



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0004495
 (43) 공개일자 2008년01월09일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/5513</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i>
 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2007-7023422
 (22) 출원일자 2007년10월12일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년10월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/013773
 국제출원일자 2006년04월13일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/113304
 국제공개일자 2006년10월26일
 (30) 우선권주장
 11/402,502 2006년04월12일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 브리스톨-마이어스 스쿼프 컴퍼니
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
 프로빈스 라인 로드
 (72) 발명자
 리, 프란시스, 와이.
 미국 19067 펜실베니아주 야들리 랭 코트 363
 웨이만, 로베르트
 미국 08540 뉴저지주 프린스턴 바야드 레인 98
 (74) 대리인
 양영준, 이귀동</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 암을 치료하기 위한 조합물, 방법 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 'N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[[6-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]-2-메틸-4-피리미디닐]아미노]-5-티아졸로카르복사미드로 예시되는 BCR-ABL 억제제 및/또는 기타 BCR/ABL 억제제, 및 (R)-2,3,4,5-테트라히드로-1-(1H-이미다졸-4-일메틸)-3-(페닐메틸)-4-(2-티에닐술폰닐)-1H-1,4-벤조디아제핀-7-카르보니트릴, 히드로클로라이드 염으로 예시되는 줄기 세포 선택적 세포독성 또는 기타 줄기 세포 세포독성제의 조합물, 상기 조합물의 제약 조성물, 및 중앙학적 장애의 치료에서의 제약 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

60/670,744 2005년04월13일 미국(US)

60/748,433 2005년12월08일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

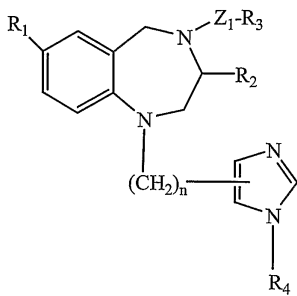
치료 유효량의

- (a) 줄기 세포 선택적 세포독성제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
 - (b) 1종 이상의 BCR/ABL 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염
- 을 암 치료가 필요한 숙주에게 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 줄기 세포 선택적 세포독성제가 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 암 치료 방법.

<화학식 III>



식 중,

R₁은 Cl, Br, CN, 임의로 치환된 페닐, 또는 임의로 치환된 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이고;

R₂는 임의로 치환된 저급 알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

R₃ 및 R₅는 각각 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로이 고;

R₄는 수소 또는 저급 알킬이고;

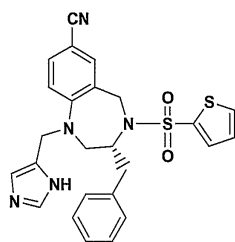
Z₁은 CO, SO₂, CO₂ 또는 SO₂N(R₅)-이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택 되는 것인 암 치료 방법.

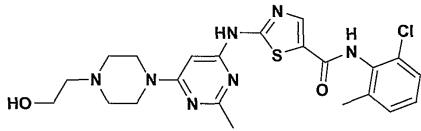
<화학식 II>



청구항 4

제2항에 있어서, BCR/ABL 억제제가 하기 화학식 I의 화합물, 이마티닙, AMN-107, SKI 606, AZD0530 및 AP23464, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물로부터 선택되는 것인 암 치료 방법.

<화학식 I>



청구항 5

제1항에 있어서, 암이 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병 (ALL)으로부터 선택되는 것인 암 치료 방법.

청구항 6

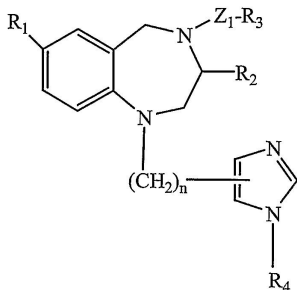
치료 유효량의

- (a) 줄기 세포 선택적 세포독성제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
 - (b) 1종 이상의 BCR/ABL 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염
- 을 포함하는 조합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 줄기 세포 선택적 세포독성제가 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조합물.

<화학식 III>



식 중,

R₁은 Cl, Br, CN, 임의로 치환된 페닐, 또는 임의로 치환된 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이고;

R₂는 임의로 치환된 저급 알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

R₃ 및 R₅는 각각 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로이
고;

R₄는 수소 또는 저급 알킬이고;

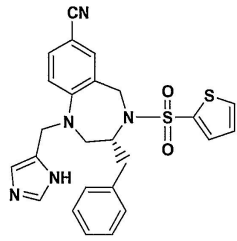
Z₁은 CO, SO₂, CO₂ 또는 SO₂N(R₅)-이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택
되는 것인 조합물.

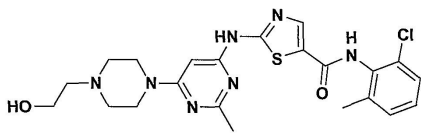
<화학식 II>



청구항 9

제2항에 있어서, BCR/ABL 억제제가 하기 화학식 I의 화합물, 이마티닙, AMN-107, SKI 606, AZD0530 및 AP23464, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물로부터 선택되는 것인 조합물.

<화학식 I>

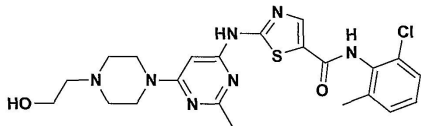


청구항 10

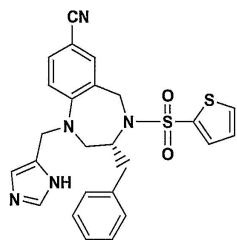
치료 유효량의

- (a) 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
 - (b) 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물
- 을 암 치료가 필요한 숙주에게 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



청구항 11

제약상 허용되는 비히클 또는 희석제, 및 1종 이상의 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항의 조합물의 각각의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

명세서

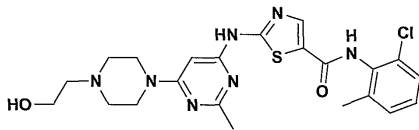
<1> <관련 출원>

<2> 본 출원은 그의 내용이 본원에 참고로 포함되는 2005년 12월 8일자로 출원된 미국 특허 가출원 제60/748,433호

및 2005년 4월 13일자로 출원된 미국 특허 가출원 제60/670,744호를 Title 35 § 119(e)하에 우선권으로 주장한다.

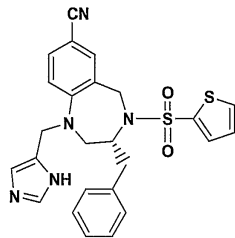
- <3> 본 발명은 암 치료용 조합물, 제약 조성물, 및 종양학적 및 면역학적 장애의 치료에서의 제약 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.
- <4> 하기 화학식 I 화합물인 'N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[[6-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]-2-메틸-4-피리미디닐]아미노]-5-티아졸로카르복스아미드는 단백질 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 Src 키나제 억제제이며, 면역학적 및 종양학적 질환의 치료에 유용하다. 하기 화학식 I의 화합물은 다사티닙 또는 BMS-354825로도 알려져 있다. 또한, 하기 화학식 I의 화합물은 BCR/ABL의 억제제 및/또는 ABL 억제제이다. Src 및/또는 BCR/ABL을 억제하는 화합물은 암, 예컨대 CML 및 ALL의 치료에 유용하다.

화학식 I



- <5>
- <6> 화학식 I의 화합물 및 그의 제조법은 본원에 참고로 포함되는 2003년 7월 22일자로 허여된 미국 특허 제 6,596,746호에 이미 기재되어 있다. 이상적으로, 상기 화합물은 본원에 참고로 포함되는 2005년 2월 4일자로 출원된 미국 특허 출원 일련번호 제11/051,208호에 기재된 것과 같은 결정질 모노히드레이트 형태이다. 달리, 화학식 I의 화합물은 순수 화합물 또는 용매화물 중 하나인 다른 결정질 형태로 존재할 수 있다.
- <7> 하기 화학식 II의 화합물인 (R)-2,3,4,5-테트라히드로-1-(1H-이미다졸-4-일메틸)-3-(페닐메틸)-4-(2-티에닐술폴닐)-1H-1,4-벤조디아제핀-7-카르보닐리드, 히드로클로라이드 염은 항암제이다. 하기 화학식 II의 화합물은 BMS-214662로도 알려져 있다. 하기 화학식 II의 화합물은 우선적으로 비-증식성 암 세포를 사멸시킨다고 알려진 세포독성제이다. 추가적으로, 하기 화학식 II의 화합물은 줄기 세포 사멸에 유용할 수 있다.

화학식 II



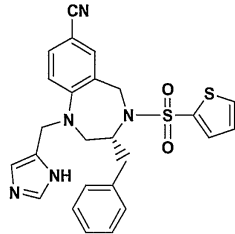
- <8>
- <9> 화학식 II의 화합물, 그의 제조법 및 이들의 용도는 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제6,012,029호에 기재되어 있다. 또한, 화학식 II의 화합물의 용도는 본원에 참고로 포함되는 2004년 2월 19일자로 공개된 WO2004/015130에 기재되어 있다.
- <10> <발명의 개요>
- <11> 따라서, 본 발명의 실시양태는 정지 세포 선택성 세포독성제인 화학식 II의 화합물과 BCR/ABL 억제제와의 조합물에 관한 것이다.
- <12> 추가적으로, 본 발명의 실시양태는 줄기 세포 선택성 세포독성제를 BCR/ABL 억제제와 함께 포함하는 조합물에 관한 것이다.
- <13> 추가적으로, 본 발명의 실시양태는 암 치료용 의약의 제조를 위한, 줄기 세포 선택적 세포독성제를 BCR/ABL 억제제와 함께 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다.
- <14> 본 발명의 실시양태는 치료 유효량의 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물, 및 BCR/ABL 억제제의 조합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- <15> 본 발명은 그의 취지 또는 필수 특성으로부터 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 또한, 본 발명

은 본원에서 명시된 본 발명의 또 다른 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의 및 모든 실시양태를 임의의 다른 실시양태와 함께 취하여 본 발명의 추가의 실시양태를 기재할 수 있다. 추가적으로, 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의 및 모든 기타 요소와 합하여 추가의 실시양태를 기재할 수 있다.

발명의 상세한 설명

<24> 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 BCR/ABL 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물에 관한 것이다.

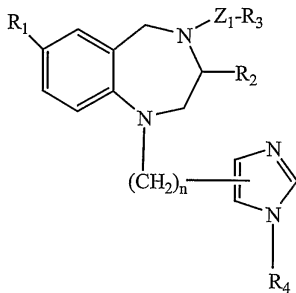
<25> <화학식 II>



<26>

<27> 달리, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 BCR/ABL 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물에 관한 것이다.

화학식 III



<28>

<29> 식 중,

<30> R₁은 Cl, Br, CN, 임의로 치환된 페닐, 또는 임의로 치환된 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이고;

<31> R₂는 임의로 치환된 저급 알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

<32> R₃ 및 R₅는 각각 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로이 고;

<33> R₄는 수소 또는 저급 알킬이고;

<34> Z₁은 CO, SO₂, CO₂ 또는 SO₂N(R₅)-이고;

<35> n은 1 또는 2이다.

<36> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 BCR/ABL 억제제가 화학식 I의 화합물, 이마티닙, AMN-107, SKI 606, AZD0530 및 AP23848 (ARIAD)로부터 선택되는 것인 조합물에 관한 것이다.

<37> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 BCR/ABL 억제제가 화학식 I의 화합물인 조합물에 관한 것이다.

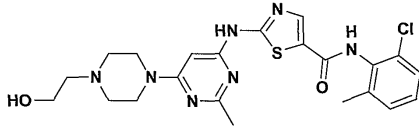
<38> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의

<39> (a) 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물; 및

<40> (b) BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물

- <41> 을 암 치료가 필요한 숙주에게 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법에 관한 것이다.
- <42> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CML 및/또는 ALL의 치료 방법에 관한 것이다.
- <43> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 억제제 중 BCR/ABL이 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물인 암 치료 방법에 관한 것이다.

<44> <화학식 I>



- <45>
- <46> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 BCR/ABL 억제제가 화학식 I의 화합물, 아미티닙, AMN-107, SKI 606, AZD0530 및 AP23848 (ARIAD)로부터 선택되는 것인 암 치료 방법에 관한 것이다.
- <47> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 BCR/ABL 억제제를 단독으로 또는 조합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- <48> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료에 유용한 제약 키트에 관한 것이며, 이는 치료 유효량의
- <49> (a) 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- <50> (b) BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물
- <51> 을 포함한다.
- <52> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 BCR/ABL 억제제가 화학식 I의 화합물, 이마티닙, AMN-107, SKI 606, AZD0530 및 AP23848 (ARIAD)로부터 선택되는 것인 제약 키트에 관한 것이다.
- <53> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CML 및/또는 ALL 치료용 키트에 관한 것이다.
- <54> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, BCR/ABL 억제제는 화학식 I의 화합물이다.
- <55> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 줄기 세포 선택적 세포독성제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 BCR/ABL 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물에 관한 것이다.
- <56> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 종양성 줄기 세포 (백혈병 줄기 세포) 선택적 세포독성제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 BCR/ABL 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물에 관한 것이다.
- <57> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의
- <58> (a) 줄기 세포 선택적 세포독성제; 및
- <59> (b) BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물
- <60> 을 암 치료가 필요한 숙주에게 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법에 관한 것이다.
- <61> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 줄기 세포 선택적 세포독성제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 BCR/ABL 억제제를 단독으로 또는 조합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- <62> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- <63> (a) 줄기 세포 선택적 세포독성제, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- <64> (b) BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물
- <65> 을 포함하는, 암 치료용 제약 키트에 관한 것이다.
- <66> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물과 BCR/ABL 억제제와의 조합물에 관한 것이며, 여기서 화학식 II 및/또는 III의 화합물은 FT 억제제 및/또는 RabGGTase 억제제이다.
- <67> 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포 선택적 세포독성 활성 및 BCR/ABL 활성은 둘 모두의 활성을 나타내는 단일 화합물에 존재할 수 있다.

- <68> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에서의
- <69> (a) 줄기 세포 선택적 세포독성제; 및
- <70> (b) BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물
- <71> 의 용도에 관한 것이다.
- <72> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 별도 또는 순차 사용하기 위한 조합 제제로서의
- <73> (a) 줄기 세포 선택적 세포독성제; 및
- <74> (b) BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물
- <75> 을 포함하는 조합물에 관한 것이다.
- <76> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에서의 줄기 세포 선택적 세포독성제의 용도에 관한 것이며, 여기서 환자는 BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물로도 치료를 받는다.
- <77> 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에서 BCR/ABL 억제제 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물의 용도에 관한 것이며, 여기서 환자는 줄기 세포 선택적 세포독성제로도 치료를 받는다.
- <78> 본 발명은 그의 취지 및 필수 특성으로부터 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 또한, 본 발명은 본원에서 명시된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의 및 모든 실시양태를 임의의 다른 실시양태와 함께 취하여, 본 발명의 추가의 보다 더 바람직한 실시양태를 기재할 수 있다. 추가적으로, 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의 및 모든 기타 요소와 합하여 추가의 실시양태를 기재할 수 있다.
- <79> <정의>
- <80> 본원에서 사용된 것과 같은, "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염으로 변형된, 개시된 화합물의 유도체를 의미한다. 제약상 허용되는 염의 예에는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염에는 예를 들어 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염에는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 술판산, 인산 및 질산 등으로부터 유래된 염; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염이 포함된다.
- <81> 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있으며, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 그의 개시내용이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418]에서 발견된다.
- <82> 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 유익/유해 비율에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 나타내기 위해 본원에서 사용된다.
- <83> 추가적으로, 조합하여 사용되는 화합물은 용매화물, 수화물 또는 다형적 형태로 존재할 수 있다. 이러한 기타 형태의 용도는 본 발명에 포함되는 것으로 생각된다.
- <84> "치료 유효량"은 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물의 조합물의 양, 또는 숙주에서 암을 치료하기에 유용한 기타 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함한다. 조합물이 투여되는 경우 조합물의 효과가 숙주에서 암을 치료하는데 유효하도록 조합물의 각 화합물의 양을 선택할 수 있다.
- <85> 본원에서 사용된 것과 같은, "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, (a) 특히 이러한 포유동물이 질환 상태에 걸리기 쉬우나 아직 그를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우의 포유

동물로부터 질환 상태 발생의 예방; (b) 질환 상태의 억제, 즉 그의 진전의 억제; 및/또는 (c) 질환 상태의 완화, 즉 질환 상태의 퇴행의 유발을 포함한다.

- <86> "줄기 세포"는 자가 회복, 및 종양 성장 및 이질성의 유지가 가능한 회귀한 정지 세포이다. 한 실시양태에서, "줄기 세포 선택적 세포독성제"는 줄기 세포를 사멸시키는 반면에 증식 세포를 사멸시키지 않는 작용제이다.
- <87> 본 발명의 기타 특성은 본 발명의 예로서 주어지며 그를 제한하려고 하지는 않는 하기 예시적 실시양태의 설명 동안 명백하게 될 것이다.
- <88> BCR/ABL 키나제 억제제, 예컨대 화학식 I의 화합물, 및 이마티닙은 대부분의 환자에서 완전한 세포 유전학적 반응을 유발하여, PH-양성/의존성 CML 및 ALL 백혈병에 대하여 매우 효과적임을 입증한다. 그러나, 이마티닙에 대해, 몇몇 환자는 완전한 분자 완화를 달성한다. PCT 양성으로서 나타나는 잔류 질환은 대부분의 환자에서 명백하다. 이는 BCR/ABL 억제의 세포-사멸 작용에 내성이 있는 정지 (비-증식) 원시 백혈병 줄기 세포의 존재에 속하는 것으로 생각되었다. BCR/ABL 억제제, 예컨대 화학식 I 화합물 및 이마티닙에 대한 비-증식성 백혈병 세포 및 원시 줄기 세포 각각의 내성의 증거가 있다.
- <89> CML의 치료에서 주요 관심사는 가장 통상적으로 BCR-ABL에서의 돌연변이로 인한 (다른 메카니즘 또한 확인되었음) 질환의 모든 단계에서 승인된 작용제인 이마티닙 메실레이트에 대한 내성이다. BCR-ABL 및 SRC 키나제의 신규한 경구 다중-표적 키나제 억제제인 다사티닙 (BMS-354825), 또는 BCR-ABL을 표적으로 하되 SRC를 표적으로 하지는 않는 AMN107과 같은 실험 작용제는 이들 메카니즘의 모두 또는 일부를 수행하도록 설계되었으며, 현재 임상 시험 하에 있다. CML에서의 제2 관심사는 완전한 세포 유전학적 반응을 갖는 것들을 비롯한 이마티닙 치료 중의 환자의 대부분에서의 BCR-ABL-양성 세포 또는 '잔류 질환'의 지속이다. 골수 연구는 원시 CD34+ 전구체 구획에서의 적어도 일부에서 잔류 질환이 존재함을 나타내어, 이마티닙이 이러한 세포 집단에 대해서 유효하지 않을 수 있음을 시사한다 (문헌 [Bhatia et al, Blood 101:4701, 2003] 참조). 게다가, 여러 이마티닙-내성 ABL 키나제 도메인 돌연변이가 최종 질환 재발에 대한 시나리오인 CD34+/BCR-ABL+ 전구체에서 검출되었다 (문헌 [Chu et al, Blood 105:2093, 2005] 참조). CD34+ 원시 CML 전구체의 특징은 정지 상태이다 (문헌 [Erick et al, Blood 105:1862, 2005] 참조).
- <90> 본 발명자들은 BCR-ABL 억제제, 예컨대 이마티닙이 이러한 비-증식성 단계에서 CML 세포를 사멸시키는데 효과적이지 않을 수 있다고 가정하였다. 이는 증식 K562 세포 및 영양소 고갈에 의해 정지하게 된 세포에서의 이마티닙 또는 다사티닙의 세포독성의 비교에 의해 시험되었다. 세포독성을 콜로니 형성에 의해 평가하였다. 증식 K562 세포는 이마티닙 (IC50 250-500 nM) 및 다사티닙 (IC50 < 1.00 nM)에 의해 효과적으로 사멸되었다. 그러나, 정지 배양액에서의 세포는 보다 더 내성을 가져 (이마티닙 IC50 > 5000 nM; 다사티닙 IC50 > 12 nM), 이러한 억제제가 정지 CD34+ 전구체 박멸에 보다 덜 효과적일 수 있다는 것을 시사한다.
- <91> BMS-214662는 I기 임상 발병에서의 FTI이다. 많은 다른 FTI와 다르게, BMS-214662는 다양한 인간 종양 세포에 대해 강력한 세포독성 활성을 나타내며, 독특하게, 그의 세포독성은 상피 기원의 비-증식성 암 세포에 대해 매우 선택적이다 (문헌 [Lee et al, Proceedings of the AACR 42:260s, 2001] 참조).
- <92> 이제, 본 발명자들은 K562 CML 세포에서의 유사한 선택성을 입증한다. BMS-214662는 증식 K562 세포 사멸 (IC50 = 47.5 uM)에 비해 정지 세포 사멸 (IC50 = 0.7 uM)에서 68배 더 강력하였다. BCR-ABL 억제제 및 BMS-214662가 별개의 세포 집단 (증식 대 정지)을 표적으로 하기 때문에, 이들 작용제를 조합하여 사용하는 경우 분명한 치료 상호작용이 있을 수 있다. 정지 K562 세포 배양액에서의 시험관 내 연구는 BMS-214662 및 다사티닙의 조합물이 전문 병원에서 용이하게 얻을 수 있는 농도에서 상승적 세포독성 (세포 사멸% : 다사티닙 단독 = 0%, BMS-214662 단독 = 21%, 조합물 = 71%)을 생성하였음을 입증하였다. SCID 마우스 단독에서 SC 이식된 K562 이종이식에 대한 생체 내 연구 또한 BMS-214662 및 다사티닙의 조합물이 다사티닙 단독 (P = 0.0157) 또는 BMS-214662 단독 (P = 0.0002) 중 하나에 비해 탁월한 항-백혈병 활성을 생성함을 나타내었다. 이러한 결과는 다사티닙과 같은 표적화된 작용제와 조합하여, BCR-ABL-의존성 및 독립성 메카니즘 모두를 수행하며, 보다 지속적인 반응을 생성하고 내성의 발생을 억제할 수 있는 정지 전구체 구획의 표적화에 대한 BMS-214662의 잠재적 유용성을 강조한다.
- <93> 본 발명의 방법을 포함하는 2종 이상의 항암제의 선택성의 정도는 이전에 개시된 암 치료용 단일 항종양제의 사용 방법에 비해 치료 이점을 제공한다. 특히, 본질적으로 겹치지 않는 상보적 활성을 갖는 2종 이상의 독립적인 제약상 활성 성분의 사용은 본 발명의 치료 방법을 이용하는 인간에게 특정 제약 활성 프로파일을 갖는 단일 약물의 합성을 갖지 않고 조합물의 활성을 독립적이며 정확하게 변화도록 한다. 추가적으로, 이러한 조합물은

증식성 및 비-증식성 세포 모두를 효과적으로 표적화하여야 한다.

- <94> BCR/ABL 억제제는 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물과 동시에, 또는 이전 또는 이후에 투여할 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, BCR/ABL 억제제는 화학식 I의 화합물 이전에 투여된다. 본원에서 사용된 것과 같이, 용어 "동시" 또는 "동시에"는 BCR/ABL 억제제 및 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물을 서로 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내 또는 3시간 이내에, 또는 실질적으로 동시에 투여하는 것을 의미한다.
- <95> 상기 기재된 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물, 및 BCR/ABL 억제제의 조합물 이외에, 조합물은 추가적으로 항-증식성 세포독성제 및 항-증식성 세포증식 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여할 수 있으며/거나 본원에서 "항-증식성 세포증식 억제제" 또는 "정지제"로도 지칭되는, 세포를 "비-증식" 또는 "정지" 상태로 만드는 작용제를 그가 필요한 환자에게 임의로 투여할 수 있다. 항-증식성 세포증식 억제제는 상기 기재된 조합물, 또는 방사선 요법 또는 세포독성제(들)와 동시에 또는 순서대로 투여할 수 있다.
- <96> 본 발명의 실시양태는 하기 질환을 비제한적으로 비롯한 여러 암의 치료 및/또는 상승적 치료를 위한 방법을 제공한다.
- <97> - 방광 암종 (가속 및 전이성 방광암을 포함함), 유방 암종, 결장 암종 (결장직장암을 포함함), 신장 암종, 간 암종, 폐 암종 (소세포 폐암, 비-소세포 폐암 및 폐 샘암종을 포함함), 난소 암종, 전립선 암종, 고환 암종, 비뇨생식관 암종, 림프계 암종, 직장 암종, 후두 암종, 췌장 암종 (외분비 췌장 암종을 포함함), 식도 암종, 위 암종, 쓸개 암종, 자궁경부 암종, 갑상샘 암종, 및 피부 암종 (편평 세포 암종을 포함함)을 비롯한 암종;
- <98> - 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 조직구 림프종 및 버키트 림프종을 비롯한 림프 계열의 조혈성 종양;
- <99> - 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군, 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 비롯한 골수 계열의 조혈성 종양;
- <100> - 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 및 슈반종을 비롯한 중추 및 말초 신경계의 종양;
- <101> - 섬유육종, 횡문근육종 및 골육종을 비롯한 중간엽 기원의 종양;
- <102> - 흑색종, 색소성 건피증, 각질가시세포종, 정상피종, 갑상샘 소포암 및 기형암종을 비롯한 기타 종양.
- <103> 본 발명은 가속 또는 전이성 방광암, 췌장암, 전립선암, 비-소세포 폐암, 직장암 및 유방암의 치료에 사용된다.
- <104> 본 발명은 다양한 비-암성 증식성 질환의 치료 및/또는 상승적 치료 방법을 제공한다. 조합물은 GIST, 유방암, 췌장암, 결장암, NSCLC, CML 및 ALL (급성 림프모구 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병), 육종 및 다양한 소아암의 치료에 유용하다.
- <105> 본 발명의 조합물은 암, 예컨대 만성 골수성 백혈병 (CML), 위장관 기질 종양 (GIST), 소세포 폐암 (SCLC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 난소암, 흑색종, 비만세포종, 생식 세포 종양, 급성 골수성 백혈병 (AML), 소아 육종, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 전립선암, 및 예를 들어 SRC, BCR-ABL 및 c-KIT와 같은 단백질 티로신 키나제와 관련되어 있다고 알려진 기타 암의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 예를 들어 글리벡 (Gleevec®; 이마티닙, STI-571)과 같이 BCR-ABL 및 c-KIT를 표적으로 하는 화학요법제에 민감하며 내성이 있는 암의 치료에 유용하다.
- <106> 본원에서 사용된 것과 같은 어구 "방사선 요법"에는 빔과 같은 외부 공급원으로부터 또는 소형 방사성 공급원의 이식 중 하나에 의해 전달되는 x-선 또는 감마선이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 방사선 치료는 항-증식 세포독성제로 고려될 수 있다.
- <107> 본원에서 사용되는 것과 같은 "항-종양제"는 "화학요법제"와 동일한 의미를 가지며, 암 세포의 증식을 막는 화합물 (즉, 항-증식제)을 의미한다. 일반적으로, 본 발명의 작용제는 항-증식성 세포독성제 및 항-증식성 세포증식 억제제의 두 가지 유형으로 분류된다. 세포독성제는 (1) 세포의 DNA 복제 능력을 방해하며 (2) 암 세포에서 세포 사멸 및/또는 아폽토시스를 유발하여 암 세포의 증식을 막는다. 항-증식성 세포증식 억제제 또는 정지제는 세포 증식을 조절하는 세포 신호 전달 과정의 조절, 방해 또는 억제를 통해 작용한다. 화학요법제의 대다수는 세포독성제이며 증식 세포를 표적으로 한다.

- <108> 본 발명의 조합물과 조합하여 사용될 수 있는 작용제는 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 W02005/013983에 기재되어 있다.
- <109> 대부분의 이러한 화학요법제의 안전하고 효과적인 투여 방법은 당업자들에게 알려져 있다. 추가적으로, 그의 투여는 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 다양한 화학요법제의 투여는 그의 개시내용이 본원에 참고로 포함되는 문헌 "의사용 탁상 편람" ("Physicians' Desk Reference" (PDR); 예를 들어 1996년도 판 (메디칼 이코노믹스 캄파니 (Medical Economics Company; 미국 뉴저지주 몬트베일 (Montvale, NJ 07645-1742, USA) 소재))에 기재되어 있다.
- <110> 또한, 본 발명의 실시양태는 제약상 허용되는 담체 또는 희석제의 존재 또는 부재 하에 치료 유효량의 본 발명의 조합물의 투여를 포함하는, 암 치료에 유용한 제약 조성물을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물은 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 및/또는 줄기 세포 선택적 세포독성제, 및 BCR/ABL 억제제를 포함한다. 추가적으로, 본 발명의 제약 조성물은 임의의 항-증식성 세포독성제(들), 임의의 정지제, 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 추가 성분(들), 예컨대 명반, 안정화제, 향균제, 완충제, 착색제, 착향제 및 보조제 등을 더 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 화합물 및 본 발명의 조성물은 경구로 또는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여 경로를 비롯한 비경구로 투여할 수 있다.
- <111> 경구 사용을 위하여, 본 발명의 조합물의 화합물 및 본 발명의 조성물은 예를 들어 정제 또는 캡슐제, 산제, 분산성 입제 또는 카세제 형태로, 또는 수성 용액제 또는 현탁제로서 투여할 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 락토스, 옥수수 전분, 탄산마그네슘, 탈크 및 당을 비롯한 통상적으로 사용되는 담체, 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 통상적으로 첨가한다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위하여, 유용한 담체에는 락토스, 옥수수 전분, 탄산마그네슘, 탈크 및 당이 포함된다. 통상적으로, 경구 투여를 위해 수성 현탁제를 사용하는 경우, 유효제 및/또는 현탁화제를 사용한다. 추가적으로, 감미제 및/또는 착향제를 경구 조성물에 첨가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 사용을 위하여, 일반적으로 활성 성분의 멸균 용액제를 사용하며, 용액제의 pH는 적합하게 조절되고 완충되어야 한다. 정맥내 사용을 위하여, 제제가 등장성이 되도록 용질의 총 농도를 조절하여야 한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 조합물의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정맥내 투여를 위해 솔포부틸에테르-7-β-시클로텍스트린 또는 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린과 함께 제제화한다.
- <112> 본 발명에 따른 좌약제의 제조를 위하여, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 예를 들어 교반에 의해 왁스에 균질하게 분산시킨다. 이후, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고, 냉각시키며, 이에 의해 고화시킨다.
- <113> 액상 제제에는 용액제, 현탁제 및 에멀션제가 포함된다. 이러한 제제는 비경구 주입을 위한 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액제에 의해 예시된다. 또한, 액상 제제에는 비내 투여를 위한 용액제가 포함된다.
- <114> 흡입에 적합한 에어로졸 제제에는 용액제 및 분말 형태의 고형제가 포함될 수 있으며, 이는 제약상 허용되는 담체, 예컨대 불활성 압축 기체와 조합될 수 있다.
- <115> 경구 또는 비경구 투여 중 하나를 위해 사용 직전에 액상 제제로 변환시키고자 하는 고상 제제 또한 포함된다. 이러한 액상 형태에는 용액제, 현탁제 및 에멀션제가 포함된다.
- <116> 또한, 본원에서 기재된 조합물의 화합물은 경피 전달될 수 있다. 경피 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 에멀션 형태를 취할 수 있으며, 이러한 목적을 위해 당업계에 통상적인 매트릭스 또는 저장기 형태의 경피 패치에 포함될 수 있다.
- <117> 또한, 조합물은 치료되는 증상에 대한 그의 특정 효용을 위해 선택된 기타 잘 알려진 치료제와 함께 사용될 수 있다.
- <118> 고정된 용량으로서 제제화되는 경우, 본 발명의 조합 조성물의 활성 성분은 당업자들에게 알려진 투여량 범위 내에서 사용된다. 별법으로, 조합물의 화합물은 적절한 투여량 범위 내에서 별도로 투여될 수 있다.
- <119> 본 발명의 실시양태는 정지 세포 선택적 세포독성제이며 줄기 세포 선택적 세포독성제로서 유용한 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물 (화학식 III의 화합물은 FTI 억제제이나, 화합물의 활성은 특정 작용 메커니즘에 의존하지 않을 수 있음), 및 BCR/ABL 억제제의 조합물에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물 및 이마티닙과 같은 BCR/ABL 억제제는 증식성 암 세포를 치료한다고 알려져 있으며, 이에 따라 CML 및 ALL과 같은 암의 치료에

효과적이다. 그러나, 화학식 I의 화합물 및 이마티닙과 같은 BCR/ABL 억제제는 정지 및 줄기 세포에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 이에 따라, 정지 세포 선택적 세포독성제 또는 줄기 세포 선택적 세포독성제와 BCR/ABL 억제제의 조합물은 약물 내성 백혈병 줄기 세포인 잔류 질환의 제거 또는 박멸에 유용하다.

- <120> BCR/ABL 억제제의 예에는 화학식 I의 화합물, 이마티닙 (글리벡, STI-571, 노파르티스 (Novartis)), AMN-107 (노파르티스), SKI 606 (쉐링 플라우 (Schering Plough)), AZD0530 (아스트라제네카 (Astra Zeneca)) 및 AP23848 (ARIAD)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 기타 BCR/ABL 억제제는 당업자들에게 알려진 방법에 의해 확인할 수 있다.
- <121> 추가적으로, 본 발명의 실시양태는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물의 조합물에 관한 것이다.
- <122> 추가적으로, 본 발명의 실시양태는 화학식 II의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, CML 및/또는 ALL의 치료 방법에 관한 것이다. 추가적으로, 본 발명은 정지 세포 선택적 세포독성제 또는 줄기 세포 선택적 세포독성제와 BCR/ABL 억제제의 조합물 (여기서, BCR/ABL 억제제는 Src 억제제 및/또는 BCR/ABL 억제제일 수 있음)에 의해 구현된다. 정지 세포 선택적 세포독성제는 화학식 II 및 III으로 표시할 수 있다. 추가의 줄기 세포 선택적 세포독성제는 하기 기재된 것과 같이 확인할 수 있다.
- <123> **줄기 세포 단리:**
- <124> 다능성 Ph+ 줄기 세포는 원시 정지 세포이며, 배양액에서 7일 동안 사이토카인 비-반응성을 유지한다. 세포 분열을 추적하기 위한 CFSE, 분화를 추적하기 위한 CD34, 및 아팜토시스를 추적하기 위한 아넥신 V를 사용하는 성장 인자 보충된 무혈청 배지에서, 비-증식성 CD34+ CML 줄기 세포를 형광-활성화된 세포 분류 기법에 의해 단리시킬 수 있다 (문헌 [Erlick et al. 2004, BLOOD prepublished online November 4, 2004] 참조).
- <125> 이후, 줄기 세포를 연구되는 작용제로 처리하여 작용제가 줄기 세포를 사멸시켰는지 측정할 것이다.
- <126> **연구 설계 및 방법론:**
- <127> · K562 세포를 RPMI-1640 및 10% FCS에서 유지시켰다.
- <128> - 증식성 (P) 세포는 3×10^4 세포/mL의 농도에서의 제0일의 배양 개시에 이어서 제2일에서 얻어진 지수 성장기에서의 세포로 정의한다.
- <129> - 정지 (Q) 세포는 배지 교환 없이 3×10^4 세포/mL의 농도에서의 제0일의 배양 개시에 이어서 제8일에서 얻어진 정체 성장기에서의 세포로 정의한다.
- <130> · 기타 방법은 결과 단락에서의 각각의 도면 설명에서 상술한다.
- <131> **결과:**
- <132> **도 2. BMS-214662는 생체 내에서 콜로니 형성 종양 세포의 대량의 사멸을 산출하며, 비-증식성 세포에 특이적이다.** (A) FACS 분석에 의한 종양 이중이식편의 분석은 종양 세포의 20%만이 증식성임을 입증하였다. 대다수의 종양 세포는 비-증식성 (G0) 성장 단계에 있었다. 비-증식성 세포는 HCT-116 인간 결장 암종을 갖는 마우스에 의 생체 내 피하 연속 주입에 의한 고휘 종양 내의 종양 세포의 장기간의 BrdU 표지 (24시간)에 의해 확인되었다. (B) BMS-214662는 콜로니 형성 세포를 90% 초과로 사멸시켰으며, 이의 대부분은 비-증식성일 것이다. (C) BMS-214662는 증식 세포에 비해 정지 세포에서 보다 큰 세포 사멸 효능을 갖는다.
- <133> · 다사티닙은 이마티닙-민감성 및 이마티닙-내성 CML의 처치에서 BMS-214662에 비해 더 강력한 작용제이나, 비-증식성 줄기 세포를 박멸하지는 않는다.
- <134> · BMS-214662는 증식성 백혈병 줄기 세포 보다는 비-증식성 백혈병 줄기 세포에 대해 우선적으로 작용한다.
- <135> · 다사티닙 및 BMS-214662의 조합물은 시험관 내 및 생체 내 둘 모두에서 매우 상승적이다.
- <136> · 다사티닙의 항-백혈병 활성을 증강시키기 위해 BMS-214662에 요구되는 혈장 수준은 임상학적으로 달성할 수 있다.
- <137> · 이러한 결과는 다사티닙과 조합하여 정지 백혈병성 줄기 세포를 표적화하기 위한 BMS-214662의 가능한 치료 유용성을 강조하며, 이는 CML 처치에서 이마티닙 내성의 BCR-ABL-의존 및 독립적 메카니즘 모두를 표적으로 한다.

- <138> · 이마티닙-내성/-불내성 CML 및 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병 (Ph+ ALL)에서의 다사티닙 단독요법 II기 시험 ('START' 프로그램)이 이제 종료하였으며, 초기 데이터는 본 회기에서 제시되며, 후속적으로 계속 연장할 것이다.
- <139> 참고 문헌
- <140> 1. [Schindler T et al. Science 2000;289:1938-42]
- <141> 2. [Gorre ME et al. Science 2001;293:876-80]
- <142> 3. [Shah NP et al. Science 2004;305:399-401]
- <143> 4. [Bhatia R et al. Blood 2003;101:4701-7]
- <144> 5. [Li S et al. ASH annual meeting 2005; Poster presentation 1990]
- <145> 6. [Chu S et al. Blood 2005;105:2093-8]
- <146> 7. [Elrick LJ et al. Blood 2005;105:1862-6]
- <147> 8. [O'Hare T et al. Cancer Res 2005;65:4500-5]
- <148> 9. [Shah NP et al. Science 2004;305:399-401]
- <149> 10. [Talpaz M et al. J Clin Oncol 2005;23(16S):564s (Abstract 6519)]
- <150> 11. [Sawyers CL et al. J Clin Oncol 2005;23(16S):565s (Abstract 6520)]
- <151> 12. [Peng C et al. ASH annual meeting 2005; Poster presentation 2861]
- <152> 13. [Copland M et al. ASH annual meeting 2005; Oral presentation 695]
- <153> 14. [Lee FYF et al. Proceedings of the AACR 2001;42:260s]
- <154> 15. [Copland M et al. ASH annual meeting 2005; Oral presentation 693]

도면의 간단한 설명

- <16> 도 1은 다사티닙 및 BMS-214662의 상승적 치료 가능성에 대한 악성 세포 성장 동역학 및 약물 민감성 가설을 나타낸다.
- <17> 도 2는 BMS-214662가 생체 내 콜로니 형성 종양 세포의 대량의 사멸을 산출하며, 비-증식성 세포에 특이적이라는 것을 나타낸다. (A) FACS 분석에 의한 종양 이중염색의 분석은 종양 세포의 20%만이 증식성이라는 것을 입증하였다. 종양 세포의 대다수는 비-증식성 (G0) 성장 단계에 있었다. 비-증식성 세포는 HCT-116 인간 결장암종을 갖는 마우스에의 생체 내 피하 연속 주입에 의한 고형 종양 내의 종양 세포의 장기간의 BrdU 표지 (24시간)에 의해 확인되었다. (B) BMS-214662는 90% 초과 콜로니 형성 세포를 사멸시켰으며, 이의 대다수는 비-증식성일 것이다. (C) BMS-214662는 증식 세포에 비해 정지 세포에서 더 큰 세포 사멸 효능을 갖는다.
- <18> 도 3은 다사티닙이 정지 세포 (Q)에 비해 증식 세포 (P)에서 보다 세포독성임을 나타낸다. 정지 K562 세포에서의 다사티닙의 IC50은 증식 K562 세포에서의 0.69 nM에 비해 11.2 nM 초과하였다.
- <19> 도 4는 BMS-214662가 증식 세포 (P)에 비해 정지 세포 (Q)에서 보다 세포독성임을 나타낸다. BMS-214662는 세포 성장 (A) 및 콜로니 형성 세포 생존 분석 (B)의 결과 증식 K562 세포 (IC50 = 47.5 μM)에 비해 정지 K562 세포 (IC50 = 0.7 μM)에서의 사멸에서 각각 68배 및 4배 더 강력하였다.
- <20> 도 5는 다사티닙 및 BMS-214662의 조합물이 증식 및 비증식 세포 둘 모두를 포함하는 K562 CML 세포 배양액에 대해 상승적 세포독성을 갖는다는 것을 나타낸다. (A) 보존적 약효등효도는 다사티닙 및 BMS-214662 사이의 높은 수준의 상승을 나타낸다. 약효등효도에 대한 중앙 데이터 점의 위치는 상승 수준을 나타낸다. 상기 데이터 점 좌측으로 갈수록 상승이 보다 크다. (B) 상기 상승은 조합 지수 (CI)의 분석에 의해 뒷받침된다. 1의 CI 역치 미만은 상승적을 나타내며, 이 역치 이상의 임의의 값은 상승적이지 않다. CalcuSyn™ 소프트웨어 (영국, 캠브리지 (Cambridge, England))를 사용하여 CI를 계산하였다.
- <21> 도 6은 마우스 대 인간에서 BMS-214662의 약물 노출 비교를 나타낸다. 마우스에서 BMS-214662의 40 내지 80 mg/kg의 용량이 인간 약동학과 가장 유사하였다. 본 도면은 정맥내 (IV) 블루스 주사에 따른 혈장 약동학을 나

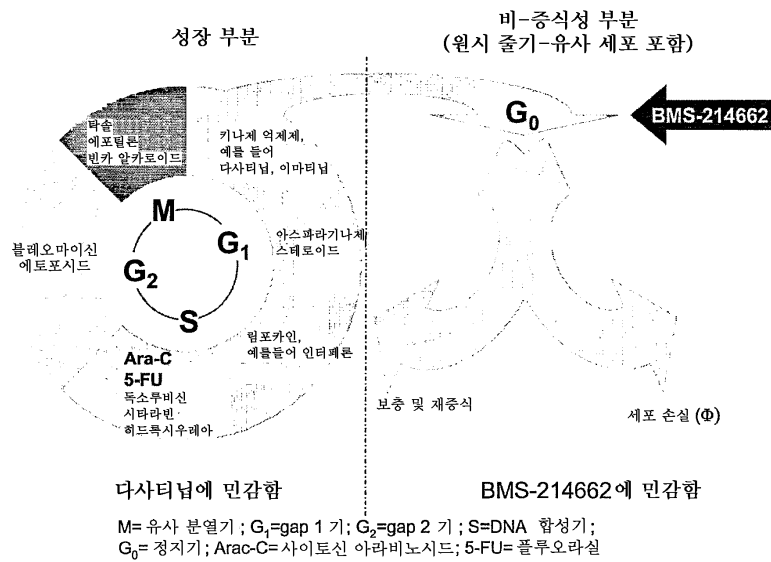
타낸다. 대표적인 인간 약동학은 BMS-214662의 1시간 주입 용량-중대 연구인 연구 CA158003로부터이다.

<22> 도 7은 다사티닙 활성이 생체 내에서 BMS-214662에 의해 증강됨을 나타낸다. 다사티닙 및 BMS-214662의 조합물은 마우스 CML 모델에서 다사티닙 단독 (P = 0.0157) 또는 BMS-214662 단독 (P = 0.0002)에 비해 월등한 항-백혈병 활성을 생성하였다. 인간 종양 이종이식편 (CML 세포주로부터 증식됨)은 Balb/c nu/nu 누드 또는 SCID 마우스에서 유지되었으며, 피하 (SC) 이식편으로서 증식되었다. 동물을 치료 개시 이전 (Wt1)에, 및 최종 치료 투여 (Wt2) 후에 칭량하였다. 체중의 차이 (Wt2 - Wt1)는 치료-관련 독성의 척도를 제공한다. 종양 중량 (mg)을 하기와 같이 평가하였다. 종양 중량 = (길이×너비²)/2. 군 사이의 생체 내 효능의 비교를 게한 (Gehan)의 일반화 윌콕슨 시험을 사용하여 수행하였다.

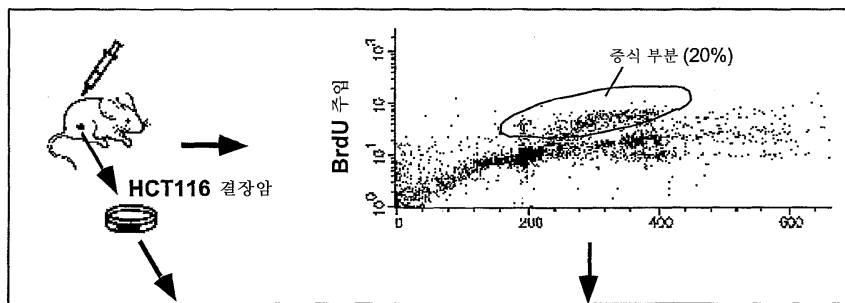
<23> 도 8은 다사티닙의 생체 내 효능의 강화를 위해 요구되는 BMS-214662 약물 노출이 인간에서 달성가능하다는 것을 나타낸다. 이는 (A) 24시간 주입 및 (B) 1시간 주입 (CA158-003) 둘 모두에서의 경우이다.

도면

도면1

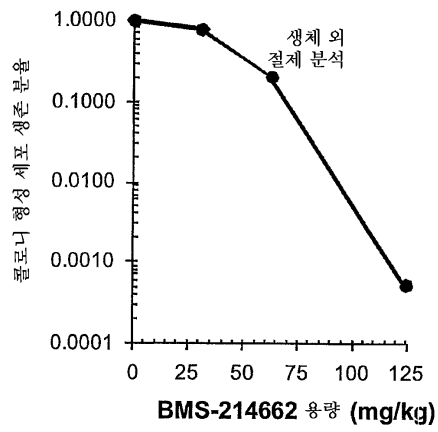


도면2A

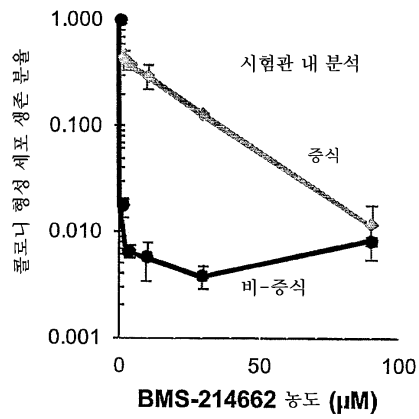


BrdU=5- 브로모 -2- 테옥시우리딘

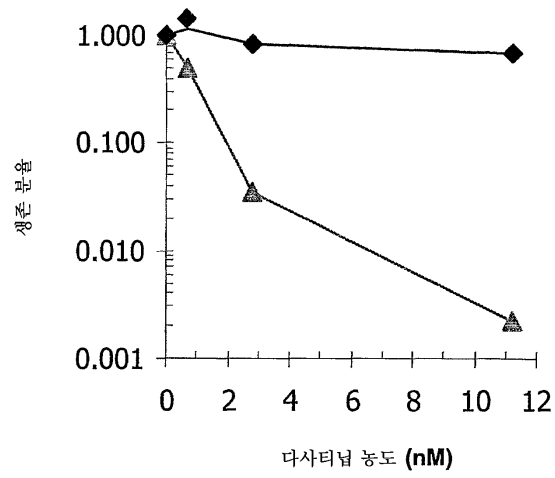
도면2B



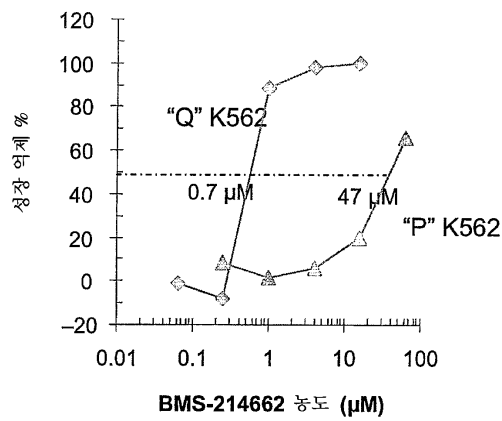
도면2C



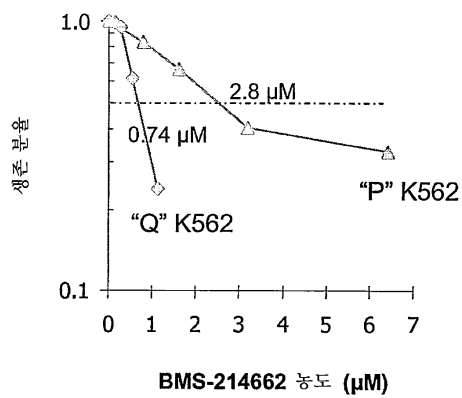
도면3



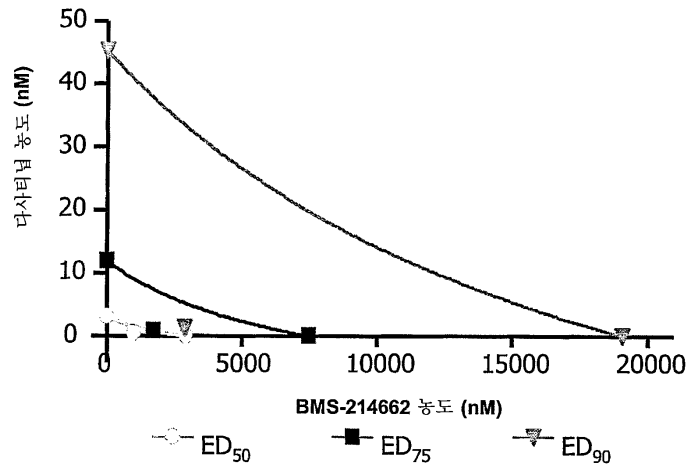
도면4A



도면4B

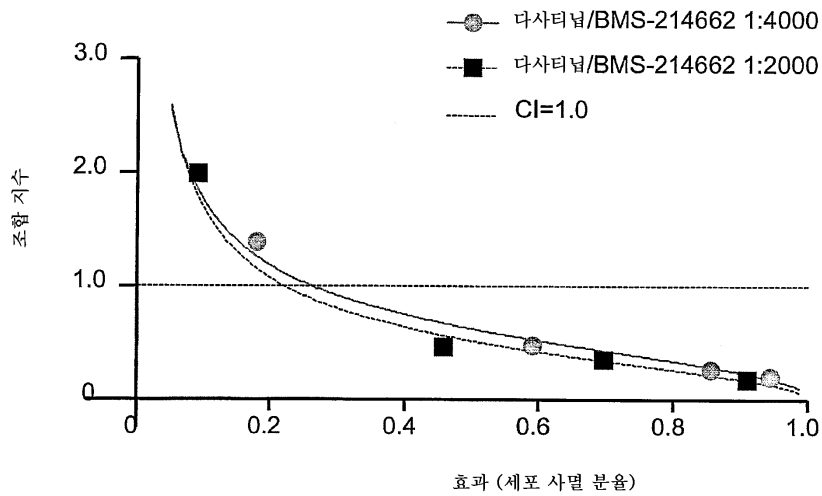


도면5A

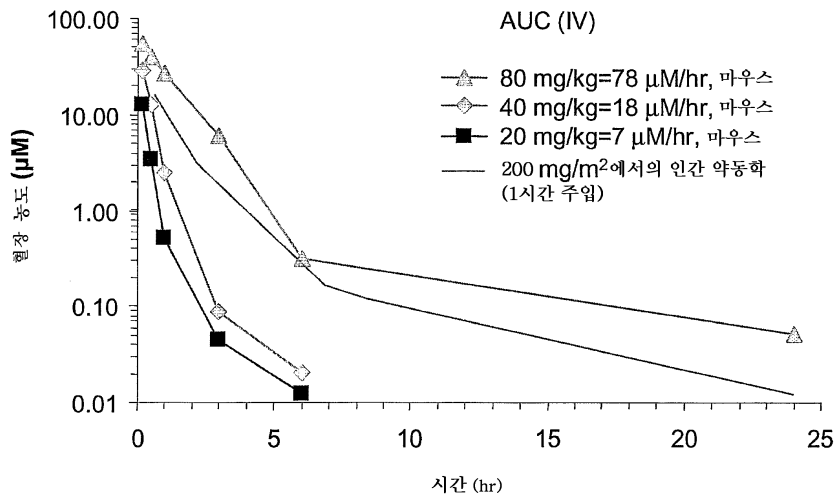


ED=유효 용량; ED 이후의 아래 첨자 숫자로 명시되는 세포의 백분율에서의 세포 독성 효과를 생성하는데 요구되는 화합물의 양으로서 정의된다

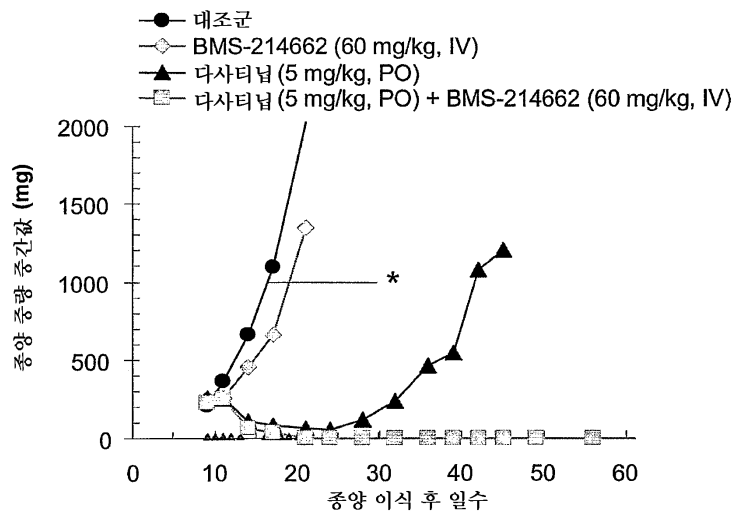
도면5B



도면6

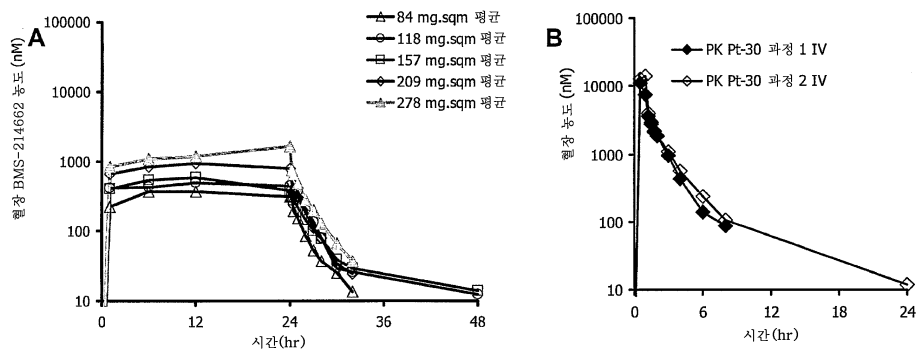


도면7



*1 로그 세포 사멸; IV = 정맥 내 ; PO= 경구

도면8



IV = 정맥 내 ; PO = 경구; PK Pt-30 = 연구 CA158003 으로부터 환자 30명의 약동학