(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0068623
(43) 공개일자 2025년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007616
(22) 출원일자(국제) 2023년08월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/072264
(87) 국제공개번호 WO 2024/033513
국제공개일자 2024년02월15일
(30) 우선권주장
22306214.2 2022년08월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
23305457.6 2023년03월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
이벡스타 바이오
프랑스 75003 파리 불르바르 드 세바스또뽈 104
(72) 발명자
브리돈, 도미니크
프랑스, 75003 파리, 불르바르 드 세바스또뽈 104, 다이어큐레이트 씨/오
시카르, 엘렌
프랑스, 75003 파리, 불르바르 드 세바스또뽈 104, 다이어큐레이트 씨/오
나바로, 크리스텔
프랑스, 75003 파리, 불르바르 드 세바스또뽈 104, 다이어큐레이트 씨/오
(74) 대리인
특허법인정진

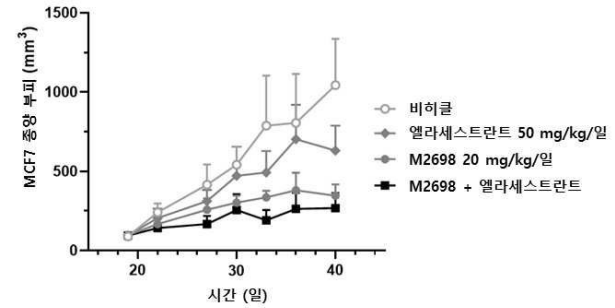
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료용 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 이러한 화합물과 바람직하게는 적어도 하나의 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제를 함께 포함하는 약제학적 조합물 및 조성물뿐만 아니라, 특히 내분비 요법에 내성이 있는 대상체에서 질환, 바람직하게는 암, 더욱 더 바람직하게는 에스트로겐 수용체 양성(ER^+) 암을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

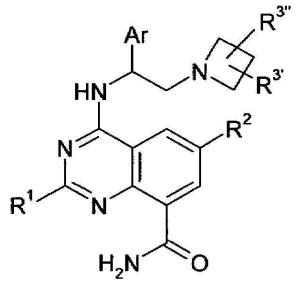
(a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및 (b) 항혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 안티센스 분자, 소분자, 성장인자 수용체 제제, 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제의 조합물, 또는 상기 (a)와 (b)의 조합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물이 하기 화학식(I)의 화합물 및/또는, 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이고;

상기 별개의 치료제(b)가 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제인, 조합물 또는 조성물:



(I)

상기 식에서:

R^1은 H 또는 LA이고;

R^2는 Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, $CONH_2$ 또는 A이고;

$R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, LA 또는 Hal이고;

Ar은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 N, O 및/또는 S 원자와 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, A, Art, OH, SH, OA, O(Ar1), NH2, NHA, NH(Ar1), NA_2> NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONH(Art), $CONA_2$, NHCOA, NHCO(Art), NHCONHA, NHCONH(Art), $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, $NHSO_2(Ar1)$, COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, $SO_2(Ar1)$ 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 여기서 고리 N-원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 바이사이클릭 방향족 사이클의 경우, 두 고리 중 하나는 부분적으로 포화될 수 있고;

Ar1은 0, 1, 2 또는 3개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, SO_2(1A) 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며;

A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 또는 환형 알킬이고, 1 또는 2개의 CH2 그룹은 O 또는 S 원자로 대체되고/되거나 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있고, 1-3개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있으며, 1 또는 2개의 CH_3 그룹은

OH, SH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NHCOOH, $NHCONH_2$ 또는 CN으로 대체될 수 있고;

LA는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 알킬이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 H 원자는 Hal, 예를 들어, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸로 대체될 수 있고;

Hal은 F, Cl 또는 Br, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 F이다.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

화학식 (I)의 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물이 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 조합물 또는 조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 별개의 치료제가 항종양제이고, 상기 항종양제가 호르몬 치료제 또는 화학요법제인, 조합물 또는 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 호르몬 치료제가 선택적 ER 하향 조절제 분해제(SERD), 선택적 ER 조절제(SERM), 아로마타제 억제제(AI) 및 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN) 중에서 선택되는, 조합물 또는 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 SERD 화합물이 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496, D-0502, LY3484356, GDC-0927 및 SHR9549 중에서 선택되는, 조합물 또는 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 SERD 화합물이 엘라세스트란트 및 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 조합물 또는 조성물.

청구항 8

청구항 4에 있어서,

상기 화학요법제가 알킬화제, 백금 배위 착물, 세포독성 항생제, 항대사제, 탁산, 토포이소머라제 억제제 및 빈카 알칼로이드 중에서 선택되는, 조합물 또는 조성물.

청구항 9

청구항 4에 있어서,

상기 화학요법제가 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에리불린 메실레이트, 플루오로우라실, 5-플루오로우라실, 젬시타빈, 리포솜 독소루비신, 파클리탁셀, 비노렐빈, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택되는, 조합 또는 조성물.

청구항 10

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 신호전달 억제제가 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제인, 조합물 또는 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 CDK 억제제가 아베마시클립, 팔보시클립, 리보시클립, 및 상기의 것 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체로부터 선택되는 CDK4/6 억제제인, 조합물 또는 조성물.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한, 조합물 또는 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 상기 항종양제 및/또는 상기 신호 전달 억제제가 동시, 병용 또는 순차 투여용으로 제형화되는, 조합물.

청구항 14

대상체의 호르몬 의존성 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 청구항 1 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 기재된 조합물 또는 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 호르몬 의존성 질환이 호르몬 수용체 양성(HR^+) 암, 특히 에스트로겐 수용체 양성(ER^+) 암인, 조합물 또는 조성물.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 암이 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁암, 방광암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 선택되는, 조합물 또는 조성물.

청구항 17

청구항 16에 있어서,

상기 암이 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 암 또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-) 암 또는 인간 표피 성장 인자 수용체-2-로우("HER2low") 암인, 조합물 또는 조성물.

청구항 18

청구항 15 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 유방암, 특히 전이성 유방암인, 조합물 또는 조성물.

청구항 19

청구항 15 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 유방암, 특히 표준 케어 치료에 내성 및/또는 불응성인 전이성 유방암인, 조합물 또는 조성물.

청구항 20

청구항 15 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료가 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제 및/또는 안티센스 분자 중에서 선택된 항암제의 투여를 포함하는, 조합물 또는 조성물.

청구항 21

청구항 14 내지 청구항 21 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 호르몬 요법에 사용되는 약물, CDK 억제제, PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제, 또는 이들의 임의의 조합, 특히 CDK 억제제와 호르몬 치료제의 조합, CDK 억제제와 SERD의 조합, 또는 CDK 억제제, SERD 및 PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제의 조합 중에서 선택된 약물로 치료받은 적이 있는, 조합물 또는 조성물.

청구항 22

청구항 14 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물이 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이고, 상기 화합물은 약 50mg 내지 약 800mg, 바람직하게는 약 80mg 내지 약 300mg, 더 바람직하게는 약 240mg의 용량으로 상기 조합물 또는 조성물에 존재하는, 조합물 또는 조성물.

청구항 23

청구항 23에 있어서,

상기 항종양제가 엘라세스트란트이고, 엘라세스트란트는 조합물 또는 조성물에 약 200mg 내지 약 500mg, 바람직하게는 약 300mg 내지 약 400mg, 더 바람직하게는 약 350mg의 용량으로 존재하는, 조합물 또는 조성물.

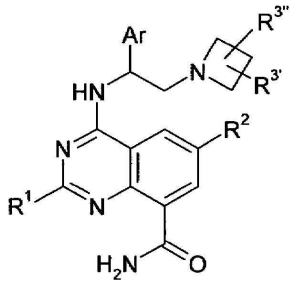
청구항 24

치료를 필요로 하는 대상체에서 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 암을 치료하는데 사용하기 위한, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 또는 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 25

청구항 24에 있어서,

상기 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물이 하기 화학식 (I)의 화합물 및/또는, 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 조성물:



(I)

여기서:

R^1은 H 또는 LA이고;

R^2는 Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, $CONH_2$ 또는 A이고;

$R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, LA 또는 Hal이고;

Ar은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 N, O 및/또는 S 원자와 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, A, Art, OH, SH, OA, O(Ar1), NH2, NHA, NH(Ar1), NA_2> NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONH(Art), $CONA_2$, NHCOA, NHCO(Art), NHCONHA, NHCONH(Art), $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, $NHSO_2(Ar1)$, COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, $SO_2(Ar1)$ 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 여기서 고리 N-원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 바이사이클릭 방향족 사이클의 경우, 두 고리 중 하나는 부분적으로 포화될 수 있고;

Ar1은 0, 1, 2 또는 3개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, $SO_2(1A)$ 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며;

A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 또는 환형 알킬이고, 여기서 1 또는 2개의 CH_2 그룹은 O 또는 S 원자로 대체되고/되거나 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 1-3개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있으며, 여기서 1 또는 2개의 CH_3 그룹은 OH, SH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NHCOOH, $NHCONH_2$ 또는 CN으로 대체될 수 있고;

LA는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 알킬이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 H 원자는 Hal, 예를 들어, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸로 대체될 수 있고;

Hal은 F, Cl 또는 Br, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 F이다.

청구항 26

청구항 24 또는 청구항 25에 있어서,

상기 화학식 (I)의 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물이 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 조성물.

청구항 27

청구항 24 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 방광암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 선택되는, 조성물.

청구항 28

청구항 24 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 암 또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-) 암 또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2-로우(HER2low) 암인, 조성물.

청구항 29

청구항 28에 있어서,

상기 암이 유방암, 특히 전이성 유방암인, 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서,

상기 암이 유방암, 특히 표준 케어 치료에 대해 내성이고/이거나 불응성인 전이성 유방암인, 조성물.

청구항 31

청구항 24 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

호르몬 요법에 반응하지 않는 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 32

청구항 24 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 ER+ 유방암이 돌연변이된 에스트로겐 수용체 알파(ERα, ERa 또는 ESR1) 암성 종양을 특징으로 하고, 여기서 돌연변이는 서열번호 1의 ERα 야생형 서열의 리간드-결합 도메인에서 발생하고, 및/또는 상기 돌연변이된 ERa는 이의 리간드-결합 도메인의 형태의 변형을 특징으로 하는 것인, 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서,

상기 돌연변이가 잔기 380, 392, 404, 422, 463, 536, 537 및 538 중에서 선택된 적어도 1개의 잔기에서 발생하고, 바람직하게는 E380Q, V392I, F404fs, V422del, S463P, L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537S, Y537N, D538G 중에서 선택된 아미노산 치환이고, 더욱 더 바람직하게는 Y537S 및/또는 D538G인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 종양학 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 이러한 화합물을 바람직하게는 적어도 하나의 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제와 함께 포함하는 약제학적 조합물 및 조성물 뿐만 아니라, 특히 호르몬 요법에 내성이 있는 대상체, 더욱 더 바람직하게는 유방암을 앓고 있고 호르몬 요법에 내성이 있는 대상체에서, 질환, 바람직하게는 암, 더욱 바람직하게는 에스트로겐 수용체 양성(ER^+) 암을 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 유방암은 2020년에 전 세계적으로 230만 건의 신규 진단과 685,000명의 사망으로 전 세계에서 가장 널리 퍼진 암이다. 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암은 전 세계 유방암 집단의 약 70%를 차지하는 가장 흔한 유방암 하위유형이다.

[0003] 여성의 HR+ 유방암 중 대략 80%는 에스트로겐 수용체 양성("ER+" 또는 "ER-양성" 상태) 및/또는 프로게스테론 수용체 양성("PR+" 또는 "PgR 양성")이다. 유사하게, 남성 유방암의 90%는 ER 양성이다.

[0004] 유방암의 약 81%는 침습성, 또는 침윤성, 즉 전이성이다. 즉, 비정상 세포가 이들이 유래된 분비샘이나 관의 벽을 뚫고 나와 주변 조직으로 성장하게 된다. 유방암은 역사적으로 단일 질환으로 여겨진 적이 있으나, 현재는 위험 요인, 발현, 치료에 대한 반응, 및 결과가 서로 다른 4가지 주요 분자 하위유형과 적어도 21가지 별개의 조직학적 하위유형(암이 유래된 조직 유형)으로 구성된, 질환 그룹으로 간주되고 있다. 예를 들어, 유방암 환자의 약 5 내지 10%는 진단 시 전이성 질환을 나타내고, 에스트로겐 수용체 양성 유방암에서 유방암 뇌 전이("BCBM") 발생률은 14%이며, 뇌 전이가 발생한 후 전체 생존 중앙값은 9 내지 10개월이다(Brosnan et al., 2018).

[0005] 에스트로겐 수용체(ER) 경로의 중요성과 역할은 유방암 발병과 진행 모두에서 잘 인식되어 있다. 에스트로겐 수용체 양성 유방암에 대해 의사 선택 표준 케어(SOC, Standard of Care) 치료는 내분비 요법(“호르몬 요법(hormone therapy), “호르몬 요법(hormonal therapy)” 또는 “호르몬 치료(hormone treatment)”라고도 함)이며 일반적으로 다음과 같다: 타목시펜 및 "타목시펜 유사" 화합물, 예를 들어, 4 하이드록시타목시펜, 엔독시펜, 토레미펜, 드롤록시펜, 이독시펜, 랄록시펜, 아르족시펜, 바제독시펜, 피핀독시펜 또는 라소폭시펜과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제("SERM"); 예를 들어 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스테인, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 또는 AZD9496과 같은 아로마타제 억제제("AI"); 예를 들어, 암세네스트란트

(amcenestrant), 아제노세르팁(azenosertib)(ZN-c5), 보레스트란트(Borestrant), 브릴라네스트란트(brilanestrant), 캐미제스트란트(camizestrant), 엘라세스트란트(elacestrant), 풀베스트란트(fulvestrant), 지레데스트란트(giredestrant), 임루네스트란트(imlunestrant), 린토데스트란트(rintodestrant) AZD9496(1SZ102), D-0502, LY3484356, GDC-0927 또는 SHR9549와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 또는 하향 조절제("SERD"); OP-1250과 같은 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN); 및 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 및/또는 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH) 효능제, 예컨대 부세렐린, 세트로렐릭스, 데가렐릭스, 고나도렐린, 고세렐린, 류프롤리드, 트립토렐린 및 트립토렐릭스.

[0006] 불행하게도, 성장 인자, ER 및 하류 세포-신호전달 경로 사이의 분자 수준에서 정교하고 때로는 중복되는 간섭으로 인해 내분비 요법으로 치료받은 환자의 30-50%에서 내성이 발생한다. ER 및/또는 ER 경로의 변경, PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로의 활성화, 성장 인자의 활성화 수용체 경로(들)[표피 성장 인자 수용체(EGFR), 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR), 인슐린 성장 인자 수용체(IGFR), 및/또는 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 관여]의 활성화, 세포 주기의 변화, 유비퀴틴-프로테아좀 경로의 변화 또는 단백질의 브로모도메인 및/또는 말단-외(extra-terminal) 도메인의 활성 증가와 같은 내분비 요법에 대한 내성의 여러 메커니즘이 설명되었다(Patel *et al.*, 2018). 내분비 요법에 대한 이러한 여러 내성 메커니즘은 불응성 질환을 치료하기 위한 전략을 어렵게 만들고 환자 상황에 좌우되게 한다.

[0007] 예를 들어, 정상적인 조건에서 증식과 생존에 중요한 역할을 하는, PI3K/Akt/mTOR 경로의 조절되지 않은 활성화는 ER+ 유방암에서 치료 내성의 적응 메커니즘이며 내분비 요법으로 치료받은 환자의 더 나쁜 결과와 상관관계가 있을 수 있다. 실제로, PI3K, Akt 및 mTOR의 하류 효과기는 에스트로겐 부재시 ER을 인산화하고 활성화하여, 내분비 요법에 대한 내성을 부여할 수 있다. 또한, 일부 연구에서는 PI3K 활성화와 ER 발현 사이의 역의 상관관계를 제안한다. 실제로, PI3K의 기능 획득 돌연변이는 ER+ 유방암의 30% 이상에서 발생하며, 이는 이러한 환경에서 이 경로의 역할을 강조한다. 이러한 발견은 부팔리십(BKM120), 필라랄리십(pilaralisib)(XL147, SAR245408), 픽틸리십(GDC-0941), 소노리십(PX-866), 닥톨리십(BEZ235), 사파니세르팁(INK128, MLN0128), 복스탈리십(XL765, SAR245409), 세라벨리십(MLN1117), 알페리십(BYL719), 페리포신(KRX-0401), MK2206, 이파타세르팁(GDC0068), GSK690693, 템시롤리무스(CCI-779), 리다포롤리무스(MK8669; 데포롤리무스), 시롤리무스(라파마이신), 에베로리무스(RAD001), AZD-8055 또는 OSI-027(ASP7486)과 같은 PI3K/Akt/mTOR 경로의 억제제와 함께, 내분비/호르몬제, 더 바람직하게는, 예를 들어 풀베스트란트와 같은 SERD 또는 엑세메스테인과 같은 AI의 투여를 포함하는 조합 전략으로 이어졌다.

[0008] 또 다른 예는 세포주기의 변경이다. 정지 상태 동안, 종양 억제자 망막모세포종(Rb, retinoblastoma) 단백질은 저인산화된 상태로 유지되고 전사 인자 E2F에 결합되어, E2F가 세포 주기의 G1-S 단계 진행에 관여하는 유전자의 전사를 촉진하는 것을 방지한다. 성장 인자 자극 시, Rb는 사이클린(Cyclin) D와 복합체를 이루고 있는 사이클린-의존성 키나제 4 및 6(CDK4/6)에 의해 인산화되어, E2F가 방출되고 세포 주기가 진행되게 된다. CDK4/6이 종종 과활성화된다는 관찰을 포함하여, 여러 가지 증거가 이러한 세포 주기 조절자와 ER 경로를 연관시킨다. 이러한 발견은, 내분비제, 더 바람직하게는 풀베스트란트와 같은 SERD와 팔보시클립(PD0332991), 리보시클립(1EE011) 또는 아베마시클립(1Y2835219)과 같은 CDK4/6(CDK4/6i) 억제제를 포함하는 조합 전략으로 이어졌다.

[0009] 추가의 예는, 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 계열의 구성원인 인간 표피 성장 인자 수용체-2(Her2)의 과발현 또는 증폭을 통한, 내분비제에 대한 내성을 부여할 수 있는, 성장 인자 수용체 경로의 활성화이다.

[0010] 풀베스트란트와 같은 SERD에 라파티닙(GW572016)과 같은 이중 EGFR/Her2 표적화제의 추가를 ER+ 진행성 유방암 환자에서 평가했으나 ER+/HER2+ 환자에 대해서는 통계적으로 적절한 임상적 치료 효과가 관찰되지 않았다(Burstein *et al.*, 2014).

[0011] mTORC1 억제제(에버롤리무스), CDK4/6 억제제(팔보시클립/리보시클립/아베마시클립) 및 α 이소형-특이적 PI3K 억제제(알페리십)를 포함하는 아쥬번트 요법으로 종양 반응이 높아진다.

[0012] 그러나, 원발성 질환이 있는 ER+ 유방암 환자의 약 25%와 전이가 있는 거의 모든 환자는 내분비 내성을 나타내거나 결국에는 발병하게 된다.

[0013] 여러 연구를 통해 ER, 그리고 더 특별하게는 기능성 에스트로겐 수용체 1("ESR1")이 ER+ 유방암이 진행되는 동안 내분비 내성의 주요 동인이라는 것이 입증되었다. 예를 들어, ER 발현은 타목시펜 결과와 양의 상관관계가 있으며 ER 및 ER 경로에서의 변경은 타목시펜과 같은 SERM 또는 풀베스트란트와 같은 SERD에 대한 치료 내성을 초래하는 것으로 설명되었다. 더욱이, DNA 메틸화 또는 히스톤의 탈아세틸화를 통한 후생적 침묵을 통한 ER 손

실은, 두 화합물 모두에 대한 내성 메커니즘으로 설명되었다(Fan *et al.*, 2006; Parl, 2003; Yang, Phillips, Ferguson, *et al.*, 2001). 특히, ER 손실은 타목시펜에 대한 획득된 내성 대비 새로운(de novo) 내성과 밀접한 상관관계가 있다는 것이 설명되었으며, 이는 이 설정에서 조기 표적 조우(engagement) 및 억제의 중요성을 강조한다. 여러 임상 시험에서, 에스트로겐 수용체 1 유전자(본 명세서에서 ESR1로 식별됨)에 의해 코딩되는, ERa 단백질(에스트로겐 수용체 알파)의 리간드 결합 도메인(LBD)에서의 돌연변이와 같은 후성유전학적 변형자(epigenetic modifiers)와 내분비 요법의 조합을 조사하고 있다. ERa를 코딩하는 유전자에서의 이러한 돌연변이는 ERa 단백질의 형태를 변화시키고, 보조 활성화제와의 상호작용을 증가시키며, 호르몬 부재시의 수용체의 구성적(constitutive) 활성 형태를 촉진하고, 종양 세포가 호르몬 치료를 회피하도록 보조한다.

[0014] 일반적으로, 치료-무경험(treatment-naive) 질환이 있는 환자에서 검출가능한 ESR1 돌연변이의 부재, 및 이러한 돌연변이를 보유하고 있는 종양이 있는 환자의 빈도와 치료받은 내분비 치료 횟수 사이의 상관관계는, 선택적 치료 압력 하에서, 희귀 돌연변이 클론의 클론 확장이 발생하여, 내성이 야기됨을 시사한다.

[0015] 55개의 차세대 내분비 제제는, 예를 들어 WO2017059139에 설명된 테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b] 인돌 화합물인 CERAN 제제와 같이 ER+ 유방암 관리를 위한 임상 단계 개발에 있다(Maxwell R. Lloyd *et al.*, 2022). 그러나, 전임상 항종양 활성을 나타내는 여러 다른 후보 화합물이 또한 다양한 임상 시험 단계 진행 중에 중단되었는데, 예컨대, US20150258080 및 US2015258099에 설명된 경구용 SERD인, 브리라네스트란트(GDC0810)는 2상 임상 시험 후 개발에서 제외되었고 풀베스트란트와 동등하거나 우수한 효능을 입증하는데 실패했다.

[0016] 내분비 치료 내성을 보이는 환자가 내분비 치료에 다시 반응하도록 만들기 위해 이론-기반의(rationale-based) 신규한 치료 전략을 개발할 필요가 있다.

[0017] 신규한 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드(M2698)는, 이전에 WO201269146에서 암 마우스 모델의 종양 성장에 영향을 미치고 혈액 뇌 장벽을 통과하는, p70S6K, AKT1 및 AKT3의 강력한 경구 생체이용가능한 선택적 억제제로 설명되었다(Machl *et al.*, 2016). M2698 치료는 단독요법으로 내약성이 우수했으며, ER+ 및 HER2+ 유방암 환자에서, 각각, 트라스투주맙 또는 타목시펜과 조합되었다. 전반적으로, M2698 단독요법의 효능은 이 환자 집단에서 적정했다(Tsimberidou *et al.*, 2021).

[0018] 본 발명자들은 이제 최초로 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드의 투여가, 내분비 요법에 내성이 있는 것으로 확인된 ER+ 암성 종양이, 내분비 요법을 포함한, 암 치료에 대해 다시 민감하게 만들어, 실질적으로 치료 결과를 향상시킴을 밝혀냈다.

발명의 내용

[0019] **간단한 개요**

[0020] 내분비 요법(“호르몬 요법(hormone therapy), “호르몬의 요법(hormonal therapy)” 또는 “호르몬 치료(hormone treatment)라고도 함)은 환자의 무진행 생존율("PFS") 및 전체 생존율("OS")을 개선하는 데 성공적이었다. 그러나, 내분비 및/또는 ER 치료에 대한 내성의 발달은 ER+ 암, 특히 유방암의 장애물로 남아 있다. 내분비 요법에 대한 내인성 내성은 전이성 질환이 있는 환자의 30%만이 내분비 요법으로 초기 종양 퇴행을 나타내며, 거의 모든 환자에서 결국에는 내성이 발생하고 종양이 자주 재발하게 된다는 것을 설명한다. 또한, 초기 유방암 환자의 20% 이상에서 치료 기간 동안 내분비 내성이 발생하게 된다. 내분비 요법에 대한 내성은 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 유전자의 돌연변이, HER2와 같은 수용체 티로신 키나제의 변경, 및 MAPK 경로와 같은 신호전달 경로의 변경과 관련되어 있다.

[0021] 따라서, 특히 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 종양, 특히 내분비 요법에 내성이 있는 종양, 바람직하게는 환자의, 특히 내분비 요법에 대한 내성이 발생했거나 또는 내분비 내성이 발생할 위험이 있는 유방암 환자의 에스트로겐 수용체 알파(ERα, ERa 또는 ESR1) 단백질을 코딩하는 에스트로겐 수용체 1(*ESR1*) 유전자에 돌연변이를 보유하는 종양을 치료하는 데 효과적인 신규한 치료 전략을 개발할 필요가 있다(Sung Qwe Ahn *et al.*, 2022).

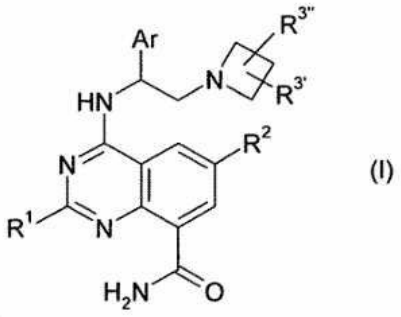
[0022] 본 발명은 이제 이러한 신규하고 유리한 치료 전략을 제공한다.

[0023] 본 발명자들은 본 명세서에서 더욱 특별하게는 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 한 화합물이 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물인 적어도 2개의 화합물을 포함하고, 특히 이로 구성된, 조합물, 또는 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 특히 약제학적 조성물을

기술한다.

[0024] 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물 이외에, 조합물 또는 조성물은, 바람직하게는 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제, 더 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제(signal transduction inhibitor)를 추가로 포함한다. 본 발명자들은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 바람직하게는 호르몬 의존성 질환을 치료하기 위해, 더욱 더 바람직하게는 암을 치료하기 위해, 특히 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 암을 치료하기 위해 의약(medicament)으로 사용하기 위한 상기 조합물 또는 조성물을 기술한다.

[0025] 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물은 유리하게는 화학식(I)의 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및/또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이다:



(I)

[0026]

[0027] 여기서:

[0028] R^1은 H 또는 LA이고;

[0029] R^2는 Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, $CONH_2$ 또는 A이고;

[0030] $R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, LA 또는 Hal이고;

[0031] Ar은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 N, O 및/또는 S 원자와 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, A, Art, OH, SH, OA, O(Ar1), NH_2, NHA, NH(Ar1), NA_2> NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONH(Art), $CONA_2$, NHCOA, NHCO(Art), NHCONHA, NHCONH(Art), $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, $NHSO_2$(Ar1), COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, SO_2(Ar1) 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 여기서 고리 N-원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 바이사이클릭 방향족 사이클의 경우, 두 고리 중 하나는 부분적으로 포화될 수 있고;

[0032] Ar1은 0, 1, 2 또는 3개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, SO_2(1A) 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며;

[0033] A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 또는 환형 알킬이고, 여기서 1 또는 2개의 CH_2 그룹은 O 또는 S 원자로 대체되고/되거나 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있으며, 여기서 1-3개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있고, 여기서 1 또는 2개의 CH_3 그룹은 OH, SH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NHCOOH, $NHCONH_2$ 또는 CN으로 대체될 수 있고;

[0034] LA는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 알킬이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 H 원자는 Hal, 예를 들어, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸로 대체될 수 있고;

[0035] Hal은 F, Cl 또는 Br, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 F이다.

[0036] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체,

또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물.

[0037] 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물은 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(본 명세서에서 "M2698"로도 식별됨) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물이다.

[0038] 항종양제는 바람직하게는 호르몬 치료제 또는 화학요법제이다.

[0039] 화학요법제는, 예를 들어, 알킬화제, 백금 배위 복합체, 세포독성 항생제, 항대사제, 탁산, 토포이소머라제 억제제 및 빈카 알칼로이드 중에서 선택될 수 있다.

[0040] 항종양제는 바람직하게는 호르몬 치료제(또한 본 명세서에서 "호르몬 치료제(hormone therapeutic agent)" 또는 "내분비 치료제(endocrine therapeutic agent)"로도 식별됨), 더욱 더 바람직하게는 항에스트로겐제이다. 이것은, 예를 들어, 선택적 ER 하향-조절자 분해제(Selective ER down-regulator Degrader, SERD), 선택적 ER 조절제(Selective ER Modulator, SERM), 아로마타제 억제제(Aromatase 억제제, AI), 완전 에스트로겐 수용체 길항제(Complete Estrogen Receptor Antagonist, CERAN), 황체형성호르몬-방출 호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH), 고나도트로핀 방출 호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 효능제, 및 이들의 임의의 혼합물 중에서 선택된다.

[0041] 특정의 실시형태에서, 치료제 또는 신호전달 억제제는 HER2 억제제, HER3 억제제 또는 HER3 나노바디가 아니다.

[0042] 특정의 양태에서, HER2 억제제는 라파티닙 또는 트라스투주맙이 아니다.

[0043] 특정의 양태에서, HER3 억제제는 MM-121[즉, Her3에 대한 HRG1-(뉴레귤린-1 유형 I 폴리펩티드)의 결합을 특이적으로 차단하는 완전 인간화 항-Her3 항체], MM-11[2개의 서로 다른 표적 단백질, ErbB2 및 ErbB3에 결합하는 이중특이적 항체] 또는 U3-1287(또한 AMG888로도 식별됨, 최초의 완전 인간화 Her3 단일클론 항체)가 아니다.

[0044] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 또는 (b) 별개의 치료제 및 임의 선택적으로 (c) 항암제를 포함하며, 단, 화합물 (b) 또는 (c) 중 하나가 HER2 억제제인 경우, 상기 HER2 억제제는 라파티닙 또는 트라스투주맙이 아니다.

[0045] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물, (b) 별개의 치료제, 및 임의 선택적으로 (c) 항암제를 포함하며, 단, 화합물 (b) 또는 (c) 중 하나가 HER3 억제제인 경우, 상기 HER3 억제제는 MM-121, MM-11 또는 U3-1287이 아니다.

[0046] 신호전달 억제제는 바람직하게는, 예를 들어, CDK 1, 2, 4, 5, 6 및/또는 7 억제제 및 이들의 임의의 혼합물 중에서 선택된 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 더 바람직하게는 CDK4/6 억제제이다.

[0047] 치료는, 예를 들어, 항-혈관신생제, 신호전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 (기능적) 단편(단일 사슬 항체 포함), 항체-약물 접합체, 소분자, 성장인자 수용체 제제, 안티센스 분자, 및 이들의 임의의 혼합물 중에서 선택된 추가 항암제의 투여를 포함할 수 있다.

[0048] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 및 적어도 하나의 항암제를 포함하며, 단, 상기 항암제는 MEK 억제제, 특히 트라메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 레파메티닙 및 피마세르팁으 중에서 선택된 MEK 억제제가 아니다. 바람직하게는 MEK 억제제는 피마세르팁이 아니다.

[0049] 또 다른 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에

틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 및 적어도 하나의 항암제를 포함하며, 단, 상기 항암제는 EGFR 억제제, 특히 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 브리가티닙, 이코티닙, 오시머티닙 및 세툭시맙 중에서 선택된 EGFR 억제제가 아니다. 바람직하게는 EGFR 억제제는 세툭시맙이 아니다.

[0050] 추가의 특정 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 (b) 별개의 치료제 및 임의 선택적으로 (c) 항암제를 포함하며, 단, 별개의 치료제 (b) 또는 항암제 (c)가 MEK 억제제, 예를 들어 트라메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 레파메티닙 또는 피마세르팁, 특히 피마세르팁인 경우, 다른 (b) 또는 (c) 화합물은 EGFR 억제제, 예를 들어 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 브리가티닙, 이코티닙, 오시머티닙 또는 세툭시맙, 특히 세툭시맙이 아니거나, 또는 별개의 치료제 (b) 또는 항암제 (c)가 EGFR 억제제, 예를 들어 세툭시맙인 경우, 다른 (b) 또는 (c) 화합물은 MEK 억제제, 예를 들어, 피마세르팁이 아니다.

[0051] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 및 (b) 항종양제 및 신호전달제 중에서 선택된 별개의 치료제, 및 임의 선택적으로 (c) 추가적인 별개의 항암제를 포함한다.

[0052] 더욱 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물, (b) 항종양제, 호르몬 치료제 중에서 선택된 별개의 치료제, 예를 들어 SERD, SERM, AI, CERAN, LHRH 및 GnRH 효능제 중에서 선택된 것, 바람직하게는 SERD, 예를 들어 암세네스트란트(amcenestrant), 아제노세르팁(azenosertib)(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트(brilanestrant), 캐미제스트란트(camizestrant), 엘라세스트란트(elacestrant), 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496, D-0502, LY3484356, GDC-0927 또는 SHR9549, 및 임의 선택적으로 (c) 추가적인 별개의 항암제를 포함한다.

[0053] 특정의 양태에서, 본 발명자들은 본 명세서에서 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드(M2698), 및/또는 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 바람직하게는 엘라세스트란트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체의 조합물, 그리고 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 기술한다.

[0054] 또한, 대상체에서 호르몬 의존성 질환을 치료하는 방법이 본 명세서에 기술되어 있으며, 여기서 상기 방법은, (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 바람직하게는 엘라세스트란트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체의 조합물, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0055] 추가로, 본 명세서에는, 다른 용기 중의, (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 바람직하게는 엘라세스트란트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 (a)와 (b)의 조합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 및 M2698 및/또는 SERD를 투여하거나 또는 조성물을 투여하기 위한 물질(들)을 포함하는 키트가 기술되어 있다.

[0056] 더욱 특정의 실시형태에서, 본 발명의 조합물 또는 조성물은 (a) 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 바람

직하게는 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물, 및 (b) 신호전달 억제제 중에서 선택되는 별개의 치료제, 바람직하게는 예를 들어 아베마시클립, 팔보실닙 및 리보시클립과 같은 CDK4/6 억제제 중에서 선택되는 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 및 임의 선택적으로 (c) 추가적인 별개의 항암제를 포함한다.

[0057] 또 다른 특정의 양태에서, 본 발명자들은 본 명세서에서 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4/6 억제제, 바람직하게는 아베마시클립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체의 조합물, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 기술한다.

[0058] 또한, 본 명세서에는 대상체에서 호르몬 의존성 질환을 치료하는 방법이 기술되어 있으며, 상기 방법은 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4/6 억제제, 바람직하게는 아베마시클립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체의 조합물, 또는 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0059] 추가로, 본 명세서에는 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 다른 용기 중의, 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4/6 억제제, 바람직하게는 아베마시클립 또는 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 및 M2698 및/또는 CDK 4/6 억제제를 투여하거나 또는 조성물을 투여하기 위한 물질(들)을 포함하는 키트가 기술되어 있다.

[0060] 본 발명의 맥락에서 표적화되는 질환은 바람직하게는 악성이든 비악성이든 호르몬 의존성 질환이다. 호르몬 의존성 질환은 바람직하게는 전악성(/전암성) 질환 또는 악성 질환, 즉 암이다. 이는 일반적으로 호르몬 수용체 양성(HR^+) 암, 예를 들어 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 자궁내막암(예를 들어 I형 자궁내막암), 자궁암, 방광암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암, 위암 및 기타 알려진 임의의 HR^+ 암 중에서 선택되는 암이다.

[0061] 바람직한 양태에서, 호르몬 수용체 양성(HR^+) 암은 에스트로겐 수용체 양성(ER^+) 암이다.

[0062] 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 암은 바람직하게는 유방암, 특히 전이성 유방암, 일반적으로 표준 케어 치료에 내성 및/또는 불응성인 전이성 유방암, 난소암, 및 I형 자궁내막암 중에서 선택된다.

[0063] 필요로 하는 대상체는 바람직하게는 내분비(호르몬/호르몬) 요법에 사용되는 약물, 예컨대 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, CERAN 억제제, 호르몬, 황체형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 프로게스틴, 항-안드로겐, CYP17 억제제, 부신 용해제; 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제; PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제; 또는 이들의 임의의 조합, 특히 CDK 억제제와 호르몬 치료제의 조합, 또는 CDK 억제제, 호르몬 치료제 및 PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제의 조합으로 치료를 받은 적이 있고, 아마도 아직 치료를 받고 있는 대상체이다. 내분비 요법에 사용되는 약물은 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 및 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN) 중에서 선택될 수 있다.

[0064] 바람직한 실시형태에서, ER+ 유방암은 돌연변이(예를 들어, 부가, 결실, 치환 또는 프레임 이동 돌연변이 포함)가 서열번호 1의 ERa 서열의 리간드-결합 도메인("LBD")에서 발생하는 돌연변이된 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 암성 종양을 특징으로 한다. 특정의 양태에서, ER의 LBD-돌연변이 형태는 수용체의 효능제 형태를 선호하여, 구성적 전사를 매개하여 임상적 내성을 유발한다. 바람직한 ERa 돌연변이체는 다음 돌연변이 중 적어도 하나를 포함한다: E380Q, V392I, F404fs, V422del, S463P L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537S,

Y537N, D538G, 더욱 더 바람직하게는 Y537S 및/또는 D538G 돌연변이(들).

[0065] 특정의 실시형태에서, 본 발명에 따른 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 또는 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물을 포함하는 조성물은 대상체에게 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절제(SERD), 아로마타제 억제제(AI), 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN), 세포 주기 억제제, PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제, 및/또는 성장 인자 수용체 억제제 중에서 선택되는 약물을 (동시)투여하는 것을 추가로 포함하는 항암 치료에 사용하기 위한 것이다.

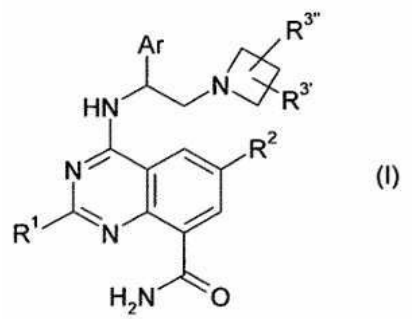
[0066] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 또는 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물을 포함하는 조성물은 대상체에게 항-종양제(예를 들어, 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절제(SERD), 아로마타제 억제제(AI), 및/또는 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN)), 예를 들어 CDK 억제제와 같은 신호 전달 억제제, 및 PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제 중에서 선택되는 약물을 (동시)투여하는 것을 추가로 포함하는 항암 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0067] **상세한 설명**

[0068] 본 발명은 신규한 치료 화합물, 화합물의 조합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물뿐만 아니라, 인간 의학, 바람직하게는 종양학에서의 이들의 용도를 제공한다.

[0069] 특히, 본 발명자들은 본 명세서에서 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및 (b) 별개의 치료제, 바람직하게는 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 (기능적) 단편(예를 들어, 단일 사슬 항체 포함), 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제, 안티센스 분자 및 이들의 임의의 조합의 조합물, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 기술한다.

[0070] 이들은 또한 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 더욱 특별하게는 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 또는 상기 화합물과 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물의 임의의 혼합물 형태로 기술된다:



(I)

[0071]

[0072] 여기서:

[0073] R^1은 H 또는 LA이고;

[0074] R^2는 Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, $CONH_2$ 또는 A이고;

[0075] $R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, LA 또는 Hal이고;

[0076] Ar은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 N, O 및/또는 S 원자와 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, A, Art, OH, SH, OA, O(Ar1), NH_2, NHA, NH(Ar1), NA_2> NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONH(Art), $CONA_2$, NHCOA, NHCO(Art), NHCONHA, NHCONH(Art), $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, $NHSO_2(Ar1)$, COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, $SO_2(Ar1)$ 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 여기서 고리 N-원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 바이사이클릭 방향족 사이클의 경우, 두 고리 중 하나는 부분적으로 포화될 수 있고;

[0077] Ar1은 0, 1, 2 또는 3개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA),

$N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, SO_2(1A) 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며;

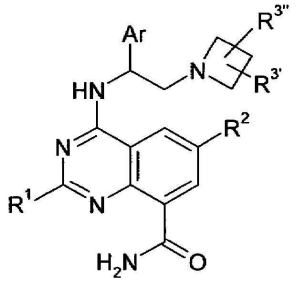
[0078] A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 또는 환형 알킬이고, 여기서 1 또는 2개의 CH_2 그룹은 O 또는 S 원자로 대체되고/되거나 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있으며, 여기서 1-3개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있고, 여기서1 또는 2개의 CH_3 그룹은 OH, SH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NHCOOH, $NHCONH_2$ 또는 CN으로 대체될 수 있고;

[0079] LA는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 알킬이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 H 원자는 Hal, 예를 들어, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸로 대체될 수 있고;

[0080] Hal은 F, Cl 또는 Br, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 F이다.

[0081] 본 발명자들은 또한, 한 화합물이 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물인 적어도 2개의 화합물을 포함하는, 특히 이로 구성된 조합물, 또는 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 특히 약제학적 조성물을 기술한다.

[0082] 바람직한 조합물은, (a) 화학식 (I)의 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및/또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 임의의 약제학적으로 허용가능한 이의 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체:



(I)

[0083] ,

[0084] (여기서:

[0085] R^1은 H 또는 LA이고;

[0086] R^2는 Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, $CONH_2$ 또는 A이고;

[0087] $R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, LA 또는 Hal이고;

[0088] Ar은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 N, O 및/또는 S 원자와 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, A, Art, OH, SH, OA, O(Ar1), NH_2, NHA, NH(Ar1), NA_2> NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONH(Art), $CONA_2$, NHCOA, NHCO(Art), NHCONHA, NHCONH(Art), $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, $NHSO_2$(Ar1), COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, SO_2(Ar1) 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 여기서 고리 N 원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 바이사이클릭 방향족 사이클의 경우, 두 고리 중 하나는 부분적으로 포화될 수 있고;

[0089] Ar1은 0, 1, 2 또는 3개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, SO_2(1A) 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며;

[0090] A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 또는 환형 알킬이고, 여기서 1 또는 2개의 CH_2 그룹은 O 또는 S 원자로 대체되고/되거나 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-,

-NHCO- 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 1-3개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있으며, 여기서 1 또는 2개의 CH_3 그룹은 OH, SH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NHCOOH, $NHCONH_2$ 또는 CN으로 대체될 수 있고;

[0091] LA는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 알킬이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 H 원자는 Hal, 예를 들어, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸로 대체될 수 있고;

[0092] Hal은 F, Cl 또는 Br, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 F임, 및

[0093] (b) 항암제, 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제,의 조합물이다.

[0094] 바람직한 조성물은 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0095] 본 발명자들은 또한 의약으로 사용하기 위해 본 명세서에 기술된 것과 같은 조합물 또는 조성물을 기술한다.

[0096] 바람직한 양태에서, (a)와 (b)의 조합물의, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제, 더욱 더 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제는 동시(simultaneous), 병용(concurrent) 또는 순차(sequential) 투여용으로, 바람직하게는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0097] 바람직하게는, 조합물 또는 조성물은, 이를 필요로 하는 대상체에서, 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 예방 또는 치료하는데, 더욱 더 바람직하게는 에스트로겐 수용체-양성(ER^+) 암, 특히 유방암을 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 것이거나, 또는 모든 비율의 임의의 혼합물이다.

[0098] 바람직한 양태에서, 치료는, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물인 퀴나졸린 카복사미드 아제티딘 화합물의 투여에 추가하여; 항암제, 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제, 더욱 더 바람직하게는, 예를 들어, 선택적 ER 조절제("SERM"), 선택적 ER 하향-조절제/분해제("SERD"), 아로마타제 억제제("AI"), 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN), 세포 주기 억제제, PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제, 및/또는 성장 인자 수용체 억제제 중에서 선택되는 내분비 치료제; 더 바람직하게는 SERD, 선택적 ER 조절제("SERM"), 아로마타제 억제제("AI"), 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN), 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 것; 가장 바람직하게는, 선택적 ER 조절제("SERM"), 선택적 ER 하향-조절제/분해제("SERD"), 아로마타제 억제제("AI"), 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN) 및 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제, 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택되는 것의 투여를 포함하는 단계를 포함한다.

[0099] 또 다른 특정의 양태에서, 조성물은 (c) 추가 제제, 바람직하게는 항암제를 포함한다. 이러한 추가 제제는 바람직하게는 (퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물에, 항종양제에 및/또는 신호 전달 억제제에 추가하여) 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체 및/또는 안티센스 분자 중에서 선택된다. 이러한 추가 제제 (c)는 바람직하게는 (퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물에, 항종양제에 및/또는 신호 전달 억제제에 추가하여) 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제 및/또는 또는 안티센스 분자 중에서 선택된다.

[0100] 또한, 본 명세서에는, 아래에서 추가로 확인되는 바와 같이, 이를 필요로 하는 대상체에게, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 또는 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 바람직하게는 (a) 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및 (b) 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제, 더욱 더 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제, 및 가능하게는 또한 (c) 추가적인 별개의 치료제, 바람직하게는 추가 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 상응하는 치료 방법이 기술되어 있다. 추가적인 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제 (c)는, 예를 들어, 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체 및/또는 안티센스 분자 중에서 선택될 수 있다. 특정의 양태에서, 추가적인 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제 (c)는, 예를 들어, 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제 및/또는 안티센스 분자.중에서 선택될 수 있다.

[0101] **M2698 및 SERD의 조합:**

[0102] 더욱 바람직한 양태에서, 치료는, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체

이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물인 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물의 투여에 추가하여, 항암제, 바람직하게는 선택적 ER 하향-조절제/분해제("SERD"), 바람직하게는 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496, D-0502, LY3484356, GDC-0927 및 SHR9549 중에서 선택되는 것, 더 바람직하게는 엘라세스트란트의 투여를 포함하는 단계를 포함한다.

[0103] 특정의 양태에서, 본 발명자들은 본 명세서에서 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 바람직하게는 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트(AZD9833), 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트, AZD9496(1SZ102), D-0502, LY3484356, GDC-0927, SHR9549, 및 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택되는 SERD, 더욱 더 바람직하게는 엘라세스트란트,의 조합물, 및 (a) 및 (b)의 조합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 기술한다.

[0104] 특정의 양태에서, M2698 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체는 약 50 mg 내지 약 800 mg, 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 300 mg, 더 바람직하게는 약 240mg의 용량으로 조합물 또는 조성물에 존재한다.

[0105] 또 다른 특정의 양태에서, M2698 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체는 약 50 mg 내지 약 800 mg, 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 300 mg, 더 바람직하게는 약 240 mg의 용량으로 조합물 또는 조성물에 존재하고, 엘라세스트란트는 약 150 mg 또는 200 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 172 mg, 258 mg 또는 345 mg, 바람직하게는 약 300 mg 내지 약 400 mg, 더 바람직하게는 약 340 mg 또는 350 mg의 용량으로 조합물 또는 조성물에 존재한다.

[0106] 또 다른 특정의 양태에서, M2698 및 SERD는 동시, 병용 또는 순차 투여용으로, 바람직하게는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0107] 또 다른 특정 양태에서, 조합물 또는 조성물은 또한 (c) 하나 또는 여러 개의 별개의 치료 화합물, 특히 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제, 안티센스 분자, 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 항암제를 포함한다.

[0108] 또한, 본 명세서에는 대상체에서 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 치료하는 방법이 기술되어 있으며, 상기 방법은, (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 바람직하게는 엘라세스트란트의 조합물, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0109] 호르몬 의존성 질환이 암인 경우, 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁암, 방광암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 선택될 수 있다. 암은 바람직하게는 유방암이며, 예를 들어, 원발성 암, 진행성 또는 전이성 암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-) 암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 로우(HER2로우) 암, 및 야생형 에스트로겐 수용체 알파(*ERα*, *ERa* 또는 *ESR1*) 암성 종양을 특징으로 하는 암 중에서 선택된다. 특정의 양태에서, 유방암은 돌연변이된 에스트로겐 수용체 알파(*ERα*, *ERa* 또는 *ESR1*) 암성 종양을 특징으로 하는 암이다.

[0110] 대상체에서 호르몬 의존성 질환을 치료하는 방법은 (c) 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 또는 여러 개의 별개의 치료 화합물과 조합하여 본 발명의 조합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 호르몬 의존성 질환이 암인 경우, 하나 또는 여러 개의 별개의 치료 화합물은, 예를 들어 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제, 안티센스 분자, 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 항암제일 수 있다.

[0111] 추가로, 본 명세서에는, 다른 용기에 들어 있는, (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 (b) 선

택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 바람직하게는 엘라세스트란트, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 M2698 및/또는 SERD를 투여하기 위한 또는 조성물을 투여하기 위한 물질(들)을 포함하는 키트가 기술되어 있다.

[0112] **M2698과 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4/6 억제제의 조합:**

[0113] 또 다른 더욱 바람직한 양태에서, 치료는, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물의 투여에 추가하여, 항암제, 바람직하게는 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 바람직하게는 CDK4/6 억제제, 더 바람직하게는 아베마시클립, 팔보시클립 또는 리보시클립 중에서 선택되는 CDK4/6의 투여를 포함하는 단계를 포함한다.

[0114] 또 다른 특정의 양태에서, 본 발명자들은 본 명세서에서 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 및 (b) 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 4/6 억제제, 바람직하게는 아베마시클립, 팔보시클립, 리보시클립 및, 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택되는 것, 더욱 더 바람직하게는 아베마시클립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체,의 조합물, 또는 상기 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 기술한다.

[0115] 특정의 양태에서, M2698 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체는 약 50 mg 내지 약 800 mg, 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 300 mg, 더 바람직하게는 약 240 mg의 용량으로 조합물 또는 조성물에 존재한다.

[0116] 또 다른 특정의 양태에서, M2698 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체는 약 50 mg 내지 약 800 mg, 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 300 mg, 더 바람직하게는 약 240 mg의 용량으로 조합물 또는 조성물에 존재하고, 여기서 아베마시클립은 약 100 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 150 mg 내지 약 400 mg, 더 바람직하게는 약 300 mg의 용량으로 조합물 또는 조성물에 존재한다.

[0117] 또 다른 특정의 양태에서, M2698 및 CDK4/6 억제제는 동시, 병용 또는 순차 투여용으로, 바람직하게는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0118] 또 다른 특정의 양태에서, 조합물 또는 조성물은 또한 (c) 하나 또는 여러 개의 별개의 치료 화합물, 특히 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 치료용 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체, 소분자, 성장 인자 수용체 제제, 안티센스 분자, 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 항암제를 포함한다.

[0119] 호르몬 의존성 질환이 암인 경우, 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁암, 방광암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 선택될 수 있다. 암은 바람직하게는 유방암이며, 예를 들어 원발성 암, 진행성 또는 전이성 암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-) 암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 저(HER2 low) 암, 및 야생형 에스트로겐 수용체 알파(*ERα*, *ERa* 또는 *ESR1*) 암성 종양을 특징으로 하는 암 중에서 선택된 것이다. 특정의 양태에서, 유방암은 돌연변이된 에스트로겐 수용체 알파(*ERα*, *ERa* 또는 *ESR1*) 암성 종양을 특징으로 하는 암이다.

[0120] 또한, 본 명세서에는 대상체에서 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 치료하는 방법이 기술되어 있으며, 상기 방법은 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 및 (b) 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 4/6 억제제, 바람직하게는 아베마시클립, 팔보시클립, 리보시클립, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체로부터 선택되는 것, 더욱 더 바람직하게는 아베마시클립 또는 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체,의 조합물, 또는 상기 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0121] 추가로, 본 명세서에는 (a) 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸

린-8-카르복실산 아미드(M2698), 및/또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 및 (b) 다른 용기 중의, 사이클린-의존성 다양한 용기에 담긴 키나제(CDK) 4/6 억제제, 바람직하게는 아베마시클립, 팔보시클립, 리보시클립 및 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된 억제제, 더욱 더 바람직하게는 아베마시클립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 허용되는 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 (a)와 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 M2698 및/또는 CDK 4/6 억제제를 투여하거나 조성물을 투여하기 위한 물질(들)을 포함하는 키트가 기술되어 있다.

[0122] **정의**

[0123] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 명세서에 개시된 주제가 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0124] 아래의 정의는 본 명세서에 제시된 실시형태를 이해하는 데 유용할 수 있다.

[0125] "호르몬 의존성 질환(hormone dependent disease)"이라는 용어는, 예를 들어 뇌, 유방, 자궁내막, 난소, 췌장, 전립선, 고환, 갑상선 및 뼈 조직과 같은 호르몬을 생성하는 샘 또는 기관에 영향을 미치는 호르몬 불균형의 결과인 호르몬 장애에 의해 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 질환을 의미한다.

[0126] 호르몬 의존성 질환은, 예를 들어 암, 원발성 무월경, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS) 또는 무배란일 수 있다.

[0127] 달리 명시하지 않는 한, 용어 "암(cancer)", "암성 종양(cancerous tumor)", "악성 종양(malignant tumor)", "종양(tumor)", "신생물(neoplasia)", "암 질환(cancer disease)" 또는 "증식성 질환(proliferative disease)"은 본 명세에서 상호교환적으로 사용된다. 이러한 용어는 일반적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 나타내거나 기술한다. 본 명세서에 사용된 "암(cancer)"은 비정상적인 세포 성장에 의해 유발되는 임의의 악성 및/또는 침습성 성장 또는 종양을 의미한다. 본 명세서에 사용된 "암"은 이를 형성하는 세포의 유형에 따라 명명되는 고형 종양뿐만 아니라, 혈액암, 골수암, 또는 림프계암을 의미한다. 고형 종양의 예에는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 육종 및 암종이 포함된다. 혈액암의 예에는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 백혈병, 림프종 및 골수종이 포함된다. "암"이라는 용어는 신체의 특정 부위에서 발생하는 원발성 암을 포함하지만, 이로만 국한되는 것은 아니다. 암이라는 용어에는 전이된 암, 즉 암이 시작된 곳에서 신체의 다른 부위, 예를 들어 중추신경계(CNS), 특히 뇌, 또는 뼈, 폐 또는 간로 퍼진 암, 관해 후 원래 원발암이 재발한 경우, 그리고 후자와 다른 유형의 이전 암 병력이 있는 사람의 새로운 원발암인 두 번째 원발암이 포함된다.

[0128] 본 발명의 맥락에서, "종양 세포(tumor cell)"는 암, 특히 본 명세서에서 확인된 암 중 적어도 하나, 바람직하게는 유방암을 앓고 있고, 암세포의 잘 알려진 특징(hallmarks), 예를 들어, 증식 신호전달 유지, 성장 억제인자 회피, 세포 사멸 저항, 복제 불멸 활성화, 혈관신생 유도, 그리고 침입 및 전이 활성화를 나타내는, 대상체의 종양 또는 조직으로부터 얻은 세포이다. 대상체의 종양으로부터 얻은 세포를 확인하기 위해 사용된 표현 "종양 세포"는 또한 본 설명에서 순환 종양 세포, 액체 종양 생검으로부터 얻은 세포, 종양층에서 얻은 세포, 또는 전이암으로부터 얻은 세포를 식별하기 위해 사용되는 것으로 이해되어야 한다.

[0129] 암은 바람직하게는 호르몬 수용체 양성(HR+) 암이다. 암은, 예를 들어 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁암, 방광암, 대장암, 전립선암, 식도암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 선택될 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, 암, 예를 들어 유방암은 호르몬 수용체 양성(HR+)이며, 즉 암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 및/또는 프로게스테론 수용체 양성(PR+)이다. 일부 실시형태에서, 암은 호르몬 수용체 음성(HR-)이며, 즉 암은 에스트로겐 수용체 음성(ER-) 및 프로게스테론 수용체 음성(PR-)이다.

[0131] NR3A1(핵 수용체 서브패밀리 3, 그룹 A, 멤버 1)로도 알려져 있으며, 본 명세서에서 "ERα" 또는 "ERa" 또는 "ESR1"로도 식별되는, 에스트로겐 수용체 알파는 성호르몬 에스트로겐에 의해 활성화되는 핵 수용체이다. 이것은 더 특별하게는 에스트로겐 수용체(ER)를 구성하는 2가지 주요 에스트로겐 수용체 아형(알파, ERα 및 베타, ERβ) 중 하나이다. 유방암은 Erα와 ERβ의 수준이 풍부한 반면, 이 질환의 진전된 단계에서는 ERα 발현만 나타나며 ERβ는 소실된다. 인간 야생형 ERα 단백질 아미노산 서열은 본 명세서에서 서열번호 1로 식별된다. 인간 ERα는 서열번호 3의 유전자 ESR1(에스트로겐 수용체 1)에 의해 코딩된다. 대체 스플라이싱은, 주로 5-프라

임 비번역 영역이 다른, 여러 개의 ESR1 mRNA 전사물을 초래한다. 번역된 수용체는 더 적은 가변성(variability)을 나타낸다.

[0132] 에스트로겐 수용체(ER)는 호르몬 결합, DNA 결합 및 전사 활성화에 중요한 여러 도메인으로 구성된 리간드-활성화 전사 인자이다.

[0133] 본 명세서에 사용된 "돌연변이 ERa 단백질(mutant ERa protein)"은 야생형(단백질은 "ESR1 WT"로도 지칭될 수 있음)에 비해 적어도 하나의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 부가, 결실, 치환 또는 프레임 이동 돌연변이 포함)를 함유하는 비야생형 ERa 단백질이다.

[0134] "야생형" 또는 "WT" *ESR1* 또는 ESR1은 각각 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열이 존재하는 우세한 형태를 의미한다. 우세한 형태는 대상체로부터의 샘플에서 식별될 수 있고/있거나 대상체 집단, 예를 들어 인간 집단에서 관찰된 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열의 우세한 형태에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간 집단에서 80%의 뉴클레오티드 서열이 특정 위치에 아데노신 염기를 포함하고, 나머지 서열이 해당 위치에 시토신, 티민 또는 구아닌을 포함하는 경우, 야생형은 해당 위치에 아데노신을 갖는다고 지칭된다. 마찬가지로, 인간 집단에서 단백질 서열의 80%가 특정 위치에 글리신 잔기를 갖고, 나머지 서열이 몇몇의 다른 아미노산 잔기를 포함하는 경우, 글리신은 야생형 잔기인 것으로 지칭된다.

[0135] 본 명세서에 사용된 "ESR1 돌연변이(ESR1 mutation)" 또는 "ESR1 돌연변이체(ESR1 mutant)" 또는 "돌연변이 ERa 단백질(mutant ERa protein)"은 야생형에 비해 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 함유하는 비야생형 ERa 단백질을 의미한다(돌연변이 단백질은 또한 돌연변이 "Er α"로 지칭될 수 있음). 본 명세서에 사용된, "ESR1 돌연변이체(ESR1 mutant)"는 ERa 단백질을 코딩하는 *ESR1* 유전자에서의 적어도 하나의 돌연변이를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 야생형 *ESR1* 유전자는 서열번호 3이고, 야생형 ERa 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 1이다. 당업자는 상이한 *ESR1* 돌연변이가, 예를 들어, 다음 아미노산 서열 돌연변이 중 하나 이상을 포함하는 다양한 돌연변이를 갖는 상이한 ESR1 단백질을 초래할 수 있음을 인식할 것이다: E380Q,V392I, F404fs, V422del, S463P L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537S, Y537N 및 D538G.

[0136] 본 명세서에 사용된, "구성적으로 활성 돌연변이체(constitutively active mutant)"는 결합되는 리간드 필요없이 활성인 비야생형 단백질, 예를 들어, 에스트로겐 없이도 활성인 ERa 단백질이다.

[0137] 암은 바람직하게는 호르몬(/내분비) 요법으로 통상적으로 치료되는 암, 즉 호르몬 수용체 양성(HR^+) 암(암성 종양), 바람직하게는 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 암이다. 바람직한 실시형태에서 ER+ 암은 유방암, 난소암, 및 I형 자궁내막암 중에서 선택된다. 더욱 더 바람직하게는 암은 유방암, 특히 전이성 및/또는 진행성 유방암이다.

[0138] 특정의 양태에서, 암, 전형적으로 HR+, 바람직하게는 ER+ 암은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 암이다.

[0139] 또 다른 특정의 양태에서, 암, 일반적으로 HR+, 바람직하게는 ER+ 암은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2- 또는 HER2neg) 암이다.

[0140] 또 다른 특정의 양태에서, 암, 전형적으로 HR+, 바람직하게는 ER+ 암은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 로우(HER2 low) 암이다.

[0141] 특정의 양태에서, 종양은 HR+, 특히 ER+, 및 "돌연변이된 *ESR1*(mutated *ESR1*)" 또는 "돌연변이된 ERa(mutated ERa)" 종양이다.

[0142] 이 종양은 또한 HR+, 특히 ER+, 돌연변이된 ESR1(또는 돌연변이된 ERa) 및 HER2-/HER2neg 종양일 수 있다. 일부 이러한 양태에서, HR+/HER2- 암, 특히 유방암은 아래에 정의된 암 치료, 그리고 바람직하게는 항종양제, 바람직하게는, 예를 들어 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, CERAN, 호르몬, 특히 황체형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 예를 들어 CDK4/6 억제제(예컨대 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립), 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 내분비 치료제를 사용한 암 치료의 통상적인 치료에 불응성이다. 일부 이러한 실시형태에서, HR+/HER2- 유방암은, 예를 들어 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, CERAN, 호르몬, 특히 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, 바람직하게는 CDK4/6 억제제(예컨대 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립), 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 내분비 치료제로의 치료에 내성이다. 일부 실시형태에서, HR+/HER2- 유방암은 사이클린

E1(CCNE1) 및/또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다.

[0143] 일부 다른 양태에서, HR+/HER2- 암, 특히 유방암은 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 전술한 것의 각각의 일부 양태에서, HR+/HER2- 암은 진행성 또는 전이성 HR+/HER2- 유방암이다.

[0144] 일부 다른 양태에서, 암은 HR-/HER2+, 특히 HR-/HER2+ 유방암이다. 암이 HER2+인 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 방법, 조합물 및 용도는 추가 항암제를 더 포함하며, 여기서 추가 항암제는 HER2-표적화제(예를 들어, 트라스투주맙 엠탄신, 팜-트라스투주맙 데룩스테칸, 페르투주맙, 라파티닙, 네라티닙 또는 투카티닙), 또는 PI3K/AKT 분자 경로를 표적으로 하는 제제(예를 들어, 이파타세르팁)이다.

[0145] 또 다른 특정의 양태에서, 종양은 HR+, 특히 ER+, 돌연변이된 ESR1(또는 돌연변이된 ERa) 및 HER2+/HER2pos 종양이다.

[0146] 또 다른 특정의 양태에서, 종양은 HR+, 특히 ER+, 돌연변이된 ESR1(또는 돌연변이된 ERa) 및 HER2 로우 종양이다.

[0147] 일부 양태에서, 유방암은 BRCA1 또는 BRCA2 유전자와 연관되어 있다.

[0148] 또 다른 양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)이며, 즉 유방암은 ER-, PR- 및 HER2-이다. 일부 양태에서, TNBC는 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, CERAN, 호르몬, 특히 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, 바람직하게는 CDK4/6 억제제(예컨대 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립), 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 내분비 치료제로의 치료에 불응성이다. 일부 양태에서, TNBC는, 예를 들어, 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, CERAN, 호르몬, 특히 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, 바람직하게는 CDK4/6 억제제(예컨대 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립), 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 내분비 치료제를 사용한 치료에 내성이다. 일부 양태에서, TNBC는 사이클린 E1(CCNE1) 및/또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 이러한 일부 양태에서, TNBC는 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 일부 양태에서, TNBC는 국소 재발성/진행성 또는 전이성 TNBC이다. 일부 양태에서, TNBC는 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0149] 특정의 실시형태에서, 유방암은 돌연변이된 에스트로겐 수용체 알파(*ERα*, *ERa* 또는 *ESR1*) 암성 종양을 특징으로 하는 진행성 또는 전이성 유방암이며, 여기서 돌연변이는 서열번호 1의 ERa 야생형 서열의 리간드-결합 도메인에서 발생하고/하거나 돌연변이된 ERα는 이의 리간드-결합 도메인 형태의 변형을 특징으로 한다.

[0150] 바람직한 실시형태에서, 돌연변이는 잔기 380, 392, 404, 422, 463, 536, 537 및 538 중에서 선택되는 적어도 하나의 잔기에서 발생하고, 더욱 더 바람직하게는 E380Q,V392I, F404fs, V422del, S463P, L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537S, Y537N, D538G 중에서 선택되는 아미노산 치환이고, 더욱 더 바람직하게는 Y537S 및/또는 D538G이다.

[0151] 전술한 것 각각의 일부 양태에서, 암, 특히 유방암은 하나 이상의 표준 케어 제제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이다.

[0152] 일부 이러한 실시형태에서, 유방암은 항종양제, 바람직하게는, 예를 들어 AI, CERAN, SERD, 또는 SERM과 같은, 내분비/호르몬 치료제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이다. 일부 실시형태에서, 암, 특히 유방암은 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 바람직하게는 CDK4/6 억제제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 유방암은 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이다. 다른 실시형태에서, 유방암은 백금제, 탁산, 안트라사이클린 또는 항-대사물질과 같은 항종양성 화학요법제를 사용한 치료에 불응성 또는 내성이거나, 또는 치료가 진행적이 있다.

[0153] 본 발명의 맥락에서, "암의 통상적인 치료(conventional treatment of cancer)"(본 명세서에서는 "표준 케어 치료(standard-of-care treatment)" 또는 "주요 암 치료 방식(main mode of cancer therapy)"으로도 식별됨)는, 내분비(/호르몬) 치료제, 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 소분자, 항체 또는 이의 단편(단일 사슬 항체를 포함), 항체-약물 접합체(ADC), 및 안티센스 분자 중에서 선택되고, 바람직하게는 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 소분자, 성장 인자 수용체 제제, 항체 또는 이의 단편(단일 사슬 항체를 포함), 항체-약물 접합체(ADC), 및 안티센스 분자 중에서 선택되는 항암제일 수 있다.

[0154] 암의 통상적인 치료는, 예를 들어 호르몬요법, 면역요법, 특정 키나제 억제제-기반 요법, 항혈관신생제-기반 요법, 항체-기반 요법, 특히 단일클론항체-기반 요법, 특히 항체 약물 접합체-기반 요법, 화학요법, 방사선 요법 및 수술 중에서 선택된다.

[0155] "통상적으로(conventionally)"라는 용어는, 요법이 적용되거나, 일상적으로 적용되지 않는 경우, 적절하고 적어도 보건 당국이 권장하는 것을 의미한다. "통상적인(conventional)" 치료는 예방하거나 치료할 특정 암에 따라 종양 전문의가 선택한다. "아쥬번트 요법(adjuvant therapy)"이라는 용어는 주요 치료 방식 이후에 제공되는 추가적인 치료를 의미한다.

[0156] 암과 관련하여, 암의 통상적인 치료는 화학요법이다. 화학요법제는, 예를 들어, 알킬화제, 백금 배위 착물, 세포독성 항생제, 항대사제, 탁산, 토포이소머라제 억제제 및 빈카 알칼로이드 중에서 선택될 수 있다.

[0157] 암, 특히 유방암과 같은 호르몬 수용체 양성(HR+) 암과 관련하여, 암의 통상적인 치료는 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 및 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN) 중에서 선택되는 약물의 투여를 포함하는 호르몬 치료이다. 특정의 양태에서, 이러한 HR+ 암의 통상적인 치료는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제의 사용을 포함한다.

[0158] 암의 통상적인 치료는 바람직하게는 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, 예를 들어, 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, CERAN, 호르몬, 특히 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 프로게스틴 또는 항안드로겐제, CYP17 억제제, 부신 용해제 중에서 선택되는 내분비 치료제; PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제, 및 이들의 임의의 조합, 특히 CDK 억제제와 호르몬 치료제의 조합, CDK 억제제와 SERD 및/또는 SERM의 조합, 또는 CDK 억제제, SERD와 PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제의 조합을 포함한다.

[0159] 암의 특별한 통상적인 치료는 ER 경로, PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로, 성장 인자 수용체 경로(들)[표피 성장 인자 수용체(EGFR), 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR), 인슐린 성장 인자 수용체(IGFR) 및/또는 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)와 관련], 세포 주기, 유비퀴틴-프로테아좀 경로, 또는 단백질의 브로모도메인 및/또는 말단-외 도메인의 화합물의 억제제 중에서 선택된 약물의 투여를 포함한다. 바람직하게는, 상기 약물은 세포 주기의 억제제 또는 PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로의 억제제, 또는 표적화제, 일반적으로 HER-2 표적화제와 같은 항호르몬 수용체 표적화제이다.

[0160] 암의 기타 통상적인 치료, 특히 아쥬번트 치료에는 수술, 방사선 요법(본 명세서에서는 "방사선요법(radiotherapy)"으로도 식별됨), 화학요법, 면역요법, 내분비 요법 및 표적 요법(특히 종양의 특정 유전자 또는 단백질에 초점을 맞춘 표적 요법)이 포함된다.

[0161] 특정의 양태에서, 통상적인 치료는 EGFR 억제제가 아니며, 특히 치료는 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 브리가티닙, 이코티닙, 오시머티닙 및 세툭시맙 중에서 선택된 EGFR 억제제가 아니다. 특정의 양태에서, 치료는 세툭시맙이 아니다.

[0162] "항-혈관신생제(anti-angiogenic agent)"라는 용어는 특히 VEGF 억제제, VEGFR 억제제, TIE-2 억제제, PDGFR 억제제, 안지오포이에틴 억제제, PKCf3 억제제, 시클로옥시게나제 II(COX-2) 억제제, 인테그린(알파-v/베타-3)), 매트릭스-메탈로프로테이나제 2(MMP-2) 억제제 또는 매트릭스-메탈로프로테이나제 9(MMP-9) 억제제를 지칭한다. 항-혈관신생제는, 예를 들어, 게피티닙, 실렌기타이드, 지브-애플리버셉트(Zaltrap®) 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 형태 중에서 선택될 수 있다. 이는 바람직하게는 실렌기타이드, 지브-애플리버셉트(Zaltrap®) 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 형태 중에서 선택된다.

[0163] "신호 전달 억제제(signal transduction inhibitor)"라는 용어는 특히 키나제 억제제[예를 들어, 티로신 키나제, 예를 들어 p21-활성화 키나제 1(PAK1)을 포함하는 세린/트레오닌 키나제, 사이클린 의존성 키나제, 또는 표피 성장 인자 수용체-2(HER2) 또는 수용체-3(HER3)와 같은 티로신 키나제의 HER 계열 구성원의 억제제], 프로테아좀 억제제, 이소시트레이트 탈수소효소 1 및 2(IDH1 및 IDH2) 억제제, 뉴로트로핀 수용체 키나제(NTRK) 억제제, 헤지호그 경로 억제제, PARP 억제제, B-세포 림프종 2(BCL2) 억제제, EZH2 억제제, FGFR 경로 억제제, 형질감염 중 재배열(Rearranged during Transfection, RET) 억제제, 노치(Notch) 억제제, 핵 외수송 선택적 억제제(selective inhibitor of nuclear export, SINE), SRC3 억제제, MYC 억제제, BET 브로모도메인 억제제, 파네실 트랜스퍼라제 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제, PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제,

RAS/RAF/MEK/ERK("MAPK") 경로 억제제, S6K 억제제, eIF4A/E 억제제 또는 CDK 억제제를 지칭한다.

[0164] 키나제 억제제는, 예를 들어, 아비베르티닙, 아칼라브루티닙, 아파티닙, 알렉티닙, 알모네르티닙, 아제노세르팁(ZN-c5), 악시티닙, 비니메티닙(Mektovi 또는 ARRY-162), 보수티닙, 브리가티닙, 세리티닙, 코비메티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다사티닙, 엔코라페닙, 에페르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 길테리티닙, 이브루티닙, 이코티닙, 이마티닙, 라파티닙, 라로티닙, 라로트렉티닙, 레이저티닙, 리피라페닙, 로라티닙, 미도스타우린, 모보세르티닙, 나퀴티닙, 나자르티닙, 네라티닙, 닐로티닙, 올무티닙, 오시머티닙, 파조파닙, 피마세르팁, 포나티닙, 포지오티닙, 피로티닙, 레파메티닙, 레고라페닙, 룩소리티닙, 사피티닙, 셀라티닙, 시로티닙, 테포티닙, 테세바티닙, 트라메티닙, 투카티닙, 바리티닙, 베무라페닙, 인리티닙, 자누브루티닙, 조리페르티닙, ABP-1119, ABP-1130, AG-101, AI -6802, AM-105, AMX-3009, APL-1898, ASK-120067, AST-2818, BAY-2476568, BBT-176, BDTX-189, BEBT-108, BEBT-109, BH-2922, BI-4020, BLU-4810, BMX-002, BO-1978, BPI-15086, BPI-7711 C-005, DS-2087b, CK-101, CLM-29, CLM-3, CMAB-017, CR-13626, CSHEGF-29, D-0316, DBPR-112, DGD-I202, DTRMWXHS-12, DZD-9008, EO-1001, ES-072, FCN-411, FHND-9041, FLAG-001, FLAG-003, FmAb-2, GB-263, GC-1118A, HA-12128, HMPL-309, HMPL-813, HS-627, IPA3, JMT-101, JRF-103, JS-111, JZB-29, KBP-5209, KNP-501, KU-004, LL-191, MCLA-129, MCLA-158, MDC-22, MP 0274, mRX-7, MTX-211, MVC-101, NRC-2694, NT-004, NT-113, OBX-1012, ORIC-114, PB-357, PF-0779954, QL-1 105, QL-1203, RXDX-105, SAH-EJ1, SCT-200, SKLB-1028, SKLB-1206, SPH-118811, SYN-004, TAS-6417, TGRX-360, TQB-3804, UBP-1215, VRN-071918, VRN-6, WBP-297, WJ-13404, WSD-0922, XZP-5809, YZJ-0318, ZNE-4, ZR-2002, ZSP-0391, ZW49, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0165] p21-활성화 키나제 1(PAK1) 억제제는, 예를 들어, IPA3 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0166] 특정의 실시형태에서, 신호 전달 억제제는 키나제 억제제가 아니다.

[0167] 프로테아좀 억제제는, 예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 마리조밉, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0168] 이소시트레이트 탈수소효소 1 및 2(IDH1 및 IDH2) 억제제는, 예를 들어, 에나시데닙, 아이보시데닙 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0169] 뉴로트로핀 수용체 키나제(NTRK) 억제제는, 예를 들어, 엔트렉티닙, 수니티닙, M074-2865, PF-07265028 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0170] 헤지호그 경로 억제제는, 예를 들어, 글라스데깁, 소니데깁, 비스모데깁, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0171] PARP 억제제는, 예를 들어, 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0172] B세포 림프종 2(BCL2) 억제제는, 예를 들어, 베네토클락스(venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0173] EZH2 억제제는, 예를 들어, 타제메토스타트(tazemetostat) 또는 PF-06821497, 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0174] FGFR 경로 억제제는, 예를 들어, 루시타닙, 도비티닙, AZD4547, 에르다피티닙, 인피그라티닙(BGJ398), BAY-1163877, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0175] 형질감염 중 재배열(RET) 억제제는, 예를 들어, 반데타닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 소라페닙, 셀퍼카티닙, 프랄세티닙, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화

물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0176] 노치 억제제는, 예를 들어, MK-0752, [(s,s)-2-(3,5-디플루오로페닐)-아세틸아미노]-N-(1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-프로피온아미드, 또는 11-엔도-N-(5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-6,9-메타노벤조[9][8]아눌렌-11-일)-티오펜-2-설폰아미드, 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0177] 핵 외수송 선택적 억제제(SINE)는, 예를 들어, 셀리넥서(selinexor) 또는 엘타넥서(eltanexor)(KPT-8602), 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0178] SRC3 억제제는, 예를 들어, SI-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0179] MYC 억제제는, 예를 들어, 오모믹(omomyc) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0180] BET 브로모도메인 억제제는, 예를 들어, JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, RVX-208, MS417, ABBV-075, ABBV-744, SJ432, AZD5153, INCB054329 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0181] 파네실 트랜스퍼라제 억제제는, 예를 들어, 로나파르닙 또는 티피파르닙 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0182] HMG-CoA 환원효소 억제제는, 예를 들어, 아토르바스타틴(카듀엣(Caduet), 리피토(Lipitor), 립코젯(Lypqozet)) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체일 수 있다.

[0183] PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K) 및/또는 단백질 키나제 B(Akt) 및/또는 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR)을 억제하도록 설계된 화합물을 지칭한다. 이것은, 예를 들어 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K) 경로 억제제, ATP-경쟁자, 클래스 I PI3K 및 mTORC1/2의 이중 억제제; 클래스 I PI3K의 4가지 이소형(α, β, δ, γ)을 모두 억제하는 "pan-PI3K" 억제제; 클래스 II PI3K(PI3K-C2α, PI3K-C2β, 및 PI3K-C2γ) 또는 클래스 III PI3K와 같은 다양한 PI3K 이소형 중 어느 하나의 이소형-특이적 억제제; AKT의 알로스테릭 및 촉매 억제제; mTOR만(따라서 mTORC1 및 mTORC2 둘 다)의 ATP-경쟁적 억제제 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이다. PAM 경로 억제제는, 예를 들어, 비미라리십, 닥톨리십 토실레이트, 데토르세르팁, 에베로리무스, 모네판텔, 오미팔리십, 오나타세르팁, 리다포롤리무스, 사파니세르팁, 시롤리무스, 스트렙토마이세스 종(Streptomyces sp.) OA293, 템시롤리무스, 비투세르팁, AL-5880S, AL-58922, AUM-302, CA-102, CA-103, CC-115, CC-223, CT-365, DFN-S29, DHM-ZS, FP-208, FT-I S18, HEC-68498, LXI-15029, ME-344, NSC-765844, OSI-027, OSU-53, OT-043, PQR-514, PTX-367, QR-213, RMC-5552, SN-202, SPR-965 or TAM-03, WXFL-10030390 또는 XP-105와 같은 mTOR 억제제; 아푸레세르팁, 보루세르팁, 카피바세르팁(AZD 5363), 셀레콕시브 또는 셀레콕시브 유도체, 도르다비프론(ONC-201), 엔자스타우린, 이파타세르팁, 미란세르팁, 업로세르팁(GSK2141795), ALM-301, ARQ-751, AT-13148, AZD8055, BAY-1125976, BX795, BX912, COTI-2, DC-120, FXY-1, GSK470, JRP-890, JX06, KS-99, LY-2503029, MK-2206, NISC-6, OSU-03012, PHT-427, PTX-200, RX-0201, RX-0301, SBF1 또는 TAS-117과 같은 AKT/PDK1 억제제; 알펠리십, 부팔리십(BKM120), 코판리십, 두벨리십, 이델라리십, 팍살리십, 픽틸리십(GDC0941), 또는 소나리십과 같은 PI3K 억제제; 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다. PAM 억제제는 또한 AZD8055, GDC0941, 셀루메티닙 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다. PAM 경로의 억제제는 바람직하게는 부팔리십, 필라랄리십, 픽틸리십, 소놀리십, 닥톨리십, 사파니세르팁, 복스탈리십, 세라벨리십, 알페리십, 페리포신, MK2206, 이파타세르팁, GSK690693, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 에베로리무스, AZD8055, OSI-027 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물 중에서 선택된다.

[0184] RAS/RAF/MEK/ERK("MAPK") 경로 억제제는, 예를 들어, VS-6766, TNO-155, SHP099, RMC-4550, RMC-4630, RMC-5845, 1ACS-13909, JAB-3068, JAB-3312, RLY-1971, BBP-398, ERAS-601, HBI-2376, ICP-189, BR790, ETS-001,

PF-07284892, RX-SHP2i, SH3809, TAS-ASTX, X-37-SHP2, BMS-SCH, BAY-293, BI-3406, BI-1701963, SDGR-5, AZ6197, BIERKi, CC-90003, ERAS-007, HMPL-295, IPN-ERK, KO-947, LTT462, SCH772984, TK216, ASTX-029, HH-2710, LY-3214996, 세루메티닙, 트라메티닙, 울릭세르티닙(ulixertinib), ASN-007, ATG-017, BPI-27336, JSI-1187, MK-8353, JRP-890, JRF-108, WO2022/170060에서 확인되는 것과 같은 이중 RAF/MEK 억제제 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0185] 특정의 양태에서, MAPK 경로 억제제는 MEK 억제제가 아니다.

[0186] 특정의 양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 레파메티닙 또는 피마세르팁이 아니다. 바람직하게는, MEK 억제제는 피마세르팁이 아니다.

[0187] S6K 억제제는, 예를 들어, LY2584702, 피페라지닐-피리미딘 유도체(예컨대 PF-4708671 또는 PF-4708671), A77 1726(레플루노미드의 활성 대사산물), FS-115, FL772, LY2780301, LYS6K2, AD80/AD81, 진저레논 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0188] eIF4A/E 억제제는, 예를 들어, 라파마이신 유사체, 리바비린, 조타티핀, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0189] 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제는, 예를 들어 CDK 1, 2, 4, 5, 6 및/또는 7 억제제 중에서 선택되고, 특히 예를 들어 아베마시클립(LY2835219로도 알려져 있음), AG024322, 알로이신A, 알로이신 B, 알스터폴론, 아미노푸르발라놀, AT7519, AZD-5438, AZD5597, BLU-222, BMS-387032, 비로시클립(XZP 3287), 보헤민, 부티로락톤, CYC065, 달피시클립(SHR-6390), 디나시클립, ETH-155008, 플라보피리돌, FCN-437c, GLR2007, 인디루빈, 인디루빈-3'-모녹심, JNJ-7706621, 켄폴론(켄폴론), 레로시클립(로도 알려져 있음 G1T38로도 알려져 있음), 메리올린 3, 밀시클립, 나라자시클립(ON123300), NVP-LCQ19, 올로모신, 올로모신 II, 팔보시클립(아이브란스(Ibrance), PD-0332991 또는 PF-00080665로도 알려져 있음), PF-07220060, PF-07104091, PF-06873600, PHA-793887, 퍼발라놀(purvalanol) A, 퍼발라놀(purvanol) B, R-CR8, RGB-286638, RGB286147, 리보시클립(1EE-011로도 알려져 있음), 리비시클립 하이드로클로라이드(P276-00), 로니시클립, R-로스코비틴, Ro4584820, SRX-3177, TG02, TQB3303, 트리라시클립(GTI128로도 알려져 있음), 보루시클립, 자일로시딘, ZK304709, 10Z-하이메니알디신, 5-아이오도-인디루빈-3'-모녹심, (1R,3S)-3-[3-(([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카르보닐)아미노)-1H피라졸-5-일]시클로펜틸 프로판-2-일카르바메이트, 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다. CDK7 억제제의 특정 예는 사무라시클립(CT7001 또는 ICE0942로도 알려져 있음)이다.

[0190] CDK 억제제의 다른 예는 WO2022/018596에 기술되어 있다. CDK 억제제는 바람직하게는, 예를 들어 아베마시클립, 팔보실립, 리보시클립 및/또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체와 같은 CDK4/6 억제제이다.

[0191] "항종양제(antineoplastic agent)"라는 용어는 특히 화학요법제 및 호르몬(/내분비) 치료제를 지칭한다.

[0192] "화학요법제(chemotherapeutic agent)"라는 용어는 특히 알킬화제, 백금 배위 복합체, 세포독성 항생제, 항대사제, 생물학적 반응 조절제, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 성장 인자 억제제, 탁산, 토포이소머라제 억제제 또는 빈카 알칼로이드를 지칭한다. 이 용어는 또한, 예를 들어, 아스파라기나제(페가스파르가제), 벡사로텐, 에리불린, 에리불린 메실레이트 포스브레타불린, 하이드록시우레아, 익사베필론, 레날리도마이드, 미토탄, 오마세탁신, 포말리도마이드, 타그락소푸스프, 텔로트리스타트, 탈리도마이드 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 및 호변이성질체와 같은 다른 화합물도 포괄한다.

[0193] 바람직한 양태에서, 화학요법제는 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에리불린 메실레이트, 플루오로우라실, 5-플루오로우라실, 젬시타빈, 리포솜 독소루비신, 파클리탁셀, 비노렐빈, 및 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0194] 알킬화제는, 예를 들어, 아파지쿠온, 알트레타민, 벤다무스틴, 부술판, 카르보쿠온, 카르무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 포테무스틴, 글루포스파미드, 이포스파미드, 임프로술판 토실레이트, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 미토브로니톨, 미토락톨, 니무스틴, 팔리포스파미드, 피포브로만, 프로카

르바진, 라니무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로미드, N,N'N'-트리에틸렌티오포스포르아미드(ThioTEPA), 트라벡테딘, 트레오술판. 트로포스파미드, 우라무스틴 및 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0195] 백금 배위 착물은, 예를 들어, 카르보플라틴, 시스플라틴, 엡타플라틴, 미리플라틴 수화물, 옥살리플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0196] 세포독성 항생제는, 예를 들어, 아클라루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 레바미솔, 이다루비신, 밀테포신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신, 발루비신 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0197] 항대사물질은, 예를 들어, 항엽산제(예컨대 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 프랄라트렉세이트 또는 트리메트렉세이트); 퓨린 유사체(예컨대 아자티오프린, 클라드리빈, 플루다라빈, 메르캅토퓨린 또는 티오구아닌); 피리미딘 유사체(예컨대 아자시티딘, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루오로우라실, 5-플루오로우라실, 젬시타빈 또는 트리플루리딘/티프라실) 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0198] 생물학적 반응 조절제는, 예를 들어, 알데스류킨(IL-2), 데닐류킨 디프티톡스, 및 인터페론 감마 중에서 선택될 수 있다.

[0199] 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제는, 예를 들어, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 로미뎁신 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0200] 탁산은, 예를 들어, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀(예를 들어, 파클리탁셀 알부민으로 안정화된 나노입자 제형), 테세탁셀 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0201] 토포이소머라제 억제제는, 예를 들어, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포시드, 토포테칸 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0202] 빈카 알칼로이드는, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈데신, 빈크리스틴, 빈플루닌, 비노렐빈 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0203] "호르몬(/내분비) 치료제(hormonal(/endocrine) therapeutic agent)"라는 용어는 특히 아비라테론(아비라테론 아세테이트), 아팔루타마이드, 비칼루타마이드, 시프로테론, 엔잘루타마이드, 플루타마이드 및 닐루타마이드와 같은 항안드로겐; 부세렐린, 세트로렐릭스, 고나도렐린, 란레오타이드, 옥트레오타이드, 소마토스타틴(파시레오타이드), 데가렐릭스, 고세렐린, 류프롤리드 또는 트립토렐린, 또는 트립토렐릭스와 같은 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제 또는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효증제와 같은 호르몬; 메드록시프로게스테론 아세테이트 또는 메게스트롤 아세테이트와 같은 프로게스틴; 아비라테론 또는 케토코나졸과 같은 CYP17 억제제; 미토탄과 같은 부신 용해제; 항에스트로겐; 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 지칭한다.

[0204] 항에스트로겐은, 예를 들어, 선택적 ER 하향-조절제 또는 선택적 ER 분해제("SERD"), 선택적 ER 조절제("SERM"), 아로마타제 억제제("AI") 및 완전 에스트로겐 수용체 길항제("CERAN") 중에서 선택될 수 있다.

[0205] "선택적 ER 조절제(Selective ER Modulator)("SERM")"라는 용어는 ER 결합을 위해 에스트로겐과 경쟁하고 조직 특이적 방식으로 혼합된 효능제/길항제 능력을 나타내도록 고안된 항에스트로겐 화합물을 지칭한다. SERM은 일반적으로 트리페닐에틸렌, 벤조티오펜, 페닐인돌, 테트라하이드로나프탈렌, 및 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0206] 트리페닐에틸렌은 바람직하게는 타목시펜 또는 "타목시펜 유사(타목시펜-like)" 화합물, 예컨대 4 하이드록시타목시펜, 아피목시펜, 엔독시펜, 토레미펜, 드롤록시펜 또는 이독시펜이고; 벤조티오펜은 바람직하게는 랄록시펜 또는 아르족시펜이고; 페닐인돌은 바람직하게는 바제독시펜 또는 피핀독시펜이고; 테트라하이드로나프탈렌은 바

람직하게는 라소폭시펜이다.

[0207] "선택적 ER 하향-조절제 또는 선택적 ER 분해제("SERD")"라는 용어는 불안정한 단백질 복합체를 생성하여, 프로테아좀을 통해 ER 단백질 분해를 유도하도록 설계된 항-에스트로겐 화합물을 지칭한다. SERD는 바람직하게는 풀베스트란트, 엘라세스트란트[(R)-6-(2-(에틸(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올, RAD-1901로도 식별됨], 암세네스트란트 [(S)-8-(2,4-디클로로페닐)-9-(4-((1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일)옥시)페닐)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-3-카복실산, SAR439859로도 식별됨], 브릴라네스트란트[(E)-3-(4-((E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일)페닐)아크릴산, ARN-810 또는 GDC-0810로도 식별됨], 캐미제스트란트[N-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]-6-[(6S,8R)-8-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피라졸로[4,3-f]이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-아민, AZD9833로도 식별됨], 지레데스트란트 [3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올, RG6171 또는 GDC9545로도 식별됨], 린토데스트란트[(E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-디메틸벤조일)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산, G1T48로도 식별됨], AZD9496[(E)-3-[3,5-디플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]프로프-2엔산], (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산(LSZ102로도 식별됨), D-0502, LY3484356, GDC-0927, SHR9549, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다. 또 다른 바람직한 양태에서, SERD 화합물은 엘라세스트란트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이다.

[0208] 특히 바람직한 실시형태에서, SERD는 암세네스트란트[(S)-8-(2,4-디클로로페닐)-9-(4-((1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일)옥시)페닐)-6,7-디하이드로-5H- 벤조[7]아눌렌-3-카복실산로도 식별됨 SAR439859], 아제노세르팁(ZN-c5)[1-[(7R)-7-에틸-7-하이드록시-5,6-디하이드로사이클로펜타[b]피리딘-2-일]-6-[4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]-2-프로프-2-엔일피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온], 보레스트란트[(7a,17b)-7-[9-[(4,4,5,5,5펜타플루오로펜틸)설피닐]노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올-3 보론산], 브릴라네스트란트[(E)-3-(4-((E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일)페닐)아크릴산, ARN-810 또는 GDC-0810으로도 식별됨], 캐미제스트란트[N-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]-6-[(6S,8R)-8-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피라졸로[4,3-f]이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-아민, AZD9833으로도 식별됨], 엘라세스트란트[(R)-6-(2-(에틸(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올, RAD-1901로도 식별됨], 풀베스트란트[(7a,17b)-7-[9-[(4,4,5,5,5펜타플루오로펜틸)설피닐]노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올], 지레데스트란트[3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올, RG6171 또는 GDC9545로도 식별됨], 임루네스트란트[(5R)-5-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-8-(트리플루오로메틸)-5H-크로메노[4,3-c]퀴놀린-2-올], 린토데스트란트[(E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-디메틸벤조일)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산로도 식별됨 G1T48], AZD9496[(E)-3-[3,5-디플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]프로프-2엔산], (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산(LSZ102로도 식별됨), D-0502, LY3484356, GDC-0927, SHR9549, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다. 바람직한 양태에서, SERD 화합물은 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트, AZD9496(1SZ102), D-0502, LY3484356, GDC-0927 또는 SHR9549, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0209] "아로마타제 억제제(aromatase inhibitor)("AI")"라는 용어는 에스트로겐의 전신 수준을 감소시키는 화합물을 지칭한다. 아로마타제 억제제는 스테로이드성 아로마타제 억제제 또는 비스테로이드성 아로마타제 억제제일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아로마타제 억제제는 아미노글루테티미드, 엑세메스테인(스테로이드성 아로마타제 억제제), 테스토락톤(스테로이드성 아로마타제 억제제), 아나스타졸(비스테로이드성 아로마타제 억제제), 레트로졸(비스테로이드성 아로마타제 억제제), 파드로졸(비스테로이드성 아로마타제 억제제), 포메스테인(스테로이드성 아로마타제 억제제), 보로졸(비스테로이드성 아로마타제) 억제제) 및 AZD9496(비스테로이드성 아로마타제 억제제)(비스테로이드성 아로마타제 억제제) 중에서 선택될 수 있으며, 이에는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체가 포함된다. AI는

바람직하게는 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스테인, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸, AZD9496, 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0210] "완전 에스트로겐 수용체 길항제(Complete Estrogen Receptor Antagonist)("CERAN")"라는 용어는 에스트로겐 수용체(ER)를 강력하고 완전하게 비활성화하는 화합물을 지칭한다. CERAN은 바람직하게는 OP-1250, ARV-471((3S)-3-[6-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페닐]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온), H3B-6545((E)-N,N-디메틸-4-[2-[5-[(Z)-4,4,4-트리플루오로-1-(3-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2-페닐부트-1-엔일]피리딘-2-일]옥시에틸아미노]부트-2-엔아미드), 또는 N-(2-(4-(아다만탄-2-일이덴(4-하이드록시페닐)메틸)페녹시)에틸)-아다만탄-1-카복사미드, 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이다. 유사한 CERAN 화합물의 추가적인 예는 WO19/241231에 기술되어 있다.

[0211] 세포 주기 억제제라는 용어는 다양한 메커니즘을 통해 세포 주기 진행을 늦추거나 중단시키도록 설계된 화합물을 지칭한다. 세포 주기 정지는 다양한 단계에서 유도되어, 세포 분열 속도와 활발하게 순환하는 세포의 수를 감소시킬 수 있다.

[0212] 세포 주기 억제제는 바람직하게는 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립 및 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다.

[0213] "성장인자 수용체 제제(growth factor receptor agent)"라는 용어는 표피 성장인자 수용체(EGFR), 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR), 인슐린 성장인자 수용체(IGFR) 및/또는 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR)를 표적으로 삼도록 설계된 화합물을 지칭한다.

[0214] "표적화 제제(targeted agent)"라는 용어는 세포 주기, PI3K/Akt/mTOR 경로, 또는 성장 인자 수용체의 억제제; 및/또는 유비퀴틴-프로테아좀 경로의 변경을 표적으로 하는 화합물; 및/또는 단백질의 브로모도메인 및/또는 말단-외 도메인의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭한다.

[0215] 표적화 제제는 바람직하게는 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 부팔리십, 필라랄리십, 픽틸리십, 소노리십, 닥톨리십, 사파니세르팁, 복스탈리십, 세라벨리십, 알페리십, 페리포신, MK2206, 이파타세르팁, GSK690693, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 에베로리무스, AZD-8055, OSI-027, 라파티닙, 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택된다. 표적화 제제는 더욱 더 바람직하게는 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립 및/또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이다.

[0216] "소분자(small molecule)"라는 용어는 특히, 예를 들어, 티피라실, 비스톤우리딘(우리딘 트리아세테이트), 졸레드론산 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체와 같은 소분자 화합물을 지칭한다.

[0217] 본 발명의 맥락에서, 용어 "항체(antibody)"(또는 "면역글로불린(immunoglobulin)")는 단일클론 항체, 다중특이적 항체(즉, 제1 항원 결합 부위 및 적어도 하나의 제2 다른 항원 결합 부위를 포함하는 항체; 예를 들어 이중특이적 항체) 또는 단일 사슬 항체와 같은 모든 종류의 항체를 지칭한다. 이 용어는 또한 이들의 임의의 (기능적) 단편을 포함한다.

[0218] 전형적인 항체는 이황화 결합으로 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄(H)와 2개의 경쇄(L)를 포함하는 당단백질로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(또는 도메인)(본 명세서에서는 VH로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역(이하 CH)을 포함한다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론으로 분류되며, 항체의 아이소형은, 각각 IgG, IgM, IgA, IgD, 및 IgE로 정의된다. 면역글로불린 IgG, IgD, 및 IgA(각각 γ, δ 및 α 사슬)의 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2, 및 CH3)과 유연성을 추가하기 위한 힌지 영역을 포함하고, 면역글로불린 IgM 및 IgE의 중쇄 불변 영역은 4개의 도메인(CH1, CH2, CH3 및 CH4)을 포함한다. 본 발명의 항체는, 중쇄의 구조에 따라 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE 이소형일 수 있다. 그러나, 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 IgG 이소형이며, 즉 이의 중쇄가 감마(γ) 유형이다.

[0219] IgG 항체는 혈청 중의 이들의 풍부도의 순서에 따라 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 4가지 구별되는 하위유형으로 분류된다(IgG1이 가장 풍부함). γ 사슬의 힌지 영역 구조는 이들 하위유형 각각에 고유한 생물학적 프로파일을 제공한다(Fc 영역 간에 약 95% 유사성이 있음에도 불구하고, 힌지 영역의 구조는 상대적으로 다르다).

[0220] 본 발명의 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 하위유형일 수 있다. 그러나, 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 IgG1 하위유형이다.

[0221] 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서는 VL로 약칭함) 및 단 하나의 도메인인 CL을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 포유류에는 2가지 유형의 경쇄가 있다: 염색체 2번의 면역글로불린 카파 유전자좌에 의해 코딩되는 카파(κ) 사슬과 염색체 22번의 면역글로불린 람다 유전자좌에 의해 코딩되는 람다(λ) 사슬이다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 카파 경쇄를 갖는다. VH 및 VL 영역은 주로 항원의 에피토프 결합을 담당하고 "프레임워크 영역(Framework Regions)"(FR)이라고 하는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 "상보성 결정 영역(Complementarity Determining Regions)"(CDR)이라고 하는 초가변 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 다음 순서로 아미노 말단부터 카복시 말단까지 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 특정 항원에 결합하는 항체의 기능적 능력은 각 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역에 따라 달라지며, 주로 CDR에 의해 결정된다.

[0222] 중쇄의 가변 영역은 다양한 B 세포에 의해 생성된 항체에서 다르지만, 단일 B 세포 또는 B 세포 클론(또는 하이브리도마(hybridome))에 의해 생성된 모든 항체에 대해서는 동일하다.

[0223] 대조적으로, 항체의 불변 영역은, 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 효과기 세포) 및 고전적 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개한다.

[0224] 본 명세서에 사용된, "항체 단편(antibody fragments)"이라는 용어는 Fab, Fab', F(ab')2, scFv, dsFv, ds-scFv, 단일 사슬 항체, 이량체, 미니바디, 나노바디, 디아바디 및 이의 다량체 및 이중특이적 항체 단편을 지칭하기 위해 의도된 것이다. 항체는 기존 기술을 사용하여 단편화될 수 있다. 항체 단편 생산을 위한 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 이러한 단편은 온전한 항체의 단백질분해성 분해를 통해 유래되었다. 예를 들어, F(ab')2 단편은 항체를 펩신으로 처리하여 생성될 수 있다. 생성된 F(ab')2 단편을 처리하여 이황화물 가교를 감소시켜 Fab' 단편을 생성할 수 있다. 파파인 분해는 Fab 단편의 형성을 야기할 수 있다. Fab, Fab' 및 F(ab')2, scFv, dsFv, ds-scFv, 이량체, 미니바디, 나노바디, 디아바디, 이중특이적 항체 단편 및 기타 단편도 재조합 기술에 의해 합성될 수 있다.

[0225] 일반적으로, 본 발명의 항체 단편은 기능적 단편이며, 즉 이것이 유래하는 항체와 마찬가지로 관심 분자에 결합하고 이의 활성을 바람직하게는 억제하거나 중화시킬 수 있는 항체 단편이다.

[0226] 또 다른 특정의 실시형태에서, 본 발명의 항체는 단일클론 항체이다.

[0227] 본 명세서에 사용된 "단일클론 항체(monoclonal antibody)"는 거의 균질한 항체 집단으로부터 발생하는 항체를 지칭한다. 더 특별하게는, 주어진 대상체의 항체는 최소한의 비율로 발견될 수 있는 몇 가지 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 즉, 단일클론 항체는 단일세포 클론(예를 들어, 하이브리도마, 동질항체를 코딩하는 DNA 분자로 형질감염된 진핵 숙주세포, 균질 항체를 코딩하는 DNA로 형질감염된 원핵 숙주세포 등)의 성장에서 발생하는 동종항체로 구성되며, 일반적으로 1개의 그리고 단지 한 이소형 및 하위유형의 중쇄와, 단지 한 유형의 경쇄를 특징으로 한다. 또한, 다클론 항체 제제와 달리, 각 단일클론 항체는 항원의 단일 에피토프를 지향한다.

[0228] 단일클론 항체를 생성하기 위해, 항체 생성 세포(림프구)는 상기 기술된 바와 같이 면역화된 동물로부터 수확될 수 있고, 표준 체세포 융합 절차에 의해 골수종 세포와 융합되어 이들 세포는 불멸화되고 하이브리도마 세포를 생성할 수 있다. 이러한 기술(예를 들어, Kohler 및 Milstein(1975)에 의해 최초로 개발된 하이브리도마 기술) 뿐만 아니라, 인간 B-세포 하이브리도마 기술, 인간 단일클론 항체를 생산하는 EBV-하이브리도마 기술, 및 조합 항체 라이브러리의 스크리닝과 같은 다른 기술이 당업계에 널리 공지되어 있다. 하이브리도마 세포는 표적 폴리펩티드(들)와 특이적으로 반응하는 항체의 생성을 위해 면역화학적으로 스크리닝될 수 있으므로, 상기 폴리펩티드(들)에 결합하는 단일클론 항체만이 단리되게 된다.

[0229] 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 인간, 키메라, 인간화, 뮤린, CDR-이식, 파지-디스플레이, 박테리아-디스플레이, 효모-디스플레이, 형질전환-마우스 생산, 돌연변이유발, 또는 무작위화된 항체 또는 단편일 수 있다.

[0230] 키메라 항체는 뮤린 단클론 항체(mAb)로부터 유래된 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 것들과 같은, 서로 다른 부분이 서로 다른 동물 종으로부터 유래된 분자이다.

[0231] 본 발명의 인간화 형태의 항체는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우, 인간화 항체는 수용자(recipient)의 초가변 영역의 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 용량을

갖는 마우스, 랫트, 토끼 또는 비인간 영장류와 같은 비인간 종(공여자 항체)의 초가변 영역의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린(수용자 항체)의 프레임워크 영역(FR) 잔기가 공여자 항체의 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 더욱이, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 일반적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 수 있으며, 여기서 초가변 루프의 전부 또는 실질적으로 전부는 비인간 면역글로불린(원하는 특이성, 친화도, 및 용량을 갖는 공여자 항체)의 루프와 상응하고, FR의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 비인간 항체를 인간화하는 방법은 관련 기술분야에 기술되어 있다. 바람직하게는, 인간화 항체는 비인간 소스로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 "도입(import)" 잔기라고 하며, 이는 일반적으로 "도입" 가변 도메인에서 가져오게 된다. 인간화는 본질적으로 인간 항체의 상응하는 서열을 초가변 영역 서열로 대체함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 인간화 항체는 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적은 부분이 비인간 종의 상응하는 서열로 치환된 키메라 항체이다. 실제로, 인간화 항체는 일반적으로 일부 초가변 영역 잔기 및 아마도 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위의 잔기로 대체된 인간 항체이다. 다른 방법은 일반적으로 항체 수용체 가변 영역 프레임워크에 공여자 CDR 결합 친화성을 부여하는 것을 포함한다. 한 가지 방법은 가변 영역 결합 단편을 이식하고 동시에 이의 결합 친화도를 최적화하는 것을 포함한다. 또 다른 방법은 항체 가변 영역의 결합 친화도를 최적화하는 것과 관련이 있다.

[0232] 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 "네이키드(naked)" 또는 비접합된 형태로 투여될 수 있거나, 또는 약물, 독소 또는 방사성 원자와 같은 다른 제제가 이들에 접합되어 있을 수 있다.

[0233] 항체(antibody)는, 예를 들어, 알렘투주맙, 아멜리무맙, 아미반타맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베실레소맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌툭시맙, 카투막소맙, 세미플리맙, 세툭시맙, 달로투주맙, 다라투무맙, 데노수맙, 디누툭시맙, 더발루맙, 엘로투주맙, 엘라나타맙, 에프라투주맙, 파레투주맙, 젬투주맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 마투주맙, 모가물리주맙, 목세투모맙 파수도톡스, 니모투주맙, PF-07260437, PF-07257876, PF-07062119, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오나르투주맙 오파투무맙, 올라라투맙, 오레고보맙, 파니투무맙, 펨브롤리주맙, 페르투주맙, 라코투모맙, 라무시루맙, 릴로투무맙, 리툭시맙, 실툭시맙, 타발루맙, 토실리주맙, 토무조툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 잘루투무맙, 자놀리무맙 또는 제노쿠투주맙이다.

[0234] "항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate)"("ADC")라는 용어는 특히, 예를 들어, 트라스투주맙 엠탄신, 팜-트라스투주맙 데룩스테칸-닉키(fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)(Enhertu®), 트라스투주맙 듀오카마진, 디시타마브 베도틴, 라디라투맙 베도틴(SGN-LIV1A으로도 알려져 있음), 데파툭시주맙 마포도틴, SN-38 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체와 같은 ADC 화합물을 지칭한다.

[0235] "안티센스 분자(antisense molecule)"라는 용어는 특히 mRNA, 바이러스 RNA, 또는 다른 RNA 종과 같은 표적 RNA 분자에 대한 서열 상보성을 함유하고, 서열-특이적 결합 후 이들의 표적 RNA의 기능을 억제하는 올리고뉴클레오티드 분자의 여러 부류를 지칭한다. 안티센스 분자는 안티센스 올리고데옥시리보뉴클레오티드(ODN), 즉 단일 가닥 DNA 분자, 작은 간섭 RNA(siRNA) 분자, 리보자임, DNA자임 및 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체 중에서 선택될 수 있다.

[0236] 본 발명의 맥락에서, "무반응자(non-responder)" 또는 "내성(resistant)"은 암 치료, 특히 본 명세에서 확인된 바와 같은 암의 통상적인 치료에 반응하지 않는 대상체의 표현형을 의미하며, 즉 종양의 부피가 실질적으로 감소하지 않거나, 대상체에서 암의 증상이 완화되지 않거나, 암이 진행되며, 예를 들어, 종양의 부피가 증가하고/하거나 종양이 국소 또는 원격 전이를 생성한다. "무반응자" 또는 "내성"이라는 용어는 또한 암으로 사망할 수 있는 대상체의 표현형을 의미한다.

[0237] 본 발명의 맥락에서, "반응자(responder)" 또는 "민감성(sensitive)"은 암 치료, 특히 본 명세서에 정의된 바와 같은 암의 통상적인 치료에 반응하는 환자의 표현형을 의미하며, 즉 종양의 부피가 감소되거나, 환자의 증상 중 적어도 하나가 완화되거나, 또는 암의 발달이 중단되거나, 지연된다.

[0238] 본 발명의 맥락에서, 암 치료에 반응하는 대상체는, 본 명세서에 기술된 방법으로는 암 치료에 민감한 것으로 식별되지 않은 환자에 비해, 일반적으로 더욱 더 긴 무병 생존(disease free survival)("DFS") 또는 무전이 생존(metastasis free survival)("MFS") 기회를 갖는 대상체이다. 바람직한 실시형태에서, 암 치료에 반응하는 대상체는 완전히 치료될(완치될) 대상체이며, 즉 암에 대해 생존할 대상체이다[검출되거나 측정된 파라미터(예를 들어, 본 명세서에 개시된 유전자의 발현 생성물)는 "전체 생존"(OS)에 유익한 영향을 미친다].

[0239] 본 발명의 맥락에서, 병리학적 완전 반응(pathological complete response)("pCR")이라는 용어는, 종양 크기가 항암 치료 하에, 일반적으로 네오아쥬번트(neoadjuvant) 호르몬 요법 후에, 극적으로 감소하며, 이후 수술가능(수술에 의한 치료 가능)하게 되거나 검출 불가능해지는 것을 의미한다.

[0240] 본 발명의 맥락에서, "진행성 질환(progressive disease)"이라는 용어는 치료 시작 이후 종양 크기 또는 종양 확산이 적어도 20% 증가한 것을 의미한다. 즉, 스캔 결과 종양의 크기가 원래 측정된 것보다 20% 더 큰 경우, 진행성 질환이라고 할 수 있다.

[0241] 환자를 특성화하는 데 사용되는 "일차 내분비 내성(primary endocrine resistance)" 또는 "일차 호르몬 내성(primary hormonal resistance)"이라는 용어는 처음 2년 이내에 아쥬번트 호르몬 치료를 받은 환자의 재발, 또는 전이성 환경에서의 1차(first-line) 호르몬 요법을 받은 후 처음 6개월 이내의 진행성 질환을 의미한다.

[0242] 환자를 특성화하는 데 사용되는 "2차 내분비 내성(secondary endocrine resistance)" 또는 "2차 호르몬 내성(secondary hormonal resistance)"이라는 용어는 2년 후 아쥬번트 호르몬 요법에 대한 환자의 재발, 아쥬번트 요법 완료 후 처음 12개월 이내에 환자의 재발, 또는 전이성 환경에서 내분비 요법 시작 후 6개월째의 진행성 질환을 의미한다.

[0243] "조기 재발(early relapse)"이라는 용어는 아쥬번트 내분비 요법에서 12개월 이내에 재발이 발생하는 것을 의미한다.

[0244] "만기 재발(late relapse)"이라는 용어는 아쥬번트 요법에서 12개월 이후에 재발이 발생하는 것을 의미한다.

[0245] "샘플(sample)"이라는 용어는 하나 이상의 관심 성분을 포함하는 물질 또는 물질의 혼합물을 의미한다. 대상체로부터 얻은 시료는 생체 내(*in vivo*) 또는 현장에서(*in situ*) 획득, 도달 또는 수집된 생물학적 조직 또는 체액 유래의 시료를 포함하여 대상체로부터 얻은 샘플을 의미한다. 샘플은 전암성 또는 암 세포나 조직을 포함하는 대상의 영역이나 대상의 다른 조직이나 체액에서 얻을 수 있다. 이러한 샘플은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 포유동물로부터 분리된 장기, 조직, 분획 및 세포일 수 있다. 예시적인 샘플에는 림프절, 전혈, 부분 정제된 혈액, 혈청, 혈장, 골수, 및 말초 혈액 단핵 세포("PBMC")가 포함된다. 샘플은 조직 생검일 수도 있다. 예시적인 샘플에는 또한 세포 용해물, 세포 배양물, 세포주, 조직, 기관, 생물학적 체액, 혈액 샘플, 소변 샘플 등이 포함된다.

[0246] 샘플은 바람직하게는 종양 세포 또는 종양성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA를 포함한다. 종양 DNA는, 예를 들어, 무세포(cell-free) DNA("cfDNA") 또는 순환 종양(circulating tumor) DNA("ctDNA")일 수 있다. cfDNA는, 예를 들어, 대상체의 혈액 샘플에서 발견될 수 있다. ctDNA는, 예를 들어, 대상체의 혈장 샘플에서 발견될 수 있다.

[0247] 대상체의 샘플에는 *ESR1* 유전자의 여러 복사본(copy)이 있을 수 있다. 이러한 복사본은 야생형 및/또는 돌연변이 ERa 단백질을 코딩할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, *ESR1* 돌연변이를 갖는 대상체로부터의 샘플은 또한 야생형 *ESR1* 유전자 및/또는 야생형 ERa 단백질의 하나 이상의 복사본을 가질 수 있다.

[0248] 수치적으로 정의된 파라미터를 수정하는 데 사용되는 용어 "약(about)"은 파라미터가 해당 파라미터에 대해 명시된 수치 값보다 최대 10% 높거나 낮을 수 있음을 의미한다. 예를 들어, "약 5 mg"의 용량은 5 mg±10%를 의미하며, 즉 용량은 4.5 mg과 5.5 mg 사이에서 달라질 수 있다.

[0249] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 화합물, 조합물 또는 조성물의 "유효 투여량(effective dosage)" 또는 "유효량(effective amount)"은 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 질환 발병 중에 나타나는 이의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하는, 임의의 하나 이상의 유익하거나 원하는 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다.

[0250] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 화합물 또는 약제학적 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 질환 발병 중에 나타나는 이의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하는, 임의의 하나 이상의 유익하거나 원하는 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다.

[0251] 치료 용도의 경우, "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료되는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 투여되는 화합물 또는 조합물의 양을 의미한다. 암 치료와 관련하여, 치료학적 유효량은 (1) 종양의 크기를 감소시키고, (2) 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 둔화, 바람직하게는 중단)시키고, (3) 종양 성장 또는 종양 침입을 어느 정도 억제(즉, 어느 정도 둔화, 바람직하게는 정지)시키고, (4) 암과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상을 어느 정도 완화(또는 바람직하게는 제거)시키고, (5) 질병을 치료하는 데 필요한

다른 약물의 복용량을 감소시키고/거나, (6) 다른 약물의 효과 강화시키고/거나, (7) 환자의 질환 진행을 지연시키는 효과를 나타내는 양을 의미한다.

[0252] 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물, 조합물 또는 약제학적 조성물의 유효 투여량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효 투여량은 다른 약물, 화합물, 조합물 또는 약제학적 조성물과 연계하여 달성될 수도 있고 달성되지 않을 수도 있다.

[0253] 본 명세서에 사용된 "약제학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 유기체에 심각한 자극을 일으키지 않고 활성 화합물 또는 치료제의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체, 부형제 또는 희석제를 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 임의의 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 담체 및/또는 부형제의 선택은 특정 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 투여 제형(dosage form)의 특성과 같은 요인에 크게 좌우될 것이다. 적합한 약학적 담체에는 불활성 희석제 또는 충전제, 물, 및 다양한 유기 용매(예컨대 수화물 및 용매화물)가 포함된다. 약제학적 조성물은, 필요한 경우, 향미제, 결합제, 부형제 등과 같은 추가 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제를 전분, 알긴산 및 특정 복합 규산염과 같은 다양한 붕해제 및 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용할 수 있다. 부형제의 예에는, 제한됨이 없이, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당 및 전분 유형, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 또한 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨 및 활석과 같은 윤활제가 정제화 목적으로 종종 사용된다. 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에도 사용될 수 있다. 따라서, 물질의 비제한적인 예에는 락토오스 또는 유당(milk sugar) 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 경구 투여를 위해 수성 현탁액 또는 엘릭서가 필요한 경우, 그 안의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 필요한 경우, 유화제 또는 현탁화제, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이들의 조합과 같은 희석제와 함께 조합될 수 있다.

[0254] 본 명세서에 사용된 용어 "병용(combination)" 또는 "병용 요법(combination therapy)"은 본 발명의 병용 요법의 각 치료제를 단독으로, 또는 약학적 조성물 또는 약제의 형태로 순차적으로, 병용하여, 또는 동시에 투여하는 것을 의미한다.

[0255] 본 명세서에 사용된 용어 "순차적(sequential)" 또는 "순차적으로(sequentially)"는 본 발명의 조합 요법의 각 치료제를, 단독으로 또는 의약 형태로, 차례로 투여하는 것을 의미하며, 여기서 각 치료제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 순차 투여는 조합 요법에서 치료제가 상이한 투여 형태일 때 특히 유용할 수 있는데, 예를 들어, 한 제제는 정제이고 다른 제제는 멸균 액체이고/이거나, 제제는 상이한 투약 일정에 따라 투여되며, 예를 들어, 한 제제는 매일 투여되고, 두 번째 제제는 매주와 같이 덜 자주 투여된다.

[0256] 본 명세서에 사용된 용어 "병용하여(concurrently)"는 본 발명의 조합 요법에서 각 치료제를 단독으로 또는 별도의 약제로 투여하는 것을 의미하며, 제1 치료제 투여 직후에 제2 치료제가 투여되고, 치료제는 임의의 순서로 투여된다. 바람직한 실시형태에서 치료제들은 동시에 투여된다.

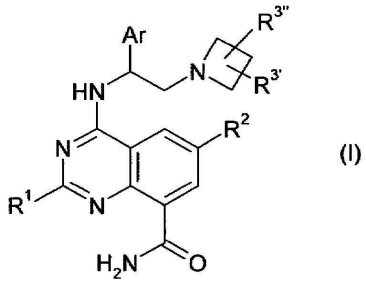
[0257] 본 명세서에 사용된 용어 "동시(simultaneous)"는 본 발명의 병용 요법의 각 치료제를 동일한 약제로 투여하는 것을 의미한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 병용 요법은 치료의 다양한 단계 동안 대상체에게 유용하게 투여될 수 있다.

[0258] 본 명세서의 방법, 조합물 및 용도 각각의 일부 실시형태에서, 조합 요법은 이전에 치료받지 않은, 즉 치료 경험이 없는 대상체에게 투여된다.

[0259] 본 명세서의 방법, 조합물 및 용도 각각의 일부 바람직한 실시형태에서, 조합 요법은 본 명세서에서 확인된 바와 같은 항암제를 사용한 적어도 1회의 선행(prior) 요법 후 지속되는 반응을 달성하는데 실패한 대상체, 즉 치료 경험 대상체에게 투여된다.

[0260] **퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물**

[0261] 본 발명의 맥락에서, 특히 호르몬 의존성 질환, 특히 본 명세서에 기술된 암, 바람직하게는 유방암의 치료에 유용한 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물은 하기 화학식 (I)로 정의되는 화합물, 및/또는 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 임의의 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이다:

[0262]  (I) ,

[0263] 여기서:

[0264] R^1 은 H 또는 LA이고;

[0265] R^2는 Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, $CONH_2$ 또는 A이고;

[0266] $R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, LA 또는 Hal이고;

[0267] Ar은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 N, O 및/또는 S 원자와 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, A, Art, OH, SH, OA, O(Ar1), NH_2, NHA, NH(Ar1), NA_2> NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONH(Art), $CONA_2$, NHCOA, NHCO(Art), NHCONHA, NHCONH(Art), $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, $NHSO_2(Ar1)$, COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, $SO_2(Ar1)$ 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 여기서 고리 N-원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 바이사이클릭 방향족 사이클의 경우, 두 고리 중 하나는 부분적으로 포화될 수 있고;

[0268] Ar1은 0, 1, 2 또는 3개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6개의 골격 원자를 갖는 모노사이클릭 방향족 호모사이클 또는 헤테로사이클이고, 비치환되거나 또는 서로 독립적으로, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, $SO_2(1A)$ 및/또는 SO_2Hal로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며;

[0269] A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 또는 환형 알킬이고, 여기서 1 또는 2개의 CH_2 그룹은 O 또는 S 원자로 대체되고/되거나 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 1-3개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있으며, 여기서 1 또는 2개의 CH_3 그룹은 OH, SH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NHCOOH, $NHCONH_2$ 또는 CN으로 대체될 수 있고;

[0270] LA는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 선형 알킬이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 H 원자는 Hal, 예를 들어, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸로 대체될 수 있고;

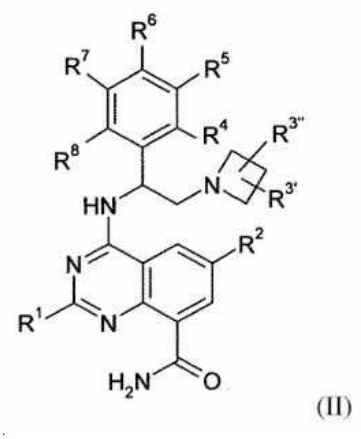
[0271] Hal은 F, Cl 또는 Br, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 F이다.

[0272] A는 바람직하게는 메틸, 뿐만 아니라 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 뿐만 아니라 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1 ,1-, 1 ,2- 또는 2.2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1.3-, 2, 2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필을 나타낸다.

[0273] A는 추가로 바람직하게는, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 또는 tert-부톡시와 같은, 1개 또는 2개의 CH_2 그룹이 O 또는 S 원자로 대체될 수 있고, 및/또는 NH, N(LA), CONH, NHCO 또는 -CH=CH- 그룹으로 대체될 수 있고, 및/또는 1-3개의 H 원자가 F 및/또는 Cl로 대체될 수 있는, 상기 정의된 것과 같은 알킬을 나타낸다.

[0274] 바람직한 실시형태에서, 신규한 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물은 하기 화학식 (II), 및/또는 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성

체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체에 의해 추가로 정의된다:



(II)

[0275]

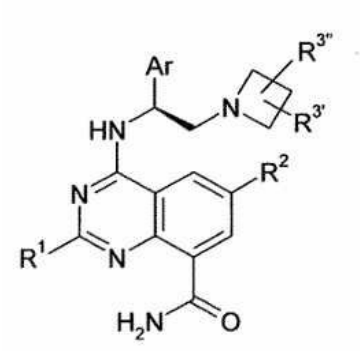
[0276] 상기 식에서:

[0277] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8은 독립적으로 H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, CONH(LA), $CON(LA)_2$, NHCO(LA), NHCONH(LA), $NHCONH_2$> $NHSO_2$(LA)(CO(LA), SO_2NH_2, SO_2(LA) 또는 SO_2Hal이고,

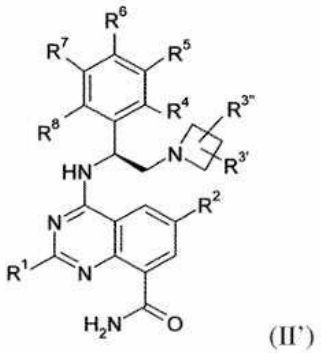
[0278] R^5, R^6은 이들이 결합되는 페닐기와 함께 9원 또는 10원 바이사이클릭 고리 시스템을 형성할 수 있고, 여기서 비-페닐(non-phenyl) 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 독립적으로 NH, O 또는 S로 대체될 수 있으며, 여기서 R^5 및 R^6에 의해 형성된 사이클은 비치환되거나 Hal 또는 LA에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,

[0279] R^5, R^6, R^7 중 하나는 AM, O(Ar1), NH(A), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), $NHSO_2$(Ar1), CO(Ar1) 또는 SO_2(Ar1)일 수 있으며, 한편 R^5, R^6, R^7 중 나머지 2개는 Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(A), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), $NHSO_2$(Ar1), CO(Ar1) 또는 SO_2(Ar1)이 아니며, 나머지 치환기는 화학식 (I)에 나타낸 의미를 갖는다.

[0280] 화학식 (I) 및 (II)의 보다 바람직한 실시형태에서, 중심 키랄 탄소 원자에서의 입체화학은 화학식 (I') 및 (II')에 나타낸 것과 같다:



(I')



(II')

[0281]

[0282] 일반적으로, 1번 이상 나타나는 모든 잔기는 동일하거나 다를 수 있으며, 즉, 서로 독립적이다. 위와 아래에서, 잔기 및 파라미터는 달리 명시적으로 나타내지 않는 한 화학식(I), 화학식(II), 화학식(I') 및 화학식(II")에 대해 나타낸 의미를 갖는다.

[0283] 화학식 (II) 및 (II')의 하위화학식 1 내지 12의 화합물이 더욱 바람직하며, 하위화학식1에서:

[0284] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8은 독립적으로 H, F, CI, Br, OH, LA, O(LA), CN, $C(Hal)_3$, $OC(Hal)_3$이고

[0285] 하위화학식2에서:

[0286] R^1, R^2는 H이고

[0287] 하위화학식3에서:

[0288] $R^{3'}$, $R^{3''}$은 독립적으로 H, OH 또는 F이고

[0289] 하위화학식4에서:

[0290] R^4, R^8 은 독립적으로 H, F 또는 CI이고

[0291] 하위화학식5에서:

[0292] R^5, R^7은 독립적으로 H, F, CI, Br, CN, 메톡시 또는 CF_3이고

[0293] 하위화학식6에서:

[0294] R^5, R^6은 이들이 결합되는 페닐 그룹과 함께 벤조-1,2-디옥솔릴을 형성하며, 이 중 두 개의 산소 원자를 연결하는 탄소 원자는 비치환되거나, 또는 F 또는 메틸로 일치환 또는 이치환될 수 있고

[0295] 하위화학식7에서:

[0296] R^6는 H, F, CI 또는 CF_3이고

[0297] 하위화학식8에서:

[0298] R^5, R^6는 독립적으로 H, F, CI, Br, 메틸, CHF_2 또는 CF_3이고

[0299] 하위화학식9에서:

[0300] R^1, R^2, $R^{3'}$, $R^{3''}$, R^4, R^7, R^8은 H이고

[0301] 하위화학식10에서:

[0302] R^1, R^2, $R^{3'}$, $R^{3''}$, R^4, R^7, R^8은 H이고,

[0303] R^5, R^6는 독립적으로 H, F, CI, Br, 메틸, CHF_2 또는 CF_3이고

[0304] 하위화학식11에서:

[0305] R^1, R^2 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, R^4, R^8은 H이고,

[0306] R^5는 Br, 메틸, CHF_2 또는 CF_3이고,

[0307] R^6는 F, Cl 또는 CF_3이고,

[0308] R^7은 H 또는 F이고

[0309] 하위화학식12에서:

[0310] R^1, R^2, R^4, R^8은 H이고,

[0311] $R^{3'}$은 F, 또는 메틸이고,

[0312] $R^{3''}$은 H이고,

[0313] R^5는 Br, 메틸, CHF_2 또는 CF_3이고,

[0314] R^6는 F, Cl 또는 CF3이고,

[0315] R^7은 H 또는 F이고,

[0316] 나머지 잔기는 화학식 (I)에 나타낸 것과 같은 의미를 갖는다.

[0317] 화학식(I), 화학식(II), 화학식(I') 및 화학식(II')은 하나 이상의 키랄성 중심을 가질 수 있다. 그에 따라 이들은 다양한 거울상 이성질체 형태로 나타날 수 있으며 라세미체 또는 광학 활성 형태일 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 이들 화합물의 광학 활성 형태(입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 및 부분입체이성질체에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물의 라세미체 또는 입체이성체의 약학적 활성이 다를 수 있으므로, 거울상이성체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 최종 생성물 또는 심지어 중간체는 해당 기술분야의 당업자에게 공지된 화학적 또는 물리적 방법에 의해 거울상이성질체 화합물로 분리될 수 있거나 심지어 합성시 그 자체로 사용될 수 있다.

[0318] 라세미 아민의 경우, 부분입체이성질체는 광학 활성 분리제(optically active resolving agent)와의 반응에 의해 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분리제의 예에는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산의 R 및 S 형태, 적절하게는 N-보호된 아미노산(예를 들어, N-벤조일프롤린 또는 N -벤젠술포닐프롤린), 또는 다양한 광학 활성 캄포르설폰산과 같은, 광학 활성 산이 있다. 또한 광학 활성 분리제(예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신, 셀룰로오스 트리아세테이트 또는 탄수화물의 기타 유도체 또는 실리카 겔에 고정된 키랄 유도 메타크릴레이트 폴리머)를 사용하여 크로마토그래피 거울상 이성질체 분리를 수행하는 것이 유리하다. 이러한 목적에 적합한 용리제는, 예를 들어, 82:15:3 비율의 헥산/이소프로판올/아세토니트릴과 같은 수성 또는 알코올성 용매 혼합물이다. 에스터 그룹(예를 들어, 아세틸 에스터)을 포함하는 라세미체를 분리하는 뛰어난 방법은 효소, 특히 에스테라제를 사용하는 것이다.

[0319] 본 발명의 화합물은 전구약물 화합물의 형태일 수 있다. "전구약물 화합물(prodrug compound)"은 생체 내의 생리학적 조건 하에서, 예를 들어, 각각이 효소적으로, 또는 효소 관여 없이 수행되는, 산화, 환원, 가수분해 등에 의해 본 발명에 따른 생물학적 활성 화합물로 전환되는 유도체를 의미한다.

[0320] 전구약물의 예는, 본 발명의 화합물 중의 아미노 그룹이 아실화, 알킬화 또는 인산화된 화합물, 예를 들어, 에이코사노일아미노, 알라닐아미노, 피발로일옥시메틸아미노이거나, 또는 하이드록실 그룹이 아실화, 알킬화, 인산화되거나 보레이트로 전환된 화합물, 예를 들어, 아세틸옥시, 팔미토일옥시, 피발로일옥시, 숙시닐옥시, 푸마릴옥시, 알라닐옥시이거나, 또는 카복실 그룹이 에스테르화 또는 아미드화된 화합물이거나, 또는 설프하이드릴 그룹이, 표적 및/또는 세포의 세포질에 선택적으로 약물을 전달하는, 담체 분자와 이황화 가교를 형성한 화합물, 예를 들어, 펩타이드이다. 이들 화합물은 공지된 방법에 따라 본 발명의 화합물로부터 생산될 수 있다. 전구약물의 다른 예는 본 발명의 화합물 중 카복실레이트가, 예를 들어, 알킬-, 아릴-, 콜린-, 아미노-, 아실옥시메틸에스터, 또는 리놀레노일-에스터로 전환되는 화합물이다.

[0321] 본 발명의 화합물의 대사산물도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0322] 본 발명의 화합물 또는 이들의 전구약물의 호변이성질체, 예를 들어 케토-에놀 호변이성질체가 발생할 수 있는 경우, 개별 형태, 예를 들어 케토 또는 에놀 형태는 개별적으로 그리고 임의의 비율의 혼합물로서 함께 청구된다. 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체, 시스/트랜스 이성질체, 형태이성체(conformers) 등에도 동일하게 적용된다.

[0323] 원하는 경우, 이성질체는 당업계에 잘 알려진 방법, 예를 들어 액체 크로마토그래피로 분리될 수 있다. 예를 들어, 키랄 고정상을 사용하여, 거울상 이성질체에도 동일하게 적용된다. 추가로, 거울상이성질체는 부분입체이성질체로 전환, 즉 거울상이성질체적으로 순수한 보조 화합물과의 커플링, 이어서 생성된 부분입체이성질체의 분리 및 보조 잔류물의 절단을 통해 단리될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물의 임의의 거울상이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용하는 입체선택적 합성으로부터 얻어질 수 있다.

[0324] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 형태일 수 있다.

[0325] "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salts)"이라는 용어는 무기 염기 또는 산과 유기 염기 또는 산을 포함하여 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 그룹을 함유하는 경우, 본 발명은 또한 이의 상응하는 약제학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염, 특히 이들의 약제학적으로 이용가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성 그룹

을 함유하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에 따라, 예를 들어, 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 암모늄 염으로 사용될 수 있다. 이러한 염의 보다 정확한 예에는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 또는 암모니아 또는 예를 들어, 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산과 같은 유기 아민과의 염이 포함된다. 하나 이상의 염기성 그룹, 즉 양성자화될 수 있는 그룹을 함유하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에 따라 무기산 또는 유기산과의 부가염 형태로 사용될 수 있다. 적합한 산의 예에는 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산 산, 말레산, 말산, 설파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당업자에게 공지된 기타 산이 포함된다. 본 발명의 화합물이 분자 내에 산성 그룹과 염기성 그룹을 동시에 함유하는 경우, 본 발명은 언급된 염 형태 이외에 내부 염 또는 베타인(양쪽성이온)도 포함한다. 각각의 염은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 이들을 용매 또는 분산제 중에서 유기 또는 무기 산 또는 염기와 접촉시키거나, 또는 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 얻을 수 있다. 본 발명은 또한, 낮은 생리학적 적합성으로 인해 약제(pharmaceuticals)에 사용하기에 직접적으로 적합하지 않지만, 예를 들어 화학 반응을 위한 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는, 본 발명의 화합물의 모든 염을 포함한다.

[0326] "약제학적으로 허용가능한 용매화물(pharmaceutically acceptable solvates)"이란 용어는 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하는 약제학적으로 허용가능한 용매가 부가된 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정성 고체 상태에서 고정된 몰비의 용매 분자를 가두어, 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물, 예를 들어, 일수화물 또는 이수화물이다. 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올레이트, 예를 들어, 메탄올레이트 또는 에탄올레이트이다. 용매가 에테르인 경우, 형성된 용매화물은 에테레이트, 예를 들어, 디에틸 에테레이트이다.

[0327] 따라서, 다음 항목도 본 발명에 따른다:

[0328] a) 모든 비율의 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 상기 화합물의 모든 입체이성질체 또는 호변이성질체,

[0329] b) 상기 화합물의 전구약물, 또는 이들 전구약물의 입체이성질체 또는 호변이성질체,

[0330] c) (a) 및 (b)에 언급된 화합물 및 항목의 약제학적으로 허용가능한 염,

[0331] d) (a), (b) 및 (c)에 언급된 화합물 및 항목의 약제학적으로 허용가능한 용매화물.

[0332] 상기 및 하기의 화합물에 대한 모든 언급은 이들 항목, 특히 화합물의 약제학적으로 허용가능한 용매화물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0333] 본 발명의 맥락에서, 바람직한 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물은 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(또한 본 명세서에는 "M2698"로도 식별됨)이다.

[0334] 본 발명에 사용되는 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 예컨대 상기 정의된 화학식 (I), (II), (I') 및 (II')의 화합물, 바람직하게는 M2698은 국제 특허 출원 WO2012/69146, "*퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘*"에 더 상세히 기술되어 있다. 당업자는 이들 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물의 합성에 관해 이 특허 출원을 참조할 수 있다.

[0335] 본 발명은 또한 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 M2698을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정의 실시형태에서, 조성물은 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 M2698, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함한다.

[0336] **추가 치료제, 바람직하게는 항암제**

[0337] 위에서 교시된 바와 같이, 바람직한 양태에서, 조합물 또는 조성물은, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물에 추가하여, 특히 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체에 추가하여, 적어도 하나의 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제를 포함한다.

[0338] 바람직한 실시형태에서, 적어도 하나의 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제는 본 명세서의 "정의" 섹션에 기술

된 바와 같은 항종양제, 신호 전달 억제제 또는 이들의 혼합물이다.

[0339] 본 발명의 조합물 또는 조성물은 하나 이상의 추가적인 별개의 치료제, 바람직하게는 항암제(본 명세에서는 제제 (c)로도 식별됨), 예컨대 특히 본 명세서의 "정의 부분"에 기술된 바와 같은 내분비/호르몬 치료제, 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 소분자, 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체(ADC) 및 안티센스 분자, 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 항종양제, 소분자, 성장 인자 수용체 제제, 항체 또는 이의 단편, 항체-약물 접합체(ADC) 또는 안티센스 분자를 포함할 수 있으며, 여기서 양은 함께 암을 치료하는데 효과적인 양이다.

[0340] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는 아베마시클립(LY2835219), 아비라테론, 아비라테론 아세테이트, 아비베르티닙, 아칼라브루티닙, 아클라루비신, 알데스류킨(IL-2), 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아파티닙 디말레에이트, 아피목시펜, 아퓨레서팁, 알렉티닙, 알렘투주맙, 알트레타민, 알모네르티닙, 알로이신 A, 알로이신 B, 알페리십, 알스터폴론, 아미포스틴, 암세네스트란트(SAR439859), 아멜리무맙, 아미노글루테티미드, 아미노푸르발라놀, 아나스트로졸, 아미반타맙, 아팔루타마이드, 아파지쿠온, 아프레피탄트, 삼산화비소, 아르족시펜, 아스파라기나제(페가스파르가제), 아테졸리주맙, 아토르바스타틴(카듀엣, 리피토, 립코젯), 아바프리티닙, 아벨루맙, 악시카브타진 실로류셀, 악시티닙, 아자시티딘, 아자티오프린, 아제노세르팁(ZN-c5), 바제독시펜, 벨리노스타트, 벤다무스틴 염산염, 베바시주맙, 벡사로텐, 비칼루타마이드, 비미라리십, 비니메티닙(멕토비(Mektovi) 또는 ARRY-162), 비로시클립(XZP 3287), 블레오마이신 황산염, 블리나투모맙, 보헤민, 보레스트란트, 보르테조밉, 보루세르팁, 보수티닙, 브렌툭시맙 베도틴, 브리가티닙, 브리라네스트란트(GDC-0810), 부팔리십(BKM120), 부술판, 부티로락톤, 카바지탁셀, 카보잔티닙-s-말레이트, 칼라스파가제 펨골-mknl, 카미제스트란트(AZD9833), 카페시타빈, 카피바세르팁(AZD5363), 카플라시주맙-yhdp, 카프마티닙 염산염, 카보쿠네, 카보플라틴, 카필조밉, 카무스틴, 세미플리맙-rwlc, 셀레콕시브, 셀레콕시브 유도체, 세미플리맙, 세리티닙, 세툭시맙, 클로람부실, 클로르메틴, 실렌기타이드 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 코비메티닙, 코판리십 염산염, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다브라페닙 메실레이트, 다카르바진, 다코미티닙, 닥티노마이신, 닥톨리십 토실레이트, 달피시클립(SHR-6390), 다라투무맙, 다라투무맙 및 히알루로니다제-fihj, 다베포에틴 알파, 다롤루타미드, 다사티닙, 다우노루비신 염산염, 데시타빈, 데피브로티드 나트륨, 데가렐릭스, 데닐류킨, 데파툭시주맙 마포도틴, 데토르세르팁, 디프티톡스, 데노수맙, 덱사메타손, 덱스라족산 염산염, 디클로로아세테이트, 디나시클립, 디누툭시맙, 디시타맙 베도틴(RC48-ADC), 도세탁셀, 도르다비프론(ONC-201), 도비티닙, 독소루비신 염산염, 드롤록시펜, 두르발루맙, 두벨리십, 엘라세스트란트, 엘로투주맙, 엘타넥서, 엘트롬보팍 올라민, 엘라나타맙, 에마팔루맙-Izsg, 엘타넥서(KPT-8602), 에나시데닙 메실레이트, 엔코라페닙, 엔포르투맙 베도틴-ejfv, 엔독시펜, 엔트렉티닙, 엔잘루타마이드, 엔자스타우린, 에페르티닙, 에피루비신 염산염, 에포에틴 알파, 엡타플라틴, 에르다피티닙, 에리불린 메실레이트, 에를로티닙 염산염, 에토포시드, 에토포시드 인산염, 에베로리무스, 엑세메스테인, 파드로졸, 페드라티닙 염산염(필그라스팀®), 플라보피리돌, 플록수리딘, 플루다라빈 인산염, 플루오로우라실, 5-플루오로우라실, 플루타미드, 포르메스테인, 포스브레타불린, 포스타마티닙 디소듐, 포테무스틴, 풀베스트란트, 게피티닙, 젬시타빈 염산염, 젬투주맙 오조가미신, 진저레논, 길테리티닙 푸마르산염, 기레데스트란트(GDC9545), 글라스데깁 말레에이트, 글루카르피다제, 글루포스파미드, 고세렐린 아세테이트, 그라니세트론, 그라니세트론 염산염, 히스트렐린, 하이드록시우레아, 이브투모맙 티욱세탄, 이브루티닙, 이코티닙, 이다루비신 염산염, 이델라리십, 이독시펜, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이미퀴모드, 임프로설판 토실레이트, 인디루빈, 인디루빈-3'-모녹심, 인피그라티닙(BGJ398), 이노투즈맙 오조가미신, 인터페론 알파-2b 재조합체, 인터페론 감마, 이오벤구안 I-131, 이파타세르팁, 이필리무맙, 이리노테칸 염산염, 이사툭시맙-irfc, 이보시데닙, 익사베필론, 익사조밉 구연산염, 켄파울론, 케토코나졸, 라디라투맙 베도틴(SGN-LIV1A로도 알려져 있음), 란레오티드 아세테이트, 라파티닙 디토실레이트, 라디라투맙 베도틴(SGN-LIV1A), 라로트렉티닙 설페이트, 라로티닙, 라로트렉티닙, 라소폭시펜, 레이저티닙, 레날리도마이드, 렌바티닙 메실레이트, 레트로졸, 레로시클립(G1T38), 류코보린 칼슘, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 리피라페닙, 로바플라틴, 로무스틴, 로나파르닙, 로라티닙, 루시타닙, 루르비넥테딘, 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효증제, 마리조밉, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 멜팔란 염산염, 메르캅토퓨린, 메리올린 3, 메토트렉세이트, 미도스타우린, 밀시클립, 밀테포신, 미토브로니톨, 미토락톨, 미리플라틴 수화물, 미란세르팁, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론 염산염, 모보세르티닙, 모가물리주맙, 모가물리주맙-kpkc, 모네판텔, 목세투모맙 파수도톡스-tdfk, 나쿼티닙, 나라자시클립(ON123300), 나자르티닙, 네시투무맙, 네다플라틴, 넬라라빈, 네라티닙 말레에이트, 닐로티닙, 닐루타마이드, 니모투주맙, 니무스틴, 니라파립 토실레이트 일수화물, 니볼루맙, 오비누투주맙, 옥트레오티드, 오파투무맙, 올라파립, 올라라투맙, 올무티닙, 올로무신, 올로무신 II, 오마세탁신 오메페숙시네이트, 오미팔리십, 오모믹, 온단세트론 염산염, 오나타세르팁, 오시머티닙 메

실레이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 알부민 안정화 나노입자 제제, 팔보시클립(Ibrance, PD-0332991 또는 PF-00080665), 팔리페르민, 팔리포스파마이드, 팔로노세트론 염산염, 파미드로네이트 디소듐, 파니투무맙, 파노비노스타트, 팍살리십, 파조파닙 염산염, 페가스파가제, 페그필그라스팀, 페그인터페론 알파-2b, 펨브롤리주맙, 페메트렉시드 이나트륨, 페미가티닙, 페르투주맙, 페시다르티닙 염산염, 픽틸리십(GDC0941), 피마세르팁, 피페라지닐-피리미딘 유도체(PF-4708671, PF-4708671), 플레릭사포, 피코플라틴, 피핀독시펜, 피포브로만, 플리카마이신, 폴라투주맙 베도틴-piiq, 포말리도마이드, 포나티닙 염산염, 프랄세티닙, 포지오티닙, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, 프랄세티닙, 프로카르바진 염산염, 프로프라놀롤 염산염, 푸르발라놀 A, 푸르발라놀 B, 라듐 223 이염화물, 피로티닙, 랄록시펜 염산염, 라무시루맙, 라니무스틴, 라파마이신 유사체, 라스부리카제, 라불리주맙-cwvz, 재조합 인터페론 알파-2b, 레파메티닙, 레고라페닙, 리바비린, 리보시클립(LEE-011), 리다포롤리무스, 린토데스트란트, 리프레티닙, 리툭시맙, 롤라피탄트, 리비시클립 염산염(P276-00), 로니시클립, 로미뎁신, 로미플로스팀, R-로스코비틴, 루카파립 캄실레이트, 룩소리티닙 인산염, 사시투주맙 고비테칸-hziy, 사파니세르팁, 사피티닙, 사트라플라틴, 셀라티닙, 셀리넥서, 셀퍼카티닙, 셀루메티닙 황산염, 스트렙토마이세스 sp OA293, 스트렙토조신, 실툭시맙, 시푸류셀-t, 소나리십, 소니데깁, 시롤리무스, 시로티닙, 소마토스타틴(파시레오타이드), 소라페닙 토실레이트, 스트렙토마이세스 종 OA293, 스트렙토조신, 수니티닙, 타그락소푸스프-erzs, 탈라조파립 토실레이트, 탈리모겐 라헤르파렙벡, 타목시펜, 타제메토스타트 하이드로브로마이드, 텔로트리스타트, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테포티닙, 테세바티닙, 테세탁셀, 테스토락톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, ThioTEPA(N,N'N'-트리에틸렌티오포스포르아미드), 티피파르닙, 티프라실, 티사겐르클레우셀, 토실리주맙, 토무조툭시맙, 토포테칸 염산염, 토레미펜, 토시투모맙, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu®), 트라스투주맙 듀오카르마진(SYD985), 트라스투주맙 및 히알루로니다제-오이스크(Herceptin Hylecta™), 트라스투주맙 엠탄신, 트레오술판, 트리라시클립(GTI128), 트리플루리딘 및 티피라실 염산염, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 트로포스파마이드, 투카티닙, 울릭세르티닙, 업로서팁(GSK2141795), 우라무스틴 발루비신, 반데타닙, 바리티닙, 베무라페닙, 베네토클락스, 빈블라스틴, 빈블라스틴 황산염, 빈데신, 빈크리스틴 황산염, 빈플루닌, 비노렐빈 주석산염, 비스모데깁, 비스톤우리딘(우리딘 트리아세테이트), 비투세르팁, 보리노스타트, 보로졸, 보루시클립, 자일로시딘, 인리티닙, 자누브루티닙, 지브-애플리버셉트, 제노쿠투주맙, 지브-애플리버셉트(Zaltrap®), 조타티핀, 졸레드론산, 조리페르티닙, 조타티핀, A77 1726(레플루노미드의 활성 대사산물), ABBV-075, ABBV-744, ABP-1119, ABP-1130, AD80/AD81, AG024322, AG-101, AI-6802, AL-5880S, AL-58922, ALM-301, AM-105, AMX-3009, APL-1898, ARQ-751, ARV-471, ASK-120067, ASN-007, AST-2818, ASTX-029, AT-13148, AT7519, ATG-017, AUM-302, AZ6197, AZD4547, AZD5153, AZD5438, AZD5597, AZD8055, AZD9496, BAY-1125976, BAY-1163877, BAY-2476568, BAY-293, BBP-398, BBT-176, BDTX-189, BEBT-108, BEBT-109, BH-2922, BI-1701963, BI-3406, BI-4020, BIERKi, BLU-222, BLU-4810, BMS-387032, BMS-SCH, BMX-002, BO-1978, BPI-15086, BPI-27336, BPI-7711, BR790, BX795, BX912, C-005, CA-102, CA-103, CC-115, CC-223, CC-90003, CK-101, CLM-29, CLM-3, CMAB-017, COTI-2, CR-13626, CSHEGF-29, CT-365, CYC065, D-0316, D-0502, DBPR-112, DC-120, DFN-S29, DGD-I202, DHM-ZS, DS-2087b, DTRMWXHS-12, DZD-9008, EO-1001, ERAS-007, ERAS-601, ES-072, ETH-155008, ETS-001, FCN-411, FCN-437c, FHND-9041, FL772, FLAG-001, FLAG-003, FmAb-2, FP-208, FS-115, FT-I S18, FXY-1, GB-263, GC-1118A, GDC-0927, GLR2007, GSK470, HA-12128, HBI-2376, HEC-68498, HH-2710, HMPL-295, HMPL-309, HMPL-813, HS-627, H3B-6545, IACS-13909, I-BET151, I-BET762, ICP-189, INCB054329, IPA3, IPN-ERK, JAB-3068, JAB-3312, JMT-101, JNJ-7706621, JQ1, JRF-103, JRF-108, JRP-890, JRP-890, JS-111, JSI-1187, JX06, JZB-29, KBP-5209, KNP-501, KO-947, KS-99, KU-004, LL-191, LSZ102, LTT462, LXI-15029, LY2503029, LY2584702, LY2780301, LY3214996, LY3484356, LYS6K2, MO74-2865, MCLA-129, MCLA-158, MDC-22, ME-344, MK-0752, MK-2206, MK-8353, MP 0274, mRX-7, MS417, MTX-211, MVC-101, NISC-6, NRC-2694, NSC-765844, NT-004, NT-113, NVP-LCQ19, OBX-1012, OP-1250, ORIC-114, OSI-027, OSU-03012, OSU-53, OT-043, OTX015, PB-357, PF-06821497, PF-06873600, PF-07062119, PF-07104091, PF-07220060, PF-07257876, PF-07260437, PF-07265028, PF-07284 892, PF-0779954, PF-4708671, PHA-793887, PHT-427, PQR-514, PTX-200, PTX-367, QL-1 105, QL-1203, QR-213, R-CR8, RG6171, RGB286147, RGB-286638, RLY-1971, RMC-4550, RMC-4630, RMC-5552, RMC-5845, Ro4584820, RVX-208, RX-0201, RX-0301, RXDX-105, RX-SHP2i, SAH-EJ1, SBF1, SCH772984, SCT-200, SDGR-5, SH3809, SHP099, SHR9549, SI-2, SJ432, SKLB-1028, SKLB-1206, SN-202, SN-38, SPH-118811, SPR-965, SRX-3177, SYN-004, TAM-03,TAS-117, TAS-6417, TAS-ASTX, TG02, TGRX-360, TK216, TNO-155, TQB3303, TQB-3804, UBP-1215, VRN-071918, VRN-6, VS-6766, WBP-297, WJ-13404, WSD-0922,WXFL-10030390, X-37-SHP2, XP-105, XZP-5809, YZJ-0318, ZK304709, ZNE-4, ZR-2002, ZSP-0391, ZW49, 10Z-히메니알디신, 5-아이오도-인디루빈-3'-모녹심 또는 유리 염기, 및 상기 한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호

변이성질체 형태 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가 항암제는 사무라시클립(CT7001 또는 ICE0942로도 알려져 있음)일 수도 있다.

[0341] 바람직한 양태에서, 추가 항암제는 본 명세서에서 위에 열거된 화합물의 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 목록은 아파티닙 디말레에이트, 브리가티닙, 세툭시맙, 에를로티닙 염산염, 게피티닙, 이코티닙, 시머티닙, 피마세르팁 및/또는 테포티닙을 포함하지 아니한다.

[0342] **약제학적 조성물 및 조합물**

[0343] "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)"은 활성 성분으로서 본 명세서에 기술된 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물, 호변이성질체, 수화물 또는 전구약물 중 하나 이상과 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 2종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다.

[0344] 따라서, "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)"은 일반적으로 하나 이상의 활성 성분, 담체를 구성하는 하나 이상의 불활성 성분을 비롯하여 임의의 둘 이상의 성분의 조합, 복합화 또는 결합(aggregation)으로부터, 또는 하나 이상의 성분의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분의 다른 유형의 반응이나 상호작용으로부터, 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물을, 일반적으로 치료 유효량으로, 바람직하게는 적어도 (a) 화학식 (I)의 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 예컨대 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(또는 모든 비율의 이들의 혼합물 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체) 및 (b) 별개의 치료제, 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 혼합하여 만들어 지는 임의의 조성물을 포괄한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 하나 이상의 다른 화합물, 예컨대 본 발명의 하나 이상의 추가 치료제, 바람직하게는 항암제("(c)"), 또는 전구약물 화합물 또는 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암에 대해 활성을 갖는 기타 공지된 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0345] 본 발명의 (약제학적) 조합물 또는 약제학적 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근육내, 및 정맥내 포함), 안구(안과), 폐(비강 또는 협측 흡입), 또는 비강 투여에 적합한 조합물 및 조성물을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 치료되는 상태(들)의 성질과 중증도, 그리고 활성 성분의 성질에 따라 달라질 수 있다. 이들은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있으며 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0346] (약제학적) 조합물 또는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 환제, 산제, 서방형 제제, 용액 또는 현탁액과 같은 경구 투여용으로, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀젼과 같은 비경구 주사용으로, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여용으로, 좌약과 같은 직장 투여용으로 적합한 형태일 수 있다.

[0347] 예시적인 비경구 투여 형태에는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액이 포함된다. 이러한 투여 형태는, 필요한 경우, 적절하게 완충될 수 있다.

[0348] 조합물 또는 약제학적 조성물은 정확한 양의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다.

[0349] 본 발명의 조합 요법의 치료제 전달에 적합한 조합물 또는 약제학적 조성물, 및 이들의 제조 방법은 당업자에게 쉽게 명백할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, 문헌['Remington's Pharmaceutical Sciences', 19판(Mack Publishing Company, 1995]에서 찾아볼 수 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0350] 본 발명의 조합 요법의 치료제는 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 치료제(들)가 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 치료제(들)가 입에서 직접 혈류로 들어가는 구강 또는 설하 투여가 사용될 수 있다.

[0351] 경구 투여에 적합한 제형에는 고체 제형, 예컨대 정제, 미립자, 액체, 또는 분말을 함유하는 캡슐, 로젠지(액체-충전 포함), 츄어제, 다중 및 나노 미립자, 젤, 고용체(solid solution), 리포솜, 필름(점착제(muco-adhesive) 포함), 난자(ovules), 스프레이 및 액체 제형이 포함된다.

[0352] 액체 제형에는 현탁액, 용액, 시럽, 엘릭서가 포함된다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐의 충전제로 사용될 수 있으며, 일반적으로 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로오스, 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 액체 제형은 또한, 예를 들어, 사쉐

(sachet)로부터 고체를 재구성하여 제조될 수 있다.

[0353] 본 발명의 조합 요법의 치료제는 또한 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, Liang and Chen(2001)]에 기술된 것과 같은 속용성, 속붕해성 투여 형태로 사용될 수 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0354] 정제 투여 제형의 경우, 치료제(들)는 투여 제형의 1 중량% 내지 80 중량%, 더 일반적으로 투여 제형의 5 중량% 내지 60 중량%를 구성할 수 있다. 활성제(들) 외에도, 정제는 일반적으로 붕해제를 함유한다. 붕해제의 예에는 전분 글리콜산 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 저급 알킬 치환 히드록시프로필 셀룰로오스, 전분, 전젤라틴화(pregelatinized) 전분 및 알긴산 나트륨이 포함된다. 일반적으로, 붕해제는 투여 제형의 1 중량% 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 20 중량%를 차지할 수 있다.

[0355] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집력(cohesive qualities)을 부여하는 데 사용된다. 적합한 결합제에는 미세결정성 셀룰로오스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전젤라틴화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 포함된다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 유당(일수화물, 분무 건조 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정성 셀룰로오스, 전분, 및 이염기성 인산칼슘 이수화물을 함유할 수 있다.

[0356] 정제는 또한 임의 선택적으로 표면활성제, 예컨대 라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트 80, 그리고 활택제(glidants), 예컨대 이산화규소 및 활석을 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 표면활성제는 전형적으로 정제의 0.2 중량% 내지 5 중량%의 양으로 존재하고, 활택제는 일반적으로 정제의 0.2 중량% 내지 1 중량%의 양으로 존재한다.

[0357] 또한 정제는 일반적으로 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘과 라우릴황산나트륨의 혼합물과 같은 윤활제를 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 중량% 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재한다.

[0358] 다른 통상적인 성분에는 항산화제, 착색제, 향미제, 방부제, 및 맛 차폐제가 포함된다. 예시적인 정제는 최대 약 80 중량%의 활성제, 약 10 중량% 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 중량% 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제, 및 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.

[0359] 정제 블렌드는 직접 압축하거나 롤러로 압축하여 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부는 대안적으로 습식, 건식, 또는 용융-과립화되거나, 용융-응고되거나, 타정 전에 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있으며; 또는 캡슐화될 수 있다.

[0360] 정제의 제형은 문헌["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980(ISBN 0-8247-6918-X)]에 자세히 논의되어 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0361] 경구 투여용 고형 제형은 즉시 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그래밍 방출이 포함된다.

[0362] 적합한 변형 방출 제형은 미국 특허 제6,106,864호에 기술되어 있다. 고에너지 분산액 및 삼투성 및 코팅된 입자와 같은 다른 적합한 방출 기술의 세부사항은 문헌[Verma *et al.*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]에서 찾아볼 수 있다. 제어 방출을 달성하기 위한 츄잉검의 사용이 WO 2000/035298에 기술되어 있다. 이들 참고문헌의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0363] 본 명세서에 기술된 키트는 다양한 투여 제형, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여용을 투여하거나, 조합물 또는 조성물의 별도의 활성제(특히 치료제)를 다양한 투여 간격으로 투여하거나, 또는 조합물 또는 조성물의 활성제(특히 경구 치료제)를 서로에 대해 적정하는 데 적합할 수 있다. 규정 준수를 돕기 위해, 키트에는 일반적으로 투여 지침이 포함되어 있으며 기억 보조 장치가 함께 제공될 수도 있다. 키트는 희석제, 필터, IV 백 및 라인, 바늘 및 주사기 등과 같은, 의약을 투여하는데 유용할 수 있는 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 PCR 테스트와 같은 내분비 요법에 대한 내성을 발달시키는 종양을 식별함으로써 전이성 유방암의 예후를 계층화하는 데 유용할 수 있는 임의의 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0364] 특별한 키트에는 i) (a) 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로

허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 (b) 다른 용기 중의 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제와 같은 본 명세서에 기술된 별개 치료제, 또는 상기 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 ii) 화합물 (A) 및/또는 (b)를 투여하기 위한 물질(들)이 포함된다.

[0365] 더 특별한 키트에는 i) (a) 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 (b) 다른 용기 중의, 예를 들어, 선택적 ER 조절제("SERM"), 선택적 ER 하향-조절제/분해제("SERD"), 아로마타제 억제제("AI"), 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN)로서 항종양제와 같은 본 명세서에 기술된 별개 치료제, 또는 상기 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 화합물 (a) 및/또는 (b)를 투여하기 위한 물질(들)이 포함된다.

[0366] 더욱 더 특별한 키트에는 i) (a) 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 (b) 다른 용기 중의, 예를 들어, 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496, D-0502 LY3484356, GDC-0927 및 SHR9549 중에서 선택되는, 더욱 더 바람직하게는 엘라세스트란트인, 선택적 ER 하향-조절제/분해제("SERD")와 같은 본 명세서에 기술된 별개 치료제, 또는 상기 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 ii) 화합물 (a) 및/또는 (b)를 투여하기 위한 물질(들)이 포함된다.

[0367] 또 다른 특별한 키트에는 i) (a) 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 (b) 다른 용기 중의, 본 명세서에 기술된 별개 치료제, 예를 들어 사이클린 의존성 키나제(CDK) 억제제 또는 PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제와 같은 신호 전달 억제제, 또는 상기 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 ii) 화합물 (a) 및/또는 (b)를 투여하기 위한 물질(들)이 포함된다.

[0368] 또 다른 특별한 키트에는 i) (a) 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 및/또는, 모든 비율의 임의의 혼합물을 포함하는, 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성질체, 입체이성질체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체인, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 (b) 다른 용기 중의, 본 명세서에 기술된 별개 치료제, 예컨대 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, 바람직하게는, 예를 들어, 아베마시클립, 팔보실립, 리보시클립, 더욱 더 바람직하게는 아베마시클립과 같은 CDK 4/6 억제제, 또는 상기 (a) 및 (b)의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 그리고 ii) 화합물 (a) 및/또는 (b)를 투여하기 위한 물질(들)이 포함된다.

[0369] 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 특히 M2698을 사용하여 본 명세서에 언급된 암을 치료 또는 예방하는 경우, 상기 화합물은, 아마도 단일 1일 용량으로 제공되어, 약 15 밀리그램(mg) 내지 약 800 mg, 약 50 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 15 밀리그램(mg) 내지 약 400 mg의 1일 투여량으로 투여될 때, 일반적으로 만족스러운 결과가 얻어진다. 대상체에게 투여되는 M2698의 1일 투여량은, 예를 들어, 약 60밀리그램 내지 약 300 밀리그램, 바람직하게는 약 80 밀리그램 내지 약 280 또는 300 밀리그램, 더욱 더 바람직하게는 약 160 밀리그램 내지 약 240 밀리그램이다.

[0370] 특정의 양태에서, 화학식 (I)의 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물은 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드("M2698")이고, 상기 화합물은 조합물 또는 조성물에 약 50 mg 내지 약 800 mg, 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 300 mg, 그리고 더 바람직하게는 약 240 mg의 용량으로 존재한다.

[0371] 특정의 실시형태에서, 항종양제는 엘라세스트란트이고, 엘라세스트란트는 조합물 또는 조성물에 약 200mg 내지 약 500mg, 바람직하게는 약 300mg 내지 약 400mg, 더 바람직하게는 약 350mg의 용량으로 존재한다. 엘라세스트란트는 특정 활성 성분으로서 상기 조합물 또는 조성물에 존재할 수 있으며, 조합물 또는 조성물에 존재하는 또 다른 다른 활성 성분은 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-

8-카복실산 아미드 ("M2698")(퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물로 사용됨)이다.

[0372] 본 명세서에 개시된 방법에 사용하기 위한 엘라세스트란트 또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 치료학적 유효량의 다른 예는, 제한됨이 없이, 내성 ER 유발 종양 또는 암이 있는 대상체의 경우 하루 한번(q.d.) 약 150 내지 약 1500 mg, 약 200 내지 약 1500 mg, 약 250 내지 약 1500 mg, 또는 약 300 내지 약 1500 mg 투여량; 야생형 ER 유발 종양 및/또는 암과 내성 종양 및/또는 암을 모두 앓고 있는 대상체의 경우 하루 한번(q.d.) 약 150 내지 약 1500 mg, 약 200 내지 약 1000 mg 또는 약 250 내지 약 1000 mg 또는 약 300 내지 약 1000 mg의 투여량; 그리고 (주로) 야생형 ER 유발 종양 및/또는 암을 앓고 있는 대상체의 경우, 하루 한번(q.d.) 약 300 내지 약 500 mg, 약 300 내지 약 550 mg, 약 300 내지 약 600 mg, 약 250 내지 약 500 mg, 약 250 내지 약 550 mg, 약 250 내지 약 600 mg, 약 200 내지 약 500 mg, 약 200 내지 약 550 mg, 약 200 내지 약 600 mg, 약 150 내지 약 500 mg, 약 150 내지 약 550 mg, 또는 약 150 내지 약 600 mg의 투여량을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 발명에 사용하기 위한 항종양제(예를 들어, 엘라세스트란트) 또는 이의 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체의 투여량은, 성인 대상체의 경우, 경구로(p.o.), 하루 한번(q.d.) 대략 150 mg, 170 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 30 mg 내지 2000 mg, 100 mg 내지 1500 mg, 또는 150 mg 내지 1500 mg, 및 그 사이의 임의의 양, 예를 들어 172 mg, 258 mg, 또는 345 mg일 수 있다. 이 1일 투여량은 단일 투여 또는 다중 투여를 통해 달성될 수 있다.

[0373] 항암제, 특히 소분자 억제제의 유효 투여량은 일반적으로 단일 또는 분할 용량으로 1일 체중 kg당 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일 범위이다. 70kg의 인간 대상체의 경우, 이는 약 0.01 내지 약 7g/일, 바람직하게는 약 0.02 내지 약 2.5g/일, 더 바람직하게는 약 0.02 내지 약 1.0g/일에 이를 것이다. 일부 경우에는 위에서 언급한 범위의 하한선에 있는 투여량 수준이 충분할 수 있지만, 다른 경우에는 유해한 부작용을 일으키지 않고 더욱 더 많은 용량을 사용할 수 있으며, 단, 이러한 많은 용량은 하루에 걸쳐 투여하기 위해 먼저 여러 개의 작은 용량으로 분할된다. 투여량은 단일 용량(QD)으로 투여될 수 있거나, 임의 선택적으로 BID(1일 2회), TID(1일 3회) 또는 QID(1일 4회) 투여에 적합한 더 작은 용량으로 분할될 수 있다.

[0374] 화합물의 치료학적 유효량은, 예를 들어, 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 상태, 이의 중증도, 제형의 성질 및 투여 방법을 비롯한 여러 요인에 따라 달라지며, 궁극적으로 치료 의사나 수의사가 결정한다. 그러나, 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 1일당 수용자(포유류 대상체) 체중의 0.1 내지 100 mg/kg 범위이고, 특히 일반적으로 1일당 체중 기준으로 1 내지 10 mg/kg 범위이다. 따라서 체중이 70kg인 성인 포유동물의 1일 실제 양은 일반적으로 70 내지 700mg이며, 이 양은 1일당 단일 용량으로 또는 대개 1일당 일련의 부분-용량(예컨대, 예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)으로 투여될 수 있으며, 총 1일 용량은 동일하다. 이의 염, 용매화물, 다형체, 호변이성질체, 거울상이성체 또는 입체이성체의 유효량은 본 발명에 따른 화합물 자체의 유효량의 분율(fraction)로서 결정될 수 있다.

[0375] 일부 실시형태에서, CDK 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체는 1일당 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체는 1일당 약 10 mg 내지 약 500 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이는 1일당 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이는 QD, BID, TID 또는 QID 일정에 따라 약 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 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, 260, 270, 275, 280, 290, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 또는 500 mg의 투여량으로 투여된다.

[0376] 특정의 실시형태에서, 신호 전달 억제제는, 예를 들어, CDK 1, 2, 4, 5, 6 및/또는 7 억제제 및 이들의 임의의 혼합물 중에서 선택된 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제, 더 바람직하게는 CDK4/6 억제제이며, 예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이고, 이것은 1일당 약 25mg 내지 약 600mg의 1일 투여량으로, 때로는 1일당 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 또는 600 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 다른 실시형태에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이며, 이것은 1일당 약 100 mg 내지 약 300 mg의 1일 투여량으로 경구로 투여되거나; 또는 CDK4/6 억제제는 팔보시클립, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이며, 이것은 1일당 약 75mg 내지 약 125mg의 1일 투여량으로 경구로 투여되거나; 또는 CDK4/6 억제제는 리보시클립,

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체이며, 이것은 1일당 약 200mg 내지 약 600mg의 1일 투여량으로 경구로 투여된다.

[0377] 이 투여량 레지멘(dosage regimen)은 환자에게 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 종양 전문의에 의해 조정될 수 있다.

[0378] 특별한 예에서, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 특히 M2698은, 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 조합물의 활성 화합물 또는 예를 들어, 1일 1회 또는 수회, 바람직하게는 1일 수회 투여되는, 예를 들어, 용량당 80mg으로 경구 투여되는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 환자는 240mg/일의 M2698 용량을 투여받는다.

[0379] 대안적으로, 본 명세서에 기술된 허용가능한 (약제학적) 조합물 또는 조성물은 직장 또는 질 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 본 출원의 활성 화합물을 실온에서는 고체이지만 체온(예를 들어, 직장 또는 질)에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물(들)을 방출할 수 있는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질에는, 예를 들어, 코코아 버터, 좌약 왁스(예를 들어, 밀랍) 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0380] 실제 사용에서, 본 발명의 화합물은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀한 혼합을 통해 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 본 명세서에서 상술한 바와 같이, 담체는 투여를 위해 원하는 제제 형태, 예를 들어, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다.

[0381] 본 명세서에 기술된 약제학적으로 허용가능한 조합물 및 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이로만 국한되는 것은 아닌 임의의 경구적으로 허용가능한 투여 제형으로 경구 투여될 수 있다. 이러한 고체 투여 제형에서, 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 제형에는 또한, 일반적인 관행에 따라, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 윤활제 및 스테아르산 마그네슘 및 미세결정성 셀룰로오스와 같은 기타 정제 보조제(tableting aids)를 포함할 수 있다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 필요한 경우, 특정 감미료, 향미제 또는 착색제를 첨가할 수도 있다.

[0382] 경구 투여를 위한 고체 투여 제형에는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립이 포함된다. 이러한 고체 투여 제형에서, 활성 화합물은 구연산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제(extenders), b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제(humectants), d) 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및/또는 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및/또는 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및/또는 i) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 활성 화합물(들)은 또한 위에 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0383] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 제형은 장용 코팅(즉, 완충제) 및 약제학적 제형화 분야에 잘 알려진 기타 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이것들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 활성 성분(들)만 또는 우선적으로는 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 포매(embedding) 조성물의 예에는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다.

[0384] 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 고체 약제학적 담체가 사용되는 경우에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타낸다. 필요한 경우, 표준 수성 또는 비수성 기술로 정제를 코팅할 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을 적어도 0.1% 이상 함유해야 한다. 이들 조성물 중 활성 화합물(들)의 백분율은 물론 다양할 수 있으며, 편리하게는 단위 중량의 약 2% 내지 약 80%, 예를 들어 단위 중량의 60%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물(들)의 양은 유효(즉, 치료학적) 투여량이 얻어질 수 있는 양이다. 활성 화합물(들)은 또한, 예를 들어, 액적 또는 스프레이를 통해 비강내로 투여될 수 있다.

[0385] 경구 투여를 위한 액체 투여 제형에는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 약학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로

에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 포함된다. 활성 화합물(들) 이외에, 액체 투여 제형은, 예를 들어, 물 또는 다른 용매와 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스터를 비롯하여 이들의 임의의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구용 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 향취제(perfuming agents)와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0386] 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 하이드록시-프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 오일(들) 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건에서, 이러한 제제에는 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부제가 포함된다.

[0387] 주사용으로 적합한 약제학적 형태에는 멸균 수용액 또는 분산액과 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에, 형태는 무균이어야 하며 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동성이 있어야 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) 및 식물성 오일 또는 이들의 임의의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0388] 포유동물, 특히 인간에게 유효 용량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 임의의 적합한 투여 경로가 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐 및/또는 비강 경로 등이 사용될 수 있다. 투여 제형에는 정제, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등이 포함된다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 경구로 투여된다.

[0389] 본 명세서에 기술된 임의의 활성 성분의 유효 투여량은 사용된 특정 화합물, 투여 방식, 치료 상태 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 이러한 투여량은 당업자, 전형적으로 종양 전문의에 의해 쉽게 식별될 수 있다.

[0390] **대상체**

[0391] 위에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 맥락에서 용어 "환자(patient)" 또는 "대상체(subject)"는 치료가 요망되거나 임상 시험, 역학 연구에 참여하거나 대조군으로 사용되는 임의의 단일 대상체를 의미하며, 이에는 인간과 포유류 수의학 환자가 포함된다.

[0392] "대상체" 또는 "환자"는 일반적으로 포유동물이다. 대상체는 인간 또는 비인간 포유동물, 예컨대 설치류, 예를 들어 마우스 또는 랫트, 토끼, 원숭이와 같은 영장류, 개, 고양이, 소류(bovid), 말류(equine), 예를 들어, 말, 또는 이들의 형질전환 종일 수 있다.

[0393] 특정의 양태에서, 포유류는 연령이나 성별에 관계없이 인간이다.

[0394] 일부 실시형태에서, 대상체는 성인 인간 대상체이다. 대상체는 여성인 것이 바람직하다.

[0395] 이러한 일부 실시형태에서, 대상체는 폐경-후 여성 또는 남성이다.

[0396] 이러한 일부 실시형태에서, 대상체는 폐경-전 또는 폐경-전후(peri-menopausal) 여성이다.

[0397] 이러한 일부 실시형태에서, 대상체는 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 및/또는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 예컨대 부세렐린, 세트로렐릭스, 고나도렐린, 고세렐린, 류프롤리드, 트립토렐린 또는 트립토렐릭스로 치료받은 폐경-전 또는 폐경-전후 여성이다.

[0398] 이러한 일부 실시형태에서, 대상체는 남자이다. 이러한 일부 실시형태에서, 대상체는 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 및/또는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 예컨대 고세렐린, 류프롤리드, 트립토렐린, 및 데가렐릭스로 치료받은 남성이다.

[0399] 일부 실시형태에서, 대상체는 출생 연령부터 18세 사이의 인간 아동이다.

[0400] 대상체는 일반적으로 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 앓고 있는 대상체이다. 본 개시에서 달리 명시하

지 않는 한, 암은 바람직하게는 뇌, 뼈, 폐, 또는 간에 존재하는 악성 종양 및/또는 전이를 특징으로 한다.

[0401] 특정의 양태에서, 대상체는 소아암을 앓고 있는 출생 연령부터 15세 사이의 어린이이다.

[0402] 대상체는 바람직하게는 호르몬 수용체 양성["HR+", 예를 들어 에스트로겐 수용체 +("ER+") 및/또는 프로게스테론 수용체 +("PgR+")] 양성(begnin), 전-악성 또는 악성 종양, 바람직하게는 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 전악성 또는 악성 종양을 갖는 대상체 또는 환자이다.

[0403] 특정의 양태에서, 대상체는 그녀/그의 표피 성장 인자 수용체-2 상태와 관계없이 ER+인 악성 종양을 앓고 있다(종양 또는 대상체는 "HER2양성", "HER2-음성" 또는 "HER2-로우"일 수 있음).

[0404] 바람직한 실시형태에서, 대상체는 유방암, 바람직하게는 진행성 유방암, 특히 전이성 진행성 유방암을 앓고 있다.

[0405] 전형적인 양태에서, 환자는 호르몬 수용체 양성 상태(ER 및/또는 PgR 양성)를 갖는 유방암이라는 조직학적으로 및/또는 세포학적으로 확인된 진단을 받는다. 환자는 추가적으로 표피 성장 인자 수용체-2-음성("HER2-") 상태, 표피 성장 인자 수용체-2-양성("HER2+") 상태, 또는 문헌[Bergeron A *et al.*, 2023 및 Peiffer D. *et al.*, 2023]에서 정의한 표피 성장 인자 수용체-2-로우("HER2low") 상태를 가질 수 있다.

[0406] 본 발명의 특별하고 바람직한 실시형태에서, 대상체는 암 치료, 특히 통상적인 암 치료, 바람직하게는 암의 호르몬 치료를 받고 있거나, 그러한 치료를 받은 적이 있는 대상체이다.

[0407] 이는 일반적으로 암의 특정 치료에 대한 대상체의 민감도를 평가하기 전, 또는 본 발명에 따른 화합물, 조합물 또는 조성물로 대상체를 치료하기 전에, 이 대상체가 상기 암의 특정 치료에 노출되었음을 의미한다. 대상체는 완전한 기존 치료 프로토콜 또는 완전한 기존 치료 프로토콜의 일부, 예를 들어 전체 계획된 치료 프로토콜 중 적어도 한 주기에 노출되었을 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 정의된 호르몬 요법에 사용되는 약물, 예를 들어 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 및 완전 에스트로겐 수용체 길항제("CERAN") 중에서 선택된 약물로 치료를 받았거나 이에 노출된 적이 있다.

[0408] 특정의 양태에서, 대상체는, 예를 들어, 호르몬(/내분비) 요법에 사용되는 약물, CDK 억제제, PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제, 또는 이들의 임의의 조합, 특히 CDK 억제제와 호르몬(/내분비) 요법의 조합, CDK 억제제와 SERD의 조합, 또는 CDK 억제제, SERD 및 PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제의 조합 중에서 선택되는 약물로 치료받은 적이 있는 대상체이다.

[0409] 대상체는 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST1.1)(*E.A. Eisenhauer, Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47)*의 기준으로 측정가능한 질병 및 생검으로 접근가능한 종양을 갖는, 허용가능한 모든 표준 치료 옵션을 소진한 대상체일 수 있다.

[0410] 본 명세서에 상술한 대상체는 바람직하게는 유방암 종양, 더욱 더 바람직하게는 에스트로겐 수용체 알파(ERα) 단백질(*ESR1* 유전자에 의해 코딩됨)을 발현하는 유방암 종양을 갖는 대상체 또는 환자이다.

[0411] 바람직한 양태에서, 대상체의 *ESR1* 돌연변이 상태는, 본 발명의 조합물 또는 조성물로 치료하기 전 또는 질병의 진행 또는 치료에 대한 대상체의 반응을 모니터링하기 위해 상기 치료 중에 Guardant360 CDx 분석과 같은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 혈액 순환 종양 데옥시리보핵산(ctDNA)에 대해 결정된다. 바람직하게는 *ESR1* 돌연변이 상태는 리간드 결합 도메인(코돈 310에서 547 사이)의 *ESR1* 미스센스 돌연변이로 국한된다.

[0412] 환자는 바람직하게는 질병 진행 및/또는 허용불가능한 요법 유발 독성이 이전에 적용된 별개의 요법 이후에 관찰되는 경우(또는 예를 들어 *ESR1* 돌연변이 상태를 분석함으로써 검출되는 경우) 본 발명의 조합물 또는 조성물로 치료된다.

[0413] 대상체는 호르몬 요법에 대한 새로운(*de novo*) 내성을 앓고 있는 대상체일 수 있다.

[0414] 대상체는 바람직하게는 호르몬 요법에 대한 획득된 내성을 앓고 있는 대상체이다.

[0415] 본 발명의 바람직한 양태에서, 대상체는 호르몬/내분비 치료 동안 또는 이후에 내분비 내성이 발생(획득)하고 그의 종양이 돌연변이된 에스트로겐 수용체 알파(ERa)를 특징으로 하는 대상체이다. ERa의 돌연변이는 일반적으로 암세포 또는 종양의 ER 독립적인 성장에 관여한다.

[0416] 바람직한 양태에서, 대상체로부터 얻은 암 샘플 또는 세포는 유전적 변형, 일반적으로 번역된 단백질의 서열에 영향을 미치는 돌연변이(들)를 보유하고 있으며, 이들은, 예를 들어, 돌연변이된 ERa의 발현에 관여하는 서열번

호 3의 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 유전자에서, 하나 이상의 아미노산의 손실(결실), 하나 이상의 아미노산의 부가, 및/또는 적어도 하나의 아미노산의 다른 아미노산으로의 치환을 초래한다. 바람직한 양태에서, 돌연변이(예를 들어, 부가, 결실, 치환 또는 프레임 이동 돌연변이 포함)는 서열번호 1의 ERa 단백질 야생형 서열의 리간드-결합 도메인에서 발생한다. 특정의 양태에서, 종양은, 에스트로겐이 없는 경우에도, ER 수용체의 구성적 활성화에 관여하는 ERα 단백질의 리간드-결합 도메인(서열번호 2)의 형태 변화를 특징으로 한다.

[0417] 대상체는 *ESR1* 유전자에 이미 존재하는 돌연변이, 일반적으로 돌연변이된 ERa의 발현에 관여하는 돌연변이를 앓고 있는 대상체일 수 있으며, 상기 돌연변이는, 에스트로겐의 부재 하에서도, ER 수용체의 구성적 활성화에 관여한다.

[0418] 환자의 에스트로겐 수용체 1(*ESR1*) 또는 ERa 단백질 상태는 *ESR1* 유전자 또는 ERa 단백질의 돌연변이를 검출하여 확인할 수 있다.

[0419] 당업자는 *ESR1* 또는 ERa 상태를 결정하는데, 차세대 서열분석(NGS) 및 액적 디지털 PCR(ddPCR)과 같은 당업계에 잘 알려진 서열분석 기술을 포함하는, 다양한 방법 및 기술을 사용할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 유용한 도구 중 하나는 고감도 차세대 시퀀싱 플랫폼인 Guardant360™(Guardant Health, 미국)이다. 이 진단 테스트는 0.05%의 낮은 민감도 한계로 모든 ESR1 돌연변이를 검출할 수 있다. 이 도구는, 예를 들어, 액체 종양 생검에 대해 수행되는 시험의 실험 부분에서 사용된다.

[0420] 또 다른 유용한 도구는 Sysmex® Inostics Liquid Biopsy(ONCOBEAM™) ctDNA 바이오마커 표준 테스트이다(www.sysmex-inostics.com; https://cdn2.hubspot.net/hubfs/5871980/OncoBEAM_ctDNA_Testing_in_Clinical_Practice_ NSCLC_web.pdf 참조. 이 검정에 대한 자세한 설명과 사용법은 다음 문헌에서 찾을 수 있다: Oxnard, G.R. *et al*. J. Clin. Oncol. 34(28):3375-3382 (2016); Wu, Y.L. *et al*. MA08.03 J. Thorac. Oncol. 12, S386 (2017); Mok, T.S. *et al*. N. Engl. J. Med. 376, 629-640 (2017); 및 Thress K 등이 다음 장소에서 발표한 포스터: European Society for Medical Oncology 2014 Congress; 2014 Sep 26-30; Madrid, Spain; #1270P; 25. Murtaza M. *et al*. Nature. 497, 108-112 (2013)). 이 진단 테스트는 0.05%의 낮은 수준의 민감도 한계로 임의의 ESR1 돌연변이를 검출할 수 있다.

[0421] 본 발명의 바람직한 양태에서, ER+ 유방암은, 돌연변이가 서열번호 1의 ERa 야생형 서열의 리간드-결합 도메인(즉, 서열번호 2)에서 발생하는, 돌연변이된 에스트로겐 수용체 알파(ERa) 암성 종양을 특징으로 하고/거나, ERa 단백질의 리간드-결합 도메인(서열번호 2)의 형태 변화를 특징으로 하고/거나, 활성화되기 위해 호르몬 리간드의 존재나 결합이 필요하지 않은 구성적으로 활성인 형태인 ERa의 발현을 특징으로 한다.

[0422] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, ERa 돌연변이는 0.5% 이상(≥)의 제1 ERa 돌연변이체의 제1 돌연변이 대립유전자 빈도("MAF") 값 및/또는 0.5% 미만(<)의 제2 ERa 돌연변이체의 제2 MAF 값을 결정함으로써 확인될 수 있다. 돌연변이 대립유전자 빈도 또는 "MAF"는, 동일한 좌(locus)을 포함하는 개별 유전자 판독의 총 수로 나눈, 특정 위치에서의 야생형 서열에 대한 특정 돌연변이를 보유하는 개별 유전적 판독 수의 소수점으로 표현된 비율이다. 예를 들어, 특정 서열 위치에 대해, 총 시퀀싱 깊이가 10,000이고 아데닌(A) 염기가 9,900개의 개별 출현(occurrences)을 차지하는 경우, 나머지 개별 시퀀싱 출현은, 예를 들어, 동일 위치에 티민(T) 염기를 갖는 23개의 출현, 동일한 위치에 시토신(C) 염기를 갖는 42개 출현, 및 동일 위치에 구아닌(G) 염기를 갖는 나머지 35개의 출현을 포함할 수 있다. 대다수의 서열이 해당 위치에 아데닌 염기를 갖기 때문에(따라서 해당 위치에 "야생형" 염기로서 아데닌을 부여함), 티민(T) 염기를 갖는 돌연변이 대립유전자 빈도는 (T)/(T + C + G + A), 또는 본 명세서에서는 23/10000 = 0.0023으로 계산된다. 당업자는 유전자 코드가 중복된다는 것을 이해하기 때문에, 돌연변이 대립유전자 빈도는 또한 특정 단백질 서열의 특정 아미노산을 코딩하는 코돈에 기초하여 계산될 수도 있다. 따라서 아미노산 돌연변이를 반영하는 MAF 값은 동일한 돌연변이를 코딩하는 모든 핵산 서열을 그룹화할 수 있다. 당업자는 또한 단일 유전자가 다른 위치에서 아미노산 돌연변이를 코딩할 수 있음을 이해하고 있다. 따라서, MAF 값은 단일 유전자의 서로 다른 위치에 있는 여러 아미노산 돌연변이에 대해 계산될 수 있다.

[0423] 바람직한 실시형태에서, 돌연변이는 서열번호 1의 380, 392, 404, 422, 463, 536, 537 및 538 중에서 선택되는 적어도 하나의 잔기에서 발생하고, 바람직하게는 E380Q, V392I, F404fs, V422del, S463P L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537S, Y537N, D538G 중에서 선택되는 아미노산 치환, 더욱 더 바람직하게는 Y537S 및/또는 D538G 돌연변이(들)이다.

[0424] 당업자는 상이한 *ESR1* 돌연변이가, 예를 들어, 다음 아미노산 서열 돌연변이 중 하나 이상을 포함하는 다양한

돌연변이를 갖는 ERa 단백질을 초래할 수 있음을 인식할 것이다: E380Q, V392I, F404fs, V422del, S463P, L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537S, Y537N 및 D538G. 특정의 양태에서, 특정 위치의 ERa 단백질 서열의 돌연변이(들)는 본 명세서에 개시된 방법으로 평가되며, 특히 서열번호 1의 아미노산 위치 537 및/또는 538에서의 돌연변이(변경된 핵산 서열을 가지지만 ERa 단백질 내의 주어진 위치에 대한 야생형 아미노산 잔기를 여전히 코딩하는 그러한 위치에 대한 코돈에서의 *ESR1* 유전적 돌연변이와는 상반됨)가 평가된다.

[0425] 바람직한 양태에서, 환자는 암 치료에 사용되는 약물, 특히 선택적 ER 및 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 및/또는 완전 에스트로겐 수용체 길항제("CERAN"), 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 및/또는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 예를 들어, 아래에 추가로 예시되어 있는 것과 같은, 선택적 ER 및 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 및/또는 완전 에스트로겐 수용체 길항제("CERAN")와 같은 호르몬 요법에 사용되는 약물로 치료받은(노출된) 적이 있거나, 또는 여전히 치료를 받고 있는 환자이다. 이 환자는 바람직하게는 호르몬 요법에 반응하지 않는(또는 다른 말로 내성인) 대상체이다.

[0426] 더욱 더 바람직한 양태에서, 환자는 암 치료에 사용되는 약물, 특히 호르몬(/내분비) 요법에 사용되는 약물, CDK 억제제, PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제, 및 이들의 임의의 조합, 특히:

[0427] - i) CDK 억제제[예컨대 아베마시클립(LY2835219로도 알려져 있음), AG024322, 알로이신 A, 알로이신 B, 알스터폴론, 아미노푸르발라놀, AT7519, AZD-5438, AZD5597, BLU-222, BMS-387032, 비로시클립(XZP 3287), 보헤민, 부티로락톤, CYC065, 달피시클립(SHR-6390), 디나시클립, ETH-155008, 플라보피리돌, FCN-437c, GLR2007, 인디루빈, 인디루빈-3'-모노옥심, JNJ-7706621, 켄폴론, 레로시클립(G1T38로도 알려져 있음), 메리올린 3, 밀시클립, 나라자시클립(ON123300), NVP-LCQ19, 올로모신, 올로모신 II, 팔보시클립(Ibrance, PD-0332991 또는 PF-00080665로도 알려져 있음), PF-07220060, PF-07104091, PF-06873600, PHA-793887, 퍼발라놀 A, 퍼발라놀(purvanol) B, R-CR8, RGB-286638, RGB286147, 리보시클립(LEE-011로도 알려져 있음), 리비시클립 염산염(P276-00), 로니시클립, R-로스코비틴, Ro4584820, 사무라시클립(CT7001 또는 ICE0942로도 알려져 있음), SRX-3177, TG02, TQB3303, 트리라시클립(GTI128로도 알려져 있음), 보루시클립, 자일로시딘, ZK304709, 1OZ-하이메니알디신, 5-아이오도-인디루빈-3'-모노옥심 및 (1R,3S)-3-[3-(([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸5-일]카보닐)아미노)-1H피라졸5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트; 및 WO2022/018596에 기술된 관련 화합물)], 및 ii) 호르몬 치료제[예컨대 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 억제제, 또는 CERAN, 호르몬, 황체형성호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효능제, 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 효능제, 프로게스틴, 항-안드로겐, CYP17 억제제 및 부신 용해제]의 조합, 또는

[0428] - i) CDK 억제제, 예를 들어, 본 명세서에서 상기한 CDK 억제제 중 어느 하나, 및 ii) SERD[예컨대, 풀베스트란트, 엘라세스트란트[(R)-6-(2-(에틸(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올, RAD-1901로도 식별됨], 암세네스트란트[(S)-8-(2,4-디클로로페닐)-9-(4-((1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일)옥시)페닐)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-3-카복실산, SAR439859로도 식별됨], 브릴라네스트란트[(E)-3-(4-((E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일)페닐)아크릴산, ARN-810 또는 GDC-0810로도 식별됨], 캐미제스트란트[N-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]-6-[(6S,8R)-8-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피라졸로[4,3-f]이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-아민, AZD9833으로도 식별됨], 지레데스트란트[3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올, RG6171 또는 GDC9545로도 식별됨], 린토데스트란트[(E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-디메틸벤조일)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산, G1T48로도 식별됨], AZD9496[(E)-3-[3,5-디플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]프로프-2엔산], (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산(LSZ102로도 식별됨), D-0502, LY3484356, GDC-0927, SHR9549, D0502의 조합,

[0429] 중에서 선택된 약물로 치료받은(노출된) 적이 있거나, 또는 여전히 치료를 받고 있는 환자이다. 또 다른 양태에서, SERD는, 예를 들어, 암세네스트란트[(S)-8-(2,4-디클로로페닐)-9-(4-((1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일)옥시)페닐)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-3-카복실산, SAR439859로도 식별됨], 아제노세르팁(ZN-c5)[1-[(7R)-7-에틸-7-하이드록시-5,6-디하이드로사이클로펜타[b]피리딘-2-일]-6-[4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]-2-프로프-2-엔일피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온], 보레스트란트[(7a,17b)-7-[9-[(4,4,5,5,5펜타플루오로펜틸)설피닐]노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리

엔-3,17-디올-3 보론산], 브릴라네스트란트[(E)-3-(4-((E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일)페닐)아크릴산, ARN-810 또는 GDC-0810로도 식별됨], 캐미제스트란트[N-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]-6-[(6S,8R)-8-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피라졸로[4,3-f]이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-아민, AZD9833으로도 식별됨], 엘라세스트란트[(R)-6-(2-(에틸(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올, RAD-1901로도 식별됨], 풀베스트란트[(7a,17b)-7-[9-[(4,4,5,5,5펜타플루오로펜틸)설피닐]노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올], 지레데스트란트[3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올, RG6171 또는 GDC9545로도 식별됨], 임루네스트란트[(5R)-5-[4-[2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에톡시]페닐]-8-(트리플루오로메틸)-5H-크로메노[4,3-c]퀴놀린-2-올], 린토데스트란트[(E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-디메틸벤조일)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산, G1T48로도 식별됨], AZD9496[(E)-3-[3,5-디플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]프로프-2엔산], (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산(LSZ102로도 식별됨), D-0502, LY3484356, GDC-0927, 또는 SHR9549]일 수 있거나, 또는

[0430] - i) CDK 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 상기한 CDK 억제제 중 어느 하나, ii) SERD, 예를 들어 본 명세서에서 상기한 SERD 중 어느 하나, 및 iii) PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제[예컨대, 비미라리십, 닥톨리십 토실레이트, 데토르세르팁, 에베로리무스, 모네판텔, 오미팔리십, 오나타세르팁, 리다포롤리무스, 사파니세르팁, 시롤리무스, 스트렙토마이세스 종(Streptomyces sp.) OA293, 템시롤리무스, 비투세르팁, AL-5880S, AL-58922, AUM-302, CA-102, CA-103, CC-115, CC-223, CT-365, DFN-S29, DHM-ZS, FP-208, FT-I S18, HEC-68498, LXI-15029, ME-344, NSC-765844, OSI-027, OSU-53, OT-043, PQR-514, PTX-367, QR-213, RMC-5552, SN-202, SPR-965 또는 TAM-03, WXFL-10030390 또는 XP-105; 푸레서팁, 보루세르팁, 카피바세르팁(AZD5363), 셀레콕시브 또는 셀레콕시브 유도체, 도르다비프론(ONC-201), 엔자스타우린, 이파타세르팁, 미란세르팁, 업로세르팁(GSK2141795), ALM-301, ARQ-751, AT-13148, AZD8055, BAY-1125976, BX795, BX912, COTI-2, DC-120, FXY-1, GSK470, JRP-890, JX06, KS-99, LY-2503029, MK-2206, NISC-6, OSU-03012, PHT-427, PTX-200, RX-0201, RX-0301, SBF1 또는 TAS-117, 알펠리십, 부팔리십(BKM120), 코판리십, 두벨리십, 이델라리십, 팍살리십, 픽틸리십(GDC0941) 및 소날리십],의 조합일 수 있다.

[0431] 이 환자는 바람직하게는 치료에 반응하지 않는(또는 다른 말로 내성있는) 대상체이다.

[0432] 특정의 양태에서, 환자는 항암제, 더 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제를 사용한 표준 케어 치료에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있는 환자이다.

[0433] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 아베마시클립, 팔보시클립 및/또는 리보시클립과 같은 CDK4/6 억제제와 조합된, 보레스트란트, 카미제스트란트 및/또는 풀베스트란트와 같은 SERD 화합물에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있는 환자이다.

[0434] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 팔보시클립과 같은 CDK4/6 억제제와 조합된, 카미제스트란트와 같은 SERD 화합물에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있는 환자이다.

[0435] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 알페리십, 카피바세르팁 및/또는 에베로리무스와 같은 PI3K/AKT/mTOR("PAM") 경로 억제제와 함께, 아베마시클립, 팔보시클립 및/또는 리보시클립과 같은 CDK4/6 억제제와 조합된, 보레스트란트, 카미제스트란트, 엘라세스트란트 및/또는 풀베스트란트와 같은 SERD 화합물에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있는 환자이다.

[0436] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 카피바세르팁과 같은 PI3K/AKT/mTOR ("PAM") 경로 억제제와 함께, 아베마시클립, 팔보시클립 및/또는 리보시클립과 같은 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트와 같은 SERD 화합물에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있는 환자이다.

[0437] 치료는 네오아쥬번트 환경(즉, 수술 전)이거나 아닌 환경(즉, 수술 후)에서 이루어졌을 수 있다.

[0438] 특정의 양태에서, 환자는 타목시펜과 같은 SERM에, 또는 보레스트란트, 카미제스트란트, 엘라세스트란트, 및/또는 풀베스트란트와 같은 SERD 화합물에, 레트로졸과 같은 AI에, 또는 OP-1250과 같은 CERAN에, 바람직하게는 SERD 화합물, 특히 풀베스트란트에 노출된 적이 있는 진행성 ER+ 유방암을 갖는 폐경후 환자이다.

[0439] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 호르몬제, 바람직하게는 보레스트란트, 카미제스트란트, 엘라세스트란트 및/또는 풀베스트란트와 같은 SERD 화합물, 레트로졸과 같은 AI, OP-1250과 같은 CERAN, 또는

PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있다.

[0440] 추가의 특정의 양태에서, 환자는 호르몬 치료제, 바람직하게는 보레스트란트, 카미제스트란트, 엘라세스트란트 및/또는 풀베스트란트와 같은 SERD 화합물, 레트로졸과 같은 AI 화합물, OP-1250와 같은 CERAN 화합물, 및 팔보시클립(PD0332991), 리보시클립(LEE011) 및/또는 아베마시클립(LY2835219)과 같은 CDK4/6i에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있다.

[0441] 추가의 특정의 양태에서, 환자는 호르몬 치료제, 예를 들어 풀베스트란트, 레트로졸 또는 라파티닙, 바람직하게는 보레스트란트, 풀베스트란트, 카미제스트란트, 엘라세스트란트, 레트로졸, 및/또는 라파티닙과 같은 화합물에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있다.

[0442] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 난소 절제 또는 중화(neutralization)(난소절제술, 방사선요법에 의하거나, 또는 황체형성호르몬-방출 호르몬 길항제(들)를 투여함으로써)에 노출된 적이 있고 타목시펜과 같은 SERM의 투여를 포함하는 호르몬 요법에 노출된 적이 있는 진행성 ER+ 유방암을 갖는 폐경전 환자이다.

[0443] 또 다른 특정의 양태에서, 환자는 표적화제, 즉 세포 주기의, PI3K/Akt/mTOR 경로의, 성장 인자 수용체의 억제제와 조합된 항에스트로겐제; 유비퀴틴-프로테아좀 경로의 변경을 표적으로 하는 화합물; 또는 단백질의 브로모도메인 및/또는 말단외 도메인의 활성을 증가시키는 화합물에 노출된 적이 있거나, 또는 여전히 노출되고 있다.

[0444] 추가의 특정의 양태에서, 환자는 연속적인 치료 순서(sequences)/라인(치료의 중앙값이 6라인인 1라인에서 최대 12라인의 치료)에서 동일하거나 다른 호르몬 요법, 바람직하게는 다른(별도의) 독립적인 요법에 연속적으로 노출된 적이 있다. 특정 호르몬 치료는 여러 번 이루어질 수 있으며, 즉, 연속적인 치료 순서 중 여러 순서에 사용될 수 있다.

[0445] **암**

[0446] 본 명세서에서 상술한 바와 같이("정의" 섹션 참조), 본 개시에서 달리 명시하지 않는 한, 암 또는 종양은 전악성 또는 악성 종양이다.

[0447] 본 발명의 바람직한 양태에서, 암은 에스트로겐 수용체-양성(ER+) 전암성, 암성, 전악성 또는 악성 종양이다.

[0448] 특정의 양태에서, 전악성 또는 악성 종양은 ER+ 및 "돌연변이된 *ESR1*" 또는 "돌연변이된 ERa" 종양이다. 이 종양은 또한 양성, 낮음 또는 음성일 수 있는 HER2- 종양 상태와 관계없이, ER+, 돌연변이된 *ESR1*(또는 돌연변이 ESRa)일 수 있다.

[0449] 특정의 양태에서, 종양은 BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 또는 단백질에서 확인된 또는 잠재적인 변경(돌연변이)을 추가로 가질 수 있다.

[0450] 또 다른 특정의 양태에서, 종양은 다음 유전자 또는 단백질 중 어느 하나에서 확인된 또는 잠재적인 변경(돌연변이)을 갖는다: IRS1, PTEN, PIK3CA, AKT1, AKT2, AKT3, mTOR, TSC1, TSC2, EGFR 또는 KRAS.

[0451] 본 발명의 바람직한 양태에서, 암은 악성 종양 및/또는 바람직하게는 뇌, 뼈, 폐 또는 간, 더욱 특별하게는 뇌로의 전이를 특징으로 한다.

[0452] **환자 선별 방법**

[0453] 본 명세서에는 암 치료에 대해 민감하거나, 더 잘 반응할 가능성이 높은, 특히 호르몬 요법에 대한 내성을 나타낸 후, 호르몬 치료에 다시 더 민감하게 되거나, 더 잘 반응하게 될 가능성이 높은 대상체, 일반적으로 환자를 선별/식별하는 방법이 기술되어 있다. 이러한 대상체는 본 발명의 화합물 또는 조성물의 투여로 이익을 얻을 가능성이 가장 높다.

[0454] 이 방법은 시험관내(*in vitro*), 생체외(*ex vivo*) 또는 생체내에서(*in vivo*) 수행될 수 있으며, 일반적으로 대상체의 종양이 HR+ 종양, 특히 ER+ 종양, 바람직하게는 ER+ 및 돌연변이된 *ESR1* 종양(종양의 HER2 상태와 무관함)인지를 결정하는 단계와, 확인이 되면, 암 치료, 특히 암의 호르몬 치료에 다시 민감하게 될 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계를 포함한다.

[0455] 암 치료에 대한 대상체의 민감성, 또는 감수성은 대상체가 "반응자(responder)"인지 "무반응자(non-responder)"인지 여부, 즉 대상체가 적어도 부분적으로 치료(종양 성장 지연 또는 퇴행)될 것인지 아닌지 여부, 바람직하게는 본 명세서에서 이미 위에서 설명한 바와 같이 상기 항암 치료에 의해 완전히 치료(완치)될 것인지 아닌지 여부를 나타낸다.

[0456] 본 명세서에 기술된 환자를 선별하는 방법은 예측 방법(predictive method), 즉 본 명세서에 정의된 항암 치료와 관련하여 대상체가 반응하는 능력을 평가할 수 있는 방법이며, 오직 대상체가 암에서 살아남거나 암으로 사망할 것인지 여부를 나타낼 수 있는, 예후적 방법(prognostic method)은 아니다.

[0457] **암 치료**

[0458] 본 명세서에서 유리하게는 본 발명자들은 바람직하게는 치료가 필요한 대상체에서(본 명세서의 위에서 기술한 바와 같음), 호르몬 의존성 질환, 특히 암, 바람직하게는 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 암(본 명세서의 위에서 기술한 바와 같음)을 치료하기 위한, 의약으로 사용하기 위한, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물 및 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제를 포함하는 화합물의 조합물, 및 바람직하게는 항종양제 및/또는 신호 전달 억제제와 함께, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 및 임의 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 기술하고 있다. 바람직한 실시형태에서, 암은 본 명세서에서 전술한 바와 같은 유방암이고 대상체는 바람직하게는 본 명세서에서 전술한 바와 같은 대상체이다.

[0459] 본 명세서에 기술된 생성물(본 발명의 화합물(들), 이러한 화합물(들)을 포함하는 조합물 또는 조성물)은 바람직하게는 내분비 요법에 반응하지 않는 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는데 사용하기 위한 것이다.

[0460] 실시형태는 종양학에서의 치료적 용도, 및 본 명세서에 기술된 대상체, 바람직하게는 에스트로겐 수용체 알파(ERα) 단백질(*ESR1* 유전자에 의해 코딩됨)을 발현하는 유방암 종양을 갖는 환자에서 암, 바람직하게는 유방암을 치료하는 상응하는 방법에 관한 것이다. ERα 단백질은 ERα의 야생형 또는 돌연변이 버전일 수 있다.

[0461] 특정 치료학적 사용, 또는 암의 치료는, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 상기 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 사용, 일반적으로 투여를 포함하고, 또한 항종양제, 신호 전달 억제제 및 이들의 임의의 조합, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 선택적 ER 조절제(SERM), 본 명세서에 기술된 선택적 ER 하향-조절제(SERD), 본 명세서에 기술된 아로마타제 억제제(AI), 본 명세서에 기술된 완전 에스트로겐 수용체 길항제("CERAN"), 본 명세서에 기술된 세포 주기의 억제제, 본 명세서에 기술된 PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제, 또는 본 명세서에 기술된 성장 인자 수용체의 억제제 중에서 선택되는 약물, 바람직하게는 SERD, 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, SERM, AI 및 CERAN 중에서 선택되는 약물의, 이를 필요로 하는 대상체에서의 사용, 일반적으로 투여를 포함한다. 바람직한 양태에서, 약물은 본 명세서에 기술된 선택적 ER 조절제(SERM), 본 명세서에 기술된 선택적 ER 하향-조절제(SERD), 본 명세서에 기술된 아로마타제 억제제(AI), 본 명세서에 기술된 완전 에스트로겐 수용체 길항제("CERAN"), 본 명세서에 기술된 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제, 및 본 명세서에 기술된PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제 중에서 선택된다.

[0462] 본 발명의 특정의 양태에서, 화합물 또는 조성물은 암, 일반적으로 HR+ 암, 바람직하게는 유방암의 치료시, 사용된 별개의 치료 화합물의 대상체로의 투여를 포함하는 호르몬요법 1차(치료적) 치료 단계 후에, 그리고 임의의 나중, 일반적으로 2차 치료 라인 전에 대상체에 투여된다.

[0463] 첫 번째 단계는, 예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립과 같은 CDK4/6 억제제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.

[0464] 나중 단계는, 예를 들어, 엘라세스트란트 및/또는 풀베스트란트와 같은 SERD 제제; 엑세메스테인과 같은 AI; 예를 들어 알펠리십 또는 에베로리무스와 같은 PI3K/Akt/mTOR("PAM") 억제제; OP-1250과 같은 CERAN; 또는, 예를 들어 에베로리무스와 엑세메스테인의 조합과 같은, SERD 제제와 PI3K/Akt/mTOR 억제제의 조합 중에서 선택되는 치료 화합물의 대상체로의 투여를 포함할 수 있다.

[0465] 또 다른 특정의 양태에서, 본 명세서에서 발명자들은 에스트로겐 수용체 1(ESR1)의 돌연변이를 특징으로 하는 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 치료적 사용 또는 방법을 개시하며, 여기서 돌연변이는 본 명세서에서 상술한 바와 같이, 활성화 돌연변이(즉, ESR1의 구성적 활성화에 관여함)이다. 이 용도/방법은 대상체에게 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 단독으로, 임의 선택적으로 본 명세서에 기술된 임의의 약물, 제한됨이 없이, 예를 들어, 타목시펜, 4-하이드록시타목시펜, 엔독시펜, 토레미펜, 드롤록시펜, 이독시펜, 랄록시펜, 아르족시펜, 바제독시펜, 피핀독시펜 및 라소폭시펜 중에서 선택되는

SERM; 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트(ARN-810), 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496(1SZ102), D-0502, LY3484356, GDC-0927 또는 SHR9549 중에서 선택되는 SERD 화합물, 특히 엘레세스트란트, 암세네스트란트, AZD9496, 브릴라네스트란트(ARN-810), 캐미제스트란트, D-0502, 엘라세스트란트(RAD-1901), 풀베스트란트로부터의 것, 바람직하게는 엘라세스트란트, GDC-0927, 지레데스트란트, LY3484356 및 린토데스트란트로부터의 것; 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스테인, 파드로졸, 레트로졸 및 보로졸 중에서 선택되는 AI 억제제; 및 OP-1250와 같은 CERAN 화합물; 아베마시클립(LY2835219로도 알려져 있음), AG024322, 알로이신 A, 알로이신 B, 알스터폴론, 아미노푸르발라놀, AT7519, AZD-5438, AZD5597, BLU-222, BMS-387032, 비로시클립(XZP 3287), 보헤민, 부티로락톤, CYC065, 달피시클립(SHR-6390), 디나시클립, ETH-155008, 플라보피리돌, FCN-437c, GLR2007, 인디루빈, 인디루빈-3'-모노옥심, JNJ-7706621, 켄폴론, 레로시클립(G1T38로도 알려져 있음), 메리올린 3, 밀시클립, 나라자시클립(ON123300), NVP-LCQ19, 올로모신, 올로모신 II, 팔보시클립(Ibrance, PD-0332991 또는 PF-00080665로도 알려져 있음), PF-07220060, PF-07104091, PF-06873600, PHA-793887, 퍼발라놀 A, 퍼발라놀(purvanol) B, R-CR8, RGB-286638, RGB286147, 리보시클립(LEE-011로도 알려져 있음), 리비시클립 염산염(P276-00), 로니시클립, R-로스코비틴, Ro4584820, 사무라시클립(CT7001 또는 ICE0942로도 알려져 있음), SRX-3177, TG02, TQB3303, 트리라시클립(GTI128로도 알려져 있음), 보루시클립, 자일로시딘, ZK304709, 10Z-하이메니알디신, 5-아이오도-인디루빈-3'-모노옥심, (1R,3S)-3-[3-(([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸5-일]카보닐)아미노)-1H피라졸5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일 카바메이트 중에서 선택되는 CDK 억제제, 바람직하게는 팔보시클립(palbocociclib), 리보시클립 및 아베마시클립 중에서 선택되는 CDK4/6 억제제; 및/또는 부팔리십(BKM120), 필라랄리십(XL147, SAR245408), 픽틸리십(GDC-0941), 소놀리십(PX-866), 닥톨리십(BEZ235), 사파니세르티브(INK128, MLN0128), 복스탈리십(XL765, SAR245409), 세라벨리십(MLN1117), 알페리십(BYL719), 페리포신(KRX-0401), MK2206, 이파타세르팁(GDC0068), GSK690693, 템시롤리무스(CCI-779), 리다포롤리무스(MK8669; 데포롤리무스), 시롤리무스(라파마이신), 에베로리무스(RAD001), AZD-8055 및 OSI-027(ASP7486) 중에서 선택되는 PI3K/Akt/mTOR("PAM") 경로 억제제,와 같은 하나 이상의 별개의 화합물과 조합하여, 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 양태에서, SERD는 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496, D-0502, LY3484356, GDC-0927 또는 SHR9549이거나; 사이클린 의존성 키나제(CDK) 억제제는 바람직하게는, 예를 들어 아베마시클립, 팔보시클립(palbocociclib) 또는 리보시클립과 같은 CDK4/6 억제제이거나; SERM은 타목시펜 및 라소폭시펜 중에서 선택되고; AI는 아나스트로졸 및 레트로졸 중에서 선택되거나; 또는 CERAN은 OP-1250이다.

[0466] 추가의 특정의 양태에서, 상기 치료 용도 또는 방법은 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체에게 1일 1회 투여되는 M2698을 포함하는 조성물의 양은 약 160 mg 내지 약 240 mg이고, 조성물은 바람직하게는 캡슐, 정제, 용액, 또는 현탁액의 형태이다.

[0467] 추가의 특정의 양태에서, 치료 용도 또는 방법은 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암, 더욱 더 바람직하게는 유방암, 난소암, 자궁내막암, 특히 I형 자궁내막암, 및/또는 바람직하게는 뇌, 뼈, 폐, 또는 간에 전이된 암 중에서 선택된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것이다.

[0468] 또 다른 특정의 양태에서, 본 발명자들은 본 명세서에 기술된 바와 같은 에스트로겐 수용체 1(ESR1)의 돌연변이를 특징으로 하는 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 치료 용도 또는 방법을 개시하고, 이는 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는, 예를 들어, 생물학적 샘플, 예를 들어, 환자로부터 얻은 혈액 샘플 중의, 예를 들어 cfDNA에서 검출된, 0.5% 이상(≥)인 제1 ERa 돌연변이(여기서 상기 상기 제1 ERa 돌연변이는 바람직하게는 Y537S 또는 D538G임)의 (제1) 돌연변이 대립유전자 빈도("MAF")를 나타내고/내거나, 0.5% 미만(<)인 ERa 돌연변이의 (제2) MAF 값을 나타내며, 여기서 상기 (제2) ERa 돌연변이는 바람직하게는 D538G, L536H, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537N, Y537D, Y537S, S463P, E380Q, V392I, F404fs 또는 V422del이다.

[0469] 추가의 특정의 양태에서, 발명자들은 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 에스트로겐 수용체 1(ESR1)의 돌연변이를 특징으로 하는 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 치료 용도 또는 방법

을 개시하며, 이는 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체는 PgR 및/또는 ER 양성 상태를 나타낸다.

[0470] 본 개시는 또한, 전이된 암, 예를 들어 뇌, 뼈, 폐, 간 또는 중추신경계로 퍼진 암을 치료하는데 사용하기 위한, 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 of 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드(M2698) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체의 유리한 치료 용도를 포괄한다.

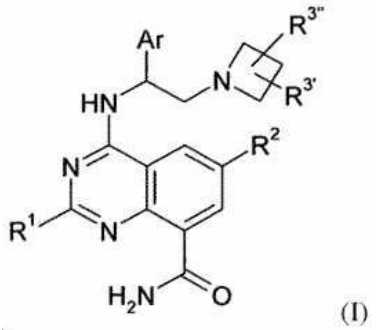
[0471] 아래 표 A에 예시된 바와 같이, M2698은 대상체 체중의 25mg/kg, 즉 활성 풀베스트란트(혈뇌 장벽을 통과할 수 없음)와 비교하여 뇌로 전이된 암으로부터의 활성 화합물로서 WO2021/007146에 정의된 화합물 1의 양과 유사한 양으로 경구 투여될 때, 혈액 뇌 장벽("BBB")을 통과할 수 있다.

표 A:

매트릭스	분자	용량	용량 단위	농도 (ng/ml)
혈장	M2698	25	mg/kg	1600
혈장	화합물 1	10	mg/kg	1919
혈장	화합물 1	30	mg/kg	5558
뇌	풀베스트란트	5	mg	501
뇌	화합물 1	10	mg/kg	2147
뇌	화합물 1	30	mg/kg	9708
뇌	M2698	25	mg/kg	4000

[0472]

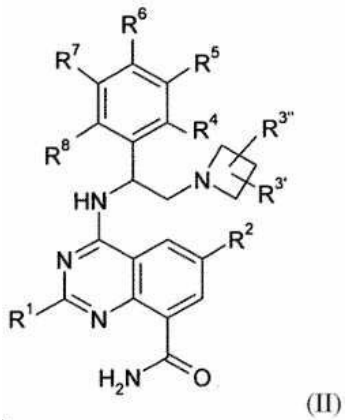
[0473] 따라서, 본 개시는 호르몬 의존성 질환, 바람직하게는 바람직하게는 뇌, 뼈, 폐, 간 또는 중추신경계에 전이된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 치료 용도 또는 방법을 제공하며, 이는 본 명세서에 정의된 화학식 (I):



(I),

[0474]

[0475] 또는 본 명세서에 정의된 화학식 (II):



[0476] (II)의 퀴나졸린 카복스아미드 아제티딘 화합물, 바람직하게는 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드("M2698") 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 다형체, 거울상이성체, 입체이성체, 염, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함한다.

[0477] 일부 실시형태에서, 치료가 필요한 암 대상체는 하나 이상의 CNS 전이성 종양, 예를 들어 뇌 전이, 및 임의 선택적으로 추가로 뼈, 폐 또는 간에서의 전이를 갖는다.

[0478] 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 본 출원에 참조로 통합된다. 본 발명의 다른 특징 및 이점은 예시의 목적으로 제공되며 제한을 위한 것이 아닌 이하의 실시예 및 도면에서 드러난다.

도면의 간단한 설명

[0479] **도 1. 엘라세스트란트와 M2698의 조합.**

각 그룹에서 MCF7 종양의 계산된 평균 부피 및 표준 편차(SD)의 시간 경과에 따른(최대 40일) 변화를 나타내는 그래프: 비히클(n = 8마리의 마우스); 엘라세스트란트 단독(n = 8마리의 마우스); M2698 단독(n = 8마리의 마우스) 및 M2698 + 엘라세스트란트(n = 6마리의 마우스).

도 2. 아베마시클립과 M2698의 조합

각 그룹에서 MCF7 종양의 계산된 평균 부피 및 SD의 시간 경과(최대 40일)에 따른 변화를 나타내는 그래프: 비히클(n = 8마리의 마우스); 아베마시클립 단독(n = 8마리의 마우스); M2698 단독(n = 8마리 마우스) 및 M2698 + 아베마시클립(n = 6마리 마우스).

도 3. 엘라세스트란트와 M2698의 조합.

각 그룹에서 MCF7 종양의 계산된 평균 부피 및 표준 편차(SD)의 시간 경과(최대 60일)에 따른 변화를 나타내는 그래프: 비히클(n = 마우스 8마리); 엘라세스트란트 단독(n = 8마리의 마우스); M2698 단독(n = 8마리의 마우스) 및 M2698 + 엘라세스트란트(n = 6마리의 마우스). **** $p<0.0001$, 터키(Tukey)의 범위 테스트.

도 4. 아베마시클립과 M2698의 조합

각 그룹에서 MCF7 종양의 계산된 평균 부피 및 SD의 시간 경과(최대 60일)에 따른 변화를 나타내는 그래프: 비히클(n = 8마리의 마우스); 아베마시클립 단독(n = 8마리의 마우스); M2698 단독(n = 8마리 마우스) 및 M2698 + 아베마시클립(n = 6마리 마우스). **** $p<0.0001$, 터키의 범위 테스트.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0480] **실시예**

[0481] 이하의 비제한적인 예는 본 개시에 의해 제공되는 특정 교시를 추가로 설명하기 위해 제공된다. 당업자는 본 출원에 비추어 본 교시의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 본 실시예에 예시된 특정의 실시형태에서 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0482] **실시예 1**

[0483] **재료 및 방법**

[0484] **환자 코호트 기준**

[0485] 호르몬 수용체 양성(HR+, ER+ 및/또는 PgR+) 및 표피 성장 인자 수용체-*2* 음성(HER2 음성 또는 HER2-)으로 분류된 진행성 유방 전이암을 앓고 있는 18세 초과(>)의 여성 환자이되, 이 환자의 종양에서는 PAM 경로(PAM+: 예를 들어 PTEN, PIK3CA, AKT1, AKT3, mTOR, TSC1, 또는 TSC2)에 확인된 또는 잠재적인 변경이 나타났으며, 허용가능한 모든 표준 케어 옵션을 소진하였고, 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST1.1)의 기준(*E.A. Eisenhauer, Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47)*에 따라 측정가능한 질병 및 생검에 접근가능한 종양이 있었음.

[0486] 환자의 에스트로겐 수용체 1(*ESR1*) 상태를 특히 연구 시작 시 후향적(retrospective) 분석으로 고감도 차세대 시퀀싱 플랫폼인 Guardant360®(Guardant Health, USA)을 통해 액체 종양 생검에서 *ESR1* 유전자의 임의의 돌연변이(결실 및/또는 프레임 이동 포함)를 검출하여 정의했다.

[0487] 혼란스러운 EGFR, KRAS 및 AKT2 변형이 있는 환자를 제외했다.

[0488] 치료 후 4주 초과(>) 동안 안정적인 무증상 뇌 전이 환자는 적격이었다.

[0489] 모든 환자는 적격성을 확인하기 위해 심장 기능 검사를 받았다.

[0490] 26명의 환자는 타목시펜 및/또는 아로마타제 억제제 및/또는 /또는 아로마타제 억제제 + 팔보시클립에 대한 이전의 노출과 함께 호르몬 수용체 양성 상태(ER 및/또는 PgR 양성) 및 HER2 음성("HER2-") 상태의 유방암 진단을 조직학적 및/또는 세포학적으로 확인받았다. 네오아쥬번트 환경에서 타목시펜을 사용한 사전 치료는 허용되었지만 첫 번째 용량에 앞서 적어도 1년 동안 중단되어야 했다.

[0491] 환자들은 미국 내 10개 센터에 등록되었으며 임의의 연구 절차를 수행하기 전에 서면 동의서를 제공했다. 본 연구는 국제조화협의회(International Council for Harmonization)의 우수 임상시험 지침, 헬싱키 선언, 및 해당 지역 규정의 윤리 원칙에 따라 수행되었다.

[0492] **약물 물질:**

[0493] - 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카복실산 아미드("M2698" - CAS n° 1379545-95-5) 캡슐, 80mg/캡슐로 투약.

[0494] - 2-[4-[(*Z*)-1,2-디페닐부트-1-엔일]페녹시]-*N*,*N*-디메틸에탄아민(타목시펜- CAS n° 10540-29-1) 정제, 20mg/정제로 투약.

[0495] 환자에게 투여될 수 있는 선행 내분비 항암 요법(ET)의 예시 목록은 아래 표 1에 설명되어 있다.

표 1:

환자 n°	선행 회차	치료					
		내분비 요법	mTor 억제제	CDK/6i 억제제	기타	타목시펜 (1 일 1 회)	M2698 (1 일 1 회)
1	7	타목시펜, 아나스트로졸, 풀베스트란트	무처치	무처치		20 mg	200mg
2	1	레트로졸	무처치	팔보시클립		20 mg	160mg
3	6	타목시펜, 풀베스트란트, 레트로졸	에베로리무스	팔보시클립		20 mg	160mg
4	3	아나스트로졸, 풀베스트란트, 엑세메스테인	에베로리무스	무처치		20 mg	80mg
5	8	아나스트로졸, 엑세메스테인, 풀베스트란트	에베로리무스	팔보시클립		20 mg	160mg
6	10	아나스트로졸, 타목시펜, 엑세메스테인, 풀베스트란트, 레트로졸	에베로리무스	팔보시클립		20 mg	160mg
7	9	레트로졸, 타목시펜, 엑세메스테인	에베로리무스	무처치	트라스투주맙 데룩스테칸	20 mg	240mg
8	4	아나스트로졸, 풀베스트란트,	무처치	무처치		20 mg	200mg
9	3	아나스트로졸, 타목시펜	무처치	무처치		20 mg	160mg

[0496]

[0497] ET: 내분비 요법에는 특히 레트로졸, 엑세메스테인 및 아나스트로졸과 같은, 아로마타제 억제제(AI)를 비롯하여 타목시펜 및 풀베스트란트와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 또는 조절제(SERD/M)가 포함된다.

[0498] 에베로리무스는 재발성 전이성 ER+ 유방암 치료용으로 승인된 유일한 mTOR("mTORi") 억제제이다.

[0499] 팔보시클립은 치료-무경험(treatment-naïve) 진행성 ER+ 유방암에 대해 승인된 3가지 CDK4/6 키나제(CDK4/6i) 억제제 중 하나이다. 리보시클립과 아베마시클립도 비슷하게 사용할 수 있다. 트라스투주맙 데룩스테칸은 항-HER2 ADC(항체 약물 접합체)이다.

[0500] **에스트로겐 수용체 1(*ESR1*) 상태:**

[0501] 말초 혈액 샘플을 연구 시작 시 환자로부터 수집했다. 20 ml 전혈에서 혈장을 분리하고, 20 ng DNA를 추출한 후, 순환 종양 DNA(ctDNA)의 하이브리드 포획-기반 게놈 프로파일링을 CLIA-인증/CAP-공인 실험실(Guardant Health, USA)에서 수행하여 Guardant360 분석의 다중-유전자 패널의 구성요소로서 *ESR1* 유전자에서의 치환, 짧은 삽입/결실, 재배열/융합, 및 증폭을 식별했다.

[0502] **연구 설계 및 투약 일정**

[0503] 2가지 약물 물질을 하루에 한 번 물 한 컵(대략 200mL/8fl oz)과 함께 정제 전체를 삼켜 동시에 경구 투여했다. 참가자들은 매일 아침 같은 시간에 할당된 총 용량(80mg의 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린과 20 mg의 타목시펜의 캡슐(들) 1 내지 3개)를 복용했다. 8-카르복실산아미드 및 타목시펜 20mg)을 복용했다. 참가자들은 투약 전 적어도 2시간 및 투약 후 1시간 동안 금식하도록 지시받았다.

[0504] **통계 분석**

[0505] 무진행 생존기간(PFS)은 연구자의 평가 또는 임의 원인으로 인한 사망을 기준으로 치료 개시부터 종양 진행까지의 시간을 의미한다. 질병 진행은 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST)에 의해 최대 종양 직경의 합의 적어도 20% 증가, 임의의 새로운 병변의 발달, 또는 측정-불가능한 악성 질환의 명백한 증가(*E.A. Eisenhauer, Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47*) 및 생검으로 접근가능한 종양으로 정의된다. PFS를 캐플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 추정했다.

[0506] **결과**

[0507] M2698 + 타목시펜으로 치료받은 재발성 ER+ HER2- 전이성 유방암 환자 26명 중:

[0508] - 1명의 환자는 단 1일 동안 M2698을 투여받았으며 치료 기간이나 PFS 분석에 대해 평가할 수 없었다

[0509] - 6명의 환자는 평가할 수 없는 *ESR1* 상태였다(샘플 오염 의심 또는 데이터 부재로 인해 의심스러운 결과).

[0510] - 19명의 환자는 연구 시작 시 평가가능한 *ESR1* 유전자 돌연변이 상태를 나타냈다.

[0511] * 9명의 환자는 하나 이상의 돌연변이를 나타냈음(약 90%가 Y537D 및 D538G)

[0512] * 10명의 환자는 돌연변이되지 않은 야생형(WT) *ESR1* 유전자 서열을 가지고 있었다.

표 2:

[0513]

	평가가능한 환자의 수	선행 항암 요법의 횟수 (중앙값)	치료 지속기간 (중앙값)	무진행 생존 (중앙값)
ESR1 돌연변이	9	6	6 개월	5.5 개월
ESR1 WT	10	5.5	3.17 개월	2.65 개월

[0514] *ESR1* 돌연변이 환자와 *ESR1* WT 환자 모두 예후가 좋지 않은 매우 진행된 암을 앓고 있었다: 두 그룹 모두 이전에 중앙값 ~6회의 실패한 항암 요법을 받았다. 두 그룹 모두 질병을 치료하기 위해 이용가능한 모든 치료 옵션을 소진한 것으로 간주되었다.

[0515] 돌연변이 *ESR1* 유전자를 지닌 환자는 WT *ESR1*를 지닌 환자의 약 2배 더 긴 기간 동안 M2698 + 타목시펜 조합 치료를 유지했다. 치료 지속기간의 중앙값은, 각각, 6개월과 3.17개월이었으며, 이는 *ESR1* 돌연변이 환자의 하위그룹에서는, 이들 중 절반이 6개월보다 더 길게 지속되는 질병 안정화를 나타낸 반면, *ESR1* WT 하위그룹에서는, 이들 중 절반이 단지 3.17개월보다 더 길게 지속되는 질병 안정화를 나타냈음을 의미한다.

[0516] *ESR1* 돌연변이 하위그룹의 무진행 생존율 중앙값(PFS)은 *ESR1* WT 그룹보다 거의 2배 길었다. 이는 ESR1 WT와 비교하여 ESR1 돌연변이를 보유한 환자 그룹에서 M2698 + 타목시펜이 질병 재발을 더 오랫동안 지연시켰다는 것을 의미한다: ERS1 돌연변이 그룹의 환자 중 절반은 치료 5.5개월 후에 암 재발을 경험한 반면, ESR1 WT 그룹의 경우 단지 2.65개월 후에 암 재발을 경험했다.

[0517] 제공된 표 2는 *ESR1* 돌연변이 ER+ 유방암을 지닌 환자가, 약물 종류 및 작용 방식에 관계없이, 모든 이용가능한 요법에 반응할 수 없었으며 내성이 발생했음을 보여준다. 그럼에도 불구하고, 이들은 M2698 + 타목시펜으로 치료했을 때 유의함 임상적 이점(질병 안정화의 지속기간 및 질병 재발에 걸리는 시간 측면에서)을 도출할 수 있었다.

[0518] **결론**

[0519] *ESR1* 유전자의 돌연변이는 모든 종류의 내분비 요법에 대한 획득 내성을 나타내는 마커이다. 이들은 임상 결과가 좋지 않고 생존 기간이 짧아지는 것과 관련이 있다.

[0520] M2698 화합물과 타목시펜, 또는 M2698과 본 명세서에 기술된 것 중에서 선택된 임의의 다른 내분비 요법과의 조합된 사용은 *ESR1* 유전자에 돌연변이(들)를 나타내는 종양을 지니는 재발성/불응성 ER+ 유방암 환자에게 유리한 치료 이점을 제공한다.

[0521] M2698 화합물은 내분비 요법과 안전하게 조합될 수 있으며, 내분비 약물은 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD), 아로마타제 억제제(AI) 및 완전 에스트로겐 수용체 길항제(CERAN) 중에서 선택된다.

[0522] M2698 화합물은 더 구체적으로는 암세네스트란트, 아제노세르팁(ZN-c5), 보레스트란트, 브릴라네스트란트, 캐미제스트란트, 엘라세스트란트, 풀베스트란트, 지레데스트란트, 임루네스트란트, 린토데스트란트 AZD9496(1SZ102), D-0502, LY3484356, GDC-0927 및 SHR9549 중에서 선택되는 선택적 ER 하향-조절자 분해제(SERD)와, 더욱 더 구체적으로는 엘라세스트란트와 안전하게 조합될 수 있다.

[0523] 추가로, M2698 화합물은 본 명세서에서 상기한 것과 같은 내분비 치료 화합물과, 세포 주기에서, ER 경로, PI3K/Akt/mTOR 경로, 성장 인자 수용체 경로[표피 성장 인자 수용체(EGFR), 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR), 인슐린 성장 인자 수용체(IGFR) 또는 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)를 포함함], 유비퀴틴-프로테아좀 경로 또는 단백질의 브로모도메인 및/또는 말단-외 도메인에 작용하는 화합물과 안전하게 조합될 수 있다.

[0524] M2698 화합물은, 예를 들어 유방암, 난소암 및 I형 자궁내막암과 같은 ER+ 암, 바람직하게는 ER+ 유방암에 대한 초석 치료법인, 내분비 요법에 대한 ER+ 종양의 민감성을 회복시킬 수 있다. ER+ 종양에는 뇌, 뼈, 폐, 또는 간, 더 구체적으로는 뇌로 전이된 임의의 ER+ 종양도 포함된다.

[0525] 또한, M2698 화합물은, 예를 들어 유방암, 난소암 및 I형 자궁내막암과 같은 ER+ 암, 바람직하게는 ESR1 돌연변이 ER+ 유방암에 대한 기본(conerstone) 치료법인, 내분비 요법에 대한 ESR1 돌연변이 ER+ 종양의 민감성을 회복시킬 수 있다. ESR1 돌연변이 ER+ 종양에는 뇌, 뼈, 폐, 또는 간, 더 구체적으로는 뇌로 전이된 임의의 ESR1 돌연변이 ER+ 종양도 포함된다.

[0526] **실시예 2**

[0527] MCF7 세포가 이식된 SCID-CB17 마우스의 이종이식 모델에서 항암 화합물의 항종양 효능, 및 기질 인산화 평가.

[0528] **재료 및 방법**

[0529] **실험 설계**

[0530] MCF7 세포를 이식 전 완전 배지에서 시험관 내에서(*in vitro*) 증폭시켰다. 세포 주입 24시간 전에, 마우스에게 에스트로겐 펠릿(Innovative Research of America, 0.18mg/펠릿)을 이식했다.

[0531] 주입 당일 세포를 수확하고, 트리판 블루 생존율 염료(허용성 컷오프 ≥ 80% 생존율)에 기반하여 계수하고, 적절한 농도의 50:50 PBS:마트리겔(Matrigel)에 재현탁시켰다. 그런 다음 세포를 수확 후 30분 이내에, 200 µL PBS:마트리겔 중의 5.10^{6}개 세포/마우스로, 120마리의 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 주입했다.

[0532] 마우스(암컷 마우스, 5주령, 종: 평균 체중 20g(범위 18-22g)인 SCID-CB17)를 8개 그룹(총 100마리의 마우스)에 대해 종양의 평균 부피가 100(+/-25)㎣에 도달했을 때 무작위화했다. 이식 후, 물질(products)의 독성 효과를 검출하기 위해 모든 마우스를 관찰했다. 종말점을 동물 윤리에 따라 정의했다. 여기에는 종양 직경 18㎜(1600㎣) 초과(>), 유의한 체중 감소 또는 동물 복지의 변화에 대한 평가를 포함시켰다.

[0533] 종양형성에 대한 화합물의 효과를 평가하기 위해, 종양 부피를 8주 동안 주당 2회 측정하고, 마우스의 체중을 8주 동안 주당 1회 측정했다.

[0534] 원발 종양의 크기를 캘리퍼스를 사용하여 측정하고 종양 부피(TV)를 두 측정값에서 평균 반경을 계산하여 TV= 4/3 π x r3 공식을 이용하여 구로 외삽했다.

[0535] **치료**

[0536] 마우스를 종양 흡수 시점에 무작위로 배정하고, 다음 표 3에 나타낸 치료에 따라, 5주 동안 매일 치료했다.

표 3:

그룹	동물 수	치료	용량 (mg/kg)	경로	치료 일정
1	14	비히클 (NaCl)		경구	qd, 5 주
2	8	비히클 M2698		경구	qd, 5 주
3	8	비히클 아베마시클립		경구	qd, 5 주
4	14	M2698	20	경구	qd, 5 주
5	14	엘라세스트란트	50	경구	qd, 5 주
6	14	아베마시클립	40	경구	qd, 5 주
7	14	M2698	20	경구	qd, 5 주
		엘라세스트란트	50	경구	qd, 5 주

[0537]

8	14	M2698	20	경구	qd, 5 주
		아베마시클립	40	경구	qd, 5 주

[0538]

[0539] 치료 4일 후, 웨스턴 블롯 분석(총 36마리 마우스)을 위해 6개 그룹(그룹 1; 4; 5; 6; 7; 8)에 대해 마지막 치료 4시간 후 3마리 새틀라이트(satellite) 마우스 및 마지막 치료 8시간 후 3마리 새틀라이트 마우스의 종양을 샘플링했음.

[0540] 다음 단백질의 반-정량화를 위해 6개 그룹의 6마리 새틀라이트 마우스로부터 얻은 3x2 종양 샘플의 웨스턴 블롯 분석을 수행했다:

[0541] 전체 조작을 얼음 위에서 수행했다.

[0542] FastPrep fp120®(Bio101)을 사용하여 단백질을 추출했다. 종양을 100μL의 RIPA 용해 완충액과 함께 Lysing Matrix D 튜브에 넣고 6.5m/초의 속도로 12초 동안 진탕시켰다. 그런 다음, 1시간 동안 인큐베이션한 후, 원심분리했다. 상청액을 회수하여 투약했다.

[0543] 브래드포드(Bradford) 단백질 검정을 이용하여 용해물을 투여하고 각 샘플에서 50μg으로 조정했다. 그런 다음, 각 샘플을 95℃에서 5분 동안 가열하고, 프리캐스트 젤(Mini-PROTEAN®, BIO-RAD)에 로딩하여 PAGE-SDS에 적용했다. 전기영동이 완료된 후, PVDF Mini Stack이 있는 iBlot®2(Thermofisher)를 이용하여 단백질을 옮겼다.

[0544] **통계 분석**

[0545] GraphPad Prism 소프트웨어에 기반하여 통계 분석을 수행했다. GraphPad Prism은 과학적 그래프 작성, 포괄적인 곡선 맞춤, 이해가능한 통계, 및 데이터 구조화를 결합시킨다.

[0546] 명시하지 않은 경우, 맨-휘트니(Mann-Whitney) t-검정(독립표본, 양측 검정)을 종양 부피 값(㎣)에 대해 수행했다.

[0547] **결과**

[0548] 결과는 종양 성장 곡선을 통해 제시된다.

[0549] 도 1 및 3의 그래프는 각 그룹에서 MCF7 종양의 계산된 평균 부피 및 표준 편차(SD)의 시간 경과(각각 최대 40일 및 최대 60일)에 따른 변화를 보여준다: 비히클(n = 마우스 8마리); 엘라세스트란트 단독(n = 8마리의 마우스); M2698 단독(n = 8마리의 마우스) 및 M2698 + 엘라세스트란트(n = 6마리의 마우스).

[0550] 엘라세스트란트(50mg/kg/일)는 MCF7 종양 성장을 약하게 억제한 반면, M2698(20mg/kg/일)은 강력한 항종양 효능을 나타냈다. M2698과 엘라세스트란트의 조합은 M2698 단독에 비해 유의하게 더 효과적이었다.

[0551] 도 2 및 4의 그래프는 각 그룹에서 MCF7 종양의 계산된 평균 부피 및 SD의 시간 경과(각각 최대 40일 및 최대 60일)에 따른 변화를 보여준다: 비히클(n = 마우스 8마리); 아베마시클립 단독(n = 8마리의 마우스); M2698 단독(n = 8마리 마우스) 및 M2698 + 아베마시클립(n = 6마리 마우스).

[0552] M2698(20mg/kg/일)은 아베마시클립(40mg/kg/일) 단독만큼 효과적으로 종양 성장을 강력하게 억제했다. M2698과 아베마시클립의 조합은 각 개별 화합물에 비해 유의하게 더 효과적이었다.

[0553] **서열목록**

[0554] 서열번호 1(Seq: ESR1 : P03372|ESR1_HUMAN - htpps://www.uniprot.org/uniprotkb/P03372/history):

MTMTLHTKAS GMALLHQIQG NELEPLNRPQ LKIPLERPLG EVYLDSSKPA VYNYPEGAAY
EFNAAAAANA QVYGQTGLPY GPGSEAAAFG SNGLGGFPPL NSVSPSPLML LHPPPQLSPF
LQPHGQQVPY YLENEPSGYT VREAGPPAFY RPNSDNRRQG GRERLASTND KGSMAMESAK
ETRYCAVCND YASGYHYGVW SCEGCKAFFK RSIQGHNDYM CPATNQCTID
KNRRKSCQAC RLRKCYEVGM MKGGIRKDRR GGRMLKHKRQ RDDGEGRGEV
GSAGDMRAAN LWPSPLMIKR SKKNSLALSL TADQMVSALL DAEPPILYSE YDPTRPFSEA
SMMGLLTNLA DRELVHMINW AKRVPGFVDL TLHDQVHLLE CAWLEILMIG
LVWRSMEHPG KLLFAPNLLL DRNQGKCVEG MVEIFDMLLA TSSRFRMMNL QGEEFVCLKS
IILLNSGVYT FLSSTLKSLE EKDHIHRVLD KITDTLIHLM AKAGLTLQQQ HQRLAQLLLI
LSHIRHMSNK GMEHLYSMKC KNVVPLYDLL LEMLDAHRLH APTSRGGASV EETDQSHLAT

[0555] AGSTSSHSLQ KYYITGEAEG FPATV

[0556] 서열번호 2(ERa 리간드-결합 도메인, "LBD"의 서열):

KNSLALSLTA DQMVSALLDA EPPILYSEYD PTRPFSEASM MGLLTNLADR ELVHMINWAK
RVPGFVDLTL HDQVHLLECA WLEILMIGLV WRSMEHPGKL LFAPNLLLDR
NQGKCVEGMV EIFDMLLATS SRFRMMNLQG EEFVCLKSII LLNSGVYTFL SSTLKSLEEK

[0557] DHIHRVLDKI TDTLIHLMAK AGLTLQQQHQ

[0558] 서열번호 3(*ESR1* 유전자의 서열):

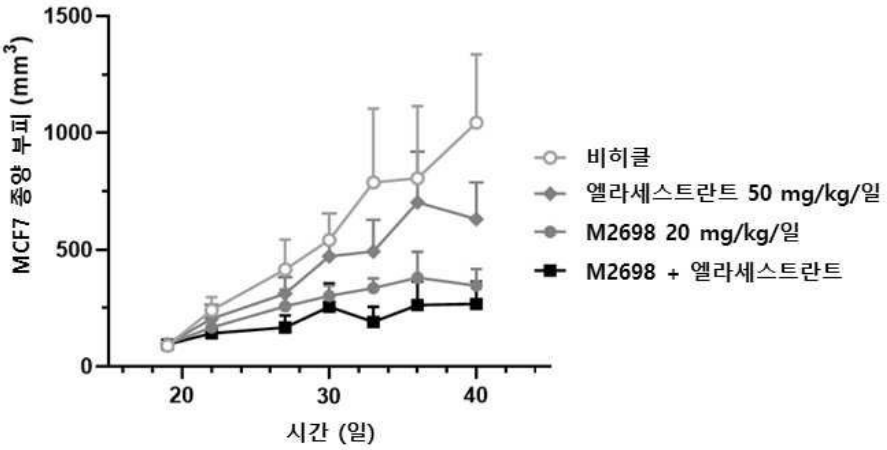
GTCGCCTCTAACCTCGGGCTGTGCTCTTTTTCCAGGTGGCCCGCCGGTTTCTGAGCCTTCT
GCCCTGCGGGGACACGGTCTGCACCCTGCCCGCGGCCACGGACCATGACCATGACCCTCC
ACACCAAAGCATCTGGGATGGCCCTACTGCATCAGATCCAAGGGAACGAGCTGGAGCCC
CTGAACCGTCCGCAGCTCAAGATCCCCCTGGAGCGGCCCCTGGGCGAGGTGTACCTGGAC
AGCAGCAAGCCCGCCGTGTACAACTACCCCGAGGGCGCCGCCTACGAGTTCAACGCCGC
GGCCGCCGCCAACGCGCAGGTCTACGGTCAGACCGGCCTCCCCTACGGCCCCGGGTCTGA
GGCTGCGGCGTTCGGCTCCAACGGCCTGGGGGGTTTCCCCCCACTCAACAGCGTGTCTCC
GAGCCCGCTGATGCTACTGCACCCGCCGCCGCAGCTGTCGCCTTTCCTGCAGCCCCACGG
CCAGCAGGTGCCCTACTACCTGGAGAACGAGCCCAGCGGCTACACGGTGCGCGAGGCCG
GCCCGCCGGCATTCTACAGGCCAAATTCAGATAATCGACGCCAGGGTGGCAGAGAAAGA
TTGGCCAGTACCAATGACAAGGGAAGTATGGCTATGGAATCTGCCAAGGAGACTCGCTA
CTGTGCAGTGTGCAATGACTATGCTTCAGGCTACCATTATGGAGTCTGGTCCTGTGAGGG
CTGCAAGGCCTTCTTCAAGAGAAGTATTCAAGGACATAACGACTATATGTGTCCAGCCAC

[0559] CAACCAGTGCACCATTGATAAAAACAGGAGGAAGAGCTGCCAGGCCTGCCGGCTCCGCA

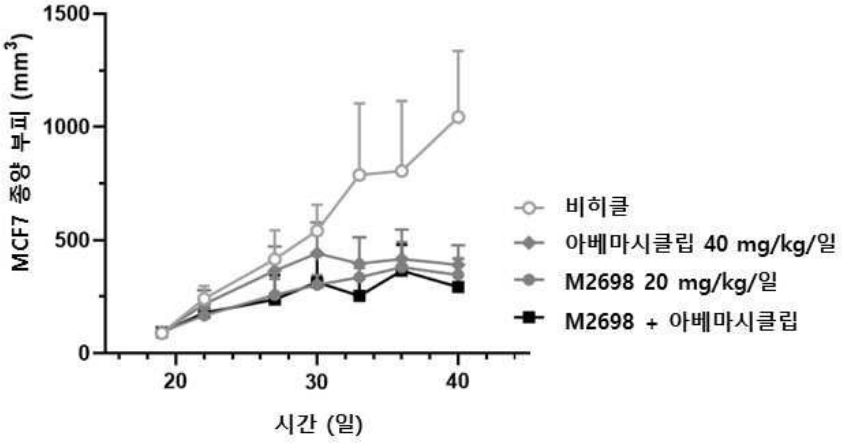
AATGCTACGAAGTGGGAATGATGAAAGGTGGGATACGAAAAGACCGAAGAGGAGGGAG
AATGTTGAAACACAAGCGCCAGAGAGATGATGGGGAGGGCAGGGGTGAAGTGGGGTCTG
CTGGAGACATGAGAGCTGCCAACCTTTGGCCAAGCCCGCTCATGATCAAACGCTCTAAGA
AGAACAGCCTGGCCTTGTCCCTGACGGCCGACCAGATGGTCAGTGCCTTGTTGGATGCTG
AGCCCCCCATACTCTATTCCGAGTATGATCCTACCAGACCCTTCAGTGAAGCTTCGATGAT
GGGCTTACTGACCAACCTGGCAGACAGGGAGCTGGTTCACATGATCAACTGGGCGAAGA
GGGTGCCAGGCTTTGTGGATTTGACCCTCCATGATCAGGTCCACCTTCTAGAATGTGCCTG
GCTAGAGATCCTGATGATTGGTCTCGTCTGGCGCTCCATGGAGCACCCAGGGAAGCTACT
GTTTGCTCCTAACTTGCTCTTGGACAGGAACCAGGGAAAATGTGTAGAGGGCATGGTGGA
GATCTTCGACATGCTGCTGGCTACATCATCTCGGTTCCGCATGATGAATCTGCAGGGAGA
GGAGTTTGTGTGCCTCAAATCTATTATTTTGCTTAATTCTGGAGTGTACACATTTCTGTCC
AGCACCCTGAAGTCTCTGGAAGAGAAGGACCATATCCACCGAGTCCTGGACAAGATCAC
AGACACTTTGATCCACCTGATGGCCAAGGCAGGCCTGACCCTGCAGCAGCAGCACCAGC
GGCTGGCCCAGCTCCTCCTCATCCTCTCCCACATCAGGCACATGAGTAACAAAGGCATGG
AGCATCTGTACAGCATGAAGTGCAAGAACGTGGTGCCCCTCTATGACCTGCTGCTGGAGA
TGCTGGACGCCCACCGCCTACATGCGCCCACTAGCCGTGGAGGGGCATCCGTGGAGGAG
ACGGACCAAAGCCACTTGGCCACTGCGGGCTCTACTTCATCGCATTCCTTGCAAAAGTAT
TACATCACGGGGGAGGCAGAGGGTTTCCCTGCCACGGTCTGAGAGCTCCCTGGCTCCCAC
ACGGTTCAGATAATCCCTGCTGCATTTTACCCTCATCATGCACCACTTTAGCCAAATTCTG
TCTCCTGCATACACTCCGGCATGCATCCAACACCAATGGCTTTCTAGATGAGTGGCCATTC
ATTTGCTTGCTCAGTTCTTAGTGGCACATCTTCTGTCTTCTGTTGGGAACAGCCAAAGGGA
TTCCAAGGCTAAATCTTTGTAACAGCTCTCTTTCCCCCTTGCTATGTTACTAAGCGTGAGG
ATTCCCGTAGCTCTTCACAGCTGAACTCAGTCTATGGGTTGGGGCTCAGATAACTCTGTGC
ATTTAAGCTACTTGTAGAGACCCAGGCCTGGAGAGTAGACATTTTGCCTCTGATAAGCAC
TTTTTAAATGGCTCTAAGAATAAGCCACAGCAAAGAATTTAAAGTGGCTCCTTTAATTGG
TGACTTGGAGAAAGCTAGGTCAAGGGTTTATTATAGCACCCTCTTGTATTCCTATGGCAAT
GCATCCTTTTATGAAAGTGGTACACCTTAAAGCTTTTATATGACTGTAGCAGAGTATCTGG
TGATTGTCAATTCATTCCCCCTATAGGAATACAAGGGGCACACAGGGAAGGCAGATCCCC
TAGTTGGCAAGACTATTTTAACTTGATACACTGCAGATTCAGATGTGCTGAAAGCTCTGC
CTCTGGCTTTCCGGTCATGGGTTCCAGTTAATTCATGCCTCCCATGGACCTATGGAGAGCA
GCAAGTTGATCTTAGTTAAGTCTCCCTATATGAGGGATAAGTTCCTGATTTTTGTTTTTATT
TTTGTGTTACAAAAGAAAGCCCTCCCTCCCTGAACTTGCAGTAAGGTCAGCTTCAGGACC
TGTTCCAGTGGGCACTGTACTTGGATCTTCCCGGCGTGTGTGTGCCTTACACAGGGGTGA
[0560] ACTGTTCACTGTGGTGATGCATGATGAGGGTAAATGGTAGTTGAAAGGAGCAGGGGCC

도면

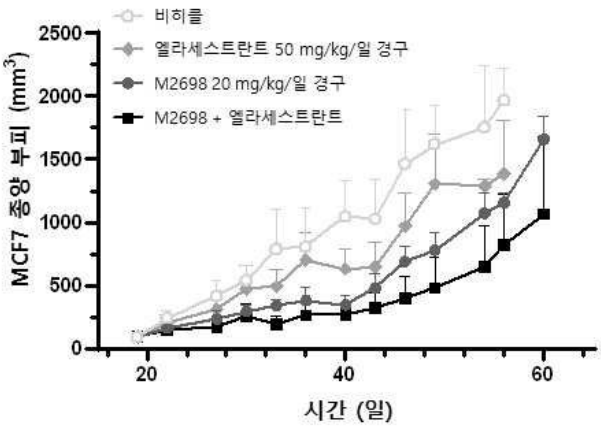
도면1



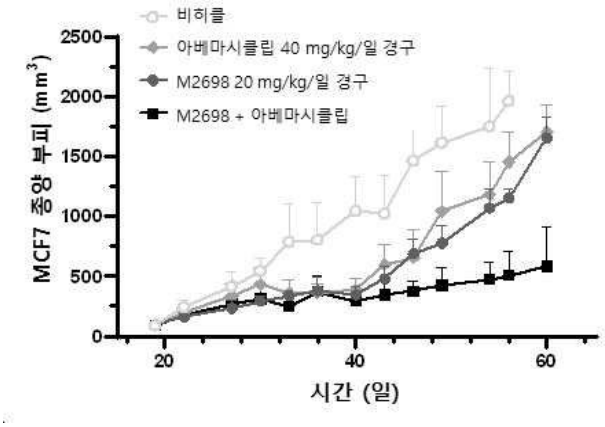
도면2



도면3



도면4


비히클
아베마시클립 40 mg/kg/일 경구
M2698 20 mg/kg/일 경구
M2698 + 아베마시클립
MCF7 종양 부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
20
40
60
시간 (일)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.