및 다형체가 포함되며, 이들은 그 내에 개시되어 있다. 본 발명의 조합물에서 활성 성분으로 사용되는 화합물은 각각 인용 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다. 또한 상기 제시된 2종 초과 개별 활성 성분의 조합물이 본 발명의 범주 내에 존재하고, 즉 본 발명의 범주 내의 제약 조합물은 3종의 활성 성분 또는 그 초과를 포함할 수 있다.

[0064] 본 발명의 조합물(들)은 유익한 치료적 특성, 예를 들어 상승작용적 상호작용, 강한 시험관내 또는 생체내 항증식 활성 및/또는 강한 시험관내 또는 생체내 항종양 반응을 갖고, 이는 상기를 암의 치료에 특히 유용하게 하는 것으로 여겨진다.

[0065] 상기 기재된 조합 요법 치료를 사용하는, 암, 예를 들어 골수증식성 신생물 및 고형 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0066] 본원에 사용된 "암"은 부적절하게 높은 수준의 세포 분열, 부적절하게 낮은 수준의 아포토시스, 또는 둘 다를

유발하거나 초래하는 임의의 질환을 지칭한다. 암의 예는, 제한 없이, 백혈병 (예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 진성 다혈구혈증, 림프종 (호지킨병, 비-호지킨병), 발덴스트롬 마크로볼린혈증, 중쇄 질환, 및 고형 종양을 포함한다.

[0067] 게다가, 본원에 제공된 조합 요법은 상기 기재된 바와 같은 조합의 화합물의 항종양-유효 용량을 포함하는, 인간을 포함한 온혈 동물에서의 고형 또는 액상 종양의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0068] 본원에 제공된 조합 요법은 고형 종양, 예컨대 육종 및 암종 (예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관 육종, 림프관내피육종, 활막종, 증피종, 유잉 종양, 평활근 육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포암종, 간세포암, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핍지교종, 슈반세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종)의 치료에 사용될 수 있다.

[0069] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조합물을 사용하여 치료될 수 있는 암은 골수증식성 장애이다. 이제는 골수증식성 신생물 (MPN)로 통상적으로 지칭되는, 골수증식성 장애 (MPD)는 조혈 전구세포의 클론성 장애인 혈액 악성종양의 부류이다. 문헌 [Tefferi, A. and Vardiman, J. W., Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms, Leukemia, September 2007, 22: 14-22]은 본원에 참조로 포함된다. 이들은 1종 이상의 성숙 골수계 세포 유형의 증진된 증식 및 생존을 특징으로 한다. 이 카테고리는 만성 골수성 백혈병 (CML), 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판혈증 (ET), 원발성 골수섬유증 (PMF) 또는 특발성 골수섬유증, 만성 호중구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 소아 골수단핵구성 백혈병, 과다호산구성 증후군, 전신 비만 세포종, 및 비정형 만성 골수 백혈병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 문헌 [Tefferi, A. and Gilliland, D. G., Oncogenes in myeloproliferative disorders, Cell Cycle. March 2007, 6(5): 550-566]은 그의 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 완전히 포함된다.

[0070] 본 발명의 한 목적은 암을 표적화 또는 예방하는데 있어서 연합 치료상 유효한 양의 본 발명의 각각의 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다.

[0071] 본 발명에 따르면, 본 발명의 조성물에서의 작용제는 단일 제약 조성물로 함께, 둘 이상의 개별 단위 투여 형태로 개별적으로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정 조합물일 수 있다.

[0072] 작용제의 개별 투여 또는 고정 조합물로의 투여를 위한 제약 조성물, 즉, 본 발명에 따른 적어도 2종의 치료제를 포함하는 단일 생약 조성물은 그 자체가 공지되어 있는 방식으로 제조될 수 있고, 포유동물 (온혈 동물), 예컨대 인간을 포함하는 대상체에게 경장, 예컨대 경구 또는 직장, 국소, 및 비경구 투여에 적합한 것이며, 예를 들어 상기 나타낸 바와 같이, 치료 유효량의 적어도 1종의 약리학상 활성 조합 파트너를 단독으로, 또는 경장 또는 비경구 적용에 특히 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하여 포함한다. 적합한 제약 조성물은, 예를 들어 약 0.1% 내지 약 99.9%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 60%의 활성 성분(들)을 함유한다.

[0073] 경장 또는 비경구 투여를 위한 조합 요법을 위한 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 것, 예컨대 당-코팅 정제, 정제, 캡슐 또는 좌제, 앰플, 주사액 또는 주사가 가능한 현탁액이다. 국소 투여는, 예를 들어 피부 또는 눈에, 예를 들어 로션, 젤, 연고 또는 크림 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 이루어진다. 달리 나타내지 않는 한, 이들은 그 자체로 공지되어 있는 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 각 투여 형태의 개별 용량에 함유된 각 작용제의 단위 함량은 필요 유효량이 복수의 투여 단위의 투여에 의해 도달될 수 있기 때문에 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없는 것으로 이해될 것이다.

[0074] 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 1종 또는 둘 다의 조합 파트너를 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합함으로써 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 희석제의 예는 락토스, 텍스트로스, 만니톨, 및/또는 글리세롤 및/또는 윤활제 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포

합하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 결합체의 예는 규산알루미늄마그네슘, 전분, 예컨대 옥수수, 밀 또는 쌀 전분, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 원하는 경우에, 제약상 허용되는 봉쇄제는 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 및/또는 발포성 혼합물, 또는 흡착제, 염료, 향미제 및 감미제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비경구로 투여가능한 조성물의 형태 또는 주입 용액의 형태로 본 발명의 화합물을 사용하는 것이 또한 가능하다. 제약 조성물은 멸균될 수 있고/거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤 화합물 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 포함할 수 있다.

[0075] 특히, 치료 유효량의 본 발명의 조합물의 조합 파트너 각각은 동시에 또는 순차적으로 및 임의의 순서로 투여될 수 있고, 상기 성분은 개별적으로 또는 고정 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 암을 예방 또는 치료하는 방법은: (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 작용제의 투여; 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제2 작용제의 투여를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 연합 치료 유효량으로, 바람직하게는 상승작용적 유효량으로, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 매일 또는 간헐적 투여량으로 하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 개별 조합 파트너는 요법의 과정 동안 상이한 시간에 개별적으로, 또는 분할 또는 단일 조합 형태로 공동으로 투여될 수 있다. 게다가, 용어 투여는 또한 조합 파트너 그 자체로 생체내 전환되는 조합 파트너의 전구약물의 사용을 포괄한다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교대 치료의 이러한 요법 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 용어 "투여하는"은 이에 따라 해석되어야 한다.

[0076] 본 발명의 조합물에서 사용되는 조합 파트너 작용제 각각의 유효 투여량은 사용되는 특정한 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료될 상태, 치료될 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물의 투여 요법은 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 관련 기술분야의 의사, 임상의 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 호전 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 효능을 나타내는 범위 이내의 약물 농도를 달성하는 최적의 정확성은 표적 부위의 약물 이용률의 동역학을 기반으로 하는 요법을 필요로 한다. 이는 약물의 분포, 평형 및 제거의 고려를 수반한다.

[0077] 인간에서의 다양한 실시양태에서, 화합물 A의 용량은 5mg BID, 7.5mg BID, 10mg BID, 12.5 mg BID, 15 mg BID, 20 mg BID 또는 25 mg BID일 수 있다.

[0078] 인간에서의 다양한 실시양태에서, 화합물 A의 용량은 5mg QD, 7.5mg QD, 10mg QD, 12.5 mg QD, 15 mg QD, 20 mg QD 또는 25 mg QD일 수 있다.

[0079] 인간에서의 다양한 실시양태에서, 화합물 B의 용량은 50mg QD, 75mg QD, 100mg QD, 125 mg QD, 150 mg QD, 175 mg QD, 또는 200 mg QD일 수 있다.

[0080] 인간에서의 다양한 실시양태에서, 화합물 C의 용량은 50mg QD, 75mg QD, 100mg QD, 125 mg QD, 150 mg QD, 175 mg QD, 200 mg QD, 250 mg QD, 300 mg QD 또는 350 mg QD일 수 있다.

[0081] 인간에서의 또 다른 실시양태에서, 화합물 A의 용량은 10-20 mg BID이고, 화합물 B의 용량은 100-200mg QD이고, 화합물 C의 용량은 150-300 mg QD이다.

[0082] 인간에서의 또 다른 실시양태에서, 화합물 A의 용량은 15 mg BID이고, 화합물 B의 용량은 100 mg QD이고, 화합물 C의 용량은 250 mg QD이다.

[0083] 인간에서의 한 실시양태에서, 화합물 A의 용량은 25-30 mg QD이고, 화합물 B의 용량은 100 mg QD이고, 화합물 C의 용량은 250 mg QD이다.

[0084] 인간에서의 한 실시양태에서, 화합물 A는 10-20 mg BID의 용량에서 투여되고, 화합물 C는 150-300 mg의 용량에서 투여되고, 화합물 B는 100-200 mg QD의 용량에서 간헐적으로 투여되고, 예를 들어, 화합물 B는 명시된 기간 동안 매일 투여될 수 있고, 이어서 명시된 기간 동안 중단될 수 있고, 이어서 명시된 기간 동안 다시 투여될 수 있다.

[0085] 한 실시양태에서, 화합물 B는 21일 동안 매일 투여된 다음에 7일 동안 투여되지 않고, 이어서 다시 21일 동안 투여된 다음에 7일 동안 투여되지 않는 등이다.

[0086] 추가의 이익은 본 발명의 조합물의 활성 성분의 보다 낮은 용량이 사용될 수 있는 것, 예를 들어 투여량이 종종 보다 적게 필요할 뿐만 아니라 덜 빈번하게 적용되는 것, 또는 부작용의 발생률을 감소시키기 위해 사용될 수

있는 것이다. 이는 치료될 환자의 목적 및 요건에 따른다.

- [0087] 작용제의 조합물은 동일한 제약 제제로 또는 조합 파트너가 독립적으로, 또는 구별되는 양의 조합 파트너를 갖는 상이한 고정 조합물의 사용에 의해, 즉, 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 의미에서 조합 제제 "부분들의 키트" 형태로 조합될 수 있다. 이어서, 부분들의 키트의 부분들은, 예를 들어 동시에 또는 시차를 두고, 즉 상이한 시점에 및 부분들의 키트의 임의의 부분들에 대해 동일하거나 또는 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다.
- [0088] 본 발명은 추가로 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 화합물, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 화합물, 및 암을 치료하기 위한 지침을 포함한 포장 삽입물 또는 다른 라벨링을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0089] 하기 실시예는 상기 기재된 본 발명을 예시하지만; 이들은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 제약 조합물의 유익한 효과는 통상의 기술자에게 그 자체로 공지된 다른 시험 모델에 의해 또한 결정될 수 있다.
- [0090] 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 조합물을 MPN의 마우스 모델에서 검사하였다. 이 모델에서, Ba/F3 세포는 Epo 수용체 및 JAK2 V617F 돌연변이를 보유하였다. Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F}를 실험 영상화를 위해 루시페라제 태그로 조작하였다. 암컷 SCID/베이지 마우스를 꼬리 정맥을 통해 1x10e6 Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 세포로 접종하였다. 총 종양 부하를 IVIS 제노젠 (xenogen) 기술로 모니터링하였다. 이는 배측 및 복측 광자 신호의 합으로 정의된다. 추가적으로, 야생형 JAK2에 대한 JAK2V617F의 상대비로 정의되는, JAK2V617F 대립유전자 부담은, 연구 종점에서의 PBMC 내에서 택맨에 의해 측정된다.
- [0091] 실시예 1
- [0092] 제1 실험에서, 질환-보유 마우스를 질환 부담을 기반으로 하여 처리 코호트 내로 무작위화하였다. 마우스를 비히클, 경구 위관영양 (PO)에 의해 매일 (QD) 75 mg/kg의 화합물 B, PO, 매일 2회 (BID), 60 mg/kg의 화합물 A 및 두 작용제의 조합물로 처리하였다. 연구 종점에서, 각각의 연구 코호트로부터의 비장 중량을 수득하였다. 비장 중량에서 상대 변화를 비히클 처리를 받은 코호트의 평균 비장 중량에 대해 개별 비장 중량을 정규화하여 계산하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 조합물은 질환 부담 및 비장 중량에서 보다 큰 감소를 유발하였다.
- [0093] 생물발광의 수준에 의해 측정된 도 1, 총 종양 부하는 비히클 대조군에 비해 화합물 A 및 화합물 B 단독요법에 각각 ~79% 및 ~77%만큼 감소되었다. 이는 화합물 A 및 화합물 B의 조합으로 ~92%만큼 감소되었다.
- [0094] 도 2는 MPN 전임상 모델에서 비장 중량에 대한 화합물 A, 및 화합물 A 및 화합물 B의 조합물의 효과를 제시한다. 화합물 A 및 화합물 B 단독요법은 비히클 대조군의 것에 비해, 각각 비장 중량의 ~62% 및 ~38% 감소를 유발하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 조합은 비히클 대조군의 것에 비해, 비장 중량의 ~88% 감소를 유발하였다.
- [0095] 도 3은 이 모델에서 JAK2V617F 대립유전자 부담의 조정을 제시한다. 화합물 A, 화합물 B 단독요법 및 조합물 모두는 JAK2V617F 대립유전자 부담에 대한 필적할만한 효과 (비히클 대조군에 비해 ~18-22% 감소)를 갖는다.
- [0096] 실시예 2
- [0097] 제2 실험에서, 질환-보유 마우스를 질환 부담을 기반으로 하여 처리 코호트 내로 무작위화하였다. 마우스는 비히클, 60 mg/kg, PO, 매일 2회 (BID)의 화합물 A, 및 화합물 A, 화합물 B (75 mg/kg, QD, PO), 화합물 C (25 mg/kg, QD, PO)의 삼중 조합물로 처리하였다. 연구 종점에서, 각각의 연구 코호트로부터의 비장 중량을 수득하였다. 상대 비장 중량을 비히클 처리를 받은 코호트의 평균 비장 중량에 대해 개별 비장 중량을 정규화하여 계산하였다. 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 조합물은 총 종양 부하 및 비장 중량에서 보다 현저한 감소를 유발하였다. 또한, 삼중 조합물은 이 모델의 JAK2V617F 대립유전자 부담에서 주목할만한 감소를 달성하였다.
- [0098] 도 4에서, 생물발광의 수준에 의해 측정된 총 종양 부하는 화합물 A 처리로 ~70%만큼 감소되었다. 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 삼중 조합물은 99% 초과만큼 총 종양 부하를 감소시켰다.
- [0099] 도 5는 MPN 전임상 모델에서 비장 중량에 대한 화합물 A, 및 화합물 A와 화합물 B 및 화합물 C의 삼중 조합물의 효과를 제시한다. 화합물 A 단독요법은 비히클 대조군의 것에 비해, 비장 중량의 ~53% 감소를 유발하였다. 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 삼중 조합물은 비히클 대조군의 것에 비해, 비장 중량의 ~96% 감소를 유발하였

다. 생성된 비장 중량은 비-중양-보유, 나이브 마우스에서의 비장 중량과 유사하였다.

[0100] 도 6은 이 모델에서 JAK2V617F 대립유전자 부담의 조정을 제시한다. 화합물 A 단독요법은 대립유전자 부담을 ~15%만큼 하향-조정하였다. 화합물 A, 화합물 B, 및 화합물 C의 삼중 조합물은 JAK2V617F 대립유전자 부담을 ~86%만큼 하향-조정하였다.

[0101] 실시예 3

[0102] 이 실험에서, 본 발명자들은 화합물 A, B 및 C 중 1종의 작용제가 용량 감소될 때 효능을 평가하는 것을 목표로 한다. 질환-보유 마우스를 질환 부담을 기반으로 하여 치료 코호트 내로 무작위화하였다. 마우스를 하기 용량에 따라 처리하였다:

	화합물 A (BID)	화합물 C (QD)	화합물 B (QD)
전체 용량 삼중 (마우스)	60 mg/kg	25 mg/kg	75 mg/kg
삼중 @ 50% 화합물 A (마우스)	30 mg/kg	25 mg/kg	75 mg/kg
삼중 @ 50% 화합물 C (마우스)	60 mg/kg	12.5 mg/kg	75 mg/kg
삼중 @ 50% 화합물 B (마우스)	60 mg/kg	25 mg/kg	37.5 mg/kg
삼중 @ 50% 화합물 A, B 및 C (마우스)	30 mg/kg	12.5 mg/kg	37.5 mg/kg

[0103]

[0104] 도 7은 화합물 C의 용량 감소 (25 mg/kg으로부터)는 효능에 대해 최소의 효과를 갖고 화합물 B의 용량 감소 (75 mg/kg으로부터)는 효능에 대단한 영향을 미치는 것을 제시한다.

[0105] 도 8은 모든 3종의 작용제에 대한 동시 용량 감소가 효능에 대해 지대한 효과를 갖는 것을 제시한다.

[0106] 잔류 질환은 숙주가 전체-용량 삼중 조합물 하에 처리될 때의 제노겐 신호 (잔존 질환)이다.

[0107] 실시예 4

[0108] 이 실험에서, 본 발명자들은 "간헐적 투여" 스케줄에 대해 효능을 평가하는 것을 목표로 한다. 질환-보유 마우스를 질환 부담을 기반으로 하여 치료 코호트 내로 무작위화하였다. 마우스는 하기 용량에 따라 처리하였다:

	화합물 A (BID)	화합물 C (QD)	화합물 B (QD)
전체 용량 삼중 (마우스)	60 mg/kg	25 mg/kg	75 mg/kg
삼중, 화합물 B, 2x/ 주 (마우스)	60 mg/kg	25 mg/kg	150 mg/kg (2x/ 주)
삼중, 화합물 C, 2x/ 주 (마우스)	60 mg/kg	50 mg/kg (2x/ 주)	75 mg/kg

[0109]

[0110] 잔류 질환은 숙주가 전체-용량 삼중 조합물 하에 처리될 때의 제노겐 신호 (잔존 질환)의 예이다.

[0111] 도 9는 간헐적 투여가 BaF3 모델에서의 효능에서 명백한 감소를 유발하는 것을 제시한다. BaF/JAK2^{V617F} 모델에서, 화합물 A-B-C 삼중 조합물에서의 "간헐적 투여"는 효능의 지대한 감소를 유발하였다.

[0112] 실시예 5

[0113] 골수섬유증을 갖는 환자에서 경구로 투여된 화합물 A (록솔리티닙) 및/또는 화합물 B 및/또는 화합물 C의 조합물의 Ib상, 다기관, 개방 표지, 용량-중량 연구를 계획하였다.

[0114] 화합물 A는 경구로 투여될 것이다. 화합물 A의 용량은 5mg BID, 7.5mg BID, 10mg BID, 12.5 mg BID, 또는 15 mg BID일 수 있다.

[0115] 화합물 B는 경구로 투여될 것이다. 화합물 B의 용량은 50mg QD, 75mg QD, 100mg QD, 125 mg QD, 150 mg QD,

175 mg QD 또는 200 mg QD일 수 있다.

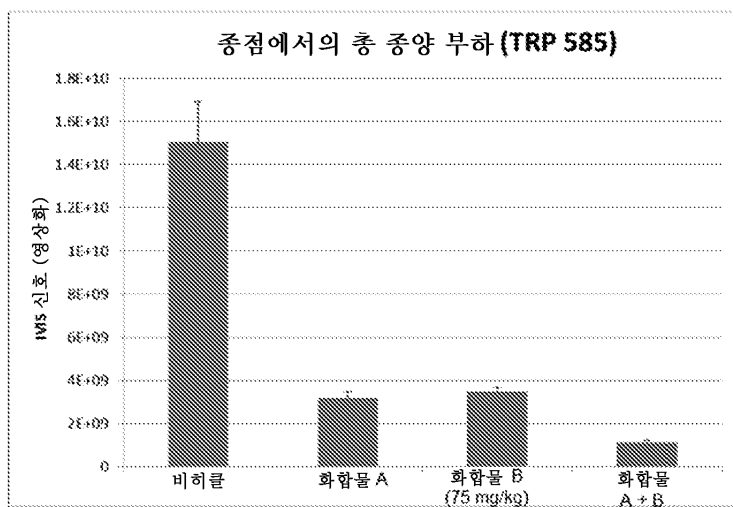
[0116] 화합물 C는 경구로 투여될 것이다. 화합물 C의 용량은 50mg QD, 75mg QD, 100mg QD, 125 mg QD, 150 mg QD, 175 mg QD 또는 200 mg QD일 수 있다.

[0117] 시험의 주요 목적은 골수섬유증을 갖는 환자에서 하기 3종의 치료 부문 각각에 대한 MTD 및/또는 RDE를 평가하는 것이다: (1) 화합물 C + 화합물 A; (2) 화합물 B + 화합물 A; 및 (3) 화합물 A + 화합물 B + 화합물 C.

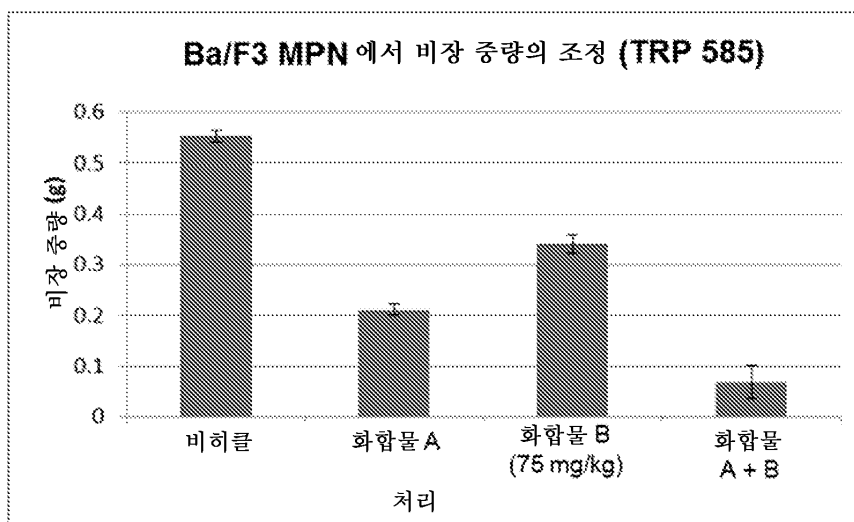
[0118] 2차 목적은 (1) 화합물 C + 화합물 A, 화합물 B + 화합물 A, 및 화합물 A + 화합물 B + 화합물 C의 삼중 조합물의 안전성 및 내약성을 특징화하는 것; (2) 화합물 C + 화합물 A, 화합물 B + 화합물 A, 및 화합물 A + 화합물 B + 화합물 C의 삼중 조합물의 예비 항골수섬유증 활성을 평가하는 것; 및 (3) 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 조합물의 PK 프로파일을 특징화하는 것이다.

도면

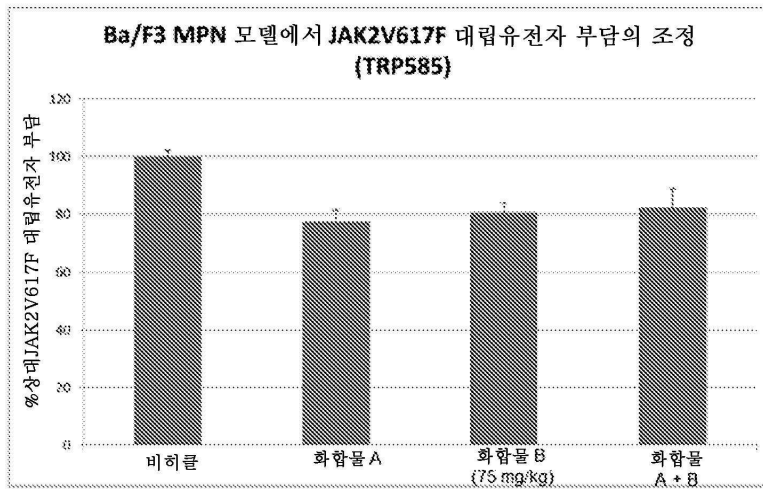
도면1



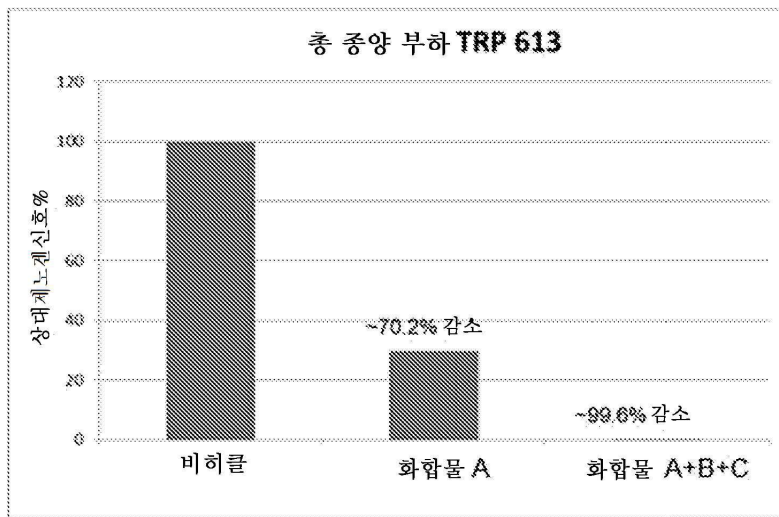
도면2



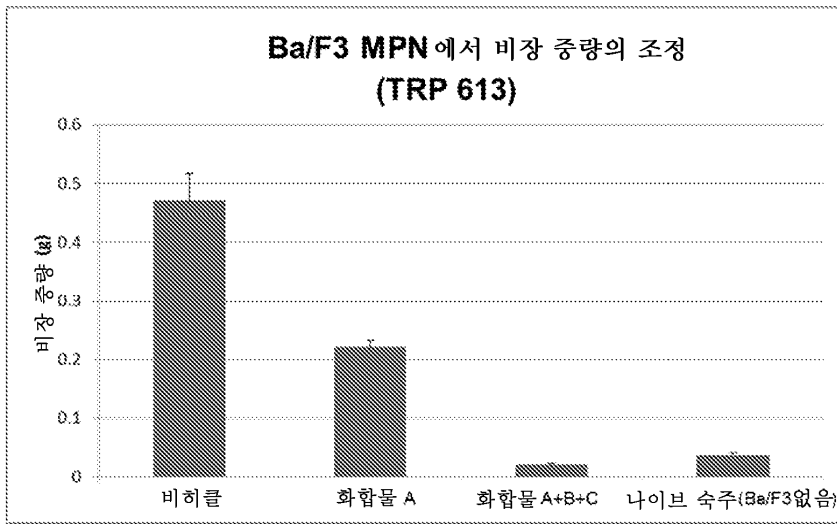
도면3



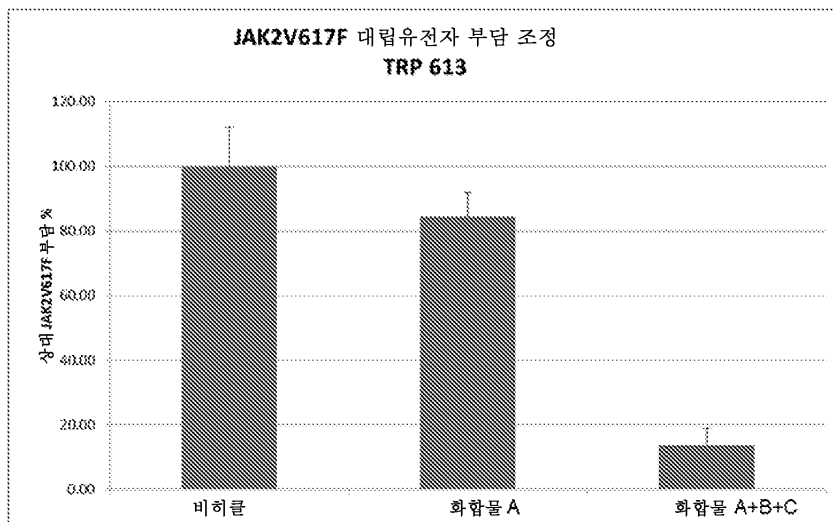
도면4



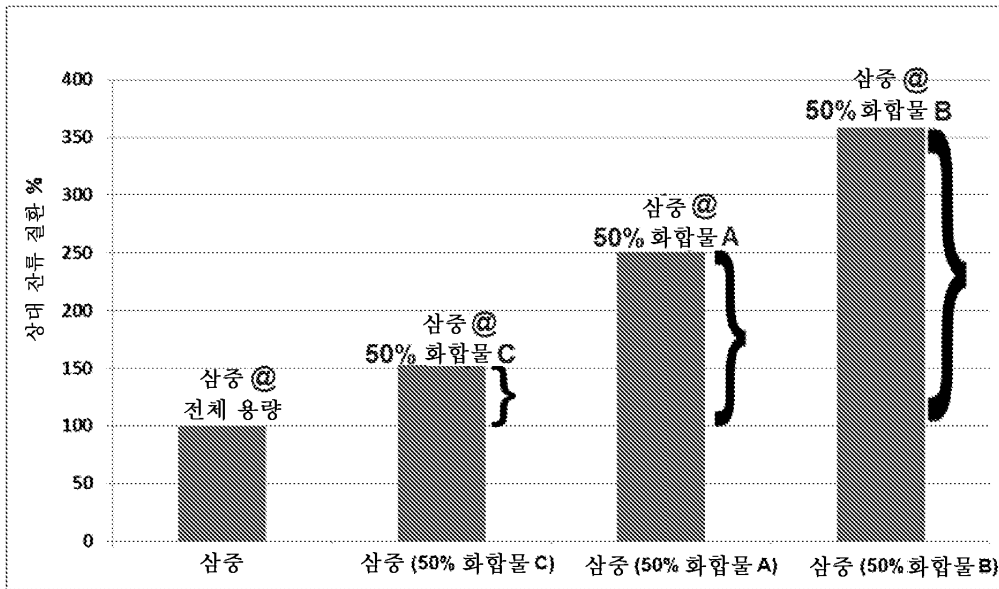
도면5



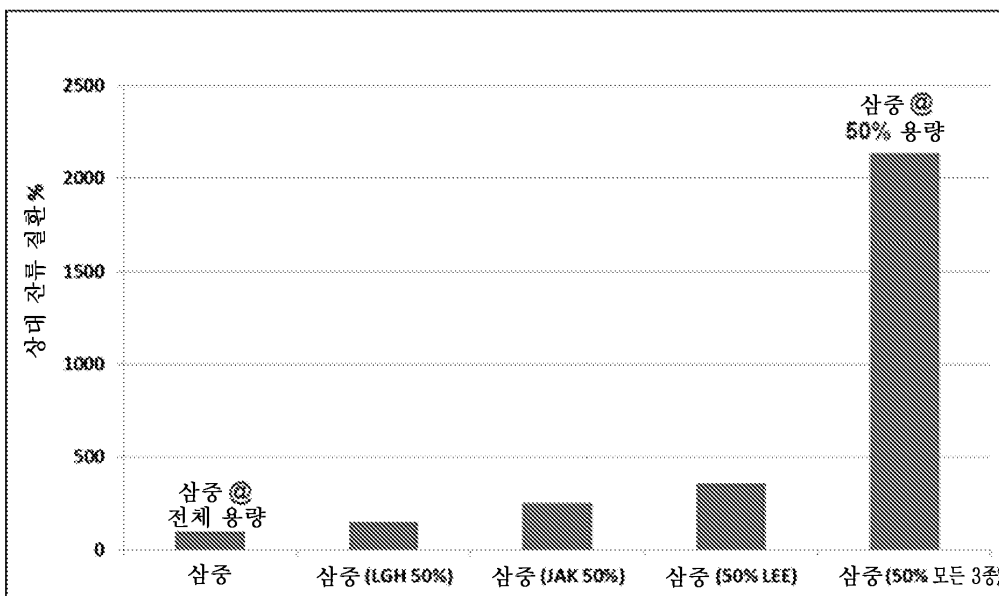
도면6



도면7



도면8



도면9

