(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0065944
(43) 공개일자 2025년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/53 (2006.01) *A61K 31/136* (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 31/136 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7014978(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년10월14일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7010260
원출원일자(국제) 2016년10월14일
심사청구일자 2021년10월12일
(85) 번역문제출일자 2025년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/057083
(87) 국제공개번호 WO 2017/066599
국제공개일자 2017년04월20일
(30) 우선권주장
62/242,256 2015년10월15일 미국(US)
62/255,194 2015년11월13일 미국(US)

(71) 출원인
르 라보레또레 쎄르비에르
프랑스 수레즈네스 세덱스 뤼 카노트 50 (우: 92284)
(72) 발명자
아그레스타, 사무엘, 브이.
미국 매사추세츠주 02420 렉싱턴 쿨리지 로드 24
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

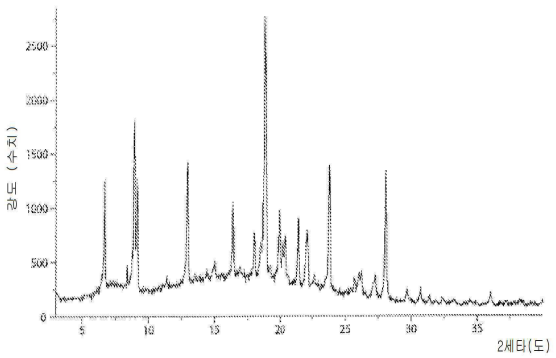
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **악성종양을 치료하기 위한 복합 요법**

(57) 요 약

돌연변이체 IDH2 효소의 저해제 및 AML 유도와 강화 요법의 조합을 이용하여 IDH2 돌연변이를 보유하는 환자에서 AML을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

돌연변이체 동위구연산염 탈수소효소 2(IDH2) 저해제를 포함하고,

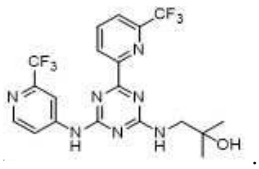
유도 요법으로서 시타라빈 및 다우노루비신의 조합과 공동투여되고,

강화 요법으로서 미톡산트론 및 에토포시드의 조합과 추가로 공동투여되고,

돌연변이체 IDH2 저해제가 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 또는 다형체이고,

다형체는 6.7, 8.9, 9.1, 13.0, 16.4, 18.9, 21.4, 23.8 및 28.1 ± 0.2° ; 8.4, 12.7, 16.9, 17.1, 17.7, 19.2, 23.0, 23.3 및 24.2 ± 0.2° ; 6.8, 10.1, 10.6, 13.6, 14.2, 17.2, 18.4, 19.2 및 23.5 ± 0.2° ; 7.2, 10.1, 11.5, 13.6, 18.5, 19.3, 20.3, 21.9 및 23.5 ± 0.2° ; 6.4, 8.4, 9.8, 16.1, 16.9, 17.8, 19.7, 21.1 및 26.1 ± 0.2° ; 또는 8.1, 11.4, 14.1, 15.2, 16.4, 17.3, 20.5 및 24.1 ± 0.2° 의 2Θ각도에서 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 특징으로 하는,

IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재를 특징으로 하는 새로 진단된 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 제약학적 조성물:



청구항 2

제1항에 있어서, 유도 요법으로서 이용된 시타라빈의 용량이 100 mg/m^2 내지 500 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 시타라빈의 용량이 150 mg/m^2 내지 300 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 시타라빈의 용량이 약 200 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 다우노루비신의 용량이 10 mg/m^2 내지 300 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 다우노루비신의 용량이 30 mg/m^2 내지 150 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 다우노루비신의 용량이 약 60 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 미톡산트론의 용량이 1 mg/m^2 내지 25 mg/m^{2}인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 미톡산트론의 용량이 5 mg/m^2 내지 20 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 미톡산트론의 용량이 약 10 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 에토포시드의 용량이 50 mg/m^2 내지 500 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 에토포시드의 용량이 75 mg/m^2 내지 250 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 에토포시드의 용량이 약 100 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 50 mg/m^2 내지 1000 mg/m^{2}의 돌연변이체 IDH2 저해제의 용량을 투여하기 위한, 제약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 150 mg/m^2 내지 300 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제의 용량이 약 200 mg/m^{2}인, 제약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련된 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2015년 10월 15일자 제출된 U.S. 가출원 번호 62/242,256 및 2015년 11월 13일자 제출된 62/255,194에 우선권을 주장하고, 이들 각각의 개시는 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0003] **분야**

[0004] 혈액학적 악성종양을 치료하기 위한 복합 요법이 본원에서 제공된다. 한 구체예에서, 혈액학적 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 한 구체예에서, 이들 요법은 IDH2 저해제 및 AML 유도와 강화 요법으로 치료를 수반한다.

배 경 기 술

[0005] **배경**

[0006] 동위구연산염 탈수소효소 (IDHs)는 동위구연산염의 2-옥소글루타르산염 (다시 말하면, α-케토글루타르산염)으로의 산화 탈카르복실화를 촉매작용한다. 이들 효소는 2가지 상이한 하위부류에 속하는데, 이들 중에서 한 가지는 NAD(+)를 전자 수용자로서 활용하고 다른 것은 NADP(+)를 전자 수용자로서 활용한다. 5가지 동위구연산염 탈수소효소가 보고되었다: 3가지 NAD(+)-의존성 동위구연산염 탈수소효소 (이들은 미토콘드리아 기질로 국부화한

다), 그리고 2가지 NADP(+)-의존성 동위구연산염 탈수소효소 (이들 중에서 한 가지는 미토콘드리아이고, 그리고 다른 것은 지배적으로 세포질이다). 각 NADP(+)-의존성 동질효소는 동종이합체이다.

[0007] IDH2 (동위구연산염 탈수소효소 2 (NADP+), 미토콘드리아)는 IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICDM; 또는 mNADP-IDH로서 또한 알려져 있다. 이러한 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 미토콘드리아에서 발견되는 NADP(+)-의존성 동위구연산염 탈수소효소이다. 이것은 중간 물질대사 및 에너지 생산에서 일정한 역할을 수행한다. 이러한 단백질은 피루브산염 탈수소효소 복합체와 밀접하게 연관하거나 또는 상호작용할 수 있다. 인간 IDH2 유전자는 452개 아미노산의 단백질을 인코딩한다. IDH2에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 각각, GenBank 엔트리 NM_002168.2 및 NP_002159.2로서 발견될 수 있다. 인간 IDH2에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 또한, 예로서 EMBL/GenBank/DDBJ 데이터베이스에 제출된 (NOV-1992) Huh *et al.*, ; 및 The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004)에서 설명된다.

[0008] 비돌연변이체, 예를 들면, 야생형, IDH2는 동위구연산염의 α-케토글루타르산염 (α-KG)으로의 산화 탈카르복실화를 촉매작용하고, 따라서 예로서, 전방 반응에서 NAD^+ ($NADP^+$)를 NADH (NADPH)로 환원시킨다:

[0009] 동위구연산염 + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

[0010] 일정한 암 세포 내에 존재하는 IDH2의 돌연변이는 α-케토글루타르산염의 *R*(-)-2-히드록시글루타르산염 (2HG)으로의 NAPH-의존성 환원을 촉매작용하는 상기 효소의 새로운 능력을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 2HG는 야생형 IDH2에 의해 형성되지 않는다. 2HG의 생산은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 생각된다 (Dang, L. *et al.*, *Nature* 462:739-44, 2009).

[0011] 체성 IDH2 돌연변이는 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 골수형성이상 증후군 (MDS)을 비롯한, 다양한 고체 및 혈액학적 종양 및 전암성 장애에서 일어난다. 대략 15%의 AML 환자 개체군이 암 유발 대사물질 2HG의 생산을 야기하는 IDH2 유전자 돌연변이를 내포하는데, 2HG의 축적은 DNA 과메틸화 표현형을 유발하는 DNA 탈메틸효소의 텐-일레븐 전위 (TET) 군을 저해한다. 증가된 DNA 메틸화는 AML의 분화 차단 및 증식을 야기한다 (*Wang et al.*, *Science* 340:622-626, 2013).

[0012] IDH2 돌연변이체 효소의 선택적 저해제의 개발은 IDH2 돌연변이를 보유하는 AML 환자에 치료적 유익성의 가능성을 제공하였다. 감소된 모구 개체군에서 임상적으로 성공적인 반응 및 분화된 기능적 혈액 세포의 유익성이 확인되었다. 하지만, 우수한 전반적인 반응에서도 환자에서 유전자 부하가 존재한다. 이런 이유로, IDH2 돌연변이를 갖는 AML을 치료하기 위한 향상된 요법이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] **요약**

[0014] 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH2 저해제 및 AML 유도와 강화 요법의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여함으로써, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0015] 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이다.

[0016] 한 구체예에서, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML은 난치성이거나, 또는 재발성 AML이다.

[0017] 한 구체예에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 다우노루비신의 조합이다. 한 구체예에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 이다루비신의 조합이다.

[0018] 한 구체예에서, AML 강화 요법은 시타라빈이다. 한 구체예에서, AML 강화 요법은 미톡산트론 및 에토포시드의 조합이다.

[0019] 한 구체예에서, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 화합물 1 및 AML 유도 요법과 강화 요법의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한

다.

[0020] 한 구체예에서, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 화합물 1 및 AML 유도 요법과 강화 요법의 치료 효과량을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 한 구체예에서, AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 여기서 AML은 새로 진단된 AML, 치료되지 않은 AML, 골수형성이상 증후군 (MDS)으로부터 발생하는 AML, 선행 혈액 장애 (AHD)로부터 발생하는 AML 및 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML에서 선택된다. 일정한 구체예에서, 유전자독성 손상은 방사선 및/또는 화학요법으로부터 발생한다. 한 구체예에서, 방사선 및/또는 화학요법으로부터 발생하는 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0022] **도면의 간단한 설명**

도면 1은 화합물 1 형태 1의 X선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도면 2는 화합물 1 형태 2의 X선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도면 3은 화합물 1 형태 3의 X선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도면 4는 화합물 1 형태 4의 X선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도면 5는 화합물 1 형태 5의 X선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도면 6은 화합물 1 형태 6의 X선 분말 회절도 (XPRD)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] **상세한 설명**

[0024] 다음 설명에서 진술되거나 또는 도면에서 도해된 구성의 상세 및 성분의 배열은 제한하는 것으로 의미되지 않는다. 본 발명을 실시하기 위한 다른 구체예 및 상이한 방식은 명시적으로 포함된다. 또한, 본원에서 이용된 관용구 및 용어는 설명을 목적으로 하고 제한하는 것으로서 간주되지 않아야 한다. 본원에서 "포함하는", "포함하는" 또는 "갖는", "내포하는", "수반하는", 그리도 이들의 변이의 이용은 이후에 열거된 항목 및 이들의 등가물뿐만 아니라 추가 항목을 포괄하는 것으로 의미된다.

[0025] **정의**

[0026] 용어 "돌연변이체 IDH2 저해제" 또는 "IDH2 돌연변이체(들)의 저해제"는 IDH2 돌연변이체 아단위에 결합하고, 그리고 예로서, 이합체, 예를 들면, 돌연변이체 IDH2 아단위의 동종이합체 또는 돌연변이체 및 야생형 아단위의 이형이합체의 형성을 저해함으로써 신생활성을 저해하는 분자, 예를 들면, 폴리펩티드, 펩티드, 또는 소형 분자 (가령, 1,000 달톤보다 적은 분자), 또는 압토머를 의미한다. 일부 구체예에서, 신생활성 저해는 돌연변이체 IDH2 저해제의 부재에서 활성과 비교하여 최소한 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99%이었다. 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 화합물 1이다.

[0027] 용어 "2HG의 상승된 수준"은 돌연변이체 IDH2 대립형질을 보유하지 않는 개체 내에 존재하는 것보다 돌연변이체 IDH2 대립형질을 보유하는 개체 내에 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 또는 그 이상의 2HG가 존재한다는 것을 의미한다. 용어 "2HG의 상승된 수준"은 세포 내에, 종양 내에, 종양을 포함하는 장기 내에, 또는 체액 내에 2HG의 양을 지칭할 수 있다.

[0028] 용어 "체액"은 태아를 둘러싸는 양수, 방수, 혈액 (가령, 혈액 혈장), 혈청, 뇌척수액, 귀지, 미즙, 카우퍼 유체, 여성 사정액, 사이질액, 림프, 모유, 점액 (가령, 코 배수 또는 점액질), 흉수, 고름, 타액, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질 분비, 또는 토사물 중에서 하나 또는 그 이상을 포함한다.

[0029] 용어 "저해한다" 또는 "예방한다"는 완전한 및 부분적인 저해와 예방 둘 모두를 포함한다. 저해제는 의도된 표적을 완전하게 또는 부분적으로 저해할 수 있다.

[0030] 용어 "개체"는 인간 및 비인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 개체는 장애, 예를 들면, 본원에서 설명된 장애를 앓는 인간 환자 (환자로서 지칭됨) 또는 정상적인 개체를 포함한다. 본 발명의 한 가지 양

상의 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들면, 비포유동물 (가령, 닭, 양서류, 파충류) 및 포유동물, 예를 들면, 비인간 영장류, 순치된 및/또는 농업적으로 유용한 동물, 예를 들면, 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등을 포함한다.

[0031] 용어 "치료한다"는 질환/장애 (가령, 진행된 혈액암, 예를 들면, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수형성이상 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (가령, T-세포 림프종), 이들은 각각 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징됨)를 감소시키거나, 억제하거나, 약화시키거나, 축소하거나, 정지시키거나, 또는 이의 발달 또는 진행을 안정시키거나, 상기 질환/장애의 심각도를 줄이거나, 또는 상기 질환/장애와 연관된 증상을 향상시키는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 골수형성이상 증후군 (MDS)이다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML)이다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 골수성 육종이다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 다발성 골수종이다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 림프종 (가령, T-세포 림프종)이다.

[0032] 장애를 치료하는데 효과적인 화합물뿐만 아니라 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체의 양, 또는 "치료 효과량" 또는 "치료적으로 유효 용량"은 개체에 단일 또는 복수 용량 투여 시에, 이런 치료의 부재에서 예상된 것을 뛰어넘어 세포를 치료하거나, 또는 장애를 앓는 개체를 치유하거나, 경감하거나, 완화하거나 또는 향상시키는데 효과적인 화합물뿐만 아니라 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체의 양을 지칭한다.

[0033] 백혈병, 특히 AML에서, 치료에 대한 반응은 AML에서 국제 실무 그룹 반응 규준 (Cheson *et al*. 급성 골수성 백혈병에서 진단, 반응 규준의 표준화, 치료 결과, 그리고 시험적 치료의 보고 기준에 대한 국제 실무 그룹의 개정된 권고. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9)에 근거하여 사정될 수 있다.

[0034]

반응 규준	사정의 시간	호중구 (μL)	혈소판 (μL)	골수 모구 (%)	기타
초기 치료 사정	요법 후 7-10 일	NA	NA	< 5	
형태적 백혈병-없는 상태	프로토콜에 의해 변한다	NA	NA	< 5	유세포분석법 EMD
형태적 CR	프로토콜에 의해 변한다	≥ 1,000	≥100,000	< 5	수혈 EMD
세포유전학적 CR (CRc)	프로토콜에 의해 변한다	≥ 1,000	≥100,000	< 5	세포유전학-정상적인, EMD
분자 CR (CRm)	프로토콜에 의해 변한다	≥ 1,000	≥100,000	< 5	분자-음성; EMD
불완전 혈액 회수를 동반한 형태적 CR (CRi)	프로토콜에 의해 변한다	잔여 호중구감소증 (< 1,000/μL) 또는 혈소판감소증 (< 100,000/μL)을 제외하고 CR에 대한 모든 규준을 충족한다.			
부분적인 관해	프로토콜에 의해 변한다	≥ 1,000	≥100,000	5 내지 25를 유발하는 감소 ≥ 50	아우어 막대가 양성이면 모구 ≤ 5%
CR 후 재발	프로토콜에 의해 변한다	임의의 다른 원인 (가령, 강화 요법 후 골수 재생)에 기인하지 않은 말초혈에서 백혈병성 모구의 재출현 또는 골수에서 ≥ 5% 모구.			

[0035] 핵심: AML = 급성 골수성 백혈병; CR = 완전 관해; EMD = 골수외 질환; IWG = 국제 실무 그룹; NA = 해당 사항 없음.

[0036] 추가 암 치료적 작용제에 대하여 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "공동투여하는"은 추가 암 치료적 작용제가 단일 약형 (가령, 앞서 설명된 바와 같이 화합물 및 두 번째 치료적 작용제를 포함하는 조성물)의 일부로서, 또는 별개의 복수 약형으로서 본원에서 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 대안으로, 추가

암 치료적 작용제는 본원에서 제공된 화합물의 투여에 앞서, 투여와 연속적으로, 또는 투여 이후에 투여될 수 있다. 이런 복합 요법 치료에서, 본원에서 제공된 화합물 및 두 번째 치료적 작용제(들) 둘 모두 전통적인 방법에 의해 투여된다. 개체에 본원에서 제공된 화합물 및 두 번째 치료적 작용제 둘 모두를 포함하는 조성물의 투여는 치료의 코스 동안 다른 시점에서 상기 개체에 동일한 치료적 작용제, 임의의 다른 두 번째 치료적 작용제 또는 본원에서 제공된 임의의 화합물의 별개 투여를 배제하지 않는다. 추가 암 치료에 대하여 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "공동투여하는"은 추가 암 치료가 본원에서 제공된 화합물의 투여에 앞서, 투여와 연속적으로, 투여와 동시에 또는 투여 이후에 일어날 수 있다는 것을 의미한다.

[0037] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "다른 입체이성질체가 실제적으로 없는"는 하나 또는 그 이상의 선별된 입체중심에서 선별된 입체화학을 갖는 화합물이 최소한 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 농축된 제조물을 의미한다.

[0038] 용어 "농축된"은 제조물의 최소한 지정된 백분율이 하나 또는 그 이상의 선별된 입체중심에서 선별된 입체화학을 갖는 화합물이라는 것을 의미한다.

[0039] 용어 "결정성"은 고도로 규칙적인 화학 구조를 갖는 고체를 지칭한다. 특히, 결정성 화합물 1은 화합물 1의 하나 또는 그 이상의 단일 결정형으로서 생산될 수 있다. 본 출원의 목적으로, 용어 "결정형", "단일 결정형" 및 "다형체"는 동의어이다; 이들 용어는 상이한 성질 (가령, 상이한 XRPD 패턴 및/또는 상이한 DSC 스캔 결과)을 갖는 결정을 구별한다. 용어 "다형체"는 부정규다형을 포함하는데, 이들은 전형적으로, 물질의 상이한 용매화합물이고, 그리고 따라서, 이들의 성질은 서로 상이하다. 따라서, 화합물 1의 각 상이한 다형체 및 부정규다형은 본원에서 상이한 단일 결정형인 것으로 고려된다.

[0040] 용어 "실제적으로 결정성"은 최소한 특정 중량 퍼센트 결정성일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 및 100% 사이에 임의의 백분율이다. 일부 구체예에서, 실제적으로 결정성은 최소한 70% 결정성인 화합물 1을 지칭한다. 다른 구체예에서, 실제적으로 결정성은 최소한 90% 결정성인 화합물 1을 지칭한다.

[0041] 용어 "단리된"은 화합물의 특정 결정형의 최소한 특정 중량 퍼센트일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 90% 및 100% 사이에 임의의 백분율이다.

[0042] 용어 "용매화합물 또는 용매화된"은 본 발명의 화합물 및 이의 결정형과 하나 또는 그 이상의 용매 분자의 물리적 연관을 의미한다. 이러한 물리적 연관은 수소 결합을 포함한다. 일정한 사례에서, 용매화합물은 예로서, 하나 또는 그 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 통합될 때 단리될 수 있을 것이다. "용매화합물 또는 용매화된"은 용액-상과 단리가능한 용매화합물 둘 모두를 포괄한다. 대표적인 용매화합물은 예로서, 수화물, 에타놀레이트 또는 메타놀레이트를 포함한다.

[0043] 용어 "수화물"은 용매 분자가 규정된 화학양론적 양으로 존재하는 H_2O이고, 그리고 예로서, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 또는 삼수화물을 포함할 수 있는 용매화합물이다.

[0044] 용어 "혼합물"은 조합의 위상 상태 (가령, 액체 또는 액체/ 결정성)에 상관없이 혼합물의 합동된 요소를 지칭하는데 이용된다.

[0045] 용어 "파종"은 재결정화 또는 결정화를 개시하기 위한 결정성 물질의 첨가를 지칭하는데 이용된다.

[0046] 용어 "역용매"는 화합물 및 이들의 결정형이 불량하게 가용성인 용매를 지칭하는데 이용된다.

[0047] 용어 "제약학적으로 허용되는 담체 또는 어쥬번트"는 본 발명의 한 가지 양상의 화합물과 함께, 개체에 투여될 수 있고, 그리고 상기 화합물의 치료량을 전달하는데 충분한 용량에서 투여될 때 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않고 비독성인 담체 또는 어쥬번트를 지칭한다.

[0048] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "제약학적으로-허용되는 염"은 상기 용어가 인용하는 화합물의 비독성 산 또는 염기 부가염을 지칭한다. 제약학적으로 허용되는 염의 실례는 Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19에서 논의된다.

[0049] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "급성 골수성 백혈병 (AML)"은 골수에서 축적되고 정상적인 혈액 세포의 생산을 간섭하는 비정상적인 백혈구의 급속한 성장에 의해 특징되는, 혈액 세포의 골수성 라인의 암을 지칭한다. 한

구체예에서, AML은 새로 진단된 AML, 치료되지 않은 AML, 골수형성이상 증후군 (MDS)으로부터 발생하는 AML, 선행 혈액 장애 (AHD)로부터 발생하는 AML 및 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML에서 선택된다.

[0050] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "난치성 AML"은 높은 수준의 백혈구가 치료에 대한 응답으로 감소하지 않는 AML을 지칭한다.

[0051] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "재발성 AML"은 치료에 반응하지 않는 AML을 지칭한다.

[0052] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "AML 유도 요법"은 정상적인 골수 기능을 신속하게 복원하는, 다시 말하면, 관해를 유도하는 목적으로 제공된 요법을 지칭한다.

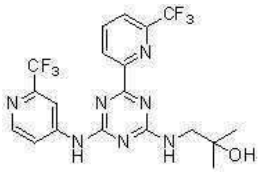
[0053] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "AML 강화 요법"은 유도 요법의 결과로서 달성된 관해를 유지하기 위해 제공된 요법을 지칭한다.

[0054] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0055] 용어 "약"은 대략, 영역 내에, 거의, 또는 주변을 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 이용될 때, 이것은 진술된 수치 값 위아래로 경계를 확장함으로써 상기 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약"은 10%의 분산에 의해 진술된 값 위아래로 수치 값을 수식하기 위해 본원에서 이용된다.

[0056] **화합물**

[0057] 한 구체예에서, 화합물 1은 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체이다:

[0058] 

.

[0059] 화합물 1은 또한, 하나 또는 그 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다 ("아이소토포로그"). 가령, H는 ^{1}H, ^{2}H (D 또는 중수소) 및 ^{3}H (T 또는 삼중수소)을 비롯한 임의의 동위원소 형태일 수 있다; C는 ^{12}C, ^{13}C 및 ^{14}C를 비롯한 임의의 동위원소 형태일 수 있다; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 비롯한 임의의 동위원소 형태일 수 있다; 기타 등등. 가령, 화합물 1은 H, C 및/또는 O의 특정한 동위원소 형태가 최소한 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 농축된다.

[0060] 일정한 구체예에서 화합물 1은 또한, 복수 호변체 형태로 표현될 수 있는데, 이런 경우에, 본 발명의 한 가지 양상은 비록 단지 단일 호변체 형태 (가령, 케토-에놀 호변체)로만 표현될 수 있긴 하지만, 본원에서 설명된 화합물 1의 모든 호변체 형태를 명시적으로 포함한다. 화합물 1의 이와 같은 모든 이성질체 형태는 본원에서 명시적으로 포함된다. 화합물 1의 합성은 2013년 7월 25일자 공개된 US 공개된 출원 US-2013-0190287-A1에서 설명되는데, 이것은 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0061] 화합물 1의 상응하는 염, 예를 들면, 제약학적으로 허용되는 염을 제조하고, 정제하고 및/또는 취급하는 것이 편의하거나 또는 바람직할 수 있다. 제약학적으로 허용되는 염의 실례는 Berge *et al*., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci*. Vol. 66, pp. 119에서 논의된다.

[0062] 가령, 화합물 1이 음이온성이거나, 또는 음이온성일 수 있는 기능기를 가지면 (가령, -NH-는 $-N^{-}-$일 수 있다), 염은 적합한 양이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 실례는 알칼리 금속 이온, 예를 들면, Na^{+} 및 K^{+}, 알칼리성 토류 양이온, 예를 들면, Ca^{2+} 및 Mg^{2+}, 그리고 다른 양이온, 예를 들면, Al^{3+}을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 실례는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민뿐만 아니라 아미노산, 예를 들면, 리신 및 아르기닌으로부터 유래된 것들이다. 통상적인 사차

암모늄 이온의 실례는 $N(CH_3)_4^+$이다.

[0063] 화합물 1이 양이온성이거나, 또는 양이온성일 수 있는 기능기를 가지면 (가령, -NHR은 $-NH_2R^+$일 수 있다), 염은 적합한 음이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 실례는 다음의 무기 산: 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산으로부터 유래된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0064] 적합한 유기 음이온의 실례는 다음의 유기 산: 2-아세톡시벤조산, 아세트산, 아스코르빈산, 아스파르트산, 벤조산, 캄포술폰산, 신남산, 구연산, 에데트산, 에탄디술폰산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루타민산, 글리콜산, 히드록시말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 젖산, 락토비오닉산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄술폰산, 뮤신산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐술폰산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술파닐산, 주석산, 톨루엔술폰산 및 발레르산으로부터 유래된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 메실레이트 염을 포함한다. 적합한 중합성 유기 음이온의 실례는 다음의 중합성 산: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로오스로부터 유래된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0065] 본원에서 제공된 방법 및 제약학적 조성물에서 이용을 위한 화합물 1은 이런 이유로, 화합물 1 그 자체뿐만 아니라 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체를 포함한다. 화합물 1의 대사산물은 특허 출원 공개 WO2015/006592에서 개시되고, 이것은 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다. 본원에서 제공된 화합물 1은 선별된 생물학적 성질, 예를 들면, 특정 조직으로의 표적화를 증강하는 적절한 기능성을 부가함으로써 변형되고 전구약물로 전환될 수 있다. 이런 변형 (다시 말하면, 전구약물)은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 소정의 생물학적 구획 (가령, 혈액, 림프계, 중추신경계) 내로 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용가능성을 증가시키고, 주사에 의한 투여를 허용하도록 용해도를 증가시키고, 물질대사를 변경하고, 배출 속도를 변경하는 것들을 포함한다. 전구약물의 실례는 개체에 투여 시에, 활성 화합물을 제공할 수 있는 에스테르 (가령, 인산염, 아미노산 (가령, 발린) 에스테르), 카바메이트 및 다른 제약학적으로 허용되는 유도체를 포함한다.

[0066] 화합물 1은 다양한 고체 형태에서 존재할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 한 구체예에서, 순수한 결정 형태를 포함하는 고체 형태가 본원에서 제공된다. 다른 구체예에서, 용매화된 형태 및 무정형 형태를 포함하는 고체 형태가 본원에서 제공된다. 본 발명은 화합물 1의 일정한 고체 형태를 제공한다. 일정한 구체예에서, 본 발명은 본원에서 설명된 형태에서 화합물 1을 포함하는 조성물을 제공한다. 제공된 조성물의 일부 구체예에서, 화합물 1은 하나 또는 그 이상의 고체 형태의 혼합물로서 존재한다; 제공된 조성물의 일부 구체예에서, 화합물 1은 단일 형태에서 존재한다.

[0067] 한 구체예에서, 화합물 1은 단일 결정형, 또는 본원에서 설명된 단일 결정형 중에서 한 가지이다. 화합물 1의 결정형의 합성은 2015년 2월 5일자 공개된 국제 출원 공개 WO 2015/017821 및 2015년 2월 4일자 제출된 미국 가출원 일련 번호 61/112,127에서 설명되는데, 이들 둘 모두 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다. 최소한 하나의 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 화합물 1을 포함하는 제약학적 조성물 역시 제공되는데, 여기서 화합물 1은 단일 결정형, 또는 본원에서 설명되는 결정형 중에서 한 가지이다. 제약학적 조성물을 제조하기 위한 화합물 1의 용도 역시 제공되는데, 여기서 화합물 1은 단일 결정형, 또는 본원에서 설명된 단일 결정형 중에서 한 가지이다.

[0068] 화합물 1의 결정형을 설명하는 특징화 정보의 모음이 본원에서 제공된다. 하지만, 당업자가 이런 특정 형태가 소정의 조성물 내에 존재한다는 것을 결정하기 위해 이와 같은 모든 정보가 필요한 것은 아니며, 특정 형태의 결정이 당업자가 특정 형태의 존재를 확립하는데 충분한 것으로 인식할 특징화 정보의 임의의 부분을 이용하여 달성될 수 있는 것으로 이해되어야 한다, 예를 들면, 심지어 단일 식별 피크가 당업자가 이런 특정 형태가 존재한다는 것을 인지하는데 충분할 수 있다.

[0069] 한 구체예에서, 중량으로 최소한 특정 백분율의 화합물 1이 결정성이다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 및 100% 사이에 임의의 백분율일 수 있다. 중량으로 특정 백분율의 화합물 1이 결정성일 때, 화합물 1의 나머지는 화합물 1의 무정형 형태이다. 결정성 화합물 1의 무제한적 실례는 화합물 1의 단일 결정형 또는 상이한 단일 결정형의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 75% 결정

성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 80% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 83% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 85% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 87% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 90% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 93% 결정성이다. 일부 다른 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 95% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 97% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 99% 결정성이다.

[0070] 다른 구체예에서, 중량으로 특정 백분율의 결정성 화합물 1은 특정한 단일 결정형 또는 단일 결정형의 조합이다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 및 100% 사이에 임의의 백분율일 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 75% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 80% 결정성이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 83%의 단일 결정형이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 85%의 단일 결정형이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 87%의 단일 결정형이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 90%의 단일 결정형이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 93%의 단일 결정형이다. 일부 다른 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 95%의 단일 결정형이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 97%의 단일 결정형이다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 중량으로 최소한 99%의 단일 결정형이다.

[0071] 화합물 1의 다음 설명에서, 본 발명의 구체예는 본원에서 논의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 성질에 의해 특징될 때, 화합물 1의 특정 결정형에 관하여 설명될 수 있다. 결정형을 특징짓는 설명은 또한, 결정성 화합물 1 내에 존재할 수 있는 상이한 결정형의 혼합물을 설명하는데 이용될 수 있다. 하지만, 화합물 1의 특정 결정형은 특정 결정형을 참조하거나 또는 참조하지 않고, 본원에서 설명된 바와 같은 결정형의 특징 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 또한 특징될 수 있다.

[0072] 이들 결정형은 아래에 제공된 상세한 설명 및 예시적인 실례에 의해 더욱 예시된다. 표 1 내지 6에서 설명된 XRPD 피크는 데이터를 획득하는데 이용된 기기에 따라 ± 0.2° 변할 수 있다. 표 1 내지 6에서 설명된 XRPD 피크의 강도는 10% 변할 수 있다.

[0073] **형태 1**

[0074] 한 구체예에서, 화합물 1의 단일 결정형, 형태 1은 도면 1에서 도시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 CuKα 방사를 이용하여 획득된 표 1에서 도시된 데이터에 의해 특징된다. 특정한 구체예에서, 다형체는 표 1에서 보여지는 바와 같이, 도면 1로부터 취해진 피크 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 특징될 수 있다. 가령, 다형체는 표 1에서 도시된 피크 중에서 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개에 의해 특징될 수 있다.

[0075] **표 1**

표 1

[0076]

각도 2-	강도 %
6.7	42.2
8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

[0077] 다른 구체예에서, 형태 1은 8.9, 13.0, 18.9, 23.8 및 28.1° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 형태 1은 8.9, 18.9 및 23.8° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다.

[0078] **형태 2**

[0079] 한 구체예에서, 화합물 1의 단일 결정형, 형태 2는 도면 2에서 도시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 CuKα 방

사를 이용하여 획득된 표 2에서 도시된 데이터에 의해 특징된다. 특정한 구체예에서, 다형체는 표 2에서 보여지는 바와 같이, 도면 2로부터 취해진 피크 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 특징될 수 있다. 가령, 다형체는 표 2에서 도시된 피크 중에서 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개에 의해 특징될 수 있다.

[0080] **표 2**

표 2

[0081]

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

[0082] 다른 구체예에서, 형태 2는 12.7, 17.1, 19.2, 23.0 및 24.2° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 형태 2는 12.7, 19.2 및 24.2° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다.

[0083] **형태 3**

[0084] 한 구체예에서, 화합물 1의 단일 결정형, 형태 3은 도면 3에서 도시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 CuKα 방사를 이용하여 획득된 표 3에서 도시된 데이터에 의해 특징된다. 특정한 구체예에서, 다형체는 표 3에서 보여지는 바와 같이, 도면 3으로부터 취해진 피크 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 특징될 수 있다. 가령, 다형체는 표 3에서 도시된 피크 중에서 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개에 의해 특징될 수 있다.

[0085] **표 3**

표 3

[0086]

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

[0087] 다른 구체예에서, 형태 3은 6.8, 10.6, 13.6, 14.2 및 19.2° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 형태 3은 10.6, 14.2 및 19.2° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다.

[0088] **형태 4**

[0089] 한 구체예에서, 화합물 1의 단일 결정형, 형태 4는 도면 4에서 도시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 CuKα 방사를 이용하여 획득된 표 4에서 도시된 데이터에 의해 특징된다. 특정한 구체예에서, 다형체는 표 4에서 보여지는 바와 같이, 도면 4로부터 취해진 피크 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 특징될 수 있다. 가령, 다형체는 표 4에서 도시된 피크 중에서 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개에 의해 특징될 수 있다.

[0090] **표 4**

표 4

[0091]

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

[0092] 다른 구체예에서, 형태 4는 7.2, 13.6, 18.5, 19.3, 21.9 및 23.5° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 형태 4는 13.6, 18.5 및 23.5° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다.

[0093] **형태 5**

[0094] 한 구체예에서, 화합물 1의 단일 결정형, 형태 5는 도면 5에서 도시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 CuKα 방사를 이용하여 획득된 표 5에서 도시된 데이터에 의해 특징된다. 특정한 구체예에서, 다형체는 표 5에서 보여지는 바와 같이, 도면 5로부터 취해진 피크 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 특징될 수 있다. 가령, 다형체는 표 5에서 도시된 피크 중에서 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개에 의해 특징될 수 있다.

[0095] **표 5**

표 5

[0096]

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

[0097] 다른 구체예에서, 형태 5는 6.4, 8.4, 9.8, 17.8 및 19.7° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 형태 5는 8.4 및 9.8° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다.

[0098] **형태 6**

[0099] 한 구체예에서, 화합물 1의 단일 결정형, 형태 6은 도면 6에서 도시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 CuKα 방사를 이용하여 획득된 표 6에서 도시된 데이터에 의해 특징된다. 특정한 구체예에서, 다형체는 표 6에서 보여지는 바와 같이, 도면 6으로부터 취해진 피크 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 특징될 수 있다. 가령, 다형체는 표 6에서 도시된 피크 중에서 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개에 의해 특징될 수 있다.

[0100] **표 6**

표 6

[0101]

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

[0102] 다른 구체예에서, 형태 6은 8.1, 14.1, 16.4, 17.3, 20.5 및 24.1° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 형태 6은 8.1, 16.4, 17.3 및 24.1° 의 2Θ 각도에서 확인된 피크에 의해 특징될 수 있다.

[0103] **제약학적 조성물 및 투여 루트**

[0104] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 제약학적 조성물은 화합물 1 및 부형제를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 1 및 부형제를 포함하는 제약학적 조성물은 경구 투여용이다. 한 구체예에서, 부형제는 희석제, 결합제, 붕괴제, 적심제, 안정제, 활택제 및/또는 윤활제이다. 한 구체예에서, 부형제는 희석제이다. 한 구체예에서, 부형제는 결합제이다. 한 구체예에서, 부형제는 붕괴제이다. 한 구체예에서, 부형제는 적심제이다. 한 구체예에서, 부형제는 안정제이다. 한 구체예에서, 부형제는 활택제이다. 한 구체예에서, 부형제는 윤활제이다.

[0105] 한 구체예에서, 희석제는 미정질 셀룰로오스이다.

[0106] 한 구체예에서, 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스이다.

[0107] 한 구체예에서, 붕괴제는 나트륨 전분 글리콜산염이다.

[0108] 한 구체예에서, 적심제는 나트륨 라우릴 황산염이다.

[0109] 한 구체예에서, 안정제는 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염이다.

[0110] 한 구체예에서, 활택제는 콜로이드성 이산화실리콘이다.

[0111] 한 구체예에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0112] **시타라빈을 내포하는 제약학적 조성물**

[0113] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 치료가 필요한 환자에 투여를 위한, 시타라빈 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 시타라빈 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 일정한 구체예에서, 시타라빈을 포함하는 제약학적 조성물은 비경구 투여용이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 정맥내, 척수강내 또는 피하 투여를 위한 무균 용액에서 시타라빈을 포함한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 정맥내 투여를 위한 무균 용액에서 시타라빈을 포함한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 척수강내 투여를 위한 무균 용액에서 시타라빈을 포함한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 피하 투여를 위한 무균 용액에서 시타라빈을 포함한다.

[0114] 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 20 mg/mL 시타라빈을 내포하는 수성 용액을 포함한다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 100 mg/mL 시타라빈을 내포하는 수성 용액을 포함한다.

[0115] 한 구체예에서, 시타라빈을 포함하는 제약학적 조성물은 보존제를 내포하지 않는다. 한 구체예에서, 시타라빈을 포함하는 제약학적 조성물은 염화나트륨을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 염화나트륨은 조성물의 전체 질량에 근거하여 약 0.68%로 존재한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물의 pH를 약 7.2-7.8로 조정하기 위한 염화수소산 및/또는 수산화나트륨을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물의 pH를 약 7.3-7.7로 조정하기 위한 염화수소산 및/또는 수산화나트륨을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물의 pH를 약 7.4, 7.6 또는 7.7로 조정하기 위한 염화수소산 및/또는 수산화나트륨을 더욱 포함한다.

[0116] 한 구체예에서, 시타라빈을 포함하는 제약학적 조성물은 보존제를 내포한다. 한 구체예에서, 보존제는 벤질 알

코올이다. 한 구체예에서, 벤질 알코올의 양은 조성물의 전체 질량에 근거하여 약 0.9%이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물의 pH를 약 7.6으로 조정하기 위한 염화수소산 및/또는 수산화나트륨을 더욱 포함한다.

[0117] 일정한 구체예에서, 시타라빈을 포함하는 분말이 본원에서 제공되고, 여기서 상기 분말은 재구성에 적합하다.

[0118] 일정한 구체예에서, 조성물은 0.9% m/v 벤질 알코올을 내포하는 물로 재구성된다.

[0119] 일정한 구체예에서, 시타라빈은 시타라빈에 대한 포장 삽입물에 따라 조제되고 투여된다.

[0120] **다우노루비신을 내포하는 제약학적 조성물**

[0121] 일정한 구체예에서, 다우노루비신 염산염 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 다우노루비신 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 본원에서 제공된 방법에서 치료가 필요한 환자에 정맥내 투여용이다. 일정한 구체예에서, 조성물은 염화나트륨을 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 pH를 3-7로 조정하기 위한 수산화나트륨 및/또는 염화수소산을 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 3-4, 4-5 또는 4.5-6.5의 범위에서 pH를 갖는다. 일정한 구체예에서, 조성물은 5 mg/mL 다우노루비신과 동등한 다우노루비신 염산염, pH를 3-4로 조정하기 위한 9 mg/mL 염화나트륨, 수산화나트륨 및/또는 염화수소산의 수성 용액을 포함한다.

[0122] 일정한 구체예에서, 다우노루비신은 이의 포장 삽입물에 따라 조제되고 투여된다.

[0123] **이다루비신을 내포하는 제약학적 조성물**

[0124] 일정한 구체예에서, 이다루비신 염산염 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 이다루비신 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 재구성 및 정맥내 투여를 위한 무균 동결건조된 분말로서 이다루비신 염산염을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 단일 이용 바이알마다 약 20 mg의 양으로 이다루비신 염산염의 무균 동결건조된 분말을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 락토오스 NF를 더욱 포함한다.

[0125] 일정한 구체예에서, 정맥내 투여를 위한 무균, 반합성, 무보존제 용액에서 이다루비신 염산염을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 등장성 비경구 무보존제 용액에서 이다루비신 염산염을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 조성물은 단일 이용 바이알에서 제공된다.

[0126] 한 구체예에서, 바이알은 이다루비신 염산염을 포함하는 약 5 mL, 10 mL 또는 20 mL 용액을 내포한다. 일정한 구체예에서, 각 바이알은 1 mg/mL 양으로 이다루비신 염산염 및 pH를 약 3.5로 조정하기 위한 다음의 비활성 성분: 글리세린, USP 25 mg/mL, 물, 염화수소산, NF를 내포한다.

[0127] 일정한 구체예에서, 각 바이알은 약 5 mg 이다루비신 염산염, 125 mg 글리세롤, 5 mL까지 충분한 양의 주사용수 및 pH 3.5까지 HCl을 내포한다.

[0128] 일정한 구체예에서, 각 바이알은 약 10 mg 이다루비신 염산염, 250 mg 글리세롤, 10 mL까지 충분한 양의 주사용수 및 pH 3.5까지 HCl을 내포한다.

[0129] 일정한 구체예에서, 이다루비신은 이의 포장 삽입물에 따라 조제되고 투여된다.

[0130] **미톡산트론을 내포하는 제약학적 조성물**

[0131] 일정한 구체예에서, 미톡산트론 염산염 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 미톡산트론 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 일정한 구체예에서, 미톡산트론 염산의 제약학적 조성물은 정맥내 투여용이다.

[0132] 일정한 구체예에서, 조성물은 주사에 앞서 희석을 필요로 하는 농축물로서 제공된다. 일정한 구체예에서, 조성물은 2 mg/mL 미톡산트론 유리 염기와 동등한 미톡산트론 염산염, 염화나트륨 (약 0.80% w/v), 아세트산나트륨 (약 0.005% w/v), 빙초산 (약 0.046% w/v) 및 물을 포함하는 무균 수성 용액이다. 한 구체예에서, 조성물은 3.0 내지 4.5의 pH를 갖고 mL당 0.14 mEq의 나트륨을 내포한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 보존제를 내포하지 않는다.

[0133] 일정한 구체예에서, 미톡산트론은 이의 포장 삽입물에 따라 조제되고 투여된다.

[0134] **에토포시드를 내포하는 제약학적 조성물**

[0135] 일정한 구체예에서, 에토포시드 인산염 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서

제공된다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 에토포시드 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 일정한 구체예에서, 에토포시드 인산염의 제약학적 조성물은 정맥내 주입용이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 약 100 mg 에토포시드와 동등한 에토포시드 인산염, 약 32.7 mg 구연산나트륨 USP 및 약 300 mg 덱스트란 40을 내포하는 단일-용량 바이알에서 제공된다.

[0136] 일정한 구체예에서, 에토포시드 인산염의 제약학적 조성물은 정맥내 주사용이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 100 mg (5mL), 200 mg (10mL) 또는 500 mg (25mL) 무균, 복수 용량 바이알에서 20 mg/mL 용액으로서 제공되고, 각 mL는 약 20 mg 에토포시드, 약 2 mg 구연산, 약 80 mg 폴리소르베이트 80, 약 650 mg 폴리에틸렌 글리콜 300 및 탈수된 알코올 약 33.2% (v/v)를 내포한다.

[0137] 일정한 구체예에서, 에토포시드는 이의 포장 삽입물에 따라 조제되고 투여된다.

[0138] 제약학적 조성물에서 이용될 수 있는 제약학적으로 허용되는 담체, 어쥬번트 및 운반제는 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아르산염, 레시틴, 자가유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예를 들면, d-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙신산염, 제약학적 약형에서 이용된 계면활성제, 예를 들면, Tweens 또는 다른 유사한 중합성 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르브산염, 포화된 식물성 지방 산의 부분적인 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 황산염, 이나트륨 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 삼규산염, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기초된 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 시클로덱스트린, 예를 들면, α-, β- 및 γ-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예를 들면, 2- 및 3-히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 비롯한 히드록시알킬 시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 또한, 본원에서 설명된 화합물 1의 전달을 증강하는데 유리하게 이용될 수 있다.

[0139] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 제약학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 코, 협측, 질, 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여에 의해 또는 주사에 의한 투여에 의해 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 임의의 전통적인 비독성 제약학적으로 허용되는 담체, 어쥬번트 또는 운반제를 내포할 수 있다. 일부 경우에, 제제의 pH는 조제된 화합물 또는 이의 전달 형태의 안정성을 증강하기 위해 제약학적으로 허용되는 산, 염기 또는 완충액으로 조정될 수 있다.

[0140] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 제약학적 조성물은 예로서, 무균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액으로서 무균 주사가능 제조물의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 적심제 (가령, 예로서, Tween 80) 및 현탁제를 이용하여 당해 분야에서 공지된 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 비독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올에서 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 운반제와 용매 중에는 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이에 더하여, 무균, 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 전통적으로 이용된다. 이런 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체가 주사가능물질의 제조에서 유용하고, 천연 제약학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유가 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 버전에서 그러하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 긴 사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 제약학적으로 허용되는 약형, 예를 들면, 유제 및 또는 현탁액의 제제에서 통상적으로 이용되는 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 내포할 수 있다. 다른 통상적으로 이용되는 계면활성제, 예를 들면, Tweens 또는 Spans 및/또는 제약학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 약형의 제조에서 통상적으로 이용되는 다른 유사한 유화제 또는 생체이용률 인핸서 또한 조제의 목적으로 이용될 수 있다.

[0141] 본원에서 특정한 구체예는 정제 또는 캡슐인 고체 경구 약형을 제공한다. 일정한 구체예에서, 제제는 화합물 1을 포함하는 정제이다. 일정한 구체예에서, 제제는 화합물 1을 포함하는 캡슐이다. 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 정제 또는 캡슐은 하나 또는 그 이상의 부형제, 예를 들면, 예로서, 활택제, 희석제, 윤활제, 착색제, 붕괴제, 제립화 작용제, 결합 작용제, 중합체 및 코팅제를 임의선택적으로 포함한다. 일정한 구체예에서, 제제는 즉시 방출 정제이다. 일정한 구체예에서, 제제는 예로서, 위에서 활성 제약학적 성분 (API)을 실제적으로 방출하는 제어된 방출 정제이다. 일정한 구체예에서, 제제는 경성 젤라틴 캡슐이다. 일정한 구체예에서, 제제는 연성 젤라틴 캡슐이다. 일정한 구체예에서, 캡슐은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 캡슐이다. 일정한 구체예에서, 제제는 즉시 방출 캡슐이다. 일정한 구체예에서, 제제는 예로서, 위에서 API를 실제적으로 방

출하는 즉시 또는 제어된 방출 캡슐이다. 일정한 구체예에서, 제제는 투여 이후에 입에서 실제적으로 용해되는 급속 붕해 정제이다.

[0142] 일정한 구체예에서, 본원에서 구체예는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 악성종양을 치료하기 위한 제약학적 조성물의 제조에서 화합물 1의 용도를 포괄하고, 여기서 상기 조성물은 경구 투여용으로 제조된다.

[0143] 일정한 구체예에서, 본원에서 구체예는 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 악성종양을 치료하기 위한 제약학적 조성물의 제조에서 시타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론 및/또는 에토포시드의 용도를 포괄하고, 여기서 조성물은 정맥내 투여용으로 제조된다.

[0144] 본원에서 방법은 원하는 또는 진술된 효과를 달성하기 위한 화합물 또는 제약학적 조성물의 효과량의 투여를 예기한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 하루 약 1 내지 약 6회, 또는 대안으로, 연속 주입으로서 투여된다. 이런 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 이용될 수 있다. 단일 약형을 생산하기 위해 담체 물질과 합동될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 전형적인 제조물은 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물 (w/w)을 내포한다. 대안으로, 이런 제조물은 약 20% 내지 약 80% 활성 화합물을 내포한다.

[0145] 상기 언급된 것들보다 더욱 낮은 또는 더욱 높은 용량이 필요할 수도 있다. 임의의 특정 개체에 대한 특정한 용량 및 치료 섭생은 이용된 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 질환, 상태 또는 증상의 심각도 및 코스, 질환, 상태 또는 증상에 대한 개체의 소인, 그리고 치료 의사의 판단을 비롯한 다양한 인자에 의존한다.

[0146] 개체의 상태의 향상 시에, 본원에서 제공된 화합물, 조성물 또는 조합의 유지 용량이 필요하면 투여될 수 있다. 차후에, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두 증상이 원하는 수준까지 경감되었을 때 향상된 상태가 유지되는 수준까지, 증상의 함수로서 감소될 수 있다. 개체는 하지만, 질환 증상의 임의의 재발 시에 장기간 기초에서 간헐적 치료를 필요로 할 수도 있다.

[0147] **이용 방법**

[0148] 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH2 저해제 및 AML 유도와 강화 요법의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여함으로써, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0149] 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이다.

[0150] 한 구체예에서, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 화합물 1 및 AML 유도 요법과 강화 요법의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0151] 한 구체예에서, IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 화합물 1 및 AML 유도 요법과 강화 요법의 치료 효과량을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0152] 한 구체예에서, 새로 진단된 AML, 이전에 치료되지 않은 AML, 골수형성이상 증후군 (MDS)으로부터 발생하는 AML, 선행 혈액 장애 (AHD)로부터 발생하는 AML 및 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML에서 선택되는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, 유전자독성 손상은 방사선 및/또는 화학요법으로부터 발생한다. 한 구체예에서, 방사선 및/또는 화학요법으로부터 발생하는 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0153] 한 구체예에서, 새로 진단된 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0154] 한 구체예에서, 이전에 치료되지 않은 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0155] 한 구체예에서, 골수형성이상 증후군 (MDS)으로부터 발생하는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0156] 한 구체예에서, 선행 혈액 장애 (AHD)로부터 발생하는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0157] 한 구체예에서, 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0158] 한 구체예에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 다우노루비신의 조합이다. 한 구체예에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 이다루비신의 조합이다.

[0159] 한 구체예에서, AML 강화 요법은 시타라빈이다. 한 구체예에서, AML 강화 요법은 미톡산트론 및 에토포시드의 조합이다.

[0160] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 AML을 치료하는 방법은 유도 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 시타라빈과 다우노루비신의 치료 효과량을 투여하고, 그 이후에 강화 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 시타라빈의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다.

[0161] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 AML을 치료하는 방법은 유도 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 시타라빈과 이다루비신의 치료 효과량을 투여하고, 그 이후에 강화 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 시타라빈의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다.

[0162] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 AML을 치료하는 방법은 유도 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 시타라빈과 다우노루비신의 치료 효과량을 투여하고, 그 이후에 강화 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 미톡산트론과 에토포시드의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다.

[0163] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 AML을 치료하는 방법은 유도 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 시타라빈과 이다루비신의 치료 효과량을 투여하고, 그 이후에 강화 시기 동안 경구로 화합물 1 및 정맥내로 미톡산트론과 에토포시드의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다.

[0164] 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 다우노루비신은 동시에 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 다우노루비신은 순차적으로 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 이다루비신은 동시에 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 이다루비신은 순차적으로 투여된다.

[0165] 한 구체예에서, 치료되는 악성종양은 IDH2의 돌연변이체 대립형질에 의해 특징되고, 여기서 IDH2 돌연변이는 개체에서 α-케토글루타르산염의 *R*(-)-2-히드록시글루타르산염으로의 NAPH-의존성 환원을 촉매작용하는 상기 효소의 새로운 능력을 유발한다. 이러한 구체예의 한 양상에서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 갖는다. 이러한 구체예의 다른 양상에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 이러한 구체예의 다른 양상에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 이러한 구체예의 다른 양상에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 이러한 구체예의 다른 양상에서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 갖는다. 이러한 구체예의 다른 양상에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 이러한 구체예의 다른 양상에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다.

[0166] 악성종양은 IDH2의 아미노산 140 및/또는 172에서 돌연변이 (가령, 여기에서 존재하는 변화된 아미노산)의 존재 및 특정한 본성을 결정하기 위해 세포 표본을 염기서열결정함으로써 분석될 수 있다.

[0167] 이론에 한정됨 없이, 출원인은 IDH2의 돌연변이체 대립형질 (여기서 IDH2 돌연변이는 α-케토글루타르산염의 *R*(-)-2-히드록시글루타르산염으로의 NAPH-의존성 환원을 촉매작용하는 상기 효소의 새로운 능력을 유발한다), 그리고 특히, IDH2의 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이가 체내에서 그들의 세포 본성 또는 위치에 대한 고려 없이, 모든 유형의 암의 부분집합을 특징짓는다는 것을 발견하였다. 따라서, 본원에서 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 이런 활성을 부여하는 IDH2의 돌연변이체 대립형질 및 특히, IDH2 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이의 존재에 의해 특징되는 임의의 유형의 암을 치료하는데 유용하다.

[0168] 한 구체예에서, 악성종양은 종양 세포 중에서 최소한 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%가 진단 또는 치료의 시점에서 IDH2 돌연변이, 그리고 특히, IDH2 R140Q, R140W, 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 보유하는 종양이다.

[0169] 한 구체예에서, 악성종양의 치료의 효력은 개체에서 2HG의 수준을 계측함으로써 모니터링된다. 전형적으로, 2HG의 수준은 치료에 앞서 계측되고, 여기서 상승된 수준은 화합물 1의 이용을 지시한다. 일단 상승된 수준이 확립되면, 2HG의 수준은 효력을 확립하기 위해 치료의 코스 동안 및/또는 치료의 종결 이후에 결정된다. 일정한 구체예에서, 2HG의 수준은 단지 치료의 코스 동안 및/또는 치료의 종결 이후에만 결정된다. 치료의 코스 동안 및 치료 이후에 2HG 수준의 감소는 효력을 지시한다. 유사하게, 2HG 수준이 치료의 코스 동안 또는 치료 이후에 상승되지 않는다는 결정 역시 효력을 지시한다. 전형적으로, 2HG 계측은 악성종양 치료의 효력의 다른 널리 공지된 결정, 예를 들면, 종양 및/또는 다른 암-연관된 병변의 숫자 및 크기에서 감소, 개체의 전반적인 건강에서 향상, 그리고 악성종양 치료 효력과 연관되는 다른 생물마커에서 변경과 함께 활용된다.

[0170] 2HG는 LC/MS에 의해 표본에서 검출될 수 있다. 표본은 메탄올과 80:20 혼합되고, 그리고 4 섭씨 온도에서 20 분

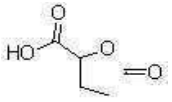
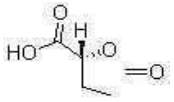
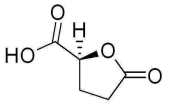
동안 3,000 rpm에서 원심분리된다. 결과의 상층액은 수집되고, 그리고 2-히드록시글루타르산염 수준을 사정하기 위한 LC-MS/MS에 앞서 -80 섭씨 온도에서 보관될 수 있다. 다양한 상이한 액체 크로마토그래피 (LC) 분리 방법이 이용될 수 있다. 각 방법은 음성 전기분무 이온화 (ESI, -3.0 kV)에 의해, 복수 반응 모니터링 (MRM) 방식으로 작동하는 삼중-사중극 질량분광계에 연계될 수 있고, MS 파라미터가 주입된 대사산물 표준 용액에서 최적화된다. 대사산물은 이전에 보고된 방법 (Luo *et al. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007)의 변이체에 따라, 수성 이동상에서 이온쌍 작용제로서 10 mM 트리부틸-아민을 이용한 역상 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 한 가지 방법은 TCA 대사산물의 분해능을 허용한다: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t= 7, 95% B; t= 8, 0% B, 여기서 B는 100% 메탄올의 유기 이동상을 지칭한다. 다른 방법은 2-히드록시글루타르산염에 특이적이고, 5 분에 걸쳐 50%로부터 95% B (상기 규정된 바와 같은 완충액)로의 빠른 선형 구배를 실행한다. Synergi HydroRP, 100mm x 2 mm, 2.1 μm 입자 크기 (Phenomonex)가 앞서 설명된 바와 같이, 칼럼으로서 이용될 수 있다. 대사산물은 공지된 농도에서 순수한 대사산물 표준과의 피크 영역의 비교에 의해 정량될 수 있다. ^{13}C-글루타민으로부터 대사산물 플럭스 연구는 예로서, Munger *et al*. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008에서 설명된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0171] 한 구체예에서, 2HG는 직접적으로 평가된다.

[0172] 다른 구체예에서, 분석 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2HG의 유도체가 평가된다. 실례로서 이런 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 예로서, MS 분석에서 형성된 염 부가물, 예를 들면, Na 부가물, 수화 변이체, 또는 염 부가물, 예를 들면, Na 부가물이기도 한 수화 변이체를 포함할 수 있다.

[0173] 다른 구체예에서, 2HG의 물질대사 유도체가 평가된다. 실례는 2HG의 존재의 결과로서 빌드업 또는 상승하거나, 또는 감소하는 종류, 예를 들면, 2HG에 상관될 글루타르산염 또는 글루타민산염, 예를 들면, R-2HG를 포함한다.

[0174] 예시적인 2HG 유도체는 탈수된 유도체, 예를 들면, 아래에 제공된 화합물 또는 이들의 염 부가물을 포함한다:

[0175] ,  ,  , 그리고  .

[0176] 2HG는 유전된 대사 장애 2-히드록시글루타르 산뇨증에서 축적되는 것으로 알려져 있다. 이러한 질환은 2HG를 α-KG로 전환하는 효소 2-히드록시글루타르산염 탈수소효소에서 결함에 의해 유발된다 (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). 2-히드록시글루타르산염 탈수소효소 결함을 갖는 환자는 MRI 및 CSF 분석에 의해 사정될 때 뇌에서 2HG가 축적되고, 백색질뇌병증이 발달하고, 그리고 뇌 종양이 발달할 증가된 위험을 갖는다 (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, *J Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & DutraFilho, C. S. *J Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). 게다가, 2HG의 상승된 뇌 수준은 증가된 ROS 수준을 유발하고 (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 218 (2002); Latini, A. et al. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), 암의 증가된 위험에 잠재적으로 기여한다. NMDA 수용체 효현제로서 행동하는 2HG의 능력이 이러한 효과에 기여할 수 있다 (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG는 또한, 글루타민산염 및/또는 αKG 활용 효소를 경쟁적으로 저해함으로써 세포에 독성일 수 있다. 이들은 아미노산 및 핵산 생합성을 위한 글루타민산염 질소의 활용을 허용하는 아미노전달효소, 그리고 αKG-의존성 프로릴 수산화효소, 예를 들면, Hif1-알파 수준을 조절하는 것들을 포함한다.

[0177] 따라서, 다른 구체예에 따라, 화합물 1, 시타라빈 및 다우노루비신을 개체에 투여함으로써 개체에서 2-히드록시글루타르 산뇨증, 특히 D-2-히드록시글루타르 산뇨증을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 이다루비신을 개체에 투여함으로써 개체에서 2-히드록시글루타르 산뇨증, 특히 D-2-히드록시글루타르 산뇨증을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0178] 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 다우노루비신으로 치료에 앞서 및/또는 치료 후, 상기 방법은 악성종양의 성장, 크기, 중량, 침습성, 시기 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 이다루비신으로 치료에 앞서 및/또는 치료 후, 상기 방법은 악성종양의 성장, 크기, 중량, 침습성, 시기 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 더욱 포함한다.

[0179] 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 다우노루비신으로 치료에 앞서 및/또는 치료 후, 상기 방법은 악성종양의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 이다루비신으로 치

료에 앞서 및/또는 치료 후, 상기 방법은 악성종양의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 더욱 포함한다. 이것은 당해 분야에서 일상적인 방법, 예를 들면, DNA 염기서열결정, 면역분석 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준의 평가에 의해 달성될 수 있다.

[0180] 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 다우노루비신으로 치료에 앞서 및/또는 치료 후, 상기 방법은 개체에서 2HG 수준을 결정하는 단계를 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 1, 시타라빈 및 이다루비신으로 치료에 앞서 및/또는 치료 후, 상기 방법은 개체에서 2HG 수준을 결정하는 단계를 더욱 포함한다. 이것은 분광 분석에 의해, 예를 들면, 자기 공명-기초된 분석, 예를 들면, MRI 및/또는 MRS 계측, 체액의 표본 분석, 예를 들면, 혈청 또는 척수 유체 분석에 의해, 또는 외과적 물질의 분석에 의해, 예를 들면, 질량 분광법에 의해 달성될 수 있다.

[0181] 한 구체예에서, 치료되는 질환 및 개체의 상태에 따라, 화합물 1은 경구, 비경구 (가령, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 코, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (가령, 경피 또는 국부) 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 화합물 1은 각 투여 루트에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 운반제와 함께 적절한 투약 단위에서 조제될 수 있다. 한 구체예에서, 화합물 1은 경구 투여된다.

[0182] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 화합물 1의 양은 예로서, 약 10 mg/m^2 및 2000 mg/m^2 사이의 범위에서 변할 수 있다. 한 구체예에서, 범위는 약 50 mg/m^2 및 1000 mg/m^2 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 100 mg/m^2 및 500 mg/m^2 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 150 mg/m^2 및 300 mg/m^2 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 200 mg/m^2 및 250 mg/m^2 사이이다.

[0183] 일정한 구체예에서, 특정 용량은 예로서, 약 10 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 25 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 50 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 75 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 100 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 125 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 150 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 175 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 200 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 225 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 250 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 275 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 300 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 50 mg/m^2이다. 한 구체예에서, 용량은 약 400 mg/m^2이다.

[0184] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 화합물 1의 양은 예로서, 약 5 mg/일 및 2,000 mg/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 한 구체예에서, 범위는 약 10 mg/일 및 약 2,000 mg/일 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 20 mg/일 및 약 2,000 mg/일 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 50 mg/일 및 약 1,000 mg/일 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 100 mg/일 및 약 1,000 mg/일 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 100 mg/일 및 약 500 mg/일 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 150 mg/일 및 약 500 mg/일 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 150 mg/일 및 약 250 mg/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 특정 용량은 예로서, 약 10 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 20 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 50 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 75 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 100 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 120 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 150 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 200 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 250 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 300 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 350 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 400 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 450 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 500 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 600 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 700 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 800 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 900 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 1,000 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 1,200 mg/일이다. 한 구체예에서, 용량은 약 1,500 mg/일이다. 일정한 구체예에서, 특정 용량은 예로서, 약 10 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 20 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 50 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 75 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 120 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 150 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 200 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 250 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 300 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 350 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 400 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 450 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 500 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 600 mg/일까지이다. 한

구체예에서, 특정 용량은 약 700 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 800 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 900 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1,000 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1,200 mg/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1,500 mg/일까지이다.

[0185] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 제약학적 조성물 또는 약형에서 화합물 1의 양은 예로서, 약 5 mg 및 약 2,000 mg 사이의 범위에서 변할 수 있다. 한 구체예에서, 범위는 약 10 mg 및 약 2,000 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 20 mg 및 약 2,000 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 50 mg 및 약 1,000 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 50 mg 및 약 500 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 50 mg 및 약 250 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 100 mg 및 약 500 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 150 mg 및 약 500 mg 사이이다. 한 구체예에서, 범위는 약 150 mg 및 약 250 mg 사이이다. 일정한 구체예에서, 특정 양은 예로서, 약 10 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 20 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 50 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 75 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 100 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 120 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 150 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 200 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 250 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 300 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 350 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 400 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 450 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 500 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 600 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 700 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 800 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 900 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 1,000 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 1,200 mg이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 1,500 mg이다. 일정한 구체예에서, 특정 양은 예로서, 약 10 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 20 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 50 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 75 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 100 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 120 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 150 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 200 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 250 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 300 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 350 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 400 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 450 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 500 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 600 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 700 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 800 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 900 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 1,000 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 1,200 mg까지이다. 한 구체예에서, 특정 양은 약 1,500 mg까지이다.

[0186] 한 구체예에서, 화합물 1은 단일 용량, 예를 들면, 예로서 단일 일시 주사, 또는 경구 정제 또는 알약; 또는 시간의 추이에서, 예를 들면, 예로서 시간의 추이에서 연속 주입 또는 시간의 추이에서 분할된 일시 주사 용량으로서 전달될 수 있다. 한 구체예에서, 화합물 1은 예로서, 환자가 안정된 질환 또는 회귀를 경험할 때까지, 또는 환자가 질환 진행 또는 받아들일 수 없는 독성을 경험할 때까지, 필요하면 반복적으로 투여될 수 있다. 안정된 질환 또는 이의 결여는 당해 분야에서 공지된 방법, 예를 들면, 환자의 증상의 평가, 신체 검사, X선, CAT, PET 또는 MRI 스캔을 이용하여 영상화된 종양의 가시화, 그리고 다른 통상적으로 인정되는 평가 양상에 의해 결정된다.

[0187] 일정한 구체예에서, 화합물 1은 주기적으로 (가령, 1 주 동안 매일 투여, 이후 최대 3 주 동안 투여가 없는 휴지기) 환자에 투여된다. 순환 요법은 일정한 기간 동안 활성제의 투여, 그 이후에 일정한 기간 동안 휴지기, 그리고 이러한 순차적 투여의 반복을 수반한다. 순환 요법은 내성의 발달을 감소시키고, 부작용을 방지하거나 또는 감소시키고 및/또는 치료의 효력을 향상시킬 수 있다.

[0188] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법은 화합물 1을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 또는 40보다 큰 주기로 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 1이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 2이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 3이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 4이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 5이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 6이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 7이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 8이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 9이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 10이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 11이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 12이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 13이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 14이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 15이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투

여되는 주기의 중앙치는 약 16이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 17이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 18이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 19이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 20이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 21이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 22이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 23이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 24이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 25이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 26이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 27이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 28이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 29이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 30이다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여되는 주기의 중앙치는 약 30 주기보다 크다.

[0189] 일정한 구체예에서, 치료 주기는 복수 일자 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 14 일 이상)에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 화합물 1의 복수 용량, 임의선택적으로 그 이후에, 치료 투약 휴일 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 28 일 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 28 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 화합물 1의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 28 일 이상 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 화합물 1의 복수 용량을 포함한다.

[0190] 한 구체예에서, 치료되는 질환 및 개체의 상태에 따라, 시타라빈은 경구, 비경구 (가령, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 코, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (가령, 경피 또는 국부) 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 시타라빈은 각 투여 루트에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 운반제와 함께 적절한 투약 단위에서 조제될 수 있다. 한 구체예에서, 시타라빈은 정맥내 투여된다.

[0191] 일정한 구체예에서, 치료 주기는 복수 일자 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 14 일 이상)에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량, 임의선택적으로 그 이후에, 치료 투약 휴일 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 28 일 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 내지 10 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 4 내지 8 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 4 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 5 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 6 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 7 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 8 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 9 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 10 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 시타라빈의 복수 용량을 포함한다.

[0192] 본원에서 제공된 방법을 위한 적합한 복용량은 예로서, 시타라빈의 치료 효과량 및 예방 효과량을 포함한다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 유도 시기 동안 투여된 시타라빈의 양은 예로서, 약 10 mg/m^2/일 및 약 1,500 mg/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 50 mg/m^2/일 및 약 1,000 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 100 mg/m^2/일 및 약 500 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 150 mg/m^2/일 및 약 300 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 150 mg/m^2/일 및 약 200 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 특정 용량은 약 50 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 75 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 125 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 150 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 175 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 200 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 225 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 250 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 275 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 300 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정

용량은 약 350 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 400 mg/m^2/일이다. 일정한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 125 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 150 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 175 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 200 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 225 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 250 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 275 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 300 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 350 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 400 mg/m^2/일까지이다.

[0193] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 강화 시기 동안 투여된 시타라빈의 양은 예로서, 약 0.1 g/m^2/일 및 약 25 g/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 시타라빈의 양은 예로서, 약 0.5 g/m^2/일 및 약 15 g/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m^2/일 및 약 10 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m^2/일 및 약 5 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m^2/일 및 약 3 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m^2/일 및 약 2 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m^2/일 및 약 1.5 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 양은 약 2 g/m^2/일 및 약 3 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 특정 용량은 약 0.1 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 0.5 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1.5 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2.5 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 3 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 4 g/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 5 g/m^2/일이다. 일정한 구체예에서, 시타라빈의 특정 용량은 약 0.1 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 0.5 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 1.5 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2.5 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 3 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 4 g/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 5 g/m^2/일까지이다.

[0194] 한 구체예에서, 치료되는 질환 및 개체의 상태에 따라, 다우노루비신은 경구, 비경구 (가령, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 코, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (가령, 경피 또는 국부) 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 다우노루비신은 각 투여 루트에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 운반제와 함께 적절한 투약 단위에서 조제될 수 있다. 한 구체예에서, 다우노루비신은 정맥내 투여된다.

[0195] 일정한 구체예에서, 치료 주기는 복수 일자 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 14 일 이상)에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량, 임의선택적으로 그 이후에, 치료 투약 휴일 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 28 일 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 1 내지 8 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 내지 6 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 3 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 4 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 5 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 다우노루비신의 복수 용량을 포함한다.

[0196] 본원에서 제공된 방법을 위한 적합한 복용량은 예로서, 다우노루비신의 치료 효과량 및 예방 효과량을 포함한다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 다우노루비신의 양은 예로서, 약 1

mg/m^2/일 및 약 500 mg/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 10 mg/m^2/일 및 약 300/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 20g/m^2/일 및 약 200 g/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 30 mg/m^2/일 및 약 150 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 40 mg/m^2/일 및 약 120 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 50 mg/m^2/일 및 약 100 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 60 mg/m^2/일 및 약 90 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 양은 약 70 mg/m^2/일 및 약 80 mg/m^2/일 사이이다.

[0197] 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 15 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 20 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 25 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 30 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 35 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 40 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 45 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 50 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 55 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 60 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 65 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 70 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 80 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 90 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/m^2/일이다.

[0198] 일정한 구체예에서, 다우노루비신의 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 15 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 20 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 25 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 30 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 35 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 40 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 45 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 50 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 55 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 60 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 70 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 80 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 90 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/m^2/일까지이다.

[0199] 한 구체예에서, 치료되는 질환 및 개체의 상태에 따라, 이다루비신은 경구, 비경구 (가령, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 코, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (가령, 경피 또는 국부) 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 다우노루비신은 각 투여 루트에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 운반제와 함께 적절한 투약 단위에서 조제될 수 있다. 한 구체예에서, 다우노루비신은 정맥내 투여된다.

[0200] 일정한 구체예에서, 치료 주기는 복수 일자 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 14 일 이상)에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량, 임의선택적으로 그 이후에, 치료 투약 휴일 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 28 일 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 1 내지 8 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 내지 6 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 3 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 4 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 5 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 이다루비신의 복수 용량을 포함한다.

[0201] 본원에서 제공된 방법을 위한 적합한 복용량은 예로서, 이다루비신의 치료 효과량 및 예방 효과량을 포함한다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 이다루비신의 양은 예로서, 약 0.5 mg/m^2/일 및 약

50 mg/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 일정한 구체예에서, 이다루비신의 양은 약 1 mg/m^2/일 및 약 25/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 이다루비신의 양은 약 2 mg/m^2/일 및 약 20 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 이다루비신의 양은 약 3 mg/m^2/일 및 약 15 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 이다루비신의 양은 약 5 mg/m^2/일 및 약 14 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 이다루비신의 양은 약 10 mg/m^2/일 및 약 13 mg/m^2/일 사이이다.

[0202] 일정한 구체예에서, 이다루비신의 특정 용량은 약 1 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 3 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 4 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 5 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 6 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 7 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 8 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 9 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 11 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 12 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 13 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 14 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 15 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 16 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 17 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 18 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 19 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 120 mg/m^2/일이다.

[0203] 일정한 구체예에서, 이다루비신의 특정 용량은 약 1 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 3 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 4 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 5 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 6 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 7 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 8 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 9 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 11 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 12 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 13 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 14 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 15 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 16 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 17 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 18 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 19 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 20 mg/m^2/일까지이다.

[0204] 한 구체예에서, 치료되는 질환 및 개체의 상태에 따라, 미톡산트론은 경구, 비경구 (가령, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 코, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (가령, 경피 또는 국부) 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 미톡산트론은 각 투여 루트에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 운반제와 함께 적절한 투약 단위에서 조제될 수 있다. 한 구체예에서, 미톡산트론은 정맥내 투여된다.

[0205] 일정한 구체예에서, 치료 주기는 복수 일자 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 14 일 이상)에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량, 임의선택적으로 그 이후에, 치료 투약 휴일 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 28 일 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 1 내지 15 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 내지 10 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 3 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 4 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 5 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 6 일 동안 치료가 필요한

개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 7 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 8 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다.

[0206] 본원에서 제공된 방법을 위한 적합한 복용량은 예로서, 미톡산트론의 치료 효과량 및 예방 효과량을 포함한다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 미톡산트론의 양은 예로서, 약 0.5 mg/m^2/일 및 약 50 mg/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 일정한 구체예에서, 미톡산트론의 양은 약 1 mg/m^2/일 및 약 25/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 미톡산트론의 양은 약 5 mg/m^2/일 및 약 20 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 미톡산트론의 양은 약 10 mg/m^2/일 및 약 15 mg/m^2/일 사이이다.

[0207] 일정한 구체예에서, 미톡산트론의 특정 용량은 약 1 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 3 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 4 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 5 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 6 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 7 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 8 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 9 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 11 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 12 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 13 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 14 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 15 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 16 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 17 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 18 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 19 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 20 mg/m^2/일이다.

[0208] 일정한 구체예에서, 미톡산트론의 특정 용량은 약 1 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 2 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 3 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 4 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 5 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 6 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 7 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 8 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 9 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 11 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 12 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 13 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 14 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 15 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 16 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 17 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 18 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 19 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 20 mg/m^2/일까지이다.

[0209] 한 구체예에서, 치료되는 질환 및 개체의 상태에 따라, 에토포시드는 경구, 비경구 (가령, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 코, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (가령, 경피 또는 국부) 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 에토포시드는 각 투여 루트에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 운반제와 함께 적절한 투약 단위에서 조제될 수 있다. 한 구체예에서, 에토포시드는 정맥내 투여된다. 한 구체예에서, 에토포시드는 경구 투여된다.

[0210] 일정한 구체예에서, 치료 주기는 복수 일자 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 14 일 이상)에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 에토포시드의 복수 용량, 임의선택적으로 그 이후에, 치료 투약 휴일 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 28 일 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 1 내지 15 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 에토포시드의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 내지 10 일에 걸쳐 치료가 필요한 개체에 투여되는 에토포시드의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 2 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 에토포시드의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 3 일 동안 치료가

필요한 개체에 투여되는 에토포시드의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 4 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 5 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 6 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 7 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다. 한 구체예에서, 치료 주기는 8 일 동안 치료가 필요한 개체에 투여되는 미톡산트론의 복수 용량을 포함한다.

[0211] 본원에서 제공된 방법을 위한 적합한 복용량은 예로서, 에토포시드의 치료 효과량 및 예방 효과량을 포함한다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여된 에토포시드의 양은 예로서, 약 10 mg/m^2/일 및 약 1000 mg/m^2/일 사이의 범위에서 변할 수 있다. 일정한 구체예에서, 에토포시드의 양은 약 50 mg/m^2/일 및 약 500/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 에토포시드의 양은 약 75 mg/m^2/일 및 약 250 mg/m^2/일 사이이다. 일정한 구체예에서, 에토포시드의 양은 약 100 mg/m^2/일 및 약 200 mg/m^2/일 사이이다.

[0212] 일정한 구체예에서, 에토포시드의 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 25 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 50 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 75 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 125 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 150 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 175 mg/m^2/일이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 200 mg/m^2/일이다.

[0213] 일정한 구체예에서, 에토포시드의 특정 용량은 약 10 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 25 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 50 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 75 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 100 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 125 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 150 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 175 mg/m^2/일까지이다. 한 구체예에서, 특정 용량은 약 200 mg/m^2/일까지이다.

[0214] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 30보다 큰 주기에서 화합물 1 및 유도 요법을 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여된 주기의 중앙치는 약 1이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 2이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 3이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 4이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 5이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 6이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 7이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 8이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 9이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 10이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 11이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 12이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 13이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 14이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 15이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 16이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 17이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 18이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 19이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 20이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 21이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 22이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 23이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 24이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 25이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 26이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 27이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 28이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 29이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 30이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 30 주기보다 크다.

[0215] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 30보다 큰 주기에서 화합물 1 및 강화 요법을 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자의 군에서 투여된 주기의 중앙치는 약 1이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 2이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 3이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 4이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 5이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 6이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 7이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 8이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 9이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 10이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 11이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 12이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 13이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 14이다. 한

구체예에서, 주기의 중앙치는 약 15이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 16이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 17이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 18이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 19이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 20이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 21이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 22이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 23이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 24이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 25이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 26이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 27이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 28이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 29이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 30이다. 한 구체예에서, 주기의 중앙치는 약 30 주기보다 크다.

[0216] 한 구체예에서, 화합물 1은 하루 1회 경구 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 1은 각 28-일 주기의 1-28 일자에 투여된다. 한 구체예에서, 50 mg의 화합물 1이 하루 1회 경구 투여된다. 다른 구체예에서, 100 mg의 화합물 1이 하루 1회 경구 투여된다. 또 다른 구체예에서, 200 mg의 화합물 1이 하루 1회 경구 투여된다.

[0217] 한 구체예에서, 유도 요법은 7 일 동안 투여되는 시타라빈 및 3 일 동안 투여되는 다우노루비신을 포함한다. 한 구체예에서, 유도 요법은 7 일 동안 투여되는 시타라빈 및 3 일 동안 투여되는 이다루비신을 포함한다.

[0218] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서, 유도 주기는 이전 유도 주기로부터 늦어도 35 일까지는 반복될 수 있다. 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서, 유도 주기는 골수 흡인/생검 후 14 일 이후에 반복될 수 있다. 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서, 유도 주기는 이전 유도 주기로부터 늦어도 35 일까지는 시작하여 5 일 동안 시타라빈 및 2 일 동안 다우노루비신 또는 이다루비신을 투여함으로써 반복될 수 있다. 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서, 유도 주기는 골수 흡인/생검 후 14 일 이후에 시작하여 5 일 동안 시타라빈 및 2 일 동안 다우노루비신 또는 이다루비신을 투여함으로써 반복될 수 있다.

[0219] 한 구체예에서, 강화 요법은 3 일 동안 투여되는 시타라빈을 포함한다. 한 구체예에서, 강화 요법은 주기의 1, 3 및 5 일자에 투여되는 시타라빈을 포함한다. 한 구체예에서, 강화 요법은 5 일 동안 투여되는 미톡산트론 및 에토포시드를 포함한다. 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에서, 강화 주기는 28-42 일 이내에 수행될 수 있다.

[0220] **실시예**

[0221] **실시예 1. IDH1 및/또는 IDH2 돌연변이를 갖는 새로 진단된 급성 골수성 백혈병을 앓는 환자에서 유도 요법 및 강화 요법과 합동으로 화합물 1 및 화합물 2의 시기 A 1 단계, 다중심, 개방 표지, 안전성 연구**

[0222] **목적**

[0223] *주요 목적:*

[0224] 동위구연산염 탈수소효소-1 (IDH1) 및/또는 동위구연산염 탈수소효소-2 (IDH2) 돌연변이를 갖는 새로 진단된 급성 골수성 백혈병 (AML)을 앓는 환자에서 유도와 강화 요법과 함께 투여될 때 화합물 1 및 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2카르복사미도 (이하 화합물 2)의 안전성 및 내약성을 결정한다.

[0225] *두 번째 목적:*

[0226] AML 유도 요법 및 강화 요법과 함께 투여될 때 혈장 표본에서 화합물 1 및 화합물 2의 약물동력학 (PK)을 특징짓는다;

[0227] AML 유도와 강화 요법과 함께 투여될 때 화합물 1 및 화합물 2의 권장된 2 단계 용량 (RP2D)을 확립한다;

[0228] 혈장에서 2-히드록시글루타르산염 (2-HG) 수준을 평가한다;

[0229] AML 유도와 강화 요법과 합동으로 화합물 1의 임상적 활성을 평가한다.

[0230] **연구 결과 척도**

[0231] *안전성 결과 척도*

[0232] 안전성은 다음에 의해 평가될 것이다:

[0233] 용량 제한 독성 (DLTs);

[0234] 부작용 (AEs), 심각한 부작용 (SAEs), 그리고 중단을 야기하는 AEs;

[0235] 안전성 실험실 검사 결과, 신체 검사, 활력 징후, 12-리드 심전도 (ECGs), 좌심실 박출 계수 (LVEF), 그리고 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행 상태 (PS);

[0236] 용량 강도 및 용량 변형을 비롯한 약물 노출.

[0237] *약동학적 및 약력학적 결과 척도*

[0238] 화합물 1과 화합물 2의 PK 및 PD 프로필은 다음에 의해 평가될 것이다:

[0239] 화합물 1과 화합물 2 및 화합물 1의 주요 대사산물의 혈장 농도 및 PK 파라미터;

[0240] 시간의 추이에서 화합물 1과 화합물 2의 혈장 농도에 관계하여 2-HG의 혈장 농도.

[0241] *임상적 활성 결과 척도*

[0242] AML 유도와 강화 요법과 합동으로 화합물 1과 화합물 2의 임상적 활성은 다음에 의해 평가될 것이다:

[0243] 완전 관해 비율 (CRR);

[0244] 완전 관해 (CR), 불완전 혈액학적 회수 - 호중구 및/또는 혈소판을 동반한 CR (CRi [불완전 혈소판 회수 (CRp)를 동반한 CR을 포함한다]), 부분적인 관해 (PR), 그리고 형태적 백혈병-없는 상태 (MLFS)를 비롯한 객관적 반응률 (ORR);

[0245] 반응의 지속 기간 (DOR) 및 CR의 지속 기간 (DOCR);

[0246] 반응까지 시간 (TTR) 및 CR까지 시간 (TTCR);

[0247] 사건-없는 생존 (EFS);

[0248] 전체 생존 (OS).

[0249] **연구 설계**

[0250] 화합물 1과 화합물 2는 AML 유도와 강화 요법과 합동으로 화합물 1과 화합물 2의 안전성을 평가하기 위한 개방 표지, 다중심, 1 단계 임상 시험에서 투여된다. 상기 연구는 IDH1 돌연변이를 앓는 환자에서 화합물 2의 1가지 용량 수준 및 IDH2 돌연변이를 갖는 환자에서 화합물 1의 2가지 용량 수준을 평가할 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2는 2가지 유형의 AML 유도 요법 (다우노루비신 또는 이다루비신과 함께 시타라빈) 및 2가지 유형의 AML 강화 요법 (에토포시드 [ME] 또는 시타라빈과 함께 미톡산트론)이 함께 투여될 것이다. 이중 IDH1 및 IDH2 돌연변이를 갖는 환자의 경우에, 화합물 1 또는 화합물 2에 배정은 조사관 및 메디컬 모니터 결정에 근거될 것이다.

[0251] 환자는 아래와 같이 치료될 것이다:

[0252] 모든 환자는 화합물 1 또는 화합물 2와 합동으로 유도 요법 (7+3 시타라빈, 다우노루비신/이다루비신)을 제공받을 것이다;

[0253] 1 주기의 유도 요법 후, 환자는 제도적 실제에 따라 제공된 두 번째 유도 주기를 겪을 수 있다 (다시 말하면, 7+3, 또는 약화된 용량 또는 일정에서 7+3, 예를 들면, 5+2 시타라빈, 다우노루비신/이다루비신을 반복한다). 두 번째 유도 주기는 14 일자 골수 흡인/생검 (수행되면) 후, 그리고 첫 번째 유도의 1 일자 이후에 늦어도 35 일까지는 시작될 수 있다;

[0254] 최대 2회 유도 후 CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성하지 못한 환자는 본 연구로부터 제외될 것이다;

[0255] 유도 요법의 종결점에서 CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성하는 환자는 화합물 1 또는 화합물 2와 합동으로 강화 요법 (ME 또는 4 주기까지의 중간-용량 시타라빈)을 제공받는 것으로 나아갈 것이다. 강화 치료는 최종 유도 주기에서 혈액학적 회수 후 대략 2 주 이내에, 또는 첫 번째 유도 주기의 1 일자 후 늦어도 12 주까지는 시작되어야 한다;

[0256] 강화 요법을 완결하고 CR 또는 CRi (CRp 포함)에 있는 환자는 유지 요법을 계속하고, 그리고 조사관 및 메디컬 모니터 결정에 근거하여, 첫 번째 유도 주기의 1 일자로부터 최대 1 년 동안, 또는 재발, 받아들일 수 없는 독성의 발달, 또는 조혈 줄기 세포 이식조직 (HSCT) 때까지, 화합물 1 또는 화합물 2로 치료를 매일 제공받을 수 있다.

[0257] 반응은 국제 실무 그룹 (IWG) 규준에 근거하여 조사관에 의해 평가될 것이다.

[0258] 각 환자가 제공받는 유도 요법 및/또는 강화 요법의 유형은 조사관 재량 및/또는 개방된 코호트에 근거될 것이다.

[0259] 각 유형의 유도 요법으로 등록은 화합물 1과 화합물 2 군의 경우에 시타라빈과 함께 다우노루비신 및 시타라빈과 함께 이다루비신에 대해 6명의 DLT 평가가능한 환자의 첫 번째 코호트에서 병렬적으로 행위될 것이다. 강화 요법의 경우에, 최소한 6명의 평가가능한 환자가 각각 시타라빈 1-1.5 g/m^2 또는 ME를 제공받을 것이다. 우호적인 위험 세포유전학을 갖는 환자는 2-3 g/m^2 시타라빈을 제공받을 수 있다; 이러한 군의 경우에 필요한 환자의 최소 숫자가 없다.

[0260] *용량 제한 독성의 정의*

[0261] 용량 제한 독성은 임상적으로 유의미하고, 그리고 조사관에 의해, 단일 기여자로서, 또는 다우노루비신, 이다루비신 또는 시타라빈과 합동으로 화합물 1 또는 화합물 2에 관련된 것으로 고려되는 다음의 AEs 중에서 한 가지로서 규정된다.

[0262] 혈액학적: 지속 백혈병의 부재에서 첫 번째 유도 주기의 1 일자로부터 ≥ 42 일 지속되는 등급 4 호중구감소증 또는 혈소판감소증을 동반한 연장된 골수 억제 (부작용에 대한 National Cancer Institute Common Terminology 규준 [NCI CTCAE], 버전 4.03에 의해, 백혈병-특이적 규준, 다시 말하면, 백혈병의 증거 없이 연구 약물의 시작으로부터 28 일자 또는 그 후에 골수 세포충실성 <5%). 백혈병-특이적 등급 분류가 혈구감소증에 대해 이용되어야 하다 (기준선으로부터 백분율 감소에 근거하여: 50 내지 75% = 등급 3, >75% = 등급 4).

[0263] 비 혈액학적: 화합물 1을 제공받는, UGT1A1 돌연변이를 갖는 개체에서 >등급 3 혈액 빌리루빈 증가를 제외하고, 근원적인 AML 또는 상기 질환 또는 골수억제 치료의 합병증에 기인하지 않는 모든 독성 ≥ 등급 3. 단리된 혈액 빌리루빈 증가가 화합물 1을 제공받는, UGT1A1 돌연변이를 갖는 개체에서 목격되었기 때문에, >5 x 정상치 상한 (ULN)의 혈액 빌리루빈 증가는 이들 개체에서 DLT인 것으로 고려될 수 있다.

[0264] DLT의 정의는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 안트라사이클린 및 시타라빈으로 치료의 예상된 전신 및 감염성 합병증을 포함하지 않는다:

[0265] 완전 비경구 영양을 필요로 하는 식욕부진;

[0266] 장기 요양을 필요하게 만드는 피로;

[0267] 위장관 감염성 합병증, 예를 들면, 대장염, 맹장염, 점막염, 구내염;

[0268] 14 일 이내에 기준선으로 복귀하는 간 기능 검사 (LFT) 상승, 물질대사 또는 전해질 실험실 이상.

[0269] 후원자, 메디컬 모니터 및 참가 조사관으로부터 대표를 포함하는 임상 연구 팀은 또한, DLT 지정이 보증되는 지를 결정하기 위해 DLT 규준에 의해 명시적으로 규정되지 않은 임의의 신생 독성을 리뷰할 것이다.

[0270] 독성 심각도는 NCI CTCAE 버전 4.03에 따라 등급 분류될 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2에 관련 없는 것으로 명확하게 결정될 수 없는 모든 AEs는 DLTs를 결정하는데 유관한 것으로 고려될 것이고 임상 연구 팀에 의해 리뷰될 것이다.

[0271] *DLT-평가가능한 환자*

[0272] 유도 요법을 위한 DLT-평가가능한 환자는 유도 화학요법의 첫 번째 주기의 모든 용량 및 유도 요법의 첫 번째 용량으로부터 첫 28 일 내에 화합물 1 또는 화합물 2 용량의 최소한 75%를 제공받거나, 또는 첫 28 일 동안 DLT를 경험하는 환자로서 규정된다. 이에 더하여, 환자는 DLT-평가가능한 것으로 고려되려면, 1 내지 3 일자에 3가지 화합물 1 또는 화합물 2 용량 모두 및 첫 번째 유도의 4 내지 7 일자에 최소한 2가지 화합물 1 또는 화합물 2 용량을 복용해야 한다. 화합물 1과 화합물 2 투약에 관한 상세를 기록하기 위해 환자 다이어리가 외래 환자 치료 동안 이용될 것이다.

[0273] *유도 요법을 위한 안전성 평가*

[0274] 본 연구는 화합물 1과 화합물 2 용량 결정을 위해 "6+6" 설계를 이용할 것이고, 이것은 표준 "3+3" 설계와 유사하지만, RP2D를 확인하는데 더욱 높은 정확도를 갖는데, 그 이유는 각 용량 수준에서 더욱 많은 환자가 평가되기 때문이다. 각 용량 코호트는 용량 수준 1에서 시작하여, 6명의 DLT-평가가능한 환자를 등록하려고 계획할 것이다. 용량 증가 또는 축소 결정은 유도 복합 요법의 각 유형 (다시 말하면, 다우노루비신 또는 이다루비신과

함께 시타라빈)에 대해 독립적으로 이루어질 것이다. 화합물 2의 경우에, 용량 수준 -1까지 단지 1 용량 축소만 허용된다. 화합물 1의 경우에, 용량 수준 2까지 1 용량 증가가 허용되고 용량 수준 -1까지 1 용량 축소가 허용된다.

[0275] *화합물 1 용량 평가를 위한 지침:*

[0276] 6명 환자 중에서 0 또는 1명이 현재 용량 수준에서 DLT를 경험하면, 상기 용량은 상기 유도 섭생에 대해 안전한 것으로 공표될 것이다. 용량 수준 1에서, 수준 1 역시 강화에서 안전한 것으로 결정되면, 용량 증가가 수준 2로 진행할 것이다 (하기를 참조한다). 거의 6명의 추가 환자가 이후, 이러한 용량에서 강화의 평가 및 안전성의 추가 평가를 위해 필요에 따라 용량 수준 1에서 등록될 것이다.

[0277] 6명 환자 중에서 2명이 DLT를 경험하면, 코호트는 이러한 용량 수준에서 6명의 추가 환자로 총 12명의 환자로 확대될 것이다.

[0278] 12명 환자 중에서 3명 또는 그 이하가 DLT를 경험하면, 현재 용량 수준은 유도에 대해 안전한 것으로 공표될 것이다. 용량 수준 1에서, 수준 1 역시 강화에서 안전한 것으로 결정되면, 용량 증가가 수준 2로 진행할 것이다.

[0279] 12명 환자 중에서 4명 또는 그 이상이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하면: 용량 축소는 용량 수준 -1로 진행할 것이다. 12명 환자 중에서 4명 또는 그 이상이 용량 수준 2에서 DLT를 경험하면: 용량 수준 1로 복귀한다. 12명 환자 중에서 4명 또는 그 이상이 용량 수준 -1에서 DLT를 경험하면: 상기 유도 섭생은 추가 등록에 대해 폐쇄될 것이다.

[0280] 6명 환자 중에서 3명 또는 그 이상이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하면: 용량 축소는 용량 수준 -1로 진행할 것이다. 6명 환자 중에서 3명 또는 그 이상이 용량 수준 2에서 DLT를 경험하면: 용량 수준 1로 복귀한다. 6명 환자 중에서 3명 또는 그 이상이 용량 수준 -1에서 DLT를 경험하면: 상기 유도 섭생은 추가 등록에 대해 폐쇄될 것이다.

[0281] *화합물 2 용량 평가를 위한 지침:*

[0282] 화합물 2에 대한 용량 증가 없음.

[0283] 6명 환자 중에서 0 또는 1명이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하면, 상기 용량 수준은 상기 유도 섭생에 대해 안전한 것으로 공표될 것이다. 거의 6명의 추가 환자가 이러한 용량에서 강화의 평가 및 안전성의 추가 평가를 위해 필요에 따라 이러한 용량 수준에서 등록될 것이다.

[0284] 6명 환자 중에서 2명이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하면, 코호트는 이러한 용량 수준에서 6명의 추가 환자로 총 12명의 환자로 확대될 것이다.

[0285] 12명 환자 중에서 3명 또는 그 이하가 DLT를 경험하면, 용량 수준 1은 유도에 대해 안전한 것으로 공표될 것이다.

[0286] 12명 환자 중에서 4명 또는 그 이상이 DLT를 경험하면, 용량 축소는 용량 수준 -1로 진행할 것이다.

[0287] 6명 환자 중에서 3명 또는 그 이상이 DLT를 경험하면, 용량 축소는 용량 수준 -1로 진행할 것이다.

[0288] 용량이 용량 수준 -1로 점감되면, 상기 용량의 평가는 앞서 설명된 바와 같이 발생할 것이다. 6명 환자 중에서 3명 또는 그 이상, 또는 12명 환자 중에서 4명 또는 그 이상이 용량 수준 -1에서 DLT를 경험하면, 상기 유도 섭생은 추가 등록에 대해 폐쇄될 것이다.

[0289] *강화 요법에 대한 안전성 평가*

[0290] 각 용량 수준에서 강화 요법의 안전성은 규칙적으로, 그리고 6명의 환자가 최소한 28 일의 강화 치료를 완결하거나 또는 독성으로 인해 중단할 때 리뷰되고 평가될 것이다. 용량이 안전하고 내약성인 지를 결정하기 위해, 모든 가용한 안전성 데이터가 평가될 것이다.

[0291] 화합물 1의 경우에, 200 mg까지 용량 증가는 100 mg이 유도 (시타라빈과 함께 다우노루비신 또는 시타라빈과 함께 이다루비신) 및 강화 (시타라빈 1-1.5 g/m^2 또는 ME) 둘 모두에 대해 안전한 것으로 결정되는 것을 요구한다. 다우노루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 200 mg 유도 코호트는 다우노루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 간주되면 개방될 것이고, 그리고 이다루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 200 mg 유도 코호트는 이다루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 간주되면 개방될 것이다. 시타라빈 11.5 g/m^2 (및

시타라빈 2-3 g/m^2) + 화합물 1 200 mg 강화 코호트는 시타라빈 1-1.5 g/m^2 (또는 시타라빈 2-3 g/m^2) + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 간주되면 개방될 것이고, 그리고 ME + 화합물 1 200 mg 강화 코호트는 ME + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 간주되면 개방될 것이다.

[0292] *중간 안전성 리뷰*

[0293] 중간 안전성 리뷰는 각 유도 투약 코호트의 완결 이후에 (다시 말하면, 모든 코호트 환자가 그들의 DLT 윈도우를 완결한 이후에), 그리고 첫 6명의 평가가능한 강화 환자가 최소한 28 일의 치료를 완결하거나 또는 독성으로 인해 중단할 때 수행될 것이다.

[0294] 안전성 사정은 다음을 포함한다:

[0295] DLTs를 비롯한 관찰된 독성;

[0296] AEs/SAEs의 리뷰;

[0297] PK/PD 데이터;

[0298] 심장 및 실험실 데이터의 리뷰;

[0299] 골수 흡인/생검.

[0300] 안전성 사정은 임상 연구 팀에 의해 만들어질 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2의 용량 감소는 환자 안전성을 위해 사전에 또는 후원자와 논의하여 조사관의 재량으로 이루어질 수 있다.

[0301] **연구 약물**

[0302] 화합물 1 또는 화합물 2의 단일 용량은 다우노루비신/이다루비신 및 시타라빈에 앞서 유도의 1 일자에 시작하여 경구 투여될 것이고, 그리고 치료 중단 또는 연구의 종결까지 매일 투여될 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2의 용량은 매일 거의 동일한 시간에 예정된 투약의 ±4 시간 이내에 복용되어야 한다. 각 화합물 1 일일량은 공복 (물은 허용된다) 후 2 시간 내에 복용되어야 하고, 그리고 식품 섭취는 화합물 1의 투여 후 최소한 1 시간 동안 피해야 한다. 모든 환자는 포도 및 포도 제품을 피하도록 권고된다.

[0303] IDH1 돌연변이를 갖는 환자에 투여되는 화합물 2의 용량은 500 mg일 것이다 (DLTs로 인한 250 mg까지 용량 감소가 없다면). IDH2 돌연변이를 갖는 환자에 투여되는 화합물 1의 용량은 상기 환자가 본 연구에 자격이 있을 때 어떤 용량 코호트가 등록에 개방되는 지에 의존할 것이다. 용량 수준은 7에서 제공된다. 화합물 1에 대한 유도 또는 강화 요법 동안 어떤 환자 내부 용량 증가도 허용되지 않을 것이다.

[0304] 강화 이후에 유지 요법을 계속하는 환자는 첫 번째 유도 주기의 1 일자로부터 최대 1 년 동안 화합물 1 또는 화합물 2를 매일 제공받을 수 있다. 화합물 2를 제공받는 환자는 그들의 현재 용량에서 치료를 계속할 것이다. 화합물 1 100 mg을 제공받는 환자는 그들의 현재 용량에서 치료를 계속할 수 있거나, 또는 200 mg 용량이 유도 및 강화에서 안전한 것으로 확립되면 상기 용량까지 용량 증가를 가질 수 있다. 화합물 1로 유지 동안 200 mg까지 환자 내부 용량 증가는 메디컬 모니터로 확증되어야 한다.

[0305] 동시 코호트에서 상이한 일정을 이용하여 동일한 전체 일일량을 투여하는 것을 비롯하여, 화합물 1 또는 화합물 2에 대한 대안적 투약 일정은 임상 연구 팀에 의해 합의된 대로 탐구될 수 있다.

[0306] 표 7. 화합물 1에 대한 용량 수준

표 7

[0307]

화합물 1 (IDH2 돌연변이)	
용량 수준	용량
-1	50 mg
1	100 mg
2	200 mg

[0308] 표 8. 화합물 2에 대한 용량 수준

표 8

[0309]

화합물 2 (IDH1 돌연변이)	
용량 수준	용량
-1	250 mg
1	500 mg

[0310] 표 9. 화합물 1 또는 화합물 2로 유도 일정

표 9

[0311]

치료	1 일자	2 일자	3 일자	4-7 일자	8-28 일자[a,b]
IV 시타라빈 200 mg/m^2 [c]	X	X	X	X	
IV 다우노루비신 60 mg/m^2; 또는 IV 이다루비신 12 mg/m^2 [c]	X	X	X		
경구 화합물 1 또는 화합물 2	X	X	X	X	X

[0312] a. 환자는 14 일자 골수 흡인/생검 (수행되면) 후, 그리고 첫 번째 유도의 1 일자 이후에 늦어도 35 일까지는 시작하여, 제도적 실제에 따라 두 번째 유도 주기를 겪을 수 있다 (다시 말하면, 7+3, 또는 약화된 용량 또는 일정에서 7+3, 예를 들면, 5+2 시타라빈, 다우노루비신/이다루비신을 반복한다).

[0313] b. 환자는 유도 주기(들)의 모든 일자에서 (다시 말하면, 유도 주기가 28 일보다 길면, 주기의 최종일까지) 화합물 1 또는 화합물 2를 복용해야 한다.

[0314] c. 시타라빈, 다우노루비신 및/또는 이다루비신에 대한 용량 조정은 처방 정보에 의해 지시된 바와 같이 이루어질 수 있다.

[0315] 표 10. 화합물 1 또는 화합물 2로 강화 일정

표 10

[0316]

치료	1 일자	2 일자	3 일자	4 일자	5 일자	6-28 일자[a]
IV 시타라빈[b]; 또는 미톡산트론 10 mg/m^2 및 에토포시드 100 mg/m^2 [c,d]	X	X	X	X	X	
경구 화합물 1 또는 화합물 2	X	X	X	X	X	X

[0317] a. 각 강화 주기에 대해 28 내지 42 일의 윈도우가 허용된다. 환자는 강화 주기(들)의 모든 일자에서 (다시 말하면, 강화 주기가 28 일보다 길면 주기의 최종일까지) 화합물 1 또는 화합물 2를 복용해야 한다.

[0318] b. 시타라빈은 1 g/m^2 및 1.5 g/m^2 IV q12h, 1-3 일자의 용량에서 또는 용량 사이에서 제공될 것이다. 우호적인 위험 세포유전학을 갖는 환자는 2-3 g/m^2 IV q12h, 1-3 일자 또는 1, 3 및 5 일자의 용량에서 또는 용량 사이에서 시타라빈의 더욱 높은 용량을 제공받을 수 있다. 환자는 시타라빈으로 최대 4회 강화 주기를 제공받을 수 있다.

[0319] c. 미톡산트론 10 mg/m2 및 에토포시드 100 mg/m2는 제도적 실제에 따라 강화 섭생으로서 선택될 수 있다.

[0320] d. 시타라빈, 미톡산트론 및/또는 에토포시드에 대한 용량 조정은 처방 정보에 의해 지시된 바와 같이 이루어질

수 있다.

[0321] **환자의 추정된 숫자**

[0322] 총 대략 72명의 DLT 평가가능한 환자 (7+3 유도 요법의 각 유형마다 화합물 1 또는 화합물 2의 각 용량 수준에서 필요한 대략 12명의 환자)가 본 연구에서 등록될 것이다. DLT 평가 기간 동안 20%까지의 탈락을 고려하여, 본 연구는 총 대략 90명의 환자를 등록할 것이다. 추가 환자는 DLT가 평가가능하지 않은 환자를 대체하거나, 강화 코호트를 채우거나, 또는 안전성, PK, PK/PD 또는 예비적 임상적 활성을 더욱 탐구하기 위해 용량 수준에 등록될 수 있다.

[0323] **포함 기준**

[0324] 환자는 그들이 다음의 규준에 부합하면, 본 연구에서 포함에 적격이다:

[0325] ≥18 세;

[0326] 유도 요법, 그 이후에 강화 요법이 예정되는 국부 방증된 IDH1 및/또는 IDH2 유전자 돌연변이를 갖는, APL [t(15;17)를 갖는 AML]을 배제하고 WHO 규준에 따라 규정된 이전에 치료되지 않은 AML (데노보 또는 이차성). 이차성 AML은 골수형성이상 증후군 (MDS) 또는 선행 혈액 장애 (AHD) 후 발생하는 AML, 또는 방사선 및/또는 화학요법을 비롯한 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML로서 규정된다. 환자는 MDS에 대해 저메틸화 작용제 (HMAs)로 이전 치료를 받았을 수 있다;

[0327] 0 내지 2의 ECOG PS;

[0328] 다음에 의해 증거된 바와 같은 적절한 간 기능:

[0329] 길버트병, UGT1A1에서 유전자 돌연변이 (화합물 1을 제공받을 환자의 경우에만), 또는 메디컬 모니터에 의한 승인 이후에 백혈병성 침범에 기인한 것으로 고려되지 않는 혈청 전체 빌리루빈 ≤1.5 x ULN;

[0330] 메디컬 모니터에 의한 승인 이후에 백혈병성 침범에 기인한 것으로 고려되지 않는 아스파르테이트 아미노전달효소 (AST), 알라닌 아미노전달효소 (ALT) 및 알칼리 인산분해효소 (ALP) ≤3.0 x ULN;

[0331] Cockroft-Gault 사구체 여과율 (GFR)에 근거하여 혈청 크레아티닌 ≤2.0 x ULN 또는 크레아티닌 소실율 >40 mL/분에 의해 증거된 바와 같은 적절한 신장 기능;

[0332] 연속 혈액 및 골수 표본추출에 동의한다;

[0333] 이러한 시험에 관련된 유도 및 강화 작용제의 안전하고 적절한 이용에 필요한 임의의 규준에 부합한다;

[0334] 사전동의서를 이해할 수 있고 서명할 용의가 있음. 지역의 기관 윤리 위원회 (IRB)/독립 윤리 위원회 (IEC)에 수용되고 이들에 의해 승인되면, 법적으로 공인된 대표가 만약 그렇지 않으면 사전 동의를 제공할 수 없는 개체를 대신하여 동의할 수 있다;

[0335] 생식 능력이 있는 여성 개체는 연구 약물을 시작하기에 앞서 의학적으로 감독된 임신 검사를 받는데 동의해야 한다. 첫 번째 임신 검사는 선별검사 (첫 번째 연구 약물 투여에 앞서 7 일 이내에)에서 수행될 것이다. 임신 검사는 또한, 첫 번째 연구 약물 투여의 당일에 수행되고, 그리고 투약에 앞서 뿐만 아니라 모든 차후 주기의 1일자에 투약 전 음성으로 확증되어야 한다;

[0336] 생식 능력이 있는 여성 개체는 요법의 시작에 앞서 7 일 이내에 혈청 임신 검사에서 음성이어야 한다. 생식 능력이 있는 개체는 자궁적출술, 양측성 난소절제술 또는 관 폐색을 겪지 않았거나 또는 최소한 24 연속 개월 동안 자연적으로 폐경후가 아니었던 성적으로 성숙 여성으로서 규정된다. 생식 능력이 있는 여성뿐만 아니라 다산성 남성 및 생식 능력이 있는 여성인 이들의 배우자는 사전 동의를 제공하는 시간부터, 연구 동안, 그리고 화합물 1 또는 화합물 2의 최종 투약 이후에 90 일 동안 (여성 및 남성), 성교를 자제하거나 또는 2가지 고도로 효과적인 형태의 피임을 이용하는데 동의해야 한다. 고도로 효과적인 형태의 피임은 호르몬 경구용 피임제, 주사가능물질, 패치, 자궁내장치, 이중-장벽 방법 (가령, 살정자 거품, 크림 또는 겔이 들어있는 합성 콘돔, 횡격막 또는 경부 캡) 또는 남성 배우자 불임으로서 규정된다.

[0337] **배제 기준**

[0338] 환자는 그들이 다음의 규준 중에서 한 가지에 부합하면, 본 연구로부터 배제된다:

[0339] AML에 대한 이전 화학요법. 히드록시요소는 백혈구증가증 (백혈구 [WBC] 수치 >30,000/μL)을 앓는 개체에서 말

초 백혈병성 모구의 통제를 위해 허용된다;

[0340] 환자가 등록에 앞서 다른 약제로 이전될 수 없으면 또는 약제가 연구 동안 적절하게 모니터링될 수 없으면, 좁은 치료 윈도우를 갖는 약제 복용;

[0341] 공지된 강한 시토크롬 P450 (CYP) 3A4 유도제 또는 저해제 복용;

[0342] 환자가 화합물 1 또는 화합물 2의 투여에 앞서 ≥5 반감기 이내에 다른 약제로 이전될 수 없으면, 또는 약제가 연구 동안 적절하게 모니터링될 수 없으면, P-당단백질 (P-gp) 또는 유방암 내성 단백질 (BCRP) 전달체-민감성 기질 약제 복용;

[0343] 임신 또는 모유영양;

[0344] 통제되지 않는 활성 감염 또는 통제되지 않는 침습성 진균 감염 (양성 혈액 또는 조직 배양). 승인되거나 또는 면밀하게 모니터링된 항균성/항진균성 치료로 통제된 감염은 허용된다;

[0345] 개체가 연구 치료의 시작에 앞서 ≥1 년 동안 MDS 또는 AML가 없었다면, 상기 질환 이외에, 악성종양의 이전 병력. 하지만, 다음의 병력/동시 조건을 갖는 개체는 허용된다:

[0346] 피부의 기저 또는 편평상피 세포 암종;

[0347] 자궁경부의 제자리 암종;

[0348] 가슴의 제자리 암종;

[0349] 전립선암의 부수적인 조직학적 발견;

[0350] New York Heart Association (NYHA) 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전; 심근 경색, 불안정 협심증 및/또는 뇌졸중; 또는 연구 치료의 시작에 앞서 28 일 이내에 획득된 초음파 심장진단도 (ECHO) 또는 멀티-게이팅된 획득 (MUGA) 스캔에 의한 LVEF <40%을 비롯하여, 연구 치료의 시작에 앞서 6 개월 이내에 유의미한 활성 심장 질환;

[0351] Fridericia의 공식을 이용한 QTc 간격 (QTcF) ≥450 msec, 또는 QT 연장 또는 부정맥 사건 (가령, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)의 위험을 증가시키는 다른 인자. 다발 갈래 차단 및 연장된 QTc 간격은 메디컬 모니터의 승인으로 허용된다;

[0352] 환자가 투약에 앞서 ≥5 반감기 이내에 다른 약제로 이전될 수 없으면, QT 간격을 연장하는 것으로 알려져 있는 약제 복용 (동등한 약제가 가용하지 않으면 QTc가 면밀하게 모니터링될 것이다);

[0353] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 또는 활성 B형 또는 C형 간염으로 공지된 감염;

[0354] 연하곤란, 짧은-소화관 증후군, 위마비, 또는 경구 투여된 약물의 섭취 또는 위장관 흡수를 제한하는 다른 상태;

[0355] 활성 중추신경계 (CNS) 백혈병 또는 공지된 CNS 백혈병을 암시하는 임상적 증상. 선별검사 동안 뇌척수액 (CSF)의 평가는 선별검사 동안 백혈병에 의한 CNS 침범의 임상적 의심이 있는 경우에만 필요하다;

[0356] 백혈병의 즉각적이고 치명적인, 심각한 합병증, 예를 들면, 통제되지 않는 출혈, 저산소증 또는 쇼크를 동반한 폐렴 및/또는 파종성 혈관내 응고

[0357] 조사관에 의해, 사전 동의를 제공하거나 또는 연구에 참여하는 환자의 능력을 간섭할 가능성이 높은 것으로 간주되는 임의의 다른 의학적 또는 심리학적 상태.

[0358] **치료의 지속 기간 및 연구의 종결**

[0359] *치료의 지속 기간*

[0360] 화합물 1 또는 화합물 2로 매일 치료는 유도 요법의 첫 번째 일자에서 시작될 것이다. 모든 환자는 1 주기의 유도 요법을 제공받을 것이다. 유도의 두 번째 주기는 조사관의 재량에 따라 환자에게 허용된다. 유도 요법 후, CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성하는 환자는 강화 요법을 제공받을 것이다.

[0361] 유도와 강화 요법 둘 모두를 제공받는, CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성하는 환자는 첫 번째 유도 주기의 1 일자로부터 최대 1 년 동안, 재발, 받아들일 수 없는 독성의 발달, 또는 HSCT 때까지, 강화 요법 후 단일 작용제 화합물 1 또는 화합물 2를 계속 제공받을 수 있다.

[0362] *HSCT*

[0363] 적합한 반응을 달성하고 HSCT를 받는데 적격인 개체는 화합물 1 또는 화합물 2의 중단 후 HSCT로 진행할 수 있다. HSCT를 받는 환자는 연구로부터 제외되고 생존에 대해 추적될 것이다.

[0364] *생존 추적 조사*

[0365] 환자가 연구 치료를 중단한 후, 이들은 마지막 환자가 등록한 시점으로부터 최대 1 년 동안 생존 데이터를 수집하기 위해 대략 3 개월마다 접촉될 것이다.

[0366] *연구의 종결*

[0367] 연구의 종결 (마지막 환자 최종 방문)은 모든 환자가 1-년 생존 추적 조사를 완결하거나 또는 사망했거나, 연구로부터 제외됐거나, 행방불명으로 추적이 되지 않거나, 또는 1년 추적 조사 기간을 완결하기 전에 동의를 철회했던 시점으로서 규정된다.

[0368] **통계학적 방법**

[0369] 통계학적 분석은 일차적으로 기술적일 것이다. 연구 데이터는 소인, 인구학적 및 기준선 특징, 안전성, PK, PD 및 임상적 활성 파라미터에 대해 요약될 것이다. 범주 데이터는 도수 분포 (환자의 숫자 및 백분율)에 의해 요약될 것이고, 그리고 연속적 데이터는 기술 통계학 (평균, 표준 편차, 중앙, 최소 및 최대)에 의해 요약될 것이다. 모든 데이터는 환자별 목록에서 제시될 것이다. 모든 요약, 목록, 도면 및 분석은 용량 수준/일정에 의해 수행될 것이다.

[0370] 연구 데이터는 모든 환자가 유도 요법 및 강화 요법을 완결할 때까지 (적용가능하면) 또는 연구 치료를 중단할 때까지, 모든 환자의 데이터에 근거하여 분석되고 일차 임상 연구 보고서 (CSR)에서 보고될 것이다. 연구 치료를 계속 제공받고 있거나 또는 일차 CSR에 대한 데이터 컷오프 일자를 경과한 생존에 대해 추적 조사 중인 환자에 대한 임의의 추가적인 데이터는 일단 모든 환자가 연구를 중단하면 보고될 것이다.

[0371] 안전성은 AEs의 발생, AEs의 심각도 및 유형, 그리고 환자의 활력 징후, ECOG 성과 점수, 임상 실험실 결과, ECG 및 LVEF 데이터, 약물 노출 및 변형에 의해 평가될 것이다. 안전성은 용량 수준/일정 및 총합에 의한 기술 통계학을 이용하여 요약될 것이다.

[0372] 각 용량 수준 및 적절한 경우에, 전체 개체군에 대한 PK 파라미터를 요약하는데 기술 통계학이 이용될 것이다. 용량 및 최고 농도 ($C_{최대}$)와 농도 시간 곡선 아래 면적 (AUC) 둘 모두 사이의 관계는 용량-비례에 대해 그래픽적으로 탐구될 것이다.

[0373] 각 용량 코호트 및 적절한 경우에, 전체 개체군에 대한 2-HG 저해의 PD 파라미터를 요약하는데 기술 통계학이 이용될 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2 및 2-HG 저해의 PK/PD 관계가 평가될 것이다.

[0374] 치료에 대한 반응은 AML에 대한 IWG 규준을 이용하여 현지 조사관에 의해 사정될 것이다. 객관적인 반응은 CR, CRi (CRp 포함), PR 및 MLFS의 모든 반응을 포함하는 것으로서 규정된다. 각 시점에서 반응 및 최고 반응은 환자에 의해 열거될 것이다; 최고 전체 반응률 및 ORR이 요약될 것이고, 그리고 반응률에서 양쪽 95% 신뢰 구간 (CIs)이 계산될 것이다. 반응/관해까지 시간 역시 적절하면, 열거되고 요약될 것이다.

[0375] DOR, EFS 및 OS를 비롯한 시간 대 사건 결과는 적절하면, 카플란 마이어 방법을 이용하여 사정될 것이다. 연관된 95% CIs에서 중앙, 3-개월, 6-개월 및 1-년 추정값은 적절하면, 산출될 것이다.

[0376] 일정한 구체예에서, 화합물 1 및 AML 유도와 강화 요법으로 치료되는, 예를 들면, 본원에서 제공된 임상적 프로토콜을 겪는 AML 환자는 치료 반응을 보여줄 것이다. 일부 구체예에서, 치료 반응은 변경된 IWG AML 반응 규준 (Cheson, et al. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9)에 따른 완전한 반응 (CR), 형태적 백혈병-없는 상태 (MLFS), 불완전 호중구 회수를 동반한 형태적 완전 관해 (CRi), 불완전 혈소판 회수를 동반한 형태적 완전 관해 (CRp), 또는 부분적인 관해 (PR)이다.

[0377] **실시예 2: 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 합성**

[0378] ***실시예 2, 단계 1: 6-트리플루오르메틸-피리딘-2-카르복실산의 제조*** 디에틸 에테르 (4.32 L) 및 헥산 (5.40 L)이 N_2 분위기 하에 반응 용기에 추가되었고, 그리고 -75℃ 내지 -65℃로 냉각되었다. -65℃ 미만에서 N_2 분위기

하에 n-부틸 리튬 (1.6 M 헥산에서 3.78 L)의 방울방울 첨가 이후에, 디메틸 아미노 에탄올 (327.45 g, 3.67 몰)의 방울방울 첨가, 그리고 10 분 후, 2-트리플루오르메틸 피리딘 (360 g, 2.45 몰)의 방울방울 첨가가 뒤를 이었다. 반응물은 온도를 약 2.0-2.5 시간 동안 -65℃ 미만으로 유지하면서 N_2 하에 교반되었다. 반응 혼합물은 N_2 하에 분쇄된 드라이아이스 위에 부어 넣어지고, 이후 교반하면서 (대략 1.0 내지 1.5 시간) 0 내지 5℃의 온도가 되고, 그 이후에 물 (1.8 L)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 5-10 분 동안 교반되고 5-10℃까지 가온되도록 허용되었다. 혼합물이 pH 1.0 내지 2.0에 도달할 때까지 6N HCl (900 mL)이 방울방울 첨가되었고, 이후 혼합물은 5-10 ℃에서 10-20 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 25-35℃에서 에틸 아세트산염으로 희석되고, 이후 염수 용액으로 세척되었다. 반응물은 농축되고, n-헵탄으로 헹굼되고, 그리고 이후, 건조되어 6-트리플루오르메틸-피리딘-2-카르복실산이 산출되었다.

[0379] ***실시예 2, 단계 2: 6-트리플루오르메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조.*** 메탄올이 질소 분위기 하에 반응 용기에 추가되었다. 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 (150 g, 0.785 몰)이 첨가되고 주위 온도에서 용해되었다. 아세틸 염화물 (67.78 g, 0.863 몰)이 45℃ 미만의 온도에서 방울방울 첨가되었다. 반응 혼합물은 약 2-2.5 시간 동안 65-70℃에서 유지되었고, 그리고 이후, 진공 하에 35-45℃에서 농축되고 25-35℃로 냉각되었다. 혼합물은 에틸 아세트산염으로 희석되고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 헹굼되고, 이후 염수 용액으로 헹굼되었다. 혼합물은 진공 하에 35-45℃에서 농축되고 25-35℃로 냉각되고, 이후 n-헵탄으로 헹굼되고 진공 하에 35-45℃에서 농축되고, 이후 탈기되어 갈색 고체가 획득되었고, 이것은 n-헵탄으로 헹굼되고 25-35℃에서 10-15 분 동안 교반되었다. 현탁액은 교반하면서 -40 내지 -30℃로 냉각되고, 그리고 여과되고 건조되어 6-트리플루오르메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르가 제공되었다.

[0380] ***실시예 2, 단계 3: 6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온의 제조.*** 1 L 무수 에탄올이 N_2 분위기 하에 반응 용기에 채워졌고, 그리고 나트륨 금속 (11.2 g, 0.488 몰)이 50℃ 미만에서 N_2 분위기 하에 분량으로 첨가되었다. 반응물은 5-10 분 동안 교반되고, 이후 50-55℃로 가열되었다. 건조된 뷰렛 (12.5 g, 0.122 몰)이 50-55℃ 온도에서 N_2 분위기 하에 반응 용기에 첨가되고 10-15 분 동안 교반되었다. 50-55℃를 유지하면서, 6-트리플루오르메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (50.0 g, 0.244 몰)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 환류 (75-80℃)로 가열되고 1.5-2 시간 동안 유지되고, 이후 35-40℃로 냉각되고, 그리고 진공 하에 45-50℃에서 농축되었다. 물이 첨가되었고, 그리고 혼합물은 진공 하에 농축되고, 이후 35-40℃로 냉각되었고, 더욱 많은 물이 첨가되었고, 그리고 혼합물은 0 -5℃로 냉각되었다. 6N HCl의 느린 첨가에 의해 pH가 7-8로 조정되고, 고체가 침전되었는데, 이것은 원심분리되고, 물로 헹굼되고, 다시 한 번 원심분리되었다. 6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온의 회백색 내지 밝은 갈색 고체는 600 mm/Hg 압력 하에 50 ℃ 내지 60℃에서 8 내지 10 시간 동안 진공 하에 건조되어 6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온이 제공되었다.

[0381] ***실시예 2, 단계 4: 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진의 제조.*** $POCl_3$ (175.0 mL)이 20-35℃에서 반응 용기 내로 채워지고, 그리고 6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온 (35.0 g, 0.1355 몰)이 50℃ 미만에서 분량으로 첨가되었다. 반응 혼합물은 N_2 가스로 공기 배기함으로써 5-20 분 동안 탈기되었다. 오염화인 (112.86 g, 0.542 몰)이 50℃ 미만에서 교반하면서 첨가되었고, 결과의 슬러리는 환류 (105-110℃)로 가열되고 3-4 시간 동안 유지되었다. 반응 혼합물은 50-55℃로 냉각되고, 55℃ 미만에서 농축되고, 이후 20-30℃로 냉각되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세트산염으로 헹굼되고, 그리고 교반하고 온도를 10℃ 미만에서 유지하면서, 에틸 아세트산염 층이 차가운 물 (온도 ~5℃)에 천천히 첨가되었다. 혼합물은 10 내지 20℃ 사이의 온도에서 3-5 분 동안 교반되었고, 그리고 에틸 아세트산염 층이 수집되었다. 반응 혼합물은 중탄산나트륨 용액으로 헹굼되고 무수성 황산나트륨 위에서 건조되었다. 상기 물질은 45℃ 미만에서 진공 하에 2-3 시간 동안 건조되어 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진이 제공되었다.

[0382] ***실시예 2, 단계 5: 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로- 메틸)-피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조.*** THF (135 mL) 및 2,4-디클로로-6-(6-트리플루오르메틸-피리딘-2-일)- 1, 3, 5-트리아진 (27.0 g, 0.0915 몰)의 혼합물이 20-35℃에서 반응 용기에 첨가되었고, 이후 4-아미노-2- (트리플루오로메틸)피리딘 (16.31 g, 0.1006 몰) 및 중탄산나트륨 (11.52 g, 0.1372 몰)이 첨가되었다. 결과의 슬러리는 20-24 시간 동안 환류 (75-80℃)로 가열되었다. 반응물은 30-40℃로 냉각되었고, 그리고 THF가 감소된 압력 하에 45℃ 미만에서 증발되었다. 반응 혼합물은 20-35℃로 냉각되고, 에틸 아세트산염 및 물로 헹굼되고, 그리고

에틸 아세트산염 층이 수집되고 0.5 N HCl 및 염수 용액으로 헹굼되었다. 유기 층은 진공 하에 45℃ 미만에서 농축되고, 이후 디클로로메탄 및 헥산으로 헹굼되고, 여과되고, 헥산으로 세척되고, 그리고 진공 하에 45-50℃에서 5-6 시간 동안 건조되어 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)-피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민이 제공되었다.

[0383] ***실시예 2, 단계 6: 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)-피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올의 제조.*** THF (290 mL), 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)-피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (29.0 g, 0.06893 mol), 중탄산나트륨 (8.68 g, 0.1033 mol) 및 1,1-디메틸아미노에탄올(7.37 g, 0.08271 mol)이 20-35℃에서 반응 용기에 첨가되었다. 결과의 슬러리는 16-20 시간 동안 환류 (75-80℃)로 가열되었다. 반응물은 30-40℃로 냉각되었고, 그리고 THF가 감소된 압력 하에 45℃ 미만에서 증발되었다. 반응 혼합물은 20-35℃로 냉각되고, 에틸 아세트산염 및 물로 헹굼되고, 그리고 에틸 아세트산염 층이 수집되었다. 유기 층은 진공 하에 45℃ 미만에서 농축되고, 이후 디클로로메탄 및 헥산으로 헹굼되고, 여과되고, 헥산으로 세척되고, 그리고 진공 하에 45-50℃에서 8-10 시간 동안 건조되어 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)-피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올이 제공되었다.

[0384] **실시예 3: 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술폰산염의 합성:**

[0385] 아세톤 (435.0 mL) 및 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (87.0 g, 0.184 몰)이 20-35℃에서 반응 용기에 추가되었다. 별개의 용기에서, 메탄술폰산이 교반하면서 10 분에 걸쳐 차가운 (0-4℃) 아세톤 (191.4 mL)에 첨가되어 메탄술폰산 용액이 제조되었다. 마이크론 필터를 관통하는 동안, 새로 제조된 메탄술폰산 용액이 반응 혼합물에 방울방울 첨가되었다. 결과의 슬러리는 누체 필터를 이용하여 여과되고 아세톤으로 세척되었다. 여과된 물질은 진공을 이용하여 30-40 분 동안 건조되어 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술폰산염이 제공되었다.

[0386] **실시예 4: 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술폰산염 형태 3의 합성**

[0387] 형태 3으로 결정화는 다음의 염 형성을 통해 달성되었다: 1) 아세톤 (500 ml, 4.17 vol)이 결정기에 채워졌고, 이후 혼합물은 10 분 동안 교반되었고 (550 rpm), 2) 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (120.0 g, 253.5 mmol)이 45분에 걸쳐 고체 충전기를 통해 결정기 내로 채워졌고, 3) 고체 충전기는 아세톤 (100 ml, 0.83 vol)으로 헹굼되었고, 4) 반응물은 교반되고 (550 rpm) 35℃로 가열되어 투명한 용액 (10 분 내에)이 획득되었고, 5) MSA/아세톤 용액 (0.3 몰/L, 18.1 ml, 3.8 ml/분)의 첫 번째 부분 (2%)이 피스톤 펌프를 통해 5 분에 걸쳐 첨가되었고, 이후 펌프 파이프라인이 아세톤 (5 ml, 0.04 vol)으로 세척되었고, 6) 혼합물은 용액이 투명한 상태로 남아있도록 담보하면서, 35℃에서 10 내지 15 분 동안 교반되었고, 7) 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술폰산염 종자 (실시예 2에서 산출된 바와 같은 2.4 g, 2 wt%)가 투명한 용액에 첨가되었고, 8) MSA/아세톤 용액 (0.3 몰/L, 444 ml, 3.7 ml/분)의 두 번째 부분 (49%)이 2 시간에 걸쳐 첨가되었고, 9) 혼합물은 35℃에서 30 분 동안 교반되었고, 10) MSA/아세톤 용액 (0.3 몰/L, 444 ml, 7.4 ml/분)의 세 번째 부분 (49%)이 1 시간에 걸쳐 첨가되었고, 11) 혼합물은 35℃에서 2 시간 동안 교반되었고, 12) 혼합물은 1 시간 동안 20℃로 냉각되었고, 13) 혼합물은 여과되고, 그리고 케이크가 아세톤 (240 ml 2회)으로 세척되었고, 17) 진공 하에 30℃에서 건조되어 형태 3 결정이 제공되었다.

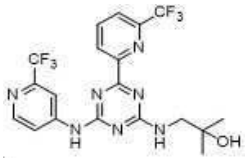
[0388] 여러 구체예의 여러 양상이 설명되었기 때문에, 다양한 변경, 변형, 그리고 향상은 당업자에게 쉽게 발생할 것으로 인지된다. 이런 변경, 변형, 그리고 향상은 본 발명의 일부인 것으로 의도되고, 그리고 본 발명의 사상과 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 실례에 불과하다.

[0389] 본 발명은 다음과 같은 실시양태를 가질 수 있다.

[0390] [실시양태 1]

[0391] 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 방법에 있어서, 돌연변이체 동위구연 산염 탈수소효소 2 (IDH2) 저해제 및 유도 요법으로서 시타라빈과 다우노루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 강화 요

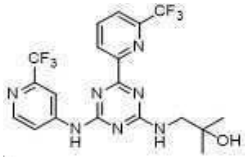
법으로서 시타라빈 을 투여하는 것을 더욱 포함하고, 여기서 돌연변이체 IDH2 저해제는 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메 틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올:

[0392]  ,

[0393] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 AML은 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 방법.

[0394] [실시양태 2]

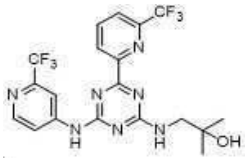
[0395] AML을 치료하는 방법에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제 및 유도 요법으로서 시타라빈과 이다루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 시타라빈을 투여하는 것을 더욱 포함하고, 여기서 돌연변이체 IDH2 저해제는 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘- 2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올:

[0396]  ,

[0397] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 AML은 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 방법.

[0398] [실시양태 3]

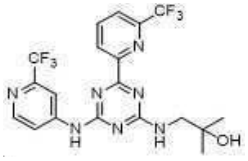
[0399] AML을 치료하는 방법에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제 및 유도 요법으로서 시타라빈과 다우노루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 미톡산트론과 에토포시드의 조합을 투여하는 것을 더욱 포함하고, 여기서 돌연변이체 IDH2 저해제는 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플 루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트 리아진-2-일)아미노]프로판-2-올:

[0400]  ,

[0401] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 AML은 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 방법.

[0402] [실시양태 4]

[0403] AML을 치료하는 방법에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제 및 유도 요법으로서 시타라빈과 이다루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 미톡산트론과 에토포시드의 조합을 투여하는 것을 더욱 포함하고, 여기서 돌연변이체 IDH2 저해제는 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플 루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트 리아진-2-일)아미노]프로판-2-올:

[0404]  ,

[0405] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 AML은 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 방법.

[0406] [실시양태 5]

[0407] 실시양태 1 내지 4 중에서 어느 하나에 있어서, 유도 요법으로서 이용된 시타 라빈의 용량은 약 100 mg/m^2 및 약 500 mg/m^2 사이인, 방법.

[0408] [실시양태 6]

[0409] 실시양태 5에 있어서, 시타라빈의 용량은 약 150 mg/m^2 및 약 300 mg/m^2 사이인, 방법.

[0410] [실시양태 7]

[0411] 실시양태 6에 있어서, 시타라빈의 용량은 약 200 mg/m^2 인, 방법.

[0412] [실시양태 8]

[0413] 실시양태 1 또는 2에 있어서, 강화 요법으로서 이용된 시타라빈의 용량은 약 1 g/m^2 및 약 10 g/m^2 사이인, 방법.

[0414] [실시양태 9]

[0415] 실시양태 8에 있어서, 시타라빈의 용량은 약 1 g/m^2 및 약 5 g/m^2 사이인, 방법.

[0416] [실시양태 10]

[0417] 실시양태 9에 있어서, 시타라빈의 용량은 1 g/m^2 , 또는 1.5 g/m^2 , 또는 2 g/m^2 , 또는 3 g/m^2 인, 방법.

[0418] [실시양태 11]

[0419] 실시양태 1 또는 3에 있어서, 다우노루비신의 용량은 약 10 mg/m^2 및 약 300 mg/m^2 사이인, 방법.

[0420] [실시양태 12]

[0421] 실시양태 11에 있어서, 다우노루비신의 용량은 약 30 mg/m^2 및 약 150 mg/m^2 사이인, 방법.

[0422] [실시양태 13]

[0423] 실시양태 12에 있어서, 다우노루비신의 용량은 약 60 mg/m^2 인, 방법.

[0424] [실시양태 14]

[0425] 실시양태 2 또는 4에 있어서, 이다루비신의 용량은 약 1 mg/m^2 및 약 25 mg/m^2 사이인, 방법.

[0426] [실시양태 15]

[0427] 실시양태 14에 있어서, 이다루비신의 용량은 약 3 mg/m^2 및 약 15 mg/m^2 사이인, 방법.

[0428] [실시양태 16]

[0429] 실시양태 15에 있어서, 이다루비신의 용량은 약 12 mg/m^2 인, 방법.

[0430] [실시양태 17]

[0431] 실시양태 3 또는 4에 있어서, 미톡산트론의 용량은 약 1 mg/m^2 및 약 25 mg/m^2 사이인, 방법.

[0432] [실시양태 18]

[0433] 실시양태 17에 있어서, 미톡산트론의 용량은 약 5 mg/m^2 및 약 20 mg/m^2 사이인, 방법.

[0434] [실시양태 19]

[0435] 실시양태 18에 있어서, 미톡산트론의 용량은 약 10 mg/m^2 인, 방법.

[0436] [실시양태 20]

[0437] 실시양태 3 또는 4에 있어서, 에토포시드의 용량은 약 50 mg/m^2 및 약 500 mg/m^2 사이인, 방법.

[0438] [실시양태 21]

[0439] 실시양태 20에 있어서, 에토포시드의 용량은 약 75 mg/m^2 및 약 250 mg/m^2 사이 인, 방법.

[0440] [실시양태 22]

[0441] 실시양태 21에 있어서, 에토포시드의 용량은 약 100 mg/m^2 인, 방법.

[0442] [실시양태 23]

[0443] IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하는 방법에 있어서, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메 틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (화합물 1) 및 시타라빈과 다우노루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 시타라빈은 7 일 동안 투여되고 다우노루비신은 3 일 동안 투여되는, 방법.

[0444] [실시양태 24]

[0445] IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하는 방법에 있어서, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메 틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (화합물 1) 및 시타라빈과 이다루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 시타라빈은 7 일 동안 투여되고 이다루비신은 3 일 동안 투여되는, 방법.

[0446] [실시양태 25]

[0447] 실시양태 1 내지 24 중에서 어느 하나에 있어서, 화합물 1의 용량은 약 50 mg/m^2 및 약 1000 mg/m^2 사이인, 방법.

[0448] [실시양태 26]

[0449] 실시양태 25에 있어서, 화합물 1의 용량은 약 150 mg/m^2 및 약 300 mg/m^2 사이인, 방법.

[0450] [실시양태 27]

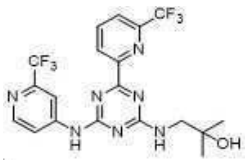
[0451] 실시양태 26에 있어서, 화합물 1의 용량은 약 200 mg/m^2 인, 방법.

[0452] [실시양태 28]

[0453] 실시양태 1 내지 22 중에서 어느 하나에 있어서, AML은 새로 진단된 AML, 치 료되지 않은 AML, 골수형성이상 증후군으로부터 발생하는 AML, 선행 혈액 장애로부터 발생하는 AML 및 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML에서 선택되는, 방법.

[0454] [실시양태 29]

[0455] 돌연변이체 IDH2 저해제 및 유도 요법으로서 시타라빈과 다우노루비신의 조 합 또는 시타라빈과 이다루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포 함하고, 강화 요법으로서 시타라빈을 투여하는 것을 더욱 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하기 위한 방법에서 이용을 위한 상기 돌연변이체 동위구연산 염 탈수소효소 2 (IDH2) 저해제에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 다음의 화학 식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로 메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올:

[0456] 

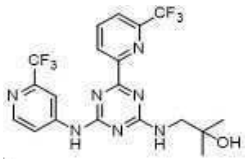
,

[0457] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물

또는 다형체 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 AML은 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 돌연변이체 동위구연 산염 탈수소효소 2 (IDH2) 저해제.

[0458] [실시양태 30]

[0459] 돌연변이체 IDH2 저해제 및 유도 요법으로서 시타라빈과 다우노루비신의 조 합 또는 시타라빈과 이다루비신의 조합의 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포 함하고, 강화 요법으로서 미톡산트론과 에토포시드의 조합을 투여하는 것을 더욱 포함하는, AML을 치료하기 위한 방법에서 이용을 위한 상기 돌연변이체 IDH2 저해 제에 있어서, 돌연변이체 IDH2 저해제는 다음의 화학식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6- (트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}- 1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올:

[0460]  ,

[0461] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 호변체, 입체이성질체, 아이소토포로그, 전구약물, 대사산물 또는 다형체 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 AML은 IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0462] [실시양태 31]

[0463] 실시양태 29 또는 30에 있어서, 유도 요법으로서 이용된 시타라빈의 용량은 약 100 mg/m^2 및 약 500 mg/m^2 사이; 바람직하게는 약 150 mg/m^2 및 약 300 mg/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 약 200 mg/m^2 인, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0464] [실시양태 32]

[0465] 실시양태 29에 있어서, 강화 요법으로서 이용된 시타라빈의 용량은 약 1 g/m^2 및 약 10 g/m^2 사이; 바람직하게는 약 1 g/m^2 및 약 5 g/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 1 g/m^2 , 또는 1.5 g/m^2 , 또는 2 g/m^2 , 또는 3 g/m^2 인, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0466] [실시양태 33]

[0467] 실시양태 29 또는 30에 있어서, 다우노루비신의 용량은 약 10 mg/m^2 및 약 300 mg/m^2 사이; 바람직하게는 약 30 mg/m^2 및 약 150 mg/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 약 60 mg/m^2 인, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0468] [실시양태 34]

[0469] 실시양태 29 또는 30에 있어서, 이다루비신의 용량은 약 1 mg/m^2 및 약 25 mg/m^2 사이; 바람직하게는 약 3 mg/m^2 및 약 15 mg/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 약 12 mg/m^2 인, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0470] [실시양태 35]

[0471] 실시양태 29 또는 30에 있어서, 미톡산트론의 용량은 약 1 mg/m^2 및 약 25 mg/m^2 사이; 바람직하게는 약 5 mg/m^2 및 약 20 mg/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 약 10 mg/m^2 인, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0472] [실시양태 36]

[0473] 실시양태 29 또는 30에 있어서, 에토포시드의 용량은 약 50 mg/m^2 및 약 500 mg/m^2 사이; 바람직하게는 약 75 mg/m^2 및 약 250 mg/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 약 100 mg/m^2 인, 돌연변이체 IDH2 저해제.

[0474] [실시양태 37]

[0475] IDH2의 돌연변이체 대립형질의 존재에 의해 특징되는 AML을 치료하기 위한 방법에서 이용을 위한 화합물에 있어서, 화합물은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로 메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미

노}-1,3,5-트리아진- 2-일)아미노]프로판-2-올 (화합물 1)이고, 그리고 여기서 상기 방법은 화합물 1 및 시타라빈과 다우노루비신의 조합, 또는 시타라빈과 이다루비신의 조합의 치료 효과 량을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 시타라빈은 7 일 동안 투여되고 다우 노루비신 또는 이다루비신은 3 일 동안 투여되는, 화합물.

[0476] [실시양태 38]

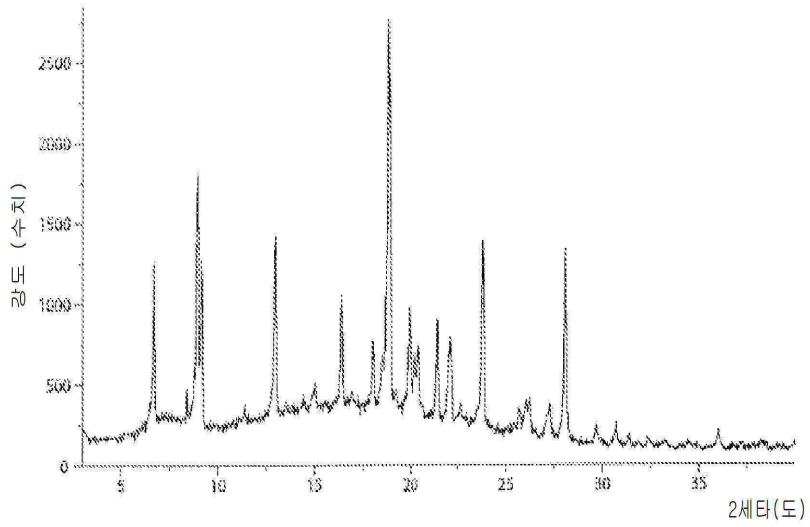
[0477] 화합물 1의 용량이 약 50 mg/m^2 및 약 1000 mg/m^2 사이, 바람직하게는 약 150 mg/m^2 및 약 300 mg/m^2 사이; 더욱 바람직하게는 약 200 mg/m^2 인, 실시양태 29 내지 36 중에서 어느 하나의 돌연변이체 IDH2 저해제, 또는 실시양태 37의 화합물.

[0478] [실시양태 39]

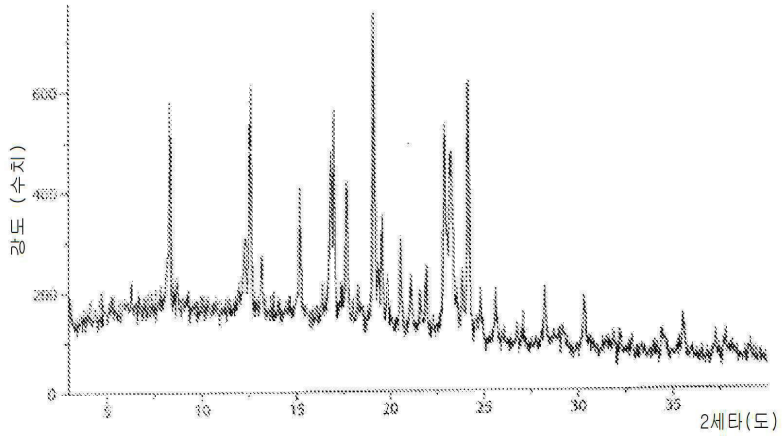
[0479] 실시양태 29 내지 36 중에서 어느 하나에 있어서, AML은 새로 진단된 AML, 치료되지 않은 AML, 골수형성이상 증후군으로부터 발생하는 AML, 선행 혈액 장애로부터 발생하는 AML 및 유전자독성 손상에 노출 후 발생하는 AML에서 선택되는, 돌연변이체 IDH2 저해제.

도면

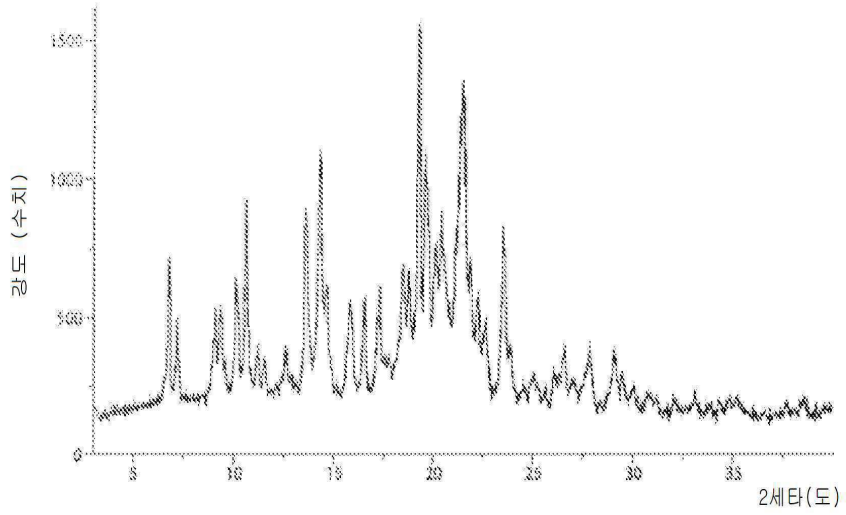
도면1



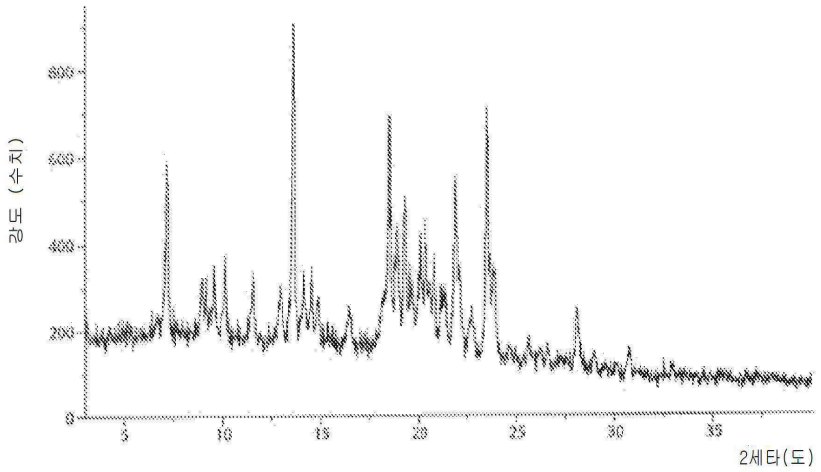
도면2



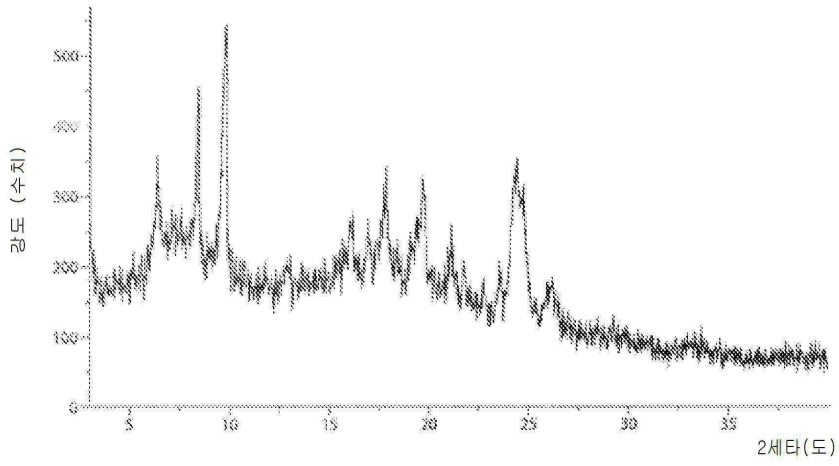
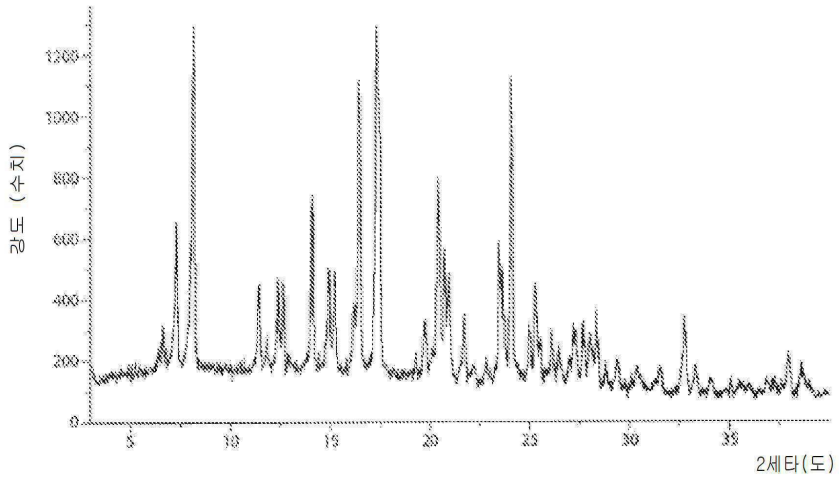
도면3



도면4



도면5



도면6