(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0108867
(43) 공개일자 2020년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 38/09 (2019.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7022923
(22) 출원일자(국제) 2019년01월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년08월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/012720
(87) 국제공개번호 WO 2019/136451
국제공개일자 2019년07월11일
(30) 우선권주장
62/614,952 2018년01월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
쥐원 쎄라퓨틱스, 인크.
미국 27709 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 스위트 200 파크 오피시스 드라이브 700
(72) 발명자
벨렌, 앤드류
미국 27709 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 스위트 100 리서치 커먼스 4501 티더블유 알렉산더 드라이브 79 쥐원 쎄라퓨틱스, 인크. 내
스트럼, 제이, 코펠란드
미국 27709 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 스위트 100 리서치 커먼스 4501 티더블유 알렉산더 드라이브 79 쥐원 쎄라퓨틱스, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

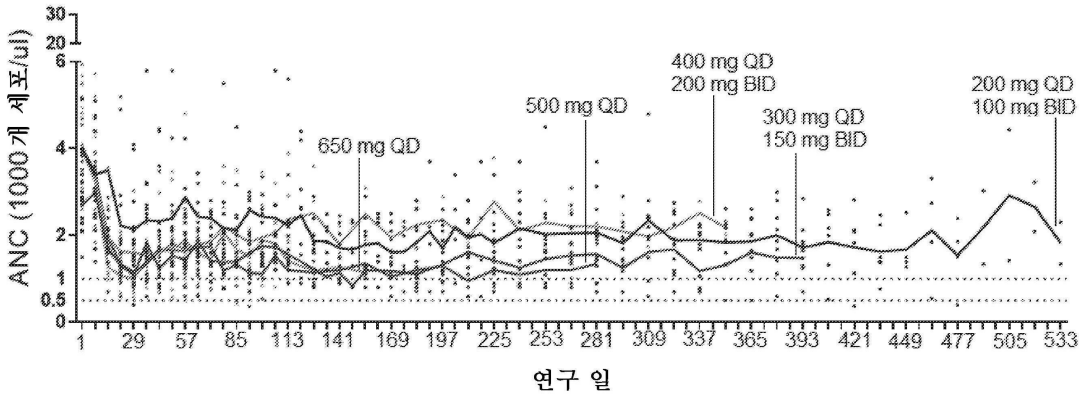
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **G1T38 우수한 투여 요법**

(57) 요 약

5 미만의 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비 및/또는 투여 22 일째에 1.25 이하의 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비를 제공하는 G1T38 인간 경구 투여 요법.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/565 (2013.01)
A61K 38/09 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 9/48 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장
62/679,575 2018년06월01일 미국(US)
62/788,017 2019년01월03일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간에서 5 미만의 (평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비를 제공하는, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경구 전달을 위한 투여 요법.

청구항 2

제1항에 있어서, (평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비가 3 미만인 투여 요법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, (평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비가 2.25 미만인 투여 요법.

청구항 4

투여 22 일째에 1.25 미만의 인간의 (평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비를 제공하는, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경구 전달을 위한 투여 요법.

청구항 5

제4항에 있어서, 평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비가 1.0 미만인 투여 요법.

청구항 6

약 1200 h*ng/mL 미만의 평균 $AUC_{(0-24)ss}$를 제공하는, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경구 전달을 위한 투여 요법.

청구항 7

약 75 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 제공하는, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경구 전달을 위한 투여 요법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 염이 화합물 II인 투여 요법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 투여 형태가 제공되는 것인 투여 요법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 액체-충전된 캡슐 투여 형태가 제공되는 것인 투여 요법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 겔-기재 액체 투여 형태가 제공되는 것인 투여 요법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 염이 화합물 II의 형태 B인 투여 요법.

청구항 13

제10항에 있어서, 약 200 mg의 화합물 II의 형태 B가 1일 1회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 14

제10항에 있어서, 약 300 mg의 화합물 II의 형태 B가 1일 1회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 15

제10항에 있어서, 약 400 mg의 화합물 II의 형태 B가 1일 1회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 16

제10항에 있어서, 약 500 mg의 화합물 II의 형태 B가 1일 1회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 17

제10항에 있어서, 650 mg의 화합물 II의 형태 B가 1일 1회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 18

제10항에 있어서, 약 100 mg의 화합물 II의 형태 B가 약 12 시간 간격을 두고 1일 2회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 19

제10항에 있어서, 약 150 mg의 화합물 II의 형태 B가 약 12 시간 간격을 두고 1일 2회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 20

제10항에 있어서, 약 200 mg의 화합물 II의 형태 B가 약 12 시간 간격을 두고 1일 2회 투여되는 것인 투여 요법.

청구항 21

제13항에 있어서, 투여 요법이 약 10,000 L 초과의 V_d/F를 제공하는 것인 투여 요법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 투여 요법을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 CDK4/6 복제 의존성 암을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 암이 HR+/HER2- 유방암, HR-/HER2+ 유방암, EGFR 돌연변이성 비-소세포 암종, KRAS 돌연변이성 비-소세포 폐 암종, 거세 저항성 전립선암, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, BRAF 돌연변이성 흑색종, RAS 돌연변이성 결장직장암, RAS 돌연변이성 췌장암, RAS 돌연변이성 담관암종, 및 위장관 기질 종양 (GIST)으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 투여 요법이 적어도 24 주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 인간에게 투여하는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 라파티닙, 트라스투주맙, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 오시메르티닙인 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 풀베스트란트인 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 고세렐린인 방법.

청구항 30

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 알렉티닙인 방법.

청구항 31

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 MEK 억제제인 방법.

청구항 32

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 안드로겐 수용체 리간드인 방법.

청구항 33

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 BTK 억제제인 방법.

청구항 34

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 MEK 억제제 및 RAF 억제제인 방법.

청구항 35

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 레고라페닙인 방법.

청구항 36

제25항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 다브레페닙, 트라메티닙, 또는 이들의 조합물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 37

제25항에 있어서, 1종 이상의 치료제가 아비라테론, 아파티닙, 비니메티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 코비메티닙, 크리조티닙, 다사티닙, 엔코라페닙, 엔잘루타미드, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이델랄리십, 이마티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 포나티닙, SCH772984, 셀루메티닙, 소라페닙, 수니티닙, 트라메티닙, 트릴라시클립, 울릭세르티닙, 베무라페닙, 및 비스투세르팁으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 38

제25항에 있어서, 1종 이상의 치료제가 아베마시클립, 알펠리십, 브리가티닙, 세리티닙, 코판리십, 에나시데닙, 에르다피티닙, 이파타세르팁, 로를라티닙, 니라파립, 올라파립, 올라라투맙, 팔보시클립, PF7775, 라무시루맙, 리보시클립, 루카파립, 사볼리티닙, 및 탈라조파립으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 39

인간에서 5 미만의 (평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비를 제공하는, 선택적 CDK4/6 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 전달을 위한 투여 요법.

청구항 40

투여 22 일째에 1.25 미만의 인간의 (평균 $AUC_{(0-24)ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비를 제공하는, 선택적 CDK4/6 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 전달을 위한 투여 요법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 1월 8일에 출원한 미국 가출원 번호 62/614,952, 2018년 6월 1일에 출원한 미국 가출원 번호 62/679,575, 및 2019년 1월 3일에 출원한 미국 가출원 번호 62/788,017을 우선권 주장한다. 이들 출원의 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **발명의 기술분야**

[0004] 본 발명은 인간 임상 시험을 기반으로 하여 G1T38 (2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온)로 공지된 선택적 CDK 4/6 억제제의 투여에 유리한 투여 요법이다.

배 경 기 술

[0005] 세포 주기의 조절은 특정한 단백질에 의해 지배되고 제어되며, 이는 정확하게 시간에 따른 방식으로 주로 인산화/탈인산화 과정을 통해 활성화되고 탈활성화된다. 세포-주기 프로그램의 개시, 진행 및 완료를 조정하는 주요 단백질은 시클린 의존성 키나제 (CDK)이다. 시클린-의존성 키나제는 세린-트레오닌 단백질 키나제 패밀리에 속한다. 이들은 촉매성 키나제 서브유닛 및 조절성 시클린 서브유닛으로 구성된 이종이합체성 복합체이다. CDK 활성은 그들의 상응하는 조절성 서브유닛 (시클린) 및 CDK 억제제 단백질 (Cip & Kip 단백질, INK4)과의 회합에 의해, 그들의 인산화 상태에 의해, 및 유비퀴틴-매개된 단백질분해성 분해에 의해 제어된다 (D.G. Johnson, C.L. Walker, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 39 (1999) 295-312; D.O. Morgan, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 13 (1997) 261-291; C.J. Sherr, Science 274 (1996) 1672-1677; T. Shimamura et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3751-3754 참조).

[0006] 세포 증식에 유의하게 관여하는 4가지 CDK가 있다: G2에서 M 기로의 전이를 주로 조절하는 CDK1, 및 G1에서 S 기로의 전이를 조절하는 CDK2, CDK4 및 CDK6 (Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat. Rev. Cancer 2009;9(3):153-166). 초기 내지 중기 G1 기에서, 세포가 유사분열촉진 자극에 대해 반응성일 때, CDK4-시클린 D 및 CDK6-시클린 D의 활성화는 망막모세포종 단백질 (pRb)의 인산화를 유도한다. pRb의 인산화는 전사 인자 E2F를 방출하고, 이는 핵으로 들어가서, 세포 주기의 진행을 추가로 촉진시키는 다른 시클린의 전사를 활성화시킨다 (J.A. Diehl, Cancer Biol. Ther. 1 (2002) 226-231; C.J. Sherr, Cell 73 (1993) 1059-1065 참조). CDK4 및 CDK6은 기본적으로 구별할 수 없는 생화학적 성질을 갖는 밀접하게 관련된 단백질이다 (M. Malumbres, M. Barbacid, Trends Biochem. Sci. 30 (2005) 630-641 참조).

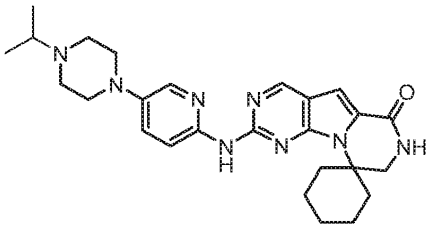
[0007] CDK4/6 복제 의존성 암을 치료하기 위해 사용하기 위한 수많은 CDK 4/6 억제제가 확인되었다. 예를 들어, WO 03/062236에서는 CDK4/6에 대해 선택성을 나타내는 Rb 양성 암을 치료하기 위한 일련의 2-(피리딘-2-일아미노-피리도[2,3]피리미딘-7-온, 예컨대 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도-[2,3-d]-피리미딘-7-온 (이브란스(IBRANCE)/팔보시클립: 화이자(Pfizer))을 확인하였다. 임상 시험 연구는, 팔보시클립의 사용에 의해 환자의 71%가 투여 중단을 요하고 35%가 투여 감소를 요하는 등급 3/4 호중구 감소증 및 백혈구 감소증의 비율; 및 중단의 10%를 야기하는 유해 사례를 보고하였다 (Finn, Abstract S1-6, SABCS 2012 참조). 이들 부작용은 대략 26.7 시간의 비교적 긴 $T_{1/2}$ 및 2.4의 중앙 축적 비를 갖는 팔보시클립의 바람직하지 않은 약동학에 의해 초래될 수 있고, 이는 CDK4/6 억제제의 누적 농도 축적 및 HPSC 복제의 지속적인 정지를 일으킨다. 이들 효과로 인해, 팔보시클립에 대해 승인된 투여 요법은 21 일의 1일 1회 투여 후에 7 일의 휴지를 필요로 한다.

[0008] 미국 특허 번호 7,855,211은 단백질 키나제 억제제에 관한 것이고, 2-피리미딘아민의 화학 구조체, N-[5-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]-2-피리디닐]-5-플루오로-4-[4-플루오로-2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-(베르제니오(VERZENIO)™/아베마시클립: 일라이 릴리 앤 캄파니(Eli Lilly & Co.))을 포함한다. 아베마시클립은 내분비 요법 이후에 질환 진행을 갖는 호르몬 수용체 (HR)-양성, 인간 표피 성장 인자 2 (HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 여성의 치료를 위해 풀베스트란트와의 조합으로, 및 전이성 상황에서 내분비 요법 이후 및 화학요법 이전에 질환 진행을 갖는 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 성인 환자의 치료를 위해 단일요법으로서 지정된다. 임상 시험 연구 (MONARCH 1 (단일요법) 및 MONARCH 2 (아베마시클립 + 풀베스트란트))는 설사, 뿐만 아니라 아베마시클립으로 인한 호중구 감소증의 유의한 발생을 보고하였다. 설사는 MONARCH 2에서 아베마시클립 + 풀베스트란트를 제공받은 환자의 86%에서 및 MONARCH 1에서 아베마시클립 단

독을 제공받은 환자의 90%에서 발생하였다. 등급 3 설사는 MONARCH 2에서 아베마시클립 + 풀베스트란트를 제공받은 환자의 13%에서 및 MONARCH 1에서 아베마시클립 단독을 제공받은 환자의 20%에서 발생하였다. 호중구 감소증은 MONARCH 2에서 아베마시클립 + 풀베스트란트를 제공받은 환자의 46%에서 및 MONARCH 1에서 아베마시클립 단독을 제공받은 환자의 37%에서 발생하였다. 호중구 카운트에서 등급 ≥3 감소는 (실험실 결과를 기반으로 하여) MONARCH 2에서 아베마시클립 + 풀베스트란트를 제공받은 환자의 32%에서 및 MONARCH 1에서 아베마시클립을 제공받은 환자의 27%에서 발생하였다. 설사 환자의 22%는 투여 생략이 필요하였고, 22%는 투여 감소가 필요하였다. 보조적인 관리 또한 필요하였다. 이들 부작용은 대략 18.3 시간의 비교적 긴 $T_{1/2}$을 갖는 아베마시클립의 바람직하지 않은 약동학에 의해 초래될 수 있다. 추정된 기하 평균 축적 비는 Cmax 및 AUC를 기준으로 각각 2.3 (50% CV) 및 3.2 (59% CV)이었고, 이는 CDK4/6 억제제의 누적 농도 축적 및 HPSC 복제의 지속적인 정지를 일으켰다.

[0009] 미국 특허 번호 8,415,355는 피롤로피리미딘 화합물 및 그들의 용도를 기재하고, 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (키스칼리(KISQALI)™/리보시클립; 노바티스(Novartis))를 포함한다. 리보시클립은 호르몬 수용체 (HR)-양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경후 여성의 치료를 위한 초기 내분비-기반 요법으로서 아로마타제 억제제 (레트로졸)와의 조합으로서 지정된다. 임상 시험 연구 (MONALEESA-2)는 호중구 감소증이 가장 흔히 보고된 역반응 (AR) (75%)인 것으로 보고하였고, 호중구 카운트에서 등급 3/4 감소는 (실험실 결과를 기반으로 하여) 리보시클립 + 레트로졸을 제공받은 환자의 60%에서 보고되었다. 역반응 (AR)으로 인한 용량 감소는 리보시클립 + 레트로졸을 제공받은 환자의 45%에서 발생하였다. AR로 인한 영구적 중단은 리보시클립 + 레트로졸을 제공받은 환자의 7%에서 보고되었다. 이들 부작용은 2.51의 기하 평균 축적 비 (범위: 0.972 내지 6.40)와 함께 대략 32 시간의 비교적 긴 $T_{1/2}$를 갖는 리보시클립의 바람직하지 않은 약동학에 의해 초래될 수 있으며, 이는 CDK4/6 억제제의 누적 농도 축적 및 HPSC 복제의 지속적인 정지를 일으킨다. 이들 효과로 인해, 리보시클립에 대해 승인된 투여 요법은 21 일의 1일 1회 투여 후에 7 일의 휴지를 필요로 한다.

[0010] 최근에, G1 테라퓨틱스, 인크.(G1 Therapeutics, Inc.)는 인간 임상 사용을 위한 선택적 CDK4/6 억제제: 하기 구조를 갖는 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온 (G1T38)을 확인하였다.



[0011]

[0012] 선택적 CDK4/6 억제제가 일반적으로 CDK4/6-복제 의존성 암을 표적화하도록 고안되지만, 이들이 CDK4/6 활성을 억제한다는 사실은 또한 CDK4/6-의존성 건강한 세포에 대해 유해한 효과, 예를 들어 그들의 성장 억제를 일으킬 수 있다. 건강한 조혈 줄기 및 전구 세포 (HSPC)가 증식을 위해 CDK4/6의 활성을 필요로 하기 때문에, CDK4/6 활성은 골수에 의한 건강한 혈액 세포의 생성을 위해 필요하다 (Roberts et al. Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy. JNCI 2012;104(6):476-487 참조). 건강한 조혈 줄기 세포는 전구 세포를 생성하고, 이는 다시 분화된 모든 혈액 성분 (예를 들어, 림프구, 적혈구, 혈소판, 과립구, 단핵구)을 생성한다. 건강한 조혈 세포는 골수/적혈구 분화 동안에 증식을 위해 CDK4/6 활성에 대한 구배 의존성을 나타낸다 (Johnson et al. Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. J Clin. Invest. 2010; 120(7): 2528-2536 참조). 따라서, 가장 적게 분화된 세포 (예를 들어, 건강한 조혈 줄기 세포 (HSC), 다능성 전구체 (MPP), 및 일반적인 골수성 전구체 (CMP))는 증식을 위해 CDK4/6 활성에 대해 가장 의존적인 것으로 보이고, 따라서 CDK4/6 복제 의존성 암 또는 다른 증식성 장애의 치료를 위해 CDK4/6 억제제의 사용에 의해 가장 유해한 영향을 받는다

[0013] 따라서, 건강한 세포, 예컨대 HSPC에 대한 치료의 효과를 최소화하면서 선택된 Rb-양성 암 및 비정상 세포 증식성 장애를 가진 환자를 치료하는데 유용한 개선된 투여 요법이 계속 요구되고 있다.

[0014] 본 발명의 목적은 연장된 기간에 걸쳐 지속가능한, 투여 동안의 활성 및 독성의 우수한 균형을 달성하기 위해 G1T38에 대해 안내된 투여 요법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0015] 인간 임상 시험의 결과로서, 놀랍게도 인간에서 선택적 CDK 4/6 억제제 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염의 안전하고 효과적인 장기간 투여를 안내할 수 있는 투여 요법이 확인되었다. 이 투여 요법을 인간 투여 전에 확인하는 것을 가능하지 않았다.

[0016] 따라서,

[0017] (i) 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공하는, 경구 전달을 위한 G1T38의 고체 투여 요법;

[0018] 또는

[0019] (ii) 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공하는, 경구 전달을 위한 G1T38의 고체 투여 요법이

[0020] Rb-양성 신생물 장애를 가진 인간의 치료에 대해 우수한 결과를 제공하는 것으로 결정되었다. 이들 투여 요법은 내분비 요법 실패 이후에 에스트로겐 양성, HER2-음성 유방암의 치료를 위해 미국에서 미국 식품의약국에 의해 Ib/2a 기 인간 임상 시험에서 확인되었다.

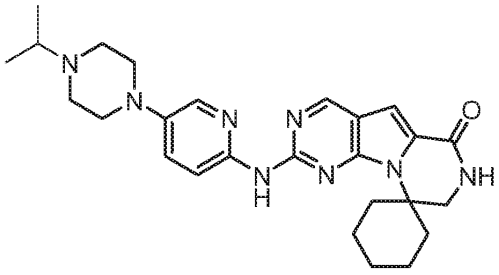
[0021] 인간 임상 연구 이전에, 마우스에서 임상전 연구를 수행하였다 (Bisi, et al., Preclinical development of G1T38: A novel, potent and selective inhibitor of cyclin dependent kinases 4/6 for use as an oral antineoplastic in patients with CDK 4/6 sensitive tumors," *Oncotarget*, March 15, 2017; provided to the U.S. FDA in the Investigational New Drug submission). 종양국제학술지(*Oncotarget*) 논문은, 마우스에서 G1T38이 100 mg/kg의 단일 투여 이후에 종양에서 농축되었음을 개시하였다. 그러나, 마우스와 인간의 대사, 실제 질량, 및 표면적에서의 차이를 고려할 때, 임상전 데이터가 FDA에 제출되고 그에 의해 요구되더라도, 인간 흡수 및 구획화와의 직접적인 상관관계는 예측할 수 없다. 미국 특허 번호 9,527,857 또한 참조한다. 약물 분포 속도는 혈류, 및 표적 세포로의 확산 및/또는 수송 속도에 의해 결정된다. 신체 크기가 증가할수록 순환 시간 및 혈류가 상대적으로 증가하기 때문에, 더 작은 동물이 약물을 그들의 표적으로 더 빨리 분포시킬 것으로 예상된다. 또한, 간 및 신장으로의 증가된 혈류 때문에, 더 작은 동물이 약물을 더 빨리 제거할 것으로 예상된다. 그러나, 또한, 상이한 약물에 대한 궤적은 가변적이고, 암을 치료하기 위한 약물에 대한 우수한 투여 요법이 무엇인지와 그 여부를 결정하는 유일한 방법은 약물을 인간에게 투여하는 것이다.

[0022] 분포 부피는 0 시간째의 (체내에서 약물의 총량) / (약물 혈장 농도)로 여겨진다. 체내에서 약물의 총량은 정맥내 (IV) 투여된 약물의 용량이고, 혈장 농도는 0 시간째이다. 0 시간은 모든 약물이 투여된 직후이다. 이는 신속하게 제공된 (예를 들어, 30-60 초에 걸쳐) IV 약물에 대해 가장 직접적이다. 이는 경구 약물의 경우에는, 절대 생체이용률 (F_{abs} 또는 간단히 F)을 측정하지 않으면 체내에서 약물의 양을 알 수 없기 때문에, 상당히 더 복잡하다. 약물이 경구로 제공된 경우에는, F는 알 수 없고, V_d는 결정할 수가 없다. 이는 식 V_d/F이며, 여기서 F는 미지의 상수이다. V_d/F는 "겉보기 분포 부피"로 지칭된다. F의 값에 대한 가정은 없다. V_d/F는 농도 대 시간 곡선으로부터 수학적으로 도출된 말단 제거 속도 상수 (k_e)를 이용하여 결정된다. k_e를 알면, 0 시간째의 혈장 농도에 대한 값이 추정된다 (경구 약물이 천천히 흡수되기 때문에, 0 시간째의 혈장 농도는 물리적으로 측정할 수가 없음). 경구 약물에 대한 분포 부피는 항상 V_d/F 또는 V_z/F로 표현되고, 여기서 "z"는 부피가 말단 제거 속도 상수 (k_e)를 이용하여 도출되었음을 나타낸다.

[0023] 놀랍게도, (1200 h*ng/ml 미만의 $AUC_{(0-24),ss}$), 약 75 ng/mL 미만의 C_{max}, 및/또는 10,000 L 초과의 V_d/F를 나타내는 G1T38의 투여 요법이 달성될 수 있음이 발견되었다. 3가지 다른 상업적인 선택적 CDK 4/6 억제제인 팔보시클립, 리보시클립 및 아베마시클립이 유의하게 낮은 V_d/F를 갖고 이러한 투여 요법을 달성할 수 없기 때문에, 이는 예상치 못한 것이다. 본 발명의 투여 요법은 다른 CDK4/6 억제제와 연관된 요법-제한 부작용, 예컨대 호중구 감소증 및 위장 합병증을 유의하게 감소시키면서 CDK4/6-복제 의존성 암에 대해 놀라운 효능을 제공한다. 인간에서 투여하기 위한 이 투여 요법은, CDK4/6 복제 의존성의 건강한 세포, 예컨대 조혈 줄기 세포 및 조혈 전구 세포 (함께 HSPC로 지칭됨)에 대한 CDK4/6 억제 독성의 효과를 최소화하면서, 예를 들어 에스트로겐 수용체 양성, HER2 음성 (ER+/HER2-) 유방암, 전립선암, 및 비-소세포 폐 암종의 장기간 치료에 대한 치료 요법에서 특히 유용하고, 연장된 시간, 예를 들어 24 개월 초과 동안 연속적으로 매일 투여하는 것을 가능하게 한다. 한

실시양태에서, G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로 1일 1회 투여된다. 한 실시양태에서, G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로 1일 2회 투여된다.

[0024] 일부 측면에서, 인간에게 경구 투여 요법으로 투여되는 CDK4/6 억제제는 하기 구조를 갖는 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온 (G1T38)

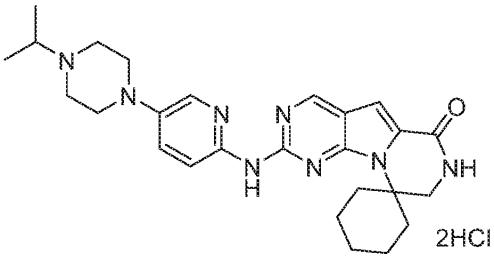


(화합물 I)

[0025]

[0026] 또는 그의 제약상 허용되는 조성물, 염 또는 동위원소 유사체이다.

[0027] 한 실시양태에서, G1T38은 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온의 히드로클로라이드 염, 예컨대 모노- 또는 디히드로클로라이드 염으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 투여되는 화합물은 하기 구조

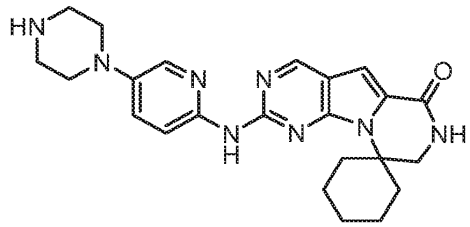


(화합물 II)

[0028]

[0029] 또는 그의 제약상 허용되는 조성물 또는 동위원소 유사체를 갖는다. 한 실시양태에서, 화합물 II는 형태 B로 본원에서 지칭되는 단리된 형태학적 형태이다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 투여되는 CDK4/6 억제제는 2'-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온



(화합물 III)

[0031]

[0032] 또는 그의 제약상 허용되는 조성물, 염, 또는 동위원소 유사체이다.

[0033] 여전히 또 다른 측면에서, G1T38 또는 그의 제약상 염, 예를 들어 화합물 II의 형태 B를 포함하는, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 약 1000 h*ng/mL 미만의 평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)은 약 900 h*ng/mL, 800 h*ng/mL, 700 h*ng/mL 또는 600 h*ng/mL 미만이다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)는 약 600 h*ng/mL 내지 1200 h*ng/mL이다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)는 약 800 h*ng/mL 내지 1000 h*ng/mL이다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0034] 한 측면에서, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 초기 투여로부터 22 일째에 측정시 약 1000개 세포/㎣ 초과의 절대 호중구 카운트 (ANC)를 나타내는 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 II의 형

태 B를 포함한다. 한 실시양태에서, 절대 호중구 카운트 (ANC)는 초기 투여로부터 22 일째에 측정시 약 800개 세포/㎣, 1000개 세포/㎣, 1200개 세포/㎣, 1400개 세포/㎣, 1600개 세포/㎣, 1800개 세포/㎣, 또는 2000개 세포/㎣ 초과이다.

[0035] 한 측면에서, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 투여 29 일째에 측정시 약 75 ng/mL 미만의 평균 C_{max} (ng/mL)를 달성하는 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 II의 형태 B를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 29 일째에 측정시 평균 C_{max} (ng/mL)는 약 70 ng/mL 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 29 일째에 측정시 평균 C_{max} (ng/mL)는 약 65 ng/mL 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max} (ng/mL)는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0036] 한 측면에서, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 약 10,000 L; 11,000 L; 12,000 L; 14,000 L 또는 15,000 L 초과의 평균 V_d/F (L)를 달성하는 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 II의 형태 B를 포함한다. 한 실시양태에서, V_d/F는 화합물 I에 대해 측정된다.

[0037] 한 측면에서, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 5 미만의 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$ (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비를 제공하는 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 II의 형태 B를 포함한다. 한 실시양태에서, (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비는 약 4.5, 4, 3.5, 3, 2.5 또는 2 미만이다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0038] 한 측면에서, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 10 미만의 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비를 달성하는 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 II의 형태 B를 포함한다. 한 실시양태에서, (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비는 약 9.5, 9.0, 8.5, 8.0, 7.5, 7.0, 6.5, 6.0, 5.5, 5.0, 4.5, 4.0, 3.5, 3 또는 2.5 미만이다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0039] 한 측면에서, 인간에게 투여하기 위한 경구 투여 요법은 투여 22 일째에 1.25 이하의 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비를 달성하는 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 II의 형태 B를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.2; 1.1; 1.0; 0.9; 0.8; 0.7; 0.6 또는 0.5 이하이다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0040] 한 실시양태에서, 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 투여되는 경구 투여 요법으로 제공된다. 한 실시양태에서, 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고, 1일 2회 투여되는 경구 투여 요법으로 제공된다. 한 실시양태에서, 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 디히드로클로라이드 염은 1일 1회 투여되는 경구 투여 요법으로 제공된다. 한 실시양태에서, 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 디히드로클로라이드 염은 1일 1회 투여되는 경구 투여 요법으로 제공된다. 2'-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고, 1일 2회 투여되는 경구 투여 요법으로 제공된다. 2'-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고, 1일 2회 투여되는 경구 투여 요법으로 제공된다.

[0041] 한 실시양태에서, 경구 투여 요법은 1일 1회 투여되는 약 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 650 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 경구 투여 요법은, 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고, 1일 2회 투여되는 약 100 mg, 150 mg 또는 200 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 II는 단리된 형태학적 형태 B로서 투여된다.

[0042] 본원에 기재된 투여 요법은 연속적으로, 예를 들어 적어도 24 일, 28 일, 35 일, 42 일, 8 주, 12 주, 16 주, 24 주, 48 주, 12 개월, 16 개월, 18 개월, 24 개월 또는 그 초과 동안에 예를 들어 적어도 1일 1회 투여될 수 있다.

[0043] 본 발명의 측면에서, 본원에 기재된 G1T38 경구 투여 요법은, 본원에 기재된 혈액 PK 및 또는 PD 프로파일이 치료 동안에 대상체에서 유지되도록, CDK4/6-복제 의존성 암을 가진 대상체에게 투여된다.

[0044] 본 발명의 측면에서, 본원에 기재된 G1T38 경구 투여 요법은, 본원에 기재된 혈액 PK 및 또는 PD 프로파일이 치료 동안에 대상체에서 유지되도록, 항-에스트로겐 화합물, 예컨대 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 선택적 에스트로겐 수용체 하향조절제 (SERD), 아로마타제 억제제, 및 황체 형성 호르몬 방출제와 조합하여, CDK4/6-복제 의존성 암을 가진 대상체에게 투여된다.

[0045] 본 발명의 측면에서, 본원에 기재된 G1T38 경구 투여 요법은 Hr+/HER2- 유방암, HR-/HER2+ 유방암, EGFR 돌연변이성 비-소세포 암종, KRAS 돌연변이성 비-소세포 폐 암종, 거세 저항성 전립선암, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, BRAF 돌연변이성 흑색종, Ras 돌연변이성 결장직장암, RAS 돌연변이성 췌장암, Ras 돌연변이성 담관암종, 및 위장관 기질 종양 (GIST)으로부터 선택된 CDK4/6-복제 의존성 암을 가진 대상체에게 투여된다.

[0046] 본 발명의 측면에서, 본원에 기재된 G1T38 경구 투여 요법은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2)에 대한 모노클로날 항체, 인간 표피 성장 인자 수용체 1 (HER1) 및/또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2) 억제제, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제, 안드로겐 수용체 (AR) 차단체, 급속히 가속된 섬유육종 (RAF) 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGFR2) 및 티로신-단백질 키나제 수용체 (TIE2) 억제제, 브루톤(Bruton) 티로신 키나제 (BTK) 억제제, CYP17 억제제, 세포외 신호-조절된 키나제 (ERK) 억제제, 고나도트로핀 방출 호르몬 고효능제 (GnRH 효능제), 황체 형성 호르몬-방출 호르몬 (LH-RH) 효능제, 황체 형성 호르몬-방출 호르몬 (LH-RH) 길항제, 라파마이신의 기계적 표적 (mTOR) 억제제, 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MEK) 억제제, 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유사체 또는 전구약물, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 경로 억제제, 급속히 가속된 섬유육종 (RAF) 키나제 억제제, 레닌-안지오텐신 시스템 (RAS) 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 분해자 (SERD), 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 세린-트레오닌 단백질 키나제 B (Akt) 억제제, 또는 토포아이소머라제 억제제와 조합하여, CDK4/6-복제 의존성 암을 가진 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 레트라졸, 아나스트로졸, 풀베스트란트, 타목시펜, 에토포시드, 엔잘루타미드, 픽틸리십, 엑세메스탄, 또는 이들의 조합물로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 선택된 연구 일에 측정되는, 200 mg 1일 1회 (QD), 100 1일 2회 (BID), 300 mg QD, 150 mg bid, 400 mg QD, 200 mg BID, 500 mg QD, 및 650 QD로 투여한 코호트로부터 수득한 혈액 샘플에서 평균 절대 호중구 카운트 (ANC)의 그래프이다 (실시예 5). 200 mg QD 및 100 mg BID를 투여한 코호트는 그래프에서 조합되었다. 300 QD 및 150 mg BID를 투여한 코호트는 그래프에서 조합되었다. 400 QD 및 200 BID를 투여한 코호트는 그래프에서 조합되었다. x 축은 일로 측정된 시간이고, y 축은 1000개 세포/μL로 측정된 평균 ANC이다.

도 2는 선택된 연구 일에 측정되는, 200 mg 1일 1회 (QD), 100 mg 1일 2회 (BID), 300 mg QD, 150 mg BID, 400 mg QD, 200 mg BID, 500 mg QD, 및 650 mg QD 를 투여한 코호트에 대한 평균 절대 호중구 카운트 (ANC) % 변화의 그래프이다 (실시예 5). 200 mg QD 및 100 mg BID를 투여한 코호트는 그래프에서 조합되었다. 300 QD 및 150 mg BID를 투여한 코호트는 그래프에서 조합되었다. 400 QD 및 200 BID를 투여한 코호트는 그래프에서 조합되었다. x 축은 일로 측정된 시간이고, y 축은 %로 측정된 기준선에서의 ANC 변화이다.

도 3은 환자당 표적 병변에 대해 기준선으로부터의 최상의 % 변화의 워터폴 플롯이다 (실시예 6). 각각의 막대는 각각의 환자에게 제공된 투여량 및 스케쥴로 표지된다. x 축은 투여량 및 용량 스케쥴로 표지되고, y 축은 %로 측정된 기준선으로부터의 변화이다.

도 4는 8 주마다 환자에 의한 표적 병변에 대해 시간에 걸쳐 기준선으로부터의 % 변화의 스파이더 플롯이다 (실시예 6). 각각의 라인은 각각의 환자에게 제공된 투여량 및 스케쥴로 표지된다. x 축은 일로 측정된 시간이고, y 축은 %로 측정된 기준선으로부터의 변화이다.

도 5는 비히클, 화합물 I (50 mg/kg po qd x 56), 라파티닙 + 트라스투주맙, 및 화합물 I + 라파티닙 + 트라스투주맙으로 처리될 때, 뮤린 $HER2^+$ ER^+ CBX 모델에서 BT474 중앙 종양 성장의 수준을 도시하는 선 그래프이다

(실시예 7). y 축은 ㎣으로 측정된 종양 부피이다. x 축은 일로 측정된 시간이다.

도 6은 비히클, 화합물 I (50 mg/kg po qd x 56), 라파티닙 + 트라스투주맙, 및 화합물 I + 라파티닙 + 트라스투주맙으로 처리될 때, 뮤린 $HER2^{+}$ ER^{+} CBX 모델의 % 생존을 도시하는 선 그래프이다 (실시예 7). y 축은 %로 측정된 생존이다. x 축은 일로 측정된 시간이다.

도 7은 비히클, 화합물 I (100 mg/kg), 다브라페닙 (25 mg/kg), 트라메티닙 (1 mg/kg), 화합물 I + 다브라페닙, 화합물 I + 트라메티닙, 다브레피닙 + 트라메티닙, 및 화합물 I + 다브레피닙 + 트라메티닙으로 처리될 때, 뮤린 $BRAF^{mut}$ 흑색종 PDX 모델에서 ME-016 평균 종양 성장의 수준을 도시하는 선 그래프이다 (실시예 8). y 축은 ㎣로 측정된 종양 부피이다. x 축은 일로 측정된 시간이다.

도 8은 비히클, 화합물 I (100 mg/kg), 다브라페닙 (25 mg/kg), 트라메티닙 (1 mg/kg), 화합물 I + 다브라페닙, 화합물 I + 트라메티닙, 다브레피닙 + 트라메티닙, 및 화합물 I + 다브레피닙 + 트라메티닙으로 처리될 때, 뮤린 $BRAF^{mut}$ 흑색종 PDX 모델의 % 생존을 도시하는 선 그래프이다 (실시예 8). y 축은 %로 측정된 생존이다. x 축은 일로 측정된 시간이다.

도 9는 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 XRPD 패턴의 비교이다. 이들 3가지 형태는 실시예 9 및 10에 기재되고 표 98-101에 나타낸 바와 같이 결정화 및 슬러리 실험으로부터 수득되었다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 10은 형태 D, 형태 E 및 형태 F의 XRPD 패턴의 비교이다. 이들 3가지 형태는 실시예 9 및 10에 기재되고 표 98-101에 나타낸 바와 같이 결정화 및 슬러리 실험으로부터 수득되었다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 11은 형태 G 및 형태 H의 XRPD 패턴의 비교이다. 이들 2가지 형태는 실시예 9 및 10에 기재되고 표 98-101에 나타낸 바와 같이 결정화 및 슬러리 실험으로부터 수득되었다. 형태 G는 무수물이고, 형태 H는 n-PrOH 용매화물이다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 12a는 형태 A의 흡습 실험으로부터의 결과를 도시하는 동적 증기 흡착 분석이다 (실시예 11). 물질은 불안정한 것으로 확인되었고, 실험의 완료시에 건조된 샘플의 XRPD 분석은 새로운 형태, 형태 K를 나타내었다. 형태 A는 60% RH (상대 습도)에서 14.9 wt% 및 90% RH에서 15.8 wt%를 흡착하였다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 12b는 형태 D의 흡습 실험으로부터의 결과를 도시하는 동적 증기 흡착 분석이다 (실시예 11). 물질은 불안정한 것으로 확인되었고, 실험의 완료시에 건조된 샘플의 XRPD 분석은 새로운 형태, 형태 K를 나타내었다. 형태 D는 60% RH (상대 습도)에서 4.4 wt% 및 90% RH에서 4.4 wt%를 흡착시켰다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 12c는 형태 B의 흡습 실험으로부터의 결과를 도시하는 동적 증기 흡착 분석이다 (실시예 11). 물질은 안정하고, 실험의 완료시에 건조된 샘플의 XRPD 분석은 형태 B를 확인하였다. 형태 B는 60% RH (상대 습도)에서 5.8 wt% 및 90% RH에서 5.9 wt%를 흡착시켰다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 13a는 흡습 실험 이전에 (상부) 및 흡습 실험 이후에 (하부) 형태 A의 XRPD 패턴의 비교이다. 흡습 실험 이후에, XRPD 분석은 형태 A가 안정하지 않고, 새로운 형태, 형태 K로 전환되었음을 나타내었다 (실시예 11). x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 13b는 흡습 실험 이전에 (상부) 및 흡습 실험 이후에 (하부) 형태 D의 XRPD 패턴의 비교이다. 흡습 실험 이후에, XRPD 분석은 형태 D가 안정하지 않고 새로운 형태, 형태 K로 전환되었음을 나타내었다 (실시예 11). x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 14는 안정성 연구 이후의 형태 A, 형태 B 및 형태 C와 기준 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 XRPD 패턴의 비교이다 (실시예 12). 상부의 3개의 패턴은 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 기준 형태이다. 7 일 안정성 연구 이후에, 형태 A는 새로운 형태로 전환되었지만 (형태 A 연구후), 실온에서 3 일 동안 평형화시킨 후에, 새로운 형태는 형태 A로 다시 변하였다 (형태 A 3 일후). 형태 B 및 형태 C는 안정성 연구 동안에 변하지 않고 유지되었다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 15는 순수한 형태 B에 대한 XRPD 패턴이다. 막대로 표시된 피크가 실시예 14에 열거된다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 16은 실시예 16에서 특징분석된 불순한 형태 B 물질 및 순수한 형태 B 물질의 XRPD 패턴의 비교이다. 불순한 형태 B 물질은 대략 4.0 및 5.6 °에서 2개의 피크를 가지며, 이는 순수한 형태 B 물질에서는 없는 것이다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 2가지 형태 B 물질을 비교하기 위한 수단으로서의 상대 강도이다.

도 17은 불순한 형태 B, 실시예 16에 기재된 슬러리 실험으로부터의 샘플 1 및 4, 및 순수한 형태 B의 비교이다. 순수한 형태 B는 실시예 13에서 특징분석된 형태 B이다. 1:1 (v/v) 0.1 M HCl:아세톤 (샘플 1) 및 1:2 (v/v) 0.5 M HCl:아세톤 (샘플 4)을 사용하는 슬러리 실험을 비롯하여 수많은 실험을 수행하여 불순한 형태 B를 순수한 형태 B 물질로 전환시켰다. 산성 수성 아세톤 혼합물은 불순한 물질을 순수한 물질로 전환시키는데 실패하였다. 대략 4.0°에서의 피크가 여전히 존재하였기 때문에, 샘플 1 및 4의 XRPD 패턴은 순수한 형태 B의 XRPD 패턴과 일치하지 않았다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 18은 형태 B의 불순한 샘플, 실시예 16에 기재된 슬러리 실험으로부터의 샘플 3 및 5, 및 순수한 형태 B의 비교이다. 75:25 (v/v) 0.1 M HCl:아세톤 (샘플 3) 및 50:50 (v/v) 0.5 M HCl:아세톤 (샘플 5)을 사용하는 슬러리 실험을 비롯하여 수많은 실험을 수행하여 불순한 형태 B를 순수한 형태 B 물질로 전환시켰다. 산성 수성 아세톤 혼합물은 불순한 물질을 순수한 물질로 전환시키는데 실패하였다. 순수한 형태 B는 실시예 14에서 특징분석된 형태 B이다. 불순한 형태 B는 슬러리 실험에서 출발 물질로서 사용된 물질이고, 불순한 형태 B 샘플 2는 기준으로서 사용된 두번째 불순한 형태이다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 19는 불순한 형태 B, 실시예 16에 기재된 슬러리 실험으로부터의 샘플 6, 7 및 11, 및 순수한 형태 B의 비교이다. 실온에서 교반된 1:2 (v/v) 물:아세톤을 사용하는 슬러리 실험을 비롯하여 수많은 실험을 수행하여 불순한 형태 B를 순수한 형태 B 물질로 전환시켰다. 샘플 6, 7 및 11은 불순한 형태 B의 농도 및 샘플을 교반하는 시간의 길이에 있어서 달랐다 (상세한 내용은 표 98에 제공됨). 샘플 6, 7 및 11로부터의 XRPD 패턴이 순수한 형태 B XRPD 패턴과 일치하였기 때문에, 3가지 모든 상태는 불순한 형태 B를 순수한 형태 B로 전환시켰다. 순수한 형태 B는 실시예 14에서 특징분석된 형태 B이고, 불순한 형태 B는 슬러리 실험에서 출발 물질로서 사용된 물질이다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 20은 불순한 형태 B, 실시예 16에 기재된 슬러리 실험으로부터의 샘플 12 및 14, 및 순수한 형태 B의 비교이다. 재결정화 과정의 수율을 개선시키기 위해, 1:3 (v/v) 물:아세톤 (샘플 14) 및 1:2 물:아세톤에 이어서, 추가의 아세톤 (샘플 12)을 사용하는 슬러리 실험을 수행하였다. 대략 4.0°에서의 피크가 여전히 존재하였기 때문에, 샘플 12 및 14의 XRPD 패턴은 형태 B의 XRPD 패턴과 일치하지 않았다. 순수한 형태 B는 실시예 13에서 특징분석된 형태 B이고, 불순한 형태 B는 슬러리 실험에서 출발 물질로서 사용된 물질이다. x-축은 %로 측정된 상대 습도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 물의 중량이다.

도 21은 순수한 형태 B, 샘플 11의 TG-IR 실험으로부터의 그래프이다 (실시예 16). TG 데이터는 33-137℃에서 6.4% 중량 손실을 나타내었다. x-축은 섭씨온도로 측정된 온도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 중량이다.

도 22는 순수한 형태 B, 샘플 11의 TG-IR 실험으로부터의 IR 데이터이다 (실시예 16). x-축은 cm^{-1}로 측정된 파수 및 분으로 측정된 시간이다. y-축은 흡광도이다.

도 23은 TG-IR 실험에서 2.691 분 및 5.382 분에 수득된 순수한 형태 B, 샘플 11의 IR 스펙트럼을 물 및 염화수소의 IR 스펙트럼과 비교한다. TG-IR 실험 동안에, 염화수소 말고 물만이 휘발성으로서 방출되었다. x-축은 cm^{-1}로 측정된 파수이고, y-축은 흡광도이다.

도 24는 대략 40℃에서 15 시간 동안 진공 오븐에서 건조된 샘플 8의 비교이다 (실시예 16, 표 112). 진공 절차 이후의 XRPD는 순수한 형태 B의 XRPD 패턴과 상관관계가 없었다. 건조 샘플 8은 새로운 결정질 형태이다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 25는 순수한 형태 B의 XRPD 패턴과 비교하여, 둘 다 진공 오븐에서 그러나 상이한 조건하에 건조된 샘플 11 및 샘플 23 (실시예 16, 표 112)의 XRPD 패턴이다. 샘플 11 및 23 둘 다 형태 B의 XRPD 패턴을 나타내었다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 26은 불순한 형태 B, 순수한 형태 B, 및 실시예 16에 기재된 바와 같이 불순한 형태 B로부터 전환된 물질로

부터의 XRPD 패턴의 비교이다. 전환된 물질의 XRPD 패턴을 순수한 형태 B 물질과 함께 정렬시켰다. 순수한 형태 B는 실시예 14에서 특징분석된 형태 B이고, 불순한 형태 B는 전환 절차에서 출발 물질로서 사용된 물질이다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 27은 실시예 16에 기재된 바와 같이 불순한 형태 B에서 순수한 형태 B 물질로 전환된 배치로부터의 TGA 데이터이다. TGA 데이터는 31-120℃에서 7.6% 중량 손실을 나타내었고, 이는 또한 120-350℃로부터 대략 20% 중량 손실을 나타내었다. x-축은 섭씨 온도로 측정된 온도이고, y-축은 %로 측정된 물질의 중량이다.

도 28은 형태 I 및 형태 J의 XRPD 패턴이다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

도 29는 형태 B 물질의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (3.9 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 25-400℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 113℃ (**1**), 231℃ (**2**), 262℃ (**3**), 및 348℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -237 mJ; 정규화 = -60 J/g)은 113℃의 개시 및 140℃의 종료를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -182 mJ; 정규화 = -46 J/g)는 219℃의 개시 및 239℃의 종료를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = 177 mJ; 정규화 = 45 J/g)은 250℃의 개시 및 271℃의 종료를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -728 mJ; 정규화 = -186 J/g)는 341℃의 개시 및 350℃의 종료를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 30은 형태 A의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (4.4 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 110℃ (**1**), 275℃ (**2**), 및 344℃ (**3**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -670 mJ; 정규화 = -151 J/g)은 84℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -480 mJ; 정규화 = -108 J/g)는 242℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3**은 344℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 31은 형태 B의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (2.6 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 95℃ (**1**), 225℃ (**2**), 254℃ (**3**), 및 348℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -256 mJ; 정규화 = -97 J/g)은 75℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -265 mJ; 정규화 = -101 J/g)는 199℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -140 mJ; 정규화 = -53 J/g)은 239℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -94 mJ; 정규화 = -36 J/g)는 344℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 32는 형태 C의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (2.5 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 95℃ (**1**), 235℃ (**2**), 257℃ (**3**), 및 344℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -88 mJ; 정규화 = -36 J/g)은 77℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -58 mJ; 정규화 = -23 J/g)는 216℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -31 mJ; 정규화 = -12 J/g)은 247℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -379 mJ; 정규화 = -154 J/g)는 338℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 33은 형태 D의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (2.5 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 103℃ (**1**), 260℃ (**2**) 및 345℃ (**3**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -370 mJ; 정규화 = -149 J/g)은 73℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -271 mJ; 정규화 = -109 J/g)는 228℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -321 mJ; 정규화 = -129 J/g)은 340℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 34는 형태 E의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (2.5 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 70℃ (**1**), 219℃ (**2**), 275℃ (**3**), 및 345℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -495 mJ; 정규화 = -194 J/g)은 38℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = 25 mJ; 정규화 = 10 J/g)는 209℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -208 mJ; 정규화 = -81 J/g)은 242℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -339 mJ; 정규화 = -133 J/g)는 340℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 35는 형태 F의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (3.0 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 73℃ (**1**), 214℃ (**2**), 277℃ (**3**), 303℃ (**4**), 및 329℃ (**5**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -991 mJ; 정규화 = -323 J/g)은 43℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -121 mJ; 정규화 = -39 J/g)는 205℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = 98 mJ; 정규화 = 32 J/g)은

265℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -15 mJ; 정규화 = -5 J/g)는 297℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **5** (적분 = -283 mJ; 정규화 = -92 J/g)는 318℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 36은 형태 G의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (2.8 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 81℃ (**1**), 120℃ (**2**), 260℃ (**3**), 및 347℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -167 mJ; 정규화 = -59 J/g)은 56℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -183 mJ; 정규화 = -65 J/g)는 103℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -251 mJ; 정규화 = -89 J/g)은 235℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -164 mJ; 정규화 = -58 J/g)는 344℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 37은 형태 H의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (2.7 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 110℃ (**1**), 225℃ (**2**), 274℃ (**3**), 및 346℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -300 mJ; 정규화 = -110 J/g)은 109℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = -41 mJ; 정규화 = -15 J/g)는 210℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -138 mJ; 정규화 = -50 J/g)은 242℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -301 mJ; 정규화 = -110 J/g)는 346℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 38은 형태 A의 대표적인 배치로부터의 DSC 데이터이다. DSC 데이터를 샘플 (6.0 mg)의 온도를 10℃/분의 속도로 30-350℃로 증가시킴으로써 수집하였다. 흡열이 121℃ (**1**), 242℃ (**2**), 290℃ (**3**), 및 348℃ (**4**)에서 관찰되었다. 흡열 **1** (적분 = -541 mJ; 정규화 = -90 J/g)은 93℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **2** (적분 = 133 mJ; 정규화 = 22 J/g)는 233℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **3** (적분 = -272 mJ; 정규화 = -45 J/g)은 268℃의 개시를 나타내었다. 흡열 **4** (적분 = -1131 mJ; 정규화 = -198 J/g)는 344℃의 개시를 나타내었다. x-축은 섭씨로 측정된 온도이고, y-축은 밀리 와트 (mW)로 측정된 열류량이다.

도 39는 형태 I 및 형태 J에 대한 XRPD 패턴이다. x-축은 °로 측정된 2세타이고, y-축은 카운트로 측정된 강도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 정의

[0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 절대 호중구 카운트 (ANC)는 혈액 중에 존재하는 호중성 과립구 (다형핵 세포, PMN, poly, 과립구, 분절화된 호중구 또는 seg로도 공지됨)의 개수를 의미한다.

[0050] 본원에서 사용된 바와 같이, "AUC" (양*시간/부피)는 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 의미한다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, "$AUC_{(0-24)}$" (양*시간/부피)는 투여후 0 시간에서 24 시간까지 혈장 농도 시간 곡선 아래의 면적을 의미한다.

[0052] 본원에서 사용된 바와 같이, 정상 상태에서의 "$AUC_{(0-24),ss}$" (양*시간/부피)는 정상 상태에서 투여후 0 시간에서 24 시간까지 혈장 농도 시간 곡선 아래의 면적을 의미한다. 정상 상태는 약물의 전체 흡수가 그의 제거와 상당히 동적 평형을 이루고 있는 상황을 지칭한다. 실제로, 일반적으로, 규칙적인 투여가 시작된 후 약물에 대한 반감기의 4 내지 5배의 시간일 때, 정상 상태에 도달하는 것으로 여겨진다.

[0053] 본원에서 사용된 바와 같이, "용량 정규화 AUC"는 상기 기재된 바와 같은 AUC를 밀리그램으로 주어진 화합물의 용량으로 나눈 것을 지칭한다. 예를 들어, 200 밀리그램 용량의 약물이 400 (h*ng/mL) $AUC_{(0-24),ss}$를 생성하는 경우, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2이다.

[0054] 본원에서 사용된 바와 같이, "C_{max}" (양/부피)는 최대 (피크) 혈장 약물 농도를 의미한다.

[0055] 본원에서 사용된 바와 같이, "t_{max}" (시간)는 약물 투여후 최대 (피크) 혈장 농도에 도달하는 시간을 의미한다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, "V_d/F" (리터)는 혈장에서 관찰되는 것과 동일한 농도에서 투여된 약물의 총량을 함유하기 위해 필요한 이론적 부피를 의미한다. 일반적으로, 이는 경구 또는 비경구 투여후 혈장과 신체의 나머지 부분 사이에서 약물의 분포로서 정의된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "V_d/F"는 0 시간째의 혈장 농도의

값을 추정하기 위해 농도 대 시간 곡선으로부터 수학적으로 도출되는 말단 제거 속도 상수를 사용함으로써 계산된다. 경구 약물에 대한 분포 부피는 일반적으로 V_d/F 또는 V_z/F로 표현된다. 숙련가는 V_d/F 또는 V_z/F의 계산에 익숙하다.

[0057] 본원에서 사용된 바와 같이, "PD"는 약력학을 의미한다.

[0058] 본원에서 사용된 바와 같이, "PK"는 약동학을 의미한다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같이, "QD"는 1일 1회를 의미한다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같이, "BID"는 1일 2회를 의미한다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같이, "SAE"는 중증 유해 사례를 의미한다.

[0062] 본 발명의 제약 조성물/조합물에 적용되는 용어 "담체"는 본원에 기재된 CDK4/6 억제제와 함께 제공되는 희석제, 부형제 또는 비히클을 지칭한다.

[0063] "투여 형태"는 활성 작용제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예에는 정제, 캡슐, 주사, 현탁액, 액체, 에멀젼, 이식편, 입자, 구, 크림, 연고, 좌제, 흡입가능한 형태, 경피 형태, 협측, 설하, 국소, 겔, 점막 등이 포함된다.

[0064] "혈액학적 결핍"은 감소된 혈액학적 세포 계통 카운트, 또는 혈액 세포의 불충분한 생성 (즉, 골수이형성) 및/또는 림프구의 불충분한 생성 (즉, 림프구 감소증, 순환 림프구, 예컨대 B- 및 T-세포의 개수에서의 감소)을 의미한다. 혈액학적 결핍은 예를 들어 빈혈 형태의 골수저해, 혈소판 카운트에서의 감소 (즉, 혈소판 감소증), 백혈구 카운트에서의 감소 (즉, 백혈구 감소증), 또는 과립구에서의 감소 (예를 들어, 호중구 감소증)로서 관찰될 수 있다.

[0065] "오프-사이클" 또는 "약물 휴지"는 대상체가 화학요법을 투여받지 않거나 그에 노출되지 않는 동안의 시간 기간을 의미한다. 예를 들어, 대상체에게 화학요법을 반복된 21 일 주기로 투여하고, 혈액학적 결핍으로 인해 화학요법을 다음 21 일 주기의 시작 때에는 투여하지 않는 치료 요법에서, 연장된 비-투여 기간은 "오프-사이클" 또는 "약물 휴지"로 고려된다. 오프-표적 및 약물 휴지는, 유해한 부작용, 예를 들어 골수저해 또는 다른 혈액학적 결핍으로 인해 대상체에게 소정 시간 동안 화학요법을 투여하지 않는, 치료 요법에서는 중단으로도 지칭될 수 있다.

[0066] 일부 실시양태에서, 용어 "CDK4/6-복제 의존성 암"은 복제 또는 증식을 위해 CDK4/6의 활성을 필요로 하거나, 또는 선택적 CDK4/6 억제제의 활성을 통해 성장이 억제될 수 있는 암 또는 세포 증식 장애를 지칭한다. 이러한 유형의 암 및 장애는 기능적 망막모세포종 단백질의 존재를 (예를 들어 이를 나타내는 세포를 갖는 것을) 특징으로 할 수 있다. 이러한 암 및 장애는 Rb-양성인 것으로 분류된다. 본원에서 사용된 바와 같이, Rb-양성 비정상 세포 증식 장애 및 이 용어의 변형은 제어되지 않는 또는 비정상적인 세포 분열에 의해 초래된 장애 또는 질환을 지칭하며, 이는 기능적 망막모세포종 단백질의 존재를 특징으로 하고, 암을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 및 방법을 이용하여 비-암성 Rb-양성 비정상 세포 증식 장애를 치료할 수 있다. 이러한 장애의 예에는 비-악성 림프증식, 비-악성 유방 신생물, 건선, 관절염, 피부염, 전암성 결장 병변 또는 폴프, 혈관신생 장애, 면역 매개된 및 비-면역 매개된 염증성 질환, 관절염, 연령-관련 황반 변성, 당뇨병, 및 다른 비-암성 또는 양성 세포 증식 장애가 포함될 수 있다.

[0067] 본원에 기재된 화합물과 관련하여 사용된 용어 "선택적 CDK4/6 억제제"는 표준 인산화 검정에서 동일한 정도의 CDK2 활성을 억제하기 위해 필요한 IC_{50} 몰 농도에 비해 적어도 약 100, 200, 300, 400 또는 500배 적은 (또는 대안적인 실시양태에서, 적어도 750, 1000, 1500 또는 2000배 적은) IC_{50} 몰 농도에서 CDK4 활성, CDK6 활성, 또는 CDK4 및 CDK6 활성 둘 다를 억제하는 화합물을 포함한다.

[0068] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이, 합리적인 이익/위험 비에 상응하고, 그들의 의도된 용도에 대해 효과적인, 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)와 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 염, 뿐만 아니라 가능한 경우 본원에 개시된 대상인 화합물의 양극성 이온 형태를 지칭한다.

[0069] 따라서, 용어 "염"은 본원에 개시된 대상인 화합물의 비교적 무독성인 무기 및 유기 산 부가 염을 지칭한다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 동일계 내에서 제조될 수 있거나, 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 접촉시키고, 이로써 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 제약상

허용되는 염기 부가 염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 및 알칼리토 금속 수산화물, 또는 유기 아민에 의해 형성될 수 있다. 양이온으로서 사용될 수 있는 금속의 예에는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 적합한 아민의 예에는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 및 프로카인이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0070] 염은 무기 산 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 인 등으로부터 제조될 수 있다. 대표적인 염에는 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트 메실레이트, 글로코헵토네이트, 락토비오네이트, 라우릴술포네이트 및 이세티오네이트 염 등이 포함된다. 염은 또한 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸디오산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 제조될 수 있다. 대표적인 염에는 아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트 등이 포함된다. 제약상 허용되는 염은 알칼리 및 알칼리토 금속, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 기재로 하는 양이온, 뿐만 아니라 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온, 예컨대 비제한적으로 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함할 수 있다. 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트, 글루코네이트, 갈락투로네이트 등이 또한 고려된다. 예를 들어, [Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]를 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0071] "제약 조성물"은 적어도 1종의 활성 작용제, 및 적어도 1종의 다른 물질, 예컨대 담체를 포함하는 조성물이다. "제약 조합물"은 활성 작용제들이 본원에 기재된 임의의 장애를 치료하기 위해 함께 사용되어야 한다는 지침서와 함께, 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나 또는 별도의 투여 형태로 함께 제공될 수 있는 적어도 2종의 활성 작용제의 조합물이다.

[0072] "제약상 허용되는 부형제"는 숙주, 전형적으로 인간에게 투여하기에 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로나 달리 부적절하지 않은 제약 조성물/조합물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미한다. 한 실시양태에서, 수의학적 용도에 허용되는 부형제가 사용된다.

[0073] 한 실시양태에서, G1T38은 동위원소의 천연 존재비를 초과하는, 즉, 풍부한 양으로 원자의 원하는 동위원소 치환을 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는, 즉, 동일한 개수의 양성자를 갖지만 상이한 개수의 중성자를 갖는 원자이다. 일반적인 예로서 비제한적으로, 수소의 동위원소, 예를 들어 중수소 (^{2}H) 및 삼중수소 (^{3}H)가 기재된 구조체의 어디에서나 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 탄소의 동위원소, 예를 들어 ^{13}C 및 ^{14}C가 사용될 수 있다. 약물의 성능을 개선시키기 위해 분자 상의 하나 이상의 위치에서 수소에서 중수소로의 동위원소 치환이 바람직하다. 중수소는 대사 동안에 결합 파괴의 위치에서 (α-중수소 역학 동위원소 효과) 또는 결합 파괴 부위 옆에서 또는 근처에서 (β-중수소 역학 동위원소 효과) 결합될 수 있다.

[0074] 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요건으로 인해 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있다. 대사적 파괴 부위에서 수소에서 중수소로의 치환은 해당 결합에서 대사 속도를 감소시키거나 또는 대사를 제거할 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 수소의 임의의 동위원소, 예컨대 프로튬 (^{1}H), 중수소 (^{2}H) 및 삼중수소 (^{3}H)일 수 있다. 따라서, 본원에서 화합물에 대한 언급은 문맥상 명백히 달리 해석되지 않는다면 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포괄한다.

[0075] 용어 "동위원소-표지된" 유사체는 "중수소화된 유사체", "^{13}C-표지된 유사체" 또는 "중수소화된/^{13}C-표지된 유사체"인 유사체를 지칭한다. 용어 "중수소화된 유사체"는 H-동위원소, 즉, 수소/프로튬 (^{1}H)이 H-동위원소, 즉, 중수소 (^{2}H)로 치환된 것인 본원에 기재된 화합물을 의미한다. 중수소 치환은 부분적이거나 또는 완전할 수 있

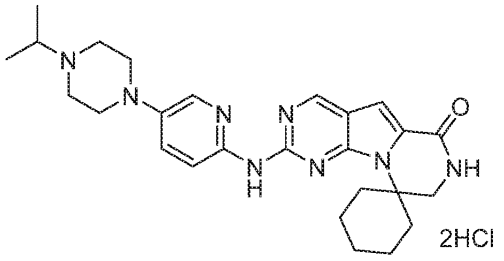
다. 부분적 중수소 치환은, 적어도 1개의 수소가 적어도 1개의 중수소로 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치에서 90%, 95% 또는 99% 또는 그 초과로 풍부하다. 일부 실시양태에서, 이는 원하는 위치에서 90%, 95% 또는 99% 풍부해진 중수소이다.

[0076] 일반적으로 하기 및 본원의 기재에서, 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온, 또는 그의 디-HCl 염, 또는 2'-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온을 언급하는 임의의 용어가 사용되는 경우에는 언제나, 달리 명시되지 않거나 또는 문맥상 불일치하지 않는다면, 제약상 허용되는 염 또는 조성물이 포함되는 것으로 고려된다.

[0077] 본원에서 고려되는 바와 같이, 본원에 개시된 범위의 목적을 위해, 본원에 기재된 모든 범위는 확인된 범위 내에서 발생하는 임의의 모든 수치 값을 포함한다. 예를 들어, 본원에서 고려되는 바와 같이 1 내지 10, 또는 1과 10 사이의 범위는 수치 값 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 뿐만 아니라 그의 분율을 포함한다.

[0078] 화합물 II의 단리된 형태학적 형태 B

[0079] 화합물 II의 형태 B는 고체 화합물 II의 예상치 못한 고도로 안정하고 고도로 결정질인 형태이며, 이는 치료적 효능 및 제약 제형의 제조에 유익하다. 고체 화합물 II의 형태 B 및 다른 결정질 형태는 국제 특허 공개 번호 WO 2019/006393에 기재되어 있다. 실시예 4에서 논의된 바와 같이, 형태 B는 60℃의 열 스트레스 하에서 7 일 동안 안정하다. 추가로, 25℃ 및 60% 상대 습도에서 장기간 안정성 연구는, 단리된 화합물 II 형태 B가 적어도 1 년 동안 안정하다는 것을 나타내었다 (실시예 15). 한 실시양태에서, 단리된 화합물 II 형태 B는 적어도 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 개월 동안 안정하다.



화합물 II

[0080]

[0081] 수많은 결정화 및 슬러리 실험을 온도, 냉각 절차 및 단리 절차를 변화시킴으로써 수행하였다 (실시예 10, 표 97-100). 이들 실험으로부터, 화합물 II의 11가지 독특한 형태가 발견되었지만, 형태 A, 형태 B 및 형태 D만이 평가에 적절하였다. 다른 형태는 약한 결정질 형태, 용매화물, 불안정한 수화물, 또는 무수물을 나타내었다. 3가지 고체 형태 중에서, 형태 B는 치료적 투여 형태에 대해 예상치 못하게 우수하고 고도로 결정질인 안정한 물질인 것으로 밝혀졌다. 동적 증기 흡착 실험에서, 화합물 II는 90% 상대 습도에 노출된 후에 형태 B로 유지되었다 (실시예 11).

[0082] 형태 B는 고체 투여 형태에서 활성 제약 성분으로서 사용하기에 유리한 성질을 갖고, 이러한 제형에서 증가된 효능을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 형태 B는 하기에 더욱 상세하게 기재된 바와 같이 HCl 및 아세톤으로부터 재결정화에 의해 생성된다. 한 실시양태에서, 형태 B는 도 15에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.7±0.2°, 및 22.4±0.2°로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 적어도 9.5±0.2° 의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 단리된 화합물 II, 형태 B는 4.6±0.2° 2세타에서의 피크 중 적어도 1개의 부재를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서 단리된 화합물 II, 형태 B는 5.0±0.2° 2세타에서의 피크의 부재를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 단리된 형태 B는 열중량 적외선 (TG-IR) 분석에서 31 내지 120℃에서 7.5% 중량 손실을 갖는 것을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 단리된 형태 B는 약 105±20℃, 약 220±20℃, 및 약 350±20℃에서, 예를 들어 105℃, 220℃, 및 350℃ 또는 92℃, 219℃, 및 341℃에서 시차 주사 열량측정 (DSC) 개시 흡열을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0083] 화합물 II 형태 B는 예를 들어 진한 HCl 및 아세톤 중에서 화합물 I을 재결정화시킴으로써 생성될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 I을 진한 HCl에 용해시키고, 가열한다. 그 후, 아세톤을 첨가하고, 냉각 및 여과에 의해

생성물을 단리한다.

[0084] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B는 화합물 II 형태 D의 재결정화에 의해 생성된다. 대안적인 실시양태에서, 화합물 II 형태 B는 반복된 재결정화에 의해 생성된다. 한 실시양태에서, 순수한 화합물 II 형태 B는 불순한 화합물 II 형태 B로부터 물:아세톤 (1:2) (v/v) 슬러리에 의해, 이어서 진공 건조에 의해 정제된다.

[0085] 화합물 II 형태 A는 형태 B에 비해 덜 안정하다. 형태 A는 단일 용매 결정화에서 용매로서 MeOH, EtOH 및 1-BuOH가 사용될 때 생성되었고, 이는 또한 일차 용매로서 물 및 MeOH를 사용하여 이성분 용매 결정화에서 생성되었다. n-헵탄 및 c-헥산을 사용하는 슬러리 실험은 형태 A를 또한 생성하였다.

[0086] 화합물 II 형태 D는 형태 B에 비해 덜 안정하다. 한 실시양태에서, 형태 D는 실온에서 아세토니트릴 중에서 화합물 II의 슬러리를 교반함으로써 생성된다. 또 다른 실시양태에서, 형태 D는 가열하기 전에 화합물 I을 진한 HCl에 용해시킴으로써 생성된다. 이어서, 용액을 냉각시키고, 결정화가 시작된 후에는 아세톤만을 첨가하여, 침전을 완료하였다. 이어서, 침전물을 여과를 통해 단리한다. 대안적인 실시양태에서, 형태 D는 가열하기 전에 화합물 I을 진한 HCl에 용해시킴으로써 생성된다. 이어서, 용액을 냉각시키고, 결정화가 일어나면 아세톤만을 첨가하고, 모든 고체가 여과를 통해 수집된다.

[0087] 대안적인 실시양태에서, 화합물 II의 2종 이상의 형태의 조합물, 예컨대 형태 B 및 D; 형태 B 및 A; 또는 형태 A 및 D가 제공된다. 대안적인 실시양태에서, 3가지 형태, 예를 들어 형태 A, B 및 D의 단리된 조합물이 제공된다.

[0088] 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온의 투여 요법

[0089] 본 발명은 선택적 CDK4/6 억제제 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온 2'-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온 또는 그의 제약상 허용되는 염, 2'-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-d]피리미딘]-6'-온 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 선택적 CDK4/6 억제제의 혈액 프로파일 범위를 제공하는 특정한 투여 요법, 및 CDK4/6-의존성 암, 예를 들어 에스트로겐 수용체 양성, HER2 음성 (ER+/HER2-) 유방암, 전립선암, B 세포 백혈병, 림프종, Ph1+ 백혈병, 및 암종, 또는 본원에서 추가로 기재된 다른 장애를 가진 대상체를 치료하기 위해 상기 투여 요법을 이용하는 방법을 제공한다.

[0090] 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 5 미만의 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (용량 (mg)) 비 및/또는 투여 22일째에 1.25 이하의 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다.

[0091] 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 100 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 95 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 90 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 85 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 80 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 75 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 70 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 65 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 60 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 55 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 50 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 45 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 40 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 35 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 30 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 25 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 20 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 15 ng/mL 미만의 C_{max}를 제공한다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, C_{max}는 혈청 화합물 I에 대해 측정된

다.

[0092] 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.15 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.05 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.95 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.85 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.75 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.65 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.55 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.45 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.35 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.25 미만이다. 한 실시양태에서, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.15 미만이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0093] 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.75 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.5 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.0 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.75 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.5 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.0 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.75 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.5 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.0 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.75 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.5 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.0 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 1.75 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 1.5 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 1.0 미만이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0094] 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.75 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.25 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.0 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.75 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.25 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.0 미만이고, 투여 22 일째에 (평균

$AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.75 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.25 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.0 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0095] 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.15 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.05 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.95 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.85 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.75 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.65 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.55 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.45 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.35 미만이다. 한 실시양태에서, C_{max}는 75 ng/mL 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.25 미만이다. 임의의 상기 실시양태에서, C_{max}는 70 ng/mL 미만이다. 임의의 상기 실시양태에서, C_{max}는 65 ng/mL 미만이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0096] 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.15 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.05 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.95 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.85 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.75 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.65 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.55 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.45 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$

(h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.35 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 0.25 미만이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0097] 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.75 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.25 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 4.0 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.75 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.25 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 3.0 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.75 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.5 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.25 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 2.0 미만이고, 투여 22 일째에 (평균 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL)) / (절대 호중구 카운트 (세포/㎣)) 비는 1.25 미만이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, 용량 정규화 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다. 한 실시양태에서, 평균 $AUC_{(0-24),ss}$는 혈청 화합물 I에 대해 측정된다.

[0098] 한 실시양태에서, 평균 V_d/F는 약 10,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_d/F는 약 11,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_d/F는 약 12,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_d/F는 14,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_d/F는 약 15,0000 L 초과이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, V_d/F는 화합물 I에 대해 측정된다.

[0099] 한 실시양태에서, 평균 V_z/F는 약 10,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_z/F는 약 11,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_z/F는 약 12,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_z/F는 14,000 L 초과이다. 한 실시양태에서, V_z/F는 약 15,0000 L 초과이다. 한 실시양태에서, G1T38은 화합물 II의 형태 B로서 투여된다. 한 실시양태에서, V_z/F는 화합물 I에 대해 측정된다.

[0100] 한 실시양태에서, 용량은 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 또는 약 300 mg의 화합물 I이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 또는 약 400 mg의 화합물 I이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 또는 약 500 mg의 화합물 I이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 또는 약 600 mg의 화합물 I이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 또는 약 700 mg의 화합물 I이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760

mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 또는 약 800 mg의 화합물 I이다.

[0101] 한 실시양태에서, 용량은 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 또는 약 300 mg의 화합물 II이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 또는 약 400 mg의 화합물 II이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 또는 약 500 mg의 화합물 II이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 또는 약 600 mg의 화합물 II이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 또는 약 700 mg의 화합물 II이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 또는 약 800 mg의 화합물 II이다. 한 실시양태에서, 화합물 II는 형태 B로서 투여된다.

[0102] 한 실시양태에서, 용량은 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 또는 약 300 mg의 화합물 III이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 또는 약 400 mg의 화합물 III이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 또는 약 500 mg의 화합물 III이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 또는 약 600 mg의 화합물 III이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 또는 약 700 mg의 화합물 III이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 또는 약 800 mg의 화합물 III이다.

[0103] 한 실시양태에서, 투여 요법은 1일 1회로 투여되는 약 200 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 1일 1회로 투여되는 약 300 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 1일 1회로 투여되는 약 400 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 1일 1회로 투여되는 약 500 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 1일 1회로 투여되는 약 650 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고 1일 2회로 투여되는 약 100 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고 1일 2회로 투여되는 약 150 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 임의적으로 약 12 시간 간격을 두고 1일 2회로 투여되는 약 200 mg의 화합물 II를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 II는 형태 B로서 투여된다.

[0104] 제약 제제

[0105] G1T38은 본원에 기재된 바와 같이 순수한 화학물질로서 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서 투여될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 PK 및 PD 범위를 달성하기 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체와 함께 화합물 또는 제약상 허용되는 염의 양으로 본원에 기재된 G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염에 대한 투여 요법에서 이용되는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 유일한 활성 작용제로서 화합물 또는 염을 함유할 수 있거나, 또는 대안적인 실시양태에서 화합물 및 적어도 1종 추가의 활성 작용제를 함유할 수 있다. 제약 조성물은 또한 소정 몰비의 활성 화합물 및 추가의 활성 작용제를 포함할 수 있다.

[0106] G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구 투여 형태로 투여된다.

[0107] 담체에는 부형제 및 희석제가 포함되고, 이는 치료되는 환자에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체는 불활성일 수 있거나, 또는 그 자신의 제약학적 이익을 가질 수 있다. CDK4/6 억제제와 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실질적인 양을 제공하기에 충분하다.

[0108] 담체는 불활성일 수 있거나, 또는 그 자신의 제약학적 이익을 가질 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실질적인 양을 제공하기에 충분하다. 담체의 부류에는 결합제, 완충제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 충전제, 향미제, 활주제, 윤활제, pH 조정제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 가용화제, 타정제, 및 습윤제가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 일부 담체는 1종 초과의 부류로 열거될 수 있고, 예를 들어 식물성 오일은 일부 제형에서는 윤활제로서 및 다른 제형에서는 희석제로서 사용될 수

있다. 예시적인 제약상 허용되는 담체에는 당, 전분, 셀룰로스, 분말형 트래거캔쓰, 맥아, 젤라틴; 활석, 및 식물성 오일이 포함된다. 다른 매트릭스 물질, 충전제, 또는 희석제의 예에는 락토스, 만니톨, 크실리톨, 미세결정질 셀룰로스, 이인산칼슘, 및 전분이 포함된다. 표면 활성 작용제의 예에는 소듐 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 80이 포함된다. 약물 착화제 또는 가용화제의 예에는 폴리에틸렌 글리콜, 카페인, 크산텐, 겐티스산 및 시클로덱스트린이 포함된다. 붕해제의 예에는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨, 메틸 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 및 크로스카멜로스 나트륨이 포함된다. 결합제의 예에는 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 및 검, 예컨대 구아 검, 및 트래거캔쓰가 포함된다. 윤활제의 예에는 스테아르산마그네슘 및 스테아르산칼슘이 포함된다. pH 조정제의 예에는 산, 예컨대 시트르산, 아세트산, 아스코르브산, 락트산, 아스파르트산, 숙신산, 인산 등; 염기, 예컨대 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 산화칼슘, 산화마그네슘, 인산삼나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄 등, 및 일반적으로 산 및 상기 산의 염의 혼합물을 포함하는 완충제가 포함된다. 본 발명의 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의적인 다른 활성 작용제가 제약 조성물에 포함될 수 있다.

[0109] 제약 조성물은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 이들 조성물은 원하는 결과를 달성하는 활성 화합물의 임의의 양, 예를 들어 0.1 내지 99 중량% (wt.%)의 화합물 및 보통 적어도 약 5 wt.%의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태는 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25 wt.% 내지 약 50 wt.% 또는 약 5 wt.% 내지 약 75 wt.%의 화합물을 함유한다.

[0110] 치료 방법

[0111] 본원에서 고려되는 바와 같이, CDK4/6-복제 의존성 암을 치료하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 PK 및/또는 PD 혈액 프로파일을 제공하는 투여 요법을 이용할 수 있다.

[0112] 한 실시양태에서, 유방암을 치료하기 위해 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 유방암은 HR+ 및 HER2-이다. 한 실시양태에서, 유방암은 HR- 및 HER2+이다.

[0113] 한 실시양태에서, 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하기 위해 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이를 갖는다. 한 실시양태에서, NSCLC는 KRAS 돌연변이를 갖는다.

[0114] 한 실시양태에서, 전립선암을 치료하기 위해 본원에 기재된 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 전립선암은 거세 내성이다. 한 실시양태에서, 이전의 화학요법제는 이미 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법).

[0115] 한 실시양태에서, 림프종을 치료하기 위해 본원에 기재된 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 림프종은 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 림프종 (MZL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 여포성 림프종 (FL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 한 실시양태에서, 이전의 화학요법제는 이미 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법).

[0116] 한 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 본원에 기재된 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이를 갖는다.

[0117] 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암을 치료하기 위해 치료하기 위해 본원에 기재된 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암은 결장암 (CLC)이다. 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암은 췌장암이다. 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암은 담관암종이다.

[0118] 한 실시양태에서, 위장관 기질 종양 (GIST)을 치료하기 위해 본원에 기재된 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 이마티닙 또는 수니티닙에 의한 치료는 이미 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법).

[0119] 본원에 기재된 투여 요법을 이용하여 치료될 수 있는 예시적인 증식성 장애에는 양성 성장, 신생물, 종양, 암 (Rb 양성 또는 Rb 음성), 자가면역 장애, 염증성 장애 이식편-대-숙주 거부반응, 및 섬유증 장애가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0120] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 암의 비제한적인 예에는 청신경종, 선암종, 부신암, 항문암, 맥관육종 (예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종), 맹장암, 양성 단세포군 감마글로불린병증, 담도암 (예를 들어, 담관암종), 방광암, 유방암 (예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유방암, 유방의 수질 암종), 뇌암 (예를 들어, 수막종; 신경교종, 예를 들어, 성상세포종, 희소돌기아교세포종; 수모세포종), 기관지암, 유암 종양, 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부 선암종), 융모막암종, 척삭종, 두개인두종, 결장직장암 (예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종), 상피 암종, 뇌실막종, 내피육종 (예를 들어, 카포시(Kaposi) 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종), 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암, 자궁 육종), 식도암 (예를 들어, 식도의 선암종, 바렛

(Barrett) 선암종), 유잉(Ewing) 육종, 안암 (예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종), 가족성 과다호산구 증가증, 담낭암, 위암 (예를 들어, 위 선암종), 위장관 기질 종양 (GIST), 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평상피 세포 암종, 구강암 (예를 들어, 구강 편평상피 세포 암종 (OSCC), 인후암 (예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)), 조혈암 (예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL) - 급성 림프모구성 백혈병 또는 급성 림프성 백혈병 (예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL)로도 공지됨, 급성 골수구성 백혈병 (AML) (예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병 (CML) (예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL) (예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대 미만성 거대 세포 림프종 (DLCL) (예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소형 림프구성 림프종 (CLL/SLL), 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 점막-연관된 림프성 조직 (MALT) 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 림프형질세포성 림프종 (즉, "발덴스트룀(Waldenstroem) 마크로글로불린혈증"), 모양 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종 및 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (예를 들어, 피부의 T-세포 림프종 (CTCL) (예를 들어, 균상 식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외 천연 킬러 T-세포 림프종, 장질환 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 거대 세포 림프종); 상기 기재된 1종 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 및 다발성 골수종 (MM)), 중쇄 질환 (예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마쇄 질환, 뮤쇄 질환), 혈관모세포종, 염증성 근섬유모세포성 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암 (예를 들어, 윌름스(Wilms) 종양으로 공지된 신장모세포종, 신세포 암종), 간암 (예를 들어, 간세포암 (HCC), 악성 간암), 폐암 (예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암 (SCLC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종), 평활근육종 (LMS), 비만세포증 (예를 들어, 전신 비만세포증), 골수이형성 증후군 (MDS), 중피종, 골수증식성 장애 (MPD) (예를 들어, 진성 다혈구증 (PV), 본태성 혈소판 증가증 (ET), 골수섬유증 (MF)으로 공지된 원인불명의 골수성 화생 (AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 과다호산구성 증후군 (HES)), 신경섬유종 (예를 들어, 신경섬유종증 (NF) 유형 1 또는 유형 2, 신경초종증), 신경내분비암 (예를 들어, 위소장췌장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 유암 종양), 골육종, 난소암 (예를 들어, 낭선종, 난소 배아 암종, 난소 선암종), 유두상 선암종, 췌장암 (예를 들어, 췌장 선암종, 선관내 유두상 점액성 신생물 (IPMN), 섬 세포 종양), 음경암 (예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트(Paget) 질환), 송과체종, 원시 신경외배엽 종양 (PNT), 전립선암 (예를 들어, 전립선 선암종), 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암 (예를 들어, 편평상피 세포 암종 (SCC), 각화극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)), 소장암 (예를 들어, 맹장암), 연조직 육종 (예를 들어, 악성 섬유성 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종), 피지선 암종, 한선 암종, 윤활막종, 고환암 (예를 들어, 정상피종, 고환 배아 암종), 갑상선암 (예를 들어, 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종 (PTC), 수질 갑상선암), 요도암, 질암 및 외음부암 (예를 들어, 외음부의 파제트 질환)이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 장애는 골수이형성 증후군 (MDS)이다.

[0122] 특정 실시양태에서, 암은 조혈암이다. 특정 실시양태에서, 조혈암은 림프종이다. 특정 실시양태에서, 조혈암은 백혈병이다. 특정 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수구성 백혈병 (AML)이다.

[0123] 특정 실시양태에서, 증식성 장애는 골수증식성 신생물이다. 특정 실시양태에서, 골수증식성 신생물 (MPN)은 원발성 골수섬유증 (PMF)이다.

[0124] 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 고형 종양은 보통 낭종 또는 액체 영역을 함유하지 않는 비정상적인 조직 덩어리이다. 상이한 유형의 고형 종양은 이들을 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 부류의 예에는 본원에서 상기 기재된 바와 같이 육종, 암종, 및 림프종이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0125] 고형 종양의 추가의 예에는 편평상피 세포 암종, 결장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 간암, 췌장암, 및 흑색종이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0126] 특정 실시양태에서, 처리된 상태는 비정상 세포 증식과 관련된 장애이다.

[0127] 비정상적인 세포 증식, 특히 과다증식은 유전자 돌연변이, 감염, 독소에 대한 노출, 자가면역 장애, 및 양성 또는 악성 종양 유도를 비롯한 다양한 인자의 결과로서 발생할 수 있다.

[0128] 세포 과다증식과 연관된 수많은 피부 장애가 있다. 예를 들어, 건선은 일반적으로 두꺼워진 비늘로 덮힌 플라크를 특징으로 하는 인간 피부의 양성 질환이다. 상기 질환은 원인이 알려지지 않은 표피 세포의 증가된 증식에 의해 초래된다. 만성 습진 또한 표피의 유의한 과다증식과 연관이 있다.

[0129] 피부 세포의 과다증식에 의해 초래된 다른 질환에는 아토피성 피부염, 편평태선, 사마귀, 심상성 천포창, 광선각화증, 기저 세포 암종 및 편평상피 세포 암종이 포함된다.

[0130] 다른 과다증식성 세포 장애에는 혈관 증식 장애, 섬유증 장애, 자가면역 장애, 이식편-대-숙주 거부반응, 종양 및 암이 포함된다.

[0131] 혈관 증식성 장애에는 혈관형성 및 맥관형성 장애가 포함된다. 혈관 조직에서 플라크의 발달 과정에서 평활근 세포의 증식은 예를 들어 재발협착증, 망막병증 및 아테롬성 동맥경화증을 초래한다. 세포 이동 및 세포 증식 둘 다 아테롬성 동맥경화증 병변을 형성하는 역할을 한다.

[0132] 섬유증 장애는 종종 세포외 매트릭스의 비정상적인 형성으로 인한 것이다. 섬유증 장애의 예에는 간 경변증 및 혈관간막세포 증식성 세포 장애가 포함된다. 간 경변증은 간 반흔을 형성하는 세포외 매트릭스 구성성분의 증가를 특징으로 한다. 간 경변증은 간의 경화와 같은 질환을 초래할 수 있다. 간 반흔을 일으키는 증가된 세포외 매트릭스는 또한 바이러스성 감염, 예컨대 간염에 의해 초래될 수 있다. 지방세포는 간 경변증에서 주요한 역할을 하는 것으로 보인다.

[0133] 혈관간막세포 장애는 혈관간막세포 세포의 비정상적인 증식에 의해 발생한다. 혈관간막세포 과다증식성 세포 장애에는 다양한 인간 신장 질환, 예컨대 사구체신염, 당뇨병성 신장병, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관증 증후군, 이식 거부반응, 및 사구체병증이 포함된다.

[0134] 증식성 성분을 갖는 또 다른 질환은 류마티스성 관절염이다. 류마티스성 관절염은 일반적으로 자가반응 T 세포의 활성과 연관이 있고, 콜라겐 및 IgE에 대해 생성된 자가항체에 의해 초래되는 것으로 생각되는 자가면역 질환인 것으로 고려된다.

[0135] 비정상 세포 증식성 성분을 포함할 수 있는 다른 장애에는 베체트(Bechet) 증후군, 급성 호흡 장애 증후군(ARDS), 허혈성 심장 질환, 투석후 증후군, 백혈병, 후천성 면역 결핍 증후군, 맥관염, 지질 조직구증, 패혈성 쇼크 및 일반적인 염증이 포함된다.

[0136] 용어 "신형성" 또는 "암"은 본 명세서에 걸쳐 세포 증식에 의해 종종 정상보다 더 신속히 성장하고 새로운 성장 중단을 개시하는 자극 후에도 계속해서 성장하는 암성 또는 악성 신생물, 즉, 비정상 조직 (고체) 또는 세포(비-고체)의 형성 및 성장을 일으키는 병리학적 과정을 지칭하기 위해 사용된다. 악성 신생물은 구조적 조직화 및 정상 조직과의 기능적 조화가 부분적으로 또는 완전히 결여되어 있고, 대부분 주변 조직으로 침윤하고, 몇몇 부위로 전이할 수 있고, 제거를 시도한 후에도 재발하는 경향이 있으며, 적절하게 치료되지 않는 경우에는 환자의 사망을 초래할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 신형성은 모든 암성 질환 상태를 기재하고, 악성 조혈, 복수 및 고형 종양과 연관된 병리학적 과정을 포괄하거나 포함하기 위해 사용된다. 단독으로 또는 적어도 1종의 추가의 항암제와 조합하여 본원에 기재된 G1T38 투여 요법에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암에는 편평상피-세포 암종, 기저 세포 암종, 간세포 암종, 및 신세포 암종, 방광, 장, 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 두부, 신장, 간, 폐, 경부, 난소, 췌장, 전립선 및 위의 암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비-호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 육종, 예컨대 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초 신경상피종, 윤활막 육종, 신경교종, 성상세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막종, 교모세포종, 신경모세포종, 신경절세포종, 신경절신경교종, 수모세포종, 송과 세포 종양, 수막종, 수막 육종, 신경섬유종, 및 슈반세포종; 대장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨 질환, 윌름스 종양 및 기형암종이 포함된다. 화합물 I을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암에는 예를 들어, 급성 과립구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 선육종, 부신암, 부신피질 암종, 역형성 성상세포종, 맥관육종, 성상세포종, 기저 세포 암종, B-세포 림프종, 담도암, 방광암, 골암, 골수암, 대장암, 뇌암, 뇌간교종, 유방암, 삼중 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2) 음성 유방암, 이중 음성 유방암 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 2개가 음성임), 단일 음성 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 1개가 음성임), 에스트로겐-수용체 양성, HER2-음성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 전이성 유방암, 루미날 A 유방암, 루미날 B 유방암, Her2-음성 유방암, HER2-양성 또는 음성 유방암, 프로게스테론 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 재발성 유방암, 유암 종양, 자궁경부암, 담관암종, 연골육종, 만성 림프구성

백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부의 림프종, 피부의 흑색종, 미만성 성상세포종, 관상피내암 (DCIS), 뇌실막종, 유상피 육종, 식도암, 유잉 육종, 간외 담도암, 난관암, 섬유육종, 담낭암, 위장암, 위장 유암, 위장관 기질 종양 (GIST), 생식 세포 종양 다형성 교모세포종 (GBM), 신경교종, 모양 세포 백혈병, 두경부암, 혈관내피종, 호지킨 림프종, 하인두암, 침윤성 도관 암종 (IDC), 침윤성 소엽암종 (ILC), 염증성 유방암 (IBC), 장암, 간내 담도암, 침습성/침윤성 유방암, 섬 세포암, 턱암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 평활근육종, 연수막 전이, 백혈병, 구순암, 지방육종, 간암, 소엽성 상피 내암종, 저등급 성상세포종, 폐암, 림프절암, 림프종, 남성 유방암, 수질 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중간엽 연골육종, 중간엽, 중피종 전이성 유방암, 전이성 흑색종 전이성 편평상피 경부암, 혼합 신경교종, 단일막기형종, 구강암 점액성 암종, 점막 흑색종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 비강암, 비인두암, 경부암, 신경내분비 종양 (NET), 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 귀리 세포암, 안구암, 안구 흑색종, 희소돌기아교세포종, 구강암, 구강 암, 구인두암, 골원성 육종, 골육종, 난소암, 난소 상피암 난소 생식 세포 종양, 난소 원발성 복막 암종, 난소 성삭 기질 종양, 파제트 질환, 췌장암, 유두상 암종, 부비동암, 부갑상선암, 골반암, 음경암, 말초 신경암, 복막암, 인두암, 크롬친화세포종, 털모양 성상세포종, 송과체부 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체암, 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 신우암, 횡문근육종, 타액선암, 연조직 육종, 골 육종, 육종, 부비강암, 피부암, 소세포 폐암 (SCLC), 소장암, 척수암, 척추암, 척수암, 편평상피 세포 암종, 위암, 윤활막 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종/흉선 암종, 갑상선암, 설암, 편도암, 이행 세포암, 관암, 관 암종, 진단되지 암, 요관암, 요도암, 자궁 선암종, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, T-세포 계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-세포 계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 프리-B ALL, 프리-B 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML, 연소성 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 급성 전골수구성 백혈병 (AML의 아형), 거대 과립성 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 만성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종; 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소세포 림프구성 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 거대 B-세포 림프종; 원발성 삼출성 림프종; 또는 림프종양 육아종증;; B-세포 전림프구성 백혈병; 비장 림프종/백혈병, 분류할 수 없음, 비장 미만성 적색 속질 소형 B-세포 림프종; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어, 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환, 혈장 세포 골수종, 골의 고립성 형질세포종; 골외 형질세포종; 원발성 피부 난포 중심 림프종, T 세포/조직구 풍부 거대 B-세포 림프종, 만성 염증과 연관된 DLBCL; 노인의 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격동 (흉선) 거대 B-세포 림프종, 원발성 피부의 DLBCL, 다리 유형, ALK+ 거대 B-세포 림프종, 형질모세포 림프종; HHV8-연관된 다심성 캐쓸만(Castleman) 질환에서 발생하는 거대 B-세포 림프종; 미만성 거대 B-세포 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 분류할 수 없는 B-세포 림프종, 또는 미만성 거대 B-세포 림프종과 전형적인 호지킨 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 분류할 수 없는 B-세포 림프종이 포함된다.

[0137] 조합 요법

[0138] 한 실시양태에서, 투여 요법은 예를 들어 본원에 열거된 장애를 치료하기 위해 적어도 1종의 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법은 CDK4/6 경로의 적어도 1종의 추가의 억제제 또는 상이한 생물학적 작용 메카니즘을 갖는 제2 활성 화합물과 조합하여 또는 그와 교대하여 본원에 기재된 특이적 PK 및/또는 PD 혈액 프로파일을 달성한다.

[0139] 한 실시양태에서, 본 발명은 Rb-양성 CDK4/6-의존성 암의 치료가 필요한 대상체에게 본원에 기재된 G1T38을 추가의 치료제와 조합하여 또는 그와 교대하여 투여하는 것을 포함하는, Rb-양성 CDK4/6-의존성 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0140] 한 실시양태에서, 유방암을 치료하기 위해 본원에 기재된 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 유방암은 HR+ 및 HER2-이다. 한 실시양태에서, 유방암은 HR- 및 HER2+이다. 한 실시양태에서, CDK4/6 억제제를 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 트라스투주맙이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 라파티닙이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 라파티닙 및 트라스투주맙이다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 풀베스트란트이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 고세렐린이다.

[0141] 한 실시양태에서, 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하기 위해 G1T38 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, NSCLC은 EGFR 돌연변이를 갖는다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이를 갖고, EGFR 억제제는 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법). 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 오시메르티닙이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 알렉티닙이

다.

[0142] 한 실시양태에서, NSCLC는 KRAS 돌연변이를 갖는다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제이다.

[0143] 한 실시양태에서, 전립선암을 치료하기 위해 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 전립선암은 거세 내성이다. 한 실시양태에서, G1T38 투여 요법을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 안드로겐 수용체-차단체이다. 한 실시양태에서, 이전의 화학요법제는 이미 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법).

[0144] 한 실시양태에서, 림프종을 치료하기 위해 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 림프종은 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 림프종 (MZL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 여포성 림프종 (FL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 BTK 억제제이다. 한 실시양태에서, 이전의 화학요법제는 이미 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법).

[0145] 한 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이를 갖는다. 한 실시양태에서, CDK4/6 억제제를 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 사용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제 및 RAF 억제제이다.

[0146] 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암을 치료하기 위해 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암은 결장암 (CLC)이다. 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암은 췌장암이다. 한 실시양태에서, RAS 돌연변이된 암은 담관암종이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 RAF 억제제이다.

[0147] 한 실시양태에서, 위장관 기질 종양 (GIST)을 치료하기 위해 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 이용한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 G1T38 투여 요법을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 이용한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 레고라페닙이다. 한 실시양태에서, 이마티닙 또는 수니티닙에 의한 치료는 이미 실패하였다 (예를 들어, 제2선의 요법).

[0148] G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염을 본원에 기재된 바와 같이 장애를 가진 인간을 치료하기 위해 단독으로 또는 또 다른 화합물 또는 또 다른 생물활성 작용제와 조합하여 경구 투여 형태로 투여한다.

[0149] 용어 "생물활성 작용제" 또는 "치료제"는 요법의 원하는 결과를 달성하기 위해 본 발명의 화합물과 조합하여 또는 그와 교대하여 사용될 수 있는, 본 발명에 따라 선택된 화합물이 아닌 작용제를 기재하기 위해 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 생물활성 작용제는 이들이 중복되는 시간 기간 동안에 생체 내에서 활성인, 예를 들어 시간-기간 중복 C_{max}, T_{max}, AUC 또는 다른 약동학 파라미터를 갖는 방식으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 중복 약동학 파라미터를 갖지 않지만 하나가 다른 것의 치료적 효능에 치료적 영향을 미치는 것인 본 발명의 화합물 및 생물활성 작용제를 그를 필요로 하는 숙주에게 투여한다.

[0150] 이 실시양태의 한 측면에서, 생물활성 작용제는 화학요법제이다.

[0151] 이 실시양태의 또 다른 측면에서, 생물활성 작용제는 성장 인자이다.

[0152] 이 실시양태의 한 측면에서, 생물활성 작용제는 면역 조정제, 예컨대 비제한적으로 체크포인트 억제제, 예컨대 비제한적인 예로서 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, LAG-3 억제제, TIM-3 억제제, T-세포 활성화의 V-도메인 Ig 저해자 (VISTA) 억제제, 소분자, 펩티드, 뉴클레오티드, 또는 다른 억제제이다. 특정 측면에서, 면역 조정제는 항체, 예컨대 모노클로날 항체이다.

[0153] 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 면역 체크포인트 억제제에는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, LAG-3 억제제, TIM-3 억제제, 및 T-세포 활성화의 V-도메인 Ig 저해자 (VISTA) 억제제, 또는 이들의 조합물이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0154] 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 수용체와의 결합에 의해 PD-1과 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 이로써 면역 저해를 억제하는 PD-1 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)®), 펨브롤리주맙 (케이트루다(Keytruda)®), 피딜리주맙, AMP-224 (아스트라제네카(AstraZeneca) 및 메드이뮨(MedImmune)), PF-06801591 (화이자), MEDI0680 (아스트라제네카), PDR001 (노바티스), REGN2810 (리제너론(Regeneron)), MGA012 (마크로제닉스(MacroGenics)), BGB-A317 (바이진(BeiGene))

SHR-12-1 (지앙수 헹루이 메디신 캄파니(Jiangsu Hengrui Medicine Company) 및 인사이트 코퍼레이션(Incyte Corporation)), TSR-042 (테사로(Tesaro)), 및 PD-L1/VISTA 억제제 CA-170 (쿠리스 인크.(Curis Inc.))으로부터 선택된 PD-1 면역 체크포인트 억제제이다.

[0155] 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 호지킨 림프종, 흑색종, 비-소세포 폐암, 간세포 암종, 또는 난소암의 치료를 위해 유효량으로 투여되는 PD-1 면역 체크포인트 억제제 니볼루맙 (옵디보®)이다. 니볼루맙은 전이성 흑색종, 비-소세포 폐암, 및 신세포 암종에서 사용하기 위해 FDA에 의해 승인되었다. 이 실시양태의 또 다른 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 흑색종, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 두경부암, 또는 요로상피암의 치료를 위해 유효량으로 투여되는 PD-1 면역 체크포인트 억제제 펨브롤리주맙 (케이트루다®)이다. 이 실시양태의 추가의 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 전이성 흑색종을 위해 유효량으로 투여되는 PD-1 면역 체크포인트 억제제 피딜리주맙 (메디베이션(Medivation))이다.

[0156] 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 수용체와의 결합에 의해 PD-1과 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 이로써 면역 저해를 억제하는 PD-L1 억제제이다. PD-L1 억제제에는 아테졸리주맙, 두르발루맙, KN035CA-170 (쿠리스 인크.), 및 LY3300054 (일라이 릴리)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙이다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 PD-L1과 CD80의 상호작용을 차단하여 면역 저해를 억제한다.

[0157] 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 전이성 방광암, 전이성 흑색종, 전이성 비-소세포 폐암, 또는 전이성 신세포 암종의 치료를 위해 유효량으로 투여되는 PD-L1 면역 체크포인트 억제제 아테졸리주맙 (테센트리크(Tecentriq)®)이다. 이 실시양태의 또 다른 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 비-소세포 폐암 또는 방광암의 치료를 위해 유효량으로 투여되는 두르발루맙 (아스트라제네카 및 메드이뮨)이다. 실시양태의 여전히 또 다른 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 양성 고형 종양의 치료를 위해 유효량으로 투여되는 KN035 (알파맙(Alphamab))이다. PD-L1 면역 체크포인트 억제제의 추가의 예는 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스퀩(Bristol-Myers Squibb))이지만, 이 억제제를 사용한 임상 시험은 2015년 이래로 중단되었다.

[0158] 이 실시양태의 한 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4에 결합하여 면역 저해를 억제하는 CTLA-4 면역 체크포인트 억제제이다. CTLA-4 억제제에는 이필리무맙, 트레멜리무맙 (아스트라제네카 및 메드이뮨), AGEN1884 및 AGEN2041 (아게누스(Agenus))이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0159] 한 실시양태에서, CTLA-4 면역 체크포인트 억제제는 전이성 흑색종, 보조 흑색종, 또는 비-소세포 폐암의 치료를 위해 유효량으로 투여되는 이필리무맙 (예르보이(Yervoy)®)이다.

[0160] 또 다른 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 LAG-3 면역 체크포인트 억제제이다. LAG-3 면역 체크포인트 억제제의 예에는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스퀩), GSK2831781 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), IMP321 (프리마 바이오메드(Prima BioMed)), LAG525 (노바티스), 및 이중 PD-1 및 LAG-3 억제제 MGD013 (마크로제닉스)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 이 실시양태의 여전히 또 다른 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 TIM-3 면역 체크포인트 억제제이다. 특이적 TIM-3 억제제에는 TSR-022 (테사로)가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0161] 본원에 기재된 본 발명에서 사용하기 위한 다른 면역 체크포인트 억제제에는 B7-H3/CD276 면역 체크포인트 억제제, 예컨대 MGA217, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 면역 체크포인트 억제제, 예컨대 인독시모드(Indoximod) 및 INCB024360, 킬러 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR) 면역 체크포인트 억제제, 예컨대 리릴루맙(Lirilumab) (BMS-986015), 암배아 항원 세포 부착 분자 (CEACAM) 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 예시적인 항-CEACAM-1 항체는 WO 2010/125571, WO 2013/082366 및 WO 2014/022332에 기재되어 있고, 예를 들어 모노클로날 항체 34B1, 26H7, 및 5F4; 또는 이들의 재조합 형태는 예를 들어 US 2004/0047858, 미국 특허 번호 7,132,255 및 WO 99/052552에 기재되어 있다. 다른 실시양태에서, 항-CEACAM 항체는 예를 들어 [Zheng et al. PLoS One. 2010 September 2; 5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone.0021146)]에 기재된 바와 같이 CEACAM-5에 결합하거나, 또는 예를 들어 WO 2013/054331 및 US 2014/0271618에 기재된 바와 같이 CEACAM-1 및 CEACAM-5와 상호작용한다. 여전히 다른 체크포인트 억제제는 예를 들어 [Zhang et al., Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator (BTLA) have no effect on *in vitro* B cell proliferation and act to inhibit *in vitro* T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol. 2011 Jan; 163(1): 77-87]에 기재된 B 및 T 림프구 감쇠자 분자 (BTLA)와 관련된 분자일 수 있다.

[0162] 본원에서 고려되는 바와 같이, G1T38 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구 투여 형태로 투여되고, 임의의 표준 화학요법제 치료 방식과 조합될 수 있고, 면역 체크포인트 억제제와 추가로 조합될 수 있다.

[0163] 한 실시양태에서, 화학요법제는 면역 이펙터 세포에 대해 독성이다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 세포 성장을 억제한다. 한 실시양태에서, 투여되는 세포독성 화학요법제는 DNA 손상 화학요법제이다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 단백질 합성 억제제, DNA-손상 화학요법제, 알킬화제, 토포아이소머라제 억제제, RNA 합성 억제제, DNA 복합체 결합제, 티올레이트 알킬화제, 구아닌 알킬화제, 튜불린 결합제, DNA 폴리머라제 억제제, 항암 효소, RAC1 억제제, 티미딜레이트 신타제 억제제, 옥사조포스포린 화합물, 인테그린 억제제, 예컨대 실렌기티드, 캄프토테신 또는 호모캄프토테신, 안티폴레이트 또는 폴레이트 항대사물이다.

[0164] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 트라스투주맙이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 라파티닙이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 2, 3 또는 4종 추가의 치료제와 함께 투여한다. 한 실시양태에서, 2종 추가의 치료제가 있다. 한 실시양태에서, 2종 추가의 치료제는 라파티닙 및 트라스투주맙이다.

[0165] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 오시메르티닙이다.

[0166] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 알렉티닙이다.

[0167] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제이다.

[0168] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 안드로겐 수용체 리간드이다.

[0169] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 BTK 억제제이다.

[0170] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제 및 RAF 억제제이다.

[0171] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 RAF 억제제이다.

[0172] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 레고라페닙이다.

[0173] 한 실시양태에서, MEK 억제제는 비니메티닙, 셀루메티닙, Cl-040, PD-325901, PD035901, 또는 TAK-733이다. 또 다른 실시양태에서, MEK 억제제는 트라마테닙, U0126-EtOH, PD98059, 피마세르팁, BIX 02188, AZD8330, PD318088, SL-327, 레파메티닙, 미리세틴, BI-847325, 코비메티닙, APS-2-79 HCl, 또는 GDC-0623이다.

[0174] 한 실시양태에서, RAF 억제제는 PLX-4720, 다브라페닙, GDC-0879, 리프라페닙, CCT196969, RAF265, AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, 소라페닙, GW5074, TAK-632, CEP-32496, 엔코라페닙, PLX7904, LY3009120, RO5126766, 또는 MLN2480이다.

[0175] 한 실시양태에서, BTK 억제제는 CC-292, CNX-774, RN486, LFM-A13, ONO-4059, 아칼라브루티닙, 또는 CGI746이다.

[0176] 한 실시양태에서, 안드로겐 수용체 리간드는 MK-2866, 아팔루타미드, 안다린, 볼데논, 테스토스테론 에난테이트, 디히드로테스토스테론, 갈레르톤, 데히드로에피안드로스테론, 시프로테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 에피안드로스테론, AZD3514, 스피로노락톤, 클로로마디논 아세테이트, ODM-201, EPI-001이다.

[0177] 한 실시양태에서, EGFR 억제제는 라파티닙, 아파티닙, 네라티닙, 카테르티닙, AG-490, CP-724714, 다코미트닙, WZ4002, 사피티닙, CUDC-101, AG-1478, PD153035 HCl, 펠리티닙, AC480, AEE788, AP26113, OSI-420, WZ3146, WZ8040, AST-1306, 로실레티닙, 게니스텐, 바를리티닙, 이코티닙, TAK-285, WHI-P154, 다프네틴, PD168393, 티르포스틴 9, CNX-2006, AG-18, 세툭시맙, 나자르티닙, NSC228155, AZ5104, 포지오트닙, AZD3759, 리피라페닙, 올무티닙, 에를로티닙, 나쿠오티닙, EAI045, 또는 CL-387785이다.

[0178] 세포독성의 DNA-손상 화학요법제는 비특이적인 경향이 있고, 특히 고용량에서는 정상의 급속 분열중인 세포, 예컨대 HSPC 및 면역 이펙터 세포에 대해 독성이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "DNA-손상" 화학요법 또는 화학요법제는 바람직하지 않은 세포, 예를 들어 암 세포의 성장 또는 증식을 감소시키거나 제거하기 위해 세포 정지제 또는 세포독성제 (즉, 화합물)로 치료하는 것을 지칭하고, 상기 작용제의 세포독성 효과는 핵산 삽입 또는 결합, DNA 또는 RNA 알킬화, RNA 또는 DNA 합성의 억제, 또 다른 핵산-관련 활성 (예를 들어, 단백질 합성)의 억제, 또는 임의의 다른 세포독성 효과 중 하나 이상의 결과일 수 있다. 이러한 화합물에는 세포를 사멸시킬 수 있는 DNA 손상 화합물이 포함되나 이로 제한되지 않는다. "DNA 손상" 화학요법제에는 알킬화제, DNA 인터칼레이터, 단백질 합성 억제제, DNA 또는 RNA 합성의 억제제, DNA 염기 유사체, 토포아이소머라제 억제제, 텔로머라제 억제제, 및 텔로머 DNA 결합 화합물이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 알킬화제에는 알

킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판, 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조디제파, 카르보쿠온, 메투레데파, 및 우레데파; 에틸렌이민 및 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드, 및 트리메틸올 멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 시클로포스파미드, 에스트라무스틴, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 및 우라실 머스타드; 및 니트로소 우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴이 포함된다. 다른 DNA-손상 화학요법제에는 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미토마이신, 및 스트렙토조신이 포함된다. 화학요법 항대사물에는 겜시타빈, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실 (5-FU), 플록수리딘, 시타라빈, 펜토스타틴, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 아시클로비르, 아데닌 β-1-D-아라비노시드, 아메토프테린, 아미노프테린, 2-아미노퓨린, 아피디콜린, 8-아자구아닌, 아자세린, 6-아자우라실, 2'-아지도-2'-데옥시뉴클레오시드, 5-브로모데옥시시티딘, 시토신 β-1-D-아라비노시드, 디아조옥시노르류신, 디데옥시뉴클레오시드, 5-플루오로데옥시시티딘, 5-플루오로데옥시우리딘, 및 히드록시우레아가 포함된다.

[0179] 화학요법 단백질 합성 억제제에는 아브린, 아우린트리카르복실산, 클로람페니콜, 콜리신 E3, 시클로헥시미드, 디프테리아 독소, 에데인 A, 에메틴, 에리트로마이신, 에티오닌, 플루오라이드, 5-플루오로트립토판, 푸시드산, 구아닐릴 메틸렌 디포스포네이트 및 구아닐릴 이미도디포스페이트, 카나마이신, 카수가마이신, 키로마이신, 및 O-메틸 트레오닌이 포함된다. 추가의 단백질 합성 억제제에는 모데신, 네오마이신, 노르발린, 퓩타마이신, 파로모마이신, 퓨로마이신, 리신, 쉬가 독소, 쇼도마이신, 스파르소마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 테트라사이클린, 티오스트렙톤, 및 트리메토프림이 포함된다.

[0180] DNA 합성의 억제제에는 알킬화제, 예컨대 디메틸 술페이트, 질소 및 황 머스타드; 삽입제, 예컨대 아크리딘 염료, 악티노마이신, 안트라센, 벤조피렌, 에티듐 브로마이드, 프로피듐 디아이오다이드-결합제; 및 다른 작용제, 예컨대 디스타마이신 및 네트롭신이 포함된다. 토포아이소머라제 억제제, 예컨대 이리노테칸, 테니포시드, 코우메르마이신, 날리딕스산, 노보비오신, 및 옥솔린산; 세포 분열 억제제, 예컨대 콜세미드, 미톡산트론, 콜히친, 빈블라스틴, 및 빈크리스틴; 및 RNA 합성 억제제, 예컨대 악티노마이신 D, α-아마니틴 및 다른 진균 아마톡신, 코르디세핀 (3'-데옥시아데노신), 디클로로리보푸라노실 벤즈이미다졸, 리팜피신, 스트렙토바리신, 및 스트렙토리디긴이 또한 DNA 손상 화합물로서 사용될 수 있다.

[0181] 한 실시양태에서, 화학요법제는 DNA 복합체 결합제, 예컨대 캄프토테신, 또는 에토포시드; 티올레이트 알킬화제, 예컨대 니트로소우레아, BCNU, CCNU, ACNU, 또는 포테스무스틴; 구아닌 알킬화제, 예컨대 테모졸로미드, 튜불린 결합제, 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈플루닌, 크립토피신 52, 할리콘드린, 예컨대 할리콘드린 B, 돌라스타틴, 예컨대 돌라스타틴 10 및 돌라스타틴 15, 헤미아스테를린, 예컨대 헤미아스테를린 A 및 헤미아스테를린 B, 콜히친, 콤브레스타틴, 2-메톡시에스트라디올, E7010, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 디스코데르몰리드; DNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 시타라빈; 항암 효소, 예컨대 아스파라기나제; Rac1 억제제, 예컨대 6-티오구아닌; 티미딜레이트 신타제 억제제, 예컨대 카페시타빈 또는 5-FU; 옥사조포스포린 화합물, 예컨대 시톡산; 인테그린 억제제, 예컨대 실렌기티드; 안티폴레이트, 예컨대 프랄라트렉세이트; 폴레이트 항대사물, 예컨대 페메트렉세드; 또는 캄프토테신 또는 호모캄프토테신, 예컨대 디플로모테칸이다.

[0182] 한 실시양태에서, 토포아이소머라제 억제제는 유형 I 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 토포아이소머라제 억제제는 유형 II 억제제이다.

[0183] 독성 효과가 본원에 개시된 선택적 CDK4/6 억제제에 의해 완화될 수 있는 다른 DNA-손상 화학요법제에는 시스플라틴, 과산화수소, 카르보플라틴, 프로카르바진, 이포스파미드, 블레오마이신, 플리카마이신, 탁솔, 트랜스플래티넘, 티오테파, 옥살리플라틴 등, 및 유사한 작용-유형의 작용제가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, DNA 손상 화학요법제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 캄프토테신, 및 에토포시드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184] 다른 적합한 화학요법제에는 방사성 분자, 독소 (세포독소 또는 세포독성제로도 지칭되고, 세포의 생존력에 유해한 임의의 작용제를 포함함), 작용제, 및 화학요법 화합물을 함유하는 리포좀 또는 다른 소낭이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 일반적인 항암 제약 작용제에는 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®), 리포좀 빈크리스틴 (마르퀴보(Marqibo)®), 시타라빈 (시토신 아라비노시드, 아라-C, 또는 시토사르(Cytosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파르(Elspar)®) 또는 PEG-L-아스파라기나제 (페가스파르가제 또는 온카스파르(Oncaspar)®), 에토포시드 (VP-16), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-머캅토퓨린 (6-MP 또는 퓨린톨(Purinethol)®), 프레드니손, 및 덱사메타손 (다카드론)이 포함된다. 추가의 적합한 화학요법제에는 5-플루오로우라실, 다카르바진, 알킬화제, 안트

라마이신 (AMC)), 유사분열 억제제, 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 디아미노 디클로로 백금, 안트라시클린, 항생제, 항대사물, 아스파라기나제, 생 BCG (방광내), 블레오마이신 술페이트, 칼리케아미신, 시토칼라신 B, 닥티노마이신 (이전에는 악티노마이신), 다우노루비신 HCl, 다우노루비신 시트레이트, 데니류킨 디프티톡스, 디히드록시 안트라신 디온, 도세탁셀, 독소루비신 HCl, 이. 콜라이(*E. coli*) L-아스파라기나제, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에토포시드 시트로보룸 인자, 에토포시드 포스페이트, 겜시타빈 HCl, 이다루비신 HCl, 인터페론 α-2b, 이리노테칸 HCl, 메이탄시노이드, 메클로레타민 HCl, 멜팔란 HCl, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 폴리페프로산 20과 카르무스틴 이식편, 프로카르바진 HCl, 스트렙토조토신, 테니포시드, 티오테파, 토포테칸 HCl, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈 타르트레이트가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0185] 본 발명에서 사용하기 위한 추가의 세포독성 화학요법제에는 에피루비신, 아브락산, 탁소테레, 에포틸론, 타플루포시드, 비스모데깁, 아자시티딘, 독시플루리딘, 빈데신, 및 비노렐빈이 포함된다.

[0186] 한 실시양태에서, 화학요법제는 아로마타제 억제제가 아니다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 스테로이드가 아니다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 BCR-ABL 억제제가 아니다.

[0187] 한 실시양태에서, 화학요법제는 DNA 복합체 결합제이다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 튜불린 결합제이다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 알킬화제이다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 티올레이트 알킬화제이다.

[0188] 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 추가의 화학요법제에는 2-메톡시에스트라디올 또는 2ME2, 피나수네이트, 에타라시주맙 (MEDI-522), HLL1, huN901-DM1, 아티프리모드, 사퀴나비르 메실레이트, 리토나비르, 넬피나비르 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 플리티뎁신, P276-00, 티피파르닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 포말리도미드, 심바스타틴, 및 셀레콕시브가 포함될 수 있다. 본 발명에 유용한 화학요법제에는 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®), 페르투주맙 (페르제타(Perjeta)™), 라파티닙 (티케르브(Tykerb)®), 게피티닙 (이레싸(Iressa)®), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)®), 세툭시맙 (에르비툭스(Erbitux)®), 파니투무맙 (베크티빅스(Vectibix)®), 반데타닙 (카프렐사(Caprelsa)®), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)®), 보리노스타트 (졸린자(Zolinza)®), 로미뎁신 (이스토닥스(Istodax)®), 벡사로텐 (타르그레틴(Targretin)®), 알리트레티노인 (판레틴(Panretin)®), 트레티노인 (베사노이드(Vesanoid)®), 카르필조밉 (키프롤리스(Kyprolis)™), 프랄라트렉세이트 (폴로틴(Folotyn)®), 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(Zaltrap)®), 소라페닙 (넥사바르(Nexavar)®), 수니티닙 (수텐트(Sutent)®), 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®), 레고라페닙 (스티바르가(Stivarga)®), 및 카보잔티닙 (코메트리크(Cometriq)™)이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0189] 고려되는 추가의 화학요법제에는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄(Neoral)®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 이들의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파뮨(Rapamune)®), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 캄파쓰 1H, S1P 수용체 조정제, 이중 mTORC1 및 mTORC2 억제제, 예를 들어 비스투세르팁 (AZD2014), 예를 들어 핀골리모드 또는 그의 유사체, 항 IL-8 항체, 마이코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨 염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CellCept)®), OKT3 (오르토클론(Orthoclone) OKT3®), 프레드니손, ATGAM®, 티모글로불린(Thymoglobulin)®, 브레퀴나르 나트륨, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스페르구알린, 트레스페리무스, 리플루노미드 아라바(Leflunomide Arava)®, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙 (시뮬렉트(Simulect)®), 다클리주맙 (제나팍스(Zenapax)®), 미조리빈, 덱사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델(Elidel)®), 아바타셉트, 벨라타셉트, LFA31g, 에타네르셉트 (이뮨익사이트(ImmuneXcite)에 의해 엔브렐(Enbrel)®로 판매됨), 아달리무맙 (휴미라(Humira)®), 인필릭시맙 (레미케이드(Remicade)®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙 (안테그렌(Antegren)®), 엔리모맙(Enlimomab), 가빌리모맙, 골리무맙, 항흉선세포 이뮤노글로불린, 시플리주맙, 알레파셉트, 에팔리주맙, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 펜부펜, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®) 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®), 보수티닙 (보술리프(Bosulif)®), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(Gleevec)®) 및 포나티닙 (이클루시그(Iclusig)™) 아미포스틴, 돌라세트론 메실레이트, 드로나비놀, 에포에틴-α, 에티드로네이트, 필그라스팀, 플루코나졸, 고세렐린 아세테이트, 그라미시딘 D, 그라니세트론, 류코보린 칼슘, 리도카인, 메스나, 온단세트론 HCl, 필로카르핀 HCl, 포르피머 나트륨, 바탈라닙, 1-데히드로테스토스테론, 알로퓨리놀 나트륨, 베타메타손, 인산나트륨 및 베타메타손 아세테이트, 칼슘 류코보린, 공액 에스트로겐, 덱스라족산, 디브로모만니톨, 에스테르화 에스트로겐, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 에티닐 에스트라디올, 플루타미드, 폴린산, 글루코코르티코이드, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔 HCl, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트

롤 아세테이트, 메틸테스토스테론, 닐루타미드, 옥트레오티드 아세테이트, 파미드로네이트 이나트륨, 프로카인, 프로프라놀롤, 테스토락톤, 테트라카인, 토레미펜 시트레이트, 및 사르그라모스팀이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0190] 한 실시양태에서, 화학요법제는 에스트로겐 수용체 리간드, 예컨대 타목시펜, 랄록시펜, 풀베스트란트, 아노르드린, 바제독시펜, 브로파레스트리올, 클로로트리아니센, 클로미펜 시트레이트, 시클로페닐, 라소폭시펜, 오르멜록시펜, 또는 토레미펜; 안드로겐 수용체 리간드, 예컨대 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 시프로테론 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 스피로노락톤, 칸레논, 드로스피레논, 케토코나졸, 토필루타미드, 아비라테론 아세테이트, 또는 시메티딘; 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸, 아나스트로졸, 또는 엑세메스탄; 항염증제, 예컨대 프레드니손; 옥시다제 억제제, 예컨대 알로퓨리놀; 항암 항체; 항암 모노클로날 항체; CD40에 대한 항체, 예컨대 루카투무맙 또는 다세투주맙; CD20에 대한 항체, 예컨대 리툭시맙; CD52에 결합하는 항체, 예컨대 알렘투주맙; 인테그린에 결합하는 항체, 예컨대 볼로식시맙 또는 나탈리주맙; 인터류킨-6 수용체에 대한 항체, 예컨대 토실리주맙; 인터류킨-2 모방체, 예컨대 알데스류킨; IGF1을 표적화하는 항체, 예컨대 피기투무맙; DR4를 표적화하는 항체, 예컨대 마파투무맙; TRAIL-R2를 표적화하는 항체, 예컨대 렉사투무맙 또는 둘라네르민; 융합 단백질, 예컨대 아타세셉트; B 세포 억제제, 예컨대 아타세셉트; 프로테아좀 억제제, 예컨대 카르필조밉, 보르테조밉, 또는 마리조밉; HSP90 억제제, 예컨대 타네스피마이신; HDAC 억제제, 예컨대 보리노스타트, 벨리노스타트 또는 파노비노스타트; MAPK 리간드, 예컨대 탈마피모드; PKC 억제제, 예컨대 엔자스타우린; HER2 수용체 리간드, 예컨대 트라스투주맙, 라파티닙, 또는 페르투주맙; EGFR 억제제, 예컨대 게피티닙, 에를로티닙, 세툭시맙, 파니투무맙, 또는 반데타닙; 천연 생성물, 예컨대 로미뎁신; 레티노이드, 예컨대 벡사로텐, 트레티노인, 또는 알리트레티노인; 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 예컨대 수니티닙, 레고라페닙, 또는 파조파닙; 또는 VEGF 억제제, 예컨대 지브-아플리베르셉트, 베바시주맙 또는 도비티닙이다.

[0191] 한 실시양태에서, G1T38은 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF, 예를 들어, 뉴포겐(Neupogen)® (필그라스팀), 늘라스타(Neulasta)® (peg-필그라스팀), 또는 레노그라스팀으로 판매됨), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF, 예를 들어 몰그라모스팀 및 사르그라모스팀 (류킨(Leukine)®)으로 판매됨), M-CSF (대식세포 콜로니 자극 인자), 트롬보포이에틴 (거핵세포 성장 발달 인자 (MGDF), 예를 들어 로미플로스팀(Romiplostim)® 및 엘트롬보파그(Eltrombopag)®로 판매됨), 인터류킨 (IL)-12, 인터류킨-3, 인터류킨-11 (지방형성 억제 인자 또는 오프렐베킨), SCF (줄기 세포 인자, 스틸 인자, 키트-리간드, 또는 KL) 및 에리트로포이에틴 (EPO), 및 그들의 유도체 (예를 들어 에포에틴-α로서 다르베포에틴, 에포셉트, 나노카인, 에포핏, 에포겐, 에프렉스, 및 프로크릿으로 판매됨; 에포에틴-β로서 예를 들어 네오레코르몬(NeoRecormon), 레코르몬(Recormon) 및 미세라(Micera)로 판매됨), 에포에틴-델타 (예를 들어 다이네포(Dynepo)로 판매됨), 에포에틴- 오메가 (예를 들어 에포막스(Epomax)로 판매됨), 에포에틴 제타 (예를 들어 실라포(Silapo) 및 레타크릿(Retacrit)으로 판매됨) 뿐만 아니라 예를 들어 에포셉트, 에포트러스트(Epotrust), 에리프로 세이프(Erypro Safe), 레포이틴(Repoitin), 빈토르(Vintor), 에포핏, 에리카인(Erykine), 웨폭스(Wepox), 에스포겐(Espogen), 렐리포이에틴(Relipoietin), 샨포이에틴(Shanpoietin), 자이로프(Zyrop) 및 EPIAO)를 비롯하여 이로 제한되지 않는 조혈 성장 인자의 사용과 추가로 조합된다.

[0192] 특히 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 자궁내막암 또는 자궁암의 치료에서 본원에서 고려되는 추가의 화학요법제에는 에스트로겐 억제제, 예컨대 비제한적으로 SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조정제), SERD (선택적 에스트로겐 수용체 분해자), 완전 에스트로겐 수용체 분해자, 또는 부분 또는 완전 에스트로겐 길항제의 또 다른 형태가 포함된다. 부분 항-에스트로겐, 예컨대 랄록시펜 및 타목시펜은 일부 에스트로겐-유사 효과, 예컨대 자궁 성장의 에스트로겐-유사 자극, 및 또한 일부 경우에 종양 성장을 실제로 자극하는 유방암 진행 동안의 에스트로겐-유사 작용을 유지한다. 대조적으로, 풀베스트란트, 완전 항-에스트로겐은 자궁에 대한 에스트로겐-유사 작용이 없고, 타목시펜-내성 종양에서 효과적이다. 항-에스트로겐 화합물의 비제한적인 예는 아스트라 제네카(Astra Zeneca)에게 양도된 WO 2014/19176, 올레마 파마슈티컬즈(Olema Pharmaceuticals)에게 양도된 WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 및 US2013/0178445, 및 미국 특허 번호 9,078,871, 8,853,423, 및 8,703,810, 뿐만 아니라 US 2015/0005286, WO 2014/205136, 및 WO 2014/205138에 제공되어 있다. 항-에스트로겐 화합물의 추가의 비제한적인 예에는 SERMS, 예컨대 아노르드린, 바제독시펜, 브로파레스트리올, 클로미펜 시트레이트, 시클로페닐, 라소폭시펜, 오르멜록시펜, 랄록시펜, 타목시펜, 토레미펜, 및 풀베스트란트; 아로마타제 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드, 테스토락톤, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 파드로졸, 포르메스탄, 및 레트로졸; 및 안티고나도트로핀, 예컨대 류프로렐린, 세트로렐릭스, 알릴에스트레놀, 클로로마디논 아세테이트, 델마디논 아세테이트, 다이드로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 노메게스트롤 아세테이트, 노레티스테론 아세테이트, 프로게스테론, 및 스피로노락톤이 포함

된다.

[0193] 특히 남성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 전립선암 또는 고환암의 치료에서 본원에서 고려되는 추가의 화학요법제에는 안드로겐 (예컨대 테스토스테론) 억제제, 예컨대 비제한적으로 선택적 안드로겐 수용체 조정제, 선택적 안드로겐 수용체 분해자, 완전 안드로겐 수용체 분해자, 또는 부분 또는 완전 안드로겐 길항제의 또 다른 형태가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 전립선암 또는 고환암은 안드로겐-내성이다. 항-안드로겐 화합물의 비제한적인 예는 WO 2011/156518 및 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112에 제공되어 있다. 항-안드로겐 화합물의 추가의 비제한적인 예에는 클로르마디논 아세테이트, 스피로노락톤, 칸레논, 드로스피레논, 케토코나졸, 토필루타미드, 아비라테론 아세테이트, 및 시메티딘이 포함된다.

[0194] 화학요법제에는 키나제 억제제, 예컨대 비제한적으로 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 또는 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제, 또는 이들의 조합물이 포함될 수 있다.

[0195] PI3k 억제제는 널리 공지되어 있다. PI3 키나제 억제제의 예에는 워트만닌, 데메톡시비리딘, 페리포신, 이델랄리십, 픽틸리십, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, 및 AEZS-136, 두벨리십, GS-9820, GDC-0032 (2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤즈옥사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117 ((2R)-1-페녹시-2-부타닐 히드로겐 (S)-메틸포스포네이트; 또는 메틸(옥소) {[(2R)-1-페녹시-2-부타닐]옥시}포스포늄)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘디카르복스아미드), GSK2126458 (2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드), TGX-221 ((±)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771 (2-메틸-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-6-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 디히드로클로라이드), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모히드록시프로판-1-온), GS-1101 (5-플루오로-3-페닐-2-([S]-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4 메틸벤즈아미드), BAY80-6946 (2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나즈), AS 252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-히드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온), CZ 24832 (5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-tert-부틸피리딘-3-술폰아미드), 부파를리십 (5-[2,6-디(4-모르폴리닐)-4-피리미디닐]-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딘아민), GDC-0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)-1-피페라지닐]메틸]-4-(4-모르폴리닐)티에노[3,2-d]피리미딘), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6 일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온 (RG7422로도 공지됨)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(카르복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(히드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모르폴리노-4-이움)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384 (N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아), LY3023414, BEZ235 (2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-디메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), 및 GSK1059615 (5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리덴디온), PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-에닐)아미노]메틸리덴]-5-히드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-디메틸-1,4,7-트리옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사히드로인데노[4,5h]이소크로멘-10-일]아세테이트 (소놀리십으로도 공지됨)), 및 WO2014/071109에 기재된 구조체가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0196] BTK 억제제는 널리 공지되어 있다. BTK 억제제에는 이브루티닙 (PCI-32765로도 공지됨) (임브루비카(Imbruvica)™) (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), 디아닐리노피리미딘-기반 억제제, 예컨대 AVL-101 및 AVL-291/292 (N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드) (아빌라 테라퓨틱스(Avila Therapeutics)) (미국 특허 공개 번호 2011/0117073 참조, 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨), 다사티닙 ([N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-(6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카르복스아미드], LFM-A13 (알파-시아노-베타-히드록시-베타-메틸-N-(2,5-이브로모페닐)프로펜아미드), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드], CGI-560 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, CGI-1746 (4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-

4-카르보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), CNX-774 (4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피콜린아미드), CTA056 (7-벤질-1-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (오노 파마슈티컬즈(Ono Pharmaceuticals)), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), QL-47 (1-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[h][1,6]나프티리딘-2(1H)-온), 및 RN486 (6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), BGB-3111, 및 BTK 활성을 억제할 수 있는 다른 분자, 예를 들어 [Akinleye et ah, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59] (그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 BTK 억제제가 포함된다.

[0197] Syk 억제제는 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 세르둘라티닙 (4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), 엔토스플레티닙 (6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민), 포스타마티닙 ([6-({5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐}아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일]메틸 디히드로겐 포스페이트), 포스타마티닙 이나트륨 염 (나트륨 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸 포스페이트), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-디메톡시페닐)-이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일아미노)-니코틴아미드 HCl), RO9021 (6-[(1R,2S)-2-아미노-시클로헥실아미노]-4-(5,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-피리다진-3-카르복실산 아미드), 이마티닙 (글리벡; 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-N-(4-메틸-3-{[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)벤즈아미드), 스타우로스포린, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-(p-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PP2 (1-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)-4-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), R112 (3,3'-((5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아잔디일))디페놀), R348 (3-에틸-4-메틸피리딘), R406 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온), YM193306 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조), 7-아자인돌, 피세아탄놀, ER-27319 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 화합물 D (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), PRT060318 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 루테올린 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 아피게닌 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 쿠에르세틴 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 피세틴 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 미리세틴 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨), 모린 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 참조, 그의 전문이 본원에 포함됨)이 포함된다.

[0198] 화학요법제는 또한 B-세포 림프종 2 (Bcl-2) 단백질 억제제일 수 있다. BCL-2 억제제는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 ABT-199 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]술포닐]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[(2R)-4-(디메틸아미노)-1-페닐술파닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]술포닐벤즈아미드), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-디메

틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술포닐)벤즈아미드), GX15-070 (오바토클락스 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄술폰산))), 2-메톡시-안티마이신 A3, YC137 (4-(4,9-디옥소-4,9-디히드로나프토[2,3-d]티아졸-2-일아미노)-페닐 에스테르), 포고신, 에틸 2-아미노-6-브로모-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)-4H-크로멘-3-카르복실레이트, 닐로티닙-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]페닐]-2,3,4-트리히드록시-5-[[2-(1-메틸에틸)페닐]메틸]벤즈아미드), 아포고씨폴론 (ApoG2), 또는 G3139 (오블리메르센)가 포함된다.

[0199] 본원에서 고려된 방법에서 사용하기 위한 추가의 화학요법제에는 미다졸람, MEK 억제제, RAS 억제제, ERK 억제제, ALK 억제제, HSP 억제제 (예를 들어, HSP70 및 HSP 90 억제제, 또는 이들의 조합물), RAF 억제제, 아폽토시스 화합물, 토포아이소머라제 억제제, AKT 억제제, 예컨대 비제한적으로, MK-2206, GSK690693, 페리포신, (KRX-0401), GDC-0068, 트리시리빈, AZD5363, 호노키올, PF-04691502, 및 밀테포신, 또는 FLT-3 억제제, 예컨대 비제한적으로, P406, 도비티닙, 퀴자르티닙 (AC220), 아무바티닙 (MP-470), 탄두티닙 (MLN518), ENMD-2076, 및 KW-2449, 또는 이들의 조합물이 포함되나 이로 제한되지 않는다. MEK 억제제의 예에는 트라메티닙 /GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일}페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복스아미드), 피마세르팁/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6 카르복스아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸술파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2 일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드)이 포함되나 이로 제한되지 않는다. RAS 억제제의 예에는 레올리신 및 siG12D LODER이 포함되나 이로 제한되지 않는다. ALK 억제제의 예에는 크리조티닙, AP26113, 및 LDK378이 포함되나 이로 제한되지 않는다. HSP 억제제에는 겔다나마이신 또는 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 및 라디시콜이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0200] 공지된 ERK 억제제에는 SCH772984 (머크(Merck)/쉐링-플로우(Schering-Plough)), VTX-11e (베르텍스(Vertex)), DEL-22379, 울릭세르티닙 (BVD-523, VRT752271), GDC-0994, FR 180204, XMD8-92, 및 ERK5-IN-1이 포함된다.

[0201] Raf 억제제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 베무라피닙 (N-[3-[[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카르보닐]-2,4-디플루오로페닐]-1-프로판술폰아미드), 소라페닙 토실레이트 (4-[4-[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일아미노]페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드;4-메틸벤젠술포네이트), AZ628 (3-(2-시아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아미드), NVP-BHG712 (4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드), RAF-265 (1-메틸-5-[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]피리딘-4-일]옥시-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈이미다졸-2-아민), 2-브로모알디신 (2-브로모-6,7-디히드로-1H,5H-피롤로[2,3-c]아제핀-4,8-디온), Raf 키나제 억제제 IV (2-클로로-5-(2-페닐-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페놀), 및 소라페닙 N-옥시드 (4-[4-[[[[4-클로로-3(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2피리딘카르복스아미드 1-옥시드)가 포함된다.

[0202] 본 발명에서 유용한 공지된 토포아이소머라제 I 억제제에는 (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라놀[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드 (토포테칸), (S)-4-에틸-4-히드록시-1H-피라놀[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 (캄프토테신), (1S,9S)-1-아미노-9-에틸-5-플루오로-1,2,3,9,12,15-헥사히드로-9-히드록시-4-메틸-10H,13H-벤조(데)피라놀(3',4':6,7)인돌리지노(1,2-b)퀴놀린-10,13-디온 (엑사테칸), (7-(4-메틸피페라지노메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(S)-캄프토테신 (루르토테칸), 또는 (S)-4,11-디에틸-3,4,12,14-테트라히드로-4-히드록시-3,14-디옥소1H-피라놀[3',4':6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일-[1,4'비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (이리노테칸), (R)-5-에틸-

9,10-디플루오로-5-히드록시-4,5-디히드로옥세피노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,15(1H,13H)-디온 (디플로모테칸), (4S)-11-((E)-((1,1-디메틸에톡시)이미노)메틸)-4-에틸-4-히드록시-1,12-디히드로-14H-피라놀(3',4':6,7)인돌리지노(1,2-b)퀴놀린-3,14(4H)-디온 (기마테칸), (S)-8-에틸-8-히드록시-15-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-11,14-디히드로-2H-[1,4]디옥시노[2,3-g]피라놀[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9,12(3H,8H)-디온 (루르토테칸), (4S)-4-에틸-4-히드록시-11-[2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]-1H-피라놀[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 (벨로테칸), 6-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)-2,10-디히드록시-12-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)-12,13-디히드로-5H-인돌로[2,3-a]피롤로[3,4-c]카르바졸-5,7(6H)-디온 (에도테카린), 8,9-디메톡시-5-(2-N,N-디메틸아미노에틸)-2,3-메틸렌디옥시-5H-디벤조(c,h)(1,6)나프티리딘-6-온 (토포발), 벤조[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11(13H)-온 (로세타신), (S)-4-에틸-4-히드록시-11-(2-(트리메틸실릴)에틸)-1H-피라놀[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 (코시테칸), 테트라키스{(4S)-9-[([1,4'-비페페리디닐]-1'-카르보닐)옥시]-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라히드로-1H-피라놀[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일} N,N',N",N"'-{메탄테트라일테트라키스[메틸렌폴리(옥시에틸렌)옥시(1-옥소에틸렌)]}테트라글리시네이트 테트라히드로클로라이드 (에티리노테칸 페골), 10-히드록시-캄프토테신 (HOCPT), 9-니트로캄프토테신 (루비테칸), SN38 (7-에틸-10-히드록시캄프토테신), 및 10-히드록시-9-니트로캄프토테신 (CPT109), (R)-9-클로로-5-에틸-5-히드록시-10-메틸-12-((4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4,5-디히드로옥세피노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,15(1H,13H)-디온 (엘모테칸)이 포함된다.

[0203] 한 실시양태에서, 화학요법제는 아로마타제 억제제가 아니다. 한 실시양태에서, 화학요법제는 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체 효능제 또는 길항제가 아니다.

[0204] 한 실시양태에서, G1T38 또는 그의 제약상 염은 경구 투여 형태로 투여되고, 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF, 예를 들어 뉴포겐 (필그라스팀), 뉼라스타 (peg-필그라스팀), 또는 레노그라스팀으로 판매됨), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF, 예를 들어 몰그라모스팀 및 사르그라모스팀 (류킨)으로 판매됨), M-CSF (대식세포 콜로니 자극 인자), 트롬보포이에틴 (거핵세포 성장 발달 인자 (MGDF), 예를 들어 로미플로스팀 및 엘트롬보파그로 판매됨) 인터류킨 (IL)-12, 인터류킨-3, 인터류킨-11 (지방형성 억제 인자 또는 오프렐베킨), SCF (줄기세포 인자, 스틸 인자, 키트-리간드, 또는 KL) 및 에리트로포이에틴 (EPO), 및 그들의 유도체 (예를 들어 에포에틴-α로서 다르베포에틴, 에포셉트, 나노카인, 에포핏, 에포겐, 에프렉스, 및 프로크릿으로 판매됨; 에포에틴-β로서 예를 들어 네오레코르몬, 레코르몬 및 미세라로 판매됨), 에포에틴-델타 (예를 들어 다이네포로 판매됨), 에포에틴-오메가 (예를 들어 에포막스로 판매됨), 에포에틴 제타 (예를 들어 실라포 및 레타크릿으로 판매됨) 뿐만 아니라 예를 들어 에포셉트, 에포트러스트, 에리프로 세이프, 레포이틴, 빈토르, 에포핏, 에리카인, 웨폭스, 에스포겐, 렐리포이에틴, 샨포이에틴, 자이로프 및 EPIAO)를 비롯하여 이로 제한되지 않는 조혈 성장 인자의 사용과 추가로 조합된다.

[0205] 한 실시양태에서, G1T38 또는 그의 제약상 염은 경구 투여 형태로 투여되고, CDK7 억제제와 추가로 조합된다.

[0206] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 남성 생식 기관의 비정상 조직의 치료를 위해 아비라테론 아세테이트 (자이티가(Zytiga))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 남성 생식 기관의 비정상 조직의 치료를 위해 아비라테론 아세테이트 (자이티가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0207] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 아비라테론 아세테이트 (자이티가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 아비라테론 아세테이트 (자이티가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0208] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 엔잘루타미드의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다.

한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 엔잘루타미드의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0209] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해의 아파티닙 디말레에이트 (길로트리프(Gilotrif))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해의 아파티닙 디말레에이트 (길로트리프)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0210] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 알렉티닙 (알레센사(Alecensa))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 알렉티닙 (알레센사)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0211] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 세리티닙 (자이카디아(Zykadia))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 세리티닙 (자이카디아)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0212] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 크리조티닙 (크살코리(Xalkori))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 크리조티닙 (크살코리)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0213] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 오시메르티닙 (타그리쏘(Tagrisso))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 오시메르티닙 (타그리쏘)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0214] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 브리가티닙 (알룬브리그(Alunbrig))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 브리가티닙 (알룬브리그)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0215] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 로를라티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다.

한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 로를라티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0216] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 라파티닙 디토실레이트의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 라파티닙 디토실레이트의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0217] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HER2+ 유방암의 치료를 위해 라파티닙 디토실레이트의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HER2+ 유방암의 치료를 위해 라파티닙 디토실레이트의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0218] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 PF7775의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 PF7775의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0219] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 고형 종양의 치료를 위해 알펠리십의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 고형 종양의 치료를 위해 알펠리십의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0220] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직의 치료를 위해 알펠리십의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직의 치료를 위해 알펠리십의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0221] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 알펠리십의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 알펠리십의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0222] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 림프종의 치료를 위해 코판리십 히드로클로라이드 (알리코파 (Aliqopa))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 림프종의 치료를 위해 코

판리십 히드로클로라이드 (알리코파)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0223] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여포성 림프종의 치료를 위해 코판리십 히드로클로라이드 (알리코파)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여포성 림프종의 치료를 위해 코판리십 히드로클로라이드 (알리코파)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0224] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 림프구성 백혈병의 치료를 위해 이델랄리십 (자이델리그(Zydelig))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 림프구성 백혈병의 치료를 위해 이델랄리십 (자이델리그)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0225] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-호지킨 림프종, 예컨대 여포성 B-세포 비-호지킨 림프종 또는 소형 림프구성 림프종의 치료를 위해 이델랄리십 (자이델리그)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-호지킨 림프종, 예컨대 여포성 B-세포 비-호지킨 림프종 또는 소형 림프구성 림프종의 치료를 위해 이델랄리십 (자이델리그)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0226] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 림프구성 백혈병의 치료를 위해 이브루티닙 (임브루비카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 림프구성 백혈병의 치료를 위해 이브루티닙 (임브루비카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0227] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 림프종, 예컨대 소형 림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 또는 발덴스트룀 마크로글로불린혈증의 치료를 위해 이브루티닙 (임브루비카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 림프종, 예컨대 소형 림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 또는 발덴스트룀 마크로글로불린혈증의 치료를 위해 이브루티닙 (임브루비카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0228] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종 및 NRAS-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 비니메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종 및 NRAS-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 비니메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0229] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종 및 NRAS-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 코비메티닙 (코텔릭(Cotellic))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종 및 NRAS-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 코비메티닙 (코텔릭)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0230] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 난소암의 치료를 위해 비니메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 난소암의 치료를 위해 비니메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0231] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 셀루메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 셀루메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0232] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 셀루메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 셀루메티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0233] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 트라메티닙 (메키니스트(Mekinist))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 트라메티닙 (메키니스트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0234] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종의 치료를 위해 트라메티닙 (메키니스트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종의 치료를 위해 트라메티닙 (메키니스트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0235] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 트라메티닙 (메키니스트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 트라메티닙 (메키니스트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상

태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0236] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 다브라페닙 (타핀라르(Tafinlar))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 다브라페닙 (타핀라르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0237] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종의 치료를 위해 다브라페닙 (타핀라르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종의 치료를 위해 다브라페닙 (타핀라르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0238] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 다브라페닙 (타핀라르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 다브라페닙 (타핀라르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0239] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 엔코라페닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 엔코라페닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0240] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암의 치료를 위해 이파타세르팁의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암의 치료를 위해 이파타세르팁의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0241] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 니라파립 토실레이트 일수화물 (제줄라(Zejula))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 니라파립 토실레이트 일수화물 (제줄라)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0242] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 복막암의 치료를 위해 니라파립 토실레이트 일수화물 (제줄라)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 복막암의 치료를 위해 니라파립 토실레이트 일수화물 (제줄라)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25

이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0243] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자(Lynparza))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0244] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 BRAC1 또는 BRAC2-돌연변이된 유방암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 BRAC1 또는 BRAC2-돌연변이된 유방암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0245] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HER2- 유방암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HER2- 유방암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0246] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 복막암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 복막암의 치료를 위해 올라파립 (라인파르자)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0247] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 루카파립 캠실레이트 (루브라카(Rubraca))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 루카파립 캠실레이트 (루브라카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0248] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 복막암의 치료를 위해 루카파립 캠실레이트 (루브라카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 복막암의 치료를 위해 루카파립 캠실레이트 (루브라카)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0249] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 탈라조파립의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이

하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 여성 생식 기관의 비정상 조직, 예컨대 유방암, 난소암, 난소 상피암 또는 난관암의 치료를 위해 탈라조파립의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0250] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 BRAC1 또는 BRAC2-돌연변이된 유방암의 치료를 위해 탈라조파립의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 BRAC1 또는 BRAC2-돌연변이된 유방암의 치료를 위해 탈라조파립의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0251] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 연조직 육종의 치료를 위해 올라라투맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 연조직 육종의 치료를 위해 올라라투맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0252] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 선암종의 치료를 위해 사볼리티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 선암종의 치료를 위해 사볼리티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0253] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 사볼리티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 사볼리티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0254] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 사볼리티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 사볼리티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0255] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 진행성 유방암의 치료를 위해 비스투세르팁의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 진행성 유방암의 치료를 위해 비스투세르팁의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0256] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 진행성 유방암의 치료를 위해 비스투세르팁의 유효량과 조합하

여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 진행성 유방암의 치료를 위해 비스투세르팁의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0257] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 아베마시클립 (베르세니오(Versenio))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 아베마시클립 (베르세니오)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0258] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+ HER2- 유방암의 치료를 위해 아베마시클립 (베르세니오)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+ HER2- 유방암의 치료를 위해 아베마시클립 (베르세니오)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0259] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0260] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+ HER2- 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+ HER2- 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0261] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0262] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전이성 삼중 음성 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전이성 삼중 음성 유방암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24 ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0263] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 소세포 폐암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과

조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 소세포 폐암의 치료를 위해 팔보시클립 (이브란스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0264] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 카보잔티닙 S-말레이트 (코메트리크™)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 갑상선암의 치료를 위해 카보잔티닙 S-말레이트 (코메트리크™)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0265] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 카보잔티닙 S-말레에이트 (코메트리크™)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 카보잔티닙 S-말레에이트 (코메트리크™)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0266] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 또는 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 다사티닙 (스프리셀)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 또는 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 다사티닙 (스프리셀)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0267] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 다사티닙 (스프리셀)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 다사티닙 (스프리셀)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0268] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 에를로티닙 (타르세바®)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 에를로티닙 (타르세바®)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0269] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 게피티닙 (이레싸®)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전립선암의 치료를 위해 게피티닙 (이레싸®)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0270] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 과다호산구성 증후군, 또는 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 과다호산구성 증후군, 또는 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0271] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 선암종의 치료를 위해 트라스투주맙 (헤르셉틴)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 선암종의 치료를 위해 트라스투주맙 (헤르셉틴)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0272] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암, 예컨대 HER2+ 유방암의 치료를 위해 트라스투주맙 (헤르셉틴)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암, 예컨대 HER2+ 유방암의 치료를 위해 트라스투주맙 (헤르셉틴)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0273] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 종양, 예컨대 비제한적으로 융기성 피부섬유육종 및 위장관 기질 종양의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 종양, 예컨대 비제한적으로 융기성 피부섬유육종 및 위장관 기질 종양의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0274] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 골수이형성/골수증식성 신생물의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 골수이형성/골수증식성 신생물의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0275] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전신 비만세포증의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 전신 비만세포증의 치료를 위해 이마티닙 메실레이트 (글리벡)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0276] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 골수성 백혈병, 예컨대 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병 (Ph+ CML)의 치료를 위해 닐로티닙 (타시그나)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 골수성 백혈병, 예컨대 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병 (Ph+ CML)의 치료

를 위해 닐로티닙 (타시그나)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0277] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 파조파닙 히드로클로라이드 (보트리엔트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 파조파닙 히드로클로라이드 (보트리엔트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0278] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 연조직 육종의 치료를 위해 파조파닙 히드로클로라이드 (보트리엔트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 연조직 육종의 치료를 위해 파조파닙 히드로클로라이드 (보트리엔트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0279] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 결장직장암의 치료를 위해 레고라페닙 (스티바르가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 결장직장암의 치료를 위해 레고라페닙 (스티바르가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0280] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 위장관 기질 종양의 치료를 위해 레고라페닙 (스티바르가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 위장관 기질 종양의 치료를 위해 레고라페닙 (스티바르가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0281] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 간세포 암종의 치료를 위해 레고라페닙 (스티바르가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 간세포 암종의 치료를 위해 레고라페닙 (스티바르가)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0282] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 암종, 예컨대 간세포 암종 또는 신세포 암종의 치료를 위해 소라페닙 토실레이트 (넥사바르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 암종, 예컨대 간세포 암종 또는 신세포 암종의 치료를 위해 소라페닙 토실레이트 (넥사바르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0283] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 위장관 기질 종양의 치료를 위해 수니티닙 말레이트 (수텐트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용

량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 위장관 기질 종양의 치료를 위해 수니티닙 말레이트 (수텐트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0284] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 췌장암의 치료를 위해 수니티닙 말레이트 (수텐트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 췌장암의 치료를 위해 수니티닙 말레이트 (수텐트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0285] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 수니티닙 말레이트 (수텐트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 수니티닙 말레이트 (수텐트)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0286] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 에르다임-체스터(Erdheim-Chester) 질환의 치료를 위해 베무라페닙 (젤보라프)의 유효량과 조합하여 투여하고, 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 에르다임-체스터 질환의 치료를 위해 베무라페닙 (젤보라프)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0287] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종의 치료를 위해 베무라페닙 (젤보라프)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종의 치료를 위해 베무라페닙 (젤보라프)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0288] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료를 위해 보수티닙 (보술리프®)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료를 위해 보수티닙 (보술리프®)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0289] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 포나티닙 히드로클로라이드 (이클루시그)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 포나티닙 히드로클로라이드 (이클루시그)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0290] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르(Afinitor))의

유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0291] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+, HER2- 유방암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+, HER2- 유방암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0292] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 췌장암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 췌장암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0293] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 위장암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 위장암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0294] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 폐암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 폐암의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0295] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 신세포 암종의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0296] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 성상세포종, 예컨대 뇌실막하 거대 세포 성상세포종의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 성상세포종, 예컨대 뇌실막하 거대 세포 성상세포종의 치료를 위해 에베롤리무스 (아피니토르)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0297] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 풀베스트란트 (파슬로덱스(Faslodex))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 풀베스트란트 (파슬로덱스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0298] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+, HER2- 유방암의 치료를 위해 풀베스트란트 (파슬로덱스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+, HER2- 유방암의 치료를 위해 풀베스트란트 (파슬로덱스)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0299] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 선암종의 치료를 위해 라무시루맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 선암종의 치료를 위해 라무시루맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0300] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 라무시루맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 비-소세포 폐암의 치료를 위해 라무시루맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0301] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 결장직장암의 치료를 위해 라무시루맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 결장직장암의 치료를 위해 라무시루맙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0302] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 리보시클립 (키스칼리)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 유방암의 치료를 위해 리보시클립 (키스칼리)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0303] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+ 및 HER2- 유방암의 치료를 위해 리보시클립 (키스칼리)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 HR+ 및 HER2- 유방암의 치료를 위해 리보시클립 (키스칼리)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0304] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 급성 골수성 백혈병의 치료를 위해 에나시데닙 메실레이트 (이드히파(Idhifa))의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 급성 골수성 백혈병의 치료를 위해 에나시데닙 메실레이트 (이드히파)의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0305] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종 또는 NRAS-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 SCH772984의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 BRAF-돌연변이성 흑색종 또는 NRAS-돌연변이성 흑색종의 치료를 위해 SCH772984의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0306] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 포도막 흑색종의 치료를 위해 울릭세르티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 흑색종, 예컨대 포도막 흑색종의 치료를 위해 울릭세르티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0307] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 췌장암의 치료를 위해 울릭세르티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 췌장암의 치료를 위해 울릭세르티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0308] 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 요로상피암, 예컨대 전이성 요로상피암의 치료를 위해 에르다피티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 5 이하의 (평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$ (h*ng/mL))/mg 용량 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 II 형태 B의 유효량을 요로상피암, 예컨대 전이성 요로상피암의 치료를 위해 에르다피티닙의 유효량과 조합하여 투여하고, 화합물 II 형태 B의 투여는 제1 투여후 22 일째에 1.25 이하의 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24\ ss)}$(h*ng/mL))/절대 호중구 카운트 (세포/㎣) 비를 제공한다. 한 실시양태에서, 평균 정상 상태 $AUC_{(0-24ss)}$를 혈청 화합물 I에 대해 측정한다.

[0309] **실시예**

[0310] **실시예 1. 화합물 II의 형태 B의 1일 1회 (QD) 및 1일 2회 (BID) 투여 코호트에 대한 화합물 I 및 화합물 III 혈장 농도 대 시간 데이터의 수집**

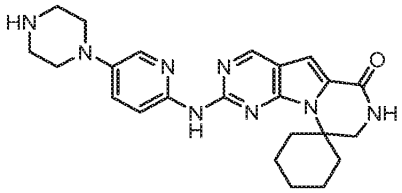
[0311] 고정된-용량의 풀베스트란트 (근육내로 처음 3회 주사 동안에는 14 일마다, 이어서 28 일마다)를 갖는 음식과 함께 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID)로 연속 투여되는 화합물 II의 형태 B를 이용하는 2가지 평행, 독립 작동, 용량-상승 투여 코호트 중 하나에 환자를 등록시켰다. 폐경전 또는 폐경전후 환자는 연구 치료 동안에 고세렐린 또한 제공받았다. LHR2 효능제는 형태 B를 첫번째 투여하기 적어도 28 일 전에 시작하였고, 또 다른 LHRH 효능제를 복용중인 환자는 1 일째에 고세렐린으로 전환하였다. 환자를 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 650 mg의 형태 B의 1일 1회 (QD) 투여, 또는 100 mg, 150 mg 또는 200 mg의 형태 B의 1일 2회 (BID) 투여를 제공하는 6가지 코호트로 나누었다. BID 코호트에서 두번째 투여는 형태 B의 초기 아침 투여 이후 적어도 12 시간까지는 저녁에 투여하지 않았다. 화합물 II의 형태 B에 대한 투여 코호트가 표 1에 제공된다.

[0312] **표 1. 화합물 II의 형태 B의 화합물 II 투여 코호트**

코호트	대상체의 수 (N)	용량
1	6	200 mg QD
2	3	300 mg QD
3	3	400 mg QD
4	3	500 mg QD
5	3	650 mg QD
6	6	100 mg BID
7	3	150 mg BID
8	3	200 mg BID

[0313]

[0314] 혈액 샘플을 1 일째 및 29 일째에 형태 B의 아침 투여에 대해 하기 시점에서 수집하였다: 투여전 (0 시간), 및 투여후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 (BID 코호트에서는 저녁 투여 이전) 및 24 (다음날 아침 투여 이전) 시간. 투여전 및 형태 B 투여후 3 시간 사이에 수집된 샘플에 대해서는 ± 5 분 시간 범위가 허용되었다. 형태 B 투여후 4 내지 12 시간 사이에 수집된 샘플에 대해서는 ± 15 분 범위가 허용되었다. 형태 B 투여후 24 시간째에 수집된 샘플에 대해서는 ± 1 시간 범위가 허용되었다. 화합물 I PK 최저 수준에 대한 혈액 샘플을 8 일째, 15 일째 및 22 일째에 투여하기 전에 화합물 I의 아침 투여전에 수집하였다. 화합물 I 및 그의 대사물, 화합물 III의 혈장 농도를 검증된 방법을 이용하여 측정하였다.



화합물 III

[0315]

[0316] 경구 투여후 표준 약동학 (PK) 파라미터의 계산을 위한 혈장 농도 대 시간 데이터의 분석을 실제 혈액 샘플링 시간을 이용하는 피닉스 윈놀린(Phoenix WinNonlin) 버전 6.3을 이용하여 수행하였다.

[0317] 모든 코호트에 대한 화합물 I의 1 일째 농도-시간 데이터가 표 2 내지 9에 제공된다.

[0318] **표 2. 1 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.**

화합물 I		**시간 (h)**									
		0.0	**1.0**	**2.0**	**3.0**	**4.0**	**6.0**	**8.0**	**10.0**	**12.0**	**24.0**
1 일째 200 mg QD	**N = 6**	**농도 (ng/mL)**									
	평균	0.00	8.42	13.6	20.2	25.0	16.8	11.6	8.28	6.29	3.61
	SD	0.00	9.94	12.0	12.4	11.7	6.98	4.23	2.68	2.15	1.89
	Min	0.00	0.828	0.896	4.34	5.47	8.26	5.96	4.59	3.47	1.71
	중앙	0.00	3.65	12.3	18.1	27.0	17.7	12.2	9.13	6.43	3.24
	Max	0.00	26.0	36.0	40.0	39.7	24.8	17.2	11.0	8.88	6.67
	CV%		118.1	87.9	61.4	46.7	41.5	36.6	32.4	34.2	52.2

[0319]

[0320] 표 3. 1 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	**1.0**	**2.0**	**3.0**	**4.0**	**6.0**	**8.0**	**10.0**	**12.0**	**24.0**
1 일째 **300 mg QD**	**N = 3**	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	22.9	16.9	27.1	32.0	31.6	22.7	19.9	15.5	8.09
	SD	0.00	35.7	19.0	29.3	29.8	21.0	15.3	16.0	12.1	6.21
	Min	0.00	0.834	5.84	7.16	10.2	7.41	5.51	4.83	4.48	1.69
	중앙	0.00	3.73	5.96	13.4	19.8	43.1	28.1	18.1	13.5	8.48
	Max	0.00	64.1	38.8	60.8	66.0	44.3	34.6	36.7	28.4	14.1
	CV%		156.1	112.6	108.2	93.2	66.3	67.2	80.5	78.1	76.8

[0321]

[0322] 표 4. 1 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	**1.0**	**2.0**	**3.0**	**4.0**	**6.0**	**8.0**	**10.0**	**12.0**	**24.0**
1 일째 **400 mg QD**	**N = 3**	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	5.32	5.67	9.21	14.0	20.1	15.5	10.6	7.69	3.27
	SD	0.00	6.43	3.72	5.78	3.29	5.16	3.87	1.85	1.95	0.851
	Min	0.00	0.990	2.45	3.35	11.2	14.4	11.4	9.45	5.55	2.40
	중앙	0.00	2.26	4.83	9.38	13.1	21.6	16.0	9.56	8.13	3.31
	Max	0.00	12.7	9.74	14.9	17.6	24.4	19.1	12.7	9.38	4.10
	CV%		120.9	65.5	62.7	23.5	25.6	25.0	17.5	25.4	26.0

[0323]

[0324] 표 5. 1 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	**1.0**	**2.0**	**3.0**	**4.0**	**6.0**	**8.0**	**10.0**	**12.0**	**24.0**
1 일째 **500 mg QD**	**N = 4**	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	10.4	18.5	34.3	35.4	46.5	40.6	32.2	27.8	8.93
	SD	0.00	6.22	6.43	15.7	6.94	17.6	9.53	6.59	7.63	4.07
	Min	0.00	3.84	11.6	24.8	27.7	26.3	27.7	23.3	18.9	6.38
	중앙	0.00	10.2	18.1	27.4	35.3	45.6	42.3	33.4	28.3	7.17
	Max	0.00	17.2	26.3	57.7	43.4	68.7	50.2	38.7	35.7	15.0
	CV%		59.9	34.7	45.6	19.6	37.7	23.5	20.5	27.5	45.6

[0325]

[0326] 표 6. 1 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
1 일째 650 mg QD	N = 6	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	12.7	24.8	30.9	43.7	52.7	59.6	48.4	37.4	17.1
	SD	0.00	10.7	19.1	12.4	15.6	14.3	17.3	21.8	13.5	7.37
	Min	0.00	2.83	8.99	14.1	20.8	35.2	38.2	20.6	23.9	8.76
	중앙	0.00	9.68	19.1	31.6	43.5	49.8	60.3	47.9	37.3	16.0
	Max	0.00	33.2	57.6	50.1	66.3	70.3	80.7	78.5	53.6	28.4
	CV%		84.0	76.8	39.9	35.6	27.2	29.0	45.0	36.1	43.0

[0327]

[0328] 표 7. 1 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
1 일째 100 mg BID	N = 6	농도 (ng/mL)								
	평균	0.00	2.80	6.21	8.72	8.98	5.70	4.07	3.29	2.93
	SD	0.00	2.09	1.68	3.07	4.14	2.97	1.90	1.43	1.63
	Min	0.00	0.00	4.90	5.87	4.31	2.97	2.27	1.92	1.49
	중앙	0.00	2.60	5.71	8.09	7.47	5.12	3.71	2.91	2.20
	Max	0.00	6.42	9.57	14.7	14.5	11.0	6.93	5.26	5.26
	CV%		74.4	27.1	35.2	46.1	52.2	46.7	43.6	55.5

[0329]

[0330] 표 8. 1 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
1 일째 150 mg BID	N = 3	농도 (ng/mL)								
	평균	0.00	4.63	11.0	14.4	20.7	12.2	10.1	8.98	7.73
	SD	0.00	4.43	7.02	8.85	8.08	4.48	2.64	2.33	2.22
	Min	0.00	0.00	3.69	8.48	12.2	8.89	7.53	6.65	5.71
	중앙	0.00	5.06	11.6	10.2	21.5	10.4	9.95	8.98	7.38
	Max	0.00	8.82	17.7	24.6	28.3	17.3	12.8	11.3	10.1
	CV%		95.7	63.9	61.4	39.1	36.8	26.1	25.9	28.7

[0331]

[0332] **표 9. 1 일째에 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.**

화합물 I		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
1 일째 200 mg BID	N = 4	농도 (ng/mL)								
	평균	0.00	5.79	9.42	12.8	15.5	15.5	8.94	6.61	5.64
	SD	0.00	4.81	5.41	6.83	10.7	8.34	3.71	3.43	2.40
	Min	0.00	0.00	1.37	3.14	3.07	5.28	4.49	2.77	3.83
	중앙	0.00	6.13	11.8	14.8	14.9	17.1	9.13	6.33	4.89
	Max	0.00	10.9	12.7	18.4	29.0	22.6	13.0	11.0	8.94
	CV%		83.1	57.5	53.5	69.2	53.8	41.5	51.9	42.6

[0333]

[0334] 모든 코호트에 대한 대사물 화합물 III의 1 일째 농도-시간 데이터가 표 10 내지 17에 제공된다.

[0335] **표 10. 1 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.**

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
1 일째 200 mg QD	N = 6	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	1.51	2.79	3.50	4.11	2.30	1.33	0.693	0.390	0.123
	SD	0.00	2.03	2.10	2.02	2.48	1.79	0.846	0.576	0.448	0.300
	Min	0.00	0.00	0.00	0.800	1.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	중앙	0.00	0.665	2.74	3.51	3.79	2.03	1.31	0.830	0.273	0.00
	Max	0.00	5.02	6.43	6.83	7.82	5.23	2.47	1.32	0.962	0.736
	CV%		134.4	75.3	57.7	60.4	77.8	63.8	83.1	114.9	244.9

[0336]

[0337] **표 11. 1 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.**

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
1 일째 300 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	2.41	2.52	3.40	4.00	4.04	2.80	2.27	1.30	0.455
	SD	0.00	3.33	2.37	2.35	2.15	2.64	2.36	2.21	1.47	0.432
	Min	0.00	0.00	0.974	1.78	1.82	1.19	0.643	0.517	0.00	0.00
	중앙	0.00	1.01	1.33	2.33	4.08	4.53	2.44	1.54	1.01	0.506
	Max	0.00	6.21	5.25	6.09	6.11	6.40	5.33	4.75	2.89	0.859
	CV%		138.5	94.2	69.0	53.6	65.3	84.3	97.3	112.8	94.9

[0338]

[0339] 표 12. 1 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
1 일째 400 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	2.61	1.33	2.46	3.02	3.83	2.33	1.13	0.668	0.00
	SD	0.00	3.72	0.548	1.20	0.922	0.820	0.522	0.345	0.138	0.00
	Min	0.00	0.00	0.719	1.15	1.96	3.02	1.79	0.728	0.546	0.00
	중앙	0.00	0.960	1.49	2.70	3.51	3.81	2.38	1.31	0.640	0.00
	Max	0.00	6.87	1.78	3.52	3.60	4.66	2.83	1.34	0.818	0.00
	CV%		142.5	41.2	49.0	30.5	21.4	22.4	30.6	20.7	

[0340]

[0341] 표 13. 1 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
1 일째 500 mg QD	N = 4	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	2.76	4.47	6.14	6.86	7.69	5.62	3.71	2.49	0.806
	SD	0.00	1.10	1.57	0.751	1.34	1.50	1.59	0.836	0.702	0.211
	Min	0.00	1.31	3.12	5.22	5.12	6.00	4.11	2.59	1.62	0.611
	중앙	0.00	2.97	4.26	6.15	6.99	7.86	5.31	3.83	2.57	0.787
	Max	0.00	3.81	6.24	7.03	8.36	9.03	7.77	4.58	3.21	1.04
	CV%		39.8	35.1	12.2	19.5	19.6	28.2	22.6	28.2	26.1

[0342]

[0343] 표 14. 1 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
1 일째 650 mg QD	N = 6	농도 (ng/mL)									
	평균	0.00	2.73	4.01	6.13	8.35	9.69	10.1	6.63	5.12	2.17
	SD	0.00	1.70	1.93	2.28	2.44	2.49	3.98	3.05	2.42	1.87
	Min	0.00	0.516	1.75	2.76	3.46	5.29	5.56	4.06	2.91	0.609
	중앙	0.00	2.77	3.81	6.43	9.22	10.0	8.66	5.32	4.41	1.51
	Max	0.00	5.50	6.90	9.24	9.92	12.8	16.5	11.4	8.45	5.60
	CV%		62.4	48.2	37.2	29.3	25.7	39.4	46.0	47.2	86.1

[0344]

[0345] 표 15. 1 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
1 일째 100 mg BID	N = 6	농도 (ng/mL)								
	평균	0.00	0.248	1.04	1.41	1.25	0.471	0.219	0.00	0.0917
	SD	0.00	0.412	0.281	0.260	0.577	0.540	0.340	0.00	0.225
	Min	0.00	0.00	0.723	1.11	0.616	0.00	0.00	0.00	0.00
	중앙	0.00	0.00	1.00	1.42	1.13	0.382	0.00	0.00	0.00
	Max	0.00	0.977	1.49	1.70	2.12	1.23	0.692	0.00	0.550
	CV%		165.9	26.9	18.4	46.2	114.7	155.3		244.9

[0346]

[0347] 표 16. 1 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
1 일째 150 mg BID	N = 3	농도 (ng/mL)								
	평균	0.00	1.03	2.33	2.60	2.47	1.59	1.02	0.730	0.503
	SD	0.00	0.892	0.687	1.02	0.669	0.313	0.137	0.169	0.453
	Min	0.00	0.00	1.58	1.63	1.72	1.24	0.870	0.543	0.00
	중앙	0.00	1.52	2.48	2.50	2.70	1.67	1.05	0.776	0.628
	Max	0.00	1.57	2.93	3.67	3.00	1.85	1.14	0.872	0.880
	CV%		86.6	29.5	39.4	27.1	19.8	13.5	23.2	90.2

[0348]

[0349] 표 17. 1 일째에 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
1 일째 200 mg BID	N = 4	농도 (ng/mL)								
	평균	0.00	1.15	1.66	2.27	2.43	2.39	1.27	0.663	0.357
	SD	0.00	0.969	1.12	0.972	1.11	1.25	0.503	0.521	0.415
	Min	0.00	0.00	0.00	0.908	1.03	1.40	0.822	0.00	0.00
	중앙	0.00	1.30	2.11	2.49	2.57	2.04	1.16	0.702	0.328
	Max	0.00	2.00	2.42	3.21	3.56	4.07	1.94	1.25	0.771
	CV%		84.3	67.7	42.8	45.8	52.5	39.6	78.5	116.2

[0350]

[0351] 모든 코호트에 대한 화합물 I의 29 일째 농도-시간 데이터가 표 18 내지 25에 제공된다.

[0352] 표 18. 29 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 200 mg QD	N = 5	농도 (ng/mL)									
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3
	평균	4.05	5.12	6.92	12.5	17.5	18.5	14.6	11.1	8.46	6.01
	SD	1.93	2.13	2.17	4.48	7.18	10.3	11.2	7.97	5.45	4.14
	Min	2.06	2.04	3.30	5.90	5.46	4.35	3.50	3.14	2.29	2.54
	중앙	4.10	5.35	7.27	11.8	18.8	17.9	12.1	8.70	8.32	4.90
	Max	6.06	7.83	9.12	16.7	24.2	32.0	31.8	23.1	17.0	10.6
	CV%	47.7	41.6	31.4	35.7	41.1	55.6	76.8	71.9	64.4	68.9

[0353]

[0354] 표 19. 29 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 300 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	13.9	16.2	22.6	31.0	44.9	35.9	31.5	25.6	26.4	14.4
	SD	10.8	8.32	15.9	21.3	24.6	10.2	9.73	12.9	11.7	8.29
	Min	7.16	8.32	8.50	12.5	27.5	24.5	21.0	17.5	18.8	8.50
	중앙	8.24	15.4	19.5	26.3	34.2	39.2	33.3	18.9	20.5	10.9
	Max	26.3	24.9	39.9	54.3	73.0	44.0	40.2	40.5	39.8	23.9
	CV%	77.4	51.3	70.4	68.6	54.7	28.3	30.9	50.3	44.2	57.4

[0355]

[0356] 표 20. 29 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 400 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	6.80	8.07	11.1	14.2	17.0	18.9	17.0	14.2	11.8	6.26
	SD	4.11	4.05	5.87	6.51	9.37	10.5	9.48	6.54	6.30	2.97
	Min	2.37	3.43	4.38	6.69	6.24	6.94	6.25	6.66	4.84	2.98
	중앙	7.52	9.88	13.4	17.2	21.2	23.2	20.5	17.1	13.5	7.04
	Max	10.5	10.9	15.4	18.6	23.5	26.7	24.2	18.7	17.1	8.77
	CV%	60.5	50.2	53.1	46.0	55.2	55.7	55.8	46.2	53.3	47.5

[0357]

[0358] 표 21. 29 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 500 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	14.4	21.2	34.2	40.3	41.8	41.5	34.1	26.7	24.4	12.5
	SD	2.14	7.15	9.16	6.86	8.45	4.54	4.43	2.17	2.08	1.90
	Min	12.0	16.5	25.3	33.0	32.2	36.4	30.0	25.3	22.0	10.4
	중앙	15.3	17.6	33.8	41.4	44.9	43.2	33.5	25.6	25.2	13.0
	Max	16.0	29.4	43.6	46.6	48.2	45.0	38.8	29.2	25.9	14.1
	CV%	14.8	33.8	26.8	17.0	20.2	10.9	13.0	8.1	8.5	15.2

[0359]

[0360] 표 22. 29 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 650 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	N =	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	평균	20.9	20.9	25.9	28.4	33.1	58.8	66.0	58.1	46.3	24.3
	SD	8.85	12.4	12.8	15.8	15.2	29.1	32.2	28.5	23.9	5.02
	Min	11.4	12.1	16.8	17.2	22.3	38.2	43.2	37.9	29.4	20.7
	중앙	22.5	20.9	25.9	28.4	33.1	58.8	66.0	58.1	46.3	24.3
	Max	28.9	29.6	34.9	39.5	43.8	79.3	88.7	78.2	63.2	27.8
	CV%	42.3	59.3	49.5	55.6	46.0	49.5	48.8	49.1	51.6	20.7

[0361]

[0362] 표 23. 29 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
29 일째 100 mg BID	N = 5	농도 (ng/mL)								
	평균	4.35	9.25	11.0	10.5	10.5	8.82	7.45	6.23	7.16
	SD	3.13	6.42	6.48	6.12	5.55	4.47	3.80	3.17	3.43
	Min	1.54	1.79	2.94	4.40	5.14	4.10	3.61	2.88	2.37
	중앙	4.13	9.34	11.8	8.31	9.26	8.11	6.57	5.44	8.36
	Max	9.20	15.7	19.6	20.5	19.8	16.2	13.8	11.4	10.1
	CV%	72.0	69.4	58.9	58.4	53.0	50.7	51.0	50.9	47.9

[0363]

[0364] 표 24. 29 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
29 일째 150 mg BID	N = 3	농도 (ng/mL)								
	평균	26.2	37.6	41.3	46.0	50.2	38.0	36.7	32.2	28.5
	SD	22.1	16.9	21.0	27.0	28.8	25.5	27.2	24.4	25.9
	Min	9.03	27.0	24.6	25.7	30.5	20.3	15.8	13.0	10.2
	중앙	18.5	28.7	34.3	35.6	36.9	26.5	26.9	23.8	17.3
	Max	51.1	57.0	64.9	76.6	83.2	67.2	67.4	59.7	58.1
	CV%	84.2	44.9	51.0	58.7	57.3	67.0	74.0	76.0	90.6

[0365]

[0366] 표 25. 29 일째에 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 I		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
29 일째 200 mg BID	N = 3	농도 (ng/mL)								
	평균	9.74	9.23	12.0	15.2	21.1	19.0	14.6	18.6	19.8
	SD	6.49	4.10	5.84	7.51	11.9	10.4	7.17	17.6	18.4
	Min	5.47	5.10	5.56	7.49	7.69	7.60	7.36	5.61	6.32
	중앙	6.54	9.29	13.3	15.6	25.1	21.1	14.8	11.7	12.4
	Max	17.2	13.3	17.0	22.5	30.5	28.1	21.7	38.6	40.8
	CV%	66.6	44.4	48.8	49.4	56.5	55.0	49.1	94.2	92.8

[0367]

[0368] 모든 코호트에 대한 대사물 화합물 III의 29 일째 농도-시간 데이터가 표 26 내지 33에 제공된다.

[0369] 표 26. 29 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 200 mg QD	N = 5	농도 (ng/mL)									
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3
	평균	0.343	0.968	1.43	2.39	2.82	2.35	1.73	1.12	0.803	0.670
	SD	0.511	0.868	0.624	1.06	1.47	2.26	1.90	1.07	0.903	0.708
	Min	0.00	0.00	0.685	0.856	0.864	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	중앙	0.00	0.890	1.53	2.28	2.52	1.99	1.41	0.891	0.890	0.600
	Max	1.14	2.34	2.30	3.80	4.84	6.11	4.96	2.85	2.20	1.41
	CV%	148.7	89.7	43.5	44.4	51.9	96.1	110.0	96.1	112.5	105.6

[0370]

[0371] 표 27. 29 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 300 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	1.66	2.01	3.28	4.08	5.23	4.39	4.00	3.06	2.47	1.45
	SD	1.45	0.985	0.677	0.797	0.466	0.900	1.89	1.79	1.51	0.991
	Min	0.677	1.01	2.50	3.17	4.70	3.64	2.31	1.56	1.13	0.782
	중앙	0.976	2.03	3.63	4.44	5.44	4.15	3.65	2.58	2.18	0.983
	Max	3.32	2.98	3.71	4.64	5.56	5.39	6.05	5.05	4.11	2.59
	CV%	87.3	49.1	20.6	19.5	8.9	20.5	47.3	58.6	61.1	68.3

[0372]

[0373] 표 28. 29 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 400 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	0.914	1.67	2.23	2.77	3.05	3.31	2.48	1.98	1.59	0.815
	SD	0.202	0.465	0.903	0.612	0.707	1.08	0.748	0.424	0.597	0.105
	Min	0.681	1.32	1.64	2.26	2.24	2.55	1.84	1.50	1.02	0.707
	중앙	1.02	1.50	1.78	2.61	3.40	2.84	2.29	2.12	1.54	0.821
	Max	1.04	2.20	3.27	3.45	3.52	4.54	3.30	2.31	2.21	0.916
	CV%	22.1	27.8	40.5	22.1	23.2	32.5	30.2	21.4	37.5	12.8

[0374]

[0375] 표 29. 29 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 500 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	평균	1.76	2.98	4.39	5.90	5.77	4.18	3.56	2.66	2.33	1.24
	SD	0.522	0.820	0.847	1.66	1.97	0.686	0.251	0.191	0.225	0.316
	Min	1.41	2.06	3.61	4.66	4.04	3.55	3.30	2.52	2.10	0.959
	중앙	1.51	3.23	4.26	5.25	5.37	4.07	3.58	2.59	2.34	1.17
	Max	2.36	3.64	5.29	7.79	7.91	4.91	3.80	2.88	2.55	1.58
	CV%	29.7	27.5	19.3	28.2	34.1	16.4	7.0	7.2	9.7	25.5

[0376]

[0377] 표 30. 29 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)									
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
29 일째 650 mg QD	N = 3	농도 (ng/mL)									
	N =	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	평균	2.22	2.49	3.14	3.89	4.78	7.57	8.64	8.02	6.06	3.04
	SD	1.01	1.70	1.82	1.80	1.92	3.20	4.89	4.78	3.73	0.778
	Min	1.30	1.28	1.85	2.61	3.42	5.30	5.18	4.64	3.42	2.49
	중앙	2.06	2.49	3.14	3.89	4.78	7.57	8.64	8.02	6.06	3.04
	Max	3.30	3.69	4.42	5.16	6.14	9.83	12.1	11.4	8.69	3.59
	CV%	45.5	68.6	58.0	46.4	40.2	42.3	56.6	59.6	61.5	25.6

[0378]

[0379] 표 31. 29 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
29 일째 100 mg BID	N = 5	농도 (ng/mL)								
	평균	0.451	1.26	1.79	1.60	1.50	1.15	0.837	0.676	0.840
	SD	0.473	1.27	1.08	0.737	0.658	0.533	0.585	0.491	0.845
	Min	0.00	0.00	0.740	0.838	0.855	0.608	0.00	0.00	0.00
	중앙	0.542	1.37	1.56	1.30	1.14	1.07	0.824	0.643	1.03
	Max	1.13	2.90	3.11	2.47	2.43	1.83	1.55	1.33	1.97
	CV%	104.7	100.9	60.6	46.2	44.0	46.2	69.8	72.6	100.6

[0380]

[0381] 표 32. 29 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

화합물 III		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
29 일째 150 mg BID	N = 3	농도 (ng/mL)								
	평균	2.90	4.64	5.31	5.87	5.76	3.89	3.32	2.76	2.22
	SD	4.01	3.49	3.67	4.96	5.58	3.82	3.58	3.15	2.62
	Min	0.00	2.33	2.85	2.93	2.37	1.43	0.928	0.597	0.506
	중앙	1.23	2.93	3.55	3.09	2.72	1.94	1.59	1.30	0.914
	Max	7.48	8.66	9.53	11.6	12.2	8.29	7.44	6.37	5.23
	CV%	138.1	75.3	69.1	84.5	96.8	98.3	108.0	114.3	118.1

[0382]

[0383] **표 33. 29 일째에 코호트 7 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.**

화합물 III		시간 (h)								
		0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
29 일째 200 mg BID	N = 3	농도 (ng/mL)								
	평균	0.940	1.19	1.61	1.85	2.25	2.19	1.58	2.01	2.03
	SD	0.824	0.185	0.436	0.606	0.682	0.856	0.519	1.70	1.83
	Min	0.00	1.00	1.35	1.49	1.48	1.28	1.10	0.986	0.746
	중앙	1.28	1.20	1.36	1.51	2.51	2.31	1.51	1.06	1.21
	Max	1.54	1.37	2.11	2.55	2.77	2.98	2.13	3.97	4.12
	CV%	87.7	15.6	27.1	32.8	30.3	39.1	32.8	84.9	90.3

[0384]

[0385] 모든 코호트에 대한 화합물 I의 8, 15 및 22 일째 최저 농도 데이터가 표 34 내지 41에 제공된다.

[0386] **표 34. 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.**

		일		
		8	15	22
200 mg QD 피분석물 = 화합물 I	N = 6	농도 (ng/mL)		
	평균	4.93	5.56	6.24
	SD	2.31	4.37	3.82
	Min	2.80	1.86	2.43
	중앙	4.22	4.59	5.32
	Max	8.79	13.5	11.1
	CV%	46.8	78.6	61.2

[0387]

[0388] **표 35. 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.**

		일		
		8	15	22
300 mg QD 피분석물 = 화합물 I	N = 3	농도 (ng/mL)		
	평균	14.0	16.7	16.4
	SD	7.01	9.50	12.2
	Min	5.92	5.96	7.92
	중앙	17.3	19.9	10.9
	Max	18.7	24.1	30.4
	CV%	50.2	57.0	74.4

[0389]

[0390] 표 36. 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
400 mg QD	피분석물 = 화합물 I	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		평균	5.63	6.66	9.34
		SD	1.56	3.09	3.04
		Min	3.87	4.46	5.91
		중앙	6.16	5.33	10.4
		Max	6.85	10.2	11.7
		CV%	27.7	46.4	32.5

[0391]

[0392] 표 37. 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
500 mg QD	피분석물 = 화합물 I	**N = 4**	농도 (ng/mL)		
		N	3	4	3
		평균	17.1	23.8	19.8
		SD	6.45	8.76	6.70
		Min	10.6	14.5	14.4
		중앙	17.2	23.9	17.7
		Max	23.5	32.8	27.3
		CV%	37.7	36.8	33.8

[0393]

[0394] 표 38. 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
650 mg QD	피분석물 = 화합물 I	**N = 6**	농도 (ng/mL)		
		N =	6	3	3
		평균	28.9	25.7	30.3
		SD	10.6	5.98	11.6
		Min	17.0	19.1	23.3
		중앙	28.3	27.4	24.0
		Max	43.9	30.7	43.7
		CV%	36.8	23.2	38.2

[0395]

[0396] 표 39. 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
100 mg BID	피분석물 = 화합물 I	**N = 6**	농도 (ng/mL)		
		평균	8.78	8.92	5.70
		SD	7.81	7.07	3.45
		Min	3.29	3.31	2.34
		중앙	5.49	6.34	4.42
		Max	23.7	22.0	10.9
		CV%	88.9	79.3	60.5

[0397]

[0398] 표 40. 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
150 mg BID	피분석물 = 화합물 I	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		평균	26.8	24.8	20.6
		SD	13.5	10.2	8.55
		Min	17.4	15.5	15.5
		중앙	20.6	23.3	15.9
		Max	42.3	35.7	30.5
		CV%	50.6	41.0	41.4

[0399]

[0400] **표 41. 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 최저 화합물 I 농도 (ng/mL) 요약.**

			일		
			8	**15**	**22**
200 mg BID	피분석물 = 화합물 I	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		N =	3	2	3
		평균	9.41	11.0	7.11
		SD	9.27	7.49	7.83
		Min	1.72	5.71	0.00
		중앙	6.82	11.0	5.83
		Max	19.7	16.3	15.5
		CV%	98.4	68.0	110.0

[0401]

[0402] 모든 코호트에 대한 대사물 화합물 III의 8, 15 및 22 일째 최저 농도 데이터가 표 42 내지 49에 제공된다.

[0403] **표 42. 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.**

			일		
			8	**15**	**22**
200 mg QD	피분석물 = 화합물 III	**N = 6**	농도 (ng/mL)		
		평균	0.453	0.554	0.628
		SD	0.588	0.575	0.693
		Min	0.00	0.00	0.00
		중앙	0.285	0.572	0.555
		Max	1.48	1.57	1.37
		CV%	129.9	103.8	110.4

[0404]

[0405] 표 43. 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
300 mg QD	피분석물 = 화합물 III	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		평균	1.19	1.80	1.72
		SD	0.435	1.09	1.34
		Min	0.742	0.835	0.924
		중앙	1.22	1.57	0.975
		Max	1.61	2.98	3.27
		CV%	36.5	60.7	77.8

[0406]

[0407] 표 44. 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
400 mg QD	피분석물 = 화합물 III	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		평균	0.406	0.435	0.729
		SD	0.364	0.377	0.210
		Min	0.00	0.00	0.515
		중앙	0.515	0.640	0.736
		Max	0.702	0.665	0.935
		CV%	89.6	86.7	28.8

[0408]

[0409] 표 45. 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
500 mg QD	피분석물 = 화합물 III	**N = 4**	농도 (ng/mL)		
		N	3	4	3
		평균	1.71	2.07	1.73
		SD	0.238	0.636	0.332
		Min	1.53	1.33	1.50
		중앙	1.62	2.15	1.58
		Max	1.98	2.66	2.11
		CV%	13.9	30.7	19.2

[0410]

[0411] 표 46. 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
650 mg QD	피분석물 = 화합물 III	**N = 6**	농도 (ng/mL)		
		N =	6	3	3
		평균	3.55	3.13	3.70
		SD	1.48	0.740	1.73
		Min	1.65	2.28	2.34
		중앙	3.79	3.52	3.11
		Max	4.96	3.60	5.65
		CV%	41.8	23.6	46.8

[0412]

[0413] 표 47. 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
100 mg BID	피분석물 = 화합물 III	**N = 6**	농도 (ng/mL)		
		평균	1.17	0.898	0.734
		SD	1.94	0.849	0.883
		Min	0.00	0.00	0.00
		중앙	0.481	0.895	0.403
		Max	4.99	1.98	1.83
		CV%	165.7	94.5	120.2

[0414]

[0415] 표 48. 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
150 mg BID	피분석물 = 화합물 III	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		평균	2.62	2.34	2.17
		SD	2.08	1.66	1.81
		Min	1.35	0.962	1.02
		중앙	1.48	1.88	1.23
		Max	5.02	4.18	4.26
		CV%	79.6	70.8	83.6

[0416]

[0417] 표 49. 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 최저 화합물 III 농도 (ng/mL) 요약.

			일		
			8	**15**	**22**
200 mg BID	피분석물 = 화합물 III	**N = 3**	농도 (ng/mL)		
		N =	3	2	3
		평균	1.03	1.50	1.05
		SD	1.36	0.952	1.02
		Min	0.00	0.823	0.00
		중앙	0.518	1.50	1.12
		Max	2.57	2.17	2.04
		CV%	132.0	63.6	97.0

[0418]

[0419] **실시예 2. 화합물 II의 형태 B의 1일 1회 (QD) 및 1일 2회 (BID) 투여 코호트에서 화합물 I에 대한 약동학 파라미터의 계산**

[0420] 하기 약동학 파라미터는 상기 각각의 QD (200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 650 mg 용량) 및 BID (100 mg, 150 mg, 또는 200 mg 용량)의 화합물 II의 형태 B 투여 코호트에 대해 실시예 1에서 수득된 농도 대 시간 데이터로부터 계산되었다:

[0421] C_{max} - 적용가능한 경우, 1 일째에 및 29 일째에 수득된 혈장 농도 대 시간 데이터로부터 결정된 관찰된 피크 혈장 농도;

[0422] T_{max} - 적용가능한 경우, 1 일째에 및 29 일째에 수득된 혈장 농도 대 시간 데이터로부터 관찰된 피크 혈장 농도에 도달하기 위한 시간;

[0423] AUC - 적용가능한 경우, 1 일째에 및 29 일째에 투여 간격 동안에 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적; 및

[0424] R_{acc} - $AUC_{29\ 일째}/AUC_{1\ 일째}$에 계산된 축적 비.

[0425] 모든 코호트에 대한 화합물 I의 1 일째 약동학 파라미터는 표 50 내지 57에 제공된다.

[0426] **표 50. 1 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 파라미터.**

화합물 I 1 일째 200 mg QD	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	25.5	4.17	215
	SD	10.8	0.983	91.5
	Min	8.26	3.00	98.9
	중앙	27.0	4.00	232
	Max	40.0	6.00	355
	CV%	42.5	23.6	42.5

[0427]

[0428] **표 51. 1 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 파라미터.**

화합물 I 1 일째 300 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	40.2[a]	4.67	413[a]
	SD	28.1	1.15	266
	Min	10.2	4.00	106
	중앙	44.3	4.00	554
	Max	66.0	6.00	580
	CV%	70.0	24.7	64.4

[0429]

[0430] [a] 투여 직후에 구토한 환자에 대한 데이터를 배제하였을 때 수득된 55.2의 C_{max} 및 567의 AUC_{last}.

[0431] **표 52. 1 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 파라미터.**

화합물 I 1 일째 400 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	20.1	6.00	202
	SD	5.16	0.00	39.2
	Min	14.4	6.00	177
	중앙	21.6	6.00	183
	Max	24.4	6.00	248
	CV%	25.6	0.0	19.4

[0432]

[0433] 표 53. 1 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 파라미터.

화합물 I 1 일째	500 mg QD	N = 4	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	48.9	5.75	577
		SD	16.7	2.06	121
		Min	27.8	3.00	403
		중앙	49.6	6.00	611
		Max	68.7	8.00	684
		CV%	34.2	35.9	21.0

[0434]

[0435] 표 54. 1 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 파라미터.

화합물 I 1 일째	650 mg QD	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	62.5	7.67	799
		SD	17.8	1.97	224
		Min	38.2	4.00	482
		중앙	67.0	8.00	805
		Max	80.7	10.0	1040
		CV%	28.5	25.6	28.0

[0436]

[0437] 표 55. 1 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

화합물 I 1 일째	100 mg BID	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	10.2	3.17	59.7
		SD	3.15	0.753	20.1
		Min	7.25	2.00	42.8
		중앙	8.95	3.00	53.1
		Max	14.7	4.00	92.6
		CV%	30.8	23.8	33.6

[0438]

[0439] 표 56. 1 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

화합물 I 1 일째	150 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	21.7	3.67	130
		SD	8.43	0.577	23.7
		Min	12.2	3.00	103
		중앙	24.6	4.00	141
		Max	28.3	4.00	146
		CV%	38.9	15.7	18.2

[0440]

[0441] 표 57. 1 일째에 코호트 7 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

화합물 I 1 일째	200 mg BID	N = 4	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	17.3	5.00	118
		SD	10.3	1.15	62.1
		Min	5.28	4.00	37.9
		중앙	17.6	5.00	125
		Max	29.0	6.00	185
		CV%	59.6	23.1	52.6

[0442]

[0443] 모든 코호트에 대한 화합물 I의 29 일째 약동학 파라미터가 표 58 내지 65에 제공된다.

[0444] 표 58. 29 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

200 mg QD	N = 5	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	20.4	4.20	229	1.17
	SD	9.52	1.10	126	0.362
	Min	5.90	3.00	73.2	0.740
	중앙	21.3	4.00	227	1.15
	Max	32.0	6.00	407	1.72
	CV%	46.6	26.1	55.0	31.1

[0445]

[0446] 표 59. 29 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

300 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	47.0[a]	6.00	592	2.03
	SD	23.4	3.46	203	1.39
	Min	27.5	4.00	384	1.04
	중앙	40.5	4.00	604	1.42
	Max	73.0	10.0	789	3.62
	CV%	49.9	57.7	34.2	68.6

[0447]

[0448] 표 60. 29 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

400 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	19.0	5.33	278	1.35
	SD	10.6	1.15	142	0.639
	Min	6.94	4.00	115	0.653
	중앙	23.5	6.00	348	1.50
	Max	26.7	6.00	371	1.90
	CV%	55.7	21.7	50.9	47.2

[0449]

[0450] 표 61. 29 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

500 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	43.2	5.33	607	1.12
	SD	6.10	1.15	47.3	0.300
	Min	36.4	4.00	570	0.932
	중앙	45.0	6.00	591	0.965
	Max	48.2	6.00	660	1.47
	CV%	14.1	21.7	7.8	26.7

[0451]

[0452] 표 62. 29 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

650 mg QD	N = 2	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	43.2	5.33	607	1.12
	SD	6.10	1.15	47.3	0.300
	Min	36.4	4.00	570	0.932
	중앙	45.0	6.00	591	0.965
	Max	48.2	6.00	660	1.47
	CV%	14.1	21.7	7.8	26.7

[0453]

[0454] 표 63. 29 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

100 mg BID	N = 5	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	12.3	4.40	101	1.90
	SD	6.01	4.39	51.8	0.851
	Min	5.14	1.00	41.1	0.931
	중앙	11.8	3.00	88.2	2.06
	Max	20.5	12.0	183	2.96
	CV%	49.0	99.8	51.5	44.7

[0455]

[0456] 표 64. 29 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

150 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	50.2	4.00	455	3.88
	SD	28.8	0.00	299	3.33
	Min	30.5	4.00	235	1.66
	중앙	36.9	4.00	334	2.28
	Max	83.2	4.00	795	7.71
	CV%	57.3	0.0	65.7	85.7

[0457]

[0458] 표 65. 29 일째에 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 I의 비구획 약동학 데이터.

200 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	R_{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	평균	26.3	6.67	197	2.06
	SD	16.9	4.62	113	0.128
	Min	7.69	4.00	79.8	1.91
	중앙	30.5	4.00	205	2.11
	Max	40.8	12.0	306	2.15
	CV%	64.4	69.3	57.5	6.2

[0459]

[0460] 모든 코호트에 대한 화합물 III의 1 일째 약동학 파라미터가 표 66 내지 73에 제공된다.

[0461] 표 66. 1 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 1 일째	200 mg QD	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	4.18	4.17	23.7
		SD	2.41	0.983	19.6
		Min	1.27	3.00	5.29
		중앙	3.88	4.00	21.3
		Max	7.82	6.00	58.5
		CV%	57.6	23.6	82.7

[0462]

[0463] 표 67. 1 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 1 일째	300 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	4.81	3.67	43.1
		SD	2.59	2.52	28.5
		Min	1.82	1.00	10.9
		중앙	6.21	4.00	53.1
		Max	6.40	6.00	65.2
		CV%	53.9	68.6	66.1

[0464]

[0465] 표 68. 1 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 1 일째	400 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	4.85	4.33	25.6
		SD	1.93	2.89	6.81
		Min	3.02	1.00	17.8
		중앙	4.66	6.00	29.2
		Max	6.87	6.00	29.8
		CV%	39.8	66.6	26.6

[0466]

[0467] 표 69. 1 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 1 일째	500 mg QD	N = 4	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	7.98	5.50	77.7
		SD	1.13	1.00	12.9
		Min	6.84	4.00	61.6
		중앙	8.03	6.00	79.0
		Max	9.03	6.00	91.4
		CV%	14.2	18.2	16.7

[0468]

[0469] 표 70. 1 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 1 일째	650 mg QD	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		평균	10.9	6.67	123
		SD	3.71	1.63	40.1
		Min	5.56	4.00	61.8
		중앙	10.4	7.00	125
		Max	16.5	8.00	174
		CV%	34.2	24.5	32.6

[0470]

[0471] 표 71. 1 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III	1 일째	100 mg BID	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
			평균	1.59	3.17	5.37
			SD	0.343	0.753	2.32
			Min	1.11	2.00	2.87
			중앙	1.60	3.00	5.18
			Max	2.12	4.00	8.61
			CV%	21.6	23.8	43.3

[0472]

[0473] 표 72. 1 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III	1 일째	150 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
			평균	3.20	3.00	16.5
			SD	0.409	1.00	0.929
			Min	2.93	2.00	15.7
			중앙	3.00	3.00	16.3
			Max	3.67	4.00	17.5
			CV%	12.8	33.3	5.6

[0474]

[0475] 표 73. 1 일째에 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III	1 일째	200 mg BID	N = 4	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
			평균	2.87	4.75	17.2
			SD	1.19	1.50	8.49
			Min	1.40	3.00	6.18
			중앙	3.00	5.00	18.6
			Max	4.07	6.00	25.4
			CV%	41.6	31.6	49.5

[0476]

[0477] 모든 코호트에 대한 화합물 III의 29 일째 약동학 파라미터가 표 74 내지 81에 제공된다.

[0478] 표 74. 29 일째에 코호트 1 (200 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III	29 일째	200 mg QD	N = 5	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
			평균	3.14	4.20	27.9
			SD	1.96	1.10	23.5
			Min	0.864	3.00	1.97
			중앙	2.52	4.00	25.4
			Max	6.11	6.00	64.2
			CV%	62.3	26.1	84.3

[0479]

[0480] 표 75. 29 일째에 코호트 2 (300 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 29 일째 300 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	5.44	5.33	66.2
	SD	0.683	2.31	27.6
	Min	4.70	4.00	45.1
	중앙	5.56	4.00	56.1
	Max	6.05	8.00	97.5
	CV%	12.6	43.3	41.7

[0481]

[0482] 표 76. 29 일째에 코호트 3 (400 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 29 일째 400 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	3.50	5.33	42.6
	SD	0.999	1.15	11.4
	Min	2.55	4.00	32.2
	중앙	3.40	6.00	40.9
	Max	4.54	6.00	54.7
	CV%	28.6	21.7	26.7

[0483]

[0484] 표 77. 29 일째에 코호트 4 (500 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 29 일째 500 mg QD	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	5.98	3.67	66.4
	SD	1.71	0.577	5.73
	Min	4.66	3.00	59.8
	중앙	5.37	4.00	69.6
	Max	7.91	4.00	69.8
	CV%	28.6	15.7	8.6

[0485]

[0486] 표 78. 29 일째에 코호트 5 (650 mg QD의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 29 일째 650 mg QD	N = 2	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	8.70	7.00	125
	SD	4.81	1.41	62.2
	Min	5.30	6.00	80.6
	중앙	8.70	7.00	125
	Max	12.1	8.00	169
	CV%	55.3	20.2	49.9

[0487]

[0488] 표 79. 29 일째에 코호트 6 (100 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.

화합물 III 29 일째 100 mg BID	N = 5	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	1.89	4.40	13.0
	SD	0.977	4.34	7.91
	Min	0.855	2.00	3.45
	중앙	1.56	2.00	9.86
	Max	3.11	12.0	21.6
	CV%	51.8	98.5	60.8

[0489]

[0490] **표 80. 29 일째에 코호트 7 (150 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.**

화합물 III 29 일째 150 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	6.23	3.00	47.9
	SD	5.18	1.00	46.0
	Min	2.93	2.00	19.4
	중앙	3.55	3.00	23.3
	Max	12.2	4.00	101
	CV%	83.2	33.3	96.1

[0491]

[0492] **표 81. 29 일째에 코호트 8 (200 mg BID의 형태 B)에 대한 화합물 III의 비구획 약동학 데이터.**

화합물 III 29 일째 200 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	평균	2.79	6.33	22.0
	SD	1.32	4.93	8.01
	Min	1.49	3.00	15.2
	중앙	2.77	4.00	20.1
	Max	4.12	12.0	30.8
	CV%	47.1	77.9	36.4

[0493]

[0494] 표 82A, 82B 및 82C는 연구한 모든 투여 코호트에 대한 기준선 특징 및 환자 배치를 제공한다.

[0495] **표 82A. 기준선 특징**

용량 (mg)	연령, 중앙 나이 (범위)	ECOG PS, n (%)		폐경 상태, n (%)		내장 전이, n (%)
		0	1	폐경전/폐경전후	폐경후	
200 QD (n=6)	58 (44, 69)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	5 (83)	4 (67)
300 QD (n=3)	46 (45, 72)	1 (33)	2 (67)	0	3 (100)	3 (100)
400 QD (n=3)	55 (50, 59)	3 (100)	0	1 (33)	2 (67)	3 (100)
500 QD (n=3)	54 (25, 63)	3 (100)	0	1 (33)	2 (67)	3 (100)
650 QD (n=6)	63 (56, 65)	5 (83)	1 (17)	0	6 (100)	6 (100)
100 BID (n=6)	61 (47, 67)	5 (83)	1 (17)	1 (17)	5 (83)	5 (83)
150 BID (n=3)	55 (40, 59)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	2 (67)
200 BID (n=3)	53 (47, 63)	3 (100)	0	1 (33)	2 (67)	2 (67)
모든 코호트 (n=33)	59 (25, 72)	26 (79)	7 (21)	6 (18)	27 (82)	25 (76)

[0496]

[0497] **표 82B. 기준선 특징, 이어서**

용량 (mg)	이전의 요법 라인, 중앙 (범위)			이전의 아로마타제 억제제 요법, n (%)
	총	내분비	화학요법	
200 QD (n=6)	2 (2-4)	2 (1-2)	0.5 (0-2)	5 (83)
300 QD (n=3)	3 (1-3)	1 (1-3)	2 (0-2)	1 (33)
400 QD (n=3)	3 (3-4)	2 (1-3)	1 (1-2)	3 (100)
500 QD (n=3)	3 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-1)	2 (67)
650 QD (n=6)	3.5 (3-8)	2 (1-5)	2 (1-3)	3 (75)
100 BID (n=6)	2 (1-3)	1 (0-2)	1 (1-3)	2 (33)
150 BID (n=3)	5 (5-6)	3 (3-3)	2 (2-3)	3 (100)
200 BID (n=3)	5.5 (3-8)	3.5 (2-5)	1.5 (1-2)	1 (50)
모든 코호트 (n=33)	3 (1-8)	2 (0-5)	1 (1-3)	20 (67)

[0498]

[0499] **표 82C. 환자 배치**

용량 (mg)	진행중인 치료	중단			
		총	유해 사례	질환 진행	환자 결정
200 QD (n=6)	3 (50)	3 (50)	0	2	1
300 QD (n=3)	2 (67)	1 (33)	0	1	0
400 QD (n=3)	2 (67)	1 (33)	0	1	0
500 QD (n=3)	2 (67)	1 (33)	0	1	0
650 QD (n=6)	6 (100)	0	0	0	0
100 BID (n=6)	3 (50)	3 (50)	0	2	1
150 BID (n=3)	3 (50)	3 (50)	0	2	1
200 BID (n=3)	3 (50)	3 (50)	0	0	0
모든 코호트 (n=33)	22 (67)	11 (33)	0	10	1

[0500]

[0501] 표 83은 CTCAE 등급 및 빈도에 의해 모든 투여 코호트에 대한 유해 사례의 요약을 제공한다.

[0502] **표 83. CTCAE 등급 및 빈도에 의한 유해 사례**

용량 (mg)	호중구 감소증	백혈구 감소증	오심	설사	구토	빈혈	피로	혈소판 감소증	혈뇨	ALT 증가	SCr 증가	BUN 증가	AST 증가	열성 호중구 감소증	GGT 증가	림프구 감소증	자궁 출혈	구내염
200 QD	4	4	0	1	0	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
300 QD	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
400 QD	3	0	3	2	3	2	2	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
500 QD	3	1	3	1	1	2	1	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
650 QD	2	2	3	4	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 BID	4	3	2	1	0	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
150 BID	3	3	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
200 BID	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
총																		
등급 1	6	4	8	6	5	3	5	5	5	1	2	2	0	0	0	0	0	0
등급 2	7	9	7	8	3	2	3	2	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1
등급 3	9	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
등급 4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
모든 등급	24	16	15	14	12	11	8	7	5	2	2	2	1	1	1	1	1	1

[0503]

[0504] **실시예 3. 건강한 지원자에서 화합물 II의 형태 B의 단일 용량의 투여에 대해 화합물 I에 대한 약동학 파라미터의 계산**

[0505] 표 84는 건강한 지원자에서 화합물 II의 형태 B의 단일 용량 (48, 100, 200, 300, 400 또는 600 mg)의 투여시 화합물 I의 약동학 파라미터를 제공한다. 화합물 I의 분석에 대한 혈액 샘플을 투여전, 및 투여후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 및 96 시간째에 수집하였다.

[0506] **표 84. 화합물 II의 형태 B의 단일 용량 이후에 건강한 지원자에서 화합물 I의 약동학**

용량 (mg)	n	T_{max}, h (min, max)	C_{max}, ng/mL (CV%)	$AUC_{0\text{-}inf}$, ng*h/mL (CV%)	$T_{1/2}$, h (CV%)	CL/F, L/h (CV%)	V_z/F, (CV%)
48	3	2.0 (1.97, 3.0)	3.65 (64.6)	20.4 (116.1)	3.07 (57.5)	2354 (116.1)	10427 (40.6)
100	3	2.0 (2.0, 4.0)	9.23 (51.0)	60.2 (18.8)	4.71 (10.8)	1660 (18.8)	11277 (27.8)
200	6	3.0 (2.0, 3.0)	29.3 (21.6)	275 (19.7)	13.8 (17.5)	727 (19.7)	14514 (23.1)
300	6	3.5 (3.0, 6.0)	27.0 (38.6)	349 (51.2)	15.4 (24.3)	861 (51.2)	19130 (47.0)
400	6	5.0 (1.5, 6.0)	26.3 (70.6)	432 (92.0)	14.9 (36.3)	926 (92.0)	19915 (63.8)
600	4	6.0 (6.0, 8.0)	59.0 (49.5)	886 (43.4)	17.2 (27.2)	677 (43.4)	16822 (45.1)

[0507]

[0508] **실시예 4. 화합물 I, 팔보시클립 및 리보시클립의 정상-상태 약동학 파라미터의 비교.**

[0509] 평균 정상-상태 AUC ($AUC_{0-24,ss}$) 및 (평균 $AUC_{0-24,ss}$)/용량 (mg)을 실시예 1에서 수득된 29 일째 농도 대 시간 데이터로부터 화합물 I에 대해 결정하고, 팔보시클립 (Flaherty et al. Clin. Cancer Res. 2012, 18, 568-576; FDA Clin. Pharm. Review, Appl. No. 207103Orig1s000, submitted August 13, 2014 참조), 리보시클립 (FDA Multi-Discipline Review, Appl. No. 209092Orig1s000, submitted August 29, 2016 참조), 및 아베마시클립 (Patnaik et al., Cancer Discov. 2016, 7, 740-53 참조)에 대해 공개된 정상 상태 AUC 데이터와 비교하였다. 정상 상태에 도달하는 시간은 5 반감기로 정의된다 (97% 정상 상태 달성). 화합물 I, 팔보시클립 및 리보시클립에 대한 정상-상태까지 시간의 요약이 표 85에 제공된다.

[0510] **표 85. 화합물 I, 팔보시클립 및 리보시클립에 대한 평균 반감기 및 정상-상태까지 시간.**

화합물	평균 반감기 (hr)	정상-상태까지 시간 (hr)	정상 상태까지 시간 (일)
화합물 I 200 mg QD의 화합물 II의 형태 B	15.2	76	3.2
팔보시클립 125 mg[a] QD	26.5	132.5	5.5
리보시클립 600 mg[a] QD	32.5	162.5	6.8

[0511]

[0512] [a] 각각의 약물의 FDA 표지된 용량.

[0513] 표 86에 요약된 바와 같이 (평균 $AUC_{0-24,ss}$)/용량을 화합물 II의 형태 B의 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 및 650 mg의 QD 투여에 대한 29 일째 약동학 파라미터로부터 화합물 I에 대해 계산하였다.

[0514] **표 86. 화합물 II의 형태 B의 QD 투여에 대한 화합물 I의 정상 상태 약동학 파라미터.**

QD 용량 (mg)	N =	평균 C_{max} (ng/mL)	평균 $AUC_{0-24,ss}$ (h*ng/mL)	(평균 $AUC_{0-24,ss}$) /용량 (mg)
200	5	20.4	229	1.15
300	3	47.0	592	1.97
400	3	19.0	278	0.695
500	3	43.2	607	1.21
650	2	66.0	956	1.47

[0515]

[0516] 표 87에 제공된 팔보시클립의 다양한 용량에 대한 정상-상태 AUC_{0-24}는 하기 식: $AUC_{0-24}=(AUC_{0-10})*2.49655$에 의해 이전에 공개된 연구로부터 상기 제공된 AUC_{0-10} 데이터로부터 추정되었다. AUC 데이터는 산술 평균으로 제시된다.

[0517] **표 87. QD 투여에 대한 팔보시클립의 정상 상태 AUC.**

QD 용량 (mg)	N =	$AUC_{0-10,ss}$ (ng*h/mL)	추정된 $AUC_{0-24,ss}$ (ng*h/mL)	추정된 ($AUC_{0-24,ss}$) /용량 (mg)
25	3	119	297	11.88
50	3	274	684	13.68
75	7	492	1228	16.37
100	3	592	1478	14.78
125	22	724	1807	14.46
150	3	1084	2706	18.04

[0518]

[0519] 표 88에 제공된 리보시클립의 다양한 용량에 대한 정상-상태 AUC_{0-24}는 상기 인용된 이전에 공개된 연구로부터 수득되었다. AUC 데이터는 기하 평균으로 제시된다.

[0520] **표 88. QD 투여에 대한 리보시클립의 정상-상태 AUC.**

QD 용량 (mg)	N =	$AUC_{0-24,ss}$ (h*ng/mL)	($AUC_{0-24,ss}$)/ 용량 (mg)
50	2-3	770	15.40
70	2	1000	14.29
140	3	2490	17.79
260	4	5990	23.04
280	3	6600	23.57
350	4	15300	43.71
400	4	14700	36.75
600	12-14	26600	44.33
750	4-6	22300	29.73
900	10-11	43500	48.33
1200	1	51800	43.17

[0521]

[0522] 표 89에 제공된 아베마시클립의 다양한 BID 용량에 대한 정상-상태 AUC_{0-24}는 상기 인용된 이전에 공개된 연구로부터 수득되었다. AUC 데이터는 기하 평균으로 제시된다.

[0523] **표 89. BID 투여에 대한 아베마시클립의 정상-상태 AUC.**

BID 용량 (mg)	N =	$AUC_{0-24,ss}$ (h*ng/mL)	($AUC_{0-24,ss}$)/ 용량 (mg)
75	3	1300	17.33
100	8	3910	39.10
150	72	4280	28.53
200	52	5520	27.60

[0524]

[0525] 화합물 I은 일관되게 5 이하의 ($AUC_{0-24,ss}$)/용량 값을 가진 반면에, 팔보시클립, 리보시클립 및 아베마시클립에 대해 보고된 것들은 일관되게 5 초과였다.

[0526] 겉보기 분포 부피 (V_d/F)는 200 mg QD의 화합물 II의 형태 B를 투여하였을 때 실시예 1에서 화합물 I에 대해 제

공된 혈장 농도-대-시간 데이터로부터 도출된 말단 속도 상수 (k_e)로부터 계산하였다. 화합물 I, 팔보시클립 및 리보시클립에 대한 겉보기 분포 부피 (V_d/F)의 비교는 표 90에 제공된다.

[0527] **표 90. 화합물 I, 팔보시클립 및 리보시클립에 대한 겉보기 분포 부피 (V_d/F).**

약물	평균 V_d/F (L)
화합물 I, (200 mg QD의 화합물 II)	15200
팔보시클립, (125 mg QD)	2583
리보시클립, (600 mg QD)	1090

[0528]

[0529] **실시예 5. 화합물 II의 형태 B의 QD 투여에 대한 화합물 I의 ($AUC_{0-24,ss}$)/ANC의 계산, 및 ANC에서 평균 % 변화의 분석.**

[0530] 절대 호중구 카운트 (ANC)를 표준 방법을 이용하여 22 일째에 실시예 1에 기재된 대상체로부터 수득된 혈액 샘플로부터 결정하였다. 정상-상태 AUC ($AUC_{0-24,ss}$)를 200 mg, 300 mg, 400 mg 및 500 mg 1일 1회 (QD) 용량의 화합물 II의 형태 B에 대해 실시예 3에 기재된 바와 같이 계산하였다. 표 91에 나타낸 바와 같이, ($AUC_{0-24,ss}$)/ANC는 실험한 모든 용량에 대해 일관되게 1.25 미만이었다. 투여 89 주에 걸쳐 모든 투여 코호트에 대해 조합된 평균 ANC (10^9개 세포/L)는 표 92에 제공된 바와 같이 매우 약간의 변동을 나타내었다.

[0531] **표 91. 화합물 II의 형태 B의 QD 투여에 대한 화합물 I의 ($AUC_{0-24,ss}$)/ANC 비.**

QD 용량 (mg)	N =	평균 $AUC_{0-24,ss}$ (h*ng/mL)	22 일째 ANC, 평균 (세포/mm^3)	($AUC_{0-24,ss}$) /ANC
200	5	229	2260	0.10
300	3	592	1267	0.47
400	6/3*	278	1802	0.15
500	6/3*	607	1338	0.45
650	6/3*	956	1077	0.89

[0532]

[0533] * 이용가능한 ANC 데이터를 갖는 환자의 수/이용가능한 AUC 데이터를 갖는 환자의 수

[0534] **표 92. 화합물 II의 형태 B의 모든 투여 코호트에 대한 시간에 걸친 평균 ANC.**

주	N =	평균 ANC (10^9개 세포/L)
4 (22 일째)	72	1.53
8	63	1.79
12	44	1.87
17	36	1.87
21	31	1.53
25	27	1.55
29	24	1.62
33	20	1.72
37	19	1.77
41	18	1.88
45	16	1.99
49	14	1.72
53	13	1.82
57	12	1.76
61	10	1.63
65	9	1.86
69	8	1.80
73	5	1.96
77	5	1.84
81	3	1.91
85	3	2.00
89	3	2.52

[0535]

[0536] 절대 호중구 카운트 (ANC) 또한 모든 투여 코호트 (200 mg QD, 300 mg QD, 400 mg QD, 500 mg QD, 100 mg BID 및 150 mg BID 용량의 화합물 II의 형태 B)에서 대상체로부터 수득된 혈액 샘플에 대해 결정하였다. 상이한 투여 코호트에 대한 시간에 걸친 평균 ANC 결과가 도 1에 도시된다. 상이한 투여 코호트에 대한 평균 ANC % 변화가 도 2에 도시된다. 표 93은 모든 QD 투여 코호트에 대한 29 일째 평균 ANC % 변화를 도시한다.

[0537] **표 93. 화합물 II의 형태 B의 QD 투여에 의한 기준선으로부터 29 일째 평균 ANC % 변화.**

QD 용량 (mg)	N =	29 일째 평균 ANC % 변화
200	6	-48%
300	3	-66%
400	3	-50%
500	3	-74%

[0538]

[0539] **실시예 6. HR+, HER2- 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 화합물 II의 형태 B 및 폴베스트란트의 조합물의 효능의 평가.**

[0540] 실시예 1로부터의 대상체에서 표적 병변을 하기와 같이 RECIST, 버전 1.1 기준 (Eisenhower 2009)을 이용하여 8주마다 평가하였다:

[0541] **완전 반응 (CR)**: 모든 표적 병변의 소실. 임의의 병리학적 림프절 (표적 또는 비표적이건 간에)은 단축에서 < 10 mm로의 감소를 가져야 한다.

[0542] **부분 반응 (PR)**: 기준선 직경 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소.

[0543] **진행성 질환 (PD)**: 연구에서 최소 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가 (연구

에서 기준선 합계가 가작 작은 경우에는, 이를 포함함). 20%의 상대적인 증가 외에도, 상기 합계는 또한 적어도 5 ㎜의 절대적인 증가를 입증해야 한다. 1개 이상의 새로운 병변의 출현 또한 진행으로 고려되었다.

[0544] **안정한 질환 (SD)**: 연구하는 동안에 가장 작은 직경 합계를 기준으로 하여, PR에 대해 적격이도록 충분한 수축도 없고, PD에 대해 적격이도록 충분한 증가도 없음.

[0545] 반응 상태를 달리 분류하기에 부적절한 정보가 있는 경우에는, 평가할 수 없음 (NE)의 반응 카테고리를 이용하였다.

[0546] 비-표적 병변은 하기 기준을 이용하여 평가하였다:

[0547] **완전 반응 (CR)**: 모든 비표적 병변의 소실 및 종양 마커 수준의 정규화. 모든 림프절은 < 10 ㎜ 단축이어야 한다.

[0548] **비-CR/비-PD**: 1개 이상의 비표적 병변의 지속 및/또는 정상 한계보다 높게 종양 마커 수준의 유지.

[0549] **진행성 질환 (PD)**: 기존 비표적 병변의 명백한 진행 또는 적어도 1개의 새로운 병변의 출현.

[0550] 전체 반응 (OR)은 표 94에 설명된 표적 및 비표적 병변 반응의 조합의 평가에 의해 결정되었다.

[0551] **표 94. 각각의 시점에서 전체 반응의 평가**

표적 병변	비표적 병변	새로운 병변	전체 반응
CR	CR	아니오	CR
CR	비-CR/비-PD	아니오	PR
CR	평가되지 않음	아니오	PR
PR	비-PD/평가되지 않음	아니오	PR
SD	비-PD/평가되지 않음	아니오	SD
NE	비-PD	아니오	NE
PD	임의의	예 또는 아니오	PD
임의의	PD	예 또는 아니오	PD
임의의	임의의	예	PD

[0552]

[0553] 실시예 1로부터의 대상체에 대해 QD 투여의 경우 화합물 II의 형태 B 및 풀베스트란트의 조합물의 임상적 효능을 상기 기준으로 이용하여 평가하였다. 임상적 효능 결과가 표 95에 제시된다. 임상적 이익률 (CBR)은 24 주 초과의 연속 치료 후에 CR, PR 및 SD의 전체 반응을 갖는 환자의 합계를 평가함으로써 결정되었다. 반응에 대한 중앙 시간은 12 주였다.

[0554] **표 95. 화합물 II의 형태 B 및 풀베스트란트의 조합물의 임상적 효능**

전체 반응 (OR)	반응 수준 (%)
PR	4/20 (20%)
SD	13/20 (65%)
PD	3/20 (15%)
CBR (≥ 24 주)	8/14 (57%)

[0555]

[0556] 환자당 표적 병변에 대한 기준선으로부터의 최상의 % 변화의 워터폴 플롯이 도 3에 제공된다. 8 주마다 환자에 의한 표적 병변에 대해 시간에 걸쳐 기준선으로부터의 % 변화의 스파이더 플롯이 도 4에 제공된다. 이들 두 플롯 모두 형태 B의 효과적인 항-종양 활성을 입증한다.

[0557] **실시예 7. 화합물 I은 뮤린 HER^+ ER^+ CBX 모델에서 라파타닙 및 트라스투주맙 조합물의 효능을 증진시킨다.**

[0558] BT474 종양을 함유하는 마우스를 비히클, 화합물 I (56 일 동안 50 mg/kg 경구 1일 1회), 라파티닙 + 트라스투주맙, 또는 화합물 I + 라파티닙 + 트라스투주맙으로 처리하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 종양 성장은 화합물 I 또는 라파티닙 + 트라스투주맙 단독과 비교하여 화합물 I + 트라스투주맙 + 라파티닙의 조합물에 의해 약화되었다. 도 6에 도시된 바와 같이, 전체 생존은 단독에 비해 화합물1 + 라파티닙 + 트라스투주맙의 조합물에 대해 유의하게 증진되었다. 각각의 코호트에 대한 중앙 전체 생존 (OS) 일이 표 96에 제공된다.

[0559] **표 96. 화합물 I 및 라파티닙 + 트라스투주맙의 조합물에 의한 BT474 종양-함유 마우스의 중앙 전체 생존.**

코호트	중앙 OS (일)
비히클	20.5
화합물 I	25
라파타닙 + 트라스투주맙	35.5
화합물 I + 라파타닙 + 트라스투주맙	도달하지 않음

[0560]

[0561] **실시예 8. 화합물 I은 뮤린 $BRAF^{mut}$ 흑색종 PDX 모델에서 다브라페닙의 효능을 증진시킨다.**

[0562] ME-016 종양을 함유하는 마우스를 비히클, 화합물 I (100 mg/kg), 다브라페닙 (25 mg/kg), 트라메티닙 (1 mg/kg), 화합물 I + 다브라페닙, 화합물 I + 트라메티닙, 다브라페닙 + 트라메티닙, 및 화합물 I + 다브라페닙 + 트라메티닙으로 처리하였다. 도 7에 도시된 바와 같이, 화합물 I+다브레피닙+트라메티닙 및 화합물 I + 트라메티닙에 대한 종양 성장이 다른 코호트에 비해 저하되었다. 도 8에 도시된 바와 같이, 전체 생존이 화합물 I + 다브라페닙 (51 일) 및 화합물 I + 다브라페닙 + 트람티닙 (54 일)에 대해 개선되었다. 각각의 코호트에 대한 중앙 전체 생존 (OS) 일은 표 97에 제공된다.

[0563] **표 97. 화합물 I, 다브레피닙 및 트라메티닙의 조합물에 의한 ME-016 종양-함유 마우스의 중앙 전체 생존.**

코호트	중앙 OS (일)
비히클	23.5
화합물 I (100 mg/kg)	42.5
다브레피닙 (25 mg/kg)	32
트라메티닙 (1 mg/kg)	42.5
화합물 I+다브레피닙	51
화합물 I+트라메티닙	정의되지 않음
다브레피닙+트라메티닙	39
화합물 I+다브레피닙+트라메티닙	54

[0564]

[0565] **실시예 9. 화합물 I의 그의 HCl 대응물, 화합물 II로의 전환**

[0566] 화합물 II의 대표적인 합성이 반응식 1에 제공된다.

[0567] **반응식 1**



I II

[0568]

[0569] 화합물 I (0.9 kg, 1.9 몰, 1 eq)을 22 L 플라스크에 충전하고, 수성 2 M 염산 용액 (3.78 L)에 용해시켰다. 용액을 50 ± 5℃로 가열하고, 30 분 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 셀라이트(Celite) 상에서 여과하여 (대안적으로 용액을 0.45 마이크로미터 인라인 여과기를 통해 여과할 수 있음), 화합물 II를 수득하였다. 플라스크를 0.1 M 염산 용액으로 세정하여, 임의의 추가의 화합물 II를 수득하였다. 이어서, 아세톤 (6.44 L)을 천천히 첨가하면서 화합물 II를 50 ± 5℃로 가열하였다. 용액을 50 ± 5℃에서 30 분 동안 교반하고, 온도를 20 ± 5℃로 감소시키고, 2 시간 동안 계속 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 건조시켜, 820.90 g의 화합물 II (82.1% 수율)를 수득하였다. 한 실시양태에서, 아세톤 대신에, 에탄올을 사용한다.

[0570] **실시예 10. 화합물 II의 형태학적 형태**

[0571] 화합물 II의 11가지 독특한 XRPD 패턴 (형태 A-형태 K)을 다양한 용매를 사용하여 결정화 및 슬러리 실험으로부터 수득하였다. 이들 결정화 실험에 대한 조건 및 XRPD 결과는 표 98-101에 제공된다. 단일 용매 결정화 (표 98)는 약한 결정질 형태 또는 형태 A를 생성하였다. 일차 용매로서 물 (표 99) 및 MeOH (표 100)를 사용하는 이성분 용매 결정화는 약한 결정질 형태 및 형태 A, 형태 B, 형태 F, 형태 G 및 형태 H를 생성하였다. 평형 1 및 7 일 후에 슬러리 실험으로부터 회수된 고체 (표 101)를 XRPD에 의해 분석하여 결정질 형태를 결정하였고, 7 일 후에 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D 및 형태 E가 관찰되었다. 도 9는 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 XRPD 패턴을 도시한다. 도 10은 형태 D, 형태 E 및 형태 F의 XRPD 패턴을 도시한다. 도 11은 형태 G 및 형태 H의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0572] **표 98. 단일 용매 결정화 조건 및 결과**

용매	부피 (mL)	온도 (°C)	냉각	침전/ 단리	XRPD
물	2.0	60	느림 (20°C/hr)	혼탁/증발	약한 결정질
MeOH	0.5	60	느림 (20°C/hr)	침전/여과	A
EtOH	4.0	60	느림 (20°C/hr)	침전/여과	A
1-PrOH	4.0	60	느림 (20°C/hr)	침전/여과	약한 결정질
1-BuOH	4.0	60	느림 (20°C/hr)	침전/여과	A
물	2.0	60	빠른 냉각 (4°C)	혼탁/증발	약한 결정질
MeOH	0.5	60	빠른 냉각 (4°C)	침전/여과	약한 결정질
EtOH	4.0	60	빠른 냉각 (4°C)	침전/여과	A
1-PrOH	4.0	60	빠른 냉각 (4°C)	침전/여과	약한 결정질
1-BuOH	4.0	60	빠른 냉각 (4°C)	침전/여과	약한 결정질

[0573]

[0574] **표 99. 일차 용매로서 물을 사용하는 이성분 용매 결정화**

일차 용매/부피 (mL)	온도 (°C)	냉각	반용매/부피 (mL)	침전 / 단리	XRPD
물/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	EtOH/5.0	투명/증발	약한 결정질
물/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	n-PrOH/5.0	투명/증발	약한 결정질
물/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	IPA/5.0	침전/여과	G
물/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	MeCN/5.0	침전/여과	약한 결정질
물/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	THF/3.0	침전/여과	약한 결정질
물/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	아세톤/3.5	침전/여과	G
물/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	EtOH/5.0	투명/증발	약한 결정질
물/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	n-PrOH/5.0	투명/증발	H
물/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	IPA/5.0	침전/여과	B
물/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MeCN/5.0	침전/여과	A
물/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	THF/3.0	침전/여과	G
물/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	아세톤/3.5	침전/여과	B

[0575]

[0576] **표 100. 일차 용매로서 MeOH를 사용하는 이성분 용매 결정화**

일차 용매/부피 (mL)	온도 (℃)	냉각	반용매/부피 (mL)	침전 / 단리	XRPD
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	EtOH/5.0	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	n-PrOH/5.0	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	IPA/2.5	침전/여과	F
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	n-BuOH/5.0	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	MeCN/2.5	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	THF/0.5	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	2- MeTHF/0.1	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	EtOAc/0.2	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	IPAc/0.1	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	빠른 냉각 (4 °C)	아세톤/0.5	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MEK/0.2	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MIBK/0.1	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	DCM/5.0	투명/증발	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	톨루엔/1.5	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MTBE/0.1	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	EtOH/5.0	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	n-PrOH/5.0	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	IPA/2.5	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	n-BuOH/5.0	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MeCN/2.5	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	THF/0.5	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	2- MeTHF/0.1	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	EtOAc/0.2	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	IPAc/0.1	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	아세톤/0.5	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MEK/0.2	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MIBK/0.1	침전/여과	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	DCM/5.0	투명/증발	A
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	톨루엔/1.5	침전/여과	약한 결정질
MeOH/0.5	60.0	느린 냉각 (20 °C/hr)	MTBE/0.1	침전/여과	A

[0577]

[0578] **표 101. 화합물 II의 슬러리 실험**

용매	용매 부피 (mL)	방법	시점 (1 일) XRPD	시점 (7 일) XRPD
IPA	1.0	RT에서 교반	A	F
MeCN	1.0	RT에서 교반	D	D
THF	1.0	RT에서 교반	약한 결정질	E
2-MeTHF	1.0	RT에서 교반	약한 결정질	B
EtOAc	1.0	RT에서 교반	A	C
IPAc	1.0	RT에서 교반	추가의 피크를 갖는 A	B
아세톤	1.0	RT에서 교반	E	B
MEK	1.0	RT에서 교반	약한 결정질	B
MIBK	1.0	RT에서 교반	E	B
톨루엔	1.0	RT에서 교반	E	B
MTBE	1.0	RT에서 교반	A	B
n-헵탄	1.0	RT에서 교반	A	A
c-헥산	1.0	RT에서 교반	A	A

[0579]

[0580] 화합물 II 형태학적 형태의 특징분석

[0581] 화합물 II의 모든 단리된 형태의 특징분석 데이터의 요약이 표 102에 제공된다. 형태 A, B 및 D는 고체 상태 형태로서 평가되었다.

[0582] **표 102. 화합물 II의 형태학적 형태의 특징분석 데이터**

XRPD 패턴	가능한 형태	DSC (°C)	TGA (중량 손실)	1H NMR (DMSO-d_6)	%Cl (API:HCl)
A	수화물	110.3, 275.6, 344.8에서 흡열	66.0°C에서 개시 5.7 wt% 손실, 215.5°C에서 개시 5.4 wt% 손실, 314.0°C에서 개시 6.2 wt% 손실	물 함유	11.1% (1:1.67)*
B	수화물	105.2, 220.8, 265.6, 350.6에서 흡열	60.9°C에서 개시 5.1 wt% 손실, 198.3°C에서 개시 7.2 wt% 손실, 319.6°C에서 개시 7.8 wt% 손실	물 및 잔류 용매 함유	11.90% (1:1.81)
C	EtOAc 용매화물	95.1, 235.6, 257.8, 344.6에서 흡열	72.9°C에서 개시 1.6 wt% 손실, 192.0°C에서 개시 5.1 wt% 손실, 223.4°C에서 개시 0.9 wt% 손실, 306.7°C에서 개시 6.9 wt% 손실	잔류 용매로서 물 및 EtOAc 함유	측정되지 않음
D	수화물	108.3, 266.1, 347.0에서 흡열	68.8°C에서 개시 6.0 wt% 손실, 207.6°C에서 개시 6.0 wt% 손실, 304.9°C에서 개시 3.6 wt% 손실, 324.7°C에서 개시 6.6 wt% 손실	물 및 잔류 용매 함유	12.23% (1:1.87)
E	아세톤 용매화물	70.3, 275.2, 345.9에서 흡열 220.0에서 발열	41.9°C에서 개시 1.0 wt% 손실, 61.5°C에서 개시 1.1 wt% 손실, 93.2°C에서 개시 1.0 wt% 손실, 211.6°C에서 개시 5.0 wt% 손실, 308.5°C에서 개시 5.6 wt% 손실	잔류 용매로서 물 및 아세톤 함유	측정되지 않음
F	불안정한 수화물	73.2, 214.5, 303.4, 329.7에서 흡열 277.8에서 발열	43.7°C에서 개시 8.0 wt% 손실, 190.7°C에서 개시 2.1 wt% 손실, 308.8°C에서 개시 7.6 wt% 손실	물 함유	측정되지 않음

[0583]

XRPD 패턴	가능한 형태	DSC (°C)	TGA (중량 손실)	1H NMR (DMSO-d_6)	%Cl (API:HCl)
G	무수물	81.8, 120.8, 268.2, 347.9에서 흡열	47.2°C에서 개시 4.5 wt% 손실, 86.6°C에서 개시 3.1 wt% 손실, 213.3°C에서 개시 4.5 wt% 손실, 311.2°C에서 개시 4.6 wt% 손실	물 함유	측정되지 않음
H	*n*-PrOH 용매화물	110.5, 225.6, 274.5, 346.3에서 흡열	45.6°C에서 개시 1.9 wt% 손실, 71.9°C에서 개시 4.6 wt% 손실, 187.9°C에서 개시 1.8 wt% 손실, 222.1°C에서 개시 2.2 wt% 손실, 303.0°C에서 개시 3.0 wt% 손실, 325.2°C에서 개시 2.2 wt% 손실	잔류 용매로서 물 및 n-PrOH 함유	측정되지 않음

[0584]

[0585] 한 실시양태에서, 형태 A는 7.4±0.2° , 9.0±0.2° , 또는 12.3±0.2° 2세타에서 적어도 1개의 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.4±0.2° , 또는 9.5±0.2° 2세타에서 적어도 1개의 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서 형태 C는 5.3±0.2° , 또는 7.2±0.2° 2세타에서 적어도 1개의 XRPD 피크를

특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 D는 5.6±0.2° , 또는 8.2±0.2° 2세타에서 적어도 1개의 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 E는 5.5±0.2° , 또는 6.7±0.2° 2세타에서 적어도 1개의 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 E는 5.5±0.2° , 또는 6.7±0.2° 2세타에서 적어도 1개의 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 F는 7.2±0.2° 2세타에서 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 G는 6.7±0.2° 2세타에서 XRPD 피크를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 H는 6.6±0.2° 2세타에서 XRPD 피크를 특징으로 한다.

[0586] **실시예 11. 형태 A, 형태 B 및 형태 D의 동적 증기 흡착 실험**

[0587] 동적 증기 흡착 실험을 형태 A, 형태 B 및 형태 D에 대해 수행하였다. 표 103은 DVS 실험의 결과를 제공한다.

[0588] **표 103. 형태 A, B 및 D의 흡습 데이터**

XRPD (DVS 이전)	60% RH에서 %wt 변화	90% RH에서 % wt 변화	XRPD (DVS 이후)
형태 A	14.9	15.8	형태 K
형태 B	5.8	5.9	형태 B
형태 D	4.4	17.0	형태 K

[0589]

[0590] 형태 A는 흡습 실험에서 불안정한 것으로 확인되었다. 상기 물질은 60% RH에서 14.9 wt% 수분 및 90% RH에서 15.8 wt%를 흡착하였다. 흡습 실험 이후에, 샘플을 60℃ 및 0% RH에서 건조시켰고, 건조된 샘플의 XRPD 분석의 결과는 새로운 형태 (형태 K)를 나타내었다. 형태 A의 DVS 분석은 도 12a에 도시된다. 형태 D는 또한 흡습 실험에서 불안정한 것으로 확인되었다. 상기 물질은 60% RH에서 4.4 wt% 수분 및 90% RH에서 17.0 wt%를 흡착하였다. 흡습 실험 이후에, 샘플을 60℃ 및 0% RH에서 건조시켰고, 건조된 샘플의 XRPD 분석의 결과는 형태 K를 나타내었다. 형태 D의 DVS 분석은 도 12b에 도시된다.

[0591] 형태 A 및 형태 D와는 달리, 형태 B는 흡습 실험에서 안정하였다. 상기 물질은 60% RH에서 5.8 wt% 수분 및 90% RH에서 5.9 wt%를 흡착하였다. 60℃ 및 0% RH에서 2 시간 동안 건조시킨 후, XRPD 패턴은 형태 B로서 변하지 않고 유지되었다. 형태 B의 DVS 분석은 도 12c에 도시된다.

[0592] 도 13a은 DVS 분석 이전의 형태 A 및 DVS로부터 생성된 새로운 패턴 (형태 K)의 XRPD 패턴의 비교이다. 도 13b는 DVS 이전의 형태 D 및 DVS 이후에 생성된 패턴 (형태 K)의 XRPD 패턴의 비교이다.

[0593] **실시예 12. 열 스트레스하에 형태 A, B 및 D의 안정성 연구**

[0594] 형태 A, B 및 D를 60℃로 유지되는 오븐에서 7 일 동안 보관하였다. 형태 B 또는 형태 D에 대해 XRPD 패턴에서의 변화가 관찰되지 않았다. 안정성 연구의 종결시에 형태 A에 대한 새로운 패턴이 확인되었지만, 실온에서 3 일 동안 평형시킨 후에, 새로운 형태의 XRPD는 형태 A로 다시 전환된 것으로 나타났다. 도 14는 형태 A, 형태 B 및 형태 D의 XRPD 패턴을 기준 물질과 비교한다. 도 14는 또한 열 스트레스에 형태 A를 노출시켜 생성된 새로운 패턴을 실온에서 추가 3 일 후에 생성된 형태 A 패턴과 함께 도시한다.

[0595] **실시예 13. 화합물 II로부터 형태 B를 생성하기 위한 재결정화 절차**

[0596] 크로마토그래피 순도를 개선시키기 위한 절차를 정의하기 위해 재결정화 연구를 수행하였다. 표 104의 모든 재결정화 절차는 화합물 II를 진한 HCl에 용해시킨 다음, 항-용매, 아세톤을 첨가하는 것을 수반하였다. 과정에서의 차이가 미묘하지만, 그들의 결과의 측면에서는 중요하다.

[0597] **재결정화 과정 1**: 화합물 I을 적절한 크기의 플라스크 또는 반응기에 충전하고, 수성 염산 용액에 용해시키고, 적어도 55 ± 10℃로 가열하였다. 용액을 약 45 분 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 인라인 여과기를 통해 여과하였다. 아세톤을 1 시간 과정에 걸쳐 55 ± 10℃에서 첨가하고, 용액을 약 추가 1 시간 동안 교반하였다. 온도를 약 25 ± 5℃로 감소시켰고, 용액을 적어도 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 건조시켜, 화합물 II 형태 B를 수득하였다.

[0598] **재결정화 과정 2**: 화합물 I을 적절한 크기의 플라스크 또는 반응기에 충전하고, 수성 염산 용액에 용해시키고, 적어도 55 ± 10℃로 가열하였다. 용액을 약 45 분 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 인라인 여과기를 통해 여과하였다. 온도를 약 25 ± 5℃로 감소시켰고, 용액을 적어도 2 시간 동안 교반하였다. 아세톤을 1 시간 과정

에 걸쳐 25 ± 5℃에서 첨가하고, 용액을 약 추가 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 건조시켜, 화합물 II 형태 D를 수득하였다.

[0599] **재결정화 과정 3**: 화합물 I을 적절한 크기의 플라스크 또는 반응기에 충전하고, 수성 염산 용액에 용해시키고, 적어도 55 ± 10℃로 가열하였다. 용액을 약 45 분 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 인라인 여과기를 통해 여과하였다. 온도를 약 25 ± 5℃로 감소시켰고, 용액을 적어도 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 건조시켜, 화합물 II 형태 D를 수득하였다.

[0600] **표 104. 화합물 I로부터 크로마토그래피 불순물의 퍼징에 대한 결정화 절차의 효과**

		재결정화 과정 1	재결정화 과정 2	재결정화 과정 3
RRT	**% 면적**	**% 면적**	**% 면적**	**% 면적**
1.11	1.13	1.11	0.87	0.27
1.37	0.14	0.15	0.13	ND
1.62	0.14	ND	0.13	ND

[0601]

[0602] 표 104에 제시된 실험을 수행하는 동안, 모든 재결정화 과정이 바람직한 고체 상태 형태인 형태 B를 생성하지는 않는다는 것이 밝혀졌다. 구체적으로, 재결정화 과정 2 및 3은 상이한 고체 상태 형태 (추정상 형태 D)를 생성하는 반면에, 재결정화 1은 형태 B를 재현가능하게 제공하였다. 한 실시양태에서, 화합물 II를 재결정화 절차 2 및 3에 의해 형태 D로 전환시키고, 형태 D를 재결정화 과정 1에 의해 형태 B로 전환시킨다.

[0603] **실시예 14. 화합물 II, 형태학적 형태 B의 XRPD 분석**

[0604] 옵틱스(Optix) 긴 미세-초점 공급원을 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 이용하여 패널리티컬 엑스퍼트 프로 엠피디(PANalytical X'Pert PRO MPD) 회절계에 의해 형태 B의 XRPD 패턴을 수집하였다. 타원형의 다층 거울을 사용하여, 시편을 통해 검출기 상으로 Cu Kα X-선을 집중시켰다. 분석하기 전에, 실리콘 시편 (NIST SRM 640e)을 분석하여, Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증된 위치와 일치함을 검증하였다. 샘플을 3 μm 두께의 필름 사이에 넣고, 투과 기하학으로 분석하였다. 공기에 의해 생성된 백그라운드를 최소화하기 위해, 빔스탑, 짧은 산란 방지 연장부 및 산란 방지 칼날을 이용하였다. 축 발산으로부터 확장을 최소화하기 위해, 입사 및 회절 빔에 대한 솔러 슬릿을 이용하였다. 시편으로부터 240 mm에 위치하는 스캐닝 위치-민감성 검출기 (엑스셀러레이터(X'Celerator)) 및 데이터 수집기 소프트웨어 v. 2.2b를 이용하여 회절 패턴을 수집하였다. 각각의 패턴에 대한 데이터 획득 파라미터는 거울 앞에 있는 발산 슬릿 (DS)을 비롯하여 이 보고서의 데이터 섹션에서의 영상 위에 제시된다.

[0605] 인덱싱 용액과 함께 순수한 형태 B의 XRPD 패턴이 도 15에 도시된다. 순수한 형태 B XRPD 패턴은 예리한 피크를 나타내었고, 이는 샘플이 결정질 물질로 구성되었음을 나타낸다. XRPD 인덱싱 용액으로부터 허용된 피크 위치는 6.5, 8.1, 9.4, 9.6, 10.2, 10.6, 11.2, 12.2, 12.9, 13.0, 13.3, 13.4, 14.0, 14.4, 14.6, 15.0, 15.9, 16.2, 16.4, 16.5, 16.8, 18.1, 18.4, 18.5, 18.6, 18.6, 18.9, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 20.4, 20.6, 21.3, 21.4, 21.8, 22.0, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5, 22.8, 23.0, 23.1, 23.4, 23.8, 24.1, 24.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 25.4, 25.6, 25.7, 25.9, 26.0, 26.1, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27.2, 27.3, 27.5, 27.6, 27.7, 27.9, 28.3, 28.4, 28.5, 28.7, 28.9, 29.0, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 30.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7, 30.9, 31.2, 31.5, 31.6, 31.7, 31.8, 31.9, 32.0, 32.2, 32.3, 32.4, 32.5, 32.6, 32.7, 32.8, 33.1, 33.2, 33.3, 33.6, 33.7, 33.8, 34.0, 34.1, 34.2, 34.3, 34.6, 34.7, 34.8, 35.0 35.2, 35.3, 35.5, 35.6, 35.9, 36.0, 36.2, 36.5, 36.6, 36.7, 36.8, 36.9, 37.1, 37.2, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 37.7, 37.8, 37.9, 38.2, 38.3, 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 38.8, 38.9, 39.0, 39.1, 39.2, 39.3, 39.4, 39.5, 39.6, 39.7, 39.8, 39.9, 및 40.0° 2Θ이다.

[0606] 예를 들어, 형태 B의 XRPD는 다음과 같이 인덱싱될 수 있다: 6.47, 8.08, 9.42, 9.59, 10.18, 10.62, 11.22, 12.17, 12.91, 12.97, 13.27, 13.37, 14.03, 14.37, 14.63, 15.02, 15.93, 16.20, 16.35, 16.43, 16.47, 16.81, 18.10, 18.35, 18.41, 18.50, 18.55, 18.6,0 18.91, 19.11, 19.15, 19.24, 19.34, 19.43, 19.51, 19.61, 19.65, 19.76, 19.85, 19.90, 20.44, 20.61, 21.34, 21.43, 21.84, 21.95, 22.17, 22.28, 22.30, 22.33, 22.44, 22.54, 22.76, 22.81, 22.97, 23.00, 23.11, 23.42, 23.80, 24.11, 24.22, 24.34, 24.38, 24.40, 24.48, 24.56, 24.57, 25.40, 25.56, 25.57, 25.59, 25.72, 25.74, 25.94, 25.99, 26.11, 26.28, 26.29, 26.37, 26.51, 26.58, 26.61, 26.73, 26.81, 26.92, 27.15, 27.19, 27.23, 27.31, 27.49, 27.57, 27.61, 27.71, 27.88, 27.94, 28.27, 28.41, 28.53, 28.71, 28.74 28.86, 28.94, 28.98, 29.03, 29.06,

29.08, 29.25, 29.30, 29.38, 29.51, 29.57, 29.61, 29.70, 29.73, 29.75, 29.90, 29.95, 30.31, 30.38, 30.42, 30.54, 30.55, 30.66, 30.73, 30.85, 30.87, 30.89, 31.23, 31.51, 31.55, 31.61, 31.70, 31.76, 31.77, 31.80, 31.81, 31.82, 31.82, 31.90, 31.91, 31.95, 32.17, 32.21, 32.23, 32.25, 32.36, 32.37, 32.43, 32.53, 32.54, 32.56, 32.61, 32.73, 32.80, 32.82, 33.05, 33.13, 33.17, 33.22, 33.28, 33.30, 33.60, 33.65, 33.71, 33.76, 33.77, 33.99, 34.01, 34.01, 34.05, 34.10, 34.17, 34.29, 34.55, 34.60, 34.62, 34.63, 34.68, 34.75, 34.76, 35.03, 35.16, 35.19, 35.21, 35.25, 35.31, 35.46, 35.61, 35.63, 35.85, 35.86, 35.90, 35.97, 36.19, 36.45, 36.56, 36.58, 36.67, 36.68, 36.70, 36.71, 36.77, 36.85, 36.87, 36.90, 37.09, 37.19, 37.27, 37.28, 37.29, 37.32, 37.33, 37.37, 37.38, 37.48, 37.48, 37.50, 37.51, 37.54, 37.61, 37.64, 37.65, 37.68, 37.69, 37.71, 37.74, 37.74, 37.76, 37.81, 37.83, 37.93, 37.94, 38.15, 38.19, 38.32, 38.36, 38.39, 38.46, 38.59, 38.63, 38.69, 38.76, 38.79, 38.85, 38.87, 38.88, 38.96, 38.98, 39.02, 39.05, 39.19, 39.27, 39.33, 39.36, 39.39, 39.43, 39.44, 39.53, 39.53, 39.6, 39.61, 39.70, 39.71, 39.72, 39.82, 39.87, 39.9, 및 39.98 ° 2Θ.

[0607] 형태 B에 대해 관찰된 피크는 9.5±0.2, 18.1±0.2, 19.3±0.2, 22.4±0.2, 26.6±0.2, 및 27.7±0.2, ° 2Θ를 포함한다.

[0608] 막대로 표시된 허용된 피크 위치와 관찰된 피크 사이의 일치는 일관된 단위 셀 측정을 나타내었다. 패턴의 성공적인 인덱싱은, 샘플이 주로 단일 결정질 상으로 구성되었음을 나타내었다. 배정된 소멸 기호, 단위 셀 파라미터, 및 도출된 양과 일치하는 공간 군이 표 105에 제공된다.

[0609] **표 105. 화합물 II, 형태 B의 XRPD의 파라미터**

브라바이스 유형	C-중심 단사정
a [Å]	27.719
b [Å]	9.796
c [Å]	22.221
α [deg]	90
β [deg]	100.16
γ [deg]	90
부피 [Å^3/세포]	5,939.0
키랄 함량	명시되지 않음
소멸 기호	C 1 c 1
공간 군(들)	Cc (9), C2/c (15)

[0610]

[0611] 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.9±0.2°, 및 22.4±0.2° 로부터 선택된 적어도 2개의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.9±0.2°, 및 22.4±0.2° 로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.9±0.2°, 및 22.4±0.2° 로부터 선택된 적어도 4개의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.9±0.2°, 및 22.4±0.2° 로부터 선택된 적어도 5개의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.9±0.2°, 및 22.4±0.2° 로부터 선택된 적어도 6개의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 6.5±0.2°, 9.5±0.2°, 14.0±0.2°, 14.4±0.2°, 18.1±0.2°, 19.9±0.2°, 및 22.4±0.2° 로부터 선택된 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 형태 B는 적어도 9.5±0.4° 의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0612] **실시예 15. 25℃ / 60% RH 및 40℃ / 75% RH 조건에서 형태 B의 6 및 12 개월 안정성 연구**

[0613] 형태 B를 25℃ / 60% RH에서 12 개월 동안 및 40℃ / 75% RH에서 6 개월 동안 보관하였다.

[0614] 표 106은 25℃ / 60% RH 보관 조건으로부터의 결과를 도시하고, 표 107은 40℃ / 75% RH에서의 결과를 도시한다. 두 조건 모두에서, 형태 B는 99.5% 순수하고, XRPD 스펙트럼은 연구된 가장 긴 시점에서 기준 스펙

트럼과 일치하였다.

[0615] **표 106. 25℃ / 60% RH 조건에서 12 개월 안정성 연구**

시험	보관 시간				
	0M	3M	6M	9M	12M
외형	황색 고체	황색 고체	황색 고체	황색 고체	황색 고체
수분 (%)	4.9%	4.07%	7.53%	7.29%	7.48%
XRPD	형태 B	N/A	N/A	N/A	형태 B
HPLC 순도	99.5%	99.5%	99.5%	99.6%	99.5%

[0616]

[0617] **표 107. 40℃ / 75% RH 조건에서 6 개월 안정성 연구**

시험	보관 시간			
	0M	1M	3M	6M
외형	황색 고체	황색 고체	황색 고체	황색 고체
수분 (%)	4.9%	2.75%	7.47%	7.53%
XRPD	형태 B	N/A	형태 B	형태 B
HPLC 순도	99.5%	99.5%	99.5%	99.5%

[0618]

[0619] **실시예 16. 불순한 형태 B 물질에서 순수한 형태 B 물질로의 전환**

[0620] 순수한 형태 B를 불순한 형태 B (형태 B 외에도 미지 형태의 잔량을 함유하는 것을 특징으로 하는 물질)로부터 단리하였다. 불순한 형태 B와 순수한 형태 B 사이의 XRPD 패턴에서의 차이가 도 16에 도시된다. (하기 기재된 실험에서, 순수한 형태 B는 실시예 14에서 특징분석된 형태 B임). 대략 4.0 및 5.6°의 2-세타 각도에서 피크가 부재하는 것을 제외하고는, 순수한 형태 B의 패턴은 불순한 형태 B의 패턴과 시각적으로 유사하다. XRPD 분석에서 공통되는 바와 같이, 바람직한 배향 및/또는 입자 통계 효과로 인한 것일 수 있는 상대 피크 강도에서의 차이도 있다.

[0621] 용해도 연구, 소규모 스카우팅(scouting) 실험, 및 건조 조건에 의한 실험을 먼저 수행하여, 순수한 형태 B로의 전환에 적합한 조건을 확인하였다. TG-IR 특징분석을 형태 B의 수많은 단리된 샘플에 대해 수행하였다. 조건을 확인한 후에, 하기에 보다 상세하게 기재된 바와 같이 불순한 물질로부터 순수한 물질로의 전환을 물:아세톤 1:2 (v/v) 슬러리 중에서 125 mg/mL 농도 및 30℃에서 43 시간 동안 수행하였다.

[0622] *재결정화에 적합한 조건의 개발을 위한 용해도 추정 실험*

[0623] 불순한 형태 B의 용해도 추정은 시각적 관찰을 수반하는 분취량 첨가 방법을 이용하여 다양한 주로 HCl 산성 수성 아세톤 용매 혼합물 중에서 시도하였다. 시각적 관찰에 의해 판단되는 완전 용해가 달성될 때까지 주위 온도에서 진탕시키면서 (전형적으로 초음파 처리) 다양한 용매 또는 희석제/유기 용매 혼합물의 분취량을 측정된 양의 불순한 형태 B에 첨가하였다. 용해도는 용액을 제공하기 위해 사용된 총 용매를 기준으로 계산하였고, 실제 용해도는 사용된 용매 부분의 부피 또는 느린 용해 속도로 인해 더 클 수 있다. 시각적 평가에 의해 결정시 용해가 발생하지 않은 경우에는, 값을 "<"로 보고하였다. 첫번째 분취량에서 용해가 발생한 경우에는, 값을 ">"로 보고하였다. 수득된 샘플의 흐림으로 인해, 효과적인 용해도 추정을 판단하기가 어려웠다. 일반적으로, 불순한 형태 B는 시험한 용매 혼합물에서 매우 제한된 용해도 (3-7 mg/mL)를 나타내었다 (표 108).

[0624] **표 108. 불순한 형태 B의 대략적인 용해도**

용매/ 용매계	온도 (°C)	용해도[a] (mg/mL)	관찰
1 M HCl: 아세톤 20:80	주위	< 1	고체로 유지됨
0.5 M HCl:아세톤 20:80	주위	< 1	고체로 유지됨
0.1 M HCl:아세톤 20:80	주위	< 1	고체로 유지됨
1 M HCl: 아세톤 10:90	주위	< 1	고체로 유지됨
0.5M HCl: 아세톤 10:90	주위	< 1	고체로 유지됨
1 M HCl: 아세톤 5:95	주위	< 1	고체로 유지됨
1 M HCl: 아세톤 33:67	주위	2	흐린 용액
1 M HCl: 아세톤 50:50	주위	4	흐린 용액
1 M HCl: 아세톤 60:40	주위	4	흐린 용액
1 M HCl: 아세톤 67:33	주위	6	흐린 용액
1.0 M HCl:아세톤 75:25	주위	7	흐린 용액
2.0 M HCl	주위	4	흐린 용액
5.0 M HCl	주위	3	흐린 용액
물	주위	< 7	고체로 유지됨
물: 아세톤 1:2	주위	3	흐린 용액
물: 아세톤 3:1	주위	< 3	고체로 유지됨
5.0 M HCl: 물 1:2	주위	7	투명한 용액

[0625]

[0626] [a] 용해도는 용액을 제공하기 위해 사용된 총 용매를 기준으로 계산하였고, 실제 용해도는 사용된 용매 부분의 부피 또는 느린 용해 속도로 인해 더 클 수 있다. 값을 정수로 반올림한다. 시각적 평가에 의해 결정시 용해가 발생하지 않은 경우에는, 값을 "<"로 보고한다. 첫번째 분취량의 첨가 이후에 시각적 평가에 의해 용해가 발생한 경우에는, 값을 ">"로 보고한다.

[0627] *재결정화에 적합한 조건의 개발에 대한 소규모 스카우팅 실험*

[0628] 대략 16가지 소규모 슬러리 실험을 슬러리 농도, 온도, HCl 산 몰 농도, 및 수성 아세톤 혼합물에서 함량, 뿐만 아니라 물 함량을 변화시킴으로써 수행하였다. 불순한 형태 B의 슬러리를 주어진 용매계 중에서 표적화된 계산된 농도에서 주위 또는 상승된 온도에서 다양한 시간/기간 동안 수행하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리하고, XRPD 분석을 위해 제공하였다. 구체적인 실험 조건은 표 109에 설명되어 있고, 용매계 비는 부피에 의한 것이다. 주위 온도에서 산성 수성 아세톤 혼합물 중에서의 슬러리 (샘플 1, 2 및 4)는 불순한 형태 B를 순수한 형태 B로 전환시키는데 실패하였다. 도 18은 샘플 1 및 4의 XRPD 패턴을 실험의 출발 물질인 불순한 형태 B의 XRPD 패턴과 비교한다. 도 18은 또한 샘플 1 및 4를 실시예 14에서 이전에 특징분석된 순수한 형태 B 물질과 비교한다.

[0629] 50℃의 상승된 온도에서 산성 수성 아세톤 혼합물 중에서의 슬러리 (샘플 3 및 5)는 2개의 넓은 낮은 각도 피크를 갖는 무질서한 물질을 생성하였고, 이 물질은 잠재적인 중간상을 시사하였다. 도 19는 샘플 3 및 5의 XRPD 패턴을 실험의 출발 물질인 불순한 형태 B, 및 순수한 형태 B와 비교한다. 비교 목적을 위해, 샘플을 형태 B의 두번째 불순한 샘플 (도 19에서 불순한 형태 B 샘플 2)과도 비교하였다. 이 두번째 불순한 형태 B는 실시예 8에서 이전에 기재된 불순한 형태 B에 비해 더 많은 양의 미지 형태를 함유하였다. HCl의 몰 농도를 0.1 M (샘

플 3)에서 0.5 M (샘플 5)로 증가시킬 때, 이들 두 피크의 강도 또한 증가하였다.

[0630] 몇몇 슬러리 실험을 불순한 형태 B에서 출발하고 물:아세톤 비, 슬러리 농도, 및 시간을 변화시키면서 물:아세톤 용매계 중에서 수행하였다. 초기 슬러리 결과를 기준으로 하여, 주위 온도에서 1:2 (v/v) 물:아세톤 중에서의 실험을 16 시간 (샘플 6) 및 20.5 시간 (샘플 7) 후에 취한 분취량을 이용하여 수행하였다. 이 용매계 중에서 슬러리를 100-125 mg/mL의 농도 및 주위 온도에서 수행하였다. 생성된 물질의 XRPD 패턴은 순수한 형태 B와 일치하였다 (도 20). 물:아세톤 (1:2) 용매계의 사용은 건조시키지 않고 진공 여과에 의해 단리된 고체에 대해 계산된 78-79%의 낮은 수율을 나타내었다.

[0631] 수율을 개선시키기 위해, 물:아세톤 1:3 (v/v)을 150 mg/mL 농도 (샘플 13 및 14)에서 사용하였지만, 심지어 4 일 후에도 전환이 완료되지 않았다 (도 21). 따라서, 한 실험을 물:아세톤 1:2 (v/v) 슬러리를 사용하여 18 시간 동안 수행한 다음, 물: 아세톤 1:4 (v/v) 비에 도달하도록 아세톤을 첨가한 후, 4 시간 동안 슬러리화시켰다 (샘플 12). 생성된 물질의 XRPD 패턴은 형태 B와 일치하였지만, 원치않는 피크 중 하나는 3.95 ° 2Θ에서 4.2 ° 2Θ로의 이동을 나타내었다 (도 21).

[0632] **표 109. 소규모 슬러리 실험 조건 및 결과**

샘플 ID	용매계[a]	조건	관찰	XRPD 결과
1	0.5 M HCl:아세톤 1:1	100 mg/mL 슬러리, RT, 3일	어두운 황색 고체	B + 3.95 °2θ 및 5.55 °2θ에서 넓은 피크
2	2.0 M HCl	150 mg/mL 슬러리, RT, 3일	연한 황색 고체	B + A
3	0.1 M HCl:아세톤 75:25	100 mg/mL	황색 오렌지색 이동성 현탁액	무질서한 물질에서 2개의 낮은 각도 피크
4	0.1 M HCl:아세톤 1:2	슬러리, 50°C, 15 h	밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B + 3.95°2θ에서 넓은 피크
5	0.5 M HCl:아세톤 50:50	100 mg/mL 슬러리, RT, 16 h	어두운 오렌지색 이동성 현탁액	무질서한 물질에서 2개의 낮은 각도 피크
6	물:아세톤 1:2	100 mg/mL 슬러리, RT, 16 h	밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B
7		100 mg/mL 슬러리, RT, 20.5 h	밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B
8		100 mg/mL 슬러리, RT, 5 일	밝은 황색 이동성 현탁액	분석되지 않음
9	물:아세톤 1:2	150 mg/mL 슬러리, RT, 20 h		형태 B + 4.2 °2θ에서 넓은 더 작은 피크
10		150 mg/mL 슬러리, RT, 4일	용매 라인 아래에 오렌지색 고체의 리본을 갖는 밝은 황색 현탁액	분석되지 않음
11	물:아세톤 1:2	125 mg/mL 슬러리, RT, 20 h	밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B
12	1. 물:아세톤 1:2 2. 물:아세톤 1:4	1. 125 mg/mL, 슬러리, RT, 18h	1. 밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B + 4.27 °2θ에서 작은 넓은 피크

[0633]

샘플 ID	용매계[a]	조건	관찰	XRPD 결과
		2. H2O:아세톤 1:4에 도달하도록 아세톤 첨가 3. 슬러리, RT, 4 h	2.관찰 없음 3. 밝은 황색 이동성 현탁액	
13	물:아세톤 1:3	150 mg/mL 슬러리, RT, 20 h		형태 B + 4.2 °2θ 및 5.9 °2θ에서 넓은 피크
14		150 mg/mL 슬러리, RT, 4일	용매 라인 아래에 오렌지색 고체의 미세한 고리를 갖는 밝은 황색 현탁액	형태 B + 4.2 °2θ 및 5.7 °2θ에서 넓은 피크
15	0.1 M HCl:EtOH 1:9	100 mg/mL 슬러리, RT, 16 h	밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B + 3.95°2θ에서 넓은 피크
16		100 mg/mL 슬러리, RT, 20.5 h	밝은 황색 이동성 현탁액	형태 B + 3.95°2θ에서 넓은 피크

[0634]

[0635] *Lara 제어된 실험실 반응기 슬러리 실험*

[0636] 불순한 형태 B에서 순수한 형태 B로의 전환에 적용가능한 조건을 입증하기 위해 몇몇 규모 증가 실험을 수행하였다. 테플론(Teflon) 앵커 임펠러, 줄라보(Julabo) 온도 제어 장치, 및 실험하는 동안 반응기 온도를 모니터링하기 위한 온도 프로브를 구비한 1 L 둥근-바닥 제어된 실험실 반응기 (Radleys Lara CLR)를 사용하여 슬러리 전환 실험을 수행하였다. 줄라보 FP50 온도 제어 장치는 줄라보 열 C10 유체를 함유하였고, 반응기 온도는 K-유형 PTFE 온도 프로브로 측정하였다. 실험은 Lara 제어 소프트웨어 버전 2.3.5.0에 의해 수행하였다. 소프트웨어는 순환기 온도, 용기 온도, 및 교반 속도를 추적하였고, 실험하는 동안 1/10 초마다 판독치를 기록하였다.

[0637] 반응기 용기를 471 mL의 물:아세톤 1:2 (v/v) 용매계 중에서 불순한 형태 B의 고체 (58.86 g)로 충전하여, 125 mg/mL 슬러리 농도를 달성하였다 (샘플 20-23). 생성된 슬러리를 30℃에서 43 시간 이하 동안 400 rpm의 교반 속도에서 교반하였다. 슬러리를 30 분에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 반응기 용기로부터 방출시킨 직후에, 천천히 여과시켜 (한 방울씩), 건조시켰다. 물:아세톤 1:2 (v/v) 세척 용액을 사전에 제조하였고, 여과 케이크를 한번에 세척하기 위해 사용하였다.

[0638] 일반적으로 20 시간째에 및 필요한 경우 더 이후 시점에 흡인을 수행하였다 (표 110). 규모 증가 실험은, 더 긴 시간 및 약간 상승된 온도 (주위 온도 내지 30℃)가 더 큰 규모에서 불순한 형태 B를 순수한 형태 B로 완전히 전환시키기 위해 필요하였음을 나타내었다. 샘플 22는 순수한 형태 B로 전환된 반면에, 샘플 21 및 23은 분석되지 안았다. 샘플 20은 형태 B를 나타내었지만, 4.2 ° 2Θ에서 넓은 피크 또한 관찰되었다.

[0639] **표 110. 규모 증가 슬러리 실험 조건 및 XRPD 결과**

샘플 ID	용매계 (v/v)	조건	XRPD 결과
17	물:아세톤 30:70	125 mg/mL 슬러리, RT, 18 h	B + 4.2 °2θ 및 5.8 °2θ에서 넓은 피크
18		125 mg/mL 슬러리, RT, 23 h	B + 4.2 °2θ에서 넓은 피크
19		125 mg/mL 슬러리, RT, 30 h	B + 4.2 °2θ 및 5.8 °2θ에서 넓은 피크
20	물:아세톤 1:2	125 mg/mL 슬러리, RT, 20 h	B + 4.2 °2θ에서 넓은 피크
21		125 mg/mL 슬러리, RT, 45 h	분석되지 않음
22		125 mg/mL 슬러리, 30°C, 20 h	형태 B
23		125 mg/mL 슬러리, 30°C, 20.5 h	분석되지 않음

[0640]

[0641] *화합물 II, 형태 B의 TG-IR 특징분석*

[0642] 티에이 인스트루먼트(TA Instrument) Q5000 열중량 분석기를 사용하여 TG 분석을 수행하였다. 온도 보정은 니켈 및 알루멜을 사용하여 수행하였다. 샘플을 백금 팬에 놓고, TG 퍼니스에 넣었다. 퍼니스를 질소 퍼지하에 10℃/min의 속도로 350℃로 가열하였다.

[0643] 에버-글로(Ever-Glo) mid/far IR 공급원, 브로민화칼륨 (KBr) 빔스플리터, 및 수은 카드뮴 텔루라이드 (MCT-A) 검출기를 구비한 마그나(Magna)-IR 560® 푸리에(Fourier) 변환 적외선 (FT- IR) 분광기 (써모 니콜렛(Thermo Nicolet))에 접속된 티에이 인스트루먼츠 Q5000 IR 열중량 (TG) 분석기 상에서 열중량 적외선 (TG-IR) 분석을 수행하였다. 폴리스티렌을 사용하여 FT-IR 파장 검증을 수행하였고, TG 보정 표준은 니켈 및 알루멜™이었다. 샘플을 백금 샘플 팬에 놓고, 팬을 TG 퍼니스에 삽입하였다. TG 장비를 먼저 시작하였고, 그 직후에 FT-IR 장비를 시작하였다. TG 장비를 퍼지 및 밸런스 각각에 대해 90 및 10 cc/분에서 헬륨의 흐름하에 작동시켰다. 퍼니스를 헬륨하에 20℃/분의 속도로 대략 140℃의 최종 온도로 가열하였다. IR 스펙트럼을 대략 7.5 분 동안 대략 32 초마다 수집하였다. 각각의 IR 스펙트럼은 4 cm^{-1}의 스펙트럼 분해능에서 수집된 32개의 공동-추가된 스캔이었다. 고분해능 니콜렛 증기 상 스펙트럼 라이브러리를 조사하여 휘발분을 확인하였다.

[0644] 염화수소의 잠재적인 방출을 모니터링함으로써 상승된 온도에서 형태 B의 안정성을 연구하기 위해 주위 온도에서 20 시간 동안 순수한 형태 B (소규모 슬러리 실험으로부터의 샘플 11)에 대해 TG-IR 실험을 수행하였다.

[0645] TG 데이터는 33-137℃에서 6.4% 중량 손실을 나타내었다 (도 22). 시간과 온도 사이의 상관관계가 표 111에 제시된다. TG-IR 실험 동안에 수집된 IR 스펙트럼의 시리즈는 도 23 및 도 24에 제시된다. 스펙트럼은 물만이 휘발분으로 검출되었고, 염화수소는 방출되지 않았음을 입증하였다.

[0646] **표 111. 화합물 II, 형태 B의 TG-IR에 대한 시간과 온도 사이의 상관관계**

시간 (분)	온도 (°C)	중량 (%)
0.13	33.00	99.98
0.38	36.60	99.93
0.55	40.20	99.87
0.73	43.80	99.77
0.90	47.40	99.63
1.08	51.00	99.46
1.25	54.60	99.26
1.43	58.20	99.03
1.61	61.80	98.79
1.78	65.40	98.52
1.96	69.00	98.22
2.14	72.60	97.86
2.32	76.20	97.44
2.50	79.80	96.95
2.68	83.40	96.45
2.86	87.00	95.97
3.04	90.60	95.57
3.23	94.20	95.23
3.41	97.80	94.95
3.59	101.40	94.71
3.77	105.00	94.50
3.95	108.60	94.32
4.13	112.20	94.18
4.31	115.80	94.06
4.50	119.40	93.96
4.68	123.00	93.86
4.86	126.60	93.78
5.04	130.20	93.71
5.22	133.80	93.65

[0647]

[0648] *화합물 II, 형태 B의 건조 실험*

[0649] 이전의 실험으로부터 칭량된 양의 불순한 형태 B 및 순수한 형태 B 샘플 (샘플 14, 8, 11, 19, 21 및 23)을 주위 또는 상승된 온도에서 대략 14 in Hg 내지 27-28 in Hg의 다양한 진공 수준을 이용하여 진공 건조시켰다. XRPD 분석을 위해 제공하기 전에 생성된 물질을 칭량하였다.

[0650] 2개의 샘플 (샘플 14 및 8)을 40℃에서 15 시간 동안 진공 건조시켰고 (대략 29 in Hg), 대략 7.4% 중량 손실을 입증하였다. 샘플 중 하나 (샘플 8)를 XRPD에 의해 분석하였고, 형태 B와 일치하지 않는 새로운 결정질 XRPD 패턴이 수득되었다 (도 25).

[0651] 샘플 11을 주위 온도에서 0.5 시간 동안 진공 건조시켰고 (대략 14 in Hg), 이는 1.8 % 중량 손실을 입증하였다 (건조 전후에 샘플을 칭량하여 계산됨). 생성된 물질의 XRPD 패턴은 형태 B와 일치하였지만, XRPD 패턴에서 몇몇 피크 위치의 미세한 이동이 관찰되었다 (도 26). 유의한 피크 이동이 주위 온도에서 1 시간 동안 진공 건조시킨 (대략 27-28 in Hg) 샘플 23의 XRPD 패턴에서 관찰되었고 (도 26), 이는 4.7 % 중량 손실을 입증하였다 (건조 전후에 샘플을 칭량하여 계산됨).

[0652] **표 112. 화합물 II, 형태 B에 대한 건조 조건 및 결과**

샘플 공급원	조건	중량 손실 (건조 전후의 중량에 의해 계산됨)	XRPD 결과
샘플 14	진공 오븐, ~ 40°C, 15 h (~ 29.5 in Hg)	중량 손실: 7.5%	분석되지 않음
샘플 8	진공 오븐, ~ 40°C, 15 h (~ 29.5 in Hg)	중량 손실: 7.4%	새로운 결정질 물질, 인덱싱 불가능함
샘플 14	진공 오븐, 23°C, 2 h (~ 29.5 in Hg)	중량 손실: 6.8%	분석되지 않음
샘플 11	진공 오븐, 22°C, 0.5 h (~ 14 in Hg)	중량 손실: 1.8%	형태 B 미세한 피크 이동
샘플 19	진공 오븐, RT, 1.0 h (~ 27-28 in Hg)	중량 손실: 9.7%	형태 B + 4.3 °2θ에서 넓은 피크
샘플 21	진공 오븐, 22°C, 0.5 h (~ 28 in Hg)	중량 손실: 30.6%	B + 4.2 °2θ 및 5.8 °2θ에서 넓은 피크
샘플 23	진공 오븐, 22°C, 1.0 h (~ 27-28 in Hg)	중량 손실: 4.7%	아마도 형태 B 이동됨

[0653]

[0654] *불순한 형태 B에서 순수한 형태 B로의 전환*

[0655] 불순한 형태 B에서 순수한 형태 B로의 전환을 물:아세톤 1:2 (v/v) 슬러리 중에서 125 mg/mL 농도 및 30℃에서 43 시간 동안 수행하였다. 매우 느린 여과가 관찰되었고, 습윤 케이크를 주위 조건에서 3.5 시간 동안 공기-건조시킨 후, 주위 온도 및 15 in Hg에서 0.5 시간 동안에 이어서, ~ 27 in Hg에서 3.5 시간 동안 진공 건조시켜, 49.26 g (84%)을 수득하였다.

[0656] 표 113에 도시된 바와 같이 전환에서 상이한 시점에서 XRPD 패턴을 수득하였다. 가열 42 시간 후에, XRPD 분석은 불순한 형태 B가 순수한 형태 B로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 물질을 여과하고 건조시킨 후, XRPD 분석 외에도 TG 분석을 수행하였다.

[0657] 건조 후에 전환된 배치에 의해 나타난 XRPD 패턴은 순수한 형태 B의 도 16에 있는 XRPD 패턴과 일치하였고, 그의 피크를 도 16에 도시된 패턴으로부터 허용된 피크 위치에 대해 정렬하였다. 도 27은 불순한 형태 B, 실시예 6에서 특징분석된 순수한 형태 B, 및 실시예 15에 기재된 바와 같이 불순한 형태 B로부터 전환된 순수한 형태 B의 패턴을 비교한다.

[0658] 전환된 배치, 형태 B의 TGA 데이터는 31 내지 120℃에서 7.5% 중량 손실을 나타내었다 (도 28).

[0659] **표 113. 화합물 II에서 형태 B로의 전환 동안에 XRPD 분석 및 TG 분석의 결과**

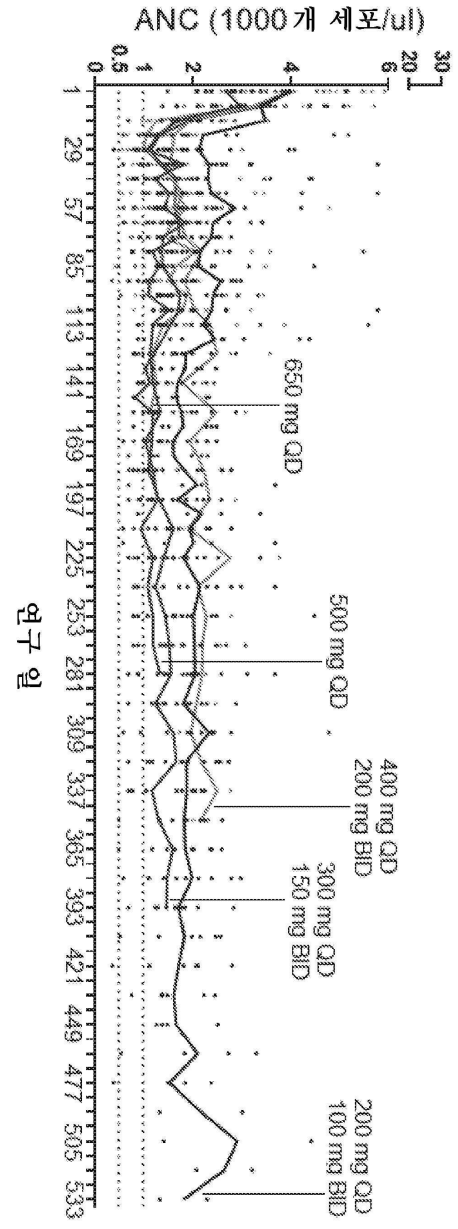
전환 시점	분석 기술	결과
125 mg/mL 슬러리, 30°C, 20 h	XRPD	형태 B + 4.0 °2θ에서 작은 넓은 피크
125 mg/mL 슬러리, 30°C, 24 h	XRPD	B + 4.2 °2θ 및 5.7 °2θ에서 넓은 피크
125 mg/mL 슬러리, 30°C, 42 h	XRPD	형태 B
125 mg/mL 슬러리, 30°C, 43 h VF, 50 mL의 H_2O:아세톤 1:2로 세척, 3.5 h 동안 공기 건조	XRPD	형태 B
	TGA	26-120°C에서 10% 중량 손실
진공 건조, 22°C, 0.5 h, 15 in Hg 진공 건조, 22°C 1.5 h, 27-28 in Hg	XRPD	형태 B
	TGA	26-120°C에서 9.9% 중량 손실
진공 건조, 22°C, 2.0 h, 27 in Hg	XRPD	형태 B
	TGA	31-120°C에서 7.5% 중량 손실

[0660]

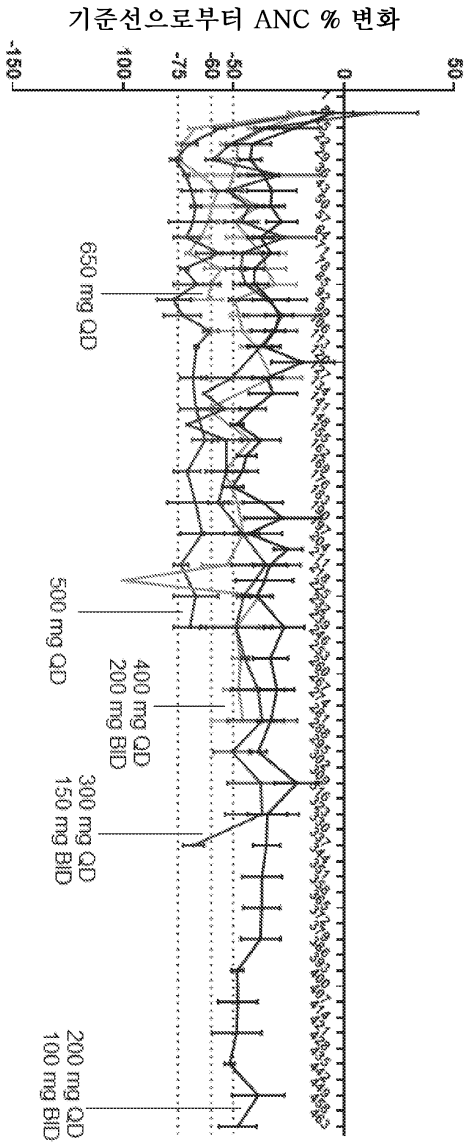
[0661] 본 명세서는 본 발명의 실시양태를 참조하여 기재되었다. 그러나, 관련 기술분야의 기술자는, 하기 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형 및 변화가 이루어질 수 있음을 이해한다. 따라서, 본 명세서는 제한하는 것이 아니라 설명하는 것으로 간주되어야 하고, 이러한 모든 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

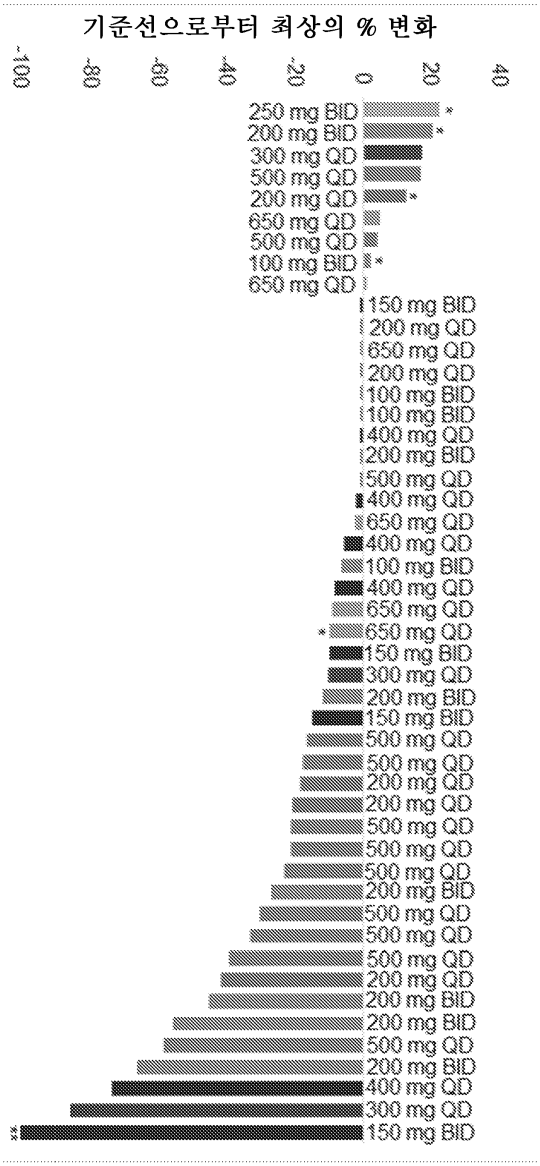
도면1


ANC (1000개 세포/ul)
0
0.5
1
2
4
20
30
연구 일
1
29
57
85
113
141
169
197
225
253
281
309
337
365
393
421
449
477
505
533
650 mg QD
500 mg QD
400 mg QD
200 mg BID
300 mg QD
150 mg BID
200 mg QD
100 mg BID

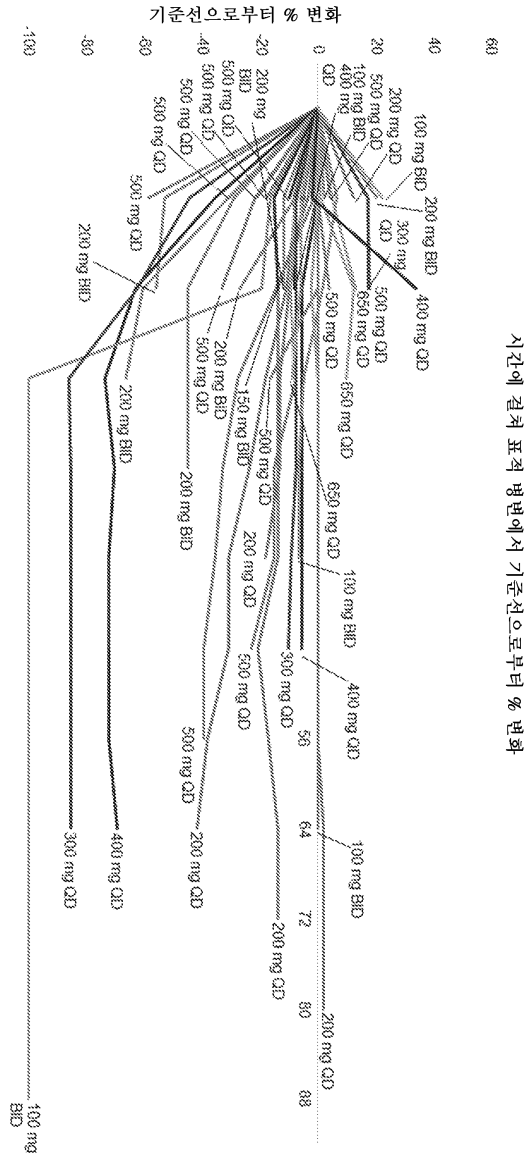
도면2


기준선으로부터 ANC % 변화
-150
-100
-75
-50
-25
0
50
650 mg QD
500 mg QD
400 mg QD
200 mg BID
300 mg QD
150 mg BID
200 mg QD
100 mg BID

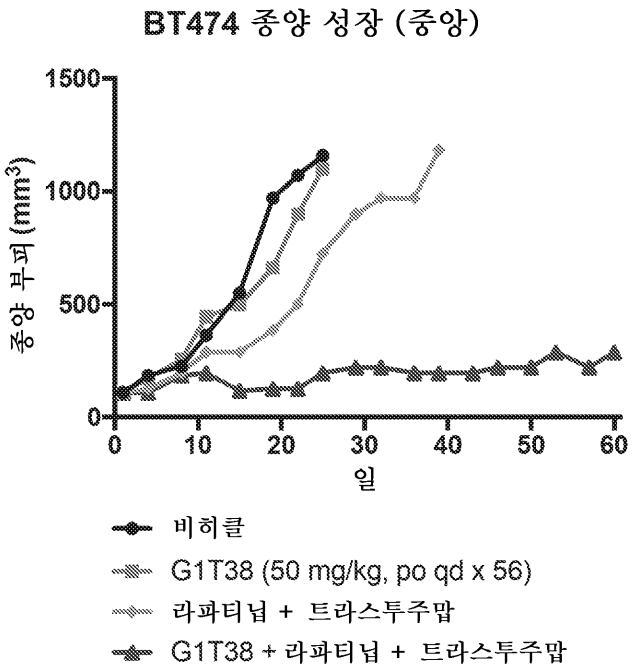
도면3


기준선으로부터 최상의 % 변화
-100
-80
-60
-40
-20
0
20
40
250 mg BID
200 mg BID
300 mg QD
500 mg QD
200 mg QD
650 mg QD
500 mg QD
100 mg BID
650 mg QD
150 mg BID
200 mg QD
650 mg QD
200 mg QD
100 mg BID
100 mg BID
400 mg QD
200 mg BID
500 mg QD
400 mg QD
650 mg QD
400 mg QD
100 mg BID
400 mg QD
650 mg QD
650 mg QD
150 mg BID
300 mg QD
200 mg BID
150 mg BID
500 mg QD
500 mg QD
200 mg QD
200 mg QD
500 mg QD
500 mg QD
500 mg QD
200 mg BID
500 mg QD
500 mg QD
500 mg QD
200 mg QD
200 mg BID
200 mg BID
500 mg QD
200 mg BID
400 mg QD
300 mg QD
150 mg BID

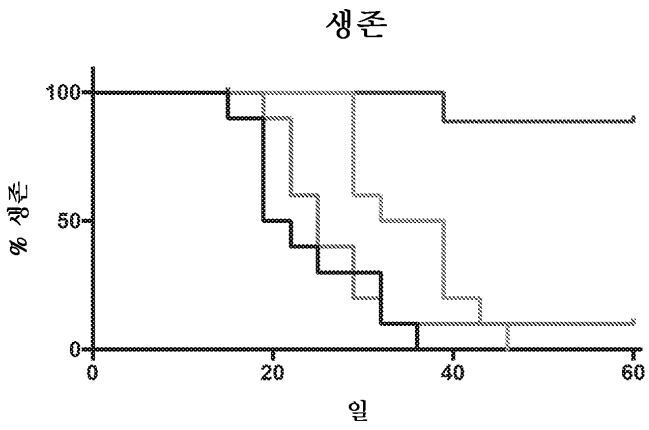
도면4


기준선으로부터 % 변화
시간에 걸쳐 표적 병변에서 기준선으로부터 % 변화
-100
-80
-60
-40
-20
0
20
40
60
56
64
72
80
88
100 mg BID
200 mg BID
300 mg QD
400 mg QD
500 mg QD
200 mg QD
100 mg BID
400 mg QD
650 mg QD
150 mg BID
200 mg BID
500 mg QD
300 mg QD
100 mg BID
200 mg QD
500 mg QD
200 mg BID
500 mg QD
500 mg QD
500 mg QD
500 mg QD
200 mg BID
500 mg QD
100 mg BID
400 mg QD
200 mg QD
500 mg QD
650 mg QD
300 mg QD
400 mg QD
200 mg BID

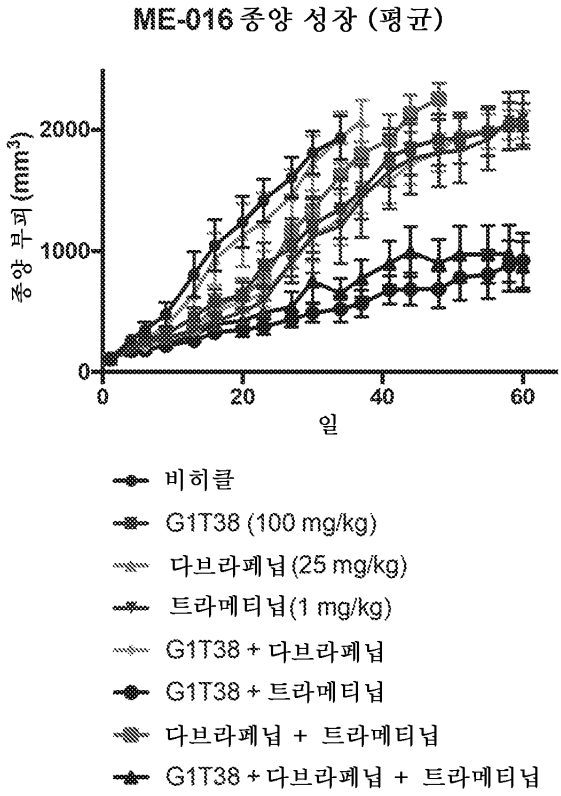
도면5


BT474 종양 성장 (중앙)
종양 부피 (mm3)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
일
비히클
G1T38 (50 mg/kg, po qd x 56)
라파티닙 + 트라스투주맙
G1T38 + 라파티닙 + 트라스투주맙

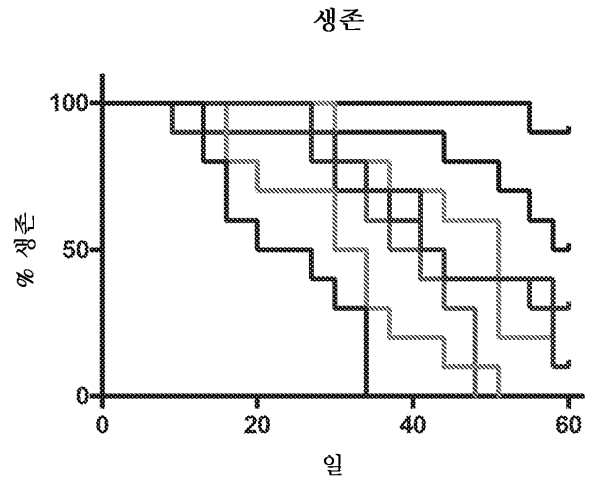
도면6


생존
% 생존
100
50
0
0
20
40
60
일

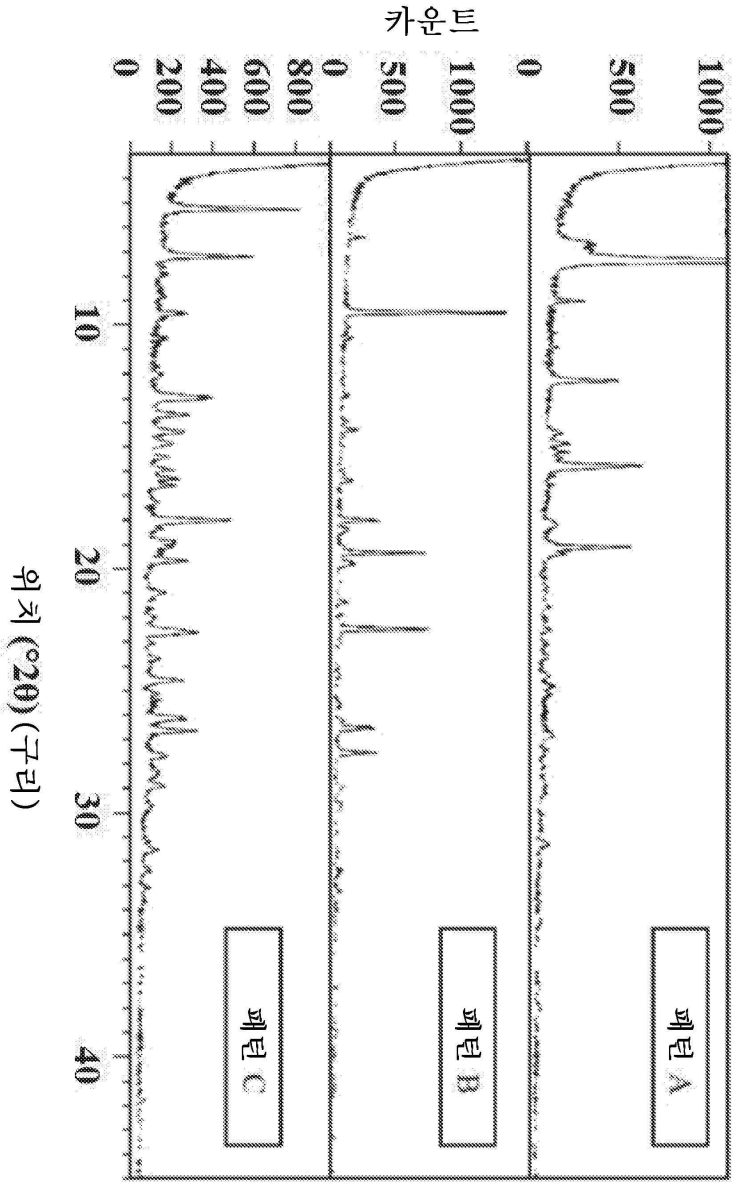
도면7


ME-016 종양 성장 (평균)
종양 부피 (mm3)
2000
1000
0
0
20
40
60
일
비히클
G1T38 (100 mg/kg)
다브라페닙(25 mg/kg)
트라메티닙(1 mg/kg)
G1T38 + 다브라페닙
G1T38 + 트라메티닙
다브라페닙 + 트라메티닙
G1T38 + 다브라페닙 + 트라메티닙

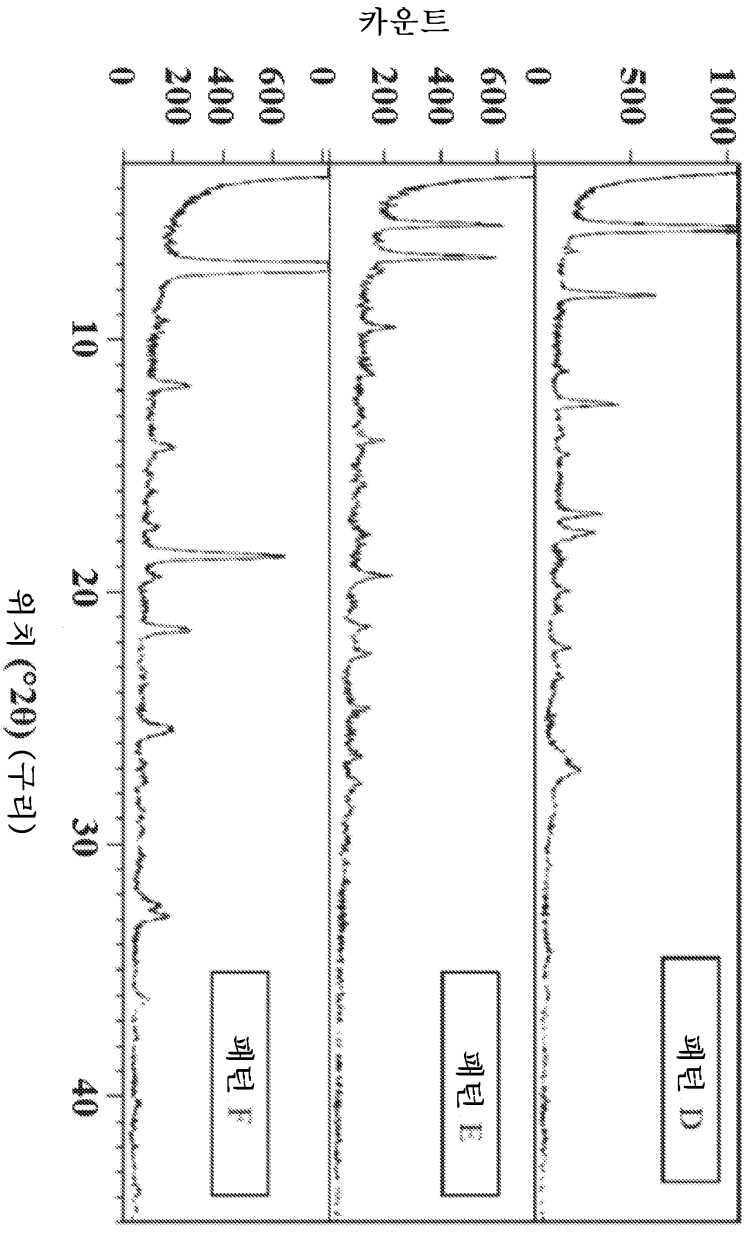
도면8


생존
% 생존
100
50
0
0
20
40
60
일

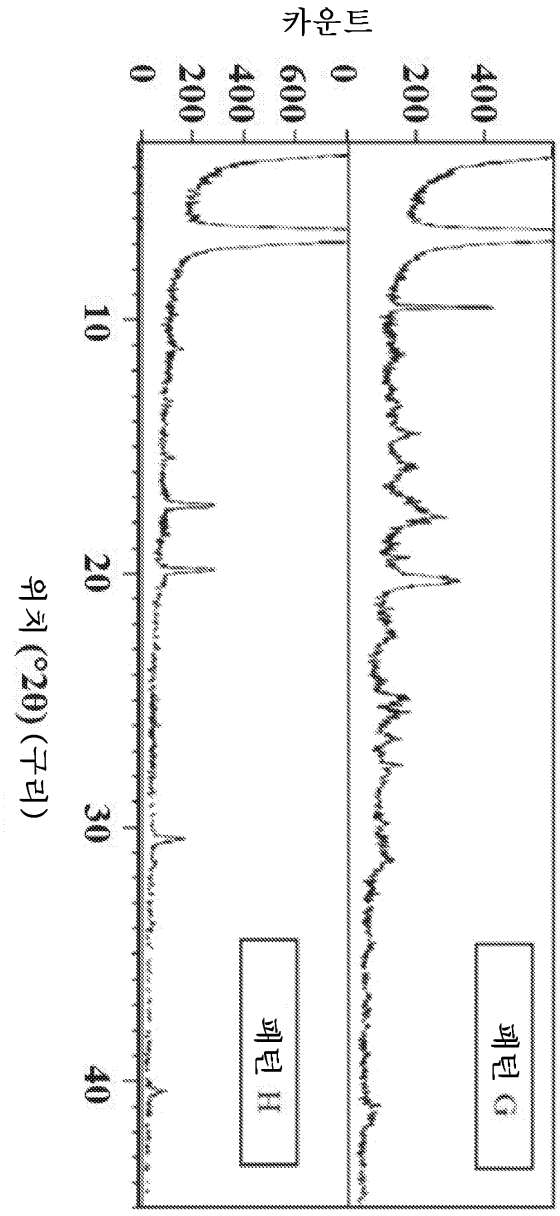
도면9


카운트
1000
500
0
1000
500
0
800
600
400
200
0
패턴 A
패턴 B
패턴 C
10
20
30
40
위치 (°2θ) (구리)

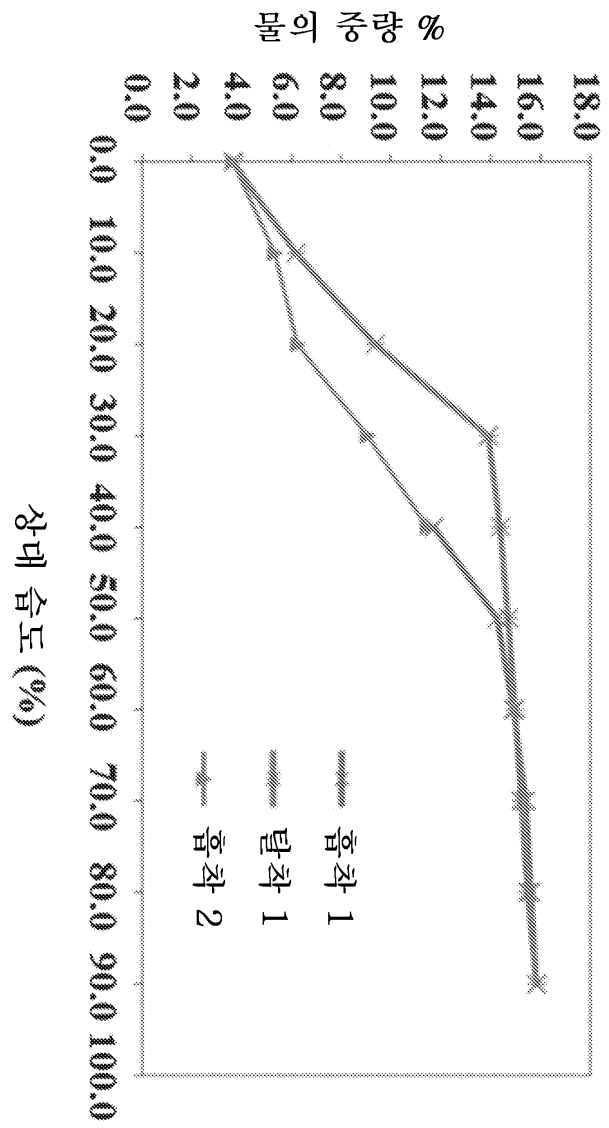
도면10


카운트
0
500
1000
0
200
400
600
0
200
400
600
10
20
30
40
위치 (°2θ) (구리)
패턴 D
패턴 E
패턴 F

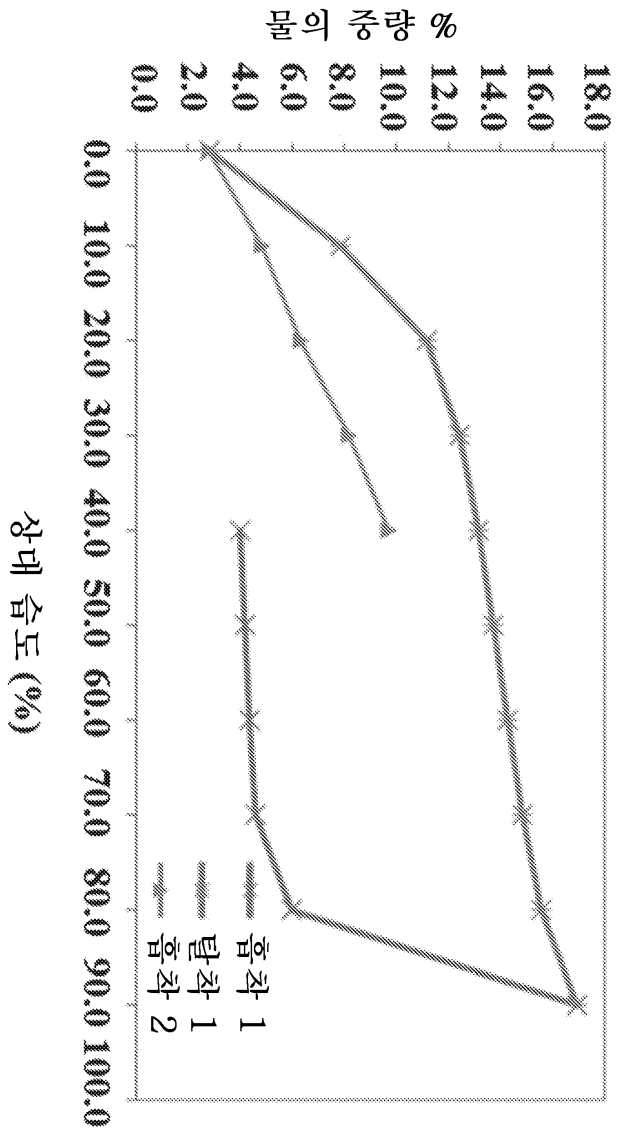
도면11



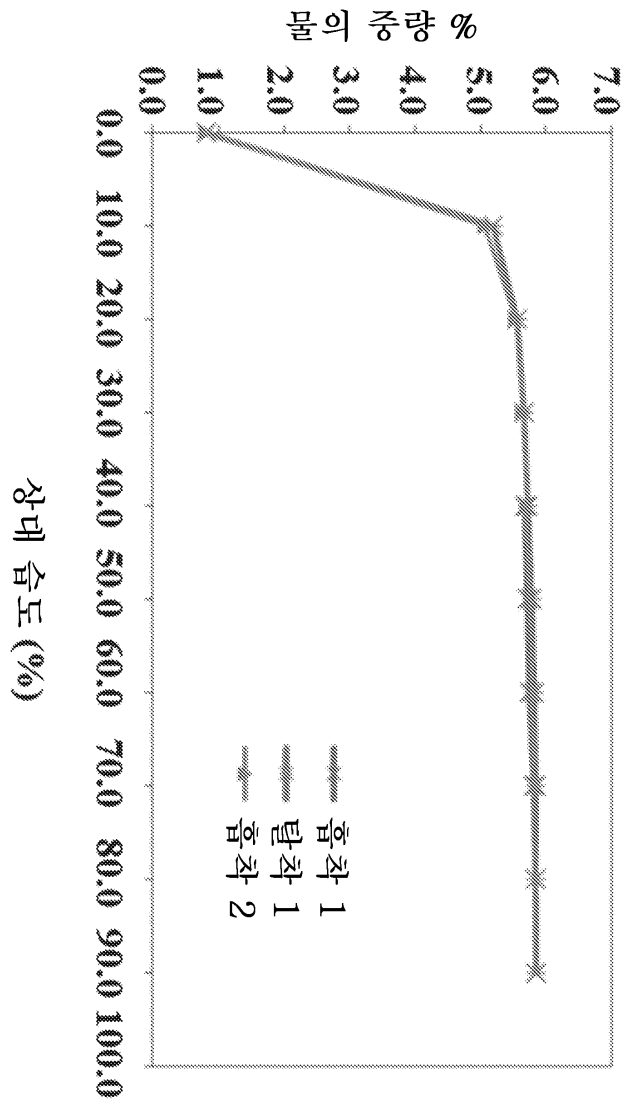
도면12a


물의 중량 %
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
16.0
18.0
상대 습도 (%)
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
100.0
흡착 1
탈착 1
흡착 2

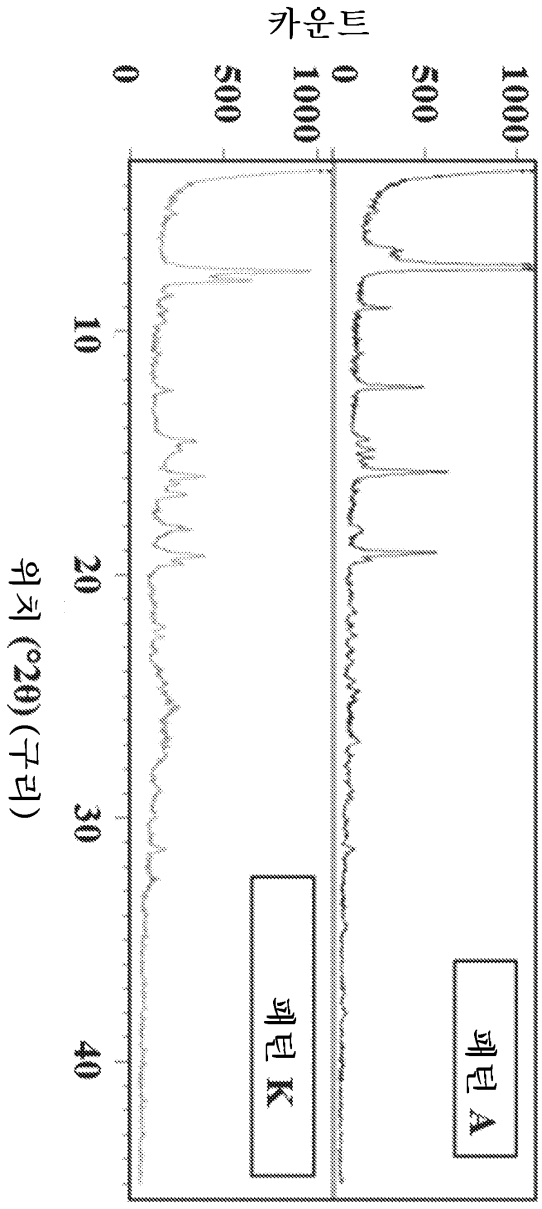
도면12b


물의 중량 %
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
16.0
18.0
상대 습도 (%)
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
100.0
흡착 1
탈착 1
흡착 2

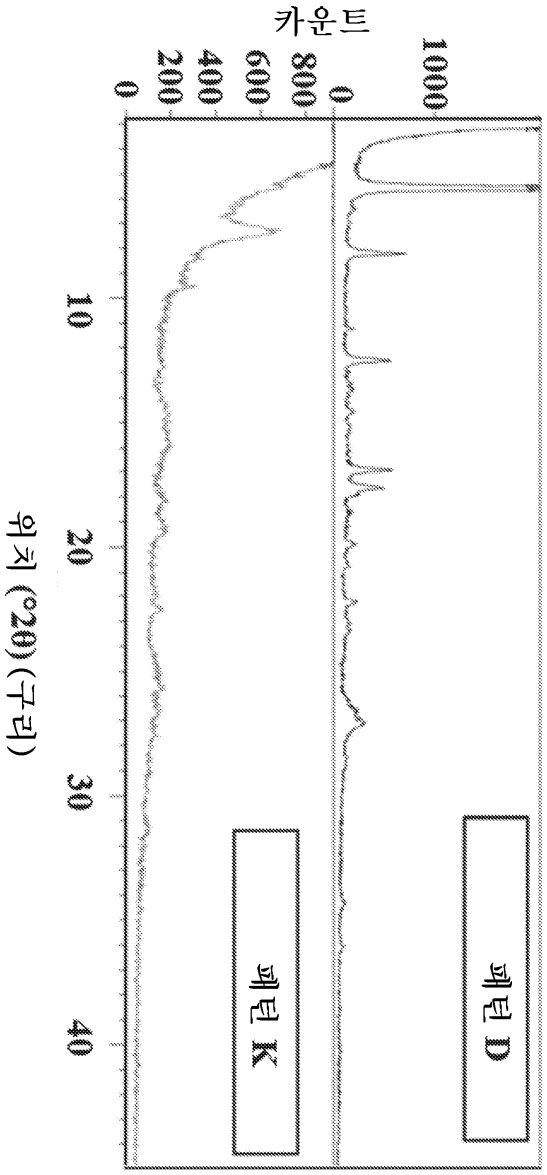
도면12c


물의 중량 %
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
상대 습도 (%)
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
100.0
흡착 1
탈착 1
흡착 2

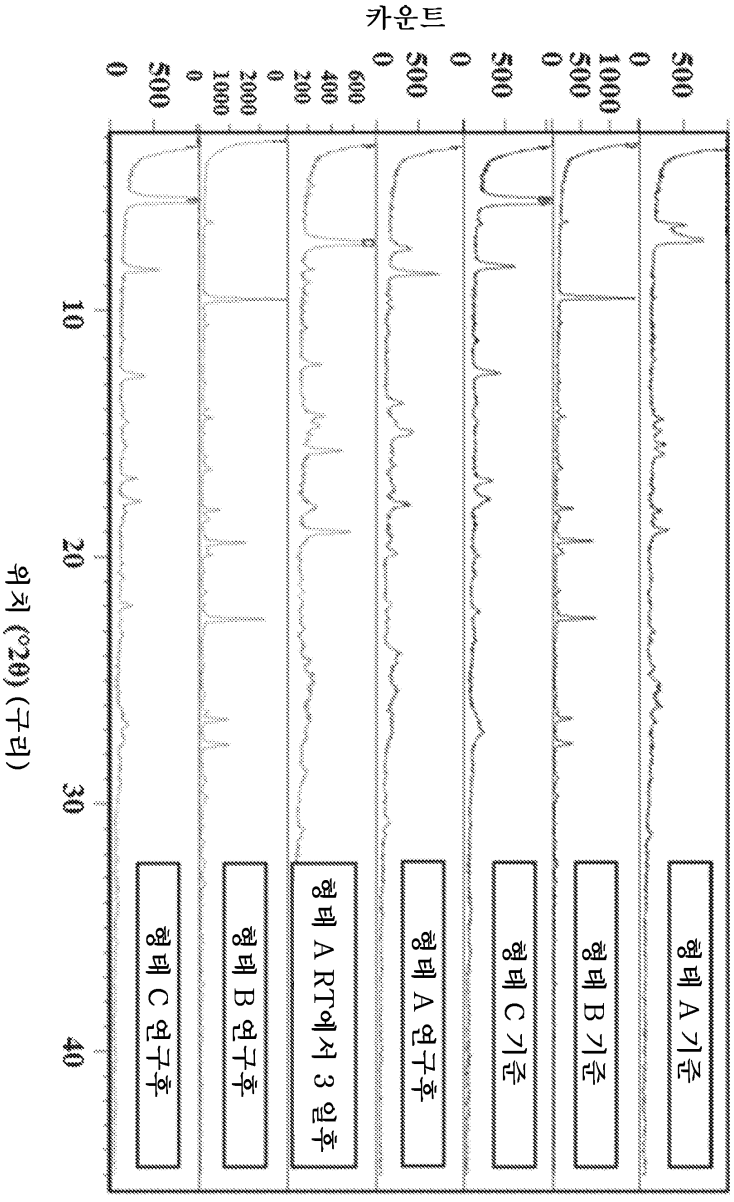
도면13a



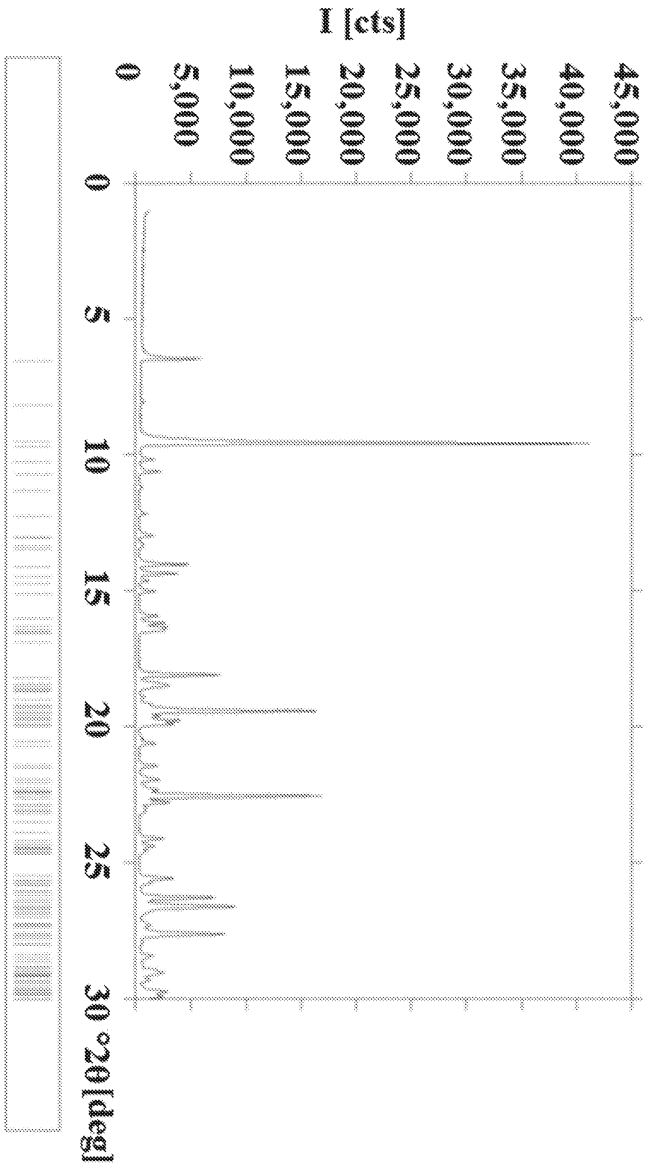
도면13b



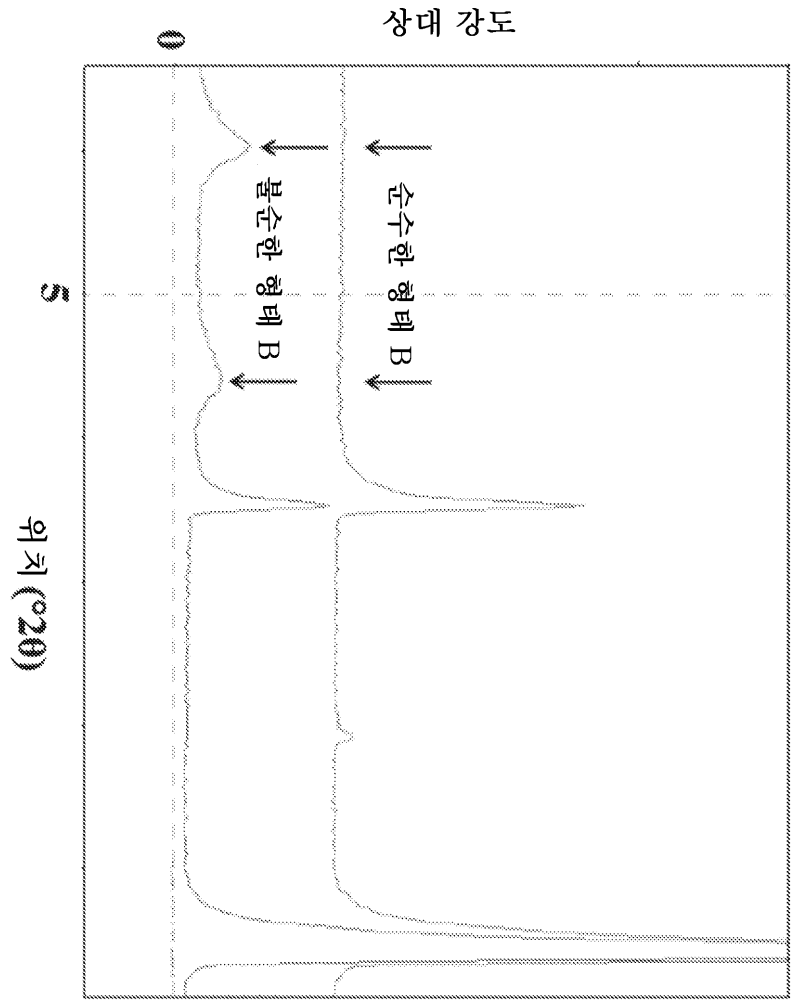
도면14


카운트
위치 (°2θ) (구리)
형태 A 기준
형태 B 기준
형태 C 기준
형태 A 연구후
형태 A RT에서 3 일후
형태 B 연구후
형태 C 연구후

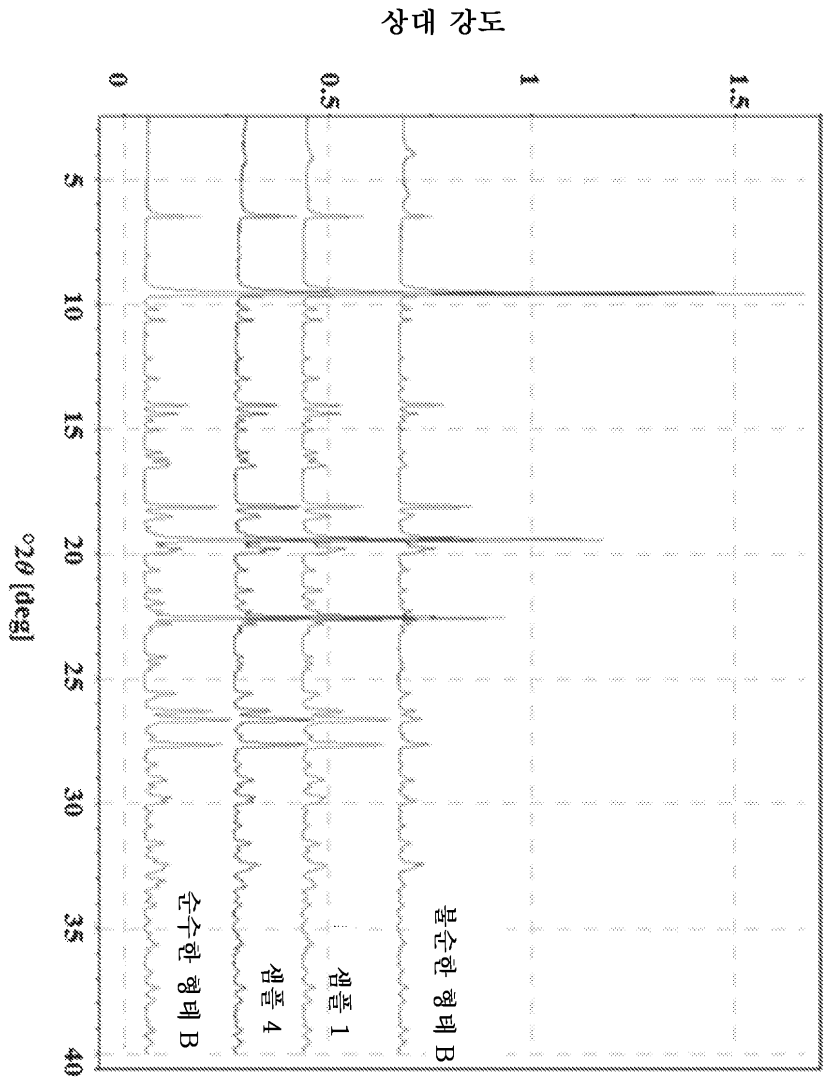
도면15


I [cts]
0
5,000
10,000
15,000
20,000
25,000
30,000
35,000
40,000
45,000
0
5
10
15
20
25
30
2θ [deg]

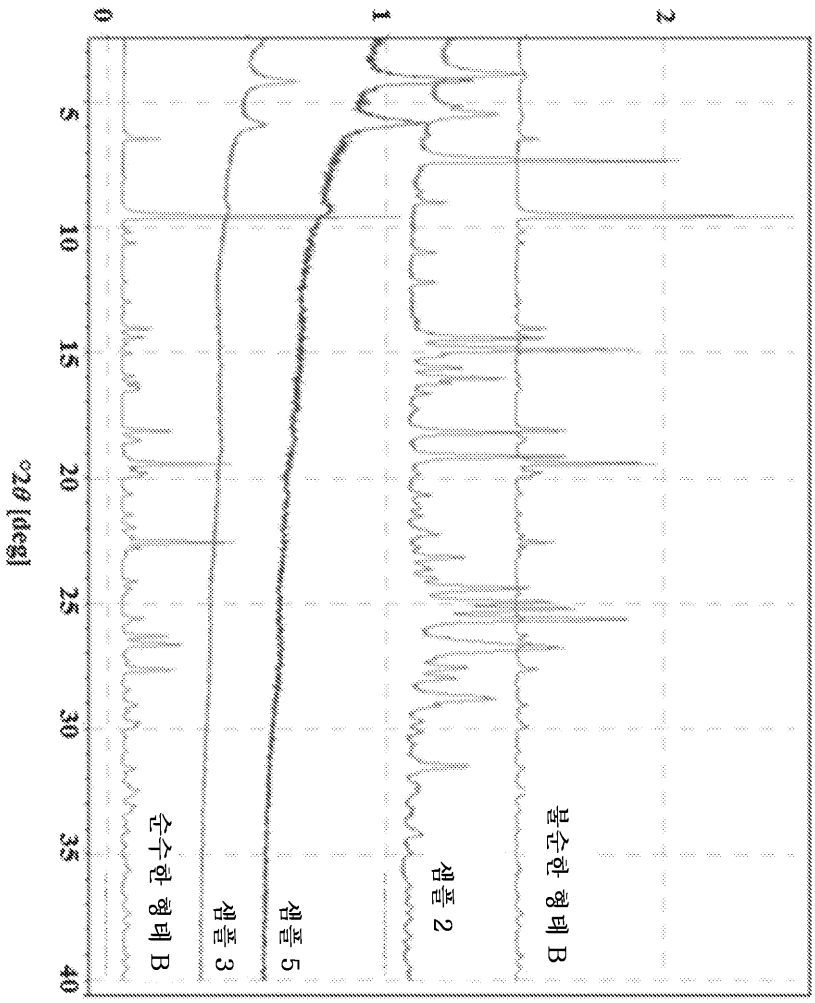
도면16



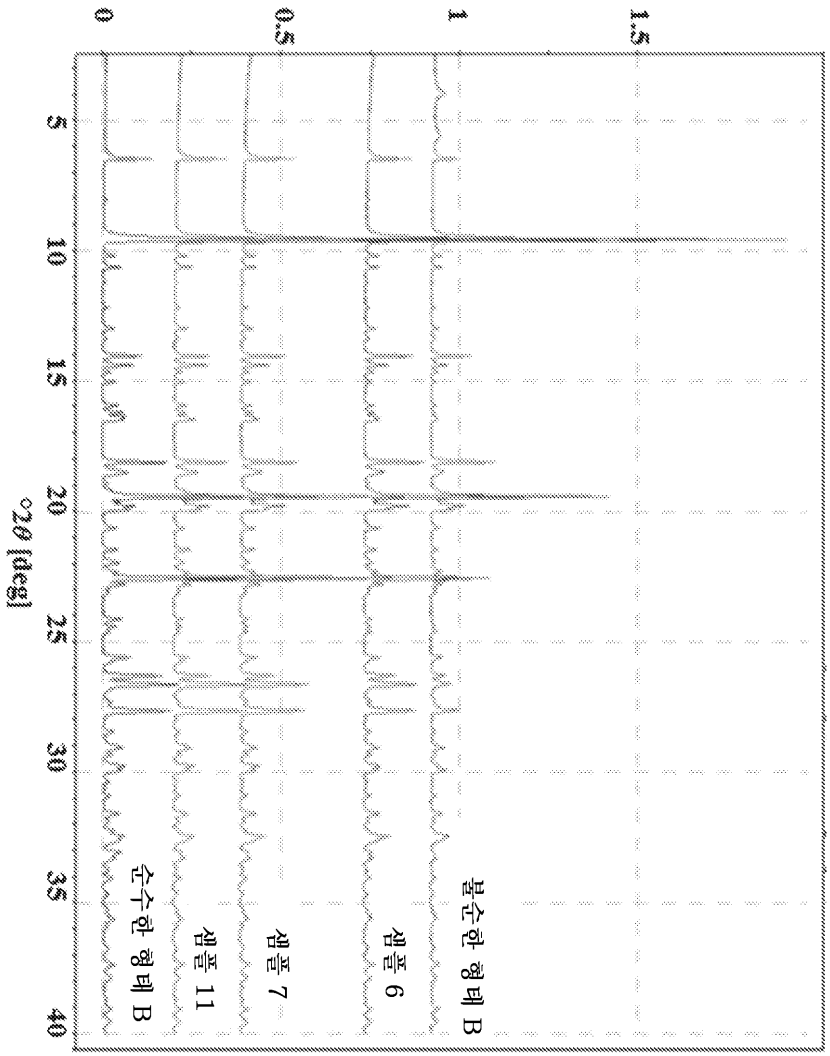
도면17



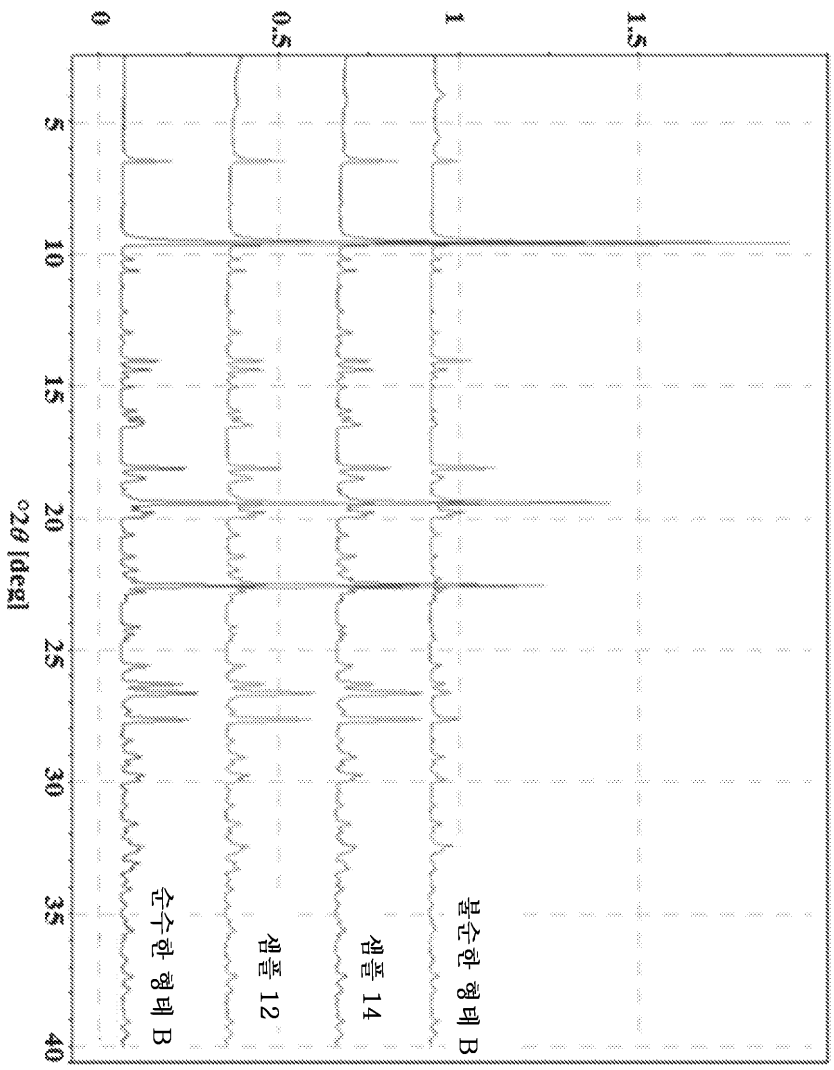
도면18



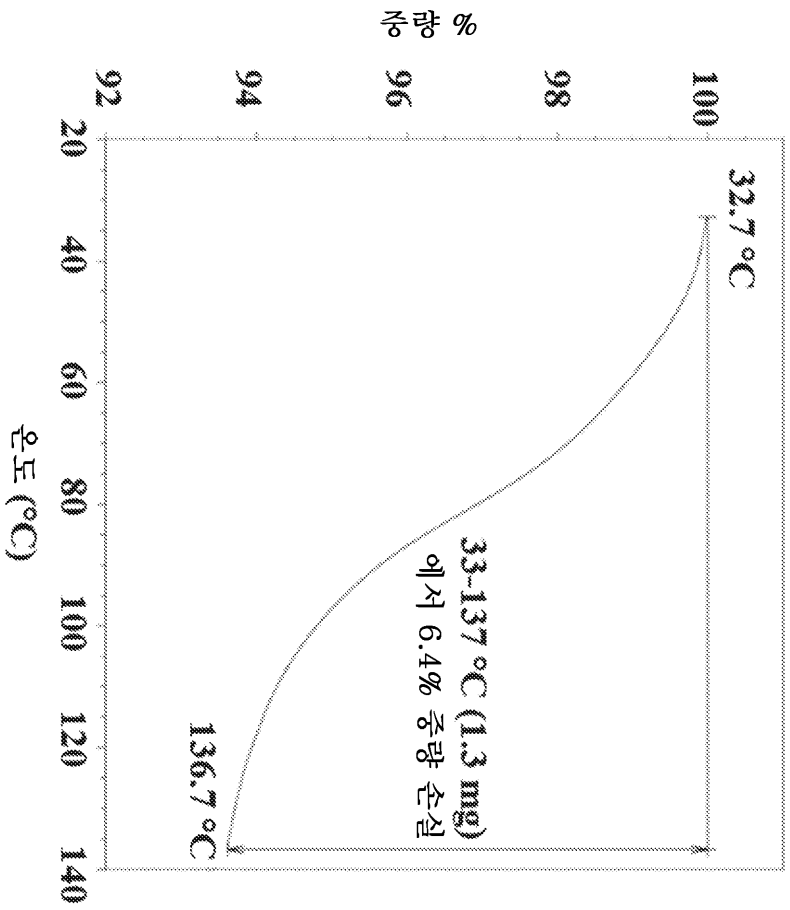
도면19



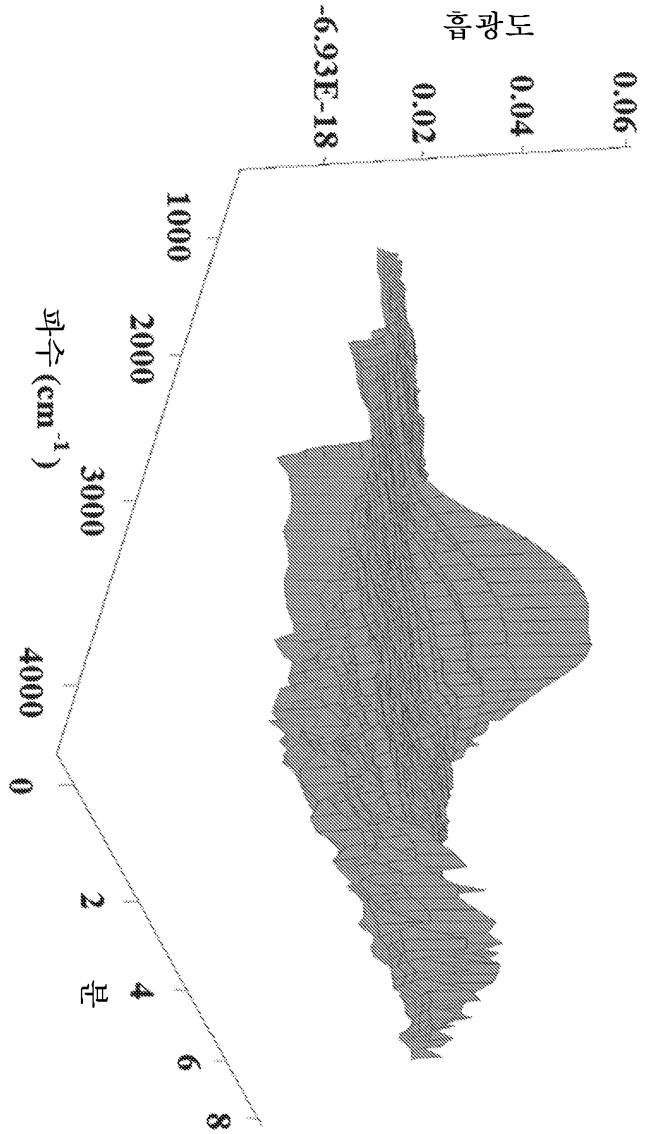
도면20



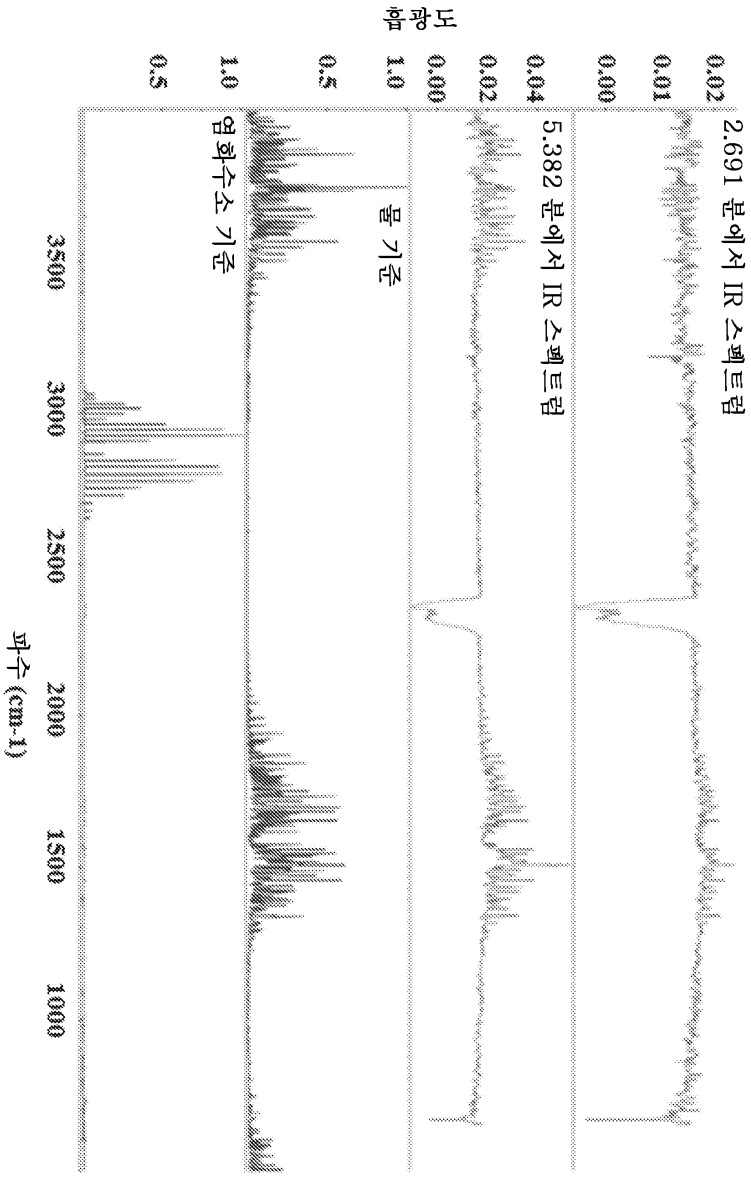
도면21


중량 %
92
94
96
98
100
온도 (°C)
20
40
60
80
100
120
140
32.7 °C
33-137 °C (1.3 mg)
에서 6.4% 중량 손실
136.7 °C

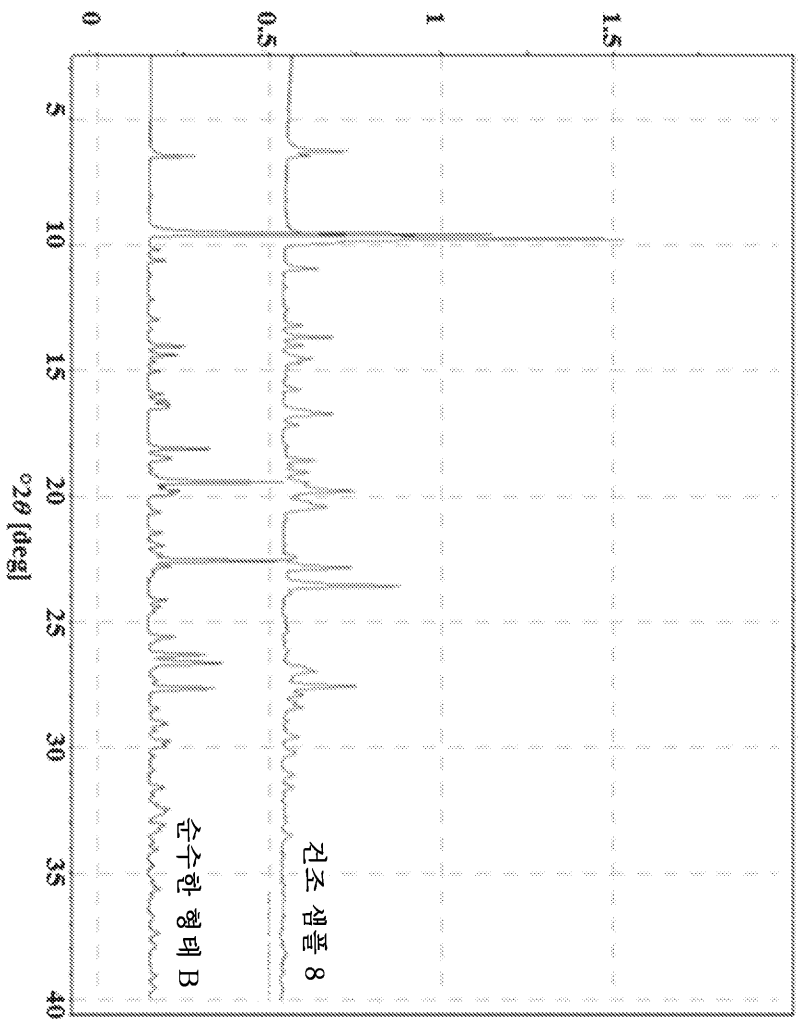
도면22



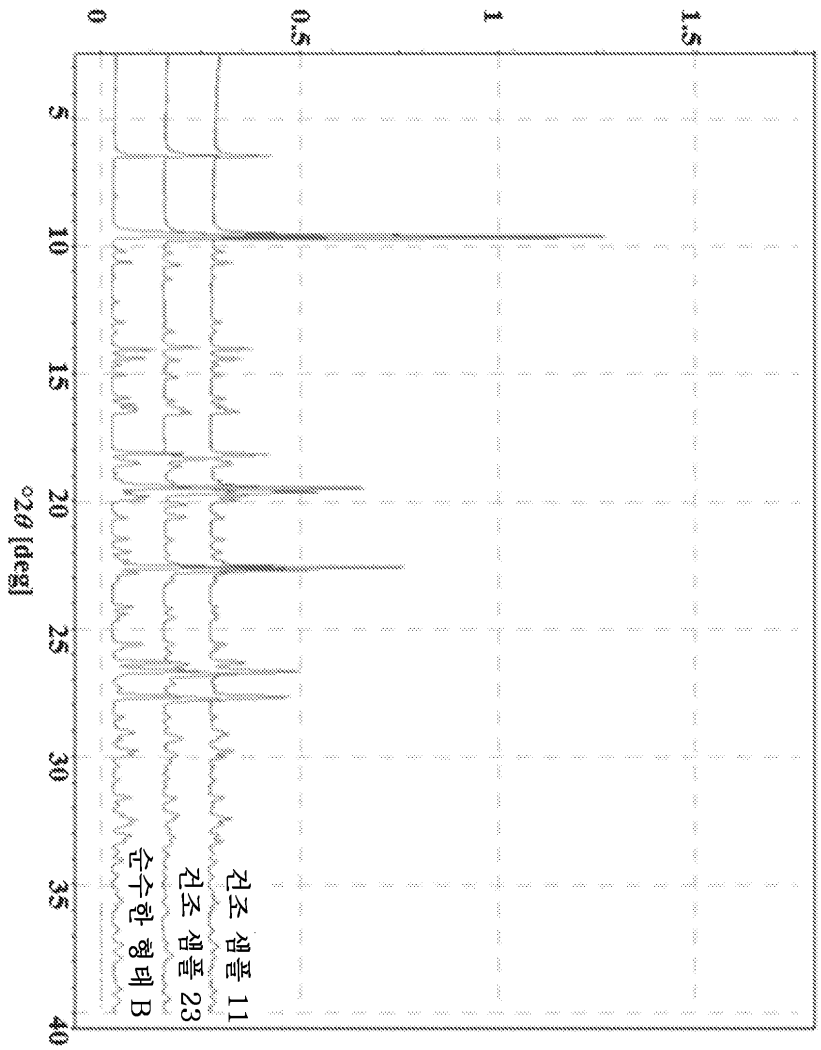
도면23


흡광도
0.02
0.01
0.00
2.691 분에서 IR 스펙트럼
0.04
0.02
0.00
5.382 분에서 IR 스펙트럼
1.0
0.5
물 기준
1.0
0.5
염화수소 기준
3500
3000
2500
2000
1500
1000
파수 (cm-1)

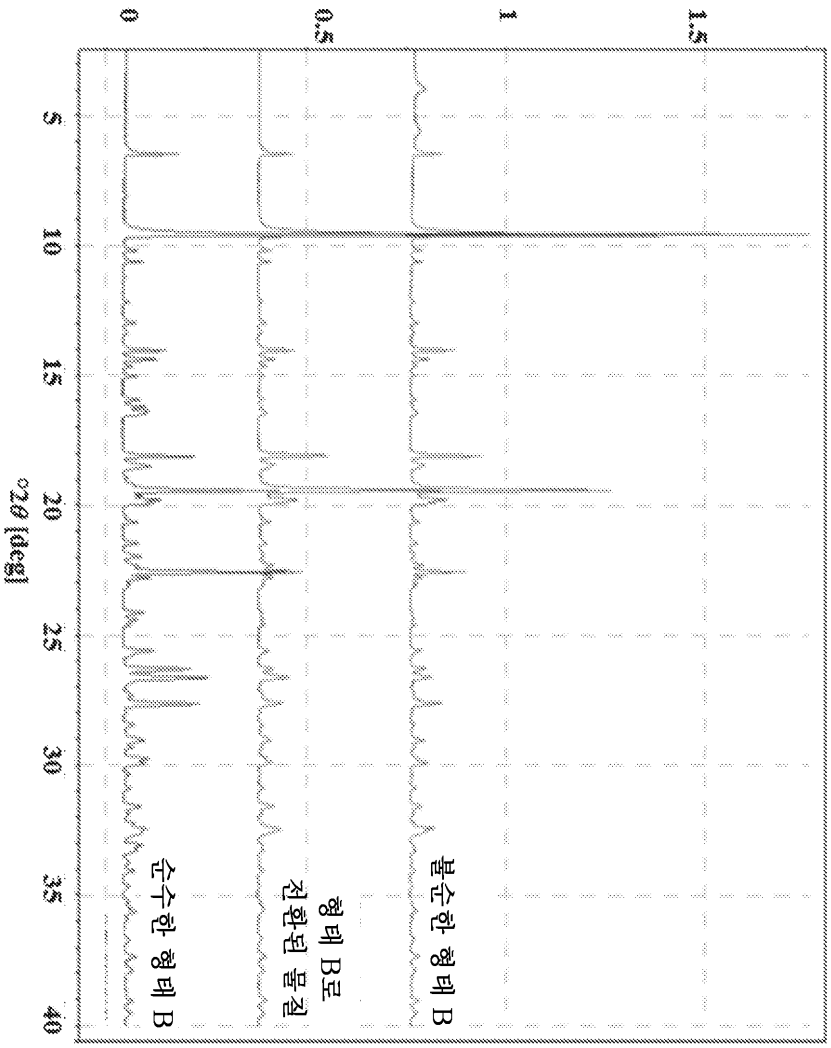
도면24



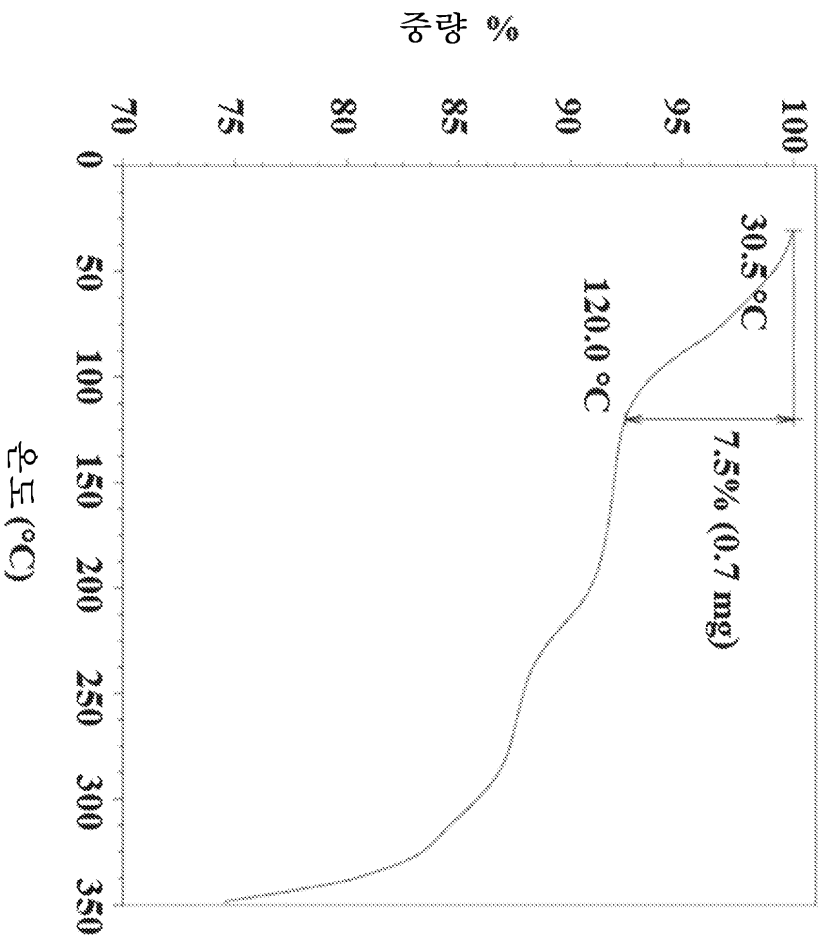
도면25



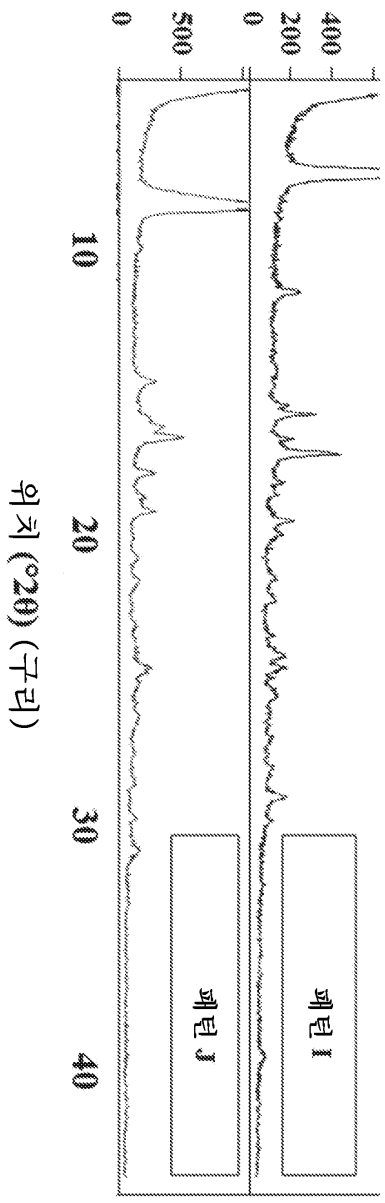
도면26



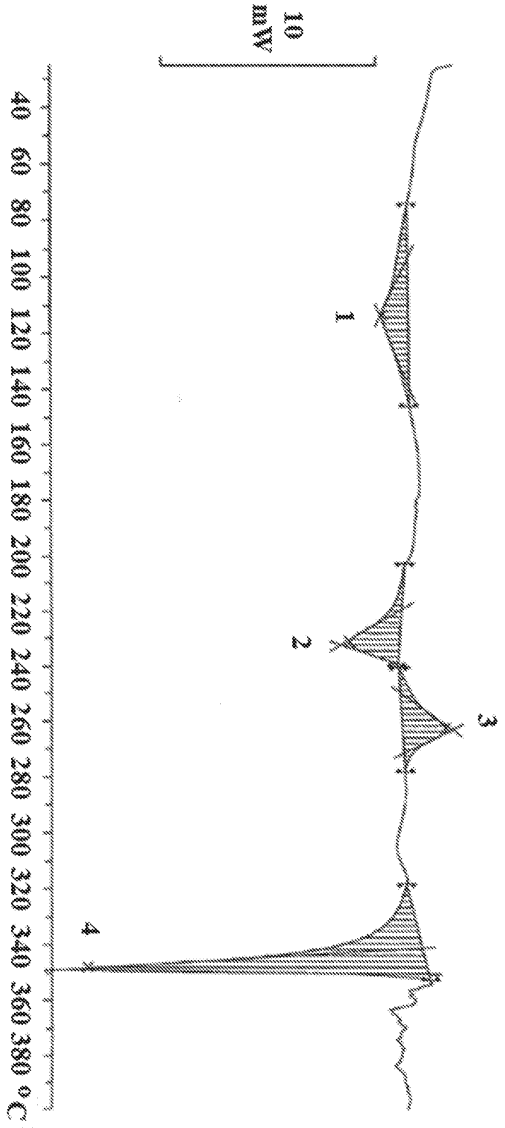
도면27


중량 %
70
75
80
85
90
95
100
온도 (°C)
0
50
100
150
200
250
300
350
120.0 °C
30.5 °C
7.5% (0.7 mg)

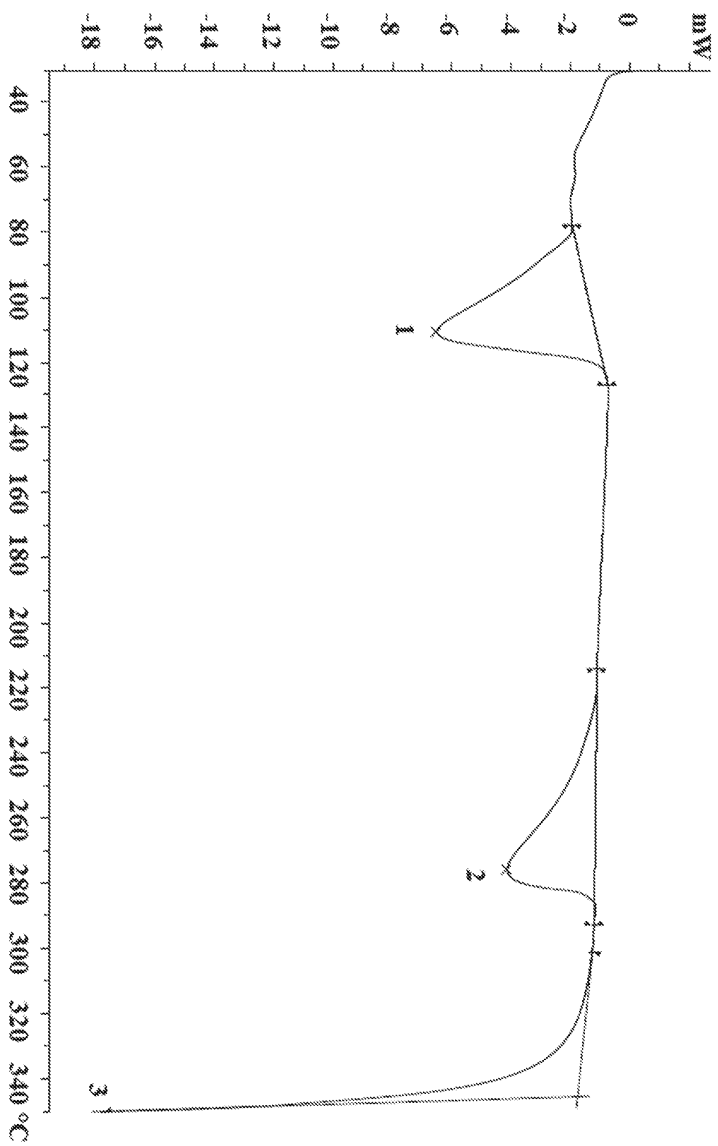
도면28



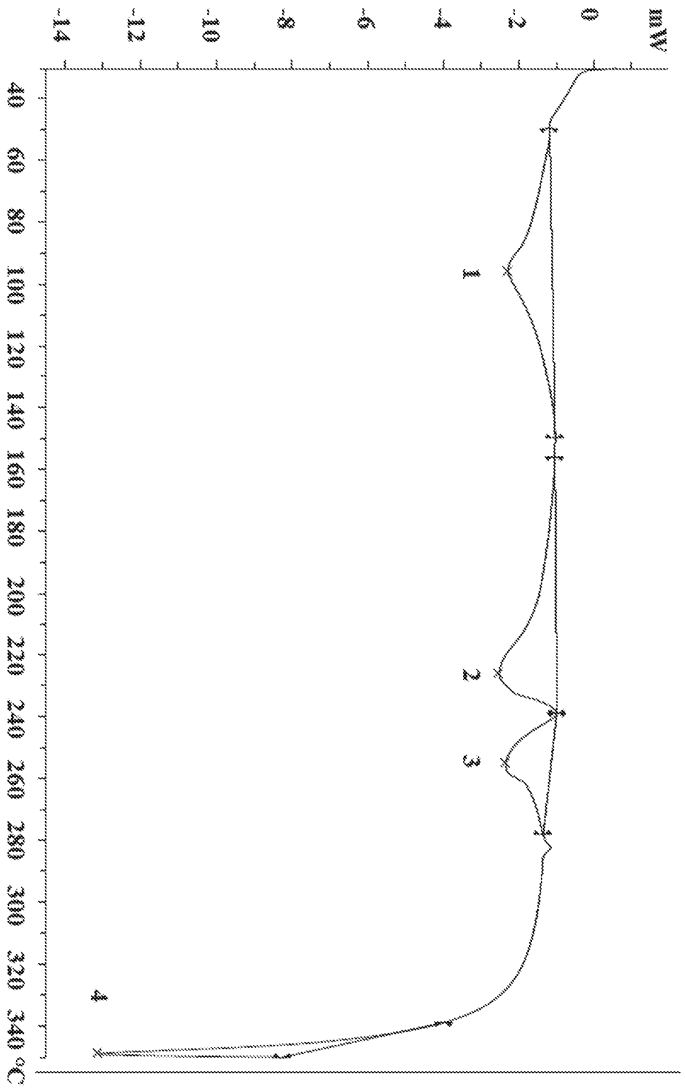
도면29


10
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 °C
1
2
3
4

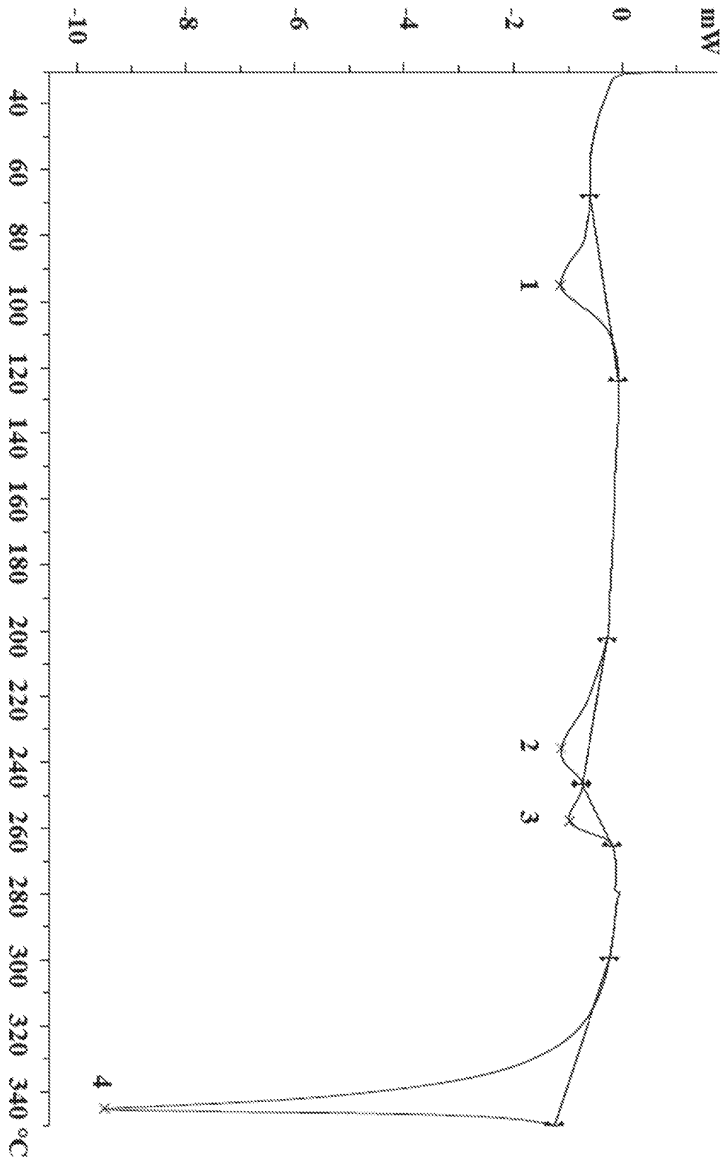
도면30


mW
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C
1
2
3

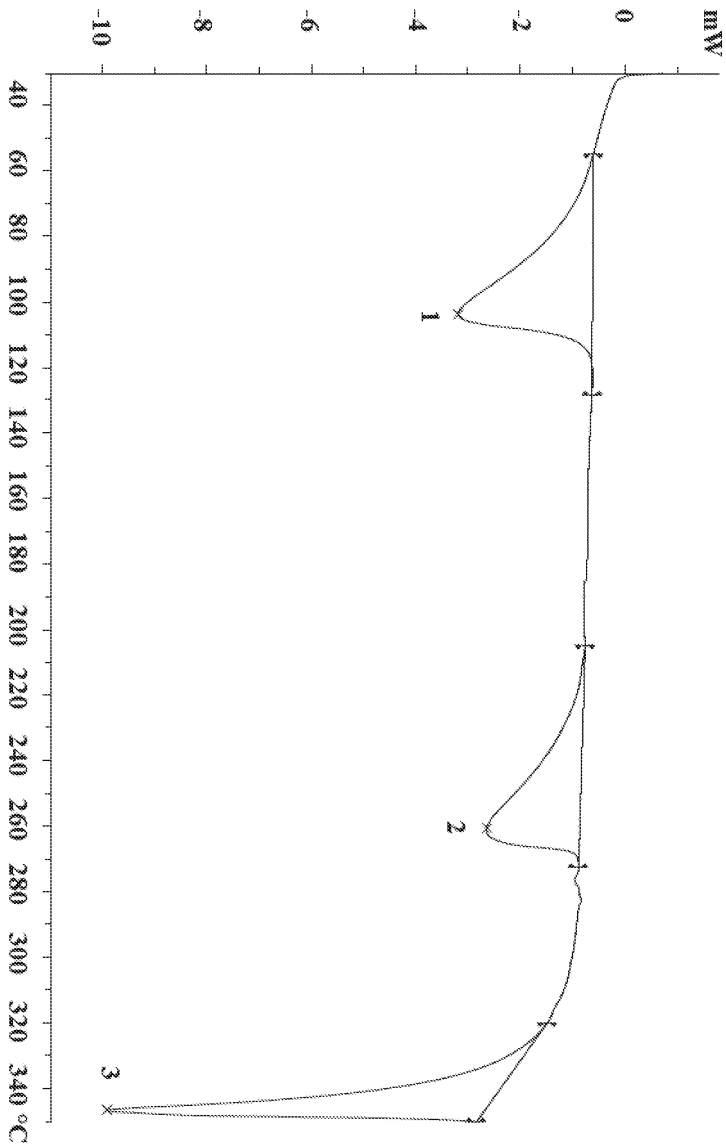
도면31


mW
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
°C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340
1
2
3
4

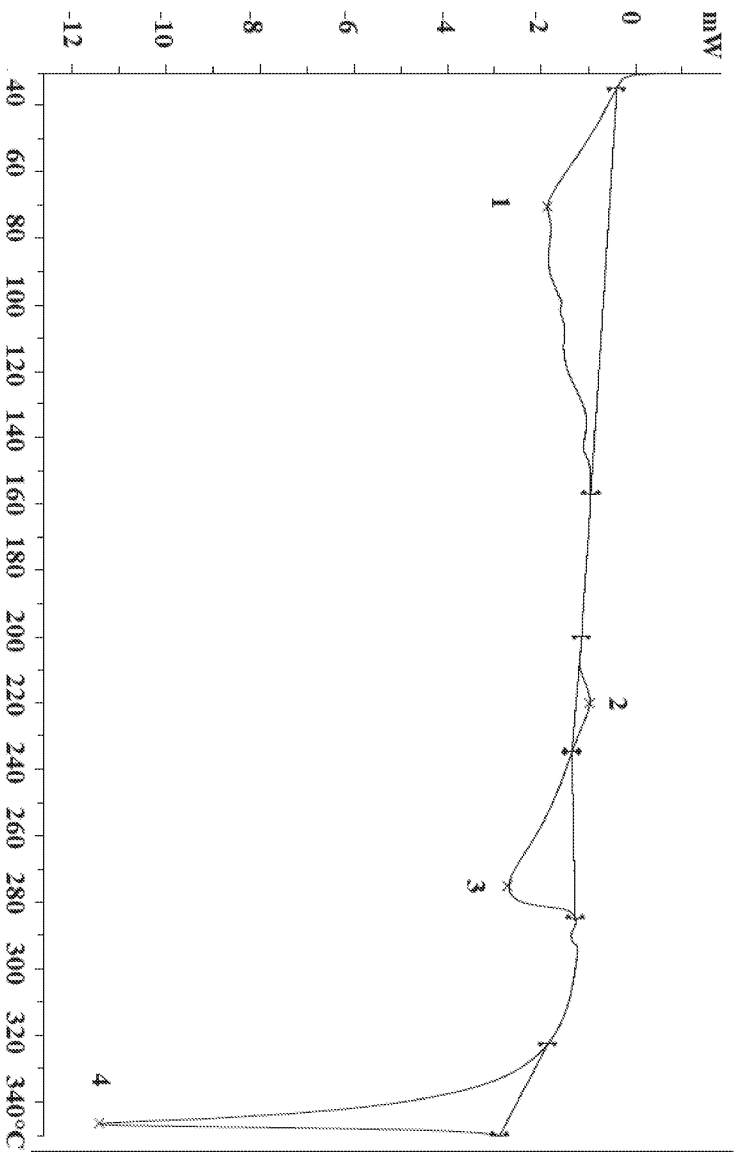
도면32


mW
0
-2
-4
-6
-8
-10
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C
1
2
3
4

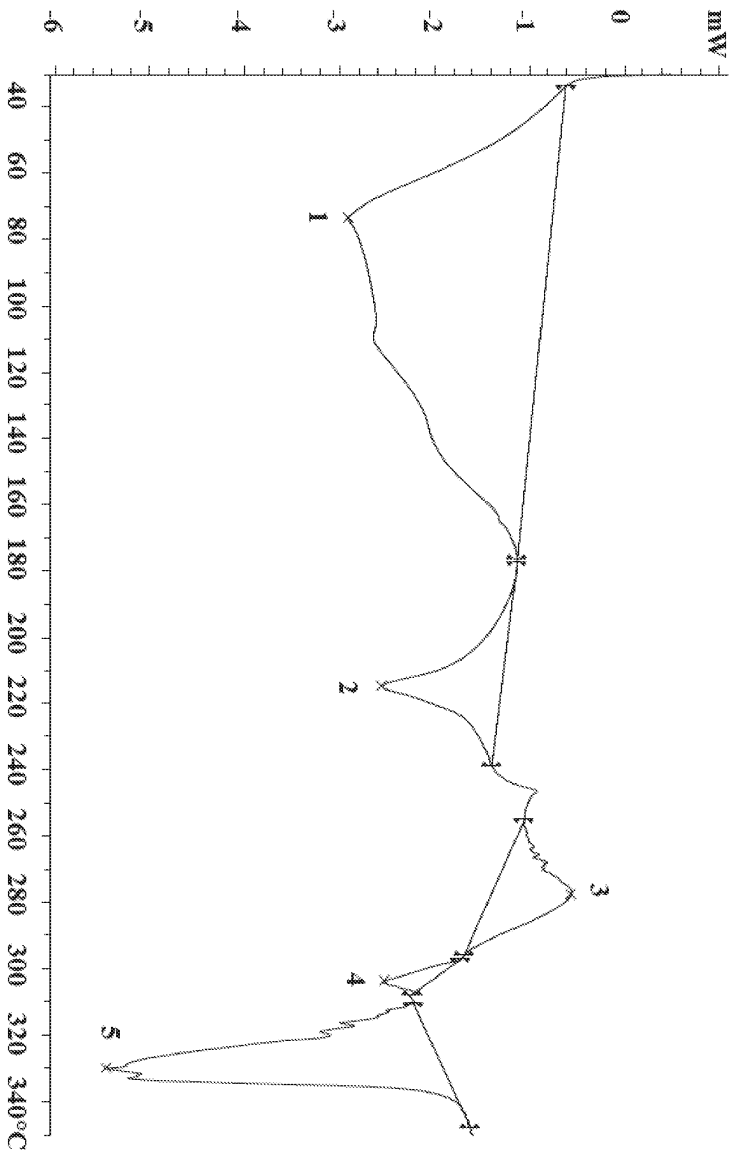
도면33


mW
0
-2
-4
-6
-8
-10
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C
1
2
3

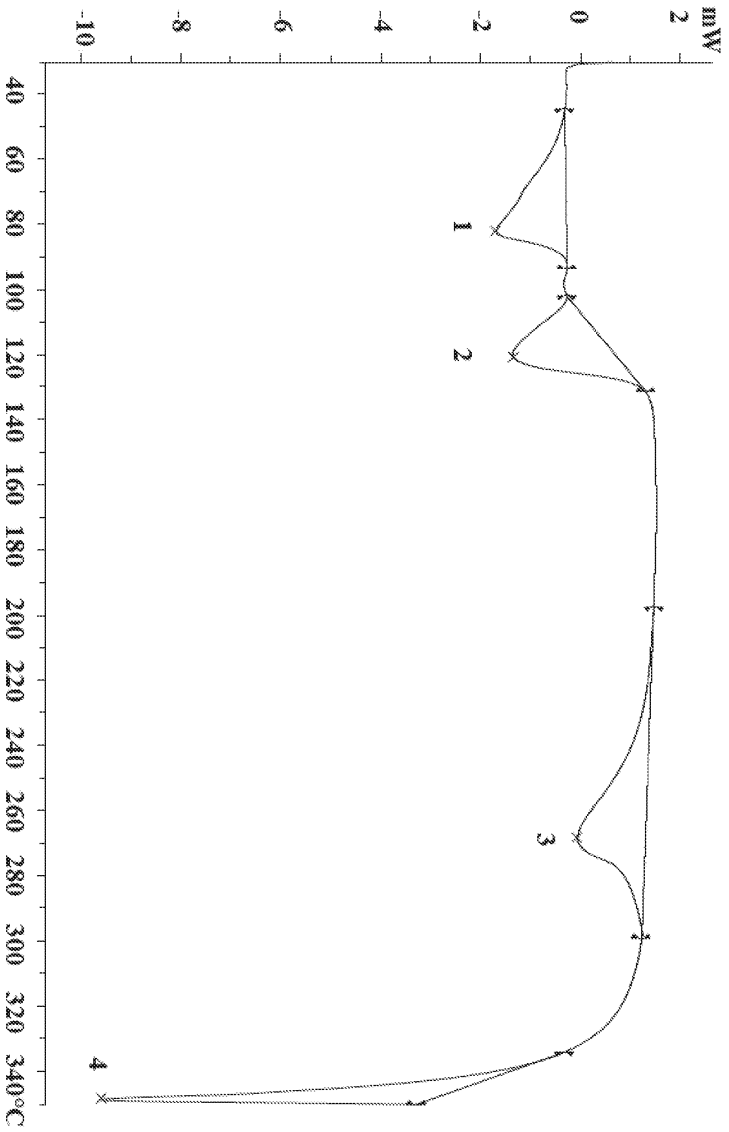
도면34


mW
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
1
2
3
4

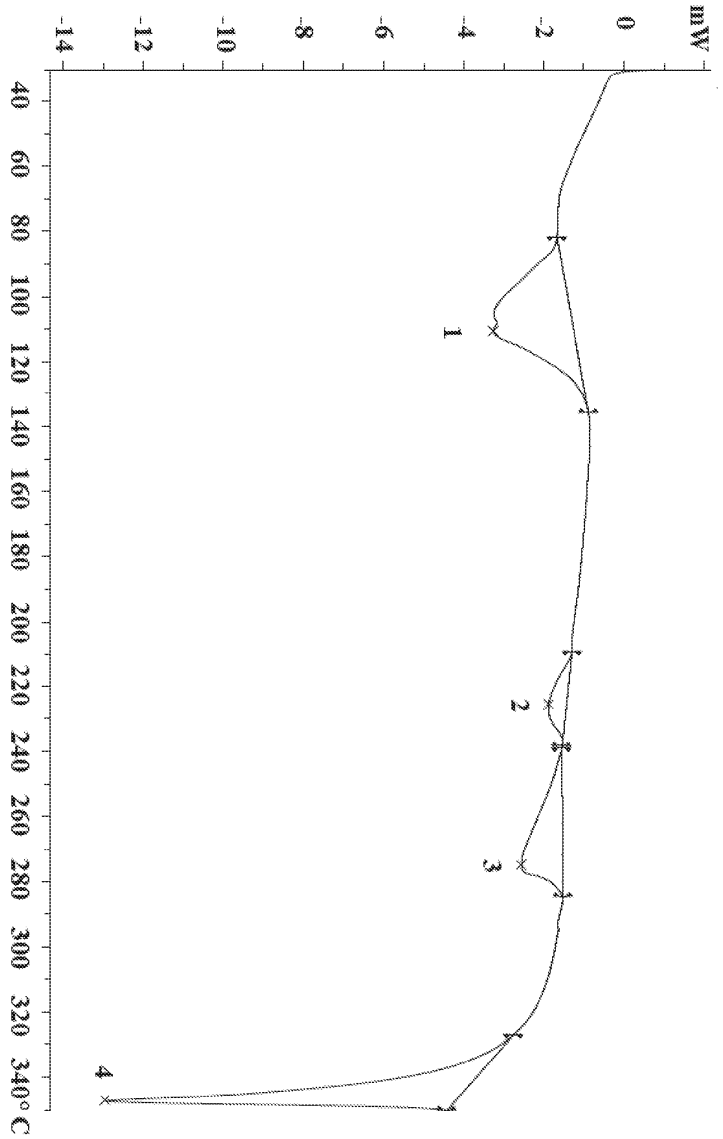
도면35


mW
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
1
2
3
4
5

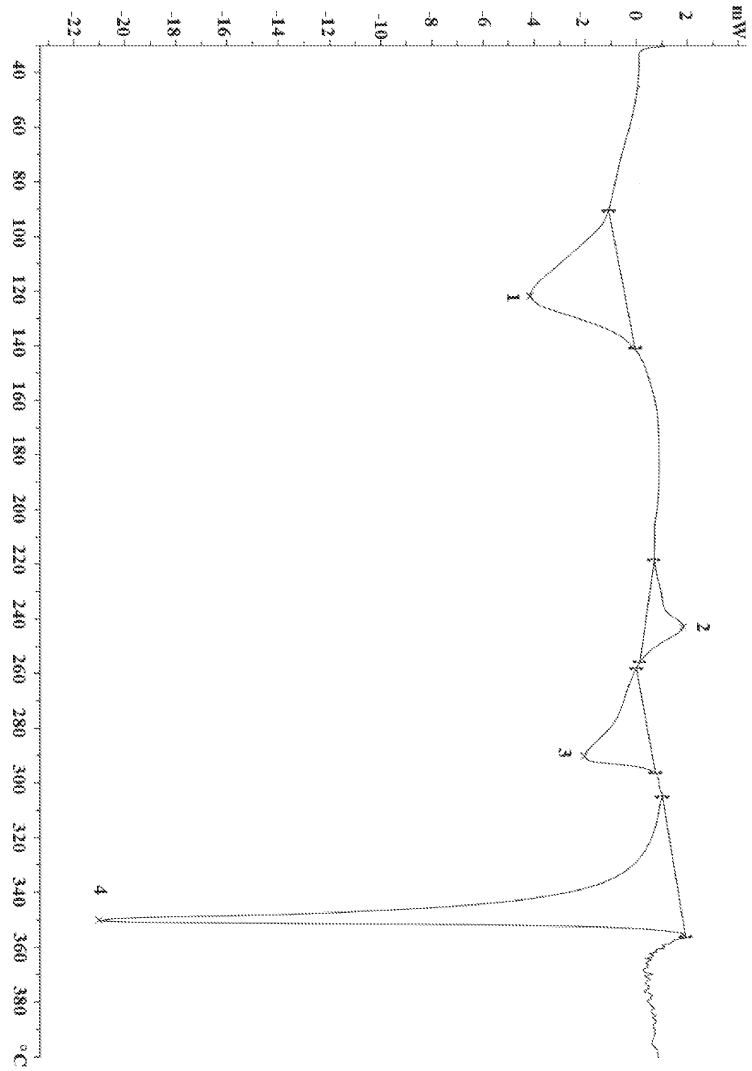
도면36


mW
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
1
2
3
4

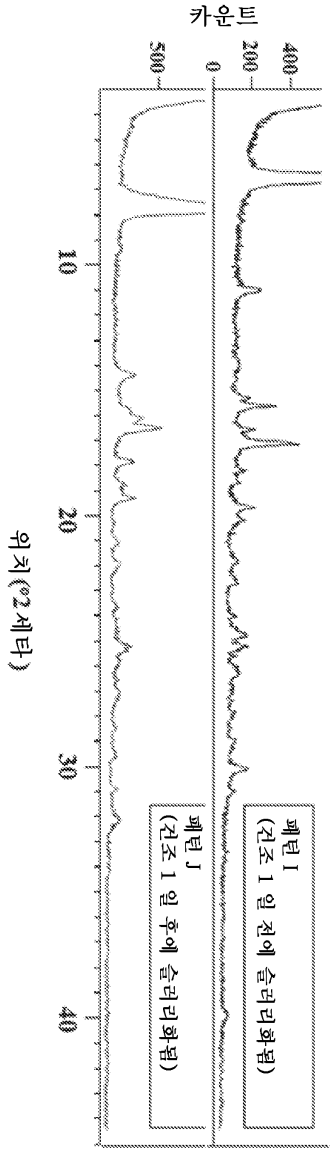
도면37


mW
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
1
2
3
4

도면38


mW
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
-22
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340
360
380
°C
1
2
3
4

도면39


카운트
500
0
200
400
10
20
30
40
위치 (°2세타)
패턴 I
(건조 1 일 전에 슬러리화됨)
패턴 J
(건조 1 일 후에 슬러리화됨)