



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0121801
(43) 공개일자 2023년08월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7023551
- (22) 출원일자(국제) 2021년12월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/063130
- (87) 국제공개번호 WO 2022/132652
국제공개일자 2022년06월23일
- (30) 우선권주장
63/125,371 2020년12월14일 미국(US)
- (71) 출원인
아비나스 오퍼레이션, 인코포레이티드
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 윈체스터 애비뉴
395 사이언스 파크 5
- (72) 발명자
첸, 신
미국 06611 코네티컷 트럼불 레드 폭스 레인 12
크루, 앤드류 피.
미국 06412 코네티컷 체스터 메이플 스트리트 17
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

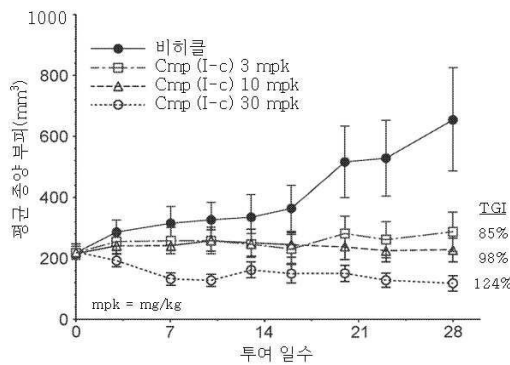
전체 청구항 수 : 총 137 항

(54) 발명의 명칭 **에스트로겐 수용체 분해제로서의 테트라히드로나프탈렌유도체로 유방암을 치료하는 방법**

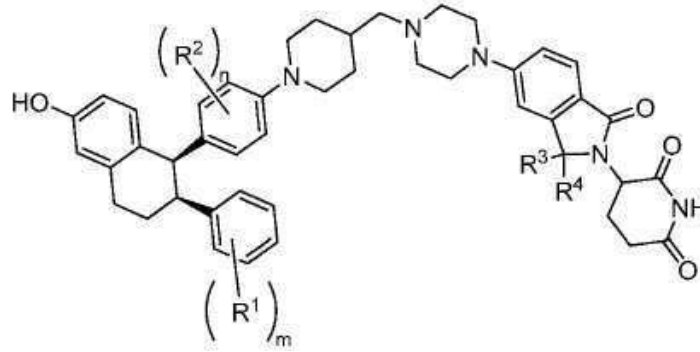
(57) 요약

본 출원은 국소 진행성 또는 전이성, ER+, HER2- 유방암을 비롯한 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 국소 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



진행성 또는 전이성 ER+, HER2- 유방암을 비롯한 유방암을 치료 및/또는 예방하는 것에 관한 것으로서, 이는 화



학식 (I)의 화합물, 및

(I), 또는 이의 약학적으로

허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 R¹, R², R³, R⁴, m, 및 n은 본원에 정의되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

플래너건, 존

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 호이트 로드 61

고프, 세릴 맥신

미국 06614 코네티컷 스트랫퍼드 아발론 웨이 1202

하스켈, 3세, 로열 제이.

미국 06422 코네티컷 더럼 밴다 레인 71알

무어, 마르시아 더건

미국 06078 코네티컷 서프필드 프로스펙스 스트리트 283

첸, 이민

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 카마스 코트 5

테일러, 이안 찰스 앤서니

미국 06443 코네티컷 매디슨 컨트리 웨이 149

왕, 징

미국 06460 코네티컷 밀포드 에름 스트리트 25

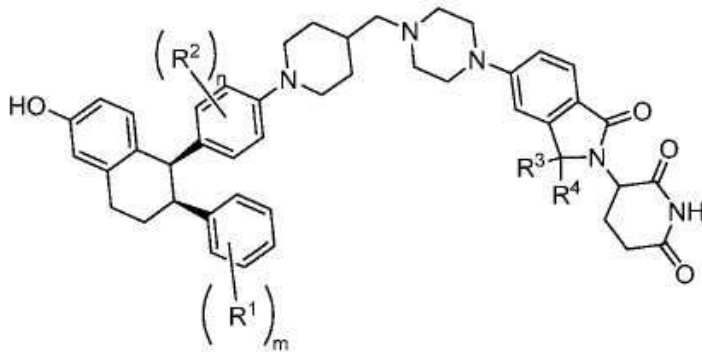
명세서

청구범위

청구항 1

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하고;

상기 방법은 화학식 (I)의 화합물,



(I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R³ 및 R⁴는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

상기 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이가 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이가 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422de1, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암이 에스트로겐 수용체-양성(ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성(HER2-)인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암이 전이성이거나 국소 진행성인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²는 할로 및 OR⁵로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R³ 및 R⁴ 둘 모두는 수소인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항, 제7항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n은 각각 0인, 방법.

청구항 10

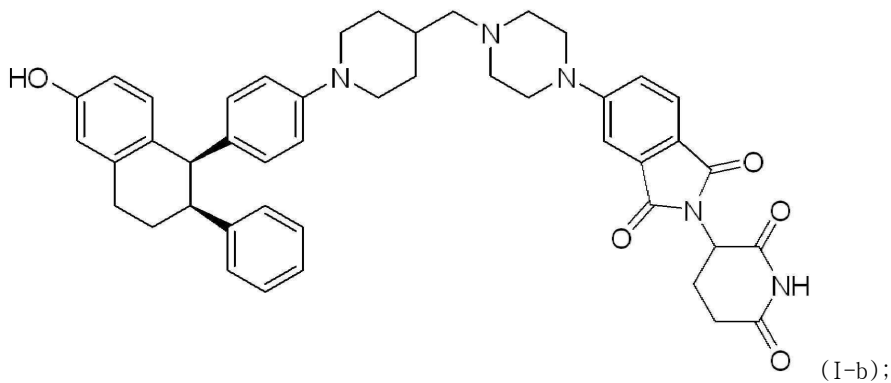
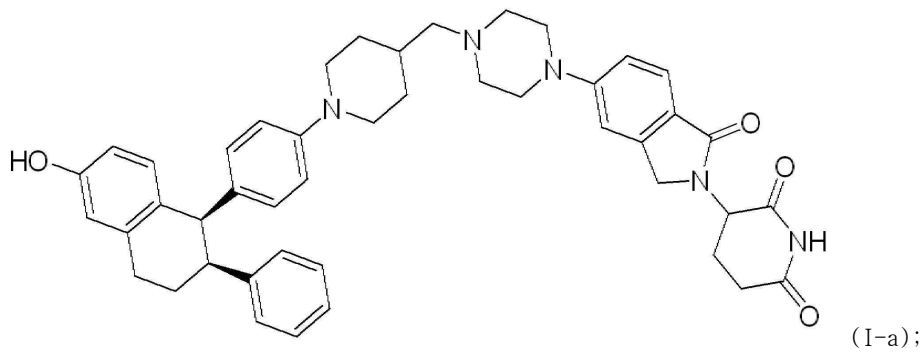
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n은 각각 1인, 방법.

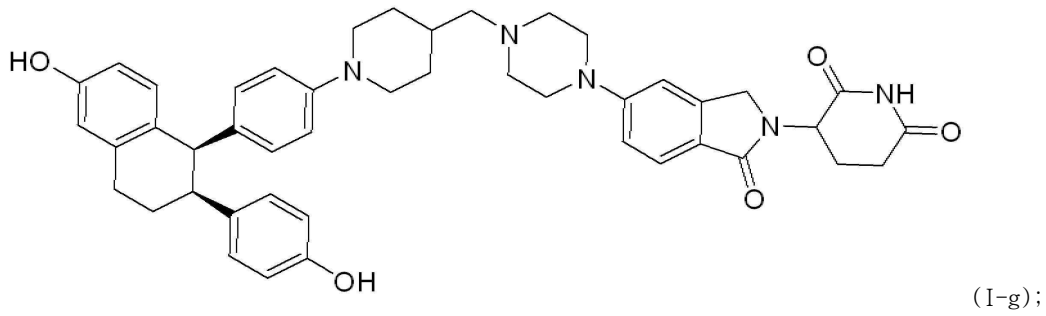
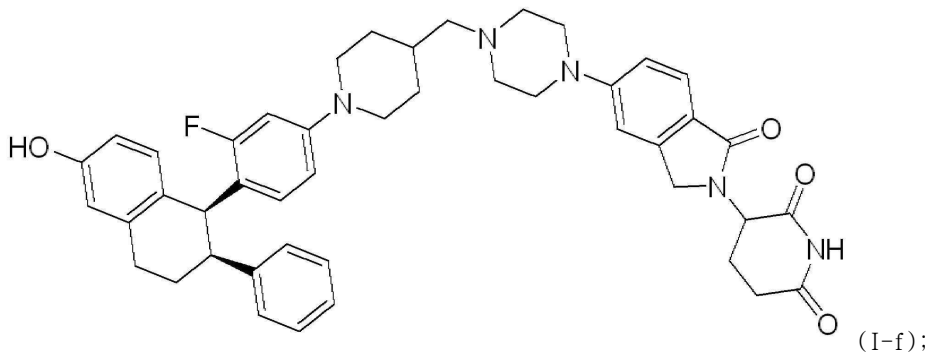
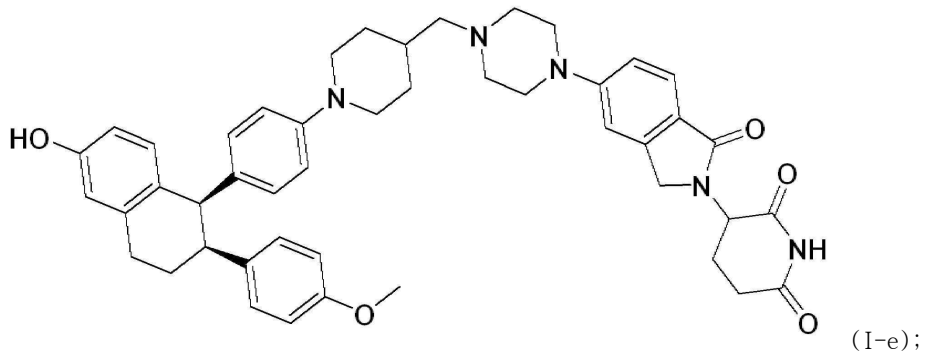
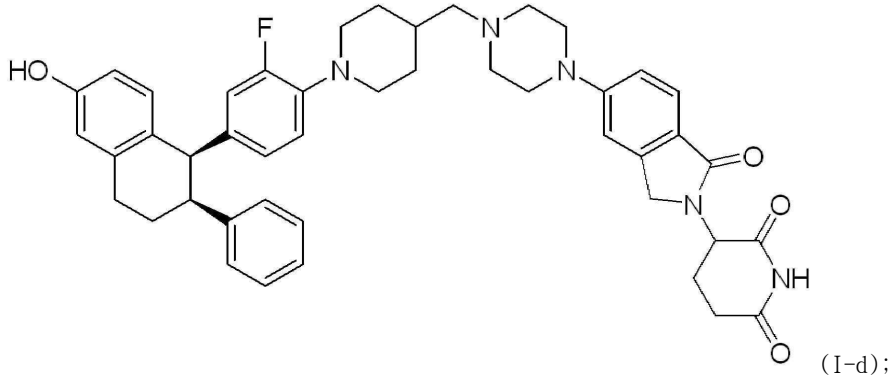
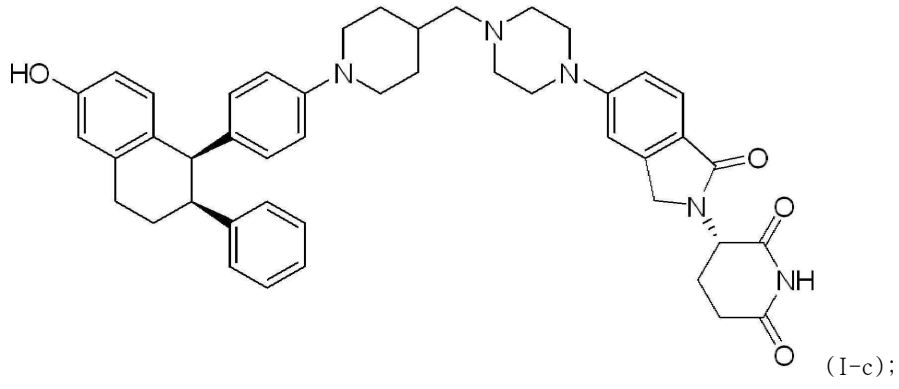
청구항 11

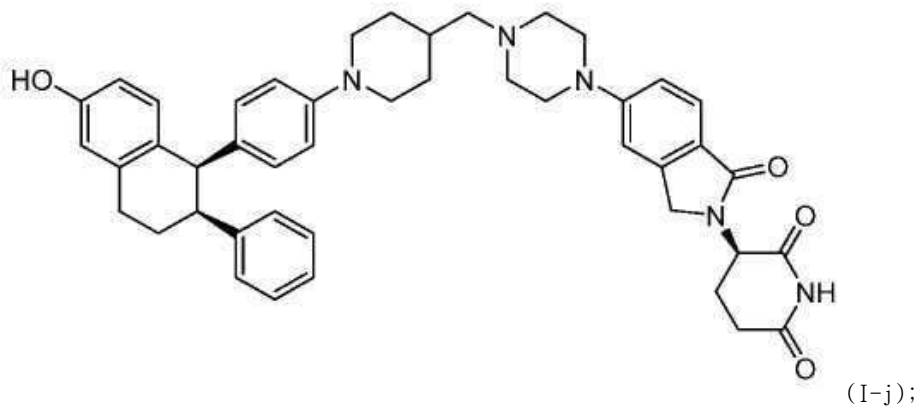
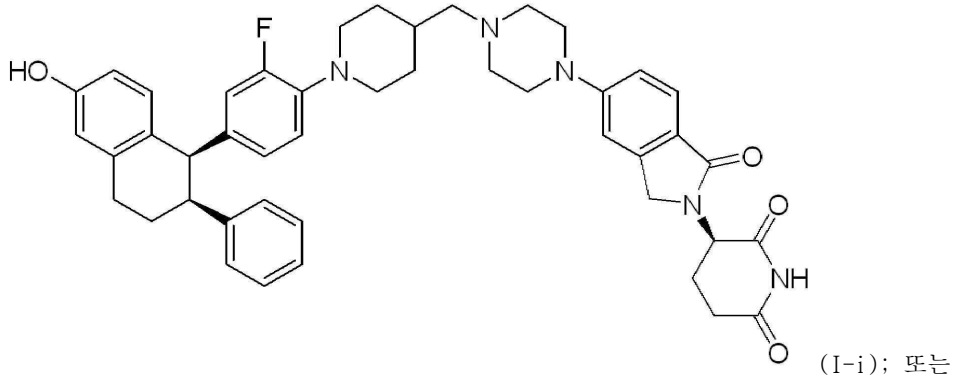
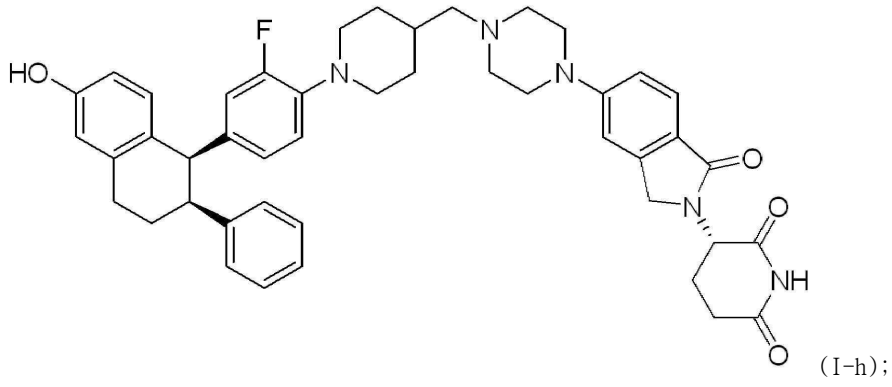
제1항 내지 제5항, 제7항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n 중 하나는 0이고 다른 하나는 1인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:



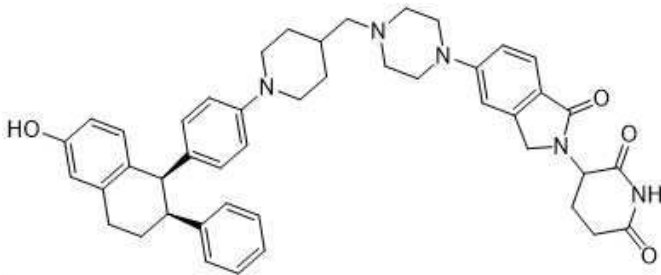




또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

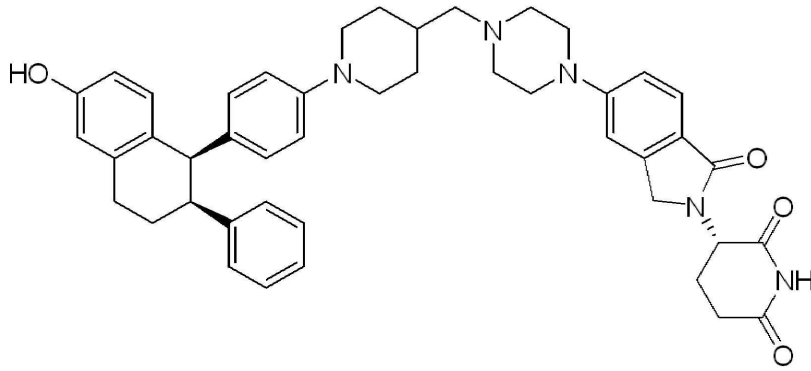
청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물인, 방법



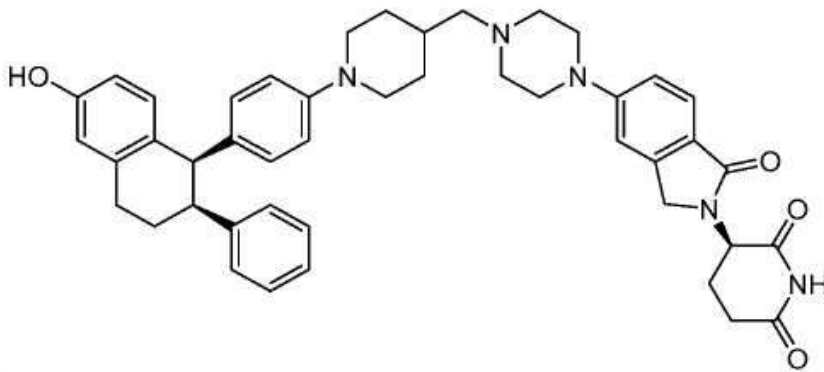
청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물인, 방법



청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물인, 방법



청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 대상체에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 1일 1회 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 모두 한번에 투여되거나, 2회, 3회, 또는 4회로 나누어 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 또는 약 40 mg인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 20 mg 내지 약 750 mg인, 방법.

청구항 22

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제는 실리콘 디옥사이드인, 방법.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제인, 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레코시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 탈록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 추가 항암제는 팔보시클립인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 팔보시클립의 치료적 유효량이 대상체에게 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 팔보시클립의 치료적 유효량은 60 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg인, 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 팔보시클립을 사용하는 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 치료 주기는 휴약 후 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복되는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 섭식 상태인, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 공복 상태인, 방법.

청구항 47

제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 이전에 발생하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여의 적어도 30분 전에 발생하는, 방법.

청구항 49

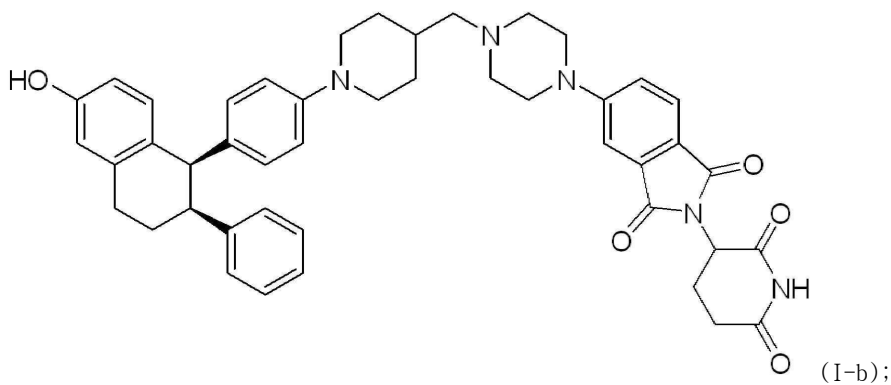
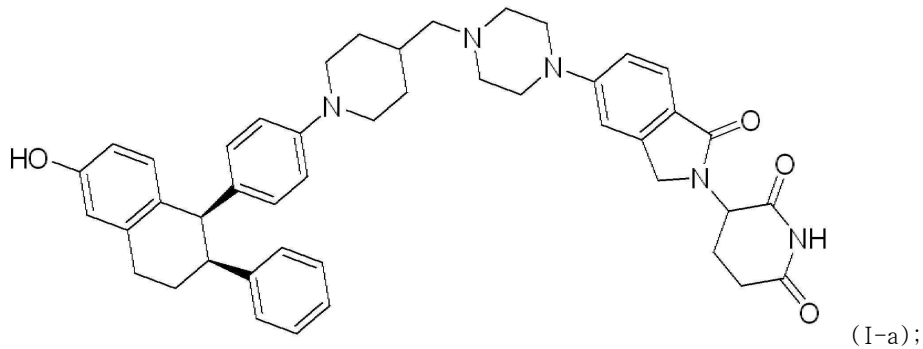
제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 이후에 발생하는, 방법.

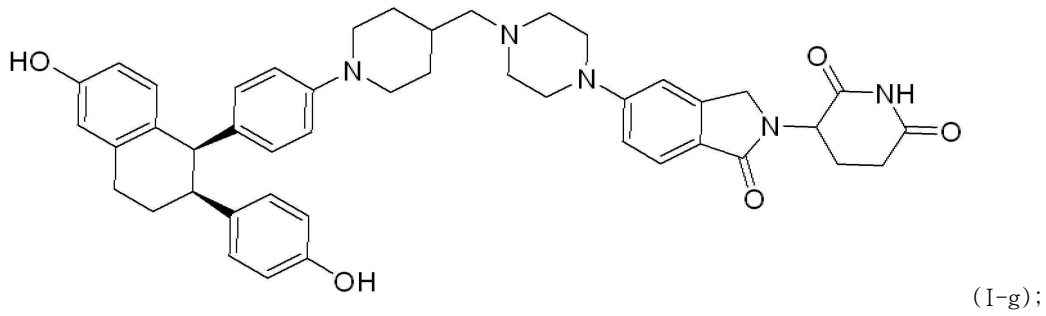
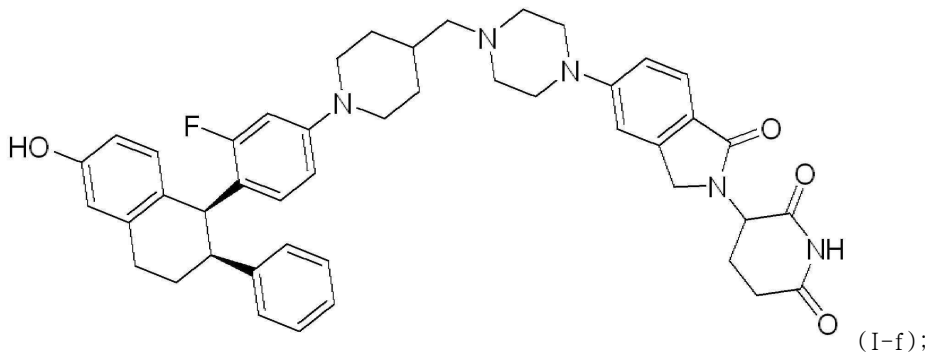
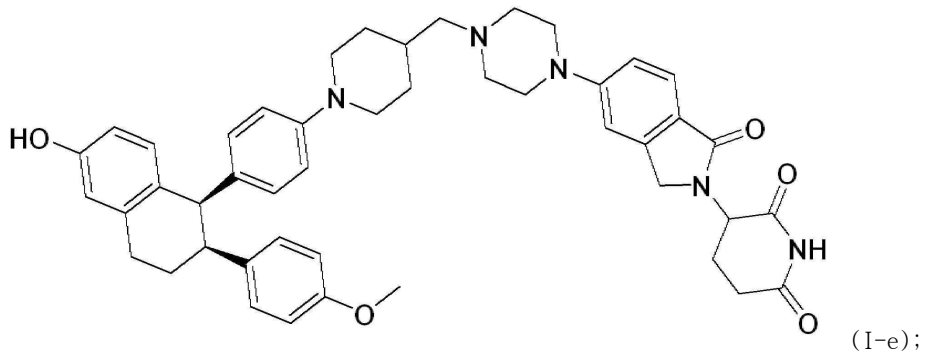
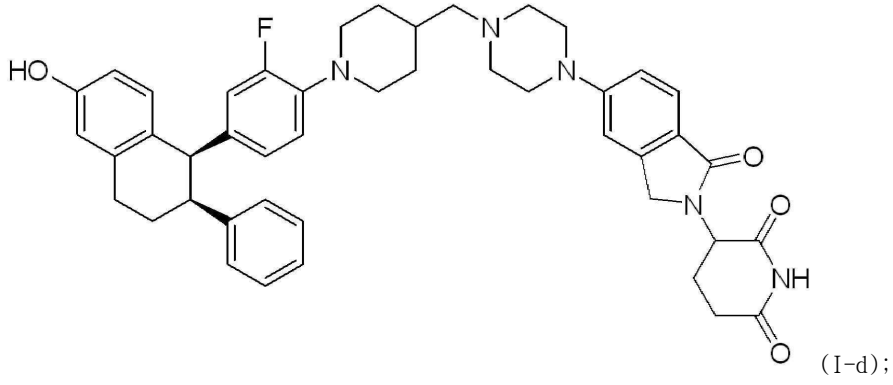
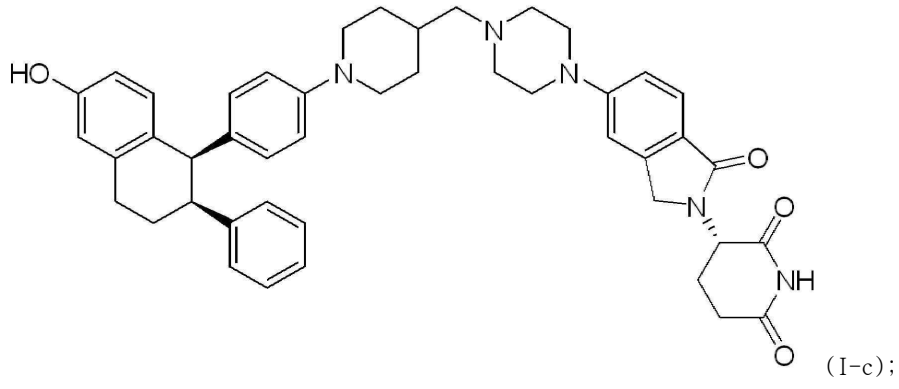
청구항 50

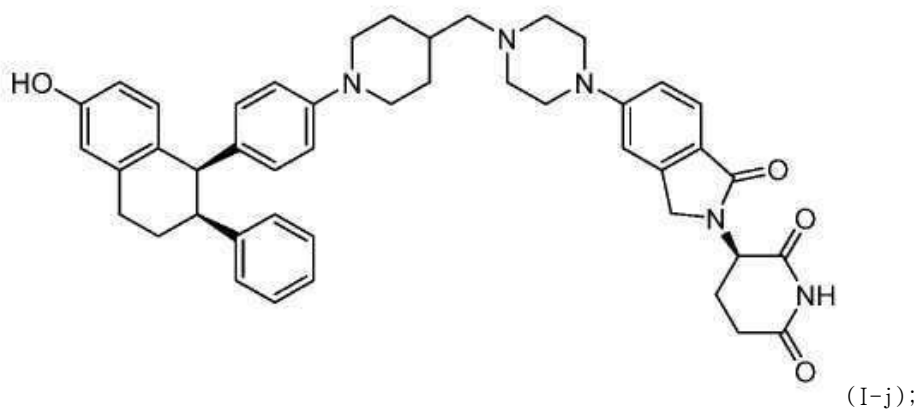
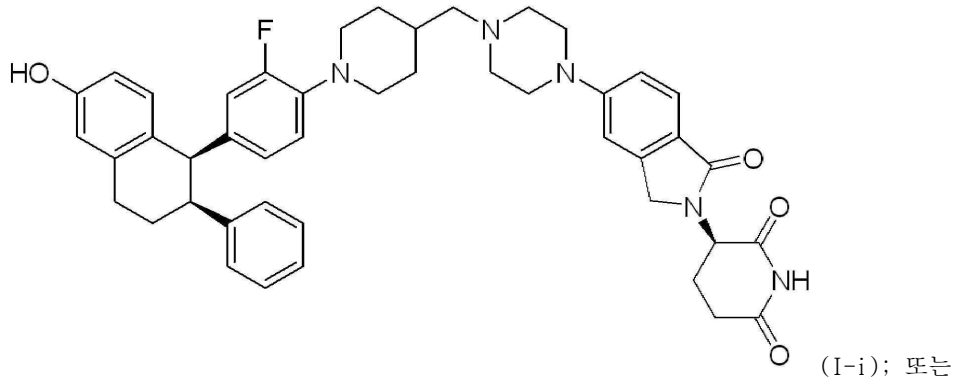
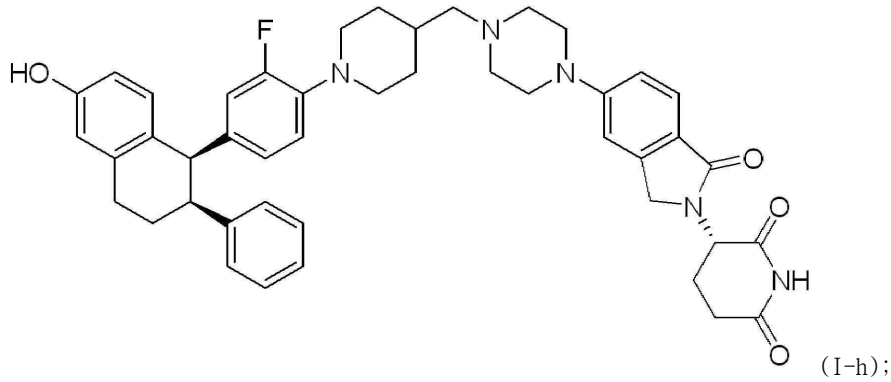
제49항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여의 적어도 30분 후에 발생하는, 방법.

청구항 51

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같고:







또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭하는, 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

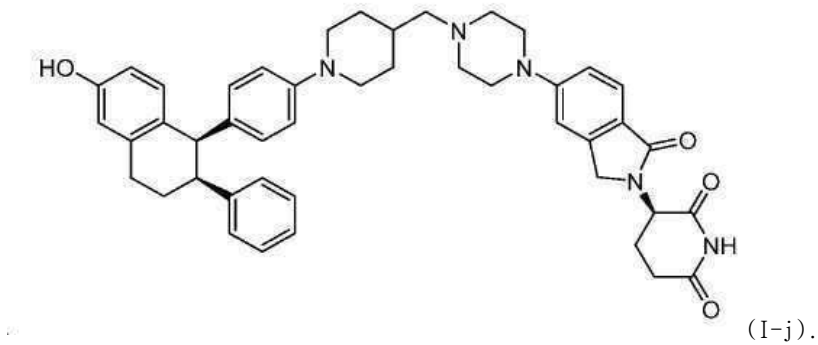
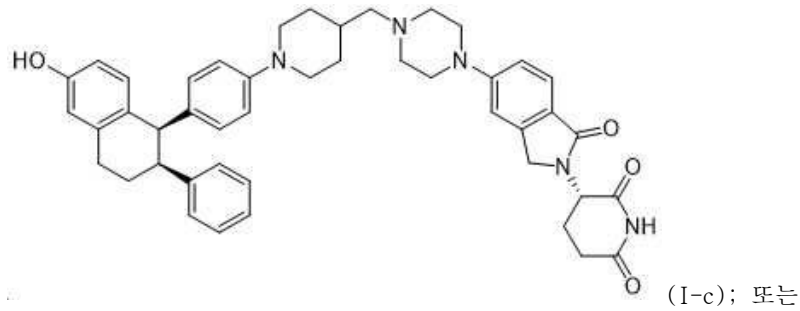
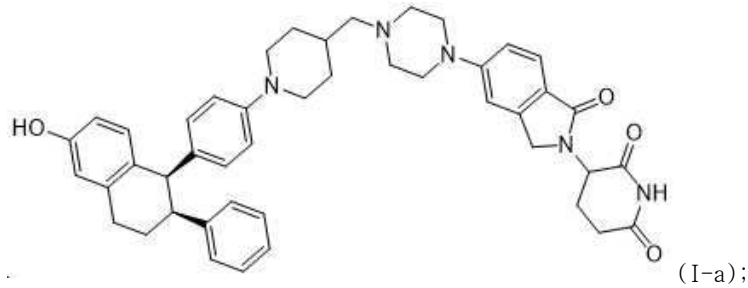
제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 에스트로겐 수용체-양성(ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성(HER2-)인, 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성인, 방법.

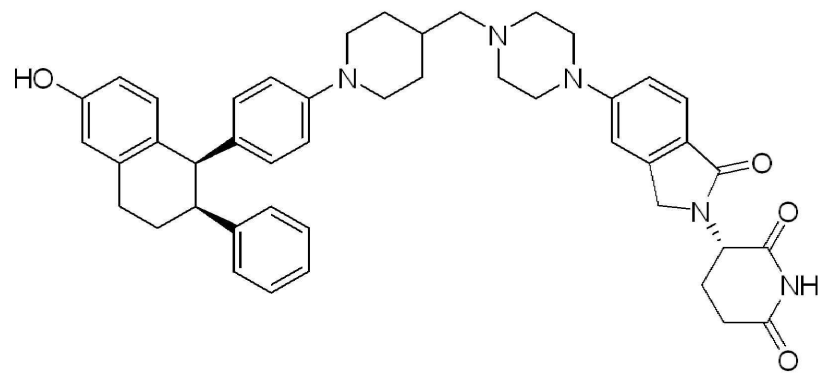
청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:



청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물인, 방법



청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 모두 한 번에, 또는 2, 3, 또는 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 59

제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 1000 mg인, 방법.

청구항 60

제51항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 정제로서 제형화되는, 방법.

청구항 61

제51항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오토라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제인, 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 탈록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 테록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 추가 항암제는 팔보시클립인, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 팔보시클립의 치료적 유효량이 대상체에게 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 팔보시클립의 치료적 유효량은 60 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg인, 방법.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 팔보시클립을 사용하는 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복되는, 방법.

청구항 69

제51항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 치료 주기는 휴약 후 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복되는, 방법.

청구항 70

제51항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 섭식 상태인, 방법.

청구항 71

제51항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 공복 상태인, 방법.

청구항 72

제51항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 이전에 발생하는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여의 적어도 30분 전에 발생하는, 방법.

청구항 74

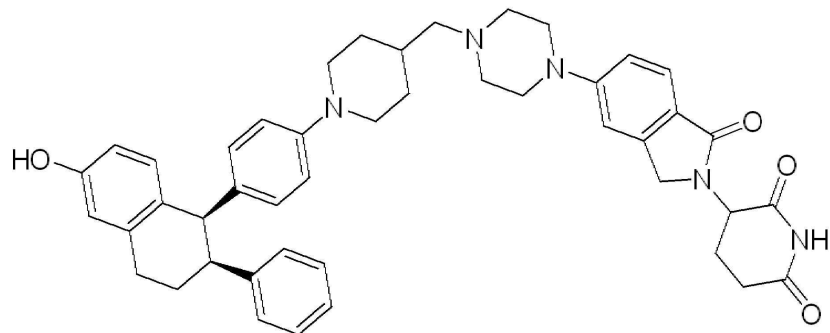
제51항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 이후에 발생하는, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여의 적어도 30분 후에 발생하는, 방법.

청구항 76

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 중양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은:



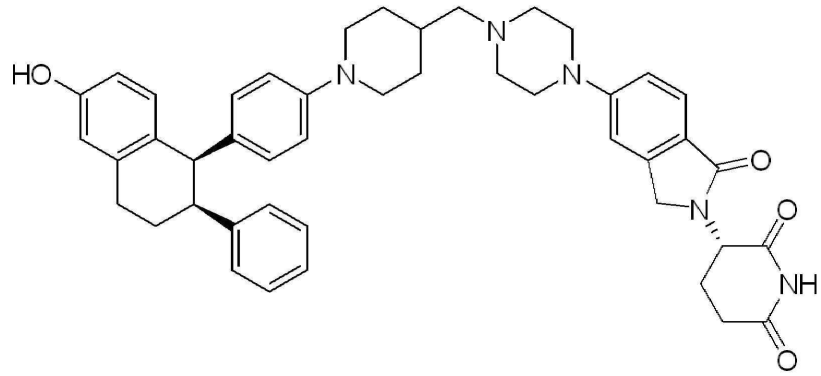
(i) 화학식 (I-a)의 화합물,

이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계, 및

(ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 77

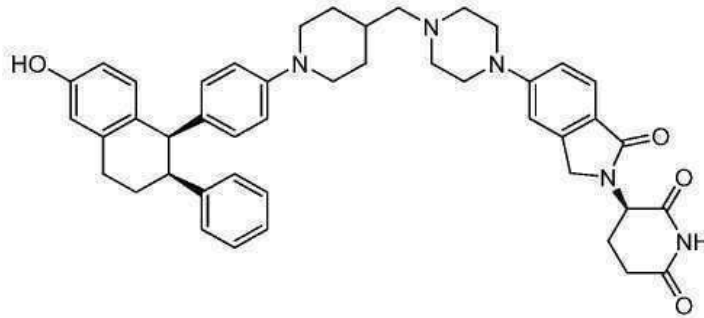
유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 중양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은:



- (i) 화학식 (I-c)의 화합물,
 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계, 및
 (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은:



- (i) 화학식 (I-j)의 화합물,
 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계, 및
 (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 79

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭하는, 방법.

청구항 80

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 81

제76항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 에스트로겐 수용체-양성(ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성(HER2-)인, 방법.

청구항 82

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성인, 방법.

청구항 83

제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I-a), (I-c), 또는 (I-j)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 1000 mg인, 방법.

청구항 84

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립의 치료적 유효량은 60 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg인, 방법.

청구항 85

제76항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 팔보시클립을 사용하는 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복되는, 방법.

청구항 86

제76항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I-a), (I-c), 또는 (I-j)의 화합물은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 화학식 (I-c)의 화합물을 사용하는 치료 주기는 휴약 후 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복되는, 방법.

청구항 87

제76항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 섭식 상태인, 방법.

청구항 88

제76항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 공복 상태인, 방법.

청구항 89

제76항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-a), (I-c), 또는 (I-j)의 화합물의 투여 이전에 발생하는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-a), (I-c), 또는 (I-j)의 화합물의 투여의 적어도 30분 전에 발생하는, 방법.

청구항 91

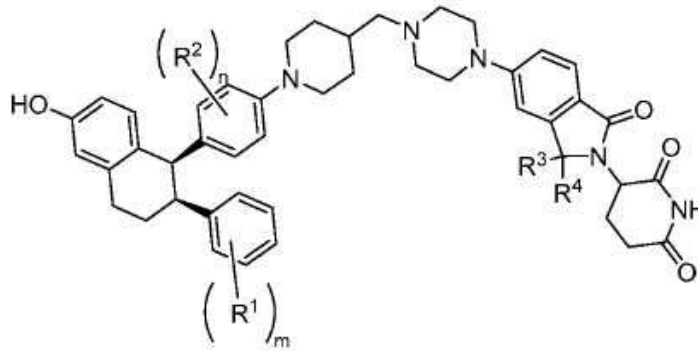
제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-a), (I-c), 또는 (I-j)의 화합물의 투여 이후에 발생하는, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-a), (I-c), 또는 (I-j)의 화합물의 투여의 적어도 30분 후에 발생하는, 방법.

청구항 93

유방암 대상체의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은, 대상체의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및



화학식 (I)의 화합물, (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계로서, 여기서:

각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3 및 R^4 는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

m 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4인 단계를 포함하고,

상기 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하며, 상기 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭하는, 방법.

청구항 95

제93항 또는 제94항에 있어서, 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 96

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 ER 바이오마커 상태는 ctDNA 분석, 형광 실시간 혼성화, 면역조직화학, PCR 분석, 또는 서열분석에 의해 결정되는, 방법.

청구항 97

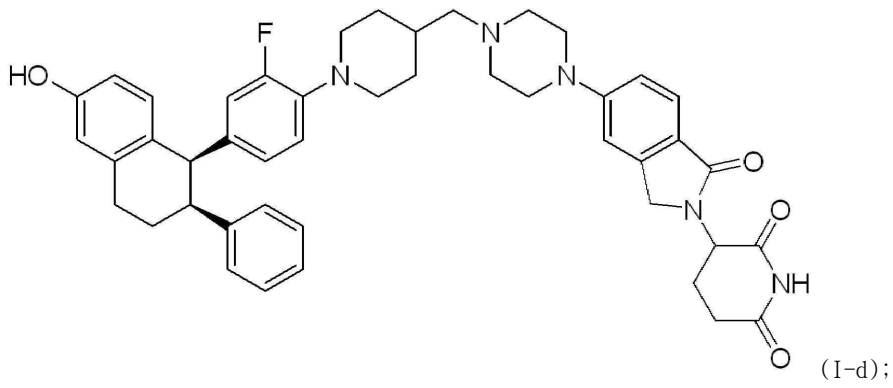
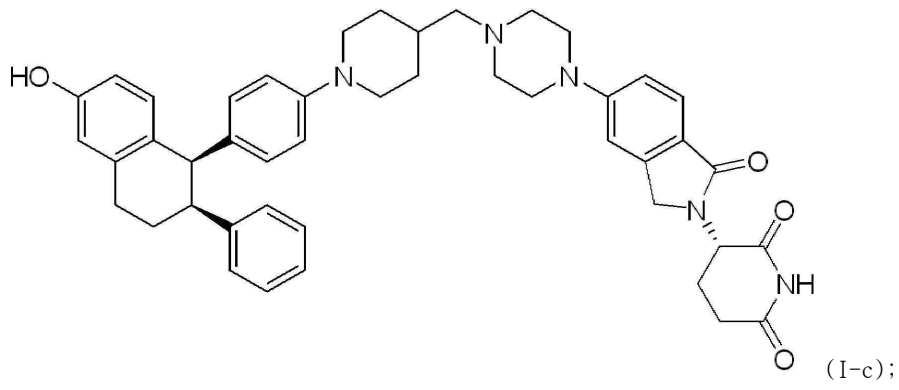
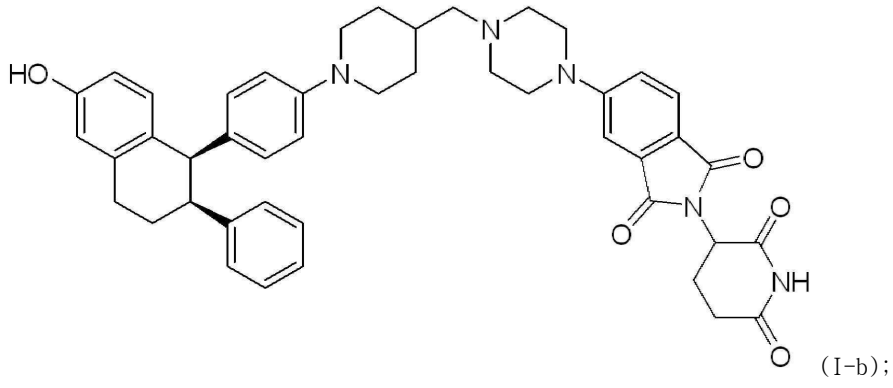
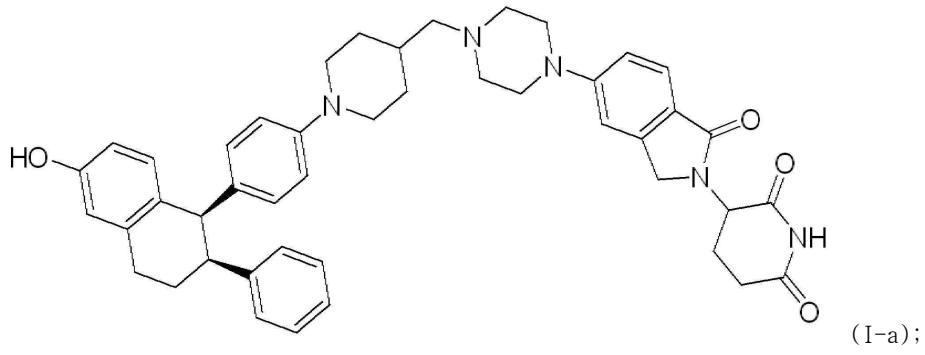
제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체로부터 유래된 혈액 샘플에서 결정되는, 방법.

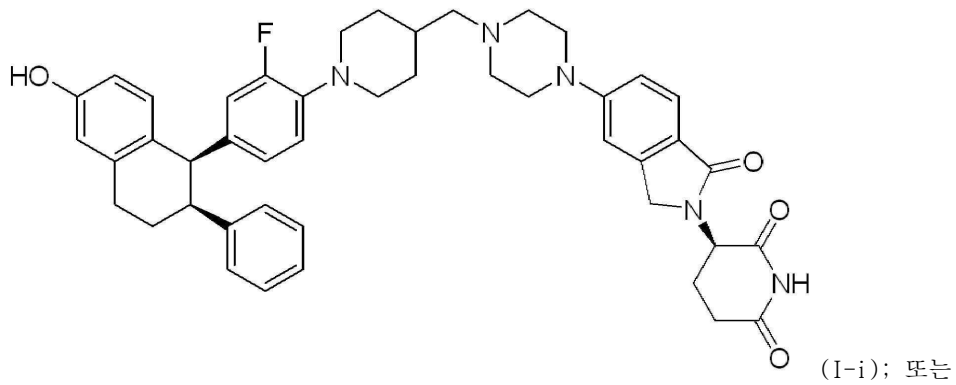
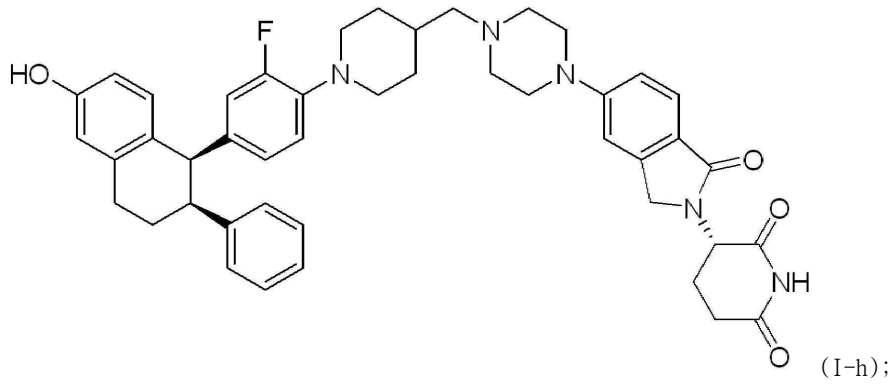
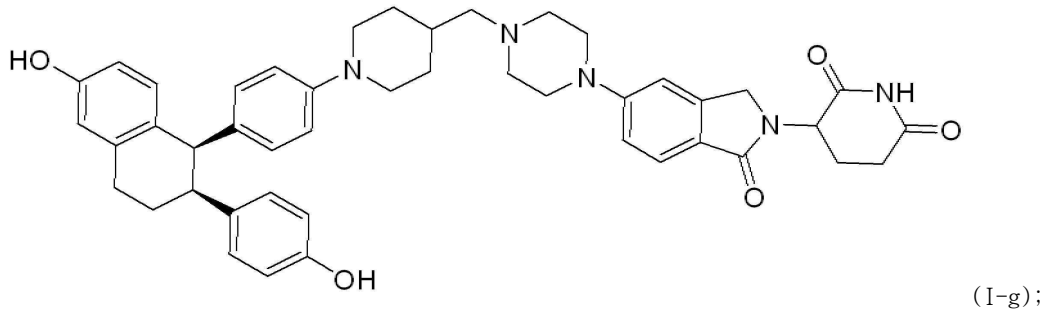
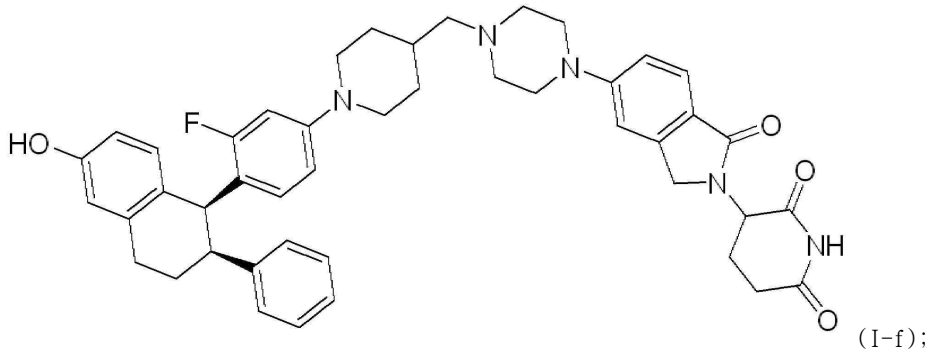
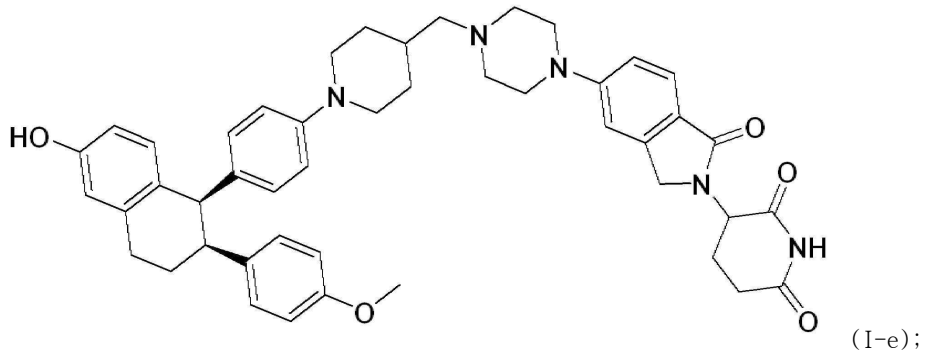
청구항 98

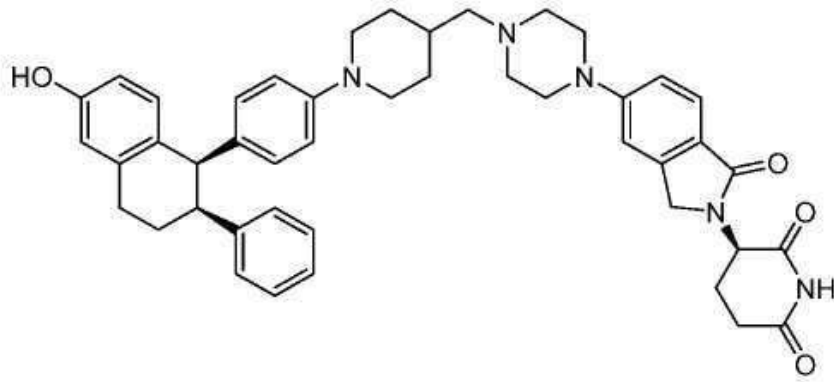
제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체의 종양으로부터 유래된 고형 생검에서 결정되는, 방법.

청구항 99

제93항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:





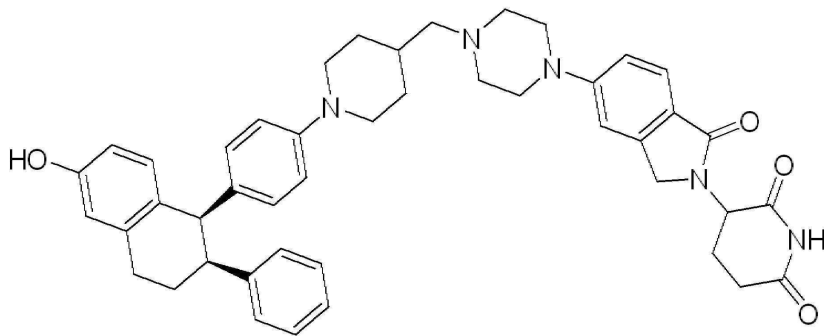


(I-j);

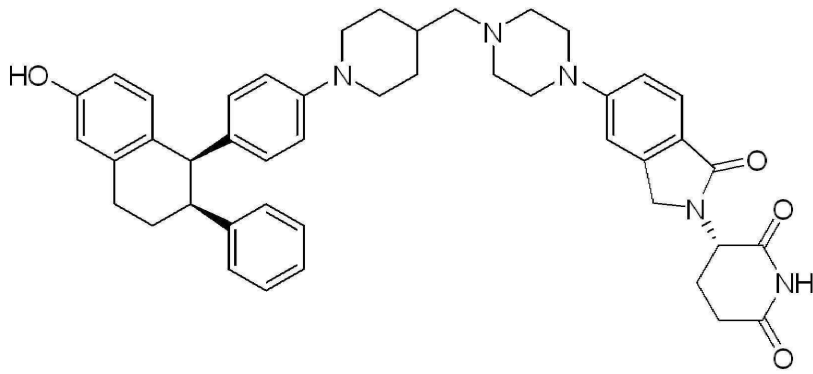
또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 100

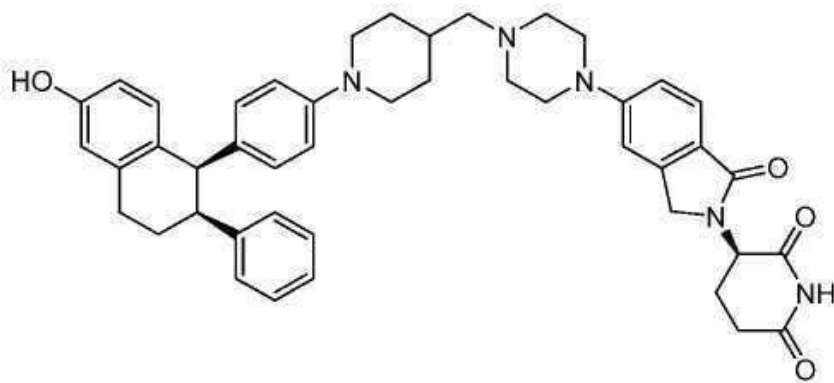
제93항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



(I-a);



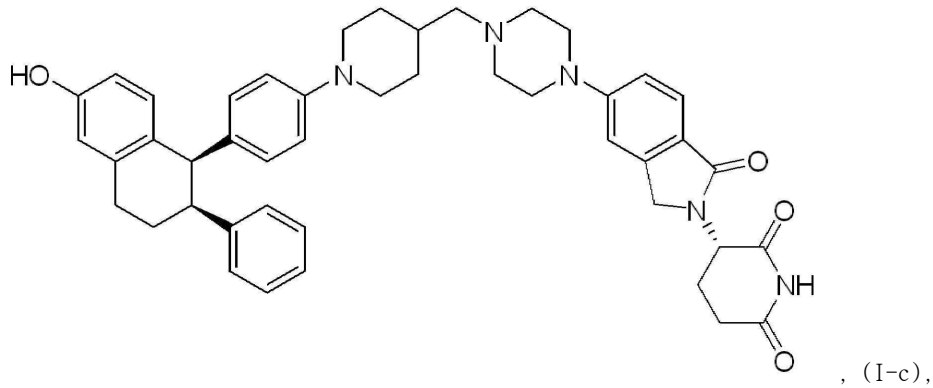
(I-c); 또는



(I-j)인, 방법.

청구항 101

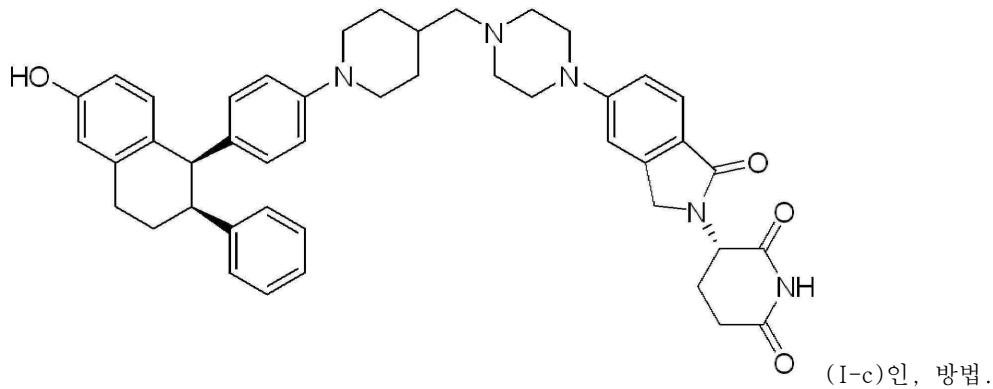
제93항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 102

제93항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



청구항 103

제93항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 에스트로겐 수용체-양성(ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성(HER2-)인, 방법.

청구항 104

제93항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성인, 방법.

청구항 105

제93항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 107

제105항에 있어서, 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제인, 방법.

청구항 108

제105항에 있어서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 플베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 쟈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 알록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 추가 항암제는 팔보시클립인, 방법.

청구항 110

제105항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 이전에 발생하는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여의 적어도 30분 전에 발생하는, 방법.

청구항 112

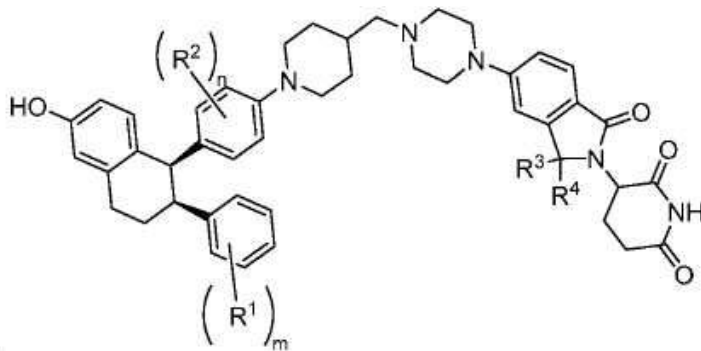
제105항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 이후에 발생하는, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여의 적어도 30분 후에 발생하는, 방법.

청구항 114

화학식 (I)의 화합물,



(I), 또는 이의 약학적으로 허용되는

염으로서, 여기서:

각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

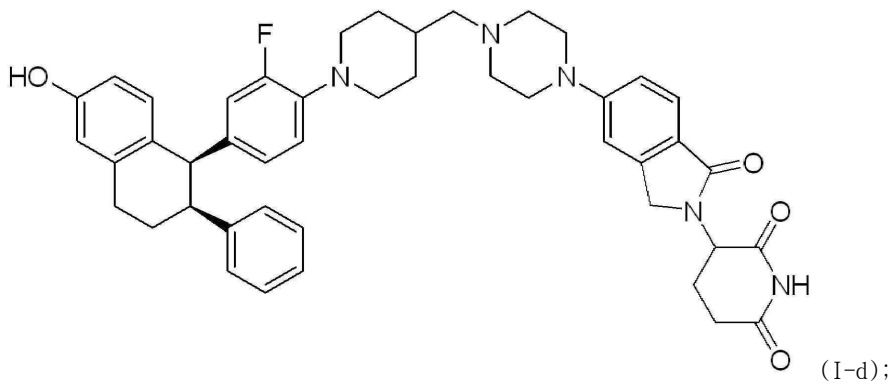
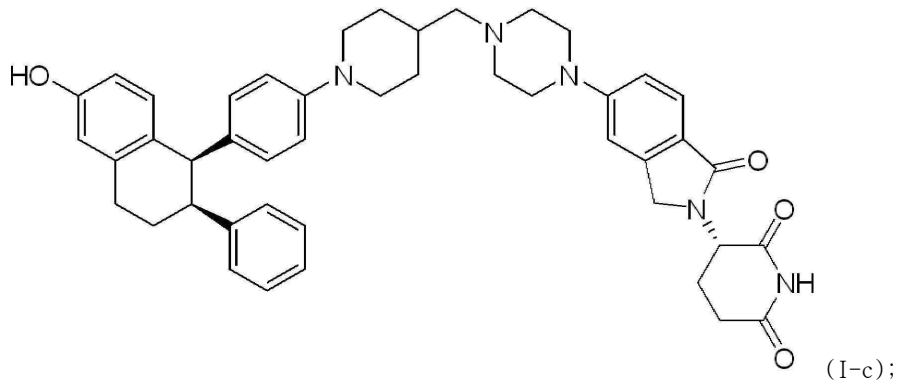
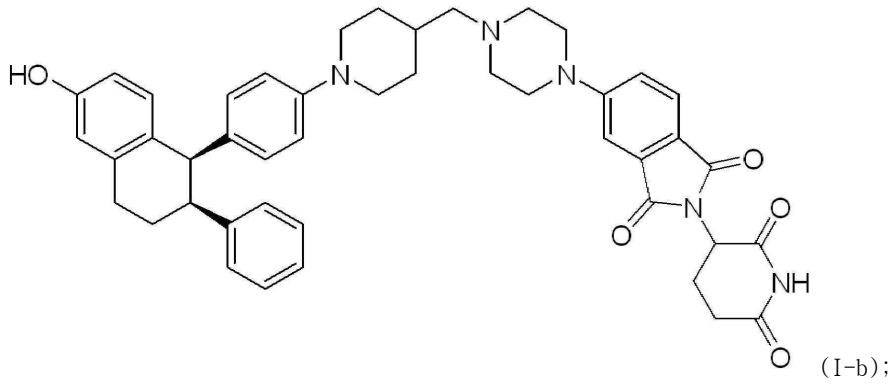
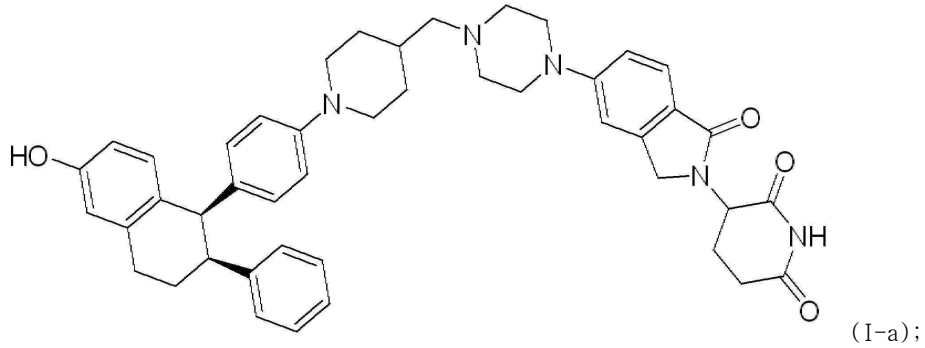
유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의

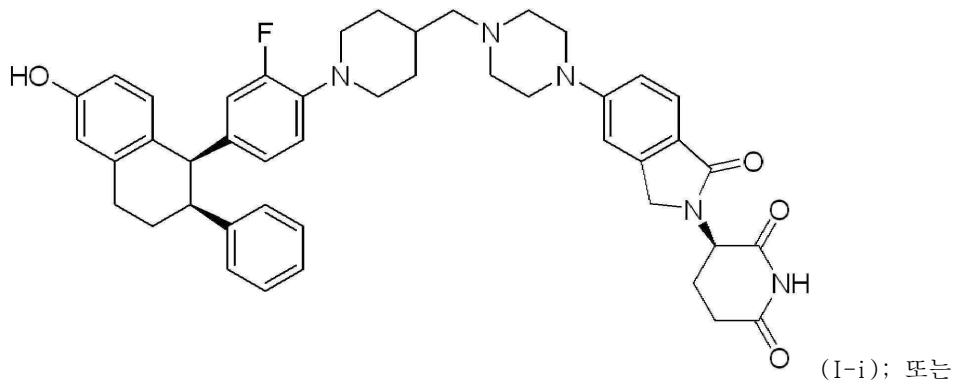
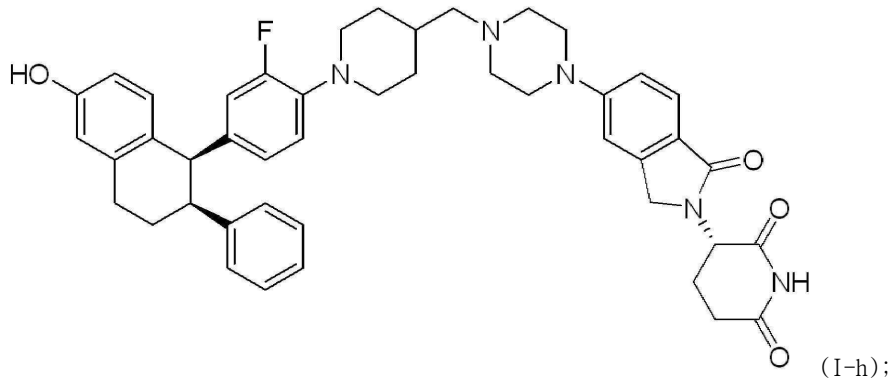
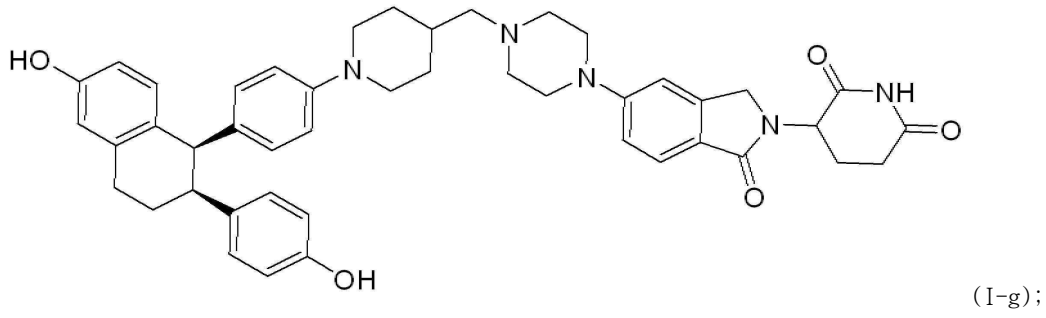
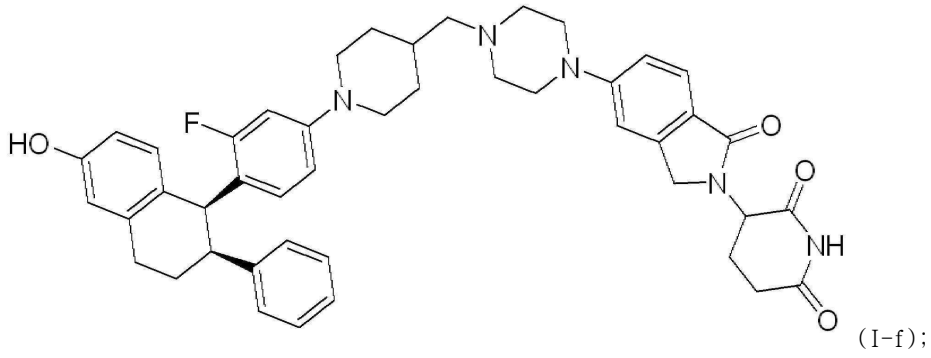
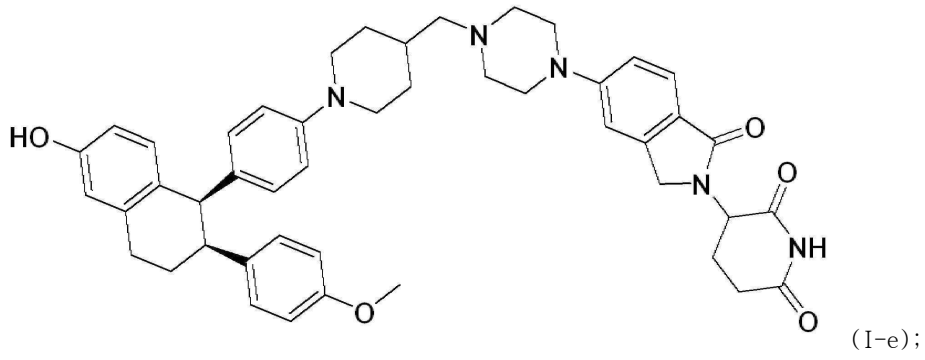
체세포 에스트로겐 수용체(ER) 중앙 돌연변이를 포함하고;

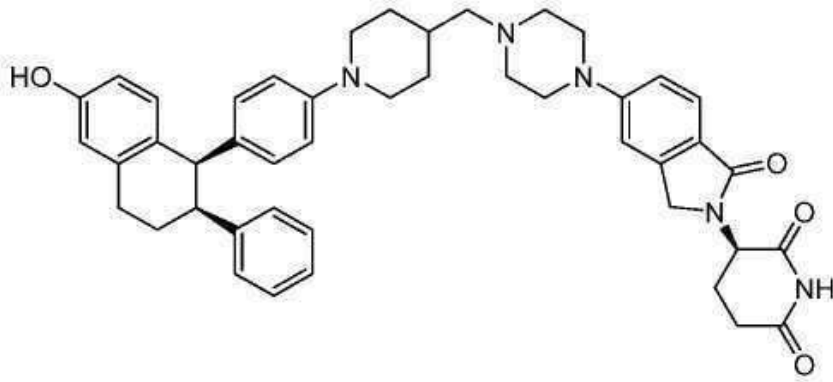
상기 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg인, 화합물.

청구항 115

화학식 (I)의 화합물:







(I-j);

또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 화합물.

청구항 116

제114항 또는 제115항의 용도를 위한 화합물을 포함하고, 적어도 하나의 추가 항암제를 추가로 포함하는, 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, 병용.

청구항 117

제116항에 있어서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 병용.

청구항 118

제116항에 있어서, 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제인, 병용.

청구항 119

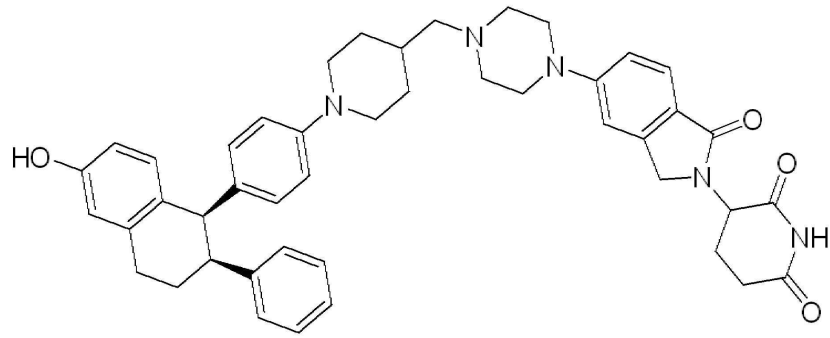
제116항에 있어서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 쟈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 랄록시펜, 알렐리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki (Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인, 병용.

청구항 120

제119항에 있어서, 추가 항암제는 팔보시클립인, 병용.

청구항 121

병용으로서,

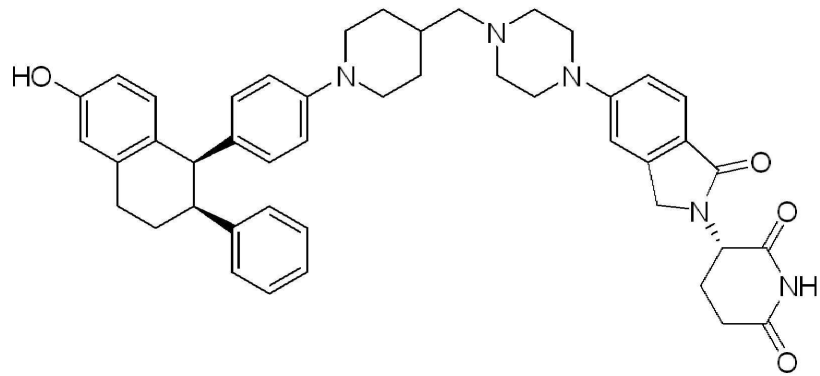


- (i) 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및
- (ii) 팔보시클립을 포함하고,

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 병용.

청구항 122

병용으로서,

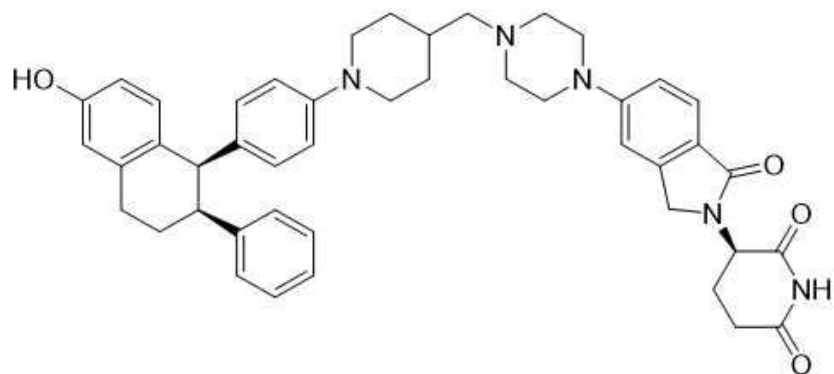


- (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및
- (ii) 팔보시클립을 포함하고,

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 병용.

청구항 123

병용으로서,



- (i) 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및

(ii) 팔보시클립을 포함하고,

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 병용.

청구항 124

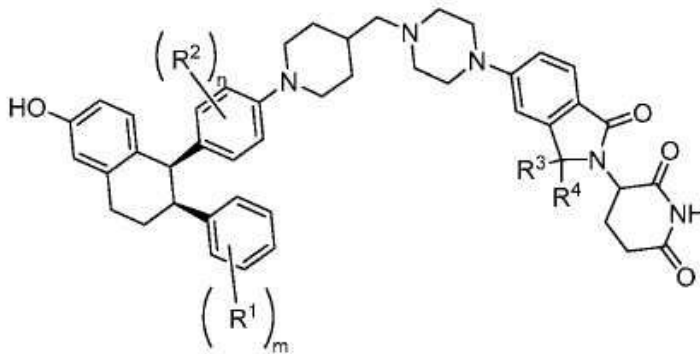
제114항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭하는, 병용.

청구항 125

제114항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는, 병용.

청구항 126

화학식 (I)의 화합물,



(I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로

서, 여기서:

각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

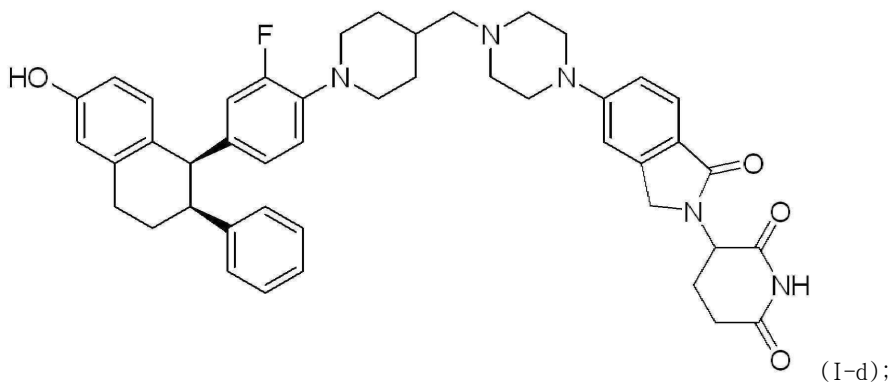
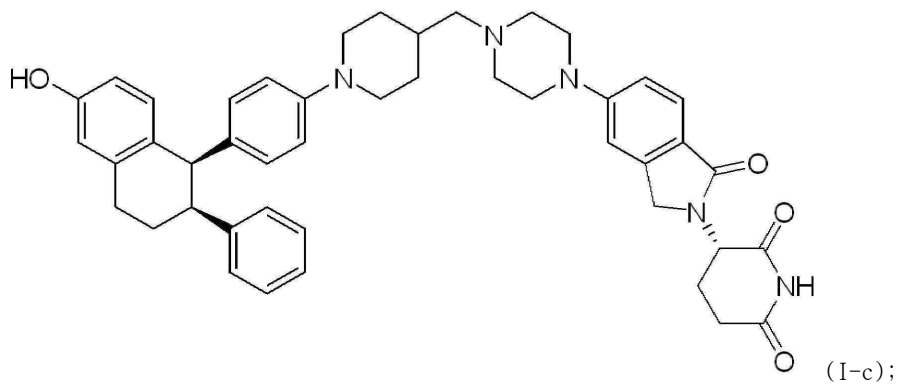
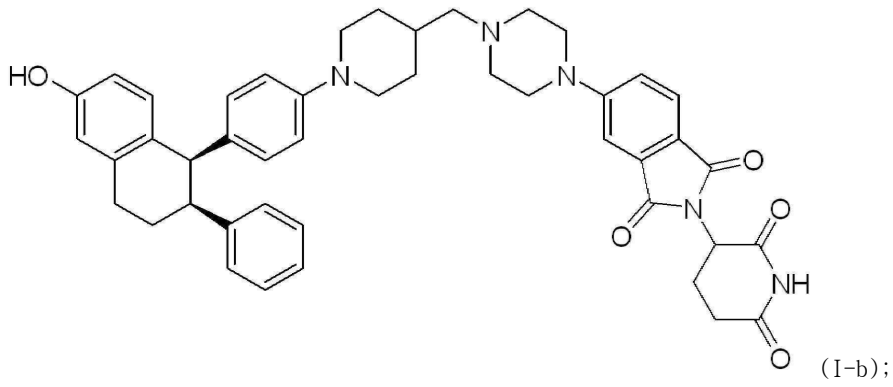
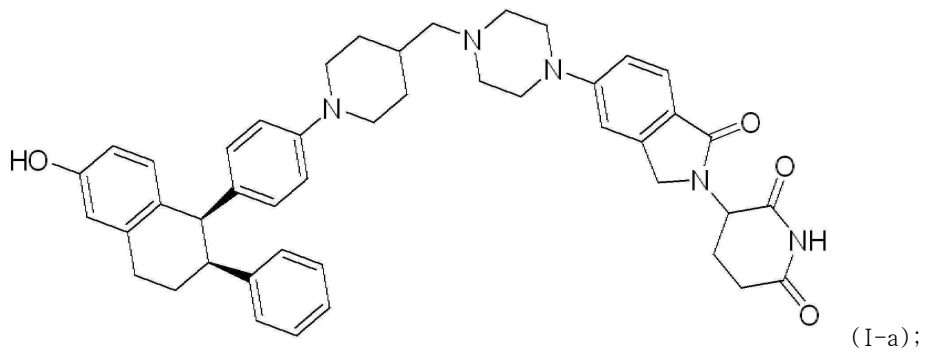
n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

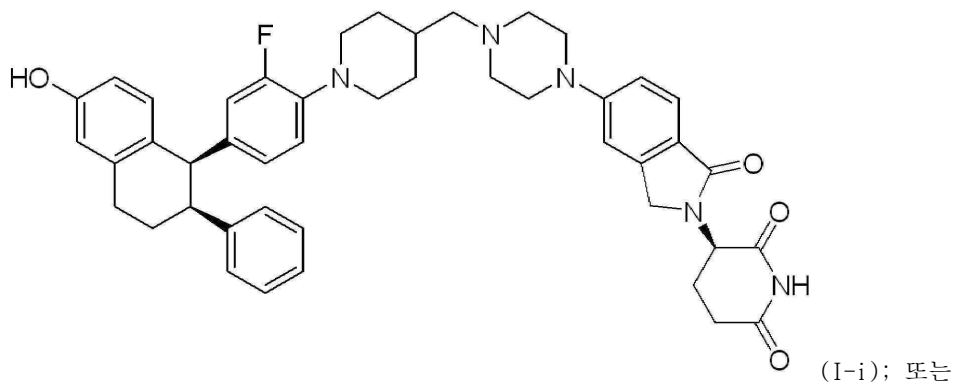
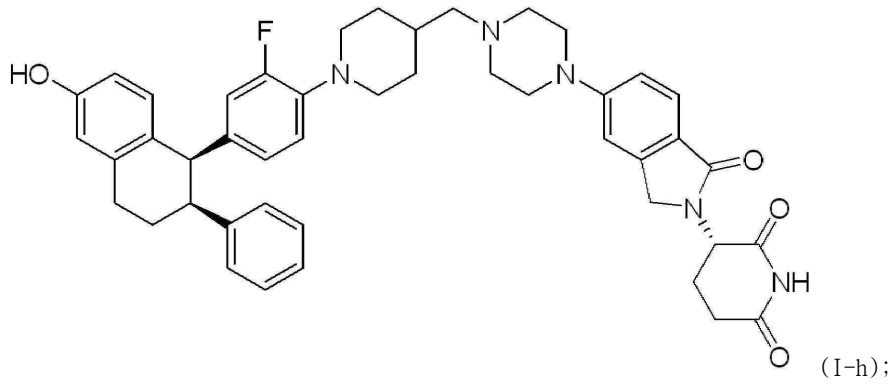
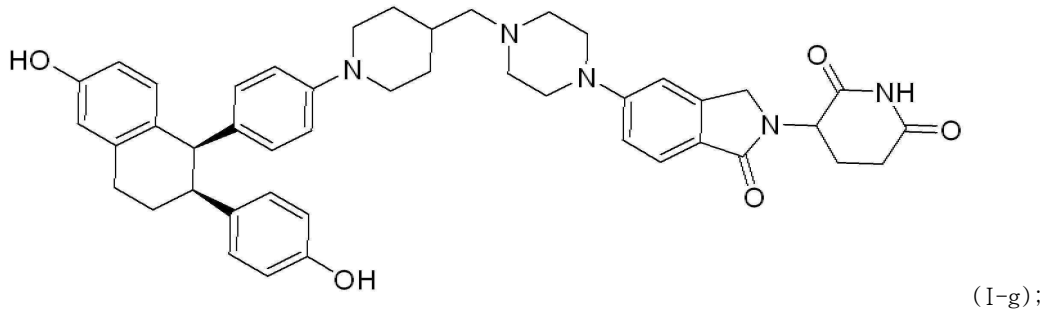
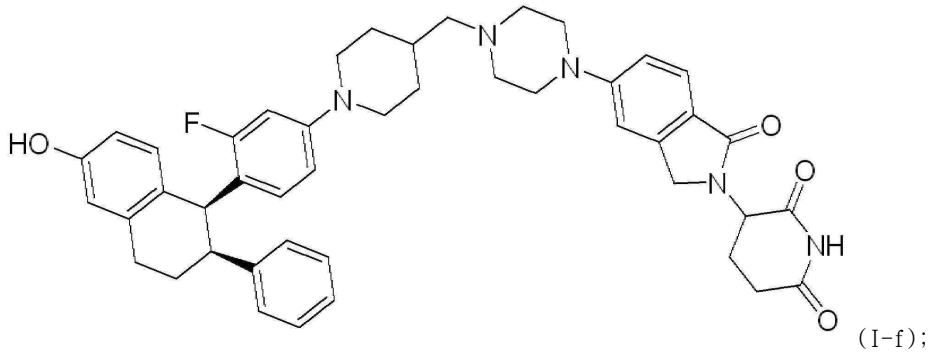
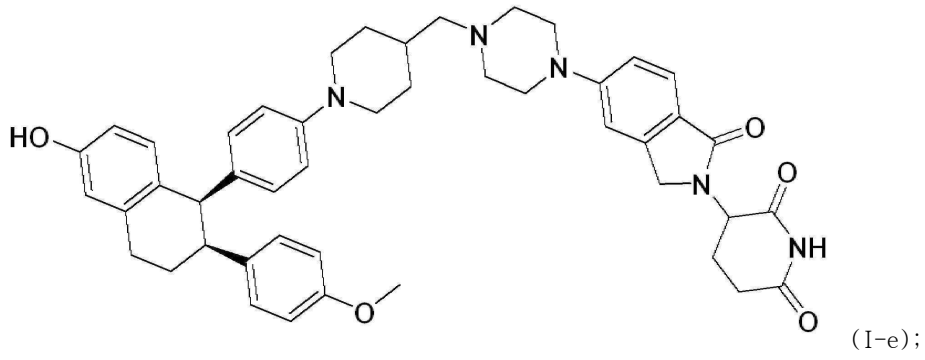
유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하고;

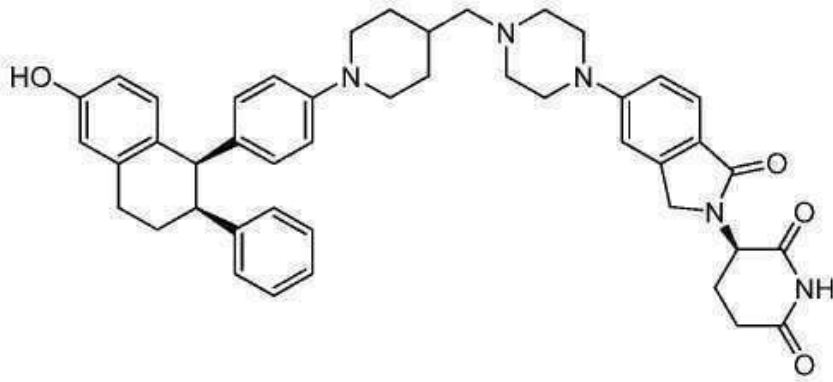
상기 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg인, 화합물.

청구항 127

화학식 (I)의 화합물:







(I-j);

또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것이며, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 화합물.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, 적어도 하나의 추가 항암제의 투여를 추가로 포함하는, 화합물.

청구항 129

제128항에 있어서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 130

제128항에 있어서, 상기 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제인, 화합물.

청구항 131

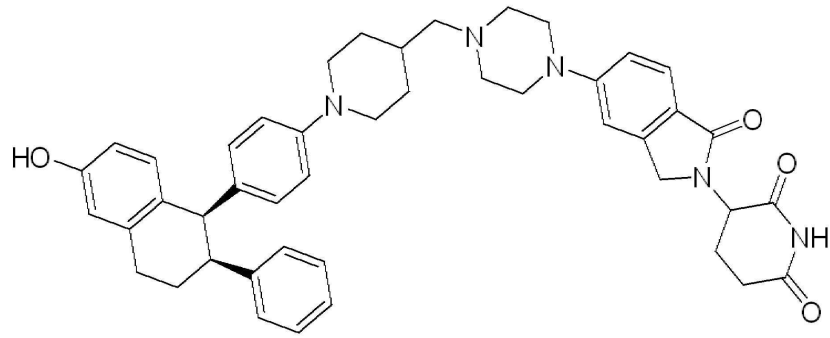
제128항에 있어서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 플베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 쟈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 랄록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인, 화합물.

청구항 132

제131항에 있어서, 추가 항암제는 팔보시클립인, 화합물.

청구항 133

병용으로서,



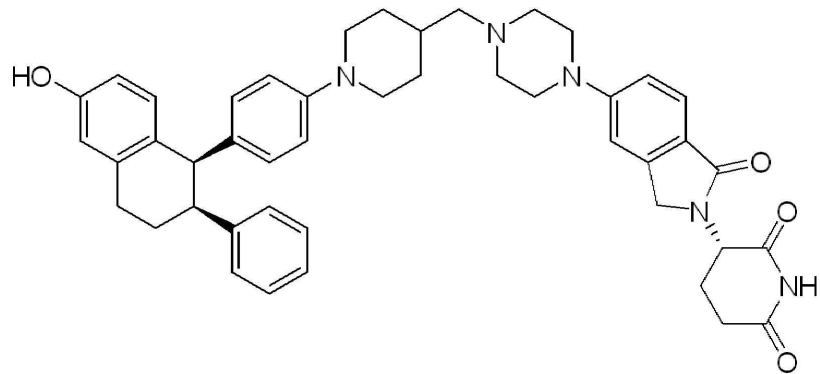
(i) 화학식 (I-a)의 화합물,
이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(ii) 팔보시클립을 포함하고,

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 병용.

청구항 134

병용으로서,



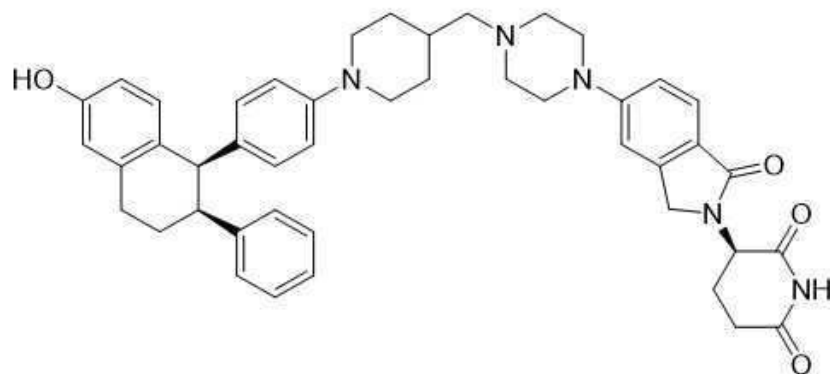
(i) 화학식 (I-c)의 화합물,
이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(ii) 팔보시클립을 포함하고,

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 병용.

청구항 135

병용으로서,



(i) 화학식 (I-j)의 화합물,
이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(ii) 팔보시클립을 포함하고,

유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것으로서, 상기 유방암은 적어도 하나의 체세포 에스트로겐 수용체(ER) 종양 돌연변이를 포함하는, 병용.

청구항 136

제126항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭하는, 화합물 또는 병용.

청구항 137

제126항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 병용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 12월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/125,371호에 대한 우선권과 그 이익을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **서열 목록의 참조에 의한 통합**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 2021년 12월 8일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 "ARVN-015-001WO_ST25.txt"이며, 크기는 약 6 KB이다.

배경 기술

[0005] 미국(US)에서, 유방암은 여성의 암 사망을 유발하는 두 번째 주요 원인이며, 2018년에는 약 41,000명의 여성이 유방암으로 사망할 것으로 예상된다. 유방암은 남성에게 흔하지 않지만, 새로 진단된 전체 사례의 약 1%를 남성이 차지하며, 2018년에는 약 500명의 남성이 이 질환으로 사망할 것으로 예상된다(Siegel R. L. 등의 Cancer Statistics, CA Cancer J Clin. 2018, 68(1);7-30).

[0006] 2017년 1월 현재, 전이성 유방암(mBC, metastatic breast cancer)을 앓고 있는 약 155,000명의 여성이 미국에 거주하고 있는 것으로 추정된다. 또한 mBC를 앓고 있는 여성의 수는 주로 치료 개선과 미국 인구의 고령화로 인해 증가하고 있는 것으로 보고되었다. mBC를 앓고 있는 여성의 추정 수는 2000년에서 2010년까지 17% 증가했으며 2010년에서 2020년까지 31% 증가할 것으로 예상된다(Mariotto A. B. 등의 "Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States" Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017, 26(6):809-815.).

[0007] 진행성 유방암 또는 mBC에 대한 치료 옵션은 종양이 호르몬 수용체, 즉 에스트로겐 수용체(ER) 및/또는 프로게스테론 수용체, 또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 발현하는지 여부를 포함하는, 많은 상이한 인자에 따라 달라진다. mBC를 앓고 있는 여성의 표준 치료는 내분비 요법, 화학요법 및/또는 표적 요법의 단독 치료 또는 병용 치료이다. ER 양성(ER+) 및 HER2 음성(HER2-) mBC 환자는 내분비 요법으로, 때로는 CDK4/6 억제제(CDKi)와 같은 표적화된 약물과 병용하여 치료된다. 공격성 질환이 있거나 내분비 요법에서 질병이 계속 진행되는 환자의 경우, 화학요법이 처방될 수 있다.

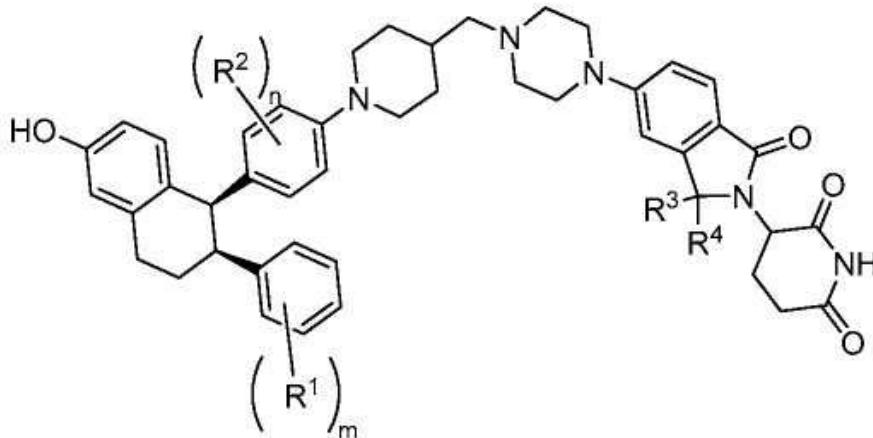
[0008] ER+, HER2-, mBC를 앓고 있는 여성의 현재의 표준 치료는 내분비 요법 +/- CDKi 또는 mTOR 억제제이다. 내분비 요법은 난소 절제 또는 억제(폐경 전 여성의 경우), 타목시펜(선택 ER 조절제), 아로마타제 억제제, 및 풀베스트란트(SERD)를 포함한다. 전이성 유방암은 여전히 불치성이며, 내분비 요법의 서열분석은 ER+ 유방암의 치료에 권장되는 접근법이다. CDKi 및 mTOR 억제제를 포함하는 표적화된 제제를 내분비 요법의 백본에 추가하면 환자에서의 결과가 더욱 향상된다.

[0009] 풀베스트란트(Fulvestrant)는 진행성 질환 환경에서 ER-표적화된 내분비 요법의 초석 성분으로 간주되며, 단백

질 분해의 간접적인 메커니즘을 통해 작용하여 ER의 불안정화를 초래한다. 단일-제제 풀베스트란트는 1, 15, 및 29일차에 500 mg IM으로 투여하고, 그 이후에는 매월 1회 투여한다. 국소 진행성 또는 mBC를 앓고 있는 폐경 후 여성을 대상으로 한 2건의 무작위 배정, 대조 임상시험에서 선택적 아로마타제 억제제 아나스트로졸과 비교하여 풀베스트란트의 유효성을 확립하였다(Astra Zeneca Faslodex Full Prescribing Information, 2019년 3월 개정). 모든 환자는 항원보강제 또는 진행성 질환 환경에서 유방암에 대한 항에스트로겐 또는 프로게스틴의 이전 요법 후 진행되었다. 두 임상시험 모두에서, 측정가능하고/하거나 평가가능한 질병이 있는 적합한 환자를 무작위 배정하여 1개월에 한 번(28일 + 3일) 풀베스트란트 250 mg IM 또는 1일 1회 경구로 아나스트로졸 1 mg을 투여하였다. 14.6개월의 최소 추적관찰 기간 후, 임상시험의 결과는 아나스트로졸에 대한 풀베스트란트의 열등성을 배제하였다. 2년 이상의 추적관찰 기간 후, 2개의 치료군 간에 전체 생존 기간(OS)에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 세 번째 연구는 풀베스트란트 500 mg 투여량을 풀베스트란트 250 mg 투여량과 비교하였다. 18개월의 최소 추적관찰 기간 후 본 연구의 결과는, 무진행 생존 기간(PFS)이 풀베스트란트 250 mg 대비 풀베스트란트 500 mg에서 통계적으로 유의하게 우월함을 나타냈다(각각 5.4개월 대비 6.5개월). 두 치료군 간에 OS에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(풀베스트란트 500 mg의 경우 25.1개월, 그리고 풀베스트란트 250 mg의 경우 22.8개월). 500 mg 투여량에 대한 반응률은 13.8%(95% 신뢰 구간[CI] 9.7 내지 18.8%)였으며, 250 mg 투여량의 경우 반응률은 14.6%(CI 10.5 내지 19.4%)였다(Astra Zeneca Faslodex Full Prescribing Information, 2019년 3월 개정).

발명의 내용

[0010] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물,



[0011] (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[0012] 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0013] R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0014] 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0015] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0016] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0017] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0018] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

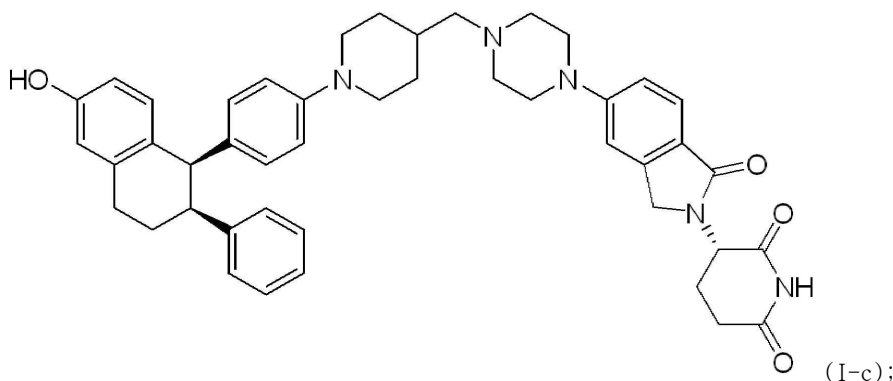
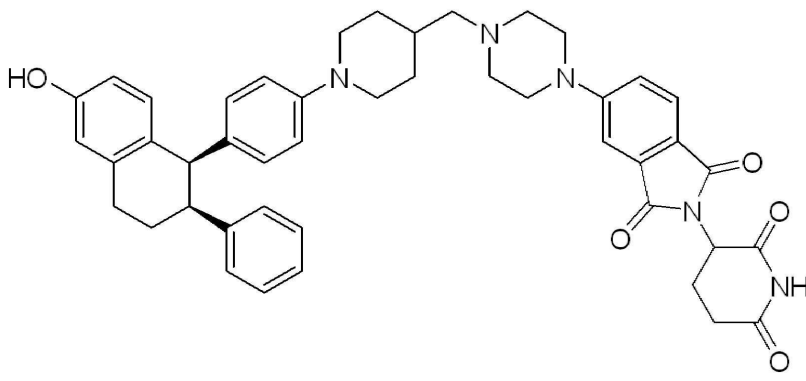
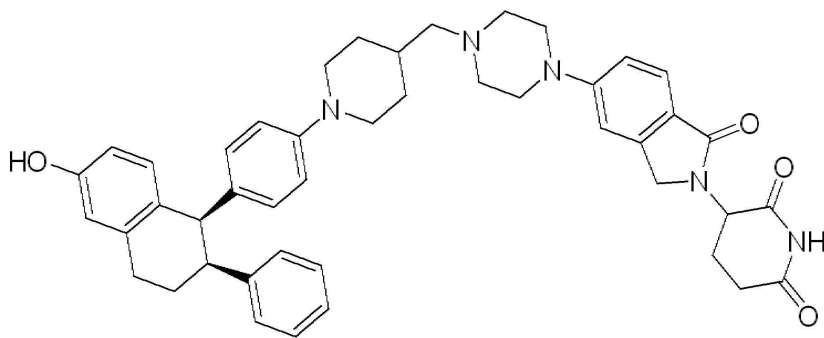
[0019] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0020] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하며, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 대상체는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

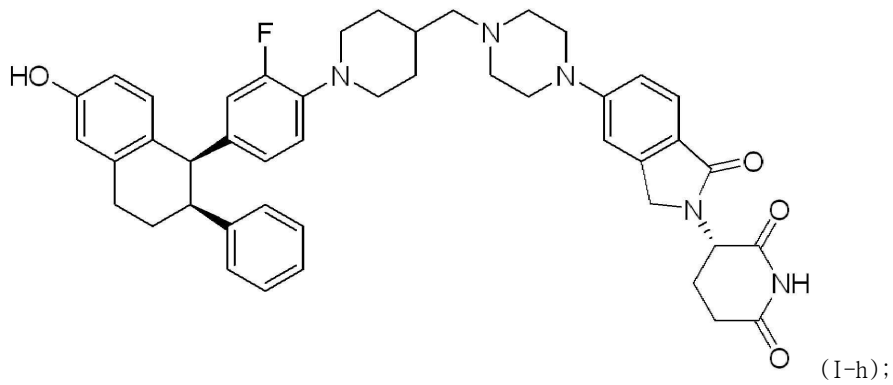
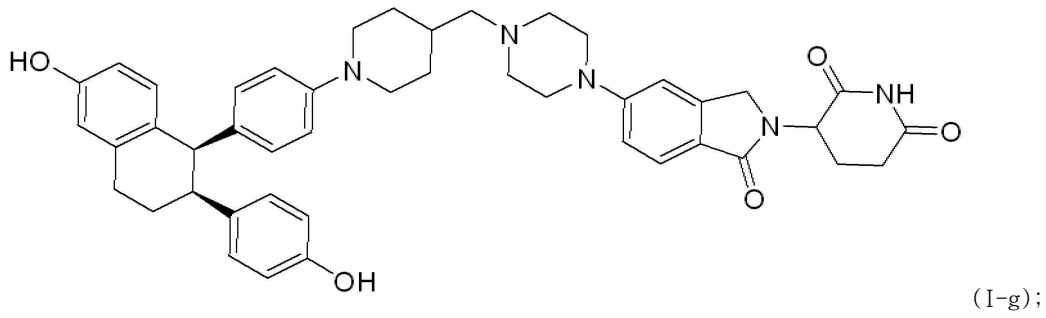
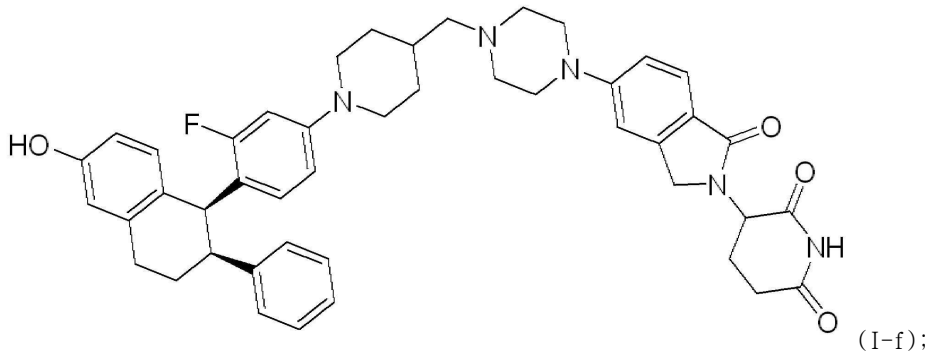
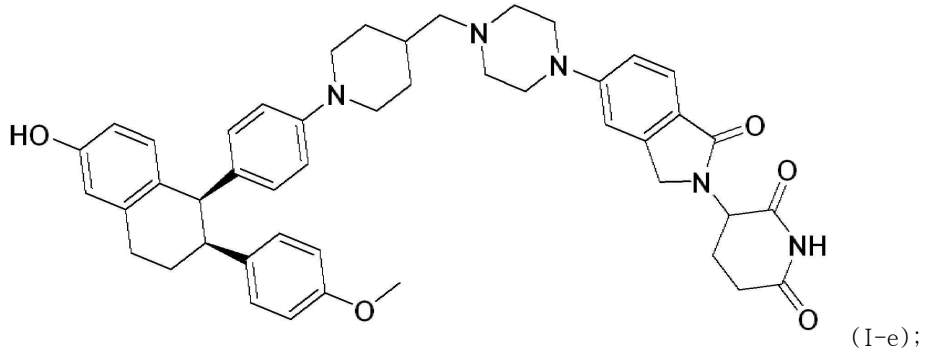
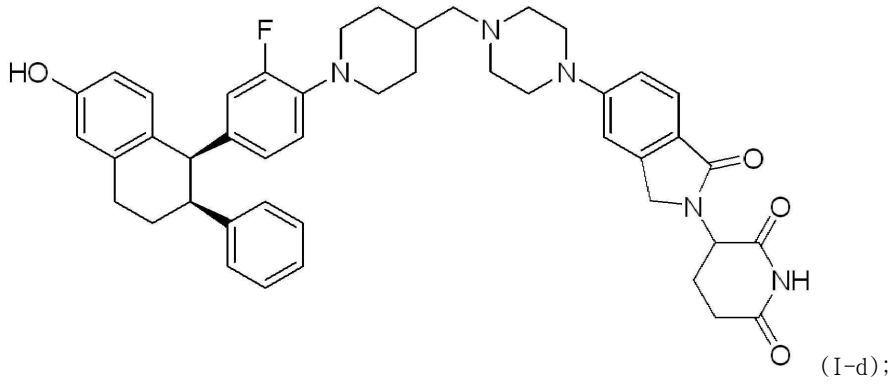
[0021] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하며, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 유방암은 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

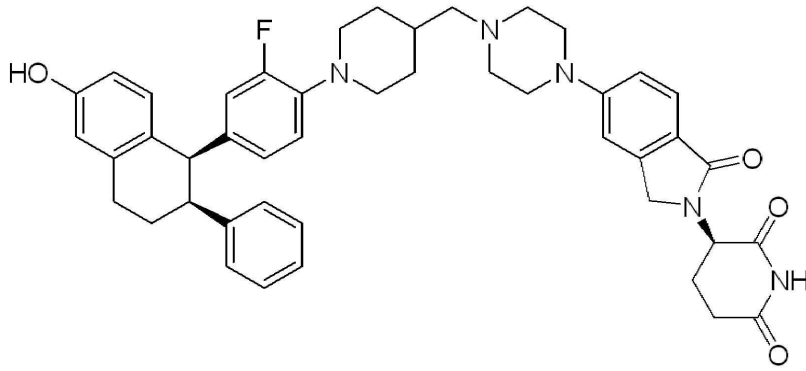
[0022] 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성이다.

[0023] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:

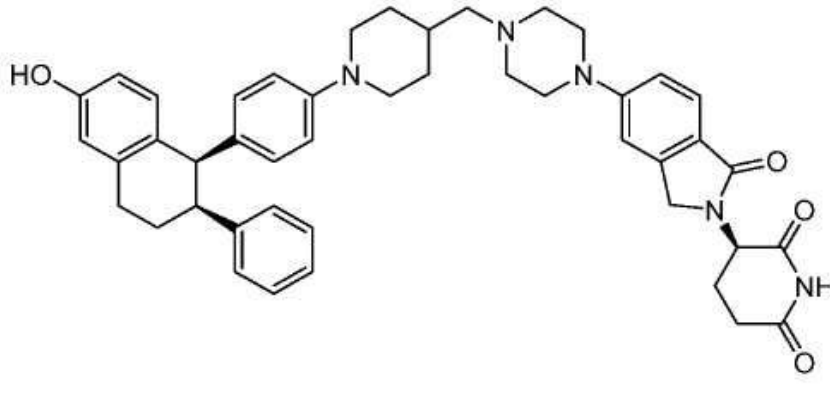


[0026]





[0032]



[0033]

[0034]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물.

[0035]

일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물이다.

[0036]

일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 대상체에게 경구로 투여된다.

[0037]

일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 모두 한 번에, 또는 2, 3 또는 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 3 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 또는 약 40 mg이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 또는 약 40 mg이다.

[0038]

일 측면에서, 본 출원은 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서; 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0039]

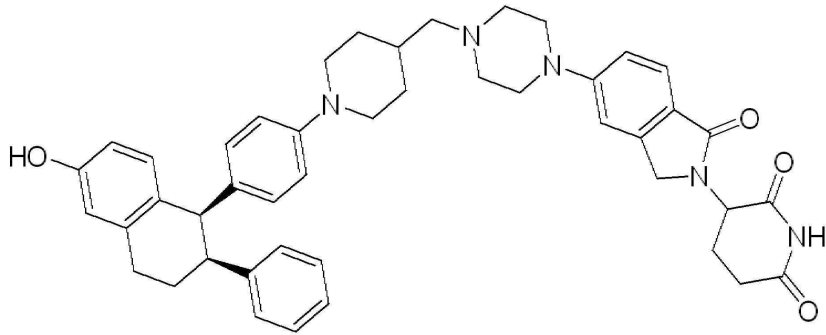
일부 실시예에서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제이다.

[0040]

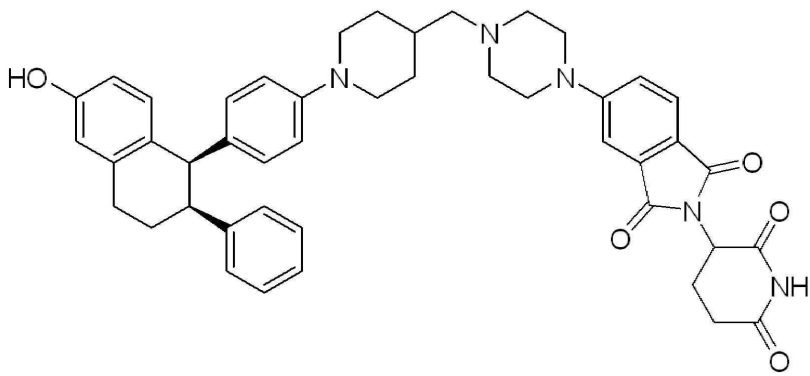
일부 실시예에서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 플베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 쟈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프로테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 탈록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)이다. 일부 실시예에서, 추

가 항암제는 팔보시클립이다,

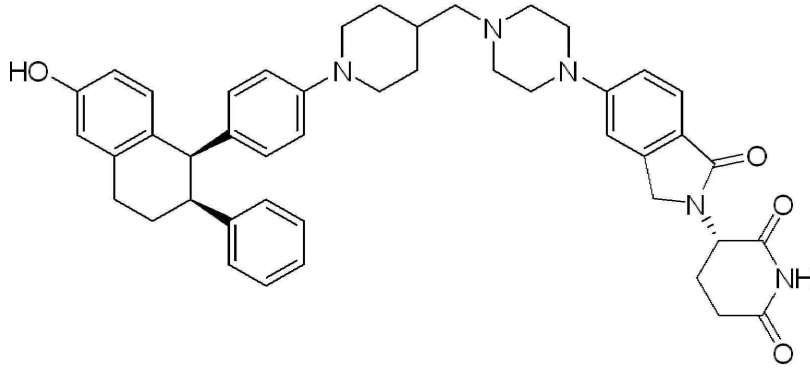
[0041] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은:



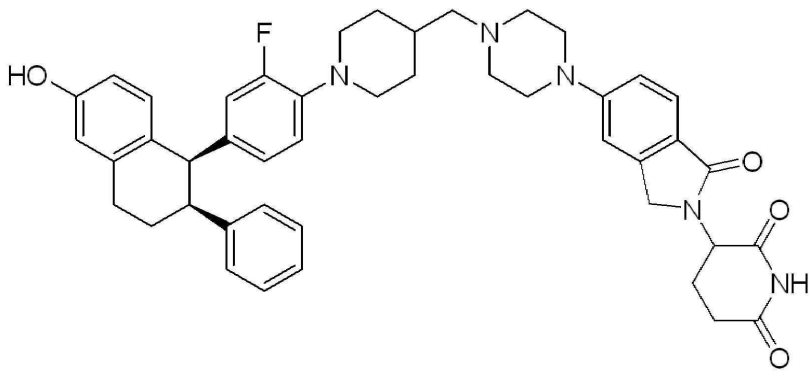
[0042]



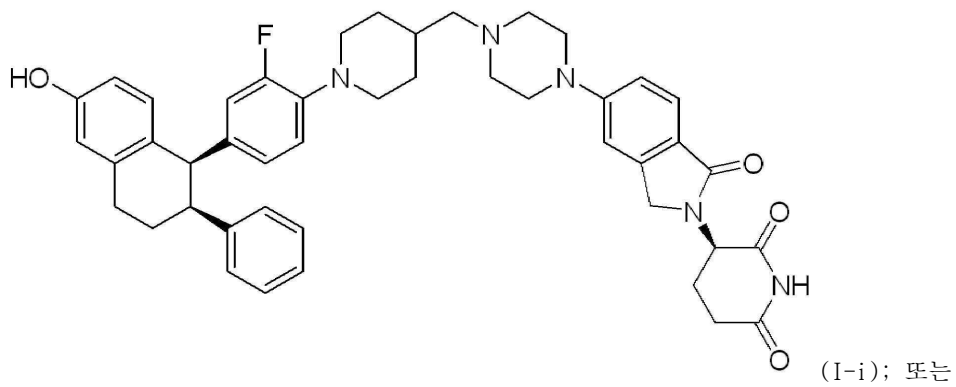
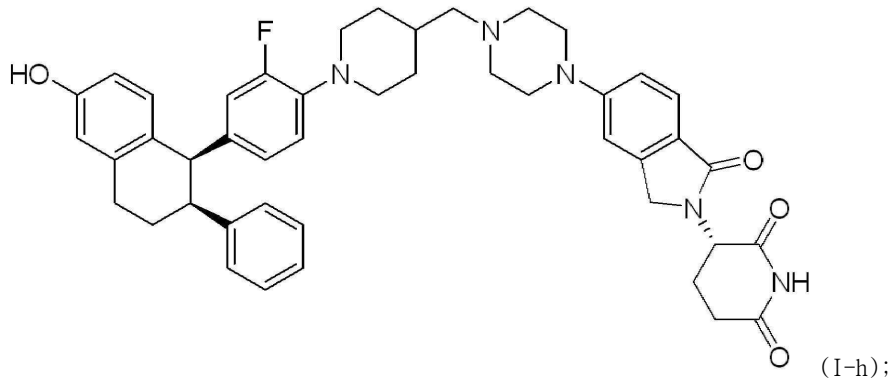
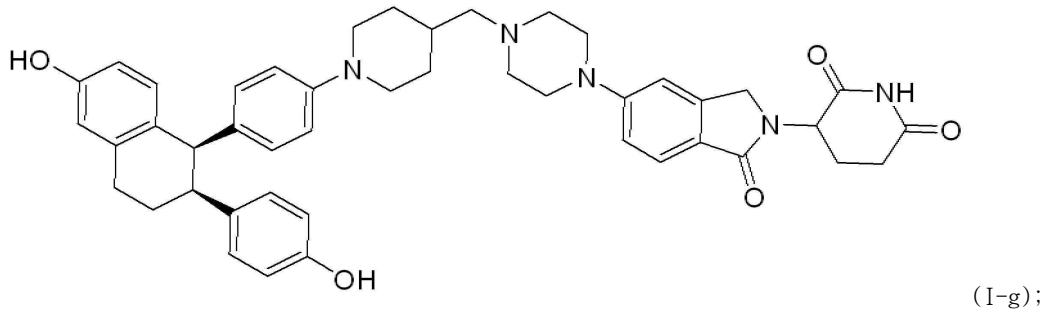
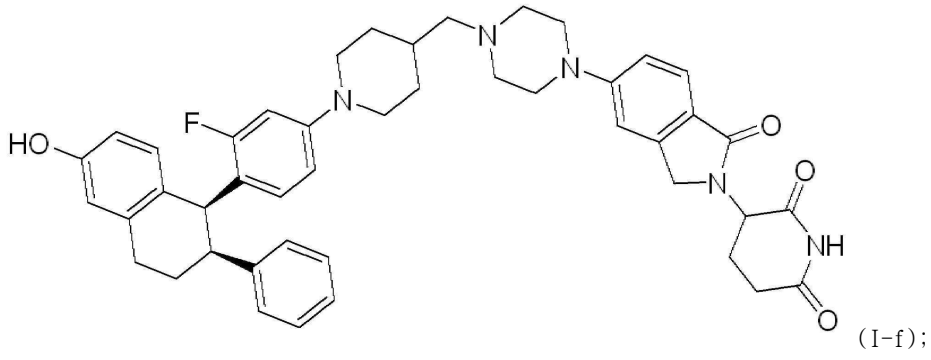
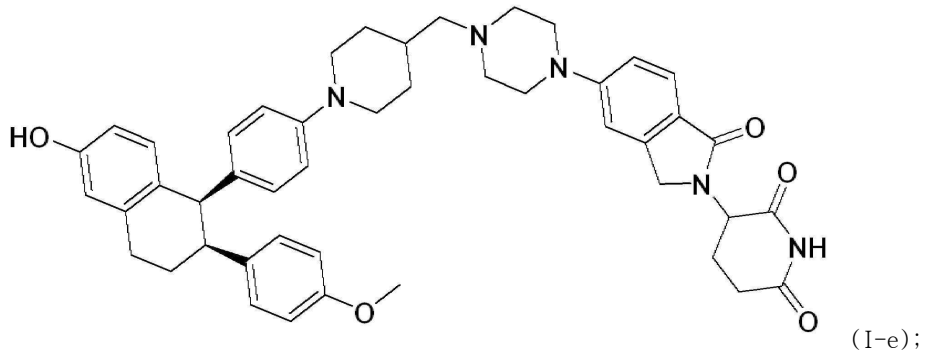
[0043]

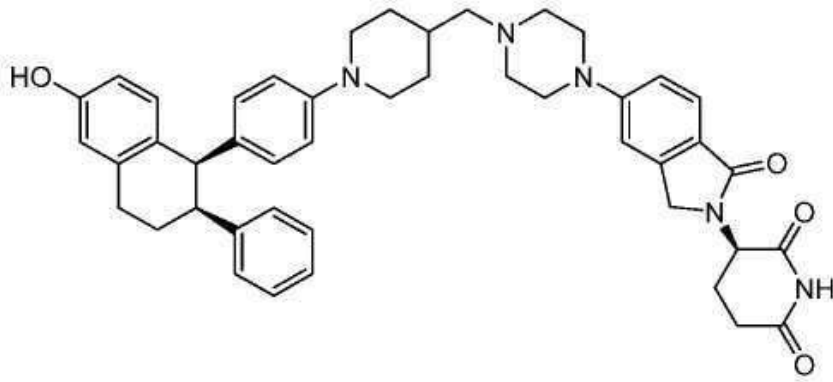


[0044]



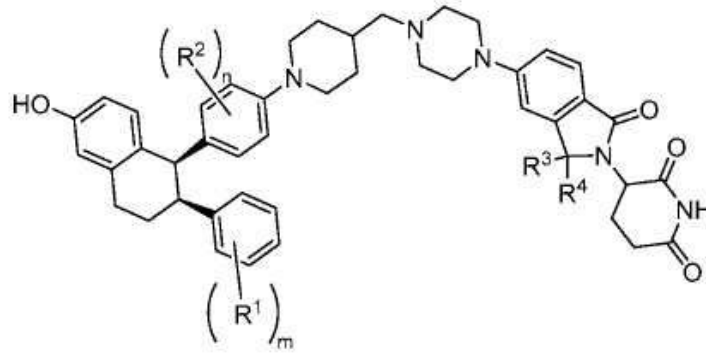
[0045]





(I-j);

- [0051]
- [0052] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이고, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 돌연변이를 포함한다.
- [0053] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), 또는 (I-j), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이고, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0054] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0055] (i) 화학식 (I-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계, 및
- [0056] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계.
- [0057] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0058] (i) 화학식 (I-c)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계, 및
- [0059] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계.
- [0060] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0061] (i) 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계, 및
- [0062] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계.
- [0063] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 대상체의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함한다:
- [0064] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및



[0065] 화학식 (I)의 화합물, (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 투여하는 단계, 여기서:

[0066] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0067] R^3 및 R^4 는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0068] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

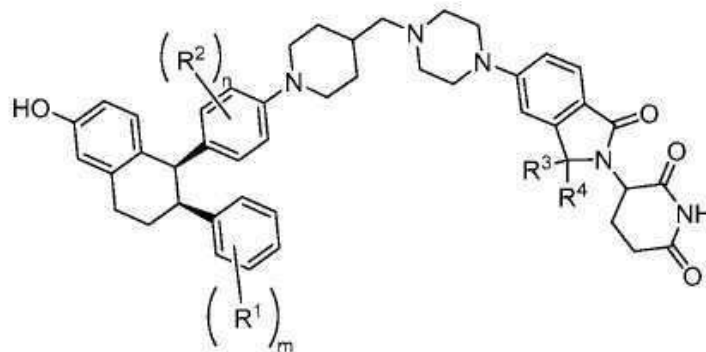
[0069] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0070] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0071] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0072] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 대상체의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함한다:

[0073] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및



[0074] 화학식 (I)의 화합물, (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 투여하는 단계, 여기서:

[0075] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0076] R^3 및 R^4 는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0077] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0078] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

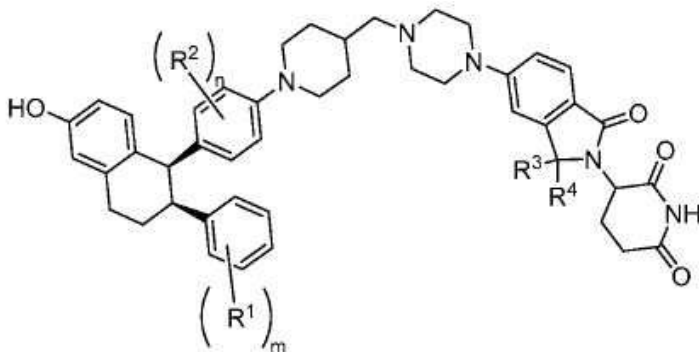
[0079] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0080] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0081] 일부 실시예에서, 상기 방법은 적어도 하나의 추가 항암제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제이다. 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클라스, 이나볼리십, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 브리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 탈록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki (Enhertu), 또는 에리볼린(할라벤)이다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립이다,

[0082] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 전에 일어난다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 적어도 30분 전에 발생한다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후에 발생한다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후 적어도 30분에 발생한다.

[0083] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물,



[0084] (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서:

[0085] 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0086] R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0087] 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

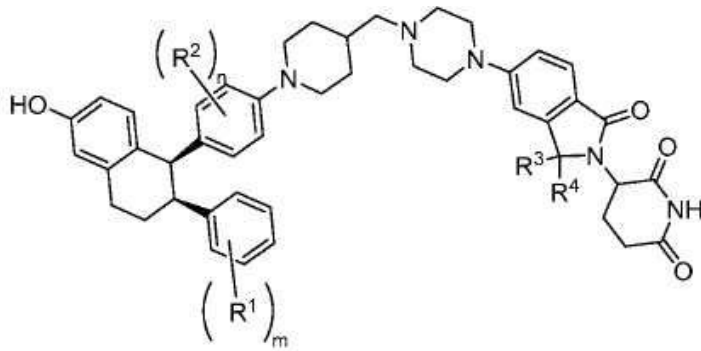
[0088] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0089] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0090] 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고;

[0091] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 돌연변이를 포함한다.

[0092] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물,



[0093] (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서:

[0094] 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0095] R³ 및 R⁴는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0096] 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

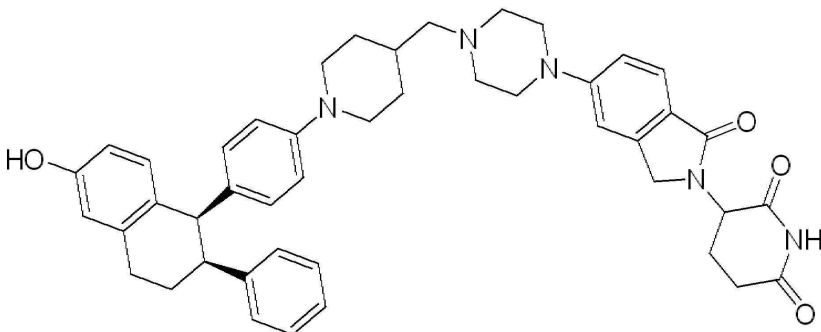
[0097] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0098] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0099] 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 중양 돌연변이를 포함하고;

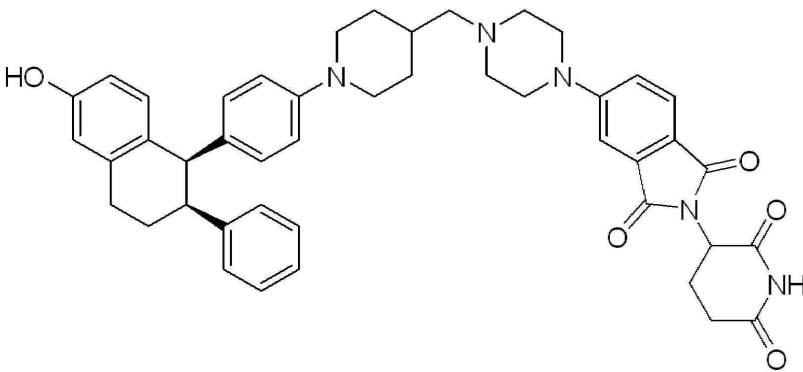
[0100] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0101] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물:



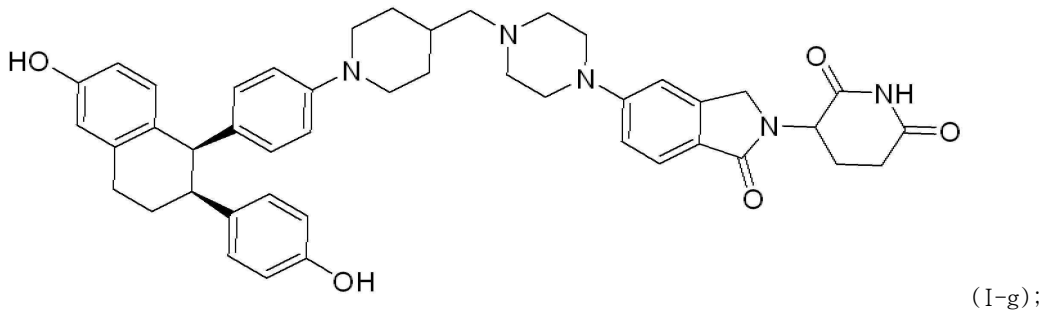
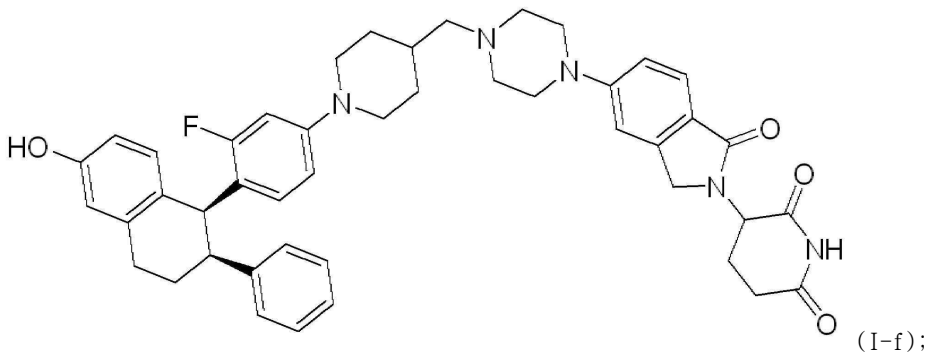
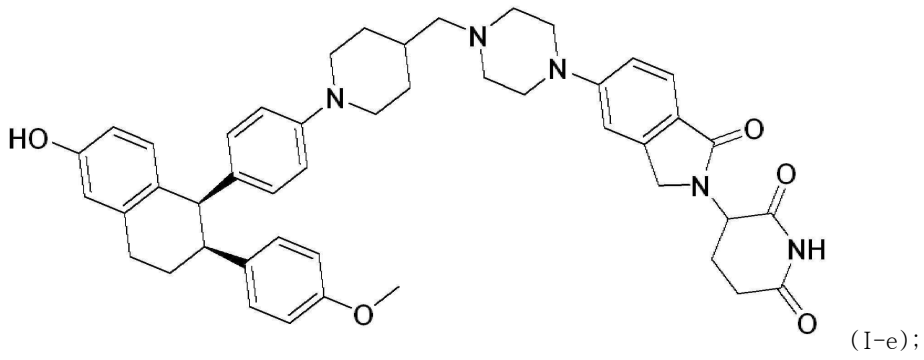
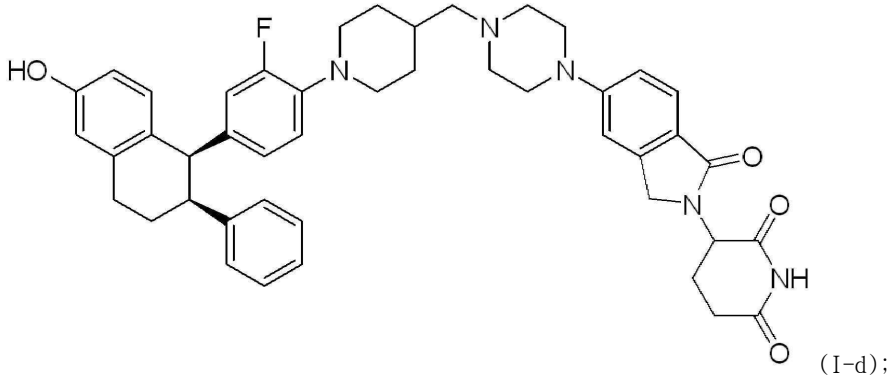
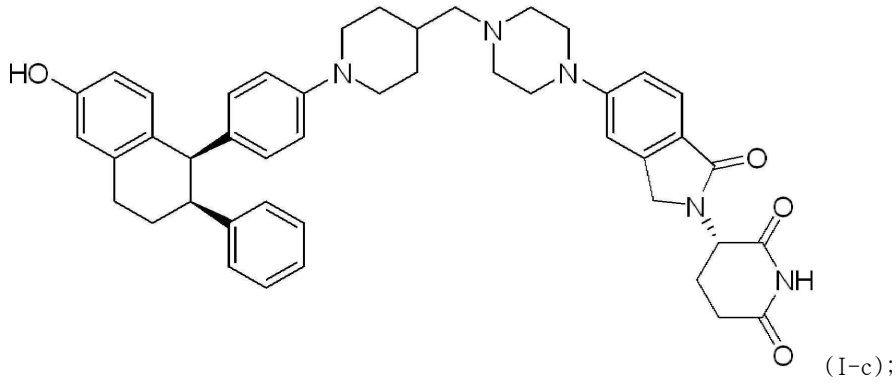
(I-a);

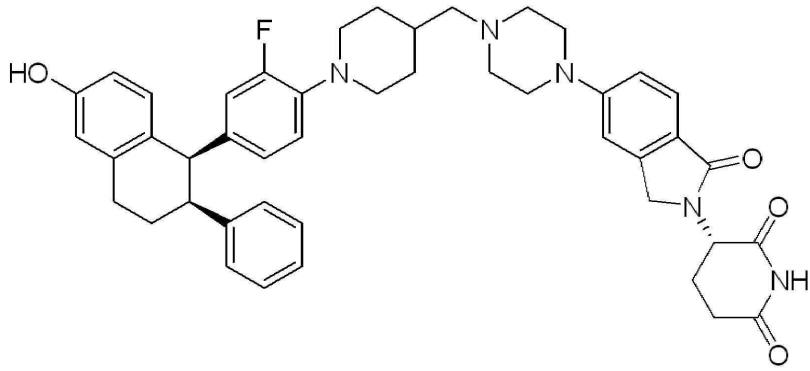
[0102]



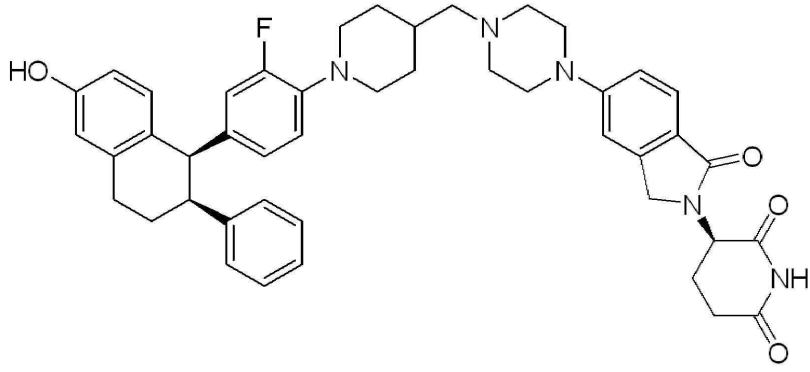
(I-b);

[0103]

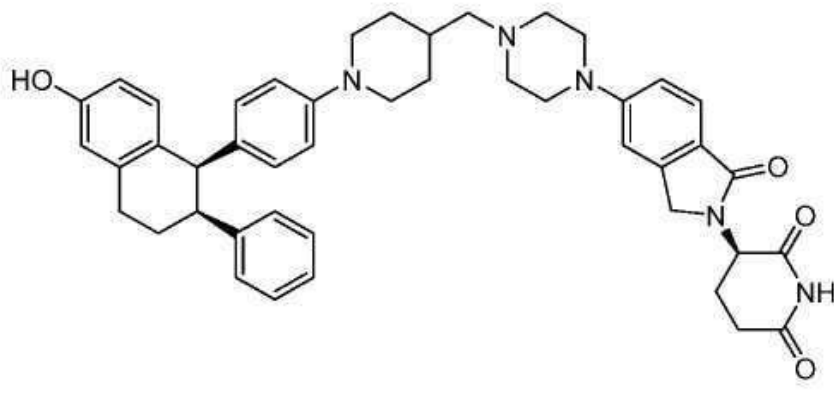




[0109] (I-h);



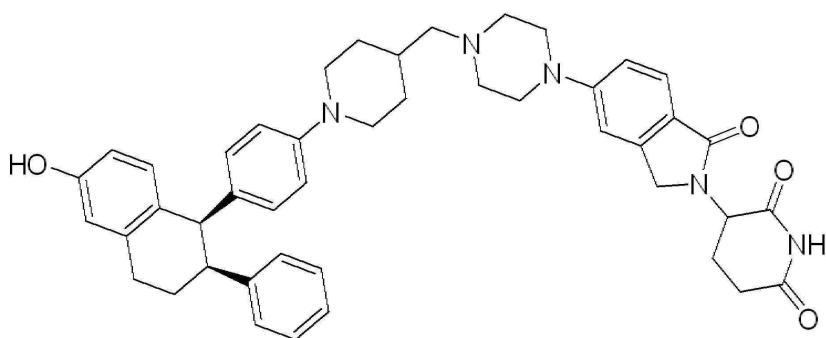
[0110] (I-i); 또는



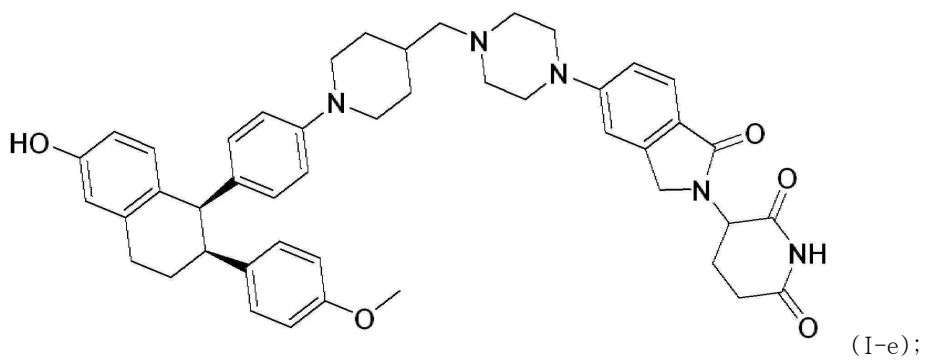
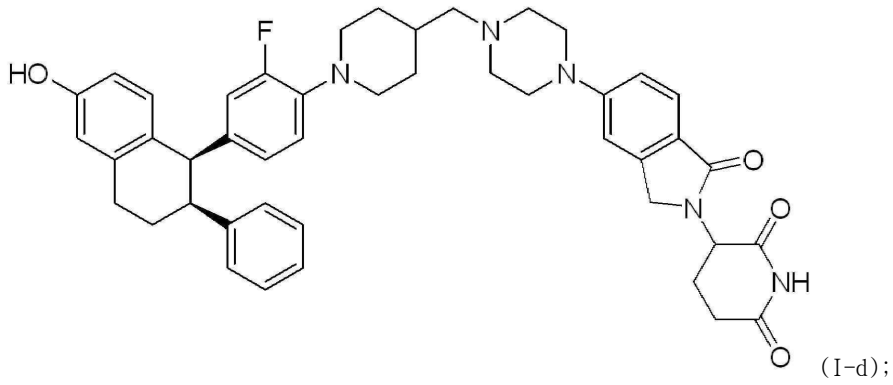
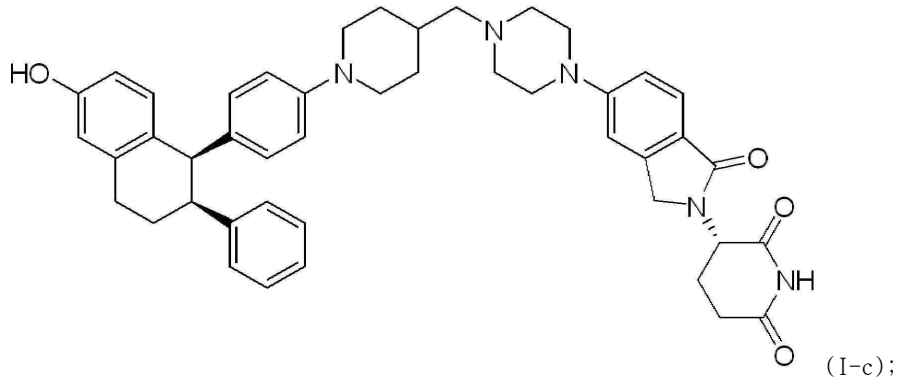
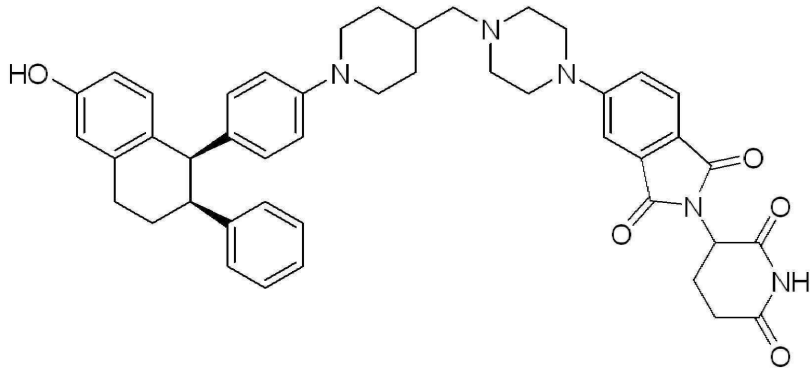
[0111] (I-j);

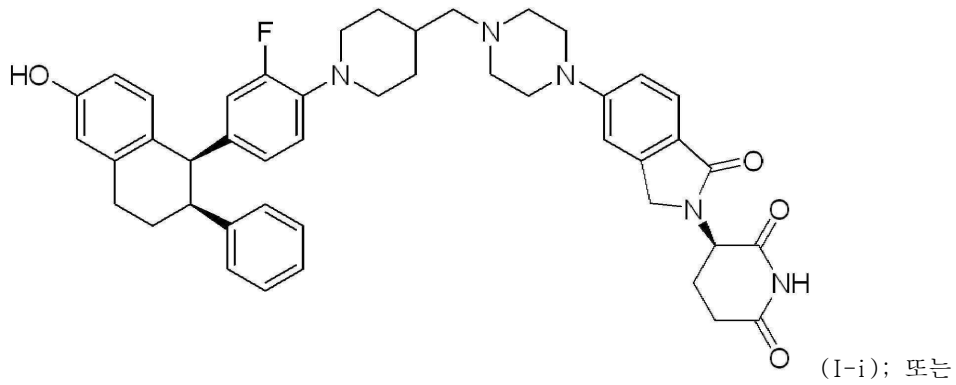
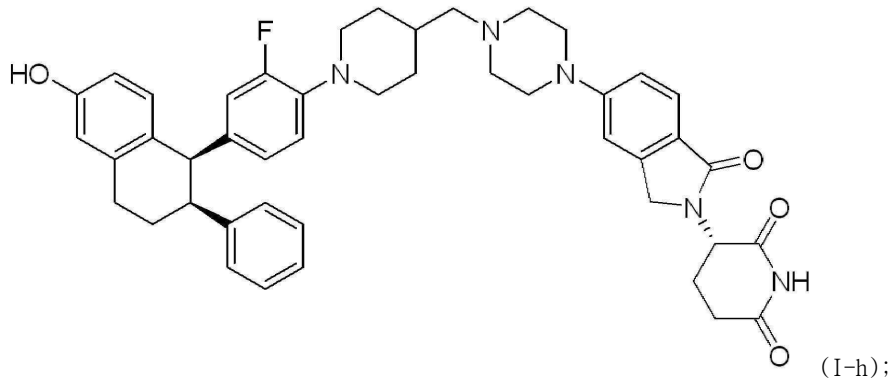
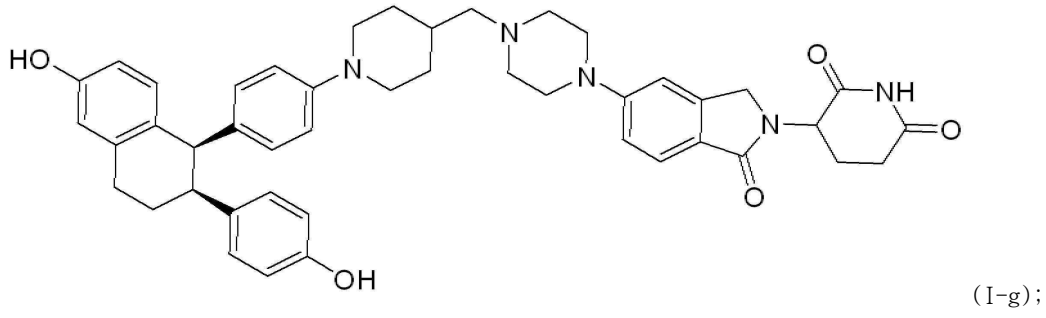
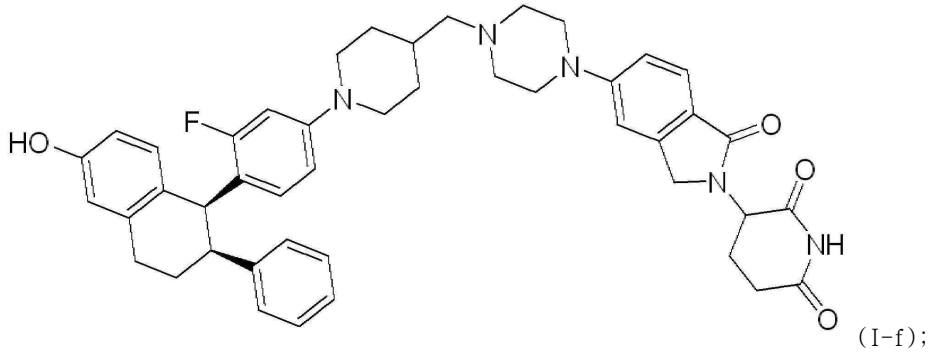
[0112] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

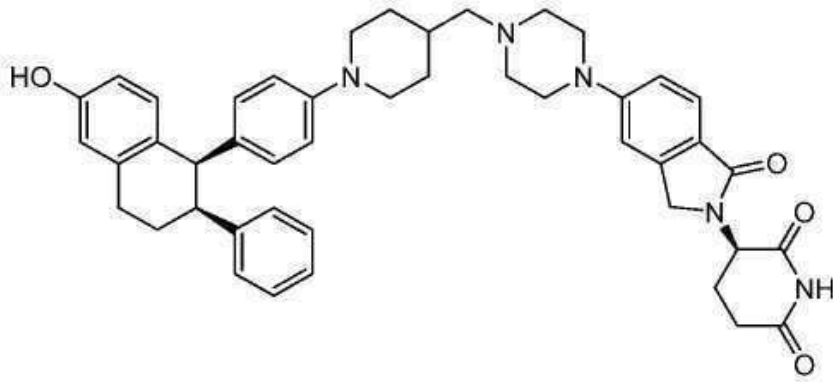
[0113] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물:



[0114] (I-a);

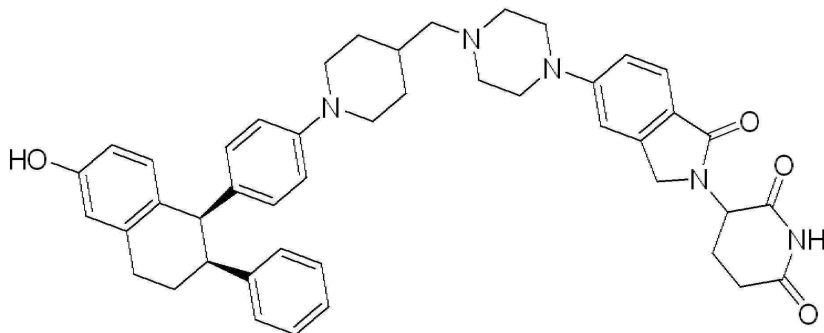






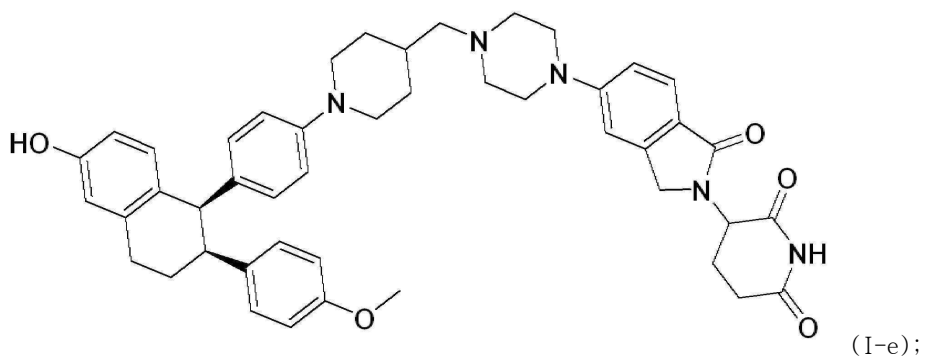
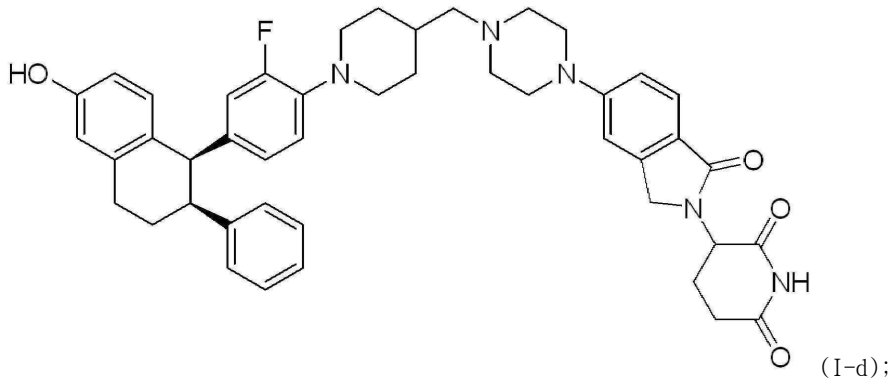
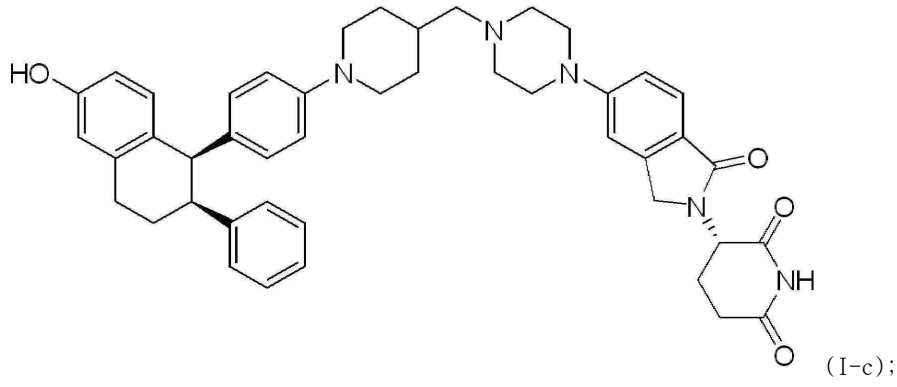
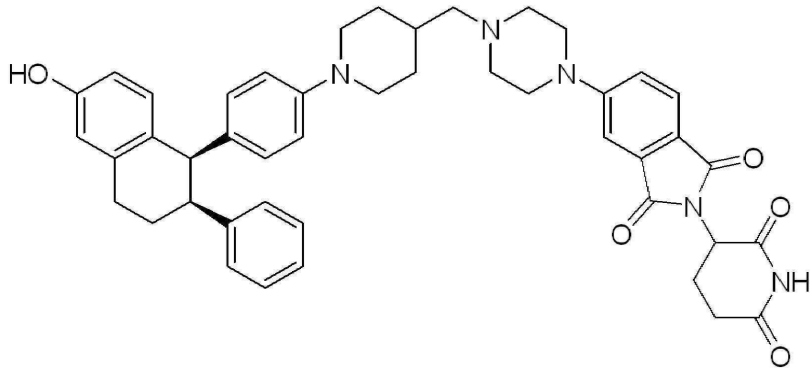
(I-j);

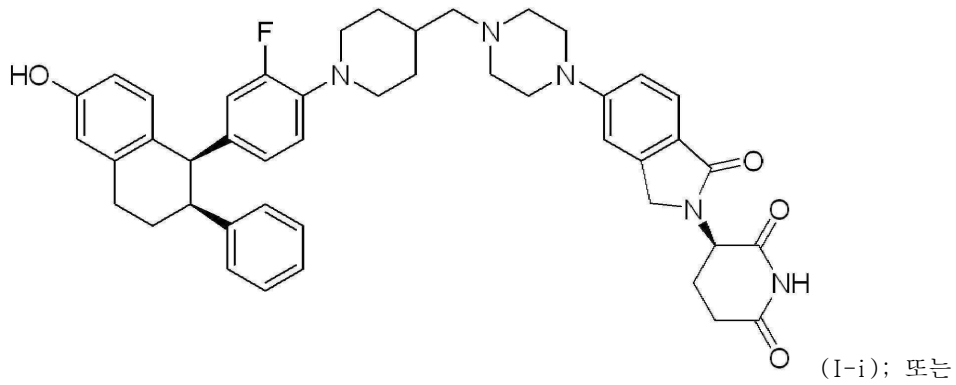
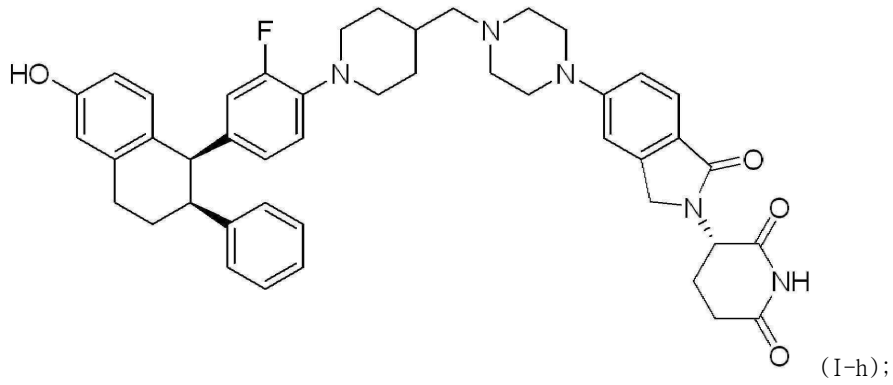
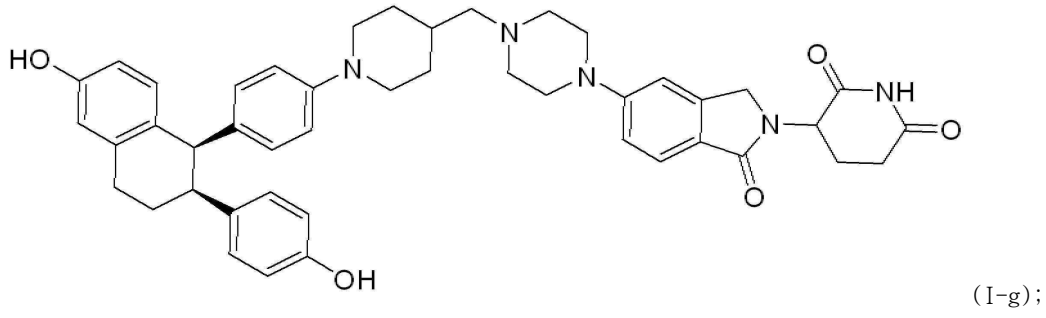
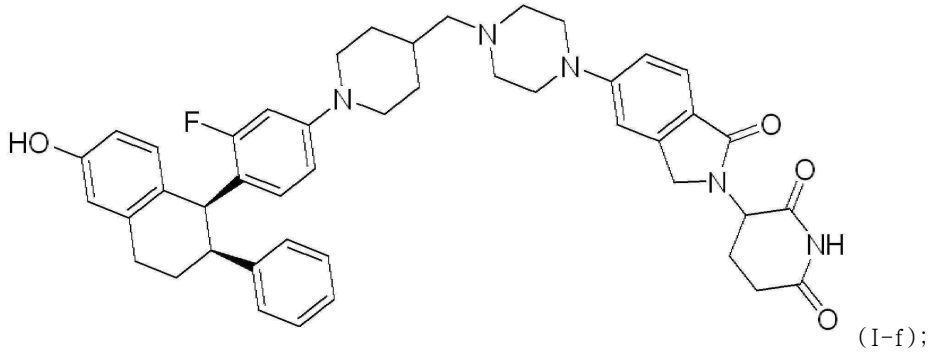
- [0123]
- [0124] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0125] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용에 관한 것으로서, 이는 적어도 하나의 추가 항암제를 추가로 포함하는 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0126] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, (i) 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물, 및 (ii) 팔보시클립을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0127] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물, 및 (ii) 팔보시클립을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0128] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, (i) 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물, 및 (ii) 팔보시클립을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0129] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0130] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물:

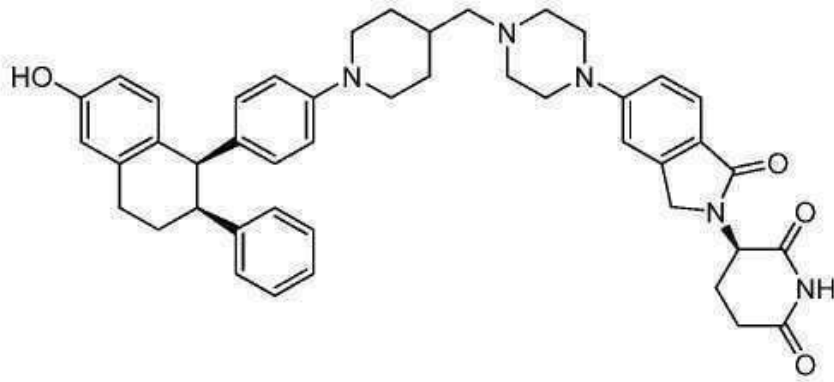


(I-a);

[0131]







(I-j);

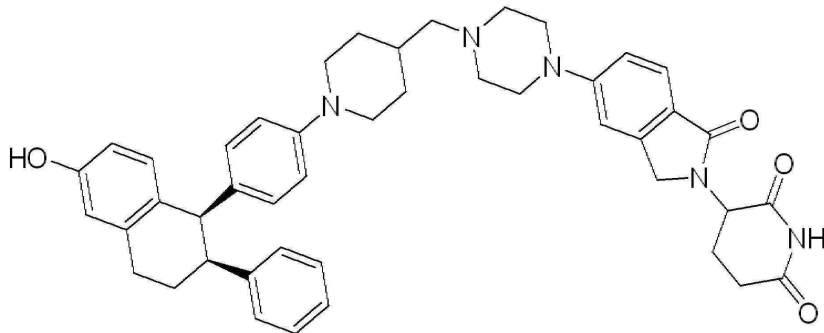
[0140]

[0141]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 중양 돌연변이를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다. 일 실시예에서, 유효량은 적어도 하나의 체세포 ER 중양 돌연변이를 포함한다.

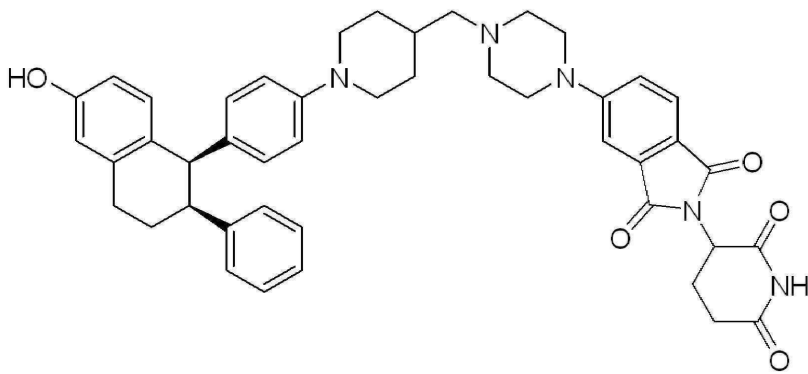
[0142]

일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물:



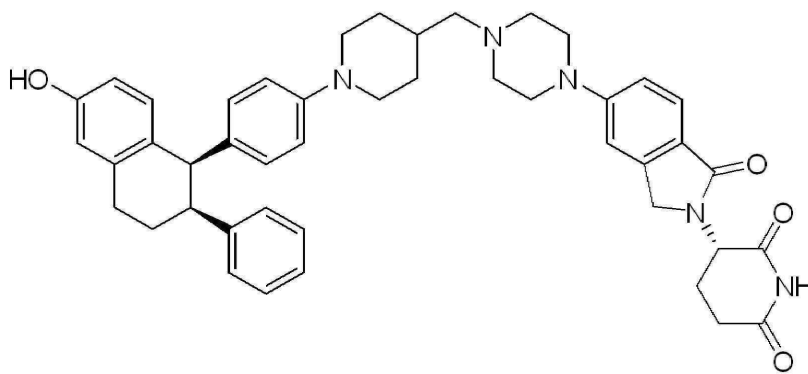
(I-a);

[0143]



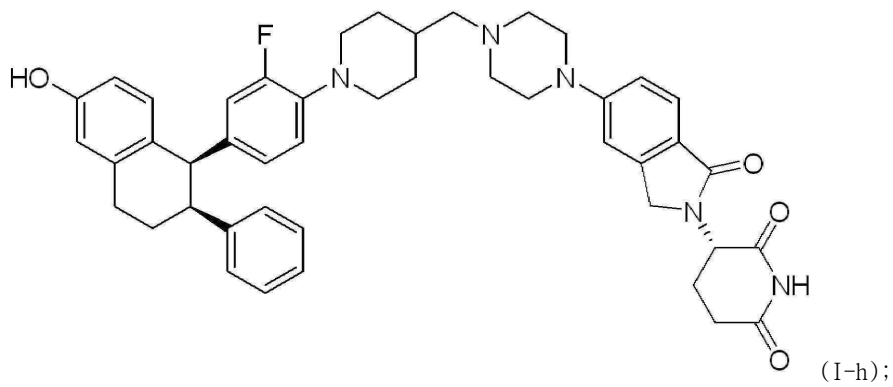
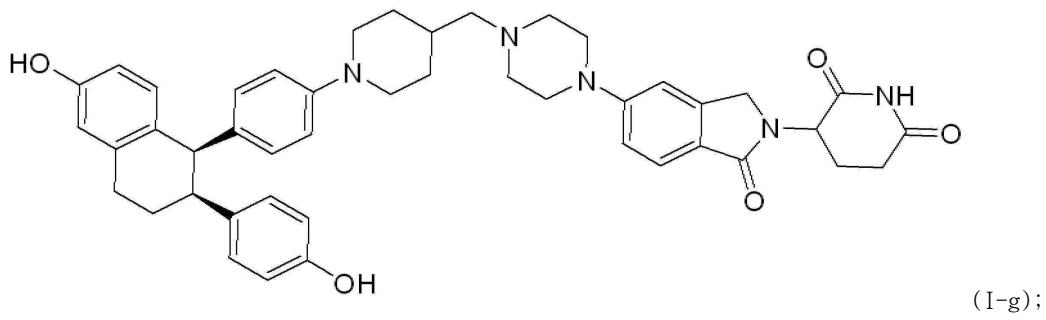
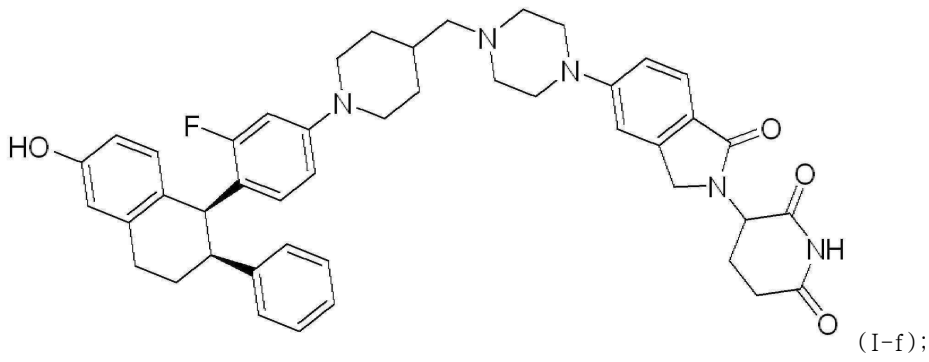
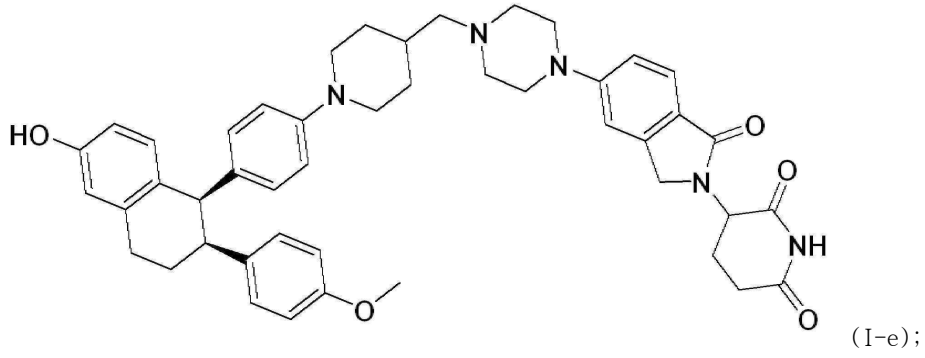
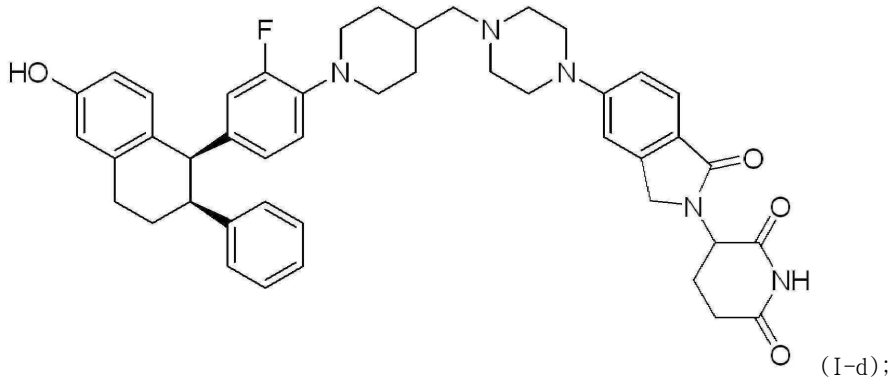
(I-b);

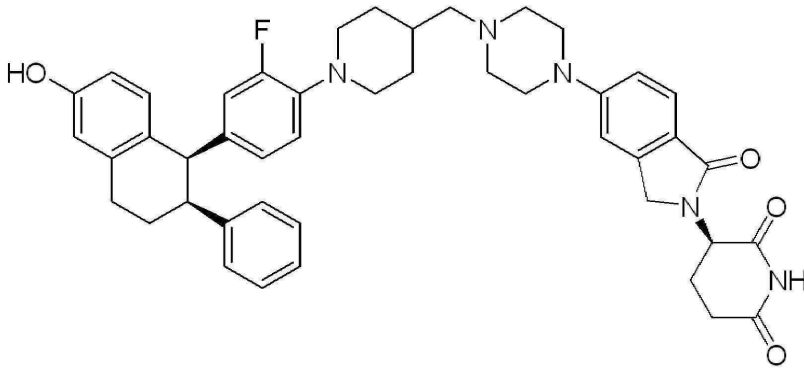
[0144]



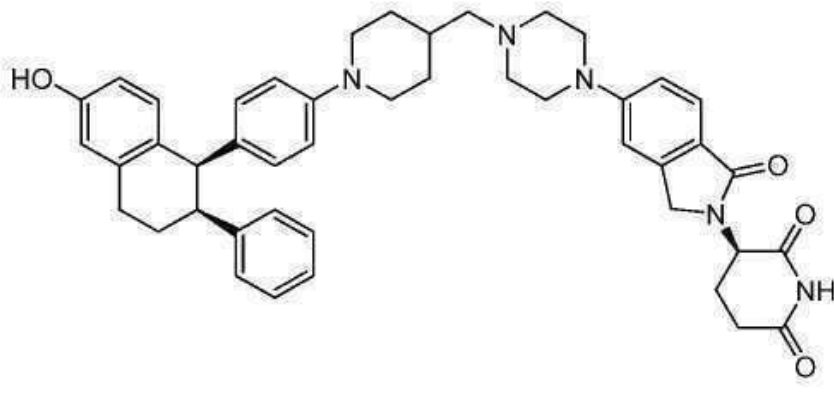
(I-c);

[0145]





[0151]



[0152]

[0153] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0154] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 병용에 관한 것으로서, 이는 적어도 하나의 추가 항암제를 추가로 포함하는 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0155] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 (i) 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물, 및 (ii) 팔보시클립을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

[0156] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물, 및 (ii) 팔보시클립을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

[0157] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 (i) 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물, 및 (ii) 팔보시클립을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

[0158] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

도면의 간단한 설명

[0159] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 본 특허 또는 컬러 도면이 있는 특허 출

원 공개물의 사본은 요청 시 및 필요한 수수료의 지불 시 사무국에 제공된다.

도 1은 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg의 투여량의 화합물 (I-c)의 1일 1회 경구 투여와 관련된 종양 성장 억제 실험(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)의 결과를 비히클과 비교하여 도시한다. 화합물 (I-c)의 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg 투여량에서, MCF7 이종이식 모델에서의 대조군과 비교하여, 각각 85%, 98%, 및 124%의 종양 성장 억제(TGI)가 관찰되었다.

도 2는 화합물 (I-c)의 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg 투여(1일 1회, 경구)에 반응하여 MCF7 이종이식 종양에서의 ER의 감소를 나타내는 웨스턴 블롯 실험이다.

도 3은 제1상 임상시험에서의 1일차 및 15일차에서의 투여 후 24시간에 걸친 화학식 (I-c)의 화합물의 평균 농도(ng/mL)를 나타내는 한 쌍의 선 그래프이다.

도 4는 제1상 임상시험의 과정 전반에 걸친 화합물 (I-c)의 평균 최저 농도(ng/mL)를 나타내는 선 그래프이다.

도 5는 10 mg/kg의 매일 3회 경구 투여 후 화합물 (I-c)의 ER α 분해 활성을 나타내는 그래프 및 웨스턴 블롯 실험이다.

도 6은 28일 동안 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg의 투여량으로 화합물 (I-c)의 1일 1회 경구 투여와 연관된 종양 성장 억제 실험(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)의 결과를 비히클과 비교하여 도시한다. 화합물 (I-c)의 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg 투여량에서, MCF7 이종이식 모델에서의 대조군과 비교하여, 각각 85%, 98%, 및 124%의 종양 성장 억제(TGI)가 관찰되었다.

도 7은 28일 동안 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg의 화합물 (I-c)의 화합물의 일일 경구 투여량이 비히클만 투여한 마우스와 비교하여 > 94%만큼 ER α 수준을 감소시킨다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 8은, 28일 동안 30 mg/kg의 투여량으로 화합물 (I-c)의 1일 1회 경구 투여, 화합물 (I-c)(30 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구)와 팔보시클립(28일 동안 60 mg/kg으로 1일 1회 경구 투여), 폴베스트란트(200 mg/kg, 2주 동안 1주에 2회 피하), 및 폴베스트란트(200 mg/kg, 2주 동안 1주에 2회 피하)와 팔보시클립(28일 동안 60 mg/kg으로 1일 1회 경구 투여)와 연관된 종양 성장 억제 실험(평균 종양 부피 (mm³) 대 시간)의 결과를 비히클과 비교하여 도시한다. 이 모델에서, 단일 제제 화합물 (I-c) 활성과 비교했을 때(105% TGI), 화합물 (I-c)과 팔보시클립의 병용은 유의한 종양 퇴행을 제공하였다(131% TGI). 대조적으로, 피하 투여된 단일 제제 폴베스트란트는 종양 성장 억제만을 약간만 유발한 반면(46% TGI), 폴베스트란트와 팔보시클립의 병용은 종양 성장의 억제를 개선시켰지만(108% TGI), 화합물 (I-c)와 팔보시클립으로 달성된 수준까지는 도달하지 않았다.

도 9는 28일 동안 30 mg/kg의 투여량으로 화합물 (I-c)의 1일 1회 경구 투여와 연관된 타목시펜-내성 MCF7 이종이식 종양 억제 실험(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)의 결과를 팔보시클립(60 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구), 화합물 (I-c)(30 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구)와 팔보시클립(60 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구), 및 비히클과 비교하여 도시한다. 화합물 (I-c)를 60 mg/kg/일의 팔보시클립과 병용했을 때, 병용 요법은 팔보시클립의 단일 제제군(91% TGI)과 비교했을 때 더 큰 종양 성장 억제(113% TGI)를 유발하였다.

도 10, 도 11 및 도 12는, 화합물 (I-c)(30 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구, 도 10), 팔보시클립(60 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구, 도 12), 및 화합물 (I-c)(30 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구)와 팔보시클립(60 mg/kg, 28일 동안 1일 1회 경구)(도 11)의 투여량의 타목시펜-내성 MCF7 이종이식 실험에서 생체 내 ER α 수준에 대한 효과를 나타내는 그래프이다.

도 13은 여러 ER-양성 유방암 세포주 중 다양한 농도의 폴베스트란트 및 화합물 (I-c)의 시험관 내 ER α 분해 활성을 비교하는 여러 웨스턴 블롯 실험의 결과를 제공한다.

도 14는 MCF7 세포 내에서의 화합물 (I-c)의 반수 최대 분해 농도(DC₅₀)가 0.9 nM임을 나타내는 그래프이다.

도 15는 임상적으로 관련된 ESR1 세포주 변이체 Y537S 및 D538G 중 다양한 농도의 폴베스트란트 및 화합물 (I-c)의 시험관 내 ER α 분해 활성을 비교하는 여러 웨스턴 블롯 실험의 결과를 제공한다.

도 16은 폴베스트란트 및 화합물 (I-c)를 사용한 실험에서의 GREB1 및 PR의 상대적 발현을 비히클(DMSO)과 비교하여 나타내는 그래프이다.

도 17은 폴베스트란트(100 mg/kg 1일 1회, 피하 투여) 및 화합물 (I-c)(30 mg/kg 1일 1회, 경구 투여)의 자궁

증량에 대한 효과를 비히클과 비교하여 나타내는 그래프이다.

도 18은 MCF7/E2 이종이식 모델에서의 화합물 (I-c)(10 mg/kg, 경구, 3일 투여)의 생체 내 ER α 분해 활성을 비히클과 비교하는 웨스턴 블롯이다.

도 19는 28일 동안 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg의 투여량의 화합물 (I-c)의 1일 1회 경구 투여와 연관된 종양 성장 억제 실험(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)의 결과를 비히클과 비교하여 도시한다. 화합물 (I-c)의 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg 투여량에서, MCF7/에스트라디올(estradiol) 이종이식 모델에서의 대조군과 비교하여, 각각 85%, 98%, 및 124%의 종양 성장 억제(TGI)가 관찰되었다.

도 20은, 28일 동안 30 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량의 화합물 (I-c), 폴베스트란트(200 mg/kg, 2주 동안 1주에 2회 피하), 화합물 (I-c)(28일 동안 30 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량)와 팔보시클립(28일 동안 60 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량), 및 폴베스트란트(200 mg/kg, 2주 동안 1주 2회 피하)와 팔보시클립(28일 동안 60 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량)의 투여와 연관된 MCF7/에스트라디올 모델에서 종양 성장 억제(평균 종양 부피 (mm³) 대 시간) 실험의 결과를 비히클과 비교한 것을 도시한다. 이 모델에서, 단일 제제 화합물 (I-c) 활성과 비교했을 때(105% TGI), 화합물 (I-c)과 팔보시클립의 병용은 유의한 종양 퇴행을 제공하였다(131% TGI). 대조적으로, 피하 투여된 단일 제제 폴베스트란트는 종양 성장 억제만을 약간만 유발한 반면(46% TGI), 폴베스트란트와 팔보시클립의 병용은 종양 성장의 억제를 개선시켰지만(108% TGI), 화합물 (I-c)와 팔보시클립으로 달성된 수준(131% TGI)까지는 도달하지 않았다.

도 21은 28일 동안 30 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량의 화합물 (I-c), 팔보시클립(28일 동안 60 mg/kg, 1주에 1회 경구 투여량), 및 화합물 (I-c)(28일 동안 30 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량)와 팔보시클립(28일 동안 60 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량)의 투여와 연관된 타목시펜-내성 MCF7 모델에서 종양 성장 억제(평균 종양 부피 (mm³) 대 시간) 실험의 결과를 비히클과 비교한 것을 도시한다. 화합물 (I-c) 단독으로 종양 성장을 감소시켰지만, 화합물 (I-c)와 팔보시클립의 병용은 화합물 (I-c) 단독과 비교하여 종양 성장의 개선된 억제를 초래하였다(113% 대 65%).

도 22는, 28일 동안 10 mg/kg 또는 30 mg/kg의 1일 1회 경구 투여량의 화합물 (I-c), 또는 팔보시클립(200 mg/kg, 2주 동안 1주에 2회 피하)와 연관된 ESR1(Y537S) PDX 모델에서 종양 성장 억제(평균 종양 부피(mm³) 대 시간) 실험의 결과를 도시한다. 10 mg/kg 또는 30 mg/kg 투여량에서, 화합물 (I-c)는 폴베스트란트에 비해 종양 ER α 수준을 더 많이 감소시켰고(79/88% 대 63%), 폴베스트란트에 비해 종양 성장의 억제를 개선시켰다(99/106% 대 62%).

도 23a 내지 23f는 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 CDK4/6 억제제 아베마시클립을 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 성장 억제 효과를 보여준다. 도 23a는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 화합물(I-c)의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 23b는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 아베마시클립이 세포 증식에 미치는 영향에 대한 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 23c는 아베마시클립을 첨가한 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동을 보여준다; 도 23d는 Bliss 독립 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 23e는 Loewe 부가성 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 23f는 최고 단일 제제 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다.

도 24a 및 24b는 단일 제제 단독에 비해 MCF7 세포에 대한 화합물 (I-c) 및 아베마시클립의 병용의 성장 억제 효과가 향상되었음을 입증하는 생-세포(live-cell) 영상 분석을 보여준다. 도 24a) 120시간에 걸쳐 대조군 세포에 비해 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화; 도 24b) 120시간 시점에서 대조군 세포 대비 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화.

도 25a 내지 25f는 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 mTOR 억제제 에베롤리무스를 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 성장 억제 효과를 보여준다. 도 25a는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 화합물 (I-c)의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 25b는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 에베롤리무스의 영향에 대한 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 25c는 에베롤리무스의 첨가에 따른 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동을 보여준다; 도 25d는 Bliss 독립 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 25e는 Loewe 부가성 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 25f는 최고 단일 제제 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다.

도 26a 내지 26d는 약물 단독으로 처리된 세포에 비해 MCF7(도 26a, 도 26b) 또는 T47D 세포(도 26c, 도 26d)

에 대한 화합물 (I-c)와 에베롤리무스의 병용의 향상된 성장 억제 효과를 입증하는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 도 26a는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 26b는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다. 도 26c는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 26d는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다.

도 27a 내지 27d는 약물 단독으로 처리된 세포에 비해 *ESRI* Y537S(도 27a, 도 27b) 또는 D538G(도 27c, 도 27d)를 지닌 T47D 세포에 대한 화합물 (I-c)와 에베롤리무스의 병용의 향상된 성장 억제 효과를 입증하는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 도 27a는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 27b는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다. 도 27c는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 27d는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다.

도 28은 화합물 (I-c), 에베롤리무스, 및 화합물 (I-c)와 에베롤리무스의 1일 1회 경구 투여와 연관된 종양 성장 억제 (TGI) 실험(평균 종양 부피 (mm^3) 대 시간)의 결과를 비히클과 비교한 것을 도시한다.

도 29a 내지 29f는 발광-기반 MCF7 세포 증식에서 PI3 키나제 억제제 알렐리십을 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 29a는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 화합물 (I-c)의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 29b는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 알렐리십의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 29c는 알렐리십 첨가와 함께 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동을 보여준다; 도 29d는 Bliss 독립 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 29e는 Loewe 부가성 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 29f는 최고 단일 제제 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다.

도 30a 내지 30d는 약물 단독으로 처리된 세포에 비해 MCF7(도 30a, 도 30b) 또는 T47D 세포(도 30c, 도 30d)에 대한 화합물 (I-c)와 알렐리십의 병용의 향상된 성장 억제 효과를 입증하는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 도 30a는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 30b는 120시간 시점에서 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다. 도 30c는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 30d는 120시간 시점에서 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다.

도 31은 화합물 (I-c), 알렐리십, 및 화합물 (I-c) 플러스와 연관된 종양 성장 억제(TGI)의 결과를 비히클과 비교한 것을 도시한다.

도 32a 내지 32f는 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 PI3 키나제 억제제 이나볼리십(GDC-0077)을 화합물 (I-c)과 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 32a는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 화합물 (I-c)의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 32b는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 GDC-0077의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 32c는 GDC-0077 첨가와 함께 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동을 보여준다; 도 32d는 Bliss 독립 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 32e는 Loewe 부가성 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 32f는 최고 단일 제제 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다.

도 33a 내지 33d는 약물 단독으로 처리된 세포에 비해 MCF7(도 33a, 도 33b) 또는 T47D 세포(도 33c, 도 33d)에 대한 화합물 (I-c)와 GDC-0077의 병용의 향상된 성장 억제 효과를 입증하는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 도 33a는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 33b는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화를 보여준다. 도 33c는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 33d는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화를 보여준다.

도 34a 내지 34f는 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 BCL2 억제제인 베네토클락스를 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 34a는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 화합물 (I-c)의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 34b는 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포(변화%)에 비해 세포 증식에 대한 베네토클락스의 효과의 투여량-반응 분석을 보여준다; 도 34c는 베네토클락스 첨가와 함께 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동을 보여준다; 도 34d는 Bliss 독립 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 34e는 Loewe 부가성 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다; 도 34f는 최고 단

일 제제 모델을 사용한 약물 병용 효능 분석을 보여준다.

도 35a 및 35b는 120시간(5일)에 걸쳐 DMSO-처리된 (대조군) 세포에 비해 화합물 (I-c), 베네토클락스 및 병용이 세포 성장에 미치는 성장 억제 효과가 향상되었음을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 도 35a는 시간 경과에 따라 대조군 세포에 비해 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화를 보여준다; 도 35b는 대조군 세포에 비해 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 서열 목록

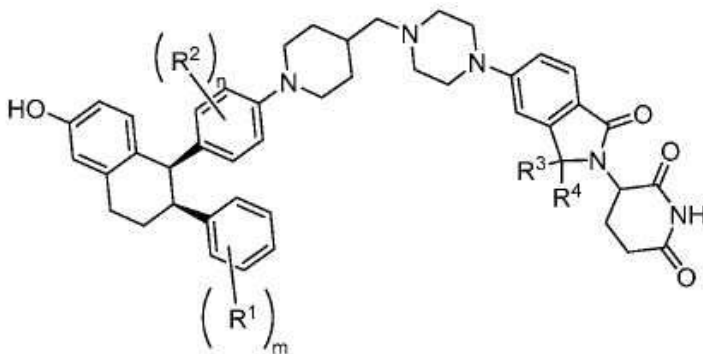
[0161] 안드로젠 수용체에서의 아미노산 돌연변이에 대한 모든 참조는 서열번호 1에 대해 상대적으로 번호가 매겨지며, 이는 하기에 제공된다:

10	20	30	40	50
MTMTLHTKAS	GMALLHQIQG	NELEPLNRPQ	LKIPLERPLG	EVYLDSSKPA
60	70	80	90	100
VYNYPEGAAY	EFNAAAAANA	QVYQGQTGLPY	GPGSEAAAFG	SNGLGGFPPL
110	120	130	140	150
NSVSPSPLML	LHPPPQLSPF	LQPHGQQVPY	YLENEPSGYT	VREAGPPAFY
160	170	180	190	200
RPNSDNRRQG	GRERLASTND	KGSMAMESAK	ETRYCAVCND	YASGYHYGVW
210	220	230	240	250
SCEGCKAFFK	RSIQGHNDYM	CPATNQCTID	KNRRKSCQAC	RLRKCYEVGM
260	270	280	290	300
MKGGIRKDRR	GGRMLKHKRQ	RDDGEGRGEV	GSAGDMRAAN	LWPSPLMIKR
310	320	330	340	350
SKKNSLALSL	TADQMSVALL	DAEPPILYSE	YDPTRPFSEA	SMMGLLTNLA
360	370	380	390	400
DRELVHMINW	AKRVPGFVDL	TLHDQVHLE	CAWLEILMIG	LVWRSMEHPG
410	420	430	440	450
KLLFAPNLLL	DRNQKCVVEG	MVEIFDMLLA	TSSRFRMMNL	QGEEFVCLKS
460	470	480	490	500
IILLNSGVYT	FLSSTLKSLE	EKDHIHRVLD	KITDTLIHLM	AKAGLTLQQQ
510	520	530	540	550
HQRLAQLLLI	LSHIRHMSNK	GMEHLYSMKC	KNVVPLYDLL	LEMLDAHRLH
560	570	580	590	
APTSRGGASV	EETDQSHLAT	AGSTSSHSLQ	KYYITGEAEG	FPATV

[0162] .

[0163] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 일 측면에서, 본 출원은 지방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 지방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물,



[0165] .

(I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[0166] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

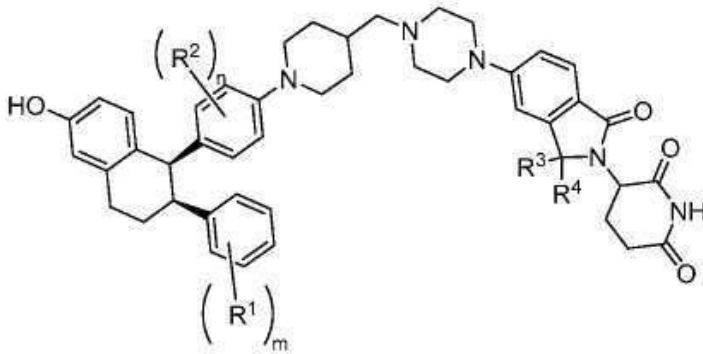
[0167] R^3 및 R^4 는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0168] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0169] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0170] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0171] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물,



[0172] (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[0173] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

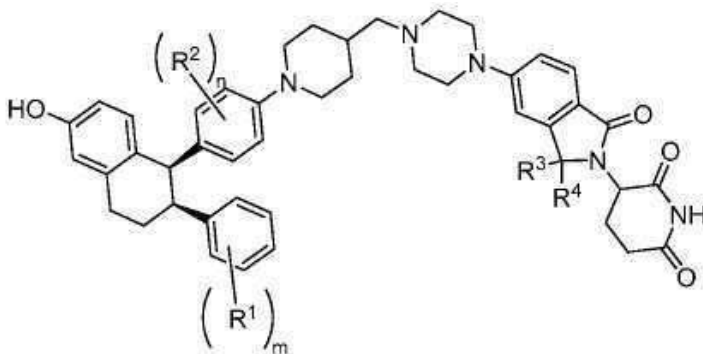
[0174] R^3 및 R^4 는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0175] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0176] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0177] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 돌연변이를 포함한다.

[0178] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물,

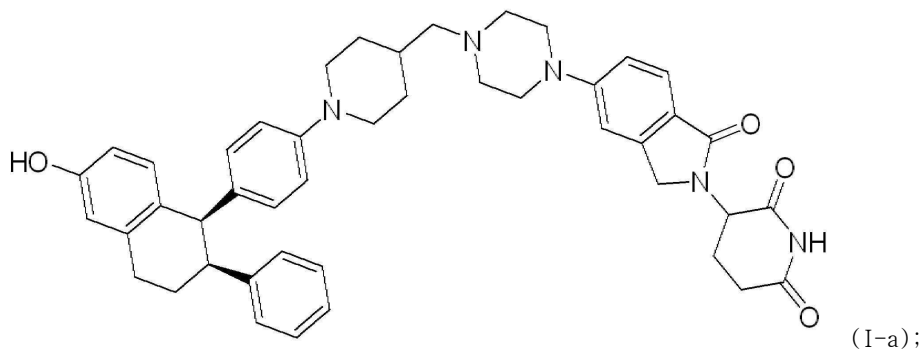


[0179] (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

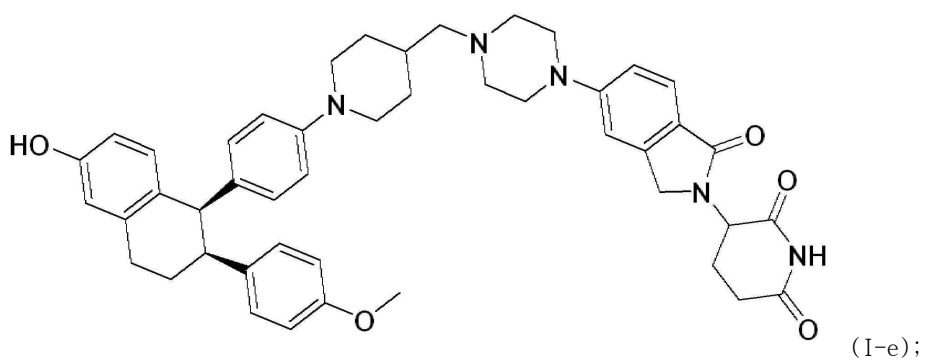
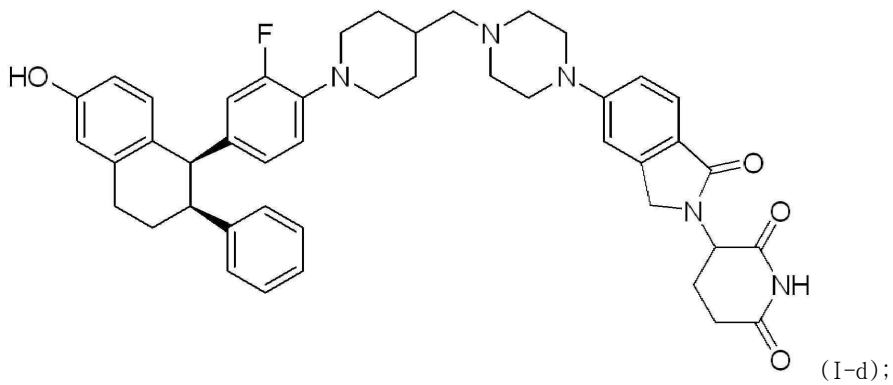
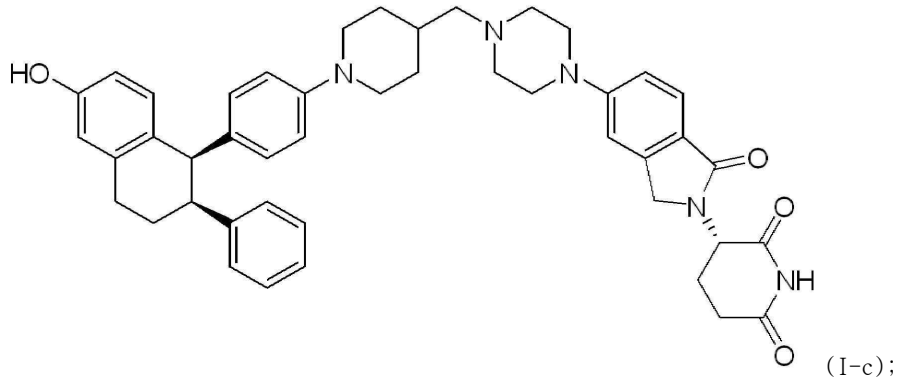
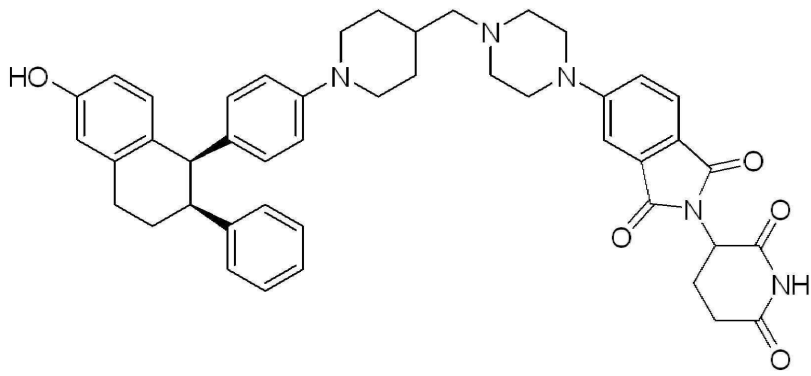
[0180] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진

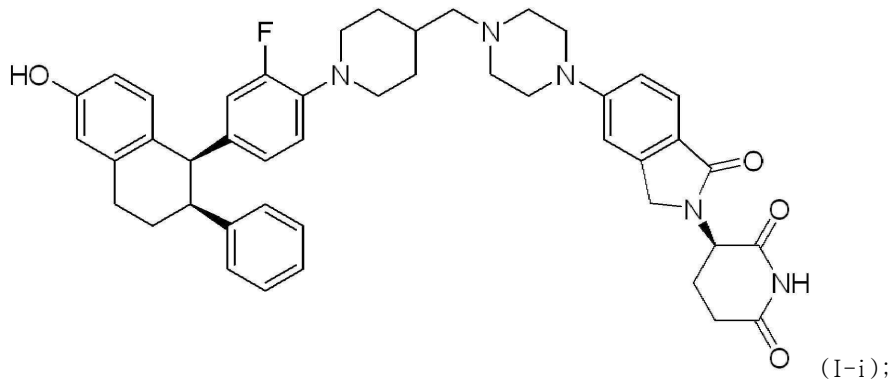
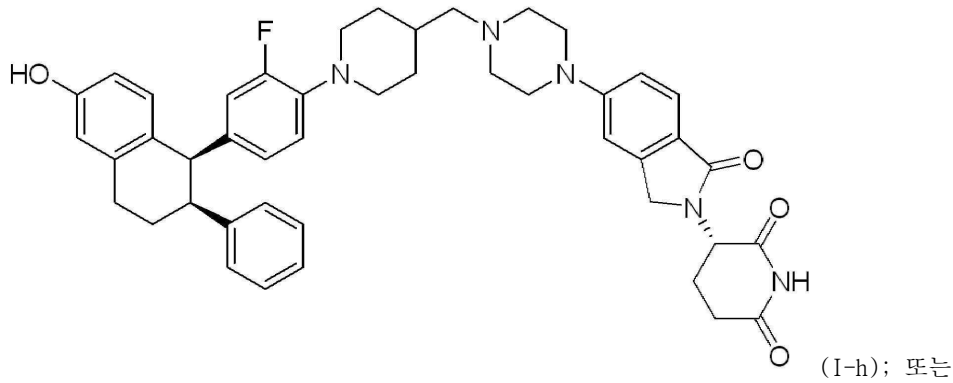
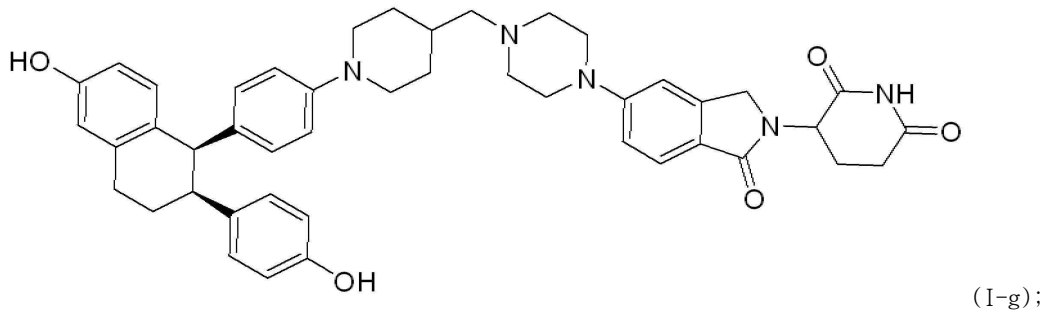
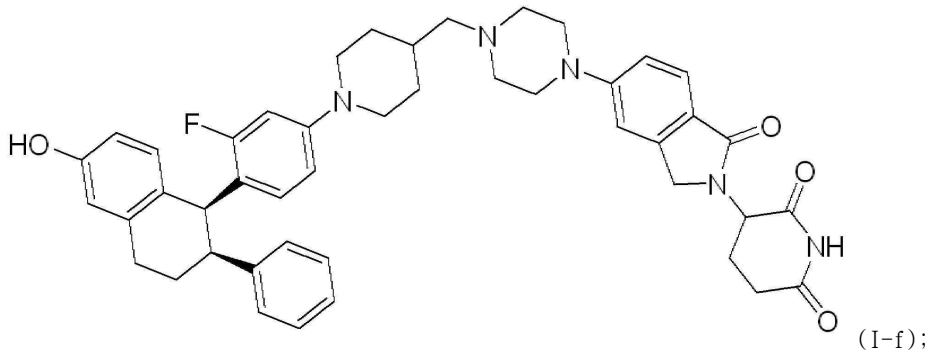
군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [0181] R^3 및 R^4 는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;
- [0182] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0183] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0184] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0185] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0186] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0187] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0188] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0189] 일부 실시예에서, 대상체는 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0190] 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다.
- [0191] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성이다.
- [0192] 일부 실시예에서, 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로 및 OR^5 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0193] 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 모두 수소이다.
- [0194] 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성한다.
- [0195] 일부 실시예에서, m 및 n은 각각 0이다. 일부 실시예에서, m 및 n은 각각 1이다. 일부 실시예에서, m 및 n 중 하나는 0이고, 다른 하나는 1이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, m은 0이고 n은 1이다. 또 다른 실시예에서, m은 0이고 n은 1이다.
- [0196] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:



[0197]





[0206] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0207] 일부 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0208] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 대상체에게 경구로 투여된다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 돌연변이를 포함한다.

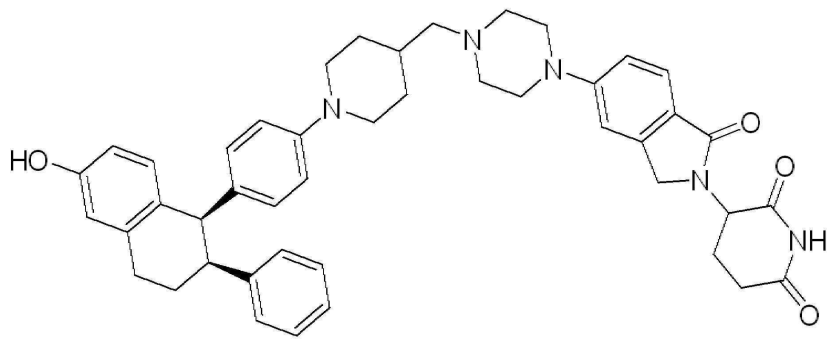
- [0209] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 대상체에게 경구로 투여된다.
- [0210] 일 측면에서, 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 대상체에게 경구로 투여된다. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 돌연변이를 포함한다.
- [0211] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 또는 동위원소 유도체에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 대상체에게 경구로 투여된다.
- [0212] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 모두 한 번에, 또는 2, 3 또는 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다.
- [0213] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 3 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 또는 약 40 mg이다.
- [0214] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 또는 약 40 mg이다.
- [0215] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0216] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 20 mg 내지 약 700 mg이다.
- [0217] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0218] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 120 mg이다.
- [0219] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 60 mg, 약 40 내지 약 70 mg, 약 50 내지 약 80 mg, 약 60 내지 약 90 mg, 약 70 내지 약 100 mg, 약 80 내지 약 110 mg, 약 90 내지 약 120 mg, 약 100 내지 약 130 mg, 약 110 내지 약 140 mg, 약 120 내지 약 150 mg, 약 130 내지 약 160 mg, 약 140 내지 약 170 mg, 약 150 내지 약 180 mg, 약 160 내지 약 190 mg, 약 170 내지 약 200 mg, 약 180 내지 약 210 mg, 약 190 내지 약 220 mg, 약 200 내지 약 230 mg, 약 210 내지 약 240 mg, 약 220 내지 약 250 mg, 약 230 내지 약 260 mg, 약 240 내지 약 270 mg, 약 250 내지 약 280 mg, 약 260 내지 약 290 mg, 약 270 내지 약 300 mg, 약 280 내지 약 310 mg, 약 290 내지 약 320 mg, 약 300 내지 약 330 mg, 약 310 내지 약 340 mg, 약 320 내지 약 350 mg, 약 330 내지 약 360 mg, 약 340 내지 약 370 mg, 약 350 내지 약 380 mg, 약 360 내지 약 390 mg, 또는 약 370 내지 약 400 mg이다.
- [0220] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 AUC_{TAU}가 약 3,500 ng*시간/mL, 약 3,600 ng*시간/mL, 약 3,700 ng*시간/mL, 약 3,800 ng*시간/mL, 약 3,900 ng*시간/mL, 약 4,000 ng*시간/mL, 약 4,100 ng*시간/mL, 약 4,200 ng*시간/mL, 약 4,300 ng*시간/mL, 약 4,400 ng*시간/mL, 약 4,500 ng*시간/mL, 약 4,600 ng*시간/mL, 약 4,700 ng*시간/mL, 약 4,800 ng*시간/mL, 약 4,900 ng*시간/mL, 또는 약 5,000 ng*시간/mL 초과가 되도록 한다.
- [0221] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 AUC_{TAU}가 약 3,500 ng*시간/mL 초과 및 약 4,000 ng*시간/mL 미만인 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 AUC_{TAU}가 약 3,600 ng*시간/mL 초과 및 약 4,100 ng*시간/mL 미만인 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 AUC_{TAU}가 약 3,700 ng*시간/mL 초과 및 약 4,200 ng*시간/mL 미만인 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 AUC_{TAU}가 약 3,800 ng*

은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 250 ng/mL 초과 및 약 270 ng/mL 미만이 되도록 한다.

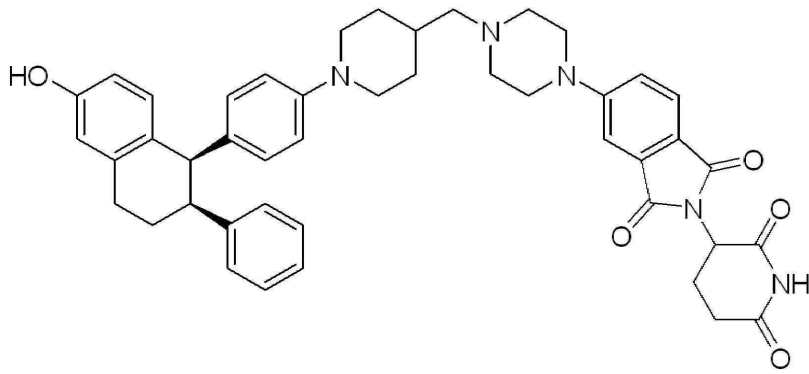
- [0225] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 214 ng/mL 초과 및 약 236 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 213 ng/mL 초과 및 약 237 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 212 ng/mL 초과 및 약 238 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 211 ng/mL 초과 및 약 239 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 210 ng/mL 초과 및 약 240 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 205 ng/mL 초과 및 약 245 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 200 ng/mL 초과 및 약 250 ng/mL 미만이 되도록 한다.
- [0226] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 223 ng/mL 초과 및 약 225 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 222 ng/mL 초과 및 약 226 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 221 ng/mL 초과 및 약 227 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 220 ng/mL 초과 및 약 228 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 219 ng/mL 초과 및 약 229 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 218 ng/mL 초과 및 약 230 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 217 ng/mL 초과 및 약 231 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 216 ng/mL 초과 및 약 232 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 215 ng/mL 초과 및 약 233 ng/mL 미만이 되도록 한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 평균 15일차 C_{max} 가 약 214 ng/mL 초과 및 약 234 ng/mL 미만이 되도록 한다.
- [0227] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제로 제형화된다. 일 실시예에서, 정제는 화학식 (I)의 화합물 및, 선택적으로, 유효제; 계면활성제; 결합제; 붕해제; 활택제; 및 윤활제 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시예에서, 유효제는 하이프로멜로스다. 일부 실시예에서, 계면활성제는 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트이다. 일부 실시예에서, 결합제는 미정질 셀룰로스 또는 락토스 모노하이드레이트이다. 일부 실시예에서, 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이다. 일부 실시예에서, 활택제는 실리콘 디옥사이드이다. 일부 실시예에서, 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨이다. 일부 실시예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 섭식 상태이다. 일부 실시예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 공복 상태이다.
- [0228] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계, 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0229] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 상기 방법은 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0230] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법을 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 치료는 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0231] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암 치료를 위한 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 포함하는 병용에 관한 것이다.
- [0232] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제

억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 또는 VEGF 트랩 항체이다.

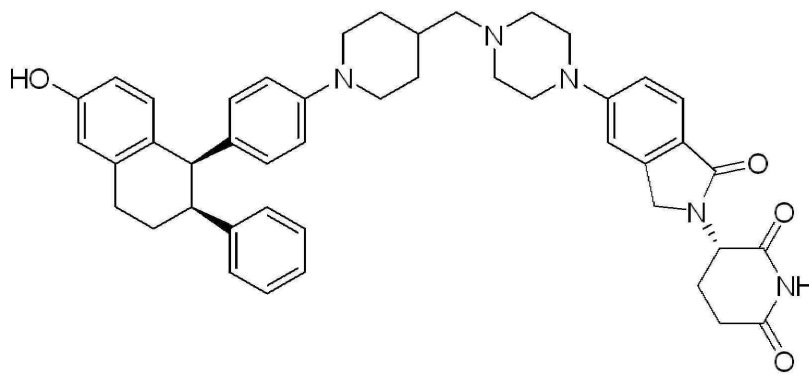
- [0233] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제이다.
- [0234] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 쟈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 랄록시펜, 알렐리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)이다.
- [0235] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 또는 팔보시클립이다.
- [0236] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 팔보시클립이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 아베마시클립이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 에베롤리무스이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 알렐리십이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 GDC-0077이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 베네토클락스이다.
- [0237] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 전에 일어난다.
- [0238] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 적어도 30분 전에 발생한다.
- [0239] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후에 발생한다.
- [0240] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물이 투여된 후 적어도 30분에 발생한다.
- [0241] 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료 방법을 위한, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고 팔보시클립의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 일부 실시예에서, 팔보시클립의 치료적 유효량은 대상체에 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립의 치료적 유효량은 60 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg이다. 일부 실시예에서, 팔보시클립은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 팔보시클립을 사용하는 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 화학식 (I)의 화합물을 사용하고 이어서 휴약하는 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 팔보시클립의 투여가 필요한 대상체에게 이를 투여하는 것은 대상체가 섭식 상태일 때 발생한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 팔보시클립의 투여가 필요한 대상체에게 이를 투여하는 것은 대상체가 공복 상태일 때 발생한다.
- [0242] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하며 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



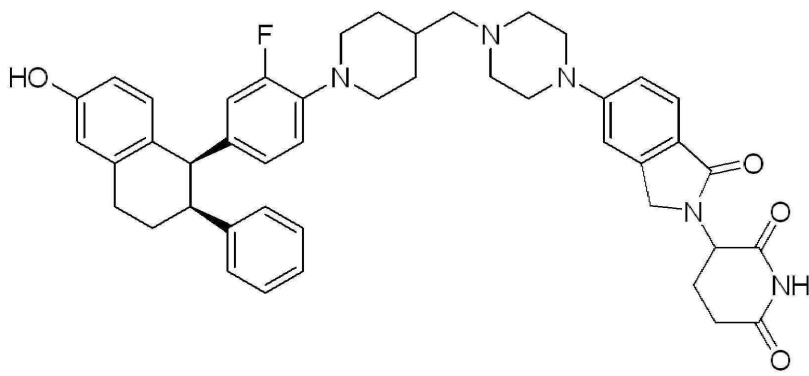
[0243] (I-a);



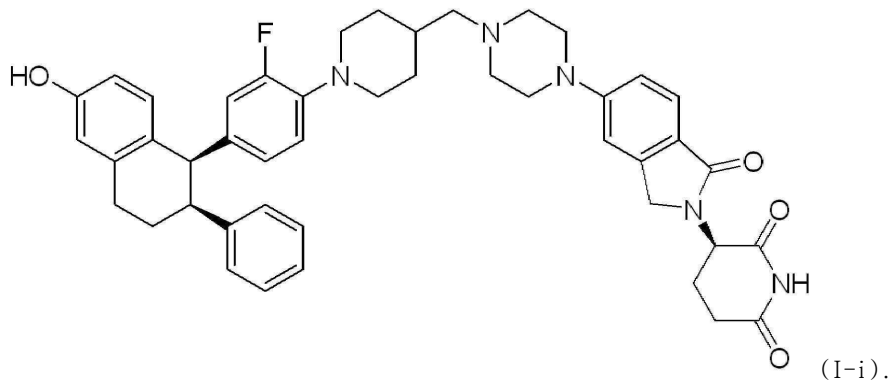
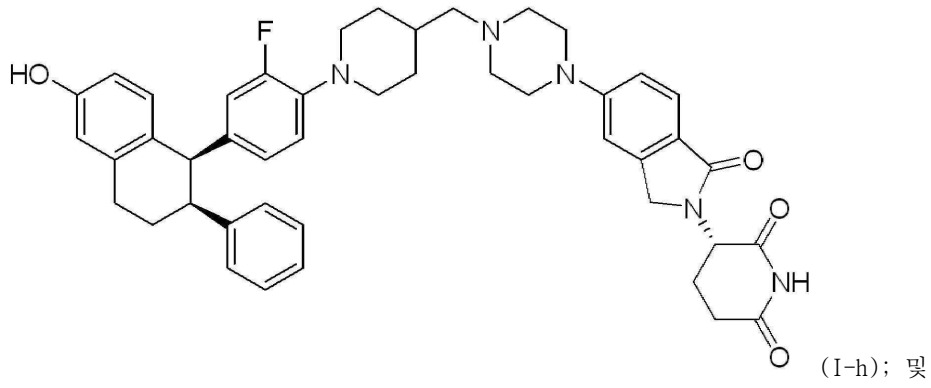
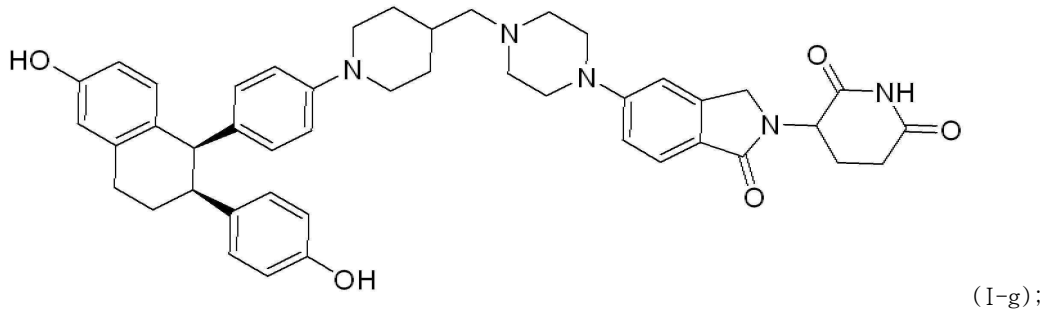
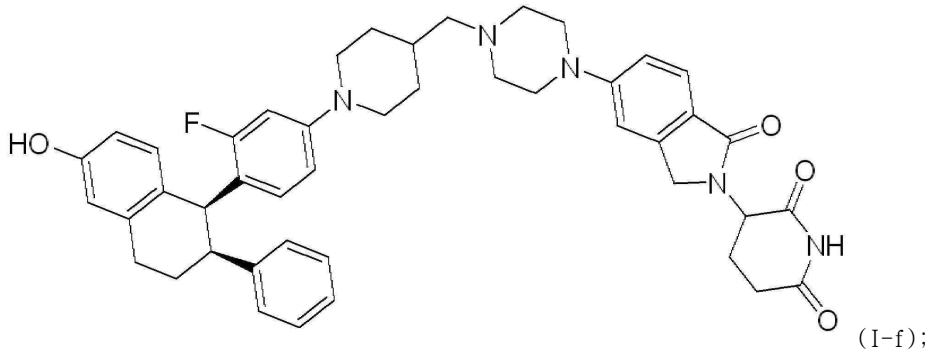
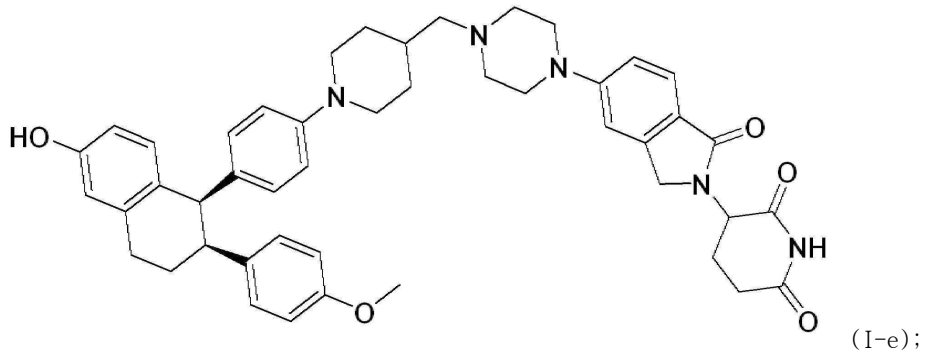
[0244] (I-b);



[0245] (I-c);

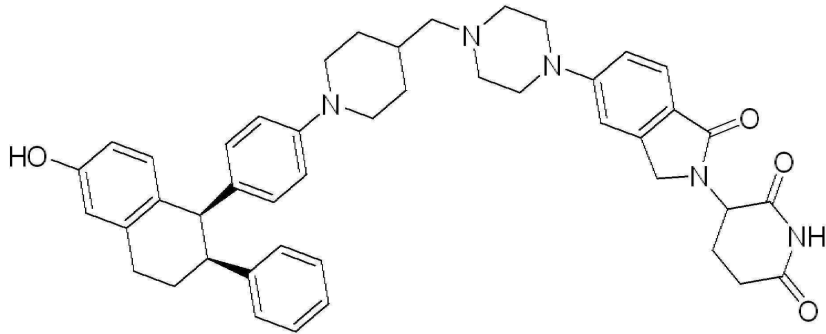


[0246] (I-d);

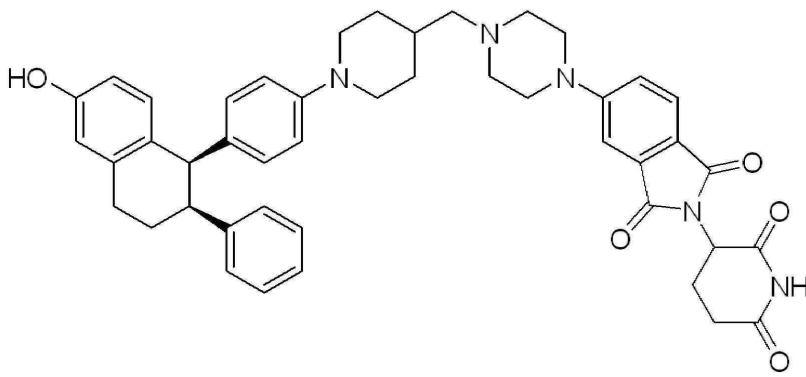


[0252] 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

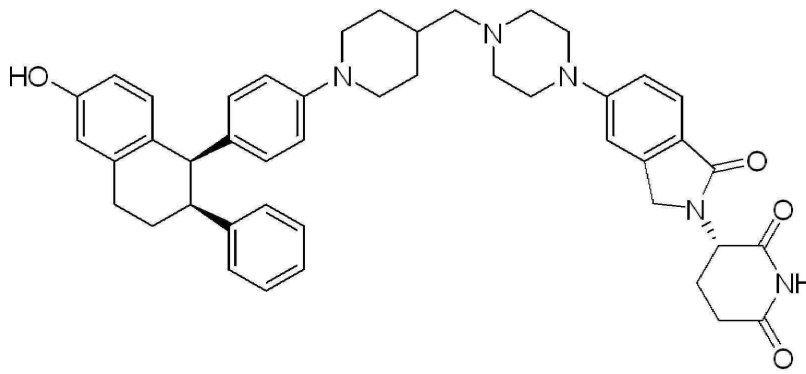
[0253] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



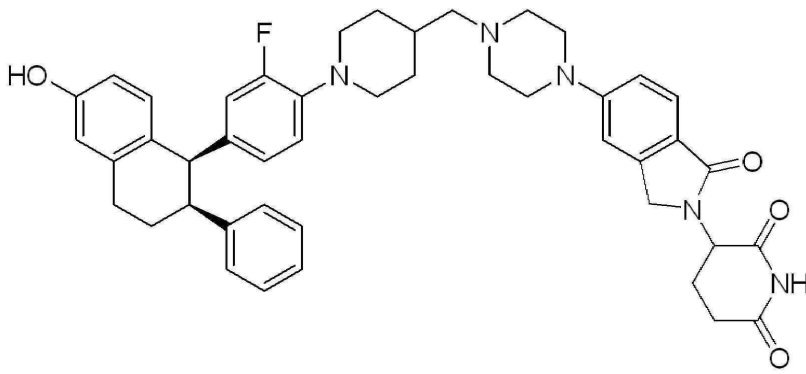
(I-a);



(I-b);

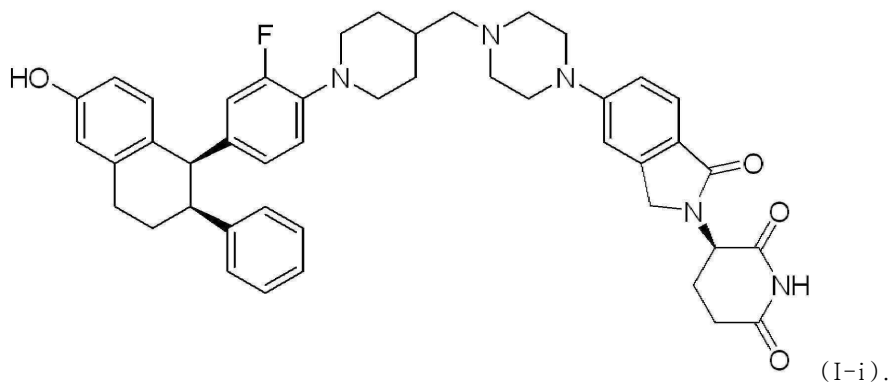
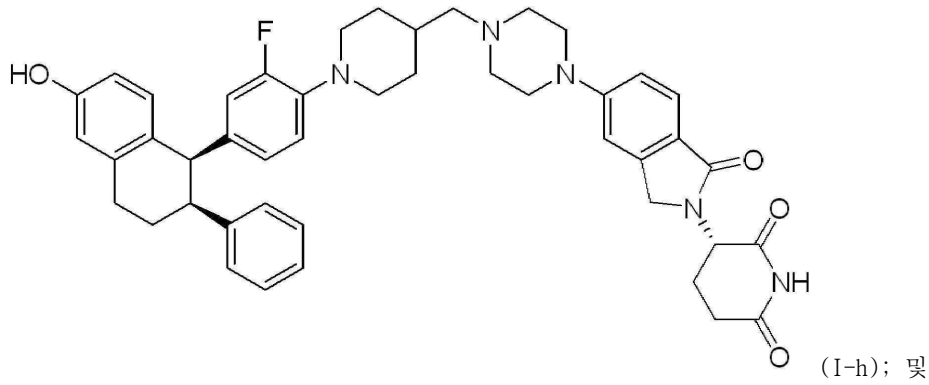
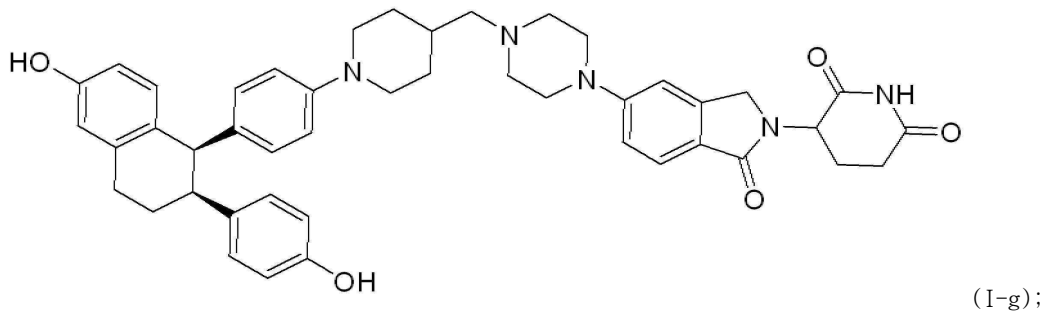
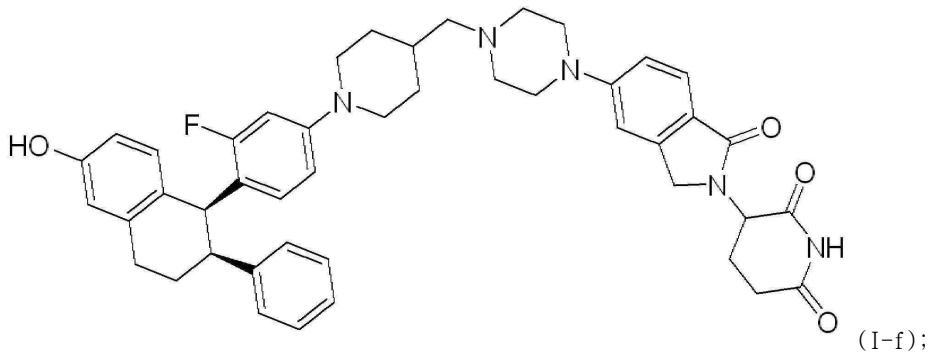
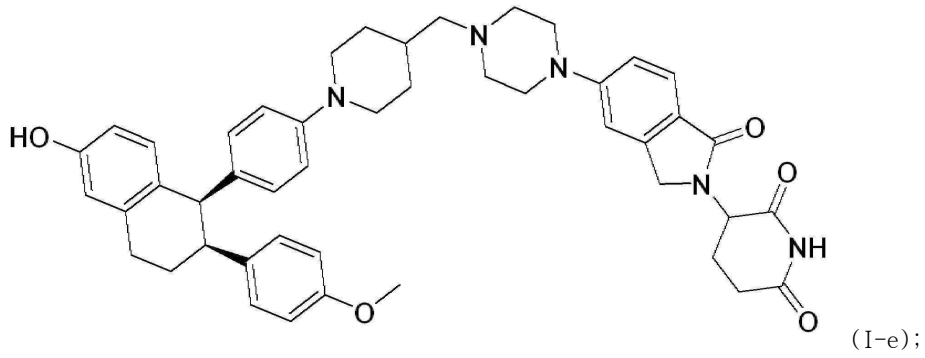


(I-c);



(I-d);

[0257]



[0263] 일 측면에서, 본 출원은, 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화

화합물 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), 및 (I-i)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0264] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고; 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), 및 (I-i)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0265] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물이다.

[0266] 일부 실시예에서, 대상체는 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

[0267] 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다.

[0268] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성이다.

[0269] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 모두 한 번에, 또는 2, 3 또는 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다.

[0270] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0271] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 60 mg, 약 40 내지 약 70 mg, 약 50 내지 약 80 mg, 약 60 내지 약 90 mg, 약 70 내지 약 100 mg, 약 80 내지 약 110 mg, 약 90 내지 약 120 mg, 약 100 내지 약 130 mg, 약 110 내지 약 140 mg, 약 120 내지 약 150 mg, 약 130 내지 약 160 mg, 약 140 내지 약 170 mg, 약 150 내지 약 180 mg, 약 160 내지 약 190 mg, 약 170 내지 약 200 mg, 약 180 내지 약 210 mg, 약 190 내지 약 220 mg, 약 200 내지 약 230 mg, 약 210 내지 약 240 mg, 약 220 내지 약 250 mg, 약 230 내지 약 260 mg, 약 240 내지 약 270 mg, 약 250 내지 약 280 mg, 약 260 내지 약 290 mg, 약 270 내지 약 300 mg, 약 280 내지 약 310 mg, 약 290 내지 약 320 mg, 약 300 내지 약 330 mg, 약 310 내지 약 340 mg, 약 320 내지 약 350 mg, 약 330 내지 약 360 mg, 약 340 내지 약 370 mg, 약 350 내지 약 380 mg, 약 360 내지 약 390 mg, 또는 약 370 내지 약 400 mg이다.

[0272] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제로 제형화된다.

[0273] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물, 화학식 (I-b), 화학식 (I-c), 화학식 (I-d), 화학식 (I-e), 화학식 (I-f), 화학식 (I-g), 화학식 (I-h), 화학식 (I-i), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이고, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, VEGF 트랩 항체, SHR6390, 트리라스클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켐시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 데모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 알록시펜, 알렐리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가

로 포함한다.

[0274] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물, 화학식 (I-b), 화학식 (I-c), 화학식 (I-d), 화학식 (I-e), 화학식 (I-f), 화학식 (I-g), 화학식 (I-h), 화학식 (I-i), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이고, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, VEGF 트랩 항체, SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 과조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 랄록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0275] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 치료는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물, 화학식 (I-b), 화학식 (I-c), 화학식 (I-d), 화학식 (I-e), 화학식 (I-f), 화학식 (I-g), 화학식 (I-h), 화학식 (I-i), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이고, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, VEGF 트랩 항체, SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 과조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 랄록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)인 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0276] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가 항암제의 치료적 유효량을 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물, 화학식 (I-b), 화학식 (I-c), 화학식 (I-d), 화학식 (I-e), 화학식 (I-f), 화학식 (I-g), 화학식 (I-h), 화학식 (I-i), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이고, 여기서 적어도 하나의 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, VEGF 트랩 항체, SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 과조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 랄록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)이다.

[0277] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제이다.

[0278] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십(GDC-0077), 또는 팔보시클립이다.

[0279] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 팔보시클립이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 아베마시클립이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 알펠리십이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 GDC-0077이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 에베롤리무스이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 베네토클락스이다.

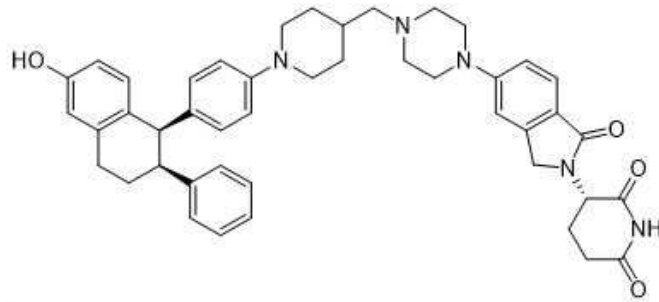
[0280] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 전에 일어난다.

[0281] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 적어도 30분 전에 발생한다.

[0282] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후에 발생한다.

[0283] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후 적어도 30분에 발생한다.

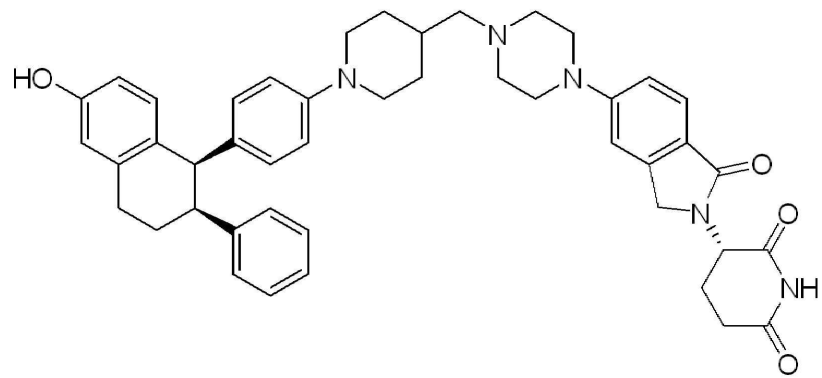
[0284] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:



[0285] (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회, 경구 투여하는 단계, 및

[0286] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계. 일부 실시예에서, 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

[0287] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:



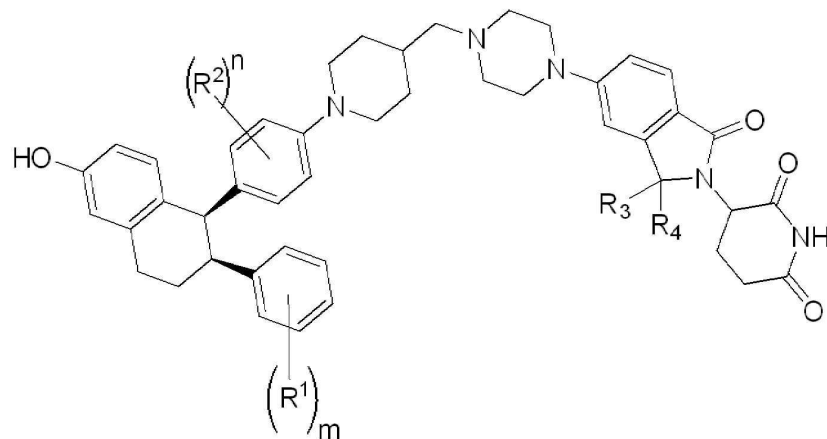
[0288] (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회, 경구 투여하는 단계, 및

[0289] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계.

[0290] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I-c)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0291] (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회, 경구 투여하는 단계, 및

- [0292] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계.
- [0293] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I-c)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 치료는 하기 단계를 포함한다:
- [0294] (i) 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 1일 1회, 경구 투여하는 단계, 및
- [0295] (ii) 팔보시클립을 1일 1회 경구 투여하는 단계.
- [0296] 일부 실시예에서, 대상체는 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0297] 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다.
- [0298] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성이다.
- [0299] 일부 실시예에서, 화학식 (I-c)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0300] 일부 실시예에서, 팔보시클립의 치료적 유효량은 60 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg이다. 일부 실시예에서, 팔보시클립은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 팔보시클립을 사용하는 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복된다.
- [0301] 일부 실시예에서, 화학식 (I-c)의 화합물은 최대 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 최대 연속 7일 동안 휴약하며, 여기서 화학식 (I-c)의 화합물을 사용하여 치료한 후 휴약하는 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 반복된다.
- [0302] 일부 실시예에서, 대상체는 섭식 상태이다.
- [0303] 일부 실시예에서, 대상체는 공복 상태이다.
- [0304] 일부 실시예에서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-c)의 화합물의 투여 전에 일어난다.
- [0305] 일부 실시예에서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-c)의 화합물의 투여의 적어도 30분 전에 발생한다.
- [0306] 일부 실시예에서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-c)의 화합물의 투여 후에 발생한다.
- [0307] 일부 실시예에서, 팔보시클립의 투여는 화학식 (I-c)의 화합물의 투여의 적어도 30분 후에 발생한다.
- [0308] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 대상체의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 하기 단계를 포함한다:
- [0309] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및



- [0310] 화학식 (I)의 화합물, (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 투여하는 단계, 여기서:

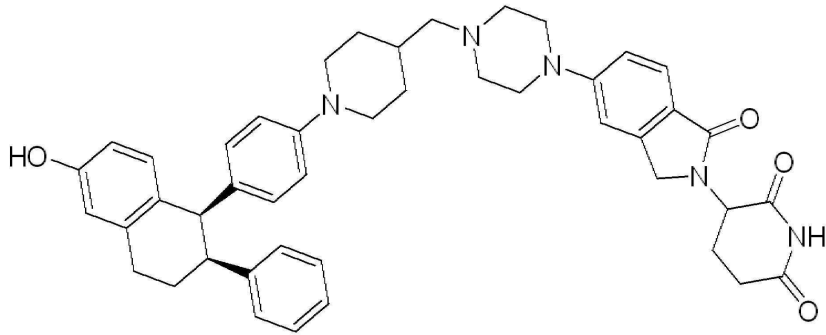
- [0311] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN, $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0312] R^3 및 R^4 는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;
- [0313] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0314] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0315] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0316] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0317] 일 측면에서, 본 출원은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서:
- [0318] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN, $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0319] R^3 및 R^4 는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;
- [0320] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0321] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0322] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0323] 유방암 대상체의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0324] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및
- [0325] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서,
- [0326] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0327] 일 측면에서, 본 출원은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서:
- [0328] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN, $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0329] R^3 및 R^4 는 모두 수소가거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;
- [0330] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0331] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0332] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0333] 유방암 대상체의 하위집단에서 유방암의 치료를 사용하기 위한 것으로서, 치료는 하기 단계를 포함한다:
- [0334] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및
- [0335] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서,
- [0336] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0337] 일부 실시예에서, 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태는 D538G, E380Q, V422del, 및 L536P로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함한다.

[0338] 일부 실시예에서, 대상체의 ER 바이오마커 상태는 ctDNA 분석, 형광 제자리 혼성화, 면역조직화학, PCR 분석, 또는 서열분석에 의해 결정된다.

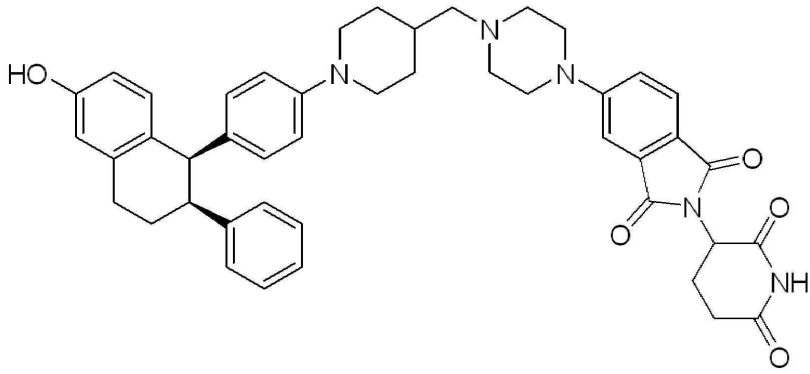
[0339] 일부 실시예에서, 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체로부터 유래된 혈액 샘플에서 결정된다.

[0340] 일부 실시예에서, 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체의 종양으로부터 유래된 고형 생검에서 결정된다.

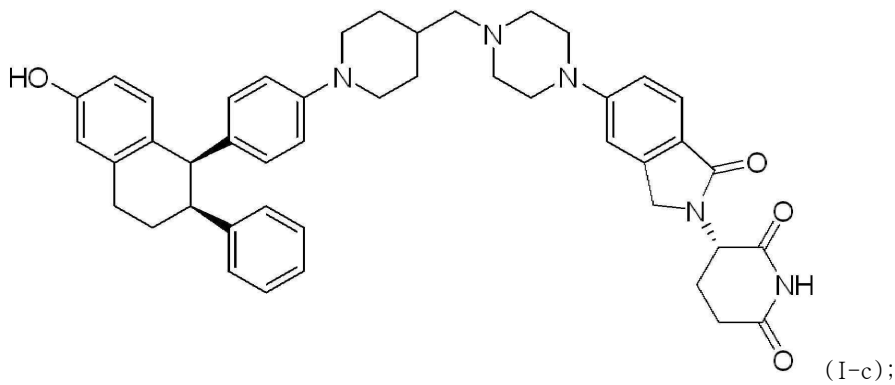
[0341] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



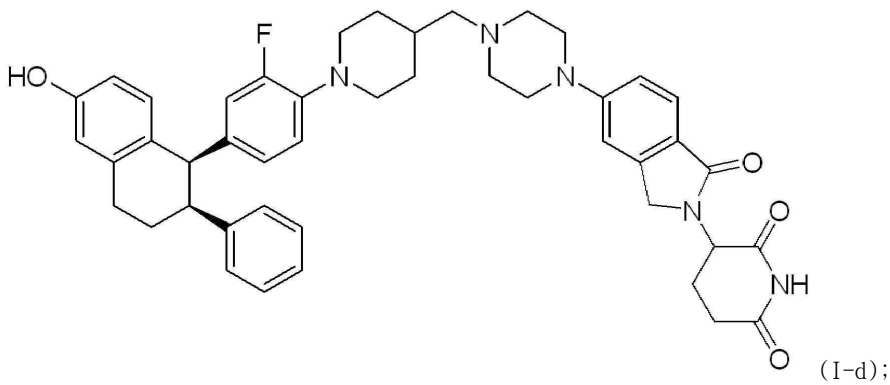
[0342]



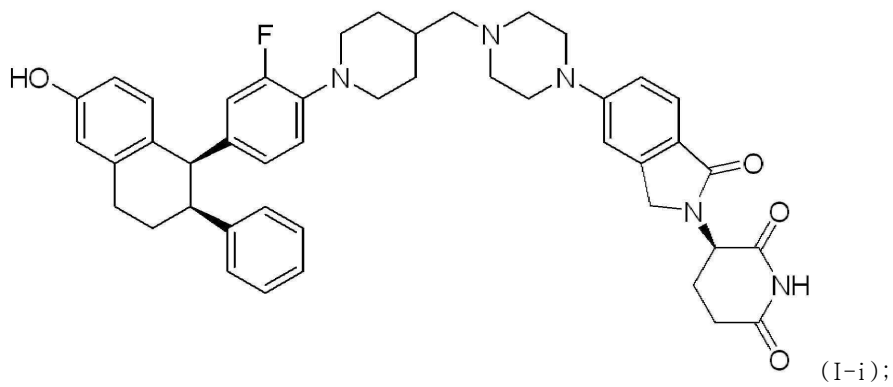
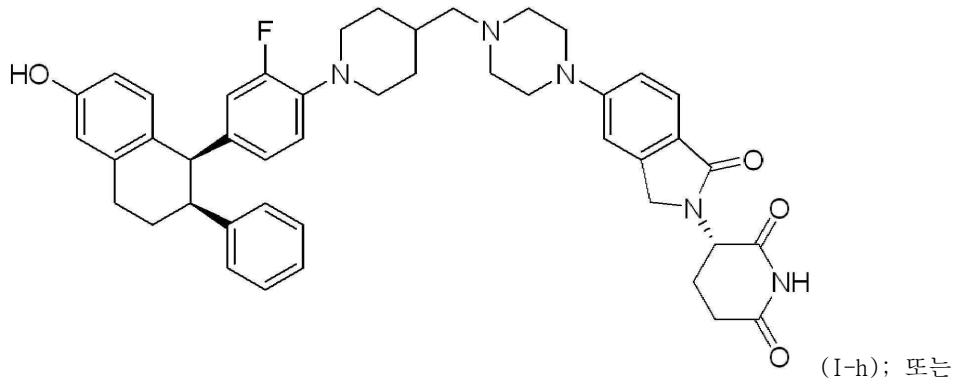
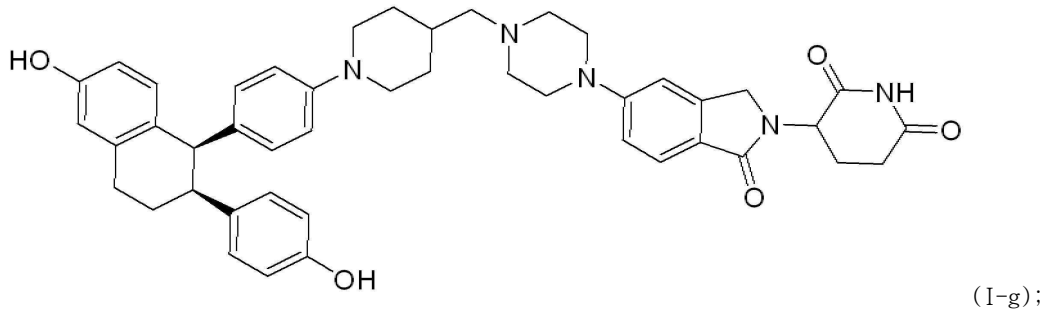
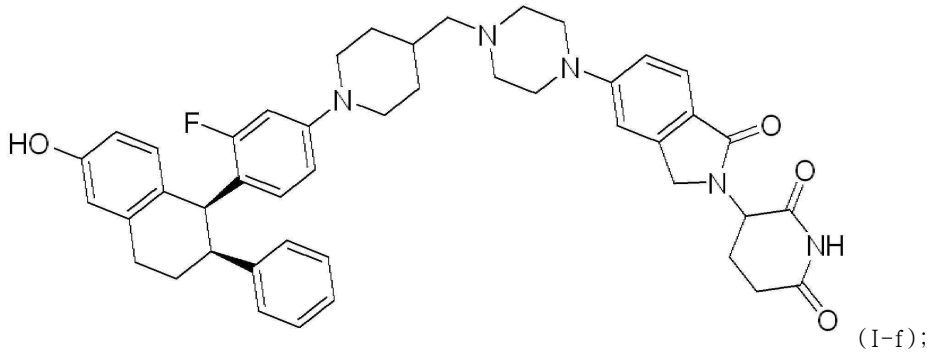
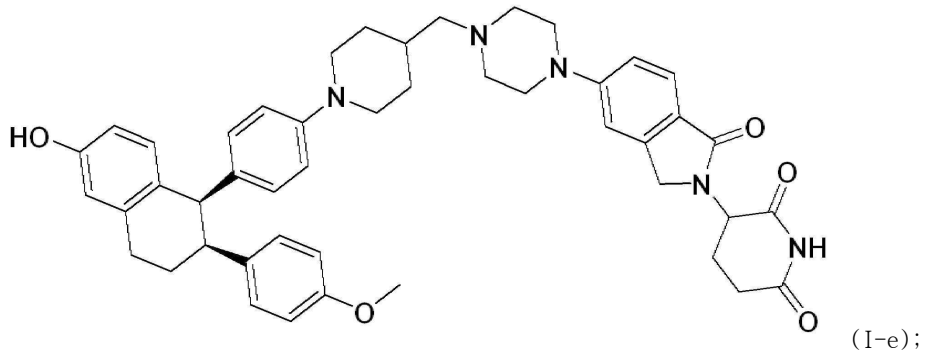
[0343]



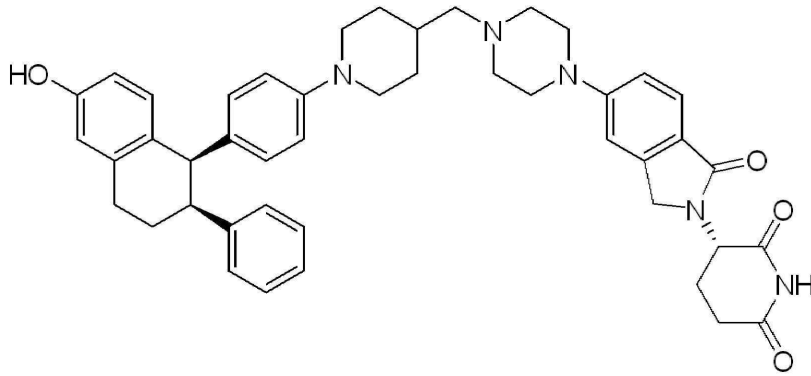
[0344]



[0345]



[0351] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물
 [0352] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은



[0353]
 [0354] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0355] 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다.
 [0356] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성이다.

[0357] 일부 실시예에서, 상기 방법은 적어도 하나의 추가 항암제의 투여를 추가로 포함한다.

[0358] 일부 실시예에서, 추가 항암제는 FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0359] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 CDK 4/6 억제제이다.

[0360] 일부 실시예에서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 파조파닙, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베마시주맙, 고세렐린 아세테이트, 칼록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(Enhertu), 또는 에리블린(할라벤)이다.

[0361] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 알펠리십, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십(GDC-0077), 또는 팔보시클립이다.

[0362] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 팔보시클립이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 아베마시클립이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 알펠리십이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 GDC-0077이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 에베롤리무스이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 추가 항암제는 베네토클락스이다.

[0363] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 전에 일어난다.

[0364] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 적어도 30분 전에 발생한다.

[0365] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후에 발생한다.

[0366] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 투여는 화학식 (I)의 화합물의 투여 후 적어도 30분에 발생한다.

[0367] 정의

[0368] "H"는 수소를 지칭한다.

[0369] 할로겐 또는 "할로"는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 또는 요오드(I)를 지칭한다.

[0370] "C₁-C₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 지칭한다. (C₁-C₆) 알킬

기의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 및 이소헥실을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0371] " C_3 - C_6 사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 단환 포화 탄소 고리, 즉 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실 모이어티를 의미한다.

[0372] 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 본원에서 사용되는, "약학적으로 허용되는 염"은 화학식 (I)의 화합물의 염 형태뿐만 아니라 하나 이상의 물 분자가 존재하는 염 형태의 수화물을 의미한다. 이러한 염 및 수화된 형태는 화학식 (I)의 화합물의 생물학적 활성을 유지하며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아니다, 즉, 존재하는 경우 최소의 독성 효과를 나타낸다. 대표적인 "약학적으로 허용되는 염"은, 예를 들어 다음을 포함한다: 아세트레이트, 암소네이트(4,4-디아미노스티벤-2,2-디설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조네이트, 중탄산염, 중황산염, 중주석산염, 보레이트, 브롬화물, 부티레이트, 칼슘, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 탄산염, 염화물, 시트르산염, 클라불라리에이트, 디히드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마르산염, 글루캡트산염, 글루콘산염, 글루타메이트, 글리콜릴타사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레스르시네이트, 히드라바민, 브롬화수소산염, 염산염, 히드록시나프토에이트, 요오드화물, 이소티오네이트, 젯산염, 락토비오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레산염, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브롬화물, 메틸질화물, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 질산염, N-메틸글루카민 암모늄 염, 3-히드록시-2-나프토에이트, 올레산염, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-히드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 인산염/이인산, 피크레이트, 폴리갈락투론산염, 프로피온산, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙신네이트, 황산염, 설포살리실레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르타르산염, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오디드, 및 발레레이트 염과 같은, 수용성 및 불용성 염.

[0373] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만 물리적 및/또는 화학적 특성은 상이한 염 및/또는 화합물을 지칭한다. 구조적 상이점은 구성(기하학적 이성질체) 또는 편광된 광의 평면을 회전시키는 능력(입체 이성질체)일 수 있다. 입체 이성질체와 관련하여, 화학식 (I)의 화합물의 염은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 라세미체, 라세미 혼합물로서, 그리고 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다.

[0374] 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 수화물과 같은 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다.

[0375] "용매화물"은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 첨가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 용매 분자의 고정된 물비를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올산염이다. 수화물은, 물이 그의 분자 상태를 H_2O 로서 보유하는 물질 중 하나와 물의 하나 이상의 분자의 조합에 의해 형성되며, 이러한 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다. 수화물에서, 물 분자는 분자간 힘, 특히 수소 가교에 의해 이차 원자가를 통해 부착된다. 고체 수화물은 소위 결정수로서 물을 화학양론적 비율로 함유하며, 여기에서 물 분자는 이의 결합 상태와 관련하여 균등할 필요는 없다. 수화물의 예는 세스퀴수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물이다. 본 발명의 화합물의 염의 수화물도 마찬가지로 적합하다.

[0376] 화합물이 용액 또는 슬러리로부터 결정화되는 경우, 이는 상이한 공간 격자(이 성질은 "다형성"으로 지칭됨)로 결정화되어 상이한 결정 형태를 갖는 결정을 형성할 수 있으며, 이들 각각은 "다형체"로 알려져 있다. 본원에서 사용되는 "다형체"는 화학식 (I)의 화합물의 결정 형태를 지칭하고, 여기에서 분자는 3차원 격자 부위에 국소화된다. 화학식 (I)의 화합물의 상이한 다형체는 용해도 및 용해율, 실제 비중, 결정 형태, 측정 모드, 유동성 및/또는 고체 상태 안정성 등과 같은 하나 이상의 물리적 특성에서 서로 상이할 수 있다.

[0377] 본원에서 지칭되는 "동위원소 유도체"는 (화합물의 하나 이상의 원자에 대해) 하나 이상의 안정한 동위원소로 동위원소적으로 농축되거나 표지된 화학식 (I)의 화합물에 관련된다. 따라서, 본 출원에서, 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어, 중수소(2H 또는 D) 또는 탄소-13(^{13}C)과 같은 하나 이상의 원자로 동위원소적으로 농축되거나 표지된 화합물을 포함한다.

[0378] 본원에서 사용되는, 용어 "약학적으로 허용되는 전구약물"은, 가능한 경우, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 갖는 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화학식 (I)의 화합물의 전구약물을 지칭하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하고, 의도된 용도에 효과적일 뿐만 아니라

라, 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 쌍성이온(zwitterionic) 형태를 포함한다.

[0379] 본원에서 사용되는, "전구약물"은 대사 수단에 의해(예를 들어, 가수분해에 의해) 생체 내에서 전환되어 본 발명의 화학식으로 기술된 임의의 화합물을 제공할 수 있는 화합물을 의미한다. 다양한 형태의 전구약물은, 예를 들어, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, 등의 (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, 등의 (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 1 13-191 (1991); Bundgaard, 등의, Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1 -38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi 및 Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); 및 Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002)에 논의된 바와 같이 당 기술분야에 알려져 있다.

[0380] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 전구약물을 함유하는 약학 조성물 및 이의 투여를 통한 장애의 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 유리 아미노기, 아미도기, 히드록시기 또는 카르복실기를 갖는 본 발명의 화합물은 전구약물로 변환될 수 있다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의)의 아미노산 잔기 또는 폴리펩티드 사슬이 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노기, 히드록시기 또는 카르복실산기에 공유 결합된다. 아미노산 잔기는 3개의 문자 기호에 의해 일반적으로 지정된 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 테모신, 이소테모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르티닌 및 메티오닌 설폰을 또한 포함한다. 전구약물의 추가 유형이 또한 포함된다. 예를 들어, 유리 카르복실기는 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 유리 히드록시기는, Advanced Drug Delivery Reviews(1996, 19, 1 15)에 개략된 바와 같이, 헤미숙신산염, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시 카르보닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는 기를 사용하여 유도체화될 수 있다. 히드록시기 및 아미노기의 카르바메이트 전구약물이 또한 포함되고, 카르보네이트 전구약물, 히드록시기의 설페이트 에스테르 및 설포네이트 에스테르가 또한 포함된다. (아실 옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 히드록시기의 유도체화가 또한 포함되며, 여기에서 아실기는 에테르, 아민 및 카르복실산 작용기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 기로 선택적으로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 아실기는 전술한 바와 같이 아미노산 에스테르이다. 이 유형의 전구 약물은 J. Med. Chem. 1996, 39, 10에 기술되어 있다. 유리 아민은 또한 아마이드, 설폰아미드 또는 포스폰아미드로서 유도체화될 수 있다. 이들 전구약물 모이어티 모두는 에테르, 아민 및 카르복실산 작용기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 기를 포함할 수 있다. 본 발명에서의 치환기 및 변수의 조합은 안정한 화합물의 형성을 초래하는 것만을 고려한다.

[0381] 전이성 유방암 또는 전이는, 유방 및 인접 림프절을 넘어 신체의 다른 부위, 예를 들어, 뼈, 간, 폐, 뇌까지 퍼진 유방암을 지칭한다(<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer>.)

[0382] 국소 진행성 유방암(LABC)은 미국 국립 종합 암 네트워크(U.S. National Comprehensive Cancer Network)에 의해, 원격 전이가 없는 상태에서 가장 많이 진행된 유방 종양을 특징으로 하는 유방암의 하위 집합으로서 정의되며, 여기에서 종양의 크기는, 국소 림프절병증에서는 5 cm를 초과하고; 국소 림프절병증과 관계없는 경우, 흉벽이나 피부, 또는 둘 모두(궤양 또는 위성 결절 포함)로 직접 확장된 임의의 크기; 종양 단계에 관계없이 국소 림프절병증(임상적으로 고정되거나 멍친 액와 림프절 또는 쇄골하, 쇄골상 또는 내부 유방 림프절병증)의 존재이다. (Garg e등의 Curr Oncol. 2015 Oct; 22(5): e409-e410; National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015.)

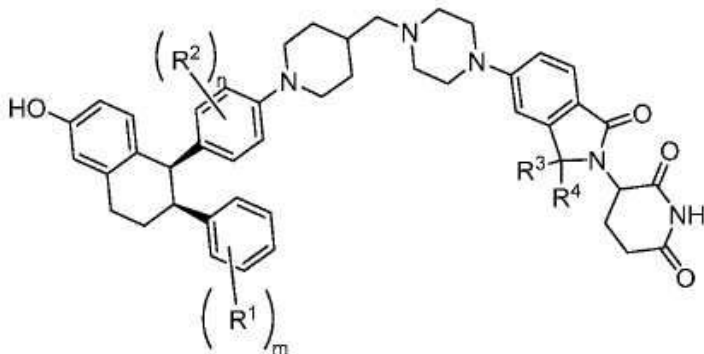
[0383] 본원에서 사용되는, ER+, 에스트로겐 수용체 양성, 호르몬 에스트로겐에 결합하는 수용체 단백질을 갖는 유방암 세포를 지칭한다. ER+인 암세포는 에스트로겐의 성장을 필요로 할 수 있고, 에스트로겐의 결합 및 작용을 차단하는 물질로 치료될 때 성장이 중단되거나 사멸할 수 있다. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/44404>.)

[0384] 본원에서 사용되는, HER2-, 인간 표피 성장 인자 수용체 2는 표면에 HER2라고 불리는 단백질의 많은 양을 갖지 않는 유방암 세포를 지칭한다. 정상 세포에서, HER2는 세포 성장의 조절을 돕는다. HER2-인 암세포는 표면에 많은 양의 HER2를 갖는 암세포보다 더 느리게 성장할 수 있고, 재발하거나 신체의 다른 부위로 확산될 가능성이 더 적다. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>.)

- [0385] 본원에서 사용되는, "치료하는"은 질환, 병태 또는 장애에 대항하기 위한 대상체의 관리 및 치료를 기술하며, 증상 또는 합병증을 감소시키거나 완화시키는 것, 또는 질환, 병태 또는 장애를 제거하는 것을 포함한다.
- [0386] 본원에서 사용되는, "예방하는"은 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 시작을 막는 것을 기술한다.
- [0387] "투여"는 화학식 (I)의 화합물과 같은 제제를 대상체에게 도입하는 것을 지칭한다. 관련 용어 "투여하는" 및 "~의 투여"(및 문법적 등가물)는, 의료 전문가에 의한 대상체에 대한 투여, 또는 대상체에 의한 자가 투여일 수 있는 직접 투여 및/또는 약물을 처방하는 행위일 수 있는 간접 투여를 지칭한다. 예를 들어, 환자에게 약물을 자가 투여하도록 지시하고/하거나 약물에 대한 처방을 환자에게 제공하는 의사는 해당 환자에게 약물을 투여하는 것이다.
- [0388] 본원에서 사용되는 용어 "항암제"는 항암제, 또는 항암제(예를 들어, 팔로노세트론)와 동시에 투여되는 치료제를 설명하는데 사용되며, 항암제는 암 및 암 치료와 연관된 부작용을 치료하기 위해 화학식 (I)의 화합물과 공동 투여 및/또는 공동 제형화될 수 있다.
- [0389] 일부 실시예에서, 항암제는 다음 중 어느 하나로부터 선택된다: FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-Met 억제제, PARP 억제제, CDK 4/6 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, B7-H3 억제제, CTLA4 억제제, LAG-3 억제제, OX40 작용제, 국소 접착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 억제제, 및 VEGF 트랩 항체.
- [0390] 일부 실시예에서, 항암제는 다음 중 어느 하나로부터 선택된다: SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 파조파닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에피틸론 B, 폴베스트란트, 아플비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, 토포테칸, 페메트렉시드, 엘로티닙, 티시클리무맙, 이필리무맙, 보리노스타트, 에토포시드, 쟈시타빈, 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, 카페시타빈, 캄프토테신, PD0325901, 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트라졸, 레트로졸, 베바시주맙, 고세렐린 아세테이트, 탈록시펜, 알펠리십, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙, 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki (Enhertu), 및 에리블린(할라넨). 일부 실시예에서, 항암제는 팔보시클립이다. 일부 실시예에서, 항암제는 아베마시클립이다. 일부 실시예에서, 항암제는 에베롤리무스이다. 일부 실시예에서, 항암제는 알펠리십이다. 일부 실시예에서, 항암제는 GDC-0077이다. 일부 실시예에서, 항암제는 베네토클락스이다.
- [0391] 본원에서 사용되는 "치료적 유효량"은, 특정 질환(예를 들어, 유방암), 질환 증상, 장애 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내기 위해 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물의 유효 용량의 양을 의미한다. 효과는 당 기술분야에 공지된 임의의 분석 방법에 의해 검출될 수 있다. 특정 대상체에 대한 유효량은 대상체의 체중, 크기, 및 건강에 따라 달라질 수 있고; 병태의 성질 및 범위; 및 추가 치료제가 대상체에게 투여되는지의 여부에 따라 달라질 수 있다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상시험의 기술 및 판단 내의 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0392] 본원에서 사용되는, " C_{max} "는 대상체에게 해당 화합물의 투여량을 투여한 후, 대상체에서 특정 화합물의 관찰된 최대(피크) 혈장 농도를 지칭한다.
- [0393] 본원에서 사용되는, "AUC"는 관심 화합물에 대한 노출의 척도인 혈장 농도-시간 곡선 하 총 면적을 지칭하고, 단일 투여량 투여 후 또는 항정 상태에서의 농도-시간 곡선의 적분이다. AUC는 $ng \cdot \text{시간} / mL (ng \times \text{시간} / mL)$ 의 단위로 표시된다.
- [0394] 본원에서 사용되는, " AUC_{1au} "는 0시간에서 투여 간격의 종료까지의 AUC를 지칭한다.
- [0395] 본 개시내용의 경구 투여 형태와 관련하여 본원에서 사용되는 "조절 방출" 또는 "CR"은 화학식 (I)의 화합물이 특정 기간에 걸쳐 언제 그리고 어디서 방출이 발생하는지를 포함할 수 있는 소정의 프로파일에 따라 투여 형태로부터 방출된다는 것을 의미한다. 조절 방출은 비조절 방출 또는 즉각적인 방출과 대조될 수 있다.
- [0396] 본 개시내용의 경구 투여 형태와 관련하여 본원에서 사용되는, "조절 방출제"는 투여 형태로부터 화학식 (I)의 화합물의 방출을 조절하는 하나 이상의 물체 또는 물질을 지칭한다. 조절 방출제는 유기 또는 무기 물질, 자연적으로 발생하는 물질 또는 합성 물질, 예를 들어, 중합체 물질, 중성지방, 중성지방 유도체, 지방산 및 지방산 염, 탈크, 붕산 및 콜로이드성 실리카일 수 있다.

- [0397] 본원에서 사용되는, "경구 투여 형태"는, 정제, 캡슐 또는 액체 경구 제형과 같은, 경구 투여 및 약물 전달에 적합한 특정 구성으로 제형화된, 화학식(I)의 화합물의 특정량(투여량)을 활성 성분으로서, 또는 약학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 용매화물, 및 비활성 성분(첨가제)을 함유하는 약학적 약물 생성물을 지칭한다. 일부 실시예에서, 조성물은 수량화될 수 있는 정제 형태이다.
- [0398] 본 개시내용에서 사용되는 용어, "담체"는 담체, 부형제 및 희석제를 포함하며, 하나의 기관 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 대상체의 신체의 일부분으로 약학적 제제를 운반하거나 운반하는 데 관여하는, 액체 또는 고형 필터, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다.
- [0399] "약 X"와 같은 정량적 표현의 일부로서의 용어 "약"은 X보다 10% 높거나 낮은 임의의 값을 포함하고, X-10%와 X+10% 사이에 속하는 임의의 수치 또한 포함한다. 따라서, 예를 들어, 약 40 g의 중량은 36 내지 44 g의 중량을 포함한다. ER에서 아미노산 잔기를 나타내기 위해 본원에서 사용될 때, 용어 "약"은 명시된 것의 5개 아미노산 잔기 내에 있는 임의의 아미노산 잔기를 의미한다. 예를 들어, ER의 약 아미노산 잔기 181에서 약 아미노산 잔기 263으로 연장되는 아미노산 잔기의 연속 신장을 지칭할 때, 이는 서열번호 1의 ER의 아미노산 잔기 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 또는 186에서 아미노산 잔기 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 또는 268로 연장되는 아미노산 잔기의 연속 신장을 지칭한다. 일부 실시예에서, 용어 "약"은 명시된 것의 3개의 아미노산 잔기 내에 있는 임의의 아미노산 잔기를 의미한다. 일부 실시예에서, 용어 "약"은 명시된 것의 1개 아미노산 잔기 내에 있는 임의의 아미노산 잔기를 의미한다.
- [0400] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "del"은 야생형에 비해 아미노산 잔기의 프레임 내 결실을 나타낸다. 예를 들어, "V422del"은 야생형 ER 단백질에서 위치 422에서의 발린이 결실된 돌연변이체를 나타낸다.
- [0401] 본원에서 사용되는 바와 같이, 2개의 아미노산의 표기 사이의 밑줄은 양 종점을 포함하는 잔기의 서열이 변경되었음을 나타낸다. 예를 들어, "L536_D538>P"는, 단일 프롤린으로 대체된 위치 536에서 리신으로 시작하여 위치 538에서 아스파르트산으로 끝나는 아미노산 잔기를 초래하는 프레임 내 결실로부터 발생하는 돌연변이를 나타낸다.
- [0402] 본원에서 기술되거나 청구되는 특정 투여 형태, 조성물, 사용, 방법 또는 공정에 적용되는 "포함하는" 또는 "포함한다"는 투여 형태, 조성물, 사용, 방법 또는 공정이 특정 설명 또는 청구범위에서 인용된 모든 요소를 포함하지만 다른 요소를 배제하지 않음을 의미한다. "본질적으로 이루어지다" 및 "본질적으로 이루어지는"은, 기술된 또는 청구된 조성물, 투여 형태, 방법, 사용, 또는 공정이, 언급된 조성물, 투여 형태, 방법, 사용, 또는 공정의 물리적, 약리학적, 약동학적 특성 또는 치료 효과에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 물질 또는 단계를 배제하지 않음을 의미한다. "~로 이루어지다" 및 "~로 이루어지는"은 다른 성분 및 실질적인 방법 또는 공정 단계의 미량 원소 이상을 제외하는 것을 의미한다.
- [0403] 대상체를 설명하는데 사용되는 "공복 조건" 또는 "공복 상태"는 대상체가 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 시간과 같은 관심 시점 이전 적어도 4시간 동안 먹지 않았음을 의미한다. 일 실시예에서, 공복 상태의 대상체는 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 이전 적어도 6, 8, 10 또는 12시간 동안 먹지 않았다.
- [0404] 대상체를 설명하는데 사용되는 "섭식 조건" 또는 "섭식 상태"는 대상체가 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 시간과 같은 관심 시점 이전 적어도 4시간 내에 섭식하였음을 의미한다. 일 실시예에서, 섭식 상태의 대상체는 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 이전 최대 4, 3, 2, 1 또는 0.5시간 동안 식사를 하지 않았다.
- [0405] 본원에서 사용되는, "Tween 80"은 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트, 및 소르비탄, 모노-9-옥타데세노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일)유도체, (Z)-로도 알려진 폴리소르베이트 80을 지칭한다.
- [0406] 본원에서 사용되는, "저분자량 폴리에틸렌 글리콜" 또는 "저분자량 PEG"는 일반적으로 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 또는 300 달톤 미만의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체를 지칭한다. 저분자량 PEG의 예는 PEG-200, PEG-400, 및 PEG-600을 포함한다.
- [0407] 본원에서 사용되는 용어 "CDK4/6 억제제"는 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4 및 6으로 지칭되는 인간에서 효소를 억제하는 화합물을 지칭한다. CDK4/6 억제제의 예는, SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 팔보시클립, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0408] 관사 "일" 및 "하나의"는 본 개시내용에서 관사의 문법적 물체 중 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하는데 사용된다. 예로서, "일 요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 요소를 의미한다.

- [0409] 용어 "및/또는"은 달리 명시되지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 본 개시내용에서 사용된다.
- [0410] 용어 "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 포유동물, 예를 들어, 인간, 마우스, 랫트, 기니피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 원숭이, 침팬지, 개코원숭이 또는 붉은털과 같은 비인간 영장류를 지칭한다.
- [0411] 일부 실시예에서, 대상체는 인간이다.
- [0412] 일부 실시예에서, 대상체는 유방암 진단을 받은 인간이다.
- [0413] 일부 실시예에서, 대상체는 전이성 유방암 진단을 받은 인간이다.
- [0414] 일부 실시예에서, 대상체는 ER+, HER2- 유방암 진단을 받은 인간이다.
- [0415] 일부 실시예에서, 대상체는 전이성, ER+, HER2- 유방암 진단을 받은 인간이다.
- [0416] 화학식 (I)의 화합물
- [0417] 일 측면에서, 본 출원은 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0418] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0419] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0420] 본원에서 지칭되는 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 다음의 구조:



- [0421] I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 지칭하고, 여기서:
- [0422] 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0423] R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;
- [0424] 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0425] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0426] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0427] 일부 실시예에서, 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0428] 일부 실시예에서, R¹은 수소, 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시예에서, R¹은 수소이다. 일부 실시예에서, R¹은 할로이다. 일부 실시예에서, R¹은 OR⁵이다. 일부 실시예에서, R¹은 N(R⁵)(R⁶)이다. 일부 실

시예에서, R¹은 C₁-C₆ 알킬이다.

[0429] 일부 실시예에서, R²는 수소, 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시예에서, R²는 수소이다. 일부 실시예에서, R²는 할로이다. 일부 실시예에서, R²는 OR⁵이다. 일부 실시예에서, R²는 N(R⁵)(R⁶)이다. 일부 실시예에서, R²는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0430] 일부 실시예에서, R³ 및 R⁴는 모두 수소이다.

[0431] 일부 실시예에서, R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성한다.

[0432] 일부 실시예에서, 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R⁵ 및 R⁶은 각각 수소이다.

[0433] 일부 실시예에서, m은 0이다.

[0434] 일부 실시예에서, m은 1이다.

[0435] 일부 실시예에서, m은 2이다.

[0436] 일부 실시예에서, m은 3이다.

[0437] 일부 실시예에서, m은 4이다.

[0438] 일부 실시예에서, m은 5이다.

[0439] 일부 실시예에서, n은 0이다.

[0440] 일부 실시예에서, n은 1이다.

[0441] 일부 실시예에서, n은 2이다.

[0442] 일부 실시예에서, n은 3이다.

[0443] 일부 실시예에서, n은 4이다.

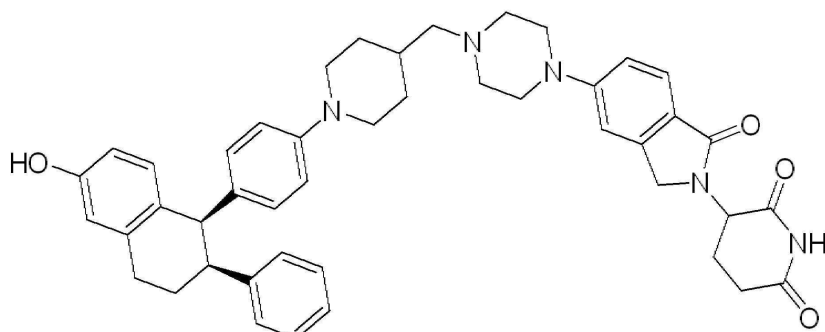
[0444] 일부 실시예에서, m 및 n은 각각 0이다.

[0445] 일부 실시예에서, m은 0이고 n은 1이다.

[0446] 일부 실시예에서, m은 1이고 n은 0이다.

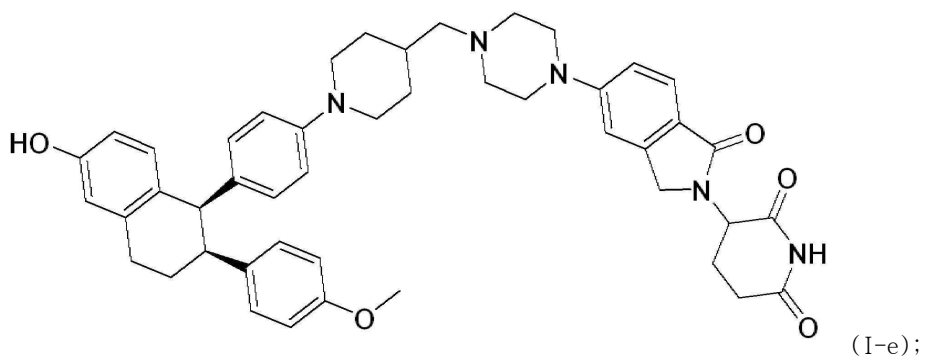
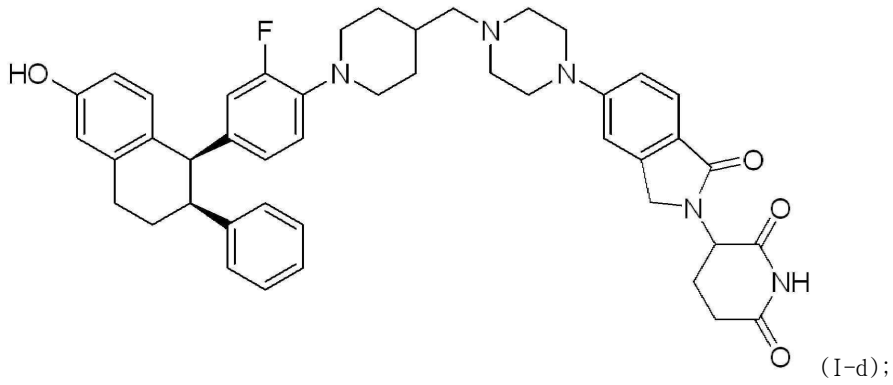
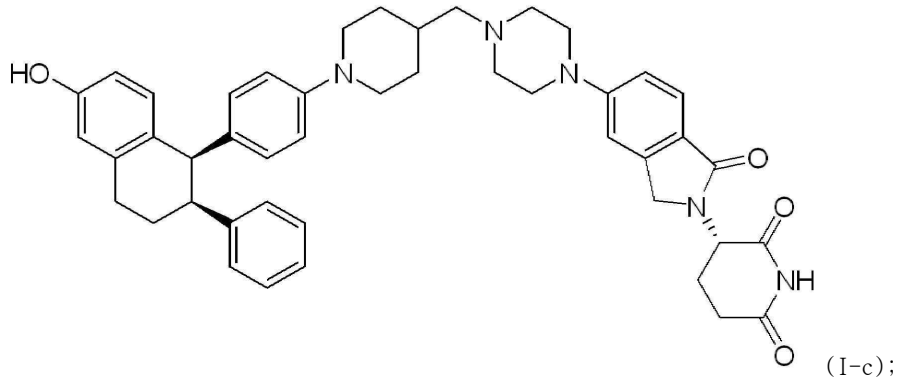
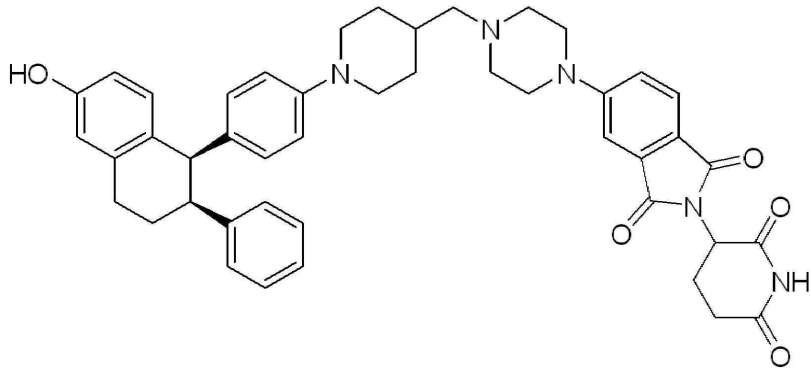
[0447] 일부 실시예에서, m은 1이고 n은 1이다.

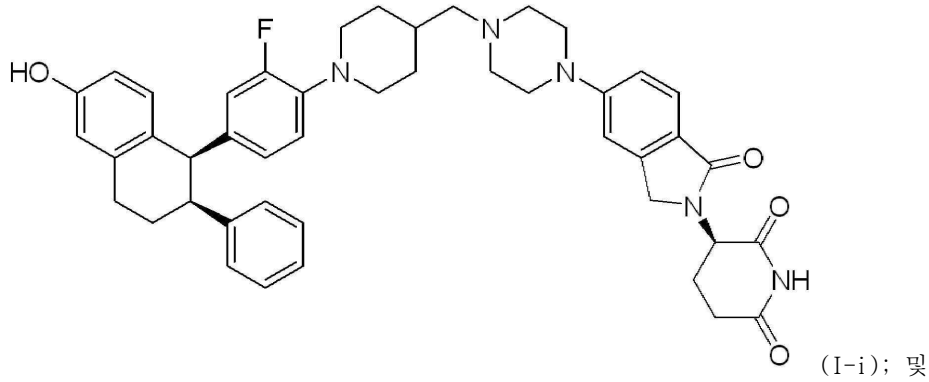
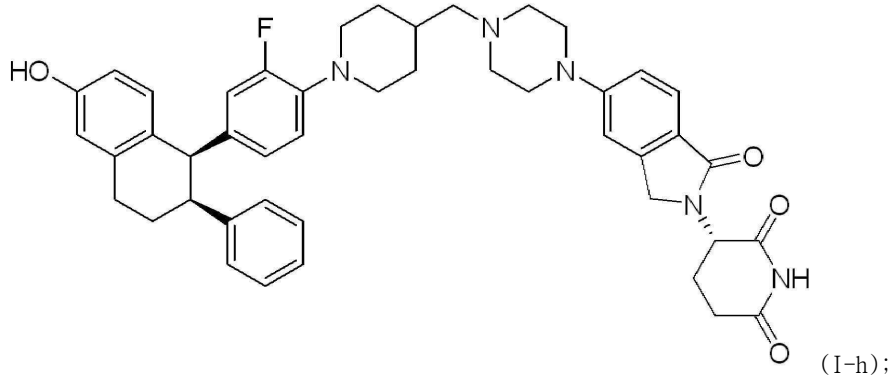
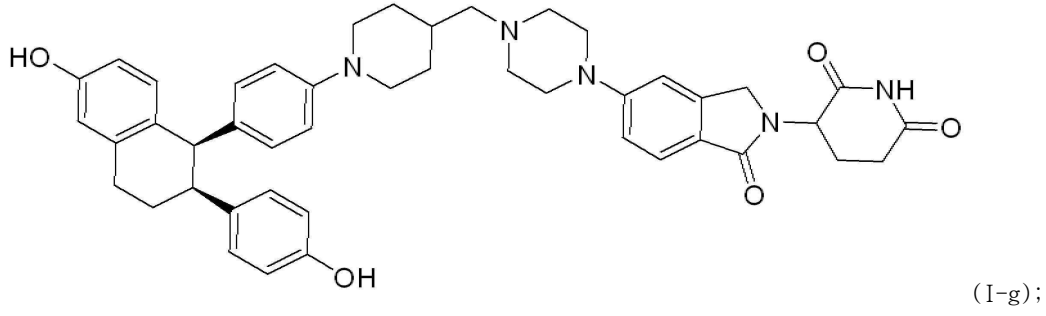
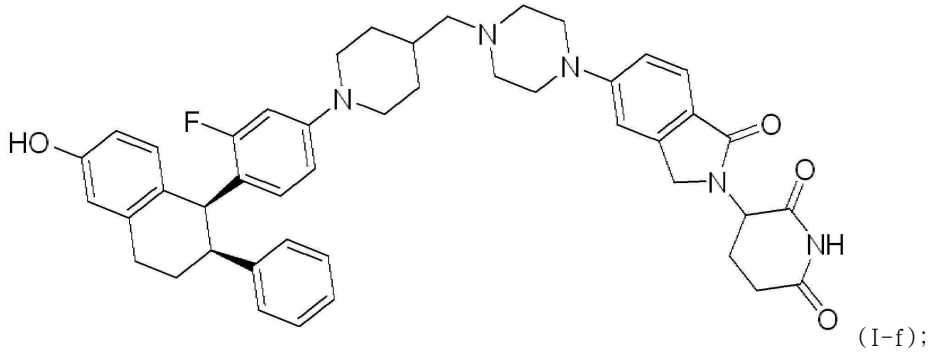
[0448] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

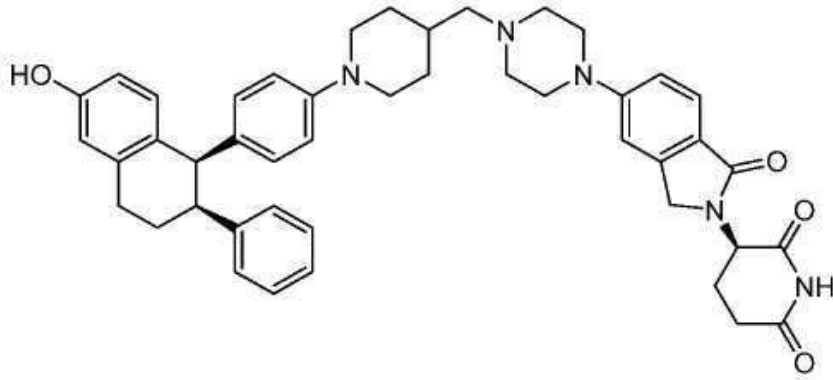


(I-a);

[0449]







(I-j);

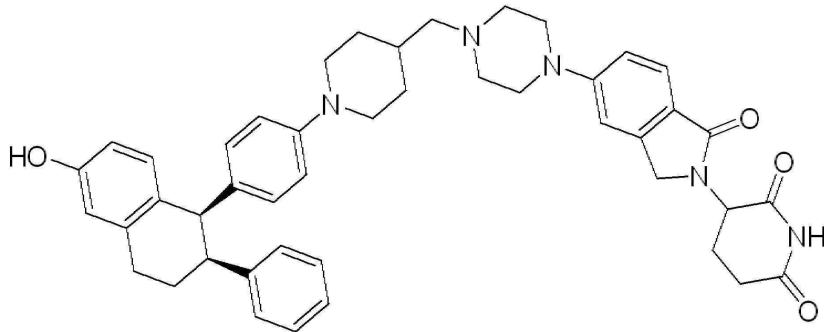
[0458]

[0459]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물.

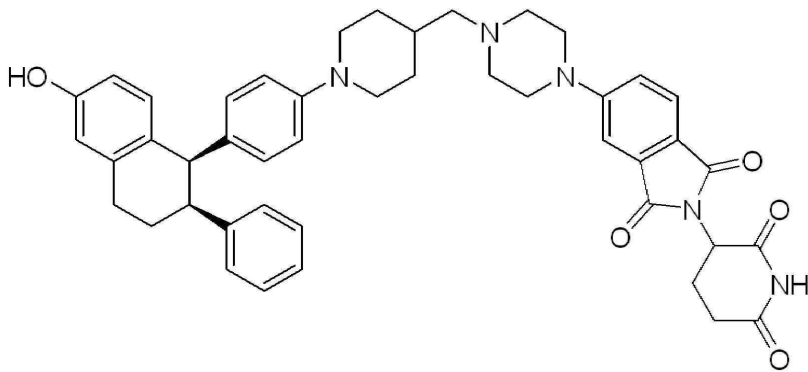
[0460]

일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



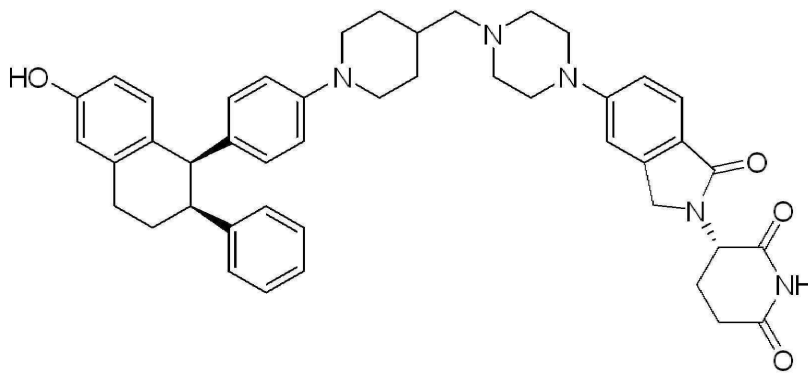
(I-a);

[0461]



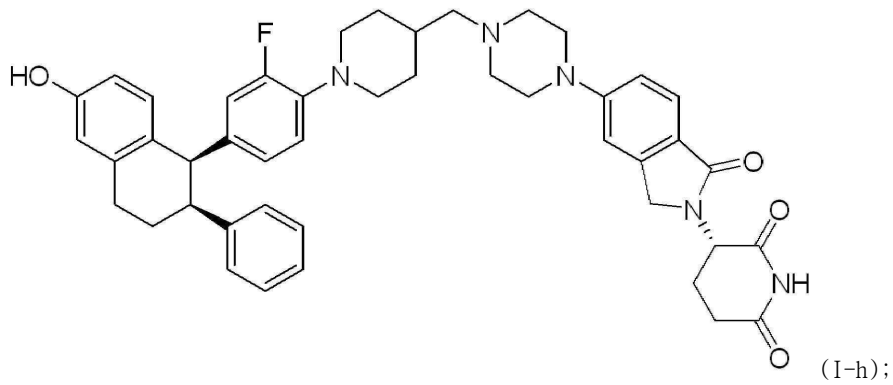
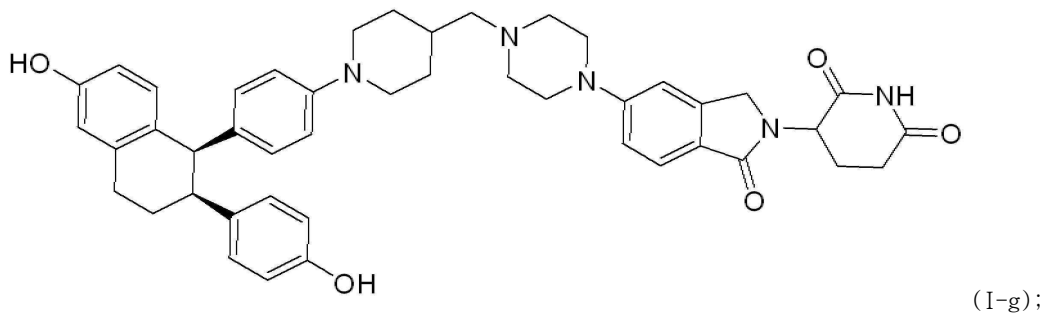
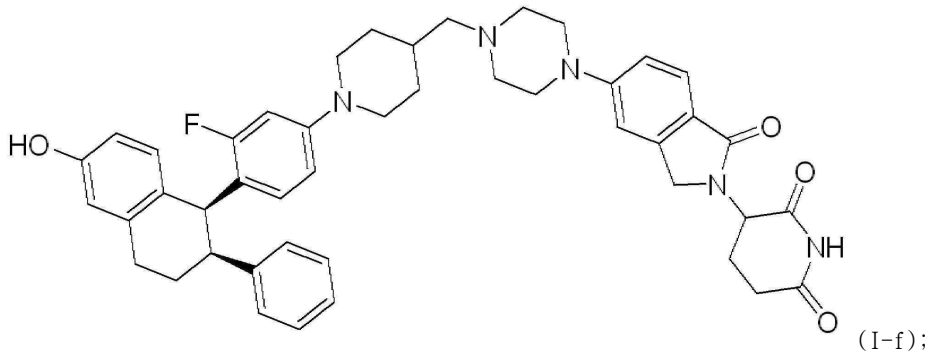
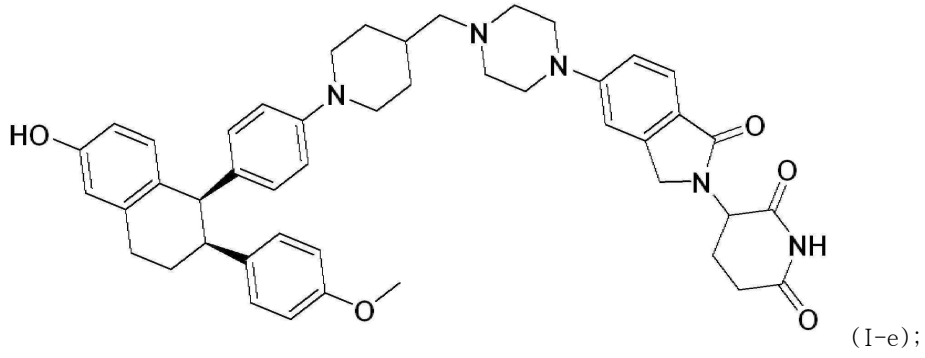
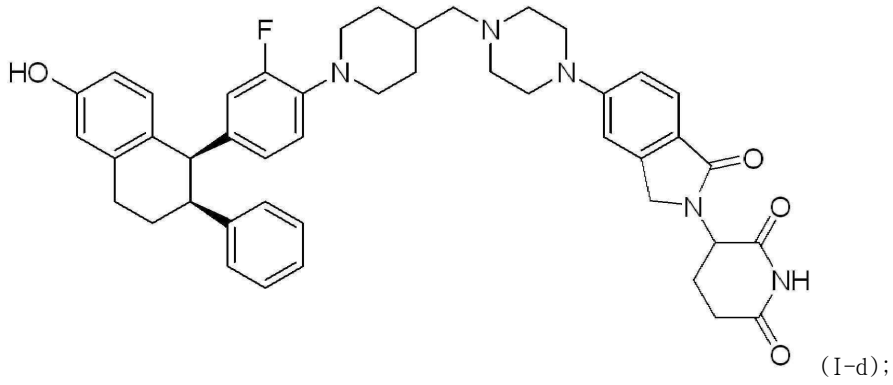
(I-b);

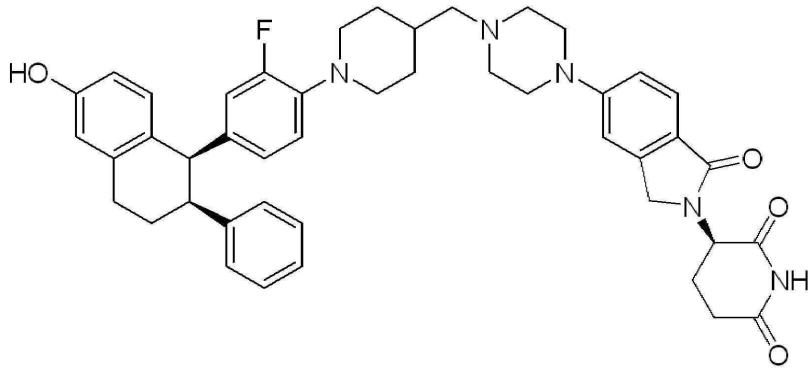
[0462]



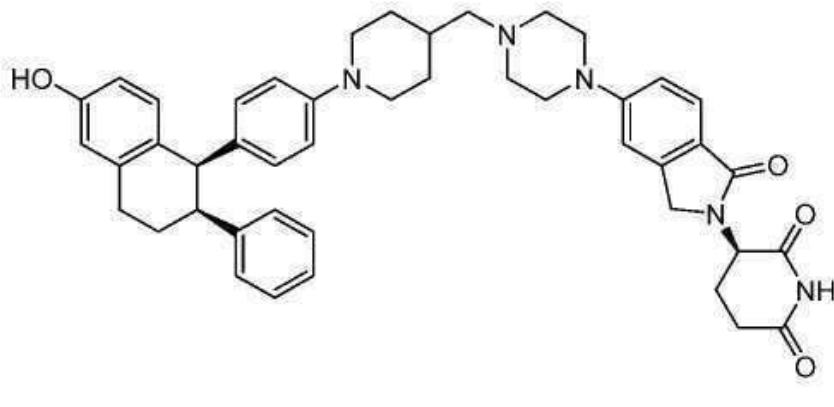
(I-c);

[0463]



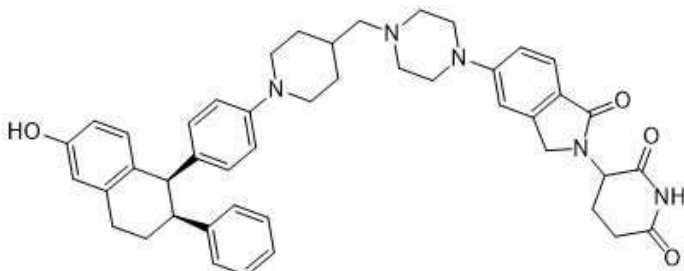


[0469] (I-i); 및



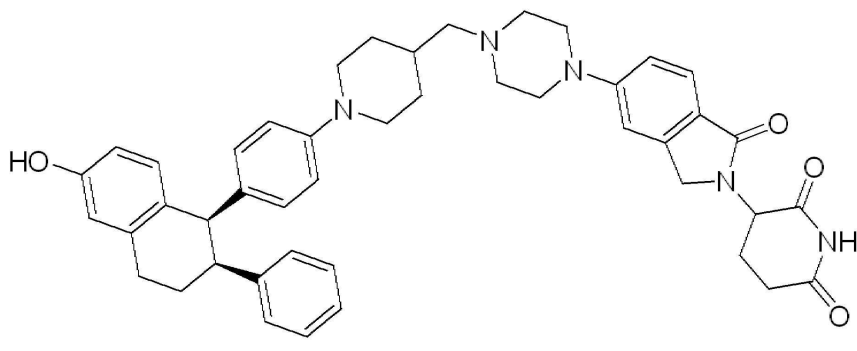
[0470] (I-j).

[0471] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물:



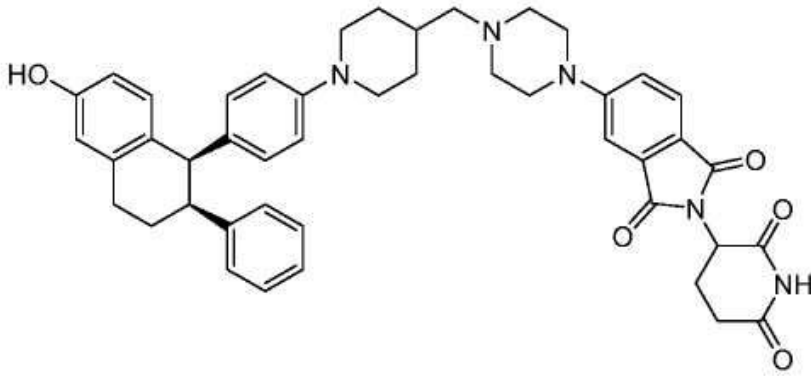
[0472] (I-a), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0473] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물:



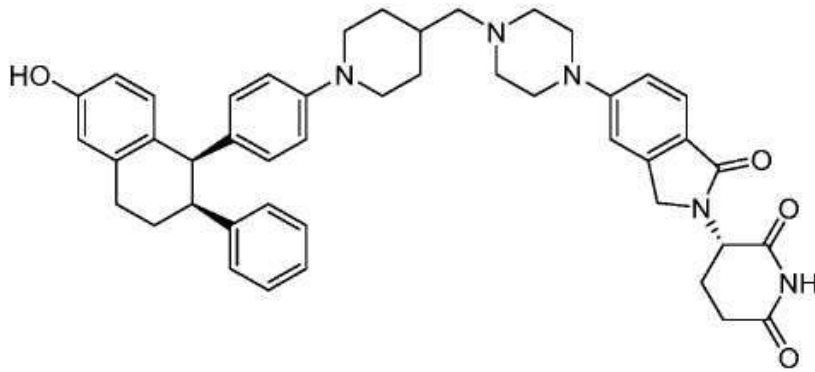
[0474] (I-a)이다.

[0475] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물:



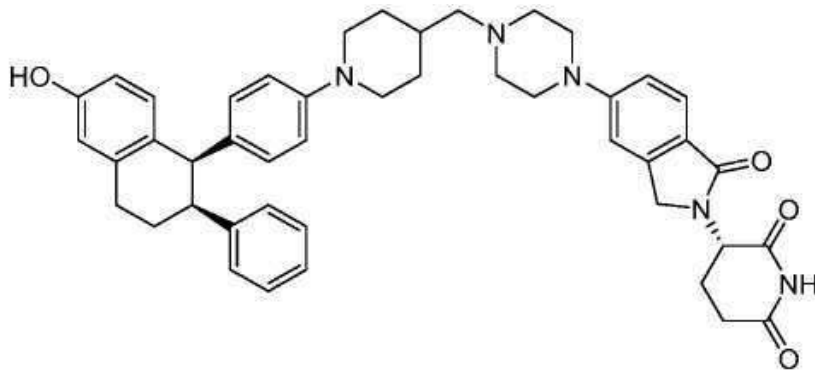
[0476] ... (I-b), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0477] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물, 즉, 화합물 (I-c) 또는 Cmp (I-c):



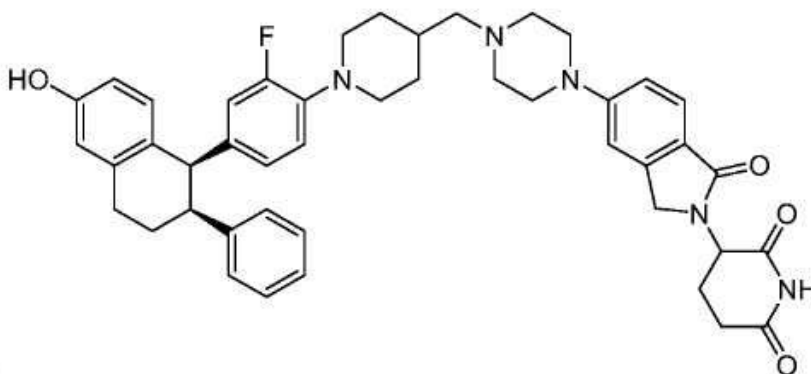
[0478] ... (I-c), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0479] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물, 즉, 화합물 (I-c) 또는 Cmp (I-c):



[0480] ... (I-c)이다.

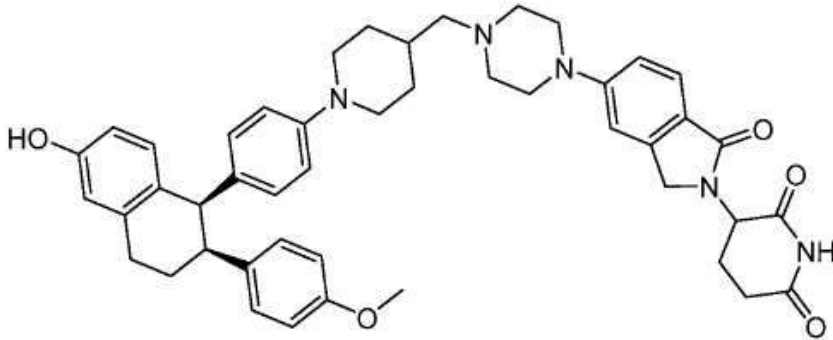
[0481] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물:



[0482] ... (I-d), 또는 이의 약학적으로 허용

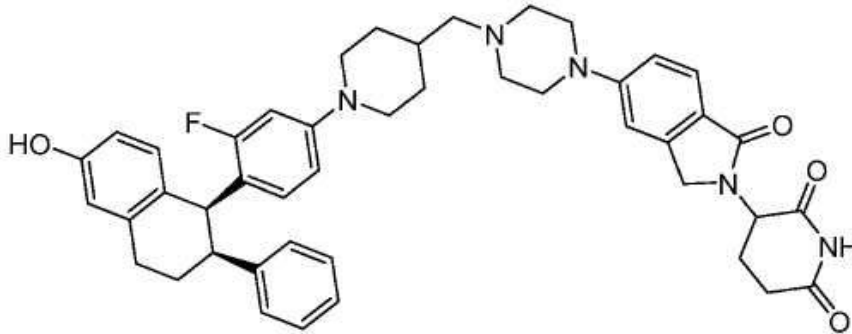
되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0483] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물:



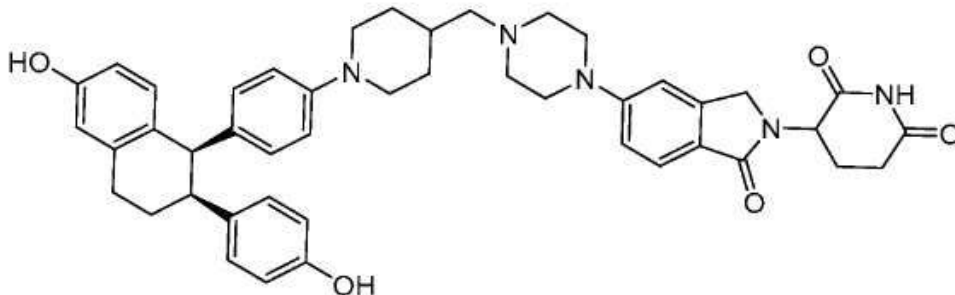
[0484] . (I-e), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0485] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물:



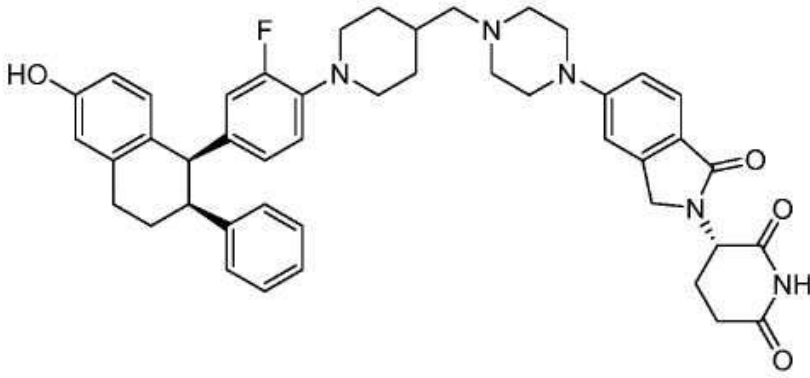
[0486] . (I-f), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0487] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g)의 화합물:



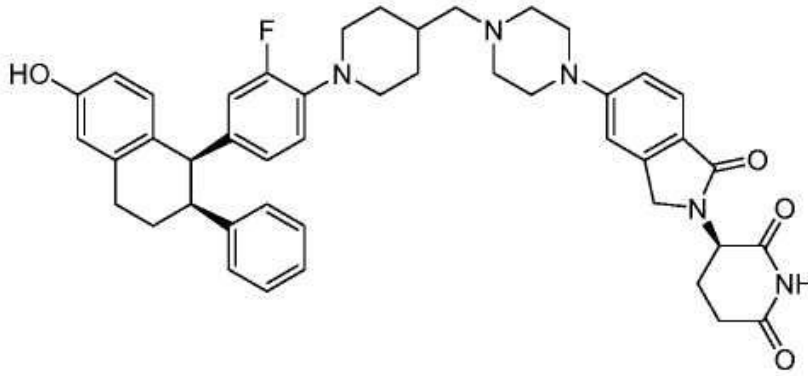
[0488] . (I-g), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0489] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h)의 화합물:



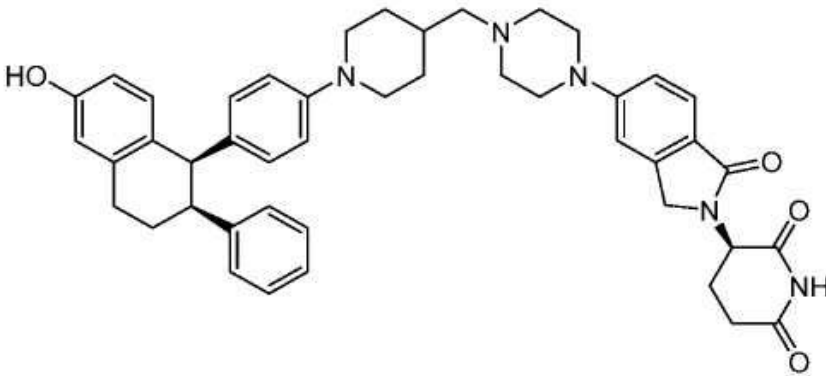
[0490] (I-h), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0491] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i)의 화합물:



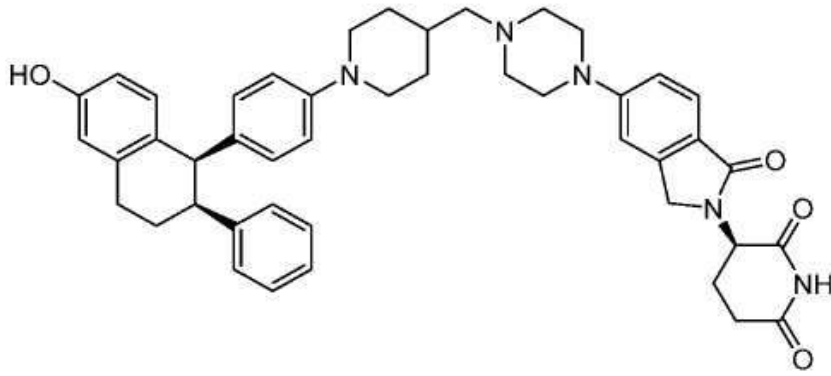
[0492] (I-i), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0493] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물:



[0494] (I-j), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물이다.

[0495] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물:



(I-j)이다.

[0496]

[0497]

화학식 (I)의 화합물은, 본 개시내용의 관점에서 관련 과학 문헌 또는 분야의 표준 참조 교과서로부터 수득될 수 있는 바와 같이, 보호기의 사용을 포함하여, 유기 분자 및 작용기 변환 및 조작의 제조를 위한 표준 합성 방법 및 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 개의 출처에 한정되지는 않지만, 유기 합성의 인정되는 참조 교재는 다음을 포함한다: Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; 및 Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 방법은, 미국 특허 제10,647,698호로서 발행된 미국 특허 출원 공개 제 2018/0155322호에 기술되어 있으며, 그 내용은 그 전체가 본원에 통합된다.

[0498]

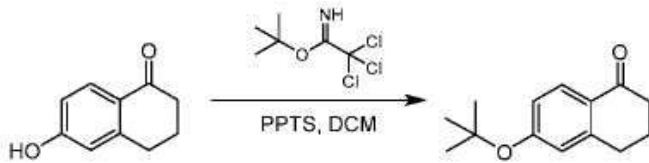
예를 들어, 화합물 (I-b) 및 화합물 (I-c)는 아래에 기술된 절차에 따라 제조될 수 있다:

[0499]

3-[5-[4-[1-[4-[(1R, 2S)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(화합물 (I-b)의 합성:

[0500]

단계 1: 6-삼차-부톡시테트라린-1-온의 제조



[0501]

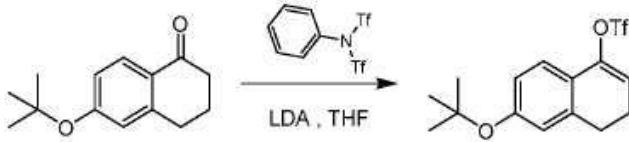
[0502]

0°C의 무수 디클로로메탄(2000 mL) 중 6-히드록시테트라린-1-온(50 g, 308.29 mmol, 1 당량) 용액에 삼차-부틸 2,2,2-트리클로로에탄이미데이트(67.36 g, 308.29 mmol, 55 mL, 1 당량) 및 피리디늄 파라-톨루엔설포네이트(7.75 g, 30.83 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10°C에서 3시간 동안 교반하였다. 삼차-부틸 2,2,2-트리클로로에탄이미데이트(67.36 g, 308.29 mmol, 55 mL, 1 당량) 및 피리디늄 파라-톨루엔설포네이트(7.75 g, 30.83 mmol, 0.1 당량)의 추가분을 첨가하고, 반응 혼합물을 10°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이 과정을 3회 반복하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.8)는 대부분의 반응물이 여전히 남아 있음을 나타내었고, 반응 혼합물을 10°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 소듐 히드로젠 카보네이트 수용액(1500 mL)을 첨가하여 급냉시키고, 디클로로메탄(300 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(300 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 6-삼차-부톡시테트라린-1-온(21 g, 96.20 mmol, 31% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.93-3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.60 (m, t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0503]

단계 2: (6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)의 제조

[0504] 트리플루오로메탄설포네이트



[0505]

[0506] 테트라히드로푸란 (500 mL) 중 6-삼차-부톡시테트라린-1-온(40 g, 183.24 mmol, 1 당량) 용액에 리튬 디이소-프로필아미드(2 M, 137 mL, 1.5 당량)을 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐) 메탄설포나미드(72.01 g, 201.56 mmol, 1.1 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 포화 암모늄 클로라이드(300 mL)를 혼합물에 첨가하고, 유기상을 분리하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트(500 mL x 3)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 식염수(1000 mL x 2)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트=1:0 내지 50:1)로 정제하여 (6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일) 트리플루오로메탄설포네이트 (52 g, 144.64 mmol, 78% 수율, 97% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 294.9 [M+1-56]⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

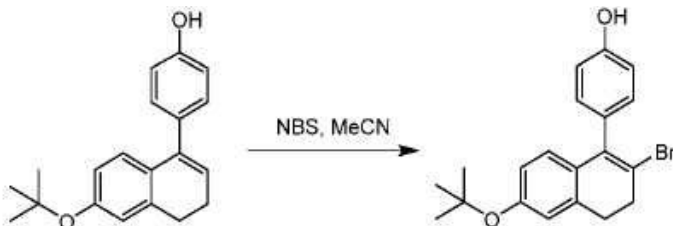
[0507] 단계 3: 4-(6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀의 제조



[0508]

[0509] 디옥산(800 mL) 및 물(150 mL) 중 (6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일) 트리플루오로메탄설포네이트 (52 g, 148.42 mmol, 1 당량), (4-히드록시페닐)보론산 (24.57 g, 178.11 mmol, 1.2 당량) 용액에 포타슘 카보네이트(41.03 g, 296.84 mmol, 2 당량) 및 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(10.86 g, 14.84 mmol, 0.1 당량)를 질소 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃서 10시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 잔류물을 물(500 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(500 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(1000 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:테트라히드로푸란 = 50:1 내지 20:1)로 정제하여 4-(6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀 (43 g, 131.46 mmol, 88% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : 239.1 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0510] 단계 4: 4-(2-브로모-6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀의 제조



[0511]

[0512] 아세트니트릴(20 mL) 중 4-(6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀(1 g, 3.06 mmol, 1 당량) 용액에 N-브로모숙신아미드(489 mg, 2.75 mmol, 0.9 당량)를 3회에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트

트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 20:1)로 정제하여 4-(2-브로모-6-*tert*-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀(1 g, 2.46 mmol, 80% 수율, 91% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 316.9 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.96 (s, 4H), 1.35 (s, 9H).

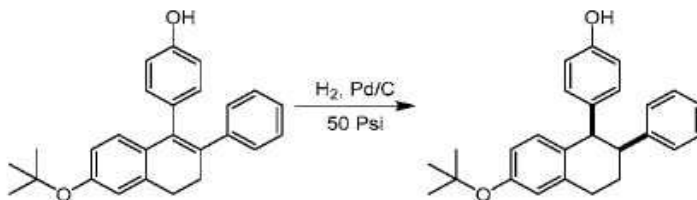
[0513] 단계 5: 4-(6-삼차-부톡시-2-페닐-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀의 제조



[0514]

[0515] 디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중 4-(2-브로모-6-삼차-부톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀(1 g, 2.46 mmol, 1 당량), 페닐보론산 (314 mg, 2.58 mmol, 1.05 당량) 용액에 포타슘 카보네이트(678 mg, 4.91 mmol, 2 당량) 및 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(179 mg, 0.24 mmol, 0.1 당량)를 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 4-(6-삼차-부톡시-2-페닐-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀(930 mg, 2.35 mmol, 95% 수율, 93% 순도)을 주황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : 314.1 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

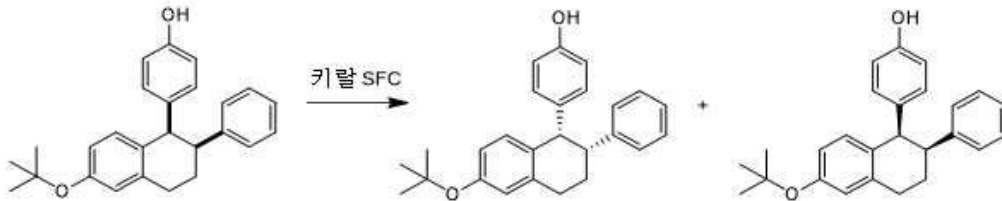
[0516] 단계 6: 4-(6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일)페놀의 제조



[0517]

[0518] 테트라히드로푸란(20 mL) 및 메탄올(4 mL) 중 4-(6-삼차-부톡시-2-페닐-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페놀(930 mg, 2.35 mmol, 1 당량) 용액에 활성탄 촉매(100 mg, 순도 10%) 상의 팔라듐을 질소 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하(50 psi) 30°C에서 36 시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켰다. 생성된 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하여, 시스-4-(6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일)페놀(870 mg, 2.14 mmol, 91% 수율, 91% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 317.0 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 4H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

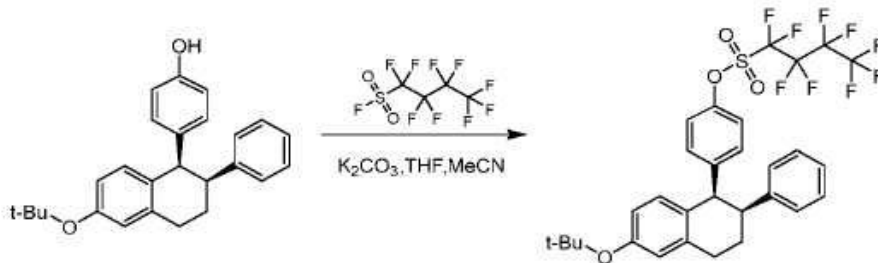
[0519] 단계 7: 4-[(1*S*,2*R*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페놀의 제조



[0520]

[0521] 4-(6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일)페놀(870 mg, 2.13 mmol, 1 당량)을 키랄 분리를 위한 초임계 유체 크로마토그래피(컬럼: AD, 250 mm x 30 mm, 5 μm; 이동상: 메탄올 중 0.1% 수산화 암모늄, 20% 내지 20%, 각 작업에 대해 4.2분)에 적용하여, 제1 분획으로서 4-[(1*S*, 2*R*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페놀(420 mg, 1.04 mmol, 97% 수율, 92% 순도)을 수득하고, 제2 분획으로서 4-[(1*R*, 2*S*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페놀(420 mg, 1.04 mmol, 97% 수율, 92% 순도)을 수득하였다. 분획 1: $[\alpha]_D^{25} = +336.9$ (에틸 아세테이트 중 $C = 0.50$ g/100 mL, 25 °C), LC-MS (ESI) m/z : 395.1 $[M+23]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H). 분획 2: $[\alpha]_D^{25} = -334.1$ (에틸 아세테이트 중 $C = 0.50$ g/100 mL, 25 °C), LC-MS (ESI) m/z : 395.2 $[M+23]^+$; 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02 (s, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

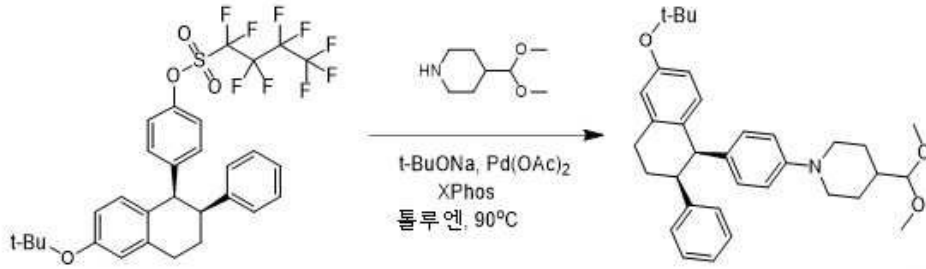
[0522] 단계 8: 4-(6-벤질옥시-2-페닐-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페닐 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포네이트의 제조



[0523]

[0524] 테트라히드로푸란(5 mL) 및 아세트니트릴(5 mL) 중 4-[(1*R*,2*S*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페놀(1 g, 2.68 mmol, 1 당량) 및 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드(811 mg, 2.68 mmol, 1 당량) 용액에 포타슘 카보네이트(557 mg, 4.03 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 새로운 물질이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 50:1)로 정제하였다. 목적하는 화합물 [4-[(1*R*,2*S*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포네이트(1.6 g, 2.44 mmol, 91% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.94 - 6.86 (m, 3H), 6.84 - 6.73 (m, 4H), 6.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

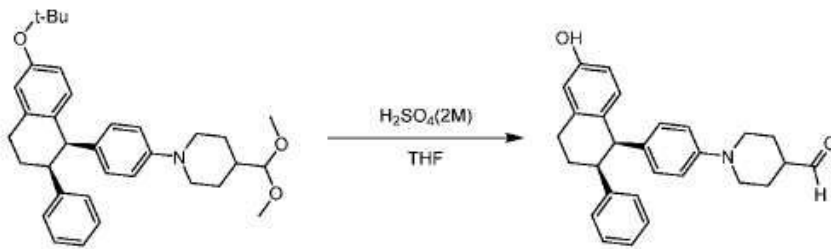
[0525] 단계 9: 1-[4-(6-벤질옥시-2-페닐-3, 4-디히드로나프탈렌-1-일) 페닐]-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 제조



[0526]

[0527] 톨루엔(30 mL) 중 [4-[(1*R*,2*S*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포네이트(1.6 g, 2.44 mmol, 1 당량), 4-(디메톡시메틸)피페리딘(584 mg, 3.67 mmol, 1.5 당량), 나트륨 삼차-부톡시드(705 mg, 7.33 mmol, 3 당량), 팔라듐 아세테이트(82 mg, 0.37 mmol, 0.15 당량) 및 디사이클로헥실포스피노 -2',4',6'- 트리이소프로필비페닐(233 mg, 0.49 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 질소 분위기 하 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적하는 MS의 하나의 주요 피크가 검출되었다는 것을 나타내었다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 새로운 물질이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 규조토 플러그 상에서 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트(30 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 10:1)로 정제하였다. 목적하는 화합물 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-(디메톡시메틸)피페리딘(1.1 g, 2.14 mmol, 87% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 514.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 4H), 6.73 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 7H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.54 (d, J=2.0, 12.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.31 (m, 11H).

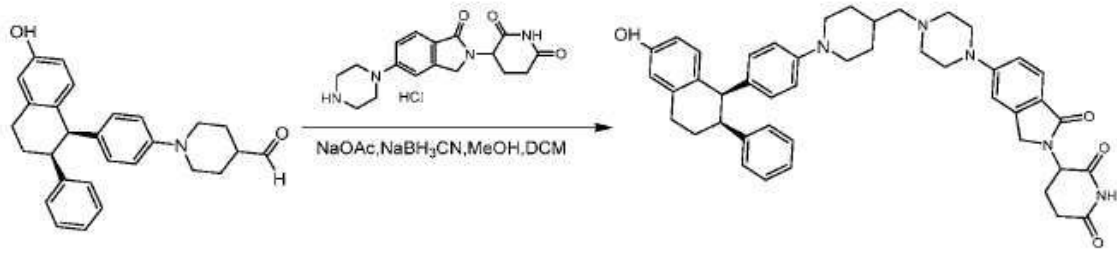
[0528] 단계 10: 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]피페리딘-4-카르보알데히드의 제조



[0529]

[0530] 테트라히드로푸란(45 mL) 중 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-삼차-부톡시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-(디메톡시메틸)피페리딘(1.1 g, 2.14 mmol, 1 당량) 용액에 황산(2 M, 43 mL, 40 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 새로운 물질이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 소듐 바이카보네이트 용액의 첨가로 급냉시키고 pH = 7 내지 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물은 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. 목적하는 화합물 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]피페리딘-4-카르보알데히드(900 mg, 2.14 mmol, 99% 수율, 97% 순도)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS MS (ESI) m/z : 412.1 [M+1]⁺

[0531] 단계 11: 3-[5-[4-[[1-[4-[(1*R*, 2*S*)-6-히드록시-2-페닐 -테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딘]메틸]피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(화합물 (I-b))의 제조



[0532]

[0533]

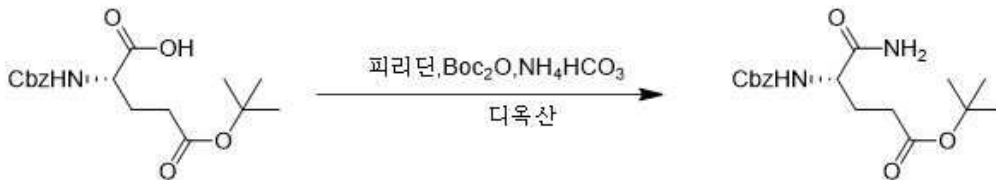
메탄올(4 mL) 및 디클로로메탄(4 mL) 중 3-(1-옥소-5-피페라진-1-일-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드(319 mg, 0.87 mmol, 예시적인 화합물 62에 기술된 단계 17에서 제조됨) 용액에 소듐 아세테이트(120 mg, 1.46 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 혼합물에 1-[4-[(*1R,2S*)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]피페리딘-4-카르보알데히드 300 mg, 0.73 mmol, 1 당량) 및 소듐 시아노보로하이드라이드(137 mg, 2.19 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발물질이 완전히 소모되었고 목적하는 MW의 하나의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프랩-HPLC(Phenomenex luna C18 컬럼, 250 x 50 mm, 10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-아세토니트릴]; B%: 아세토니트릴 10% 내지 40%, 30분)로 정제하였다. 목적하는 화합물 3-[5-[4-[[1-[4-[(*1R,2S*)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(288.4 mg, 0.37 mmol, 51% 수율)을 히드로클로라이드 염의 백색 고체로 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 724.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.83 (s, 0.9H, HCl), 7.60 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 5H), 6.83 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.58 - 6.47 (m, 3H), 5.07 (dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.00 (d, *J*=12.7 Hz, 2H), 3.61 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 6H), 3.16 (br s, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 2.02 - 1.69 (m, 5H).

[0534]

(3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(*1R,2S*)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(화합물 (I-c))의 합성

[0535]

단계 1: 삼차-부틸 (4S)-5-아미노-4- (벤질옥시카르보닐 아미노)-5-옥소-펜타노에이트의 제조

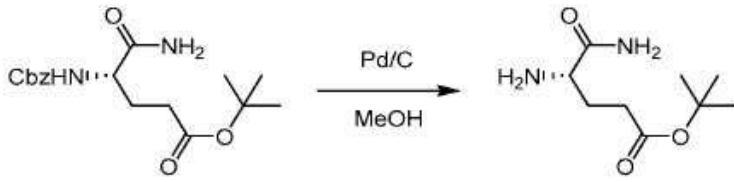


[0536]

[0537]

1,4-디옥산(200 mL) 중 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-5-삼차-부톡시-5-옥소-펜타논산(20 g, 59.28 mmol, 1.00 당량), 디-삼차-부틸 디카르보네이트(94.85 mmol, 21.79 mL, 1.60 당량) 및 피리딘(9.38 g, 118.57 mmol, 9.57 mL, 2.00 당량) 혼합물을 0℃에서 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 암모늄 바이카보네이트(14.06 g, 177.85 mmol, 14.65 mL, 3.00 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적하는 질량을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 물(300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(300 mL x 1)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염산 수용액(0.5 M, 200 mL x 2), 포화 소듐 바이카보네이트(300 mL x 3) 및 식염수(500 mL x 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켜, 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 마쇄(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1, 300 mL)하여, 삼차-부틸 (4S)-5-아미노-4- (벤질옥시카르보닐아미노)-5-옥소-펜타노에이트(19 g, 56.08 mmol, 94% 수율, 99% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 359.0 [M+23]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 5.74 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

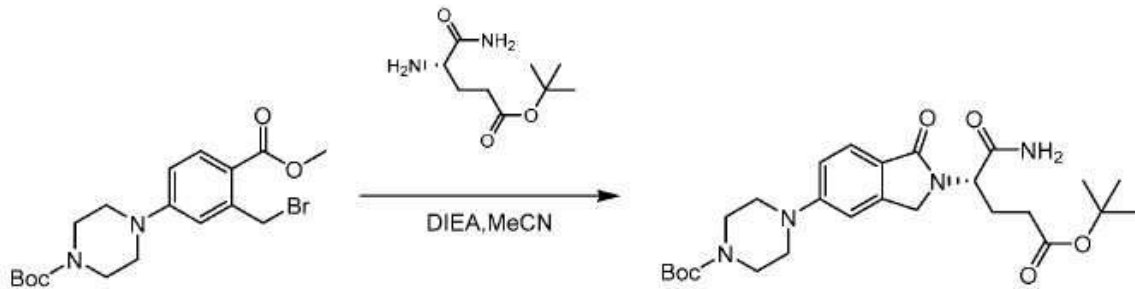
[0538] 단계 2: 삼차-부틸 (4S)-4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트의 제조



[0539]

[0540] 메탄올(200 mL) 중 삼차-부틸 (4S)-5-아미노-4-(벤질옥시카르보닐아미노)-5-옥소-펜타노에이트(19 g, 56.48 mmol, 1.00 당량) 용액에 탄소 상의 팔라듐(2 g, 10%)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:2)는 반응을 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축시켰다. 화합물 삼차-부틸 (4S)-4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(11 g, 54.39 mmol, 96% 수율)를 연녹색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.03 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 2.11 (dd, J=6.0, 12.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

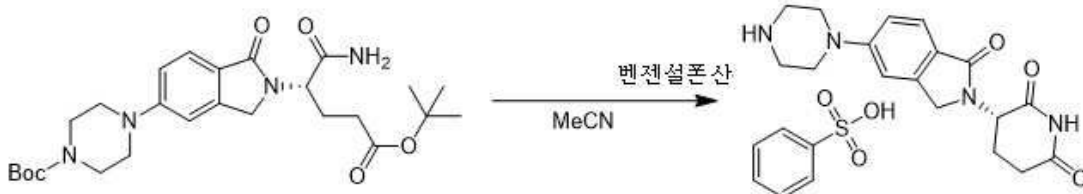
[0541] 단계 3: 삼차-부틸 4-[2-[(1S)-4-삼차-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0542]

[0543] 아세토니트릴(30 mL) 중 삼차-부틸 4-[3-(브로모메틸)-4-메톡시카르보닐-페닐]피페라진-1- 카르복실레이트(1.5 g, 3.63 mmol, 1 당량, 미국 특허 출원 공개 제2018/0155322의 예시적인 화합물 62의 단계 15에서 제조됨) 용액에 삼차-부틸 (4S)-4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(1.10 g, 5.44 mmol, 1.5 당량) 및 디이소프로필에틸아민(1.41 g, 10.89 mmol, 1.90 mL, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm, 10 마이크로; 이동상: [물 (0.225% 포름산)-아세토니트릴]; B%: 40 아세토니트릴% 내지 70 아세토니트릴% 30분)로 정제하여 삼차-부틸 4-[2-[(1S)-4-삼차-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.6 g, 2.94 mmol, 81.05% 수율, 92% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 503.2 [M+1]⁺.

[0544] 단계 4: (3S)-3-(1-옥소-5-피페라진-1-일-이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온의 제조

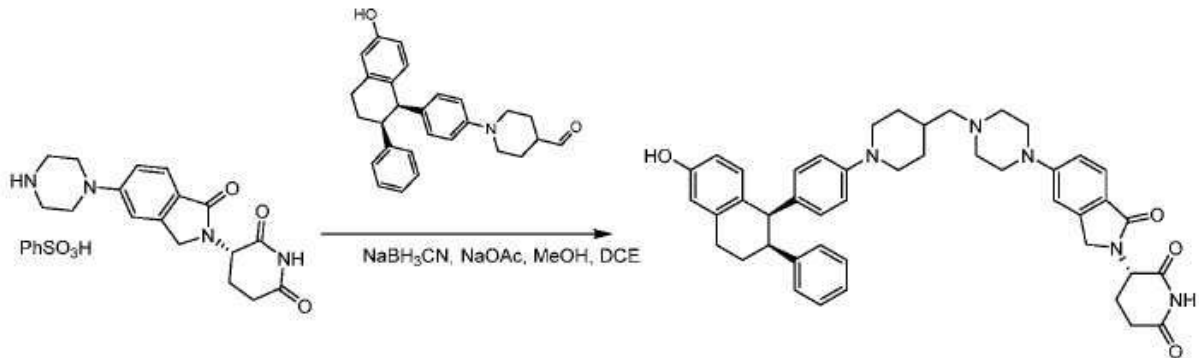


[0545]

[0546] 아세토니트릴(15 mL) 중 삼차-부틸 4-[2-[(1S)-4-삼차-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-카르복실레이트(700 mg, 1.39 mmol, 1 당량) 용액에 벤젠설폰산(440 mg, 2.79 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 마쇄하여 (3S)-3-(1-옥소-5- 피페라진-

1-일-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(630 mg, 미정제)을 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 329.1 $[M+1]^+$; 키랄 SFC 분석으로부터 100% ee.

[0547] 단계 5: (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(화합물 (I-c))의 제조



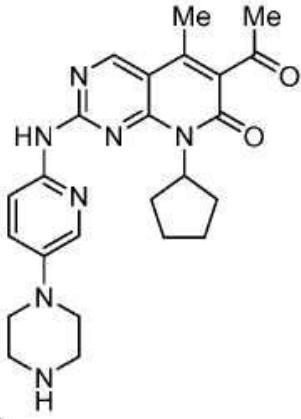
[0548]

[0549] 디클로로메탄 (8mL) 및 메탄올(32 mL) 중 (3S)-3-(1-옥소-5-피페라진-1-일-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (1.30 g, 3.47 mmol, 1 당량, 벤젠 설포네이트) 용액에 소듐 아세테이트(854 mg, 10.41 mmol, 3 당량)를 20°C 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 1-[4-[(1R, 2S)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐] 피페리딘-4-카르보알데히드(1 g, 2.43 mmol, 0.7 당량, 화합물 (I-b)의 합성에서 전술한 바와 같이 제조됨)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 그 후, 아세트산(0.2 mL) 및 소듐 시아노보로하이드라이드(436 mg, 6.94 mmol, 2 당량)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 50 mL의 테트라히드로푸란 및 20 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 포화 수성 소듐 바이카보네이트 용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 및 테트라히드로푸란(v:v = 2:1, 60 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(60 mL x 1)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 x 50 mm, 10 마이크론; 이동상: [물 (0.225% 포름산) - 아세토니트릴]; B%: 20% 내지 50%, 30분)로 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물 (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-히드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]메틸] 피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(964 mg, 1.23 mmol, 35% 수율, 98% 순도, 포르메이트)을 포름산 염의 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 순도는 키랄 SFC(Chiralcel OJ-3 50 X 4.6 mm, 3 마이크론; 이동상: CO₂ 중 50% 에탄올(0.05% DEA); 유속: 3mL/분, 파장: 220 nm)로 분석하였고, t_p는 de 95% 초과 2.89 분으로 관찰되었다. [α_D = -267.5 (DMF 중의 c = 0.2, 25 °C). LC-MS (ESI) m/z : 724.2 $[M+1]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H, formate), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.98 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.51 (br d, J=10.0 Hz, 4H), 3.27 (br s, 8H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.19 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.51 (m, 4H), 1.28 - 1.04 (m, 2H).

[0550] 유리 비-염 형태의 ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J=9.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 5H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).

[0551] 팔보시클립

[0552] 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-[[5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온으로 지칭되는 팔보시클립은 다음의 화학식을 갖는다:



[0553]

[0554]

팔보시클립은 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4 및 6의 억제제이다. 사이클린 D1 및 CDK4/6은 세포 증식을 유도하는 신호전달 경로의 하류에 있다. 시험관 내 팔보시클립은 세포 주기의 G1에서 S 단계로의 세포의 진행을 차단함으로써 에스트로겐 수용체(ER)-양성 유방암 세포주의 세포 증식을 감소시켰다. 팔보시클립과 항-에스트로겐의 병용으로 유방암 세포주를 치료하면 각각의 약물 단독 치료와 비교하여 망막아종(Rb) 단백질 인산화가 감소하여 E2F 발현 및 신호전달이 감소하고 성장 정지가 증가한다. ER-양성 유방암 세포주를 팔보시클립과 항-에스트로겐의 병용으로 시험관 내에서 치료한 결과, 각각의 약물 단독 치료와 비교하여 세포 노화가 증가하였고, 이는 팔보시클립 제거 후 최대 6일 동안 지속되었으며, 항-에스트로겐 치료가 계속되는 경우 더 크게 나타났다. 환자 유래 ER-양성 유방암 이종이식 모델을 사용한 생체 내 연구는 팔보시클립과 레트로졸의 병용이 각각의 약물 단독 치료와 비교하여 Rb 인산화, 하류 신호전달 및 종양 성장의 억제를 증가시켰음을 입증하였다.

[0555]

시험관 내 항-에스트로겐의 존재 또는 부재 하에 팔보시클립으로 치료한 인간 골수 단핵 세포는 노화가 되지 않았고, 팔보시클립 중단 후 증식을 재개하였다.

[0556]

일부 실시예에서, 본 출원은 본원에 개시된 유방암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법 중 어느 하나에 관한 것으로서, 방법은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량의 및 CDK4/6 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 공동 투여하는 단계, 또는 화학식 (I-c)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 CDK4/6 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 병용의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I-c)의 화합물은 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시예에서, CDK4/6 억제제는 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립 디히드로클로라이드 염이다. 팔보시클립의 디히드로클로라이드 염은, 예를 들어, 히드로젠 클로라이드의 에테리얼 용액 중 팔보시클립 유리 염기의 반응에 의해 제조될 수 있다. 팔보시클립은 Pfizer가 개발하여 Ibrance® 브랜드로 판매하는 유방암 치료를 위해 시판되는 약물이다.

[0557]

세포 내에서 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법

[0558]

본 발명은 세포 내에서 표적 단백질(예를 들어, 세포내 표적 단백질)을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 방법은, E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티 및 바람직하게는 링커 모이어티를 통해 연결된 단백질 표적화 모이어티를 포함하는 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가제에 근접하게 위치할 경우, 표적 단백질의 유비퀴틴화가 일어나도록 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, 유비퀴틴 리가제, 바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가제)을 인식하고 단백질 표적화 모이어티는 표적 단백질(예를 들어, 세포내 표적 단백질)을 인식함으로써, 프로테아솜 경로를 통한 표적 단백질의 분해 및 표적 단백질 수준의 조절(예를 들어, 감소)을 초래한다. 일 실시예에서, 단백질 표적화 모이어티는 핵 호르몬 수용체에 결합한다. 특정 실시예에서, 단백질 표적화 모이어티는 에스트로겐 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체에 결합한다. 일 실시예에서, 세포 내 표적 단백질은 에스트로겐 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체이다. 일 실시예에서, 링커 모이어티는 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티에 단백질 표적화 모이어티를 공유 결합시키는 결합 또는 화학기이다. 특정 실시예에서, 링커는 하나 이상의 알칸, 및 하나 이상의 헤테로환 모이어티를 함유할 수 있다. 특정 실시예에서, 알칸은 C₁-C₆ 알킬기이고, 헤테로환 모이어티는 피롤리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 또는 피페라진이다. 일 실시예에서, E3 유비퀴틴 리가제는 세레블론이다. 특정 실시예에서, 세레블론 결합 모이어티는 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 동배체, 또는 이의 유도체이다.

본 발명에 의해 제공되는 단백질 수준의 조절(예를 들어, 감소)은 질환 상태 또는 병태의 치료를 제공하며, 이는 환자의 세포 내에서의 해당 단백질의 수준을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절된다.

- [0559] 일부 측면에서, 본 출원은 에스트로겐 수용체(ER) 단백질을 분해하는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 제공한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER은 야생형 ER이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER은 ER의 돌연변이 형태이다.
- [0560] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 하나의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0561] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는, Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의, 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르트레이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0562] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 Y537X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0563] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 D538X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0564] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 E380X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0565] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 L379X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0566] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 V422X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0567] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 S463X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0568] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 L536X의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0569] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P, 및 L536_D538>P로부터 선택된다.
- [0570] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 Y537S의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0571] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 Y537N의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0572] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 D538G의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0573] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 E380Q의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0574] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 L379I의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0575] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 V422del의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.

- [0576] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 S463P의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0577] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 L536P의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0578] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 분해되는 ER의 돌연변이 형태는 적어도 L536_D538>P의 ER 체세포 종양 돌연변이를 포함한다.
- [0579] 일부 실시예에서, 본 개시내용은, 해당 단백질의 분해가 해당 환자에게 치료 효과를 생성할 단백질과 인과적으로 관련된 질환 상태 또는 병태에 대해 이를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을, 선택적으로 또 다른 생물활성제, 예를 들어 항암제와 병용하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환 상태 또는 병태는 단백질의 발현 또는 과발현과 인과적으로 관련된 질환 상태 또는 병태일 수 있다.
- [0580] 치료 방법
- [0581] 일 측면에서, 본 출원은 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0582] 일 측면에서, 본 출원은 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0583] 일 측면에서, 본 출원은 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을, 하나 이상의 추가 항암제와 병용하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0584] 일 측면에서, 본 출원은 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 하나 이상의 추가 항암제와 병용하는 것에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0585] 일 측면에서, 본 출원은 암의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 하나 이상의 추가 항암제와 병용하는 것에 관한 것이다.
- [0586] 본원에 기술된 암을 치료하는 방법은 종양 크기의 감소를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 암은 전이성 암이며, 이러한 치료 방법은 전이성 암 세포 침윤의 억제를 포함한다.
- [0587] 일부 실시예에서, 암은 유방암이다.
- [0588] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다.
- [0589] 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다.
- [0590] 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2- 유방암이다.
- [0591] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0592] 일부 실시예에서, 유방암은 또한 국소 진행성인 전이성 ER+, HER2- 유방암이다.
- [0593] 일부 실시예에서, 유방암을 앓고 있는 대상체는 대상체의 ER 바이오마커 상태, 즉, 대상체가 ER에 대한 하나 이상의 체세포 종양 돌연변이를 가지고 있는지의 여부에 따라, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 사용하는 치

료에 대해 상이한 반응을 가질 것이다.

- [0594] 일 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하는 유방암을 가진 대상체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0595] 본원에서 사용되는 바와 같이, "ER"은 인간 ESR1 유전자에 의해 암호화된 인간 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 지칭한다. 내분비 요법에 대한 내성을 획득한 유방암 환자에서는 체세포 ER 종양 돌연변이가 증가된 빈도로 관찰된다(Toy 등(2013)의 *Nature Genetics* 45:1439-1445; Merenbakh-Lamin 등(2013)의 *Cancer Research* 73:6856-6864; Robinson 등(2013)의 *Nature Genetics* 45:1446-1451; Li 등(2013)의 *Cell Reports* 4:1116-1130;). 체세포 ER 돌연변이는 ER 호르몬 리간드(예를 들어 에스트로겐)에 결합하기 위한 소수성 포켓을 형성하는 인간 ER의 기능성 도메인인 ER 리간드 결합 도메인에서 빈번하게 발생한다(Hamadeh 등(2018)의 *Cancer Treat Rev* 70:47-55; Jeselsohn 등(2015)의 *Nat Rev Clin Oncol* 12:573-583). 또한, ER 리간드 결합 도메인에서의 체세포 ER 종양 돌연변이는 저에스트로겐 환경(예를 들어, 아로마타아제 억제제)을 생성하는 내분비 요법의 선택적 압력에 반응하여 획득된다는 것이 입증되었다(Jeselsohn 등(2014)의 *Clinical Cancer Research* 20:1757-1767; Schiavon 등(2015)의 *Sci Transl Med* 7:313ra182). 이론에 구속되지 않고, ER 리간드 결합 도메인에서의 돌연변이는 리간드 특이성을 감소시켜, ER이 에스트로겐과 독립적으로 기능할 수 있게 한다. 이러한 ER 종양 돌연변이는 종양 세포에 에스트로겐이 고갈된 환경에서 증식하는 능력을 제공하며, 따라서 에스트로겐 수준을 차단하거나 감소시키는 내분비 요법에 반응하여 선택된다.
- [0596] 당 기술분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, ER은 525개 아미노산 잔기의 길이이고 3개의 기능적 도메인을 포함하는 폴리펩티드이다: N-말단 전사 조절 도메인, DNA-결합 도메인, 및 리간드 결합 도메인(Kumar 등(2011)의 *J. Amino Acids* Article ID 812540). DNA-결합 도메인은 힌지를 통해 리간드-결합 도메인에 연결된다. ER에 대한 적절한 기준 서열은 서열번호 1에 의해 제시되고 UniProt 데이터베이스에서 P03372(ESR1_HUMAN)로 식별된다.
- [0597] 본원에서 사용되는 바와 같이, "N-말단 전사 조절 도메인"은 ER의 아미노산 잔기 1에서 약 아미노산 잔기 180까지 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 잔기 1 내지 180)의 연속 신장을 지칭한다. 일부 실시예에서, "N-말단 전사 조절 도메인"은 ER의 아미노산 잔기 1로부터 아미노산 잔기 180으로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 잔기 1 내지 180)의 연속 신장을 지칭한다.
- [0598] 본원에서 사용되는 바와 같이, "DNA-결합 도메인"은 ER의 약 아미노산 잔기 181에서 약 아미노산 잔기 263으로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 잔기 181 내지 263)의 연속 신장을 지칭한다. 일부 실시예에서, "DNA-결합 도메인"은 ER의 아미노산 잔기 181에서 아미노산 잔기 263으로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 잔기 181 내지 263)의 연속 신장을 지칭한다.
- [0599] 본원에서 사용되는 바와 같이, "힌지"는 ER의 약 아미노산 잔기 264에서 약 아미노산 잔기 302로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 잔기 264 내지 302)의 연속 신장을 지칭한다. 일부 실시예에서, "힌지"는 ER의 아미노산 잔기 264에서 아미노산 잔기 302로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 잔기 264 내지 302)의 연속 신장을 지칭한다.
- [0600] 본원에서 사용되는 바와 같이, "리간드 결합 도메인"은 약 아미노산 잔기 303에서 약 아미노산 잔기 552로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어 서열번호 1의 아미노산 잔기 303 내지 552)의 연속 신장을 지칭한다. 일부 실시예에서, "리간드 결합 도메인"은 아미노산 잔기 303에서 아미노산 잔기 552로 연장되는 아미노산 잔기(예를 들어 서열번호 1의 아미노산 잔기 303 내지 552)의 연속 신장을 지칭한다.
- [0601] 일부 실시예에서, 대상체는 ER의 기능성 도메인에 존재하는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하는 유방암을 갖는다.
- [0602] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 ER 기준 서열(예를 들어, 서열번호 1)과 비교하여 ER의 기능성 도메인에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입, 결실, 또는 치환이다.
- [0603] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 ER 기준 서열(예를 들어 서열번호 1)과 비교하여 ER의 기능성 도메인에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 치환이다.
- [0604] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 ER 리간드 결합 도메인에 존재한다.
- [0605] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 ER 기준 서열(예를 들어, 서열번호 1)과 비교하여

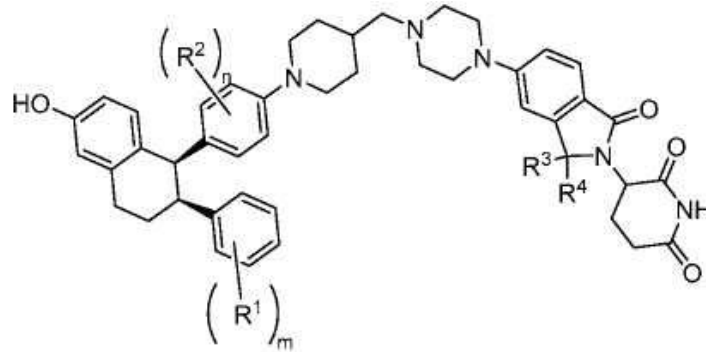
ER의 리간드 결합 도메인에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입, 결실, 또는 치환이다.

- [0606] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 ER 기준 서열과 비교하여 아미노산 잔기 303 내지 552로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입, 결실, 또는 치환이며, 여기서 ER 기준 서열은 서열번호 1로 기재된다.
- [0607] 일부 실시예에서, ER 리간드 결합 도메인에서의 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 감소된 리간드 특이성 및/또는 강화된 보조인자 동원을 갖는 ER을 제공한다. 이론에 얽매이지 않고, 감소된 리간드 특이성 및/또는 강화된 보조인자 동원을 갖는 ER은 ER 신호전달 경로를 촉발하기 위한 증가된 효능을 가지며, 이에 의해 돌연변이된 ER을 포함하는 종양 세포에 성장 이점을 부여한다.
- [0608] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르트레이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는, 해당 위치에서 야생형 잔기 이외의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0609] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X이다.
- [0610] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538X이다.
- [0611] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380X이다.
- [0612] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379X이다.
- [0613] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422X이다.
- [0614] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463X이다.
- [0615] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536X이다.
- [0616] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.
- [0617] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.
- [0618] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.
- [0619] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.
- [0620] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.
- [0621] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.
- [0622] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422del이다.
- [0623] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.
- [0624] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.
- [0625] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.
- [0626] 일부 실시예에서, 유방암은 본원에 기술된 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이의 발현을 특징으로 하는 암 세포를 포함한다. 체세포 돌연변이의 발현을 특징으로 하는 암을 식별하는 방법은 당 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계, 유전 물질(예를 들어, 게놈 DNA 또는 RNA)을 획득하기 위한 생물학적 샘플을 수확하는 단계, 및 서열분석 분석, RNA-서열분석 분석, 또는 실시간 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 수행하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 게놈 DNA는 대상체로부터 획득된 암성 조직으로부터 (임의의 표준 기술을 사용하여) 먼저 획득되고, cDNA가 제조되고, (예를 들어, 중합효소 연쇄 반응을 사용하여) 증폭이 수행되어 서열분석에 충분한 양으로 cDNA를 제공하고, 예를 들어, 차세대 서열분석을 사용하여 서열분석이 수행된다. 게놈 DNA 또는 RNA는 일반적으로, 예를 들어, 조직 생검에 의해 대상체로부터

터 제거된 조직과 같은 생물학적 샘플로부터 추출된다. 일부 실시예에서, 생물학적 샘플은 조직 생검 샘플(예를 들어, 유방 종양 생검 샘플)이며, 여기서 게놈 DNA 또는 RNA의 서열 분석은 ER에서 체세포 돌연변이(예를 들어, ER 리간드 결합 도메인에 존재하는 체세포 ER 종양 돌연변이)의 존재를 식별하기 위해 수행된다. 일부 실시예에서, 대상체로부터 수득된 혈장을 포함하는 생물학적 샘플은, 예를 들어, PCR-기반 증폭 및 유전자 서열분석을 사용하여, 순환하는 종양 DNA에 존재하는 체세포 ER 종양 돌연변이를 검출하는 데 사용된다.

[0627] 일 측면에서, 본 출원은 유방암 환자의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:

[0628] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및



[0629] 화학식 (I)의 화합물, (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[0630] 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0631] R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0632] 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0633] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0634] n는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0635] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0636] 일 측면에서, 본 출원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서:

[0637] 각각의 R¹ 및 각각의 R²는 할로, OR⁵, N(R⁵)(R⁶), NO₂, CN, SO₂(R⁵), C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0638] R³ 및 R⁴는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;

[0639] 각각의 R⁵ 및 각각의 R⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0640] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0641] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0642] 유방암 환자의 하위집단에서 유방암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것으로서, 방법은:

[0643] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및

[0644] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

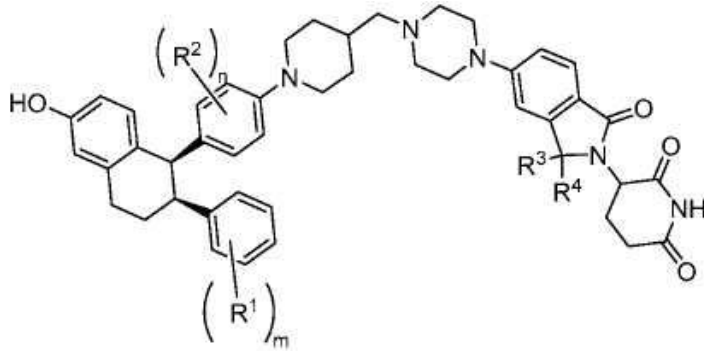
[0645] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0646] 일 측면에서, 본 출원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소

유도체, 또는 전구약물에 관한 것으로서, 여기서:

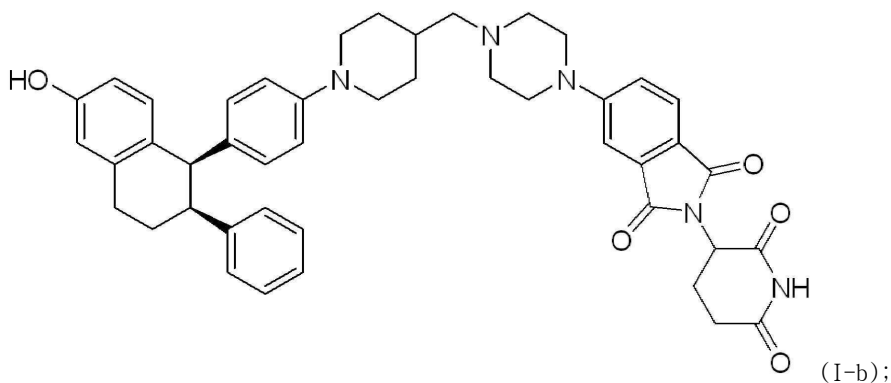
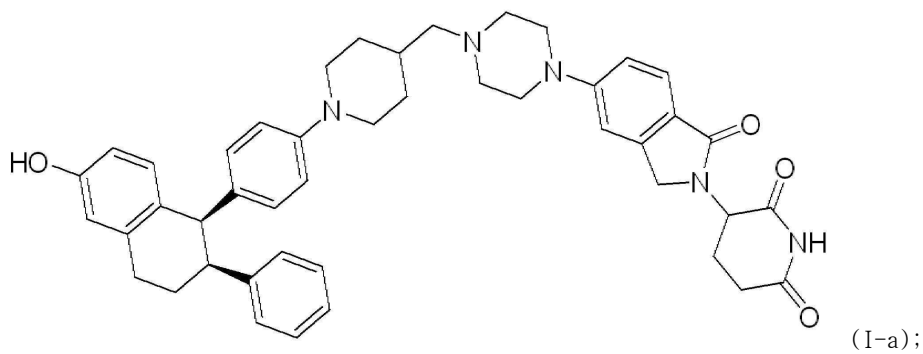
- [0647] 각각의 R^1 및 각각의 R^2 는 할로, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0648] R^3 및 R^4 는 모두 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소와 함께 합쳐져 카르보닐을 형성하고;
- [0649] 각각의 R^5 및 각각의 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0650] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0651] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0652] 유방암 환자의 하위집단에서 유방암의 치료에 사용하기 위한 것으로서, 치료는:
- [0653] 대상체의 체세포 ER 종양 바이오마커 상태에 기초하여 치료를 위한 유방암 대상체를 선별하는 단계; 및
- [0654] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0655] 여기서 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다.
- [0656] 일부 실시예에서, 유방암을 앓고 있는 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체의 순환 종양 DNA(ctDNA)의 분석을 통해 결정될 수 있다. 유방암을 앓고 있는 대상체의 ER 바이오마커 상태를 결정하기 위한 대안적인 방법은 형광 제자리 혼성화, 면역조직화학, PCR 분석 또는 서열분석을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0657] 일부 실시예에서, 유방암을 앓고 있는 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체로부터 유래된 혈액 샘플에서 결정된다.
- [0658] 일부 실시예에서, 유방 암을 앓고 있는 대상체의 ER 바이오마커 상태는 대상체의 종양으로부터 유래된 고형 생검에서 결정된다.
- [0659] 일부 실시예에서, 유방 암 환자는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0660] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택되며, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0661] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택되며, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의, 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르테이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0662] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422de1, S463P, L536P 및 L536_D538>P로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0663] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 Y537S의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0664] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 Y537N의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0665] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 D538G의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0666] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 E380Q의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0667] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 L379I의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0668] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 V422de1의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.

- [0669] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 S463P의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0670] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 L536P의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0671] 일부 실시예에서, 유방암 환자는 L536_D538>P의 체세포 ER 종양 돌연변이의 존재에 기초하여 치료하기 위해 선택된다.
- [0672] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물:

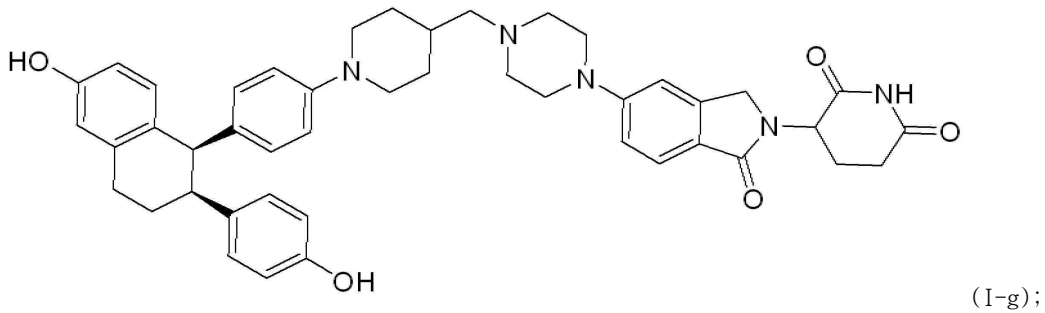
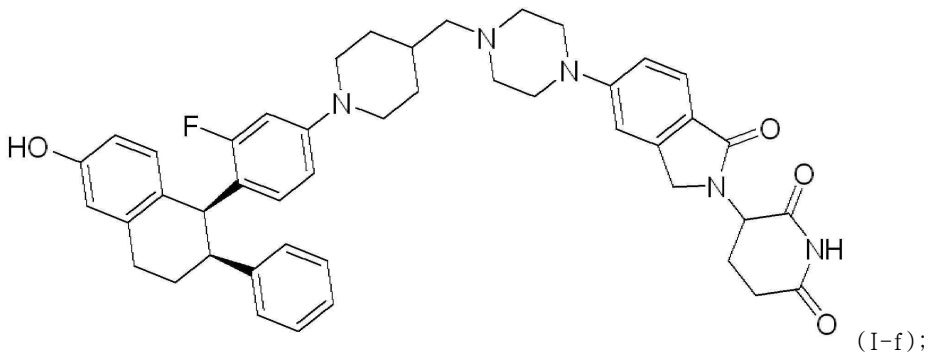
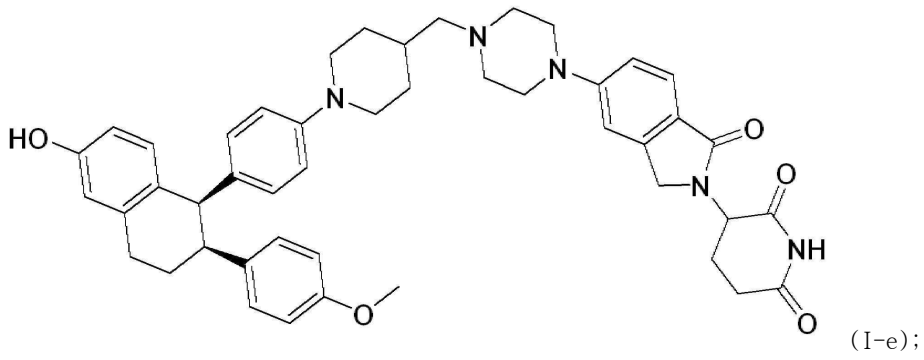
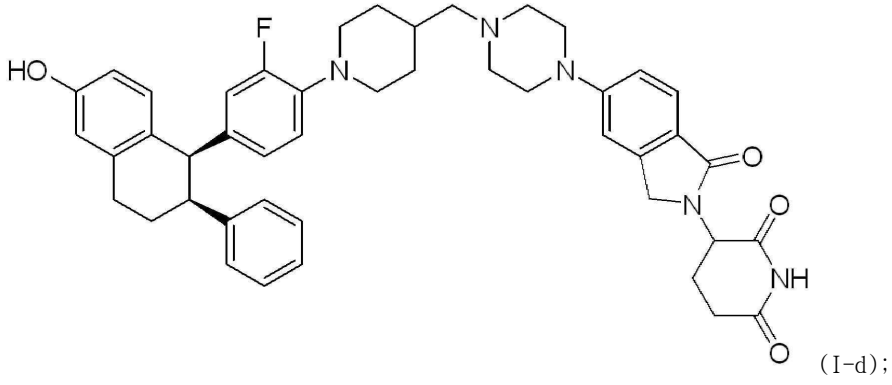
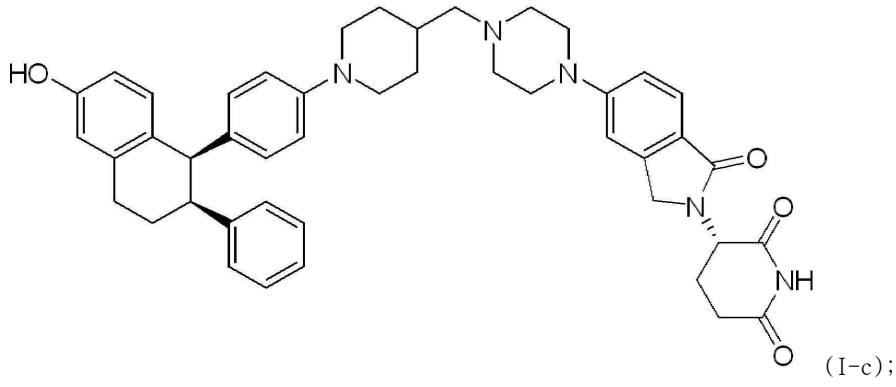


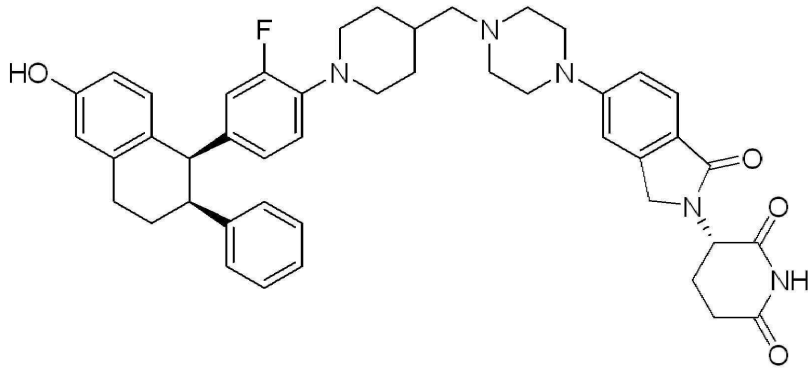
- [0673] (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 지칭하고, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , 및 n 은 본원에 정의되어 있다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

- [0674] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 것에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

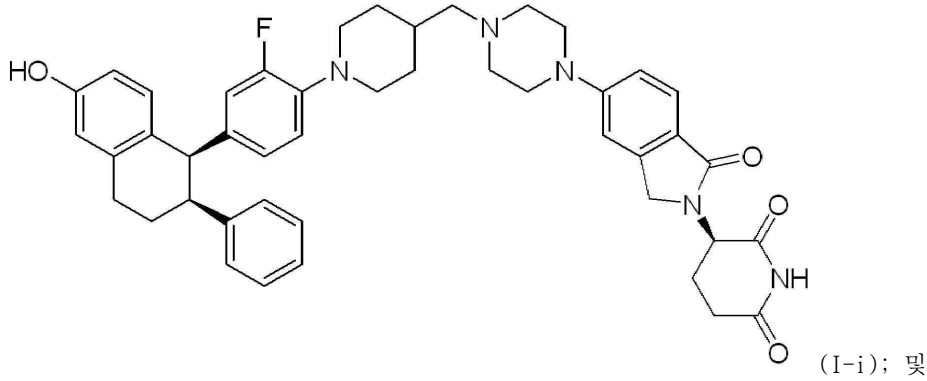


[0676]

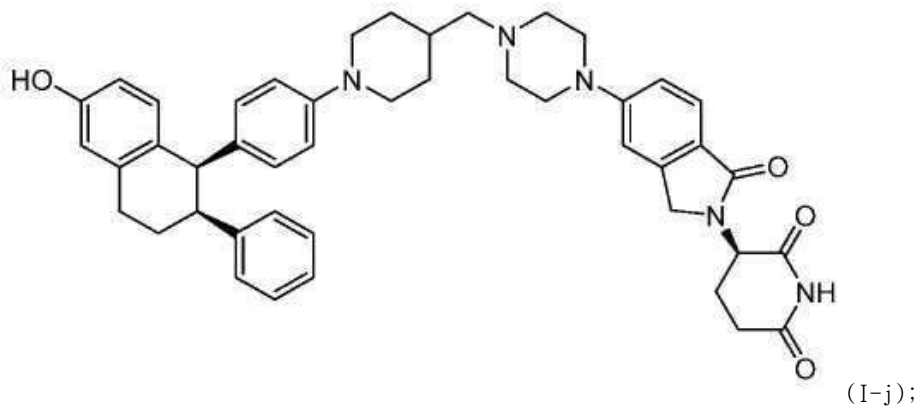




[0682]



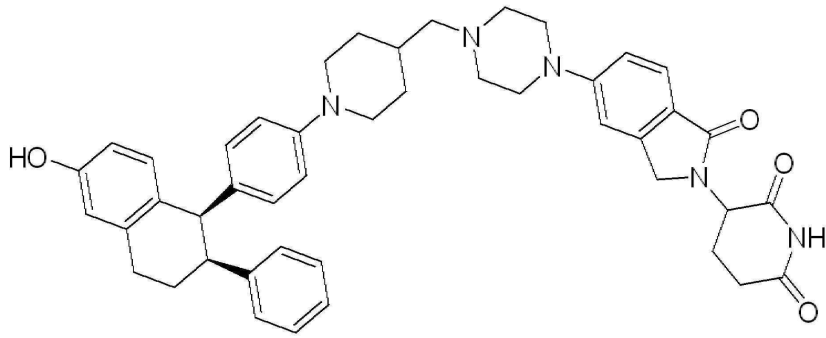
[0683]



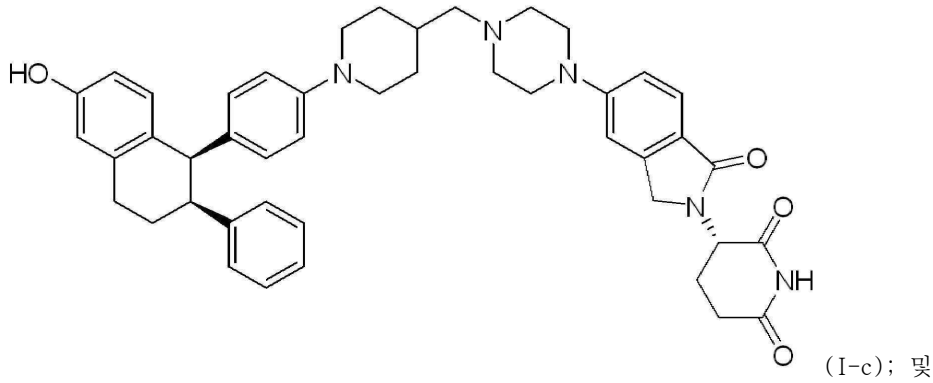
[0684]

[0685] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

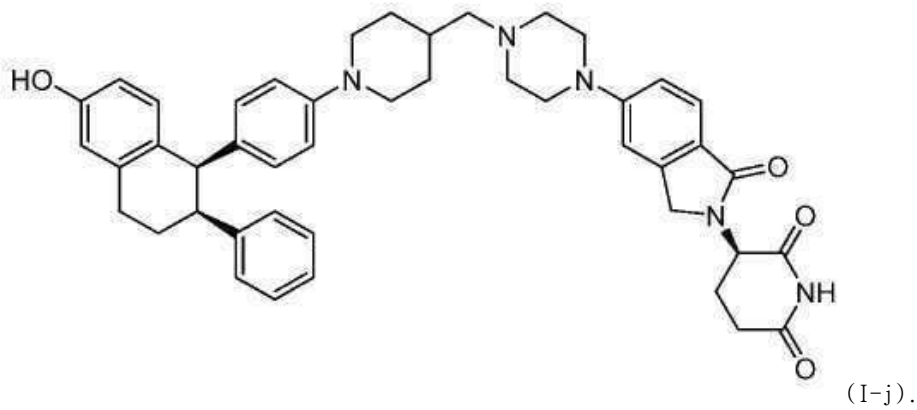
[0686] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 것에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0687]



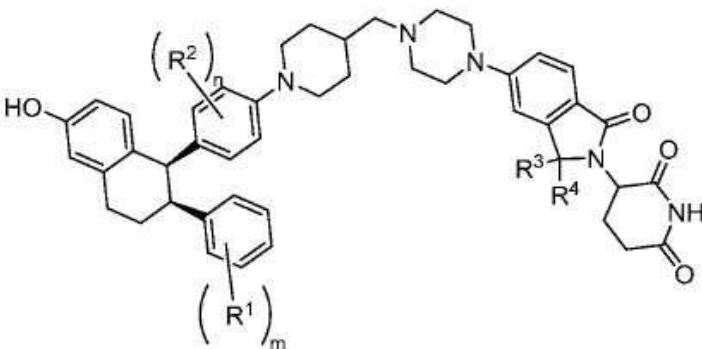
[0688]



[0689]

[0690] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

[0691] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 것에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:

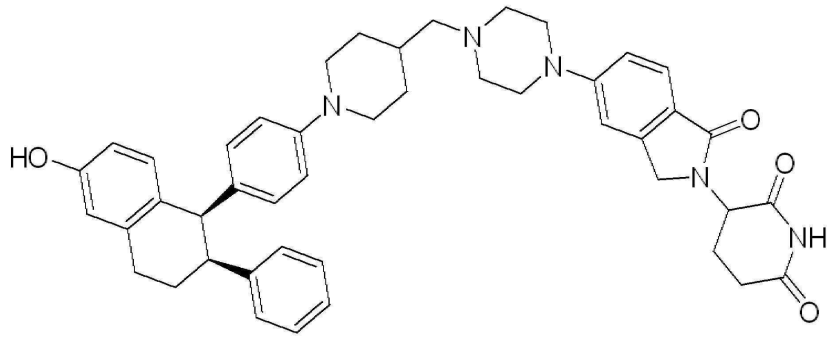


[0692]

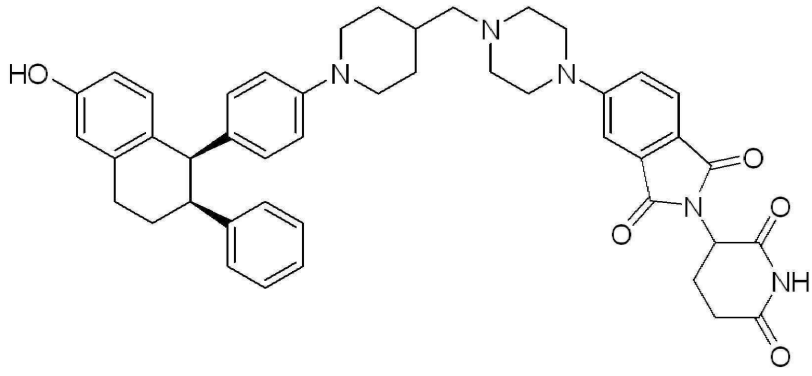
(I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 지칭하고, 여기서 R¹, R²,

R^3 , R^4 , m, 및 n은 본원에 정의되어 있다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

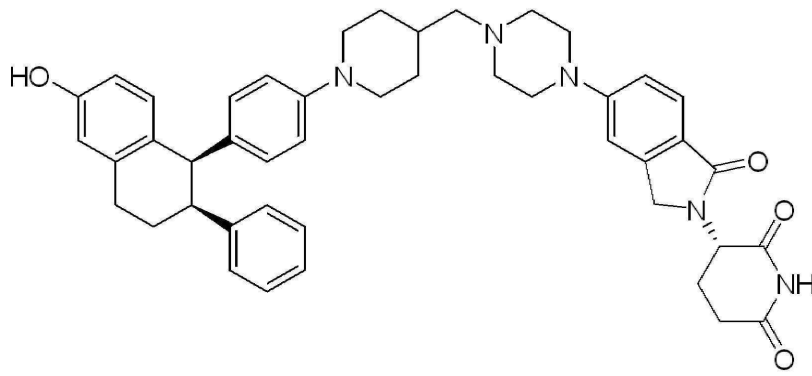
- [0693] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르테이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는, 해당 위치에서 야생형 잔기 이외의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0694] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X이다.
- [0695] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538X이다.
- [0696] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380X이다.
- [0697] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379X이다.
- [0698] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422X이다.
- [0699] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463X이다.
- [0700] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536X이다.
- [0701] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.
- [0702] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.
- [0703] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.
- [0704] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.
- [0705] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.
- [0706] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.
- [0707] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422del이다.
- [0708] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.
- [0709] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.
- [0710] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.
- [0711] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



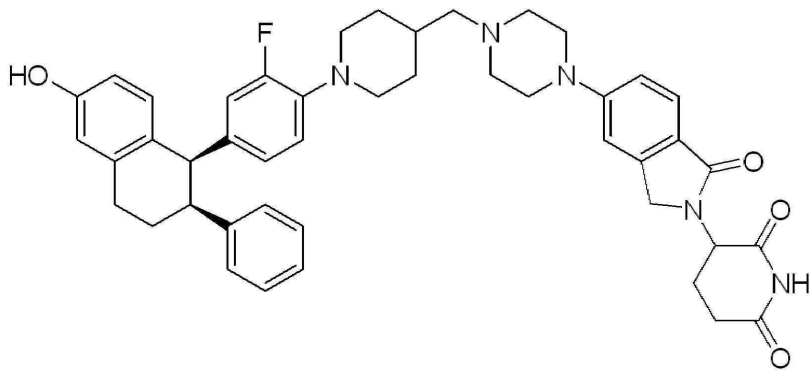
[0712]



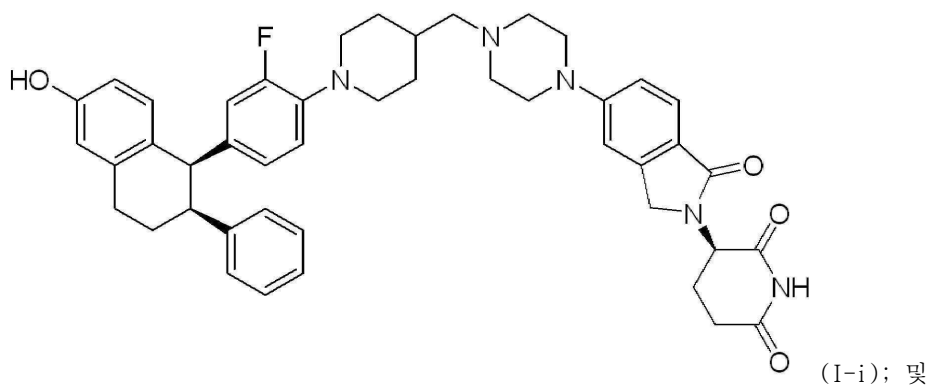
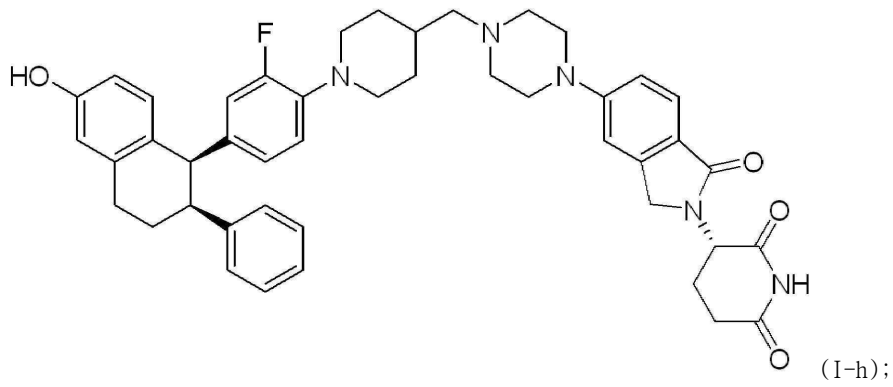
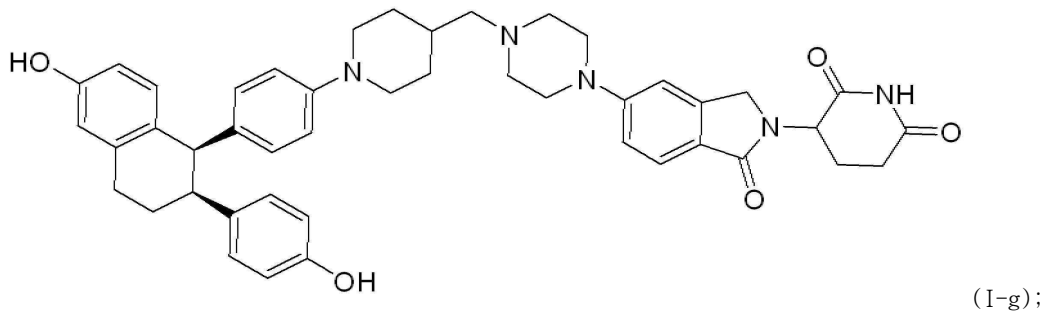
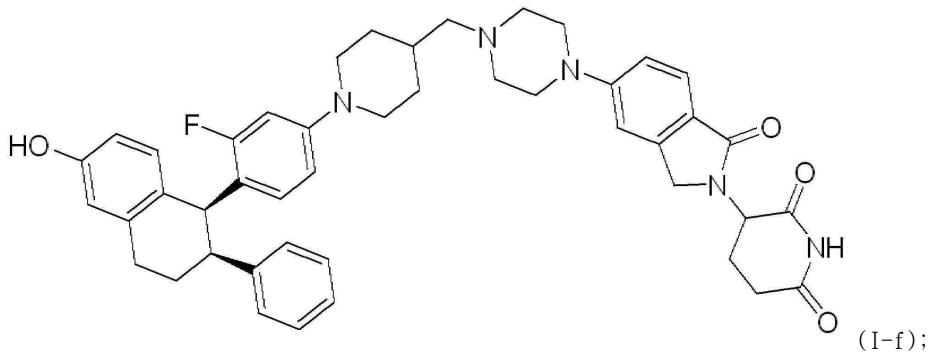
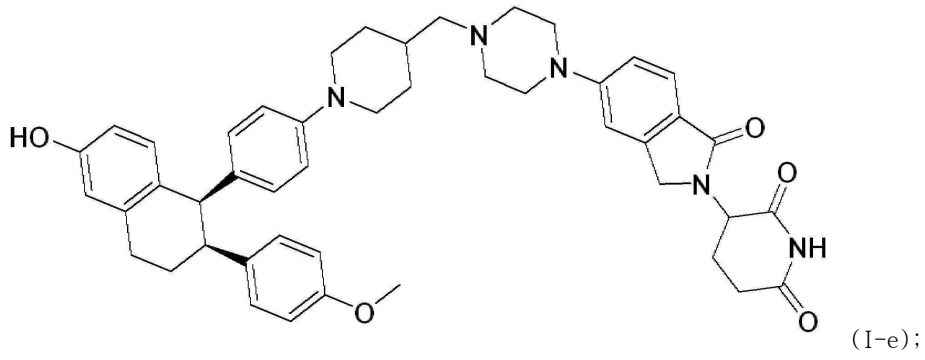
[0713]

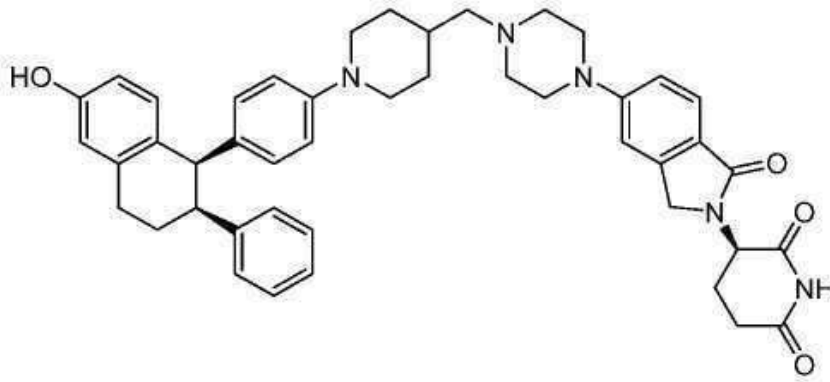


[0714]



[0715]





(I-j);

[0721]

[0722]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

[0723]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르트레이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는, 해당 위치에서 야생형 잔기 이외의 아미노산 잔기를 지칭한다.

[0724]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X이다.

[0725]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538X이다.

[0726]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380X이다.

[0727]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379X이다.

[0728]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422X이다.

[0729]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463X이다.

[0730]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536X이다.

[0731]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.

[0732]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.

[0733]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.

[0734]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.

[0735]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.

[0736]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.

[0737]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422del이다.

[0738]

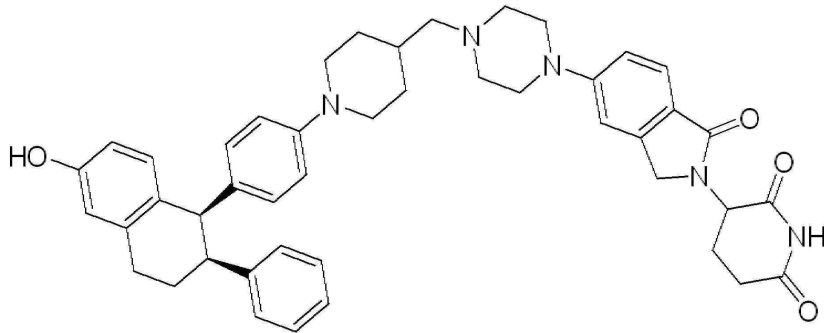
일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.

[0739]

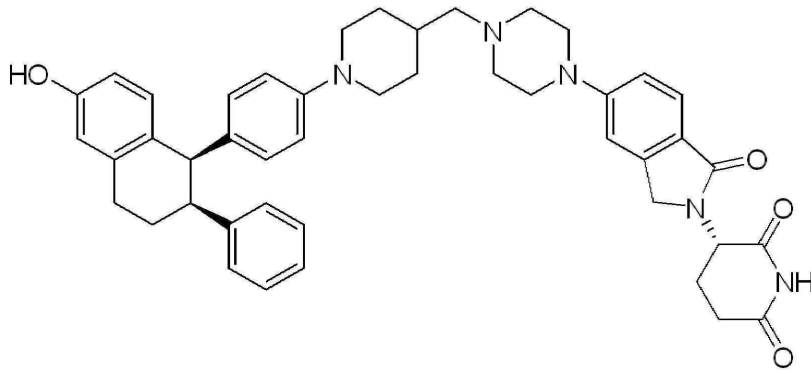
일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.

[0740] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.

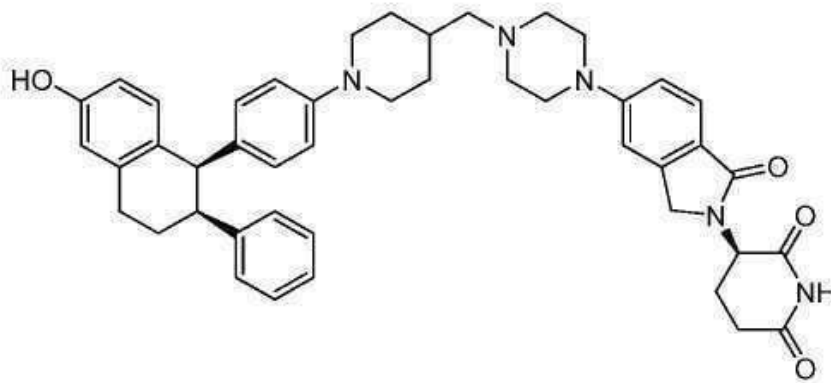
[0741] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



(I-a);



(I-c); 및



(I-j).

[0744] 

[0745] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

[0746] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르테이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는, 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 아미노산 잔기를 지칭한다.

- [0747] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X이다.
- [0748] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538X이다.
- [0749] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380X이다.
- [0750] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379X이다.
- [0751] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422X이다.
- [0752] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463X이다.
- [0753] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536X이다.
- [0754] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.
- [0755] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.
- [0756] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.
- [0757] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.
- [0758] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.
- [0759] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.
- [0760] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422del이다.
- [0761] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.
- [0762] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.
- [0763] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.
- [0764] 일 측면에서, 암의 치료는 종양의 크기를 감소시킨다. 종양 크기의 감소는 또한 "종양 퇴행"으로 지칭될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 크기는 치료 전의 크기에 비해 5% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 종양 크기는 10% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양의 크기는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양의 크기는 종양의 직경으로서 측정될 수 있다.
- [0765] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 종양 부피를 감소시킨다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 부피는 치료 전의 크기에 비해 5% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 종양 부피는 10% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양 부피는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다.
- [0766] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 종양의 수를 감소시킨다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 수는 치료 전의 수에 비해 5% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 종양 수는 10% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소하고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소하고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소한다. 종양의 수는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양의 수는 육안으로 보이는 종양을 계수하거나 특정 배율로 계수함으로써 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x이다.
- [0767] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 원발 종양 부위로부터 먼 다른 조직 또는 기관에서의 전이성 병변의 수를 감소시킨다. 바람직하게는, 치료 후, 전이성 병변의 수는 치료 전에 비해 5% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는, 전이성 병변의 수는 10% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소하고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소하고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소한다. 전이성 병변의 수는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 전이성 병변의 수는 육안으로 보이는 전이성 병변을 계수하거나 특정 배율로 계수함으로써 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x이다.

- [0768] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 담체만을 투여받는 집단과 비교하여 치료된 대상체의 집단 평균 생존 시간을 증가시킨다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과, 보다 바람직하게는 60일 초과, 보다 바람직하게는 90일 초과, 가장 바람직하게는 120일 초과만큼 증가된다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 임의의 재현 가능한 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 활성제 또는 화합물로 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 활성제 또는 화합물로 1차 치료 종료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0769] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 미치료 집단과 비교하여 치료된 대상체의 집단 평균 생존 시간을 증가시킨다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과, 보다 바람직하게는 60일 초과, 보다 바람직하게는 90일 초과, 가장 바람직하게는 120일 초과만큼 증가된다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 임의의 재현 가능한 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 활성제 또는 화합물로 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물로 1차 치료 종료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0770] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 종양 성장 속도를 감소시킨다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 성장 속도는 치료 전의 숫자에 비해 적어도 5%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 종양 성장 속도는 적어도 10%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 20%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 30%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 40%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 50%만큼 감소되고; 보다 더 바람직하게는 적어도 50%만큼 감소되고; 그리고 가장 바람직하게는 적어도 75%만큼 감소된다. 종양 성장 속도는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양 성장 속도는 단위 시간 당 종양 직경의 변화에 따라 측정된다.
- [0771] 또 다른 측면에서, 암의 치료는 종양 재성장을 감소시킨다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 재성장은 5% 미만; 보다 바람직하게는 종양 재성장은 10% 미만; 보다 바람직하게는 20% 미만; 보다 바람직하게는 30% 미만; 보다 바람직하게는 40% 미만; 보다 바람직하게는 50% 미만; 보다 더 바람직하게는 50% 미만; 및 가장 바람직하게는 75% 미만이다. 종양 재성장은 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양 재성장은, 예를 들어, 치료 후 이전의 종양 수축 후 종양 직경의 증가를 측정함으로써 측정된다. 또 다른 바람직한 측면에서, 종양 재성장의 감소는 치료가 중단된 후 종양이 재발하지 않는 것으로 나타난다.
- [0772] 본원에 기술된 임의의 방법 및 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자들 중에서도, 수혜자 대상체의 제제, 연령, 체중 및 임상 상태, 및 요법을 투여하는 임상 또는 실무자의 경험 및 판단에 따라 달라진다.
- [0773] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180일 또는 그 이상 동안 하루에 걸쳐 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여되고, 이어서 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, 40일 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물의 비-투여가 이어질 수 있다. 이러한 유형의 치료 일정, 즉 연속일에 화학식 (I)의 화합물 투여 후 연속일에 화학식 (I)의 화합물 비-투여가 치료 주기라고 지칭될 수 있다.
- [0774] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 최대 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 동안 하루에 걸쳐 1 또는 2회 투여될 수 있고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일의 화학식 (I)의 화합물의 비-투여가 이어질 수 있다.
- [0775] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 최대 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 동안 하루에 1회 투여될 수 있고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일의 화학식 (I)의 화합물의 비-투여가 이어질 수 있다.
- [0776] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물과 관련된 치료 주기는 의도된 효과를 달성하는데 필요한 만큼 여러 번 반복될 수 있다.
- [0777] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 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, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89,

90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 또는 1,000 mg이며, 단일 또는 분할 용량으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 30일 연속 일 동안, 또는 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 그 이상 투여된다.

[0778] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 180 mg, 약 210 mg, 약 240 mg, 약 270 mg, 약 300 mg, 약 330 mg, 약 360 mg, 약 390 mg, 약 420 mg, 약 450 mg, 약 480 mg, 약 510 mg, 약 540 mg, 약 570 mg, 약 600 mg, 약 630 mg, 약 660 mg, 약 690 mg, 약 720 mg, 약 750 mg, 약 780 mg, 약 810 mg, 약 840 mg, 약 870 mg, 약 900 mg, 약 930 mg, 약 960 mg, 또는 약 990 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여된다(투여량은 환자의 체중(kg), 체표면적(m²), 연령(년)에 따라 조정될 수 있음).

[0779] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 30 mg 내지 약 1000 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여된다(투여량은 환자의 체중(kg), 체표면적(m²), 연령(년)에 따라 조정될 수 있음).

[0780] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 60 mg, 약 40 내지 약 70 mg, 약 50 내지 약 80 mg, 약 60 내지 약 90 mg, 약 70 내지 약 100 mg, 약 80 내지 약 110 mg, 약 90 내지 약 120 mg, 약 100 내지 약 130 mg, 약 110 내지 약 140 mg, 약 120 내지 약 150 mg, 약 130 내지 약 160 mg, 약 140 내지 약 170 mg, 약 150 내지 약 180 mg, 약 160 내지 약 190 mg, 약 170 내지 약 200 mg, 약 180 내지 약 210 mg, 약 190 내지 약 220 mg, 약 200 내지 약 230 mg, 약 210 내지 약 240 mg, 약 220 내지 약 250 mg, 약 230 내지 약 260 mg, 약 240 내지 약 270 mg, 약 250 내지 약 280 mg, 약 260 내지 약 290 mg, 약 270 내지 약 300 mg, 약 280 내지 약 310 mg, 약 290 내지 약 320 mg, 약 300 내지 약 330 mg, 약 310 내지 약 340 mg, 약 320 내지 약 350 mg, 약 330 내지 약 360 mg, 약 340 내지 약 370 mg, 약 350 내지 약 380 mg, 약 360 내지 약 390 mg, 약 370 내지 약 400 mg, 약 380 내지 약 410 mg, 약 390 내지 약 420 mg, 약 400 내지 약 430 mg, 약 410 내지 약 440 mg, 약 420 내지 약 450 mg, 약 430 내지 약 460 mg, 약 440 내지 약 470 mg, 약 450 내지 약 480 mg, 약 460 내지 약 490 mg, 약 470 내지 약 500 mg, 약 480 내지 약 510 mg, 약 490 내지 약 520 mg, 약 500 내지 약 530 mg, 약 510 내지 약 540 mg, 약 520 내지 약 550 mg, 약 530 내지 약 560 mg, 약 540 내지 약 570 mg, 약 550 내지 약 580 mg, 약 560 내지 약 590 mg, 약 570 내지 약 600 mg, 약 580 내지 약 610 mg, 약 590 내지 약 620 mg, 약 600 내지 약 630 mg, 약 610 내지 약 640 mg, 약 620 내지 약 650 mg, 약 630 내지 약 660 mg, 약 640 내지 약 670 mg, 약 650 내지 약 680 mg, 약 660 내지 약 690 mg, 약 670 내지 약 700 mg, 약 680 내지 약 710 mg, 약 690 내지 약 720 mg, 약 700 내지 약 730 mg, 약 710 내지 약 740 mg, 약 720 내지 약 750 mg, 약 730 내지 약 760 mg, 약 740 내지 약 770 mg, 약 750 내지 약 780 mg, 약 760 내지 약 790 mg, 약 770 내지 약 800 mg, 약 780 내지 약 810 mg, 약 790 내지 약 820 mg, 약 800 내지 약 830 mg, 약 810 내지 약 840 mg, 약 820 내지 약 850 mg, 약 830 내지 약 860 mg, 약 840 내지 약 870 mg, 약 850 내지 약 880 mg, 약 860 내지 약 890 mg, 약 870 내지 약 900 mg, 약 880 내지 약 910 mg, 약 890 내지 약 920 mg, 약 900 내지 약 930 mg, 약 910 내지 약 940 mg, 약 920 내지 약 950 mg, 약 930 내지 약 960 mg, 약 940 내지 약 970 mg, 약 950 내지 약 980 mg, 약 960 내지 약 990 mg, 또는 약 970 내지 약 1,000 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여된다(투여량은 환자의 체중(kg), 체표면적(m²), 연령(년)에 따라 조정될 수 있음).

[0781] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 또한 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 0.075 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일의 범위일 수 있다.

일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 0.10 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 0.20 mg/kg/일 내지 약 0.70 mg/kg/일의 범위일 수 있다.

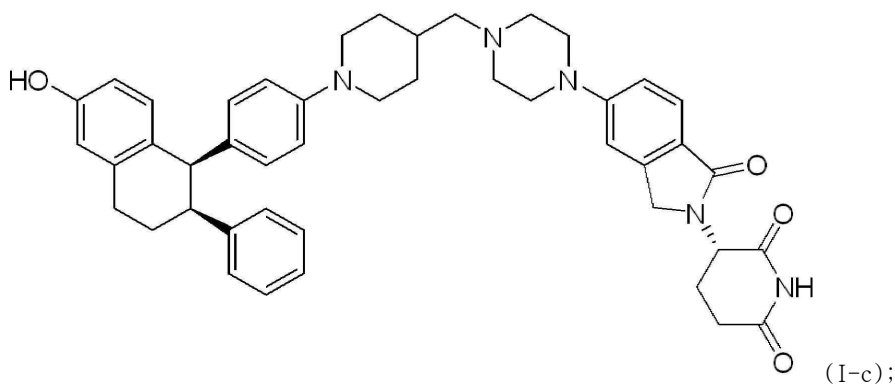
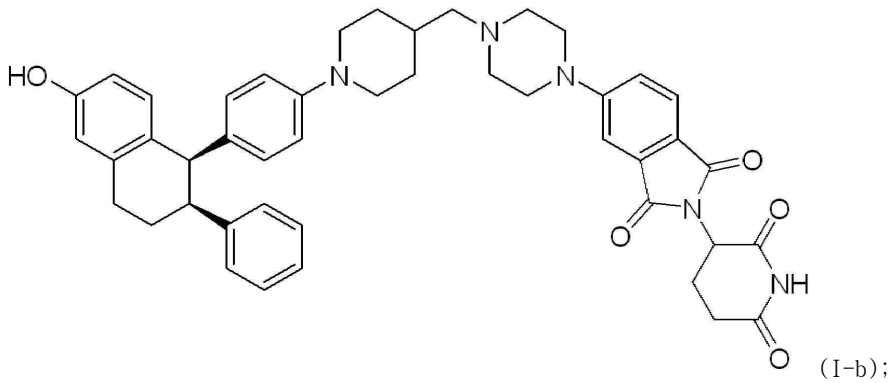
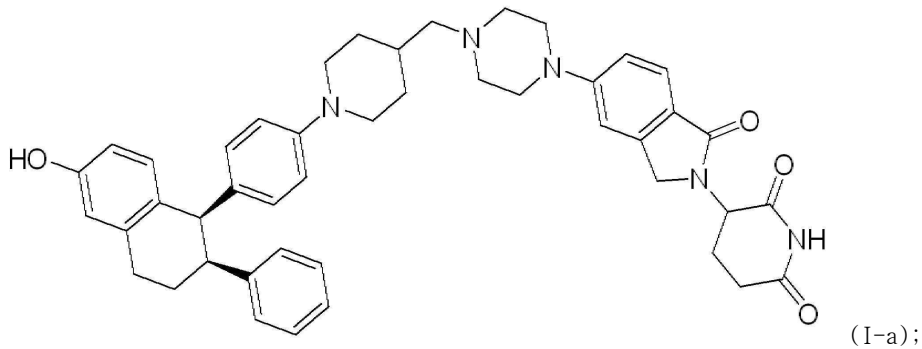
- [0782] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 0.10 mg/kg/일, 약 0.15 mg/kg/일, 약 0.20 mg/kg/일, 약 0.25 mg/kg/일, 약 0.30 mg/kg/일, 약 0.35 mg/kg/일, 약 0.40 mg/kg/일, 약 0.45 mg/kg/일, 약 0.50 mg/kg/일, 약 0.55 mg/kg/일, 약 0.60 mg/kg/일, 약 0.65 mg/kg/일, 약 0.70 mg/kg/일, 약 0.75 mg/kg/일, 약 0.80 mg/kg/일, 약 0.85 mg/kg/일, 약 0.90 mg/kg/일, 약 0.95 mg/kg/일, 또는 약 1.00 mg/kg/일이다.
- [0783] 일 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 1.05 mg/kg/일, 약 1.10 mg/kg/일, 약 1.15 mg/kg/일, 약 1.20 mg/kg/일, 약 1.25 mg/kg/일, 약 1.30 mg/kg/일, 약 1.35 mg/kg/일, 약 1.40 mg/kg/일, 약 1.45 mg/kg/일, 약 1.50 mg/kg/일, 약 1.55 mg/kg/일, 약 1.60 mg/kg/일, 약 1.65 mg/kg/일, 약 1.70 mg/kg/일, 약 1.75 mg/kg/일, 약 1.80 mg/kg/일, 약 1.85 mg/kg/일, 약 1.90 mg/kg/일, 약 1.95 mg/kg/일, 또는 약 2.00 mg/kg/일이다.
- [0784] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 2 mg/kg/일, 약 2.5 mg/kg/일, 약 3 mg/kg/일, 약 3.5 mg/kg/일, 약 4 mg/kg/일, 약 4.5 mg/kg/일, 약 5 mg/kg/일, 약 5.5 mg/kg/일, 약 6 mg/kg/일, 약 6.5 mg/kg/일, 약 7 mg/kg/일, 약 7.5 mg/kg/일, 약 8.0 mg/kg/일, 약 8.5 mg/kg/일, 약 9.0 mg/kg/일, 약 9.5 mg/kg/일, 또는 약 10 mg/kg/일이다.
- [0785] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 1일 1회 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 대상체에게 모두 한 번에 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 2회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다(분할 투여). 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 3회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 5회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 이들 단위 투여량은 하루 내내, 예를 들어, 12시간 마다, 8시간 마다, 6시간 마다, 5시간 마다, 4시간 마다 등의 규칙적인 간격으로 대상체에게 투여된다.
- [0786] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 3,500 ng*시간/mL, 약 3,550 ng*시간/mL, 약 3,600 ng*시간/mL, 약 3,650 ng*시간/mL, 약 3,700 ng*시간/mL, 약 3,750 ng*시간/mL, 약 3,800 ng*시간/mL, 약 3,850 ng*시간/mL, 약 3,900 ng*시간/mL, 약 3,950 ng*시간/mL, 약 4,000 ng*시간/mL, 약 4,050 ng*시간/mL, 약 4,100 ng*시간/mL, 약 4,150 ng*시간/mL, 약 4,200 ng*시간/mL, 약 4,250 ng*시간/mL, 약 4,300 ng*시간/mL, 약 4,350 ng*시간/mL, 약 4,400 ng*시간/mL, 약 4,450 ng*시간/mL, 약 4,500 ng*시간/mL, 약 4,550 ng*시간/mL, 약 4,600 ng*시간/mL, 약 4,650 ng*시간/mL, 약 4,700 ng*시간/mL, 약 4,750 ng*시간/mL, 약 4,800 ng*시간/mL, 약 4,850 ng*시간/mL, 약 4,900 ng*시간/mL, 약 4,950 ng*시간/mL, 또는 약 5,000 ng*시간/mL 초과와 평균 15일차 AUC_{TAU}를 초래한다.
- [0787] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은, 약 150 ng/mL, 약 155 ng/mL, 약 160 ng/mL, 약 165 ng/mL, 약 170 ng/mL, 약 175 ng/mL, 약 180 ng/mL, 약 185 ng/mL, 약 190 ng/mL, 약 195 ng/mL, 약 200 ng/mL, 약 205 ng/mL, 약 210 ng/mL, 약 215 ng/mL, 약 220 ng/mL, 약 225 ng/mL, 약 230 ng/mL, 약 235 ng/mL, 약 240 ng/mL, 약 245 ng/mL, 약 250 ng/mL, 약 255 ng/mL, 약 260 ng/mL, 약 265 ng/mL, 약 270 ng/mL, 약 275 ng/mL, 약 280 ng/mL, 약 285 ng/mL, 약 290 ng/mL, 약 295 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 305 ng/mL, 약 310 ng/mL, 약 315 ng/mL, 약 320 ng/mL, 약 325 ng/mL, 약 330 ng/mL, 약 335 ng/mL, 약 340 ng/mL, 약 345 ng/mL, 또는 약 350 ng/mL 초과와 평균 15일차 C_{max}를 초래한다.
- [0788] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 세포 배양 분석에서 또는 동물 모델, 통상적으로 랫트, 마우스, 토끼, 개, 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 이러한 정보를 사용하여 인간에서 투여하기 위한 유용한 투여량 및 경로를 결정할 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약학적 절차, 예를 들어 ED₅₀(개체군의 50%에 대해 치료적으로 효능인 투여량) 및 LD₅₀(개체군의 50%에 대해 치사에 이르는 투여량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효능 사이의 투여량 비율은 치료 지수이고, 이는 비율 LD₅₀/ED₅₀로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 투여량은, 사용되는 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에

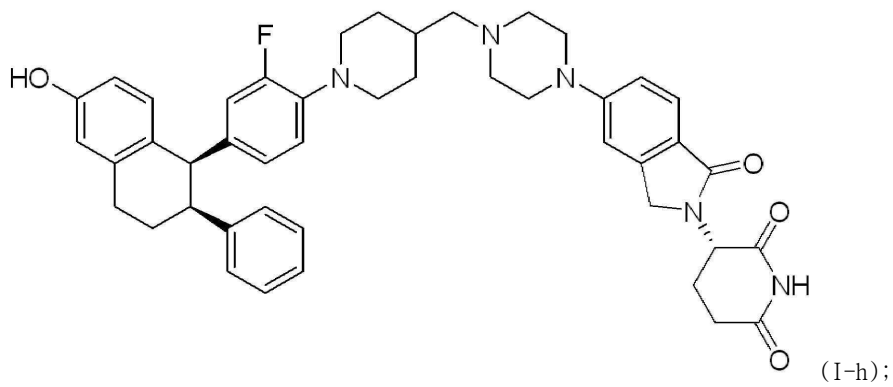
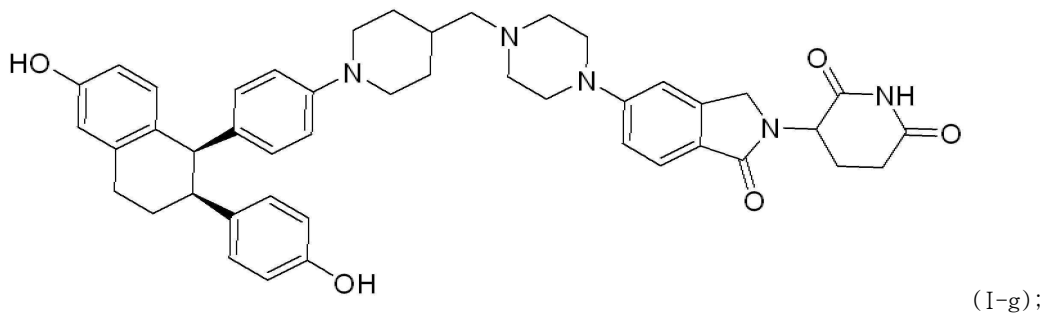
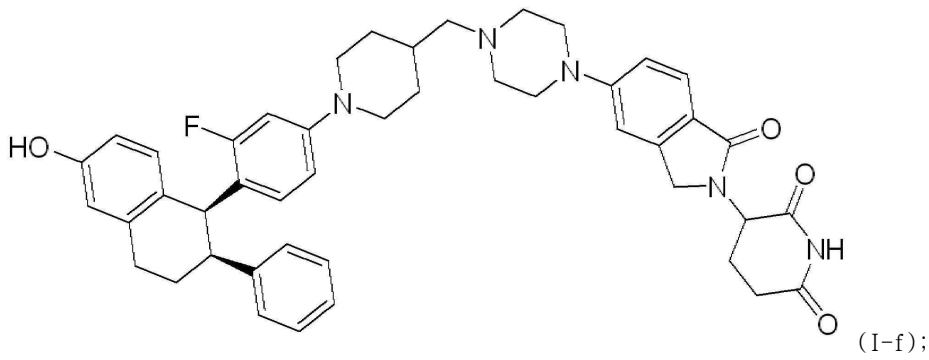
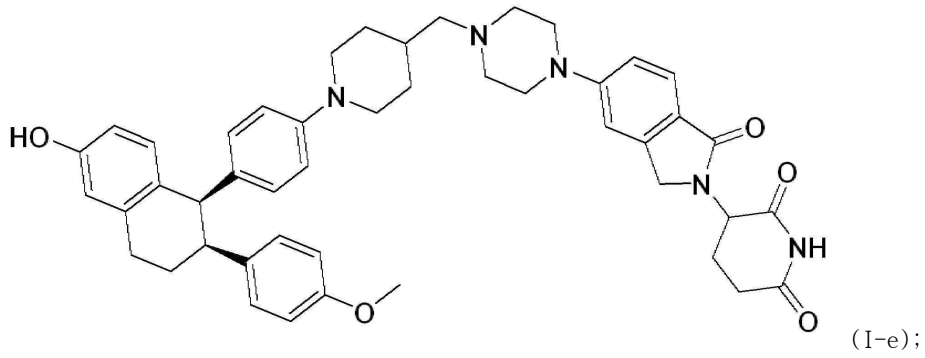
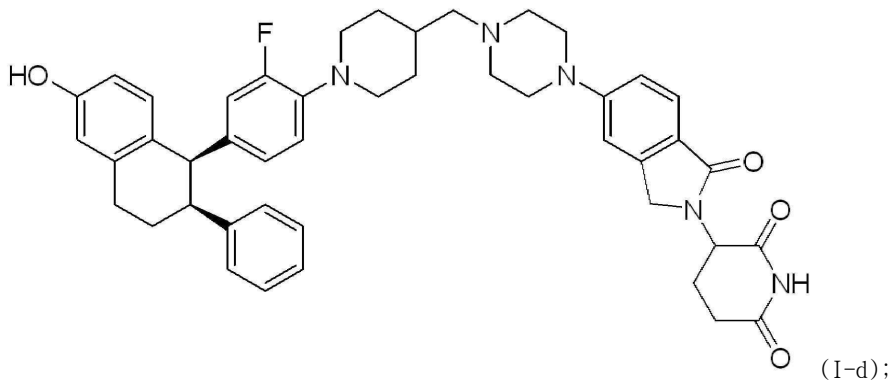
따라 이러한 범위 내에서 다양할 수 있다.

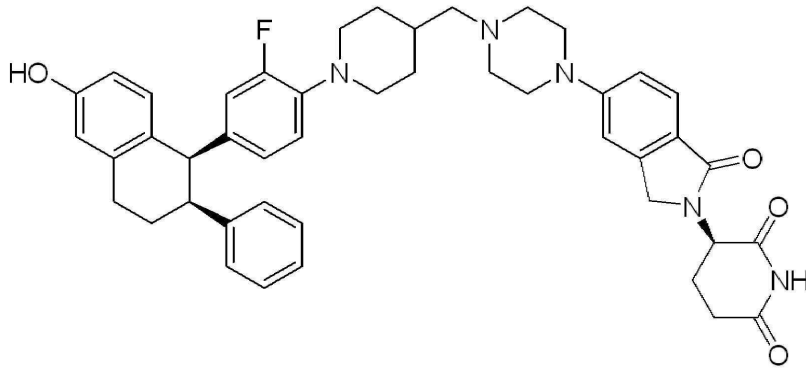
- [0789] 투여량 및 투여는 화학식 (I)의 화합물의 충분한 수준을 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려할 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적 건강, 연령, 체중, 및 대상체의 성별, 식단, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합, 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장시간 작용하는 약학 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주 마다 1회 투여될 수 있다.
- [0790] 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법
- [0791] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.
- [0792] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.
- [0793] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 치료 및/또는 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.
- [0794] 이들 방법은 종양 크기의 감소를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 유방암은 전이성 유방암이며, 이러한 치료 방법은 전이성 유방암 세포 침윤의 억제제를 포함한다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0795] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제의 치료적 유효량은 동시에 (동일한 제형 또는 별도의 제형으로) 투여된다.
- [0796] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제의 치료적 유효량은 순차적으로 투여된다, 즉, 화학식 (I)의 화합물이 먼저 투여되고 이어서 추가 항암제가 투여되거나; 추가 항암제가 먼저 투여되고 이어서 화학식 (I)의 화합물이 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제가 먼저 투여되고, 이어서 1시간 후에 화학식 (I)의 화합물이 투여된다.
- [0797] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제의 치료적 유효량은 시간적으로 근접하여 투여된다.
- [0798] 일부 실시예에서, "시간적 근접성"은 화학식 (I)의 화합물의 치료 효과가 추가 항암제의 치료 효과와 중첩되도록, 추가 항암제의 투여 전 또는 후에 일정 기간 내에 화학식 (I)의 화합물의 투여가 일어난다는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 본 개시내용의 화합물의 치료 효과는 항암제의 치료 효과와 완전히 중첩된다. 일부 실시예에서, "시간적 근접성"은 화학식 (I)의 화합물과 추가 항암제 간의 상승 효과가 발생하도록, 추가 항암제의 투여 전 또는 후에 일정 기간 내에 화학식 (I)의 화합물의 투여가 일어난다는 것을 의미한다.
- [0799] "시간적 근접성"은, 치료제가 투여될 대상체의 연령, 성별, 체중, 유전적 배경, 의학적 상태, 질환 이력, 및 치료 이력; 치료 또는 완화될 질환 또는 병태; 달성될 치료 결과; 치료제의 투여량, 투여 빈도 및 투여 지속시간; 치료제의 약동학 및 약력학; 및 치료제가 투여되는 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시예에서, "시간적 근접성"은 15분 이내, 30분 이내, 1시간 이내, 2시간 이내, 4시간 이내, 6시간 이내, 8시간 이내, 12시간 이내, 18시간 이내, 24시간 이내, 36시간 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 1주일 이내, 2주일 이내, 3주일 이내, 4주일 이내, 6주일 이내, 또는 8주일 이내를 의미한다. 일부 실시예에서, 하나의 치료제의 다회 투여는 또 다른 치료제의 단일 투여에 일시적으로 근접하여 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 시간적 근접성은 치료 주기 동안 또는 투여 요법 내에서 변경될 수 있다.
- [0800] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고,
- [0801] 이는 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물:

S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.

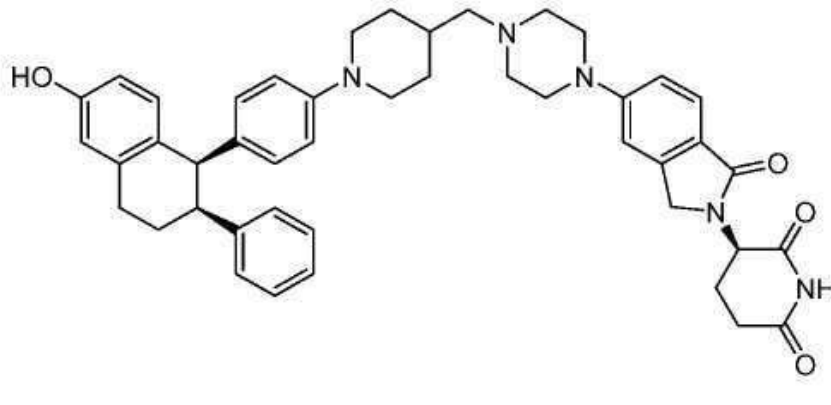
- [0816] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.
- [0817] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.
- [0818] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.
- [0819] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.
- [0820] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.
- [0821] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422deI이다.
- [0822] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.
- [0823] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.
- [0824] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.
- [0825] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 이는 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:







[0834]



[0835]

[0836]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물.

[0837]

일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), 및 (I-j)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0838]

일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 치료 및/또는 예방은 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), 및 (I-j)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0839]

일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), 및 (I-j)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

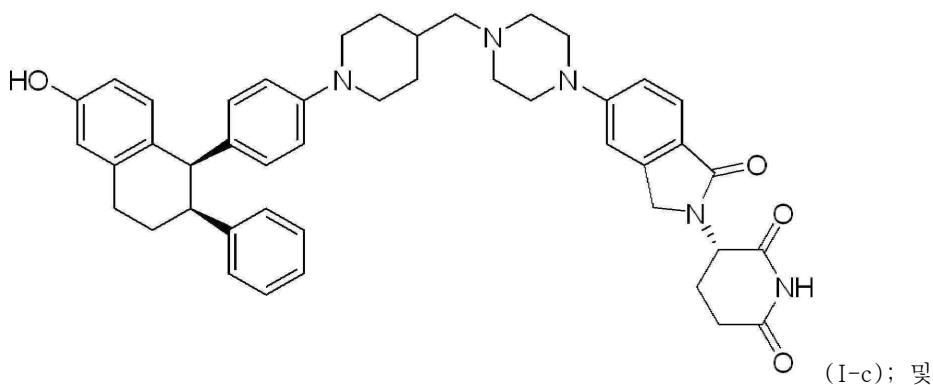
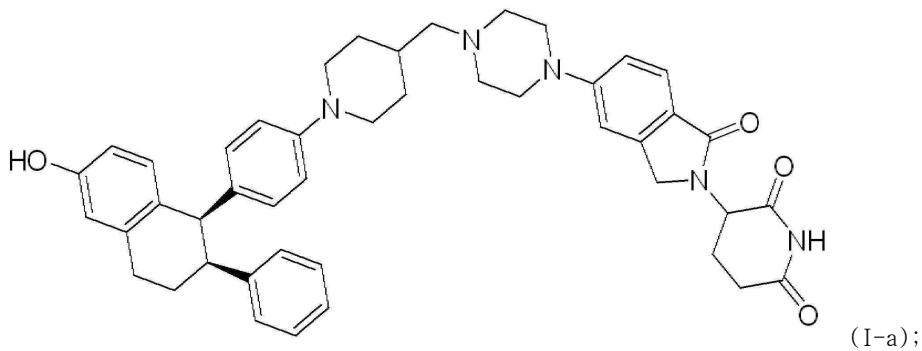
[0840]

일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

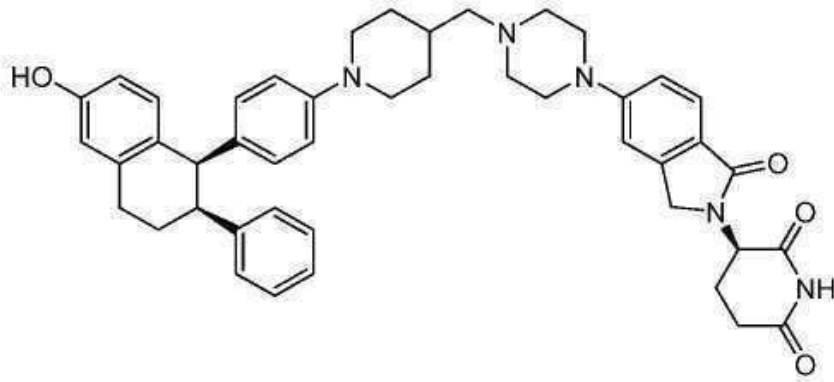
[0841]

일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라긴(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르트레이트(D); 및 글루타메이트(E)로부터 선택되는, 해당 위치에서 야생형 잔기 이외의 아미노산 잔기를 지칭한다.

- [0842] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X이다.
- [0843] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538X이다.
- [0844] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380X이다.
- [0845] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379X이다.
- [0846] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422X이다.
- [0847] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463X이다.
- [0848] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536X이다.
- [0849] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.
- [0850] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.
- [0851] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.
- [0852] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.
- [0853] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.
- [0854] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.
- [0855] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422del이다.
- [0856] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.
- [0857] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.
- [0858] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.
- [0859] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 이는 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0861]



(I-j).

- [0862]
- [0863] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-c), 및 (I-j)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0864] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 치료 및/또는 예방은 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-c), 및 (I-j)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0865] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 유방암을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 포함하는 병용에 관한 것으로서, 여기서 유방암은 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-a), (I-c), 및 (I-j)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0866] 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0867] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X, 및 L536X 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 선택되고, 여기서 "X"는, 알라닌(A); 발린(V); 류신(L); 이소류신(I); 페닐알라닌(F); 메티오닌(M); 트립토판(W); 프롤린(P); 글리신(G); 세린(S); 트레오닌(T); 시스테인(C); 아스파라진(N); 글루타민(Q); 티로신(Y); 리신(K); 아르기닌(R); 히스티딘(H); 아스파르테이트(D); 및 글루탐메이트(E)로부터 선택되는, 해당 위치에서의 야생형 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0868] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537X이다.
- [0869] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538X이다.
- [0870] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380X이다.
- [0871] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379X이다.
- [0872] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422X이다.
- [0873] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463X이다.
- [0874] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536X이다.
- [0875] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422deI,

S463P, L536P 및 L536_D538>P 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 포함한다.

- [0876] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537S이다.
- [0877] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 Y537N이다.
- [0878] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 D538G이다.
- [0879] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 E380Q이다.
- [0880] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L379I이다.
- [0881] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 V422de1이다.
- [0882] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 S463P이다.
- [0883] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536P이다.
- [0884] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 체세포 ER 종양 돌연변이는 L536_D538>P이다.
- [0885] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 본원에서 정의된 바와 같은 추가 항암제의 병용된 제조에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0886] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 (I-c)의 화합물 및 본원에서 정의된 바와 같은 추가 항암제의 병용된 제조에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0887] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 본원에서 정의된 바와 같은 팔보시클립의 병용된 제조에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0888] 일 측면에서, 본 출원은 유방암의 치료 및/또는 예방에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 (I-c)의 화합물 및 본원에서 정의된 바와 같은 팔보시클립의 병용된 제조에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 ER+, HER2-이다. 일부 실시예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다. 일부 실시예에서, 유방암은 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.
- [0889] 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 종양의 크기가 감소한다. 종양 크기의 감소는 또한 "종양 퇴행"으로 지칭될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 크기는 치료 전의 크기에 비해 5% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 종양 크기는 10% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양의 크기는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양의 크기는 종양의 직경으로서 측정될 수 있다.
- [0890] 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 종양 부피가 감소한다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 부피는 치료 전의 크기에 비해 5% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 종양 부피는 10% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소되고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소되고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소되고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양 부피는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다.
- [0891] 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 종양의 수가 감소한다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 수는 치료 전의 수에 비해 5% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 종양 수는 10% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소

하고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소하고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소한다. 종양의 수는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양의 수는 육안으로 보이는 종양을 계수하거나 특정 배율로 계수함으로써 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x이다.

[0892] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 원발 종양 부위로부터 먼 다른 조직 또는 기관에서의 전이성 병변의 수가 감소한다. 바람직하게는, 치료 후, 전이성 병변의 수는 치료 전에 비해 5% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는, 전이성 병변의 수는 10% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 20% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 30% 이상 감소하고; 보다 바람직하게는 40% 이상 감소하고; 보다 더 바람직하게는 50% 이상 감소하고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소한다. 전이성 병변의 수는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 전이성 병변의 수는 육안으로 보이는 전이성 병변을 계수하거나 특정 배율로 계수함으로써 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x이다.

[0893] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 담체만을 투여받는 집단과 비교하여 치료된 대상체의 집단 평균 생존 시간이 증가한다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과, 보다 바람직하게는 60일 초과, 보다 바람직하게는 90일 초과, 가장 바람직하게는 120일 초과만큼 증가된다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 임의의 재현 가능한 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 활성제 또는 화합물로 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 활성제 또는 화합물로 1차 치료 종료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.

[0894] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 담체만을 미치료 집단과 비교하여 치료된 대상체의 집단 평균 생존 시간이 증가한다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과, 보다 바람직하게는 60일 초과, 보다 바람직하게는 90일 초과, 가장 바람직하게는 120일 초과만큼 증가된다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 임의의 재현 가능한 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 활성제 또는 화합물로 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 바람직한 측면에서, 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 1차 치료 종료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.

[0895] 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 종양 성장 속도가 감소한다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 성장 속도는 치료 전의 숫자에 비해 적어도 5%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 종양 성장 속도는 적어도 10%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 20%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 30%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 40%만큼 감소되고; 보다 바람직하게는 적어도 50%만큼 감소되고; 보다 더 바람직하게는 적어도 50%만큼 감소되고; 그리고 가장 바람직하게는 적어도 75%만큼 감소된다. 종양 성장 속도는 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양 성장 속도는 단위 시간 당 종양 직경의 변화에 따라 측정된다.

[0896] 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제로 암을 치료하면 종양 재성장이 감소한다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 재성장은 5% 미만; 보다 바람직하게는 종양 재성장은 10% 미만; 보다 바람직하게는 20% 미만; 보다 바람직하게는 30% 미만; 보다 바람직하게는 40% 미만; 보다 바람직하게는 50% 미만; 보다 더 바람직하게는 50% 미만; 및 가장 바람직하게는 75% 미만이다. 종양 재성장은 임의의 재현 가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 종양 재성장은, 예를 들어, 치료 후 이전의 종양 수축 후 종양 직경 또는 부피의 증가를 측정함으로써 측정된다. 또 다른 바람직한 측면에서, 종양 재성장의 감소는 치료가 중단된 후 종양이 재발하지 않는 것으로 나타난다.

[0897] 본원에 기술된 임의의 방법 및 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자들 중에서도, 수혜자 대상체의 제제, 연령, 체중 및 임상 상태, 및 요법을 투여하는 임상 의 또는 실무자의 경험 및 판단에 따라 달라진다.

[0898] 추가 항암제의 치료적 유효량은 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180일 또는 그 이상 동안 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상 투여되고, 이어서 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, 40일 또는 그 이상의 추가 항암제의 비-투여가 이어질 수 있다. 이러한 유형의 치료 일정, 즉 연속일에 추가 항암제 투여 후 연속일에 추가 항암제의 비-투여가 치료 주기라고 지칭될 수 있다.

- [0899] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 치료적 유효량은 최대 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 동안 하루에 걸쳐 1 또는 2회 투여될 수 있고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일의 추가 항암제의 비-투여가 이어질 수 있다.
- [0900] 일부 실시예에서, 추가 항암제의 치료적 유효량은 최대 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 동안 하루에 1회 투여될 수 있고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일의 추가 항암제의 비-투여가 이어질 수 있다.
- [0901] 일부 실시예에서, 추가 항암제와 관련된 치료 주기는 의도된 효과를 달성하는데 필요한 만큼 여러 번 반복될 수 있다.
- [0902] 일부 실시예에서, 추가 항암제를 사용하는 치료 주기는 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 치료 주기와 동일하다.
- [0903] 일부 실시예에서, 추가 항암제를 사용하는 치료 주기는 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 치료 주기와 상이하다.
- [0904] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량 및 추가 항암제는 최대 30일 이상 동안 1일 1회 이상 투여된 후, 이에 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제는 1일 이상 비-투여될 수 있다. 이러한 유형의 치료 일정, 즉, 연속일에 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 투여 후 연속일에 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 비-투여가 치료 주기 또는 주기라고 지칭될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 또는 그 이상으로 반복될 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 치료 주기는 의도된 효과를 달성하는 데 필요한 만큼 여러 번 반복될 수 있다.
- [0905] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 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, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 또는 1,000 mg이며, 단일 또는 분할 투여량으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 30일 연속일 동안 또는 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 그 이상으로 투여된다.
- [0906] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg, 약 60 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 180 mg, 약 210 mg, 약 240 mg, 약 270 mg, 약 300 mg, 약 330 mg, 약 360 mg, 약 390 mg, 약 420 mg, 약 450 mg, 약 480 mg, 약 510 mg, 약 540 mg, 약 570 mg, 약 600 mg, 약 630 mg, 약 660 mg, 약 690 mg, 약 720 mg, 약 750 mg, 약 780 mg, 약 810 mg, 약 840 mg, 약 870 mg, 약 900 mg, 약 930 mg, 약 960 mg, 또는 약 990 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여된다(투여량은 환자의 체중(kg), 체표면적(m²), 연령(년)에 따라 조정될 수 있음).
- [0907] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 30 mg 내지 약 1000 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여된다(투여량은 환자의 체중(kg), 체표면적(m²), 연령(년)에 따라 조정될 수 있음).
- [0908] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 60

mg, 약 40 내지 약 70 mg, 약 50 내지 약 80 mg, 약 60 내지 약 90 mg, 약 70 내지 약 100 mg, 약 80 내지 약 110 mg, 약 90 내지 약 120 mg, 약 100 내지 약 130 mg, 약 110 내지 약 140 mg, 약 120 내지 약 150 mg, 약 130 내지 약 160 mg, 약 140 내지 약 170 mg, 약 150 내지 약 180 mg, 약 160 내지 약 190 mg, 약 170 내지 약 200 mg, 약 180 내지 약 210 mg, 약 190 내지 약 220 mg, 약 200 내지 약 230 mg, 약 210 내지 약 240 mg, 약 220 내지 약 250 mg, 약 230 내지 약 260 mg, 약 240 내지 약 270 mg, 약 250 내지 약 280 mg, 약 260 내지 약 290 mg, 약 270 내지 약 300 mg, 약 280 내지 약 310 mg, 약 290 내지 약 320 mg, 약 300 내지 약 330 mg, 약 310 내지 약 340 mg, 약 320 내지 약 350 mg, 약 330 내지 약 360 mg, 약 340 내지 약 370 mg, 약 350 내지 약 380 mg, 약 360 내지 약 390 mg, 약 370 내지 약 400 mg, 약 380 내지 약 410 mg, 약 390 내지 약 420 mg, 약 400 내지 약 430 mg, 약 410 내지 약 440 mg, 약 420 내지 약 450 mg, 약 430 내지 약 460 mg, 약 440 내지 약 470 mg, 약 450 내지 약 480 mg, 약 460 내지 약 490 mg, 약 470 내지 약 500 mg, 약 480 내지 약 510 mg, 약 490 내지 약 520 mg, 약 500 내지 약 530 mg, 약 510 내지 약 540 mg, 약 520 내지 약 550 mg, 약 530 내지 약 560 mg, 약 540 내지 약 570 mg, 약 550 내지 약 580 mg, 약 560 내지 약 590 mg, 약 570 내지 약 600 mg, 약 580 내지 약 610 mg, 약 590 내지 약 620 mg, 약 600 내지 약 630 mg, 약 610 내지 약 640 mg, 약 620 내지 약 650 mg, 약 630 내지 약 660 mg, 약 640 내지 약 670 mg, 약 650 내지 약 680 mg, 약 660 내지 약 690 mg, 약 670 내지 약 700 mg, 약 680 내지 약 710 mg, 약 690 내지 약 720 mg, 약 700 내지 약 730 mg, 약 710 내지 약 740 mg, 약 720 내지 약 750 mg, 약 730 내지 약 760 mg, 약 740 내지 약 770 mg, 약 750 내지 약 780 mg, 약 760 내지 약 790 mg, 약 770 내지 약 800 mg, 약 780 내지 약 810 mg, 약 790 내지 약 820 mg, 약 800 내지 약 830 mg, 약 810 내지 약 840 mg, 약 820 내지 약 850 mg, 약 830 내지 약 860 mg, 약 840 내지 약 870 mg, 약 850 내지 약 880 mg, 약 860 내지 약 890 mg, 약 870 내지 약 900 mg, 약 880 내지 약 910 mg, 약 890 내지 약 920 mg, 약 900 내지 약 930 mg, 약 910 내지 약 940 mg, 약 920 내지 약 950 mg, 약 930 내지 약 960 mg, 약 940 내지 약 970 mg, 약 950 내지 약 980 mg, 약 960 내지 약 990 mg, 또는 약 970 내지 약 1,000 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여된다(투여량은 환자의 체중(kg), 체표면적(m²), 연령(년)에 따라 조정될 수 있음).

- [0909] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 또한 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일, 약 0.05 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.075 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.10 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일, 또는 약 0.20 mg/kg/일 내지 약 0.70 mg/kg/일의 범위일 수 있다.
- [0910] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 0.10 mg/kg/일, 약 0.15 mg/kg/일, 약 0.20 mg/kg/일, 약 0.25 mg/kg/일, 약 0.30 mg/kg/일, 약 0.35 mg/kg/일, 약 0.40 mg/kg/일, 약 0.45 mg/kg/일, 약 0.50 mg/kg/일, 약 0.55 mg/kg/일, 약 0.60 mg/kg/일, 약 0.65 mg/kg/일, 약 0.70 mg/kg/일, 약 0.75 mg/kg/일, 약 0.80 mg/kg/일, 약 0.85 mg/kg/일, 약 0.90 mg/kg/일, 약 0.95 mg/kg/일, 또는 약 1.00 mg/kg/일이다.
- [0911] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 1.05 mg/kg/일, 약 1.10 mg/kg/일, 약 1.15 mg/kg/일, 약 1.20 mg/kg/일, 약 1.25 mg/kg/일, 약 1.30 mg/kg/일, 약 1.35 mg/kg/일, 약 1.40 mg/kg/일, 약 1.45 mg/kg/일, 약 1.50 mg/kg/일, 약 1.55 mg/kg/일, 약 1.60 mg/kg/일, 약 1.65 mg/kg/일, 약 1.70 mg/kg/일, 약 1.75 mg/kg/일, 약 1.80 mg/kg/일, 약 1.85 mg/kg/일, 약 1.90 mg/kg/일, 약 1.95 mg/kg/일, 또는 약 2.00 mg/kg/일이다.
- [0912] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 2 mg/kg/일, 약 2.5 mg/kg/일, 약 3 mg/kg/일, 약 3.5 mg/kg/일, 약 4 mg/kg/일, 약 4.5 mg/kg/일, 약 5 mg/kg/일, 약 5.5 mg/kg/일, 약 6 mg/kg/일, 약 6.5 mg/kg/일, 약 7 mg/kg/일, 약 7.5 mg/kg/일, 약 8.0 mg/kg/일, 약 8.5 mg/kg/일, 약 9.0 mg/kg/일, 약 9.5 mg/kg/일, 또는 약 10 mg/kg/일이다.
- [0913] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 추가 항암제의 치료적 유효량은 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 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, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69,

70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 또는 1,000 mg이며, 단일 또는 분할 투여량으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 30일 연속일 동안 또는 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 그 이상으로 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립이다.

[0914] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 팔보시클립은 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물이 먼저 투여되고, 팔보시클립은 두 번째로 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립이 먼저 투여되고 화학식 (I)의 화합물은 두 번째로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 투여 및 팔보시클립의 투여는 수반된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 투여 및 팔보시클립의 투여는 순차적이다.

[0915] 일부 실시예에서, 두 화합물 및 이들의 각각의 부형제가 대상체의 위에서 혼합되지 않도록, 팔보시클립은 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 전에 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립의 투여와 화학식 (I)의 화합물의 투여 사이의 최대 시간은 병용의 이점이 달성되도록 설정된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 적어도 5분, 적어도 10분, 적어도 15분, 적어도 20분, 적어도 25분, 또는 적어도 30분 전에 팔보시클립이 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립은 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 5 내지 35분, 10 내지 40분, 15 내지 25분, 20 내지 50분, 25 내지 55분, 또는 30 내지 60분 전에 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립은 화학식 (I)의 화합물이 투여되기 30 내지 60분, 30 내지 70분, 30 내지 80분, 30 내지 90분, 30 내지 120분, 30 내지 180분, 30 내지 240분, 30 내지 300분, 30 내지 360분, 30 내지 480분, 30 내지 600분, 또는 30 내지 720분 전에 투여된다.

[0916] 일부 실시예에서, 두 화합물 및 이들의 각각의 부형제(존재할 경우)가 대상체의 위에서 혼합되지 않도록, 팔보시클립은 화학식 (I)의 화합물이 투여된 후에 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립의 투여와 화학식 (I)의 화합물의 투여 사이의 최대 시간은 병용의 이점이 달성되도록 설정된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물이 투여되고 적어도 5분, 적어도 10분, 적어도 15분, 적어도 20분, 적어도 25분, 또는 적어도 30분 후에 팔보시클립이 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립은 화학식 (I)의 화합물이 투여되고 5 내지 35분, 10 내지 40분, 15 내지 25분, 20 내지 50분, 25 내지 55분, 또는 30 내지 60분 후에 투여된다. 일부 실시예에서, 팔보시클립은 화학식 (I)의 화합물이 투여되고 30 내지 60분, 30 내지 70분, 30 내지 80분, 30 내지 90분, 30 내지 120분, 30 내지 180분, 30 내지 240분, 30 내지 300분, 30 내지 360분, 30 내지 480분, 30 내지 600분, 또는 30 내지 720분 후에 투여된다.

[0917] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 추가 항암제의 치료적 유효량은 60 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg이며, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 치료적 유효량은 21일 연속일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 7일의 휴약이 이어진다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립이다.

[0918] 추가 항암제로 21일 연속 치료한 후 7일 동안 휴약하는 것을 치료 주기 또는 주기로서 본원에서 지칭된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 치료 주기는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 또는 그 이상 반복될 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 치료 주기는 의도된 효과를 달성하는 데 필요한 만큼 여러 번 반복될 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립이다.

[0919] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 추가 항암제의 치료적 유효량은 약 0.1 mg/kg/일, 약 0.2 mg/kg/일, 약 0.3 mg/kg/일, 약 0.4 mg/kg/일, 약 0.5 mg/kg/일, 0.6 mg/kg/일, 약 0.7 mg/kg/일, 약 0.8 mg/kg/일, 약 0.9 mg/kg/일, 약 1 mg/kg/일, 약 1.1 mg/kg/일, 약 1.2 mg/kg/일, 약 1.3 mg/kg/일, 약 1.4 mg/kg/일, 약 1.5 mg/kg/일, 1.6 mg/kg/일, 약 1.7 mg/kg/일, 약 1.8 mg/kg/일, 약 1.9 mg/kg/일, 약 2 mg/kg/일, 약 2.5 mg/kg/일, 약 3 mg/kg/일, 약 3.5

mg/kg/일, 약 4 mg/kg/일, 약 4.5 mg/kg/일, 약 5 mg/kg/일, 약 5.5 mg/kg/일, 약 6 mg/kg/일, 약 6.5 mg/kg/일, 약 7 mg/kg/일, 약 7.5 mg/kg/일, 약 8.0 mg/kg/일, 약 8.5 mg/kg/일, 약 9.0 mg/kg/일, 약 9.5 mg/kg/일, 또는 약 10 mg/kg/일이다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립이다.

- [0920] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 추가 항암제의 치료적 유효량은 약 0.5 mg/kg/일 내지 약 3.0 mg/kg/일이다.
- [0921] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 대상체에 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 대상체에게 모두 한 번에 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 2회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다(분할 투여). 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 3회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 이러한 일일 투여량은 5회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 이들 단위 투여량은 하루 내내, 예를 들어, 12시간 마다, 8시간 마다, 6시간 마다, 5시간 마다, 4시간 마다 등의 규칙적인 간격으로 대상체에게 투여된다.
- [0922] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 본원에 개시된 방법에 대해, 추가 항암제의 치료적 유효량은 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 이러한 일일 투여량은 대상체에게 모두 한번에 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 이러한 일일 투여량은 2회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다(분할 투여). 일부 실시예에서, 추가 항암제의 이러한 일일 투여량은 3회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 이러한 일일 투여량은 4회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 항암제의 이러한 일일 투여량은 5회 단위 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 이들 단위 투여량은 하루 내내, 예를 들어, 12시간 마다, 8시간 마다, 6시간 마다, 5시간 마다, 4시간 마다 등의 규칙적인 간격으로 대상체에게 투여된다.
- [0923] 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제의 치료적 유효량은 세포 배양 분석에서 또는 동물 모델, 통상적으로 랫트, 마우스, 토끼, 개, 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 이러한 정보를 사용하여 인간에서 투여하기 위한 유용한 투여량 및 경로를 결정할 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약학적 절차, 예를 들어 ED₅₀(개체군의 50%에 대해 치료적으로 효능인 투여량) 및 LD₅₀(개체군의 50%에 대해 치사에 이르는 투여량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효능 사이의 투여량 비율은 치료 지수이고, 이는 비율 LD₅₀/ED₅₀로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 투여량은, 사용되는 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 다양할 수 있다.
- [0924] 투여량 및 투여는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 충분한 수준을 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려할 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적 건강, 연령, 체중, 및 대상체의 성별, 식단, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합, 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장시간 작용하는 약학 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주 마다 1회 투여될 수 있다.
- [0925] 약학 조성물
- [0926] 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내(볼투스 또는 주입), 데포, 복강내), 경막내, 비강내, 질내, 설하, 협측, 안구내 또는 직장을 포함하는 임의의 적절한 경로에 의해 본 발명에 따라 투여될 수 있다.
- [0927] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 별도의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이들 별도의 투여 형태는, 예를 들어, 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 데포), 경막내, 비강내, 질내, 설하, 협측, 안구내, 또는 직장을 포함하는 임의의 적절한 경로에 의한 투여에 적합할 수 있다.
- [0928] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 함께 조합되어 단일 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 단일 투여 형태는, 예를 들어, 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 데포), 경막내, 비강내, 질내, 설하, 협측, 안구내, 또는 직장을 포함하는 임의의 적절한 경로에 의한 투여에 적합할 수 있다.
- [0929] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 경구 투여에 적합한 별도의 투여 형태로 제형화될 수

있으며, 이들 각각은 경구 투여에 적합하다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 알펠리십, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립, 팔보시클립 디히드로클로라이드, 또는 팔보시클립의 임의의 다른 약학적으로 허용되는 염이다.

[0930] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 경구 투여에 적합한 단일 투여 형태로 제형화될 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 SHR6390, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 알펠리십, 에베롤리무스, 베네토클락스, 이나볼리십 (GDC-0077), 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시예에서, 추가 항암제는 팔보시클립, 팔보시클립 디히드로클로라이드, 또는 팔보시클립의 임의의 다른 약학적으로 허용되는 염이다.

[0931] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 각각 개별적으로 또는 함께 경구 투여되도록 제형화된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제 둘 모두는, 유화제, 계면활성제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 윤활제 각각의 0개, 1개, 2개 또는 그 이상을 포함하는 정제로서 개별적으로 또는 함께 제형화되거나, 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제는 캡슐 또는 경구 액체, 또는 이의 조합으로서 개별적으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0932] 일부 실시예에서, 유화제는 하이프로멜로스다.

[0933] 일부 실시예에서, 계면활성제는 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트이다.

[0934] 일부 실시예에서, 결합제(본원에서 충전제로도 지칭됨)는 미정질 셀룰로스, 락토스 모노하이드레이트, 수크로스, 글루코스, 및 소르비톨로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0935] 일부 실시예에서, 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이다.

[0936] 일부 실시예에서, 활택제는 입자간 응집을 감소시킴으로써 분말 유동을 촉진하는 데 사용되는 물질을 지칭한다. 일부 실시예에서, 본 개시내용의 투여 형태에 있어서, 활택제는 실리콘 디옥사이드, 무수 실리카 콜로이드, 전분 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0937] 일부 실시예에서, 윤활제는 본 개시내용의 투여 형태의 제조에 사용되는 기계 장치에서 성분들이 함께 고착되고/되거나 멎치는 것을 방지하는 물질을 지칭한다. 일부 실시예에서, 본 개시내용의 투여 형태에 있어서, 윤활제는 스테아린산 마그네슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 스테아린산, 및 식물성 스테아린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0938] 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제를 (별도로 또는 함께) 함유하는 약학 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들어, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 항아제 제조, 방출, 유화, 캡슐화, 포획, 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 화학식 (I)의 화합물의 화합물의 프로세스를 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.

[0939] 주사식 사용에 적합한 화학식 (I)의 화합물 및 추가 항암제 (별도로 또는 함께) 함유하는 약학 조성물은 멸균 수용액(가용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사식 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균 상태여야 하며, 용이한 주사 가능성이 존재할 정도의 유체여야 한다. 이는 제조 및 보관 조건 하에서 안정적이어야 하며, 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산액 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 조성물 내에 등장성 제제, 예를 들어, 당, 만니톨과 같은 폴리알코올, 소르비톨, 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장시간 흡수는, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.

[0940] 멸균 주사 가능한 용액은, 필요에 따라, 위에서 열거된 성분 중 하나 또는 조합을 갖는 적절한 용매에, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제를 필요한 양으로 혼입한 다음, 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 일반적으로,

분산액은 활성제 또는 화합물을 염기성 분산액 매질 및 위에서 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분의 분말 및 사전 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 원하는 추가 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

- [0941] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 약학적으로 허용되는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제 내로 압축될 수 있다. 경구로의 치료제 투여를 위해, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제는 부형제와 혼입될 수 있고, 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강청결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기에서 유체 담체 내의 제제 또는 화합물은 경구로 적용되고, 연마되고, 배출되거나 삼켜진다. 약학적으로 상용될 수 있는 결합제 및/또는 항원보강제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등은 다음 성분, 또는 유사한 성격의 화합물 중 한 가지를 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어, 전분 또는 락토스; 붕해제, 예를 들어, 알긴산, Primogel, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트; 활택제, 예를 들어, 콜로이드성 이산화실리콘; 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예를 들어, 박하, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향.
- [0942] 흡입에 의한 투여의 경우, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제는 적절한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 가스, 또는 분무기를 함유하는 가압된 용기 또는 분배기로부터 에어로졸 분무의 형태로 전달된다.
- [0943] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 전신 투여는 경점막 또는 경피 투여 수단에 의한 것일 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 침투할 장벽에 대해 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 경점막 통과 투여를 위한, 세제, 담즙염, 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 분무제 또는 좌제의 사용을 통해 이루어질 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성제 또는 화합물은 당 기술분야에 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화된다.
- [0944] 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제는, 신체에서의 제제 또는 화합물의 급속한 제거로부터 보호하는 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함한 조절 방출 제제로 제조된다. 생분해성, 생체적합성인 중합체, 예를 들어, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리락트산이 이용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당 기술분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 해당 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 단클론 항체를 갖는 감염된 세포에 표적화된 리포솜 포함) 또한 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에서 기술된 바와 같이, 당 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0945] 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 경구 또는 비경구 조성물을 투여량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투여량 단위 형태는 치료 대상 대상체를 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위; 요구되는 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정의 양의 활성제 또는 화합물을 함유하는 각각의 단위를 지칭한다. 본 출원의 투여량 단위 형태에 대한 사양은 화학식 (I)의 화합물의 고유한 특성 및 달성될 특정 치료 효과에 의해 직접적으로 결정되고 이에 따라 달라진다.
- [0946] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 약학 조성물은 투여 지침과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.
- [0947] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 예시적인 투여 모드는 경구, 비강, 비경구, 경피, 피하, 질, 구강, 직장 또는 국소 투여 모드와 같은 전신 또는 국소 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제, 캡슐, 캐플릿, 용액, 현탁액, 시럽, 과립, 비드, 분말 또는 펠릿으로서 투여된다.
- [0948] 예시적인 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 염 및 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 a) 희석제, 예를 들어, 정제수, 중성지방 오일, 예컨대 수소화 또는 부분적 수소화 식물성 오일, 또는 이들의 혼합물, 옥수수 오일, 올리브유, 해바라기 오일, 홍화유, 어유, 예컨대 EPA 또는 DHA, 또는 이들의 에스테르 또는 중성지방 또는 이들의 혼합물, 오메가-3 지방산 또는 이의 유도체, 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스, 나트륨, 사카린, 포도당 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 텔컴, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염, 올레산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 스테아르산 마그네슘, 벤조산 나트

름, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제용; c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 탄산마그네슘, 천연 당류, 예컨대 포도당 또는 베타-락토오스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 감, 예컨대 아카시아, 트라가칸스 또는 알긴산 나트륨, 왁스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 원하는 경우; d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 메틸 셀룰로오스, 벤토나이트, 잔탄 검, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미료; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대 Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, 카프로일 909, 라브라팩, 라브라필, 페세올, 트랜스쿠톨, 캡몰 MCM, 캡몰 PG-12, 캡텍스 355, 젤루시레, 비타민 E TGPS 또는 다른 허용되는 유화제; 및/또는 g) 염의 흡수를 향상시키는 제제, 예컨대 사이클로텍스트린, 하이드록시프로필-사이클로텍스트린, PEG400, 및/또는 PEG200을 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.

[0949] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제, 또는 이의 염 또는 이의 수화물로부터 약학 조성물을 제조하는 경우, 불활성의 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형분 형태 제제는 분말, 알약, 정제, 분산성 과립, 캡슐(시간 방출형 캡슐 포함), 카세트 및 좌제를 포함한다. 분말 및 정제는 약 5 내지 약 95%의 활성 성분으로 구성될 수 있다. 적절한 고형 담체, 예를 들어 탄산마그네슘, 스테아린산마그네슘, 탈크, 당 또는 락토스가 당 기술분야에 공지되어 있다. 정제, 분말, 카세트 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고형 투여 형태로 사용될 수 있다. 다양한 조성물에 대한 약학적으로 허용되는 담체 및 제조 방법의 예는 A. Gennaro 편, Remington's Pharmaceutical Sciences, 제18판, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.에서 찾을 수 있다.

[0950] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제는 용액, 현탁액, 엘릭서, 티нк제, 유화액, 시럽, 현탁액, 및 유화액을 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사용 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액 또는 경구 용액, 현탁액 및 유화액용 감미제 및 불투명제의 첨가. 액체 형태 제제는 또한 비강 투여용 용액을 포함할 수 있다.

[0951] 특히 주사 가능한 액체 조성물, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제는, 예를 들어, 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 개시된 염은, 예를 들어, 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매에 용해되거나 혼합되어 주사 가능한 등장성 용액 또는 현탁액을 형성한다. 알부민, 킬로미크론 입자, 또는 혈청 단백질과 같은 단백질이 개시된 화합물을 용해시키기 위해 사용될 수 있다.

[0952] 또한 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 유화액을 포함한다.

[0953] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 비경구 주사식 투여는 일반적으로 피하, 근육 내 또는 정맥내 주사 및 주입에 사용된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액 또는 주사 전에 액체에 용해하기에 적합한 고형분 형태로서 종래의 형태로 제조될 수 있다.

[0954] 흡입에 적합한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 에어로졸 제제는, 불활성 압축 가스, 예를 들어, 질소와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있는, 분말 형태의 용액 및 고형분을 포함할 수 있다.

[0955] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제의 약학 조성물은 종래의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 각각 제조될 수 있고, 본 약학 조성물은 중량 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 추가 항암제를 함유할 수 있다.

[0956] 본원에 기술된, 중량%를 기준으로 표시된 경구 투여 형태, 예를 들어, 정제의 임의의 성분의 모든 양은, 달리 명시되지 않는 한, 경구 투여 형태의 총 중량을 지칭한다.

[0957] 예

[0958] 본 개시내용은 다음의 예에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 개시내용을 본원에 기술된 특정 절차에 대한 범위 또는 사상으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특정 예를 설명하기 위해 예가 제공되지만, 본 개시내용의 범위에 대해 이에 따른 제한이 의도되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 개시내용의 사상 및/또는 첨부된 청구범위의 범주를 벗어나지 않고 당 기술분야의 숙련자에게 제안할 수 있는 다양한 다른 실시예, 변형, 및 이의 균등물이 본 발명의 사상 및/또는 범위를 벗어나지 않을 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0959] 예 1 - 화합물 (I-c) - 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 대상체를 위한 ER 분해제

[0960] 유방암은 여성에서 두 번째로 가장 흔한 암이다. 2019년에는 미국에서 약 268,000명의 여성이 침습성 유방암 진단을 받을 것으로 예상된다. (American Cancer Society.) 전이성 유방암은 새로 진단된 사례의 약 6%를 차지한

다. (Malmgren, J.A., Breast Cancer Res Treat (2018) 167:579-590.) 새로 진단된 유방암의 80%는 에스트로젠 수용체(ER) 양성이다. (National Cancer Institute, Hormone Therapy for Breast Cancer.)

- [0961] 폴베스트란트는 유방암에서 ER 분해와의 관련성을 검증하였다.
- [0962] 6개월의 폴베스트란트 치료 후, ER 기초 수준의 최대 50%가 남아있다(Gutteridge et al., Breast Cancer Res Treat 2004;88 suppl 1:S177).
- [0963] 화합물 (I-c)는 ER+ 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료를 위해 개발 중인, 에스트로젠 수용체의 강력한 분해제(DC₅₀ = 1.8 nM)이다.
- [0964] 예 2 - 화합물 (I-c)에 대한 전임상 유효 노출 범위
- [0965] 전임상 동물 연구에서, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg의 투여량으로 화합물 (I-c)의 투여(경구, 1일 1회)가 수행되었다. 아래의 표 1은 약동학적 결과를 나타낸다. 화합물 (I-c)의 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg 투여량에서, MCF7 이종이식 모델에서의 대조군과 비교하여, 각각 85%, 98%, 및 124%의 종양 성장 억제(TGI)가 관찰되었다.
- [0966] 도 1은 시험된 투여량에서의 종양 성장 억제 실험의 결과(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)를 나타낸다.
- [0967] 도 2는 3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 30 mg/kg의 화합물 (I-c)의 투여(경구, 1일 1회)의 투여에 반응한 MCF7 이종이식 종양에서의 ER의 감소를 나타낸다.

표 1

투여량 (경구, 1일 1회)	평균 AUC ₀₋₂₄ (ng*시간/mL)	평균 C _{max} (ng/mL)
3 mg/kg	658	84
10 mg/kg	2538	312
30 mg/kg ^a	5717	962

- [0969] ^a단일 투여량
- [0970] 값은 총 약물 농도를 나타낸다
- [0971] 예 3 - 독성학 연구
- [0972] 동물에게 화합물 (I-c)를 28일 동안 1일 1회 경구 투여한 다음, 고 투여량-동물에 대해 28일 동안의 회복 기간을 가졌다. 개에서는, 15 mg/kg, 45 mg/kg, 또는 90 mg/kg의 화합물 (I-c)를 1일 1회 경구 투여하였다. 랫트에서는, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg 또는 100 mg/kg의 화합물 (I-c)를 1일 1회 경구 투여하였다. 이들 연구는 화합물 (I-c)를 1일 1회 투여량으로 랫트에게 최대 100 mg/kg/일의 용량, 그리고 개에게 최대 90 mg/kg/일의 용량으로 투여한 후, 독성의 임상 징후를 나타내지 않았음을 밝혔다. 또한, 동물의 전반적인 동물 건강 또는 복지에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
- [0973] 예 4 - 화합물 (I-c)를 이용한 제1상 임상시험 설계
- [0974] 화합물 (I-c)를 이용한 제1상 임상시험을 수행하였다. 전통적인 3 + 3 투여량 증량 설계를 구현하였다. 화합물 (I-c)의 시작 투여량은 1일 1회, 30 mg을 음식과 함께 경구 투여하는 것이었다. 투여량 증가는 독성에 따라 달라졌다.
- [0975] 본 임상시험의 주요 참여 기준은 다음과 같았다: ER+/HER2- 진행성 유방암; 임의의 환경에서 적어도 2개의 이전 내분비 요법 및 CDK4/6 억제제; 및 최대 3가지의 이전 세포독성 화학요법.
- [0976] 본 임상시험의 주요 목적은 화합물(I-c)의 최대 내약 투여량 및 제2상 권장 시험 투여량을 구하는 것이었다. 추가의 목적은, 평가 가능한 종양 조직이 있는 환자에서의, 화합물 (I-c)의 전반적인 안전성, 약동학, 항종양 활성(예를 들어, RECIST, CBR), 및 예를 들어, ctDNA 및/또는 종양 조직에서의 ER 유전자(ESR1) 돌연변이 상태를 포함하는 바이오마커; 및 ER, 프로게스테론 수용체, 및 치료 전 및 치료 후 종양 생검물에서의 Ki-67 수준의 평가를 포함하였다.

[0977] 예 5 - 제1상 약동학 데이터 - 화합물 (I-c)의 경구 투여

[0978] 제1상 임상시험에서, 화합물 (I-c)를 30 mg/일의 투여량으로 경구 투여하였다. 30 mg/일의 화합물 (I-c)로 치료하는 것은 종양 성장 억제와 관련된 전임상 유효 범위에 진입하는 것으로 관찰되었다.

[0979] 아래 표 2, 및 도 3 및 도 4는 초기 약동학적 결과를 나타낸다. 도 3은 1일차 및 15일차 둘 모두에서의 투여 후 24시간 동안의 화합물 (I-c)의 농도를 나타낸다. 도 4는 임상시험 과정 전반에 걸친 화합물 (I-c)의 평균 최저 농도를 제공한다.

표 2

[0980]

투여량	1일차 평균 AUC _{TAU} (ng*시간 /mL)	1일차 평균 C _{max} (ng/mL)	15일차 평균 AUC _{TAU} (ng*시간 /mL) ^a	15일차 평균 C _{max} (ng/mL)
30 mg	1690	109	4100	224

[0981] ^a귀속된 24시간 동안의 값을 사용하여 계산된 15일차 AUC

[0982] 예 6 - 화합물 (I-c)를 이용한 제1상 투여량 증량 연구

[0983] 화합물 (I-c)를 30 mg/일 또는 60 mg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여하였다. (두 투여량군 모두에 대해 n=3.) 30 mg/일 코호트에서, 투여량 제한 독성은 관찰되지 않았다. 또한, 30 mg/일 코호트 군에서는 치료 관련 이상반응이 관찰되지 않았다.

[0984] 예 7 - ER-양성 동소 이종이식 모델 MCF7에서의 화합물 (I-c)의 항종양 및 에스트로겐 수용체 알파 분해 활성의 평가

[0985] 파트 1: 생체 내 ER α 분해

[0986] 화합물 (I-c)의 급성 에스트로겐 수용체 알파(ER α) 분해 활성을 화합물 (I-c)의 3회 매일 경구 투여 후 MCF7 동소 이종이식 모델에서 평가하였다. 화합물 (I-c)-유도된 ER α 의 생체 내 분해를 평가하기 위해, 화합물 (I-c)를 MCF7-종양 보유 NOD/SCID 마우스에게 경구 섭식을 통해 10 mg/kg으로 투여하고, 매일 3회 경구 투여 후 ER α 수준의 변화를 평가하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 화합물 (I-c)는 비히클-처리된 마우스에서의 종양 내 ER α 수준과 비교했을 때, 종양 ER α 수준을 최대 95%까지 감소시켰다.

[0987] MCF7 종양-보유 NOD/SCID 마우스에게 3일 연속으로 1일 1회 비히클 또는 화합물 (I-c)(10 mg/kg, 경구)을 투여하였다. 최종 투여 후 약 18시간 시점에, 마우스를 희생시키고, MCF7 이종이식편을 수확하고 용해시켜 면역블로팅에 의해 ER 수준을 결정하였다. 화합물 (I-c)는 비히클에 비해 ER 수준을 최대 95%까지 감소시켰다(도 5에서 각 군의 3개의 샘플로 표시됨). β -액틴은 면역블롯에 대한 로딩 제어 역할을 하였다. 체중을 유지하기 위해 식단에 땅콩 버터를 보충하였다.

[0988] 동물 연구 세부 사항:

[0989] 종: NOD/SCID 암컷 마우스(Charles River, 도착 시 6 내지 7주령).

[0990] 동물 취급: 마우스 당 5 x 10⁶ MCF7 세포/200 μ L의 축상 유방 지방 패드 이식(17 β -에스트라디올 0.36 mg, 90일 펠릿, 1일 전 이식).

[0991] 투여량: 경구(섭식), 3일 동안 1일 1회(QD)(QD x 3). 비히클: 2% Tween80/PEG400('PEG/Tween').

표 3

[0992] 시험 아암.

군	화합물	mg/kg	투여 경로/일	비히클	투여량 부피	# 동물
1	비히클	0	경구 / QD x 3	PEG/Tween	5 mL/kg	6
2	화합물 (I-c)	10	경구 / QD x 3	PEG/Tween	5 mL/kg	6

- [0993] 샘플링: 말단 희생은 마지막 투여 후 약 18시간째였다; 종양을 수확하고, 분할하고, 급속 냉동시켰다. ER α 수준을 면역블로팅으로 결정하였다.
- [0994] ER α 분해 분석에 대한 상세한 절차:
- [0995] 세포 용해: 급속 냉동 종양을 -80°C 냉동고에서 꺼내어 드라이아이스 위에 놓았다. RIPA 용해 완충액 및 Halt 프로테아제 억제제를 종양 샘플 당 400 μl로 사용하였다. 조직 파괴를 위해 각각의 샘플에 스틸 볼(5 mm)을 배치하였다. 샘플을 TissueLyzer로 24 Hz에서 4분 동안 용해시켰다. 공정 중간에 균질화를 정지하고 공정 지속 시간 동안 ब्ल록을 뒤집었다. 스틸 비드를 튜브 밖으로 당겨내고 용해물을 4°C에서 15분 동안 21,000 x g로 회전시켰다. 이어서, (제조업체의 프로토콜에 따라) BCA로 총 단백질 농도에 대해 용해물을 측정하였다.
- [0996] 면역블롯에 의한 단백질의 검출: 용해물을 (제조업체의 프로토콜에 따라) 샘플 완충액 및 환원제와 혼합하였다. 샘플을 95°C의 열 순환기에서 5분 동안 변성시켰다. 샘플을 냉각시키고 회전시킨 후(5000 x g; 1분) 겔에 로딩하였다. 겔에 라인 당 10 μg의 총 단백질을 로딩하였다. 샘플을 4 내지 15% 기준 트리스/글리신 겔 상에 로딩하고, 1 X 트리스/글리신/SDS 완충액 중에서 일정한 250 볼트로 25분 동안 가동시켰다. 기본 설정의 Bio-Rad Turbo를 사용해 단백질을 겔로부터 니트로셀룰로오스로 옮겼다. 모든 블롯을 증류수로 행구고, 로커 상의 TBS-T(TBS 및 0.1% Tween) 중 5% BSA 중 RT에서 1시간 동안 차단하였다. 베타-액틴 및 ER α가 동일한 라인/샘플로부터 검출될 수 있도록 블롯을 절단하였다.
- [0997] 로커 상 4°C에서 TBST(0.1%) 중 5% BSA 중 일차 항체와 함께 블롯을 밤새 인큐베이션하였다:
- [0998] Bethyl lab으로부터의 ER α (1:2000);
- [0999] CST로부터의 베타-액틴(1:3000).
- [1000] 블롯을 로커를 이용해 TBST (0.1%)로 RT에서 5분 동안 3회 세척하였다. 이차 항체를 첨가하고, 로커 상 RT에서 블롯을 1시간 동안 인큐베이션하였다(TBS-T 중 1:18,000 항-토끼-HRP). 블롯을 로커를 이용해 TBST (0.1%)에서 RT에서 5분 동안 3회 세척하였다. Pierce WestFemto 최대 감수성 기질(Pierce WestFemto Maximum Sensitivity substrate)을 이용해 5분 동안 신호를 발생시키고, BioRad ChemiDoc 상에서 블롯을 이미지화하였다.
- [1001] 파트 2: MCF7 이종이식 모델에서의 항종양 효과.
- [1002] 화합물 (I-c)의 항종양 활성 및 연장된 ER α 분해 활성을 MCF7 동소 이종이식 모델에서 평가하였다.
- [1003] 이러한 MCF7-이종이식 모델에서, 화합물 (I-c)는 3 및 10 mg/kg/일의 투여량으로, 비히클에 비해 각각 85% 및 98%의 종양 성장 억제(TGI)의 용량-의존적 효능을 나타냈고(도 6), 30 mg/kg/일은 종양 수축을 야기하였다(124% TGI)(표 4).
- [1004] 이 실험에서, 동소 MCF7 마우스 이종이식 모델에서 화합물 (I-c)에 의한 종양 성장의 투여량-의존적 억제가 있었다. 암컷 NOD/SCID 마우스에게 유방 지방 패드 중 MCF7 세포를 이식하고, 종양이 200 mm³에 도달하면 화합물 (I-c) 투여(QD x 28; 경구)를 개시하였다. 종양 부피를 28일 동안 매주 2회 평가하였다. 3, 10 또는 30 mg/kg의 화합물 (I-c)는 에스트라디올-자극된 MCF7 이종이식편의 성장을 억제하였다(각각 85%, 98% 및 124% TGI).

표 4

종양 성장 억제(TGI)

[1005]

	비히클 (n = 10)	화합물 (I-c), 3 mg/kg (n=10)	화합물 (I-c), 10 mg/kg (n=9)	화합물 (I-c), 30 mg/kg (n=10)
0일차 종양 부피 *(mm ³)	218 ± 69	217 ± 67	218 ± 65	217 ± 66
28일차 종양 부피* (mm ³)	656 ± 536	286 ± 206	226 ± 118	115 ± 79
TGI(비히클 %)	n/a	85	98	124

[1006] *종양 부피는 평균 ± SD이다.

[1007] 샘플링: 종양을 매주 2회 측정하였다. 말단 희생은 마지막 투여 후 약 18시간째였으며; 종양을 수확하고, 분할

하고, 급속 냉동시켰다. ER α 수준을 면역블로팅으로 결정하였다.

[1008] 종양 부피 계산: 종양 부피 = (폭 x 폭 x 길이)/2, 여기에서 모든 측정치는 mm이고, 종양 부피는 mm³이다.

[1009] 종양 성장 억제(TGI) 계산: TGI (%)

$$TGI (\%) = \left[1 - \frac{(\text{종양 부피, 화합물, X 일차}) - (\text{종양 부피, 화합물, 0 일차})}{(\text{종양 부피, 비히클, X 일차}) - (\text{종양 부피, 비히클, 0 일차})} \right] \times 100$$

[1010] 여기서 종양 부피는 mm³이다

[1011] 연구 종료 시, 종양을 마우스로부터 제거하고, 종양 균질물을 면역블로팅하여 ER α 수준을 결정하였다. 도 7에 나타낸 바와 같이, 화합물 (I-c)의 모든 투여량은 비히클만 투여된 마우스와 비교했을 때 ER α 수준을 유의하게 감소시켰다(> 94%). 종합하면, 이들 데이터는 잘 확립된 생체 내 ER-양성 유방암 모델에 대해 화합물 (I-c)가 종양에서 ER α 의 강력한 분해와 동시에 강력한 항종양 활성을 나타낸다는 것을 입증한다.

표 5

시험 아암:

[1012]

군	화합물	mg/kg	투여 경로/일	비히클	투여량 부피	동물 #
1	비히클	0	경구 / QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	10
2	화합물 (I-c)	3	경구 / QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	10
3	화합물 (I-c)	10	경구 / QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	10
4	화합물 (I-c)	30	경구 / QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	10

[1013] 파트 2: CDK4/6 억제제와 병용 시 항종양 효과

[1014] MCF7 동소 이종이식 모델에서, CDK4/6 억제제와 화합물 (I-c) 병용의 항종양 활성을 평가하기 위해, MCF7-종양 보유 마우스에서 화합물 (I-c)와 CDK4/6 억제제를 병용하는 효과를 평가하였다.

[1015] NOD/SCID 암컷 마우스(Charles River, 도착 후 6 내지 7주령)에게 마우스 당 5 x 10⁶ MCF7 세포/200 μ L를 측정 유방 지방 패드에 이식하였다(17 β -에스트라디올 0.36 mg 90일 펠릿을 하루 전에 이식함). 종양이 200 mm³에 도달하면 화합물 투여를 개시하였다. 체중을 유지하기 위해 식단에 땅콩 버터를 보충하였다.

[1016] 화합물 (I-c)(30 mg/kg/일) 및 CDK4/6 억제제인 팔보시클립(60 mg/kg/일)을 28일 동안 투여하였다. 이 모델에서, 단일 제제 화합물 (I-c) 활성(105% TGI)과 비교했을 때, 화합물(I-c)과 팔보시클립의 병용은 유의한 종양 퇴행(131% TGI)을 제공하였다. 대조적으로, 피하로 투여된 단일 제제 폴베스트란트는 종양 성장 억제를 약간만 유발한 반면(46% TGI), 폴베스트란트와 팔보시클립의 병용은 종양 성장의 억제를 개선시켰지만(108% TGI), 화합물 (I-c)와 팔보시클립으로 달성된 수준까지는 도달하지 않았다 (도 8 및 표 6.)

표 6

종양 성장 억제(TGI) 연구.

[1017]

	비히클 (n = 15)	폴베스트란트, 200 mg/kg(n = 10)	화합물 (I-c), 30 mg/kg (n = 10)	폴베스트란트, 200 mg/kg + 팔보시클립, 60 mg/kg(n = 10)	화합물 (I-c), 30 mg/kg + 팔보시클립, 60 mg/kg (n = 10)
0일차 종양 부피* (mm ³)	197 \pm 56	199 \pm 50	199 \pm 55	204 \pm 42	198 \pm 49
28일차 종양 부피* (mm ³)	733 \pm 309	489 \pm 154	170 \pm 62	154 \pm 42	33 \pm 16
TGI (비히클 %)		46	105	108	131

[1018] *중양 부피는 평균 ± SD이다.

[1019] 투여량:

[1020] · 화합물 (I-c) 및 팔보시클립: 경구(섭식), 28일 동안 1일 1회(QD x 28)

[1021] · 팔보시클립은 화합물(I-c)로 투여하기 30 내지 60분 전에 투여된다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 이는 팔보시클립과 화합물 (I-c) 및 각각의 부형제가 위의 산성 구획에서 혼합되는 것을 방지하기 위한 것이다.

[1022] · 폴베스트란트: 폴베스트란트: 피하(SC), 2주 동안 주 2회(BIW) 투여(BIW x 2) 후 2주 동안 주 1회(QW) 투여(QW x 2)

[1023] 비히클:

[1024] · 화합물 (I-c)의 경우: 2% Tween 80/PEG-400 ('PEG/Tween'). Tween 80 대 PEG-400의 비율은 0.02 g Tween 80 대 1 ml PEG-400이다. PEG-400을 사전 할당된 부피의 Tween 80에 첨가한다.

[1025] · 폴베스트란트의 경우: 10% w/v 에탄올, 10% w/v 벤질 알코올, 및 공용매로서 15% w/v 벤질 벤조에이트, 캐스터 오일('EBB/Castor Oil')과 함께 최대 100% w/v로 제조함

[1026] · 팔보시클립의 경우: 50 mM 젖산 나트륨, pH 4.0('젖산 나트륨')

표 7

시험 아암.

[1027]

군	화합물	mg/kg	투여 경로/일	비히클	투여량 부피	# 동물
1	비히클	0	경구 / QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	15
2	폴베스트란트	200	SC / BIW x 2, QW x 2	EBB/캐스터 오일	4 mL/kg	10
3	화합물 (I-c)	30	경구 / QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	10
4	폴베스트란트 + 팔보시클립	200 / 60	SC / BIWx2, QWx2; 경구 / QDx28	EBB/캐스터 오일; 젖산 나트륨	4 mL/kg; 5 mL/kg	10
5	화합물 (I-c) + 팔보시클립	30 / 60	경구 / QD x 28	PEG/Tween 젖산 나트륨	5 mL/kg	10

[1028] 샘플링: 종양을 매주 2회 측정하였다. 말단 희생은 마지막 투여 후 약 18시간째였으며; 종양을 수확하고, 분할하고, 급속 냉동시켰다. ER α 수준을 면역블로팅으로 결정하였다.

[1029] 예 8 - 타목시펜-내성 MCF7 세포의 ER-양성 동소 이중이식 모델에서의 화합물 (I-c)의 항종양 및 에스트로겐 수용체 알파 분해 활성의 평가

[1030] 타목시펜-내성 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암 동소 이중이식 모델에서 화합물 (I-c)의 항종양 활성을 단일 제제, 및 CDK4/6 억제제와의 병용에 대해 평가하였다. 또한, 타목시펜-내성 ER+ 유방암 동소 이중이식 모델에서 화합물 (I-c)의 ER α 분해 활성을 평가하였다

[1031] 데이터 요약

[1032] 도 9 및 표 8에서, 타목시펜-내성 MCF7 이중이식의 성장은 28일 동안 30 mg/kg/일 화합물 (I-c)의 1일 1회 경구 투여 후 65% 억제되었다. 화합물 (I-c)를 60 mg/kg/일의 팔보시클립과 병용했을 때, 병용 요법은 팔보시클립의 단일 제제군(91% TGI)과 비교했을 때 더 큰 종양 성장 억제(113% TGI)를 유발하였다.

[1033] 연구 종료 시, 종양을 마우스로부터 제거하고, 종양 균질물을 면역블로팅하여 ER α 수준을 결정하였다. 도 10에 나타낸 바와 같이, 비히클과 비교하여, 30 mg/kg 화합물 (I-c)는 ER α 수준을 73%까지 감소시켰고, 60 mg/kg 팔보시클립과의 병용은 ER α 수준을 72%까지 유사하게 감소시켰다(도 11). 그러나, 팔보시클립 단독(60 mg/kg)은 ER α 수준을 감소시키지 않았다(도 12). 별도의 면역블롯 상에서 종양 용해물을 분석함으로써 다양한 화합물 아암으로부터의 ER α 수준을 비히클-처리된 동물과 비교하였고(도 10, 도 11 및 도 12의 그래프는 개별 면역블롯으로부터의 데이터를 도식화), 평균 ER α 수준을 표준 편차와 함께 나타냈다.

표 8

중앙 성장 억제(TGI)

[1034]

	비히클 (n = 9)	화합물 (I-c), 30 mg/kg(n = 9)	팔보시클립, 60 mg/kg(n = 9)	화합물 (I-c), (30 mg/kg) 및 팔 보시클립 (60 mg/kg) (n=9)
0일차 중앙 부피* (mm ³)	179 ± 69	178 ± 76	180 ± 80	176 ± 70
28일차 중앙 부피* (mm ³)	721 ± 459	361 ± 181	222 ± 139	102 ± 53
TGI (비히클 %)	n/a	65	91	113

[1035]

*중앙 부피는 평균 ± SD이다.

[1036]

동물 연구 세부 사항:

[1037]

종: 난소절제술을 받은 Nu/Nu 암컷 마우스. 동물 취급: 타목시펜-내성 중앙 단편의 축상 유방 지방 패드 이식 (E45 계대로부터. 마우스 당 SC. 타목시펜 펠릿(5 mg, 60일 방출)을 중앙 단편과 동일한 마취 하에 이식하였다 (펠릿 - 등; 중앙 - 복부).

[1038]

투여량: 경구(섭식), 28일 동안 1일 1회(QD x 28)

[1039]

비히클: 화합물 (I-c)의 경우: 2% Tween80/PEG400 ('PEG/Tween'); 팔보시클립의 경우: 50 mM 젖산 나트륨, pH 4('젖산 나트륨')

표 9

시험 아암.

[1040]

군	화합물	투여량(mg/kg)	투여 경로, 일	비히클	투여 부피	# 동물
1	비히클	0	경구, QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	9
2	화합물 (I-c)	30	경구, QD x 28	PEG/Tween	5 mL/kg	9
3	팔보시클립	60	경구, QD x 28	젖산 나트륨	5 mL/kg	9
4	화합물 (I-c) / 팔보시클립	30 / 60	경구, QD x 28	PEG/Tween / 젖산 나트륨	5 mL/kg	9

[1041]

샘플링: 중앙을 매주 2회 측정하였다. 말단 희생은 마지막 투여 후 약 18시간째였으며; 중앙을 수확하고, 분할하고, 급속 냉동시켰다. 면역블로팅으로 ERα 수준을 결정하였다(자세한 내용은 부록 1 참조).

[1042]

ERα 분해 분석에 대한 상세한 절차:

[1043]

세포 용해

[1044]

급속 냉동 중앙을 -80°C 냉동고에서 꺼내어 드라이아이스 위에 놓았다. RIPA 용해 완충액 및 Halt 프로테아제 억제제를 중앙 샘플 당 400 μl로 사용하였다. 조직 파괴를 위해 각각의 샘플에 스틸 볼(5 mm)을 배치하였다. 샘플을 TissueLyzer로 24 Hz에서 4분 동안 용해시켰다. 공정 중간에 균질화를 정지하고 공정 지속 시간 동안 블럭을 뒤집었다. 스틸 비드를 튜브 밖으로 당겨내고 용해물을 4°C에서 15분 동안 21,000 x g로 회전시켰다. 이어서, (제조업체의 프로토콜에 따라) BCA로 총 단백질 농도에 대해 용해물을 측정하였다.

[1045]

면역블롯에 의한 단백질 검출.

[1046]

용해물을 (제조업체의 프로토콜에 따라) 샘플 완충액 및 환원제와 혼합하였다. 샘플을 95°C의 열 순환기에서 5분 동안 변성시켰다. 샘플을 냉각시키고 회전시킨 후(5000 x g; 1분) 겔에 로딩하였다. 겔에 라인 당 10 μg의 총 단백질을 로딩하였다. 샘플을 4 내지 15% 기준 트리스/글리신 겔 상에 로딩하고, 1 X 트리스/글리신/SDS 완충액 중에서 일정한 250 볼트로 25분 동안 가동시켰다.

[1047] 기본 설정의 Bio-Rad Turbo를 사용해 단백질을 겔로부터 니트로셀룰로오스로 옮겼다. 모든 블롯을 증류수로 행구고, 로커 상의 TBS-T(TBS 및 0.1% Tween) 중 5% BSA 중 RT에서 1시간 동안 차단하였다. 베타-액틴 및 ER α 가 동일한 레인/샘플로부터 검출될 수 있도록 블롯을 절단하였다. 로커 상 4°C에서 TBST(0.1%) 중 5% BSA 중 일차 항체와 함께 블롯을 밤새 인큐베이션하였다.

[1048] · Bethyl lab으로부터 ER α (1:2000)

[1049] · CST로부터의 베타-액틴(1:3000)

[1050] 블롯을 로커를 이용해 TBST (0.1%)로 RT에서 5분 동안 3회 세척하였다. 이차 항체를 첨가하고, 로커 상 RT에서 블롯을 1시간 동안 인큐베이션하였다(TBS-T 중 1:18,000 항-토끼-HRP). 블롯을 로커를 이용해 TBST (0.1%)에서 RT에서 5분 동안 3회 세척하였다. Pierce WestFemto 최대 감수성 기질(Pierce WestFemto Maximum Sensitivity substrate)을 이용해 5분 동안 신호를 발생시키고, BioRad ChemiDoc 상에서 블롯을 이미지화하였다.

[1051] 예 9 - 화합물 (I-c)에 대한 생체 내 데이터 요약

[1052] 화합물 (I-c)를 포함하여 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물은 ER 알파와 세포내 E3 리가제 복합체 간의 상호 작용을 용이하게 하는 이중-이기능성 분자로서, 프로테아좀을 통한 에스트로겐 수용체의 유비퀴틴화 및 후속 분해를 초래한다. 경구-생체이용가능한 화합물 (I-c)는 야생형 및 변이체 ER α 발현 세포주에서 단일 자리수 나노몰 ER α 분해 효능을 나타낸다.

[1053] 화합물 (I-c)는 약 1 nM의 반수 최대 분해 농도(DC₅₀)로 ER-양성 유방암 세포주에서 ER을 강력하게 분해한다(도 13 및 도 14). 화합물 (I-c)에 의해 매개된 ER 분해는 전형적으로 조절된 ER-표적 유전자 MCF7 및 T47D의 발현을 감소시키고(도 13 내지 도 16), ER-의존성 세포주의 세포 증식을 억제한다. 또한, 화합물 (I-c)는 임상적으로 관련된 ESR1 변이체 Y537S 및 D538G를 분해하고(도 15), 이들 변이체를 발현하는 세포주의 성장을 억제한다. 미성숙 랫트 자궁영양증 모델에서, 화합물 (I-c)는 랫트 자궁 ER을 분해하고 작용제 활성을 나타내지 않는다(도 17). 매일, 단일 제제 화합물 (I-c)의 경구 투여(3, 10 및 30 mg/kg)는 에스트라디올-의존성 MCF7 이종이식의 유의한 항종양 활성을 초래하고, 연구 종료 시 > 90%의 수반 종양 ER 단백질 감소를 초래한다(도 1, 도 5 및 도 7). 또한, CDK4/6 억제제가 MCF7 모델에서 화합물 (I-c)와 병용될 때, 훨씬 더 현저한 종양 성장 억제가 관찰된다(131% TGI)(도 8). 화합물 (I-c)는 타목시펜-내성 MCF7 이종이식에서 65%만큼 성장을 억제하였으며, 화합물 (I-c)를 팔보시클립과 병용했을 경우, 팔보시클립의 단일 제제군(91% TGI)과 비교시 더 큰 종양 성장 억제를 초래하였다(113% TGI)(표 8 및 도 9). 임상적으로 관련된 호르몬 비의존성 환자 유래 이종이식 모델인 ESR1 Y537S 돌연변이 모델에서, 10 mg/kg의 화합물 (I-c)는 성장을 완전히 억제하고 또한 돌연변이 ER 단백질 수준을 유의하게 감소시켰다(도 22). 종합하면, 화합물 (I-c)의 전임상 데이터는 경구 생체이용가능한 ER 단백질 분해제로서의 이의 지속적인 발전을 뒷받침한다.

표 10

[1054] 화합물 (I-c)를 이용한 생체 내 연구의 요약.

	MCF7/에스트라디올		타목시펜 내성 MCF7		ESR1(Y537S) PDX	
	TGI %	ER α % ↓	TGI %	ER α % ↓	TGI %	ER α % ↓
화합물 (I-c) (3 mg/kg)	85	95	nd	nd	Nd	Nd
화합물 (I-c) (10 mg/kg)	94	97	nd	nd	99	79
화합물 (I-c) (30 mg/kg)	105-124	94	65	73	106	88
200 mg/kg 폴베스트란트	46	없음	nd	nd	62	63
화합물 (I-c) (30 mg/kg) + 팔보시클립 (60 mg/kg)	131	89	113	72	Nd	Nd
200 mg/kg 폴베스트란트 + 60 mg/kg 팔보시클립	108	없음	nd	nd	Nd	Nd

[1055] nd = 결정되지 않음

[1056] 화합물 (I-c)의 경구 투여는 동소 MCF7/에스트라디올 이종이식 모델에서 폴베스트란트에 비해 더 강력한 종양 성장 억제 및 ER α 분해를 제공한다(도 19 및 도 20, 표 10). 화합물 (I-c)와 팔보시클립의 병용은 폴베스트란트 및 팔보시클립의 병용과 비교했을 때 유의한 종양 퇴행 및 전반적으로 우월한 항종양 활성을 초래한다(도 20 내지 도 22 및 표 10).

- [1057] 화합물 (I-c)는 중앙 ER α 수준을 감소시키면서 타목시펜-내성 및 ESR1(Y537S) 중앙의 성장을 억제한다(도 22, 표 10)
- [1058] 예 10: 화합물 (I-c)를 CDK4/6, mTOR, PI3K 또는 BCL2 억제제와 병용하면 시험관 내 유방암 세포주에서 효능이 향상된다
- [1059] 파트 A: 투여량-반응 매트릭스를 사용하여 화합물 (I-c)를 CDK4/6, mTOR, PI3K 또는 BCL2 억제제와 조합하는 것이 MCF7 세포 증식에 미치는 효과의 평가.
- [1060] 화합물 (I-c)를 CDK 4/6 억제제인 아베마시클립, mTOR 억제제인 에베롤리무스, PI3K 억제제인 알펠리십 및 GDC-0077, 또는 BCL2 억제제인 베네토클락스와 병용하는 것이 시험관 내 유방암 세포주의 증식에 미치는 효과를 표 12에 나타난 농도 범위에서 8점 연속 3배 희석 계획을 사용해 각각의 약물에 대해 개별적으로, 그리고 8 x 8 투여량-반응 매트릭스를 사용하여 두 약물의 모든 농도 조합에 대해 측정하였다. 표 11은 8 x 8 투여량-반응 매트릭스에 대한 희석 계획을 갖는 플레이트 맵의 예를 제공한다. MCF7 세포를 2개의 기술적 복제물, 96-웰 블랙, 투명 바닥 플레이트에서 웰 당 200 μL의 배지 중 2x10⁴ 세포의 밀도로 시딩하고, 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 그런 다음 화합물 (I-c) 및 아베마시클립, 에베롤리무스, 알펠리십, GDC-0077, 또는 베네토클락스를 적절한 웰에 첨가하였다. DMSO를 비히클 대조군으로서 사용하였다. 그런 다음, 플레이트를 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 5일 동안 인큐베이션하였다.

표 11

[1061] 투여량-반응 매트릭스에 대한 플레이트 맵 예

nM	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	DMSO	A 100	B 100	A 100 +	A 100 +	A 100 +	A 100 +	A 100 +	A 100 +	A 100 +	A 100 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.11	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
B	DMSO	A 33.33	B 33.33	A 33.33 +	A 33.33 +	A 33.33 +	A 33.33 +	A 33.33 +	A 33.33 +	A 33.33 +	A 33.33 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.11	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
C	DMSO	A 11.11	B 11.11	A 11.11 +	A 11.11 +	A 11.11 +	A 11.11 +	A 11.11 +	A 11.11 +	A 11.11 +	A 11.11 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.11	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
D	DMSO	A 3.7	B 3.7	A 3.7 +	A 3.7 +	A 3.7 +	A 3.7 +	A 3.7 +	A 3.7 +	A 3.7 +	A 3.7 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.1	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
E	DMSO	A 1.24	B 1.24	A 1.24 +	A 1.24 +	A 1.24 +	A 1.24 +	A 1.24 +	A 1.24 +	A 1.24 +	A 1.24 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.1	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
F	DMSO	A 0.41	B 0.41	A 0.41 +	A 0.41 +	A 0.41 +	A 0.41 +	A 0.41 +	A 0.41 +	A 0.41 +	A 0.41 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.1	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
G	DMSO	A 0.137	B 0.137	A 0.137 +	A 0.137 +	A 0.137 +	A 0.137 +	A 0.137 +	A 0.137 +	A 0.137 +	A 0.137 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.1	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	
H	DMSO	A 0.046	B 0.046	A 0.046 +	A 0.046 +	A 0.046 +	A 0.046 +	A 0.046 +	A 0.046 +	A 0.046 +	A 0.046 +	DMSO
				B 100	B 33.33	B 11.1	B 3.7	B 1.24	B 0.41	B 0.137	B 0.046	

[1062] A=화합물 (I-c); B=병용 약물. A 또는 B에 인접한 수는 화합물 농도를 nM 단위로 나타낸다. 농도 범위는 표 12에 따른 약물 및 세포주에 기초하여 다양하였다.

표 12

[1063]

투여량-반응 매트릭스 연구에서 시험된 화합물 농도 범위

세포주	화합물 농도 범위* (nM)					
	화합물 (I-c)	아베마시클립	에베롤리무스	알펠리십	GDC-0077	베네토클락스
MCF7	100-0.046	100-0.046	100-0.046	3000-1.37	1000-0.46	30000-13.7

[1064]

*각 화합물에 대해 3배의 연속 희석을 수행하였다

[1065]

플레이트를 대략 30분 동안 실온으로 평형화시켰다. 50 µL의 Cell-Titer Glo(Promega)를 플레이트의 모든 웰에 첨가하고, 알루미늄 호일로 덮고, 1분 미만 동안 손으로 부드럽게 진탕시켰다. 그런 다음, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. Envision Multi Label Reader를 사용하여 발광을 기록하였다. 세포 생존력을 평가하기 위해, 약물-처리된 웰에 대한 발광 값을 비히클(DMSO) 웰의 평균 발광으로 정규화하여 대조군 세포에 대한 생존력 백분율을 획득하였다. 데이터를 Combenefit 소프트웨어로 분석하였다.

[1066]

파트 B: 생-세포 영상화를 사용하여 CDK4/6, mTOR, PI3K 또는 BCL2 억제제와 화합물(I-c)을 병용하는 것이 유방암 세포주의 성장 동역학에 미치는 효과의 평가.

[1067]

MCF7, T47D, T47D *ESR1* Y537S 또는 T47D *ESR1* D538G 세포를 DMEM/F12/10%FBS 중 6-웰 조직 배양-처리된 플레이트에서 웰 당 2x10⁵ 밀도로 시딩하였다(2 mL 총 부피). 37°C/5% CO₂에서 밤새 인큐베이션한 후, 배지를 보충하고, 화합물 (I-c) 및 병용 약물을, 이전의 투여량-반응 연구에서 결정된 바와 같이 관심 세포주에서 각 화합물의 성장 억제제를 위한 반수 최대 유효 농도(EC₅₀)에 근접한 농도로 개별적으로 또는 적절한 웰에 병용하여 첨가하였다(표 12). 그런 다음, 플레이트를 Incucyte® S3 Live-Cell Analysis System에 배치하고, 총 5일(120 시간) 동안 4시간마다 이미지를 획득하였다. 세포 표면적 커버리지를 킨플루언스 값으로 정량화한 Incucyte® Software v2020C를 사용하여 데이터를 분석하였다. 상대 성장은 120시간에서 대조군에 대해 관찰된 킨플루언스 값에 대해 모든 성장 조건에 대해 모든 시점에 대해 계산하였다. 그래프 및 통계 분석은 Graphpad Prism(GraphPad 소프트웨어)을 사용하여 수행하였다.

[1068]

[표 12]

[1069]

생-세포 영상화 연구에 사용된 화합물의 대략 반수 최대 유효 농도(EC₅₀)

세포주	화합물 EC ₅₀ (nM)					
	화합물 (I-c)	아베마시클립	에베롤리무스	알펠리십	GDC-0077	베네토클락스
MCF7	10	40	10	100	40	10000
T47D	10	ND	100	100	30	ND
T47D	50	ND	10	ND	ND	ND
<i>ESR1</i>						
Y537S						
T47D	10	ND	10	ND	ND	ND
<i>ESR1</i>						
D537G						

[1070]

ND=미실시

[1071]

요약:

[1072]

[1073]

도 23a 내지 23f는 120시간의 시험관 내 처리 후 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 CDK4/6 억제제인 아베마시클립을 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 23a) 화합물(I-c)이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 효과의 투여량-반응 분석(변화%); 도 23b) 아베마시클립이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 투여량-반응 분석(변화%); 도 23c) 아베마시클

립의 첨가에 따른 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동; 도 23d) Bliss 독립 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 23e) Loewe 부가성 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 23f) 최고 단일 제제 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석. 도 23d 내지 f의 경우, 청색 음영은 약물 병용에 의한 상승적 성장 억제의 증거를 나타내며, 적색은 길항작용을 나타낸다. 데이터는 2개의 독립적인 실험을 나타낸다. EC_{50} = 성장 억제를 위한 반수 최대 유효 약물 농도.

[1074] 도 24a 및 24b는 MCF7 세포에 대한 화합물 (I-c)(10 nM로 투여됨), 아베마시클립(40 nM로 투여됨)의 병용의 성장 억제 효과를 단일 제제 단독과 비교하여 향상시키는 것을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 약물-처리된 세포의 세포 성장을 DMSO-처리된 (대조군) 세포에 대해 상대적으로 계산하였다. 도 24a) 120시간에 걸쳐 대조군 세포에 비해 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화; 도 24b) 120시간 시점에서 대조군 세포 대비 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균으로서 도시되어 있다. 일원 ANOVA, * $p=0.011$, ** $p=0.002$, **** $p<0.0001$.

[1075] 도 25a 내지 25f는 120시간의 시험관 내 처리 후 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 mTOR 억제제인 에베롤리무스를 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 25a) 화합물(I-c)이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 효과의 투여량-반응 분석(변화%); 도 25b) 에베롤리무스가 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 투여량-반응 분석(변화%); 도 25c) 에베롤리무스의 첨가에 따른 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동; 도 25d) Bliss 독립 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 25e) Loewe 부가성 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 25f) 최고 단일 제제 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석. 도 25d 내지 25f의 경우, 청색 음영은 약물 병용에 의한 상승적 성장 억제의 증거를 나타내며, 적색은 길항작용을 나타낸다. 데이터는 3개의 독립적인 실험을 나타낸다. EC_{50} = 성장 억제를 위한 반수 최대 유효 약물 농도.

[1076] 도 26a 및 26d는 120시간에 걸쳐 약물 단독과 비교하여 MCF7(도 26a, 도 26b) 또는 T47D 세포(도 26c, 도 26d)에 대한 화합물 (I-c)(10 nM로 투여됨) 및 에베롤리무스의 병용의 성장 억제 효과를 향상시키는 것을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 화합물 (I-c)은 두 세포주 모두에 대해 10 nM로 투여하였다. 에베롤리무스는 MCF7 세포에 대해 10 nM로, T47D 세포에 대해 100 nM로 투여하였다. 약물-처리된 세포의 세포 성장을 DMSO-처리된 (대조군) 세포에 대해 상대적으로 계산하였다. 도 26a) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화; 도 26b) 120시간 시점에서, 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화. 도 26c) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화; 도 26d) 120시간 시점에서, 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균으로서 도시되어 있다. 오차 막대 = 평균의 표준 오차. 단방향 ANOVA, ** $p<0.005$, **** $p<0.0001$.

[1077] 도 27a 내지 27d는 120시간에 걸쳐 약물 단독과 비교하여 *ESR1* Y537S(도 27a, 도 27b) 또는 D538G(도 27c, 도 27d) 돌연변이가 있는 T47D 세포에 대한 화합물 (I-c) 및 에베롤리무스의 병용의 성장 억제 효과를 향상시키는 것을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 화합물 (I-c)은 T47D *ESR1* Y537S 세포의 경우 50 nM로, T47D *ESR1* D538G 세포의 경우 10 nM로 투여하였다. 에베롤리무스는 두 세포주에 대해 10 nM로 투여하였다. 약물-처리된 세포의 세포 성장을 DMSO-처리된 (대조군) 세포에 대해 상대적으로 계산하였다. 도 27a) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화; 도 27b) 120시간 시점에서, 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화. 도 27c) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화; 도 27d) 120시간 시점에서 대조군 세포와 비교하여 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균으로서 도시되어 있다. 오차 막대 = 평균의 표준 오차. 단방향 ANOVA, * $p<0.05$, **** $p=0.0002$, **** $p<0.0001$.

[1078] 도 29a 내지 29f는 시험관 내에서 120시간의 처리 후 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 PI3 키나제 억제제인 알펠리십을 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 29a) 화합물(I-c)이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 효과의 투여량-반응 분석(변화%); 도 29b) 알펠리십이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 투여량-반응 분석(변화%); 도 29c) 알펠리십의 첨가에 따른 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동; 도 29d) Bliss 독립 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 29e) Loewe 부가성 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 29f) 최고 단일 제제 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석. 도 29d 내지 29f의 경우, 청색 음영은 약물 병용에 의한 상승적 성장 억제의 증거를 나타내며, 적색은 길항작용을 나타낸다. 데이터는 3개의 독립적인 실험을 나타낸다. EC_{50} = 성장 억제를 위한 반수 최대 유효 약물 농도.

- [1079] 도 30a 내지 30d는 120시간에 걸쳐 약물 단독과 비교하여 MCF7(도 30a, 도 30b) 또는 T47D 세포(도 30c, 도 30d)에 대한 화합물 (I-c) 및 알렐리십의 병용의 성장 억제 효과를 향상시키는 것을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 화합물 (I-c)는 두 세포주 모두에 대해 10 nM로 투여하였다. 알렐리십은 두 세포주에 대해 100 nM로 투여하였다. 약물-처리된 세포의 세포 성장을 DMSO-처리된 (대조군) 세포에 대해 상대적으로 계산하였다. 도 30a) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화; 도 30b) 120시간 시점에서, 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화. 도 30c) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화; 도 30d) 120시간 시점에서 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화. 데이터는 2개(T47D) 또는 3개(MCF7)의 독립적인 실험의 평균으로서 도시되어 있다. 오차 막대 = 평균의 표준 오차. 단방향 ANOVA, *p<0.03, ***p=0.0002, ****p<0.0001.
- [1080] 도 32a 내지 32f는 시험관 내에서 120시간의 처리 후 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 PI3 키나제 억제제인 이나볼리십(GDC-0077)을 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 32a) 화합물(I-c)이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 효과의 투여량-반응 분석(변화%); 도 32b) GDC-0077이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 투여량-반응 분석(변화%); 도 32c) GDC-0077의 첨가에 따른 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동; d) Bliss 독립 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 32e) Loewe 부가성 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 32f) 최고 단일 제제 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석. 도 32d 내지 f의 경우, 청색 음영은 약물 병용에 의한 상승적 성장 억제의 증거를 나타내며, 적색은 길항작용을 나타낸다. 데이터는 3개의 독립적인 실험을 나타낸다. EC₅₀ = 성장 억제를 위한 반수 최대 유효 약물 농도.
- [1081] 도 33a 내지 33d는 120시간에 걸쳐 약물 단독과 비교하여 MCF7(도 33a, 도 33b) 또는 T47D 세포(도 33c, 도 33d)에 대한 화합물 (I-c) 및 GDC-0077의 병용의 성장 억제 효과를 향상시키는 것을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 화합물 (I-c)는 두 세포주 모두에 대해 10 nM로 투여하였다. GDC-0077은 MCF7의 경우 40 nM 및 T47D 세포의 경우 30 nM로 투여하였다. 약물-처리된 세포의 세포 성장을 DMSO-처리된 (대조군) 세포에 대해 상대적으로 계산하였다. 도 33a) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화; 도 33b) 120시간 시점에서, 대조군 세포 대비 약물-처리된 MCF7 세포의 세포 성장 변화. 도 33c) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화; 도 33d) 120시간 시점에서 대조군 세포 대비 약물-처리된 T47D 세포의 세포 성장 변화. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균으로서 도시되어 있다. 오차 막대 = 평균의 표준 오차. 단방향 ANOVA, *p=0.01, ***p=0.0005, ****p<0.0001.
- [1082] 도 34a 내지 34f는 시험관 내에서 120시간의 처리 후 발광-기반 MCF7 세포 증식 분석에서 BCL2 억제제인 베네토클락스를 화합물 (I-c)와 병용함으로써 관찰된 향상된 성장 억제 효과를 입증한다. 도 34a) 화합물(I-c)이 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 효과의 투여량-반응 분석(변화%); 도 34b) 베네토클락스가 비히클 대조군(DMSO)-처리된 세포에 비해 세포 증식에 미치는 투여량-반응 분석(변화%); 도 34c) 베네토클락스의 첨가에 따른 화합물 (I-c) 투여량-반응 이동; 34d) Bliss 독립 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 34e) Loewe 부가성 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석; 도 34f) 최고 단일 제제 모델을 사용하는 약물 병용 효능 분석. 도 34d 내지 f의 경우, 청색 음영은 약물 병용에 의한 상승적 성장 억제의 증거를 나타내며, 적색은 길항작용을 나타낸다. 데이터는 3개의 독립적인 실험을 나타낸다. EC₅₀ = 성장 억제를 위한 반수 최대 유효 약물 농도.
- [1083] 도 35a 내지 35d는 120시간(5일)에 걸쳐 DMSO-처리된 (대조군) 세포와 비교하여 세포 성장에 대한 화합물 (I-c)(10 nM로 투여됨) 및 베네토클락스(10 nM로 투여됨)의 병용의 성장 억제 효과를 향상시키는 것을 보여주는 생-세포 영상 분석을 보여준다. 도 35a) 시간 경과에 따른 대조군 세포 대비 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화; 도 35b) 120시간 시점에서, 대조군 세포 대비 약물-처리된 세포의 세포 성장 변화. 데이터는 5개의 독립적인 실험의 평균으로서 도시되어 있다. 오차 막대 = 평균의 표준 오차. 일원 ANOVA, *p=0.0139, ***p=0.0002, ****p<0.0001.
- [1084] 투여량-반응 매트릭스 연구에서 단일 제제로서, 화합물 (I-c)(도 23a, 25a, 29a, 32a, 34a), CDK 4/6 억제제인 아베마시클립(도 23b), mTOR 억제제인 에베롤리무스(도 25b), PI3K 억제제인 알렐리십(도 29b) 및 GDC-0077(도 32b), 및 BCL2 억제제인 베네토클락스(도 34b)는 MCF7 세포 증식의 투여량-의존적인 감소를 유발하였다. 아베마시클립(도 23c), 에베롤리무스(도 25c), 알렐리십(도 29c), GDC-0077(도 32c), 및 베네토클락스(도 34c)의 첨가는 화합물 (I-c)의 효능을 증가시켰고 병용은 화합물 단독보다 효능이 더 컸다. MCF7 세포 성장을 억제하기 위해 화합물(I-c)과 이들 화합물 각각 간의 잠재적 상승작용을 식별하기 위해, Bliss(독립성 모델), Loewe(부가

성 모델) 및 HSA(최고 단일 제제 모델)의 세 가지 방법에 기초하여 병용 분석을 수행하는 Combenefit 소프트웨어를 사용하여 투여량-반응 매트릭스 데이터를 분석하였다. 그래프에서 파란색 음영으로 표시된 바와 같이 3개의 모델 모두를 사용하여 화합물 (I-c) 및 아베마시클립(도 23d 내지 23f), 에베롤리무스(도 25d 내지 25f), 알펠리십(도 29d 내지 29f), GDC-0077(도 32d 내지 32f), 또는 베네토클락스(도 34d 내지 34f)의 병용에 대해 MCF7 세포 성장의 상승적인 억제 증거를 관찰하였다.

[1085] 시간 경과에 따른 유방암 세포 성장에 대한 화합물(I-c)를 이들 각각의 제제와 병용하는 효과를, 120시간에 걸쳐 세포 컨플루언시를 측정하기 위한 생-세포 영상화를 사용하여 평가하였다. 화합물 (I-c)를 아베마시클립(도 24a 및 24b), 에베롤리무스(도 26a 및 26b), 알펠리십(도 30a 및 30b), GDC-0077(도 33a 및 33b), 또는 베네토클락스(도 35a 및 35b)와 병용하는 것은 단일 제제 단독과 비교하여 시간 경과에 따라 MCF7 세포 성장의 유의하게 더 큰 억제를 나타냈다. 화합물 (I-c) 및 에베롤리무스(도 26c 및 26d), 알펠리십(도 30c 및 30d) 및 GDC-0077(도 33c 및 33d)의 병용이 있는 T47D 유방암 세포에서 유사한 효과가 관찰되었다. 임상적으로 관련 있는 ESR1 변이체 Y537S(도 37a 및 37b) 및 D538G(도 37c 및 37d)를 발현하는 T47D 세포에서, 화합물 (I-c) 및 에베롤리무스의 병용은 또한 단일 제제 단독보다 유의하게 큰 세포 성장 억제를 나타냈다.

[1086] 종합하면, 이들 데이터는 화합물 (I-c)를 에베롤리무스, 아베마시클립, 알펠리십, GDC-0077 및/또는 베네토클락스와 병용하는 것이 ER+ 유방암에 유익할 수 있음을 시사한다.

[1087] 예 11: mTOR 억제제와 병용 시 항종양 효과

[1088] mTOR 억제제인 에베롤리무스와 병용한 화합물 (I-c)의 항종양 활성을 MCF7 동소 이중이식 모델에서 평가하였다.

[1089] NOD/SCID 암컷 마우스(Charles River, 도착 후 6 내지 7주령)에게 17b-에스트라디올 0.72 mg 90-일 펠릿을 이식하였다. 다음 날, 각 마우스에 5×10^6 MCF7 세포/100 mL를 축상 유방 지방 패드에 이식하였다. 종양이 175 내지 200 mm³에 도달하면 화합물 투여를 개시하였다. 체중을 유지하기 위해 식단에 땅콩 버터를 보충하였다. 단일 제제 화합물(I-c)(102% TGI) 또는 에베롤리무스(89% TGI)와 비교했을 때, 화합물(I-c) 및 에베롤리무스의 병용은 실질적으로 더 큰 종양 수축을 입증하였다(122% TGI). (도 28 및 표 13).

[1090] 도 28은 비히클과 비교하여, 화합물(I-c)를 26일 동안 30 mg/kg(mpk)의 투여량으로 1일 1회 경구 투여, 에베롤리무스(2.5 mg/kg, 26일 동안 1일 1회 경구 투여) 및 화합물(I-c) + 에베롤리무스(26일 동안 각각 30 mg/kg 및 2.5 mg/kg으로 1일 1회 경구 투여)와 관련된 종양 성장 억제(TGI) 실험(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)의 결과를 보여준다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 단일 제제 화합물(I-c)(102% TGI) 또는 에베롤리무스(89% TGI)와 비교했을 때, 화합물(I-c) 및 에베롤리무스의 병용은 실질적으로 더 큰 종양 수축을 입증하였다(122% TGI).

표 13

[1091] 종양 성장 억제(TGI) 연구

	비히클 (n=10)	화합물 (I-c), 30 mg/kg (n=10)	에베롤리무스, 2.5 mg/kg (n=10)	화합물 (I-c), 30 mg/kg + 에베롤리무스, 2.5 mg/kg (n=10)
0일차	184	183	183	183
종양 부피* (mm ³)	± 23	± 22	± 21	± 20
26일차	832	169	252	40
종양 부피* (mm ³)	± 73	± 77	± 50	± 14
TGI (비히클%)	n/a	102	89	122

[1092] *종양 부피는 평균 ± SD이다

[1093] 투여량:

[1094] · 화합물 (I-c) 및 에베롤리무스: 경구(섭식), 26일 동안 1일 1회(QDx26)

[1095] 비히클:

[1096] · 화합물 (I-c)의 경우: 2% Tween 80/PEG-400 ('PEG/Tween'). Tween 80 대 PEG-400의 비율은 0.02 g Tween 80

대 1 ml PEG-400이다. PEG-400을 사전 할당된 부피의 Tween 80에 첨가한다.

[1097] · 에베롤리무스의 경우: 10% DMSO, 90% (2% Tween 80, PEG 400) (DMSO/PEG/Tween)

[1098] 샘플링: 종양을 매주 2회 측정하였다. 최종 투여 후 약 18시간에 최종 희생시켰다.

[1099] 종양 부피 계산: 종양 부피 = (폭 x 폭 x 길이)/2, 여기에서 모든 측정치는 mm이고, 종양 부피는 mm³이다.

[1100] 종양 성장 억제(TGI) 계산: TGI (%)

$$TGI (\%) = \left[1 - \frac{(\text{종양 부피, 화합물, X 일차}) - (\text{종양 부피, 화합물, 0 일차})}{(\text{종양 부피, 비히클, X 일차}) - (\text{종양 부피, 비히클, 0 일차})} \right] \times 100$$

[1101] 여기에서 종양 부피는 mm³이다.

표 14

연구 아암

[1102]

아암	화합물 mg/kg 부피 동물	투여량(mg/k g)	경로/일 투여	비히클	투여량 부피	# 동물
1	비히클	0	경구 / QDx26	PEG/Tween	5 mL/kg	10
2	화합물 (I-c)	30	경구 / QDx26	PEG/Tween	5 mL/kg	10
3	에베롤리무스	2.5	경구 / QDx26	DMSO/PEG/Tween	5 mL/kg	10
3	화합물 (I-c) + 에베롤리무스	30/2.5	경구 / QDx26	PEG/Tween DMSO/PEG/Tween	5 mL/kg	10

[1103] 예 12: PI3K 억제제와 병용 시 항종양 효과

[1104] PI3K 억제제인 알펠리십과 병용한 화합물 (I-c)의 항종양 활성을 MCF7 동소 이종이식 모델에서 평가하였다.

[1105] NOD/SCID 암컷 마우스(Charles River, 도착 후 6 내지 7주령)에게 17b-에스트라디올 0.72 mg 90-일 펠릿을 이식하였다. 다음 날, 각 마우스에 5x10⁶ MCF7 세포/100 mL를 축상 유방 지방 패드에 이식하였다. 종양이 175 내지 200 mm³에 도달하면 화합물 투여를 개시하였다. 체중을 유지하기 위해 식단에 땅콩 버터를 보충하였다. 연구 아암 3 및 4의 일부 동물에서는 체중 감소로 인해 6, 7, 8 및 9일차에 휴약기가 있었다. 단일 제제 화합물 (I-c) (95% TGI) 또는 알펠리십 (74% TGI)과 비교했을 때, 화합물 (I-c) 및 에베롤리무스의 병용은 실질적으로 더 큰 종양 수축(135% TGI)을 나타냈다. (도 31 및 표 15).

[1106] 도 31은 비히클과 비교하여, 화합물(I-c)를 19일 동안 30 mg/kg(mpk)의 투여량으로 1일 1회 경구 투여, 알펠리십(25 mg/kg, 19일 동안 1일 1회 경구 투여) 및 화합물(I-c) + 알펠리십(19일 동안 각각 30 mg/kg 및 25 mg/kg 으로 1일 1회 경구 투여)와 관련된 종양 성장 억제(TGI) 실험(평균 종양 부피(mm³) 대 시간)의 결과를 보여준다. 휴약기는 6, 7, 8 및 9일차에 이루어졌다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 단일 제제 화합물 (I-c)(95% TGI) 또는 알펠리십(74% TGI)과 비교했을 때, 화합물 (I-c) 및 알펠리십의 병용은 실질적으로 더 큰 종양 수축(135% TGI)을 나타냈다.

표 15

종양 성장 억제(TGI) 연구

[1107]

	비히클 (n=10)	화합물 (I-c), 30 mg/kg (n=10)	알펠리십, 25 mg/kg (n=10)	화합물 (I-c), 30 mg/kg + 알펠리십, 25 mg/kg (n=10)
0일차 종양 부피* (mm ³)	190 ± 24	190 ± 21	189 ± 22	189 ± 21
19일차 종양 부피* (mm ³)	540 ± 90	207 ± 62	281 ± 37	67 ± 18
TGI (비히클%)	n/a	95	74	135

[1108] *중양 부피는 평균 ± SD이다

[1109] 투여량:

[1110] · 화합물 (I-c) 및 알켈리십: 경구(섭식), 19일 동안 1일 1회(QDx19)

[1111] 비히클:

[1112] · 화합물 (I-c)의 경우: 2% Tween 80/PEG-400 ('PEG/Tween'). Tween 80 대 PEG-400의 비율은 0.02 g Tween 80 대 1 ml PEG-400이다. PEG-400을 사전 할당된 부피의 Tween 80에 첨가한다.

[1113] · 알켈리십: 1% 카르복시메틸셀룰로스(CMC), 0.5% Tween 80/DI 물('CMC/Tween')

[1114] 샘플링: 중양을 매주 2회 측정하였다. 최종 투여 후 약 18시간에 최종 희생시켰다.

[1115] 중양 부피 계산: 중양 부피 = (폭 x 폭 x 길이)/2, 여기에서 모든 측정치는 mm이고, 중양 부피는 mm³이다.

[1116] 중양 성장 억제(TGI) 계산: TGI (%)

$$TGI (\%) = \left[1 - \frac{(\text{중양 부피, 화합물, X 일차}) - (\text{중양 부피, 화합물, 0 일차})}{(\text{중양 부피, 비히클, X 일차}) - (\text{중양 부피, 비히클, 0 일차})} \right] \times 100$$

[1117] 여기서 중양 부피는 mm³이다

표 16

연구 아암

[1118]

아암	화합물 mg/kg 부피 동물	투여량(mg/kg)	경로/일 투여됨	비히클	투여량 부 피	# 동물
1	비히클	0	경구 / QD x 19	PEG/Tween	5 mL/kg	10
2	화합물 (I-c)	30	경구 / QD x 19	PEG/Tween	5 mL/kg	10
3	알켈리십	25	경구 / QD x 19	DMSO/PEG/Tween	5 mL/kg	10
3	화합물 (I-c) + 알켈리십	30/25	경구 / QD x 19	PEG/Tween DMSO/PEG/Tween	5 mL/kg	10

[1119] 등가물

[1120] 당 기술분야의 숙련자는 본원에 특정적으로 기술된 특정 실시예와 많은 등가물을 통상적인 실험을 사용하여 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[1121] 본 개시내용의 방법은 소정의 바람직한 실시예를 참조하여 본원에서 설명되었다. 그러나, 이에 대한 특정 변형은 본 명세서에 기재된 개시 내용에 기초하여 당 기술분야의 숙련자에게 명백할 것이기 때문에, 본 개시내용이 이에 한정되는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[1122] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명에 속하는 당 기술분야의 숙련자에 의해 널리 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서 및 청구범위에서, 단수 형태는 문맥상 달리 명시되지 않는 한 복수형도 포함한다.

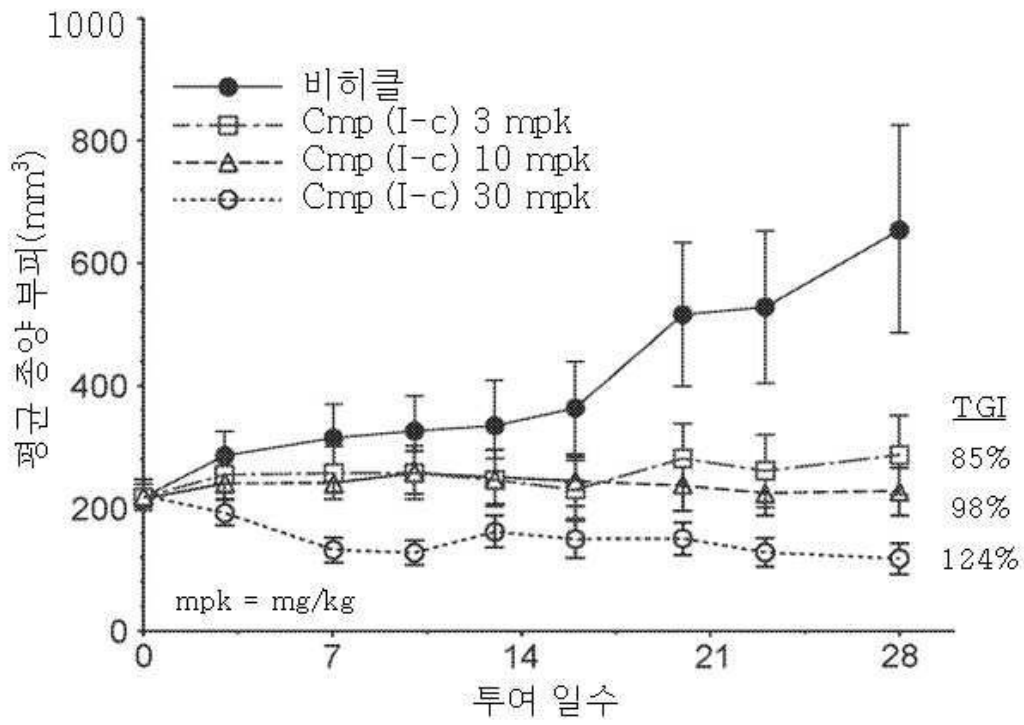
[1123] 본 개시내용의 설명 중 적어도 일부는 본 개시내용의 명확한 이해에 관련된 요소에 초점을 맞추기 위해 단순화 되었으며, 명확성을 위해, 당 기술분야의 숙련자가 이해할 수 있는 다른 요소는 생략되었으나, 이 또한 본 개시내용의 일부를 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 그러나, 이러한 요소는 당 기술분야에 잘 알려져 있고, 이들이 반드시 본 개시내용의 더 나은 이해를 용이하게 하지 않기 때문에, 이러한 요소의 설명은 본원에서 제공되지 않는다.

[1124] 또한, 방법이 본원에 기재된 단계들의 특정 순서에 의존하지 않는 한, 청구범위에 인용된 단계들의 특정 순서는 그 청구범위에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다.

[1125] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 참조 및 간행물은 그 전체가 기술된 것처럼 완전히 그리고 완전한 참조로서 통합된다. 이러한 문헌은 본 개시내용에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다.

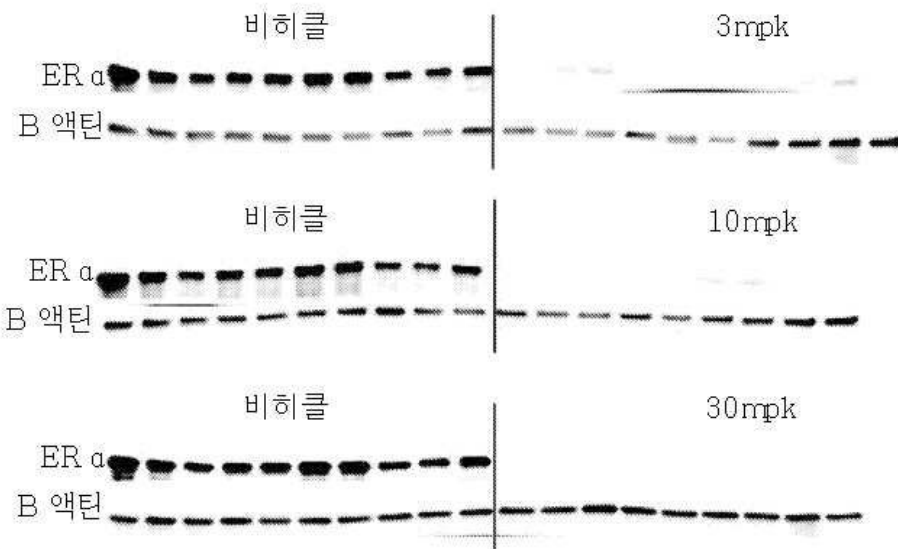
도면

도면1

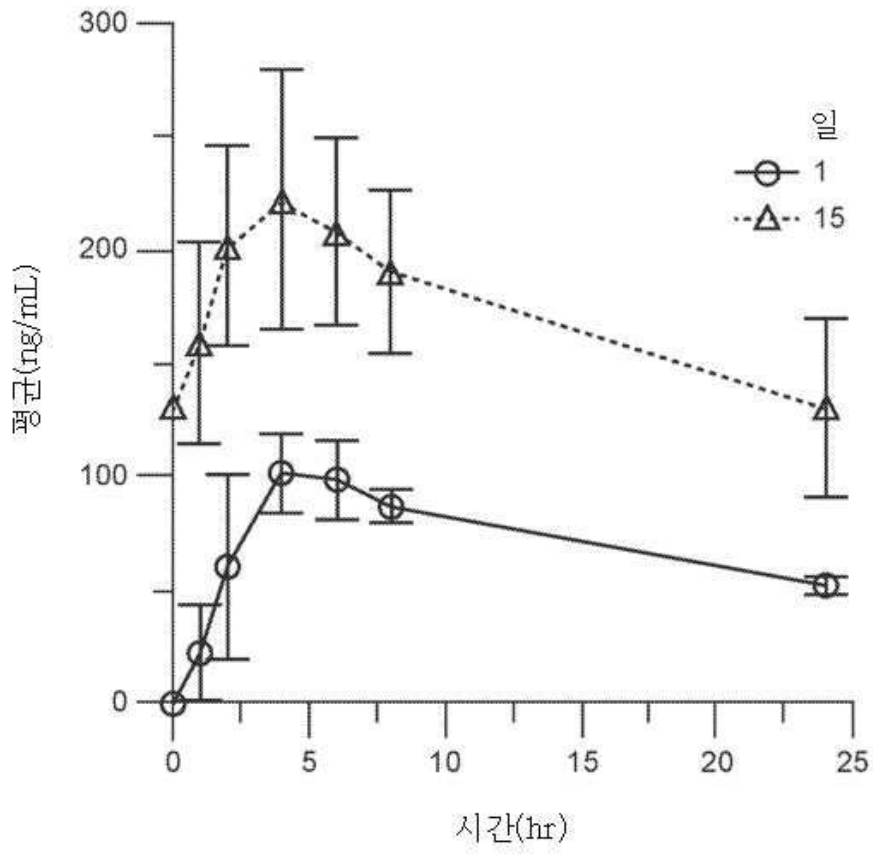


도면2

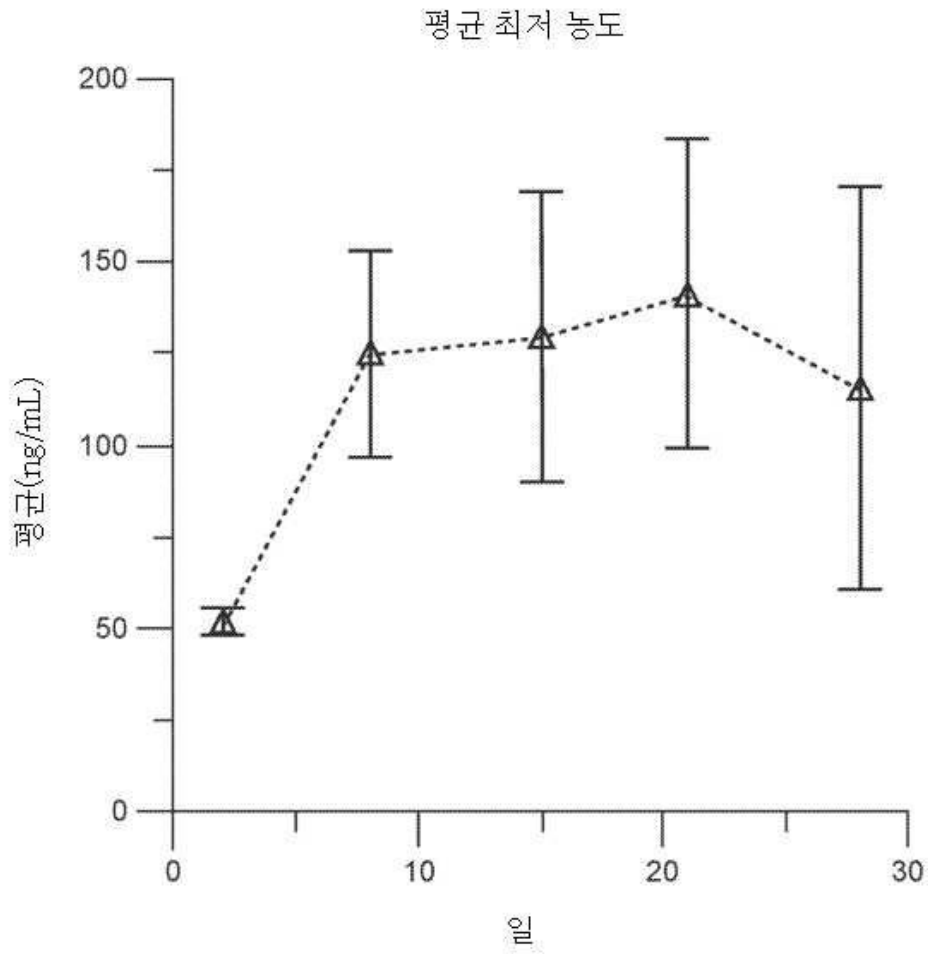
웨스턴 블롯 PD (마지막 투여 후 18 시간)	ER 감소%
3 mpk	95
10 mpk	97
30 mpk	94



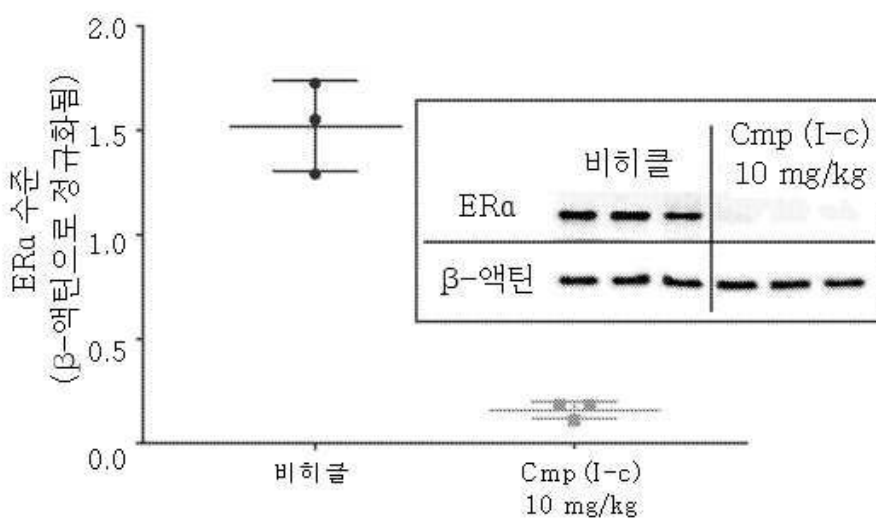
도면3



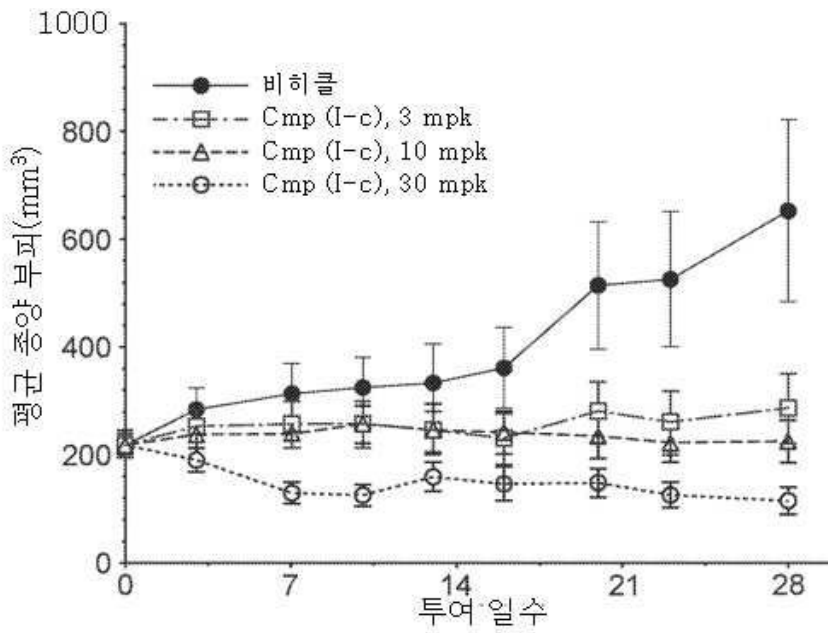
도면4



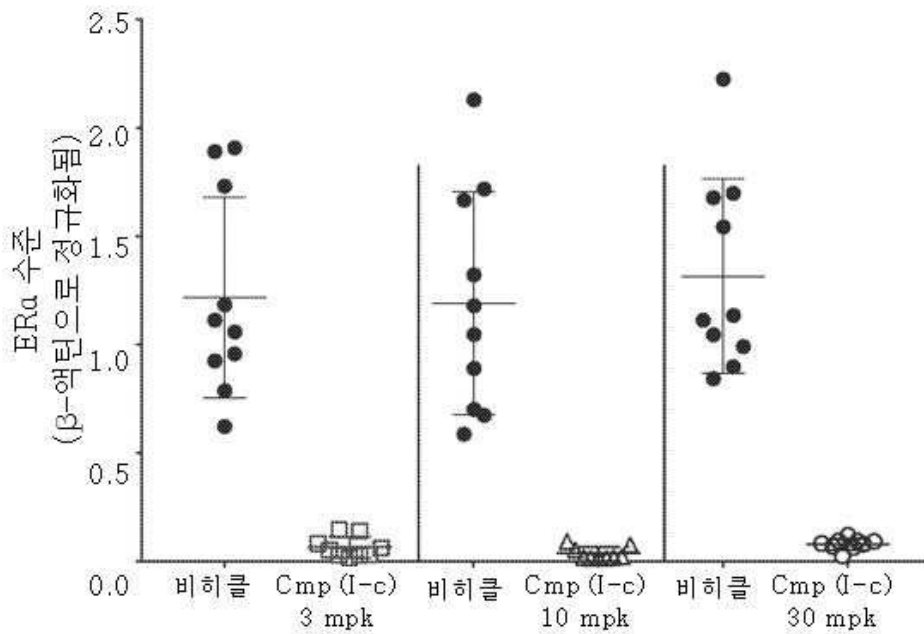
도면5



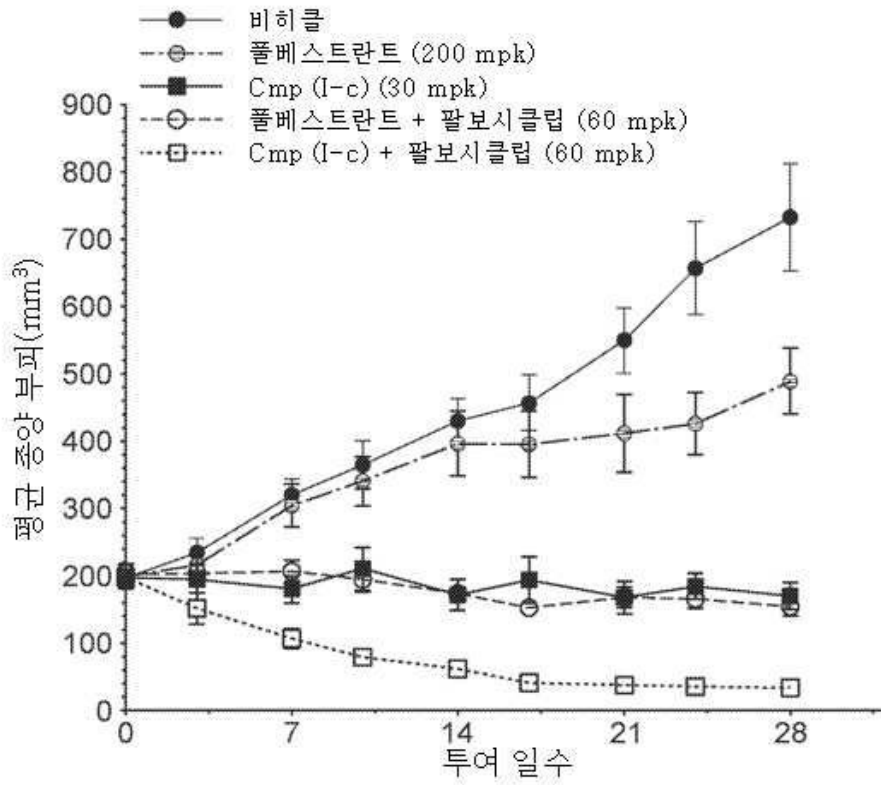
도면6



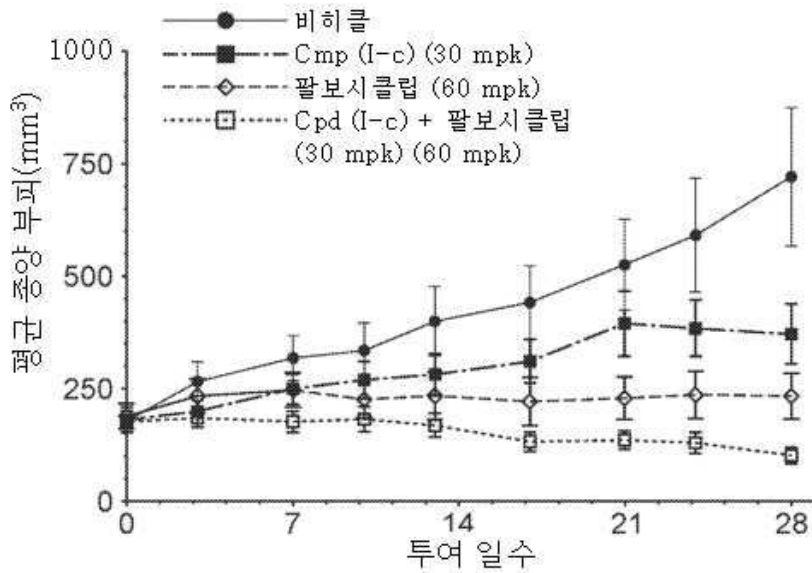
도면7



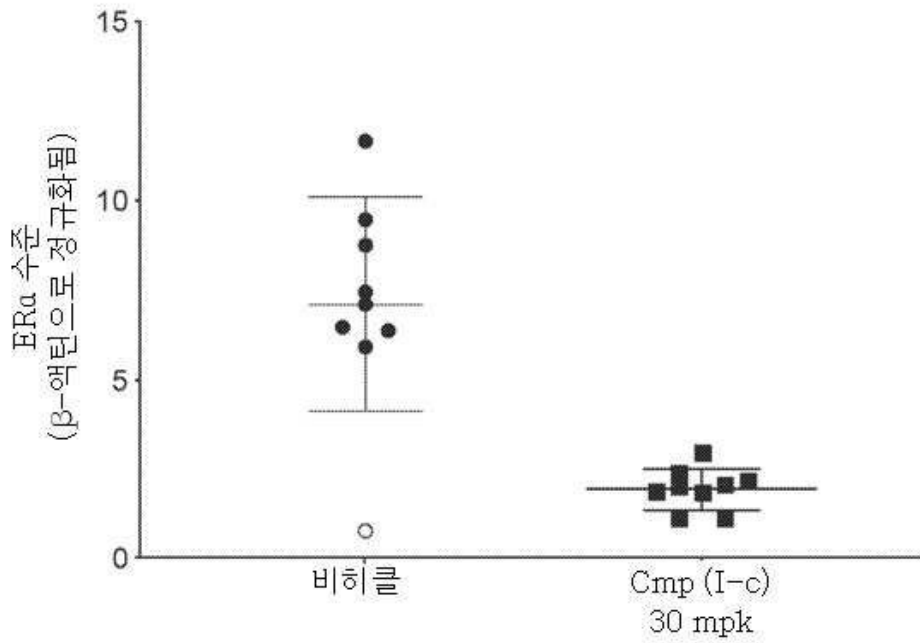
도면8



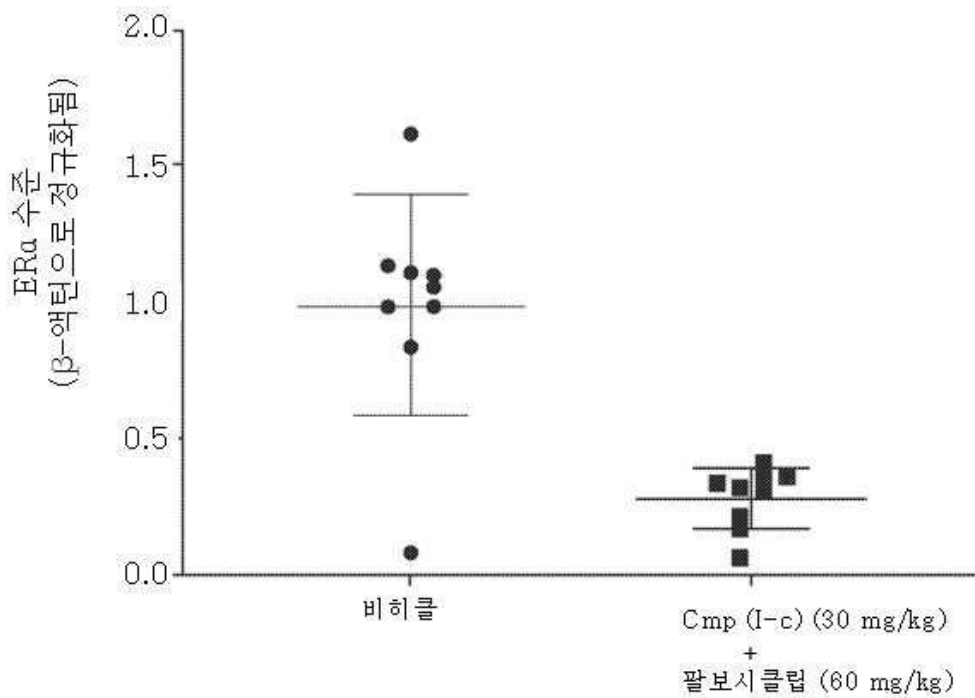
도면9



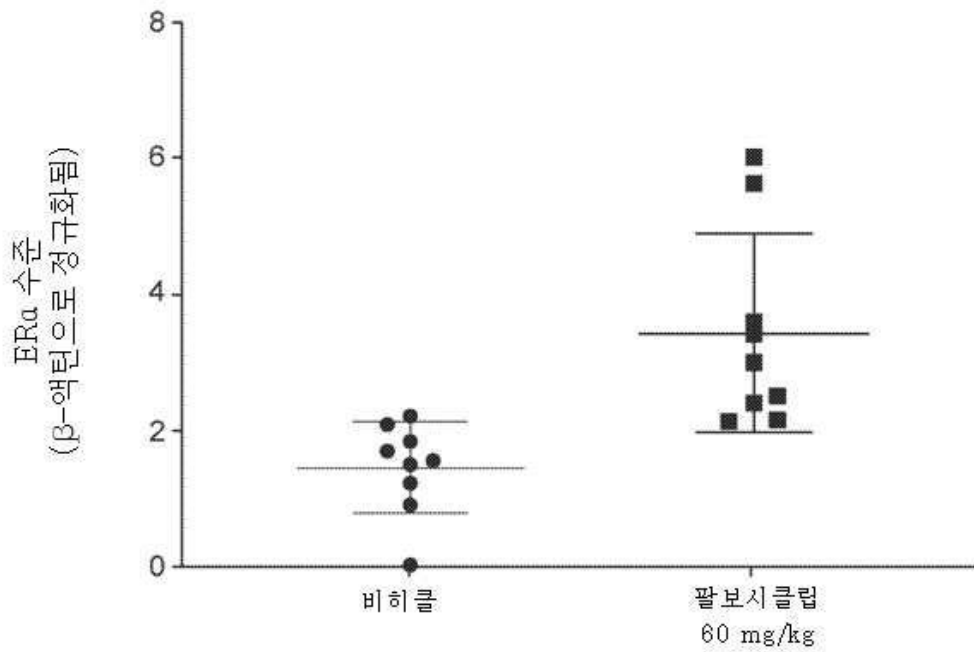
도면10



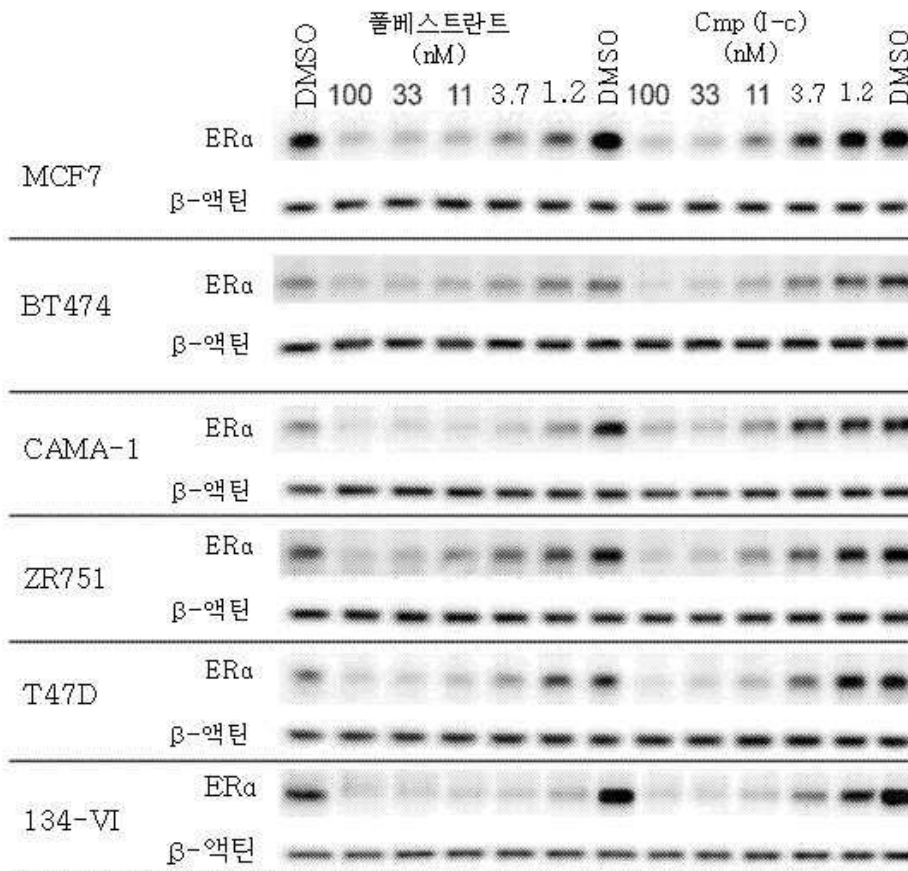
도면11



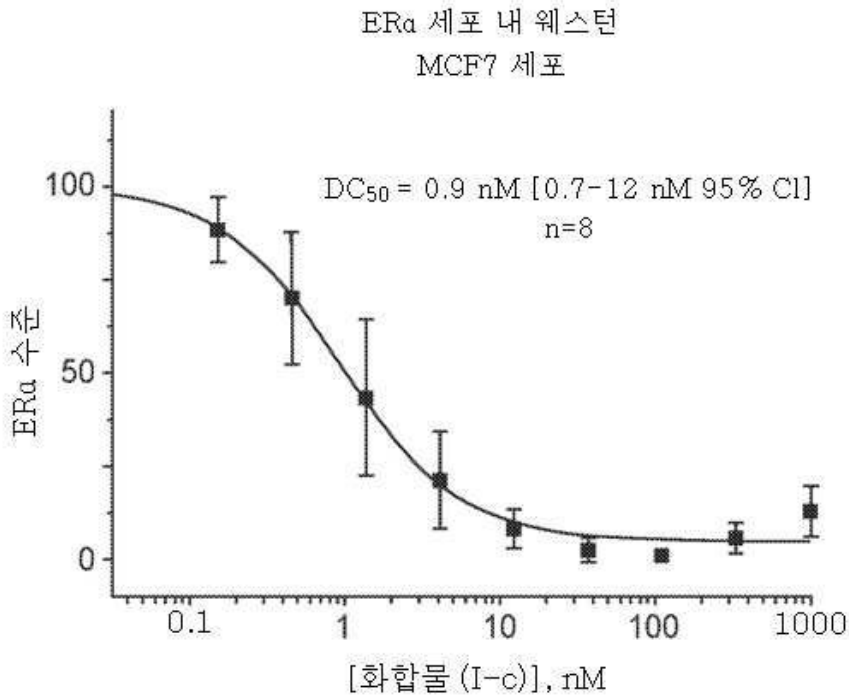
도면12



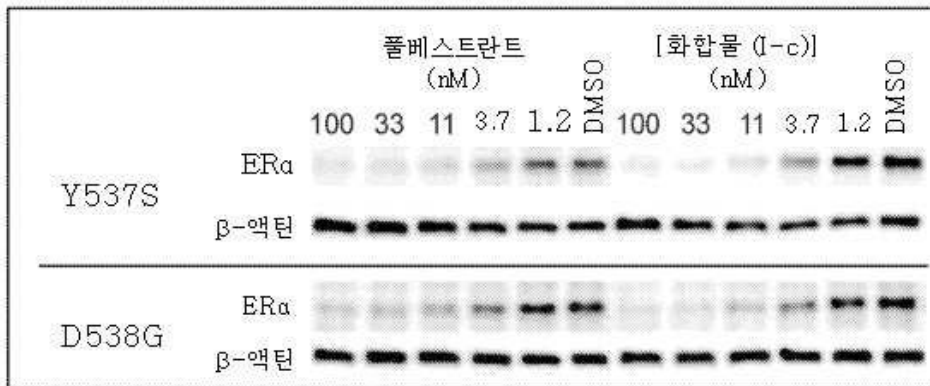
도면13



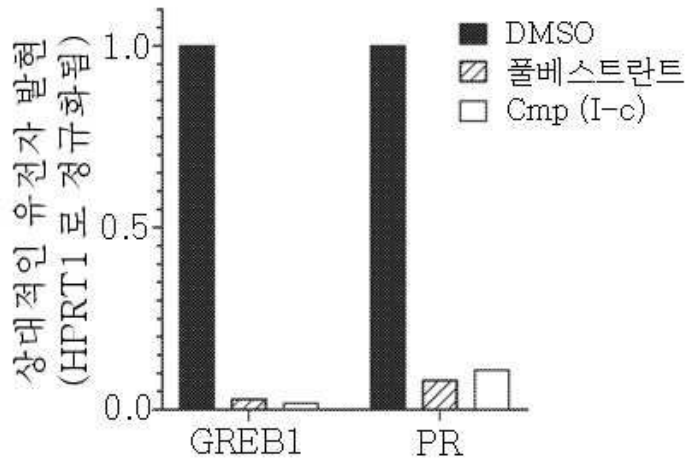
도면14



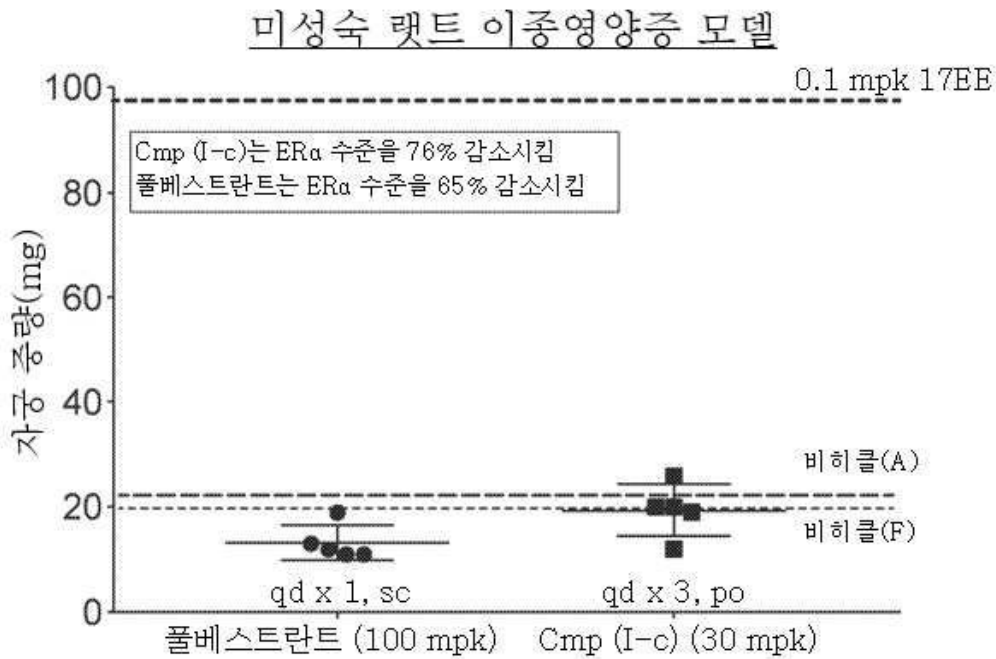
도면15



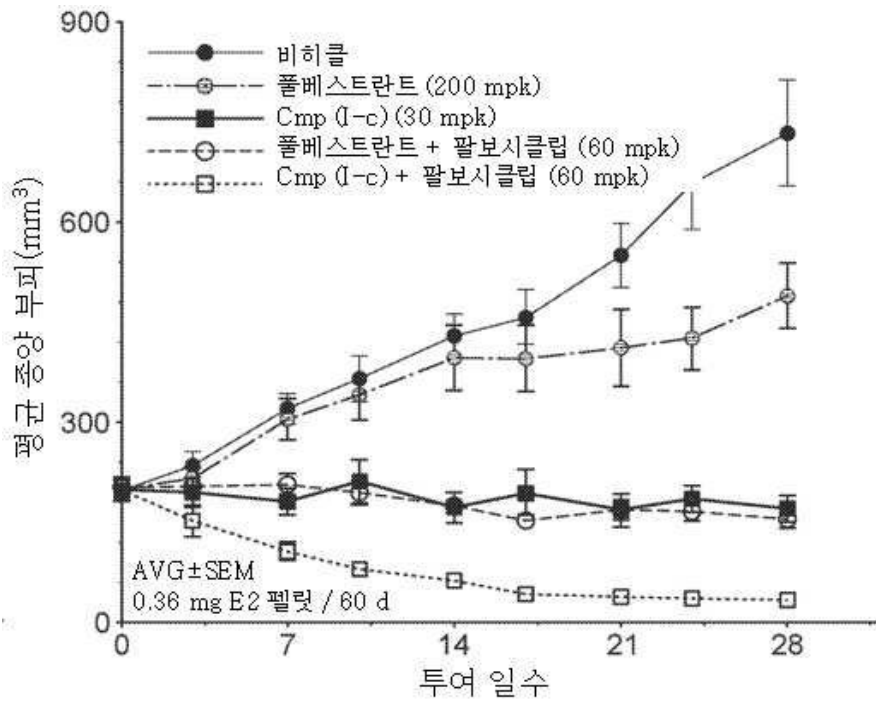
도면16



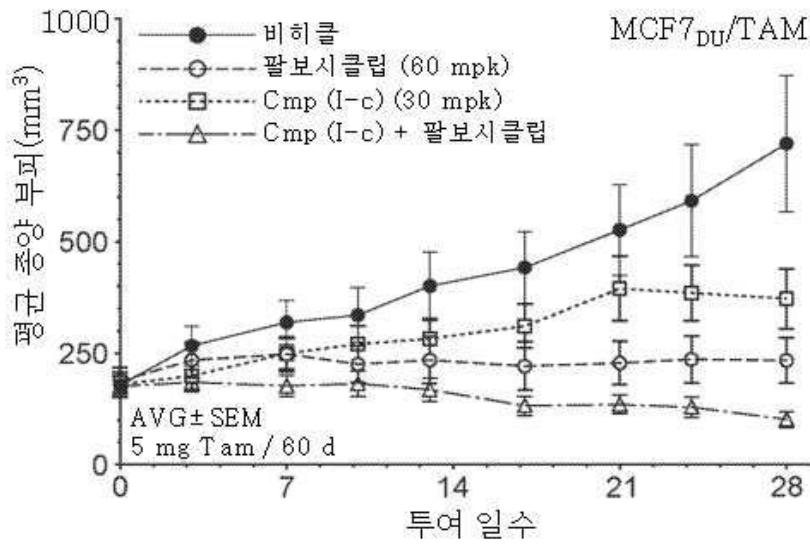
도면17



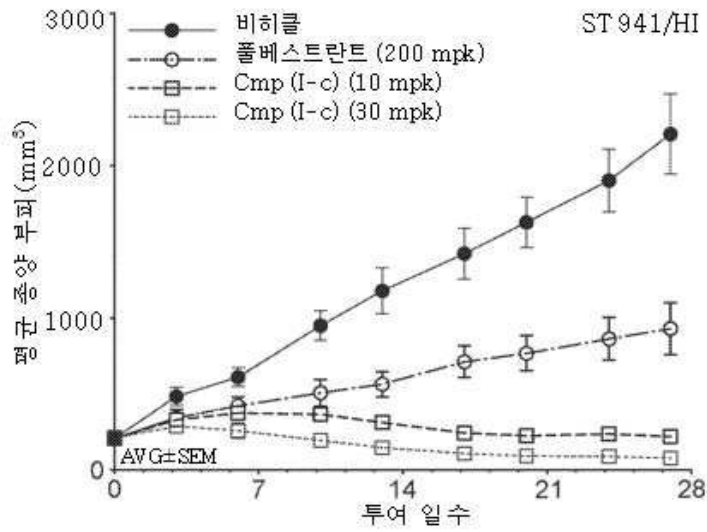
도면20



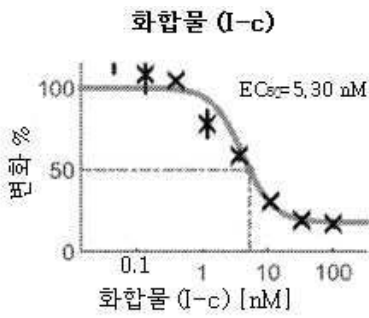
도면21



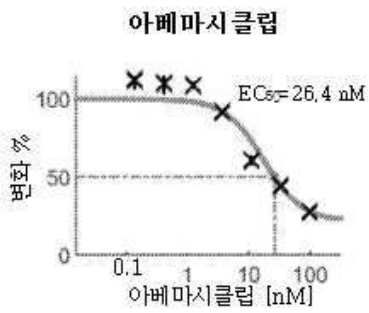
도면22



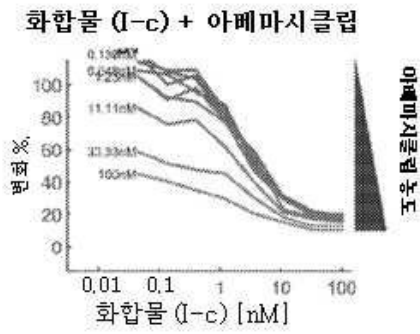
도면23a



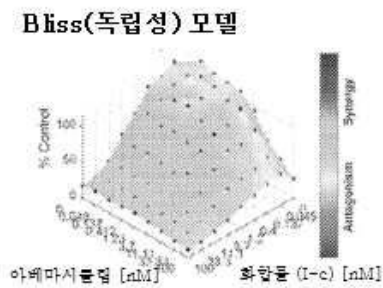
도면23b



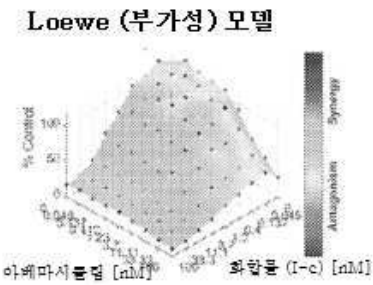
도면23c



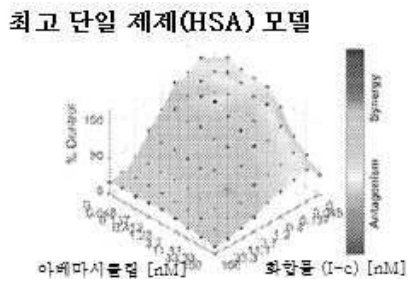
도면23d



도면23e

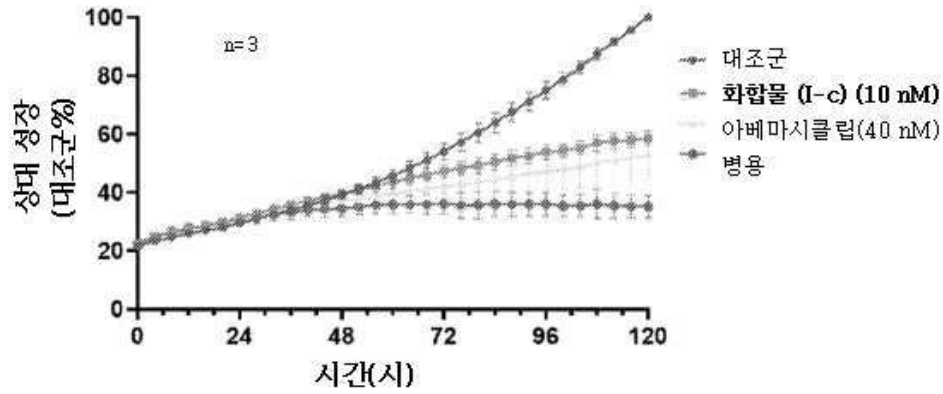


도면23f



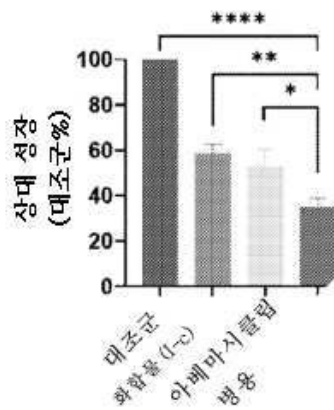
도면24a

시간 경과에 따른 상대 세포 성장

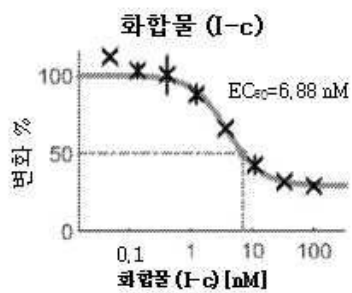


도면24b

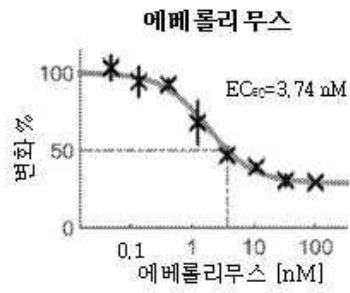
120 시간에서의 상대 세포 성장



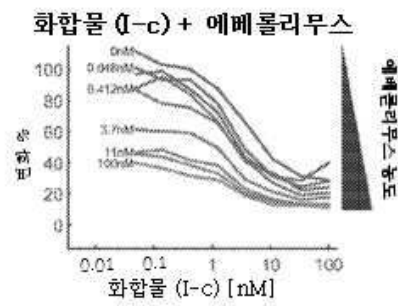
도면25a



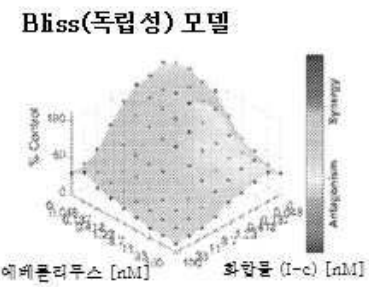
도면25b



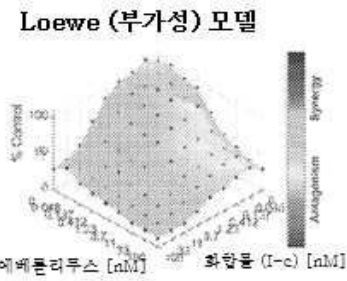
도면25c



도면25d

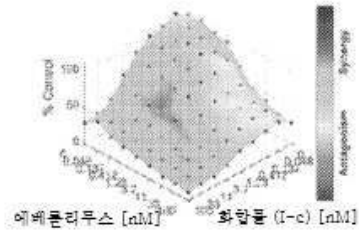


도면25e



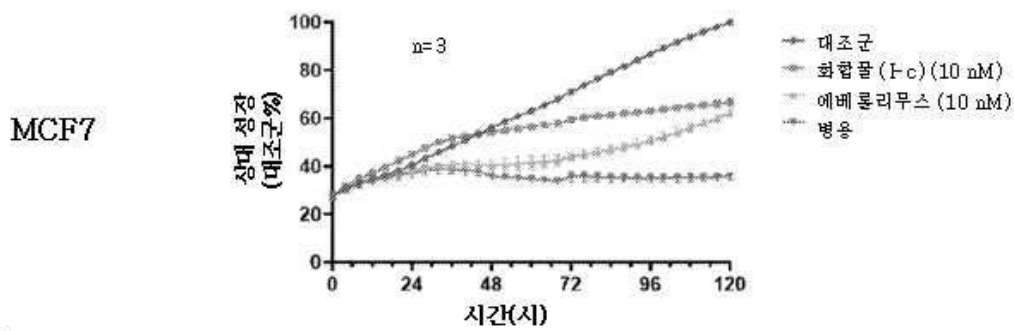
도면25f

최고 단일 제제(HSA) 모델



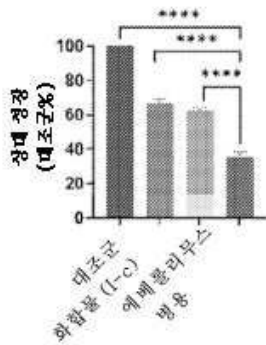
도면26a

시간 경과에 따른 상대 세포 성장



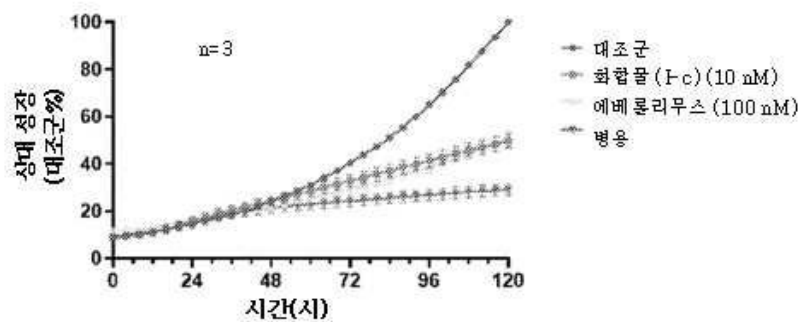
도면26b

120 시간에서의 상대 세포 성장

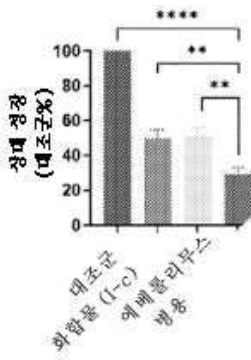


도면26c

T47D



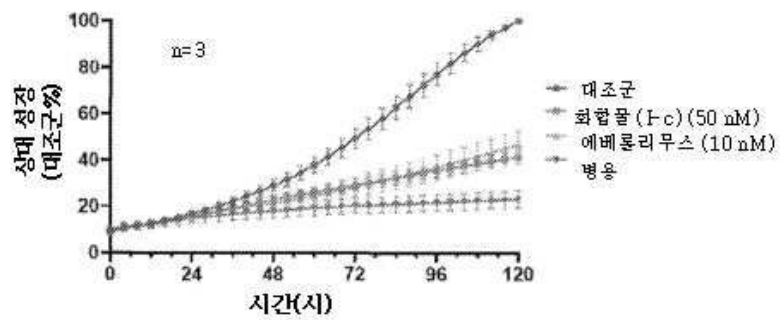
도면26d



도면27a

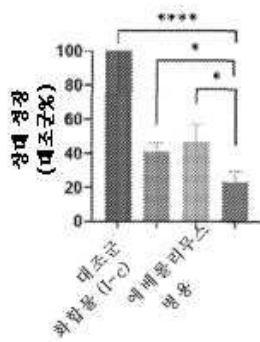
T47D ESRI Y537S

시간 경과에 따른 상대 세포 성장



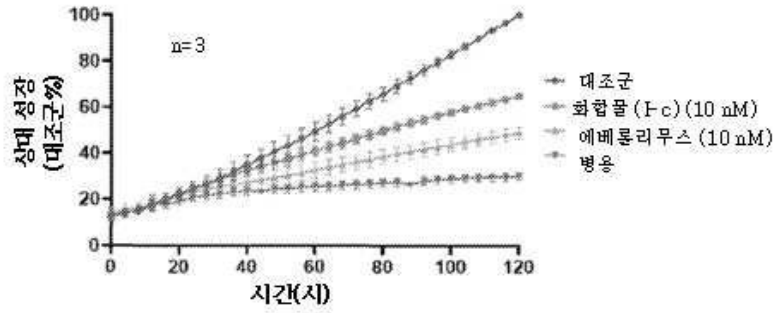
도면27b

120 시간에서의 상대 세포 성장

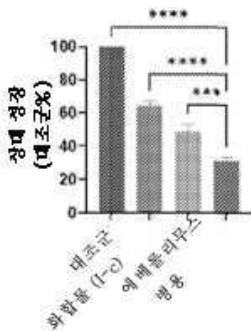


도면27c

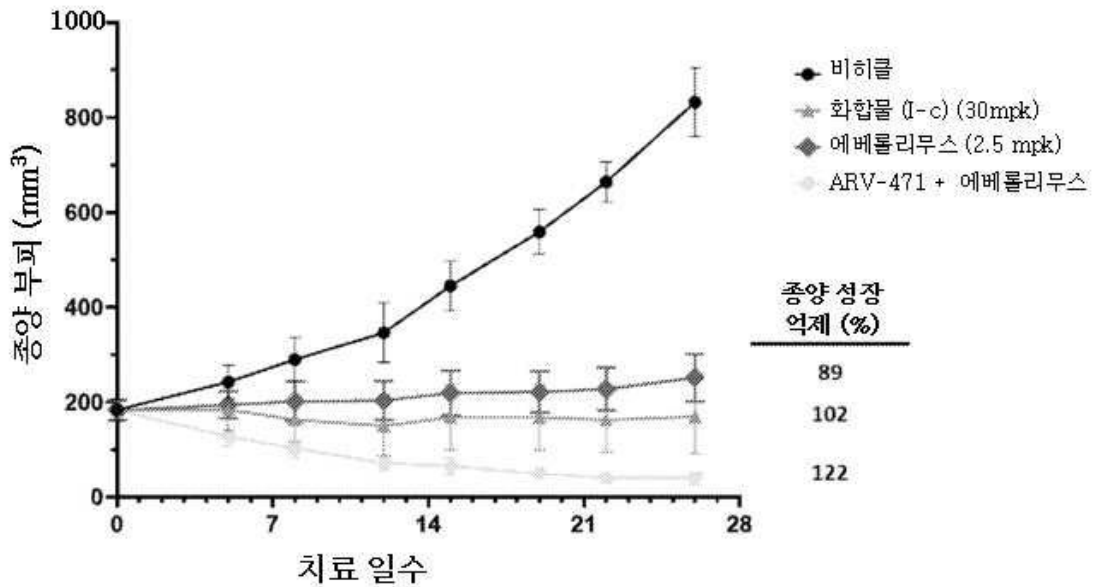
T47D ESRI D538G



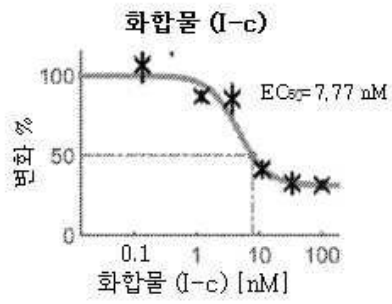
도면27d



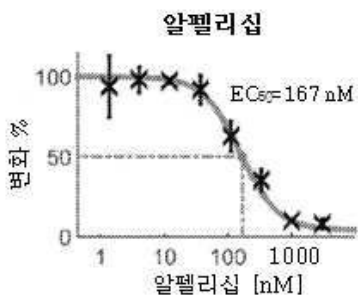
도면28



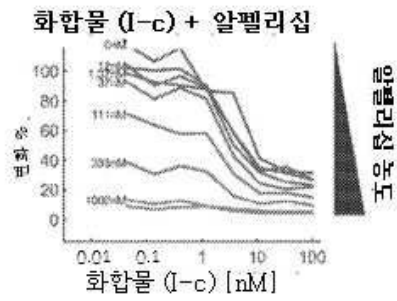
도면29a



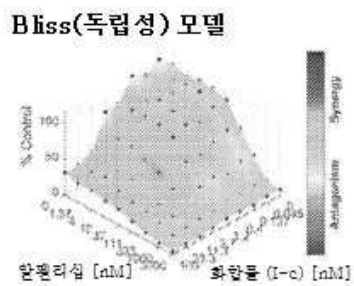
도면29b



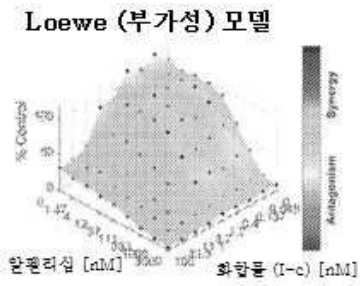
도면29c



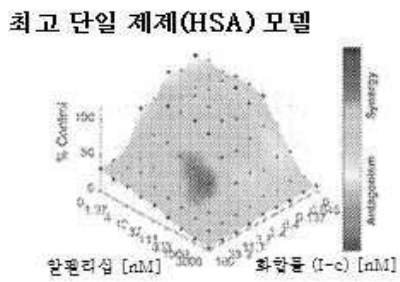
도면29d



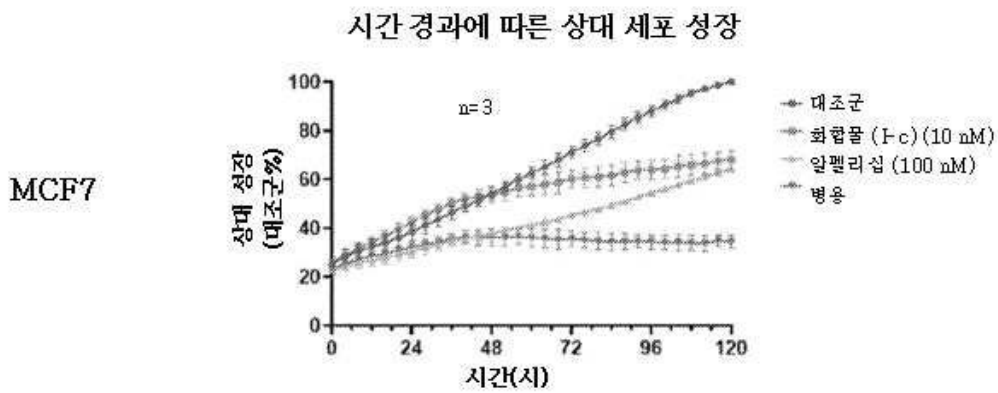
도면29e



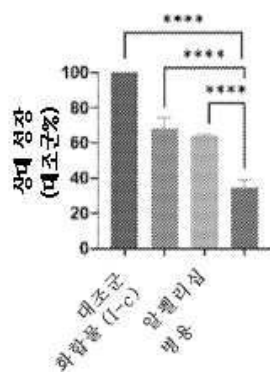
도면29f



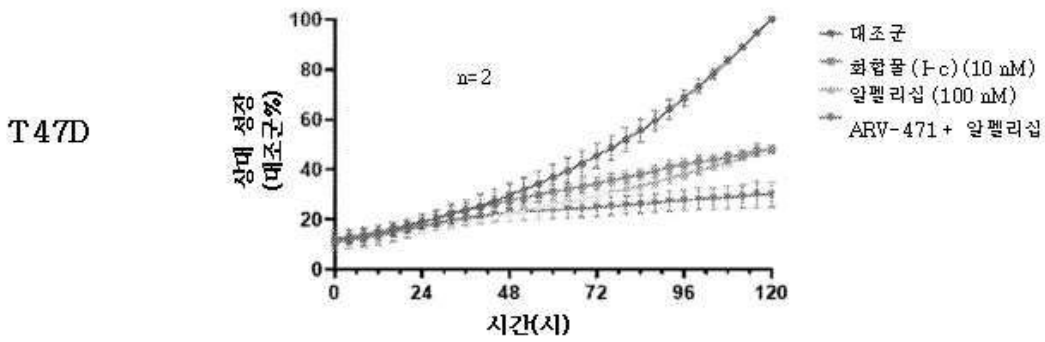
도면30a



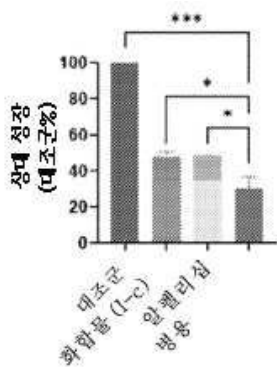
도면30b



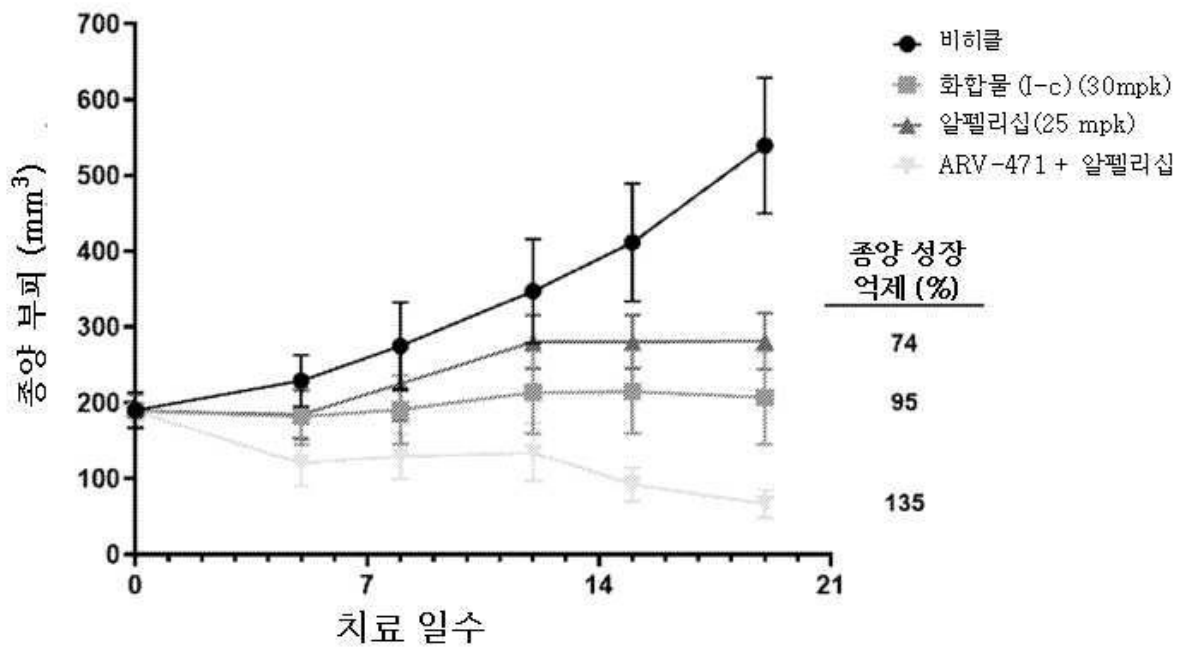
도면30c



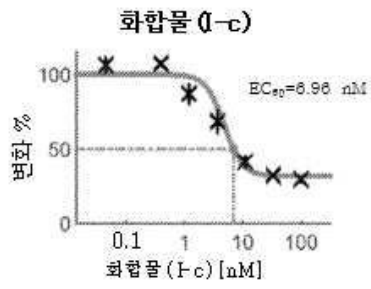
도면30d



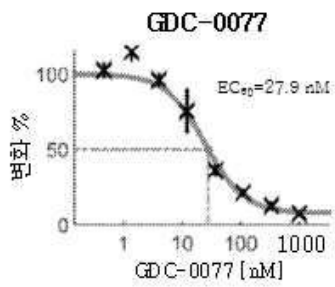
도면31



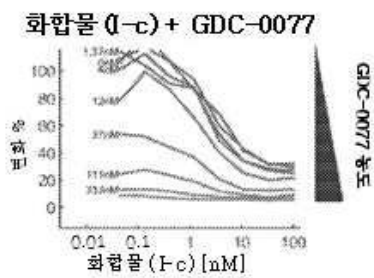
도면32a



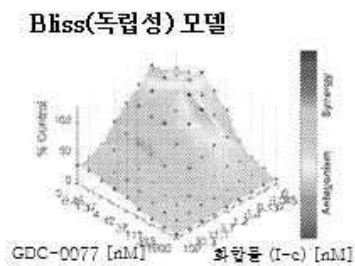
도면32b



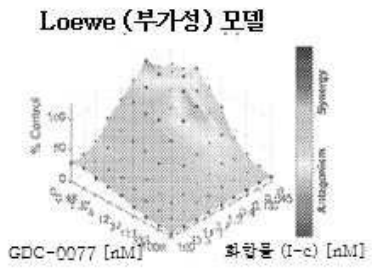
도면32c



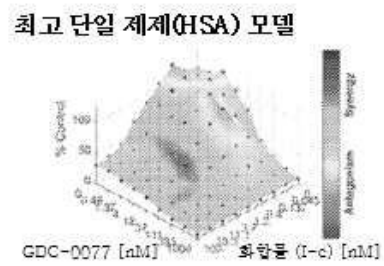
도면32d



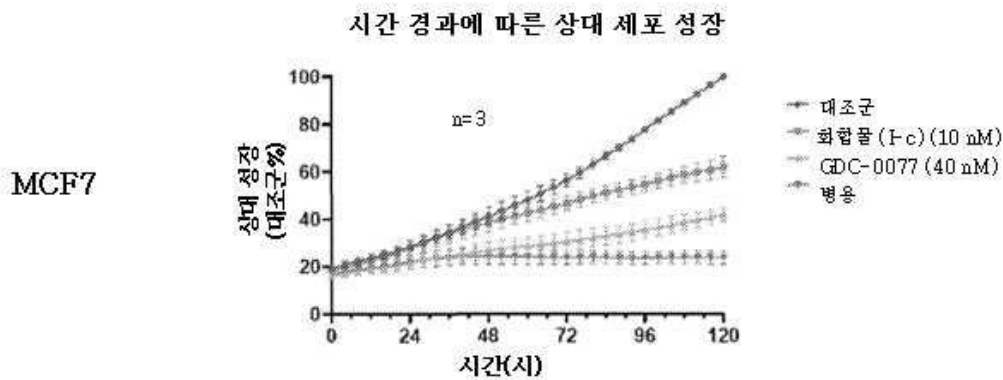
도면32e



도면32f

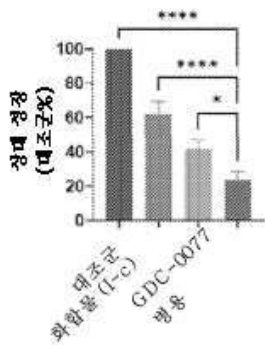


도면33a

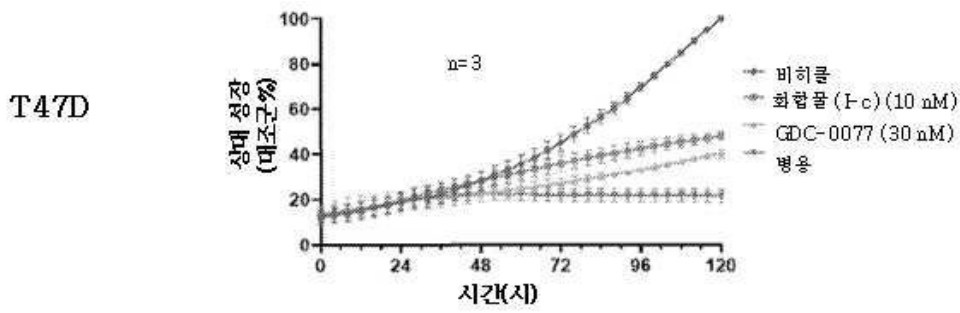


도면33b

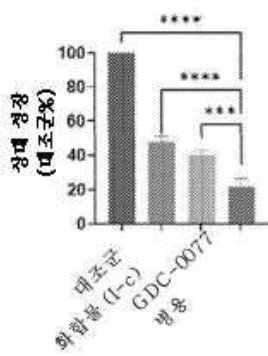
120 시간에서의 상대 세포 성장



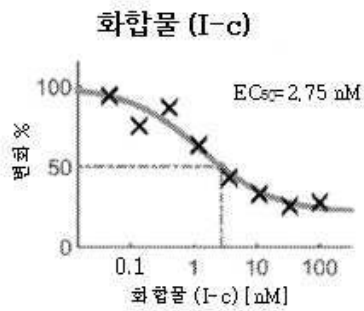
도면33c



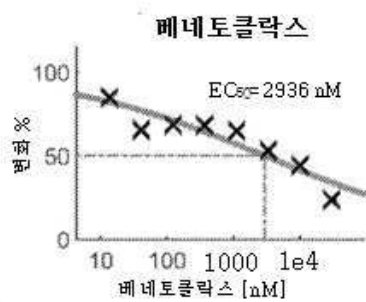
도면33d



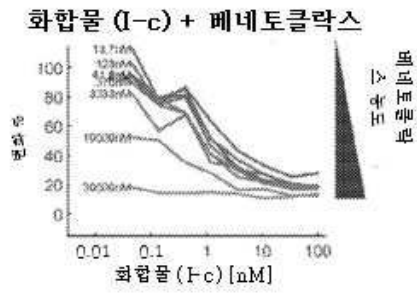
도면34a



도면34b

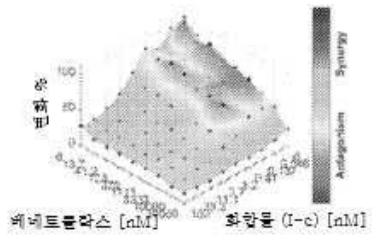


도면34c



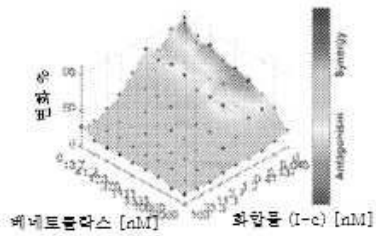
도면34d

Bliss(독립성) 모델



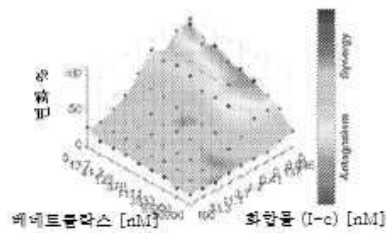
도면34e

Loewe (부가성) 모델

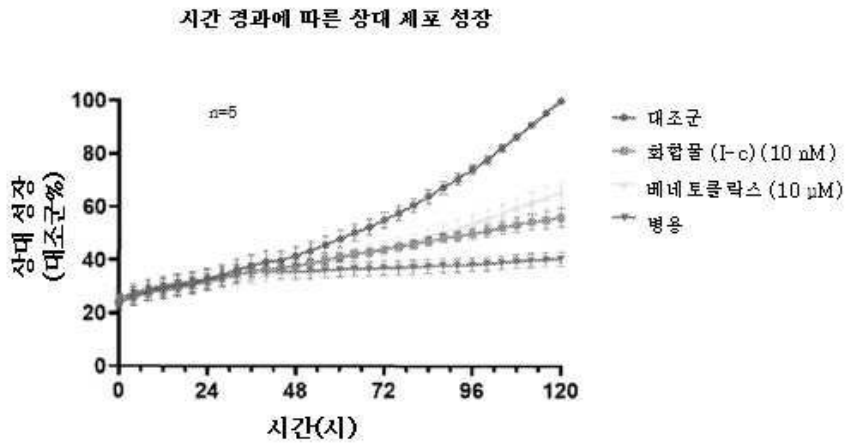


도면34f

최고 단일 제제(HSA) 모델

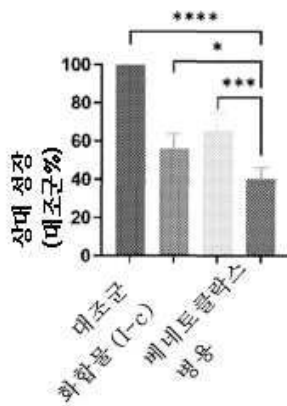


도면35a



도면35b

120 시간에서의 상대 세포 성장



서열 목록

<110> Arvinas Operations, Inc.

Chen, Xin

Crew, Andrew P.

Flanagan, John

Gough, Sheryl M.

Haskell, Royal J. III

Moore, Marcia D.

Qian, Yimin

Taylor, Ian C. A.

Wang, Jing

<120> METHODS OF TREATING BREAST CANCER WITH TETRAHYDRONAPHTHALENE
DERIVATIVES AS ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS

<130> ARVN-015/001WO 331216-2202
 <150> 63/125,371
 <151> 2020-12-14
 <160> 1
 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 595
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

Met Thr Met Thr Leu His Thr Lys Ala Ser Gly Met Ala Leu Leu His
 1 5 10 15
 Gln Ile Gln Gly Asn Glu Leu Glu Pro Leu Asn Arg Pro Gln Leu Lys
 20 25 30
 Ile Pro Leu Glu Arg Pro Leu Gly Glu Val Tyr Leu Asp Ser Ser Lys
 35 40 45
 Pro Ala Val Tyr Asn Tyr Pro Glu Gly Ala Ala Tyr Glu Phe Asn Ala
 50 55 60
 Ala Ala Ala Ala Asn Ala Gln Val Tyr Gly Gln Thr Gly Leu Pro Tyr
 65 70 75 80
 Gly Pro Gly Ser Glu Ala Ala Ala Phe Gly Ser Asn Gly Leu Gly Gly
 85 90 95
 Phe Pro Pro Leu Asn Ser Val Ser Pro Ser Pro Leu Met Leu Leu His
 100 105 110
 Pro Pro Pro Gln Leu Ser Pro Phe Leu Gln Pro His Gly Gln Gln Val
 115 120 125
 Pro Tyr Tyr Leu Glu Asn Glu Pro Ser Gly Tyr Thr Val Arg Glu Ala
 130 135 140
 Gly Pro Pro Ala Phe Tyr Arg Pro Asn Ser Asp Asn Arg Arg Gln Gly
 145 150 155 160
 Gly Arg Glu Arg Leu Ala Ser Thr Asn Asp Lys Gly Ser Met Ala Met
 165 170 175

Glu Ser Ala Lys Glu Thr Arg Tyr Cys Ala Val Cys Asn Asp Tyr Ala
 180 185 190
 Ser Gly Tyr His Tyr Gly Val Trp Ser Cys Glu Gly Cys Lys Ala Phe
 195 200 205
 Phe Lys Arg Ser Ile Gln Gly His Asn Asp Tyr Met Cys Pro Ala Thr
 210 215 220
 Asn Gln Cys Thr Ile Asp Lys Asn Arg Arg Lys Ser Cys Gln Ala Cys
 225 230 235 240
 Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Val Gly Met Met Lys Gly Gly Ile Arg
 245 250 255
 Lys Asp Arg Arg Gly Gly Arg Met Leu Lys His Lys Arg Gln Arg Asp
 260 265 270

 Asp Gly Glu Gly Arg Gly Glu Val Gly Ser Ala Gly Asp Met Arg Ala
 275 280 285
 Ala Asn Leu Trp Pro Ser Pro Leu Met Ile Lys Arg Ser Lys Lys Asn
 290 295 300
 Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp Gln Met Val Ser Ala Leu Leu
 305 310 315 320
 Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Glu Tyr Asp Pro Thr Arg Pro
 325 330 335
 Phe Ser Glu Ala Ser Met Met Gly Leu Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg
 340 345 350
 Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala Lys Arg Val Pro Gly Phe Val
 355 360 365
 Asp Leu Thr Leu His Asp Gln Val His Leu Leu Glu Cys Ala Trp Leu
 370 375 380
 Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp Arg Ser Met Glu His Pro Gly
 385 390 395 400
 Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys
 405 410 415

 Cys Val Glu Gly Met Val Glu Ile Phe Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser

