



등록특허 10-2785824



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월21일  
(11) 등록번호 10-2785824  
(24) 등록일자 2025년03월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4245 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/4245 (2013.01)  
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7016474(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월20일  
심사청구일자 2024년05월20일
- (85) 번역문제출일자 2024년05월17일
- (65) 공개번호 10-2024-0090491
- (43) 공개일자 2024년06월21일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7007658  
원출원일자(국제) 2017년06월20일  
심사청구일자 2022년04월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/038390
- (87) 국제공개번호 WO 2017/223115  
국제공개일자 2017년12월28일
- (30) 우선권주장  
62/353,350 2016년06월22일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20140080905 A1  
ACS Medicinal Chemistry Letters, 2, 124-129,  
2011.  
US20110224267 A1

- (73) 특허권자  
일립시스 파마 리미티드  
영국 런던 스트라턴 스트리트 10 (우: 더블유1제  
이 8엘지)
- (72) 발명자  
해터슬리, 개리  
미국 01775 매사추세츠 스토우 우드맨 드라이브  
14  
사에, 자말  
미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 950  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 16 항

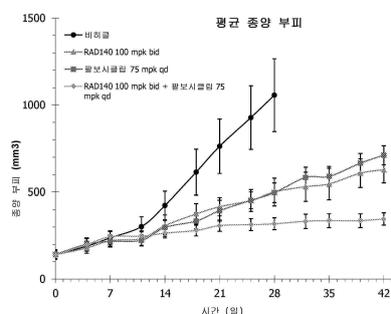
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 AR+ 유방암 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 AR 효능제(예를 들어, SARM, 예를 들어, RAD140), 또는 cdk4/6 억제제, m-TOR 억제제, PI3k 억제제, PARP 억제제, BCL-2 억제제, 및 MCL-1 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제와 조합하여 대상체에 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 AR+ 유방암을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

**A61K 2300/00** (2023.05)

(72) 발명자

**유, 지양**

미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 950

**밀러, 크리스**

미국 60045 일리노이 레이크 포레스트 밀부른 로드  
1685

**비하니, 티루**

미국 02140 매사추세츠 케임브리지 케임브리지 파  
크 드라이브 160 아파트먼트 524

(30) 우선권주장

62/461,546 2017년02월21일 미국(US)

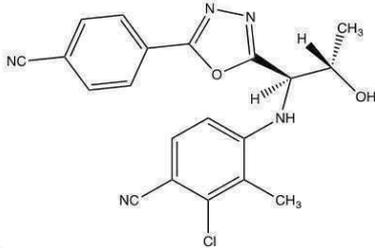
62/377,497 2016년08월19일 미국(US)

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

대상체에서 AR+/ER+/HER2- 유방암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 하기 화합물 III인 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물:



(화합물 III).

**청구항 2**

제1항에 있어서, 화합물이 경구 경로를 통해 투여되는 약학적 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, (i) 대상체가 애주번트 환경에서 치료되고/거나;

(ii) 대상체가 하나 이상의 내분비학적 제제를 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었고; 선택적으로 상기 하나 이상의 내분비학적 제제가 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD), 프로게스틴(progesterin), 아로마타제 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되고/거나;

(iii) 상기 대상체가 CDK4/6 억제제, mTOR 억제제, BCL-2 억제제, PI3K 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 약학적 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 유방암이 적어도 하나의 이전 요법에 대해 내성인 약학적 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 대상체가 이전 내분비 요법에 대해 진행된 약학적 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 대상체가 1차 치료에 대한 후보자인 약학적 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 화합물이 하루에 10 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 또는 25 mg 내지 250 mg으로 투여되고; 선택적으로 투여가 하루에 1회인 약학적 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 대상체가 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 ESR1을 발현하는 약학적 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1-AKAP12, ESR1-CCDC170, ESR1-YAP1, ESR1-POLH, ESR1-PCDH11X, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 대상체가 PI3K 돌연변이를 발현하는 약학적 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, PI3K 돌연변이가 PIK3CA인 약학적 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 CDK4/6 억제제의 투여를 더 포함하며, 상기 CDK4/6 억제제가 팔보시클립(palbociclib)인 약학적 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 에베롤리무스, 팔보시클립, 및 아베마시클립 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 치료제의 투여를 더 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 에버롤리무스의 투여를 더 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 여성이고; 선택적으로 상기 여성이 폐경전 여성 또는 폐경후 여성인 약학적 조성물.

**청구항 16**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암이 국소화된, 진행된 또는 전이성 유방암인 약학적 조성물.

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제

- 청구항 41  
삭제
- 청구항 42  
삭제
- 청구항 43  
삭제
- 청구항 44  
삭제
- 청구항 45  
삭제
- 청구항 46  
삭제
- 청구항 47  
삭제
- 청구항 48  
삭제
- 청구항 49  
삭제
- 청구항 50  
삭제
- 청구항 51  
삭제
- 청구항 52  
삭제
- 청구항 53  
삭제
- 청구항 54  
삭제
- 청구항 55  
삭제
- 청구항 56  
삭제

- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제
- 청구항 60
- 삭제
- 청구항 61
- 삭제
- 청구항 62
- 삭제
- 청구항 63
- 삭제
- 청구항 64
- 삭제
- 청구항 65
- 삭제
- 청구항 66
- 삭제
- 청구항 67
- 삭제
- 청구항 68
- 삭제
- 청구항 69
- 삭제
- 청구항 70
- 삭제
- 청구항 71
- 삭제
- 청구항 72
- 삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2016년 6월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 62/353,350호, 2016년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/377,497호, 및 2017년 2월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/461,546호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원 모두는 도면을 포함하여 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

**배경 기술**

[0002] 안드로겐과 유방암 사이의 관계가 얼마 동안 인지되어 왔다. 과거에는, 여성에서 유방암을 치료하기 위해 혼재된 성공으로 안드로겐 요법이 사용되어 왔다. 유방암이 항에스트로겐 호르몬 치료에 대한 내성이 발달하도록 신속히 진화함에 따라, 유방암의 새로운 치료법을 개발할 필요가 시급하다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

(특허문헌 0001) 미국특허출원공보 제2014/0080905호

**발명의 내용**

[0003] 일 양태에서, 본 발명의 개시는 하나 이상의 AR 효능제(들)의 투여를 통해 안드로겐 수용체를 발현하는 유방암(AR+ 유방암)을 갖는 대상체(예를 들어, 인간)를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, AR 효능제는 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM)이다. 일부 구현예에서, 유방암은 안드로겐 수용체 및 에스트로겐 수용체 둘 모두에 대해 양성(AR+/ER+)이다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 유방암은 AR, ER 및 프로그스테론 수용체에 대해 양성(AR+/ER+/PR+)이다. 특정 구현예에서, AR을 발현하는 유방암은 Her2에 대해 양성으로 시험되지 않는다(Her2<sup>-</sup>). 특정 구현예에서, 유방암은 본원에 개시된 바와 같이 ER에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 ER 돌연변이는 돌연변이되지 않은 ER(야생형 ER)에 대한 친화성을 갖는 리간드에 결합하는 ER의 리간드 결합 도메인의 능력에 영향을 미친다. 특정 구현예에서, ER에 대해 초기 양성인 유방암은 ER의 중앙 발현을 상실할 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 폐경전 또는 폐경후 여성이다. 특정 구현예에서, 유방암을 치료하기 위해 사용되는 SARM은 세포 사이클린 억제제와 조합하여 사용되며, 일부 구현예에서, 세포 사이클린 억제제는 CDK4 및/또는 CDK6의 억제제(CDK4/6 억제제)이다. 특정 구현예에서, SARM은 mTOR 억제제와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, mTOR 억제제는 mTOR2 및/또는 mTOR3의 억제제이다. 일부 예에서, SARM은 경구 투여에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, 세포 사이클린 억제제 및/또는 mTOR 억제제는 경구 투여에 의해 제공된다. 특정 구현예에서, SARM 및 mTOR 억제제 또는 SARM 및 CDK4/6 억제제는 키트에서 함께 조합된다. 일부 구현예에서, SARM 및 mTOR 억제제 또는 SARM 및 CDK4/6 억제제는 공동-제형화된다.

[0004] 특정 구현예에서, SARM은 스테로이드성 또는 비-스테로이드성이고, 특정 구현예에서, SARM은 비-스테로이드성이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 SARM은 에노보삼(enobosarm), BMS-564929, LGD-4033, AC-262,356, JNJ-28330835, S-40503, LY-2452473 및 GSK-2881078로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 본 발명의 개시의 방법에 따라 사용되는 SARM은 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I 및 화학식 IV에 의해 표현되는 화합물의 종류에 의해 기재된다.

[0005] 본원에 개시된 방법의 일부 구현예에서, 세포 사이클린 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 리보시클립(ribociclib), 트릴라시클립(trilaciclib) 및 아베마시클립(abemaciclib)으로 구성된 군으로부터 선택되는 CDK4/CDK6 억제제이다. 특정 구현예에서, CDK4/CDK6 억제제는 250 nM 미만 또는 100 nM 미만 또는 50 nM 미만의 IC<sub>50</sub>으로 CDK4 및 CDK6 둘 모두를 억제하는 화합물이다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, mTOR 억제제(TORC1 및/또는 TORC2)는 시롤리무스(sirolimus), 템시롤리무스(temsirolimus), 에베롤리무스(everolimus), 리다파롤리무스(ridafarolimus), 및 MLN0128로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, SARM과 PARP 억제제의 조합물을 이용하여 유방암을 치료하는 방법이 개시되며, 일부 구현예에서, PARP 억제제는 탈라조파리브(talazoparib), 벨리파리브(veliparib), 니라파리브(niraparib), beigene290, E7449, KX01, ABT767, CK102, JPI289, KX02, IMP4297, SC10914, NT125, PJ34, VPI289, ANG-3186이다. 특정 구현예에서, SARM과 BCL2 억제제

의 조합물을 이용하여 유방암을 치료하는 방법이 기재되며, 일부 구현예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax), 나비토클락스(navitoclax), ABT737, G3139 또는 S55746이다. 특정 구현예에서, SARM과 MCL1 억제제의 조합물을 이용하여 유방암을 치료하는 방법이 기재되며, 일부 구현예에서, MCL-1 억제제는 7-(5-((4-(N,N-디메틸설프라모일)피페라진-1-일)페녹시)메틸)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3-(3-(나프탈렌-1-일옥시)프로필)-1H-인돌-2-카르복실산, S63845, 오마카타신(omacataxine), 셀리시클립(seliciclib), UMI-77, AT101, 사부토클락스(sabutoclax), TW-37이다. 특정 구현예에서, 유방암을 치료하는 방법은 SARM과 PI3K 억제제의 조합물을 이용한다.

[0006] 본원에 개시된 방법의 일부 구현예에서, 유방암은 치료에 대해 나이브(naive)이다. 일부 구현예에서, 유방암은 아직 임의의 내분비학적 요법으로 치료받지 않았다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 유방암은 적어도 하나의 이전 요법에 대해 내성이다. 일부 구현예에서, 내성이 발생한 이전 치료는 항에스트로겐 요법, 예를 들어, 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 또는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD) 중 적어도 하나의 항에스트로겐 요법이다. 특정 구현예에서, 대상체(예를 들어, 여성)는 폐경후 여성이며, SERD(예를 들어, 풀베스트란트(fulvestrant), RAD1901, AZD9496); SERM(예를 들어, 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜(toremifene)), 아로마타제 억제제, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 이전의 내분비 요법에 대해 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 여성)는 전이성 유방암을 가지나, 아직 치료받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 여성)는 전이성 유방암을 가지며, 이전의 내분비학적 요법 후에 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 여성)는 전이성 유방암을 가지며, mTOR 억제제, 또는 CDK4/6 억제제, 또는 PI3K 억제제를 이용한 치료 후에 진행되었다.

[0007] 특정 구현예에는 ER+/AR+ 유방암 대상체에서 ZBTB16 mRNA 발현 또는 단백질 발현의 기준선 수준을 측정하는 단계, 본원에 기재된 바와 같은 AR 효능제 또는 선택적 안드로겐 수용체 조절제로 치료하는 단계, 치료 후에 ZBTB16 (단백질 PLZF를 인코딩함)의 수준을 측정하는 단계, 및 치료 후의 ZBTB16 수준이 증가된 경우, AR 효능제 또는 선택적 안드로겐 수용체 조절제를 이용한 치료를 계속하는 단계를 포함하는 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 대상체는 여성, 예를 들어, 폐경전 또는 폐경후 여성이다.

[0008] 또한, 일부 구현예에서, ZBTB16의 mRNA 또는 단백질 발현을 측정하기 위한 시약을 함유하는 Isa 진단 키트가 본원에 제공된다.

[0009] ZBTB16 mRNA 발현 또는 단백질 발현의 기준선 수준을 측정하는 단계, 적어도 1회 투여를 포함하는 기간 동안 AR 효능제(예를 들어, SARM)로 치료하는 단계, AR 효능제 요법 후에 ZBTB16 mRNA 발현을 측정하는 단계, 및 ZBTB16 mRNA 발현에서의 증가가 발생한 경우 대상체가 AR 효능제 요법에 반응할 가능성이 있는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 본원에 개시된 AR 효능제 요법에 반응할 가능성이 있는 대상체를 확인하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 반응성을 결정하기 위한 발현 컷 오프(cut off)는 적어도 2배 증가, 4배 증가; 8배 증가, 10배 증가; 25배 증가; 50배 증가 또는 100배 초과 증가이다.

[0010] 특정 구현예에서, 유방암을 갖는 여성을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 여성은 에스트로겐 수용체에서 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, ER $\alpha$  유전자(ESR1)의 돌연변이를 발현한다. 상기 돌연변이는 에스트로겐 수용체의 일부가 또 다른 단백질의 일부 또는 전부에 융합된 융합 단백질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 유방암을 갖는 여성을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 여성은 상기 돌연변이 및/또는 융합체 중 하나 이상에 대해 먼저 평가되고, 하나 이상의 돌연변이 및/또는 융합체에 대해 양성으로 시험되는 경우, 단일요법으로서 또는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가 화학요법제와 함께 AR 효능제, 예를 들어, SARM으로 치료된다. 일부 구현예에서, 대상체는 돌연변이된 PI3K를 발현한다.

**도면의 간단한 설명**

[0011] 도 1: CDK 억제제와 조합된 화합물 III("RAD140")는 환자-유래 이종이식(PDx) 마우스에서 ER+/AR+ 유방암의 성장을 억제하였다.

도 2: RAD140과 CDK 억제제 또는 mTOR 억제제의 조합 투여는 세포주-유래 이종이식(CDx) 마우스에서 ER+/AR+ 유방암의 성장을 억제하였다.

도 3: RAD140은 PDx 마우스에서 ER+/AR+ 유방암의 성장을 감소시켰고, 풀베스트란트보다 더 효능이 있었다.

도 4: RAD140은 PDx 마우스에서 ER+/AR+ 유방암의 성장을 감소시켰다.

도 5a-5b: 유방암의 RAD140 치료에서의 ZBTB16 mRNA 발현의 증가. 도 5a: 시험관 내에서의 T47D 유방암 세포의

RAD140 치료에서의 *ZBTB16* mRNA 발현의 증가. 도 5b: 생체 내에서의 AR+/ER+ 유방암(PDx #2)의 RAD140 치료에서의 *ZBTB16* mRNA 발현의 증가.

**도 6:** PIK3CA에서 ESR1-YAP1 융합체 및 E545K 돌연변이를 갖는 WHIM 18 모델에서의 PDx 종양에 대한 RAD140, 팔보시클립, 및 RAD140과 팔보시클립의 조합물의 억제 효과.

**도 7:** RAD140은 도 3에서 사용된 것과 동일한 PDx 모델에서 ER+/AR+ 유방암 환자-유래 이종이식편의 성장을 억제하였다.

**도 8:** RAD140은 도 1에서 사용된 것과 동일한 모델에서 ER+/AR+ 유방암 환자-유래 이종이식편의 성장을 억제하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0012] RAD140은 명백한 조직 선택성 프로파일을 갖는 경구 이용가능한 비스테로이드성 SARM이다. 시험관 내 기능 분석은 RAD140이 유방암 세포에서 디하이드로테스토스테론과 동등한 강력한 AR 효능제임을 나타내었다. 하기 실시예 섹션에 기재되는 바와 같이, 단독(실시예 3 및 4; 실시예 7 및 8) 또는 CDK4/6 억제제(예를 들어, 실시예 1 및 2에서의 팔보시클립) 또는 mTOR 억제제(예를 들어, 실시예 2에서의 에베롤리무스)와 조합된 SARM(예를 들어, RAD140)의 치료는 다수의 PDx 및/또는 CDx 마우스에서 ER+/AR+ 유방암의 성장을 효과적으로 억제하였다. 이종이식 종양 표본의 분자 분석은 AR과 ER 경로 사이의 크로스토크(crosstalk)에 대한 이전의 보고와 일치하는 프로게스테론 수용체(PR)의 실질적인 억제(ER 신호 전달은 PR을 상향조절함)를 나타내었으나, 또한 RAD140 치료된 종양에서 AR 경로의 강력한 활성화를 나타내었다. 또한, *ZBTB16* mRNA 발현에서의 증가가 생체 내(PDx #2) 및 시험관 내(T47D 유방암 세포)에서 AR+/ER+ 유방암의 RAD140 치료에서 관찰된 반면; SERD(폴베스트란트)로 치료된 PDx #2는 *ZBTB16* mRNA 발현의 인지할 수 있는 유도를 나타내지 않았다(실시예 5). 단독(실시예 6)이거나 CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립)와 조합된 SARM(예를 들어, RAD140)의 치료는 ESR-1 YAP 융합체를 초기에 발현하는 WHIM18 PDx 마우스에서 ER+/PR+/AR+/HER- 유방암의 성장을 효과적으로 억제하였다.
- [0013] 더욱 특히, RAD140은 4개 모두의 PDx 모델(PDx #1 (AR+/ER+/PR+/Her2-), PDx #2 (AR+/ER+), PDx#3 (AR+/ER+), 및 WHIM18 PDx (ER+/PR+/AR+/HER-)) 및 CDx 모델(ZR-75-1 암 세포주로부터 유래된 ZR75 CDx(AR+/ER+))에서 종양 성장을 예기치 않게 억제하였다(실시예 참조).
- [0014] RAD140 단독은 강력한 ER-분해제인 폴베스트란트에 대해 고도로 내성인 WHIM18 PDx에서 ER+/PR+/AR+/HER- 유방암에 대한 종양 성장 억제(TGI)를 나타내었다(실시예 6). 예기치 않게, CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립)와 조합된 RAD140의 투여는 RAD140 또는 팔보시클립 단독의 치료보다 향상된 TGI 효과를 발생시켰다. 또한, PDx #1 (실시예 1) 및 CDx (실시예 2) 모델에서, CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립)와 조합된 RAD140의 투여는 RAD140 또는 팔보시클립 단독의 치료에 비해 향상된 TGI 효과를 또한 예기치 않게 발생시켰다. CDx (실시예 2) 모델에서, mTOR 억제제(예를 들어, 에베롤리무스)와 조합된 RAD140의 투여는 또한 RAD140 또는 팔보시클립 단독의 치료와 비교하여 향상된 TGI 효과를 발생시켰다(실시예 2). 따라서, SARM(예를 들어, RAD140)은 내분비 내성 이거나 내분비 요법(예를 들어, SERD, 예를 들어, 폴베스트란트)에 대해 덜 반응성인 것을 포함하는 AR+/ER+ 및/또는 ER+/PR+/AR+/HER- 암 치료의 TGI를 강화시키고, 또한 cdk4/6 억제제, m-TOR 억제제, PI3k 억제제, PARP 억제제, BCL-2 억제제, MCL-1 억제제, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 효과적인 제제의 활성을 강하게 강화시키는 효과적인 내분비 중추일 가능성이 있다.
- [0015] 본원에 제공된 결과를 기초로 하여, 치료적 유효량의 AR 효능제(예를 들어, SARM, 예를 들어, RAD140), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 약학적으로 허용되는 용매화물(예를 들어, 수화물)을 대상체에 투여함으로써 AR+ 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 AR+ 종양을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 제2의 치료제(들), 예를 들어, CDK4/6 억제제, mTOR 억제제, PARP 억제제, PIK3 억제제, BCL-2 억제제, 및 MCL-1 억제제를 대상체에 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0016] 하기 단계를 포함하여 대상체에서 유방암을 치료하기 위한 방법이 또한 제공된다:
- [0017] a) *ZBTB16* mRNA 및/또는 단백질의 기준선 수준을 결정하는 단계;
- [0018] b) 안드로겐 수용체 효능제를 투여하는 단계;
- [0019] c) AR 효능제로 대상체를 치료한 후, *ZBTB16* mRNA 및/또는 단백질의 수준을 재시험하여, *ZBTB16* mRNA 및/또는

단백질의 제1 수준을 제공하는 단계; 및

[0020] d) 제1 수준이 *ZBTB16* mRNA 및/또는 단백질의 기준선 수준보다 높은 경우에 AR 효능제의 투여를 계속하는 단계.

[0021] 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어, 인간을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 대한 대상체는 여성, 예를 들어, 폐경전 여성뿐만 아니라 폐경후 여성이다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 대한 대상체는 SERD(예를 들어, 풀베스트란트, RAD1901, AZD9496); SERM(예를 들어, 타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제(예를 들어, 직접적이거나 순차적이건 간에, 아리미덱스(arimidex), 레트로졸(letrozole), 아로마신(aromasin) 또는 이들의 조합물)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 이전의 내분비 요법에 대해 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 전이성 유방암을 가지며, 이전의 내분비 요법(예를 들어, SERD, SERM, 아로마타제 억제제, 또는 이들의 조합물)에 대해 진행되었다. 특정 구현예에서, 대상체(예를 들어, 여성)는 원발성 또는 전이성 유방암을 가지며, *cdk4/6* 억제제, mTOR 억제제, 또는 PI3K 억제제에 대해 진행되었다. 일부 구현예에서, 여성은 유방암에 대해 치료되지 않았으며, 본원에 기재된 바와 같은 AR 효능제(예를 들어, SARM)(예를 들어, RAD140)가 단독으로 또는 본원에 언급된 다른 제제 중 하나와 조합하여 투여된다.

[0022] 유방암 종양 세포 또는 종양 조직에서의 AR, ER, 및/또는 PR의 존재는, 예를 들어, 면역조직화학(IHC)에 의해 용이하게 평가될 수 있다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예는 종양이 AR 및 선택적으로 하나 이상의 다른 수용체(예를 들어, ER, PR, 및 Her2), 특히 ESR1을 발현하는지 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 또한, 본원에 개시된 방법은 이미 내성으로 다루어질 가능성이 있는 경로(예를 들어, 항에스트로겐 내성)에 의존하지 않는 새로운 치료 요법에 대한 문을 개방한다.

[0023] ***ER a* 유전자(*ESR1*)의 돌연변이**

[0024] ER+ 유방암에서의 호르몬 요법에 대한 내성에는 종종 에스트로겐 수용체에서의 다양한 돌연변이가 수반된다. 일부 예에서, 이들 돌연변이된 수용체는 아로마타제 억제제, 항에스트로겐 SERM, 예를 들어, 타목시펜 또는 에스트로겐 수용체 분해제(SERD), 예를 들어, 풀베스트란트를 이용한 치료의 결과로서 내성이 발생하는 경우에 항-에스트로겐/항-내분비학적 치료에 대한 증가된 내성 또는 심지어 완전한 내성을 발생시킨다. 일부 예에서, 항-에스트로겐 치료에 대한 내성은 수용체 자체의 손실을 통한 에스트로겐 수용체 신호 전달의 완전한 손실을 수반하지만, 많은 예에서, 돌연변이된 수용체는 여전히 ER 경로를 통해 신호한다. 항에스트로겐 내성에 대한 이유는 에스트로겐 수용체가 직접적인 경쟁적 리간드(즉, Y537S ESR1, D538G)에 대한 감소된 친화성을 나타내는 방식으로 돌연변이된 예, 또는 이의 리간드 결합 도메인(LBD)의 일부 또는 전부를 상실하나, 충분한 다른 기능적 도메인(예를 들어, DNA 결합 도메인, AF1 도메인 및/또는 힌지 영역)을 여전히 보유하여, 리간드에 의해 결합되지 않은(또는 심지어 리간드에 결합할 수 없는) 경우에도 수용체가 효과적으로 스위치가 켜져 있는 채로 유지되는 것을 의미하는 상기 수용체가 항시적 활성을 보유하는 예를 포함한다. 일부 예에서, 이는 염색체 전위가 발생하여 ER의 리간드 결합 도메인이 트렁케이션되거나 결실된 유전자 융합 생성물을 발생시키고, 또 다른 유전자 또는 부분적 유전자가 그 위치에서 치환되어 리간드 결합을 필요로 하지 않는 항시적으로 활성인 수용체를 발생시키는 경우에 발생한다. 상기 유전적 변화를 갖는 종양 세포가 ER LBD를 표적으로 하는 치료제에 대해 내성이 있음이 입증되었다. 상기 돌연변이체 세포는 시간이 지남에 따라 농축될 수 있다. 또한, 돌연변이 중 일부가 항에스트로겐/SERD/아로마타제 억제제를 이용한 치료 전에 존재하는 것으로 공지되어 있다. 상기 수용체를 발현하는 대상체는 통상적인 항-ER 치료에 대한 불량한 반응의 더 큰 위험이 있을 수 있으나, 본원에 기재된 바와 같은 AR 효능제 또는 SARM 요법에 대한 우수한 후보자이다. 따라서, 환자는 상기 대상체가 상기 돌연변이 또는 융합체를 발현하는 경우에 1차 치료 또는 애쥬번트 치료 AR 효능제 또는 SARM에 대한 후보자일 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 내분비학적 제제로 아직 치료되지 않은 네오애쥬번트(neoadjuvant), 애쥬번트 또는 1차 환경에서 대상체를 치료할지의 여부를 결정하기 위해 후보 돌연변이 또는 융합체의 발현에 대해 시험된다. SARM의 1차 사용은 단일요법이거나 CDK 억제제(예를 들어, CDK 4/6 억제제), mTOR 억제제(예를 들어, mTORc 1 및/또는 2 억제제), PARP 억제제, PI3K 억제제, BCL-2 억제제 및 MCL-1 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제제와 조합될 수 있다. 본원에 기재된 방법 전에, 이들 돌연변이는 특히 문제가 되는데, 이는 이들이 ER+ 유방암 환자에 대한 1차 치료인 항에스트로겐 제제를 이용한 치료를 배제하기 때문이다. 결과로서, 환자는 종종 세포독성 제제로 진행하고, 종종 가속화되고, 치료하기에 훨씬 더 힘든 질병의 과정을 경험한다. 본원에 기재된 AR 효능제가 상기 돌연변이된 ER을 갖는 대상체를 효과적으로 치료할 수 있는 것이 본 발명의 개시의 중요한 양태이다.

[0025] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 본원에 개시된 AR 효능제는 하나 이상의 ER 돌연변이를 포함하는 AR+/ER+ 유방암을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 특정 구현예에서, 이들 돌연변이는 돌연변이되지 않은

ER에 대한 친화성을 갖는 리간드에 결합하는 리간드 결합 도메인의 능력에 영향을 미친다. 본 발명의 특정 구현예에서, 상기 ER은 SERM 및 SERD를 포함하는 타입 효능제 및/또는 길항제의 정상적으로 결합하는 ER 리간드에 대한 결합을 감소시키거나 제거하고, 일부 예에서, 항시적인 ER 신호 전달 활성화, 예를 들어, 아로마타제 억제제에 대한 내성을 또한 갖는 리간드 결합 도메인 내의 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는다. 특정 구현예에서, 돌연변이된 수용체는 부분적으로 또는 완전히 부재하는 리간드 결합 도메인을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 돌연변이체 수용체는 ESR1의 일부와 또 다른 단백질의 일부 또는 전부 사이의 융합 수용체이다. 특정 구현예에서, 상기 돌연변이체 수용체는 리간드에 결합할 수 없거나 돌연변이되지 않은 ER에 결합하는 리간드에 대한 약화된 친화성을 갖지만 ER 경로를 통해 신호 전달할 수 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이체 또는 융합체는 DNA-결합 도메인 기능의 ER을 보유한다.

[0026] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 적어도 하나의 특이적으로 기재된 ER-융합체 유전자를 발현한다. 일 구현예에서, 유전자는 PIK3CA에서 E545K 돌연변이 생성물, ESR1-AKAP12 융합 생성물, ESR1-CCDC170 유전자 융합 생성물, ESR1-YAP1 유전자 융합 생성물, ESR1-POLH 유전자 융합 생성물, ESR1-PCDH11X 유전자 융합 생성물, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 대상체는 ESR1-YAP1 융합체를 발현한다. 특정 구현예에서, 대상체는 그의 암세포의 하나 이상의 샘플에서 대상체가 하나 이상의 ER 유전자-융합체 돌연변이를 갖고 있는지의 여부를 결정하기 위해 평가되는 그의 첫번째 유방암 또는 종양을 갖는다. 대상체가 기재된 ER 돌연변이 중 하나 이상을 실제로 갖고 있는 경우, 상기 대상체는 본 발명의 화합물 및 방법에 따른 치료에 대한 후보자이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 대상체는 이미 하나 이상의 이전 요법으로 치료되었으며, 일부 구현예에서, 상기 이전 요법은, 예를 들어, 아로마타제 억제제, SERM 또는 SERD를 이용한 항에스트로겐 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 표시된 돌연변이를 갖는 대상체는 그의 유방암에 대해 전혀 전처리된 적이 없거나, 항에스트로겐으로 전처리된 적이 없다. 특정 구현예에서, 대상체는 리간드 결합 기능 또는 ESR1 활성을 손상시키는 돌연변이/융합체 중 하나 이상을 갖는다.

[0027] 특정 구현예에서, 대상체는 초기에 ER에 대해 양성이고, 그후 ER의 종양 발현을 상실한다. 일부 구현예에서, 상기 상실된 발현은 하나 이상의 이전 치료 과정 후에 발생하였다. 특정 구현예에서, 상기 하나 이상의 이전 치료는 아로마타제 억제제, SERM 및 SERD 중 하나 이상을 추가로 포함하는 항에스트로겐을 이용한 치료를 포함하였다. 특정 구현예에서, 종양에서 ER 발현을 상실한 상기 대상체는 프로게스테론 수용체(PR)를 발현한다.

[0028] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 상기 대상체가 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 돌연변이/융합체에 대해 처음 평가되는 진단 단계를 추가로 포함한다. 돌연변이/융합체가 소정의 컷 오프를 충족시키는 것으로 간주되는 경우, 대상체는 단일요법으로서 또는 본원에 기재된 바와 같은 조합으로서 AR 효능제/SARM 치료에 대한 후보자이다. 일부 구현예에서, 돌연변이체 또는 융합체는 ESR1-YAP 융합체 및/또는 밀접하게 관련된 구현예를 포함한다.

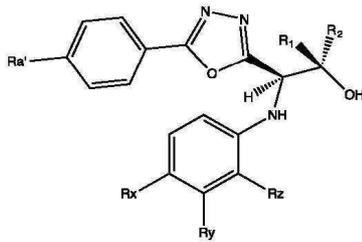
[0029] **AR 효능제**

[0030] 본원에 개시된 방법은 임의의 단일 부류의 화합물로 제한되는 것이 아니라, 오히려 안드로겐 수용체에 대해 친화성을 갖고, 광범위하게 AR 효능제로 생각되는 적어도 일부의 고전적 안드로겐 활성을 발현할 수 있는 화합물을 가장 넓은 범위로 포함한다. 상기 활성을 전임상적으로 분별하는 한 방식은, 예를 들어, 화합물이 항문거근, 전립선 및/또는 정낭과 같은 안드로겐 표적 조직에 대한 자극 효과를 갖는지의 여부를 결정하기 위해 거세 배경에 대해 예측적인 AR 효능제의 효과가 평가되는 래트 수컷 성선비대반응 시험(Herschberger assay)이다. AR 효능제는 스테로이드성 또는 비-스테로이드성, 선택적 또는 비선택적일 수 있다. 일부 구현예에서, AR 효능제는 스테로이드성 AR 효능제, 예를 들어, 테스토스테론(및 이의 에스테르), DHT(및 이의 에스테르), 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 옥산드롤론(oxandrolone), 스탠졸롤(stanzolol), 메탄드로스테넨론(methandrostenolone), 메틸테스토스테론(methyltestosterone), 옥시메톨론(oxymetholone), 난드롤론(nandrolone)(및 이의 에스테르)이다. 특정 구현예에서, AR 효능제는 SARM(예를 들어, RAD140)이다. 특정 구현예에서, SARM은 다른 조직(예를 들어, 전립선)에서 감소된 안드로겐 드라이브 또는 암컷에서 남성화 및 다모증과 같은 원치 않는 결과를 발생시키는 다른 발현 프로파일을 가짐에도 불구하고 종양 종점에 대한 효능을 나타낸다. 특정 구현예에서, SARM은 종종 간 효소 상승 및/또는 감소된 HDI 및/또는 증가된 LDL과 같은 콜레스테롤 수준에서의 가능한 유해한 변화에 대한 감소된 드라이브를 나타낸다. 특정 구현예에서, SARM은 비-스테로이드성이며, 17알과 알킬화 스테로이드의 잠재적인 부류 책임(class liability)을 나타내지 않지만, 이들은 여전히 일반적으로 우수한 경구 활성을 갖는다. 특정 구현예에서, SARM은 덜 남성화되거나 남성화되지 않은 효과적인 치료를 제공한다. 특정 구현예에서, SARM은 중심 호르몬 축에 피드백 자극을 유발하지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, SARM(예를 들어, RAD140)은 혈액뇌장벽("BBB")을 가로지를 수 있다. 특정 구현예에서, BBB를 가로지를 수

있는 SARM은 중심 호르몬 축에 대한 억제 효과를 가지며, 성 스테로이드, 예를 들어, 에스트로겐, 예를 들어, 에스트론 및 에스트라디올뿐만 아니라 세포내분비(intracrine) 전구체, 예를 들어, DHEA, 안드로스텐디온 등의 난소 생성을 증가시키는 것이 아니라 감소시킨다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, SARM은 일반적으로 유방암을 갖는 폐경전 여성뿐만 아니라 유방암을 갖는 폐경후 여성을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 억제성 SARM(예를 들어, RAD140)은 유방암을 갖는 폐경전 또는 폐경후 여성에서 추가의 CNS 이점을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 AR 효능제(예를 들어, SARM)는 순수 근육 질량(lean muscle mass) 및/또는 식욕을 증가시킨다. 따라서, 본원에 개시된 AR 효능제(예를 들어, SARM)는 암 악액질 상태 또는 소모가 우려되는 경우에 이로울 수 있다.

[0031] 예로 제한되는 것으로 원하는 것은 아니지만, 본원에 개시된 방법에서 고려되는 SARM의 일부는 2-클로로-4-[[*(1R,2R)*-2-하이드록시-2-메틸-사이클로펜틸]아미노]-3-메틸-벤조니트릴(J Med Chem 2016; 59(2) 750), PF-06260414, 에노보삼, BMS-564929, LGD-4033, AC-262356, JNJ-28330835, S-40503, GSK-2881078, RAD140, AZD-3514, MK4541, LG121071, GLPG0492, NEP28, YK11, MK0773, ACP-105, LY-2452473, S-101479, S-40542, S-42, LGD-3303 및 참조로서 본원에 포함되는 US8,067,448호 및 US9,133,182호에 개시된 SARM을 포함하나, 이에 제한되는 않는다. 또한, 본원에 개시된 방법에 적합한 SARM은 대상체에서 AR+ 유방암의 치료를 위해 단독으로 사용되거나, CDK 억제제(예를 들어, CDK4/6 억제제), mTOR 억제제(예를 들어, mTORc 1 억제제 및/또는 mTORc 2 억제제), PARP 억제제, PIK3 억제제, BCL-2 억제제, MCL-1 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 조합하여 사용될 수 있는 본원에 개시된 화학식 I에 따른 화합물(예를 들어, 화합물 II 및 화합물 III), 및 본원에 개시된 화학식 IV에 따른 화합물을 포함한다.

[0032] 화학식 I에 따른 화합물은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함한다:



화학식 I,

[0033]

상기 식에서,

[0034]

R<sub>x</sub>는 CN이고;

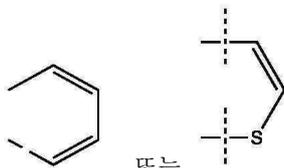
[0035]

R<sub>y</sub>는 CF<sub>3</sub> 또는 Cl이고;

[0036]

R<sub>z</sub>는 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 Cl이거나;

[0037]



R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께 [구조] , 또는 [구조] 를 형성하고;

[0038]

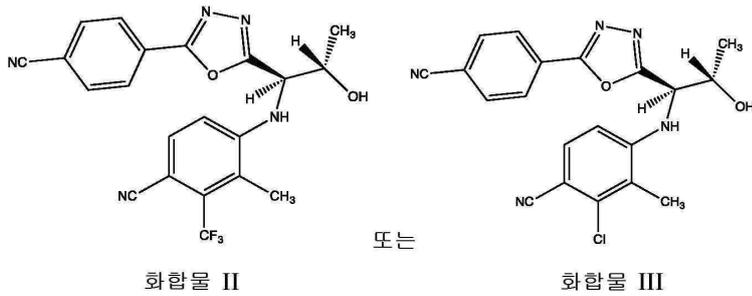
R<sub>a</sub>은 H, F, Cl, CN, OH 또는 OSO<sub>3</sub>이고;

[0039]

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다.

[0040]

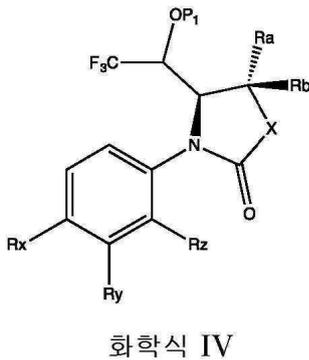
[0041] 특정 구현예에서, 화학식 I에 따른 화합물은 하기 화합물 II 또는 하기 화합물 III(RAD140), 이들의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 용매화물이다:



[0042]

[0043]

특정 구현예에서, 하기 화학식 IV에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다:



[0044]

[0045]

상기 식에서,

[0046]

R<sub>x</sub>는 CN, Cl, Br, 또는 NO<sub>2</sub>이고;

[0047]

R<sub>y</sub>는 CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 또는 할로젠이고;

[0048]

R<sub>z</sub>는 수소, 선택적으로 치환되는 C<sub>1-3</sub> 알킬, 선택적으로 치환되는 C<sub>2-3</sub> 알케닐, 선택적으로 치환되는 C<sub>1-3</sub> 하이드록시알킬, 선택적으로 치환되는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OMe, 할로젠 또는 OH이고;

[0049]

P<sub>1</sub>은 수소 또는 대사적으로 불안정한 기이고;

[0050]

R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬이고;

[0051]

X는 O이다.

[0052]

선택적 치환의 예는 1-3 할로젠 원자를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0053]

특정 구현예에서, SARM은 화학식 IV에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적으로 허용되는 용매화물이며, 여기서 R<sub>x</sub>는 CN이다.

[0054]

특정 구현예에서, SARM은 화학식 IV에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적으로 허용되는 용매화물이며, 여기서 R<sub>x</sub>는 CN이고; R<sub>y</sub>는 Cl 또는 CF<sub>3</sub>이고; R<sub>z</sub>는 수소, Cl 또는 CH<sub>3</sub>이고; P<sub>1</sub>은 (C=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 수소이고; R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 각각 독립적으로 수소 또는 -CH<sub>3</sub>이다.

[0055]

특정 구현예에서, SARM은 화학식 IV에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적으로 허용되는 용매화물이며, 여기서 R<sub>x</sub>는 CN이고; R<sub>y</sub>는 Cl 또는 CF<sub>3</sub>이고; R<sub>z</sub>는 수소, Cl 또는 CH<sub>3</sub>이고; P<sub>1</sub>은 (C=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 수소이고; R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 둘 모두 수소이다.

[0056]

**AR 효능제 및 mTOR 억제제의 조합 요법**

[0057]

포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)/단백질 키나제 B(AKT)/라파마이신의 포유동물 표적(mTOR) 경로는 세포 주기를 조절하는데 중요한 세포내 신호 전달 경로이다. 암에서의 PI3K/AKT/mTOR 경로의 빈번한 활성화 및 세포 성장 및

생존에서의 이의 결정적인 역할은 다양한 요법의 개발에서 상기 균형을 이용하기 위해 적절한 양의 증식 대 분화를 찾는 데 난점을 제공한다. 예를 들어, 문헌[Gitto et al., "Recent insights into the pathophysiology of mTOR pathway dysregulation," *Res. Rep. Bio.*, 2:1-16 (2015)]을 참조한다.

[0058] PI3K 경로의 억제제는 다른 요법과 조합하여 제공되는 경우에 가망성을 나타내었다. 예를 들어, 알로스테리 mTOR 억제제로서의 에베롤리무스는 2012년에 진행된 호르몬 수용체 양성(HR+), HER2- 유방암(BOLERO-2 연구)을 갖는 폐경후 여성에 대해 AI 엑세메스탄(exemestane)(아로마신(aromasin))과 조합하여 승인된 첫번째 mTOR 억제제였다. PI3K 경로의 다른 성분을 표적으로 하는 제제, 예를 들어, PI3K 및 mTOR의 ATP-경쟁적 이중 억제제(예를 들어, BEZ235, GDC-0980), 클래스 I PI3K의 4개 모두의 아이소형을 억제하는 범-PI3K 억제제(예를 들어, BKM120, GDC-0941), 다양한 PI3K 아이소형의 아이소형-특이적 억제제(예를 들어, BYL719, GDC-0032), AKT의 알로스테리 및 촉매 억제제(MK2206, GDC-0068, GSK2110183, GSK2141795, AZD5363), 및 mTOR 단독의 ATP-경쟁적 억제제(AZD2014, MLN0128, 및 CC-223)가 HR+ 암을 치료하기 위해 개발 중이다. 문헌[Dienstmann et al., "Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors," *Mol. Cancer Ther.*, 13(5):1021-31 (2014)].

[0059] 이들의 큰 잠재성에도 불구하고, mTOR 억제제와 관련된 바람직하지 않은 부작용이 효과적인 암 요법으로서의 이들의 개발을 방해하고 있다. 문헌[Kaplan et al., "Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors," *Transplant Rev (Orlando)*, 28(3): 126-133 (2014); 및 Pallet et al., "Adverse events associated with mTOR inhibitors," *Expert Opin. Drug Saf.* 12(2): 177-186 (2013)].

[0060] 또한, 진행된 상태 및/또는 이전 치료에 대한 내성을 갖는 암에 대항하기 위해 제2의 치료제(예를 들어, 에베롤리무스 및 PI3K/AKT/mTOR 경로를 표적으로 하는 다른 제제)와 조합함으로써 추가적인 이익을 제공하면서 현재의 내분비 요법과 관련된 난점을 극복할 수 있는 더욱 내구성 있고 효과적인 표적화된 요법에 대한 필요성이 있다.

[0061] 일부 구현예에서, 제2의 치료제는 PI3K/AKT/mTOR 경로를 표적으로 하며, mTOR 억제제, 이중 mTOR 억제제, PI3K/mTOR 억제제, 또는 mTOR2 및/또는 mTOR3의 억제제일 수 있다. 일부 구현예에서, 제2의 치료제는 라파마이신 유도체(라팔로그(rapalog)로도 공지됨), 예를 들어, 라파마이신(시롤리무스 또는 라파툼(rapamune), Pfizer), 에베롤리무스(Affinitor 또는 RAD001, Novartis), 리다포롤리무스(ridaforolimus)(AP23573 또는 MK-8669, Merck 및 ARIAD Pharmaceuticals), 템시롤리무스(temsirolimus)(Torisel 또는 CCI779, Pfizer), 예를 들어, 이들의 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 염이다. 일부 구현예에서, 제2의 치료제는 mTORC1 및 mTORC2 둘 모두를 억제하는 이중 mTOR 억제제, 예를 들어, MLN0128, CC115 및 CC223(Celgene), OSI-027(OSI Pharmaceuticals), 및 AZD8055 및 AZD2014(AstraZeneca), 예를 들어, 이들의 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 염이다. 일부 구현예에서, 제2의 치료제는 PI3K/mTOR 억제제, 예를 들어, GDC-0980, SAR245409(XL765), LY3023414(Eli Lilly), NVP-BEZ235(Novartis), NVP-BGT226(Novartis), SF1126, 및 PKI-587(Pfizer), 예를 들어, 이들의 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 염이다.

[0062] 특정 구현예에서, 상기 개시된 제2의 치료제 중 하나 초과는 본원에 개시된 AR 효능제(예를 들어, SARM), 예를 들어, 화학식 I에 따른 화합물, 화학식 IV에 따른 화합물, 화합물 II 및 화합물 III와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, mTOR 억제제는 또 다른 mTOR 억제제 또는 PI3K/mTOR 억제제와 함께 사용될 수 있다. 또한, mTOR 억제제, 이중 mTOR 억제제, 및 PI3K/mTOR 억제제를 포함하는 상기 개시된 제2의 치료제는 치료의 효능을 향상시키기 위해 다른 활성제와 함께 투여될 수 있으며, 예를 들어, JAK2 억제제(Bogani et al., *PLoS One*, 8(1): e54826 (2013)), 화학요법제(Yardley, *Breast Cancer (Auckl)* 7: 7-22 (2013))와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 제2의 치료제는 또한 이들 보조 활성제를 포함한다.

[0063] 도 2는 mTOR 억제제 에베롤리무스가 생체 내 모델에서 SARM RAD140과 조합하여 사용되는 경우에 획득된 향상된 효능을 예시한다.

[0064] **AR 효능제 및 CDK 억제제의 조합 요법**

[0065] 세포 주기 조절제, 예를 들어, 사이클린 및 사이클린-의존성 키나제(CDK)가 ER 발현에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 문헌[Lamb et al., "Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity," *Cell Cycle* 12(15): 2384-2394 (2013)]. 선택적 CDK4/6 억제제(예를 들어, 리보시클립, 아베마시클립 및 팔보시클립)는 CDK4/6가 G1에서 S 단계로의 세포 주기 이행에서 중요한 역할을 하는 중앙 유형이 개선된 유효성 및 정상 세포에 대한 더 적은 부작용으로 표적화되는 것을 가능하게 하였다. 2016년 3월 31일에 온라인 공개된 문헌

[O'Leary et al., "Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors," *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2016)](<http://www.nature.com/nrclinonc/journal/vaop/ncurrent/full/nrclinonc.2016.26.html>). 선택적 CDK4/6 억제제는 ER-양성 유방암을 갖는 환자에서 ER-내분비 요법과 조합하여 시험되는 경우에 최적의 반응을 나타내었다. 이와 관련하여, AR 경로가 ER 경로와 교차할 수 있고, 가능하게는 일부 조건하에서 직접적인 ER 길항작용과 상이한 방식으로 ER 활성을 길항할 수 있다는 것을 명심하는 것이 도움이 된다.

[0066] 아로마타제 억제제 레트로졸과 조합된 팔보시클립(PALOMA-1/TRIO 18 연구)이 2015년 2월에 폐경후 여성에서 최초의 내분비 기반 요법으로서 호르몬 수용체(HR)-양성(HR+), HER2-음성(HER2-) 진행성 유방암의 치료에 대해 승인되었다. 2016년 2월에, SERD 풀베스트란트와 조합된 팔보시클립(PALOMA-3 연구)이 이전 내분비 요법에 대해 진행된 ER+, HER2- 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 대해 승인되었다. FDA는 I 상 연구(JPBA 연구)로부터의 데이터를 기초로 하여 난치성 HR-양성 진행성 유방암을 갖는 다량으로 전처리된 환자에 대한 단일요법으로서 CDK4/6 억제제 아베마시클립(LY2835219)을 획기적인 요법 지정으로 지정하였다. 선택적 CDK4/6 억제제(예를 들어, 리보시클립, 아베마시클립 및 팔보시클립)와 ER- 내분비 요법(예를 들어, AI, SERM 및 SERD)의 추가 조합이 현재 개발 중이다. 그러나, SARM과 cdk4/6 억제제 사이의 예상치 못한 조합 효능을 나타내는 임상 또는 전임상 연구가 지금까지는 부족한 것으로 보인다.

[0067] 또한, CDK4/6 억제제는 간헐적 요법을 필요로 할 수 있는 독성을 나타낸다(O'Leary). 따라서, 다른 내분비학적 요법이 일반적으로 덜 효과적이거나 전혀 효과적이지 않은 안드로겐 개입(SARM을 포함함), 특히 아로마타제 억제제, SERM 또는 SERD와 같은 직접적인 항에스트로겐 효과에 의존하는 안드로겐 개입에 ESR1 표적이 적용되기 쉽도록 하는, 유방암, 특히 진행된 단계 및/또는 이전 치료에 대한 내성 또는 이전 요법 전 또는 이전 요법 후에 존재하는 것으로 확인된 돌연변이를 갖는 유방암에 대항하기 위해 CDK4/6 억제제와 조합함으로써 추가 이점을 제공하면서, 현재의 내분비 요법과 관련된 난점을 극복할 수 있는 효과적이고 대안적인 조합-표적화 요법이 필요하다.

[0068] 특정 구현예에서, CDK4 및/또는 CDK6 억제제는, 비제한적인 예로, 팔보시클립, 아베마시클립, 리보시클립 및 AMG925를 포함한다.

[0069] CDK4/CDK6 억제제(예를 들어, 팔보시클립)와 조합된 AR 효능제(예를 들어, SARM)의 상기 개념의 생체 내 예시도 1에서 볼 수 있다. 도 1에 표시된 바와 같이, SARM RAD140은 팔보시클립을 이용한 단일요법과 유사한 매우 효과적인 종양 억제 능력을 갖는다. 예기치 않게, RAD140 및 팔보시클립의 조합 요법은 RAD140 또는 팔보시클립을 이용한 단일요법에 비해 향상된 TGI를 제공하였다. 따라서, AR 효능제 및 CDK4/6 억제제의 조합 요법은 AR+ 유방암의 치료를 위한 개선된 활성 및 현저한 임상적 이점을 제공할 수 있다. 유사하게, 도 6은 풀베스트란트(SERD로서)가 단독으로 효과적이지 않고, 풀베스트란트-팔보시클립 조합 요법에서 팔보시클립의 효능을 향상시키지 않은 ESR1-YAP 융합체를 초기에 발현하는 WHIM18 모델에서 단독으로 또는 팔보시클립과 함께 효능을 입증한다.

[0070] **투여 및 제형**

[0071] 본원에 개시된 방법에 따른 화합물 및 조합물의 투여와 관련하여, AR 효능제(예를 들어, SARM) 또는 이의 용매 화물 또는 염 및 본원에 개시된 CDK4 및/또는 CDK6 억제제(예를 들어, 리보시클립, 아베마시클립 및 팔보시클립) 또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제가 이를 필요로 하는 대상체에 조합하여 투여된다. 어구 "조합하여"는 본원에 개시된 AR 효능제(예를 들어, SARM)가 CDK4 및/또는 CDK6 억제제 또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제의 투여 전, 투여 동안, 또는 투여 후에 투여될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 CDK4 및/또는 CDK6 억제제 또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제는 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 23시간, 약 22시간, 약 21시간, 약 20시간, 약 19시간, 약 18시간, 약 17시간, 약 16시간, 약 15시간, 약 14시간, 약 13시간, 약 12시간, 약 11시간, 약 10시간, 약 9시간, 약 8시간, 약 7시간, 약 6시간, 약 5시간, 약 4시간, 약 3시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 55분, 약 50분, 약 45분, 약 40분, 약 35분, 약 30분, 약 25분, 약 20분, 약 15분, 약 10분, 또는 약 5분 간격으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 CDK4 및/또는 CDK6 억제제 또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제는 동시에 또는 실질적으로 동시에 대상체에 투여된다. 이들 특정 구현예에서, AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 본원에 개시된 CDK4 및/또는 CDK6 억제제(예를 들어, 리보시클립, 아베마시클립 및 팔보시클립) 또는 mTOR 억제제(예를 들어, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다파롤리무스 및 MLN0128), PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제는

단일 제형의 일부로서 투여될 수 있다. AR 효능제 및 본원에 기재된 추가 제제 중 하나 이상이, 예를 들어, 공동 패키징된 배열로 함께 키트 내에 함유되는 키트가 포함된다. 비제한적인 예로서, RAD140과 CDK4/6 억제제, m-TOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제, 예를 들어, 본원에 상술된 것을 함유하는 키트가 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0072] 일부 구현예에서, 단일 AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 단일 CDK4 및/또는 CDK6 억제제 또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제의 조합물이 대상체에 투여된다. 특정 구현예에서, 하나의 AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 CDK4/CDK6 억제제 및 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제의 조합물이 대상체에 함께 투여된다. 본원에 개시된 방법에서 사용되는 AR 효능제(예를 들어, SARM)의 제형은 문헌에 일반적으로 개시되어 있으며, 이들 교시는 일반 참조로서 본원에 포함된다. 특히, US8,067,448호에는 화합물을 제조하는 방법 및 화학식 I에 따른 화합물, 화합물 II 및 화합물 III를 제형화하는데 유용한 일반 제형화 방법이 개시되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 포함된다. 유사하게, US9,133,182호에는 화학식 IV에 따른 화합물을 제조하고 일반적으로 제형화하는 방법이 개시되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 포함된다. 특정 제형화 장치 또는 지시가 이용 가능하지 않은 경우에, 제형화를 위한 일부 일반적인 원리가 적용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법의 화합물 및 조합물은 치료를 받는 대상체에 대해 단일 투여로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하는 단위 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 단위는 선택적으로 적합한 약학적 담체와 회합된 원하는 치료 효과를 발생시키도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 일일 용량 또는 다수의 일일 용량 중 하나(예를 들어, 약 1 내지 4회 이상 매일)일 수 있다. 다수의 일일 용량이 이용되는 경우, 단위 투여 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 조절된 방출을 위해 제형화될 수 있다.

[0073] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 화합물 및 조합물은 임의의 이용 가능한 통상적인 방법에 따라 제형화될 수 있다. 바람직한 투여 형태의 예는 정제, 분말, 미세한 과립, 과립, 코팅된 정제, 캡슐, 시럽, 트로키(troche), 흡입제, 좌약, 주사제, 연고, 안연고, 점안약, 점비제, 귀물약, 찜질약, 로션 등을 포함한다. 제형에서, 일반적으로 사용되는 첨가제, 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 착향제, 및, 필요시, 안정화제, 유화제, 흡수 촉진제, 계면활성제, pH 조절제, 방부제, 향산화제 등이 사용될 수 있다. 또한, 제형화는 통상적인 방법에 따라 약학적 제형화를 위한 원료 물질로서 일반적으로 사용되는 조성물을 조합함으로써 또한 수행된다. 이들 조성물의 예는, 예를 들어, (1) 오일, 예를 들어, 대두유, 우지 및 합성 글리세라이드; (2) 탄화수소, 예를 들어, 액체 파라핀, 스쿠알란 및 고체 파라핀; (3) 에스테르 오일, 예를 들어, 옥틸도데실 미리스트산 및 이소프로필 미리스트산; (4) 고급 알콜, 예를 들어, 세토스테아릴 알콜 및 베헤닐 알콜; (5) 실리콘 수지; (6) 실리콘 오일; (7) 계면활성제, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 고체 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; (8) 수용성 거대분자, 예를 들어, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리아크릴산, 카르복시비닐 중합체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈 및 메틸셀룰로스; (9) 저급 알콜, 예를 들어, 에탄올 및 이소프로판올; (10) 다가 알콜, 예를 들어, 글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜 및 소르비톨; (11) 당, 예를 들어, 글루코스 및 사탕수수 당; (12) 무기 분말, 예를 들어, 무수 실리산, 알루미늄 마그네슘 실리시케이트 및 알루미늄 실리케이트; (13) 정제수 등을 포함한다. 상기 제형에서 사용하기 위한 첨가제는, 예를 들어, 1) 희석제로서 락토스, 옥수수 전분, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 결정성 셀룰로스 및 실리콘 디옥사이드; 2) 결합제로서 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 아라비아 검, 트래거캔스, 젤라틴, 셸락(shellac), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필렌 글리콜-폴리 옥시에틸렌-블록 공중합체, 메글루민, 칼슘 시트레이트, 텍스트린, 펙틴 등; 3) 붕해제로서 전분, 아가, 젤라틴 분말, 결정성 셀룰로스, 칼슘 카르보네이트, 소듐 바이카르보네이트, 칼슘 시트레이트, 텍스트린, 펙틱(pectic), 카르복시메틸셀룰로스/칼슘 등; 4) 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 탈크(talc), 폴리에틸렌글리콜, 실리카, 축합된 식물 오일 등; 5) 착색제로서 적절한 첨가가 약학적으로 허용되는 임의의 착색제; 6) 착향제로서 코코아 분말, 멘톨, 방향제, 페퍼민트 오일, 시나몬 분말; 7) 첨가가 약학적으로 허용되는 향산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 알파-토페놀을 포함할 수 있다.

[0074] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 화합물 및 조성물은 본원에 기재된 활성 화합물 중 어느 하나 이상 및 생리학적으로 허용되는 담체(약학적으로 허용되는 담체 또는 용액 또는 희석제로도 언급됨)로서 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 상기 담체 및 용액은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물, 및 상기 화합물, 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물 중 2개 이상을 포함하는 혼합물을 포함한다. 상기 조성물은 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Remington's

Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985)]에 기재된 바와 같이 허용 가능한 약학적 절차에 따라 제조된다.

- [0075] 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 투여되는 환자에게서 알레르기 반응 또는 다른 부적합한 효과를 야기시키지 않고, 제형 내의 다른 성분과 상용되는 담체를 나타낸다. 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들어, 의도된 투여 형태와 관련되고, 통상적인 약학적 실시와 일치하게 적절하게 선택되는 약학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다. 예를 들어, 고체 담체/희석제는 검, 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 전호화 전분), 당(예를 들어, 락토스, 만니톨, 수크로스, 텍스트로스), 셀룰로스 물질(예를 들어, 미정질 셀룰로스), 아크릴레이트(예를 들어, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카르보네이트, 마그네슘 옥사이드, 툴크, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용되는 담체는 치료제의 저장 수명 또는 유효성을 향상시키는 소량의 보조 물질, 예를 들어, 습윤제 또는 유화제, 보존제 또는 완충제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0076] 자유 형태의 AR 효능제(예를 들어, SARM) 및/또는 CDK4/6 억제제 및/또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제는 필요시 통상적인 방법에 의해 염으로 전환될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "염"은 염이 약리학적으로 허용되는 한 제한되지 않으며, 염의 바람직한 예는 하이드로클라이드 염(예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드 등), 무기산 염(예를 들어, 설페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트, 포스페이트, 카르보네이트, 바이카르보네이트 등), 유기 카르복실레이트 염(예를 들어, 아세테이트 염, 말레에이트 염, 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 시트레이트 염 등), 유기 설포네이트 염(예를 들어, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, 톨루엔설포네이트 염, 캄포르설포네이트 염 등), 아미노산 염(예를 들어, 아스파테이트 염, 글루타메이트 염 등), 사차 암모늄 염, 알칼리 금속염(예를 들어, 소듐 염, 포타슘 염 등), 알칼리 토금속 염(마그네슘 염, 칼슘 염 등) 등을 포함한다. 또한, 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염, 메탄설포네이트 염, 아세테이트 염 등이 본원에 개시된 화합물의 "약리학적으로 허용되는 염"으로서 바람직하다.
- [0077] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 CDK4/6 및/또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제는 프로드러그 형태일 수 있으며, 이는 이의 활성 형태를 달성하기 위해 일부 변화(예를 들어, 산화 또는 가수분해)를 겪어야 함을 의미한다.
- [0078] 본원에 개시된 화합물 및/또는 조합물의 투여는 경피, 피하, 정맥내, 비내, 폐 및 경구와 같이 일반적인 하지만 상기 화합물에 대해 상기 기재된 경로에 의한 것일 수 있다. 경구가 본 발명의 조합 방법에 대해 바람직한 경로이다.
- [0079] 본원에 개시된 방법에서 AR 효능제(예를 들어, SARM) 및 CDK4/6 억제제 및/또는 mTOR 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제 및/또는 BCL2 억제제의 조합물의 치료적 유효량은 특정 시간 간격에 걸쳐 투여되는 경우 하나 이상의 치료 기준(예를 들어, 종양 회귀를 발생시키는 종양 성장의 늦춤 또는 정지, 증상의 중단 등)의 달성을 발생시키는 양이다. 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 조합물은 1회 또는 다수의 횟수로 대상체에 투여될 수 있다. 화합물이 다수의 횟수로 투여되는 구현예에서, 이들은 설정 간격, 예를 들어, 매일, 격일, 매주, 또는 매월 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들은 불규칙한 간격으로, 예를 들어, 증상, 환자 건강 등을 기초로 하여 필요에 따라 투여될 수 있다. 치료적 유효량의 조합물은 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 10일, 또는 적어도 15일 동안 매일 투여될 수 있다. 선택적으로, 암의 상태 또는 종양의 회귀는, 예를 들어, 대상체의 FES-PET 스캔에 의해 치료 동안 또는 치료 후에 모니터링된다. 대상체에 투여되는 조합물의 투여량은 암의 상태 또는 검출되는 종양의 회귀에 따라 증가되거나 감소될 수 있다.
- [0080] 당업자는 개별적인 대상체 기준(예를 들어, 치료되는 대상체에서 특정 치료 기준을 달성하는데 필요한 화합물의 양) 또는 집단 기준(예를 들어, 제공된 집단으로부터의 평균 대상체에서 특정 치료 기준을 달성하는데 필요한 화합물의 양)으로 상기 양을 용이하게 결정할 수 있다. 이상적으로, 치료적 유효량은 치료되는 대상체의 50% 이상이 구역, 다모증, 목소리 쉬 또는 추가 약물 투여를 방지하는 다른 더욱 심각한 반응을 경험하는 최대 내약 투여량을 초과하지 않는다. 치료적 유효량은 증상의 다양성 및 정도, 대상체의 성별, 연령, 체중, 또는 전반적 건강, 투여 방식 및 염 또는 용매화물 유형, 약물에 대한 감수성에서의 변화, 질병의 특정 유형 등을 포함하는 다양한 요인에 따라 대상체마다 가변적일 수 있다. 본 발명의 치료 요법에 대한 급성 반응을 입증하는 한 수단은 프로게스틴 수용체 발현을 분석하는 것이다. 본 발명의 방법에서 사용되는 AR 효능제(예를 들어, SARM)가 제제에 대한 반응을 나타내는 프로게스틴 수용체의 감소된 발현을 발생시키는 것으로 밝혀졌다. 실시예에 제시된 마우스 이중익편에서의 광범위한 전임상 효능 데이터를 기초로 하여, SARM RAD140에 대한 예측 유효 인간 임

상 용량의 계산 및 개시가 실시예 9에 기재되어 있다.

[0081] 본원에 개시된 방법의 예는 예시 목적을 위한 것이며, 따라서 본 발명은 예시된 구현으로 제한되지 않는다.

[0082] 실시예

[0083] **실시예 1: PDx 마우스에서 ER 및 AR 양성 유방암 성장을 억제한 CDK 억제제와 조합된 SARM RAD140 (도 1)**

[0084] **재료 및 방법:**

[0085] 임상시험 수탁 기관(Contract Research Organization; CRO)에 의해 유지된 PDx 모델 #1은 IHC 및 유전자 칩 마이크로어레이를 이용하여 AR+/ER+/PR+/Her2-로 특성규명되었다. 공여자 종양 절편을 온전한 암컷 누드 마우스(n=7)의 옆구리에 피하 이식하였다. 60 내지 256 mm<sup>3</sup> 사이의 크기의 종양을 갖는 동물을 4개의 처리 그룹으로 무작위화시켰다. 각각의 그룹의 동물에 비히클(원, 도 1), 하루에 2회(bid) RAD140 100 mg/kg(삼각형, 도 1), 하루에 1회(qd) 팔보시클립 75 mg/kg(사각형, 도 1), 또는 RAD140 100 mg/kg(bid)과 팔보시클립 75mg/kg(qd)의 조합물(다이아몬드, 도 1)을 각각 투여하였다. 모든 시험 화합물을 연속 42일 동안 경구 투여하였다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고, 종양 성장 억제(TGI) %를 계산하였다. 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하는 크기의 종양을 갖는 동물을 동물 복지 규정에 따라 안락사시켰다. 연구 종료시에, 혈장 및 종양 샘플을 약동학 및 약역학의 분석을 위해 수집하였다. 마우스에 종양의 성장을 자극하기 위해 물에 첨가된 에스트라디올을 보충하였다.

[0086] **결과:**

[0087] RAD140 또는 팔보시클립 단독을 이용한 처리는 각각 약 53% TGI(종양 성장 억제)로 종양 성장을 억제하였다(도 1). SARM 및 CDK4/6 억제제의 조합 투여는 28일에서 70%의 TGI를 발생시켰고, 이 시점에서 비히클-처리 그룹의 동물의 수가 더 큰 종양을 갖는 마우스의 윤리적 종결로 인해 6마리 이하로 떨어졌다. RAD140 및 팔보시클립의 조합은 연구 종료(42일)때까지 강한 종양 억제 효과를 계속 나타내었다. 추정된 종점 TGI는 70% 이상이었다. RAD140-처리 관련 체중 손실의 인지가 가능한 정도가 관찰되지 않았다(데이터는 제시되지 않음).

[0088] 요약하면, SARM 단독을 이용한 처리는 AR+/ER+/PR+/Her2- 유방암 PDx-함유 마우스에서 팔보시클립을 이용한 처리와 동등한 종양 억제를 나타내었다. RAD140과 팔보시클립의 조합 투여는 단독으로 수행된 RAD140 및 팔보시클립보다 이들 이중이식편에서 향상된 성장 억제 효과를 각각 발생시켰다. 이들 결과는 CDK4/6 억제제와 함께 또는 CDK4/6 억제제가 없는 SARM의 조합 투여가 ER+/AR+ 유방 종양에서 효능이 있고, CDK4/6과의 조합이 SARM 및 CDK4/6 억제제가 각각 단독으로 투여되는 경우에 달성할 수 있는 것보다 TGI를 향상시킨 것을 나타낸다.

[0089] **실시예 2: CDx 마우스에서 ER 및 AR 양성 유방암 성장을 억제한 CDK 억제제 또는 mTOR 억제제와 조합된 SARM RAD140의 투여(도 2)**

[0090] **재료 및 방법:**

[0091] ZR-75-1은 ER+/AR+인 자주 사용되는 유방암 세포주 모델이다. 암컷 누드 마우스의 옆구리에 ZR-75-1 세포(공여자 종양)를 주입하여 모(parental) ZR-75-1 CDx 모델(ZR75 모델)을 확립하였다. 이들 공여자 종양의 ER+/AR+ 상태를 면역블로팅(IB) 및 IHC를 이용하여 확인하였다. 공여자 종양 절편을 온전한 암컷 누드 마우스(n=7)의 옆구리에 피하 이식하였다. 확립된 이중이식 종양의 무작위화 후, 각각의 그룹의 동물에 비히클(다이아몬드, 도 2), RAD140 100 mg/kg(bid)(사각형, 도 2), 팔보시클립 45 mg/kg(qd)(삼각형, 도 2), RAD140 100 mg/kg(bid)와 팔보시클립 45mg/kg(qd)의 조합물(별표, 도 2), 에베롤리무스 2.5 mg/kg(qd)("X", 도 2), 또는 RAD140 100 mg/kg(bid)과 에베롤리무스 2.5 mg/kg(qd)의 조합물(원, 도 2)을 각각 투여하였다. 모든 시험 화합물을 연속 28일 동안 경구 투여하였다. 동물의 ZR75-1 이중이식 종양은 에스트라디올 펠렛(0.18 mg 90일 방출, Innovative Research America)에 의해 지지되었다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고, TGI %를 계산하였다. 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하는 크기의 종양을 갖는 동물을 동물 복지 규정에 따라 안락사시켰다. 연구 종료시에, 혈장 및 종양 샘플을 약동학 및 약역학의 분석을 위해 수집하였다.

[0092] **결과:**

[0093] RAD140, 팔보시클립 또는 에베롤리무스 단독을 이용한 처리는 각각 52%, 84% 또는 75%의 TGI로 종양 성장을 억제하였다(도 2). RAD140 및 팔보시클립 또는 에베롤리무스의 조합은 연구 종료(28일)때까지 강한 종양 억제 효과를 나타내었다. RAD140-팔보시클립 조합물 및 RAD140-에베롤리무스 조합물에 대한 종점 TGI는 각각 96% 및 101%였다. RAD140-처리 관련 체중 손실의 인지가 가능한 정도가 관찰되지 않았다(데이터는 제시되지 않음).

[0094] 요약하면, RAD140 단독을 이용한 처리는 ER+/AR+ 유방암 CDx 마우스에서 항-종양 활성을 나타내었다. RAD140과 팔보시클립 또는 에베롤리무스의 조합 투여는 RAD140, 팔보시클립 또는 에베롤리무스 단독보다 이들 이중이식편에서 향상된 성장 억제 효과를 각각 발생시켰다. 이들 결과는 SARM RAD140 단독 또는 CDK4/6 억제제 또는 mTOR와 조합된 조합 투여가 ER+/AR+ 유방 종양에서 효능이 있음을 나타낸다.

[0095] **실시예 3: PDX 모델에서 ER 및 AR 유방암 성장을 감소시키고, 폴베스트란트보다 더욱 효과적이었던 SARM(도 3)**

[0096] **재료 및 방법:**

[0097] CRO에 의해 유지된 PDX 모델 #2는 IHC 및 유전자 칩 마이크로어레이를 이용하여 AR+/ER+로 특성규명되었다. 공여자 종양 절편을 온전한 암컷 누드 마우스(n=10)의 옆구리에 피하 이식하였다. 확립된 이중이식편의 무작위화 후, 각각의 그룹의 동물에 비히클(다이아몬드, 도 3), RAD140 100 mg/kg 매일(qd)(사각형, 도 3), 폴베스트란트 1 mg 매주(qw)(원, 도 3), 또는 RAD140 100 mg/kg(qd)과 폴베스트란트 1 mg의 조합물(qw)(별표, 도 3)을 각각 투여하였다. RAD140을 연속 42일 동안 경구 투여하고, 폴베스트란트를 6주 동안 매주 1회 피하 투여하였다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고, TGI %를 계산하였다. 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하는 크기의 종양을 갖는 동물을 동물 복지 규정에 따라 안락사시켰다. PDX 모델에 종양의 성장을 자극하기 위해 물에 첨가된 에스트라디올을 보충하였다. 연구 종료시에, 혈장 및 종양 샘플을 약동학 및 약역학의 분석을 위해 수집하였다.

[0098] **결과:**

[0099] RAD140 단독을 이용한 처리는 약 76% TGI로 종양 성장을 억제하였다(도 3). 폴베스트란트 단독은 59% TGI를 발생시켰다. RAD140과 폴베스트란트의 조합 투여는 RAD140 단독으로 관찰된 것과 유사한 76%의 TGI를 발생시켰다. SARM-처리 관련 체중 손실의 인지가능한 정도가 관찰되지 않았다(데이터는 제시되지 않음).

[0100] 요약하면, SARM 단독은 SERD(예를 들어, ER+ 유방암에 대한 표준 관리 약물인 폴베스트란트)보다 더 효과적인 항-종양 활성을 나타내었다. SARM 및 폴베스트란트의 조합 투여는 RAD140 단독이 나타낸 것 이상으로 ER+/AR+ 유방암 PDX 마우스에서 효능의 개선을 나타내지 않았다.

[0101] **실시예 4: PDX 모델에서 ER 및 AR 양성 유방암 성장을 감소시킨 RAD140(도 4)**

[0102] **재료 및 방법:**

[0103] CRO에 의해 유지된 PDX 모델 #3는 IHC 및 유전자 칩 마이크로어레이를 이용하여 AR+/ER+로 특성규명되었다. 공여자 종양 절편을 온전한 암컷 누드 마우스(n=10)의 옆구리에 피하 이식하였다. 확립된 이중이식편의 무작위화 후, 각각의 그룹의 동물에 45일 동안 비히클(다이아몬드, 도 4) 또는 RAD140 100 mg/kg(bid)(삼각형, 도 4)을 투여하였다. PDX 마우스에 종양의 성장을 자극하기 위해 물에 첨가된 에스트라디올을 보충하였다.

[0104] **결과:**

[0105] RAD140을 이용한 처리는 49% TGI로 종양 성장을 억제하였다(도 4). RAD140-처리 관련 체중 손실의 인지가능한 정도가 관찰되지 않았다(데이터는 제시되지 않음).

[0106] 요약하면, 이들 결과는 SARM이 ER+/AR+ 유방 종양의 성장을 억제하는 것을 나타낸다.

[0107] **실시예 5: ER+/AR+ 유방암 세포 및 환자-유래 이중이식편(PDX)에서 AR 표적 유전자 ZBTB16 발현을 유도하는 RAD140(도 5)**

[0108] **재료 및 방법:**

[0109] PDX 모델 #2를 실시예 3에 기재된 바와 같이 처리하고, 마지막 투여 6시간 후에 수집된 종양 샘플을 동결시켰다. ER 및 AR에 대해 양성인 T47D 유방암 세포를 비히클(DMSO), 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1,000 nM의 RAD140 또는 1 nM 또는 10 nM의 DHT를 이용한 처리 전에 48시간 동안 5% 차콜-텍스트란 스트리핑된 혈청(CSS)이 보충된 배지에서 인큐베이션하였다. 처리 24시간 후, 세포를 수거하였다. RNA를 Qiagen RNeasy 키트를 이용하여 상기 언급된 PDX #2 및 T47D 세포로부터 동결된 종양 샘플로부터 추출하였다. AR 표적 유전자 ZBTB16(PLZF 단백질) 및 GAPDH(내부 대조군)(Applied Biosystems/ThermoScientific)에 대한 프라이머/프로브 세트를 이용하여 실시간 정량 PCR(qPCR)을 수행하였다.

[0110] **결과:**

[0111] 시험관 내에서 RAD140을 이용한 T47D 세포의 처리는 ZBTB16 mRNA 발현에서 용량 의존적 증가를 발생시켰고(도

5a), 1,000 nM 처리는 비히클 처리된 세포에 비해 약 130배 증가를 발생시켰다. 자연 안드로젠 DHT는 또한 이러한 유전자의 300-500배 유도를 발생시켰다. 이는 RAD140이 강력한 AR 효능제임을 추가로 뒷받침한다. 일반적으로, 45일 동안 RAD140 100 mg/kg(mpk) qd로 처리된 PDX #2에서, 비히클 처리된 종양에 비해 *ZBTB16* 유전자의 약 25배 유도가 또한 관찰되었다(도 5b). 대조적으로, SERD 및 ER 경로의 길항제인 풀베스트란트는 *ZBTB16* 유전자 발현의 인지가능한 증가를 발생시키지 않았다(도 5b). *ZBTB16/PLZF*는 안드로젠-박탈 요법(ADT, 거세로도 언급됨) 후에 재발성 종양에서 억제되는 종양 억제제로서 전립선암과 관련되어 왔다. 이들 결과는 SARM RAD140이 유방암 세포에서 AR 표적 유전자의 전사를 활성화시켰음을 암시한다. 더욱 중요하게는, RAD140은 *ZBTB16/PLZF*를 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 종양 억제인자 유전자를 유도함으로써 유방암 성장을 억제하였다.

[0112] **실시예 6: WHIM18 PDX 모델에서 팔보시클립과 함께 및 팔보시클립 없이 효과적인 RAD140**

[0113] WHIM18 PDX 모델은 무흉선 암컷 누드 마우스에 이식된 유방암 종양의 환자 유래 이종이식편이다. WHIM18 이종이식편은 ER+/PR+/AR+/HER-였고, 외인성 에스트로젠(예를 들어, 17β-에스트라디올)과 독립적으로 성장하였다. WHIM18 PDX 모델은 강한 ER-분해제 풀베스트란트에 대해 매우 내성이었다. WHIM18 PDX 모델은 PIK3CA에서 ESR1-YAP1 융합체 및 E545K 돌연변이를 가졌다.

[0114] WHIM18 PDX 모델에서 단독이거나 팔보시클립과 조합된 RAD140 또는 풀베스트란트의 효능을 처리 56일(8주) 동안 평가하였다. 일차 중점은 종양 성장이었다. EDTA 혈장 및 종양 조직을 마지막 용량 후에 수집하였다.

[0115] **재료 및 방법**

[0116] 암컷 무작위교배계 무흉선 누드 마우스(The Jackson Laboratory 007850)(DOB 7-19-16)에 1.5x10<sup>6</sup>개의 WHIM18 세포(계대배양 9)의 단일 세포 현탁액을 이식하였다. 세포를 100 μl/마우스의 전체 부피로 DMEM:마트리젤(Corning REF 354234)과 1:1 혼합하였다. 종양이 약 100-300 mm<sup>3</sup>의 평균 부피(실제 평균 = 179.9)에 도달하면, 60마리의 마우스를 세포 이식 후 62일에 Biotopicon의 TumorManager™ 소프트웨어를 이용하여 종양 부피에 의해 6개의 처리 그룹(10 마우스/그룹) 중 1개로 무작위화시켰다.

[0117] 각각의 마우스에 56일 동안 표 1에 기재된 투여 요법으로 투여하였으며; 비히클 0.5% 카르복시메틸셀룰로스(CMC, Sigma C4888), RAD140, 또는 팔보시클립을 하루에 1회 위관영양법으로 투여하였고, 풀베스트란트를 7일에 1회 피하 주사로 투여하였다. 용량 부피를 표 1에 제시된 바와 같이 각각의 그룹에 대한 평균의 매주 동물 체중을 기초로 하여 계산하였다. 400 ml의 따뜻한 멸균수에 2.5g을 용해시켜 0.5% CMC를 제조하고, 용해될 때까지 교반과 함께 가열하고, 멸균수로 500 ml로 만들고, 4°C에서 저장하였다.

[0118] **표 1: WHIM18 PDX 모델의 투여 요법**

그룹 #	시험 항목	용량	투여 경로	투여 빈도
1 (다이아몬드, 도 6)	비히클 (0.5% CMC)		po	qd
2 (사각형, 도 6)	RAD140	100 mg/kg	po	qd
3 (삼각형, 도 6)	풀베스트란트	250 mg/kg	sc	q7D
4 ("X", 도 6)	팔보시클립	75 mg/kg	po	qd
5 (별표, 도 6)	RAD140	100 mg/kg	po	qd
	팔보시클립	75 mg/kg	po	qd
6 (원, 도 6)	풀베스트란트	250 mg/kg	sc	q7D
	팔보시클립	75 mg/kg	po	qd

[0119]

- [0120] 광으로부터 보호하면서 4℃에서 계속 교반하면서 적절한 양의 0.5% CMC를 RAD140에 첨가함으로써 본 실시예에서 투여를 위한 RAD140 조성물을 제조하였다. RAD140 조성물을 매주 제조하였다.
- [0121] 교반과 함께 적절한 양의 멸균 염수(주사 NDC 0409-7983-03을 위한 0.9% 소듐 클로라이드)를 팔보시클립에 첨가함으로써 본 실시예에서 투여를 위한 팔보시클립 조성물을 제조하였다. 팔보시클립 조성물을 팔보시클립이 용해 될 때까지 4℃에서 계속 교반하였다. 팔보시클립 조성물을 매주 제조하였다.
- [0122] 종양 부피를 Bioticon의 TumorImager™ 소프트웨어를 이용하여 주 당 2회 측정하였고, 부피를 상응하는 TumorManager™ 소프트웨어를 이용하여 계산하였다. 마우스를 연구 처음 절반(27일) 동안 주 당 1회 칭량하였다. 마우스를 이들이 체중 손실을 나타내었을 때 주 당 2회 칭량하였다. 또한, 0일에 비해 5% 이상의 체중 손실(BWL)을 갖거나, 유의한 임상 징후(예를 들어, 등을 굽힌 자세, 피로하게 보임)를 나타낸 임의의 마우스를 매일 칭량하였다. 0일에 비해 15% 이상의 BWL을 갖는 임의의 마우스에 대해 투여를 중단하였고; 마우스의 체중이 15% 이하의 BWL로 회복된 경우에 투여를 재개하였다.
- [0123] 마우스가 죽어가거나, 이의 종양 부피가 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하거나, 이들이 0일에 비해 이들의 체중의 20% 이상을 손실하는 경우에 마우스를 연구로부터 제외시켰다. 가능하다면, 연구 종료 샘플을 채취하고, 마지막 투여 시간 및 중단 시간을 기록하였다.
- [0124] 나머지 동물을 마지막 투여 약 6시간 후에 56일에서 중단시켰다. 폴베스트란트의 마지막 용량은 중단일 오전에 제공되었다. 실제 중단은 6 내지 9시 사이였다. 혈액을 CO<sub>2</sub>를 통한 사망 즉시 심장 천공을 통해 수집하고, EDTA 튜브에 넣고, 4℃에서 10분 동안 2000 g에서 회전시켰다. 혈장을 에펜도르프 튜브로 옮기고, -80℃에서 저장하였다.
- [0125] 혈액 수집 후, 종양을 절제하고, 칭량하였다. 각각의 종양에 대해, 종양의 절반을 10% 중성 완충 포르말린(NBF)에 넣고, 종양의 다른 절반을 에펜도르프 튜브에 넣고, 액체 N<sub>2</sub>로 급속 동결시킨 후, -80℃에서 저장하였다. 포르말린-고정되고 파라핀-포매(FFPE)된 블록에 대해 수습된 모든 조직을 24-48시간 동안 중성 완충 포르말린(NBF)에 고정시킨 후, 선적되기 전에 70% 에탄올로 옮겨 FFPE 블록으로 가공시켰다.
- [0126] **결과:**
- [0127] 생체 내 실험의 결과가 도 6에 도표로 제시된다. 종양 증식에서의 상대 감소가 표 2 및 3에 하기 통계치와 함께 제시된다.
- [0128] 종양 성장 억제(TGI, %)를 56일에서 비히클 그룹과 비교하여 계산하였다(표 2, 제형 1).

[0129] 
$$100 * \left( 1 - \left( \frac{\text{처리 최종 평균 부피} - \text{처리 기준선 평균 부피}}{\text{비히클 최종 평균 부피} - \text{비히클 기준선 평균 부피}} \right) \right)$$

[0130] 제형 1

[0131] 표 2: RAD140, 폴베스트란트, 팔보시클립, RAD140 + 팔보시클립 및 폴베스트란트 + 팔보시클립으로 처리된 WHIM18 PDx 모델의 TGI %

그룹 #	시험 항목	%TGI
1 (다이아몬드, 도 6)	비히클 (0.5% CMC)	---
2 (사각형, 도 6)	RAD140	43.4
3 (삼각형, 도 6)	폴베스트란트	1.2
4 ("X", 도 6)	팔보시클립	72.8
5 (별표, 도 6)	RAD140 + 팔보시클립	94.1
6 (원, 도 6)	폴베스트란트 + 팔보시클립	77.8

[0132]

[0133]

스튜던츠 t-검정(Student's t-Test)을 델타 중양 부피 56일 - 0일의 양측 분산 및 2-샘플 등분산을 이용하여 엑셀에서 계산하였다.

[0134]

표 3: RAD140, 폴베스트란트, 팔보시클립, RAD140 + 팔보시클립 및 폴베스트란트 + 팔보시클립으로 처리된 WHIM18 PDx 모델의 TGI %의 스튜던츠 t-검정으로부터 계산된 p 값

시험 항목	p 값
RAD140 대 비히클	0.070
팔보시클립 대 비히클	0.002
폴베스트란트 대 비히클	0.933
RAD140 대 팔보시클립	0.165
폴베스트란트 + 팔보시클립 대 비히클	0.001
폴베스트란트 + 팔보시클립 대 폴베스트란트	0.004
폴베스트란트 + 팔보시클립 대 팔보시클립	0.798
RAD140 + 팔보시클립 대 비히클	0.00001
RAD140 + 팔보시클립 대 RAD140	0.006
RAD140 + 팔보시클립 대 팔보시클립	0.129

[0135]

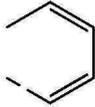
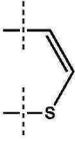
[0136]

단독이거나 팔보시클립과 조합된 100 mg/kg 용량의 RAD140의 투여는 암컷 무흉선 누드 마우스(WHIM18 PDx)에 이식된 HER2-, ER+, PR+ 유방암 종양의 성장을 억제하였다(도 6). RAD140과 팔보시클립의 조합물은 어느 한 약물 단독보다 더 효과적인 것으로 보인다. 어떤 그룹에서도 명백한 독성이 관찰되지 않았다.

[0137]

실시예 7

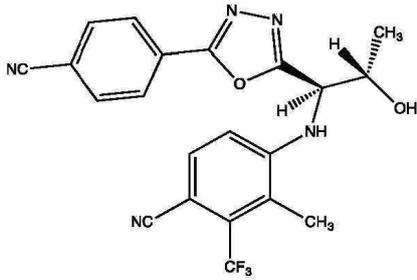


[0150]  $R_1$  및  $R_2$ 는 함께  , 또는  를 형성하고;

[0151]  $R_3$ 은 H, F, Cl, CN, OH 또는  $OSO_3^-$ -이고;

[0152]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

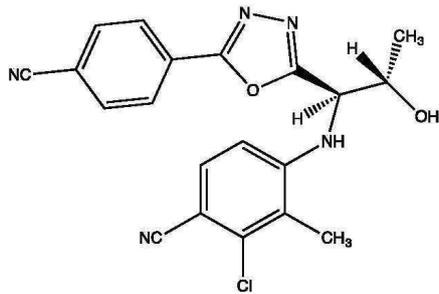
[0153] **방법 2:** 방법 1에 있어서, 화학식 I에 따른 화합물이 하기 화합물 II인 방법:



화합물 II

[0154]

[0155] **방법 3.** 방법 1에 있어서, 화학식 I에 따른 화합물이 RAD140(하기 화합물 III)인 방법:



화합물 III

[0156]

[0157] **방법 4.** 방법 1 내지 방법 3 중 어느 한 방법에 있어서, 투여가 경구 경로를 통한 투여인 방법.

[0158] **방법 5.** 방법 1 내지 방법 4 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 여성인 방법.

[0159] **방법 6.** 방법 5에 있어서, 상기 여성이 폐경전 여성인 방법.

[0160] **방법 7.** 방법 5에 있어서, 상기 여성이 폐경후 여성인 방법.

[0161] **방법 8.** 방법 1 내지 방법 7 중 어느 한 방법에 있어서, 대상체가 애쥬번트 환경에서 치료되는 방법.

[0162] **방법 9.** 방법 1 내지 방법 7 중 어느 한 방법에 있어서, 대상체가 하나 이상의 내분비학적 제제를 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 방법.

[0163] **방법 10.** 방법 9에 있어서, 상기 하나 이상의 내분비학적 제제가 SERM, SERD, 프로게스틴(progestin), 아로마타제 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

[0164] **방법 11.** 방법 1 내지 방법 7 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 CDK4/6 억제제, mTOR 억제제, BCL-2 억제제, PI3K 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 방법.

[0165] **방법 12.** 방법 1 내지 방법 11 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 유방암이 국소화된 유방암, 진행된 유방암 또는 전이성 유방암인 방법.

[0166] **방법 13.** 방법 3 내지 방법 12 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 RAD140이 하루에 10 내지 500 mg, 10 mg 내지

250 mg, 또는 25 mg 내지 250 mg으로 투여되는 방법.

- [0167] **방법 14.** 방법 13에 있어서, 투여가 하루에 1회인 방법.
- [0168] **방법 15.** 방법 1 내지 방법 14 중 어느 한 방법에 있어서, 대상체가 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 ESR1을 발현하는 방법.
- [0169] **방법 16.** 방법 15에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1에 비해 리간드의 결합 친화성에 영향을 미치는 방법.
- [0170] **방법 17.** 방법 16에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1에 비해 돌연변이된 ESR1에 대한 감소된 에스트라디올 친화성을 발생시키는 방법.
- [0171] **방법 18.** 방법 15 내지 방법 17 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1 경로를 통해 리간드 의존적 또는 리간드 독립적으로 신호하는 방법.
- [0172] **방법 19.** 방법 15 내지 방법 18 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1의 서열로부터의 적어도 10개의 연속적 아미노산 및 또 다른 인간 단백질로부터의 적어도 10개의 연속적 아미노산을 함유하는 융합 단백질을 발생시키는 방법.
- [0173] **방법 20.** 방법 15 내지 방법 19 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 이의 정상(돌연변이되지 않은) 리간드 결합 도메인 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속적 아미노산이 누락된 ESR1을 발생시키는 방법.
- [0174] **방법 21.** 방법 15 내지 방법 20 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1-AKAP12, ESR1-CCDC170, ESR1-YAP1, ESR1-POLH, ESR1-PCDH11X, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 방법.
- [0175] **방법 22.** 방법 1 내지 방법 21 중 어느 한 방법에 있어서, 치료가 CDK4/6 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0176] **방법 23.** 방법 22에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제가 CDK4 및 CDK6에 대한 100 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는 방법.
- [0177] **방법 24.** 방법 1 내지 방법 23 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제가 팔보시클립(palbociclib), 리보시클립(ribociclib), 트릴라시클립(trilaciclib) 및 아베마시클립(abemaciclib)으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.
- [0178] **방법 25.** 방법 1 내지 방법 21 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 mTOR 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0179] **방법 26.** 방법 25에 있어서, 상기 mTOR 억제제가 시롤리무스(sirolimus), 템시롤리무스(temsirolimus), 에베롤리무스(everolimus), 리다파롤리무스(ridafarolimus), 및 MLN0128로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.
- [0180] **방법 27.** 방법 1 내지 방법 21 중 어느 한 방법에 있어서, PI3K 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0181] **방법 28.** 방법 27에 있어서, 상기 PI3K 억제제가 BEZ235, GDC-0980, BKM120, GDC-0941, BYL719, GDC-0032, MK2206, GDC-0068, GSK2110183, GSK2141795, AZD5363, AZD2014, MLN0128 또는 CC-223인 방법.
- [0182] **방법 29.** 방법 1 내지 방법 21 중 어느 한 방법에 있어서, PARP 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0183] **방법 30.** 방법 29에 있어서, 상기 PARP 억제제가 탈라조파리브(talazoparib), 벨리파리브(veliparib), 니라파리브(niraparib), beigene290, E7449, KX01, ABT767, CK102, JPI289, KX02, IMP4297, SC10914, NT125, PJ34, VPI289 또는 ANG-3186인 방법.
- [0184] **방법 31.** 방법 1 내지 방법 21 중 어느 한 방법에 있어서, MCL-1 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0185] **방법 32.** 방법 31에 있어서, 상기 MCL-1 억제제가 7-(5-((4-(4-(N,N-디메틸설포아미노)피페라진-1-일)페녹시)메틸)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3-(3-(나프탈렌-1-일옥시)프로필)-1H-인돌-2-카복실산, S63845, 오마카탁신(omacatixine), 셀리시클립(seliciclib), UMI-77, AT101, 사부토클락스(sabutoclax) 또는 TW-37인 방법.
- [0186] **방법 33.** 방법 1 내지 방법 21 중 어느 한 방법에 있어서, BCL-2 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0187] **방법 34.** 방법 33에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 베네토클락스(venetoclax), 나비토클락스(navitoclax),

ABT737, G3139 또는 S55746인 방법.

- [0188] **방법 35.** 방법 1 내지 방법 7 또는 방법 12 내지 방법 34 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 비-에슈버트 환경에서의 1차 치료인 방법.
- [0189] **방법 36.** 방법 1 내지 방법 3 중 어느 한 방법에 따른 AR 효능제 및 PARP 억제제, mTOR 억제제, CDK4/6 억제제, PI3K 억제제, BCL2 억제제, MCL-1 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 포함하는 키트.
- [0190] **방법 37.** 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 AR 효능제와 함께 mTOR 억제제, CDK4/6 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, BCL2 억제제, MCL-1 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제의 투여를 포함하는, 대상체에서 AR+/ER+ 유방암을 치료하는 방법.
- [0191] **방법 38.** 방법 37에 있어서, 상기 AR 효능제가 스테로이드성 AR 효능제인 방법.
- [0192] **방법 39.** 방법 38에 있어서, 상기 AR 효능제가 선택적 안드로겐 수용체 조절제인 방법.
- [0193] **방법 40.** 방법 39에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절제가 2-클로로-4-[[[(1R,2R)-2-하이드록시-2-메틸-사이클로펜틸]아미노]-3-메틸-벤조니트릴, PF-06260414, 에노보삼(enobosarm), BMS-564929, LGD-4033, AC-262356, JNJ-28330835, S-40503, GSK-2881078, AZD-3514, MK4541, LG121071, GLPG0492, NEP28, YK11, MK0773, ACP-105, LY-2452473, S-101479, S-40542, S-42 및 LGD-3303으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.
- [0194] **방법 41.** 방법 37 내지 방법 40 중 어느 한 방법에 있어서, 치료가 에슈버트 환경에서의 치료인 방법.
- [0195] **방법 42.** 방법 37 내지 방법 40 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 비-에슈버트 환경에서의 1차 치료인 방법.
- [0196] **방법 43.** 방법 37 내지 방법 40 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 이전 내분비학적 요법을 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 방법.
- [0197] **방법 44.** 방법 37 내지 방법 40 또는 방법 43 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 mTOR 억제제, CDK4/6 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, BCL2 억제제, MCL-1 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 제제를 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 방법.
- [0198] **방법 45.** 방법 37 내지 방법 44 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 여성인 방법.
- [0199] **방법 46.** 방법 45에 있어서, 상기 여성이 폐경전 여성인 방법.
- [0200] **방법 47.** 방법 45에 있어서, 상기 여성이 폐경후 여성인 방법.
- [0201] **방법 48.** 방법 37 내지 방법 47 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 유방암이 국소화된 유방암인 방법.
- [0202] **방법 49.** 방법 37 내지 방법 47 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 유방암이 진행된 유방암 또는 전이성 유방암인 방법.
- [0203] **방법 50.** 방법 37 내지 방법 49 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 m-TOR 억제제가 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다파롤리무스 또는 MLN0128인 방법.
- [0204] **방법 51.** 방법 37 내지 방법 50 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제가 팔보시클립, 리보시클립, 트릴라시클립 또는 아베마시클립인 방법.
- [0205] **방법 52.** 방법 37 내지 방법 51 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 PI3K 억제제가 BEZ235, GDC-0980, BKM120, GDC-0941, BYL719, GDC-0032, MK2206, GDC-0068, GSK2110183, GSK2141795, AZD5363, AZD2014, MLN0128 또는 CC-223인 방법.
- [0206] **방법 53.** 방법 37 내지 방법 52 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 PARP 억제제가 탈라조파리브, 벨리파리브, 니라파리브, beigene290, E7449, KX01, ABT767, CK102, JPI289, KX02, IMP4297, SC10914, NT125, PJ34, VPI289 또는 ANG-3186인 방법.
- [0207] **방법 54.** 방법 37 내지 방법 53 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 MCL-1 억제제가 7-(5-((4-(4-(N,N-디메틸설펜모일)피페라진-1-일)페녹시)메틸)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3-(3-(나프탈렌-1-일옥시)프로필)-1H-인돌-2-카르복실산, S63845, 오마카탁신, 셀리시클립, UMI-77, AT101, 사부토클렉스 또는 TW-37

인 방법.

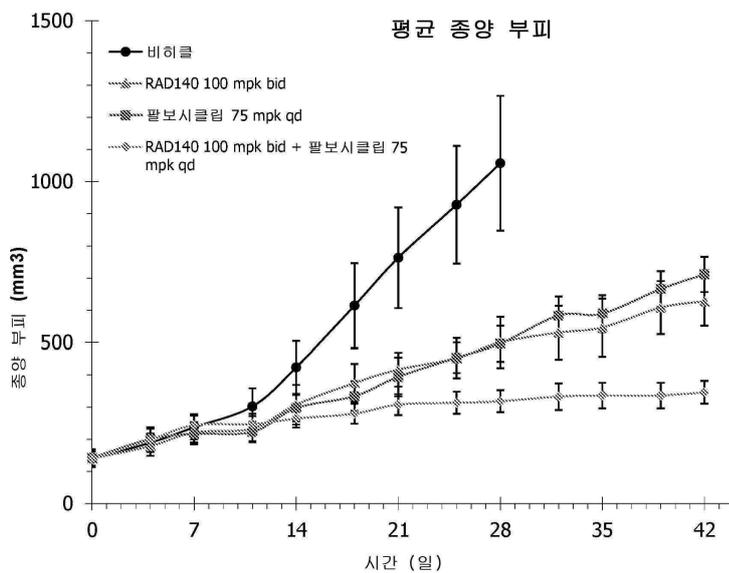
- [0208] **방법 55.** 방법 37 내지 방법 54 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 베네토클렉스, 나비토클렉스, ABT737, G3139 또는 S55746인 방법.
- [0209] **방법 56.** 방법 37 내지 방법 55 중 어느 한 방법에 있어서, 활성 제제가 함께 투여되는 방법.
- [0210] **방법 57.** 방법 35 내지 방법 56 중 어느 한 방법에 있어서, 활성 제제가 공동 제형으로 투여되는 방법.
- [0211] **방법 58.** AR 효능제 또는 선택적 안드로겐 수용체 조절제, 및 mTOR 억제제, CDK4/6 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, BCL2 억제제, MCL-1 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 포함하는 유방암을 치료하는데 유용한 키트.
- [0212] **방법 59.** AR 효능제의 투여를 포함하는 하나 이상의 ESR1 돌연변이를 갖는 대상체에서 AR+/ER+ 유방암을 치료하는 방법.
- [0213] **방법 60.** 방법 59에 있어서, 상기 AR 효능제가 비-스테로이드성 AR 효능제인 방법.
- [0214] **방법 61.** 방법 60에 있어서, 상기 AR 효능제가 선택적 안드로겐 수용체 조절제인 방법.
- [0215] **방법 62.** 방법 61에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절제가 2-클로로-4-[[[(1R,2R)-2-하이드록시-2-메틸-사이클로헥실]아미노]-3-메틸-벤조니트릴, PF-06260414, 에노보삼, BMS-564929, LGD-4033, AC-262356, JNJ-28330835, S-40503, GSK-2881078, AZD-3514, MK4541, LG121071, GLPG0492, NEP28, YK11, MK0773, ACP-105, LY-2452473, S-101479, S-40542, S-42 및 LGD-3303으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.
- [0216] **방법 63.** 방법 58 내지 방법 62 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1에 비해 리간드의 결합 친화성에 영향을 미치는 방법.
- [0217] **방법 64.** 방법 59 내지 방법 63 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1에 비해 돌연변이된 ESR1에 대한 감소된 에스트라디올 친화성을 발생시키는 방법.
- [0218] **방법 65.** 방법 59 내지 방법 64 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1 경로를 통해 리간드 의존적 또는 리간드 독립적으로 신호하는 방법.
- [0219] **방법 66.** 방법 59 내지 방법 65 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1의 서열로부터의 적어도 10개의 연속적 아미노산 및 또 다른 인간 단백질로부터의 적어도 10개의 연속적 아미노산을 함유하는 융합 단백질을 발생시키는 방법.
- [0220] **방법 67.** 방법 59 내지 방법 66 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 이의 정상(돌연변이되지 않은) 리간드 결합 도메인 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속적 아미노산이 누락된 ESR1을 발생시키는 방법.
- [0221] **방법 68.** 방법 59 내지 방법 67 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1-AKAP12, ESR1-CCDC170, ESR1-YAP1, ESR1-POLH, ESR1-PCDH11X, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 융합체인 방법.
- [0222] **방법 69.** 방법 59 내지 방법 68 중 어느 한 방법에 있어서, 투여가 경구 경로를 통한 투여인 방법.
- [0223] **방법 70.** 방법 59 내지 방법 69 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 애주번트 환경에서의 치료인 방법.
- [0224] **방법 71.** 방법 59 내지 방법 69 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 비-애주번트 환경에서의 1차 치료인 방법.
- [0225] **방법 72.** 방법 59 내지 방법 69 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 이전 내분비학적 요법을 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 방법.
- [0226] **방법 73.** 방법 59 내지 방법 69 또는 방법 72 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 mTOR 억제제, CDK4/6 억제제, PI3K 억제제, PARP 억제제, BCL2 억제제, MCL-1 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 이용한 치료 후에 질병 진행이 있었던 방법.
- [0227] **방법 74.** 방법 59 내지 방법 73 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 여성인 방법.
- [0228] **방법 75.** 방법 74에 있어서, 상기 여성이 폐경전 여성인 방법.
- [0229] **방법 76.** 방법 74에 있어서, 상기 여성이 폐경후 여성인 방법.

- [0230] **방법 77.** 방법 59 내지 방법 76 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 유방암이 국소화된 유방암인 방법.
- [0231] **방법 78.** 방법 59 내지 방법 76 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 유방암이 진행된 유방암 또는 전이성 유방암인 방법.
- [0232] **방법 79.** 방법 59 내지 방법 78 중 어느 한 방법에 있어서, 치료가 CDK4/6 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0233] **방법 80.** 방법 79에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제가 CDK4 및 CDK6에 대한 100 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는 방법.
- [0234] **방법 81.** 방법 79에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제가 팔보시클립, 리보시클립, 트릴라시클립 및 아베마시클립으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.
- [0235] **방법 82.** 방법 59 내지 방법 78 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 mTOR 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0236] **방법 83.** 방법 82에 있어서, 상기 mTOR 억제제가 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다파롤리무스, 및 MLN0128로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.
- [0237] **방법 84.** 방법 59 내지 방법 78 중 어느 한 방법에 있어서, PI3K 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0238] **방법 85.** 방법 84에 있어서, 상기 PI3K 억제제가 BEZ235, GDC-0980, BKM120, GDC-0941, BYL719, GDC-0032, MK2206, GDC-0068, GSK2110183, GSK2141795, AZD5363, AZD2014, MLN0128 또는 CC-223인 방법.
- [0239] **방법 86.** 방법 59 내지 방법 78 중 어느 한 방법에 있어서, PARP 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0240] **방법 87.** 방법 86에 있어서, 상기 PARP 억제제가 탈라조파리브, 벨리파리브, 니라파리브, beigene290, E7449, KX01, ABT767, CK102, JPI289, KX02, IMP4297, SC10914, NT125, PJ34, VPI289 또는 ANG-3186인 방법.
- [0241] **방법 88.** 방법 59 내지 방법 78 중 어느 한 방법에 있어서, MCL-1 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0242] **방법 89.** 방법 88에 있어서, 상기 MCL-1 억제제가 7-(5-((4-(4-(N,N-디메틸설펜아모일)피페라진-1-일)페녹시)메틸)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3-(3-(나프탈렌-1-일옥시)프로필)-1H-인돌-2-카르복실산, S63845, 오마카탁신, 셀리시클립, UMI-77, AT101, 사부토클렉스 또는 TW-37인 방법.
- [0243] **방법 90.** 방법 59 내지 방법 78 중 어느 한 방법에 있어서, BCL-2 억제제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [0244] **방법 91.** 방법 90에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 베네토클렉스, 나비토클렉스, ABT737, G3139 또는 S55746인 방법.
- [0245] **방법 92.** 방법 59 내지 방법 91 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 치료가 비-에슈번트 환경에서의 1차 치료인 방법.
- [0246] **방법 93.** 하기 단계를 포함하는 유방암에 대해 대상체를 치료하는 방법:
- [0247] 1) 하나 이상의 ESR1 돌연변이에 대해 상기 대상체를 시험하는 단계; 및
- [0248] 2) 상기 대상체가 하나 이상의 ESR1 돌연변이에 대해 양성으로 시험되는 경우, 상기 대상체를 방법 1 내지 방법 35, 방법 37 내지 방법 57, 방법 59 내지 방법 92 중 어느 하나의 방법에 따라 치료하는 단계.
- [0249] **방법 94.** 방법 93에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1에 비해 돌연변이된 ESR1에 대한 감소된 에스트라디올 친화성을 발생시키는 방법.
- [0250] **방법 95.** 방법 93 또는 방법 94에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1 경로를 통해 리간드 의존적 또는 리간드 독립적으로 신호하는 방법.
- [0251] **방법 96.** 방법 93 내지 방법 95 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 돌연변이되지 않은 ESR1의 서열로부터 적어도 10개의 연속적 아미노산 및 또 다른 인간 단백질로부터 적어도 10개의 연속적 아미노산을 함유하는 융합 단백질을 발생시키는 방법.
- [0252] **방법 97.** 방법 93 내지 방법 95 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 돌연변이가 이의 정상(돌연변이되지 않은) 리간드 결합 도메인 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속적 아미노산이 누락된 ESR1을 발생시키는 방법.

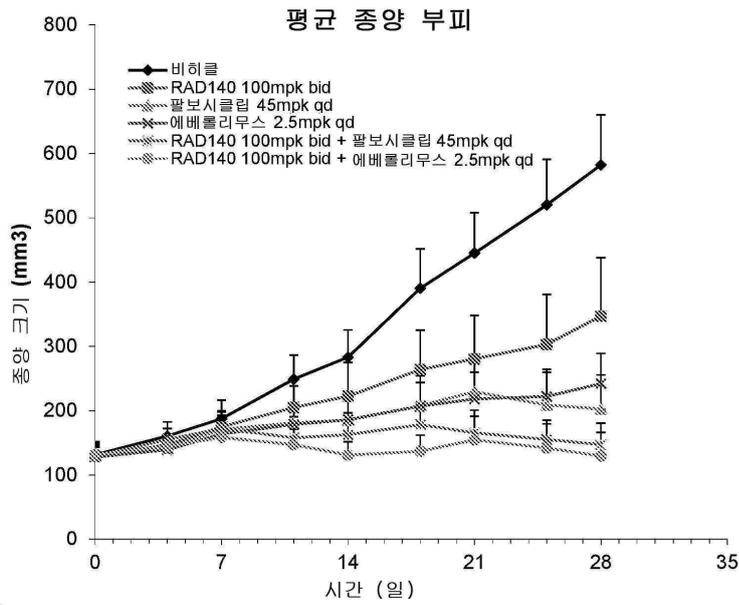
- [0253] **방법 98.** 방법 93에 있어서, 상기 돌연변이가 ESR1-AKAP12, ESR1-CCDC170, ESR1-YAP1, ESR1-POLH, ESR1-PCDH11X, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 융합체인 방법.
- [0254] **방법 99.** 방법 1 내지 방법 35, 방법 37 내지 방법 57, 방법 59 내지 방법 98 중 어느 한 방법에 있어서, 상기 대상체가 *ZBTB16*의 mRNA 또는 단백질 발현의 기준선 수준에 대해 먼저 시험된 후, 치료 기간 후에 *ZBTB16*의 mRNA 또는 단백질 발현의 수준에 대해 재시험하고, 상기 수준이 기준선에 비해 증가된 경우, 대상체가 치료를 계속하는 것이 권장되는 방법.
- [0255] **방법 100.** 방법 99에 있어서, 상기 치료 기간이 AR 효능제의 적어도 3일의 일일 투여인 방법.
- [0256] **방법 101.** 방법 100에 있어서, 상기 기간이 AR 효능제의 적어도 1주의 일일 투여인 방법.
- [0257] **방법 102.** 방법 99 내지 방법 101 중 어느 한 방법에 있어서, 치료 후 수준 대 치료 전 수준의 비가 3 초과인 방법.
- [0258] **방법 103.** 방법 102에 있어서, 상기 비가 10 초과인 방법.
- [0259] **방법 104.** 방법 103에 있어서, 상기 비가 50 초과인 방법.

**도면**

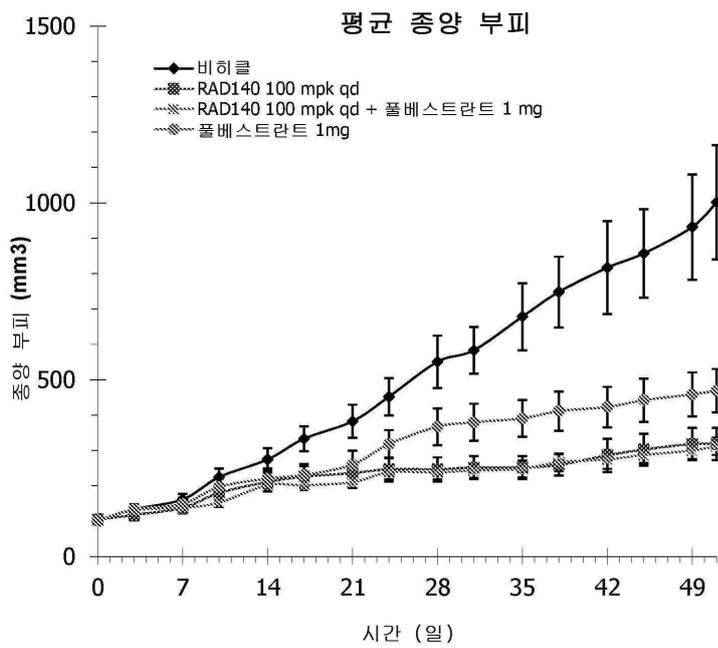
**도면1**



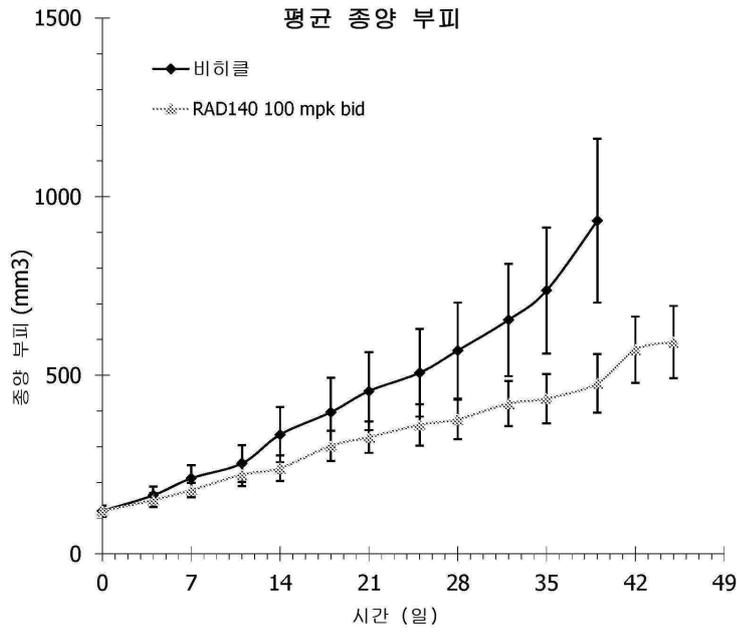
도면2



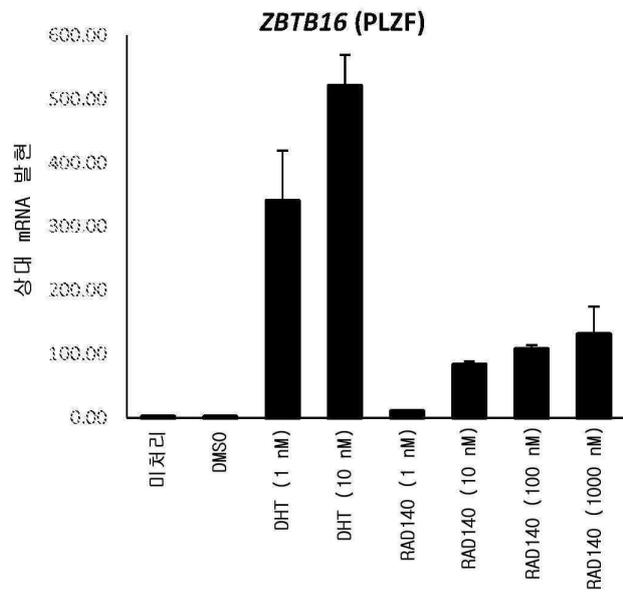
도면3



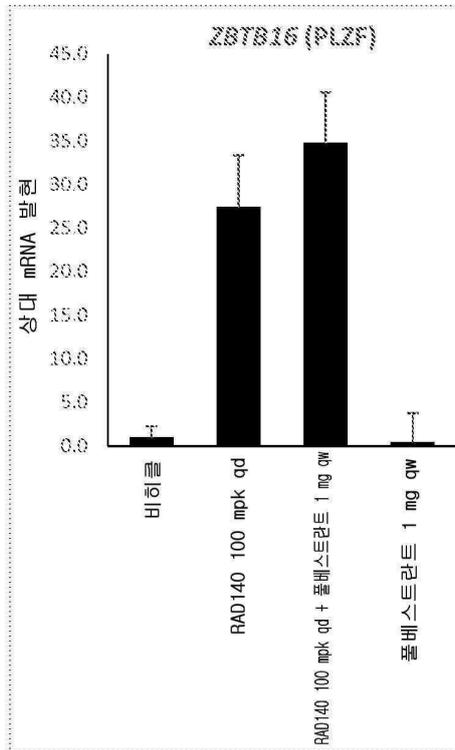
도면4



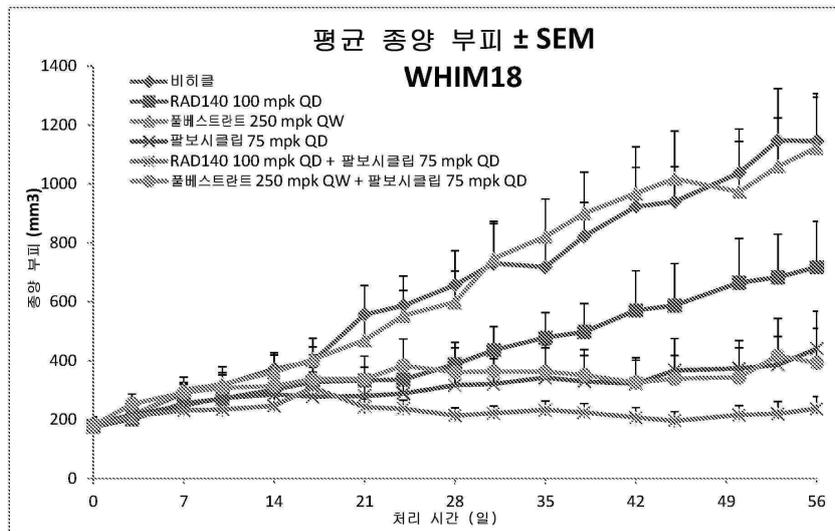
도면5a



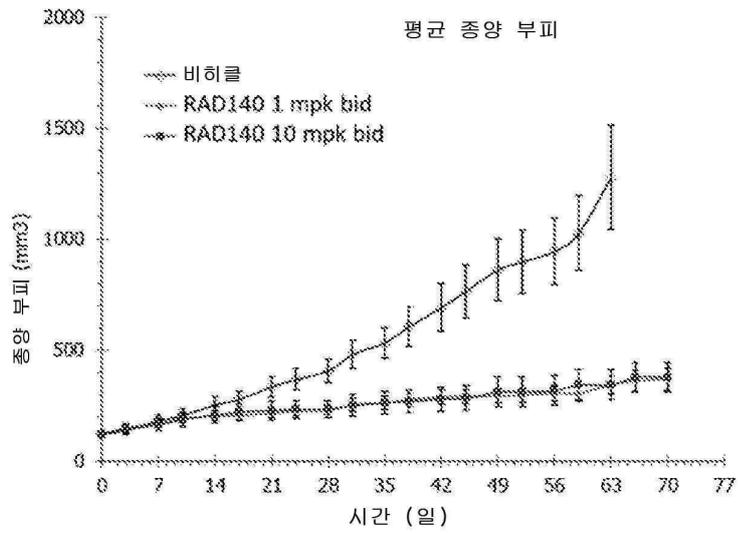
도면5b



도면6



도면7



도면8

