(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0112932
(43) 공개일자 2024년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7021935
(22) 출원일자(국제) 2022년12월01일
심사청구일자 2024년07월01일
(85) 번역문제출일자 2024년07월01일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/061652
(87) 국제공개번호 WO 2023/100134
국제공개일자 2023년06월08일
(30) 우선권주장
63/285,457 2021년12월02일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66
(72) 발명자
앤더스 라스
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
리 제리
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 CDK2 억제제 및 CDK4 억제제를 포함하는 방법 및 투여 섭생법**

(57) 요 약

본 발명은 각각 본원에 추가로 기재된 바와 같은 화학식 I의 CDK 2 억제제 및 화학식 II의 선택적 CDK4 억제제를 임의적으로 추가 항암제와 조합하여 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 조합 요법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/565 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
린 툰 툰
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
바나스데일 토드 리
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
웨이 핑
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
양 징
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

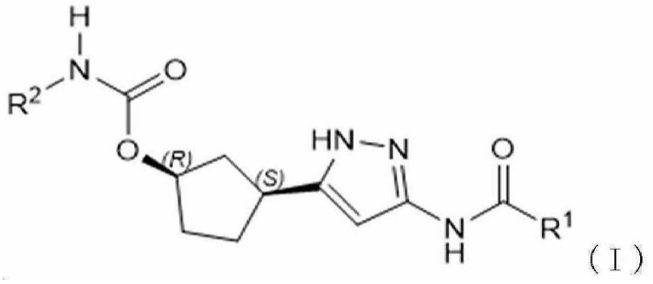
명 세 서

청구범위

청구항 1

치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

(a) 일정량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



(I)

[상기 식에서,

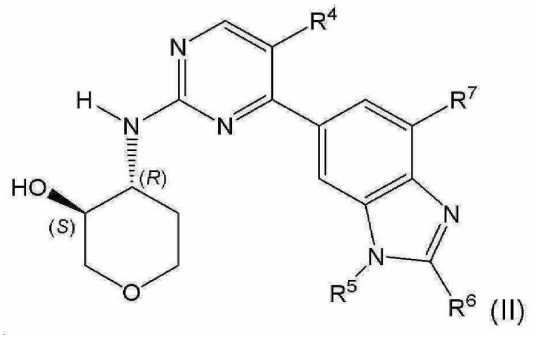
R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

L은 결합 또는 메틸렌이고;

각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

(b) 일정량의 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(II)

[상기 식에서,

R^4는 H, F 또는 Cl이고;

R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

R^7은 H, F 또는 Cl이고;

각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

을 대상체(subject)에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a)와 (b)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 대상체에

(c) 일정량의 추가 항암제

를 투여하는 것을 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 암이 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 방광암, 대장암(colon cancer), 자궁암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 암이 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암이고,

상기 추가 항암제가 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 및 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)로 이루어진 군으로부터 선택되는 내분비계 치료제(endocrine therapeutic agent)인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 내분비계 치료제가 레트로졸 또는 풀베스트란트인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물이 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라 졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(PF-07104091) 일수화물인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

PF-07104091의 양이 약 75 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 150 mg BID, 또는 약 225 mg BID인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 II의 화합물이 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

PF-07220060의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

PF-07220060의 양이 약 100 mg BID, 약 200 mg BID, 또는 약 300 mg BID인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 팔보시클립 내성 암(palbociclib resistant cancer)인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 이전에 CDK4/6 억제제로 치료받은 적이 있는, 방법.

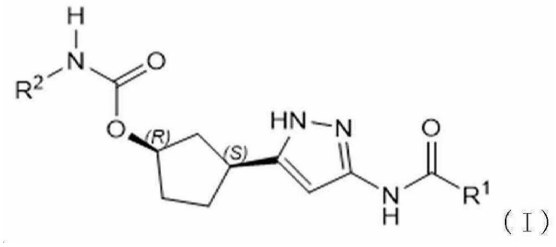
청구항 14

제13항에 있어서,

CDK4/6 억제제가 팔보시클립인, 방법.

청구항 15

(a) 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



(I)

[상기 식에서,

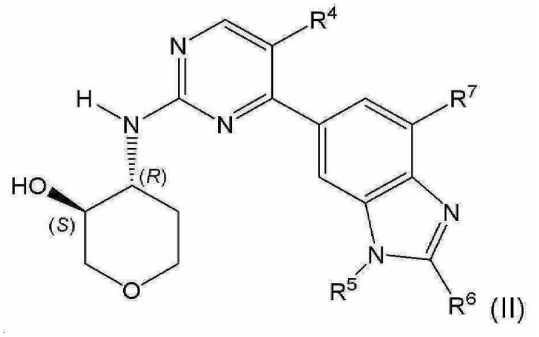
R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

L은 결합 또는 메틸렌이고;

각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

(b) 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[상기 식에서,

R^4는 H, F 또는 Cl이고;

R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

R^7은 H, F 또는 Cl이고;

각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

을 포함하는 조합물로서,

이때, (a)와 (b)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적인, 조합물.

청구항 16

제15항에 있어서,

(c) 추가 항암제

를 추가로 포함하고, 이때 (a), (b) 및 (c)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적인, 조합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

상기 암이 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 방광암, 대장암, 자궁암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조합물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

상기 암이 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암이고,

상기 추가 항암제가 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 및 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)로 이루어진 군으로부터 선택되는 내분비계 치료제인, 조합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 내분비계 치료제가 레트로졸 또는 풀베스트란트인, 조합물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물이 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라 졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(PF-07104091) 일수화물인, 조합물.

청구항 21

제20항에 있어서,

PF-07104091의 양이 약 50 mg 내지 약 250 mg BID인, 조합물.

청구항 22

제21항에 있어서,

PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 150 mg BID, 또는 약 225 mg BID인, 조합물.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 II의 화합물이 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 조합물.

청구항 24

제23항에 있어서,

PF-07220060의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg BID인, 조합물.

청구항 25

제24항에 있어서,

PF-07220060의 양이 약 100 mg BID, 약 200 mg BID, 또는 약 300 mg BID인, 조합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료 하는데 유용한 방법 및 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 사이클린 의존성 키나제 2 (CDK 2) 억제제, 예컨대 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(이하 PF-07104091) 또는 이의 일수화물을 선택적 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4) 억제제, 예를 들어 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(이하 PF-07220060) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 포함하는 방법 및 조합물에 관한 것으로서, 여기서, 상기 조합물은 임의적으로 내분비 요법제와 같은 추가 항암제와 추가로 조합된다. 본 발명은 또한 연관된 투여 섭생법, 용도 및 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 사이클린-의존성 키나제(CDK)는 진핵 세포 분열과 증식을 조절하는 데 필수적인 기능을 수행하는 중요한 세포 효소이다. CDK 억제제는 암을 포함한 증식성 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0003] CDK2의 과발현은 세포-사이클의 비정상적인 조절과 관련이 있다. 사이클린 E/CDK2 복합체는 G1/S 전이, 히스톤 생합성 및 중심체 복제의 조절에 중요한 역할을 한다. 사이클린 D/Cdk4/6 및 사이클린 E/Cdk2에 의한 망막모세포종(RB)의 점진적인 인산화는 G1 전사 인자인 E2F를 방출하고, S기 진입을 촉진한다. 초기 S기 동안 사이클린 A/CDK2의 활성화는 S기 완료를 위해 DNA 복제 및 E2F의 불활성화를 허용하는 내인성 기질의 인산화를 촉진한다(Asghar *et al.* The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14(2): 130-146).

[0004] CDK2에 대한 조절 사이클린인 사이클린 E는 암에서 자주 과발현된다. 사이클린 E 증폭 또는 과발현은 오랫동안 유방암의 좋지 않은 결과와 연관되어 왔다(Keyomarsi *et al.*, Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med.* (2002) 347:1566-75). 사이클린 E2(CCNE2) 과발현은 유방암 세포의 내분비 저항성과 관련이 있으며 CDK2 억제는 타목시펜-저항성 및 CCNE2 과발현 세포에서 타목시펜 또는 CDK4 억제제에 대한 민감성을 회복시키는 것으로 보고되었다(Caldon *et al.*, Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu *et al.*, Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, *Cancer Res.* (2016) 76: 2301-2313). 사이클린 E 증폭은 또한 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암에서 트라스투주맙 내성에 기여하는 것으로 보고되었다(Scaltriti *et al.* Cyclin E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients, *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108: 3761-6). 사이클린 E 과발현은 또한 기저형 및 삼중 음성 유방암(TNBC)뿐만 아니라 염증성 유방암에서도 역할을 하는 것으로 보고되었다(Elsawaf & Sinn, Triple Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations, *Breast Care* (2011) 6:273-278; Alexander *et al.,* Cyclin E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14897-14911.)

[0005] 높은 CCNE1 mRNA 발현은 PALOMA-3 시험의 유전자 발현 분석에서 팔보시클립에 대한 상대적 저항성과 연관되어 있는 것으로 밝혀졌으며, 이는 CDK4/6 억제에 대한 저항성을 감소시키거나 극복하는 데 있어 CDK2 억제의 역할을 제안한다(Turner et al., Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer, *J. Clin. Oncol.* (2019) 37:1169-1178). 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현은 난소암, 위암, 자궁내막암 및 기타 암에서 좋지 않은 결과와도 관련이 있다(Nakayama *et al.*, Gene amplification *CCNE1* is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, Cancer (2010) 116: 2621-34; Etemadmoghadam *et al.*, Resistance to CDK2 Inhibitors Is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer, *Clin Cancer Res* (2013) 19: 5960-71; Au-Yeung *et al.*, Selective Targeting of Cyclin E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cyclin-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition, *Clin. Cancer Res.* (2017) 23:1862-1874; Ayhan et al., CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis, *Modern Pathology* (2017) 30: 297-303; Ooi *et al.*, Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization, *Hum Pathol.* (2017) 61: 58-67; Noske *et al.*, Detection of *CCNE1/URI* (19q12) amplification by *in situ* hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805).

[0006] CDK4 및 CDK6은 G1-S 체크포인트에서 세포 사이클 진행의 중요한 조절자이며, 이는 D형 사이클린 및 $p16^{INK4a}$(CDKN2A)와 같은 INK4 내인성 CDK 억제제에 의해 제어된다. 사이클린 D-CDK4/6-INK4-망막 모세포종(Rb) 경로의 조절 장애는 내분비 요법 저항성의 발생과 관련이 있는 것으로 보고되었다.

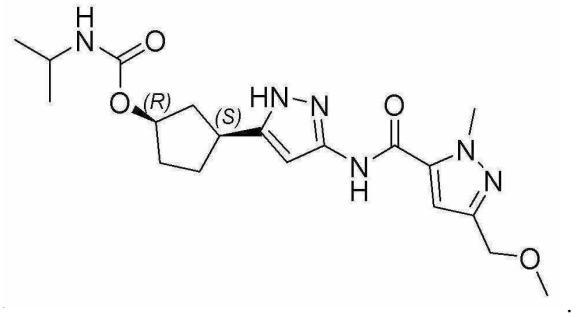
[0007] CDK4/6 억제는 암 치료, 특히 내분비 저항성 유방암(BC) 치료를 위한 유망한 전략으로 부상했다(Rani, A., *et. al.*, Endocrine Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer-From Mechanism to Therapy. Front Endocrinol (Lausanne) 10:245, 2019).

[0008] CDK4/6 억제제(예: 팔보시클립, 아베마시클립, 리보시클립)를 내분비 요법과 조합할 경우 HR-양성/HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 무진행(progression-free) 생존 및/또는 전체 생존이 크게 향상되었다(Spring, L.M., *et. al.*, Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. Lancet, 395, 817-827, 2020). 그러나, CDK4/6 억제제는 용량-제한 혈액학적 독성, 주로 호중구 감소증 및 위장관 독성과 관련이 있다. 다른 키나제 억제제와 마찬가지로, CDK4/6 억제제의

효과는 시간이 지남에 따라 원발성(primary) 또는 후천적(acquired) 내성이 발생하여 제한될 수 있다.

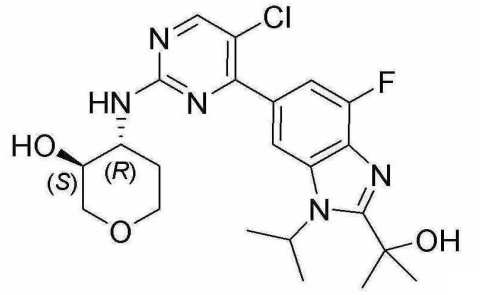
[0009] 새로운 데이터는, 사이클린 D3-CDK6이 관찰된 혈액학적 독성과 연관될 수 있음을 시사한다(Malumbres et al., Mammalian Cells Cycle without the D-type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6, (2004) Cell 118(4):493-504; Sicinska et al. Essential Role for Cyclin D3 in Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Driven Expansion of Neutrophil Granulocytes (2006), Mol. Cell Biol 26(21): 8052-8060; Cooper et al. A unique function for cyclin D3 in early B cell development, (2006), Nat. Immunol. 5(7):489-497). CDK4는 많은 유방암에서 단일 발암성 동인(oncogenic driver)으로 확인되었다. 따라서, CDK4 선택적 억제제는 이중 CDK4/6 억제제에 비해 더 높은 및/또는 연속 투여의 잠재성으로 인해 향상된 안전성 프로파일 또는 향상된 전체 효능을 제공할 수 있다.

[0010] 화합물 (1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(이하 PF-07104091)는 하기 구조를 갖는 CDK2의 강력하고 선택적인 억제제이다:

[0011] 

[0012] PF-07104091(Pfizer Inc.)은 현재 특정 암 치료를 위해 임상 개발 중이다. PF-07104091의 제조는 국제 특허 공개 번호 WO2020/157652 및 미국 특허 번호 11,014,911에 개시되어 있으며, 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. PF-07104091은 또한 ChemDraw 20.1.1에 의해 생성된 (1R,3S)-3-(3-(3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미도)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 이소프로필카바메이트라는 명칭을 갖는다.

[0013] 화합물 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(이하 PF-07220060)은 하기 구조를 갖는, CDK4의 강력하고 선택적인 억제제이다:

[0014] 

[0015] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0016] PF-07220060(Pfizer Inc.)은 현재 특정 암 치료를 위한 임상 개발 중이다. PF-07220060의 제조는 국제 특허 공개 번호 WO2019/207463 및 미국 특허 번호 10,766,884에 개시되어 있으며, 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. PF-07220060는 ChemDraw 20.1.1에 의해 생성된 (3S,4R)-4-((5-클로로-4-(4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리미딘-2-일)아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-올이라는 명칭도 있다.

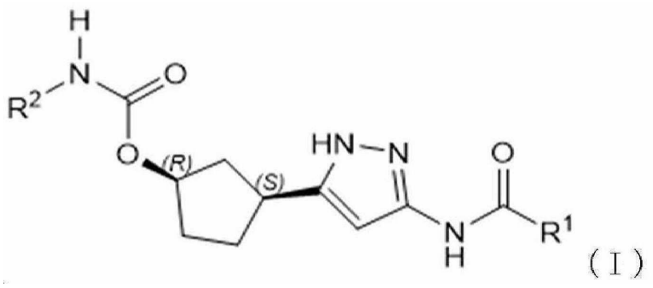
[0017] 암 치료를 위한 개선된 치료법이 여전히 필요하다. 본원에 개시된 조합물, 방법, 투여 섭생법 및 용도는 하나 이상의 장점, 예를 들어 치료제 단독으로 치료하는 것보다 더 큰 효능; 약물-약물 상호작용을 감소시킬 잠재성; 개선된 투여 일정을 가능하게 할 잠재성; 부작용을 줄일 수 있는 잠재성; 저항성 메커니즘을 극복할 수 있는 잠재성 등을 갖는 것으로 여겨진다.

발명의 내용

[0018] 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법, 조합물, 투여 섭생법, 용도 및 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 조합물은 화학식 I의 선택적 CDK2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 선택적 CDK4 억제제, 예컨대 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0019] 한 측면에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이는

[0020] (a) 일정량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0021] 
(I)

[0022] [상기 식에서,

[0023] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0024] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0025] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0026] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

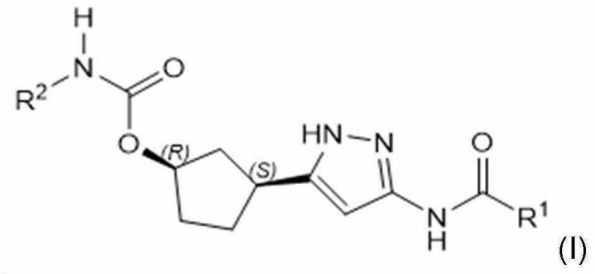
[0027] (b) 일정량의 선택적 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4) 억제제

[0028] 를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a)와 (b)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0029] 이러한 측면의 일부 실시양태에서, 본 발명은, 대상체에게 (c) 일정량의 추가 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0031] (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0032] 
(I)

[0033] [상기 식에서,

[0034] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0035] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0036] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0037] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

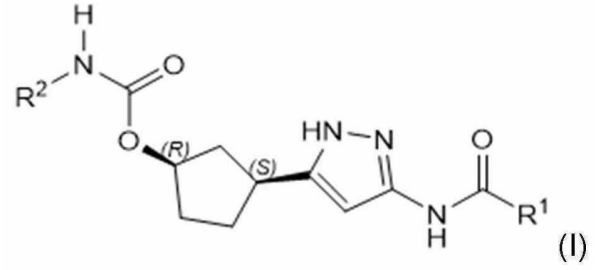
[0038] (b) 선택적 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4) 억제제

[0039] 를 포함하는 조합물을 제공하고, 이때, (a)와 (b)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0040] 이 측면의 일부 실시양태에서, 상기 조합물은, (c) 추가 항암제를 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0042] (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



(I)

[0043]

[0044] [상기 식에서,

[0045] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0046] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0047] L은 결합 또는 메틸렌이고;

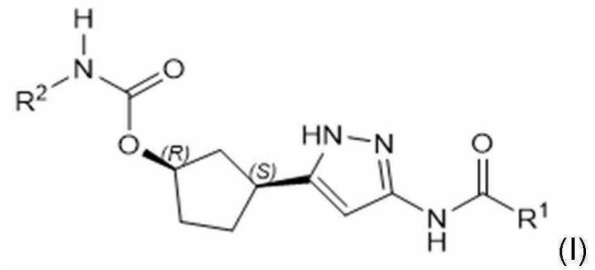
[0048] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0049] (b) 선택적 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4) 억제제

[0050] 를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공한다.

[0051] 이 측면의 일부 실시양태에서, 상기 암 치료에 사용하기 위한 조합물은, (c) 추가 항암제를 추가로 포함한다.

[0052] 또 다른 측면에서, (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



(I)

[0053]

[0054] [상기 식에서,

[0055] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3

에 의해 임의적으로 치환되고;

[0056] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0057] L은 결합 또는 메틸렌이고;

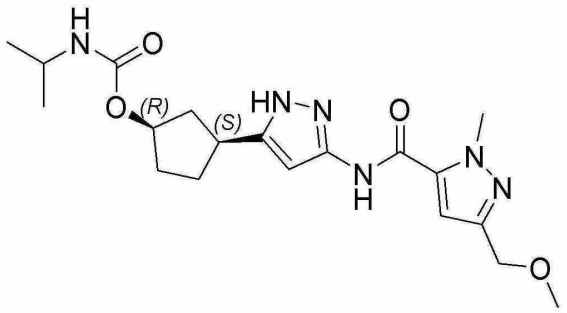
[0058] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0059] (b) 선택적 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4) 억제제

[0060] 를 포함하는 조합물의 용도를 제공하고, 이때, 상기 조합물의 용도는 암을 치료하는데 효과적이다.

[0061] 이 측면의 일부 실시양태에서, 상기 조합물은, (c) 추가 항암제를 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 조합물의 용도는 암을 치료하는데 효과적이다.

[0062] 본원의 각각의 방법, 조합물 및 용도의 바람직한 실시양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은 CDK2의 강력한 억제제이며 하기 구조를 갖는 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(PF-07104091)이다:



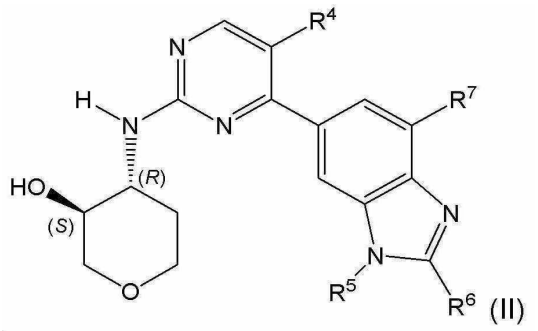
[0063]

[0064] 또는 이의 일수화물.

[0065] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 일수화물이다.

[0066] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물과 선택적 CDK4 억제제의 조합물은 상승작용적이다. 본원에 기재된 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, CDK4 억제제 및 추가 항암제의 조합물은 상승작용적이다.

[0067] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 선택적 CDK4 억제제는 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0068]

[0069] 상기 식에서,

[0070] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0071] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0072] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

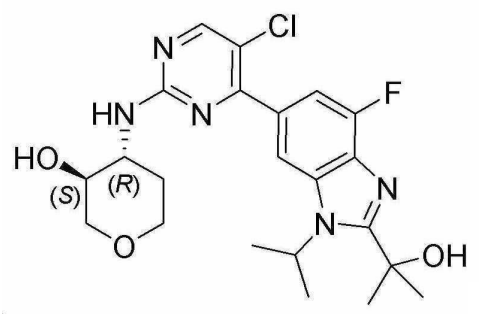
[0073] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0074] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0075] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0076] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0077] 바람직한 실시양태에서, 상기 화학식 II의 화합물은, CDK4의 강력하고 선택적인 억제제이며 하기 구조를 갖는 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060)이다:

[0078] 

[0079] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0080] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이고, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 일수화물이고, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060이다.

[0081] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 추가 항암제를 추가로 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 암은 유방암(HR+/HER2- 유방암 포함)이고, 추가 항암제는 내분비계 치료제이다. 이러한 일부 실시양태에서, 내분비계 치료제는 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD), 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)이다. 바람직한 실시양태에서, 내분비계 치료제는 레트로졸 또는 풀베스트란트이다.

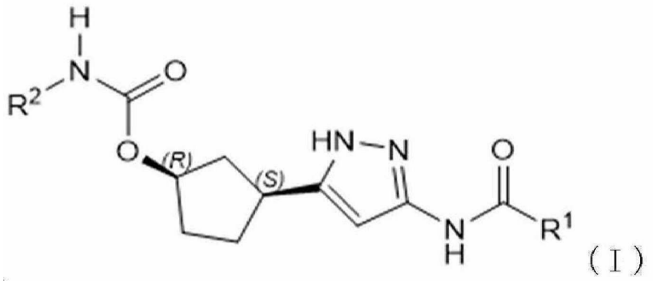
[0082] 각각의 방법, 조합물 및 용도의 실시양태는 하나 이상의 다른 실시양태와 조합될 수 있으며, 단, 이러한 실시양태는 서로 모순되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] 본 발명은, 본 발명의 바람직한 실시양태에 대한 다음의 상세한 설명 및 본원에 포함된 실시예를 참조함으로써 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 설명하기 위해 사용된 것이며, 제한하려는 의도가 아니라는 점을 이해해야 한다. 또한, 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 용어는 관련 기술 분야에 공지된 전통적인 의미로 부여되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[0084] E1. 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

[0085] (a) 일정량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



(I)

[0086]

[0087] [상기 식에서,

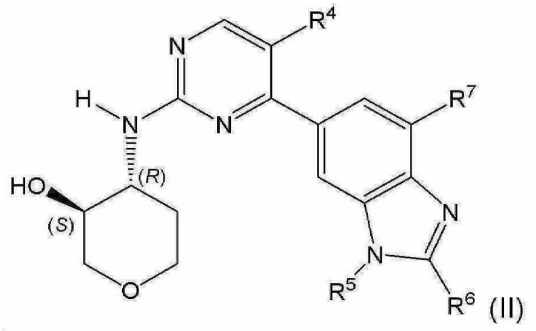
[0088] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0089] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0090] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0091] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0092] (b) 일정량의 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(II)

[0093]

[0094] [상기 식에서,

[0095] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0096] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0097] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

[0098] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0099] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0100] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0101] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

[0102] 을 대상체(subject)에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a)와 (b)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

[0103] E2. 실시양태 E1에 있어서,

[0104] 상기 대상체에

[0105] (c) 일정량의 추가 항암제

[0106] 를 투여하는 것을 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

[0107] E3. 실시양태 E1 또는 E2에 있어서,

[0108] 상기 암이 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 방광암, 대장암, 자궁암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0109] E4. 실시양태 E2 또는 E3에 있어서,

[0110] 상기 암이 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암이고,

[0111] 상기 추가 항암제가 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 및 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)로 이루어진 군으로부터 선택되는 내분비계 치료제(endocrine therapeutic agent)인, 방법.

[0112] E5. 실시양태 E4에 있어서,

[0113] 상기 내분비계 치료제가 레트로졸 또는 풀베스트란트인, 방법.

[0114] E6. 실시양태 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서,

[0115] 상기 암이 폐암인, 방법.

[0116] E7. 실시양태 E6에 있어서,

[0117] 상기 폐암이 소세포 폐암(SCLC)인, 방법.

[0118] E8. 실시양태 E7에 있어서,

[0119] 상기 SCLC가 망막모세포종 (RB) 기능의 상실을 특징으로 하는, 방법.

[0120] E9. 실시양태 E6에 있어서,

[0121] 상기 폐암이 비소세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

[0122] E10. 실시양태 E9에 있어서,

[0123] 상기 NSCLC가 폐 편평 세포 암종(LUSC) 또는 폐 선암종(LUAD)인, 방법.

[0124] E11. 실시양태 E10에 있어서,

[0125] 상기 NSCLC가 KRAS-유발 폐 선암종(LUAD)인, 방법.

[0126] E12. 실시양태 E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서,

[0127] 상기 화학식 I의 화합물이 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라 졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(PF-07104091) 일수화물인, 방법.

[0128] E13. 실시양태 E12에 있어서,

[0129] PF-07104091의 양이 약 75 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

[0130] E14. 실시양태 E13에 있어서,

[0131] PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 150 mg BID, 또는 약 225 mg BID인, 방법.

[0132] E15. 실시양태 E12에 있어서,

[0133] PF-07104091의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

[0134] E16. 실시양태 E15에 있어서,

[0135] PF-07104091의 양이 약 150 mg 내지 약 300 mg BID인, 방법.

[0136] E17. 실시양태 E15 또는 E16에 있어서,

[0137] PF-07104091의 양이 약 150 mg BID, 약 225 mg BID, 또는 약 300 mg BID인, 방법.

[0138] E18. 실시양태 E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서,

[0139] 상기 화학식 II의 화합물이 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

[0140] E19. 실시양태 E18에 있어서,

[0141] PF-07220060의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

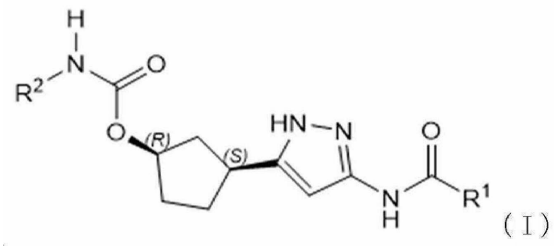
[0142] E20. 실시양태 E19에 있어서,

[0143] PF-07220060의 양이 약 300 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

[0144] E21. 실시양태 E20에 있어서, PF-07220060의 양이 약 100 mg BID, 약 200 mg BID, 또는 약 300 mg BID인, 방법.

[0145] E22. 실시양태 E19 또는 E20에 있어서, PF-07220060의 양이 약 300 mg BID 또는 약 400 mg BID인, 방법.

[0146] E23. (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0147] 

(I)

[0148] [상기 식에서,

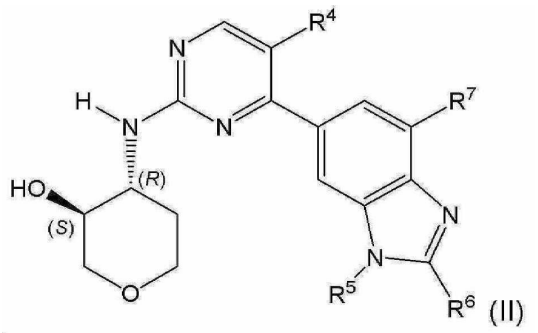
[0149] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0150] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0151] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0152] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0153] (b) 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0154] 

(II)

[0155] [상기 식에서,

[0156] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0157] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0158] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

[0159] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0160] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0161] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0162] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

[0163] 을 포함하는 조합물로서,

[0164] 이때, (a)와 (b)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적인, 조합물.

[0165] E24. 실시양태 E23에 있어서,

[0166] (c) 추가 항암제

[0167] 를 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적인, 조합물.

[0168] E25. 실시양태 E23 또는 E24에 있어서,

[0169] 상기 암이 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 방광암, 대장암, 자궁암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조합물.

[0170] E26. 실시양태 E24 또는 E25에 있어서,

[0171] 상기 암이 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암이고,

[0172] 상기 추가 항암제가 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 및 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)로 이루어진 군으로부터 선택되는 내분비계 치료제인, 조합물.

[0173] E27. 실시양태 E26에 있어서,

[0174] 상기 내분비계 치료제가 레트로졸 또는 풀베스트란트인, 조합물.

[0175] E28. 실시양태 E23 내지 E25 중 어느 하나에 있어서,

[0176] 상기 암이 폐암인, 조합물.

[0177] E29. 실시양태 E28에 있어서,

[0178] 상기 폐암이 소세포 폐암(SCLC)인, 조합물.

[0179] E30. 실시양태 E29에 있어서,

[0180] 상기 SCLC가 망막모세포종 (RB) 기능의 상실을 특징으로 하는, 조합물.

[0181] E31. 실시양태 E28에 있어서,

[0182] 상기 폐암이 비소세포 폐암(NSCLC)인, 조합물.

[0183] E32. 실시양태 E31에 있어서,

[0184] 상기 NSCLC가 폐 편평 세포 암종(LUSC) 또는 폐 선암종(LUAD)인, 조합물.

[0185] E33. 실시양태 E32에 있어서,

[0186] 상기 NSCLC가 KRAS-유발 폐 선암종(LUAD)인, 조합물.

[0187] E34. 실시양태 E23 내지 E33 중 어느 하나에 있어서,

[0188] 상기 화학식 I의 화합물이 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라 졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(PF-07104091) 일수화물인, 조합물.

[0189] E35. 실시양태 E34에 있어서,

[0190] PF-07104091의 양이 약 50 mg 내지 약 250 mg BID인, 조합물.

[0191] E36. 실시양태 E35에 있어서,

[0192] PF-07104091의 양이 약 75 mg 내지 약 150 mg BID인, 조합물.

[0193] E37. 실시양태 E35 또는 E36에 있어서,

[0194] PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 100 mg BID, 약 125 mg BID, 또는 약 150 mg BID인, 조합물.

[0195] E38. 실시양태 E35에 있어서,

[0196] PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 150 mg BID, 또는 약 225 mg BID인, 조합물.

[0197] E39. 실시양태 E23 내지 E38 중 어느 하나에 있어서,

[0198] 상기 화학식 II의 화합물이 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 조합물.

[0199] E40. 실시양태 E39에 있어서,

[0200] PF-07220060의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg BID인, 조합물.

[0201] E41. 실시양태 E40에 있어서,

[0202] PF-07220060의 양이 약 300 mg 내지 약 500 mg BID인, 조합물.

[0203] E42. 실시양태 E40 또는 E41에 있어서,

[0204] PF-07220060의 양이 약 300 mg BID, 또는 약 400 mg BID인, 조합물.

[0205] E43. 실시양태 E40에 있어서,

[0206] PF-07220060의 양이 약 100 mg BID, 약 200 mg BID, 또는 약 300 mg BID인, 조합물.

[0207] E44. 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

[0208] (a) 일정량의 PF-07104091; 및

[0209] (b) 일정량의 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

[0210] 을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a)와 (b)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

[0211] E45. 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

[0212] (a) 일정량의 PF-07104091; 및

[0213] (b) 일정량의 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

[0214] 을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a)와 (b)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

[0215] 하기 성분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법:

[0216] (a) 일정량의 PF-07104091;

[0217] (b) 일정량의 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

[0218] (c) 일정량의 추가 항암제

[0219] 를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a), (b) 및 (c)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적인, 방법.

[0220] E46. 실시양태 E44 또는 E45에 있어서,

[0221] 상기 암이 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 방광암, 대장암, 자궁암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0222] E47. 실시양태 E44 내지 E46 중 어느 하나에 있어서,

[0223] 상기 암이 호르몬 수용체 양성(HR+), 인간 상피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-) 유방암인, 방법.

[0224] E48. 실시양태 E45 내지 E47 중 어느 하나에 있어서,

[0225] 상기 추가 항암제가 아로마타제 억제제, SERM 및 SERD로 이루어진 군으로부터 선택되는 내분비계 치료제인, 방법.

[0226] E49. 실시양태 E48에 있어서,

[0227] 상기 내분비계 치료제가 레트로졸 또는 풀베스트란트인, 방법.

[0228] E50. 실시양태 E44 내지 E46 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0229] 상기 암이 폐암인, 방법.

[0230] E51. 실시양태 E50에 있어서,

[0231] 상기 폐암이 소세포 폐암(SCLC)인, 방법.

[0232] E52. 실시양태 E51에 있어서,

[0233] 상기 SCLC가 망막모세포종 (RB) 기능의 상실을 특징으로 하는, 방법.

[0234] E53. 실시양태 E50에 있어서,

[0235] 상기 폐암이 비소세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

[0236] E54. 실시양태 E53에 있어서,

[0237] 상기 NSCLC가 폐 편평 세포 암종(LUSC) 또는 폐 선암종(LUAD)인, 방법.

[0238] E55. 실시양태 E54에 있어서,

[0239] 상기 NSCLC가 KRAS-유발 폐 선암종(LUAD)인, 방법.

[0240] E56. 실시양태 E44 내지 E55 중 어느 하나에 있어서,

[0241] PF-07104091의 양이 약 50 mg 내지 약 250 mg BID인, 방법.

[0242] E57. 실시양태 E56에 있어서,

[0243] PF-07104091의 양이 약 75 mg 내지 약 150 mg BID인, 방법.

[0244] E58. 실시양태 E56 또는 E57에 있어서,

[0245] PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 100 mg BID, 약 125 mg BID, 또는 약 150 mg BID인, 방법.

[0246] E59. 실시양태 E56 또는 E57에 있어서,

[0247] PF-07104091의 양이 약 75 mg BID, 약 150 mg BID, 또는 약 225 mg BID인, 방법.

[0248] E60. 실시양태 E44 내지 E59 중 어느 하나에 있어서,

[0249] 상기 화학식 II의 화합물이 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

[0250] E61. 실시양태 E60에 있어서,

[0251] PF-07220060의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

[0252] E62. 실시양태 E61에 있어서,

[0253] PF-07220060의 양이 약 300 mg 내지 약 500 mg BID인, 방법.

[0254] E63. 실시양태 E61에 있어서,

[0255] PF-07220060의 양이 약 100 mg BID, 약 200 mg BID, 또는 약 300 mg BID인, 방법.

[0256] E64. 실시양태 E61 또는 E62에 있어서,

[0257] PF-07220060의 양이 약 300 mg BID, 또는 약 400 mg BID인, 방법.

[0258] E65. 실시양태 E1 내지 E22 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0259] 상기 암이 CDK4/6 억제제 내성 암인, 방법.

[0260] E66. 실시양태 E65에 있어서,

[0261] 상기 CDK4/6 억제제가 팔보시클립인, 방법.

[0262] E67. 실시양태 E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서,

[0263] 상기 대상체가 이전에 CDK4/6 억제제로 치료받은 적이 있는, 방법.

[0264] E68. 실시양태 E67에 있어서,

[0265] 상기 CDK4/6 억제제가 팔보시클립인, 방법.

[0266] 정의:

[0267] 본원에 사용된 단수형은 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 치환기는 하나 이상의 치환기를 포함한다.

[0268] 본원에 기재된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소의 부재 하에 적합하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 각의각 경우에 용어 "포함함", "~로 본질적으로 이루어짐" 및 "~로 이루어짐" 중 어느 하나는 나머지 2개의 용어 중 하나에 의해 대체될 수 있다.

[0269] "약"이라는 용어는, 당업자가 고려할 때, 허용되는 평균의 오차의 표준 내에 속하는 값을 갖는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약"은 표시된 값의 ± 10% 이내를 의미한다. 예를 들어, 약 150 mg의 용량은, 그 용량이 135 mg 내지 165 mg에서 변할 수 있다는 의미로 이해되어야 한다.

[0270] "암", "암성" 또는 "악성"이라는 용어는, 전형적으로, 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 지칭하거나 설명한다. 여기에 사용된 암은 혈액암, 골수암 또는 림프계 암뿐만 아니라 이를 형성하는 세포 유형에 따라 명명된 고형 종양을 포함하여 비정상적인 세포 성장으로 인해 발생하는 임의의 악성 및/또는 침습성 성장 또는 종양을 의미할 수 있다. 고형 종양의 예로는 육종 및 암종이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 혈액암의 예에는 백혈병, 림프종 및 골수종이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 암이라는 용어는, 체내 특정 부위에서 기원한 원발성 암, 시작한 부위로부터 체내 다른 부분으로 퍼지는 전이성 암, 관해(remission) 후 원래 원발성 암으로부터의 재발, 및 후자와 다른 유형의 이전 암의 병력이 있는 사람에서 새로운 원발성 암인 이차 원발성 암을 포함한다.

[0271] 본 명세서에 사용된 "PF-07104091"은 PF-07104091 유리 염기 및/또는 PF-07104091 일수화물을 의미할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 언급된 PF-07104091은 PF-07104091 일수화물이다.

[0272] 본원에 사용된 "용량 제한 독성"(DLT)은 예를 들어 PF-07104091 또는 본원에 기술된 또 다른 제제의 투여량에 관한 것으로서, 이는 투여량의 추가 증가의 금기(contraindicative)가 된다.

[0273] 본원에 사용된 "최대 허용 용량"(MTD)은, 허용될 수 없는 부작용 또는 허용할 수 없는 독성을 유발하지 않는 PF-07104091 또는 본원에 기술된 또 다른 제제의 최고 투여량을 의미한다. MTD는 관찰된 DLT 비율을 기반으로 mTPI를 사용하여 추정된다.

[0274] "환자" 또는 "대상체"라는 용어는, 치료가 요망되거나 임상 시험, 역학 연구에 참여하거나 대조군으로 사용되는 임의의 단일 대상체를 지칭하며, 이는 인간 및 포유동물 수의학 환자, 예컨대 소, 말, 개, 고양이와 같은 가축;

원숭이와 같은 비인간 영장류; 래트, 마우스, 기니피그와 같은 실험 동물; 사자, 호랑이와 같은 포획된 야생 동물 등을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0275] 일부 실시양태에서, 대상체는 성인 인간 대상체이다. 일부 실시양태에서, 성인 대상체는 임의의 폐경기 상태의 여성 또는 남성이다. 이러한 일부 실시양태에서, 대상체는 폐경 후 여성 또는 남성이다. 이러한 일부 실시양태에서, 대상체는 폐경 후 여성이다. 이러한 일부 실시양태에서, 대상체는 폐경 전 또는 폐경 전 여성이다. 이러한 일부 실시양태에서, 대상체는 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 효능제로 치료받은 폐경 전 또는 폐경 전 여성이다. 그러한 일부 실시양태에서, 대상은 남자이다. 이러한 일부 실시양태에서, 대상체는 LHRH 효능제로 치료받은 남성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 출생 연령부터 18세 사이의 인간 어린이이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 소아암을 앓고 있는 출생 연령부터 15세 사이의 어린이이다.

[0276] 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 비제한적으로 하기 중 하나 이상을 포함한다: 종양 세포 또는 암 세포 증식 감소(또는 파괴); 전이 세포 또는 종양 세포 억제; 종양 크기 축소 또는 감소; 암의 경감; 암으로부터 야기된 증상 감소; 암을 앓는 대상체의 삶의 질 증가; 암을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 투여량 감소; 암의 진행 지연; 암 치유; 암의 하나 이상의 저항 메커니즘 극복; 및/또는 암 환자 생존 연장. 암에 있어서 긍정적인 치료 효과는 많은 방법으로 측정될 수 있다(예를 들어 문헌[W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제와 관련하여(T/C), 국립 암 연구소(NCI) 표준에 따라, 42% 이하의 T/C는 항종양 활성의 최소 수준이다. 10% 미만의 T/C는 고 항종양 활성 수준으로 간주된다(여기서 T/C(%) = 처리군의 중앙 종양 부피/대조군의 중앙 종양 부피 x 100).

[0277] 본원의 방법, 조합물 및 용도의 치료 효과는 하기 중 임의의 것과 관련하여 정의될 수 있다: 부분 반응(PR), 완전 반응(CR), 무진행 생존(PFS), 무병 생존(DFS), 기간 반응(DoR), 전체 반응률(ORR) 또는 전체 생존(OS). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합, 방법 또는 용도에 대한 반응은 RECIST v1.1 반응 기준 (Eisenhauer *et al.*, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J of Cancer*, 2009; 45(2):228-47) 을 사용하여 평가되는 PR, CR, PFS, DFS, DoR, ORR 또는 OS 중 임의의 것이다.

[0278] 일부 실시양태에서, 본원의 방법, 조합물 및 용도는 신보강 요법, 보조 요법, 1차 요법, 2차 요법, 또는 3차 또는 이후 요법에 관한 것이다. 본 명세서에 추가로 설명된 각 경우에 암은 국소화되거나, 진행되거나, 전이될 수 있으며, 개입은 질병 연속체를 따른 지점(즉, 암의 임의의 단계)에서 발생할 수 있다.

[0279] 대상체의 암을 치료하는 데 효과적인 조합, 방법 또는 용도에 대한 치료 섭생법은 대상체의 질병 상태, 연령, 체중 및 대상체에서의 항암 반응을 유도하는 치료법의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 본 명세서에 개시된 임의의 측면의 실시양태가 모든 피험자에서 긍정적인 치료 효과를 달성하는 데 효과적이지 않을 수 있지만, 당분야에 공지된 임의의 통계적 시험, 예컨대 스튜던트 t-검정, chi2-검정, Mann 및 Whitney에 따른 U-검정, Kruskal-Wallis 검정(H-검정), Jonckheere-Terpstra-검정 및 Wilcon on-test에 의해 결정된 바와 같이 통계적으로 유의미한 수의 대상체에서 그러해야 한다.

[0280] 본원에 사용된 바와 같이, 사용 및/또는 대상체의 치료를 위한 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 단일 또는 다중 용량으로, 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제, 치료, 프로토콜 또는 치료 섭생법과 조합하여, 임의의 기간(일시적, 중간 또는 장기간) 동안 검출가능한 응답, 요망되는 결과 또는 임의의 기간 동안(예를 들어, 수 시간, 수 일, 수 개월, 수 년 동안, 관해 또는 치료 중에)임의의 측정가능한 또는 검출가능한 정도의 대상체에 대한 객관적 또는 주관적 이익을 제공하는 양을 의미한다. 이러한 양은 전형적으로, 질환의 진행 또는 악화를 줄이거나 억제하거나 질환의 상태에 안정성을 제공(즉, 악화되지 않음)하는 것이 만족스러운 결과로 간주되더라도, 질환의 하나, 여러 또는 모든 부작용/증상, 결과 또는 합병증을 측정 가능한 정도로 개선하는 데 효과적이다. 용어 "치료 유효량"은 또한 대상체에 투여 시 원하는 치료 효과를 생성하는데, 예를 들어 암성 종양의 성장을 저지하거나 수축을 초래하는데 효과적인 활성제의 양을 의미한다.

[0281] 유효량은 대상자의 질병 상태, 연령, 성별, 체중 등의 요인에 따라 달라질 수 있다. 예방적 사용의 경우, 유익하거나 원하는 결과에는 위험 제거 또는 감소, 중증도 감소 또는 질병 발병 지연이 포함될 수 있다. 치료 용도의 경우, 유익하거나 원하는 결과에는 질병의 발생률 감소 또는 하나 이상의 증상 완화, 질병 치료에 사용되는 다른 약물의 복용량 감소, 질병 치료에 사용되는 다른 약제의 효능 또는 안전성 강화, 질병 진행 시간 지연 또는 생존 기간 연장이 포함될 수 있다.

[0282] 본원에 사용된 "치료 주기"는, 치료 주기 사이에 휴식 기간이 있거나 없는, 하나 이상의 제제의 투여를 포함하

는 기간을 의미한다. 치료 주기는 연속적일 수 있고, 즉, 치료 주기 사이에 휴식 기간이 없을 수 있다. 대안적으로, 치료 주기는 간헐적일 수 있고, 치료 주기 사이에 휴식 기간(즉, 치료를 중단하고 1일 이상 또는 몇 주 동안 투여를 중단하는 기간)을 포함할 수 있다. 그러한 경우, 휴식 기간 동안 다른 제제의 투여는 본 명세서에 기술된 제제(들)의 투여를 방해하거나 해로워서는 안 된다.

[0283] 예를 들어, 각각 14일 또는 21일 치료 후 7일 휴식 기간(즉, 치료 중단)이 이어지는 21일 또는 28일 치료 주기는 간헐적 치료 주기의 예이다. 치료 2주 또는 3주 치료하고, 1주간 치료를 중단하는 주기를 각각 2/1주 또는 3/1주 치료 주기라고도 한다. 대안적으로, 간헐적 치료 주기는 5일 치료 및 2일 치료 중단으로 구성된 7일 주기를 포함할 수 있다.

[0284] 본원에 사용된 용어 "개선하다"는, 특정 질병의 특징적인 증상(symptom) 또는 임상 징후의 정도, 중증도, 빈도 및/또는 가능성의 감소를 의미한다. "증상"은 질병 또는 대상체의 컨디션에 대한 주관적인 증거를 의미한다.

[0285] 본원에 사용된 용어 암 및/또는 암-관련 질환을 "치료하다" 또는 "치료함"은 하나 이상의 긍정정 치료적 효과, 예컨대 감소된 수의 암 세포, 감소된 종양 크기, 말초 기관 내로의 감소된 비의 암 세포 침입, 또는 감소된 비의 종양 전이 또는 종양 성장을 달성하여 상기 용어가 적용된 장애 또는 질환 또는 이러한 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 역전하거나 이의 진행을 억제하거나 예방하도록 본 발명에 따른 단일 요법 또는 조합 요법을 암을 앓거나 암을 앓는 것으로 진단받은 대상체, 환자 또는 개인에게 투여하는 것을 의미한다. 용어 "치료"는, 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, "치료함"이 바로 위에 정의된 바와 같이 치료함의 작용을 지칭한다. 또한, 용어 "치료함"은 대상체의 보조 및 신보조 치료를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 비제한적으로 하기 중 하나 이상을 포함한다: 종양 세포 또는 암 세포 증식 감소(또는 파괴); 전이 세포 또는 종양 세포 억제; 종양 크기 축소 또는 감소; 암의 경감; 암으로부터 야기된 증상 감소; 암을 앓는 대상체의 삶의 질 증가; 암을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 투여량 감소; 암의 진행 지연; 암 치유; 암의 하나 이상의 저항 메커니즘 극복; 및/또는 암 환자 생존 연장. 암에 있어서 긍정적인 치료 효과는 많은 방법으로 측정될 수 있다(예를 들어 문헌[W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50 :1S-10S (2009)] 참조).

[0286] 암으로 진단받거나 암을 가질 것으로 예상되는 대상체에게 적용되는 "종양"은 악성이거나 잠재적으로 악성인 신생물 또는 임의의 크기의 조직 덩어리를 지칭하고, 일차 종양 또는 이차 신생물을 포함한다. 고형 종양은 일반적으로 낭종 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정장적인 성장 또는 덩어리이다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병(혈액암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다(National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

[0287] 본원에 사용된 용어 "조합" 또는 "조합 요법"은 조합 요법의 둘 이상의 치료제를 화합물로서 또는 약학 조성물 또는 약제 형태로 투여하는 것을 의미한다. 조합 요법은 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여될 수 있다.

[0288] 둘 이상의 제제를 조합 요법으로 투여하는 경우, 제제는 동일한 치료 주기로 투여되거나 다른 주기를 사용하여 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, PF-07104091은 28일 주기로 연속적으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, PF-07220060은 28일 주기로 연속적으로 투여된다. 풀베스트란트는 전형적으로 제1 치료 주기의 1, 15, 29일에 근육 주사하고, 그 이후에는 매달 1회 투여된다. 레트로졸은 전형적으로 28일 치료 주기로 연속적으로 투여된다.

[0289] 본원에 기술된 방법 및 조합 요법의 각각의 치료제는 화합물로서, 또는 제약 관행에 따르면, 치료제 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물(본원에서는 약제로도 지칭됨)로서 투여될 수 있다.

[0290] 용어 "순차적" 또는 "순차적으로"는, 조합 요법의 각 치료제를 단독으로 또는 약제로 차례로 투여하는 것을 의미하며, 여기서 각 치료제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 순차적 투여는, 조합 요법에서 치료제가 상이한 투여 형태일 때 특히 유용할 수 있는데, 예를 들어, 한 제제는 정제이고 다른 제제는 멸균 액체이고/이거나 제제들이 상이한 투여 일정에 따라 투여될 때, 예를 들어, 하나의 제제는 매일 투여되고, 두 번째 제제는 매주와 같이 덜 자주 투여되는 경우에 유요할 수 있다.

[0291] 용어 "동시적으로(concurrently)"는, 조합 요법에서 각 치료제를, 단독으로 또는 별도의 약제로 투여하는 것을 의미하며, 여기서 두 번째 치료제는 첫 번째 치료제 직후에 투여되지만, 치료제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 치료제는 동시적으로 투여된다.

[0292] 용어 "동시에(simultaneous)"는, 조합 요법의 각 치료제를 동일한 약제, 예를 들어 단일 투여 형태로 둘 이상의

약물을 포함하는 고정 용량 조합물로서 투여하는 것을 의미한다.

[0293] "투여 섭생법"은, 하나 이상의 치료 주기를 포함하는 하나 이상의 약물, 화합물 또는 조성물의 투여 기간을 의미하며, 각 치료 주기는, 동일하거나 다른 투여 경로를 사용하여 서로 다른 시간, 빈도 또는 양으로 하나 이상의 제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요에 따라 투여 또는 투여 섭생법의 반복, 또는 투여 또는 투여 섭생법의 조정이 수행될 수 있다.

[0294] "BID" 또는 "bid"는 약물, 화합물 또는 조성물을 1일 2회 투여하는 것을 의미한다.

[0295] "QD" 또는 "qd"는 약물, 화합물 또는 조성물을 1일 1회 투여하는 것을 의미한다.

[0296] "TID" 또는 "tid"는 약물, 화합물 또는 조성물을 1일 3회 투여하는 것을 의미한다.

[0297] 용어 "부가"는, 2개 이상의 약물, 화합물 또는 조성물의 조합의 결과가 개별적으로 약물, 화합물 또는 조성물 각각의 합보다 크지 않음을 의미한다.

[0298] 용어 "상승작용" 또는 "상승작용적"은 2개 이상의 약물, 화합물 또는 조성물의 조합의 결과가 개별적으로 약물, 화합물 또는 조성물 각각의 합보다 큼을 의미한다. 상승작용적 효과를 제공하는 조합물은 상승작용적 조합물로서 지칭될 수 있다.

[0299] "상승작용적 양"은, 상승작용적 효과를 야기하는 2개 이상의 약물, 화합물 또는 조성물의 조합의 양이다. 상승작용적 효과는, 예를 들어 Sigmoid-Emax 식(Holford, NHG and Scheiner, LB, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), Loewe additivity 식(Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중앙-효과 식(Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))과 같은 적합한 방법을 이용하여 계산될 수 있다. 전술된 각 식은 실험 데이터에 적용되어 약물 조합물의 효과를 평가하는 데 도움이 되는 해당 그래프를 생성할 수 있다. 전술한 식과 관련된 해당 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그램 곡선 및 조합 지수 곡선이다(Ma & Motsinger-Reif, Current Method for Quantifying Drug Synergism, Proteom. Bioinform (2019) 1(2):43-48; Tang *et al.*, What is Synergy? The Saariselka Agreement Revisited, *Front Pharmacol*. (2015) Article 181, 6: 1-5).

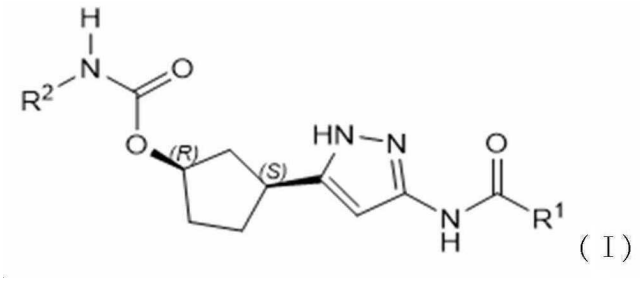
[0300] 본원에서 화학식 I의 CDK2 억제제 또는 화학식 II의 CDK4 억제제에 대한 모든 언급은 (화학적으로 가능한 한) 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 복합체, 및 용매화물, 수화물 및 복합체에 대한 언급을 포함하고, 이의 무정형 및 다형성 형태, 입체이성질체 및 동위원소 표지된 버전을 포함한다.

[0301] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염(들)"은, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 개시된 화학식의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 본질적으로 염기성인 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하는 데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가 염, 즉 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것이다. 일산 및 이산 부가염에 적합한 음이온의 예에는 아세테이트, 아스파라테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 데카노에이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 헥사노에이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오도드 및 발레레이트 염을 포함한다. 대안적으로, 자연에서 산성인 화합물은 다양한 약리학적으로 허용되는 양이온을 사용하여 염기 염을 형성할 수 있고, 이는 비독성 염기 염을 형성한다. 이러한 비독성 염기 염은 비제한적으로 약리학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예를 들어 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어 칼슘 및 마그네슘)으로부터 유도된 것, 암모늄 또는 수용성 아민 부가 염, 예컨대 N-메틸글루카민-(메글루민) 및 저급 알칸올암모늄, 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민의 기타 염기를 포함한다. 이러한 염에 적합한 양이온의 예에는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 및 기타 양이온(알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 리신, 마그네슘, 히스티딘, 리튬, 메글루민, 칼륨, 프로카인, 나트륨, 트리에티아민 및 아연 포함)이 포함된다. 염은 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다. 또한, 산 및 염기의 혜미 염(예를 들어 혜미설페이트 및 혜미칼슘

염)이 형성될 수 있다. 적합한 염의 리뷰를 위해, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다. 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0302] 치료 방법, 조합물, 용도

[0303] 본 발명은, 하기 화학식 I의 화합물인 CDK2 억제제 또는 이의 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 방법, 조합물, 및 용도를 제공한다:



(I)

[0304]

[0305] 상기 식에서,

[0306] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

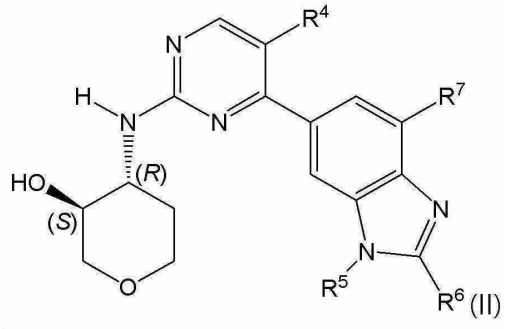
[0307] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0308] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0309] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다.

[0310] 본원에 인용된 각 경우에, "화학식 I의 화합물"에 대한 언급은 "화학식 I의 CDK2 억제제"로 대체될 수 있다.

[0311] 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물인 선택적 CDK4 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 방법, 조합물 및 용도를 추가로 제공한다:



(II)

[0312]

[0313] 상기 식에서,

[0314] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0315] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0316] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의

적으로 치환되고;

[0317] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

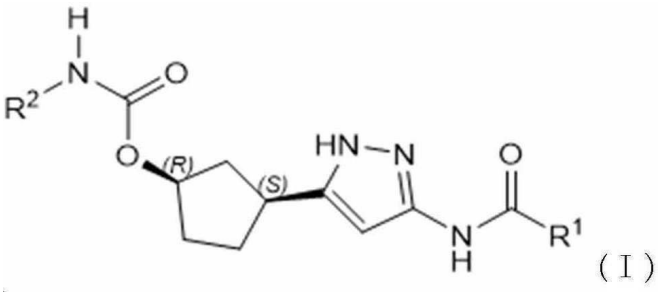
[0318] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0319] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0320] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다.

[0321] 한 측면에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법제공하고, 이는

[0322] (a) 일정량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0323] 
(I)

[0324] [상기 식에서,

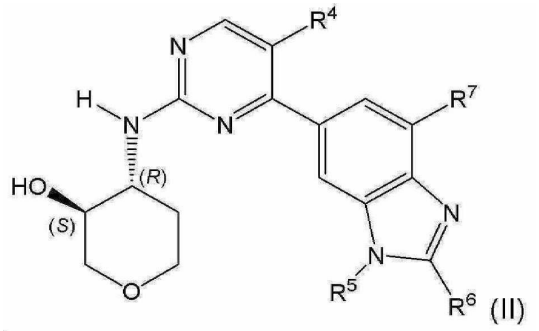
[0325] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0326] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0327] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0328] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0329] (b) 일정량의 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0330] 
(II)

[0331] [상기 식에서,

[0332] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0333] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0334] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

[0335] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0336] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0337] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

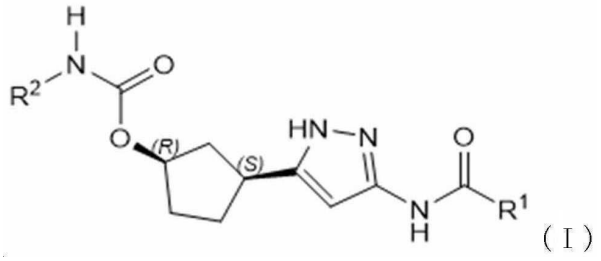
[0338] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

[0339] 을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 (a)와 (b)의 양이 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0340] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (c) 일정량의 추가 항암제를 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0341] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0342] (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0343] 

(I)

[0344] [상기 식에서,

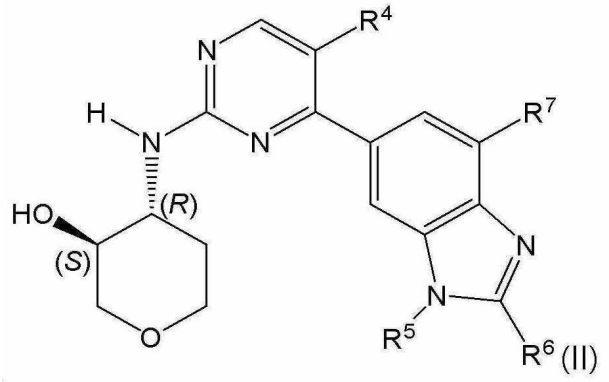
[0345] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0346] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0347] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0348] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0349] (b) 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[0350] 

(II)

[0351] [상기 식에서,

[0352] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0353] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0354] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

[0355] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0356] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0357] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0358] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

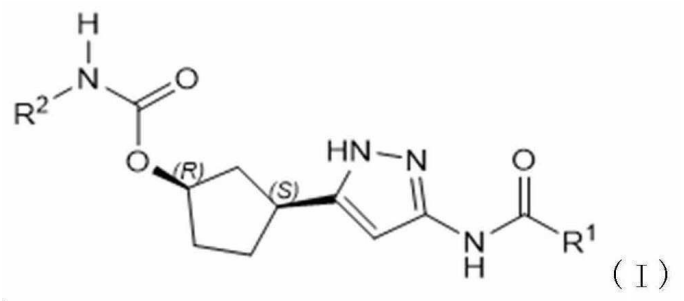
[0359] 을 포함하는 조합물을 제공하고,

[0360] 이때, (a)와 (b)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0361] 일부 실시양태에서, 상기 조합물은 (c) 추가 항암제를 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0362] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0363] (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

[0364]

[0365] [상기 식에서,

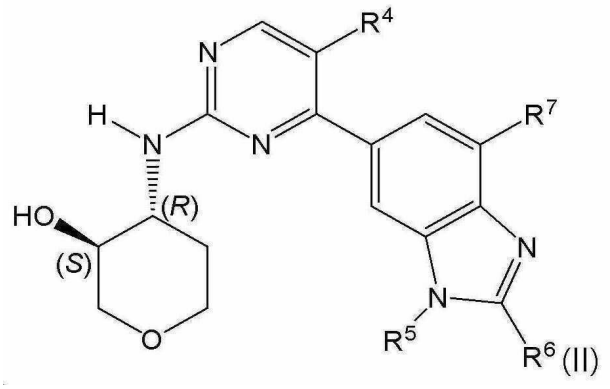
[0366] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

[0367] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0368] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0369] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0370] (b) 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



[0371]

[0372] [상기 식에서,

[0373] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0374] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0375] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

[0376] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0377] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0378] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

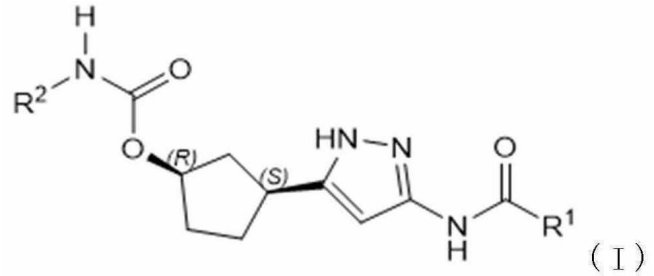
[0379] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

[0380] 을 포함하는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 조합물을 제공한다.

[0381] 일부 실시양태에서, 상기 암을 치료하는 데 사용하기 위한 조합물은 (c) 추가 항암제를 추가로 포함한다.

[0382] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0383] (a) 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0384]

[0385] [상기 식에서,

[0386] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3에 의해 임의적으로 치환되고;

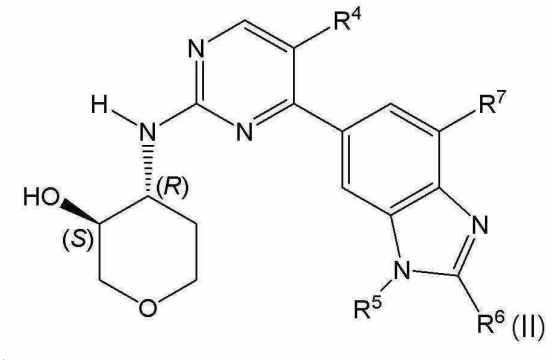
[0387] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치

환되고;

[0388] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0389] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다]; 및

[0390] (b) 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



[0391]

[0392] [상기 식에서,

[0393] R^4는 H, F 또는 Cl이고;

[0394] R^5는 H, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 플루오로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_5 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_8 사이클로알킬은 R^9로 임의적으로 치환되고;

[0395] R^6은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고, 이때 각각의 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬은 R^8로 임의적으로 치환되고;

[0396] R^7은 H, F 또는 Cl이고;

[0397] 각각의 R^8은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

[0398] 각각의 R^9는 독립적으로 F, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $NR^{10}R^{11}$이고;

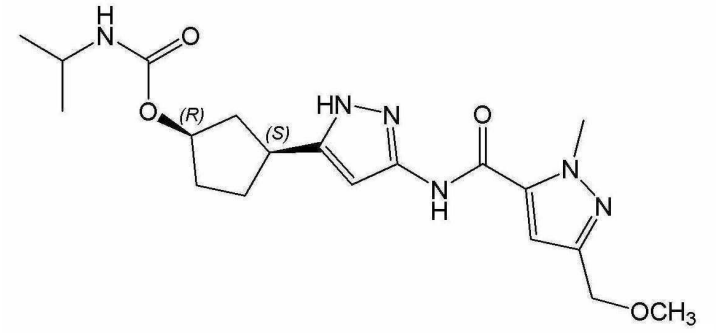
[0399] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_2 알킬이다]

[0400] 을 포함하는 조합물의 용도를 제공하고,

[0401] 이때, (a)와 (b)의 조합물의 용도는 암을 치료하는데 효과적이다.

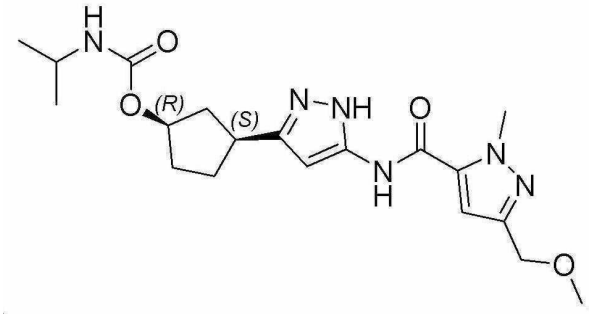
[0402] 일부 실시양태에서, 상기 조합물은 (c) 추가 항암제를 추가로 포함하되, 이때 (a), (b) 및 (c)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0403] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(PF-07104091)이다:



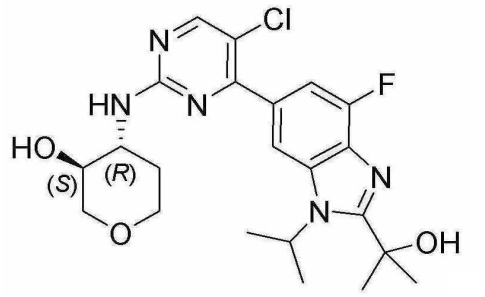
[0404]

[0405] PF-07104091의 상기 구조식은, 적절한 조건 하에서 공존하고 직접 상호전환될 수 있는 모든 호변이성체 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 PF-07104091은 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0406]

[0407] 본원에 기술된 각각의 방법, 조합 및 용도의 바람직한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 구조를 갖는 1,5-안하이드로-3-({5-클로로-4-[4-플루오로-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리미딘-2-일}아미노)-2,3-디데옥시-D-트레오-펜티톨(PF-07220060)또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0408]

[0409] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 하기 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다:

[0410] (a) 일정량의 PF-07104091 일수화물; 및

[0411] (b) 일정량의 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0412] 여기서 (a)와 (b)의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0413] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다:

[0414] (a) 일정량의 PF-07104091 일수화물;

[0415] (b) 일정량의 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

[0416] (c) 일정량의 추가 항암제;

[0417] 여기서 (a), (b) 및 (c)의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0418] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 암을

치료하는 방법을 제공한다:

[0419] (a) 일정량의 PF-07104091 일수화물; 및

[0420] (b) 일정량의 선택적 CDK4 억제제;

[0421] 여기서 (a)와 (b)의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0422] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다:

[0423] (a) 일정량의 PF-07104091 일수화물;

[0424] (b) 일정량의 선택적 CDK4 억제제; 및

[0425] (c) 일정량의 추가 항암제;

[0426] 여기서 (a), (b) 및 (c)의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적이다.

[0427] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물을 제공한다:

[0428] (a) PF-07104091 일수화물; 및

[0429] (b) PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0430] 여기서 (a)와 (b)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0431] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물을 제공한다:

[0432] (a) PF-07104091 일수화물;

[0433] (b) PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

[0434] (c) 추가 항암제;

[0435] (a), (b) 및 (c)의 조합물은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0436] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물을 제공한다:

[0437] (a) PF-07104091 일수화물; 및

[0438] (b) 선택적 CDK4 억제제;

[0439] 여기서 (a)와 (b)의 조합은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0440] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 다음을 포함하는 조합물을 제공한다:

[0441] (a) PF-07104091 일수화물;

[0442] (b) 선택적 CDK4 억제제; 및

[0443] (c) 추가 항암제;

[0444] (a), (b) 및 (c)의 조합은 암을 치료하는데 효과적이다.

[0445] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 다음을 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공한다:

[0446] (a) PF-07104091 일수화물; 및

[0447] (b) PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0448] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공한다:

[0449] (a) PF-07104091 일수화물;

[0450] (b) PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

[0451] (c) 추가 항암제.

[0452] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 암 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공한다:

[0453] (a) PF-07104091 일수화물; 및

[0454] (b) 선택적 CDK4 억제제.

[0455] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 암 치료에 사용하기 위한 조합물을 제공한다:

[0456] (a) PF-07104091 일수화물;

[0457] (b) 선택적 CDK4 억제제; 및

[0458] (c) 추가 항암제.

[0459] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다:

[0460] (a) PF-07104091 일수화물; 및

[0461] (b) PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0462] 여기서 (a)와 (b)의 조합의 사용은 암 치료에 효과적이다.

[0463] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다:

[0464] (a) PF-07104091 일수화물;

[0465] (b) PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

[0466] (c) 추가 항암제;

[0467] 여기서 (a), (b) 및 (c)의 조합물의 용도는 암 치료에 효과적이다.

[0468] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다:

[0469] (a) PF-07104091 일수화물; 및

[0470] (b) 선택적 CDK4 억제제;

[0471] 여기서 (a)와 (b)의 조합물의 용도는 암을 치료하는데 효과적이다.

[0472] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다:

[0473] (a) PF-07104091 일수화물;

[0474] (b) 선택적 CDK4 억제제; 및

[0475] (c) 추가 항암제;

[0476] 여기서 (a), (b) 및 (c)의 조합물의 용도는 암을 치료하는데 효과적이다.

[0477] 각각의 방법, 조합 및 용도의 일부 실시양태에서 본원에 기술된 암은 유방암, 전립선암, 폐암(비소세포 폐암, NSCLC 및 소세포 폐암, SCLC 포함), 간암(간세포 암종, HCC 포함), 신장암(신세포 암종, RCC 포함), 방광암(상부 요로 요로 상피 암종, UUTUC와 같은 요로 상피 암종 포함), 난소암(상피성 난소암, EOC 포함), 복막암(원발성 복막암, PPC 포함), 난관암, 자궁경부암, 자궁암(자궁내막암 포함), 췌장암, 위암, 대장암, 식도암, 두경부암(두경부의 편평세포암종(SCCHN), 갑상선암, 타액선암(salivary gland cancer) 포함), 고환암, 부신암, 피부암(기저세포암종 및 흑색종 포함), 뇌암(성상세포종, 수막종 및 교모세포종 포함), 육종(골육종 및 지방육종 포함) 및 림프종(외투세포 림프종, MCL 포함)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0478] 일부 이러한 실시양태에서, 암은 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 방광암, 자궁암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0479] 본원에 기술된 각각의 방법, 조합 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 사이클린 E1(CCNE1) 및/또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 이러한 일부 실시양태에서, 암은 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다.

[0480] 사이클린 E-우세(dominant) 암의 예에는 난소암, 유방암, 간암, 위암, 식도암, 방광암, 자궁암, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 결장암, 전립선암 또는 췌장암이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0481] 망막모세포종 감수성 유전자(RB1)는 분자적으로 정의된 최초의 종양 억제 유전자였다. 망막모세포종 유전자 산

물인 RB는 망막모세포종과 골육종에서 빈번하게 돌연변이가 발생하거나 결실되며, 전립선암(신경내분비 전립선암 포함), 유방암(삼중 음성 유방암, TNBC 포함), 폐암(소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC) 포함), 간암, 방광암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 위암, 식도암, 두경부암, 교모세포종 및 림프종과 같은 다른 종양 유형에서 다양한 빈도로 돌연변이되거나 결실된다. 인간 암에서, RB의 기능은 결합 단백질(예를 들어, 자궁경부암종의 인간 유두종 바이러스-E7 단백질; Ishiji, T, 2000[0021] , J Dermatol., 27: 73-86)에 의한 중화 또는 궁극적으로 이의 인산화를 담당하는 경로의 디레귤레이션(deregulation)을 통해 파괴될 수 있다.

[0482] "RB 경로"는 망막모세포종 단백질(RB), 및 CDK, E2f, 비정형 단백질 키나제 C 및 Skp2를 포함하지만 이에 제한되지 않는 경로의 다른 단백질/단백질 계열을 포함하는 분자 신호전달의 전체 경로를 의미한다. RB 경로의 불활성화는 종종 p16INK4a, 사이클린 D1 및 CDK4의 교란으로 인해 발생한다.

[0483] "RB+", "RB 플러스", "RB-능숙(proficient)" 또는 "RB-양성"이라는 용어는, 검출 가능한 양의 기능성 RB 단백질을 발현하는 세포를 설명하는 데 사용될 수 있다. RB-양성에는 야생형 및 돌연변이되지 않은 RB 단백질이 포함된다. 야생형 RB(RB-WT)는 일반적으로, 해당 집단에 일반적으로 존재하고 현재 이 단백질에 할당된 기능을 갖는 RB 단백질의 형태를 의미하는 것으로 이해된다. RB-양성은 기능성 RB 유전자를 함유한 세포일 수 있다. RB 양성인 세포는 검출 가능한 RB 단백질 기능을 암호화할 수 있는 세포일 수도 있다.

[0484] "RB-", "RB 마이너스", "RB-결핍" 또는 "RB-음성"이라는 용어는 검출 가능한 양의 기능성 RB 단백질을 생성하지 않는 세포를 포함하여 RB의 기능이 중단된 여러 유형의 세포를 기술한다. RB-음성인 세포는 기능성 RB 유전자를 포함하지 않는 세포일 수 있다. RB-음성인 세포는, RB 단백질을 코딩할 수 있지만 단백질이 제대로 기능하지 않는 세포일 수도 있다.

[0485] 기술된 각각의 방법 및 용도의 일부 실시예에서 본원에서 암은 망막모세포종 야생형(RB-WT)을 특징으로 한다. 기술된 각각의 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 암은 RB-양성 또는 RB-능숙을 특징으로 한다. 이러한 RB-양성 또는 RB-능숙 암에는 기능성 망막모세포종 유전자가 적어도 일부 포함되어 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 RB-WT, RB-양성 또는 RB-능숙 암은 RB1-WT, RB1-양성 또는 RB1-능숙 암으로 특성화된다.

[0486] 본원에 기술된 각각의 방법, 조합 및 용도의 일부 실시양태에서 본 명세서에서 암은 RB-음성 또는 RB-결핍을 특징으로 한다. 이러한 RB-음성 또는 RB-결핍 암은 기능 돌연변이의 상실을 특징으로 할 수 있으며, 이는 미스센스 돌연변이(즉, 잘못된 아미노산을 코딩함) 또는 넌센스 돌연변이(즉, 정지 코돈을 코딩함)를 코딩할 수 있다. 대안적으로, 그러한 RB-음성 암은 망막모세포종 유전자의 전부 또는 일부가 결실됨을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 RB-음성 또는 RB-결핍 암은 RB1-음성 또는 RB1-결핍인 것을 특징으로 한다.

[0487] 본원에 기술된 각각의 방법, 조합 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 진행성 또는 전이성 암이다.

[0488] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 불응성(refractory)이고, 즉, 암은 치료제 또는 그 부류(케어 제제 또는 부류의 표준 포함)를 사용한 치료에 전혀 반응하지 않거나 초기에 반응하지만, 아주 짧은 시간 안에 다시 자라기 시작한다.

[0489] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 치료제 또는 그 부류(표준 치료 제제(standard of care agent) 또는 그 부류 포함)에 내성이다. 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 치료제 또는 부류(치료 표준 제제 또는 부류 포함)에 대한 선천적 또는 후천적 저항성을 특징으로 한다.

[0490] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여된다. 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, PF-07104091 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여된다. 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, PF-07104091 및 선택적 CDK4 억제제는 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여된다.

[0491] 본원에 기재된 방법, 조합물 및 용도의 바람직한 실시양태에서, 암은 유방암이다. 본원에 기재된 각각의 유방암 하위유형의 일부 실시양태에서, 유방암은 진행성 또는 전이성 유방암이다.

[0492] 일부 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성(HR+), 즉 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 및/또는 프로게스테론 수용체 양성(PR+)이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 음성(HR-), 즉 유방암은 에스트

로겐 수용체 음성(ER-) 및 프로게스테론 수용체 음성(PR-)이다.

[0493] 암이 HR+ 유방암인 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 추가로 포함하며, 여기서 추가 항암제는 내분비계 치료제이다. 일부 이러한 실시양태에서, 내분비계 치료제는 아로마타제 억제제, SERD 또는 SERM이다. 바람직한 실시양태에서, 내분비계 치료제는 레트로졸 또는 풀베스트란트이다.

[0494] 일부 실시양태에서, 유방암은 인간 상피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-)이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 인간 상피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+)이다.

[0495] 일부 실시양태에서, 유방암은 BRCA1 또는 BRCA2 유전자와 연관되어 있다.

[0496] 바람직한 실시양태에서, 유방암은 HR+/HER2- 유방암이다. 이러한 일부 실시양태에서, HR+/HER2- 유방암은, CDK4/6 억제제를 이용한 치료에 불응성(refractory)이거나 치료 중에 진행된 암이다. 일부 이러한 실시양태에서, HR+/HER2- 유방암은 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 CDK4/6 억제제를 사용한 치료에 내성이다. 일부 실시양태에서, HR+/HER2- 유방암은 사이클린 E1(CCNE1) 및/또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, HR+/HER2- 유방암은 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 전술한 것 각각의 일부 실시양태에서, HR+/HER2- 유방암은 진행성 또는 전이성 HR+/HER2- 유방암이다.

[0497] 일부 실시양태에서, 유방암은 HR+/HER2+ 유방암이다. 다른 실시양태에서, 유방암은 HR-/HER2+ 유방암이다. 유방암이 HER2+인 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 추가로 포함하며, 여기서 추가 항암제는 HER2-표적화제(예를 들어, 트라스투주맙 엠탄신, 팜-트라스투주맙 데룩스테칸, 페르투주맙, 라파티닙, 네라티닙 또는 투카티닙) 또는 PI3K/AKT 분자 경로를 표적으로 하는 제제(예: 이파타세르팁)이다.

[0498] 다른 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)이고, 즉 유방암은 ER-, PR- 및 HER2-이다. 일부 실시양태에서, TNBC는 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 CDK4/6 억제제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이다. 일부 실시양태에서, TNBC는 사이클린 E1(CCNE1) 및/또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 이러한 일부 실시양태에서, TNBC는 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, TNBC는 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0499] 전술한 것 각각의 일부 실시양태에서, 유방암은 하나 이상의 표준 치료 제제를 사용한 치료에 불응성이다. 전술한 것 각각의 일부 실시양태에서, 유방암은 하나 이상의 표준 치료 제제를 사용한 치료에 내성이다.

[0500] 일부 이러한 실시양태에서, 유방암은 아로마타제 억제제, SERD 또는 SERM과 같은 내분비계 치료제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 CDK4/6 억제제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이거나, CDK4/6 억제제에 대해 진행되었다. 다른 실시양태에서, 유방암은 백금제, 탁산, 안트라사이클린 또는 항대사물질과 같은 항신생물성 화학요법제를 사용한 치료에 불응성이거나 내성이 있거나 이에 대해 진행된 경우이다.

[0501] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 폐암이다. 일부 이러한 실시양태에서, 폐암은 진행성 또는 전이성 폐암이다.

[0502] 일부 이러한 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐암(SCLC)이다. 일부 이러한 실시양태에서, SCLC는 망막모세포종(RB) 기능의 상실을 특징으로 한다. 이러한 일부 실시양태에서, SCLC는 진행성 또는 전이성 SCLC이다. 일부 이러한 실시양태에서, SCLC는 망막모세포종(RB) 기능의 상실을 특징으로 하는 진행성 또는 전이성 SCLC이다.

[0503] 본원에 기재된 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 SCLC이다. 일부 이러한 실시양태에서, SCLC는 RB-음성 또는 RB-결핍이다.

[0504] 본원에 기재된 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 일부 이러한 실시양태에서, NSCLC는 사이클린 E1(CCNE1) 및/또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 일부 이러한 실시양태에서, NSCLC는 진행성 또는 전이성 NSCLC이다. 일부 이러한 실시양태에서, NSCLC는 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는 진행성 또는 전이성 NSCLC이다. 다른 실시양태에서, NSCLC는 폐 편평 세포 암종(LUSC) 또는 폐 선암종(LUAD)이다. 바람직한 실시양태에서, 폐암은 LUAD이다. 폐 선암종의 단일 유전자 유발 종양유전자 동인(drive oncogene driver)에는 EGFR, BRAF 및 KRAS가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 폐 선암종의 약 25%는 KRAS 유발형이며, 여기에는 비-G12C 유발형 세그먼트, 예컨대 KRAS G12C, 및 비-G12C 유발형 세그먼트, 예컨대 G12A,

G12D, G12V, G13D 및 L19F 유발형 종양이 포함될 수 있다.

[0505] 일부 실시양태에서, 암은 SCLC또는 NSCLC를 포함하는 폐암이고, 본원에 기재된 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 추가로 포함한다.

[0506] 본원에 기재된 각각의 방법, 조합 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 복막암 또는 나팔관암(FTC)이다. 그러한 일부 실시양태에서, 난소암은 상피성 난소암(EOC)이다. 일부 이러한 실시양태에서, 복막 암은 원발성 복막 암종증(PPC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 상피성 난소암(EOC), 원발성 복막 암종증(PPC) 또는 나팔관암(FTC)이다. 일부 실시양태에서, 난소암은 지속성, 불응성 또는 재발성 난소암이다. 일부 실시양태에서, 난소암은 백금 내성 난소암이다. 이러한 일부 실시양태에서, 암은 진행성 또는 전이성 난소암이다. 이러한 일부 실시양태에서, 암은 백금 내성 진행성 또는 전이성 난소암이다. 이러한 일부 실시양태에서, 암은 진행성 또는 전이성 EOC, PPC 또는 FTC이다. 이러한 일부 실시양태에서, 암은 백금 내성 진행성 또는 전이성 EOC, PPC 또는 FTC이다.

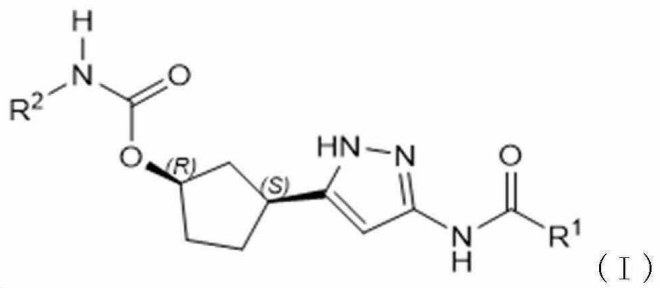
[0507] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 항암제는 암 유형에 대한 치료 표준 제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 각각의 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 추가로 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염은 이의 허용되는 염 및 추가 항암제는 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여된다.

[0508] 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 유방암(HR+ 또는 HR+/HER2- 유방암 포함)이고, 방법, 조합물 및 용도는 추가적인 항암제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 항암제는 내분비계 치료제이다. 일부 이러한 실시양태에서, 내분비계 치료제는 아로마타제 억제제, SERD 또는 SERM이다. 일부 실시양태에서, 내분비계 치료제 아로마타제 억제제이다. 일부 이러한 실시양태에서, 아로마타제 억제제는 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 아로마타제 억제제는 레트로졸이다. 일부 실시양태에서, 내분비계 치료제 SERD이다. 이러한 일부 실시양태에서, SERD는 풀베스트란트, 엘라세스트란트(RAD-1901, Radius Health), SAR439859(Sanofi), RG6171(Roche), AZD9833(AstraZeneca), AZD9496(AstraZeneca), 린토데스트란트(G1 Therapeutics), ZN-c5(Zentalis), LSZ102(Novartis), D-0502(Inventisbio), LY3484356(Lilly), SHR9549(Jiansu Hengrui Medicine)로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시양태에서, SERD는 풀베스트란트이다. 일부 실시양태에서, 내분비계 치료제 SERM이다. 이러한 일부 실시양태에서, SERM은 타목시펜, 랄록시펜, 토레미펜, 라소폭시펜, 바제독시펜 및 아피목시펜으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 실시양태에서, SERM은 타목시펜 또는 랄록시펜이다.

[0509] 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 유방암(HR+ 또는 HR+/HER2- 유방암 포함)이고, 상기 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 추가로 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물은 PF-07104091이고, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 추가 항암제는 내분비계 치료제이고, 여기서 내분비계 치료제는 아로마타제 억제제, SERD 또는 SERM이다. 일부 이러한 실시양태에서, 내분비계 치료제는 레트로졸 또는 풀베스트란트이다.

[0510] 약학 조성물, 약제 및 키트

[0511] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물, 약제 및 키트를 추가로 제공한다:

[0512] 

(I)

[0513] 상기 식에서,

[0514] R^1은 -L-(5-6 원 헤테로아릴) 또는 -L-(페닐)이고, 이때 상기 5-6 원 헤테로아릴 또는 페닐은 1 내지 3개의 R^3

에 의해 임의적으로 치환되고;

[0515] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 이때 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

[0516] L은 결합 또는 메틸렌이고;

[0517] 각각의 R^3은 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 SO_2-C_1-C_4 알킬이고, 이때 각각의 C_1-C_4 알킬은 F, OH 또는 C_1-C_4 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다.

[0518] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 선택적 CDK4 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이러한 측면의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 추가 항암제(예를 들어, 내분비계 치료제)를 추가로 포함한다.

[0519] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제1 약학 조성물, 및 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제2 약학 조성물을 제공하며, 여기서 제1 및 제2 약학 조성물은 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여된다. 이 측면의 일부 실시양태는 추가 항암제(예: 내분비계 치료제) 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제3 약학 조성물을 추가로 포함하며, 여기서 제1, 제2 및 제3 약학 조성물은 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여된다.

[0520] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 선택적 CDK4 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0521] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, PF-07104091 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 및 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다. 이들 측면의 일부 실시양태에서, 조합물은 약제 제조에 사용하기 위한 추가 항암제(예를 들어, 내분비계 치료제)를 추가로 포함한다.

[0522] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 의약은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 사용하도록 조정된다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 의약은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 항암제, 예를 들어 내분비계 치료제와 조합하여 사용하도록 조정된다.

[0523] 본원에 기재된 각각의 약학 조성물, 키트 및 약제의 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 또는 이의 일수화물이다. 본원에 기재된 각각의 약학 조성물, 키트 및 약제의 바람직한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0524] 본원에 기재된 각각의 약학 조성물, 키트 및 약제의 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 일수화물이고, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060이다.

[0525] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 제1 용기는 적어도 1회 용량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하고; 제2 용기는 적어도 1회 용량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고; 패키지 삽입물에는, 약제를 사용하여 대상체의 암을 치료하기 위한 지침이 포함되어 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 제3 용기를 추가로 포함하며, 여기서 제3 용기는 적어도 1회 용량의 추가 항암제(예를 들어, 내분비계 치료제)를 포함하고; 패키지 삽입물에는 약제를 사용하여 대상의 암을 치료하기 위한 지침이 포함되어 있다.

[0526] 추가 항암제를 포함하는 약학 조성물, 약제 및 키트의 실시양태에서, 추가 항암제는 내분비계 치료제, 예를 들어 아로마 타제 억제제, SERD 또는 SERM이다. 일부 이러한 실시양태에서, 내분비계 치료제는 레트로졸 또는 풀베스트란트이다.

[0527] 본 명세서에 기술된 약학 조성물, 약제 및 키트는 본 명세서에 개시된 방법, 조합 및 용도와 관련하여 상기 기술된 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물, 약제 및 키트는 유방암(HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+ 또는 TNBC 포함), 폐암(SCLC 또는 NSCLC), 난소암(EOC 포함), 복막암(PPC 포함), 나팔관암(FTC 포함), 방광암, 대장암, 자궁암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암, 위암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 치료하느 데 유용할 수 있다.

[0528] 투여 형태 및 섭생법

[0529] 본원의 조합물, 투여 섭생법, 방법 및 용도에 포함된 각각의 치료제는 단독으로 투여되거나, 치료제 및 제약 관행에 따른 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약제(또한 본원에서는 약학 조성물로도 지칭됨)로서 투여될 수 있다.

[0530] 본원에 사용된 용어 "조합" 또는 "조합 요법"은 화합물로서 또는 약학 조성물의 형태로서 조합 요법의 둘 이상의 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 조합 요법은 순차적으로, 동시에 또는 동시적으로 투여될 수 있다.

[0531] 특정 실시양태에서, 1일 기준(즉, 총 1일 용량)으로 PF-07220060과 조합하여 사용되는 경우 PF-07104091의 유효량은 1일 약 100 mg 내지 약 500 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 450 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 400 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 375 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 350 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 325 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 300 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 275 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 250 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 225 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 200 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 175 mg, 1일 약 100 mg 내지 약 150 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 500 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 450 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 400 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 375 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 350 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 325 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 300 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 275 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 250 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 225 mg, 1일 약 150 mg 내지 약 200 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 500 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 450 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 400 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 375 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 350 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 325 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 300 mg, 1일 약 200 mg 내지 약 275 mg, 또는 1일 약 200 mg 내지 약 250 mg이다.

[0532] 특정 실시양태에서, PF-07220060과 조합하여 QD 투여될 때 PF-07104091의 유효량은 약 100 mg 내지 약 500 mg QD, 약 100 mg 내지 약 450 mg QD, 약 100 mg 내지 약 400 mg QD, 약 100 mg 내지 약 375 mg QD, 약 100 mg 내지 약 350 mg QD, 약 100 mg 내지 약 325 mg QD, 약 100 mg 내지 약 300 mg QD, 약 100 mg 내지 약 275 mg QD, 약 100 mg 내지 약 250 mg QD, 약 100 mg 내지 약 225 mg QD, 약 100 mg 내지 약 200 mg QD, 약 100 mg 내지 약 175 mg QD, 약 100 mg 내지 약 150 mg QD, 약 150 mg 내지 약 500 mg QD, 약 150 mg 내지 약 450 mg QD, 약 150 mg 내지 약 400 mg QD, 약 150 mg 내지 약 375 mg QD, 약 150 mg 내지 약 350 mg QD, 약 150 mg 내지 약 325 mg QD, 약 150 mg 내지 약 300 mg QD, 약 150 mg 내지 약 275 mg QD, 약 150 mg 내지 약 250 mg QD, 약 150 mg 내지 약 225 mg QD, 약 150 mg 내지 약 200 mg QD, 약 200 mg 내지 약 500 mg QD, 약 200 mg 내지 약 450 mg QD, 약 200 mg 내지 약 400 mg QD, 약 200 mg 내지 약 375 mg QD, 약 200 mg 내지 약 350 mg QD, 약 200 mg 내지 약 325 mg QD, 약 200 mg 내지 약 300 mg QD, 약 200 mg 내지 약 275 mg QD, 또는 약 200 mg 내지 약 250 mg QD이다.

[0533] 바람직한 실시양태에서, PF-07220060과 조합하여 BID 투여될 때 PF-07104091의 유효량은 약 50 mg 내지 약 250 mg BID, 약 50 mg 내지 약 225 mg BID, 약 50 mg 내지 약 200 mg BID, 약 50 mg 내지 약 175 mg BID, 약 50 mg 내지 약 150 mg BID, 약 50 mg 내지 약 125 mg BID, 약 50 mg 내지 약 100 mg BID, 약 75 mg 내지 약 250 mg BID, 약 75 mg 내지 약 225 mg BID, 약 75 mg 내지 약 200 mg BID, 약 75 mg 내지 약 175 mg BID, 약 75 mg 내지 약 150 mg BID, 약 75 mg 내지 약 125 mg BID, 약 75 mg 내지 약 100 mg BID, 약 100 mg 내지 약 250 mg BID, 약 100 mg 내지 약 225 mg BID, 약 100 mg 내지 약 200 mg BID, 약 100 mg 내지 약 175 mg BID, 약 100 mg 내지 약 150 mg BID, 또는 약 100 mg 내지 약 125 mg BID이다.

[0534] 일부 실시양태에서, PF-07104091은 PF-07220060과 조합하여 사용될 때 1일 약 100 mg, 1일 약 150 mg, 1일 약 200 mg, 1일 약 250 mg, 1일 약 300 mg, 1일 약 350 mg, 또는 1일 약 400 mg의 용량으로 투여된다.

[0535] 일부 실시양태에서, PF-07104091은 PF-07220060과 조합하여 사용될 때 약 100 mg QD, 약 150 mg QD, 약 200 mg QD, 약 250 mg QD, 약 300 mg QD, 약 350 mg QD, 또는 약 400 mg QD의 QD 용량으로 투여된다.

[0536] 일부 실시양태에서, PF-07104091은 PF-07220060과 조합하여 사용될 때 약 50 mg BID, 약 75 mg BID, 약 100 mg BID, 약 125 mg BID, 약 150 mg BID, 약 175 mg BID, 또는 약 200 mg BID의 BID 용량으로 투여된다.

[0537] 바람직한 실시형태에서, PF-07104091은 1일 2회(BID) 투여 일정으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, PF-07220060과 조합하여 사용될 때 PF-07104091의 유효량은 약 75 mg BID, 약 100 mg BID, 약 125 mg BID, 또는 약 150 mg BID이다.

[0538] 특정 실시양태에서, PF-07104091과 조합하여 사용될 때 PF-07220060의 치료 유효량은 1일 약 200 mg 내지 약 1000 mg(즉, 총 1일 용량), 예를 들어 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 450 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 350 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 400 mg 내지 약 950 mg, 약 400 mg 내지 약 900 mg, 약 400 mg 내지 약 850 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 500 mg 내지 약 950 mg, 약 500 mg 내지 약 900 mg, 약 500 mg 내지 약 850 mg, 약 500 mg 내지 약 800 mg, 약 600 mg 내지 약 950 mg, 약 600 mg 내지 약 900 mg, 약 600 mg 내지 약 850 mg, 또는 약 600 mg 내지 약 800 mg이다.

[0539] 특정 실시양태에서, PF-07220060은 PF-07104091과 조합하여 사용되는 경우 약 200 mg 내지 약 1000 mg 1일 1회(QD), 예를 들어 약 200 mg 내지 약 500 mg QD, 약 200 mg 내지 약 450 mg QD, 약 200 mg 내지 약 400 mg QD, 약 200 mg 내지 약 350 mg QD, 약 200 mg 내지 약 300 mg QD, 약 400 mg 내지 약 950 mg QD, 약 400 mg 내지 약 900 mg QD, 약 400 mg 내지 약 850 mg QD, 약 400 mg 내지 약 800 mg QD, 약 500 mg 내지 약 950 mg QD, 약 500 mg 내지 약 900 mg QD, 약 500 mg 내지 약 850 mg QD, 약 500 mg 내지 약 800 mg QD, 약 600 mg 내지 약 950 mg QD, 약 600 mg 내지 약 900 mg QD, 약 600 mg 내지 약 850 mg QD, 또는 약 600 mg 내지 약 800 mg QD의 용량으로 투여된다.

[0540] 특정 실시양태에서, PF-07104091과 조합하여 사용되는 경우 PF-07220060의 치료 유효량은 약 100 mg 내지 약 500 mg 1일 2회(BID), 예를 들어 약 200 mg 내지 약 500 mg BID, 약 250 mg 내지 약 500 mg BID, 약 300 mg 내지 약 500 mg BID, 약 350 mg 내지 약 500 mg BID, 약 400 mg 내지 약 500 mg BID, 약 200 mg 내지 약 450 mg BID, 약 250 mg 내지 약 450 mg BID, 약 300 mg 내지 약 450 mg BID, 약 350 mg 내지 약 450 mg BID, 약 400 mg 내지 약 450 mg BID, 약 200 mg 내지 약 400 mg BID, 약 250 mg 내지 약 400 mg BID, 약 300 mg 내지 약 400 mg BID, 또는 약 350 mg 내지 약 400 mg BID이다.

[0541] 일부 실시양태에서, 대상체는 PF-07104091과 조합하여 사용되는 경우 PF-07220060을 약 200 mg 내지 약 1000 mg의 1일 용량으로, 예를 들어 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg의 1일 용량으로 투여한다.

[0542] 일부 실시양태에서, PF-07220060은 약 200 mg QD, 약 300 mg QD, 약 400 mg QD, 약 500 mg QD, 약 600 mg QD, 약 700 mg QD, 약 800 mg QD, 약 900 mg QD 또는 약 1000 mg QD의 용량으로 투여된다.

[0543] 바람직한 실시양태에서, PF-07220060은 PF-07104091과 조합하여 사용될 때 약 100 mg BID, 약 200 mg BID, 약 300 mg BID, 약 400 mg BID, 또는 약 500 mg BID의 용량으로 투여된다.

[0544] 일부 실시양태에서, 대상체에게는 본원에 개시된 임의의 유효량의 용량으로 PF-07104091 및 PF-07220060이 투여된다.

[0545] 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 75 mg BID PF-07104091 및 약 100 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 150 mg BID PF-07104091 및 약 100 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 225 mg BID PF-07104091 및 약 100 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 75 mg BID PF-07104091 및 200 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 150 mg BID PF-07104091 및 약 200 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 225 mg BID PF-07104091 및 약 PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 75 mg BID PF-07104091 및 약 300 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 150 mg BID PF-07104091 및 약 300 mg BID PF-07220060이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게는 약 225 mg BID PF-07104091 및 약 300 mg BID PF-07220060이 투여된다.

[0546] PF-07104091 및 PF-07220060의 투여량은 대상자의 체중, 연령, 건강, 성별 또는 의학적 상태에 따라 증감될 수 있다. 당업자는 본 발명에 기초하여 대상체에 대한 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0547] PF-07104091 및 PF-07220060을 포함하는 조합 요법을 투여하는 경우, 제제는 동일한 치료 주기로 투여되거나 다른 치료 주기를 사용하여 투여될 수 있다.

[0548] PF-07104091 및 PF-07220060은 치료 주기 사이에 휴식 기간이 있거나 없는 치료 주기로 투여될 수 있다. 치료 주기는 약 7일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 35일 등, 또는 그 사이의 임의의 기간을 가질 수 있다. 휴식 기

간은 하루 또는 수 일(예: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 등), 1주, 수 주(예: 2주, 3주 등)일 수 있다. 등) 또는 그 사이의 임의의 날짜(예: 1주 및 3일)일 수 있다.

[0549] 일부 실시양태에서, PF-07104091은 치료 주기 사이에 휴식 기간 없이 연속적으로 투여된다(즉, 종료될 때까지 연속 치료). 일부 실시양태에서, PF-07104091은 휴식 기간이 있거나 없는 치료 주기(예를 들어, 약 28일) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, PF-07104091은 약 1주의 휴식 기간과 함께 약 28일 동안 투여된다. PF-07104091은 적어도 약 7일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 2개월, 약 3개월, 약 12개월, 약 24개월 및 그 이상 동안 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, PF-07104091은 휴식 기간 없이 28일 치료 주기로 연속적으로 투여된다.

[0550] 일부 실시양태에서, PF-07220060은 치료 주기 사이에 휴식 기간 없이 연속적으로 투여된다(즉, 종료될 때까지 연속 치료). 일부 실시양태에서, PF-07220060은 휴식 기간이 있거나 없는 치료 주기(예를 들어, 약 28일) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, PF-07220060은 약 1주의 휴식 기간과 함께 약 28일 동안 투여된다. 07220060은 적어도 약 7일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 2개월, 약 3개월, 약 12개월, 약 24개월 및 그 이상 동안 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 07220060은 휴식 기간 없이 28일 치료 주기로 연속적으로 투여된다.

[0551] 약학 조성물은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다.

[0552] 약학 조성물은 당업자에 의해 적절하다고 간주되고 투여 형태에 따라 하나 이상의 경로로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 약물의 제형화는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton, Pa]에서 논의된다. 약물 제형의 다른 예는 문헌[Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Vol 3, 2nd Ed., New York, N.Y.]에서 찾을 수 있다. 화합물이 경구 투여되는 경우, 이는 약학적으로 허용가능한 담체, 활택제 또는 부형제와 함께 알약, 캡슐, 정제 등으로 제형화될 수 있다.

[0553] 약학 조성물은 하나 이상의 투여 형태(예를 들어, 캡슐, 정제, 분말 또는 액체)일 수 있다.

[0554] 본원의 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 조합 요법은 이전에 치료받지 않은, 즉 치료 경험이 없는 대상체에게 투여된다.

[0555] 본원의 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 조합 요법은 이전에 생물치료제 또는 화학치료제를 이용한 치료 후 지속된 반응을 달성하지 못한, 즉 치료를 경험한 대상체에게 투여된다.

[0556] 본원의 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 조합 요법은 이전에 화학요법, 방사선요법 및/또는 수술적 절제로 치료받은 적이 있는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0557] 본원의 각각의 방법, 조합물 및 용도의 특정 실시양태에서, 조합 요법에서 대상체는 이전에 CDK4/6 억제제로 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립이다.

[0558] 본원의 각각의 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 본 발명은, 또한 전술된 암을 치료하는 경우에서, 신보조 요법, 보조 요법, 1차 요법(first-line therapy), 2차 요법, 또는 3차 요법 또는 그 이상의 요법에 관한 것이다. 전술된 실시양태 각각에서, 암은 국소화되거나, 진행되거나, 전이될 수 있고, 개입(intervention)은 질병 연속체를 따른 지점에서(즉, 암의 임의의 단계에서) 발생할 수 있다.

[0559] 투여량 섭생법은 최적의 목적하는 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 조합 요법의 치료제는 단일 볼루스로서, 시간에 걸쳐 여러회의 분할 투여량으로서 투여될 수 있거나, 투여량은 치료 상황의 긴급성에 의해 지시될 때 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 치료제를 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리할 수 있다. 본원에 사용된 투여량 단위 형태는 치료받을 포유동물 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고; 각가의 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 목적하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다. 투여량 단위 형태에 대한 명세는 (a) 화학 치료제의 고유한 특징 및 달성할 특정 치료 효과 또는 예방 효과, 및 (b) 개인에서 치료 감도로 인한 활성 화합물의 합성 기술에 내재하는 제한사항에 영향을 받고 직접적으로 좌우된다.

[0560] 일부 실시양태에서, 내분비계 치료제는 레트로졸이며, 이는 매일 2.5 mg의 용량으로 경구 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 내분비계 치료제는 풀베스트란트이며, 이는 첫 달의 1일, 15일, 29일에 각각 250 mg 또는 500 mg의 용량으로 1회 또는 2회 주사로 근육내 투여되고 그 이후에는 매월 1회 투여될 수 있다.

[0561] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 간헐적 투여 일정으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 연속 투여 일정으로 투여된다.

[0562] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물 중 하나는 간헐적 투여 일정(예: 2/1주 또는 3/1주 일정)으로 투여되고, 다른 하나는 연속 투여 일정으로 투여된다. 일부 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 간헐적 투여 일정으로 투여되고, 화학식 II의 화합물을 연속 투여 일정으로 투여된다. 다른 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 연속 투여 일정으로 투여되고, 화학식 II의 화합물은 간헐적 투여 일정으로 투여된다.

[0563] 본원에 개시된 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 함께 암을 치료하는데 효과적인 양으로 투여된다.

[0564] 본원에 개시된 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 함께 상승작용적인 양으로 투여된다.

[0565] 본원에 개시된 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 함께 첨가되는 양으로 투여된다.

[0566] 전술한 각각의 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 또는 이의 일수화물이고, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 전술한 각각의 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 PF-07104091 일수화물이고, 화학식 II의 화합물은 PF-07220060이다.

[0567] 약학 조성물 및 투여 경로

[0568] "약학 조성물"은, 활성 성분으로서 본원에 기술된 치료제 중 하나 이상, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 2종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다.

[0569] 본원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체"는 유기체에게 상당한 자극을 초래하지 않고 생물학적 활성 및 활성 화합물 또는 치료제의 특성을 제거하지 않는 담체 또는 희석제는 지칭한다.

[0570] 약학적으로 허용 가능한 담체는 임의의 통상적 약학 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 담체 및/또는 부형제의 선택은 인자, 예컨대 투여의 특정 모드, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여량 형태의 성질 크게 의존적이다.

[0571] 적합한 약학 담체는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매(예컨대 수화물 및 용매화물)를 포함한다. 약학 조성물은 필요에 따라 추가적 성분, 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 붕괴제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트, 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 비제한적으로 부형제의 예는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 유형의 당 및 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활성이 흔히 정제화 목적을 위해 유용하다. 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있다. 따라서, 상기 물질의 비제한적인 예는 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭서가 경구 투여를 위해 목적되는 경우, 내부의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제, 및 임의적으로, 유화제 또는 현탁제, 및 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 함께 조합될 수 있다.

[0572] 약학 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 환약, 분말, 용액 또는 현탁액으로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 유화액으로서 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합한 형태, 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다.

[0573] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투여량 형태는 필요에 따라 적합하게 완충될 수 있다.

[0574] 약학 조성물은 정밀한 양의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태일 수 있다.

[0575] 본원에 개시된 조합 요법의 치료제의 전달에 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업자에게 용이하게 자명할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은 예를 들어 문헌['Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 찾아볼 수 있고, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고

로 포함된다.

[0576] 본원에 개시된 조합 요법의 치료제는 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 치료제가 위장관으로 진입하도록 연하(swallowing)를 수반할 수 있거나, 치료제가 입으로부터 직접 혈류 내로 진입하도록 볼 점막 또는 설하 투여가 사용될 수 있다.

[0577] 경구 투여에 적합한 제형은 고체 제형, 예컨대 정제, 미립자, 액체 또는 분말을 함유하는 캡슐, 로젠지(액체 충전물을 포함함), 츄, 멀티- 및 나노-미립자, 젤, 고용체, 리포좀, 필름(점막-접착제를 포함함), 오뷸(ovule), 스프레이 및 액체 제형을 포함한다.

[0578] 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐 내 충전제로서 사용될 수 있고, 전형적으로 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 제형은 또한 예를 들어 사쉐로부터 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.

[0579] 또한, 본원에 개시된 조합 요법의 치료제는 신속 용해, 신속 붕괴 투여량 형태, 예컨대 개시내용이 전문으로 참고로 포함된 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001)]에 기재된 것으로 사용될 수 있다.

[0580] 정제 투여량 형태의 경우, 치료제는 투여량 형태의 1 내지 80 중량%, 보다 전형적으로 투여량 형태의 5 내지 60 중량%를 구성할 수 있다. 치료제에 더하여, 정제는 일반적으로 붕괴제를 함유한다. 붕괴제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분, 호화 전분 및 나트륨 알기네이트를 포함한다. 일반적으로, 붕괴제는 투여량 형태의 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량%를 차지할 수 있다.

[0581] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집 성질을 부여하는 데 사용된다. 적합한 결합제는 미정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐비롤리돈, 호화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 또한, 정제는 희석제, 예컨대 락토스(일수화물, 분무 건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 미정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 칼슘 포스페이트 이수화물을 함유할 수 있다.

[0582] 또한, 정제는 임의적으로 표면 활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리솔베이트 80, 및 활택제, 예컨대 이산화 규소 및 활석을 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 표면 활성제는 전형적으로 정제의 0.2 내지 5 중량%의 양으로 존재하고, 활택제는 전형적으로 정제의 0.2 내지 1 중량%의 양으로 존재한다.

[0583] 또한, 정제는 일반적으로 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%의 양으로 존재한다.

[0584] 다른 통상적인 성분은 산화 방지제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-차폐제를 포함한다.

[0585] 예시적 정제는 약 80 중량% 이하의 활성제, 약 10 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10 중량%의 붕괴제, 및 약 0.25 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.

[0586] 정제 블렌드는 정제를 형성하도록 직접적으로 또는 롤러에 의해 압착될 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부는 대안적으로 정제화 전에 습식-, 건식- 또는 용융-과립화되거나 용융-응고되거나 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고 코팅되지 않거나 코팅될 수 있거나 캡슐화될 수 있다.

[0587] 정제의 제형화는 문헌["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)]에 상세히 논의되어 있고, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0588] 경구 투여를 위한 고체 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다.

[0589] 적합한 변형 방출 제형은 US 6,106,864에 기재되어 있다. 기타 적합한 방출 기술, 예컨대 고 에너지 분산 및 삼투성의 코팅된 입자의 세부사항은 문헌[Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]에서 찾아볼 수 있다. 제어 방출을 달성하기 위한 츄잉검의 사용은 WO 2000/035298에 기재되어 있다. 이

들 참고문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0590] 본원에 기술된 키트는 다양한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구 투여, 개별 조성물을 다양한 투여 간격으로 투여, 또는 개별 조성물을 서로 적정하는 데 특히 적합할 수 있다. 규정 준수를 돕기 위해, 키트에는 전형적으로 투여 지침이 포함되어 있으며, 기억 보조 장치가 함께 제공될 수도 있다. 키트는, 희석제, 필터, IV 백 및 라인, 니들 및 주사기 등과 같은 약제 투여에 유용할 수 있는 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0591] 추가 항암제

[0592] 본 명세서에 개시된 방법, 조합물 및 용도는 하나 이상의 추가 항암제, 예를 들어 후술되는 항혈관신생제, 신호 전달 억제제 또는 항종양제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 양은 함께 암을 치료하는데 효과적이다. 본원에 개시된 방법, 조합물 및 용도의 일부 실시양태에서, 추가 항암제는 완화 치료제(palliative care agent)를 포함할 수 있다. 추가 항암제는 소분자 치료제 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 치료용 항체, 항체-약물 접합체(ADC), 이종이중기능성 단백질 분해제(예: 단백질분해 표적화 키메라 또는 PROTAC) 또는 안티센스 분자를 포함할 수 있다.

[0593] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법, 조합물 및 용도는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 추가 항암제를 추가로 포함한다:

[0594] 항혈관신생제는 예를 들어 VEGF 억제제, VEGFR 억제제, TIE-2 억제제, PDGFR억제제, 안지오포에틴 억제제, PKC β 억제제, COX-2(사이클로옥시게나제 II) 억제제, 인테그린(알파-v/베타-3), MMP-2(매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, 및 MMP-9(매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제를 포함한다.

[0595] 신호 전달 억제제에는 예를 들어 키나제 억제제(예: 티로신 키나제, 세린/트레오닌 키나제 또는 사이클린 의존성 키나제의 억제제), 프로테아좀 억제제, PI3K/AKT/mTOR 경로 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K) 억제제, 이소시트레이트 탈수소효소 1 및 2(IDH1 및 IDH2) 억제제, B세포 림프종 2(BCL2) 억제제, 뉴로트로핀 수용체 키나제(NTRK) 억제제, 형질감염 중 재배열(RET) 억제제, Notch 억제제, PARP 억제제, Hedgehog 경로 억제제 및 핵외수송 선택적 억제제(selective inhibitors of nuclear export)(SINE)가 포함된다.

[0596] 신호 전달 억제제의 예에는 아칼라브루티닙, 아파티닙, 알렉티닙, 알페리십, 악시티닙, 비니메티닙, 보르테조밉, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 카르필조밉, 세리티닙, 코비메티닙, 코판리십, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다사티닙, 두벨리십, 에나시데닙, 엔코라페닙, 엔트렉티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 길테리티닙, 글라스데집, 이브루티닙, 이델라리십, 이마티닙, 이파타세르팁, 이보시데닙, 익사조밉, 라파티닙, 라로트렉티닙, 렌바티닙, 로라티닙, 미도스타우린, 네라티닙, 니라파립, 올라파립, 오시머티닙, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 루카파립, 룩소리티닙, 소니데깁, 소라페닙, 수니티닙, 탈라조파립, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 베네토클락스 및 비스모데집, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다.

[0597] 항신생물제(antineoplastic agent)에는 예를 들어 알킬화제, 백금 배위 착물, 세포독성 항생제, 항대사제, 생물학적 반응 조절제, 히스톤 데아세틸레이트(HDAC) 억제제, 호르몬제, 단일클론 항체, 성장 인자 억제제, 탁산, 토포이소머라제 억제제, *빈카(Vinca)* 알칼로이드 및 기타 제제(miscellaneous agent)가 포함된다.

[0598] 알킬화제에는 알트레타민, 벤다무스틴, 부술판, 카르무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 다카바진, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로미드, 티오테파 및 트라벡테딘이 포함된다.

[0599] 백금 배위 착체에는 카보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴이 포함된다.

[0600] 세포독성 항생제에는 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신 및 발루비신이 포함된다.

[0601] 항대사물질에는 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 프랄라트렉세이트 및 트리메트렉세이트와 같은 항엽산제(antifolate); 아자티오프린, 클라드리빈, 플루다라빈, 메르캅토퓨린 및 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 및 아자시티딘, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루오로우라실, 젬시타빈 및 트리플루리딘/티프라실과 같은 피리미딘 유사체가 포함된다.

[0602] 생물학적 반응 조절제는 알데스류킨(IL-2), 데닐류킨 디프티톡스 및 인터페론 감마를 포함한다.

[0603] 히스톤 데아세틸라제 억제제에는 벨리노스타트(belinostat), 파노비노스타트(panobinostat), 로미뎁신

(romidepsin) 및 보리노스타트(vorinostat)가 포함된다.

[0604] 내분비계 치료제(즉, 호르몬 치료제)에는 항안드로겐제, 항에스트로겐제, 성선 자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 유사체 및 펩티드 호르몬이 포함된다. 항에스트로겐의 예에는 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄과 같은 아로마타제 억제제; 풀베스트란트, 엘라세스트란트(RAD-1901, Radius Health/Menarini), 암세네스트란트(SAR439859, Sanofi), 기레데스트란트(GDC9545, Roche), RG6171(Roche), 카미제스트란트(AZD9833, AstraZeneca), AZD9496(AstraZeneca), 린토데스트란트(G1 Therapeutics), ZN-c5(Zentalis), LSZ102(Novartis), D-0502(Inventisbio), LY3484356(Eli Lilly), SHR9549(Jiansu Hengrui Medicine)와 같은 SERD; 및 타목시펜, 랄록시펜, 토레미펜, 라소폭시펜, 바제독시펜, 아피목시펜과 같은 SERM이 포함된다. GnRH 유사체의 예로는 데가렐릭스, 고세렐린, 히스트렐린, 류프롤리드, 및 트립토렐린이 포함된다. 펩타이드 호르몬의 예는 란레오티드, 옥트레오티드, 및 파시레오티드가 포함된다. 항안드로겐의 예에는 아비라테론, 아팔루타마이드, 비칼루타마이드, 시프로테론, 엔잘루타마이드, 플루타마이드 및 닐루타마이드, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이 포함된다.

[0605] 단클론 항체에는 다음이 포함된다: 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌툭시맙, 세미플리맙, 세툭시맙, 다라투무맙, 디누툭시맙, 두르발루맙, 엘로투주맙, 젬투주맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 모가물리주맙, 목세투모맙 파수독스, 네시투무맙, 니볼루맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 파니투무맙, 퀌브롤리주맙. 페르투주맙, 라무시루맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 및 트라스투주맙.

[0606] 탁산에는 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀 및 파클리탁셀 알부민 안정화된 나노입자 제형이 포함된다.

[0607] 토포이소머라제 억제제에는 에토포사이드, 이리노테칸, 테니포사이드 및 토포테칸이 포함된다.

[0608] *빈카* 알칼로이드에는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다.

[0609] 기타 항신생물제에는 아스파라기나제(페가스파르가제), 벡사로텐, 에리불린, 에베로리무스, 하이드록시우레아, 익사베필론, 레날리도마이드, 미토탄, 오마세탁신, 포말리도마이드, 타그락소푸스프, 텔로트리스타트, 템시롤리무스, 탈리도마이드 및 베네토클락스가 포함된다.

[0610] 일부 실시양태에서, 추가 항암제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 아비라테론 아세테이트; 아칼라브루티닙; 아도-트라스투주맙 엠탄신; 아파티닙 디말레에이트; 아피목시펜; 알데스류킨; 알렉티닙; 알렘투주맙; 알페리십; 아미포스틴; 아나스트로졸; 아팔루타마이드; 아프레피탄트; 삼산화비소; 아스파라기나제 에르위니아 크리산테미; 아테졸리주맙; 아바프리티닙; 아벨루맙; 악시카브타진 실로류셀; 악시티닙; 아자시티딘; AZD9833(AstraZeneca); AZD9496(AstraZeneca); 바제독시펜; 벨리노스타트; 벤다무스틴 하이드로클로라이드; 베바시주맙; 벡사로텐; 비칼루타마이드; 비니메티닙; 블레오마이신 설페이트; 블리나투모맙; 보르테조밉; 보수티닙; 브렌툭시맙 베도틴; 브리가티닙; 카바지탁셀; 카보잔티닙-s-말레이트; 칼라스파가제 페골-mknl; 카페시타빈; 카플라시주맙-yhdp; 카프마티닙 하이드로클로라이드; 카보플라틴; 카르필조밉; 카무스틴; 세미플리맙-rwlc; 세리티닙; 세툭시맙; 클로람부실; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈; 코비메티닙; 코판리십 하이드로클로라이드; 크리조티닙; 사이클로포스파미드; 시타라빈; D-0502(인벤티스바이오); 다브라페닙 메실레이트; 다카바진; 다코미티닙; 닥티노마이신; 다라투무맙; 다라투무맙 및 히알루로니다제-fihj; 다베포에틴 알파; 다롤루타마이드; 다사티닙; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 데피브로타이드 나트륨; 데가렐릭스; 데닐류킨 디프티톡스; 데노수맙; 덱사메타손; 덱스라족산 하이드로클로라이드; 디누툭시맙; 도세탁셀; 독소루비신 하이드로클로라이드; 더발루맙; 듀벨리십; 엘라세스트란트; 엘로투주맙; 엘트롬보팍 올라민; 에마팔루맙-lzsg; 에나시데닙 메실레이트; 엔코라페닙; 엔포투맙 베도틴-ejfv; 엔트렉티닙; 엔잘루타마이드; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에포에틴 알파; 에르다피티닙; 에리불린 메실레이트; 에를로티닙 하이드로클로라이드; 에토포사이드; 에토포시드 포스페이트; 에베로리무스; 엑세메스탄; fam-트라스투주맙 데룩스테칸-nxki; 페드라티닙 하이드로클로라이드; 필그라스팀; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루타미드; 포스타마티닙 디나트륨; 풀베스트란트; 게피티닙; 젬시타빈 하이드로클로라이드; 젬투주맙 오조가미신; 길테리티닙 푸마레이트; 글라스데집 말레에이트; 글루카르피다제; 고세렐린 아세테이트; 그라니세트론; 그라니세트론 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이브리투모맙 티욱세탄; 이브루티닙; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이델라리십; 이포스파마이드; 이마티닙 메실레이트; 이미퀴모드; 이노투즈맙 오조가미신; 인터페론 알파-2b 재조합체; 이오벤구안 I-131; 이파타서팁; 이필리무맙; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 이사툭시맙-irfc; 이보시데닙; 익사베필론; 익사조밉 시트레이트; 란레오타이드 아세테이트; 라파티닙 디토실레이트; 라로트렉티닙 설페이트; 라소폭시펜; 레날리도마이드; 렌바티닙 메실레이트; 레트로졸; 류코보린 칼슘; 류프롤리드 아세테이트; 로무스틴; 로라티닙; LSZ102(Novartis); 루비넥테딘; LY3484356(Lilly); 메게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 멜팔란

하이드로클로라이드; 메르캅토푸린; 메토트렉세이트; 미도스타우린; 미토마이신; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 모가물리주맙-kpkc; 목세투모맙 파수도톡스-tdfk; 네시투무맙; 넬라라빈; 네라티닙 말레에이트; 닐로티닙; 닐루타마이드; 니라파립 토실레이트 일수화물; 니볼루맙; 오비누투주맙; 오파투무맙; 올라파립; 오마세탁신 메페숙시네이트; 온단세트론 하이드로클로라이드; 오시머티닙 메실레이트; 옥살리플라틴; 파클리탁셀; 파클리탁셀 알부민 안정화된 나노입자 제형; 팔리페르민; 팔로노세트론 하이드로클로라이드; 파미드로네이트 디나트륨; 파니투무맙; 파노비노스타트; 파조파닙 하이드로클로라이드; 페가스파가제; 페그필그라스팀; 페그인터페론 알파-2b; 펨브롤리주맙; 페메트렉시드 디나트륨; 페미가티닙; 페르투주맙; 펙시다르티닙 하이드로클로라이드; 플레릭사포; 폴라투주맙 베도틴-piiq; 포말리도마이드; 포나티닙 하이드로클로라이드; 프랄라트렉세이트; 프레드니손; 프로카바진 하이드로클로라이드; 프로프라놀롤 하이드로클로라이드; 라듐 223 디클로라이드; 랄록시펜 하이드로클로라이드; 라무시루맙; 라스부리카제; 라불리주맙-cwvz; 재조합 인터페론 알파-2b; 레고라페닙; RG6171(Roche); 린토데스란트; 리프레티닙; 리툭시맙; 로라피탄트 하이드로클로라이드; 로미뎁신; 로미플로스티임; 루카파립 캄실레이트; 룩소리티닙 포스페이트; 사시투주맙 고비테칸-hziy; SAR439859(사노피); 셀리넥서; 셀퍼카티닙; 셀루메티닙 설페이트; SHR9549(Jiansu Hengrui Medicine); 실툭시맙; 시푸류셀-t; 소니데깁; 소라페닙 토실레이트; 타그락소푸스프-erzs; 탈라조파립 토실레이트; 탈리모게네 라헤르파렙베크(talimogene laherparepvec); 타목시펜 시트레이트; 타제메토스타트 하이드로브로마이드; 테모졸로마이드; 템시롤리무스; 탈리도마이드; 티오구아닌; 티오테파; 티사겐류클루셀; 토실리주맙; 토포테칸 하이드로클로라이드; 토레미펜; 트라벡테딘; 트라메티닙; 트라스투주맙; 트라스투주맙 및 히알루로니다제-oysk; 트리플루리딘 및 티피라실 하이드로클로라이드; 투카티닙; 우리딘 트리아세테이트; 발루비신; 반데타닙; 베무라페닙; 베네토클락스; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 비스모데깁; 보리노스타트; 자누브루티닙; 지브-아플리베르셉트; ZN-c5(Zentalis); 및 졸레드론산; 또는 전술한 것들의 유리 염기, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물 형태; 또는 이들의 조합.

[0611] 이들 및 다른 측면은 본원에 포함된 교시로부터 명백해질 것이다.

[0612] PF-07104091은 미국 특허 번호 11,014,911에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0613] PF-07220060은 미국 특허 번호 10,766,884에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0614] 실시예

[0615] 다음 실시예는 단지 본 발명을 예시하는 것이며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 되며, 이는, 이들 실시예 및 그의 다른 등가물은 본 발명 및 첨부된 청구범위에 비추어 당업자에게 명백해질 것이기 때문이다.

[0616] 실시예 1 - 스페로이드 성장 억제

[0617] NCI-H1792 및 NCI-H23 폐 선암종(LUAD) 세포주를 ATCC에서 입수하고, ATCC 지침에 따라 10% 소 태아 혈청 및 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지에서 유지했다. 세포를 5% CO_2로 37℃의 가습 인큐베이터에서 유지했다.

[0618] 스페로이드 분석은 Nexcelom & Thermo Fisher Scientific의 96웰 초저 부착 플레이트(ULA-96U)에서 수행되었다. 200개의 NCI-H1792 또는 NCI-H23 세포를 각 초저 부착 플레이트의 웰당 200 μL의 완전 성장 배지(처리 그룹당 n = 10 내지 12웰)에 분배하여, 처리 시작 전에 200 내지 250 μm의 직경을 갖는 웰당 하나의 스페로이드를 형성할 수 있었다(세포 시딩 수는 이전에 최적화되어 형성된 스페로이드가 이 원하는 치수를 보유하도록 함). 스페로이드 형성을 돕기 위해, 분배된 세포를 초저 부착 플레이트에서 6분 동안 220 x g로 원심분리하고, 처리 시작 전 4일 동안 컴팩트(compact) 스페로이드를 형성하도록 허용했다. 스페로이드가 형성된 후, 스페로이드를 방해하지 않으면서 각 웰에서 150 μL의 배지를 흡인하고(aspirate), 단일 제제 화합물(팔보시클립, PF-07220060, PF-07104091) 또는 이들의 선택된 조합물을 함유하는 동일한 부피의 새로운 RPMI 배지를 첨가했다. 웰 내 각 화합물의 최종 농도는 다음과 같다: 30 nM 팔보시클립; 300 nM PF-07220060 또는 PF-07104091. DMSO(0.01%)를 비히클 대조군으로 사용했다. DMSO와 모든 화합물을 세포 배지에 희석했다. 배지와 화합물은 3일과 4일 간격으로 주당 2회 보충되었다. 스페로이드를 방해하지 않고 웰당 150 μL의 배지를 흡인한 다음 동일한 부피의 미리 혼합된 배지/화합물 용액을 스페로이드에 추가하여 보충을 실행했다. 스페로이드 직경은 분석 기간 동안 매주 2회(제3일 또는 제4일 마다) 각 배지 교체 직후에 정량화되었다.

[0619] 종양 타원체의 평균 직경을 GraphPad Prism 8에 표시하고 AUC를 계산했다. AUC 기준선은 비히클(DMSO) 대조군에서 0일째의 평균 종양 스페로이드 직경에 의해 결정되었다. 스페로이드 성장 억제, 즉 SGI는 다음과 같이 계산

되었다: SGI = (1 -AUC 치료/AUC DMSO) x 100%. 모든 처리 부문(arm)에 대한 SGI는 비히클(DMSO) 처리된 스페로이드가 이의 최대 직경에 도달하는 시점(보통 1 mm에 가까우나, 이는 세포주마다 다를 수 있음)에서 유도되었고, 이는 비히클(DMSO) 처리된 스페로이드에 대해 취한 마지막 시점에 해당한다. SEM은 테스트 그룹당 n = 10 내지 12개의 웰을 기준으로 계산되었다.

[0620] 폐 선암종 다세포 종양 스페로이드(MCTS)의 성장을 시간에 따라 모니터링하여 다음을 평가했다: (i) 반응 진폭(SGI) 및 (ii) 단일 제제로서의 CDK4 억제제 PF-07220060에 대한 반응 기간, 및 CDK4 억제제 PF-07220060와 CDK2 억제제 PF-07104091과의 조합에 대한 반응 기간.

[0621] PF-07220060 및 PF-07104091은, 인간에서 팔보시클립(자유 평균 혈장 농도 30 nM)보다 더 높은 내약성(tolerated) 임상 노출(용량-제한 독성 감소로 인함)을 달성할 것으로 예상된다. 따라서, 스페로이드를 300 nM의 PF-07220060 또는 PF-07104091로 처리하고, 임상적으로 관련된 농도인 30 nM의 팔보시클립과 비교했다. PF-07104091 처리는 NCI-H1792 및 NCI-H23 스페로이드를 PF-07220060에 민감하게 만들었는데, 이는 두 제제를 함께 사용하면 두 화합물을 단독으로 사용할 때보다 항종양 효과가 증가한다는 것을 나타낸다. 더욱이, 300 nM PF-07220060 + 300 nM PF-07104091은 30 nM 팔보시클립 + 300 nM PF-07104091에 비해 우수한 스페로이드 성장 억제를 나타냈다. 데이터는 표 1에 제공된다.

표 1

[0622]

처리 요약 및 관찰된 스페로이드 성장 억제(SGI)			
세포주	처리	SGI(%)	일
NCI-H1792	30nm팔보시클립	54	14
	300nmPF-07220060	81	14
	300nmPF-07104091	12	14
	30nm팔보시클립 + 300nmPF-07104091	51	14
	300nmPF-07220060 + 300nmPF-07104091	94	14
NCI-H23	30nm팔보시클립	9	14
	300nmPF-07220060	35	14
	300nmPF-07104091	9	14
	30nm팔보시클립 + 300nmPF-07104091	31	14
	300nmPF-07220060 + 300nmPF-07104091	63	14

[0623] 실시예 2 - CDK4 억제제 PF-07220060과 조합된 PF-07104091에 의한 ER+ 인간 유방암 세포의 증식 억제

[0624] PF-07104091 및 PF-07220060의 조합 효과는 MCF7 및 T47D BC 세포주를 사용한 세포 증식 분석에서 평가되었다. 각 화합물은 두 세포 모델 모두에서 강력한 단일 제제 용량 의존적 성장 억제를 나타냈다.

[0625] 약물 조합은 투여량 등가 원리(Dose Equivalence Principle)와 로에베 부피 점수를 사용하여 분석되었다. 투여량 등가 원리를 사용하여 시너지 효과를 모델링할 때, 조합 화합물의 로에베 부피 점수는 화합물 자가-교차 대조군보다 높아야 하며, 조합 화합물의 CI(Combination Index) 점수는 화합물 자가-교차 대조군보다 낮아야 한다. PF-07104091과 PF-07220060의 조합은 MCF7 유방암 세포주(표 2) 및 T47D 유방암 세포주(표 3)의 자가-교차 대조군과 비교하여 이 두 가지 메트릭스(metrics)인 로에베 부피 및 CI에 대해 유리한 프로파일을 입증했다. 증식 방지 임계값을 70%로 설정한 이소볼로그램은 시너지 반응을 확인했다. 로에베 부피, CI 값 및 이소볼로그램을 기반으로, MCF7 모델에서 볼 수 있는 가장 높은 조합 이점을 갖는 이러한 세포주에서 적당한 조합 시너지 효과가 관찰되었다.

표 2

[0626]

MCF7 세포에서의 PF-07220060과 조합된 PF-07104091에 의한 ER+ 인간 유방암 세포의 증식 억제							
설명	조합물 명칭	최고의 CI	최고의 CI 오차	최고의 CI 수준	로에베 부피	로에베 부피 오차	N
조합물	PF-07104091xPF-07220060	0.75	0.02	70	0.74	0.02	8
자가-교차 대조군	PF-07104091x PF-07104091	1.04	0.03	70	-0.08	0.08	4
	PF-07220060x PF-07220060	1.06	0.01	70	-0.02	0.04	2

표 3

[0627]

T-47D 세포에서의 PF-07220060과 조합된 PF-07104091에 의한 ER+ 인간 유방암 세포의 증식 억제							
설명	조합물	최고의 CI	최고의 CI 오차	최고의 CI 수준	로에베 부피	로에베 부피 오차	N
조합물	PF-07104091xPF-07220060	0.91	0.01	70	0.54	0.02	8
자가-교차 대조군	PF-07104091x PF-07104091	0.95	0.03	70	0.01	0.05	4
	PF-07220060x PF-07220060	0.97	0.12	70	0.00	0.06	2

[0628] 실시예 3 - 유방암 종양 모델에서의 PF-07220060과 조합된 PF-07104091의 항종양 효능

[0629] **방법**

[0630] **생체 내 효능 평가 및 통계 분석**

[0631] 암컷 NSG 마우스(Jackson Lab)에서의 등 부위에 단편(27 mm^3 내지 64 mm^3 크기)을 피하 이식했다. T47D, HCC1428 및 ST941PBR 연구를 위한 모든 마우스에는 8.5 μg/mL 에스트라디올 워터(β-Estradiol Sigma-Aldrich, 카탈로그 번호 E2758-5G)를 보충하고, 연구가 끝날 때까지 자유롭게 제공했다. 생체내 효능 연구를 위해, 종양 부피 및 체중을 일주일에 2회 측정했다. 종양 부피는 [(길이 x 너비 x 너비)/2)] 공식을 사용하여 계산되었다. TGI는 100*(1-ΔT/ΔC)로 계산되었다. ΔC(ΔT)는 평가일의 비히클(처리) 그룹의 평균 종양 부담(tumor burden)에서 치료 첫날(0일)의 비히클(처리) 그룹의 평균 종양 부담을 빼서 수득되었다. 비히클 처리된 마우스의 평균 종양 부피가 종양 컷오프 크기에 도달했을 때 ANCOVA를 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0632] **HR+/HER2- T47D 유방암 모델에서 PF-07220060 또는 팔보시클립과 조합된 PF-07104091의 생체내 효능 평가**

[0633] T47D 모델은 계대(passage) 3 종양 단편을 수용자 마우스에 이식하여 확립되었다. T47D 기증자 마우스를 확립하기 위해, 종양 세포(50% Cultrex® 기저막 매트릭스를 갖는 마우스당 5 x 10^6 세포)를 암컷 NSG 마우스에 피하 이식했다. 일단 700 내지 800 mm^3의 범위에 도달하면, 연구 확장을 위해 기증자 종양을 2차 수용자 마우스에 이식했다. 종양 부피가 101 mm^3 내지 255 mm^3 범위에 도달했을 때, 종양 보유 마우스를 그룹(그룹당 n = 8)으로 무작위로 배정하고, 1) 비히클(물 중 0.1% Tween 80를 갖는 0.5% MC); 2) 150 mg/kg의 PF-07104091; 3) 60 mg/kg의 PF-07220060; 4) 10 mg/kg의 PD-0332991; 5) 150 mg/kg의 PF-07104091 + 60 mg/kg의 PF-07220060; 6) 150 mg/kg의 PF-07104091 + 10 mg/kg의 팔보시클립으로 투여하였다. PF-07104091(로트 016), PF-07220060(로트 019) 및 PD-0332991(로트 GR08498)을 (PO.) BID(7시간 간격) 투여했다. 모든 마우스는 41일까지 지속적으로 처리되었다. TGI는 첫 번째 투여 후 41일에 평가되었다.

[0634] **HR+/HER2- HCC1428 유방암 모델에서 PF-07220060 또는 팔보시클립과 조합된 PF-07104091의 생체내 효능 평가**

[0635] HCC1428 모델은 계대 4 종양 단편을 수용자 마우스에 이식함으로써 확립되었다. HCC1428 기증자 마우스를 확립하기 위해, 종양 세포(50% Cultrex® 기저막 매트릭스를 갖는 마우스당 5 x 10^6 세포)를 암컷 NSG 마우스에 피하 이식했다. 일단 700 내지 800 mm^3의 범위에 도달하면, 연구 확장을 위해 기증자 종양을 2차 수용자 마우스에 이식했다. 종양 부피가 100 mm^3 내지 272 mm^3 범위에 도달했을 때, 종양 보유 마우스를 그룹(그룹당 n = 10)으로 무작위로 배정하고, 1) 비히클(물 중 0.1% Tween 80를 갖는 0.5% MC); 2) 150 mg/kg의 PF-07104091; 3) 60 mg/kg의 PF-07220060; 4) 10 mg/kg의 PD-0332991; 5) 150 mg/kg의 PF-07104091 + 60 mg/kg의 PF-07220060; 6) 150 mg/kg의 PF-07104091 + 10 mg/kg의 팔보시클립으로 투여하였다. PF-07104091(로트 016), PF-07220060(로트 019) 및 PD-0332991(로트 GR08498)을 (PO.) BID(7시간 간격) 투여했다. 모든 마우스는 42일까지 지속적으로 처리되었다. TGI는 첫 번째 투여 후 42일에 평가되었다.

[0636] **생체내 팔보시클립-획득 내성 HR+/HER2-BCPDX 모델 ST941PBR의 확립**

[0637] ST941PBR 팔보시클립 내성 모델은 텍사스주 샌안토니오 소재 XENOSTART™ LLC에서 구입했다. 본 발명자들은

ST941PBR 종양 보유 마우스에 50 mg/kg의 PD-0332991, PO QD + 10 mg/kg의 풀베스트란트 SC로 첫 주에 2회, 이후 매주 지속적으로 처리하여 하우스내 모델을 확립했다. TGI 연구를 위한 기증자를 전파하기 위해, 종양을 수용자 마우스에 이식했다. 재이식 1주일 후, 수용자 마우스는 팔보시클립 + 풀베스트란트를 지속적으로 처리하였다(상기에서 설명한 투여 일정). 동일한 치료 섭생법으로 1 내지 2회 연속(serial) 생체내 증식을 실시한 후, 연구 확장을 위해 700 내지 800 mm^3 범위의 내성 종양을 재이식했다. 나머지 종양 단편은 향후 사용을 위해 생존 가능하게 냉동되었다.

[0638] 치료에 대한 내성을 확인하기 위해, ST941PBR 종양 보유 마우스(p12)는 상기에서 설명한 것과 동일한 치료 일정을 사용하여 팔보시클립(50 mg/kg) + 풀베스트란트(10 mg/kg)를 투여받았다.

[0639] **ST941PBR PDX 모델에서 PF-07220060 또는 팔보시클립과 조합된 PF-07104091의 생체내 효능 평가**

[0640] ST941PBR(p11) 종양 단편을 이식하여 살아있는 기증자 마우스를 확립했다. 일단 700 내지 800 mm^3의 범위에 도달하면, 연구 확장을 위해 기증자 종양을 2차 수용자 마우스에 이식했다. 내성 클론을 유지하기 위해, ST941PBR 종양 보유 마우스를 50 mg/kg의 PD-0332991, PO. QD + 10 mg/kg의 풀베스트란트, SC로 첫 주에 2회, 이후 10주 동안 매주 지속적으로 처리하였다. 처리는 연구 등록을 위한 무작위 배정일까지 이식 1주일 후에 시작되었다. 종양 부피가 121 mm^3 내지 228 mm^3의 범위에 도달했을 때, 종양 보유 마우스를 그룹(그룹당 n = 10)으로 무작위로 배정하고, 1) 비히클(물 중 0.1% Tween 80를 갖는 0.5% MC); 2) 150 mg/kg의 PF-07104091; 3) 60 mg/kg의 PF-07220060; 4) 10 mg/kg의 PD-0332991; 5) 150 mg/kg의 PF-07104091 + 60 mg/kg의 PF-07220060; 6) 150 mg/kg의 PF-07104091 + 10 mg/kg의 팔보시클립; 7) 10 mg/kg의 PD-0332991 + 10 mg/kg의 풀베스트란트; 8) 50 mg/kg의 PD-0332991 + 10 mg/kg의 풀베스트란트로 투여하였다. PF-07104091(로트 016), PF-07220060(로트 019), PF-06873600(로트 022) 및 PD-0332991(로트 GR08498)을 10 mg/kg으로(PO) BID(7시간 간격) 투여했다. 모든 마우스는 28일까지 지속적으로 처리되었다. TGI는 첫 번째 투여 후 28일에 평가되었다.

[0641] **결과 및 논의**

[0642] PF-07104091은 또한 3개의 HR+, HER2-BC모델(T47D, HCC1428 및 팔보시클립-내성 ST941PBR PDX)에서 단일 제제로서 및 팔보시클립 또는 PF-07220060과의 조합으로 평가되었다. 처리제는 표 4에 표시된 mg/kg(mpk) 용량으로 PO, BID 투여했다(단, 50 mg/kg QD 팔보시클립 그룹과 SC 풀베스트란트를 첫 주에 2회, 이후 매주 1회 투여한 것은 제외함). 3개 모델 중 10개 모델에서 치료 기간 전체에 걸쳐 유의한 체중 변화나 기타 임상 관찰이 나타나지 않았다(임상 병리학은 수행되지 않음).

[0643] T47D 모델에서, PF-07104091, PF-07220060 및 팔보시클립 단일 제제 처리는 비히클에 비해 유의한 TGI 효능을 나타냈다($p<0.05$). PF-07104091 + PF-07220060 처리는 PF-07220060(TGI 73%) 또는 PF-07104091(TGI 82%) 단독요법에 비해 상당히 향상된 효능(TGI 106%)을 나타냈다($p<0.05$ vs 15 단일 제제 중 어느 하나). PF-07104091 + 팔보시클립(TGI 100%)도 단독요법에 비해 유의하게 향상된 효능을 나타냈다($p<0.05$ vs 단일 제제 중 어느 하나).

[0644] HCC1428 모델에서, PF-07104091, PF-07220060 및 팔보시클립 단일 제제 처리 각각은 또한 비히클에 비해 유의한 TGI 효능을 나타냈다($p<0.05$). 20 PF-07104091 + PF-07220060 처리는 PF-07220060(TGI 89%) 또는 PF-07104091(TGI 95%) 단독요법에 비해 상당히 향상된 효능(TGI 110%)을 나타냈다(표 4).

[0645] 팔보시클립 내성 ST941PBR PDX 모델에서, 풀베스트란트와 조합된 팔보시클립(10 mg/kg BID 또는 50 mg/kg QD) 처리는 유의미하지만, 최소 반응(비히클 대비 각각 30% 및 26% TGI)을 보여 획득된 내성을 확인했다(표 4). 팔보시클립과 조합된 PF-07104091은 비히클 또는 PF-07104091(TGI 34%) 또는 팔보시클립 단독요법에 비해 유의한 TGI(49%)를 나타냈다. PF-07220060과 조합된 PF-07104091 처리는 단독요법에 비해 효능이 크게 향상되었다(조합 TGI의 98% 대 PF-07104091 단독요법의 경우 34% 및 PF-07220060 단독요법의 경우 28%). 이 팔보시클립 내성 ST941PBR PDX 모델에서 PF-07104091 + PF-07220060의 조합물은 PF-07104091 + 팔보시클립의 조합물에 비해 상당히 향상된 이점을 제공하였다.

표 4

[0646]

HR+, HER2- 유방암 모델에서 단일 제제로서의, 또는 PF-07220060 또는 팔보시클립과의 조합으로의 PF-07104091 활성				
그룹	처리	T47D 41일차 TGI%	HCC1428 42일차 TGI%	ST941PBR 28일차 TGI%
1	비히클	-	-	-
2	PF-07104091 150mpk BID	82*	95*	24*
3	PF-07220060 60mpk BID	73*	89*	28*
4	팔보시클립 10MPK BID	72*	44*	15
5	PF-07104091 150mpk BID +PF-07220060 60mpk BID	106*[a,b]	110*[a,b]	98*[a,b]
6	PF-07104091 150mpk BID +팔보시클립 10MPK BID	100*[a,c]	106*[a,c]	49*[a,c]
7	팔보시클립 10mpk BID + 풀베스트란트 10mpk(2x 주 1, 이후 Q7Dx4)	해당 없음	해당 없음	30*
8	팔보시클립 50mpk QD + 풀베스트란트 10mpk(2x 주, 이후 Q7Dx4)	해당 없음	해당 없음	26*

[0647] TGI는 T47D(n = 7 내지 8/그룹)의 경우 41일차, HCC1428(n = 10/그룹)의 경우 42일차, ST941PBR(n = 9 내지 10/그룹)의 경우 28일차에 첫 번째 투여 후 평가되었다.

[0648] 비히클 = 물 중 0.1% Tween 80을 갖는 0.5% MC.

[0649] ANCOVA를 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0650] *: 비히클 대비 p <0.05를 나타냄;

[0651] a: PF-07104091 처리 대비 p <0.05를 나타냄;

[0652] b: PF-07220060 대비 p <0.05를 나타냄;

[0653] c: 팔보시클립 대비 p <0.05를 나타냄.

[0654] 실시예 4 - 유방암 종양 모델에서의 PF-07220060과 조합된 저용량 PF-07104091의 항종양 효능

[0655] **방법**

[0656] **생체 내 효능 평가 및 통계 분석**

[0657] 암컷 NSG 마우스(Jackson Lab)에서의 등 부위에 단편(27 mm^3 내지 64 mm^3 크기)을 피하 이식했다. HCC1428, MCF7 및 ST941PBR 연구를 위한 모든 마우스에는 8.5 μg/mL 에스트라디올 워터(β-Estradiol Sigma-Aldrich, 카탈로그 번호 E2758-5G)를 보충하고, 연구가 끝날 때까지 자유롭게 제공했다. 생체내 효능 연구를 위해, 종양 부피 및 체중을 일주일에 2회 측정했다. 종양 부피는 [(길이 x 너비 x 너비)/2)] 공식을 사용하여 계산되었다. TGI는 100*(1-ΔT/ΔC)로 계산되었다. ΔC(ΔT)는 평가일의 비히클(처리) 그룹의 평균 종양 부담(tumor burden)에서 치료 첫날(0일)의 비히클(처리) 그룹의 평균 종양 부담을 빼서 수득되었다. 비히클 처리된 마우스의 평균 종양 부피가 종양 컷오프 크기에 도달했을 때 ANCOVA를 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0658] **HR+/HER2- HCC1428 유방암 모델에서 PF-07220060 또는 팔보시클립과 조합된 PF-07104091의 생체내 효능 평가**

[0659] HCC1428 모델은 계대(passage) 1 종양 단편을 수용자 마우스에 이식하여 확립되었다. HCC1428 기증자 마우스를 확립하기 위해, 종양 세포(50% Cultrex® 기저막 매트릭스를 갖는 마우스당 5 x 10^6 세포)를 암컷 NSG 마우스에 피하 이식했다. 일단 700 내지 800 mm^3의 범위에 도달하면, 연구 확장을 위해 기증자 종양을 2차 수용자 마우스에 이식했다. 종양 부피가 119 mm^3 내지 267 mm^3 범위에 도달했을 때, 종양 보유 마우스를 그룹(그룹당 n = 10)으로 무작위로 배정하고, 1) 비히클(물 중 0.1% Tween 80를 갖는 0.5% MC); 2) PF-07104091 120 mg/kg; 3) PF-07220060 60 mg/kg; 4) PF-06873600 30 mg/kg; 5) 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg; 6) PF-07104091 120 mg/kg + PF-07220060 20 mg/kg; 7) PF-07104091 75 mg/kg + PF-07220060 40 mg/kg; 8) PF-07104091 35 mg/kg + PF-07220060 60 mg/kg으로 투여하였다. PF-07104091(로트 022), PF-07220060(로트

CPo126812-01-SY-5700-01), PF-06873600(로트 022)을 (PO) BID(7시간 간격) 투여했고, 반면 풀베스트란트(로트 20160224-2) 10 mg/kg, 첫 주에 2회 SC, 이후 매주 SC 투여했다. 모든 마우스는 42일까지 지속적으로 처리되었다. TGI는 첫 번째 투여 후 42일에 평가되었다.

[0660] **HR+/HER2- MCF7 유방암 모델에서 PF-07220060 또는 팔보시클립과 조합된 PF-07104091의 생체내 효능 평가**

[0661] MCF7 모델은 4 기증자 종양 단편을 수용자 마우스에 이식함으로써 확립되었다. MCF7 기증자 마우스를 확립하기 위해, 종양 세포(50% Cultrex® 기저막 매트릭스를 갖는 마우스당 5 x 10^6 세포)를 암컷 NSG 마우스에 피하 이식했다. 일단 700 내지 800 mm^3의 범위에 도달하면, 연구 확장을 위해 기증자 종양을 2차 수용자 마우스에 이식했다. 종양 부피가 141 mm^3 내지 231 mm^3 범위에 도달했을 때, 종양 보유 마우스를 그룹(그룹당 n = 10)으로 무작위로 배정하고, 1) 비히클(물 중 0.1% Tween 80를 갖는 0.5% MC); 2) 120 mg/kg의 PF-07104091; 3) 60 mg/kg의 PF-07220060; 4) PF-06873600 30 mg/kg; 5) 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg; 6) PF-07104091 120 mg/kg + PF-07220060 20 mg/kg; 7) PF-07104091 75 mg/kg + PF-07220060 40 mg/kg; 8) PF-07104091 35 mg/kg + PF-07220060 60 mg/kg으로 투여하였다. PF-07104091(로트 022), PF-07220060(로트 CPo126812-01-SY-5700-01), PF-06873600(로트 022) 및 PD-0332991(로트 GR08498)을 (PO) BID(7시간 간격) 투여했고, 반면 풀베스트란트(로트 20160224-2) 10 mg/kg, 첫 주에 2회 SC, 이후 매주 SC 투여했다. 모든 마우스는 29일까지 지속적으로 처리되었다. TGI는 첫 번째 투여 후 29일에 평가되었다.

[0662] **생체내 팔보시클립-획득 내성 HR+/HER2-BCPDX 모델 ST941PBR의 확립**

[0663] ST941PBR 팔보시클립 내성 모델은 텍사스주 샌안토니오 소재 XENOSTART™ LLC에서 구입했다. 본 발명자들은 ST941PBR 종양 보유 마우스에 50 mg/kg의 PD-0332991, PO QD + 10 mg/kg의 풀베스트란트 SC로 첫 주에 2회, 이후 매주 지속적으로 처리하여 하우스내 모델을 확립했다. TGI 연구를 위한 기증자를 전파하기 위해, 종양을 수용자 마우스에 이식했다. 재이식 1주일 후, 수용자 마우스는 팔보시클립 + 풀베스트란트를 지속적으로 처리하였다(상기에서 설명한 투여 일정). 동일한 치료 섭생법으로 1 내지 2회 연속 생체내 증식을 실시한 후, 연구 확장을 위해 700 내지 800 mm^3 범위의 내성 종양을 재이식했다. 나머지 종양 단편은 향후 사용을 위해 생존 가능하게 냉동되었다.

[0664] 치료에 대한 내성을 확인하기 위해, ST941PBR 종양 보유 마우스(p14)는 상기에서 설명한 것과 동일한 치료 일정을 사용하여 팔보시클립(50 mg/kg) + 풀베스트란트(10 mg/kg)를 투여받았다.

[0665] **ST941PBR PDX 모델에서 PF-07220060 또는 팔보시클립과 조합된 PF-07104091의 생체내 효능 평가**

[0666] ST941PBR(p13) 종양 단편을 이식하여 살아있는 기증자 마우스를 확립했다. 일단 700 내지 800 mm^3의 범위에 도달하면, 연구 확장을 위해 기증자 종양을 2차 수용자 마우스에 이식했다. 내성 클론을 유지하기 위해, ST941PBR 종양 보유 마우스를 50 mg/kg의 PD-0332991, PO. QD + 10 mg/kg의 풀베스트란트, SC로 첫 주에 2회, 이후 10주 동안 매주 지속적으로 처리하였다. 처리는 연구 등록을 위한 무작위 배정일까지 이식 1주일 후에 시작되었다. 종양 부피가 137 mm^3 내지 216 mm^3의 범위에 도달했을 때, 종양 보유 마우스를 그룹(그룹당 n = 10)으로 무작위로 배정하고, 1) 비히클(물 중 0.1% Tween 80를 갖는 0.5% MC); 2) 120 mg/kg의 PF-07104091; 3) 60 mg/kg의 PF-07220060; 4) PF-06873600 30 mg/kg; 5) 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg; 6) PF-07104091 120 mg/kg + PF-07220060 20 mg/kg; 7) PF-07104091 75 mg/kg + PF-07220060 40 mg/kg; 8) PF-07104091 35 mg/kg + PF-07220060 60 mg/kg으로 투여하였다.

[0667] PF-07104091(로트 021), PF-07220060(로트 CPo126812-01-SY-5700-01), PF-06873600(로트 022) 및 PD-0332991(로트 GR08498)을 (PO) BID(7시간 간격) 투여했고, 반면 풀베스트란트(로트 20160224-2) 10 mg/kg, 첫 주에 2회 SC, 이후 매주 SC 투여했다. 모든 마우스는 28일까지 지속적으로 처리되었다. TGI는 첫 번째 투여 후 28일에 평가되었다.

[0668] **결과 및 논의**

[0669] PF-07104091 + PF-07220060의 저용량 수준도 평가하여 3개의 HR+, HER2-BC 모델: MCF7, HCC1428 및 팔보시클립-내성 ST941PBR PDX에서 단독 요법인 PF-06873600 및 SOC 팔보시클립 + 풀베스트란트에 비해 조합물이 효능을 향상시킬 수 있는지 테스트했다. 처리제는 표 5에 표시된 mg/kg(mpk) 용량으로 PO, BID 투여했다(단, 10 mg/kg SC 풀베스트란트를 첫 주에 2회, 이후 매주 투여한 것은 제외함). 3개 모델 중 어느 모델에서도 치료 기간 전체

에 걸쳐 유의한 체중 변화나 기타 임상 관찰이 나타나지 않았다(임상 병리학은 수행되지 않음).

[0670] MCF7 모델에서, SOC 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg 및 PF-07104091 120 mg/kg, PF-07220060 60 mg/kg, PF-06873600 30 mg/kg 단일 제제 치료는 비히클 대비 유의한 TGI 효능을 나타냈다(각각 TGI 84%, 60%, 79% 및 70%; $p<0.05$). 저용량의 PF-07104091 + PF-07220060 처리 그룹 - PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg, PF4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg 및 PF-4091 120 mg/kg + PF0060 20 mg/kg은, 비히클, SOC 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg, 및 PF-07104091 120 mg/kg, PF-07220060 60 mg/kg 및 PF-06873600 30 mg/kg의 단일 제제 처리와 비교하여 유의한 퇴행(TGI 106%, 106%, 105%)을 나타냈다. 또한 MCF7 모델에서는 저용량 PF-4091 + PF-0060 그룹들($p>0.05$) 간에 유의한 효능 차이가 없었다.

[0671] HCC1428 모델에서, SOC 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg 및 PF-07104091 120 mg/kg, PF-07220060 60 mg/kg, PF-06873600 30 mg/kg 단일 제제 치료는 비히클 대비 유의한 TGI 효능을 나타냈다(각각 TGI 70%, 79%, 70% 및 97%; $p<0.05$). 저용량의 PF-07104091 + PF-07220060 처리 그룹 - PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg, PF4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg 및 PF-4091 120 mg/kg + PF0060 20 mg/kg은, 비히클, SOC 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg, 및 PF-07104091 120 mg/kg, PF-07220060 60 mg/kg 및 PF-06873600 30 mg/kg의 단일 제제 처리와 비교하여 유의한 퇴행(각각 TGI 110%, 110%, 109%)을 나타냈다. 또한 HCC1428 모델에서는 저용량 PF-4091 + PF-0060 그룹들($p>0.05$) 간에 유의한 효능 차이가 없었다.

[0672] 팔보시클립 내성 ST941PBR PDX 모델에서, 풀베스트란트와 조합된 팔보시클립(10 mg/kg BID) 처리는 최소 반응(비히클 대비 14% TGI)을 보여 획득된 내성을 확인했다(표 5). PF-07220060 60 mg/kg은 최소 반응(TGI 19%, $p>0.05$)을 나타냈고, PF-07104091 120 mg/kg 및 PF-0873600 30 mg/kg은 비히클에 비해 유의미하지만 중간 정도의 효능(각각 TGI 36% 및 47%; $p<0.05$)을 나타냈다. 저용량 PF-07104091 + PF-07220060 처리 그룹 - PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg, PF4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg 및 PF-4091 120 mg/kg + PF-0060 20 mg/kg은 비히클, SOC 팔보시클립 10 mg/kg + 풀베스트란트 10 mg/kg, 및 PF-07104091 120 mg/kg, PF-07220060 60 mg/kg 및 PF-06873600 30 mg/kg의 단일 제제 처리와 비교하여 유의한 억제(각각 TGI 87%, 98%, 94%)를 나타냈다. 저용량 그룹간에는, PF-4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg과 PF-4091 120 mg/kg + PF-0060 20 mg/kg 간에 유의한 효능 차이는 없었으나, PF-4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg 및 PF-4091 120 mg/kg + PF-0060 20 mg/kg 대 PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg 간에는 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

[0673] 결과는, 원발성(primary) 질환의 세포주 모델(MCF7 및 HCC1428)에서 두 가지 제제 중 하나 또는 두 가지 모두의 노출을 낮추고 최대 종양 제어(연구에 대한 회귀)를 유지하는 능력을 보여준다. 치료 내성의 모델에서, 콤보 섭생법에서 CDK2i 용량을 35 mg BID로 낮추는 STR941-PBR은 테스트된 다른 콤보 그룹과 차별화되어 연구에서 TGI가 약간 적고 처리에서 더 강력한 회복을 보여주었다.

표 5

[0674]

HR+, HER2-유방암 모델에서의 PF-07220060과 조합된 저용량 PF-07104091 활성				
그룹	처리	MCF7 29일차 TGI%	HCC1428 42일차 TGI%	ST941PBR 28일차 TGI%
1	비히클	-	-	-
2	PF-07104091 120mpk BID	60*	79*	36*
삼	PF-07220060 60mpk BID	79*	70*	19
4	PF-06873600 30mpk BID	70*	97*	47*
5	팔보시클립 10mpk BID + 풀베스트란트 10mpk(1주에 2회, 이후 Q7D)	84*	70*	14
6	PF-07104091 120mpk BID + PF-07220060 20mpk BID	105*a,b	109*a,b	94*a,b,c
7	PF-07104091 75mpk BID + PF-07220060 40mpk BID	106*a,b	110*a,b	98*a,b,c
8	PF-07104091 35mpk BID + PF-07220060 60mpk BID	106*a,b	110*a,b	87*a,b

[0675] TGI는 MCF7(n = 10/그룹)의 경우 29일차, HCC1428(n = 10/그룹)의 경우 42일차, ST941PBR(n = 9 내지 10/그룹)의 경우 28일차에 첫 번째 투여 후 평가되었다.

[0676] 비히클 = 물 중 0.1% Tween 80을 갖는 0.5% MC.

[0677] ANCOVA를 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0678] *: 비히클 대비 p <0.05를 나타냄;

[0679] a: 단일요법(PF-07104091, PF-07220060, PF-06873600) 대비 p < 0.05를 나타냄;

[0680] b: 팔보시클립 + fulv 대비 p<0.05를 나타냄;

[0681] c: PF-4091 35mpk + PF-0060 60mpk 대비 p <0.05를 나타냄.

[0682] 실시예 5 - 폐 선암종에서의 PF-07104091 및 PF-07220060의 조합 활성

[0683] PF-07104091 및 PF-07220060의 조합 활성은 LUAD에서 단일 제제(s.a,) 또는 조합으로 평가되었다. 데이터는 표 6에 제공된다.

표 6

[0684]

세포주	분자적 특징	PF-0060 (nM) s.a.	PF-4091 (nM) s.a.	PF-0060(111-1000nM) 및 PF-4091 (150-450nM)
H23	KRAS G12C	285	해당 없음	S (95%)
H1792	KRAS G12C	210	해당 없음	CDK2가 활성화되지 않음(CDK2 not active)
H358	KRAS G12C	120	해당 없음	A-S (96%)
H2030	KRAS G12C	950	해당 없음	S(90%)
HCC44(RB-)	KRAS G12C	>1000	해당 없음	CDK4가 활성화되지 않음
SW1573	KRAS G12C	>1000	해당 없음	S (92%)
H1373	KRAS G12C	470	해당 없음	S (93%)
NCI-2291	KRAS G12C/F/V	138	약 1200	A (82%)
A427	KRAS G12D	123.8	275.6	A-S (98%)
NCIH1944	KRAS G13D	398	227	S (92%)
NCI-H2347	KRAS L19F	70	364	A-S (88%)
A549	WT	813.8	574.5	A-S (94%)
ABC1	WT	407.5	716.1	A (70%)
CAL12T	WT	210	220	S (93%)
CALU6	WT	154.7	268.3	A (96%)
HCC2935	WT	141.2	280.3	A (59%)
NCIH2023	WT	310	>450	A (91%)
NCIH2126	WT	255	372	A-S (93%)
NCIH2228(RB mut)	WT	839	약 1000	A-S (76%)

[0685] PF-0060: PF-07220060, PF-4091: PF-0724091

[0686] 블리스(Bliss): A 부가적, S 상승작용적; %inh.: 두 화합물의 최고 용량에서의 최대 콤보 억제율; WT: EGFR, ALK, ROS, BRAF, NTRK1 및 KRAS에 대해 음성

[0687] 실시예 6 - 예비 약물-약물 상호작용(DDI) 위험성 평가

[0688] PF-07104091의 예비 기질/피해자(preliminary substrate/victim) DDI 위험 평가는 임상적으로 관련된 농도에서 PF-07220060을 사용한 정적 기계적 모델을 사용하여 수행되었다(Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, et al. Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction. Drug Metab Dispos 2009;37(8):1658-66.).

[0689] 잠재적인 조합 용량(PF-07220060 300 mg과 PF-07104091 75 mg)을 기반으로, PF-07220060은 PF-07104091 조합형에 대한 잠재적인 가해자(perpetrator) 기반 시토크롬 P450 3A(CYP3A) 시간 의존적 억제(TDI)를 나타낼 것으로 예측되어 약 2의 AUC 비율(AUCR)을 생성했다.

[0690] 잠재적인 CYP3A DDI를 넘어서, 임상적으로 관련된 농도에서 둘 다 가해자 및 기질/피해자로서 PF-07104091과

PF-07220060 사이에 유의한 DDI 위험성을 나타내는 추가 데이터뿐만 아니라 이 조합에 대한 레트로졸 또는 풀베스트란트의 첨가를 나타내는 추가 데이터는 없다.

[0691] 실시예 7 - PF-07104091과 조합하여 투여된 PF-07220060의 안전성, 내약성, PK, PD 및 항종양 활성을 평가하기 위한 1b/2 상 오픈-라벨, 다중심(multicenter), 비무작위, 용량 증량 및 용량 확장 연구

[0692] 전이성 유방암(mBC) 또는 기타 진행성 고형 종양을 가진 참가자(파트 1)에서 및 이중 조합물이 전이성/진행성 mBC를 가진 참가자에 내분비 요법(ET)과 함께 투여되는 경우(파트 2)에서의 PF-07220060 및 PF-07104091(이중 조합물)의 안전성, 내약성, PK, PD 및 항종양 활성을 평가하기 위한 1b/2 상 오픈-라벨, 다중심, 비무작위, 용량 증량 및 용량 확장 연구. 12명의 참가자가 데이터 마감일 현재 4개 용량 코호트(cohort)에 걸쳐 파트 1(용량 증량)에서 이중 조합 요법을 받았다.

[0693] 파트 2에서, 약 6명의 참가자로 구성된 안전 실행이 2개의 삼중 조합물(PF-07220060, PF-07104091 및 풀베스트란트, 또는 PF-07220060, PF-07104091 및 레트로졸) 각각에 등록되어 조합물의 안전성 및 내약성을 확립한다. 파트 2A에는, 이전에 CDK4/6 억제제로 치료를 받은 참가자가 포함되며, 이러한 참가자는 PF-07220060, PF-07104091 및 풀베스트란트의 삼중 약물을 투여받게 된다. 파트 2B에는, CDK4/6 억제제 치료 경험이 없지만 이전에 1 ET로 치료받은 적이 있는 참가자가 포함되며, 이러한 참가자는 PF-07220060, PF-07104091 및 풀베스트란트의 삼중 약물을 투여받게 된다. 파트 2C에는, CDK4/6 억제제 및 진행성 질환에 대한 ET 치료 경험이 없는 참가자가 포함되며, 이들 참가자는 PF-07220060, PF-07104091 및 레트로졸의 삼중 약물을 투여받게 된다.

[0694] PF-07220060 및 PF-07104091의 용량 증량은 베이지안 로지스틱 회귀 모델(Bayesian logistic regression model; BLRM) 권장 사항에 따라 단계적으로 계속될 것이다. 용량 증량은, PF-07220060 및 PF-07104091 조합물의 MTD가 결정되거나 추가 증량을 위한 중단 기준이 충족될 때까지 계속될 것이다. 본 연구에서 테스트할 PF-07220060 및 PF-07104091의 최고 용량은 각각 단일 제제 연구에서 결정된 각 약물의 단일요법 MTD/ 확장 권장 용량(RDE) 보다 높지 않을 것이다. 용량 증량 결정은 또한 이 연구에서 이용 가능한 모든 임상 데이터를 고려할 것이다.

[0695] PF-07220060 및 PF-07104091 모두의 풍부화된(enriched) PK 샘플링을 수행하여 PK 및 DDI 잠재성을 평가할 것이다. 잠재적인 DDI를 평가하기 위해, 파트 1의 참가자는 1일차에 PF-07104091 단일 용량을 투여받게 되며, PF-07104091 투여 후 최대 24시간까지 PK 평가를 받게 된다. 시작 시에, 사이클 1 1일차 참가자는 BID 섭생법으로서 제공된 연속 일정에 따라 PF-07220060 및 PF-07104091을 모두 받게 되며, 다중 투여 후 PK 평가는 사이클 1 15일차에 평가될 것이다. PK 평가는, DDI 평가에 대한 초기 코호트로부터 발생하는 데이터에 기초하여 변형될 수 있다(예: 사이클 1 1일차 평가 제거).

[0696] 파트 1에서는 이중 MTD/RDE를 결정하기 위한 표준 대체 치료 옵션이 없는 전이성/진행성 유방암 및 기타 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 참가자를 등록할 것이다. 각 코호트에는 약 2 내지 4명의 참가자가 등록될 것이다. 용량 확장을 시작하기 전에 최소 6명의 참가자가 PF-07220060 및 PF-07104091의 권장 조합 용량으로 치료를 받게 될 것이다.

[0697] BC를 가진 참가자들은, 다음과 같은 경우 연구자의 판단에 따라 후원자의 승인을 받아 PF-07220060 및 PF-07104091의 조합물의 적어도 2 사이클 후에 풀베스트란트를 받을 수도 있다:

[0698] · 조합 요법으로서 참가자가 받은 PF-07220060 및 PF-07104091의 현재 용량이 BLRM에 의해 안전한 것으로 결정된 경우;

[0699] · 참가자가 DLT 기준을 충족하는 부정적 사건(AE)을 경험하지 않은 경우; 또는

[0700] · DLT 기준을 충족하는 AE가 해결되었으며, 참가자가 DLT 기준을 충족하는 AE 없이 적어도 28일 동안 PF-07220060 및 PF-07104091 조합 요법을 재개한 경우.

[0701] 파트 2(용량 확장)에서는, PF-07220060, PF-07104091 및 ET(레트로졸 또는 풀베스트란트)의 삼중 조합물로 치료되는 진행성 또는 전이성 HR-양성 HER2-음성 BC를 가진 참가자로 구성된 최대 3개의 코호트를 등록할 것이다.

[0702] · 파트 2A에는 이전에 CDK4/6 억제제로 치료를 받은 참가자가 포함될 것이다.

[0703] · 파트 2B에는 CDK4/6 억제제에 대한 경험이 없지만 이전에 1 ET로 치료받은 참가자가 포함될 것이다.

[0704] · 파트 2C에는 CDK4/6 억제제 및 진행성 질환에 대한 ET 치료 경험이 없는 참가자가 포함될 것이다.

[0705] 파트 2A 및 2B 참가자는 사이클 1부터 PF-07220060, PF-07104091 및 풀베스트란트의 삼중 약물로 치료를 받고, 파트 2C참가자는 사이클 1부터 PF-07220060, PF-07104091 및 레트로졸의 삼중 약물로 치료를 받게 될 것이다.

[0706] 새로운 임상 데이터에 따라, PF 07220060 또는 PF-07104091의 전체 또는 중간 용량 수준에서 용량 증량 또는 탈증량(de-escalation) 접근법을 이용하여 조합 RDE를 선택할 것이다. 파트 1에서는 EWOC 기준과 함께 BLRM을 사용하여 MTD를 결정한다.

[0707] 모든 사이클 길이는 28일이며, 치료는 질병의 진행, 통제할 수 없는 독성, 참가자 또는 시험자가 치료를 중단하기로 결정하거나 연구가 종료될 때까지 지속된다. DLT를 포함한 독성을 경험하는 참가자는 PF-07220060 또는 PF-07104091 또는 둘 다의 치료를 용량 수정 또는 중단하여 관리될 수 있다.

[0708] PF-07220060 및 PF-07104091은 BID 연속 일일 투여량으로 경구 투여될 것이다. 내분비 요법, 즉 레트로졸 또는 풀베스트란트와 조합하여 PF-07220060 및 PF-07104091의 최적 투여 섭생법을 가능하게 하기 위해, 새로운 PK 데이터, 안전성, 내약성, 실험실 및 PD에 기초하여 대체 투여 섭생법(들), 일정(들) 및 PK 시점을 고려할 수 있다.

[0709] 데이터 마감일 기준으로, 총 12명의 참가자가 4개 용량 코호트에 걸쳐 파트 1(용량 증량)에서 PF-07104091(선택적 CDK2 억제제)와 조합하여 PF-07220060을 투여받았다.

[0710] 인구통계

[0711] 전체적으로, 55.25년의 평균 나이(SD: 11.19)를 갖는 총 12명의 참가자(여성 11명 및 남성 1명)는 PF-07220060 + PF-07104091을 투여 받았다. 참가자들은 HR+ HER2- 유방암(n=8), 소세포암(n=1), 난소암(n=1), 소세포 폐암(n=1)을 포함한 진행성 암을 가졌고, 아직 보고되지 않은 인원도 있었다(n= 1).

[0712] 치료-응급 모든-원인에 따른 이상 반응(Treatment-Emergent All-Causality Adverse Event)

[0713] 치료를 받은 참가자 12명 중, 10명(83.3%)의 참가자가 총 88건의 치료-응급 이상 반응(TEAE)을 보고했다.

[0714] 모든-원인 중 가장 빈번하게 보고된(≥20%) 원인은 구역(nausea)(58.3%), 설사, 호중구 수 감소 및 백혈구 수 감소(각각 50.0%), 빈혈(41.7%), 림프구 수 감소(33.3%), 피로, 혈소판 수 감소 및 구토(각각 25.0%)였다.

[0715] 4등급 TEAE는 보고되지 않았다. 연구 중에 질환 진행의 5등급 TEAE가 1건 보고되었다.

[0716] 치료-응급 치료-관련 이상 반응

[0717] 12명의 참가자 중 총 10명(83.3%)이 치료-관련 TEAE를 보고했다.

[0718] 가장 자주 보고된(≥20%) 치료 관련 AE는 구역(58.3%), 설사, 호중구 수 감소 및 백혈구 수 감소(각각 50.0%), 림프구 수 감소(33.3%), 빈혈, 피로, 혈소판 수 감소 및 구토(각각 25.0%)였다.

[0719] 연구 기간 동안 4등급 또는 5등급 치료-관련 TEAE는 보고되지 않았다.

[0720] 용량-제한 독성

[0721] 데이터 마감일 현재, PF-07220060 300 mg BID + PF-07104091 150 mg BID를 받은 참가자 1명에게서 보고된 DLT(3등급 피로)가 1건 있었다.

[0722] 중단으로 이어지는 이상 반응

[0723] 부작용으로 인해 연구 약물 투여를 중단한 참가자는 없었다.

[0724] 심각한 이상 반응 및 사망

[0725] 연구 치료제와 관련된 심각한 이상 반응(SAE) 또는 사망은 보고되지 않았다. 파트 1 PF-07220060 200 mg BID + PF-07104091 75 mg BID 치료 그룹의 한 참가자는 호흡곤란의 SAE를 보고했다. 파트 1 PF-07220060 300 mg BID + PF-07104091 150 mg BID 치료 그룹의 또 다른 참가자는 사망을 초래한 질병 진행의 SAE를 보고했다. 두 SAE 모두 연구 치료제와 관련이 없었다.