



등록특허 10-2701893



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월03일  
(11) 등록번호 10-2701893  
(24) 등록일자 2024년08월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/53* (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 31/53* (2013.01)  
*A61K 31/7068* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7013741

(22) 출원일자(국제) 2016년10월14일  
 심사청구일자 2021년10월13일

(85) 번역문제출일자 2018년05월15일

(65) 공개번호 10-2018-0064529

(43) 공개일자 2018년06월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/057102

(87) 국제공개번호 WO 2017/066611  
 국제공개일자 2017년04월20일

(30) 우선권주장  
 62/242,218 2015년10월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현  
 WO2015017821 A1\*  
 WO2015006592 A1  
 US07038038 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자  
**셀진 코포레이션**  
미국 뉴저지 08543 프린스턴 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드  
**르 라보레또레 셰르비에르**  
프랑스 수레즈네스 세덱스 류 카노트 50 (우:  
92284)

(72) 발명자  
**쵸프라, 비베크, 세로즈, 쿠마르**  
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 하  
이크레스트 레인 12  
**디마르티노, 조르즈**  
미국 캘리포니아주 94002 벨몬트 페어웨이 드라이  
브 1610  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**특허법의 꽈자리에고**

(74) 대리인  
특허법의 광장리애고

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 악성종양을 치료하기 위한 조합 요법

(57) 요약

돌연변이체 IDH2 효소의 저해제와 DNA 텔메틸화제의 조합물을 이용하여 IDH2 돌연변이를 보유하는 환자에서 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**챈빈, 로리, 애이.**

미국 펜실베이니아주 18938 뉴 호프 써머힐 코트  
130

**나이트, 로버트, 더글拉斯**

미국 뉴저지주 07922 버클리 하이츠 플레이필드 애  
비뉴 543

**맥베스, 카일**

미국 캘리포니아주 94103 샌프란시스코 스티븐슨  
스트리트 1356

---

**비스와나단, 크리쉬난**

미국 뉴저지주 07936 이스트 하노버 마이클 레인  
19

**쉬, 치앙**

미국 뉴저지주 07920 배스킹 럿지 베르난드 드라이  
브 40

**아그레스타, 사무엘, 브이.**

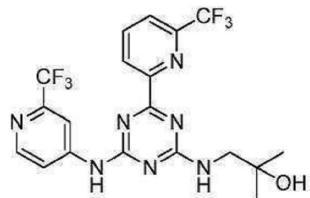
미국 매사추세츠주 02420 렉싱턴 쿨리지 로드 24

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

돌연변이체 아이소시트르산 탈수소효소 2(isocitrate dehydrogenase 2: IDH2) 저해제를 포함하되, 아자시티딘과 공동-투여되고, 돌연변이체 IDH2 저해제가 하기 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)페리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)페리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약 제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그(isotopologue), 또는 다형체이고, 다형체는 6.7, 8.9, 9.1, 13.0, 16.4, 18.9, 21.4, 23.8 및 28.1 ± 0.2° ; 8.4, 12.7, 16.9, 17.1, 17.7, 19.2, 23.0, 23.3 및 24.2 ± 0.2° ; 6.8, 10.1, 10.6, 13.6, 14.2, 17.2, 18.4, 19.2 및 23.5 ± 0.2° ; 7.2, 10.1, 11.5, 13.6, 18.5, 19.3, 20.3, 21.9 및 23.5 ± 0.2° ; 6.4, 8.4, 9.8, 16.1, 16.9, 17.8, 19.7, 21.1 및 26.1 ± 0.2° ; 또는 8.1, 11.4, 14.1, 15.2, 16.4, 17.3, 20.5 및 24.1 ± 0.2° 의 2θ각도에서 확인된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴 상의 피크를 갖는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수성 백혈병을 치료하기 위한 약제학적 조성물:



#### 청구항 2

제1항에 있어서,

IDH2 돌연변이가 IDH2 R140Q 또는 R172K 돌연변이인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

급성 골수성 백혈병이 새로 진단된, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 20 내지 2000mg/일인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 50 내지 500mg/일인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 약 50mg/일인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 약 100mg/일인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 약 200mg/일인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

아자시티딘의 용량이 50 내지 500mg/m<sup>2</sup>인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

아자시티딘의 용량이 50 내지 200mg/m<sup>2</sup>인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,

아자시티딘의 용량은 약 50mg/m<sup>2</sup>인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

아자시티딘의 용량이 약 60mg/m<sup>2</sup>인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,

아자시티딘의 용량이 약 75mg/m<sup>2</sup>인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제 및 아자시티딘이 동시에 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,

돌연변이체 IDH2 저해제 및 아자시티딘이 순차적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2015년 10월 15일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/242,218호의 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0003]

기술분야

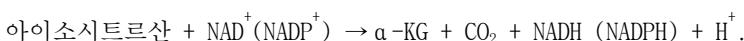
[0004] 본 명세서에서 혈액 악성종양 및 고형 종양을 치료하기 위한 조합 요법이 제공된다. 일 실시형태에서, 요법은 IDH2 저해제 및 DNA 탈메틸화제에 의한 치료를 수반한다.

### 배경 기술

[0005] 아이소시트르산 탈수소효소(Isocitrate dehydrogenase: IDH)는 아이소시트르산의 2-옥소글루타르산(즉,  $\alpha$ -케토글루타르산염)으로의 산화적 탈카복실화를 촉매한다. 이들 효소는 2가지 별개의 하위 분류에 속하며, 이 중 하나는 전자 받개로서 NAD $(+)$ 를 이용하고 다른 하나는 NADP $(+)$ 를 이용한다. 5종의 아이소시트르산 탈수소효소가 보고되었다: 미토콘드리아 기질에 대해 국소화되는 3종의 NAD $(+)$ -의존적 아이소시트르산 탈수소효소, 및 2종의 NADP $(+)$ -의존적 아이소시트르산 탈수소효소(이 중 하나는 미토콘드리아이고, 다른 하나는 대부분 사이토졸임). 각각의 NADP $(+)$ -의존적 아이소자임은 동종이량체이다.

[0006] IDH2(아이소시트르산 탈수소효소 2(NADP $+$ ), 미토콘드리아)는 또한 IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; 또는 mNADP-IDH로서 알려져 있다. 이 유전자에 의해 암호화된 단백질은 미토콘드리아에서 발견되는 NADP $(+)$ -의존적 아이소시트르산 탈수소효소이다. 이는 중간 대사 및 에너지 생성에서 어떤 역할을 한다. 이 단백질은 피루브산탈수소효소 복합체와 단단히 회합되거나 또는 상호작용할 수 있다. 인간 IDH2 유전자는 452 아미노산의 단백질을 암호화한다. IDH2의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 젠뱅크(GenBank) 엔트리 NM\_002168.2 및 NP\_002159.2로서 찾을 수 있다. 인간 IDH2에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 또한, 예를 들어, 문헌[Huh *et al.*, Submitted (NOV-1992) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; 및 The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004)]에 기재되어 있다.

[0007] 비-돌연변이체, 예를 들어, 야생형, IDH2는 아이소시트르산의  $\alpha$ -케토글루타르산염( $\alpha$ -KG)으로의 산화적 탈카복실화를 촉매함으로써, 예를 들어, 정방향으로 NAD $^+$  (NADP $^+$ )를 NADH(NADPH)로 환원시킨다:



[0009] 특정 암 세포에 존재하는 IDH2의 돌연변이는  $\alpha$ -케토글루타르산염의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 초래한다는 것이 발견되었다. 2HG는 야생형 IDH2에 의해 형성되지 않는다. 2HG의 생성은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 여겨진다(Dang, L. *et al.*, *Nature* 462:739-44, 2009).

[0010] 체세포 IDH2 돌연변이는 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수 이형성 증후군(MDS)을 포함하는 고형 및 혈액 종양 및 전암 장애의 범위에서 일어난다. 대략 15%의 AML 환자 집단은 암 대사물질 2HG의 생성을 야기하는 IDH2 유전자 돌연변이를 포함하며, 2HG의 축적은 DNA 데메틸라제의 10번과 11번 사이의 전좌(ten-eleven translocation: TET) 그룹을 저해하여 DNA 과메틸화 표현형을 야기한다. 증가된 DNA 메틸화는 AML의 분화 차단 및 증식을 야기한다(Wang *et al.*, *Science* 340:622-626, 2013).

[0011] IDH2 돌연변이체 효소의 선택적 저해제의 발생은 IDH2 돌연변이를 보유하는 AML 환자에 대해 치료적 이점의 가능성을 제공하였다. 감소된 모구(blast) 집단 및 분화된 기능성 혈액 세포의 이점을 이용하는 임상에서의 성공적인 반응이 있다. 그러나, 유전적 부하는 양호한 전반적인 반응을 갖는 환자에서도 존재한다. 따라서, IDH2 돌연변이를 갖는 암을 치료하기 위한 개선된 요법에 대한 필요가 있다.

### 발명의 내용

[0012] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 제공된다.

[0013] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 2-메틸-1-[4-(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일)-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일]아미노]프로판-2-올, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호민 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그(isotopologue), 프로드러그, 대사물질, 또는 다형체(화합물 1) 및 DNA 탈메틸화제를 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다.

- [0014] 일 실시형태에서, DNA 탈메틸화제는 사이티딘 유사체이다.
- [0015] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 유용한 사이티딘 유사체는 5-아자시티딘(아자시티딘), 5-아자데옥시사이티딘(데시타빈), 사이타라빈, 슈도아이소사이티딘, 켐시타빈, 제불라린, FCdR, 엠트리바, 5,6-다이하이드로-5-아자시티딘 및 프로카인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 사이티딘 유사체는 데시타빈 또는 아자시티딘이다. 일 실시형태에서, 사이티딘 유사체는 아자시티딘이다.
- [0016] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0017] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 사이티딘 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0018] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 진행된 혈액 악성종양이다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 새로 진단된 AML이다. 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 재발 및/또는 불응성 AML이다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 MDS이다. 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 고위험 MDS이다.
- [0022] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 DNA 탈메틸화제를 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종의 치료 방법이 제공된다.
- [0023] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종의 치료 방법이 제공된다.
- [0024] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 사이티딘 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종의 치료 방법이 제공된다.
- [0025] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종의 치료 방법이 제공된다.
- [0026] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 치료적 유효량의 화합물 1 및 사이티딘 유사체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0027] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1의 부문 A는 화합물 1과 아자시티딘(AZA) 조합 스케줄 및 아자시티딘에 의한 3일의 전처리(QDx3) 다음에 1주 동안 화합물 1로 처리 및 다른 1주 동안 에리트로포이에틴(EPO) + 화합물 1의 순차적 처리를 위한 투약 패러

다임을 도시한 도면. 세포를 제18일에 채취하고 나서, 분화 및 사멸을 모니터링하기 위한 다양한 종점 분석을 실시하였다. 도 1의 부문 B는 화합물 1과 아자시티딘 조합 스케줄 및 아자시티딘과 화합물 1의 조합물에 의한 7일 동안 처리 다음에 아자시티딘, 화합물 1 및 EPO에 의한 7일의 처리의 동시 처리를 위한 투약 패러다임을 도시한 도면. 세포를 제14일에 채취하고 나서, 분화 및 사멸을 모니터링하기 위한 다양한 종점 분석을 실시하였다.

도 2A는 분화 마커 상에서 순차적으로 사용되는 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. 펠렛을 제18일에 혜모글로빈화(i)에 대해 관찰하였다. 처리한 세포에 qRT-PCR (ii) 및 HBG qRT-PCR (iii)을 실시하였다. 도 2B는 분화 마커 상에서 동시에 사용되는 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. 펠렛을 제14일에 혜모글로빈화(i)에 대해 관찰하였다. 처리한 세포에 qRT-PCR (ii) 및 HBG qRT-PCR (iii)을 실시하였다.

도 3은 줄기 세포 마커에 대한 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. 순차적 및 동시 스케줄에 대해 유세포 분석을 수행하였다. 조혈 전구 세포(CD34+/CD38+)(i) 및 줄기 세포(CD34+/CD38-)(ii) 집단을 DMSO+EPO에 대해 정규화시키고 나서, 플롯팅하였다. 집단 백분율 감소에 대한 값을 나타내고, 붉은 색은 단일 제제로서 AZA 또는 화합물 1에 비해 조합물의 상가적 효과보다 더 크다는 것을 도시한다.

도 4는 세포 사멸 마커에 대한 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. 아넥신 V(Annexin V) 및 7-AAD 유세포분석을 순차적(제18일) 및 동시(제14일) 투약 스케줄 동안 수행하였다. 집단을 DMSO+EPO에 대해 정규화시키고, 아넥신 V + 및/또는 7-AAD+ 백분율의 배수 변화를 플롯팅하였다.

도 5는 실시간 성장 (i) 및 (iii) 및 세포자멸사 (ii) 및 (iv)(인큐사이트 줌(Incucyte Zoom))에 대해 순차적으로 사용되는 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. TF-1 R140Q 세포를  $1\mu M$ 의 QDX3 아자시티딘으로 플라스크 내에서 다량으로 전처리하고, 이어서, 10, 3 및  $0.3\mu M$  농도의 화합물 1 및 카스파제 3/7 염료(Esen 바이오사이언시스(Essen Biosciences)로부터 얻음)로 플레이팅하여 인큐사이트 줌 상에서 실시간 성장 및 세포자멸사를 104시간 까지 모니터링한다.

도 6은 실시간 성장 (i) 및 (iii) 및 세포자멸사 (ii) 및 (iv)(인큐사이트 줌)에 대해 동시에 사용되는 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. TF-1 R140Q 세포를 아자시티딘(1 및  $0.3\mu M$ )과 화합물 1( $1\mu M$ )의 조합물과 함께 플레이팅하고 나서, 인큐사이트 줌 상에서 104시간 까지 실시간 성장 및 세포자멸사에 대해 영상화하였다.

도 7은 초기(제4일) 향상 분화에 대해 순차적으로 사용한 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면.

도 8은 CD34 및 CD38 마커의 프로파일링에 대한 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. CD34 및 CD38 유세포분석을 순차적(i)(도 8a) 및 동시(ii)(도 8b) 스케줄 동안 수행하였다.

도 9는 아넥신V/7-ADD 프로파일링에 대한 아자시티딘과 화합물 1의 조합물의 효과를 도시한 도면. 세포에 순차적 (i)(도 9A) 및 동시(ii)(도 9B) 스케줄 동안 수행한 아넥신V/7-ADD 유세포 분석을 실시하였다.

도 10은 화합물 1 형태 1의 X-선 분말 회절도(XPRD)를 도시한 도면.

도 11은 화합물 1 형태 2의 X-선 분말 회절도(XPRD)를 도시한 도면.

도 12는 화합물 1 형태 3의 X-선 분말 회절도(XPRD)를 도시한 도면.

도 13은 화합물 1 형태 4의 X-선 분말 회절도(XPRD)를 도시한 도면.

도 14는 화합물 1 형태 5의 X-선 분말 회절도(XPRD)를 도시한 도면.

도 15는 화합물 1 형태 6의 X-선 분말 회절도(XPRD)를 도시한 도면.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

다음의 설명에서 제시되거나 또는 도면에서 도시되는 성분의 구성 및 배열의 상세한 설명은 제한되는 것으로 의미되지 않는다. 본 발명을 실행하기 위한 다른 실시형태 및 상이한 방법은 명확하게 포함된다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 어법 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 본 명세서의 "포함하는(including)" "포함하는(comprising)" 또는 "갖는", "함유하는(containing)", "수반하는", 및 이들의 변형의 사용은 이후에 열거되는 항목 및 이의 동의어뿐만 아니라 추가적인 항목을 포함하는 것을

의미한다.

#### [0030] 정의:

용어 "돌연변이체 IDH2 저해제" 또는 "IDH2 돌연변이체(들)의 저해제"는, 예를 들어, 이량체, 예를 들어 돌연변이체 IDH2 서브유닛의 동종이량체 또는 돌연변이체 및 야상형 서브유닛의 이형이량체의 형성을 저해함으로써 IDH2 돌연변이체 서브유닛에 결합하고, 신활성(neoactivity)을 저해하는 분자, 예를 들어, 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 소분자(예를 들어, 1,000 달톤 미만의 분자), 또는 앱타머를 의미한다. 일부 실시형태에서, 신활성 저해는 돌연변이체 IDH2 저해제가 존재하지 않을 때의 활성에 비해 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99%이다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 화합물 1이다.

용어 "상승된 수준의 2HG"는 돌연변이체 IDH2 대립유전자를 보유하지 않는 대상체에서 존재하는 것보다 돌연변이체 IDH2 대립유전자를 보유하는 대상체에서 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 이상의 2HG가 존재한다는 것을 의미한다. 용어 "상승된 수준의 2HG"는 세포 내에서, 종양 내에서, 종양을 포함하는 기관 내에서, 또는 체액 내에서의 2HG의 양을 지칭할 수 있다.

용어 "체액"은 태아 주변의 양수, 수양액, 혈액(예를 들어, 혈액 혈장), 혈청, 뇌척수액, 귀지, 유미즙, 쿠페액, 여성 사정, 간질액, 림프, 모유, 점액(예를 들어, 비강 배액 또는 가래), 흉수, 고름, 타액, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질 분비물 또는 토사물 중 하나 이상을 포함한다.

용어 "저해하다" 또는 "방지하다"는 완전한 그리고 부분적인 저해와 방지를 둘 다 포함한다. 저해제는 의도된 표적을 완전히 또는 부분적으로 저해할 수 있다.

용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 대상체는 장애, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 장애를 갖는 인간 환자(환자로서 지칭) 또는 정상 대상체를 포함한다. 본 발명의 일 양상의 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 비-포유류(예컨대, 닭, 양서류, 파충류) 및 포유류, 예컨대 비-인간 영장류, 길들이고/길들이거나 농업에 유용한 동물, 예를 들어, 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등을 포함한다.

용어 "치료하다"는 질환/장애의 중증도를 줄이거나 또는 질환/장애와 관련된 증상을 개선시키는, 질환/장애(예를 들어, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 진행된 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종 또는 림프종(예를 들어, T-세포 림프종))의 발생 또는 진행을 감소시키거나, 억제하거나, 약화시키거나, 감소시거나, 저지하거나 또는 안정화시키는 것을 의미한다.

용어 "골수 이형성 증후군"은 혈액의 세포 성분(적혈구, 백혈구(림프구 이외) 및 혈소판(또는 그들의 전구 세포, 거핵세포) 중 하나 이상의 생성 이상을 특징으로 하는 혈액 병태를 지칭한다.

용어 "재발"은 AML을 포함하는 암의 관해를 갖진 환자가 요법 후에 암 세포의 복귀를 갖는 상황을 지칭한다.

용어 "난치성 또는 내성"은 집중 치료 후조차 환자가 그들의 신체에서 잔여 암세포를 갖는 상황을 지칭한다.

장애를 치료하는 데 유효한 화합물(이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호 biến 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 프로드러그, 대사물질, 또는 다형체를 포함)의 양, 또는 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 대상체에게 단일 또는 다회 용량 투여 시, 세포를 치료하는 데 또는 이러한 치료가 존재하지 않을 때 예상되는 것 이상의 장애를 갖는 대상체를 치유하거나, 완화시키거나, 경감시키거나 또는 대상시키는 데 유효한 화합물(이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 프로드러그, 대사물질 또는 다형체)의 양을 지칭한다.

백혈병, 특히 AML, 치료에 대한 반응은 AML의 국제 작업 그룹 반응(International Working Group Response Criteria in AML)에 기반하여 평가될 수 있다(Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9).

반응 기준	평가 시간	호중구 ( $\mu\text{L}$ )	혈소판 ( $\mu\text{L}$ )	골수 모구(%)	기타
초기 치료 평가	요법 후 7 내지 10 일	NA	NA	< 5	
형태학적 무 백혈병 상태	프로토콜에 따라 다름	NA	NA	< 5	유세포 분석 EMD
형태학적 CR	프로토콜에 따라 다름	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	< 5	수혈 EMD
세포유전 CR(CRc)	프로토콜에 따라 다름	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	< 5	세포유전학- 정상, EMD
분자 CR(CRm)	프로토콜에 따라 다름	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	< 5	분자-음성, EMD
불완전 혈액 회수(incomplete blood recovery: CRI)를 갖는 형태학적 CR	프로토콜에 따라 다름	잔여 호중구 감소증(< 1,000/ $\mu\text{L}$ ) 또는 혈소판 감소증(< 100,000/ $\mu\text{L}$ )을 제외하고 CR에 대한 모든 기준을 충족시킴.			
부분적 판해	프로토콜에 따라 다름	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	5 내지 25 명에서 50 이상의 감소	아우어 막대(Auer rod) 양성이라면 5% 이하의 모구
CR 후 재발	프로토콜에 따라 다름	말초 혈액에서 백혈구 모구의 출현 또는 임의의 다른 원인에 기인하지 않는 골수에서의 5% 이상의 모구(예를 들어, 공고요법 후 골수 재발).			

중요: AML = 급성 골수성 백혈병; CR = 완전 판해; EMD = 골수외 질환;

IWG = 국제 작업 그룹; NA = 해당 없음.

[0042]

[0043] MDS에 대해, 척수형성이상증에서 변형된 국제 작업 그룹(IWG) 반응 기준에 기반하여 치료에 대한 반응을 평가할 수 있다(Cheson, et al., *Blood* 2006; 108:419-425)

## MDS의 천연 이력을 변경시키기 위한 변형된 국제 작업 그룹 반응 기준

범주	반응 기준(반응은 적어도 4주간 지속되어야 함)
완전 관해	골수: 모든 세포주의 정상 성숙을 갖는 5% 이하의 골수아세포* 지속적인 이형성증이 주목될 것이다 <sup>†</sup>
	말초 혈액 <sup>‡</sup>
	Hgb ≥ 11 g/dL
	혈소판 ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L
	호중구 ≥ 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L <sup>±</sup>
	모구 0%
부분적 관해	하기를 제외하고 치료 전 비정상인 경우의 모든 CR 기준: 골수 모구는 전치료에 걸쳐 50% 이상만큼 감소되었지만, 여전히 5% 초과임 세포질 및 형태는 적절하지 않음
골수 CR <sup>±</sup>	골수: 5% 이하의 골수아세포 그리고 전처리를 거쳐서 50% 이상만큼 감소 <sup>±</sup> 말초 혈액: HI가 반응한다면, 그들은 골수 CR에 추가로 주목될 것이다 <sup>±</sup>
안정한 질환	적어도 PR을 달성하는 것의 실패, 그러나 8주 초과 동안 진행의 증거 없음
실패	치료 동안의 사망 또는 혈구감소증의 악화, 골수 모구 백분율의 증가, 또는 전처리보다 더 진행된 MDS FAB 서브타입으로의 진행을 특징으로 하는 질환 진행
CR 또는 PR 후 재발	다음 중 적어도 1: 전처리 골수 모구 백분율로의 복귀 과립구 또는 혈소판에서 최대 관해/반응 수준으로부터의 50% 이상의 감소 1.5 g/dL 이상의 Hgb 농도 또는 수혈 의존도의 감소
세포유전학 반응	완전 새로운 것의 출현 없이 염색체 이상의 소멸
	부분적
	염색체 이상의 적어도 50% 감소
질환 진행	하기를 갖는 환자에 대해:

[0044]

범주	반응 기준(반응은 적어도 4주간 지속되어야 함)
	5% 미만의 모구: 5% 초과의 모구에 대해 모구의 50% 이상의 증가
	5% 내지 10% 모구: 10% 초과의 모구에 대해 50% 이상의 증가
	10% 내지 20% 모구: 20%초과의 모구에 대해 50% 이상의 증가
	20% 내지 30% 모구: 30% 초과의 모구에 대해 50% 이상의 증가
	다음 중 임의의 것:
	과립구 또는 혈소판에서 최대 관해/반응으로부터의 적어도 50% 감소
	2 g/dL 이상만큼 Hgb의 감소
	수혈 의존도
생존	종점:
	전 반격: 임의의 원인으로부터의 사멸
	무 사건: 임의의 원인으로부터의 부전 또는 사망
	PFS: MDS으로부터의 질환 진행 또는 사망
	DFS: 재발에 대한 시간
	원인-특정 사망: MDS와 관련된 사망

IWG 반응 기준에 대한 결실은 나타내지 않음.

헤모글로빈을 그램/데시리터로부터 그램/리터로 전환시키기 위해,  
그램/데시리터에 10을 곱한다.

MDS는 골수 이형성 증후군: Hgb, 헤모글로빈; CR, 완전 관해; HI, 혈액  
개선; PR, 부분적 관해; FAB, 프랑스인-미국인-영국인; AML, 급성 골수성  
백혈병; PFS, 무 진행 생존; DFS, 무 질환 생존을 나타낸다.

\* 형성이상 변화는 형성이상 변화(변형)의 정상 범위를 고려하여야  
한다.<sup>41</sup>

† IWG 반응 기준에 대한 변형.

‡ 일부 상황에서, 프로토콜 요법은 4주 기간 전에 추가적인 치료  
(예를 들어, 통합, 유지)의 개시를 필요로 할 수 있다. 이러한 환자는  
그들이 요법이 시작되는 시간에 적합하게 되는 반응 범주에 포함될 수  
있다. 반복된 화학요법 과정 동안 일시적 혈구감소증은, 그들이 이전의  
과정의 개선된 계수를 회복한다면, 반응의 지속성을 차단시키는 것으로  
고려되어서는 안 된다.

[0045]

## 혈액 개선을 위한 변형된 국제 작업 그룹 반응

혈액 개선*	반응 기준(반응은 적어도 8주간 지속되어야 함)†
적혈구 반응(전처리, $< 11 \text{ g/dL}$ )	1.5 g/dL 이상 만큼 Hgb 증가
	이전의 8주에 전처리 수혈 수에 비해 적어도 4회의 RBC 수혈/8주의 절대 수만큼 RBC 수혈 단위의 적절한 감소. 9.0 g/dL 이하의 Hgb 전처리가 주어진 RBC 수혈만을 RBC 수혈 반응 평가에서 계측할 것이다‡
혈소판 반응(전처리, $< 100 \times 10^9/\text{L}$ )	20 $\times 10^9/\text{L}$ 초과의 혈소판으로 시작하는 환자에 대해 30 $\times 10^9/\text{L}$ 이상의 절대 증가
	20 $\times 10^9/\text{L}$ 미만으로부터 20 $\times 10^9/\text{L}$ 초과까지 그리고 적어도 100%만큼 증가‡
호중구 반응(전처리, $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ )	적어도 100% 증가 및 0.5 $\times 10^9/\text{L}$ 초과의 절대적 증가‡
HI 후 진행 또는 재발‡	다음 중 적어도 1:
	파립구 또는 혈소판에서 최대 반응 수준으로부터 적어도 50% 감소
	1.5 g/dL 이하만큼 Hgb의 감소
	수혈 의존도

[0046]

IWG 반응 기준에 대한 결실을 나타내지 않는다.

헤모글로빈 수준을 그램/데시리터로부터 그램/리터로 전환시키기 위해, 그램/데시리터에 10을 곱한다.

Hgb는 헤모글로빈; RBC: 적혈구; HI: 혈액 개선을 나타낸다.

\* 1주 이상의 간격(변형)으로 적어도 2회 측정(수혈에 의해 영향받지 않음)의 전처리 계수 평균.

† IWG 반응 기준에 대한 변형.

‡ 다른 설명, 예컨대 급성 감염이 존재하지 않을 때, 화학요법(변형), 위장 출혈, 용혈 등의 과정을 반복하였다. 2 종류의 적혈구 및 혈소판 반응을 전반적으로뿐만 아니라 개개 반응 패턴에 따라 보고하는 것이 권장된다.

[0047]

[0048]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은, ECOG 상태는 이하에 나타내는 바와 같은 미 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) 수행 상태(Okern M, et al Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655)를 지칭한다:

스코어	설명
0	완전히 활동적, 모든 질환 전 수행을 제한 없이 실행할 수 있음
1	신체적으로 격렬한 활동이 제한되지만, 보행하며, 가벼운 또는 앉아서 하는 특성의 작업, 예를 들어, 가벼운 가사일, 사무실 작업을 수행할 수 있음.
2	보행하며 모든 자기 관리를 할 수 있지만, 임의의 작업 활동을 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 50% 초과로 일어나서 돌아다님.
3	단지 제한된 자기 관리가 가능하며, 깨어 있는 시간의 50% 초과가 침상 또는 의자에 국한됨.
4	완전히 장애가 생김. 임의의 자기 관리를 수행할 수 없음. 전적으로 침상 또는 의자에 국한됨
5	사망

[0049]

[0050] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 미 동부 종양학 협력그룹 수행 상태(ECOG)를 개선시키기 위한 방법이 제공된다.

[0051]

추가적인 암 치료제에 대해 본 명세서에서 사용되는 용어 "공동-투여하는"은 추가적인 암치료제가 단일 투약 형태(예컨대 화합물 및 상기 기재한 바와 같은 제2 치료제를 포함하는 조성물)의 부분으로서 또는 별개의, 다회 투약 형태로서 본 명세서에 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 대안적으로, 추가적인 암치료제는 본 명세서에 제공된 화합물의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 이러한 조합 요법 치료에서, 본 명세서에 제공된 화합물과 제2 치료제(들)는 둘 다 통상적인 방법에 의해 투여된다. 대상체에 대한 본 명세서에 제공된 화합물과 제2 치료제를 둘 다 포함하는 조성물의 투여는 치료 과정 동안 다른 시간에 상기 대상체에 대한 동일한 치료제, 임의의 다른 제2 치료제 또는 본 명세서에 제공된 임의의 화합물의 별개의 투여를 배제하지 않는다. 추가적인 암 치료에 대해 본 명세서에서 사용되는 용어 "공동 투여하는"은 추가적인 암 치료가 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여 전에, 연속해서, 동시에 또는 후에 일어날 수 있다는 것을 의미한다.

[0052]

[0052] 용어 "DNA 탈메틸화제"는 DNA에 대한 메틸기의 전달을 저해하는 제제를 지칭한다. 일 실시형태에서, DNA 탈메틸화제는 사이티딘 유사체이다.

[0053]

본 명세서에서 지칭되는 용어 "사이티딘 유사체"는 사이티딘 유사체의 유리 염기, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 복합체, 프로드러그, 전구체, 대사물질 및/또는 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 사이티딘 유사체는 사이티딘 유사체의 유리 염기, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 복합체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 지칭되는 사이티딘 유사체는 사이티딘 유사체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0054]

본 명세서에서 사용되는 용어 "다른 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 하나 이상의 선택된 입체이성질체에서 선택된 입체화학을 갖는 화합물이 풍부한 제제를 의미한다.

[0055]

용어 "풍부한"은 제제의 적어도 표기된 백분율이 하나 이상의 선택된 입체중심에서 선택된 입체화학을 갖는 화합물이라는 것을 의미한다.

[0056]

용어 "결정질"은 고도로 규칙적인 화학 구조를 갖는 고체를 지칭한다. 특히, 결정질 화합물 1은 화합물 1의 하나 이상의 단일 결정질 형태로서 생성될 수 있다. 본 출원의 목적을 위해, 용어 "결정질 형태", "단일 결정질 형태" 및 "다형체"는 동의어이며; 상기 용어는 상이한 특성(예를 들어, 상이한 XRPD 패턴 및/또는 상이한 DSC 스캔 결과)을 갖는 결정 간을 구별한다. 용어 "다형체"는 물질의 전형적으로 상이한 용매화물이며, 따라서 그들의 특성이 서로 상이한 부정규다형(pseudopolymorph)을 포함한다. 따라서, 화합물 1의 각각의 별개의 다형체 및 부정규다형은 본 명세서의 별개의 단일 결정질 형태가 되는 것으로 고려된다.

[0057]

용어 "실질적으로 결정질"은 적어도 특정 중량% 결정질일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량%는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율이다. 일부 실시형태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 70% 결정질인 화합물 1을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 결정질인 화합물 1을 지칭한다.

[0058] 용어 "단리된"은 화합물의 특정 결정질 형태의 적어도 특정 중량%일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 90% 내지 100%의 임의의 백분율이다.

[0059] 용어 "용매화물 또는 용매화된"은 하나 이상의 용매 분자를 갖는 본 발명의 화합물(이의 결정질 형태를 포함)의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있다. "용매화물 또는 용매화된"은 고체상과 단리 가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 대표적인 용매화물은, 예를 들어, 수화물, 에탄올레이트 또는 메탄올레이트를 포함한다.

[0060] 용어 "수화물"은 용매화물이 되, 용매 분자는 정해진 화학량론적 양으로 존재하고, 예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 또는 삼수화물을 포함할 수 있는 H<sub>2</sub>O이다.

[0061] 용어 "혼합물"은 조합물의 상-상태(예를 들어, 액체 또는 액체/결정질)와 상관없이 혼합물의 조합된 요소를 지칭하기 위해 사용된다.

[0062] 용어 "파종"은 재결정화 또는 결정화를 개시하기 위한 결정질 물질의 첨가를 지칭하기 위해 사용된다.

[0063] 용어 "반용매(antisolvent)"는 화합물(이의 결정질 형태를 포함)이 불량하게 용해하는 용매를 지칭하기 위해 사용된다.

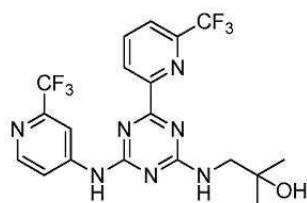
[0064] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 보조제"는 본 발명의 일 양상의 화합물과 함께 대상체에게 투여될 수 있고, 이의 약학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료적 양의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여될 때 비독성인 담체 또는 보조제를 지칭한다.

[0065] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 용어가 지칭하는 화합물의 비독성 산 또는 염기부가 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 문헌[Berge *et al.*, 1977, "약제학적으로 Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19]에서 논의된다.

[0066] 용어 "약"은 대략, 약, 거의 또는 근처를 의미한다. 용어 "약"이 수치적 범위와 함께 사용될 때, 제시된 수치적 범위 초과 및 미만의 경계를 연장시킴으로써 해당 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 "약"은 10%의 변량으로 언급된 값 초과 및 미만의 수치적 값을 변화시키기 위해 본 명세서에서 사용된다.

## 화합물

[0068] 일 실시형태에서, 화합물 1은 하기 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 프로드러그, 대사물질, 또는 다형체이다:



[0069]

[0070] 화합물 1은 또한 하나 이상의 동위원소 치환("아이소토포로그")을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D 또는 중수소), 및 <sup>3</sup>H(T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; O는 <sup>16</sup>O 및 <sup>18</sup>O 등을 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있다. 예를 들어, 화합물 1은 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 H, C 및/또는 O의 특정 동위원소 형태가 풍부하다.

- [0071] 특정 실시형태에서 화합물 1은 또한 다수의 호변 이성질체 형태로 나타낼 수 있고, 이러한 예에서, 본 발명의 일 양상은 단일 호변 이성질체 형태(예를 들어, 케토-엔올 호변 이성질체)만을 나타낼 수 있다고 해도, 본 명세서에 기재된 화합물 1의 모든 호변 이성질체 형태를 명확하게 포함한다. 화합물 1의 모든 이러한 이성질체 형태는 본 명세서에서 명확하게 포함된다. 화합물 1의 합성은 전문이 참고로 포함된 2013년 7월 25일자로 공개된 미국 특허 출원 공개 제2013-0190287-A1호에 기재되어 있다.
- [0072] 화합물 1의 대응하는 염, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하고/하거나, 정제하고/하거나 조절하는 것이 편리하거나 또는 바람직할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 문헌[Berge et al., 1977, "약제학적으로 Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19]에서 논의된다.
- [0073] 예를 들어, 화합물 1이 음이온성이거나, 또는 음이온성일 수 있는(예를 들어,  $-NH-$ 는  $-N^-$ 일 수 있음) 작용기를 가진다면, 염은 적합한 양이온에 의해 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는, 알칼리 금속 이온, 예컨대  $Na^+$  및  $K^+$ , 알칼리 토금속 양이온, 예컨대  $Ca^{2+}$  및  $Mg^{2+}$ , 및 기타 양이온, 예컨대  $Al^{3+}$ 를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디이에틸아민, 디아사이클로헥실아민, 트라이에틸아민, 뷰틸아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 디이에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민뿐만 아니라 아미노산, 예컨대 라이신 및 아르기닌으로부터 유래된 것이다. 통상적인 4차 암모늄 이온의 예는  $N(CH_3)_4^+$ 이다.
- [0074] 화합물 1이 양이온성이거나 또는 양이온성일 수 있는(예를 들어,  $-NHR$ 은  $-NH_2R^+$ 일 수 있음) 작용기를 가진다면, 염은 적합한 음이온에 의해 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예는 다음의 무기산으로부터 유래된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0075] 적합한 유기 음이온의 예는 다음의 유기산으로부터 유래된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 2-아세티옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캠퍼설폰산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄다이설폰산, 에탄설폰산, 퓨마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프탈렌 카복실산, 이세티온산, 락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 점액산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모인산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설폰산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 세파닐산, 타르타르산, 툴루엔설폰산 및 발레르산. 일 실시형태에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[4-(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-2-일)-6-{[2-(트라이플루오로메틸)페리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일]아미노]프로판-2-올의 메실산염을 포함한다. 적합한 중합체 유기 음이온의 예는 다음의 중합체산으로부터 유래된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 탄산, 카복시메틸 셀룰로스.
- [0076] 따라서 본 명세서에 제공된 방법 및 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 화합물 1은 화합물 1 그 자체뿐만 아니라 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 프로드러그, 대사물질 또는 다형체를 포함한다. 화합물 1의 대사물질은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 출원 공개 WO2015/006592에 개시되어 있다. 본 명세서에 제공된 화합물 1은 선택된 생물학적 특성, 예를 들어, 특정 조직에 대한 표적화를 향상시키기 위해 적절한 작용기를 현수함으로써 변형되고, 프로드러그로 전환될 수 있다. 이러한 변형(즉, 프로드러그)은 당업계에 공지되어 있고, 주어진 생물학적 구획(예를 들어, 혈액, 림프계, 중추신경계) 내로 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용 가능성을 증가시키며, 주사에 의한 투여를 허용하기 위해 용해도를 증가시키고, 대사를 변경하고, 배설 속도를 변경하는 것을 포함한다. 프로드러그의 예는 대상체에게 투여 시 활성 화합물을 제공할 수 있는 에스터(예를 들어, 인산염, 아미노산(예를 들어, 발린) 에스터), 카밤산염 및 기타 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 포함한다.
- [0077] 화합물 1이 다양한 고체 형태로 존재할 수 있다는 것을 발견하였다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 순수 결정 형태를 포함하는 고체 형태가 제공된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 용매화된 형태 및 비정질 형태를 포함하는 고체 형태가 제공된다. 본 개시내용은 화합물 1의 특정 고체 형태를 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 형태로 화합물 1을 포함하는 조성물을 제공한다. 제공된 조성물의 일부 실시형태에서, 화합물 1은 하나 이상의 고체 형태의 혼합물로서 존재하고; 제공된 조성물의 일부 실시형태에서, 화합물 1은 단일 형태로 존재한다.
- [0078] 일 실시형태에서, 화합물 1은 단일 결정질 형태, 또는 본 명세서에 기재된 단일 결정질 형태 중 임의의 하나이다. 화합물 1의 결정질 형태의 합성은 2015년 2월 5일자로 공개된 국제 특허 출원 공개 WO 2015/017821 및 2015

년 2월 4일자로 출원된 미국 가출원 특허 제61/112,127호에 기재되어 있으며, 이들 둘 다 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 포함된다. 또한 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 회석제; 및 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 화합물 1은 단일 결정질 형태 또는 본 명세서에 기재된 결정질 형태 중 임의의 하나이다. 또한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화합물 1의 용도가 제공되며, 화합물 1은 단일 결정질 형태 또는 본 명세서에 기재된 단일 결정질 형태 중 임의의 하나이다.

[0079] 본 명세서에서 화합물 1의 결정질 형태를 기재하기 위한 특성규명 정보의 모음이 제공된다. 그러나, 모든 이러한 정보가 이러한 특정 형태가 주어진 조성을 중에 존재하는지를 당업자가 결정하는 데 필요하지 않지만, 당업자가 특정 형태의 존재를 확인하는 데 충분한 것으로 인식하는 특성규명 정보의 임의의 부분을 이용하여 특정 형태의 결정이 달성될 수 있으며, 예를 들어, 단일의 구별되는 피크조차도 당업자가 이러한 특정 형태가 존재한다는 것을 인식하는데 충분할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 적어도 특정 중량 백분율은 결정질이다. 특정 중량%는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 화합물 1의 특정 중량 백분율이 결정질일 때, 화합물 1의 나머지는 화합물 1의 비정질 형태이다. 결정질 화합물 1의 비제한적 예는 화합물 1의 단일 결정질 형태 또는 상이한 단일 결정질 형태의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 75중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 80중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 83중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 85중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 87중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 90중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 93중량%의 결정질이다. 일부 다른 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 95중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 97중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 99중량%의 결정질이다.

[0081] 다른 실시형태에서, 결정질 화합물 1의 특정 중량%는 특정 단일 결정질 형태 또는 단일 결정질 형태의 조합이다. 특정 중량%는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 75중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 80중량%의 결정질이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 83중량%의 단일 결정질 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 87중량%의 단일 결정질 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 90중량%의 단일 결정질 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 93중량%의 단일 결정질 형태이다. 일부 다른 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 95중량%의 단일 결정질 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 97중량%의 단일 결정질 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 적어도 99중량%의 단일 결정질 형태이다.

[0082] 화합물 1의 다음의 설명에서, 본 발명의 실시형태는 본 명세서에 논의된 바와 같은 화합물 1의 하나 이상의 특성을 특징으로 하는 특정 결정질 형태를 참고로 하여 기재될 것이다. 결정질 형태를 특성규명하는 설명은 또한 결정질 화합물 1로 제공될 수 있는 상이한 결정질 형태의 혼합물을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 화합물 1의 특정 결정질 형태는 또한 특정 결정질 형태의 언급과 함께 또는 이에 대한 언급 없이 본 명세서에 기재된 바와 같은 결정질 형태의 특징 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다.

[0083] 결정질 형태는 상세한 설명 및 이하에 주어진 실시예에 의해 추가로 예시된다. 표 1 내지 표 6에 기재된 XRPD 피크는 데이터를 얻기 위해 사용되는 기기에 따라서  $\pm 0.2^\circ$  만큼 다를 수 있다. 표 1 내지 6에 기재된 XRPD 피크의 강도는 10%만큼 다를 수 있다.

#### 형태 1

[0084] 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태(형태 1)는 도 10에 나타낸 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK $\alpha$  방사선을 이용하여 얻은 표 1에 나타낸 데이터에 의해 특성규명된다. 특정 실시형태에서, 다형체는 표 1에 나타낸 바와 같은 도 10로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성 규명될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 1에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개에 의해 특성규명될 수 있다.

**표 1**

각도 2-	강도%
6.7	42.2

8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

[0087] 다른 실시형태에서, 형태 1은 8.9, 13.0, 18.9, 23.8 및 28.1°의 2θ각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다. 다른 실시형태에서, 형태 1은 8.9, 18.9 및 23.8°의 2θ각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다.

#### [0088] 형태 2

[0089] 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태(형태 2)는 도 11에 나타낸 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK $\alpha$  방사선을 이용하여 얻은 표 2에 나타낸 데이터에 의해 특성규명된다. 특정 실시형태에서, 다형체는 표 2에 나타낸 바와 같은 도 11로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성 규명될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 2에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개에 의해 특성규명될 수 있다.

**표 2**

각도 2-	강도%
8.4	65.2
12.7	75.5
16.9	57.9
17.1	69.4
17.7	48.6
19.2	100.0
23.0	69.7
23.3	61.1
24.2	87.3

[0091] 다른 실시형태에서, 형태 2는 12.7, 17.1, 19.2, 23.0 및 24.2°의 2θ각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다. 다른 실시형태에서, 형태 2는 12.7, 19.2 및 24.2°의 2θ각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다.

#### [0092] 형태 3

[0093] 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태(형태 3)는 도 12에 나타낸 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK $\alpha$  방사선을 이용하여 얻은 표 3에 나타낸 데이터에 의해 특성규명된다. 특정 실시형태에서, 다형체는 표 3에 나타낸 바와 같은 도 12로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성 규명될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 3에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개에 의해 특성규명될 수 있다.

**표 3**

각도 2-	강도%
6.8	35.5
10.1	30.7
10.6	53.1
13.6	46.0
14.2	63.8
17.2	26.4
18.4	34.0
19.2	100.0
23.5	3.8

[0095] 다른 실시형태에서, 형태 3은 6.8, 10.6, 13.6, 14.2 및  $19.2^\circ$  의  $2\theta$ 각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다. 다른 실시형태에서, 형태 3은 10.6, 14.2 및  $19.2^\circ$  의  $2\theta$ 각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다.

#### 형태 4

[0097] 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태(형태 4)는 도 13에 나타낸 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK $\alpha$  방사선을 이용하여 얻은 표 4에 나타낸 데이터에 의해 특성규명된다. 특정 실시형태에서, 다형체는 표 4에 나타낸 바와 같은 도 13으로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성 규명될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 4에 나타낸 피크 중 4 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개에 의해 특성규명될 수 있다.

표 4

각도 2-	강도%
7.2	53.3
10.1	26.7
11.5	20.5
13.6	100.0
18.5	72.0
19.3	46.9
20.3	39.4
21.9	55.4
23.5	77.5

[0099] 다른 실시형태에서, 형태 4는 7.2, 13.6, 18.5, 19.3, 21.9 및  $23.5^\circ$  의  $2\theta$ 각도에서 확인된 피크에 의해 특성 규명될 수 있다. 다른 실시형태에서, 형태 4는 13.6, 18.5 및  $23.5^\circ$  의  $2\theta$ 각도에서 확인된 피크에 의해 특성 규명될 수 있다.

#### 형태 5

[0101] 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태(형태 5)는 도 14에 나타낸 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK $\alpha$  방사선을 이용하여 얻은 표 5에 나타낸 데이터에 의해 특성규명된다. 특정 실시형태에서, 다형체는 표 5에 나타낸 바와 같은 도 14로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성 규명될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 5에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개에 의해 특성규명될 수 있다.

표 5

각도 2-	강도%
6.4	45.4
8.4	84.0
9.8	100.0
16.1	26.0
16.9	22.7
17.8	43.6
19.7	40.4
21.1	20.5
26.1	15.9

[0103] 다른 실시형태에서, 형태 5는 6.4, 8.4, 9.8, 17.8 및  $19.7^\circ$  의  $2\theta$ 각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다. 다른 실시형태에서, 형태 5는 8.4 및  $9.8^\circ$  의  $2\theta$ 각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다.

#### 형태 6

[0105] 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태(형태 6)는 도 15에 나타낸 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK $\alpha$

a 방사선을 이용하여 얻은 표 6에 나타낸 데이터에 의해 특성규명된다. 특정 실시형태에서, 다형체는 표 6에 나타낸 바와 같은 도 15로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성 규명될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 6에 나타낸 피크 중 6 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8개에 의해 특성규명될 수 있다.

표 6

[0106]

각도 2-	강도%
8.1	97.9
11.4	24.9
14.1	51.5
15.2	28.4
16.4	85.0
17.3	100.0
20.5	54.7
24.1	88.7

[0107]

다른 실시형태에서, 형태 6은 8.1, 14.1, 16.4, 17.3, 20.5 및 24.1°의 2θ각도에서 확인된 피크에 의해 특성 규명될 수 있다. 다른 실시형태에서, 형태 6은 8.1, 16.4, 17.3 및 24.1°의 2θ각도에서 확인된 피크에 의해 특성규명될 수 있다.

[0108]

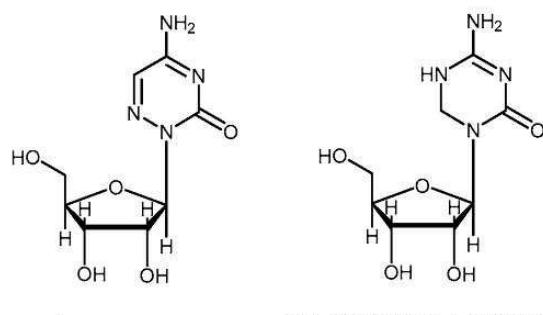
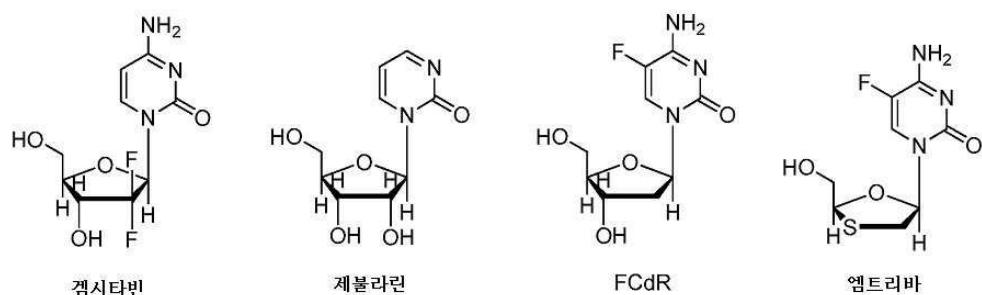
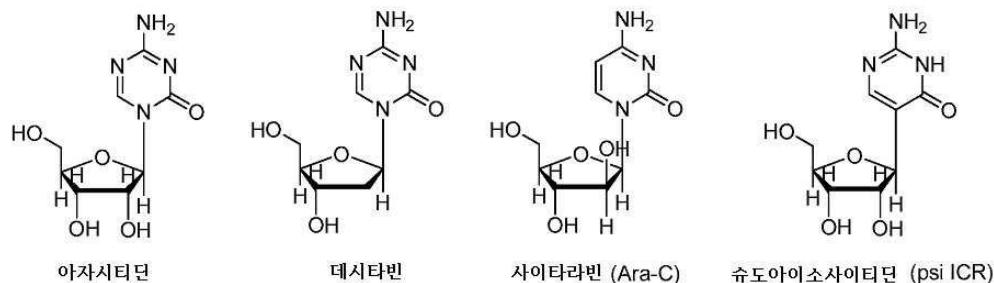
#### DNA 탈메틸화제

[0109]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 하나 이상의 DNA 탈메틸화제의 투여 또는 공동 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, DNA 탈메틸화제는 사이티딘 유사체이다. 특정 실시형태에서, 사이티딘 유사체는 아자시티딘) 또는 5-아자-2'-데옥시사이티딘(데시타빈)이다. 특정 실시형태에서, 사이티딘 유사체는 아자시티딘이다. 특정 실시형태에서, 사이티딘 유사체는 5-아자-2'-데옥시사이티딘(데시타빈)이다. 특정 실시형태에서, 사이티딘 유사체는, 예를 들어: 1-β-D-아라비노퓨라노실사이토신(사이타라빈 또는 ara-C); 슈도아이소-사이티딘(psi ICR); 5-플루오로-2'-데옥시사이티딘(FCdR); 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로사이티딘(겜시타빈); 5-아자-2'-데옥시-2',2'-다이플루오로사이티딘; 5-아자-2'-데옥시-2'-플루오로사이티딘; 1-β-D-리보퓨라노실-2(1H)-페리미디논(제불라린); 2',3'-다이데옥시-5-플루오로-3'-티아사이티딘(엠트리바); 2'-사이클로로사이티딘(안시타빈); 1-β-D-아라비노퓨라노실-5-아자사이토신(파자라빈 또는 ara-AC); 6-아자시티딘(6-아자-CR); 5,6-다이하이드로-5-아자시티딘(dH-아자-CR);  $N^4$ -펜틸옥시-카보닐-5'-데옥시-5-플루오로사이티딘(카페시타빈);  $N^4$ -옥타데실-사이타라빈; 또는 엘라이드산 사이타라빈이다. 특정 실시형태에서, 사이티딘 유사체는 사이티딘 또는 데옥시사이티딘과 구조적으로 관련되고, 사이티딘 또는 데옥시사이티딘의 작용을 기능적으로 모방하고/하거나 길항하는 임의의 화합물을 포함한다.

[0110]

특정 실시형태에서, 예시적인 사이티딘 유사체는 이하에 제공되는 구조를 가진다:



[0111]

[0112]

본 명세서에 제공된 방법에서 사용하기 위한 사이티딘 유사체는 본 명세서에서 언급되거나 또는 문헌에서 달리 이용 가능한 합성 방법 및 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 아자시티딘 및 데시타빈을 합성하기 위한 특정 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제7,038,038호 및 거기에 논의되는 참고문헌에 개시되어 있으며, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에 제공된 방법에서 사용하기 위한 다른 사이티딘 유사체는, 예를 들어, 당업계에 공지된 절차를 이용하여 제조될 수 있거나, 또는 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용하기 위한 사이티딘 유사체는 특정 고체 형태(예를 들어, 비정질 또는 결정질 형태)로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참고로 포함된, 2005년 5월 8일자로 발행된 미국 특허 제6,887,855호 및 2005년 9월 13일자로 발행된 미국 특허 제6,943,249호를 참조한다.

[0113]

일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에서 사용되는 사이티딘 유사체는 유리 염기, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일 실시형태에서, 유리 염기 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 고체이다. 다른 실시형태에서, 유리 염기 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 비정질 형태의 고체이다. 또 다른 실시형태에서, 유리 염기 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 결정질 형태의 고체이다. 예를 들어, 특정 실시형태는, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 각각 참고로 포함된 미국 특허 제6,887,855호; 제 6,943,249호; 제7,038,038호; 제7,078,518호; 제7,192,781호; 제7,772,199호 및 미국 특허 출원 공개 제2005/027675호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있는 고체 형태의 아자시티딘 및 데시타빈을 제공한다. 다른 실시형태에서, 고체 형태의 아자시티딘 및 데시타빈은 당업계에 공지된 다른 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0114]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용되는 사이티딘 유사체는 아세트산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설폰산염(베실산염), 중황산염, 뷰티르산염, 시트르산염, 캠퍼산염, 캠퍼설폰산염, 사이클로펜타프로피온산염, 다이글루콘산염, 도데실황산염, 1,2-에탄다이설폰산염(에디실산염),

에탄설휠산염(에실산염), 폼산염, 퓨마르산염, 글루코헵탄산염, 글리세로포스페이트, 글리콜산염, 헤미설휠산염, 헵탄산염, 혼산산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설휠산염, 락트산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설휠산염(메실산염), 2-나프탈렌설휠산염(나프실산염), 니코틴산염, 질산염, 옥살산염, 팔모산염, 페틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 살리실산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 토실산염 또는 운데칸산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 사이티딘 유사체의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0115] 아자시티딘은 비다자(VIDAZA)(등록상표)(셀진 코포레이션(Celgene Corporation))으로서도 알려진 4-아미노-1- $\beta$ -D-리보퓨라노실-s-트라이아진-2(1H)-온이다. 그의 경험적 화학식은  $C_8H_{12}N_4O_5$ 이고, 분자량은 244이다. 아자시티딘은 아세톤, 에탄올 및 메틸 케톤 중에서 불용성; 에탄올/물(50/50), 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 중에서 약간 가용성; 물, 물 포화 옥탄올, 수 중 5% 텍스트로스, N-메틸-2-피롤리돈, 생리 식염수 및 수 중 5% 트윈(Tween) 80 중에서 드물게 가용성, 및 다이메틸설폐사이드(DMSO) 중에서 가용성인 백색 내지 회백색 고체이다.

[0116] 비다자(등록상표)는 더 고위험의 MDS를 갖는 환자에서의 치료용으로 승인된다. 피하 주사를 위한 혼탁액으로서 재구성을 위한 또는 정맥내 주입을 위한 추가적인 희석에 의한 용액으로서 재구성을 위한 멸균 형태로 공급된다. 비다자(등록상표)의 바이알은 멸균 동결건조 분말로서 100mg의 아자시티딘 및 100mg의 만니톨을 함유한다. 승인된 투약 스케줄은 1일 2회 피하 주사 또는 28-일 치료 주기의 7연속일에 단일의 1일 정맥내 주입이다.

[0117] 경구 아자시티딘은 더 저위험의 골수이형성 증후군(MDS) 및 급성 골수성 백혈병(AML) 환자에서 효과적이고 안전하다. 일 실시형태에서, MDS 및 AML 환자에서 사용되는 용량은 장기간 투약에 기반하여 1일 1회 300mg이다(28-일 치료 주기의 14 또는 21일). 일 실시형태에서, 경구 아자시티딘에 대한 시작 용량은 120mg이고, 최대 내약 용량은 480mg이다.

[0118] 데시타빈은 다코겐(DACOGEN)(등록상표)으로서도 알려진 4-아미노-1-(2-데옥시- $\beta$ -D-에리트로-펜토퓨라노실)-1,3,5-트라이아진-2(1H)-온이다. 그의 경험적 화학식은  $C_8H_{12}N_4O_4$ 이고, 분자량은 228.21이다. 데시타빈은 에탄올/물(50/50), 메탄올/물(50/50) 및 메탄올 중에서 약간 가용성; 수 중에서 드물게 가용성, 및 다이메틸설폐사이드(DMSO) 중에서 가용성인 고운, 백색 내지 거의 백색의 분말이다.

[0119] 다코겐(DACOGEN)(상표명)은 골수이형성 증후군을 갖는 환자에서 치료용으로 승인되어 있다. 이는 주사용의 백색 멸균 동결건조 분말로서 맑은 무색 유리 바이알로 공급된다. 단일 용량, 유리 바이알로서 각각 20ml는 50mg 데시타빈, 68mg 일염기성 인산칼륨(인산 이수소 칼륨) 및 11.6mg 염화나트륨을 함유한다.

#### 조성물 및 투여 경로

[0121] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 치료적 유효량의 돌연변이체 IDH2 저해제 및 DNA 탈메틸화제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 화합물 1이다.

[0122] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0123] 일 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘은 하나의 조성물로서 제형화된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘은 별개의 조성물로서 제형화된다.

[0124] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 방법에서 이용되는 화합물은 대상체에게 투여되기 전에 약제학적으로 허용 가능한 조성물 내로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 보조제와 함께 제형화될 수 있다. 다른 실시형태에서, 이러한 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 본 명세서에 기재된 것을 포함하는 질환 또는 질환 증상의 조절을 달성하는 데 유효한 양으로 추가적인 치료제를 추가로 포함한다.

[0125] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 및 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템(SEDDS), 예컨대 d- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 약제학적 투약 형태에서 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween) 또는 다른 유사한 중합체 전달 기질, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 솔브산, 솔브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 3규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스,

폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 사이클로텍스트린, 예컨대  $\alpha$ - ,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -사이클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 하이드록시알킬사이클로텍스트린(2- 및 3-하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체를 포함)은 또한 본 명세서에 기재된 화합물 1의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0126] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물 1 및 부형제를 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 1 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물은 경구 투여용이다. 일 실시형태에서, 부형제는 회석제, 결합제, 봉해제, 습윤제, 안정제, 활택제, 및/또는 윤활제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 회석제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 결합제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 봉해제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 습윤제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 안정제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 활택제이다. 일 실시형태에서, 부형제는 윤활제이다.

[0127] 일 실시형태에서, 회석제는 미정질 셀룰로스이다.

[0128] 일 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이다.

[0129] 일 실시형태에서, 봉해제는 전분 글리콜산나트륨이다.

[0130] 일 실시형태에서, 습윤제는 라우릴황산나트륨이다.

[0131] 일 실시형태에서, 안정제는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다.

[0132] 일 실시형태에서, 활택제는 콜로이드 이산화규소이다.

[0133] 일 실시형태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0134] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 부형제를 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물은 경구 투여용이다.

[0135] 화합물 1 및/또는 아자시티딘에 대한 경구 전달 형식은 정제, 캡슐, 카플릿, 용액, 혼탁액 및 시럽을 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 또한 캡슐화될 수 있는 또는 캡슐화되지 않을 수도 있는 복수의 과립, 비드, 분말 또는 웰렛을 포함할 수 있다. 이러한 형식은 또한 본 명세서에서 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 함유하는 "약물 코어"로서 지칭될 수 있다.

[0136] 본 명세서의 특정 실시형태는 정제 또는 캡슐인 고체 경구 투약 형태를 제공한다. 특정 실시형태에서, 제형은 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 정제이다. 특정 실시형태에서, 제형은 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 캡슐이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 정제 또는 캡슐은 선택적으로 1종 이상의 부형제, 예를 들어, 활택제, 회석제, 윤활제, 착색제, 봉해제, 과립화제, 결합제, 중합체 및 코팅제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 제형은 즉시 방출 정제이다. 특정 실시형태에서, 제형은, 예를 들어, 실질적으로 위에서 활성 약제학적 성분(API)을 방출하는 제어 방출 정제이다. 특정 실시형태에서, 제형은 경질 젤라틴 캡슐이다. 특정 실시형태에서, 제형은 연질 젤라틴 캡슐이다. 특정 실시형태에서, 캡슐은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 캡슐이다. 특정 실시형태에서, 제형은 즉시 방출 캡슐이다. 특정 실시형태에서, 제형은, 예를 들어, 실질적으로 위에서 API를 방출하는 즉시 또는 제어 방출 캡슐이다. 특정 실시형태에서, 제형은 투여 후 구강에서 실질적으로 용해되는 빠른 봉해 정제이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서의 실시형태는 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 악성종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하되, 조성물은 경구 투여를 위해 제조된다.

[0137] 본 명세서의 특정 실시형태는 제형이 경구로 투여되는 대상체(예를 들어, 인간)에서 특정 AUC 값(예를 들어, AUC(0-t) 또는 AUC(0-∞)을 달성하는 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 약제학적 제형(예를 들어, 즉시 방출 경구 제형 및/또는 API 실질적으로 위에서 API를 방출시키는 제형)을 제공한다. 특정 실시형태는 적어도 약 25ng·hr/ml, 적어도 약 50ng·hr/ml, 적어도 약 75ng·hr/ml, 적어도 약 100ng·hr/ml, 적어도 약 150ng·hr/ml, 적어도 약 200ng·hr/ml, 적어도 약 250ng·hr/ml, 적어도 약 300ng·hr/ml, 적어도 약 350ng·hr/ml, 적어도 약 400ng·hr/ml, 적어도 약 450ng·hr/ml, 적어도 약 500ng·hr/ml, 적어도 약 550ng·hr/ml, 적어도 약 600ng·hr/ml, 적어도 약 650ng·hr/ml, 적어도 약 700ng·hr/ml, 적어도 약 750 ng·hr/ml, 적어도 약 800ng·hr/ml, 적어도 약 850ng·hr/ml, 적어도 약 900ng·hr/ml, 적어도 약 950ng·hr/ml, 적어도 약 1000ng·hr/ml, 적어도 약 1100ng·hr/ml, 적어도 약 1200ng·hr/ml, 적어도 약 1300ng·hr/ml, 적어도 약 1400ng·hr/ml, 적어도 약 1500ng·hr/ml, 적어도 약 1600ng·hr/ml, 적어도 약 1700ng·hr/ml, 적어도 약 1800ng·hr/ml, 적어도 약 1900ng·hr/ml, 적어도 약 2000ng·hr/ml, 적어도 약 2250ng·hr/ml, 또는 적어도 약 2500ng·hr/ml의 AUC 값을 달성하는 경구 제형을 제공한다. 특정 실시형태에서, AUC 결정은 투약 후 동물 또는 인간

원자의 혈액 샘플로부터 얻은 시간-농도 약동학적 프로파일로부터 얻어진다.

[0138]

본 명세서의 특정 실시형태는 제형이 경구로 투여되는 대상체에서 특정 최대 혈장 농도("Cmax")를 달성하는 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 약제학적 제형(예를 들어, 즉시 방출 경구 제형 및/또는 API 실질적으로 위에서 API를 방출시키는 제형)을 제공한다. 특정 실시형태는 적어도 약 25ng/ml, 적어도 약 50ng/ml, 적어도 약 75ng/ml, 적어도 약 100ng/ml, 적어도 약 150ng/ml, 적어도 약 200ng/ml, 적어도 약 250ng/ml, 적어도 약 300ng/ml, 적어도 약 350ng/ml, 적어도 약 400ng/ml, 적어도 약 450ng/ml, 적어도 약 500ng/ml, 적어도 약 550ng/ml, 적어도 약 600ng/ml, 적어도 약 650ng/ml, 적어도 약 700ng/ml, 적어도 약 750ng/ml, 적어도 약 800ng/ml, 적어도 약 850ng/ml, 적어도 약 900ng/ml, 적어도 약 950ng/ml, 적어도 약 1000ng/ml, 적어도 약 1100ng/ml, 적어도 약 1200ng/ml, 적어도 약 1300ng/ml, 적어도 약 1400ng/ml, 적어도 약 1500ng/ml, 적어도 약 1600ng/ml, 적어도 약 1700ng/ml, 적어도 약 1800ng/ml, 적어도 약 1900ng/ml, 적어도 약 2000ng/ml, 적어도 약 2250ng/ml, 또는 적어도 약 2500ng/ml의 화합물 1 및/또는 시티딘 유사체의 Cmax를 달성하는 경구 제형을 제공한다.

[0139]

본 명세서의 특정 실시형태는 제형이 경구로 투여되는 대상체에서 특정 최대 혈장 농도에 대한 시간("Tmax")을 달성하는 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 약제학적 제형(예를 들어, 즉시 방출 경구 제형 및/또는 API 실질적으로 위에서 API를 방출시키는 제형)을 제공한다. 특정 실시형태는 약 10분 미만, 약 15분 미만, 약 20분 미만, 약 25분 미만, 약 30분 미만, 약 35분 미만, 약 40분 미만, 약 45분 미만, 약 50분 미만, 약 55분 미만, 약 60분 미만, 약 65분 미만, 약 70분 미만, 약 75분 미만, 약 80분 미만, 약 85분 미만, 약 90분 미만, 약 95분 미만, 약 100분 미만, 약 105분 미만, 약 110분 미만, 약 115분 미만, 약 120분 미만, 약 130분 미만, 약 140분 미만, 약 150분 미만, 약 160분 미만, 약 170분 미만, 약 180분 미만, 약 190분 미만, 약 200분 미만, 약 210분 미만, 약 220분 미만, 약 230분 미만, 또는 약 240분 미만의 사이티딘 유사체의 Tmax를 달성하는 경구 제형을 제공한다. 특정 실시형태에서, Tmax 값은 제형이 경구로 투여되는 시간으로부터 측정된다.

[0140]

본 명세서의 특정 실시형태는 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 경구 투약 형태를 제공하되, 경구 투약 형태는 장용 코팅을 가진다. 특정 실시형태는 기공이 있는 투과성 또는 부분적으로 투과성(예를 들어, "누설") 장용 코팅을 제공한다. 특정 실시형태에서, 투과성 또는 부분적으로 투과성의 장용 코팅 정제는 실질적으로 위에서 즉시 방출 방식으로 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 방출한다.

[0141]

본 명세서에서 경구 투여 시, 예를 들어, 실질적으로 위에서 방출을 위한 화합물 1 및/또는 아자사이티딘의 흡수 및/또는 효능있는 전달을 최대화하도록 설계된 투약 형태가 제공된다. 따라서, 본 명세서의 특정 실시형태는 경구 투여 시, 예를 들어, 실질적으로 위에서 API의 즉시 방출을 위해 설계된 약제학적 부형제를 이용하는 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 고체 경구 투약 형태를 제공한다. 특정 즉시 방출 제형은 특정 양의 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 선택적으로 1종 이상의 부형제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 제형은 즉시 방출 정제 또는 즉시 방출 캡슐(예컨대, HPMC 캡슐)일 수 있다.

[0142]

본 명세서에서 본 명세서에 제공된 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 본 명세서에 제공된 제형(예를 들어, 즉시 방출 경구 제형 및 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제형)의 제조 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은, 예를 들어, 적절한 교재에서 기재되는 바와 같은 약제학적 제형 분야에서 당업자에게 공지된 통상적인 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); Gibson, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, CRC Press (2001)] 참조.

[0143]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형(예를 들어, 즉시 방출 제형, 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제형, 또는 실질적으로 구강에서 용해되는 빠르게 봉해되는 제형)은 특정 양으로 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 제형에서 특정 양의 화합물 1 및/또는 아자시티딘은, 예를 들어, 약 10mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 20mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 40mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 60mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 80mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 100mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 120mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 140mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 160mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 180mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 220mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 240mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 260mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 280mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 300mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 320mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 340mg이다. 일 실시형태에

서, 특정 양은 약 360mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 380mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 400mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 420mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 440mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 460mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 480mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 600mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 700mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 800mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 900mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1000mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1100mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1300mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1400mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1500mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1600mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1700mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1800mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1900mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 2000mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 2100mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 2200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 2300mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 2400mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 2500mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 3000mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 4000mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 5000mg이다.

[0144]

특정 실시형태에서, 제형은 정제이되, 정제는 표준, 당업계에 인식된 정제 가공 절차 및 기기를 이용하여 제조된다. 특정 실시형태에서, 정제를 형성하는 방법은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 부형제, 예를 들어, 담체, 첨가제, 중합체 등과 조합하여 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 분말, 결정질 및/또는 과립 조성물의 직접 압축이다. 특정 실시형태에서, 직접 압축에 대한 대안으로서, 정제는 습식 과립화 또는 건식 과립화 공정을 이용하여 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 정제는 수분 또는 달리 다루기 쉬운 물질과 함께 시작해서 압축보다는 성형된다. 특정 실시형태에서, 압축 및 과립과 기법이 사용된다.

[0145]

특정 실시형태에서, 제형은 캡슐이되, 캡슐은 표준, 당업계에 인식된 캡슐 가공 절차 및 기기를 이용하여 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 사이티딘 유사체 및 식물성 오일 또는 비수성, 물 혼화성 물질, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 등의 혼합물을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐이 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 고체 분말상 담체, 예를 들어, 락토스, 사카로스, 솔비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체 또는 젤라틴과 조합하여 화합물 1 및/또는 사이티딘 유사체의 과립을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐이 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 경질 젤라틴 캡슐 껍질은 젤라틴 및 소량의 가소제, 예컨대 글리세롤을 포함하는 캡슐 조성물로부터 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 젤라틴에 대한 대안으로서, 캡슐 껍질은 카보수화물 물질로 이루어질 수 있다. 특정 실시형태에서, 캡슐 조성물은 필요하다면 중합체, 착색제, 향미제 및 불투명체를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 캡슐은 HPMC를 포함한다.

[0146]

특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 제형은 아자시티딘의 상당한 가수분해를 야기하는 일 없이 수성 용매를 이용하여 제조된다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 제형은 제형에서 아자시티딘의 상당한 가수분해를 야기하는 일 없이 수성 용매를 이용하여 약물 코어에 적용되는 코팅을 함유하는 정제이다. 특정 실시형태에서, 물은 약물 코어를 코팅하기 위한 용매로서 사용된다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 경우 투약 형태는 수성 용매를 이용하여 약물 코어에 적용되는 필름 코팅을 함유하는 정제이다. 특정 실시형태에서, 물은 필름-코팅을 위한 용매로서 사용된다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 함유하는 정제는 약제학적 조성물의 분해를 달성하는 일 없이 수성 용매를 이용하여 필름-코팅된다. 특정 실시형태에서, 물은 약제학적 조성물의 분해를 달성하는 일 없이 필름 코팅 용매로서 사용된다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 수성 필름 코팅을 포함하는 경우 투약 형태는 경구 전달 시 즉시 약물 방출을 달성한다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 수성 필름 코팅을 포함하는 경우 투약 형태는 경구 투여 시, 상부 위장관, 예를 들어, 위에 대해 제어된 약물 방출을 달성한다. 특정 실시형태에서, 수성계 필름 코팅을 갖는 정제는 API로서 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함한다.

[0147]

특정 실시형태에서, 본 명세서에서: a) 특정 양의 화합물 1 및/또는 아자시티딘; b) 실질적으로 상부 위장관, 예를 들어, 위에서 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 방출을 제어하기 위한 약물 방출 제어 성분; 및 c) 선택적으로 1종 이상의 부형제를 포함하는, 실질적으로 위에서 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 방출하는 아자시티딘의 경구 투여를 위한 제어 방출 약제학적 제형이 제공된다. 특정 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 경구 투약 형태는 약제학적 조성물 및 선택적 부형제를 포함하는 약물 코어를 포함하는 제어 방출 정제 또는 캡슐로서 제조된다. 선택적으로, "실 코트(seal coat)" 또는 "껍질"이 적용된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 포함하는 본 명세서에 제공된 제형은 치료적 유효량의 화합물 1 및/또는 아자시티딘, 경구 투여 시 실질적으로 위에서 화합물 1 및/또는 아자시티딘이 방출을 제어하는 약물 방출 제어 성분, 및 선택적으로 1종 이상의 부형제를 포함하는 제어 방출 정제 또는 캡슐이다.

[0148]

특정 실시형태는 제형의 위 체류 및 실질적으로 위에서 중합체 기질로부터 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 지속 방출을 달성하기 위해 위액에 노출 시 팽창하는 중합체인 약물 방출 제어 성분을 제공한다. 특정 실시형태에서, 제형 동안 적합한 중합체 기질 내로 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 혼입시킴으로써 이러한 제형이 제조될 수 있다. 이러한 제형의 예는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 셀(Shell) 등의 미국 특허 공개 제2002/0051820호(출원 번호 제09/990,061호); 셀 등의 미국 특허 공개 제2003/0039688호(출원 번호 제10/045,823호); 구슬러(Gusler) 등의 미국 특허 공개 제2003/0104053호(출원 번호 제10/029,134호)를 참조하며, 이들 각각은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0149]

특정 실시형태에서, 약물 방출 제어 성분은 약물-함유 코어를 둘러싸는 껍질을 포함할 수 있되, 껍질은, 예를 들어, 코어로부터 화합물 1 및/또는 아자시티딘의 확산을 허용함으로써 그리고 위액에 대한 노출 시 위에서 유지되는 크기로 팽창시킴으로써 제형의 위 체류를 촉진시킴으로써, 코어로부터 화합물 1 및/또는 아자시티딘을 방출한다. 특정 실시형태에서, 이러한 제형은 약물 코어를 형성하기 위해 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 1종 이상의 부형제의 혼합물을 압축시킴으로써, 그리고 껍질을 형성하기 위해 약물 코어 위로 다른 분말 혼합물을 압축시킴으로써, 또는 적합한 물질로 이루어진 캡슐 껍질을 갖는 약물 코어를 둘러쌈으로써 제조될 수 있다. 이러한 제형의 예는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 베너(Berner) 등의 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 공개 제2003/0104062호 출원 번호 10/213,823)를 참조한다.

[0150]

특정 실시형태에서, 약제학적 본 명세서에 제공된 제형은 "약물 코어"를 형성하기 위해 화합물 1 및/또는 아자시티딘 및 선택적으로 1종 이상의 부형제를 함유한다. 선택적 부형제는, 예를 들어, 당업계에 공지된 바와 같이, 예를 들어, 희석제(증량제), 윤활제, 봉해제, 충전제, 안정제, 계면활성제, 보존제, 착색제, 향미제, 결합제, 부형제 지지체, 활택제, 침투 향상 부형제, 가소제 등을 포함한다. 일부 물질이 약제학적 조성물에서 한 가지 초과의 목적으로 작용한다는 것은 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 물질은 압출 후 함께 정제를 보유하게 하는 결합제이고, 또한 그것이 표적 전달 부위에 도달한다면 정제를 분리시키는 봉해제이다. 부형제의 선택 및 사용하는 양은 당업계에서 이용가능한 표준 절차 및 기준 작업의 경험 및 고려에 기반하여 제형 과학자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0151]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 결합제를 포함한다. 결합제는, 예를 들어, 정제에 응집 특성을 부여하기 위해 사용될 수 있고, 따라서, 정제가 압축 후에 무손상으로 남아있는 것을 보장한다. 적합한 결합제는 특히 전분(옥수수 전분 및 전호화 전분을 포함), 젤라틴, 당(수크로스, 글루코스, 텍스트로스 및 락토스를 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 왁스, 및 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아 알긴산 나트륨, 폴리비닐파롤리돈, 셀룰로스 중합체(하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 등을 포함), 비검(veegum), 카보머(예를 들어, 카보폴), 나트륨, 텍스트린, 구아검, 수소화된 식물성 오일, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토 텍스트린, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예를 들어, 콜리돈(KOLLIDON), 플라스돈(PLASDONE)), 미정질 셀룰로스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 결합제는 또한, 예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 카보머, 카라기난, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세라토니아, 키토산, 정제 분말 설탕, 코포비돈, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 글리세릴 베헤네이트, 구아검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 하이프로멜로스, 이눌린, 락토스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 말토스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리카보필, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메틸아크릴레이트, 포비돈, 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 전분, 전호화 전분, 스테아르산, 수크로스 및 제인을 포함한다. 결합제는 적절한 것으로 결정된다면, 약물 코어에 대해, 약물 코어의 약 2% w/w; 0 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26% w/w, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 34% w/w, 약물 코어의 약 36% w/w, 약물 코어의 약 38% w/w, 약물 코어의 약 40% w/w, 약물 코어의 약 42% w/w, 약물 코어의 약 44% w/w, 약물 코어의 약 46% w/w, 약물 코어의 약 48% w/w, 약물 코어의 약 50% w/w, 약물 코어의 약 52% w/w, 약물 코어의 약 54% w/w, 약물 코어의 약 56% w/w, 약물 코어의 약 58% w/w, 약물 코어의 약 60% w/w, 약물 코어의 약 62% w/w, 약물 코어의 약 64% w/w, 약물 코어의 약 약물 코어의 약 66% w/w; 약물 코어의 약 68% w/w, 약물 코어의 약 70% w/w, 약물 코어의 약 72% w/w, 약물 코어의 약 74% w/w, 약물 코어의 약 76% w/w, 약물 코어의 약 78% w/w, 약물 코어의 약 80% w/w, 약물 코어의 약 82% w/w, 약물 코어의 약 84% w/w, 약물 코어의 약 86% w/w, 약물 코어의 약 88% w/w, 약물 코어의 약 90% w/w, 약물 코어의 약 92% w/w, 약물 코어의 약 94% w/w, 약

물 코어의 약 96% w/w, 약물 코어의 약 98% w/w 이상의 양일 수 있다. 특정 실시형태에서, 특정 결합제의 적합한 양은 당업자에 의해 결정된다.

[0152] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 희석제를 포함한다. 희석제는, 예를 들어, 실제 크기 정제가 궁극적으로 제공되도록 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 적합한 희석제는 특히 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 전분, 미정질 셀룰로스(예를 들어, 아비셀(AVICEL)), 마이크로핀 셀룰로스, 전호화 전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 이염기성 인산칼슘 2수화물, 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트(예를 들어, 유드라짓(EUDRAGIT)), 염화칼륨, 염화나트륨, 솔비톨 및 탈크를 포함한다. 희석제는 또한, 예를 들어, 알긴산암모늄, 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스 아세테이트, 압축성 당, 정제분말 설탕, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에리트리톨, 에틸셀룰로스, 프럭토스, 퓨마르산, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 아이소말트, 카올린, 락시톨, 락토스, 만니톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 말토스, 중쇄 트라이글리세라이드, 미정질 셀룰로스, 미정질 규화 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 폴리덱스트로스, 폴리메틸아크릴레이트, 시메티콘, 알긴산나트륨, 염화나트륨, 솔비톨, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 설포류틸에터-β-사이클로덱스트린, 탈크, 트레거캔스, 트레할로스 및 자일리톨을 포함한다. 희석제는 정제 또는 캡슐에 대해 목적으로 하는 용적을 얻기 위해 계산된 양으로 사용될 수 있고; 특정 실시형태에서, 희석제는 약물 코어의 약 5% w/w 이상, 약 10% w/w 이상, 약 15% w/w 이상, 약 20% w/w 이상, 약 22% w/w 이상, 약 24% w/w 이상, 약 26% w/w 이상, 약 28% w/w 이상, 약 30% w/w 이상, 약 32% w/w 이상, 약 34% w/w 이상, 약 36% w/w 이상, 약 38% w/w 이상, 약 40% w/w 이상, 약 42% w/w 이상, 약 44% w/w 이상, 약 46% w/w 이상, 약 48% w/w 이상, 약 50% w/w 이상, 약 52% w/w 이상, 약 54% w/w 이상, 약 56% w/w 이상, 약 58% w/w 이상, 약 60% w/w 이상, 약 62% w/w 이상, 약 64% w/w 이상, 약 68% w/w 이상, 약 70% w/w 이상, 약 72% w/w 이상, 약 74% w/w 이상, 약 76% w/w 이상, 약 78% w/w 이상, 약 80% w/w 이상, 약 85% w/w 이상, 약 90% w/w 이상 또는 약 95% w/w 이상; 약물 코어의 약 10% 내지 약 90% w/w; 약물 코어의 약 20% 내지 약 80% w/w; 약물 코어의 약 30% 내지 약 70% w/w; 약물 코어의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 사용된다. 특정 실시형태에서, 특정 희석제의 적합한 양은 당업자에 의해 결정된다.

[0153] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 윤활제를 포함한다. 윤활제는, 예를 들어 정제 제조를 용이하게 하기 위해 사용될 수 있고; 적합한 윤활제의 예는, 예를 들어, 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 및 테오브로마의 오일, 글리세린, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 칼슘 및 스테아르산을 포함한다. 특정 실시형태에서, 스테아레이트는, 존재한다면, 약물-함유 코어의 대략 2중량% 이하를 나타낸다. 윤활제의 추가적인 예는, 예를 들어, 스테아르산칼슘, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 라우릴 황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨, 염화나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산, 탈크 및 스테아르산아연을 포함한다. 특정 실시형태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 특정 실시형태에서, 윤활제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 0.2% w/w, 약물 코어의 약 0.4% w/w, 약물 코어의 약 0.6% w/w, 약물 코어의 약 0.8% w/w, 약물 코어의 약 1.0% w/w, 약물 코어의 약 1.2% w/w, 약물 코어의 약 1.4% w/w, 약물 코어의 약 1.6% w/w, 약물 코어의 약 1.8% w/w, 약물 코어의 약 2.0% w/w, 약물 코어의 약 2.2% w/w, 약물 코어의 약 2.4% w/w, 약물 코어의 약 2.6% w/w, 약물 코어의 약 2.8% w/w, 약물 코어의 약 3.0% w/w, 약물 코어의 약 3.5% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 4.5% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 25% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 35% w/w, 약물 코어의 약 40% w/w, 약물 코어의 약 0.2% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 0.5% 내지 약 5% w/w 또는 약물 코어의 약 1% 내지 약 3%의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 특정 윤활제의 적합한 양은 당업자에 의해 결정된다.

[0154] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 봉해제를 포함한다. 봉해제는, 예를 들어, 정제의 봉해를 용이하게 하기 위해 사용될 수 있고, 예를 들어, 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 겸 또는 가교 중합체일 수 있다. 봉해제는 또한, 예를 들어, 알긴산, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨(예를 들어, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), 콜로이드 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈(KOLLIDON), 폴리플라스돈(POLYPLASDONE)), 구아검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴라크린 칼륨, 분말 셀룰로스, 전호화전분, 알긴산 나트륨, 전분 글리콜산나트륨(예를 들어, 엑스플로탭(EXPLOTAB)) 및 전분을 포함한다. 추가적인 봉해제, 예를 들어, 알긴산칼슘, 키토산, 도큐세이트나트륨, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 포비돈을 포함한다. 특정 실시형태에서, 봉해제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약

1% w/w, 약물 코어의 약 2% w/w, 약물 코어의 약 3% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 9% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26% w/w, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w 초과, 약물 코어의 약 1% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 2% 내지 약 8%, 약물 코어의 약 3% 내지 약 7% w/w 또는 약물 코어의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 특정 봉해제의 적합한 양은 당업자에 의해 결정된다.

[0155] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 안정제를 포함한다. 안정제(또한 흡수 증강제로 불림)는, 예로서 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을, 예를 들어 저해하거나 또는 지연시키기 위해 사용될 수 있다. 안정제는, 예를 들어, d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(비타민 E TPGS), 아카시아, 알부민, 알긴산, 스테아르산알루미늄, 알긴산암모늄, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 벤토나이트, 뷰틸화된 하이드록시톨루엔, 알긴산칼륨, 스테아르산칼슘, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카라기난, 세라토니아, 콜로이드 이산화규소, 사이클로덱스트린, 다이에탄올아민, 에데테이트, 에틸셀룰로스, 에틸렌글리콜 팔미토스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 구아검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이프로멜로스, 전화당, 레시틴, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 모노에탄올아민, 페틴, 폴록사머, 폴리비닐 알코올, 알긴산칼륨, 칼륨 폴라크린, 포비돈, 프로필 갈레이트, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 라피노스, 아세트산나트륨, 알긴산나트륨, 붕산나트륨, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 스테아릴퓨마르산나트륨, 솔비톨, 스테아릴 알코올, 설포뷰틸-β-사이클로덱스트린, 트레할로스, 백랍, 잔탄검, 자일리톨, 황납 및 아세트산아연을 포함한다. 특정 실시형태에서, 안정제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 1% w/w, 약물 코어의 약 2% w/w, 약물 코어의 약 3% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 9% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26% w/w, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 1% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 2% 내지 약 8%, 약물 코어의 약 3% 내지 약 7% w/w 또는 약물 코어의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 특정 안정제의 적합한 양은 당업자에 의해 결정된다.

[0156] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 활택제를 포함한다. 활택제는, 예를 들어 분말 조성물 또는 과립의 유동 특성을 개선시키기 위해 또는 투약 정확성을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 활택제로서 작용할 수 있는 부형제는, 예를 들어 콜로이드 이산화규소, 3규산 마그네슘, 분말 셀룰로스, 전분, 삼염기성 인산칼슘, 규산칼슘, 분말 셀룰로스, 콜로이드 이산화규소, 규산마그네슘, 3규산 마그네슘, 이산화규소, 전분, 삼염기성 인산칼슘 및 탈크를 포함한다. 특정 실시형태에서, 활택제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 1% w/w 미만, 약물 코어의 약 1% w/w, 약물 코어의 약 2% w/w, 약물 코어의 약 3% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 9% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26% w/w, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 1% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 2% 내지 약 8%, 약물 코어의 약 3% 내지 약 7% w/w 또는 약물 코어의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 특정 활택제의 적합한 양은 당업자에 의해 결정된다.

[0157] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제형은 1종 이상의 침투 증강제(또한 투과성 증강제로 불림)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 침투 증강제는 위장벽(예를 들어, 위)을 통해 아자시티딘의 흡수를 향상시킨다. 특정 실시형태에서, 침투 증강제는 혈류에 유입되는 아자시티딘의 비율 및/또는 양을 변경시킨다. 특정 실시형태에서, d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트(비타민 E TPGS)는 침투 증강제로서 사용된다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 당업계에 공지된 임의의 침투 증강제를 포함하는 1종 이상의 다른 적합한 침투 증강제가 사용된다.

[0158] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 젤로 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여에 의해 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 임의의 통상적인 비독성의 약제학적으로-허용 가

능한 담체, 보조제 또는 비히클을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 제형의 pH는 제형화된 화합물 또는 그의 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위해 약제학적으로 허용 가능한 산, 염기 또는 완충제에 의해 조절될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다.

[0159]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은, 예를 들어, 멀균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액으로서 멀균 주사용 제제의 형태일 수 있다. 이 혼탁액은 적합한 분산 또는 습윤제(예를 들어, 트윈 80) 및 혼탁제를 이용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멀균 주사용 제제는 또한 비-독성의 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중에서, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 등의 용액으로서의 멀균 주사용 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에 만니톨, 물, 령거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멀균, 지방유는 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유가 사용될 수 있다. 지방유, 예컨대 올레산 및 그의 글리세라이드 유도체는 천연 약제학적으로 허용 가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유가, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태로 주사 가능한 제제에서 유용하다. 이들 용액 또는 혼탁액은 또한 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태, 예컨대 에멀전 및 또는 혼탁액의 제형에서 통상적으로 사용되는 장쇄 알코올 희석제 또는 분산물, 또는 카복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween) 또는 스팬(Span) 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 고체, 액체 또는 다른 투약 형태의 제조에서 통상적으로 사용되는 다른 유사한 유화제 또는 생체 이용 가능한 증강제가 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0160]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 일 양상의 화합물을 실온에서 고체이지만, 직장 온도에서 액체이고 따라서 직장에서 용융되어 활성 성분을 방출하는 적합한 비-자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0161]

본 명세서에 제공된 약제학적 조성물의 국소 투여는 목적으로 하는 치료가 국소 용도에 의해 용이하게 접근 가능한 면적 또는 기관과 연루될 때 유용하다. 피부에 국소로 적용을 위해, 약제학적 조성물은 담체 중에서 혼탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화되어야 한다. 본 발명의 일 양상의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 석유, 백색 석유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 액스 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 적합한 유화제를 이용하여 담체 중에서 혼탁되거나 또는 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스터 액스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 또한 직장 좌약 제형에 의해 또는 적합한 관장 제형으로 하부 장관에 국소로 적용될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 본 명세서에 포함된다.

[0162]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 잘 공지된 기법에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체 이용가능성을 향상시키기 위한 흡수 프로모터, 플루오로탄소 및/또는 당업계에 공지된 기타 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중에서 용액으로서 제조될 수 있다.

[0163]

본 명세서에 제공된 조성물이 화합물 1과 아자시티딘의 조합물을 포함할 때, 화합물 1과 아자시티딘은 둘 다 단일요법으로 정상적으로 투여되는 투약량의 약 1 내지 100%, 더 바람직하게는 약 5 내지 95%의 투약 수준으로 존재하여야 한다. 아자시티딘은 본 발명의 일 양상의 화합물과 별개로, 다회 용량 요법의 부분으로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 아자시티딘은 단일 투약 형태의 부분이고, 단일 조성물 중에서 화합물 1과 함께 혼합될 수 있다.

[0164]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물은, 예를 들어, 주사에 의해, 정맥내로, 동맥내, 피하로, 복강내, 근육내로, 또는 피하로; 또는 경구로, 협측으로, 비강내로, 경침막으로, 국소로, 안과용 제제로, 또는 흡입에 의해 투여될 수 있고, 4 내지 120시간마다, 또는 특정 약물의 필요에 따라 투약량은 약 0.5 내지 약 100mg/kg의 체중, 대안적으로 투약량은 1mg 내지 1000mg/용량이다. 본 명세서의 방법은 목적으로 하는 또는 언급된 효과를 달성하기 위해 유효량의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 상정한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1 일당 약 1 내지 약 6회 또는 대안적으로 연속 주입으로서 투여된다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다. 단일 투약 형태를 생성하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주

및 특정 투여 방식에 따라 다르다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물(w/w)을 함유한다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80% 활성 화합물을 함유한다.

[0165] 상기 인용한 것보다 더 저용량 또는 더 고용량이 필요할 수 있다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 투약량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 질환의 중증도 및 과정, 병태 또는 증상, 질환, 병태 또는 증상에 대한 대상체의 소인 및 치료하는 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 따른다.

[0166] 대상체의 병태의 개선 시, 필요하다면, 화합물의 유지 용량, 본 명세서에 제공된 조성물 또는 조합물을 투여될 수 있다. 후속적으로, 투약량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상이 목적으로 하는 수준으로 완화되었을 때 개선된 병태가 유지되는 수준으로 증상의 함수로서 감소될 수 있다. 그러나, 대상체는 질환 증상의 임의의 재발 시 장기간 기준으로 간헐적 치료가 필요할 수 있다.

#### 사용 방법

[0168] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 이러한 실시형태에서, 혈액 악성종양은 진행된 혈액 악성 종양이다.

[0169] 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 새로 진단된 AML이다.

[0170] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 재발 또는 불응성 AML을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 재발 AML을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 불응성 AML을 치료하는 방법이 제공된다.

[0171] 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 MDS이다. 일 실시형태에서, MDS는 다음의 장애로부터 선택된다: 불응성 빈혈(RA); 고리형 철적모구를 동반한 불응성 빈혈(RARS); 모세포증가 불응성 빈혈(RAEB); 여러 계열에 이형성을 보이는 불응성 혈구감소증(RCMD), 단일계열 형성이상 불응성 혈구감소증(RCUD); 미분류 골수 이형성 증후군(MDS-U), 단독결실(5q) 염색체 이상과 관련된 골수 이형성 증후군, 요법-관련 골수성 신생물 및 만성 골수 세포 백혈병(CMML).

[0172] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 MDS를 치료하는 방법이 제공된다.

[0173] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 불응성 빈혈(RA)이다.

[0174] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 고리형 철적모구를 동반한 불응성 빈혈(RARS)이다.

[0175] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 모세포증가 불응성 빈혈(RAEB)이다.

[0176] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 여러 계열에 이형성을 보이는 불응성 혈구감소증(RCMD)이다.

[0177] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 단일계열 형성이상 불응성 혈구감소증(RCUD)이다.

[0178] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 미분류 골수 이형성 증후군(MDS-U)이다.

[0179] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 단독결실(5q) 염색체 이상과 관련된 골수 이형성 증후군이다.

[0180] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 요법-관련 골수성 신생물이다.

[0181] 일 실시형태에서, 혈액 악성종양은 만성 골수세포 백혈병(CMML)이다.

[0182] 일 실시형태에서, MDS는 보다 저위험의 MDS 및 보다 고위험의 MDS로부터 선택된다.

[0183] 특정 실시형태에서, 보다 저위험의 MDS 및 보다 고위험의 MDS는 모구 백분율, 세포 유전학 위험 그룹 및 혈구감 소증에 가장 통상적으로 기반하지만, 또한 연령, 수행 상태, 수혈 필요 및 다른 임상(및 증가하는 분자) 인자를 포함할 수 있는 예후 시스템에 의해 결정된다.

[0184] 특정 실시형태에서, 보다 고위험의 MDS를 갖는 환자는 중간-2 및 높은 그룹의 국제 예후 점수 시스템(IPSS) 범

주로 나누어지는데, 이는 대체로 IPSS-R 그룹에 대해 매우 높음, 높음 및 때때로, 중간에 대응하고, 종종 과량의 모구(RAEB)-1 및 RAEB-2를 갖는 불응성 빈혈의 세계 보건 기구(WHO) 조직학적 하위유형에 대응한다, 예상되는 중위 전체 생존은 2년 미만이다. 고위험 MDS(INT-2/높은 IPSS 또는 높은/매우 높은 IPSS-R 점수)를 갖는 환자는 AML에 대한 진행의 각각 33% 내지 45% 기회 및 개입 없이 대략 12개월의 중위 생존을 가진다(Greenberg et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25 1997).

- [0185] 일부 실시형태에서, 치료될 혈액 악성종양은 고위험 MDS이다.
- [0186] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 돌연변이체 IDH2 저해제와 DNA 탈메틸화제의 조합물을 투여함으로써 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0187] 일 실시형태에서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 화합물 1이다. 일 실시형태에서, 화합물 1은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변 이성질체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 프로드러그, 대사물질 또는 다형체를 포함한다.
- [0188] 일 실시형태에서, DNA 탈메틸화제는 아자시티딘이다.
- [0189] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행된 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0190] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0191] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 새로 진단된 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0192] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 재발 또는 불응성 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0193] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0194] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고위험 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0195] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행된 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태는 90% 내지 100% 순수한 임의의 백분율을 가진다.
- [0196] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0197] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 새로 진단된 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0198] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 재발 또는 불응성 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0199] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS의 치료 방법이 제공된다.

- [0200] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고위험 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0201] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행된 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0202] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0203] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 새로 진단된 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0204] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 재발 또는 불응성 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0205] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0206] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고위험 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0207] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행된 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 만성 골수세포 백혈병(CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) 또는 모구 형질세포양 수지상세포 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태는 90% 내지 100% 순수한 임의의 백분율을 가진다.
- [0208] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0209] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 재발 또는 불응성 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0210] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 새로 진단된 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0211] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0212] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고위험 MDS의 치료 방법이 제공된다.
- [0213] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함

하는 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종, 육종, 또는 비소세포 폐암의 치료 방법이 제공된다.

[0214] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함하는 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종, 육종, 또는 비소세포 폐암의 치료 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태는 90% 내지 100% 순수한 임의의 백분율을 가진다.

[0215] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종, 육종, 또는 비소세포 폐암의 치료 방법이 제공된다.

[0216] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1의 단일 결정질 형태 및 아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종, 육종, 또는 비소세포 폐암의 치료 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태는 90% 내지 100% 순수한 임의의 백분율을 가진다.

[0217] 일 실시형태에서, 치료될 악성종양은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자를 특징으로 하되, IDH2 돌연변이는 대상체에서  $\alpha$ -케토글루타르산염의  $R(-)-2$ -하이드록시글루타레이트로의 NAPH-의존적 감소를 촉매하는 효소의 새로운 능력을 초래한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 가진다. 본 실시형태의 다른 양상에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 가진다. 본 실시형태의 다른 양상에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다.

[0218] 악성종양은 IDH2의 아미노산 140 및/또는 172에서 돌연변이(예를 들어, 존재하는 변화된 아미노산)의 존재 및 특정 성분을 결정하기 위해 세포 샘플을 서열분석함으로써 분석될 수 있다.

[0219] 이론에 의해 구속되는 일 없이, 출원인은 IDH2의 해당 돌연변이체 대립유전자를 발견하되, IDH2 돌연변이는  $\alpha$ -케토글루타르산염의  $R(-)-2$ -하이드록시글루타레이트로의, 그리고 특히 IDH2의 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이의 NAPH-의존적 환원을 촉매하기 위한 효소의 새로운 능력을 야기하며, 신체에서 그들의 세포 특성 또는 위치에 관련 없이 모든 유형의 암의 서브세트를 특성규명한다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 이러한 활성을 부여하는 IDH2의 돌연변이체 대립유전자 및 특히 IDH2 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 임의의 암 유형을 치료하는 데 유용하다.

[0220] 일 실시형태에서, 악성종양은 종양이되, 종양 세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%는 진단 또는 치료 시 IDH2 돌연변이, 특히 IDH2 R140Q, R140W, 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 보유한다.

[0221] 일 실시형태에서, 악성 종양의 치료 효능은 대상체에서 2HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로 2HG의 수준은 치료 전에 측정되되, 상승된 수준은 화합물 1의 사용을 나타낸다. 일단 상승된 수준이 확립되면, 2HG의 수준은 효능을 확립하기 위한 치료 과정 동안에 그리고/또는 치료의 종결 후에 결정된다. 특정 실시형태에서, 2HG의 수준은 치료 과정 동안에 그리고/또는 치료의 종결 후에만 결정된다. 치료 과정 동안 그리고 치료 후에 2HG 수준의 감소는 효능을 나타낸다. 유사하게, 해당 2HG 수준의 결정은 치료 과정 동안에 또는 치료 과정 후에 상승되지 않고, 또한 효능을 나타낸다. 전형적으로, 2HG 측정은 악성종양 치료 효능의 다른 잘 공지된 결정, 예컨대 종양 및/또는 다른 암 관련 병변의 수 및 크기의 감소, 대상체의 일반적 건강상태의 개선, 악성종양 치료 효능과 관련된 다른 바이오마커의 변경과 함께 이용된다.

[0222] 2HG는 LC/MS에 의해 샘플에서 검출될 수 있다. 샘플은 메탄올과 80:20으로 혼합되고, 3,000rpm에서 20분 동안 4 °C에서 원심분리시킨다. 얻어진 상청액을 수집하고, 2-하이드록시글루타레이트 수준을 평가하기 위해 LC-MS/MS 전에 -80°C에서 저장할 수 있다. 다양한 상이한 액체 크로마토그래피(LC) 분리 방법을 사용할 수 있다. 각각의 방법은 다회 반응 모니터링(MRM) 방식으로 작동하는 삼중-사중극 질량 분석기에 음성 전기분무 이온화(ESI, -3.0kV)에 의해 결합될 수 있으며, MS 매개변수는 주입된 대사물질 표준 용액 상에서 최적화된다. 대사물질은 이전에 보고된 방법에 따라 수성 이동상에서 이온 짹짓기 제제로서 10mM 트라이뷰틸-아민을 이용하여 역상 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다(Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). 한 가지 방법은 TCA 대사물질의 분해능을 허용한다: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, 여기서 B는 100% 메탄올의 유기 이동상을 지칭한다. 다른 방법은 5분에 걸쳐 50% 내지 95% B(상기 나타낸 완충제)의 빠른 선형 구배로 실

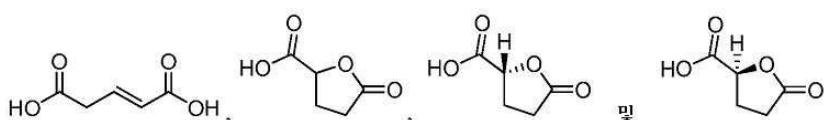
행되는 2-하이드록시글루타레이트에 특이적이다. 시너지 하이드로 RP(Synergi Hydro-RP), 100mm × 2mm, 2.1μm 입자 크기(페노모넥스(Phenomenex))를 상기 기재한 바와 같은 칼럼으로서 사용할 수 있다. 대사물질은 알려진 농도에서 순수한 대사물질 표준과 피크 면적의 비교에 의해 정량화될 수 있다.  $^{13}\text{C}$ -글루타민으로부터의 대사물질 유동 연구를, 예를 들어, 문헌[Munger *et al.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008]에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

[0223] 일 실시형태에서 2HG를 직접 평가한다.

[0224] 다른 실시형태에서, 분석 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2HG의 유도체를 평가한다. 예로서, 이러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 염 부가물, 예를 들어, Na 부가물, 수화 변이체 또는, 예를 들어, 또한 MS 분석에서 형성된 바와 같은 염 부가물, 예를 들어, Na 부가물인 수화 변이체이다.

[0225] 다른 실시형태에서, 2HG의 대사 유도체를 평가한다. 예는 2HG의 존재의 결과로서 구성되거나 또는 상승 또는 감소되는 종, 예컨대 2HG, 예를 들어, R-2HG와 상관 관계가 있는 글루타레이트 또는 글루타메이트를 포함한다.

[0226] 예시적인 2HG 유도체는 탈수 유도체, 예컨대 이하에 제공되는 화합물 또는 이의 염 부가물을 포함한다:



[0227]

[0228] 2HG는 대사 장애 2-하이드록시글루타르산뇨증에서 축적되는 것으로 알려져 있다. 이 질환은 2HG를 α-KG로 전환시키는 효소 2-하이드록시글루타레이트 탈수소효소의 결핍증에 의해 야기된다(Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). 2-하이드록시글루타레이트 탈수소효소 결핍증을 갖는 환자는 MRI 및 CSF 분석에 의해 평가하여 뇌에서 2HG가 축적되며, 백질뇌증이 발생하고, 뇌 종양이 발생될 증가된 위험을 가진다(Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). 더 나아가, 2HG의 상승된 뇌 수준은 증가된 ROS 수준을 초래하여(Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), 암의 증가된 위험에 잠재적으로 기여한다. NMDA 수용체 작용제로서 작용하는 2HG의 능력은 이 효과에 기여할 수 있다(Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG는 또한 글루타메이트 및/또는 αKG 이용 효소를 경쟁적으로 저해함으로써 세포에 대해 독성이 될 수 있다. 이들은 아미노 및 핵산 생합성을 위해 글루타메이트 질소의 이용을 허용하는 트랜스아미나제, 및 αKG-의존적 프롤릴 하이드록실라제, 예컨대 Hif1-알파 수준을 조절하는 것을 포함한다.

[0229] 따라서, 다른 실시형태에 따르면, 본 명세서에서 대상체에게 화합물 1 및 아자시티딘을 투여함으로써 대상체에서 2-하이드록시글루타르산뇨증, 특히 D-2-하이드록시글루타르산뇨증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0230] 본 명세서에 기재된 치료 방법은 화합물 1 및 아자시티딘에 의한 치료 전에 및/또는 치료 후에 다양한 평가 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0231] 일 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘에 의한 치료 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 악성 종양의 성장, 크기, 중량, 침습성, 병기 및/또는 기타 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0232] 일 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘에 의한 치료 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 악성종양의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 당업계의 보통의 방법, 예컨대 DNA 서열분석, 면역 분석, 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준의 평가에 의해 달성된다.

[0233] 일 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘에 의한 치료 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 대상체에서 2HG 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 분광학적 분석, 예를 들어, 자기 공명-기반 분석, 예를 들어, MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 분석, 예컨대 혈청 또는 척수액 분석에 의해, 또는 수술 물질의 분석에 의해, 예를 들어, 질량 분광학에 의해 달성될 수 있다.

[0234] 일 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘은 동시에 투여된다. 일 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘은 순차적으로 투여된다.

[0235] 일 실시형태에서, 치료될 질환 및 대상체의 병태에 따라서, 화합물 1은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강

내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식물), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국소) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 화합물 1은 각각의 투여 경로에 대해 적절하다면, 단독으로 또는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보조제 및 비히클과 함께 적합한 투약 단위로 1종 이상의 활성 제제(들)와 함께 제형화될 수 있다.

[0236]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 투여되는 화합물 1의 양은, 예를 들어, 약 5mg/일 내지 약 2,000mg/일의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 10mg/일 내지 약 2,000mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 20mg/일 내지 약 2,000mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 50mg/일 내지 약 1,000mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 100mg/일 내지 약 500mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 150mg/일 내지 약 500mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 150mg/일 내지 약 250mg/일이다. 특정 실시형태에서, 특정 투약량은, 예를 들어, 약 10mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 20mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 50mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 75mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 100mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 120mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 150mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 200mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 250mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 300mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 350mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 400mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 450mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 500mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 600mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 700mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 800mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 900mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 1,000mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 1,200mg/일이다. 일 실시형태에서, 상기 용량은 약 1,500mg/일이다. 특정 실시형태에서, 특정 투약량은, 예를 들어, 약 10mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 20mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 50mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 75mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 100mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 120mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 250mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 300mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 350mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 400mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 450mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 500mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 600mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 700mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 800mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 900mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 1,000mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 1,200mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약 용량은 약 1,500mg/일까지이다.

[0237]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 또는 투약 형태 중의 화합물 1의 양은, 예를 들어, 약 5mg 내지 약 2,000mg의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 10mg 내지 약 2,000mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 20mg 내지 약 2,000mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 50mg 내지 약 1,000mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 50mg 내지 약 250mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 100mg 내지 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 150mg 내지 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 150mg 내지 약 250mg이다. 특정 실시형태에서, 특정 양은, 예를 들어, 약 10mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 20mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 50mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 75mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 100mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 120mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 150mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 250mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 300mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 350mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 400mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 450mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 600mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 700mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 800mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 900mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,000mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,500mg이다. 특정 실시형태에서, 특정 양은, 예를 들어, 약 10mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 20mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 50mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 75mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 100mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 120mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 150mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 200mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 250mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 300mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 350mg까지이다.

양은 약 350mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 400mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 450mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 500mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 600mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 700mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 800mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 900mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,000mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,200mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,500mg까지이다.

[0238] 일 실시형태에서, 화합물 1은 단일 용량, 예를 들어 단일 볼루스 주사 또는 경구 경제 또는 알약으로서; 또는 시간에 따라, 예컨대 시간에 따른 연속 주입 또는 시간에 따라 분할된 볼루스 용량으로서 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물 1은 필요하다면, 예를 들어 환자가 안정한 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 환자가 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다. 안정한 질환 또는 이의 결여는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 환자 증상의 평가, 물리적 시험, X-선, CAT, PET 또는 MRI 스캔 및 다른 통상적으로 허용되는 평가 양상을 이용하여 영상화된 종양의 시각화에 의해 결정된다.

[0239] 특정 실시형태에서, 화합물 1은 주기적으로(예를 들어, 1주 동안 매일 투여, 이어서, 3주까지 동안 투여 없이 휴식 기간) 환자에게 투여된다. 주기적 요법은 일정 시간 기간 동안 활성제의 투여, 다음에, 일정 시간 동안 휴식, 및 이런 순차적 투여의 반복을 수반한다. 주기적 요법은 내성의 발생을 감소시키고/시키거나, 부작용을 회피하거나 또는 감소시키고/시키거나 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

[0240] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 40회 초과의 주기로 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 1이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 2이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 3이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 4이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 5이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 6이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 7이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 8이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 9이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 10이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 11이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 12이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 13이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 14이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 15이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 16이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 17이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 18이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 19이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 20이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 21이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 22이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 23이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 24이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 25이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 26이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 27이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 28이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 29이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 30이다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 30 주기 초과이다.

[0241] 특정 실시형태에서, 치료 주기는 여러 날에 걸쳐 다회 용량(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 14일 초과)의 투여가 필요한 대상체에게 투여되는 화합물 1의 다회 용량을 포함하고, 선택적으로 치료 투약 휴일(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 28일 초과)이 이어진다.

[0242] 일 실시형태에서, 치료될 질환 및 대상체의 병태에 따라서, 아자시티딘은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식물), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국소) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 아자시티딘은 각각의 투여 경로에 대해 적절하다면, 단독으로 또는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보조제 및 비히클과 함께 적합한 투약 단위로 화합물 1 및/또는 1종 이상의 활성 제제(들)와 함께 제형화될 수 있다.

[0243] 일 실시형태에서, 아자시티딘은, 예를 들어, 정맥내(IV), 피하(SC) 또는 경구 경로에 의해 투여된다. 본 명세서

의 특정 실시형태는 치료가 필요한 대상체에서 상승적 치료 효과를 제공하기 위해 화합물 1 및/또는 1종 이상의 추가적인 활성제와 함께 아자시티딘의 공동 투여를 제공한다. 공동 투여되는 활성제(들)는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암치료제일 수 있다. 특정 실시형태에서, 공동-투여되는 활성제(들)는 IDH2의 저해제일 수 있다. 특정 실시형태에서, 공동-투여되는 제제(들)는, 예를 들어, 경구로 또는 주사에 의해(예를 들어, IV 또는 SC) 투여될 수 있다.

[0244]

특정 실시형태에서, 치료 주기는 여러 날에 걸쳐 다회 용량(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 14일 초과)의 투여가 필요한 대상체에게 투여되는 아자시티딘의 다회 용량을 포함하고, 선택적으로 치료 투약 휴일(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 28일 초과)이 이어진다. 본 명세서에 제공된 방법을 위한 적합한 투약량은, 예를 들어, 치료적 유효량 및 예방적 유효량을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에서 투여되는 아자시티딘의 양은, 예를 들어, 약  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘의 양은 약  $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$  내지 약  $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $140\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $240\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $280\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $320\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $380\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $240\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $280\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $320\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 까지이다.

[0245]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 투여되는 아자시티딘의 양은, 예를 들어, 약  $5\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $2,000\text{mg}/\text{일}$ 의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약  $10\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $2,000\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약  $20\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $2,000\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약  $50\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $1,000\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약  $100\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $500\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약  $100\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $500\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약  $150\text{mg}/\text{일}$  내지 약  $250\text{mg}/\text{일}$ 이다. 특정 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $10\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $20\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $50\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $75\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $100\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $120\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $150\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $200\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $250\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $300\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $350\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $400\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $500\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $750\text{mg}/\text{일}$ 이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약  $1,000\text{mg}/\text{일}$ 이다.

이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 600mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 700mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 800mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 900mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 1,000mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 1,200mg/일이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 1,500mg/일이다. 특정 실시형태에서, 특정 투약량은 약 10 mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 20mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 50mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 75mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 100mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 120mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 150mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 200mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 250mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 300mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 350mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 400mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 450mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 500mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 600mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 700mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 800mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 900mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 1,000mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 1,200mg/일까지이다. 일 실시형태에서, 특정 투약량은 약 1,500mg/일까지이다.

[0246]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 또는 투약 형태 중의 아자시티딘의 양은, 예를 들어, 약 5mg 내지 약 2,000mg의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 10mg 내지 약 2,000mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 20mg 내지 약 2,000mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 50mg 내지 약 1,000mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 50mg 내지 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 50mg 내지 약 250mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 100mg 내지 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 150mg 내지 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 상기 범위는 약 150mg 내지 약 250mg이다. 특정 실시형태에서, 특정 양은 약 10mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 20mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 50mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 120mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 150mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 250 mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 300mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 350mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 400mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 450mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 500mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 600mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 700mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 800mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 900mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,000mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,200mg이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,500mg이다. 특정 실시형태에서, 특정 양은 약 10mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 20mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 50mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 75mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 100mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 120mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 150mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 200mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 250mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 300mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 350mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 400mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 450mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 500mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 600mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 700mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 800mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 900mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,000mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,200mg까지이다. 일 실시형태에서, 특정 양은 약 1,500mg까지이다.

[0247]

일 실시형태에서, 아자시티딘은 단일 용량, 예를 들어 단일 볼루스 주사 또는 경구 정제 또는 알약으로서; 또는 시간에 따라, 예컨대 시간에 따른 연속 주입 또는 시간에 따라 분할된 볼루스 용량으로서 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 필요하다면, 예를 들어 환자가 안정한 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 환자가 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다. 안정한 질환 또는 이의 결여는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 환자 증상의 평가, 물리적 시험, X-선, CAT, PET 또는 MRI 스캔 및 다른 통상적으로 허용되는 평가 양상을 이용하여 영상화된 종양의 시각화에 의해 결정된다.

[0248]

일 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 1회로 투여되거나 또는 다회 1일 용량, 예컨대 1일 2회, 1일 3회, 및 1일 4회로 나누어질 수 있다. 일 실시형태에서, 투여는 연속적(즉, 연속 며칠 동안 1일마다 또는 매일), 간헐적, 예를 들어, 주기적으로(즉, 약물이 투여되지 않을 때 며칠, 몇주 또는 몇 개월을 포함)일 수 있다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1일마다, 예를 들어 일정 시간 기간 동안 1회 또는 1회 초과로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 적어도 7일의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 아자시티딘은 52주까지 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 간헐적으로, 즉, 규칙적 또는 불규칙적 간격으로 중단 및 시작해

서 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1주 당 1 내지 6회 동안 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 격일로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 주기적으로 투여된다(예를 들어, 휴식 기간에 의해 중단되지 않는 특정 기간 동안 매일 또는 연속적으로 투여됨). 일 실시형태에서, 아자시티딘은 연속 2 내지 8주 동안 매일 투여되고, 이어서, 1주까지 동안 투여 없이 휴식 기간이 있거나; 또는 예를 들어, 1주 동안 매일 투여, 이어서, 3주까지 동안 투여 없이 휴식 기간이 있다).

[0249] 일 실시형태에서, 투여 빈도는 약 며칠 내지 약 몇 개월의 범위이고, 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 1회로 투여된다. 다른 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 2회로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 3회로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 4회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 격일에 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1주 2회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 매주 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 2주마다 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 3주마다 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 4주마다 1회로 투여된다.

[0250] 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 내지 6개월에 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1주 내지 3개월에 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1주 내지 4주에 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1주 내지 3주에 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1주 내지 2주에 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 1주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 2주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 3주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 4주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 6주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 9주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 12주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 15주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 18주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 21주 동안 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 26주 동안 1일 1회로 투여된다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘은 간헐적으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘은 약 50mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 2,000mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로 간헐적으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘은 연속적으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘은 약 50mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 1,000mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로 연속적으로 투여된다.

[0251] 특정 실시형태에서, 아자시티딘은 주기적으로(예를 들어, 1주 동안 매일 투여, 이어서, 3주까지 동안 투여 없이 휴식 기간) 환자에게 투여된다. 주기적 요법은 일정 시간 기간 동안 활성제의 투여, 다음에, 일정 시간 동안 휴식, 및 이런 순차적 투여의 반복을 수반한다. 주기적 요법은 내성의 발생을 감소시키고/시키거나, 부작용을 회피하거나 또는 감소시키고/시키거나 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

[0252] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 40회 초과의 주기로 아자시티딘을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자 그룹에서 투여되는 주기의 중위 수는 약 1이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 2이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 3이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 4이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 5이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 6이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 7이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 8이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 9이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 10이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 11이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 12이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 13이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 14이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 15이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 16이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 17이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 18이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 19이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 20이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 21이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 22이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 23이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 24이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 25이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 26이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 27이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 28이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 29이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 30이다. 일 실시형태에서, 주기의 중위 수는 약 30주기 초과이다.

[0253] 일 실시형태에서, 아자시티딘은 7-일 치료 기간 및 21일 휴식 기간으로 이루어진 28일 주기에 걸쳐 본 명세서에서 제공된 용량으로 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 1일 내지 7일의 본 명세서에서 제공된 용량으로 환자에게 투여되고, 아자시티딘의 투여 없이 8일 내지 28일의 휴식 기간이 이어진다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 주기적으로 환자에게 투여되며, 각각의 주기는 7일 치료 기간 다음에 21일의 휴식

기간으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 아자시티딘은 환자에게 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 또는 약  $100\text{mg}/\text{m}^3/\text{일}$ 의 용량으로 7일 동안 투여되고, 21일의 휴식 기간이 이어진다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 정맥내로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 피하로 투여된다.

[0254] 다른 실시형태에서, 아자시티딘은 주기적으로 경구로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 1주 동안 단일 또는 나누어진 용량으로 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 2주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 3주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 4주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 5주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 6주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 8주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 10주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 15주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 20주동안 1일마다 투여된다. 투여 다음에 약 1일 내지 약 10주의 휴식 기간이 이어진다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 1주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 2주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 3주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 4주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 5주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 6주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 8주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 10주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 15주의 주기적 치료를 상정한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 약 20주의 주기적 치료를 상정한다. 일부 실시형태에서, 아자시티딘은 약 1주 동안 단일 또는 나누어진 용량으로 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 2주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 3주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 4주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 5주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 약 6주동안 1일마다 투여된다. 일 실시형태에서, 휴식 기간은 약 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 또는 30일이다. 일부 실시형태에서, 휴식 기간은 1일이다. 일부 실시형태에서, 휴식 기간은 3일이다. 일부 실시형태에서, 휴식 기간은 7일이다. 일부 실시형태에서, 휴식 기간은 14일이다. 일부 실시형태에서, 휴식 기간은 28일이다. 투약 주기의 빈도, 수 및 길이는 증가되거나 또는 감소될 수 있다.

[0255] 일 실시형태에서, 화합물 1은 경구로 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 화합물 1은 각각 28일 주기의 제1일 내지 제28일에 투여된다. 일 실시형태에서,  $50\text{mg}$ 의 화합물 1은 경구로 1일 1회로 투여된다. 다른 실시형태에서,  $100\text{mg}$ 의 화합물 1은 경구로 1일 1회로 투여된다. 또 다른 실시형태에서,  $200\text{mg}$ 의 화합물 1은 경구로 1일 1회로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 7일 동안 피하로 투여된다. 일 실시형태에서, 아자시티딘은 각각 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 투여된다. 일 실시형태에서,  $75\text{mg}/\text{m}^3/\text{일}$ 의 아자시티딘은 각각 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 투여된다.

### 실시예

[0257] 실시예 1. AML 세포에서 EPO-분화에 대한 화합물 1과 아자시티딘의 조합물의 효과

[0258] 세포주

[0259] 세포 분화, 성장 및 사멸의 측정을 IDH2/R140Q 대립유전자를 과발현시키는 조작된 TF-1 에리트로백혈병 세포 또는 빈 벡터 대조군 TF-1/pLVX에서 평가하였다(Wang et al., Science 340:622-626, 2013). HEPES 및 L-글루타민(론자(Lonza) 12-115F), 10% FBS(하이클론(HyClone) SH30088.03), 페니실린/스트렙토마이신(라이프 테크놀로지즈(Life Technologies) 15070-063), G418: 최종 농도  $500\mu\text{g}/\text{ml}$ (라이프 테크놀로지즈 10131-027); GM-CSF: 최종 농도  $5\text{ng}/\text{ml}$ (R&D 215-GM-050)를 함유하는 RPMI 중에서 세포를 성장시켰다. 새로 성장한 세포만을 사용하였다. G418 및 GM-CSF을 배지에 새로 첨가하고, 매번 세포를 계대시켰다. 새로운 배지에서 세포를 펠렛화하고 재현탁시킴으로써 또는  $10\text{ml}$ 의 새로운 배지에  $2\text{ml}$ 의 세포를 첨가함으로써 배지를 2 내지 3일마다 바꾼다. 세포를 화합물로 처리하였을 때, 세포의 펠렛화에 의해 배지를 바꾸어서 화합물의 적절한 농도를 보장하였다.

[0260] 화합물 용액의 제조

[0261] DMSO 중의  $10\text{mM}$  저장액으로서 화합물 1을 얻었다. 저장액을  $20\mu\text{l}$  배취로서 분취시키고,  $-20^\circ\text{C}$ 에서 저장하였다. 실행 저장액을 해동시키고, 진행 중인 실험에서 사용을 위해 실온에서 암실 내에 유지하였다.

[0262] 아자시티딘을 데시케이터 내에서  $4^\circ\text{C}$ 에서 유지하였다. 필요한 양을 메틀러 커버드 청량 저울(Mettler covered weighing balance)에서 청량하고 나서,  $10\text{mM}$  실행 저장액을 얻기 위해 RNase와 DNase가 없는 물 중에서 재구성

하였다.  $30\mu\text{l}$  배취로서 용액을 분취시키고,  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 6개월 마다 새로운 저장액을 준비하였다. 10mM 아자시티딘 바이알을 각각의 실험 동안 해동시키고, 사용 후에 버렸다.

[0263]  $990\mu\text{l}$ 의 배지 중에서  $10\mu\text{l}$ 의 10 mM 저장액을 첨가함으로써 각각의 화합물에 대한  $100\mu\text{l}$  저장액을 준비하였다. 이런 100X 저장액으로부터, 주어진 목적으로 하는 최종 농도를 위해 세포에 필요한 용적을 첨가하였다.

#### 분석

##### 에리스로포이에틴(EPO) 분화 분석

F1/pLVX 및 TF1 IDH2/R140Q 세포(100,000개 세포/ $\text{mL}$ )를 화합물 1, 아자시티딘 또는 이의 조합물을 이용하여 7일 동안 전처리하였고(배지를 2일마다 바꾸었음), 잔여 GM-CSF를 제거하기 위해 PBS로 세척하였다. 화합물 1의 존재 또는 부재 하에 EPO(2 단위/ $\text{mL}$ )를 이용하여 세포가 분화하도록 유도하였다. 7일 동안 유도를 계속하였고, 세포 펠렛을 수집하고 나서, (혈액 계통으로 분화를 위한 대용물로서) 헤모글로빈화 함량에 대해 영상화하였다.

##### *HBG* 및 *KLF1* qPCR

RNA 이지 키트(RNA easy kit)(퀴아젠사(Qiagen)로부터 얻음)에 의해 RNA를 세포로부터 단리시켰다. 500ng의 RNA를 사용하여 cDNA를 제조하고, 이에 실시간 qPCR을 실시하여 태아 헤모글로빈(HBG) 및 KLF-1 유전자 발현을 검출하였다. RNA 이지 키트를 퀴아젠사로부터 얻었다. 슈퍼스크립트 빌로 키트(Superscript Vilo kit)(라이크 테크놀로지즈(Life technologies))로부터 cDNA를 제조하였다. 어플라이드 바이오사이언시즈사(Applied Biosciences)로부터 택맨(Taqman) 프로브를 얻었다.

##### 조혈 줄기 세포 및 모구 함량 결정(CD34, CD38, FACS)

[0270] 세포를  $10\text{x}BSA$  중에서 차단시키고 나서 15분 동안 1x 농도로 MACS 린스 용액(염색 완충제, BD 바이오사이언시즈사(BD Biosciences))을 이용하여 회석시켰다. 교반에 의해 상청액을 제거하였다.  $10\mu\text{l}$ 의 항-CD34 FITC 및 항-CD38 APC 항체를 (각각 염색 완충제 중에서) 첨가하였다. 마우스 IgG2a FITC 및 IgG2a APC를 아이소타입 대조군으로서 사용하였다. 암실에서 10분 동안 세포를 염색하고 나서, 용액을 교반시켜 상청액을 제거하고, 세포를  $300\mu\text{l}$ 의 염색 완충제 중에서 재현탁시키고, 형광-활성화 세포 분류(FACS)로 진행하였다.

#### 결과

##### 향상된 EPO-유도 분화

[0273] 도 1에 나타낸 시험관내 EPO 분화 분석 및 용량-스케줄 패러다임을 이용하여 세포 분화, 성장 및 사멸의 측정을 TF1-R140Q 세포에서 평가하였다. 비히클, 아자시티딘 단독, 화합물 1 단독 또는 아자시티딘과 화합물 1의 조합물로 세포를 처리하였다. 순차적 스케줄에서, 화합물 1을 첨가하기 전에 3일 동안 아자시티딘으로 세포를 사전 처리하였다. 동시 스케줄에서, 분석 전체적으로 세포를 아자시티딘과 화합물 1로 공동 처리하였다.

[0274] 스케줄 둘 다 헤모글로빈화의 분화 종말점, KLF1(크루펠(Kruppel)-유사 인자 1) 및 HBG(헤모글로빈 유전자 A/B) RNA 수준(도 2)에 대해 유사한 경향을 입증하였다. 순차적 스케줄에 의해, 화합물 1 단독은  $0.2\mu\text{M}$  및  $1.0\mu\text{M}$  농도로 세포 펠렛의 증가된 적색에 의해 입증된 바와 같이 용량-의존적 방식으로 헤모글로빈 생성을 증가시켰다. 아자시티딘 단독은 세포 펠렛 색에 대해 효과가 거의 또는 전혀 없었지만; 그러나, 아자시티딘과 화합물 1의 조합물에 의해, 칙색/헤모글로빈화는 화합물 1 단독보다 현저히 더 컸다(도 2Ai).

[0275] 분화 마커 KLF1 및 HBG의 RNA 발현에서 용량-의존적 증가가 단일 제제 둘 다에 의해 관찰되었다. 아자시티딘과 화합물 1의 순차적 조합은 상가적이거나 또는 해당 매개변수의 상가적 증가보다 더 큰 증가를 야기하였다(도 2Aii, iii). 예를 들어, 단일 제제로서 화합물 1( $0.2\mu\text{M}$ ) 및 아자시티딘( $0.3\mu\text{M}$ )은 HBG 유전자 발현에서 각각 241-배 및 92-배 증가를 나타낸 반면(도 2A, iii), 아자시티딘( $0.3\mu\text{M}$ )과 화합물 1( $0.2\mu\text{M}$ )의 조합물은 530-배 증가를 초래하였는데, 이는 단일 제제의 조합된 증가 배수보다 159% 더 컸다(도 2A, iii). 아자시티딘과 화합물 1의 순차적 조합은 또한 더 빠른 헤모글로빈화에 의해 증명된 바와 같이 EPO-유도 분화에 대한 총 시간을 감소시켰다. 단일 제제로서 화합물 1에 의해 세포의 증가된 적색을 관찰하는 데 7일이 필요하였지만, 헵 생성에서 이런 증가는 제제의 조합물에 의해 EPO 후 4일까지 시작적으로 분명하였다(도 7).

[0276] 동시 투약 요법에 의해 헤모글로빈화(도 2Bi), KLF1 발현(도 2Bii) 및 HBG 발현(도 2Biii)에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. 화합물 1 단독( $0.2$  및  $1\mu\text{M}$ )은 용량 의존적 방식으로 EPO 분화 시 헤모글로빈 생성을 증가시켰다. 세포사가 감소된 세포 펠렛 크기에 의해 증명된 바와 같이  $1\mu\text{M}$ 에서 일어난다고 해도, 아자시티딘 단독은 또한  $0.1$  및  $0.3\mu\text{M}$  농도에서 헤모글로빈 생성을 증가시켰다. 아자시티딘과 화합물 1의 조합 효과는 단일 제제

에 의한 것보다 현저히 더 큰 착색/헤모글로빈화를 초래하였다(도 2Bi).

[0277] 분화 마커 KLF1 및 HBG의 RNA 발현의 용량-의존적 증가는 단일 제제로서 아자시티딘 및 화합물 1에 의해 관찰되었고, 아자시티딘과 화합물 1의 동시 조합은 상가적이거나 또는 RNA 발현의 상가적 증가보다 더 큰 증가를 초래하였다(도 2Bii, iii). 예를 들어, 단일 제제로서 화합물 1( $0.2 \mu M$ ) 및 아자시티딘( $1 \mu M$ )은 HBG 유전자 발현에서 각각 2.5-배 및 7.1-배 증가를 나타낸 반면(도 2 Biii), 아자시티딘( $1 \mu M$ )과 화합물 1( $0.2 \mu M$ )의 조합물은 11.3-배 증가를 초래하였는데, 이는 단일 제제의 조합된 증가 배수보다 121% 더 컸다(도 2 Biii).

#### 조혈 전구 세포 및 줄기 세포의 향상된 고갈

[0279] 조혈 줄기(CD34+/CD38-) 및 전구(CD34+/CD38+) 세포 집단을 EPO-분화 분석의 마지막에 정량화하였다(도 3 및 도 8). 단일 제제로서, 아자시티딘과 화합물 1은 둘 다 CD34+/CD38+(도 3i) 및 CD34+/CD38-(도 3ii) 세포 집단을 감소시켰다. 아자시티딘과 화합물 1의 조합물은 상가적이거나 또는 상가적 감소보다 더 큰 감소를 초래하였다. 예를 들어, 단일 제제로서 화합물 1( $0.2 \mu M$ ) 및 아자시티딘( $0.1 \mu M$ )은 각각 조혈 전구 세포(CD34+/CD38+)를 순차적 처리에 의해 32% 및 7%만큼 감소시킨 반면, 아자시티딘( $0.1 \mu M$ )과 화합물 1( $0.2 \mu M$ )의 조합물은 조혈 전구 세포 집단을 64%만큼 감소시켰다(도 3i).

[0280] 단일 제제로서 화합물 1( $0.2 \mu M$ ) 및 아자시티딘( $0.1 \mu M$ )은 순차적 또는 동시 처리 요법에 의해 조혈 줄기 세포 집단에 대한 효과가 없었지만(10% 미만 감소)(도 3ii), 그러나, 동일한 농도에서 그들의 조합은 순차적 요법과 동시 요법 둘 다에서 20%만큼 조혈 줄기 집단을 감소시켰다(도 3ii).

[0281] 이들 데이터는 TF1-R140Q 세포의 백혈병 줄기 및 전구 집단을 고갈시키는 것에 대한 화합물 1과 아자시티딘의 조합물의 상가적 효과보다 더 크다는 것을 입증한다.

#### 향상된 세포사

[0283] EPO-분화 분석의 마지막에 아넥신 V/7-AAD 유세포분석을 통해 세포사를 분석하였다(도 4 및 도 9). 순차적 용량-스케줄 요법에서, 단일 제제에 의한 (아넥신V+ 및/또는 7AAD+) 사멸의 유도는 없었다(2배 미만). 동시 용량-스케줄 요법에서, 아자시티딘 및 화합물 1은 아넥신V+ 및/또는 7AAD+ 세포의 백분율을 각각 3.4-배 및 3.5-배(용량 농도에 걸친 평균값)만큼 증가시켰다. 순차적 또는 동시 처리 요법을 이용하여 제제의 조합물에 의한 세포사의 향상은 없었다.

[0284] 인큐사이트 줌을 이용하여 실시간 사멸 분석을 수행하였다(도 5 및 도 6). 1 내지  $10 \mu M$ 에서 화합물 1은 세포사에 대한 효과가 없었지만, 아자시티딘( $1 \mu M$ )은 성장을 감소시키고, 세포자멸사를 증가시켰다(도 5i 대 도 5iii; 도 5ii 대 도 5iv). 제제 둘 다에 의한 순차적 처리는 아자시티딘 단독에 의해 관찰된 것 이상으로 성장을 추가로 감소시키거나 또는 세포자멸사를 증가시키지 않았다(도 5iii, 도 5iv).

[0285] 아자시티딘( $0.3 \mu M$ )과 화합물 1( $1 \mu M$ )의 동시 조합물은 세포사에 영향을 미치지 않았지만(도 6i), 단일 제제 이상으로 세포 사멸을 증가시켰다(104시간에 77% 증가)(도 6ii). 이들 농도에서 단일 제제에 의한 사멸 유도의 결여를 고려하여, 제제의 조합에 의한 증가된 사멸은 현저하다. 아자시티딘( $1 \mu M$ )과 화합물 1( $1 \mu M$ )의 조합은 성장을 감소시켰고(104시간에 32% 감소)(도 6iii), 단일 제제에 비해 증가된 세포자멸사를 증가시켰다(104시간에 95%)(도 6iii, 6iv). 요약하면, 단일 제제로서 화합물 1은 카스파제 3/7 사멸 측정에 대해 효과가 없었지만, 그러나 조합의 동시 용량-스케줄 요법은 아자시티딘의 단일 제제 효과를 강화시켰다.

[0286] 이들 결과를 종합하면 IDH2-돌연변이체 AML 환자, 더 특별하게는 IDH2<sup>R140Q</sup>-돌연변이체 AML 환자에 유익하도록 AZA와 화합물 1을 조합하기 위한 신규한 조합 패러다임을 나타낸다. 이들 메커니즘에 기반하여, 조합물은 다른 IDH2<sup>R140Q</sup>-돌연변이체 암으로 번역될 수 있다.

[0287] 실시예 2. 아이소시트르산 탈수소효소(IDH) 돌연변이체 표적화된 요법 + 아자시티딘의 2가지 조합의 1b/2상 개방 표지, 무작위 연구: 집중 유도 화학요법을 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 각각 보유하는 급성 골수성 백혈병으로 새로 진단된 대상체에서 경구 화합물 2 + 피하 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘

[0288] 적용증: 집중 유도 화학요법(IC)을 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 보유하는 급성 골수성 백혈병(AML)으로 새로 진단된 18세 이상의 환자의 치료.

[0289] 중요한 목적 - 1b상(용량-상승기)

1차 목적

[0291] 집중 IC를 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체에서 경구 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노페리딘-2-일)-N-(5-플루오로페리딘-3-일)-5-옥소페롤리딘-2-카복스아마이드)(본 명세서에서 이후에 화합물 2) + 피하(SC) 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘의 조합 치료의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

[0292] SC로 아자시티딘을 투여할 때 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1의 권장된 2상 용량(RP2D)을 확립하는 것.

2차 목적

[0294] 집중 IC를 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 보유하는 새로 진단된 AML을 각각 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체에서 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘의 조합 치료의 예비 효능을 평가하는 것.

[0295] 2상(무작위 단계)

1차 목적

[0297] 집중 IC를 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 보유하는 새로 진단된 AML을 각각 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체에서 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 대 SC 아자시티딘의 조합 치료의 효능을 평가하는 것.

2차 목적

[0299] SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1의 안전성을 평가하는 것.

[0300] 조합하여 투여할 때 경구 화합물 2, 화합물 1 및 SC 아자시티딘의 약동학(PK)을 특성규명하는 것.

[0301] 골수 및 혈장 샘플에서 2-하이드록시글루타레이트 (2-HG) 수준의 억제와 함께 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1의 PK 및 PD 관계를 평가하는 것.

[0302] 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 결과에 대해 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1 대 SC 아자시티딘 단독의 효과를 평가하는 것.

연구 설계

[0304] 이런 1b/2 상 연구는 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 각각 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체에서 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 개방-표지, 무작위, 다중심 시험이다. 연구 집단은 집중 IC를 받는 후보가 아닌 대상체로 이루어져 있다. 연구는 1b상 용량-상승기 및 2상 무작위 단계를 포함한다.

1b상 용량-발견 단계

[0306] 1b상 단계는 SC 아자시티딘과 조합하여 투여할 때 이들 2가지 제제의 RP2D를 정하기 위한 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1과 SC 아자시티딘의 조합물의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 개방-표지 용량-발견 연구이다. 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 요법의 예비 임상 활성을 또한 평가할 것이다.

[0307] 1b상 단계는 3가지 기간으로 이루어진다: 1) 선별; 2) 치료; 및 3) 후속 쳐치.

[0308] 대상체 선별 절차는 연구 치료의 시작 전 28일 내에 선별 기간 동안 일어날 것이다. IDH 돌연변이를 갖는 AML의 진단은 골수 흡입물 및/또는 말초 혈액 샘플의 혈액 병리학과 IDH 유전자 돌연변이 시험 둘 다의 국소 검토에 기반할 것이다. 등록될 수 있는 대상체는 동반질환의 존재, 수행 상태의 감소 또는 기타 인자 때문에 연구자의 판단에 기반하여, 집중 IC를 받은 후보가 아니어야 한다. IDH1 돌연변이를 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체에 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 아암(arm)에 부여할 것이고, IDH2 돌연변이를 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체에 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 아암에 부여할 것이다. 대상체가 이중 IDH1 및 IDH2 돌연변이와 관련된 AML로 진단된 드문 경우에, 경구 화합물 2 또는 화합물 1 치료 아암에 대한 배정은 공동 연구자 및 의학적 모니터 결정에 기반하고, 원시 문서에 기록될 것이다.

[0309] 치료 기간 동안에, 표준 3 + 3 설계를 사용할 것이다. 의학적 모니터, 리드 안전성 의사, 생물통계학자, 다른 기능 영역 대표 또는 설계자, 적절하다면, 및 모든 활성 현장 연구자 및/또는 설계자(연구 약물을 받은 대상체가 있는 현장에서)로 이루어진 용량 검토팀(Dose Review Team: DRT)은 SC 아자시티딘과 조합하여 투여할 때 경

구 화합물 2 또는 화합물 1의 최대 내약 용량(MTD)이 초과되는지의 여부를 결정하기 위해 각각의 용량 수준의 주기 1 동안 대상체에 의해 경험되는 모든 이상 반응을 검토할 것이다. 1 용량 수준의 경구 화합물 2(1일에 500mg) 및 2 용량 수준의 경구 화합물 1(1일에 100mg 및 1일에 200mg)이 평가되도록 계획한다. 경구 화합물 2에 대해 1일에 500mg보다 더 낮고 경구 화합물 1에 대해 1일에 100mg보다 더 낮은 용량 수준은 SC 아자시티딘과 조합한 이들 용량이 주기 1동안 MTD를 초과하는 것으로 발견되는지의 여부를 평가할 것이다. 용량 중단/지연 및 용량 감소는 독성을 관리하기 위해 사용할 수 있다. 대상체는 질환 진행/재발까지 연구 치료를 받을 것이고, 연구 치료는 용인될 수 없게 되거나, 또는 대상체는 임의의 이유로 연구 치료를 중단하기를 원할 것이다. 치료에 대한 반응은 변형된 국제 작업 그룹(IWG) AML 반응 기준에 따라 연구자에 의해 평가할 것이다(Cheson, et al. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9). IWG 골수 이형성 증후군 HI 기준에 따라 혈액 개선(HI)을 평가할 것이다 (Cheson et al, Blood 2006;108(2):419-25). 연구 치료가 중단될 때 대상체는 치료 마지막 평가를 받을 것이다. 치료 중단에 대한 이유는 전자적 증례 기록지(electronic case report form: eCRF) 페이지에서 그리고 원시 문서에서 보고할 것이다.

- [0310] 후속 조치를 위한 동의의 철회 이외의 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 AE, 동시 의약, 동시 절차, 수혈, 건강관리 공급원 효용, 반응, 혈액 개선, 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 계속할 것이다.
- [0311] 후속 조치에 대한 동의의 철회 또는 질환 진행을 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 질환 진행까지 반응을 위한 연구의 후속 조치 기간 동안 계속해서 평가할 것이다.
- [0312] 후속 조치에 대한 동의의 철회를 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 중단할 것이다.
- [0313] 의약품 국제 조화회의(International Conference on Harmonization: ICH) 의약품 임상 실행(Good Clinical Practices: GCP) 가이드라인에 따라 연구를 수행할 것이다.
- [0314] 2상 무작위 단계
- [0315] 2상 단계는 전체 반응 속도(overall response rate: ORR), 무사건 생존(event-free survival: EFS), 및 형태학적 완전 판해 (CR)를 평가하기 위해 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1과 SC 아자시티딘의 조합물 대 SC 아자시티딘 단독의 효능을 평가하는 개방 표지 무작위 연구이다.
- [0316] 2상 단계는 또한 3가지 기간으로 이루어질 것이다: 1) 선별; 2) 치료; 및 3) 후속 조치.
- [0317] 1b상에 의해, 대상체 선별 절차는 연구 치료의 시작 전 28일 이내에 선별 기간 동안 일어날 것이지만, AML의 진단은 등록을 위해 국소적으로 수행하고, 후속적 중심 검토에 기반하여 확인할 것이다. IDH 돌연변이는 골수 흡입물 및/또는 말초 혈액 둘 다의 샘플을 이용하여 중심으로 평가할 것이다. 등록될 수 있는 대상체는 동반질환의 존재, 수행 상태의 감소 또는 기타 인자 때문에 연구자의 판단에 기반하여, 집중 IC를 받은 후보가 아닌 대상이다.
- [0318] 자격의 검토 후에, IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 보유하는 AML이 새로 진단된 대상체는 3개의 아암 중 1개에 대해 2:1 비로 무작위화될 것이다. IDH1 돌연변이를 갖는 대상체는 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘(아암 1) 대 SC 아자시티딘(아암 3)을 2:1 비로 반도록 무작위화할 것이고; IDH2 돌연변이를 갖는 대상체는 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘(아암 2) 대 SC 아자시티딘(아암 3)을 2:1 비로 반도록 무작위화할 것이다. 아암 1 및 2는 최소 50명의 대상체를 무작위화할 것이고, 아암 3은 최소 25명의 IDH1 및 25명의 IDH2(아암 3에서 총 50명의 대상체)(모든 아암에서 150명의 대상체)를 무작위화할 것이다. 대상체가 이중 IDH1 및 IDH2 돌연변이와 관련된 AML로 진단된 드문 경우에, 경구 화합물 2 또는 화합물 1 처리 아암에 대한 무작위화는 연구자 및 의학적 모니터 결정에 기반할 것이다.
- [0319] 대상체는 세포유전학에 의해 계층화될 것이다(더 양호한 또는 중간 대 불량한 세포유전학 위험).
- [0320] 연구 치료는 무작위화와 동일한 날에 시작할 것이다. 연구 치료 동안의 평가는 효능, 안전성, HRQoL, 건강관리 자원 이용, 약동학, 약력학, 및 상관 연구를 포함한다.
- [0321] 연구 동안 수집한 모든 골수 흡입물 및/또는 생검, 말초혈액 도말 및 세포유전학의 소급적 중심 검토를 대상 처리에 대해 맹검화한 개인에 의해 수행할 것이다. 통계학적 분석에서 중심 평가를 사용할 것이다. 중심과 국소 평가 사이의 불일치는 제3자 검토자에 의해 판단될 것이고, 통계학적 분석에서 사용할 것이다.

- [0322] 치료에 대한 반응 및 HI를 변형된 IWG AML 반응 기준 및 IWG 골수 이형성 증후군 HI 기준(Cheson, et al, Blood 2006;108(2):419-25)에 따라 연구자에 의해 그리고 각각 맹검 독립적 반응 평가 위원회(Independent Response Assessment Committee: IRAC)에 의해 소급적으로 평가할 것이다(Cheson, J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9).
- [0323] 연구 치료 동안 독성을 관리하고/하거나 치료 반응을 증대시키기 위해 투약 중단, 투약 지연 또는 용량 변형이 일어날 수 있다.
- [0324] 연구의 조합 아암에서 대상체에 대한 화합물 2, 화합물 1 또는 아자시티딘의 중단을 허용한다. 연구자에 의해서 대상체가 임상적 이점을 계속해서 나타내고, 연구 치료를 계속하기 위한 모든 프로토콜-특정 기준이 충족된다면, 대상체는 단일 제제 화합물 2, 화합물 1 또는 아자시티딘에 의한 치료를 계속할 것이다. 대상체가 진행성 질환을 갖거나 또는 대안의 요법을 받는다면, 연구 치료를 중단할 것이다.
- [0325] 스폰서에 의해 지연되거나 또는 거부되지 않은 대상체를 중단하는 결정은 치료하는 의사의 책임으로 남는다. 그러나, 대상체를 중단하기 전에, 연구자는 의학적 모니터 및 검토 및 논의를 위한 앞으로의 적절한 뒷받침하는 문현을 접할 것이 권장된다.
- [0326] 연구 치료 중 적어도 1 용량을 받은 모든 대상체는 연구 치료를 중단할 때 치료의 종료(End of Treatment) 평가를 받아야 한다. 중단에 대한 이유는 전자적 증례 기록지(eCRF) 페이지에서 그리고 원시 문서에서 보고할 것이다.
- [0327] 후속 조치를 위한 동의의 철회 이외의 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 AE, 동시 의약, 동시 절차, 수혈, 건강관리 공급원 효용, 반응, 혈액 개선, 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 계속할 것이다.
- [0328] 후속 조치에 대한 동의의 철회 또는 질환 진행을 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 질환 진행까지 반응을 위한 연구의 후속 조치 기간 동안 계속해서 평가할 것이다.
- [0329] 후속 조치에 대한 동의의 철회를 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 중단할 것이다.
- [0330] 의약품 국제 조화회의(ICH) 의약품 임상 실행(GCP)에 따라 연구를 수행할 것이다.
- [0331] 연구 길이
- [0332] 연구의 전체 길이는 동원, 선별, 치료 및 1b상 및 2상을 위한 후속조치를 포함하여 대략 60개월이 되는 것으로 예상한다. 동원은 1b상에 대해 7개월, 및 2상에 대해 17개월이 걸리는 것으로 예상한다. 단일 대상체에 대해, 연구의 1b 분절의 예상된 지속기간은 28일까지의 선별 기간을 포함하여 대략 13개월이고, 연구의 2상 분절의 예상된 지속기간은 28일까지 동안의 선별 기간을 포함하여 대략 25개월이다.
- [0333] 시험의 종료는 치료 후 후속조치를 완료하기 위한 마지막 대상체의 마지막 방문일, 또는 이후의 날짜 언제든지 프로토콜에서 사전에 구체화된 바와 같이, 1차, 2차 및/또는 탐구 분석이 필요한 마지막 대상으로부터의 마지막 데이터의 수용일 중 하나로서 정의한다.
- [0334] 전체 통계력에 대해 필요한 양의 EFS 사건이 일어날 때까지 시험을 계속할 것이다.
- [0335] 연구 치료
- [0336] 화합물 2 및 화합물 1은 각각 28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 1회(QD) 경구로 투여한다. 대상체에게 각각의 날짜 ± 4 시간과 거의 동시에 그들의 1일 용량을 취하도록 지시하여야 한다. 각각의 용량은 한잔의 물과 함께 취하여야 하고, 가능하다면 단시간에 걸쳐 소모하여야 한다. 대상체에게 정체를 씹지 않고 정체 전체를 삼키도록 지시하여야 한다. 화합물 2 또는 화합물 1 투여 전에 2시간 동안 그리고 투여 후 1시간에 금식이 필요하다. 금식 동안 물은 허용된다.
- [0337] 1b상과 2상 둘 다 동안에 제1일에 시작해서 각각 28일 치료 주기의 7일 동안 아자시티딘을 SC로 투여할 것이다. 2상 단계 동안, 아자시티딘 단독 아암에 대해 무작위화한 대상체는 각각 28일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg /m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다. 연구의 마지막에, 그들이 치료를 중단하지 않는 한, 모든 무작위 대상체는 28일마다 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다. 추가로, 대상체는 필요하다면 연구자의 재량에 따라 항생제 및 수혈을 포함하는 최고의 지지적 치료를 받을 수 있다. 7일 투약 기간 동안 2 이하의 용량이 상실된 사건

에서, 대상체가 전체 7일의 요법을 받도록 투약은 계속되어야 한다. 7일 투약 기간 동안에 3일 이상이 상실된다면, 연구자는 스폰서와 접촉하여야 하며, 사례별 기준으로 투약에 대한 결정을 할 것이다.

[0338] 1b 상:

1b 상은 3 + 3 설계를 사용할 것이다. 화합물 2에 대해, 3명의 대상체를 등록하여 1 용량 수준을 연구할 것이다. 코호트 1은 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 500mg의 경구 화합물 2를 1일 1회 그리고 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC로 시작할 것이다. 코호트 1에서 2 이상의 대상체가 코호트 1에서 용량 제한 독성(DLT)을 가진다면, 각각 28일 주기의 7일 동안 1일 1회 250mg 및 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC에서 코호트 1을 연구할 것이다.

[0340] 화합물 1에 대해 2 용량 수준을 연구할 것이다. 코호트 1은 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 100mg의 경구 화합물 1을 1일 1회 그리고 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC로 시작할 것이다. DLT가 관찰되지 않는다면, RP2D는 DRT에 의해 확인할 것이고, 100mg 용량을 연구의 2상 분절을 위한 시작 용량으로서 사용할 것이다. 코호트 2에 대한 용량 상승을 또한 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 200mg의 경구 화합물 1을 1일 1회 그리고 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC로 시작하여 이 용량 수준에서 조합물의 내약성을 연구할 것이다. 2 이상의 대상체가 코호트 1에서 DLT를 가진다면, 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 50mg의 경구 화합물 1 및 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC에 의해 코호트 -1을 연구할 것이다.

[0341] 1주기 후에 DRT는 각각의 대상체의 모든 독성을 평가하고, 추가 용량 변형이 개개 대상체에 대해 필요한지의 여부를 결정할 것이다.

[0342] 2상:

[0343] 화합물 2 조합 아암:

[0344] IDH1 돌연변이를 갖는 대상체는 각각 28-일 주기의 제1일 내지 제28일에 경구 QD로 RP2D에서 화합물 2 + 각각 28-일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다.

[0345] 화합물 1 조합 아암:

[0346] IDH2 돌연변이를 갖는 대상체는 각각 28-일 주기의 제1일 내지 제28일에 경구 QD로 RP2D에서 화합물 1 + 각각 28-일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다.

[0347] 아자시티딘 단독 아암:

[0348] IDH1 또는 IDH2 돌연변이 중 하나를 갖는 대상체는 각각 28일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다.

[0349] 중요 효능 평가의 개요

[0350] 효능

[0351] 일련의 혈액 및 골수 샘플링을 사용하여 주기 2에서 요법 시작에 대한 반응을 결정할 것이다. 1b 상 동안 반응을 국소로 평가할 것이다. 2상 동안, 반응을 국소로 평가하고, 보고된 혈액 연구 매개변수, 말초 혈액 도말, 골수 흡입물 및/또는 생검 및 세포유전학에 기반하여 변형된 IWG 기준에 따라 중심으로 확인할 것이다.

[0352] 재발 또는 진행 전에 연구 치료를 중단한 대상체는 재발 또는 진행의 확인까지 매달 현장 방문을 완료할 것이다. 재발 또는 진행에 기인하여 연구 치료가 중단된 대상체에 대해, 현장 방문 또는 전화에 의해 매달 후속 조치를 수행할 수 있다. 대상체는 그들이 사망하거나, 후속 조치를 상실하거나, 추가 데이터 수집에 대한 동의를 철회하거나, 또는 연구가 종결될 때까지 따를 것이다.

[0353] 다른 중요한 평가의 개요

[0354] 안전성

[0355] 안전성 평가는 이상 반응, 신체 검사, 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태, 활력 징후, 심초음파검사(ECHO) 또는 다중 개폐 획득(multi-gated acquisition: MUGA) 스캔, 심전도(ECG), 심장 마커, 요검사, 응집, 혈액학, 혈청 화학, 수혈, 임신 검사(임신 가능성이 있는 여성(FCBP)에 대해서만), 및 동시 의약 또는 절차를 포함한다.

[0356] 화합물 2 및 화합물 1의 혈장 PK/PD

- [0357] 화합물 2/화합물 1 및 아자시티딘 조합물의 PK 프로파일은 2상 분절에서 화합물 2 / 화합물 1 및 아자시티딘 조합물의 혈장 농도 및 PK 매개변수에 의해 평가할 것이다. 시간에 따라 화합물 2 또는 화합물 1의 혈장 농도에 대해 2-HG의 혈장 농도를 평가할 것이다.
- [0358] 연구 생성물 책무성
- [0359] 경구 화합물 2 및 화합물 1을 각각의 치료 주기의 제1일에 제공하고, 각각의 치료 주기의 완료 후 설명하였다.
- [0360] 연구 현장 개인에 의해 아자시티딘을 SC로 투여할 것이다. 대상체의 CRF 및 원시 문서의 적절한 부문에서 제조 및 투약을 포함하는 모든 IP에 관한 정확한 기록을 할 것이다.
- [0361] 통계학적 방법
- [0362] 1b 상:
- [0363] 1b상에서 통계학적 연구는 사실상 주로 설명적일 것이다. 소인, 인구통계학 및 기준 질환 특징, 안전성, PK, PD 및 활동 매개변수에 대해 정제화를 생성할 것이다. 빈도 분포(대상체의 수 및 백분율)에 의해 범주 데이터를 요약하고, 연속적 데이터를 설명적 통계학(평균, 표준 편차, 중위값, 최소값 및 최대값)에 의해 요약할 것이다. 적절한 경우 용량 수준 및 전체에 의해 데이터를 요약할 것이다.
- [0364] 2상:
- [0365] 2상에서 전체 반응 속도(ORR)의 1차 효능 종말점은 변형된 IWG AML 반응 기준에 따라 CR, CRp, 형태학적 무 백혈병 상태[MLFS], CRI 및 PR의 반응을 포함한다. ITT 집단에서 피셔의 정확성 검정(Fisher's exact test)을 이용하여 ORR의 치료 차이를 시험할 것이다. 이 검정은 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 갖는 대상체를 포함하고, 아자시티딘 단일 요법, 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 대 풀링된 아자시티딘 단일 요법 그룹의 ORR을 별도로 무작위화하는 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 대 풀링된 아자시티딘 단일 요법 그룹의 ORR의 비교를 위한 중심 p-값을 제공할 것이다.
- [0366] 150명 대상체의 최대값을 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 아암에서 50명의 IDH1 대상체, 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 아암에서 50명의 IDH2 대상체, 및 아자시티딘 단일 요법 아암(풀링된 아자시티딘 단일 요법)에서 조합된 50명의 IDH1 또는 IDH2 대상체를 이용하여 이 연구에서 무작위화할 것이다. 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 대 풀링된 아자시티딘 단일 요법 및 화합물 1 + 아자시티딘 대 풀링된 아자시티딘 단일 요법에 대해 별도로 비교를 수행할 것이다.
- [0367] 포함 기준
- [0368] 대상체는 연구에 등록될 다음의 기준을 충족시켜야 한다:
- [0369] 대상체는 사전 동의서(ICF)에 서명한 시기에 18세 이상이다.
- [0370] 대상체는 임의의 연구 관련 평가/수행 중인 절차 전에 ICF를 이해하고 자발적으로 서명하여야 한다.
- [0371] 대상체는 연구 방문 스케줄 및 다른 프로토콜 필요를 기꺼이 받아들이고 고수할 수 있다.
- [0372] 대상체는 골수에서 20% 이상의 백혈구 모구로 WHO 분류에 따라 비처리 AML 1차(즉, 드노보) 또는 2차(MDS 또는 골수증식성 신생물([MPN], 또는 요법 관련) AML의 진행)을 이전에 가진다: IDH1 또는 IDH2 유전자 돌연변이 (R132, R140 또는 R172)를 가지며; 집중 IC를 받는 후보가 아닌 연구자의 평가에 의해; 검증된 국소 시험을 사용하여 1상에 대한 적격을 확인할 수 있지만, 2상에 대한 적격을 확인하기 위해 중심 검사를 수행하여야 한다.
- [0373] 대상체는 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태가 0, 1 또는 2이다.
- [0374] 대상체는 하기와 같이 정의되는 적절한 기관 기능을 가진다: 백혈병 기관 연루에 기인하는 것으로 고려하지 않는 한, 혈청 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제/혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제(AST/SGOT) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT/SGPT)  $\leq 3 \times$  ULN; 혈청 총 빌리루빈  $< 1.5 \times$  ULN. 이들이 비효과적인 적혈구 생산, 길버트 증후군(예를 들어, UGT1A1에서 유전자 돌연변이), 또는 백혈병 기관 연루; 콕크로프-골트 사구체 여과율(Cockcroft-Gault glomerular filtration rate: GFR) 추정에 기반하여 혈청 크레아티닌  $< 2 \times$  ULN 또는 크레아티닌 청소율  $> 30 \text{ ml}/\text{분} \text{일 수 있다면 더 고수준이 허용 가능하다: } (140 - \text{연령}) \times (\text{체중(kg)}) \times (\text{여성이라면 } 0.85) / 72 \times \text{ 혈청 크레아티닌.}$
- [0375] 일련의 골수 흡입/생검에 대한 동의.

- [0376] 임신 가능성이 있는 여성(FCBP)은 그들이 다음의 조건을 충족한다면, 참여할 수 있다: 선별 시 그리고 연구 내내 그리고 마지막 연구 치료 후 4개월(캐나다에서 아자시티딘의 마지막 투약 후 6개월) 동안 성교를 피하거나 또는 적어도 2가지의 효과적인 피임 방법(경구, 주사, 폐치 또는 이식 가능한 호르몬 피임약; 난관 결찰; 자궁내 장치; 살정제가 있는 합성 이중 장벽 피임; 또는 정관 수술을 한 상태)에 동의하고; 선별 시 인간 음모성 성선 자극 호르몬의 음성 혈청  $\beta$ -서브유霓( $\beta$  임신 검사(적어도 25mIU/ml의 민감성)를 가지며; 치료 기간에서 연구 치료의 시작 전 72시간 내에 음성 혈청 또는 소변(국소 조절 하에 연구자의 재량)  $\beta$ -hCG 임신 검사(적어도 25mIU/ml의 민감성)를 가짐(72시간 시간틀 내에 수행된다면 선별 혈청 임신 검사는 치료 기간의 연구 치료의 시작 전의 검사로서 사용할 수 있다는 것을 주목함).
- [0377] 여성 상대가 임신 가능성이 있는 남성 대상체는 선별 시 그리고 연구 과정 전체적으로 성교를 피하거나 또는 적어도 2가지의 효과적인 피임 방법(예를 들어, 살정제가 있는 합성 콘돔 등)의 사용에 동의하여야 하고, 연구 과정 동안 그리고 마지막 연구 치료 후 4개월(캐나다에서 아자시티딘의 마지막 투약 후 6개월) 동안 아버지가 되는 것을 피하여야 한다.
- [0378] 제외 기준
- [0379] 임의의 다음의 존재는 대상체를 등록으로부터 제외할 것이다:
- [0380] 대상체는 형태, 면역표현형, 분자 분석 또는 핵형에 기반하여 정확한 전골수세포성 백혈병을 갖는 것으로 의심되거나 또는 증명된다.
- [0381] 대상체는 만성 골수성 백혈병(CML)에 대해 2차성인 AML을 가진다.
- [0382] 대상체는 IDH1 또는 IDH2 돌연변이에 대한 표적화제를 받았다.
- [0383] 대상체는 사전 전신 항암 요법, HSCT, 또는 AML에 대한 방사선요법을 받았다. 하이드록시유레아는 백혈구(WBC) 계수가  $30 \times 10^9 / \ell$  초과인 대상체에서 백혈구 증가증의 제어를 위한 연구 치료의 시작 전에 허용된다는 것을 주목한다(그러나, 하이드록시유레아는 아자시티딘의 투여 전 및 투여 후 72시간 내에 제공되어서는 안 된다). 2차 AML(예를 들어, MDS 또는 MPN)을 갖는 대상체에 대해 사전 암에 대한 치료는 배제되지 않으며; 완전한 치료 정보는 CRF 내에서 수집할 것이다.
- [0384] 대상체는 MDS에 대해 아자시티딘 또는 데시타빈에 의한 사전 치료를 받았다.
- [0385] 대상체는 중추 신경계(CNS) 백혈병을 갖거나 또는 갖는 것으로 의심된다. 선별 동안 백혈병에 의한 CNS 연루가 의심된다면 뇌척수액의 평가만이 필요하다.
- [0386] 대상체는 즉시 생명을 위협하는, 백혈병의 중증의 합병증, 예컨대 제어되지 않는 출혈, 저산소증 또는 쇼크와 함께 폐렴, 및/또는 과종성 혈관내 응고를 가진다.
- [0387] 뉴욕심장학회(NYHA) 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전; 급성 관상동맥 증후군(ACS); 및/또는 뇌졸중; 또는 연구 치료의 시작 전 28일 내에 얻은 심초음파검사(ECHO) 또는 다중 개폐 획득(MUGA) 스캔에 의해 40% 미만의 좌심실 박출률(LVEF)을 포함하는, 연구 치료의 시작 전 6개월 내에 대상체는 상당한 활성 심장병을 가진다.
- [0388] 연구 치료의 시작 전 1년 이상 동안 대상체가 질환이 없지 않다면, 대상체는 MDS, MPN 또는 AML 이외의 악성종양의 사전 이력을 가진다. 그러나, 다음의 이력/동시 병태를 갖는 대상체가 허용된다: 피부의 기저 또는 편평세포 암종; 자궁경부의 상피내 암종; 유방의 상피내 암종; 전립선암의 부수적인 조직학적 발견(종양, 노드, 전이 임상 병기 시스템을 이용하여 T1a 또는 T1b).
- [0389] 대상체는 혈청검사 양성으로 알려져 있거나 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 활성 바이러스 감염, 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 의한 활성 감염을 가진다.
- [0390] 대상체는 연하곤란, 짧은 창자 증후군, 위기능저하증, 또는 경구로 투여된 약물의 섭취 또는 위장 흡수를 제한하는 다른 병태를 갖는 것으로 알려져 있다.
- [0391] 대상체는 제어되지 않은 고혈압(수축기 혈압[BP] > 180mmHg 또는 확장기 BP > 100 mmHg)을 가진다.
- [0392] 대상체가 연구 치료의 시작 전 다른 의약에 적어도 5회 반감기로 전달할 수 없다면, 좁은 치료 범위를 갖는 다음의 민감한 CYP 기질 의약을 취한 대상체는 연구로부터 제외한다: 페니토인(CYP2C9), S-메페니토인(CYP2C19), 티오리다진(CYP2D6), 테오필린 및 티자니딘(CYP1A2).

- [0393] 대상체는 유방암 저항성 단백질(BCRP) 수송체-민감성 기질 로수바스타틴을 취하고; 연구의 시작 전에 그/그녀가 다른 의약에 적어도 5회 반감기로 전달할 수 없다면, 대상체는 제외하여야 한다.
- [0394] 대상체는 활성의 제어되지 않는 전신 진균, 박테리아, 또는 바이러스 감염을 가진다(적절한 항생제, 항바이러스 요법 및/또는 다른 치료에도 불구하고 개선 없이 감염과 관련된 진행 중인 정후/증상으로서 나타남).
- [0395] 대상체는 연구 요법의 임의의 성분에 대해 과민성이 알려져 있거나 또는 의심된다.
- [0396] 대상체가 연구 요법의 시작 전 5 이상의 반감기 내에서 다른 의약에 전달할 수 없다면, 그/그녀는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약을 취한다. (동등한 의약을 이용 가능하지 않다면, QTc는 밀접하게 모니터링할 것이다)
- [0397] 대상체는 선별 시 450ms 이상의 QTc 간격(즉, 프레데리시아의 보정(Fridericia's correction)[QTcF]) 또는 QT 연장 또는 부정맥성 사건(예를 들어, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)의 위험을 증가시키는 다른 인자를 가진다.
- [0398] 임신 또는 수유 중인 여성 대상체.
- [0399] 대상체는 임의의 상당한 의학적 병태, 실험실 이상, 또는 대상체가 연구에 참여하는 것을 막는 정신병을 가진다.
- [0400] 대상체는 그/그녀가 연구에 참여하였다며 허용 가능하지 않은 위험 시 대상체에 있는 실험실 이상의 존재를 포함하는 임의의 병태를 가진다.
- [0401] 대상체는 연구로부터의 데이터를 해석하는 능력을 혼동하는 임의의 병태를 가진다.
- [0402] 특정 실시형태에서, 화합물 1 및 아자시티딘으로 치료한, 예를 들어 본 명세서에 제공된 임상 프로토콜을 겪은 AML 환자는 치료 반응을 나타낼 것이다. 일부 실시형태에서, 치료 반응은 변형된 IWG AML 반응 기준에 따라 완전한 반응(CR), 형태학적 무 백혈병 상태(MLFS), 불완전 호중구 회복(Incomplete Neutrophil Recovery: CRi)을 갖는 형태학적 완전 관해, 불완전한 혈소판 회복(CRp)을 갖는 형태학적 완전 관해 또는 부분적 관해(PR)이다. 일부 실시형태에서, 치료 반응은 IWG MDS HI 기준에 따라 혈액학적 개선, 예를 들어, 호중구 반응(Hi-N), 혈소판 반응(Hi-P), 및/또는 적혈구 반응(Hi-E)의 개선이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 AML 화합물 1과 아자시티딘으로 치료한 AML 환자는 무 사건 생존(EFS), 반응의 지속기간, HRQoL 및/또는 전체 생존의 개선을 나타낼 것이다.
- [0403] 실시예 3. 아이소시트르산 탈수소효소(IDH) 돌연변이체 표적화된 요법 + 아자시티딘의 2가지 조합의 1b/2상 개방 표지, 무작위 연구 : 집중 유도 화학요법을 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 각각 보유하는 급성 골수성 백혈병으로 새로 진단된 대상체에서 경구 화합물 2 + 피하 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘
- [0404] 적응증: 집중 유도 화학요법(IC)을 받은 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병(AML)으로 새로 진단된 18세 이상의 환자의 치료
- [0405] 중요한 목적 - 1b상 용량-발견 단계.
- [0406] 1차 목적
- [0407] • 집중 IC를 받는 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 각각 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에서 SC 아자시티딘과 함께 투여될 때, 아자시티딘 및 경구 화합물 1을 피하(SC)로 투여할 때의 경구 화합물 2의 조합 치료의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.
- [0408] SC로 아자시티딘을 투여할 때 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1의 권장된 조합률 용량(RCD)을 확립하는 것.
- [0409] 2차 목적
- [0410] \*집중 IC를 받는 후보가 아닌 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 각각 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에서 SC 아자시티딘과 함께 투여될 때, 아자시티딘 및 경구 화합물 1을 SC로 투여할 때의 경구 화합물 2의 조합 치료의 예비 효능을 평가하는 것.
- [0411] 1b상 화합물 2 확장 단계

1차 목적

[0413] 집중 IC를 받는 후보가 아닌 IDH1 돌연변이를 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에서 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 2의 조합 치료의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

2차 목적

[0415] 집중 IC를 받는 후보가 아닌 IDH1 돌연변이를 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에서 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 2의 조합 치료의 예비 효능을 평가하는 것.

[0416] SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 2의 약동학(PK)을 특성규명하는 것.

[0417] 2상(화합물 1 무작위 단계)

1차 목적

[0419] 집중 IC를 받는 후보가 아닌, IDH2 돌연변이를 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에서 SC 아자시티딘 단독에 비해 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 1의 효능을 평가하는 것.

2차 목적

[0421] SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 1의 안전성을 평가하는 것.

[0422] SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 1의 PK을 특성규명하는 것.

[0423] 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 결과에 대해 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 경구 화합물 1 대 SC 아자시티딘 단독의 효과를 평가하는 것.

연구 설계

[0425] 이런 1b/2 상 연구는 IDH1 또는 IDH2 돌연변이를 각각 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에서 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 개방-표지, 무작위, 다중심 시험이다. 연구 집단은 집중 IC를 받는 후보가 아닌 대상체로 이루어져 있다. 연구는 1b상 용량-발견 및 화합물 2 확장 단계 및 2상 무작위 단계를 포함한다.

1b상 용량-발견 단계

[0427] 1b상 단계는 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 이들 2가지 제제의 RCD를 정하기 위해 SC 아자시티딘과 함께 투여한 경구 화합물 2 및 경구 화합물 1의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 개방 표지 용량-발견 연구이다. 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 요법의 예비 임상 활성을 또한 평가할 것이다.

[0428] 1b상 단계는 3가지 기간으로 이루어진다: 1) 선별; 2) 치료; 및 3) 후속 조치.

[0429] 대상체 선별 절차는 연구 치료의 시작 전 28일 내에 선별 기간 동안 일어날 것이다. IDH 돌연변이를 갖는 AML의 진단은 골수 흡입물 및/또는 말초 혈액 샘플의 혈액 병리학과 IDH 유전자 돌연변이 시험 둘 다의 국소 검토에 기반할 것이다. 등록될 수 있는 대상체는 동반질환의 존재, 수행 상태의 감소 또는 기타 인자 때문에 연구자의 판단에 기반하여, 집중 IC를 받은 후보가 아니어야 한다. IDH1 돌연변이를 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에 경구 화합물 2 + SC 아자시티딘 아암에 부여할 것이고, IDH2 돌연변이를 갖는 AML이 새로 진단된 대상체에 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 아암에 부여할 것이다. 대상체가 이중 IDH1 및 IDH2 돌연변이와 관련된 AML로 진단된 드문 경우에, 경구 화합물 2 또는 화합물 1 치료 아암에 대한 배정은 공동 연구자 및 의학적 모니터 결정에 기반하고, 원시 문서에 기록될 것이다.

[0430] 치료 기간 동안에, 표준 3 + 3 설계를 사용할 것이다. 셀진 의학적 모니터, 셀진 리드 안전성 의사, 셀진 생물 통계학자, 다른 셀진 기능적 영역 대표 또는 설계자, 적절하다면, 모든 활성 현장 연구자 및/또는 설계자(연구 약물을 받은 대상체가 있는 현장에서)로 이루어진 용량 검토팀(Dose Review Team: DRT)은 SC 아자시티딘과 조합하여 투여할 때 경구 화합물 2 또는 화합물 1의 최대 내약 용량(MTD)이 초과되는지의 여부를 결정하기 위해 각각의 용량 수준의 주기 1 동안 대상체에 의해 경험되는 모든 이상 반응을 검토할 것이다. 1 용량 수준의 경구 화합물 2(1일에 500mg) 및 2 용량 수준의 경구 화합물 1(1일에 100mg 및 1일에 200mg)이 평가되도록 계획한다. 경구 화합물 2에 대해 1일에 500mg보다 더 낮고 경구 화합물 1에 대해 1일에 100mg보다 더 낮은 용량 수준은 SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 이들 용량이 주기 1동안 MTD를 초과하는 것으로 발견되는지의 여부를 평가할 것이다. 용량 중단/지연 및 용량 감소는 독성을 관리하기 위해 사용할 수 있다. 대상체는 질환 진행/재발까지 연구

치료를 받을 것이고, 연구 치료는 용인될 수 없게 되거나, 또는 대상체는 임의의 이유로 연구 치료를 중단하기를 원할 것이다. 치료에 대한 반응은 변형된 국제 작업 그룹(IWG) AML 반응 기준에 따라 연구자에 의해 평가할 것이다(Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9.

[0431] AML이 새로 진단된 대상체에서 혈액 개선(HI)을 또한 IWG 골수 이형성 증후군 HI 기준에 따라 평가할 것이다 (Cheson et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25). 연구 치료가 중단될 때 대상체는 치료 마지막 평가를 받을 것이다. 치료 중단에 대한 이유는 전자적 증례 기록지(eCRF) 페이지에서 그리고 원시 문서에서 보고할 것이다.

[0432] 후속 조치를 위한 동의의 철회 이외의 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 AE, 동시 의약, 동시 절차, 수혈, 건강관리 공급원 효용, 반응, 혈액 개선, 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 계속할 것이다.

[0433] 후속 조치에 대한 동의의 철회 또는 질환 진행을 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 질환 진행까지 반응을 위한 연구의 후속 조치 기간 동안 계속해서 평가할 것이다.

[0434] 후속 조치에 대한 동의의 철회를 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 중단할 것이다.

[0435] 의약품 국제 조화회의(International Conference on Harmonization: ICH) 의약품 임상 실행(Good Clinical Practices: GCP) 가이드라인에 따라 연구를 수행할 것이다.

#### 1b상 화합물 1 확장 단계

[0437] IDH1 돌연변이를 갖는 AML이 새로 진단된 대략 15명의 대상체의 1b상 확장 코호트를 화합물 2 조합에 등록할 것이다. 화합물 2 확장에 등록한 대상체는 RCD에서 화합물 2 + 아자시티딘을 받을 것이다.

#### 2상(화합물 2 무작위 단계)

[0439] 2상 단계는 전체 반응 속도(ORR) 및 무사고 생존(EFS)을 평가하기 위해 SC 아자시티딘과 함께 경구 화합물 1 대 SC 아자시티딘 단독의 효능을 평가하는 개방 표지 무작위 연구이다.

[0440] 2상 단계는 또한 3가지 기간으로 이루어질 것이다: 1) 선별; 2) 치료; 및 3) 후속 조치.

[0441] 1b상에 의해, 대상체 선별 절차는 연구 치료의 시작 전 28일 이내에 선별 기간 동안 일어날 것이지만, AML의 진단은 등록을 위해 국소적으로 수행하고, 후속적 중심 병리학 검토에 기반하여 소급적으로 확인할 것이다. IDH 돌연변이 상태를 국소로 평가하고, 국소 시험 능력 없이 사이트에 대해 위탁 실험실을 확인할 것이다. 골수 흡입 및 말초 혈액 샘플은 돌연변이 상태의 잠재적인 소급적 확인을 위해 중앙 실험실에 상관 샘플과 함께 보내야 한다. 시험에 포함은 국소 IDH 시험에 기반할 수 있다. 등록될 수 있는 대상체는 동반질환의 존재, 수행 상태의 감소 또는 기타 인자 때문에 연구자의 판단에 기반하여, 집중 IC를 받은 후보가 아닌 대상이다.

[0442] 적격의 검토 후에, IDH2 돌연변이를 갖는 AML로 새로 진단된 대상체를 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘(아암 1) 대 SC 아자시티딘 단독(아암 2)을 2:1 비로 받도록 무작위화할 것이다. 아암 1은 최소 66명의 대상체를 포함할 것이고, 아암 2는 최소 33명의 대상체를 포함할 것이다(아암 둘 다에서 총 99명의 대상체).

[0443] 대상체는 WHO 분류에 따라 1차(즉, 드 노보) 또는 2차(골수 이형성 증후군(MDS) 또는 골수 증식성 신생물 [MP N]의 진행, 또는 요법-관련) AML에 의해 계층화될 것이다.

[0444] 연구 치료는 무작위화 3일 이내에 시작할 것이다. 연구 치료 동안의 평가는 효능, 안전성, HRQoL, 건강관리 지원 이용, 약동학, 약력학, 및 상관 연구를 포함한다.

[0445] 1b상과 2상 둘 다의 동안에, 선별 동안 수집한 모든 골수 흡입물 및/또는 생검 및 말초 혈액 도말의 소급적 중심 병변 검토는 적격을 확인하기 위한 대상체 치료에 대해 맹검인 개인에 의해 수행할 것이다. 연구 치료의 시작 후 수집한 골수 흡입물(BMA) 및/또는 생검 및 말초 혈액은 국소와 중심 병리학 검토 둘 다에 대해 이용 가능하여야 한다. 소급적 중심 병리학 검토는 수행한다면 BMA, 말초 혈액 도말 및 골수 생검(BMB)을 포함하는 각각의 골수 수집 시점 동안 복제 슬라이드의 세트를 필요로 할 것이다. 중심 병리학 검토는 연구 치료에 대해 맹검

인 개인에 의해 수행될 것이다.

- [0446] 치료에 대한 반응 및 HI는 각각 변형된 IWG AML 반응 기준(Cheson, 2003) 및 IWG 골수 이형성 증후군 HI 기준(Cheson, 2006)에 따라 연구자에 의해 평가할 것이다.
- [0447] 연구 치료 동안 독성을 관리하고/하거나 치료 반응을 증대시키기 위해 투약 중단, 투약 지연 또는 용량 변형이 일어날 수 있다.
- [0448] 연구의 조합 아암에서 대상체에 대한 화합물 2, 화합물 1 또는 아자시티딘의 중단을 허용한다. 연구자의 평가에서 대상체가 임상적 이점을 계속해서 나타내고, 연구 치료를 계속하기 위한 모든 프로토콜-특정 기준이 충족된다면, 대상체는 단일 제제 화합물 2, 화합물 1 또는 아자시티딘에 의한 치료를 계속할 것이다. 대상체가 진행성 질환을 갖거나 또는 대안의 요법을 받는다면, 연구 치료를 중단할 것이다.
- [0449] 스폰서에 의해 지연되거나 또는 거부되지 않은 대상체를 중단하는 결정은 치료하는 의사의 책임으로 남는다. 그러나, 대상체를 중단하기 전에, 연구자는 의학적 모니터 및 검토 및 논의를 위한 앞으로의 적절한 뒷받침하는 문현을 접할 것이 권장된다.
- [0450] 연구 치료 중 적어도 1 용량을 받은 모든 대상체는 연구 치료를 중단할 때 치료의 종료(End of Treatment) 평가를 받아야 한다. 중단에 대한 이유는 전자적 증례 기록지(eCRF) 페이지에서 그리고 원시 문서에서 보고할 것이다.
- [0451] 후속 조치를 위한 동의의 철회 이외의 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 AE, 동시 의약, 동시 절차, 수혈, 건강관리 공급원 효용, 반응, 혈액 개선, 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 계속할 것이다.
- [0452] 후속 조치에 대한 동의의 철회 또는 질환 진행을 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 질환 진행까지 반응을 위한 연구의 후속 조치 기간 동안 계속해서 평가할 것이다.
- [0453] 후속 조치에 대한 동의의 철회를 제외한 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 모든 대상체는 후속적 AML 요법 및 생존에 대해 평가하는 것을 중단할 것이다.
- [0454] 의약품 국제 조화회의(ICH) 의약품 임상 실행(GCP)에 따라 연구를 수행할 것이다.
- [0455] 연구 길이**
- [0456] 연구의 전체 길이는 동원, 선별, 치료 및 1b상 및 2상을 위한 후속조치를 포함하여 대략 60개월이 되는 것으로 예상한다. 단일 대상체에 대해, 연구의 1b 분절의 예상된 지속기간은 28일까지의 선별 기간을 포함하여 대략 13개월이고, 연구의 2상 분절의 예상된 지속기간은 28일까지 동안의 선별 기간을 포함하여 대략 30개월이다.
- [0457] 시험의 종료는 치료 후 후속조치를 완료하기 위한 마지막 대상체의 마지막 방문일, 또는 이후의 날짜 언제든지 프로토콜에서 사전에 구체화된 바와 같이, 1차, 2차 및/또는 탐구 분석이 필요한 마지막 대상으로부터의 마지막 데이터의 수용일 중 하나로서 정의한다.
- [0458] 연구 치료**
- [0459] 화합물 2 및 화합물 1은 각각 28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 1회(QD) 경구로 투여한다. 대상체에게 각각의 날짜 ± 6 시간과 거의 동시에 그들의 1일 용량을 쥐하도록 지시하여야 한다. 각각의 용량은 한잔의 물과 함께 취하여야 하고, 가능하다면 단시간에 걸쳐 소모하여야 한다. 대상체에게 정체를 썹지 않고 정체 전체를 삼키도록 지시하여야 한다. 화합물 1 투여 전에 2시간 동안 그리고 투여 후 1시간에 금식이 필요하다. 금식 동안 물은 허용된다. 화합물 2 투여에 금식은 필요하지 않다.
- [0460] 1b상과 2상 둘 다 동안에 제1일에 시작해서 각각 28일 치료 주기의 7일 동안 아자시티딘을 SC로 투여할 것이다. 1b상 화합물 2 확장 단계에서, AML 및 IDH1 돌연변이를 갖는 대상체는 연구 등록 전에 AML의 치료를 위해 1주기 이하의 아자시티딘을 받을 수 있다. 아자시티딘과 함께 화합물 2의 주기 1은 아자시티딘의 사전 연구 주기의 개시로부터 28일 내에 제공되어야 한다.
- [0461] 2상 단계 동안, 아자시티딘 단독 아암에 대해 무작위화한 대상체는 각각 28일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다. 연구의 종료까지, 그들이 치료를 중단하지 않는 한, 모든 무작위 대상체는 28일마다 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다. 추가로, 대상체는 연구자 재량에 따라 필요하다면 항생제 및 수혈을 포함하는 최고의 지지적 치료를 받을 수 있다(이용 가능한 제형, 제제, 저장 조건[예를 들어, 냉동],

승인된 적응증, 공지된 예방책, 경고, 및 최고의 지지적 치료의 이상 반응에 대한 더 상세한 설명에 대해 국소처방 정보 및 국소 치료 가이드라인을 지칭함); (처방 정보(Prescribing Information)의 현재의 버전을 참조). 7일 투약 기간 동안 2 이하의 용량이 상실된 사건에서, 대상체가 전체 7일의 요법을 받도록 투약은 계속되어야 한다. 7일 투약 기간 동안에 3일 이상이 상실된다면, 연구자는 스폰서와 접촉하여야 하며, 사례별 기준으로 투약에 대한 결정을 할 것이다.

[0462] 1b상(용량-발견 및 화합물 2 확장) 단계:

1b상 용량 발견은 3 + 3 설계를 사용할 것이다. 화합물 2에 대해, 최소 3명의 대상체를 등록하여 1 용량 수준을 연구할 것이다. 코호트 1은 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 500mg의 경구 화합물 2를 1일 1회 그리고 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC로 시작할 것이다. 코호트 1에서 2 이상의 대상체가 주기 1에서 용량 제한 독성(DLT)을 가진다면, 각각 28일 주기의 7일 동안 1일 1회 화합물 2의 250mg 및 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC에서 코호트 1을 연구할 것이다. DRT에 의한 RCD의 신고 시, 15명까지의 환자의 확장 코호트를 추가적인 안전성 평가 및 PK 샘플링을 위해 RCD에서 등록할 것이다.

화합물 1에 대해 2 용량 수준을 연구할 것이다. 코호트 1은 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 100mg의 경구 화합물 1을 1일 1회 그리고 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC로 시작할 것이다. DLT가 관찰되지 않는다면, RCD는 DRT에 의해 확인할 것이고, 100mg 용량을 연구의 2상을 위한 시작 용량으로서 사용할 것이다. 코호트 2에 대한 용량 상승을 또한 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 200mg의 경구 화합물 1을 1일 1회 그리고 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC로 시작하여 이 용량 수준에서 화합물 1 + SC 아자시티딘의 내약성을 연구할 것이다. 2 이상의 대상체가 코호트 1에서 DLT를 가진다면, 각각의 주기의 제1일에 시작해서 각각 28일 주기의 7일 동안 50mg의 경구 화합물 1 및 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC에 의해 코호트 -1을 연구할 것이다.

[0465] 1주기 후에 DRT는 각각의 대상체의 모든 독성을 평가하고, 추가 용량 변형이 개개 대상체에 대해 필요한지의 여부를 결정할 것이다.

[0466] 2상 화합물 1 무작위 단계

[0467] 화합물 1 + 아자시티딘 아암(아암 1):

[0468] IDH2 돌연변이를 갖는 대상체는 각각 28-일 주기의 제1일 내지 제28일에 경구 QD로 RCD에서 화합물 1 + 각각 28-일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다.

[0469] 아자시티딘 아암(아암 2):

[0470] IDH2 돌연변이 중 하나를 갖는 대상체는 각각 28일 주기의 7일 동안 아자시티딘 75mg/m<sup>2</sup>/일 SC를 받을 것이다.

[0471] 중요 효능 평가의 개요

[0472] 효능

[0473] 일련의 혈액 및 골수 샘플링을 사용하여 주기 2에서 요법 시작에 대한 반응을 결정할 것이다. 중심 보고한 혈액 실험실 매개변수, 말초 혈액 도말, 골수 흡입물 및/또는 생검에 기반하여 변형된 IWG 기준에 따라 상 둘 다 동안에 반응을 국소적으로 평가할 것이다. 최소 잔여 질환의 유세포 분석 측정에 의해 측정한 반응의 탐구 평가를 또한 2상 대상체에서 수행할 것이다. 중심 혈액에 대해 말초 혈액을 보장하기 위한 사이트 필요를 수집하고 나서, 모든 골수 수집 시 보낸다.

[0474] 소급적 병리 검토를 수행할 것이다. 소급적 중심 병리학 검토는 수행한다면 BMA, 말초 혈액 도말 및 BMB를 포함하는 각각의 골수 수집 시점 동안 복제 슬라이드의 세트를 필요로 할 것이다. 중심 병리학 검토는 연구 치료에 대해 맹검인 개인에 의해 수행될 것이다.

[0475] 중심 병리학 검토를 위한 골수 흡입물(및/또는 생검) 및 말초 혈액 도말의 슬라이드를 제출하기 위한 지침은 연구 참고문헌 및/또는 연구 중심 실험 매뉴얼에서 제공된다.

[0476] 재발 또는 진행 전에 연구 치료를 중단한 대상체는 재발 또는 진행의 확인까지 매달 사이트 방문을 완료할 것이다. 재발 또는 진행에 기인하여 연구 치료가 중단된 대상체에 대해, 사이트 방문 또는 전화에 의해 매달 후속조치를 수행할 수 있다. 대상체는 그들이 사망하거나, 후속 조치를 상실하거나, 추가 데이터 수집에 대한 동의를 철회하거나, 또는 연구가 종결될 때까지 따를 것이다.

[0477] 다른 중요한 평가의 개요

[0478] 안전성

[0479] 안전성 평가는 이상 반응, 신체 검사, 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태, 활력 징후, 심초음파검사(ECHO) 또는 다중 개폐 획득(multi-gated acquisition: MUGA) 스캔, 심전도(ECG), 심장 마커, 요검사, 응집, 혈액학, 혈청 화학, 수혈, 임신 검사(임신 가능성이 있는 여성(FCBP)에 대해서만), 및 동시 의약 또는 절차를 포함한다.

[0480] 화합물 2 및 화합물 1의 혈장 PK/PD

[0481] SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 화합물 2의 PK 프로파일은 1b상 확장 분절에서 화합물 2의 혈장 농도와 PK 매개변수에 의해 평가할 것이다. 시간에 따라 화합물 2의 혈장 농도에 대해 2-HG의 혈장 농도를 평가할 것이다.

[0482] SC 아자시티딘과 함께 투여할 때 화합물 1의 PK 프로파일은 2상 분절에서 화합물 1의 혈장 농도와 PK 매개변수에 의해 평가할 것이다. 시간에 따라 화합물 1의 혈장 농도에 대해 2-HG의 혈장 농도를 평가할 것이다.

[0483] 연구 생성물 책무성

[0484] 경구 화합물 2 및 화합물 1을 각각의 치료 주기의 제1일에 제공하고, 각각의 치료 주기의 완료 후 설명하였다.

[0485] 연구 현장 개인에 의해 아자시티딘을 SC로 투여할 것이다. 대상체의 eCRF 및 원시 문서의 적절한 부문에서 모든 IP 투약에 관한 정확한 기록을 할 것이다.

[0486] 통계학적 방법

[0487] 1b상(용량-발견 및 화합물 2 확장) 단계:

[0488] 1b상에서 통계학적 연구는 사실상 주로 설명적일 것이다. 소인, 인구통계학 및 기준 질환 특징, 안전성, PK, PD 및 활동 매개변수에 대해 정제화를 생성할 것이다. 빈도 분포(대상체의 수 및 백분율)에 의해 범주 데이터를 요약하고, 연속적 데이터를 설명적 통계학(평균, 표준 편차, 중위값, 최소값 및 최대값)에 의해 요약할 것이다. 적절한 경우 용량 수준 및 전체에 의해 데이터를 요약할 것이다.

[0489] 2상 화합물 1 무작위 단계

[0490] 2상에서 전체 반응 속도(ORR)의 1차 효능 종말점은 변형된 IWG AML 반응 기준에 따라 CR, CRp, CRI, 형태학적 무 백혈병 상태(MLFS) 및 PR의 반응을 포함한다. ITT 집단에서 카이 스퀘어 검정을 이용하여 ORR의 치료 차이를 시험할 것이다. 이 검증은 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 대 아자시티딘 단일 요법기의 ORR의 비교를 위한 중심 p-값을 제공할 것이다.

[0491] 대략 99명의 대상체를 이 연구에서 무작위화하며, 66명의 IDH2 대상체를 무작위화하고, 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 아암, 33명의 IDH2 대상체를 SC 아자시티딘 단일 요법 아암에서 무작위화할 것이다. 아자시티딘 단일 요법 아암에서 30%의 OPR 및 경구 화합물 1 + SC 아자시티딘 아암에 대해 50%의 OPR을 추정하면, 이 설계된 샘플 크기(화합물 1+ SC 아자시티딘에서 66 및 아자시티딘 단일 요법 아암에서 33)은 I종 오류율 0.2에서 ORR의 20% 차이를 검출하기 위해 75%의 검증력을 제공할 것이다(양측 검정).

[0492] 포함 기준

[0493] 대상체는 연구에 등록될 다음의 기준을 충족시켜야 한다:

[0494] 대상체는 사전 동의서(ICF)에 서명한 시기에 18세 이상이다.

[0495] 대상체는 임의의 연구 관련 평가/수행 중인 절차 전에 ICF를 이해하고 자발적으로 서명하여야 한다.

[0496] 대상체는 연구 방문 스케줄 및 다른 프로토콜 필요를 기꺼이 받아들이고 고수할 수 있다.

[0497] 대상체는 골수에서 20% 이상의 백혈구 모구로 WHO 분류에 따라 새로 진단된 1차(즉, 드노보) 또는 2차(MDS 또는 골수증식성 신생물([MPN], 또는 요법 관련) AML의 진행)을 가진다:

[0498] IDH1 또는 IDH2 유전자 돌연변이(R132, R140 또는 R172)를 가진다.

[0499] IDH 돌연변이 상태를 국소로 평가하고, 국소 시험 능력 없이 사이트에 대해 위탁 실험실을 확인할 것이다.

[0500] 집중 IC를 받는 후보가 아닌 연구자의 평가에 의함

- [0501] 대상체는 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태가 0, 1 또는 2이다.
- [0502] 대상체는 하기와 같이 정의되는 적절한 기관 기능을 가진다:
- [0503] 백혈병 기관 연루에 기인하는 것으로 고려하지 않는 한, 혈청 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제/혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제(AST/SGOT) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT/SGPT)  $\leq 3 \times$  ULN.
- [0504] 혈청 총 빌리루빈  $< 1.5 \times$  ULN. 이들이 비효과적인 적혈구 생산, 길버트 증후군에 대해 정상의 상한의 3배 이하 (예를 들어, UGT1A1에서의 유전자 돌연변이), 또는 백혈병 기관 연루에 기인할 수 있다면, 더 고수준이 허용 가능하다.
- [0505] 신장 질환에서 식이요법의 변형(Modification of Diet in Renal Disease: MDRD) 사구체 여과율(GFR)에 기반한 혈청 크레아티닌  $< 2 \times$  ULN 또는 크레아티닌 청소율 30 mL/분:
- [0506]  $GFR(\text{mL}/\text{분}/1.73\text{m}^2) = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{연령})^{-0.203} \times (\text{여성이라면 } 0.742) \times (\text{아프리카계 미국인이라면 } 1.212)$
- [0507] 일련의 골수 흡입/생검에 대한 동의.
- [0508] 임신 가능성이 있는 여성(FCBP)\*은 그들이 다음의 조건을 충족한다면, 참여할 수 있다:
- [0509] 선별 시 및 연구 내내 그리고 마지막 연구 치료 후 적어도 4개월 동안, 성교로부터 실제 금욕\*\*을 실행하거나 또는 고도로 효과적인 피임 방법(예를 들어, 단지 배란의 저해와 관련된 조합된 [에스트로겐 그리고 황체 호르몬을 함유] 또는 황체 호르몬, 경구, 주사, 질내, 폐치, 또는 이식 가능한 호르몬 피임약; 양측성 난관 폐쇄; 자궁 내 피임기구; 자궁 내 호르몬-방출 시스템; 또는 남성 상대 불임수술[거세 상대는 가장 효과적인 임신 제어 방법이며, 단, 상대가 FCBP 시험 참가자의 유일한 성적 상대이고, 거세 상대는 수술 성공의 의학적 평가를 받는 것을 주의함])하는 것에 동의; 및
- [0510] 선별 시 인간 용모성 성선 자극 호르몬의 음성 혈청  $\beta$  서브유닛( $\beta$  임신 검사(적어도 25 mIU/mL의 민감도)를 가짐; 및
- [0511] 치료 기간에 연구 치료의 시작 전 72시간 내에 음성 혈청 또는 소변(국소 조절 하에 연구자의 재량)  $\beta$  hCG 임신 검사(적어도 25mIU/mL의 민감성)를 가짐(72시간 시간틀 내에 수행된다면 선별 혈청 임신 검사는 치료 기간의 연구 치료의 시작 전의 검사로서 사용할 수 있다는 것을 주목함).
- [0512] 남성 대상체는 선별 시 그리고 연구 과정 내내 성교의 사실상의 절제를 실행하는 데 동의하거나 또는 임신 가능성이 있는 비-임신 여성 상대와 고도로 효과적인 피임 방법(상기 기재한 바와 같음)을 사용하는 데 동의하여야 하고, 연구 과정 동안 그리고 마지막 연구 치료 후 적어도 4개월 동안(캐나다에서 아자시티딘의 마지막 투약 후 6개월) 그들의 상대와의 임신을 피하여야 한다.
- [0513] 더 나아가, 남성 대상체는 콘돔을 사용하는 데 동의하는 한편, 마지막 아자시티딘 투약 후 적어도 4개월 동안 아자시티딘으로 치료하여야 한다.
- [0514] 제외 기준
- [0515] 임의의 다음의 존재는 대상체를 등록으로부터 제외할 것이다:
- [0516] 대상체는 형태, 면역표현형, 분자 분석 또는 핵형에 기반하여 정확한 전골수세포성 백혈병을 갖는 것으로 의심되거나 또는 증명된다.
- [0517] 대상체는 만성 골수성 백혈병(CML)에 대해 2차성인 AML을 가진다.
- [0518] 대상체는 IDH1 또는 IDH2 돌연변이에 대한 표적화제를 받았다.
- [0519] 대상체는 사전 전신 항암 요법, HSCT, 또는 AML에 대한 방사선요법을 받았다. 주의: 하이드록시유레아는 백혈병을 갖는 대상체에서 말초 백혈병 모구의 제어를 위한 등록 전에 허용된다. (그러나, 하이드록시유레아는 아자시티딘의 투여 전 그리고 투여 후 72시간 내에 제공되어서는 안 된다). 2차 AML(예를 들어, MDS 또는 MPN)을 갖는 대상체에 대해 사전 암에 대한 치료는 배제되지 않으며; 완전한 치료 정보는 CRF 내에서 수집할 것이다. 의심되는 APL에 대한 올 트랜스 레티노산(all trans retinoic acid: ATRA)의 사용은 그것이 프로토콜 치료의 개시 전에 중단된다면, 배제되지 않는다.

- [0520] 대상체는 아자시티딘에 의한 치료 전에 1 초과의 주기를 받거나, 또는 대상체는 MDS에 대한 테시타빈에 의한 임의의 선행 치료를 받았다.
- [0521] 설명: 1번째 주기의 아자시티딘(7일)을 현재 받고 있는 AML로 새로 진단된 대상체를 연구를 위해 선별할 수 있다. 연구 시, 아자시티딘과 함께 화합물 1 또는 화합물 2의 주기 1은 사전 연구 아자시티딘의 개시 후 28일(+/- 3일)에 시작하여야 한다.
- [0522] 대상체는 중추 신경계(CNS) 백혈병을 갖거나 또는 갖는 것으로 의심된다. 선별 동안 백혈병에 의한 CNS 연루가 의심된다면 뇌척수액의 평가만이 필요하다.
- [0523] 대상체는 즉시 생명을 위협하는, 백혈병의 중증의 합병증, 예전대 제어되지 않는 출혈, 저산소증 또는 쇼크와 함께 폐렴, 및/또는 과종성 혈관내 응고를 가진다.
- [0524] 뉴욕심장학회(NYHA) 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전; 급성 관상동맥 증후군(ACS); 및/또는 뇌졸중; 또는 연구 치료의 시작 전 28일 내에 얻은 심초음파검사(ECHO) 또는 다중 개폐 획득(MUGA) 스캔에 의해 40% 미만의 좌심실 박출률(LVEF)을 포함하는, 연구 치료의 시작 전 6개월 내에 대상체는 상당한 활성 심장병을 가진다.
- [0525] 연구 치료의 시작 전 1년 이상 동안 대상체가 질환이 없지 않다면, 대상체는 MDS, MPN 또는 AML 이외의 악성종양의 사전 이력을 가진다. 그러나, 다음의 이력/동시 병태를 갖는 대상체를 허용한다:
- [0526] 피부의 기저 또는 편평 세포 암종
  - [0527] 자궁 경부의 상피내 암종
  - [0528] 유방의 상피내 암종
- [0529] 전립선암의 부수적인 조직학적 발견(종양, 노드, 전이 임상 병기 시스템을 이용하여 T1a 또는 T1b).
- [0530] 대상체는 혈청검사 양성으로 알려져 있거나 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 활성 바이러스 감염, 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 의한 활성 감염을 가진다.
- [0531] 대상체는 연하곤란, 짧은 창자 증후군, 위기능저하증, 또는 경구로 투여된 약물의 섭취 또는 위장 흡수를 제한하는 다른 병태를 갖는 것으로 알려져 있다.
- [0532] 대상체는 제어되지 않은 고혈압(수축기 혈압 [BP] > 180mmHg 또는 확장기 BP > 100mmHg)을 가진다.
- [0533] 대상체가 연구 치료의 시작 전 다른 의약에 적어도 5회 반감기로 전달할 수 없다면, 좁은 치료 범위를 갖는 다음의 민감한 CYP 기질 의약을 취한 대상체는 연구로부터 제외한다: 페니토인(CYP2C9), S-메페니토인(CYP2C19), 티오리다진(CYP2D6), 테오필린 및 티자니딘(CYP1A2).
- [0534] 대상체는 유방암 저항성 단백질(BCRP) 수송체-민감성 기질 로수마스타틴을 취하고; 연구의 시작 전에 그/그녀가 다른 의약에 적어도 5회 반감기로 전달할 수 없다면, 대상체는 제외하여야 한다.
- [0535] 대상체는 활성의 제어되지 않는 전신 진균, 박테리아, 또는 바이러스 감염을 가진다(적절한 항생제, 항바이러스 요법 및/또는 다른 치료에도 불구하고 개선 없이 감염과 관련된 진행 중인 정후/증상으로서 나타남).
- [0536] 대상체는 연구 요법의 임의의 성분에 대해 과민성이 알려져 있거나 또는 의심된다.
- [0537] 대상체가 연구 치료의 시작 전 5 초과의 반감기 내에서 다른 의약에 전달할 수 없다면, 그/그녀는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약을 취한다. (동등한 의약을 이용 가능하지 않다면, QTc는 밀접하게 모니터링할 것이다)
- [0538] 대상체는 선별 시 450ms 이상의 QTc 간격(즉, 프레데리시아의 보정(Fridericia's correction))[QTcF]) 또는 QT 연장 또는 부정맥성 사건(예를 들어, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)의 위험을 증가시키는 다른 인자를 가진다.
- [0539] 임신 또는 수유 중인 여성 대상체.
- [0540] 대상체는 임의의 상당한 의학적 병태, 실험실 이상, 또는 대상체가 연구에 참여하는 것을 막는 정신병을 가진다.
- [0541] 대상체는 그/그녀가 연구에 참여하였다면 허용 가능하지 않은 위험 시 대상체에 있는 실험실 이상의 존재를 포함하는 임의의 병태를 가진다.

- [0542] 대상체는 연구로부터의 데이터를 해석하는 능력을 혼동하는 임의의 병태를 가진다.
- [0543] 실시예 4: 2-메틸-1-[4-[6-(트라이플루오로메틸)페리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)페리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 합성
- [0544] 실시예 4, 단계 1: 6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-카복실산의 제조. 다이에틸 에터(4.32 ℓ) 및 헥산(5.40 ℓ)을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 반응 용기에 첨가하고 나서, -75°C 내지 -65°C로 냉각시켰다. N<sub>2</sub> 분위기 하에 -65°C 미만에서 n-뷰틸 리튬(1.6 M 헥산 중의 3.78 ℓ)을 적가하고, 이어서, 다이메틸 아미노 에탄올(327.45g, 3.67mol)을 적가하고, 10분 후에 2-트라이플루오로메틸 페리딘(360g, 2.45mol)을 적가하였다. 반응물을 N<sub>2</sub> 하에 교반시키는 한편, -65°C 미만의 온도를 약 2.0 내지 2.5시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 분쇄 얼음 위에 놓고, 이어서, 0 내지 5°C의 온도로 만드는 한편, 교반시키고(대략 1.0 내지 1.5시간) 물(1.8 ℓ)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 내지 10분 동안 교반시키고, 5 내지 10°C로 가온시켰다. 혼합물이 pH 1.0 내지 2.0에 도달될 때까지 6N HCl(900mℓ)을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 5 내지 10°C에서 10 내지 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 25 내지 35°C에서 에틸 아세테이트로 회색시키고, 이어서, 염수 용액으로 세척하였다. 반응물을 농축시키고, n-헵탄으로 린스하고, 이어서, 건조시켜 6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-카복실산을 수득하였다.
- [0545] 실시예 4, 단계 2: 6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-카복실산 메틸 에스터의 제조. 질소 분위기 하에 메탄올을 반응 용기에 첨가하였다. 6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-카복실산(150g, 0.785mol)을 첨가하고 나서, 주위 온도에서 용해시켰다. 염화아세틸(67.78g, 0.863mol)을 45°C 미만의 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물을 65 내지 70°C에서 약 2 내지 2.5시간 동안 유지시키고, 이어서, 진공 하에 35 내지 45°C에서 농축시키고, 25 내지 35°C로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 회색시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 린스하고, 이어서, 염수 용액으로 린스하였다. 혼합물을 진공 하에 35 내지 45°C에서 농축시키고 나서, 25 내지 35°C로 냉각시키고, 이어서, n-헵탄으로 린스하고, 진공 하에 35 내지 45°C에서 농축시키고, 이어서, 탈기시켜 갈색 고체를 얻었는데, 이를 n-헵탄으로 린스하고 나서, 10 내지 15분 동안 25 내지 35°C에서 교반시켰다. 혼탁액을 -40 내지 -30°C로 냉각시키는 한편, 교반시키고, 여과 후, 건조시켜 6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-카복실산 메틸 에스터를 제공하였다.
- [0546] 실시예 4, 단계 3: 6-(6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-일)-1H-1,3,5-트라이아진-2,4-다이온의 제조. 1ℓ 무수 에탄올을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 반응 용기에 채우고 나서, 나트륨 금속(11.2g, 0.488mol)을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 50°C 미만에서 일부 첨가하였다. 반응물을 5 내지 10분 동안 교반시키고, 이어서, 50 내지 55°C로 가열하였다. 건조시킨 뷔렛(12.5g, 0.122mol)을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 50 내지 55°C 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 10 내지 15분 동안 교반시켰다. 50 내지 55°C를 유지하면서, 6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-카복실산 메틸 에스터(50.0g, 0.244mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류로 가열하고(75 내지 80°C), 1.5 내지 2시간 동안 유지하고, 이어서, 35 내지 40°C로 냉각시키고, 진공 하에 45 내지 50°C로 농축시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서, 35 내지 40°C로 냉각시키고 나서, 더 많은 물을 첨가하고, 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 6N HCl의 느린 첨가에 의해 pH를 7 내지 8로 조절하고, 고체를 침전시키고 나서, 이를 원심분리시키고, 물로 린스하고 나서, 다시 원심분리시켰다. 6-(6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-일)-1H-1,3,5-트라이아진-2,4-다이온의 회백색 내지 밝은 갈색 고체를 600 mm/Hg 압력 하에서 50°C 내지 60°C에서 8 내지 10시간 동안 진공 하에 건조시켜 6-(6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-일)-1H-1,3,5-트라이아진-2,4-다이온을 제공하였다.
- [0547] 실시예 4, 단계 4: 2, 4-다이클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-일)-1,3,5-트라이아진의 제조. POCl<sub>3</sub>(175.0 mL)을 20 내지 35°C에서 반응 용기 내에 채우고, 6-(6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-일)-1H-1,3,5-트라이아진-2,4-다이온(35.0g, 0.1355mol)을 50°C 미만에서 일부 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 기체로 폐지함으로써 5 내지 20분 동안 탈기시켰다. 오염화인(112.86g, 0.542mol)을 첨가하는 한편, 50°C 미만에서 교반시키고, 얻어진 슬러리를 환류로 가열하고 나서(105 내지 110°C), 3 내지 4시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 50 내지 55°C로 냉각시키고 나서, 55°C 미만으로 농축시키고, 이어서, 20 내지 30°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 린스하고 나서, 에틸 아세테이트 층을 냉수(온도 대략 5°C)에 서서히 첨가하는 한편, 교반시키고, 10°C 미만의 온도를 유지하였다. 혼합물을 10 내지 20°C의 온도에서 3 내지 5분 교반시키고, 에틸 아세테이트 층을 수집하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 린스하고, 무수 아황산나트륨으로 건조시켰다. 물질을 45°C 미만에서 진공 하에 2 내지 3시간 동안 건조시켜 2,4-다이클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-페리딘-2-일)-1,3,5-트라이아진을 제공하였다.

- [0548] **실시예 4, 단계 5: 4-클로로-6-(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일)-N-(2-(트라이플루오로-메틸)-파리딘-4-일)-1,3,5-트라이아진-2-아민의 제조.** THF(135 mL)와 2,4-다이클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-파리딘-2-일)-1,3,5-트라이아진(27.0g, 0.0915mol)의 혼합물을 20 내지 35°C에서 반응 용기에 첨가하고, 이어서, 4-아미노-2-(트라이플루오로메틸)파리딘(16.31g, 0.1006mol) 및 중탄산나트륨(11.52g, 0.1372mol)을 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 환류로(75 내지 80°C) 20 내지 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 30 내지 40°C로 냉각시키고 나서, THF를 감압 하에 45°C 미만에서 증발시켰다. 반응 혼합물을 20 내지 35°C로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트 및 물로 린스하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고, 0.5N HCl 및 염수 용액으로 린스하였다. 유기층을 45°C 미만에서 진공 하에 농축시키고, 다이클로로메탄 및 헥산으로 린스하고 나서, 여과 후 헥산으로 세척하고, 5 내지 6시간 동안 45 내지 50°C에서 진공 하에 건조시켜, 4-클로로-6-(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일)-N-(2-(트라이플루오로-메틸)-파리딘-4-일)-1,3,5-트라이아진-2-아민을 제공하였다.
- [0549] **실시예 4, 단계 6: 2-메틸-1-(4-(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일)-6-(2-(트라이플루오로메틸)-파리딘-4-일아미노)-1,3,5-트라이아진-2-일아미노)프로판-2-올의 제조.** THF(290 mL), 4-클로로-6-(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일)-N-(2-(트라이플루오로-메틸)-파리딘-4-일)-1,3,5-트라이아진-2-아민(29.0g, 0.06893mol), 중탄산나트륨(8.68g, 0.1033mol) 및 1,1-다이메틸아미노에탄올(7.37g, 0.08271mol)을 20 내지 35°C에서 반응 용기에 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 환류로(75 내지 80°C) 16 내지 20시간 동안 가열하였다. 반응물을 30 내지 40°C로 냉각시키고 나서, THF를 감압 하에 45°C 미만에서 증발시켰다. 반응 혼합물을 20 내지 35°C로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트 및 물로 린스하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하였다. 유기층을 45°C 미만에서 진공 하에 농축시키고, 다이클로로메탄 및 헥산으로 린스하고 나서, 여과 후 헥산으로 세척하고, 8 내지 10시간 동안 45 내지 50°C에서 진공 하에 건조시켜, 2-메틸-1-(4-(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일)-6-(2-(트라이플루오로메틸)-파리딘-4-일아미노)-1,3,5-트라이아진-2-일아미노)프로판-2-올을 제공하였다.
- [0550] **실시예 5: 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설폰산염의 합성:**
- [0551] 아세톤(435.0mL) 및 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올(87.0 g, 0.184mol)을 20 내지 35°C에서 반응 용기에 첨가하였다. 별개의 용기에서, 메탄설폰산을 10분에 걸쳐 차가운(0 내지 4°C) 아세톤(191.4 mL)에 첨가한 한편, 교반시켜 메탄설폰산 용액을 제조하였다. 마이크론 필터를 통과시키는 동안, 새로 제조한 메탄설폰산 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 누체 필터를 이용하여 얻어진 슬러리를 여과시키고 나서, 아세톤으로 세척하였다. 여과된 물질을 진공을 이용하여 30 내지 40분 동안 동안 건조시켜 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설폰산염을 제공하였다.
- [0552] **실시예 6: 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설폰산염 형태 3의 합성**
- [0553] 다음의 염 형성을 통해 형태 3으로의 결정화를 수행하였다: 1) 아세톤(500mL, 4.17 vol)을 결정기에 채우고, 이어서, 혼합물을 10분 동안 교반시켰다(550rpm), 2) 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올(120.0g, 253.5 mmol)을 45분에 걸쳐 고체 충전기를 통해 결정기 내에 채웠다, 3) 고체 충전기를 아세톤(100mL, 0.83 vol)으로 린스하였다, 4) 반응물을 교반시키고(550rpm), 35°C로 가열하여 맑은 용액을 얻었다(10분), 5) MSA/아세톤 용액(0.3mol/L, 18.1mL, 3.8mL/분)의 첫 번째 부분(2%)을 피스톤 펌프를 통해 5분에 걸쳐 첨가하고, 이어서, 펌프 피펠린을 아세톤(5mL, 0.04 vol)으로 세척하였다, 6) 혼합물을 35°C에서 10 내지 15분 동안 숙성시킨 한편, 용액이 맑게 남아있도록 보장하였다, 7) 2-메틸-1-[(4-[6-(트라이플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설폰산염 과종(실시예 2에서 생성된 바와 같이 2.4g, 2중량%)을 맑은 용액에 첨가하였다, 8) MSA/아세톤 용액(0.3mol/L, 444mL, 3.7mL/분)의 두 번째 부분(49%)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다, 9) 혼합물을 35°C에서 30분 동안 숙성시켰다, 10) MSA/아세톤 용액(0.3mol/L, 444mL, 7.4mL/분)의 세 번째 부분(49%)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다, 11) 혼합물을 35°C에서 2시간 동안 숙성시켰다, 12) 혼합물을 20°C로 1시간 동안 냉각시켰다, 13) 혼합물을 여과시키고, 케이크를 아세톤(240mL 2회)으로 세척하였다, 17) 그리고, 30°C에서 진공 하에 건조시켜; 형태 3 결정을 제공하였다.
- [0554] 따라서 몇몇 실시형태의 몇몇 양상을 기재하였고, 다양한 변경, 변화 및 개선이 당업자에 대해 용이하게 일어날 것임을 인식할 것이다. 이러한 변경, 변형 및 개선은 본 개시내용의 부분인 것으로 의도되며, 본 발명의 정신과

범주 내인 것으로 의도된다. 따라서, 앞서 언급한 설명 및 도면은 단지 예이다.

## 도면

### 도면1

#### A. 순차적 QDX3 AZA + 화합물 1 EPO 분화 분석 (N=3)

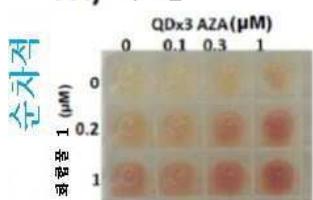


#### B. 동시 AZA + 화합물 1 EPO 분화 분석 (N=2)

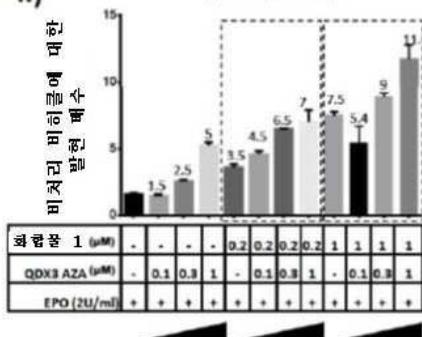


### 도면2a

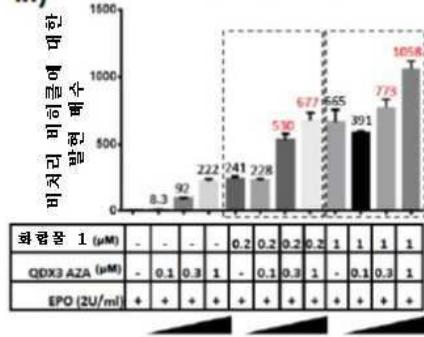
#### A i) 제18일



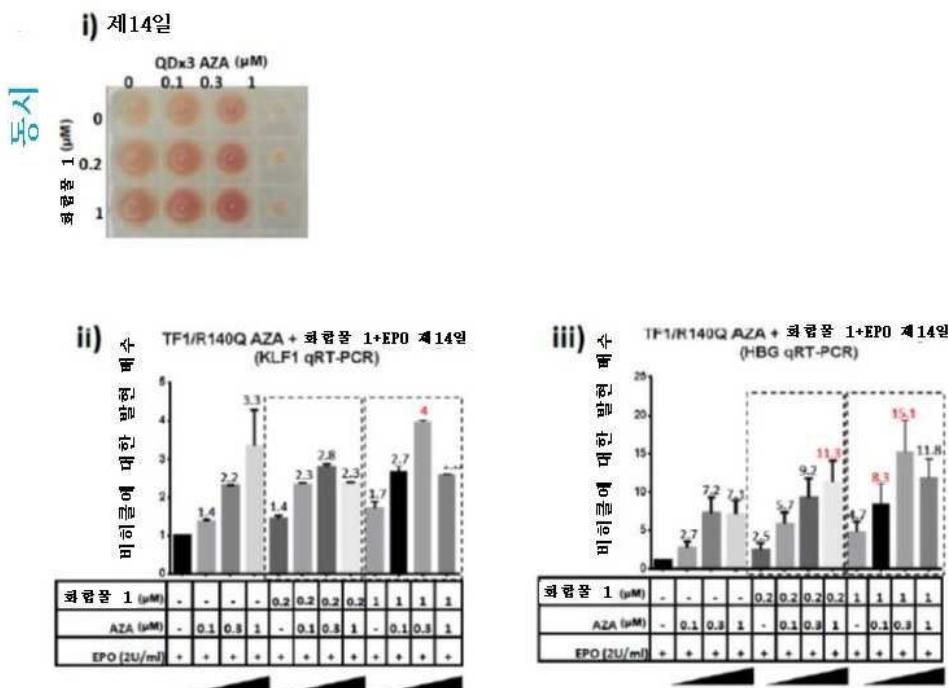
#### ii) TF1/R140Q QDX3 AZA + 화합물 1+EPO 제18일 (KLF1 qRT-PCR)



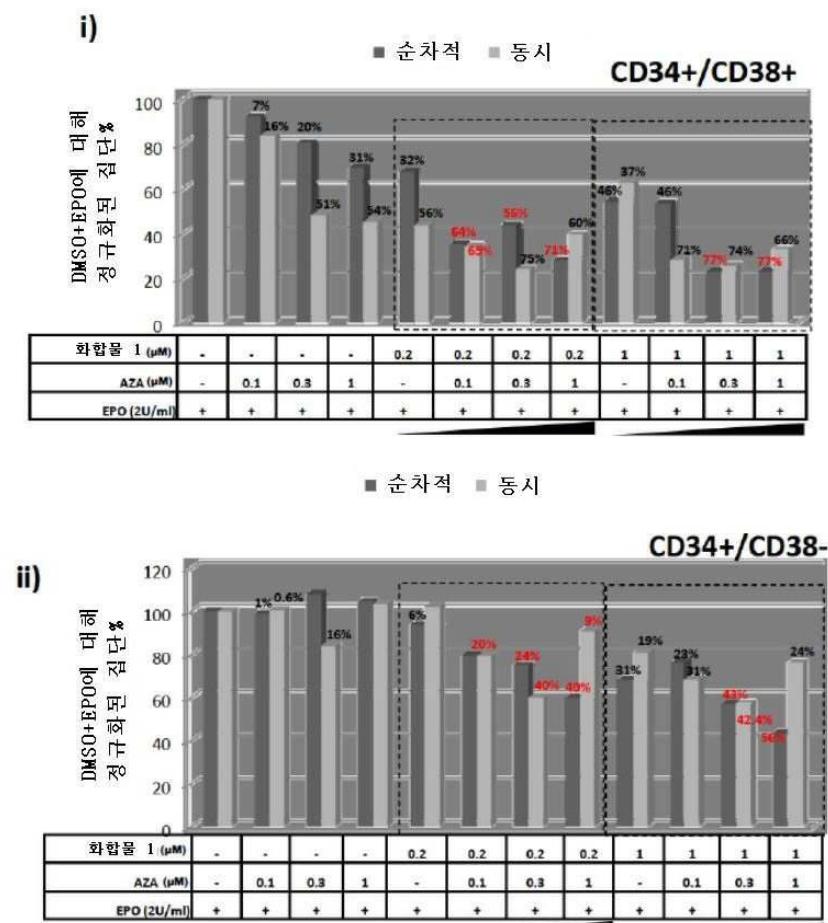
#### iii) TF1/R140Q QDX3 AZA + 화합물 1+EPO 제18일 (HBG qRT-PCR)



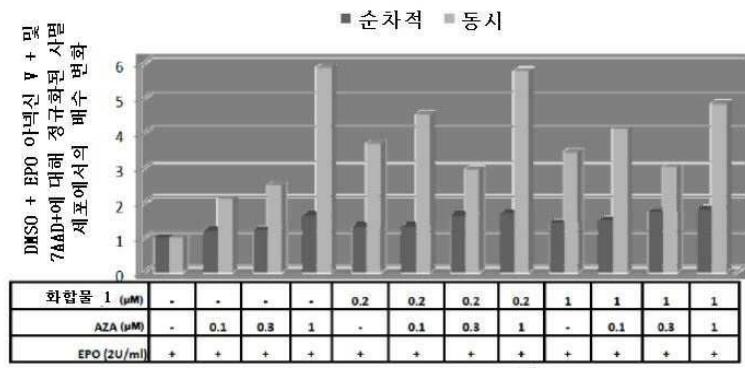
## 도면2b



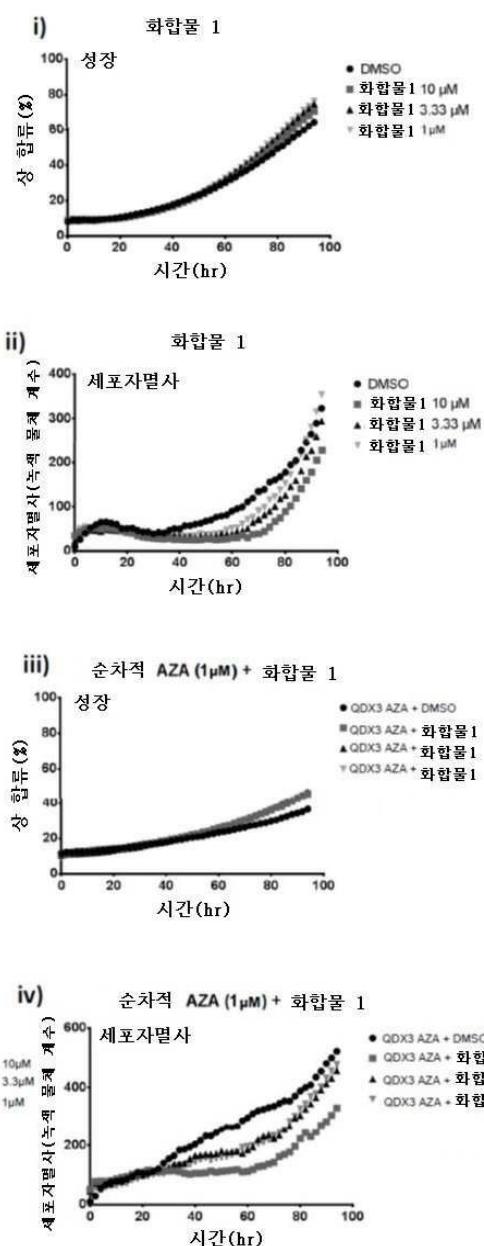
## 도면3



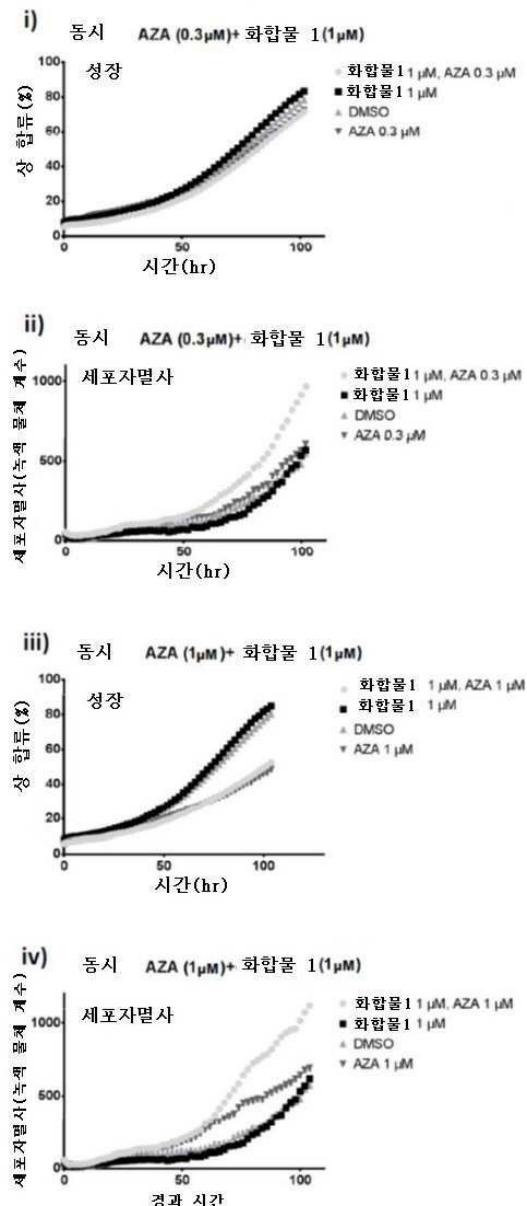
## 도면4



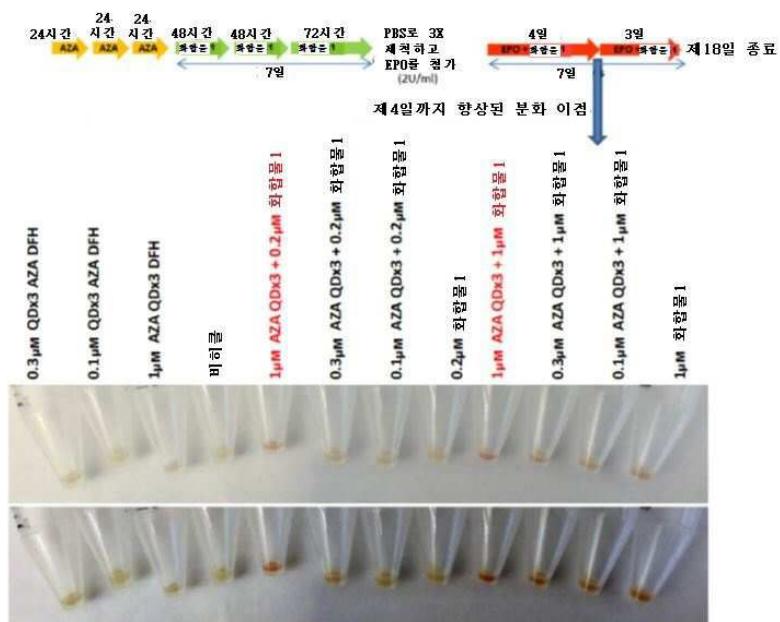
## 도면5



## 도면6

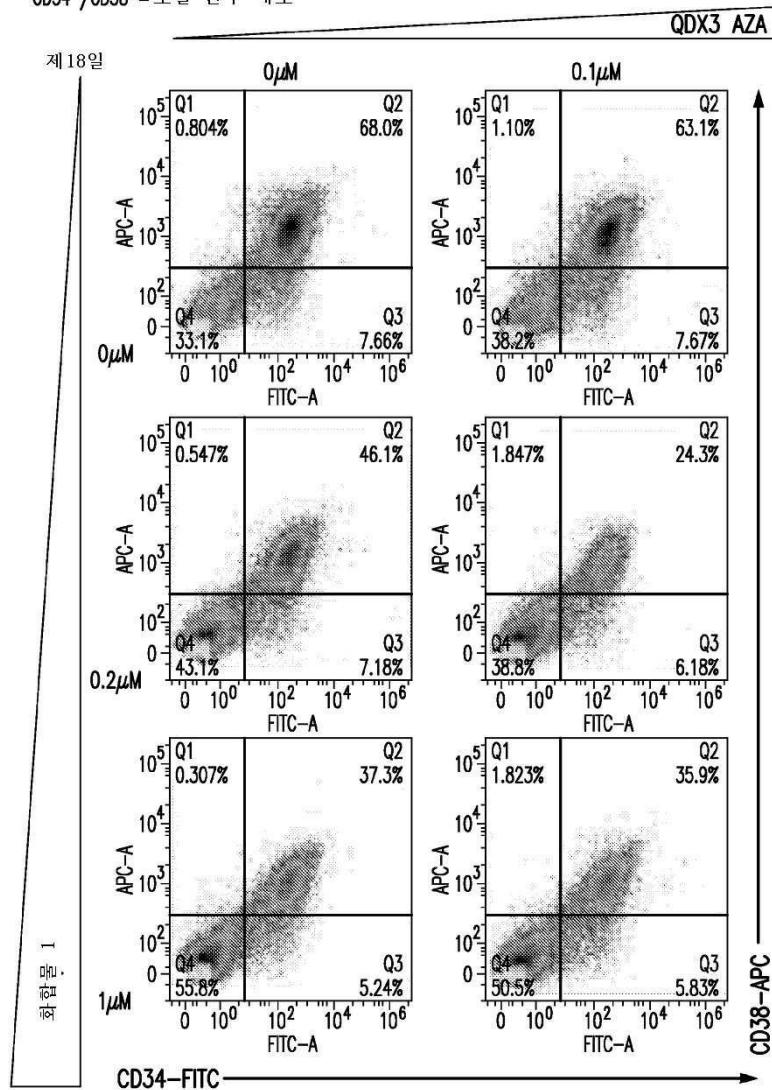


도면7



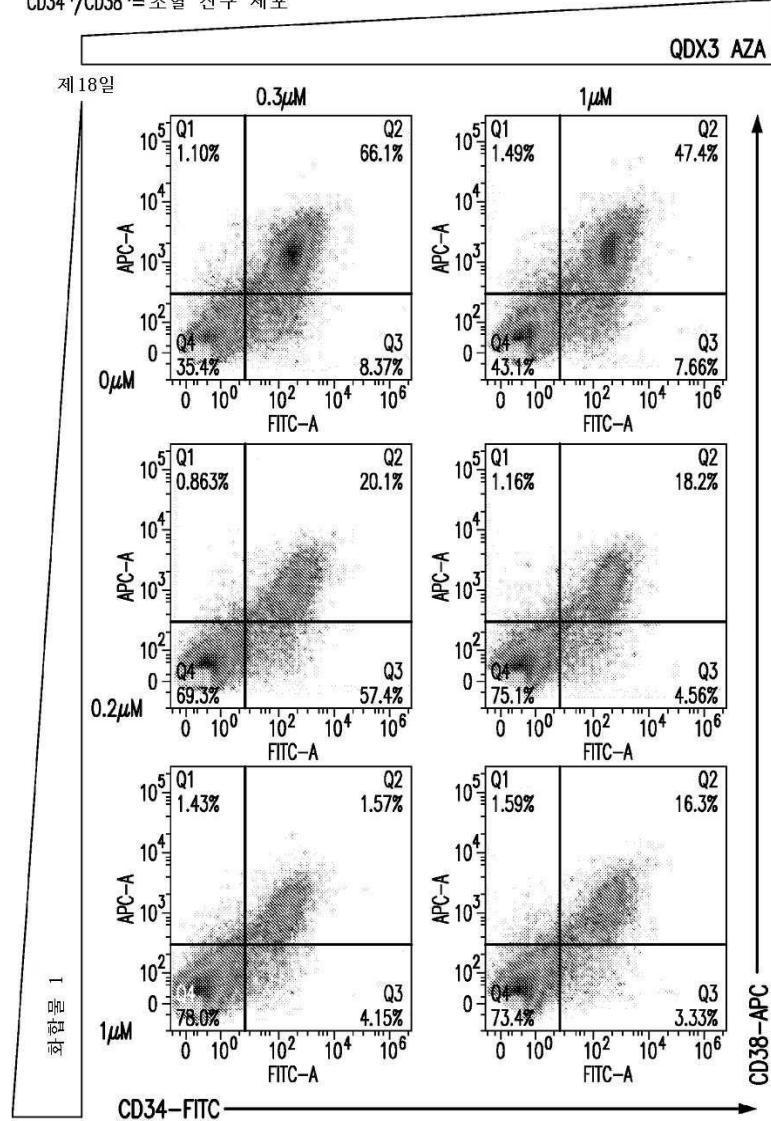
## 도면 8aa

$CD34^+/CD38^-$  = 조혈 줄기 세포  
 $CD34^+/CD38^+$  = 조혈 전구 세포



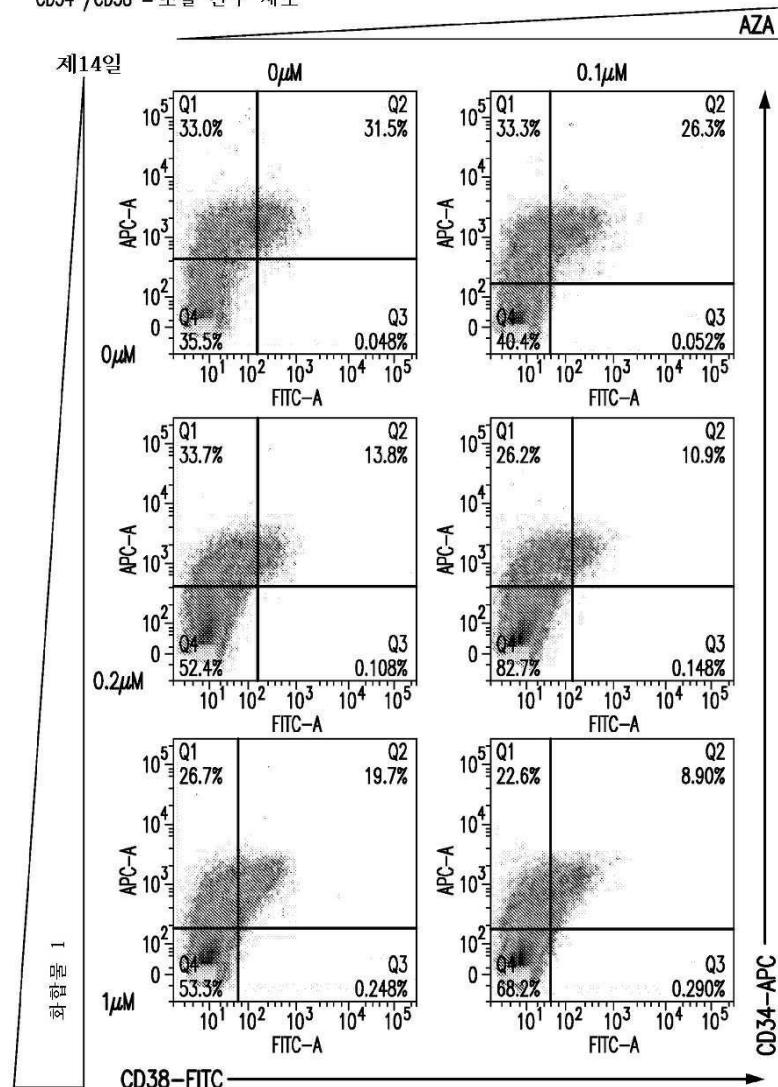
## 도면 8ab

CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> = 조혈 줄기 세포  
CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> = 조혈 전구 세포



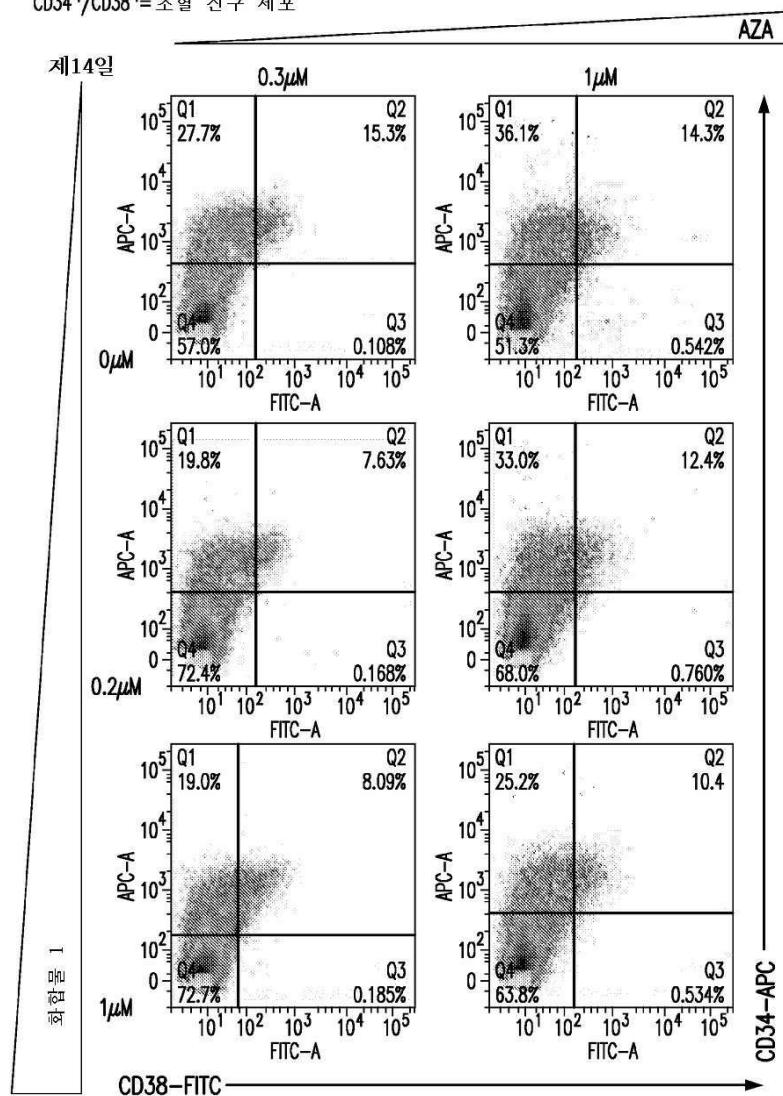
## 도면 8ba

$CD34^+/CD38^-$  = 조혈 줄기 세포  
 $CD34^+/CD38^+$  = 조혈 전구 세포

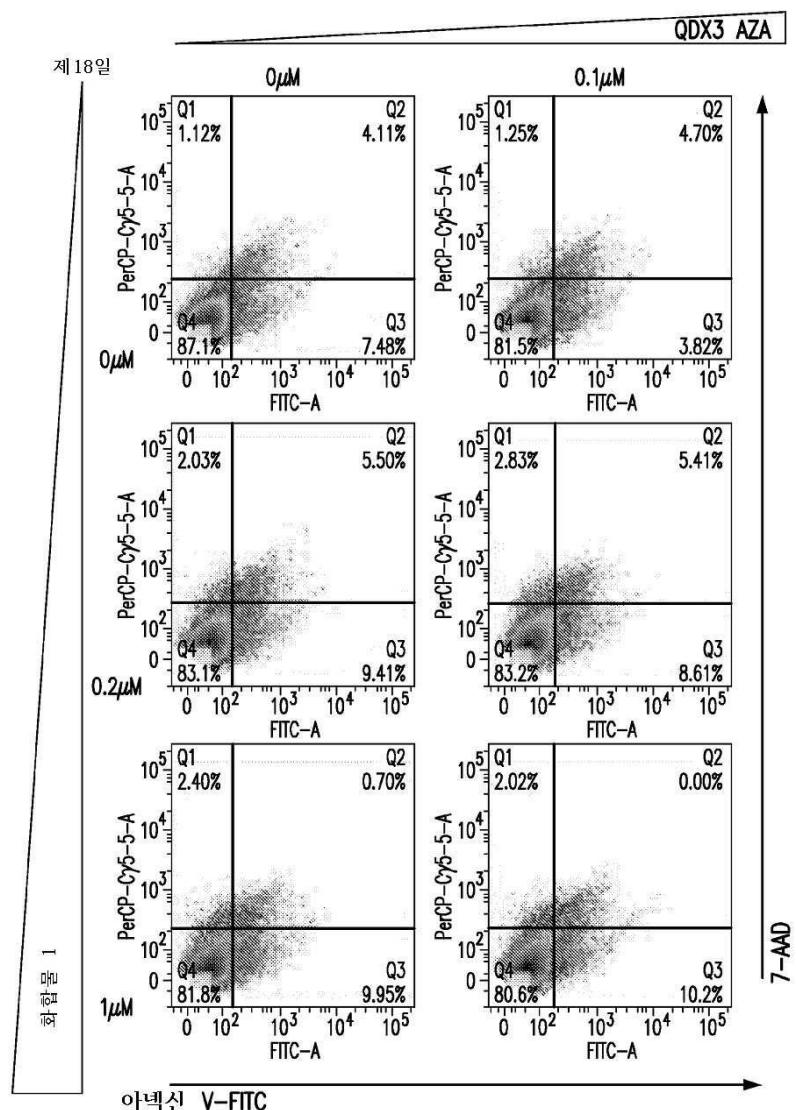


## 도면 8bb

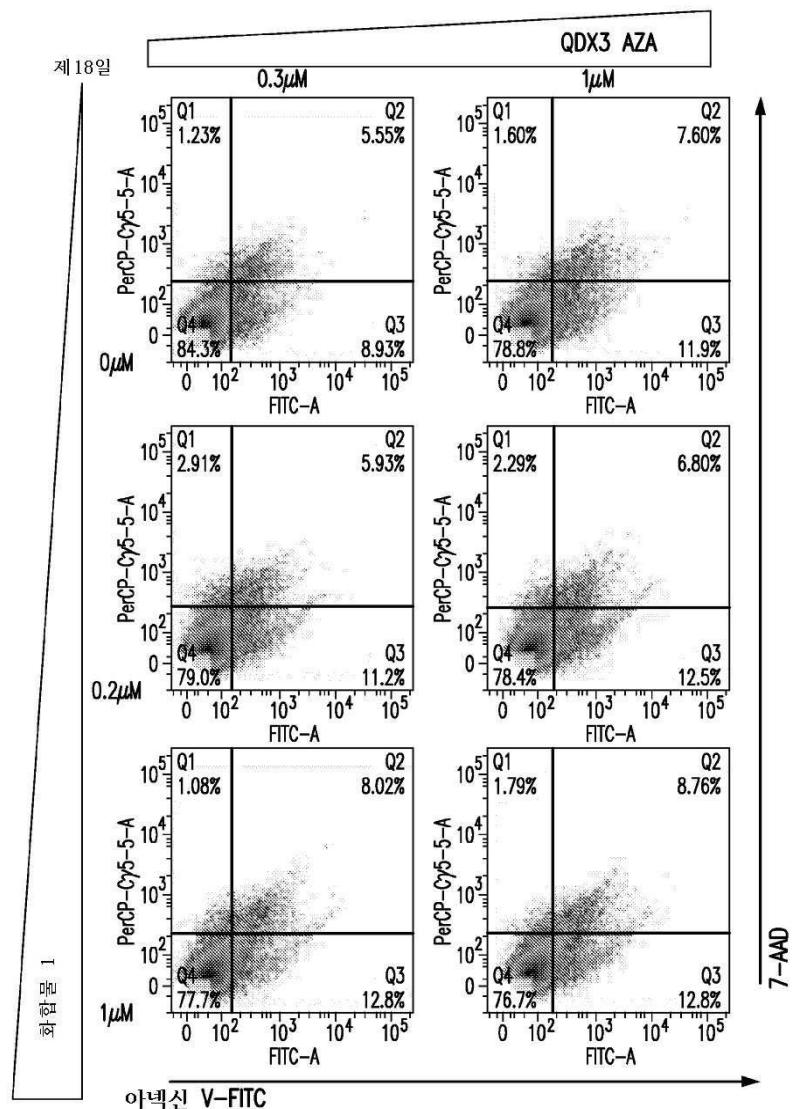
$CD34^+/CD38^-$  = 조혈 줄기 세포  
 $CD34^+/CD38^+$  = 조혈 전구 세포



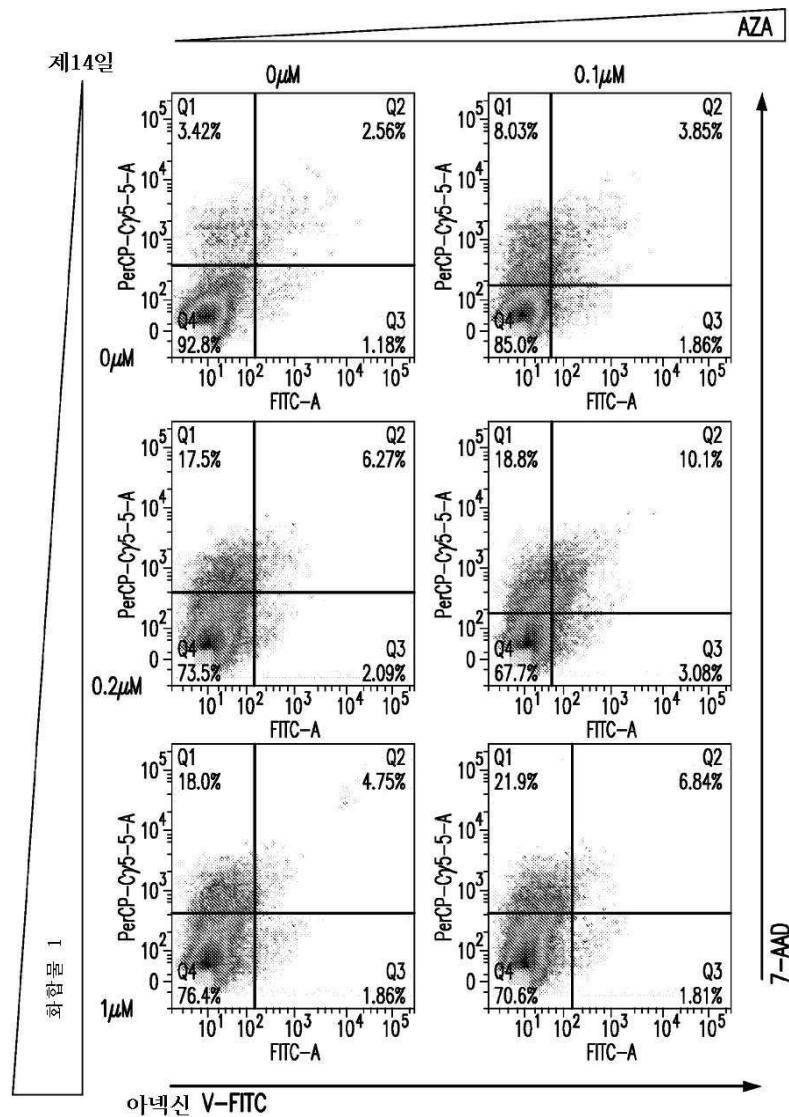
## 도면 9aa



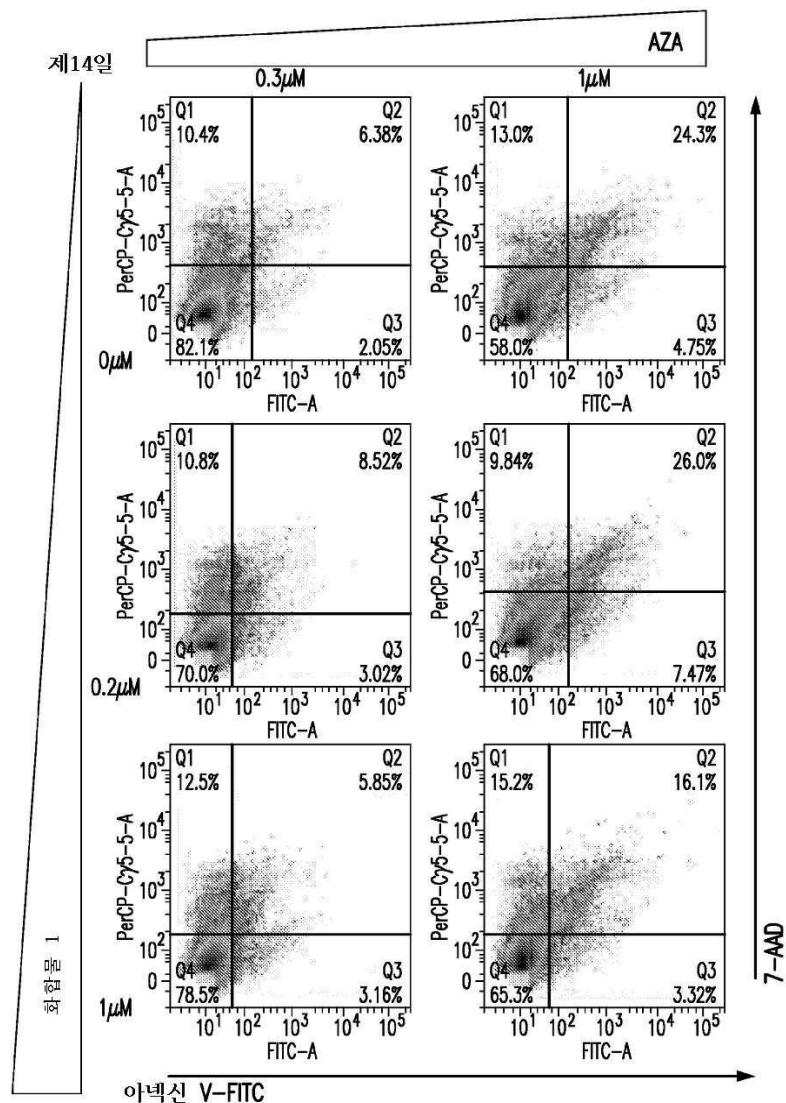
## 도면 9ab



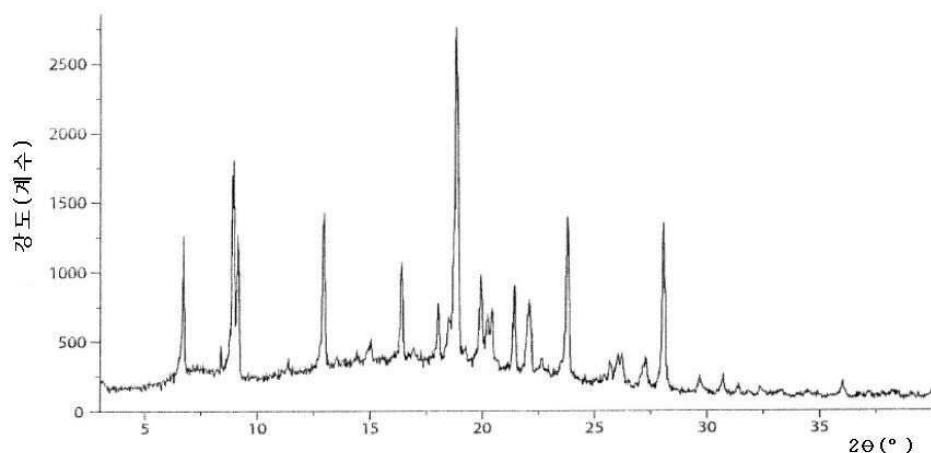
도면9ba



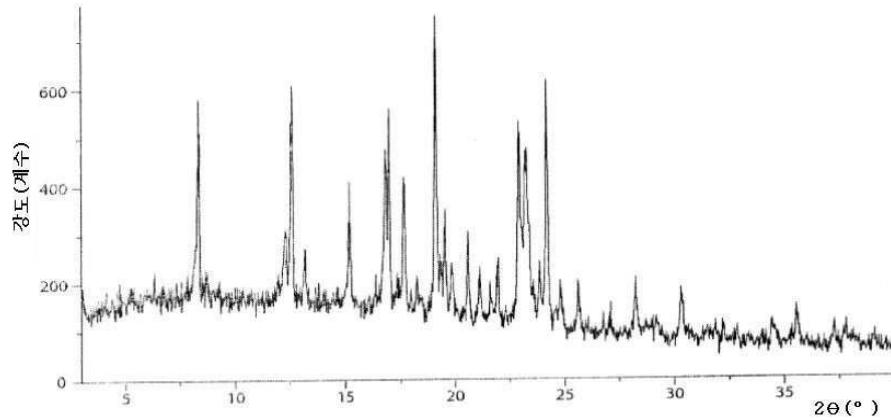
## 도면9bb



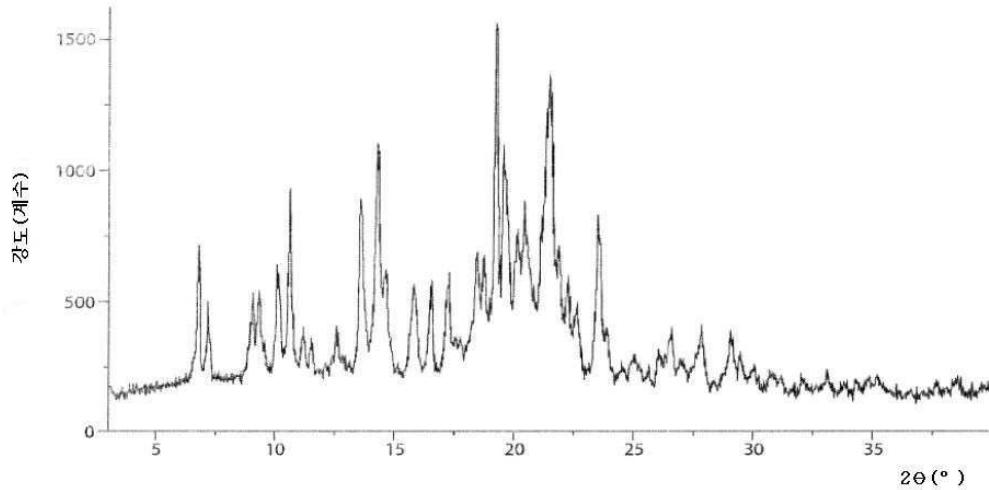
## 도면10



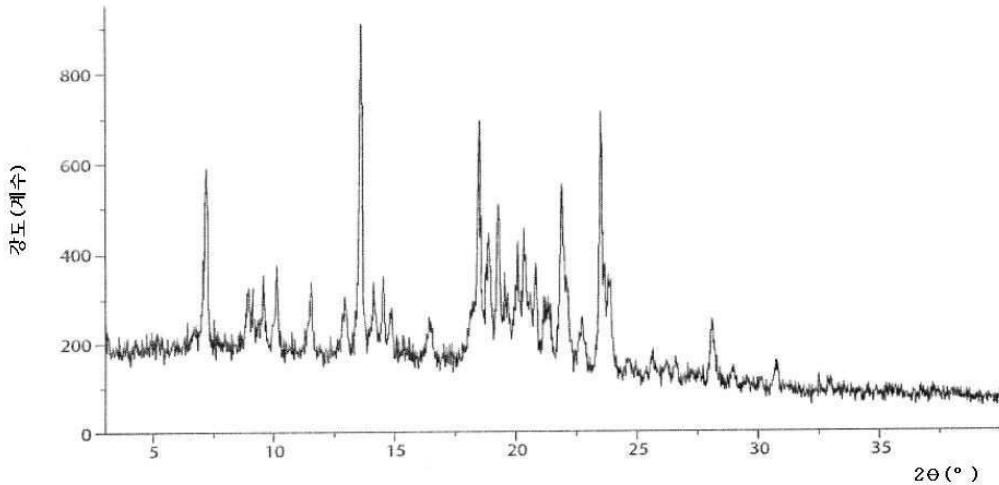
도면11



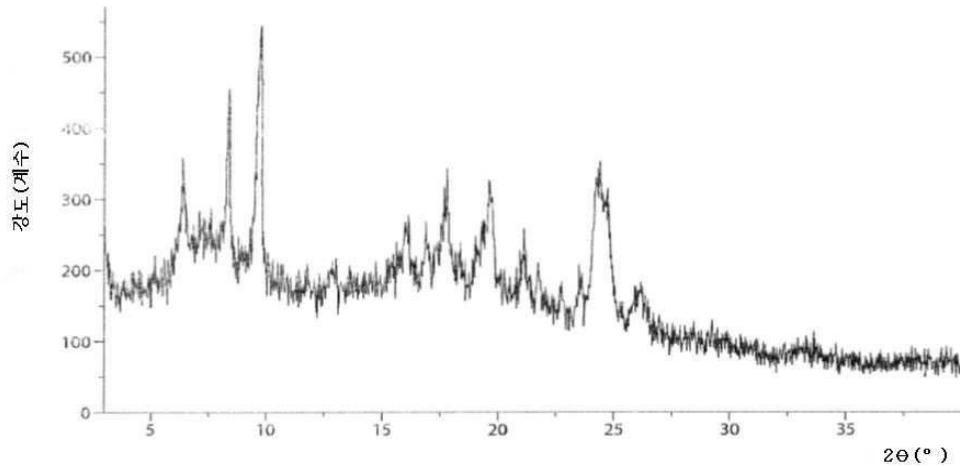
도면12



도면13



도면14



도면15

