(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0017989
(43) 공개일자 2022년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7000036
(22) 출원일자(국제) 2020년06월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/065639
(87) 국제공개번호 WO 2020/245365
국제공개일자 2020년12월10일
(30) 우선권주장
62/858,076 2019년06월06일 미국(US)
19193850.5 2019년08월27일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
퀸, 힐러리 조이 밀러
미국 펜실베니아 18074 퍼키오맨빌 로즈 레인 105
팩맨, 캐서린 엘리자베스
미국 매사추세츠 02142 캠브릿지 메인 스트리트 255
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

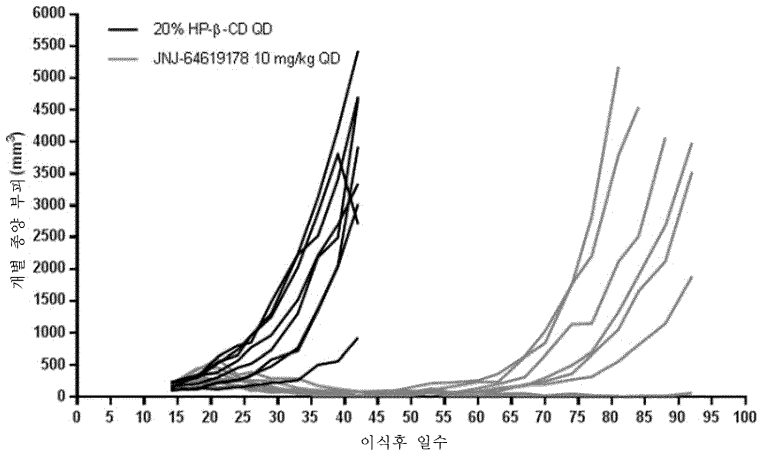
전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 발명의 명칭 **PRMT5 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 소정의 방법은 (i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

대 표 도 - 도1



주: X-축 아래의 선은 투여 기간을 나타낸다

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
하디쉬-버헤인, 나흘
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 로즈 웰시 앤 맥킨
매넨스, 기어트 에스.제이.
벨기에 비어스 2340 비이 투른호우트세베그 30
저우, 준궈
미국 뉴 저지 08869 라리탄 사우스 루트 202 1000
그리웨이, 안토니 티.
미국 뉴 저지 08869 라리탄 사우스 루트 202 1000
브레머, 더크
벨기에 비어세 2340 비이 투른호우트세베크 30
구오, 예
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 로즈 웰시 앤 맥킨
우, 통페이
벨기에 헤버 3191 비이 카라비니에스트라트 28
씨에, 홍
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 로즈 웰시 앤 맥킨
라우링, 조쉬
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 로즈 웰시 앤 맥킨

명 세 서

청구범위

청구항 1

암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서,

상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암은 스플라이싱 인자 돌연변이를 특징으로 하는, PRMT5 억제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 적어도 약 0.5 mg, 적어도 약 1 mg, 적어도 1.5 mg, 적어도 약 2 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 4 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 5.5 mg, 적어도 약 6 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 16 mg, 적어도 약 30 mg, 또는 적어도 약 60 mg인, PRMT5 억제제.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.1 내지 약 100 mg, 약 0.5 내지 약 80 mg, 약 0.5 내지 약 60 mg, 0.5 내지 약 30 mg, 약 0.5 내지 약 16 mg, 약 0.5 내지 약 8 mg, 약 0.5 내지 약 4 mg, 약 0.5 내지 약 2 mg, 또는 약 0.5 내지 약 1 mg인, PRMT5 억제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 및 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 12.5 mg, 약 16 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1200 mg인, PRMT5 억제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 매일 1회 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 매일 1회 투여되는, PRMT5 억제제.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 분할 용량으로 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 분할 용량으로 투여되는, PRMT5

억제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 분할 용량은 동일한, PRMT5 억제제.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 둘 모두의 분할 용량이 매일 2회(BID) 투여되는, PRMT5 억제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, PRMT5 억제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일인, PRMT5 억제제.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 14일인, PRMT5 억제제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, PRMT5 억제제.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일인, PRMT5 억제제.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 14일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

청구항 18

제1항 내지 제15항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 14일인, PRMT5 억제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량은 경구 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량이 경구 투여되는, PRMT5 억제제.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량은 비경구 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량이 비경구 투여되는, PRMT5 억제제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 동일한, PRMT5 억제제.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 상이한, PRMT5 억제제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 진행성 암인, PRMT5 억제제.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 청신경종, 선암종, 선양 낭포 암종, 부신암, 항문암, 혈관육종, 맹장암, 양성 단일클론 감마병증, 담관암, 방광암, 유방암, 뇌암, 기관지암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 척삭종, 융모막암종, 두개인두종, 결직장암, 상피 암종, 뇌실막종, 내피 육종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 안암(eye cancer), 가족성 과호산구증가증, 담낭암, 위암, 위장 간질 종양, 두경부암, 조혈암, 중쇄질병, 혈관아세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암, 간암, 폐암, 평활근육종, 비만세포증, 골수이형성 증후군, 중피종, 골수증식성 장애, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경내분비암, 골육종, 난소암, 유두상 선암종, 췌장암, 음경암, 송과체종, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 피지선 암종, 땀샘 암종, 활막종, 고환암, 갑상선암, 요도암, 포도막 흑색종, 질암, 또는 외음부암인, PRMT5 억제제.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형암인, PRMT5 억제제.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비소세포 폐암인, PRMT5 억제제.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 조혈암인, PRMT5 억제제.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 암은 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 골수종, CMML, MDS 또는 AML인, PRMT5 억제제.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 애쥬번트(adjuvant) 요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 방사선을 투여하는 것을 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 유효량의 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 화학요법제는 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 5-아자시티딘 또는 데시타빈, 바람직하게는 5-아자시티딘인, PRMT5 억제제.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 효능은 환자의 질병 진행까지의 시간 또는 환자 반응률을 결정함으로써 측정되는, PRMT5 억제제.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 약제학적으로 허용되는 부가 염인, PRMT5 억제제.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 용매화물인, PRMT5 억제제.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 용매화물은 수화물인, PRMT5 억제제.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올인, PRMT5 억제제.

청구항 38

암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서,

상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

청구항 39

암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서,

상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 14일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

청구항 40

암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서,

상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 7일 내지 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간(off-period) 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 41

제40항에 있어서,

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 42

제40항에 있어서,

(i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 43

제40항에 있어서,

(i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (v)는 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 적어도 4회 반복하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계 및 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

청구항 46

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

(i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 암은 스플라이싱 인자 돌연변이를 특징으로 하는, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 적어도 약 0.5 mg, 적어도 약 1 mg, 적어도 1.5 mg, 적어도 약 2 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 4 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 5.5 mg, 적어도 약 6 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 16 mg, 적어도 약 30 mg, 또는 적어도 약 60 mg인, 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.1 내지 약 100 mg, 약 0.5 내지 약 80 mg, 약 0.5 내지 약 60 mg, 0.5 내지 약 30 mg, 약 0.5 내지 약 16 mg, 약 0.5 내지 약 8 mg, 약 0.5 내지 약 4 mg, 약 0.5 내지 약 2 mg, 또는 약 0.5 내지 약 1 mg인, 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 및 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 12.5 mg, 약 16 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1200 mg인, 방법.

청구항 51

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 매일 1회 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 매일 1회 투여되는, 방법.

청구항 52

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 분할 용량으로 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 분할 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 분할 용량은 동일한, 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 둘 모두의 분할 용량이 매일 2회(BID) 투여되는, 방법.

청구항 55

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, 방법.

청구항 56

제46항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일인, 방법.

청구항 57

제46항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 14일인, 방법.

청구항 58

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

청구항 59

제46항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

청구항 60

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, 방법.

청구항 61

제46항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일인, 방법.

청구항 62

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 14일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

청구항 63

제46항 내지 제60항 또는 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 14일인, 방법.

청구항 64

제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량은 경구 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량이 경구 투여되는, 방법.

청구항 65

제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량은 비경구 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량이 비경구 투여되는, 방법.

청구항 66

제46항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 동일한, 방법.

청구항 67

제46항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 상이한, 방법.

청구항 68

제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 진행성 암인, 방법.

청구항 69

제46항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 청신경종, 선암종, 선양 낭포 암종, 부신암, 항문암, 혈관육종, 맹장암, 양성 단일클론 감마병증, 담관암, 방광암, 유방암, 뇌암, 기관지암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 척삭종, 융모막암종, 두개인두종, 결직장암, 상피 암종, 뇌실막종, 내피 육종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 안암, 가족성 과호산구증가증, 담낭암, 위암, 위장 간질 종양, 두경부암, 조혈암, 중쇄 질병, 혈관아세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암, 간암, 폐암, 평활근육종, 비만세포증, 골수이형성 증후군, 중피종, 골수증식성 장애, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경내분비암, 골육종, 난소암, 유두상 선암종, 췌장암, 음경암, 송과체종, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 피지선 암종, 땀샘 암종, 활막종, 고환암, 갑상선암, 요도암, 포도막 흑색종, 질암, 또는 외음부암인, 방법.

청구항 70

제46항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형암인, 방법.

청구항 71

제46항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비소세포 폐암인, 방법.

청구항 72

제46항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 조혈암인, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 암은 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 골수종, CMML, MDS 또는 AML인, 방법.

청구항 74

제46항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 애쥬번트 요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로

포함하는, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 방사선을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 유효량의 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 화학요법제는 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 5-아자시티딘 또는 데시타빈, 바람직하게는 5-아자시티딘인, 방법.

청구항 78

제46항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 효능은 환자의 질병 진행까지의 시간 또는 환자 반응률을 결정함으로써 측정되는, 방법.

청구항 79

제46항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 약제학적으로 허용되는 부가 염인, 방법.

청구항 80

제46항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 용매화물인, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 용매화물은 수화물인, 방법.

청구항 82

제46항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올인, 방법.

청구항 83

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

청구항 84

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 14일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

청구항 85

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

(i) 약 7일 내지 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서,

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

제85항에 있어서,

(i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하

지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

제85항에 있어서,

(i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (v)는 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 적어도 4회 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계 및 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 91

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 약제(medicament)의 제조에 있어서의 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 용도로서,

상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 용도.

청구항 92

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 용도로서,

상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계에 의해 수행되며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 용도.

청구항 93

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 용도로서,

상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계에 의해 수행되며,

여기서,

제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 14일만큼 시간적으로 분리되고;

상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 용도.

청구항 94

암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 용도로서,

상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투여는

(i) 약 7일 내지 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

(iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

(v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계에 의해 수행되는, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 6월 6일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/858,076호, 및 2019년 8월 27일자로 출원된 유럽 특허 출원 제19193850.5호의 우선권의 이득을 주장하며, 이들의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 PRMT5 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen 또는 Dart5로도 기재되는 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5(PRMT5)는 아르기닌의 모노- 및 대칭 다이메틸화를 담당하는 주요 메틸트랜스퍼라제 중 하나이다. 히스톤 및 비-히스톤 단백질 상에서의 번역후 아르기닌 메틸화는 게놈 조직화, 전사, 분화, 스플라이세오좀 기능, 세포-주기 진행의 신호 전달 및 조절, 줄기 세포 및 T-세포 운명과 같은 다양한 생물학적 과정에 중요한 것으로 보인다. 메타조안 PRMT5는 Wdr77, 안드로겐 수용체 공활성화제 p44 및 Valois로도 명명되는 메틸로솜 단백질 50(MEP50)과의 기능성 복합체를 형성한다. 상승된 PRMT5-MEP50 단백질 수준 및 세포질 축적 둘 모두는 암 종양발생에 관여하며, 불량한 임상 결과와 상관되어 왔다. PRMT5-MEP50 복합체의 촉매 기능 및 스캐폴드 기능 둘 모두를 다룬 세포 구조(cellular rescue) 실험, 및 이외에, 종합적인 효소학 연구는 단백질 수준, 국재화 및 효소 기능 사이의 발암유전자 연관을 입증해 왔다. 이러한 상관관계는 PRMT5를 암 및 다른 질병에 대한 중요한 소분자 약물 표적이 되게 한다.

[0006] PRMT5가 임상적으로 관련된 표적인 것으로 여겨지지만, 매우 적은 선택적 PRMT5 억제제가 개발되어 왔다. 따라서, 암의 치료 또는 예방을 위하여 PRMT5 억제제를 포함하는 신규한 치료 계획(treatment regimen)에 대한 강력한 요구가 있다. 따라서, 본 발명의 목적은 그러한 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0007] JNJ-64619178은 광범위한 햄 및 고형 종양 세포주에 걸쳐 강력하고 선택적인 소분자 억제제로서, 이는, 특히 다른 PRMT5 억제제와 대비하여, 긴 체류 시간을 갖는 (PRMT5)4/(MEP50)4 복합체(메틸로솜)의 기질 포켓 및 보조인자 SAM에 동시에 결합한다는 점에서 잠재적인 차별화 특성을 갖는다. 생체내(*in vivo*) 데이터는 내약성 용량에서 시험된 모든 인간 이종이식편 모델에서 퇴행/치유를 보여주는데, 이때 ADME 또는 발달성(developability) 문제가 없고, 인간에서 QD 이하의 경구 투여에 적합한 PK 및 독성 프로파일을 갖는다.

[0008] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고/되거나, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0009] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고/되거나, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0010] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5

억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고/되거나, 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0011] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간(off-period) 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및 (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함한다.

[0012] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 14일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 14일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및 (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함한다.

[0013] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및 (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함한다.

[0014] 또 다른 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0015] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는 (i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또

는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0016] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0017] 또 다른 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0018] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 적어도 약 21일의 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 대략 최대 약 2 mg의 하루당 연속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg 내지 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다. 다른 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg의 PRMT5 억제제이다. 추가의 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다.

[0019] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 적어도 약 21일의 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 최대 약 2 mg의 하루당 연속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg 내지 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다. 다른 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg의 PRMT5 억제제이다. 추가의 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다.

[0020] 또 다른 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0021] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는 (i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0022] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0023] 또 다른 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 21일의 초기 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 21일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0024] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제를 제공하며, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 적어도 약 21일의 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 최대 약 2 mg의 하루당 연속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg 내지 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다. 다른 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg의 PRMT5 억제제이다. 추가의 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다.하기 부분에서는, 본 발명의 상이한 태양 및 실시 형태가 더 상세히 정의된다. 그렇게 정의된 각각의 태양 또는 실시 형태는, 명백히 반대로 지시되지 않는 한, 임의의 다른 실시 형태, 실시 형태들, 태양 또는 태양들과 조합될 수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로 나타낸 임의의 특징은, 바람직하거나 유리한 것으로 나타낸 임의의 다른 특징 또는 특징들과 함께 조합될 수 있다.

[0025] 암으로 진단된 환자(예를 들어, 인간 환자)를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 PRMT5 억제제(예를 들어, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물)의 용도와 관련된 본 발명의 실시 형태에서, PRMT5 억제제를 "투여하는" 및 이것"의 투여"에 관한 언급은 그러한 투여를 위해 제조되는 약제를 포함한다. 예를 들어, "PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는" 것에 관한 실시 형태뿐만 아니라, 본 발명은 또한 "PRMT5가 치료적 유효량으로 투여하기 위해 제조되는" 그러한 실시 형태에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 NCI-H1048 종양 모델에서 본 발명의 화합물의 투여 중단을 사용하여 연장된 종양 성장 억제를 나타낸 선 그래프이다(인간 SCLC 마우스 이종이식편에서 JNJ-64619178의 투여 중단 후에 종양 재성장이 관찰됨).

도 2는 본 발명의 화합물에 의한 NCI-H1048 세포의 처리 후 연장된 약력학적 조절을 나타낸 선 그래프이다(28일 동안 매일 1회 화합물의 사용에 의한 인간 SCLC 마우스 이종이식편에서의 평균 종양 부피).

도 3은 연속 9일 동안 JNJ64619178(10 mg/kg)에 의한 NCI-H1048 폐암 이종이식편 마우스의 경구 투여(회색 섹션) 후, 11일 동안 처리 중단이 이어진 후의 SmD1/3-Me_2 수준을 나타낸 상자도표(boxplot)이다. 최소값부터 최대값까지의 수염(whisker)들을 가지며, 수염들은 중위값을 연결하는 선을 갖는 상자도표로서, 비히클 처리군(100%로 정의됨) 대비 SmD1/3-Me_2 수준의 백분율(%)이 시각화되어 있다. 도트바(dotted bar)는 비처리 샘플에서의 SmD1/3-Me_2의 수준을 나타낸다.

도 4는 연속 28일 동안 또는 7일간 매일 약물 처리 후 7일 투여 휴일의 2회 사이클(7+/7-, 2회 사이클) 동안 10 mg/kg의 JNJ64619178 투여량으로 NCI-H1048 종양 모델에서 본 발명의 화합물의 투여 중단을 사용하여 연장된 종양 성장 억제를 나타낸 선 그래프이다. 일수 28에서 비히클 처리 대비 종양 성장 억제(TGI, %)가 각각 62 및 63%로 계산되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] JNJ-64619178은 표면 플라즈몬 공명 결합 연구에 의해 입증되는 바와 같이 느린 해리 속도(off-rate) 결합 속도론을 나타내는 PRMT5/MEP50의 S-아데노실메티오닌(SAM) 경쟁적 소분자 억제제이다. 추가의 시험관내(*in vitro*) 열 이동 실험은 JNJ-64619178의 결합이 SAM 결합과 대비하여 추가 섭씨 12도만큼 PRMT5/MEP50 복합체를 안정화한다는 것을 보여준다. JNJ-64619178의 PRMT5/MEP50와의 공결정화는 결합이 SAM 결합 포켓 내에서 수행됨을 나타낸다. 단백질 기질 결합 포켓 내로의 JNJ-64619178의 추가의 결합은 불활성 상태에서 전체 PRMT5/MEP50 단백질 복합체를 포획하는 것으로 보이며, 이는 느린 해리 속도 결합 속도론의 분자 기전을 설명한다. 이러한 특유의 결합 방식은 매우 강력하고 시간-의존적인 PRMT5 효소 억제로 이어진다.

[0028] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 상기 방법은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올(JNJ-64619178로도 지칭되는 PRMT5 억제제) 및 신규한 투여 일정을 사용함으로써 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 특정 실시 형태에 따르면, "온/오프 투여 사이클"을 포함하는 투여 일정은 (예를 들어, "오프 기간"이 없는 연속 투여 사이클과 대비하여) (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 효능이 동등하거나 월등할 뿐만 아니라, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올이 환자에게 투여되지 않는 기간 동안 연장된 약력학적 조절을 제공할 수 있다. 따라서, 소정 실시 형태에 따르면, 종양 성장은 계속 억제되고, 혈장 약물 농도는 세척 기간(washout period) 또는 "오프 기간" 동안 유지된다. 바람직하게는, "오프 기간"을 포함하는 투여 일정은 "오프 기간"이 부재하는 연속 투여 일정과 대비하여 더 낮은 독성 위험을 가질 수 있다. "오프 기간"을 포함하는 투여 일정은 또한, 또는 대안적으로, "오프 기간"이 부재하는 연속 투여 일정이 이용될 때 보이는 독성으로부터의 회복과 대비하여 독성으로부터의 회복이 증가될 수 있다. 특정 실시 형태에 따르면, 일정 기간(예를 들어, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월)에 걸쳐 "온/오프 투여 사이클"을 포함하는 투여 일정에 따라 JNJ-64619178 PRMT5 억제제가 투여된 환자는 동일한 기간에 걸쳐 투여되지만 어떠한 "오프 기간"도 포함하지 않는 "연속" 투여 일정에 따라 동일한 용량의 JNJ-64619178 PRMT5 억제제가 투여된 환자와 대비하여 더 적은 독성을 경험할 수 있다. 다른 실시 형태에 따르면, 일정 기간(예를 들어, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월)에 걸쳐 "온/오프 투여 사이클"을 포함하는 투여 일정에 따라 JNJ-64619178 PRMT5 억제제가 투여된 환자는 동일한 기간에 걸쳐 투여되지만 어떠한 "오프 기간"도 포함하지 않는 "연속" 투여 일정에 따라 동일한 용량의 JNJ-64619178 PRMT5 억제제가 투여된 환자와 대비하여 더 적은 용량 중단을 경험할 수 있다.

[0029] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명은 또한 연속 투여 계획을 통해 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 그러한 방법은 "오프 기간"이 결여되어 있으며, 그럼으로써 일관된 일일 약동학적 프로파일을 제공한다. 그러한 방법은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 PRMT5 억제제의 연속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 투여 기간은 적어도 약 21일이다. 일부 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg 내지 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다. 다른 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 1 mg의 PRMT5 억제제이다. 추가의 태양에서, 연속 용량은 하루당 약 2 mg의 PRMT5 억제제이다.

[0030] 본 발명의 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 용어 "치료적 유효량"은 효소 또는 단백질 활성을 감소 또는 억제하거나, 증상을 개선하거나, 질환을 경감시키거나, 질병 진행을 늦추거나 지연시키거나, 질병을 예방하는 것을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 모색되고 있는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의약적 반응을 이끌어내는 (예를 들어, 활성 화합물 또는 약제학적 작용제, 예컨대 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 달리 말하면, 용어 치료적 유효량은, 특정 대상체에게 투여될 경우, 대상체에서 질병, 질환, 증후군 또는 장애를 억제하거나, 완화하거나, 치료함으로써, 또는 질병, 질환, 증후군 또는 장애, 또는 이들의 증상(들)을 예방적으로 억제하거나, 예방하거나, 이들의 발병을 지연시킴으로써, 치료 효과를 달성하는 양을 지칭할 수 있다. 치료적 유효량은 대상체에서 질병, 질환, 증후군 또는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키고/시키거나; 질병, 질환, 증후군 또는 장애와 관련되거나 이들의 원인이 되는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전히 정상으로 복귀시키고/시키거나; 질병, 질환, 증후군 또는 장애, 또는 이들의 증상(들)의 발병 가능성을 감소시키는 양일 수 있다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "PRMT5 억제제" 또는 "단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 억제제"는 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5의 효소 활성을 억제하는 화학적 화합물을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 본 명세서에 논의된 화합물이다. 다른 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물이다. 추가의 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올이다. 또 다른 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 염이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 용매화물이다. 본 명세서에서 반대로 언급되지 않는 한, 당업자는 후속 용량에서 사용되는 PRMT5 억제제가 초기 용량에 사용되는 PRMT5 억제제와 동일함을 이해할 것이다.

[0032] 특정 실시 형태에 따르면, 본 명세서에 기재된 방법의 효능은 환자의 질병 진행까지의 시간 또는 환자 반응률을 결정하는 것과 같은 기법에 의해 측정된다. 그러한 바와 같이, 치료가 계속될 있는지 또는 중단될 수 있는지의 여부를 결정하는 데 효능이 유용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 효능은 환자의 질병 진행까지의 시간, 예를 들어 본 발명의 방법에 따른 치료에 따라 시간 경과에 따른 질병 진행의 감소를 결정함으로써 측정된다. 질병 진행은 암 세포의 증식(국부적으로 또는 전신적으로), 및/또는 질병의 부작용의 재발, 및/또는 질병의 새로운 부작용의 발생에 의해 측정될 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 바람직하게는, 방법 개시 전의 환자의 질병 진행과 대비하여, 환자의 질병 진행까지의 시간을 증가시킨다.

[0033] 다른 실시 형태에서, 효능은 환자 반응률을 결정함으로써 측정된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "반응률"은 치료된 환자의 수에 대한 (효능의 입증에 의해) 치료에 반응하는 환자의 수의 비이다. 당업자는, 제한 없이, 특히 루가노 병기결정 분류(Lugano staging classification)(표 1 참조) 및 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)를 포함한 표준 분류 및 기준을 사용하여 환자 반응률을 용이하게 평가할 수 있을 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Eisenhauer et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European Journal of Cancer, 45:228-247 (2009)]을 참조한다. 본 명세서에 언급된 바와 같이, 완전 반응(CR)은 모든 표적 병변의 소실을 포함하고; 부분 반응(PR)은 기저선 직경합을 기준으로서 취할 때, 표적 병변들의 직경합의 적어도 30%의 감소를 포함하고; 진행성 질병(PD)은 연구상의 최소합(이는 기저선합이 연구상 최소인 경우에 그러한 기저선합을 포함함)을 기준으로서 취할 때, 표적 병변들의 직경합의 적어도 20%의 증가를 포함하고; 안정한 질병(SD)은 연구상에 있는 동안에 최소 직경합을 기준으로서 취할 때, PR에 부합되기에 충분한 수축, 또는 PD에 부합되기에 충분한 증가 어느 것도 포함하지 않는다.

[0034] [표 1]

루가노 병기결정 분류

국한성	
병기 I	하나의 림프절 또는 인접한 림프절들의 군
병기 II	동일한 쪽에서의 2 개 이상의 림프절군
진행성	
병기 III	횡격막의 양쪽에서의 림프절; 비장 침범을 갖는 횡격막 위의 림프절
병기 III(1)	비장 또는 비 림프절, 폐문 림프절, 복강 림프절, 또는 문맥 림프절의 침범
병기 III(2)	대동맥주위 림프절, 장골 림프절, 서혜부 림프절, 또는 장간막 림프절의 침범
병기 IV	관련 림프절 침범을 동반하거나 동반하지 않는, 그러한 지정된 E 이외의 하나 이상의 림프절외 기관 또는 조직의 미만성 또는 파종성 침범

[0035]

[0036] 특정 실시 형태에 따르면, 본 발명의 방법은 RECIST 기준에 따라 환자에서 완전 반응(CR), 또는 부분 반응(PR), 또는 안정한 질병(SD)을 가져오는 데 효과적이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 RECIST 기준에 따라 환자에서 완전 반응(CR)을 가져오는 데 효과적이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 RECIST 기준에 따라 환자에서 부분 반응(PR)을 가져오는 데 효과적이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 RECIST 기준에 따라, 선택적으로, 질병이 6개월 초과 동안 안정한 경우, 환자에서 안정한 질병(SD)을 가져오는 데 효과적이다.

[0037] 특정 실시 형태에 따르면, 본 발명의 치료 방법의 효능은 암 세포의 증식의 감소(국부적으로 또는 전신적으로), 암 세포의 부재(국부적으로 또는 전신적으로), 질병의 부작용의 감소, 또는 질병의 부작용의 제거 중 하나 이상에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 고형암 또는 혈액암을 치료하는 데 효과적이다.

[0038] 일부 태양에서, 상기 방법은, 예를 들어 환자에서 종양 부피를 감소시킴으로써 고형 종양을 치료하는 데 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 환자의 종양 부피는 치료 후 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 또는 적어도 약 50%만큼 감소한다. 다른 실시 형태에서, 상기 방법은 종양 부피를 적어도 약 30% 또는 약 35%만큼 감소시키는 데 효과적이다.

[0039] 다른 태양에서, 상기 방법은, 예를 들어 하나 이상의 혈액학적 파라미터를 안정화시킴으로써 혈액암을 치료하는 데 효과적이다. 효능을 평가하기 위해 측정될 수 있는 혈액학적 파라미터의 예에는, 제한 없이, 온혈구 카운트(complete blood count), 예를 들어 적혈구(RBC), 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 림프구), 혈소판, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 또는 이들의 조합이 포함된다. 혈액암을 치료하는 데 있어서 청구된 방법의 유효성은 RBC 수혈 비의존율(TI), 전체 개선율(완전 관해, 부분 관해, 및 혈액학적 개선), 또는 이들의 조합에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, MDS를 갖는 환자에 대한 반응 기준은 수정된 국제 작업 그룹(International Working Group, IWG) 반응 기준을 사용하여 결정된다. 예를 들어, 문헌[Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, Blood, 108:419-425, 2006]을 참조하며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0040] 다른 실시 형태에서, 상기 방법은 환자가 안정된 조건 또는 상태 - 즉, 이러한 경우에 암은 진행되지 않거나 달리 환자에게 불리한 영향을 주지 않음 - 를 유지할 수 있게 한다.

[0041] 추가의 실시 형태에 따르면, 상기 치료 방법은 환자가 암으로부터 관해에 들어가게 하는 데 효과적이다.

[0042] 본 명세서에 상술된 바와 같이, 상기 방법은 초기 투여 기간 동안, 예를 들어 매일, PRMT5 억제제의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환자는 이미 매일 PRMT5 억제제를 취하고 있다. 다른 실시 형태에서, 환자는 PRMT5 억제제를 아직 투여받지 않았다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "초기 투여 기간"은 PRMT5 억제제의 투여 또는 본 명세서에 기재된 방법의 구현이 개시되는 동안의 기간을 지칭한다.

[0043] 특정 실시 형태에 따르면, 초기 투여 기간은 약 5 내지 약 20일 또는 약 5 내지 약 21일이다. 일부 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20일, 또는 약 21일이다. 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일이다. 추가의 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 7일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 14일이다.

[0044] 상기 방법은 또한 하나 이상의 후속 투여 기간 동안, 예를 들어 매일, PRMT5 억제제의 후속 용량을 환자에게 투

여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 후속 용량에서 사용되는 PRMT5 억제제는 초기 용량에 사용되는 PRMT5 억제제와 동일하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "후속 투여 기간"은 초기 투여 기간 후에 이어지는 기간을 지칭한다. 담당 의사 또는 다른 임상의는 치료적 효과 또는 임상 이득을 제공할 후속 투여 기간의 수를 결정할 수 있다. 담당 의사 또는 다른 임상의는 또한 치료가 중단될 수 있는 시점을 결정할 수 있다. 바람직하게는, 환자가 치료로부터 하나 이상의 임상 이득을 경험한다면 후속 투여 기간이 계속된다. 일부 실시 형태에서, 후속 투여 기간은 환자가 RMT5 억제제의 투여를 촉진시키는 질병 또는 질환, 예를 들어 암으로부터 관해 상태가 될 때까지 계속되며; 그러한 경우에, PRMT5 억제제의 투여는 중단될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 후속 투여 기간은 환자가 암 세포 및/또는 종양 부피의 증가를 나타낼 때까지 계속된다. 추가의 실시 형태에서, 후속 투여 기간은 치료를 환자가 참아낸다면 계속된다. 예를 들어, 후속 투여 기간은 환자가 유해 사건을 나타낼 때까지 계속될 수 있는데, 이는, PRMT5 억제제의 중단이 유해 사건의 중증도를 능가하는 경우이다.

[0045] 특정 실시 형태에 따르면, 하나 이상의 후속 투여 기간은 각각 약 5 내지 약 20일 또는 각각 약 5 내지 약 21일이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20일, 또는 약 21일이다. 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일이다. 추가의 실시 형태에서, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 7일이다. 또 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 14일이다.

[0046] 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 일정 기간만큼 분리된다. 이러한 기간은 "제1 세척 기간" 또는 "오프-기간"으로도 지칭된다. 이러한 제1 세척 기간 동안, PRMT5 억제제는 환자에게 투여되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 분리되며, 즉, 제1 세척 기간은 적어도 약 5일이다. 다른 실시 형태에서, 제1 세척 기간은 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 또는 약 14일이다. 추가의 실시 형태에서, 제1 세척 기간은 약 7 내지 약 14일이다. 다른 실시 형태에서, 제1 세척 기간은 약 7일이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 제1 세척 기간은 약 14일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 14일이고, 제1 세척 기간은 약 7일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 7일이고, 제1 세척 기간은 약 7일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 7일이고, 제1 세척 기간은 약 14일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 14일이고, 제1 세척 기간은 약 7일이고, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 14일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 7일이고, 제1 세척 기간은 약 7일이고, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 7일이다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 투여 기간은 약 7일이고, 제1 세척 기간은 약 14일이고, 하나 이상의 후속 투여 기간은 약 7일이다.

[0047] 각각의 후속 투여 기간은 일정 기간, 즉 "세척 기간" 또는 "오프-기간"만큼 서로 분리된다. 이들 후속 세척 기간 동안, PRMT5 억제제는 환자에게 투여되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리된다. 추가의 실시 형태에서, 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리된다. 다른 실시 형태에서, 후속 투여 기간들은 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 또는 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리된다. 다른 실시 형태에서, 후속 투여 기간들은 적어도 약 14일만큼 서로 시간적으로 분리된다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 후속 투여 기간들은 7일만큼 서로 시간적으로 분리된다.

[0048] 소정 실시 형태에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리된다. 추가의 실시 형태에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 약 7일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리된다. 후속 투여 기간, 후속 오프-기간, 또는 이들의 조합이 순차적으로 반복될 수 있다.

[0049] 각각의 용량 - 즉, 초기 용량 또는 후속 용량 - 은 투여 경로, 환자의 연령 및 상태, 및 치료되는 특정 장애 또는 질병과 같은 인자에 따라 결정될 수 있다. 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 소정 실시 형태에서, 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 동일하다. 다른 실시 형태에서, 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 상이하다. 소정 실시 형태에서, 초기 용량과 후속 용량은 동일하다.

[0050] 초기 용량 및 각각의 후속 용량은 매일 투여될 수 있다. 초기 용량 및 각각의 후속 용량 둘 모두는 단회 용량으로, 즉 매일 1회 투여되거나, 분할 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 초기 용량은 매일 1회 투여된다. 다른 실시 형태에서, 각각의 후속 용량은 매일 1회 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두는 매일 1회 투여된다. 용량들은 또한 분할 용량일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "분할 용량"은 매일 적어도 2회의 용량의 투여를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "분할

용량"은 하루당 2회(BID), 하루당 3회(TID), 또는 하루당 4회(QID)를 지칭한다. 소정 실시 형태에서, 초기 용량은 분할 용량이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 후속 용량은 분할 용량이다. 추가의 실시 형태에서, 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 분할 용량으로 투여된다. 분할 용량의 각각의 용량은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 초기 용량에 대한 분할 용량들은 동일하거나 동등하다. 다른 실시 형태에서, 초기 용량에 대한 분할 용량들은 상이하다. 추가의 실시 형태에서, 각각의 후속 용량에 대한 분할 용량들은 동일하거나 동등하다. 또 다른 실시 형태에서, 각각의 후속 용량에 대한 분할 용량들은 상이하다. 추가의 실시 형태에서, 초기 용량 및 각각의 후속 용량에 대한 분할 용량들은 동등하다. 또 다른 실시 형태에서, 초기 용량은 매일 2회 투여된다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 초기 용량은 매일 3회 투여된다. 다른 실시 형태에서, 초기 용량은 하루당 4회 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 각각의 후속 용량은 매일 2회 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 각각의 후속 용량은 매일 3회 투여된다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 각각의 후속 용량은 하루당 4회 투여된다. 다른 실시 형태에서, 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 분할 용량으로 매일 2회 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두는 분할 용량으로 매일 2회 투여된다.

[0051] 하루당 초기 용량, 즉 일일 용량은 독립적으로 적어도 약 0.1 mg이다. 일부 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 적어도 약 0.1 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 적어도 약 0.5 mg, 적어도 약 1 mg, 적어도 약 1.5 mg, 적어도 약 2 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 4 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 5.5 mg, 적어도 약 6 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 16 mg, 적어도 약 30 mg, 또는 적어도 약 60 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 0.5 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 1 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 1.5 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 2 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 2.5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 3 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 3.5 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 4 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 4.5 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 5 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 5.5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 6 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 8 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 12.5 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 16 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 25 mg이다.

[0052] 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.1 내지 약 100 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 80 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 60 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 30 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 16 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 8 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 4 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 2 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 0.5 내지 약 1 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 1 내지 약 8 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 1 내지 약 5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 1 내지 약 4 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 초기 용량은 약 1 내지 약 2 mg이다.

[0053] 각각의 후속 용량은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 후속 용량들은 방법 동안의 일정 기간 동안 동일할 수 있고, 이어서 방법 동안의 다른 기간에서 변경될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 후속 용량들은 방법 전체 동안 동일할 수 있다. 따라서, 각각의 하루당 후속 용량, 즉 후속 일일 용량은 독립적으로 적어도 약 0.1 mg이다. 일부 실시 형태에서, 하루당 후속 용량은 적어도 약 0.1 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 후속 용량은 적어도 약 0.5 mg, 적어도 약 1 mg, 적어도 약 1.5 mg, 적어도 약 2 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 4 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 5.5 mg, 적어도 약 6 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 16 mg, 적어도 약 30 mg, 또는 적어도 약 60 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 0.5 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 1 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 1.5 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 2 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 2.5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 3 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 3.5 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 4 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 4.5 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 5 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 5.5

mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 6 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 8 mg이다. 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 12.5 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 16 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 각각의 하루당 후속 용량은 약 25 mg이다.

[0054] 일부 경우에, 초기 용량과 후속 용량은 동일하다. 일부 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 1.5 mg이고, 하루당 후속 용량은 약 1.5 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 1 mg이고, 하루당 후속 용량은 약 1 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 초기 용량은 약 2 mg이고, 하루당 후속 용량은 약 2 mg이다.

[0055] 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.1 내지 약 100 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 80 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 60 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 30 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 16 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 8 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 4 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 2 mg이다. 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 0.5 내지 약 1 mg이다. 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 1 내지 약 8 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 1 내지 약 5 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 1 내지 약 4 mg이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 하루당 각각의 후속 용량은 약 1 내지 약 2 mg이다.

[0056] 소정 태양에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5일 내지 약 20일(예를 들어, 약 7일 또는 약 14일)의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg 등)의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg 등)의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이들 방법에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일(예를 들어, 약 7일 또는 약 10일 또는 약 14일)만큼 시간적으로 분리될 수 있고; 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일(예를 들어, 약 7일 또는 약 10일 또는 약 14일)만큼 서로 시간적으로 분리될 수 있다.

[0057] 소정 태양에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5일 내지 약 21일(예를 들어, 약 7일 또는 약 14일)의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg 등)의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg 등)의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이들 방법에서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일(예를 들어, 약 7일 또는 약 10일 또는 약 14일)만큼 시간적으로 분리될 수 있고; 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일(예를 들어, 약 7일 또는 약 10일 또는 약 14일)만큼 서로 시간적으로 분리될 수 있다.

[0058] 다른 태양에서, 본 발명은 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 7일 내지 약 14일(예를 들어, 약 14일)의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약

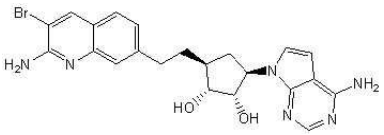
1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg 등)의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일(예를 들어, 약 7일)의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일 내지 약 14일(예를 들어, 약 14일)의 후속 투여 기간 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg 등)의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일(예를 들어, 약 7일)의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 단계 (v)는 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 적어도 2회, 적어도 4회, 적어도 6회, 적어도 8회, 적어도 10회, 적어도 12회, 적어도 14회, 적어도 16회, 적어도 18회, 적어도 20회, 적어도 22회, 적어도 24회 등으로 순차적으로 반복하는 단계를 포함할 수 있다.

[0059] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 본 명세서에 기재된 치료의 대상인 동물, 바람직하게는 포유동물, 예를 들어 고양이, 개, 영장류 또는 인간, 더 바람직하게는 인간, 즉, "인간 환자" 또는 "인간 대상체"를 지칭한다. 바람직한 실시 형태에서, "인간 환자" 또는 "인간 대상체"는 성인 인간 환자(즉, 18세 이상의 인간)이다.

[0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 질병의 진행을 감속, 차단, 정지, 또는 중단시킬 수 있지만, 모든 증상의 완전한 제거를 반드시 나타낼 필요는 없는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "본 명세서의 화합물" 또는 "본 발명의 화합물"은 화학식 I의 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올을 지칭한다. 이 화합물은 JNJ-64619178로도 알려져 있으며, 본 명세서에 참고로 포함된 국제 특허 출원 공개 WO-2017/032840호에 논의되어 있다.

[0062] [화학식 I]

[0063] 

[0064] 이 화합물은 또한 이들의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환 가능한 상이한 에너지를 갖는 구조 이성질체들을 지칭한다. 그러한 형태들은 그들이 존재할 수 있는 한, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0065] 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 본 명세서에 나타낸 구조에 지정되어 있지 않는 경우, 모든 입체이성질체가 순수한 입체이성질체로서 또는 둘 이상의 입체이성질체들의 혼합물로서 고려되고 포함된다. 그러한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물은 입체이성질체 및/또는 이의 호변이성질체를 포함하는 것으로 의미된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체, 또는 부분입체 이성질체, 라세미체, E 이성질체, Z 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0066] (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 염이 또한 고려된다. 약제학적으로 허용되는 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 그러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어, 선택적으로 염이 불용성인 용매 중에서, 또는 매질 중에서 유리 산 또는 유리 염기 형태를 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 반응시킨 후, 표준 기법을 사용하여 (예를 들어, 진공 중에서, 동결-건조시킴으로써 또는 여과에 의해) 상기 용매, 또는 상기 매질을 제거함으로써 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여, 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대 이온을 다른 반대 이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.

[0067] 적절한 산은, 예를 들어 무기 산, 예컨대 할로겐화수소산, 예를 들어 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 산; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄이산), 말론산, 석신산(즉, 부탄이산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산 등의 산을 포함한다. 반대로, 상기 염 형태는 적절한 염기를 사용한 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다. 산성 양성자를 함

유하는 화합물 또는 이의 용매화물은 또한 적절한 유기 및 무기 염기를 사용한 처리에 의해 그들의 비독성 금속 또는 아민 부가 염 형태로 전환될 수 있다.

[0068] 적절한 염기 염 형태는, 예를 들어 암모늄 염, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염 등, 유기 염기, 예를 들어 1차, 2차 및 3차 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 아이소프로필아민, 4개의 부틸아민 이성질체, 다이메틸아민, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 다이프로필아민, 다이아이소프로필아민, 다이-n-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 아이소퀴놀린을 갖는 염; 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신 등을 갖는 염을 포함한다. 반대로, 상기 염 형태는 산을 사용한 처리에 의해 유리 산 형태로 전환될 수 있다.

[0069] (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 염의 전구약물이 추가로 고려된다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 대사되어 실험적으로 검출가능한 양의 그러한 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전구약물은 화합물 내의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가 생체내에서 절단되어 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기를 각각 재생할 수 있는 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함한다. 전구약물의 예에는 하이드록시 작용기의 에스테르 및 카르바메이트, 카르복실 작용기의 에스테르 기, N-아실 유도체 및 N-만니히 염기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 전구약물에 대한 일반적인 정보는, 예를 들어 문헌[Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 찾아볼 수 있다.

[0070] (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 염의 용매화물이 또한 고려된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올이 형성될 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태뿐만 아니라, 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염을 포함한다. 그러한 형태의 예는, 예를 들어 수화물, 알코올레이트 등이다. 일부 실시 형태에서, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 용매화물이 이용된다. 다른 실시 형태에서, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 수화물이 이용된다.

[0071] 본 명세서에 기재된 화합물의 일반적인 제조는 국제 특허 출원 공개 WO-2017/032840호에 그리고 구체적인 실시예에 기재되어 있으며, 일반적으로 구매가능한 출발 물질로부터 제조되거나 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 표준 합성 공정에 의해 제조된다.

[0072] 본 명세서에 기재된 방법은 암을 치료하는 데 유용하다. 암은 고형암 또는 혈액에 영향을 주는 암, 즉, 혈액암일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "고형암"은 대상체 내의 고형 기관(solid organ)에 존재할 수 있는 비정상 세포 성장을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 암은 스플라이싱 인자 돌연변이, 예컨대 골수이형성 증후군(MDS)을 특징으로 한다. 다른 실시 형태에서, 암은 고형암이다. 다른 실시 형태에서, 암은 진행성 또는 불응성 암이다. 다른 실시 형태에서, 암은 진행성 또는 불응성 고형암이다. 일 실시 형태에서, 암은 진행성 암이다. 일 실시 형태에서, 암은 불응성 암이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 혈액암이다. 암은 호르몬-의존성 또는 호르몬-비의존성일 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명에 따른 암에 대한 치료를 제공받은 환자는 표준 치료 선택지를 이전에 제공받았거나 그에 대해 부적격하다. 일 실시 형태에서, 본 발명에 따른 암에 대한 치료를 제공받은 환자는 치료의 시작 시점에서 미 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행도 점수가 등급 0 또는 1이다.

[0073] 암은 대상체에서 임의의 진행 병기에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 암은 초기 또는 시작 병기, 즉, 종양("T") 병기에 있으며, 암은 국재화되어 있다. 다른 실시 형태에서, 암은 진행 병기에 있으며, 즉, 진행성 암이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "진행 병기"는 신체의 하나 이상의 영역으로 확산된 암을 지칭할 수 있다. 따라서, 일부 태양에서, 암은 림프절까지 확산된 진행 병기 암이며, 이는 림프절("N") 병기, 예를 들어 림프절-양성("N+") 병기로 알려져 있다. 다른 태양에서, 암은 신체의 다른 부분까지 확산된 진행 병기 암이며, 이는 전이("M") 병기로 알려져 있다.

[0074] 치료될 수 있는 암의 예에는 청신경종, 선암종, 선양 낭포 암종(ACC), 부신암, 항문암, 혈관육종, 맹장암, 양성 단일클론 감마병증, 담관암, 방광암, 유방암, 뇌암, 기관지암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 척삭종, 융모막암종, 두개인두종, 결직장암, 상피 암종, 뇌실막종, 내피 육종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 안암(eye

cancer), 가족성 과호산구증가증, 담낭암, 위암, 위장 간질 종양, 두경부암, 조혈암, 중쇄 질병, 혈관아세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암, 간암, 폐암, 평활근육종, 비만세포증, 골수이형성 증후군(MDS, 예컨대 저위험 및 고위험 MDS), 중피종, 골수증식성 장애, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경내분비암, 골육종, 난소암, 유두상 선암종, 이하선 암종, 췌장암, 음경암, 송과체종, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 직장암, 횡문근육종, 타액선암 또는 타액선 도관암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 피지선 암종, 땀샘암종, 활막종, 고환암, 갑상선암, 요도암, 질암, 또는 외음부암이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 암은 타액선암 또는 타액선 도관암, 선택적으로 타액선 암종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 선양 낭포 암종(ACC)이다. 일부 실시 형태에서, 암은 혈관육종, 예컨대 림프관 육종, 림프관내피 육종, 또는 혈관 육종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 담관암, 예컨대 담관암종이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 유방암, 예컨대 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유암(mammary cancer), 또는 유방의 수질성 암종이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 유방암은 삼중 음성 암(TNBC)이다. 또 다른 실시 형태에서, 암은 뇌암, 예컨대 수막종, 신경교종 또는 수아세포종이다. 신경교종의 예에는 성상세포종 또는 핍지교종이 포함된다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 암은 자궁경부암, 예컨대 자궁경부 선암종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 결직장암, 예컨대 결장암, 직장암, 또는 결직장 선암종이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 내피 육종, 예컨대 카포시 육종 또는 다발성 특발성 출혈성 육종이다. 또 다른 실시 형태에서, 암은 자궁내막암, 예컨대 자궁암 또는 자궁 육종이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 암은 식도암, 예컨대 식도의 선암종 또는 바렛 선암종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 안암, 예컨대 안내 흑색종(intraocular melanoma) 또는 망막아세포종이다. 일부 태양에서, 안내 흑색종은 포도막 흑색종이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 위암, 예컨대 위 선암종이다. 또 다른 실시 형태에서, 암은 두경부암, 예컨대 두경부 편평 세포 암종이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 암은 구강암, 예컨대 구강 편평 세포 암종이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 이하선 암종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 인후암, 예컨대 인두암, 후두암, 비인두암, 또는 구인두암이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 조혈암이다. 조혈암의 예에는 백혈병, 림프종, 골수증식성 신생물(MPN), 및 다발성 골수종이 포함된다. 백혈병의 예에는 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), 또는 만성 림프구성 백혈병이 포함된다. 림프종의 예에는 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종(NHL)이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 암은 비호지킨 림프종이다. 다른 예에서, 암은 MDS이다. 다른 실시 형태에서, 암은 저위험 MDS이다. 다른 실시 형태에서, 암은 적혈구(RBC) 수혈-의존성인 환자에서의 저위험 MDS이다. 다른 실시 형태에서, 암은 적혈구 생성 자극제(ESA) 치료에 대해 재발성 또는 불응성인 환자에서의 저위험 MDS이다. 다른 실시 형태에서, 암은 적혈구(RBC) 수혈-의존성이고 적혈구 생성 자극제(ESA) 치료에 대해 재발성 또는 불응성인 환자에서의 저위험 MDS이다. 추가의 예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일 실시 형태에서, 암은 유방암, 전립선암, 타액선 도관암종, 선양 낭포 암종, 또는 포도막 흑색종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 전립선암, 타액선 암종, 또는 선양 낭포 암종(ACC)이다.

[0075] 림프종의 예에는 B-세포 NHL이 포함된다. 급성 림프구성 백혈병의 예에는 B-세포 ALL 및 T-세포 ALL이 포함된다. 급성 골수구성 백혈병(AML)의 예에는 B-세포 AML 또는 T-세포 AML - 이에는 저위험 및 고위험 AML이 포함됨 - 이 포함된다. 만성 골수구성 백혈병(CML)의 예에는 B-세포 CML 또는 T-세포 CML이 포함된다. 만성 림프구성 백혈병(CLL)의 예에는 B-세포 CLL 또는 T-세포 CLL이 포함된다. 호지킨 림프종(HL)의 예에는 B-세포 HL 및 T-세포 HL이 포함된다. 비호지킨 림프종(NHL)의 예에는 B-세포 NHL 및 T-세포 NHL이 포함된다. B-세포 NHL의 예에는 미만성 대세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종, 면역아구성 대세포 림프종, 모발상 세포 백혈병, 전구체 B-림프아구성 림프종 및 원발성 중추 신경계 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프아구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종, 또는 다발성 골수종이 포함된다. 일 실시 형태에서, B-세포 NHL은 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 또는 외투 세포 림프종이다. 미만성 대세포 림프종의 예에는 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL)이 포함된다. 말초 T-세포 림프종의 예에는 피부 T-세포 림프종, 혈관면역아구성 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 및 역형성 거대세포 림프종이 포함된다. 피부 T-세포 림프종의 예에는 균상 식육종 또는 세자리(Sezary) 증후군과 같은 것이 있다. 변연부 B-세포 림프종의 예에는 점액-관련 림프 조직 림프종, 림프절 변연부 B-세포 림프종, 또는 비장 변연부 B-세포 림프종이 포함된다. 중쇄 질병의 예에는 알파 사슬 질병, 감마 사슬 질병, 또는 뮤 사슬 질병이 포함된다. T-세포 NHL의 예에는 전구체 T-림프아구성 림프종/백혈병, 및 말초 T-세포 림프종이 포함된다.

[0076] 또 다른 실시 형태에서, 암은 중쇄 질병, 예컨대 알파 사슬 질병, 감마 사슬 질병, 또는 뮤 사슬 질병이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 신장암, 예컨대 신경아세포종, 즉, 윌름스 종양 또는 신세포 암종이다. 또 다른 실

시 형태에서, 암은 간암, 예컨대 간세포암 또는 악성 간암종이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 암은 폐암, 예컨대 기관지원성 암종, 비소세포 폐암(NSCLC), 편평 세포 폐암, 폐의 선암종, 루이스 폐 암종, 폐 신경내분비 종양, 정형 카르시노이드, 비정형 카르시노이드, 소세포 폐암, 또는 대세포 신경내분비 암종이다. 일부 태양에서, 암은 소세포 폐암(SCLC)이다. 다른 실시 형태에서, 암은 골수증식성 장애, 예컨대 진성 다혈구증, 본태성 혈소판증가증, 원인불명 골수성 화생(골수섬유증(MF)으로도 알려짐), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 또는 과호산구성 증후군이다. 다른 실시 형태에서, 암은 신경섬유종, 예컨대 제1형 또는 제2형 신경섬유종증 또는 슈반세포종이다. 또 다른 실시 형태에서, 암은 신경내분비암, 예컨대 위장췌장계 신경내분비 종양 또는 카르시노이드 종양이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 난소암, 예컨대 낭선암종, 난소 배아 암종, 또는 난소 선암종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 췌장암, 예컨대 췌장 선암종, 췌관내 유두상 점액성 신생물, 또는 췌도 세포 종양이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 음경암, 예컨대 음경 및 음낭의 파제트병, 송과체종, 또는 원시 신경외배엽 종양이다. 또 다른 실시 형태에서, 암은 전립선암, 예컨대 전립선 선암종이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 암은 피부암, 예컨대 편평 세포 암종, 각질극세포종, 흑색종, 또는 기저 세포 암종이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 타액선암, 예컨대 다형성 선종, 점막표피양 암종, 및 선방 세포 암종이다. 다른 실시 형태에서, 암은 소장암, 예컨대 충수암이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 연조직 육종, 예컨대 악성 섬유성 조직구종, 지질육종, 악성 말초 신경초 종양, 연골육종, 섬유육종, 또는 점액육종이다. 또 다른 실시 형태에서, 암은 고환암, 예컨대 고환종 또는 고환 배아 암종이다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 암은 갑상선암, 예컨대 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종, 또는 수질성 갑상선암이다. 다른 실시 형태에서, 암은 외음부암, 예컨대 외음부의 파제트병이다. 추가의 실시 형태에서, 암은 투명 세포 암종, 종양용해성 암종, 또는 다형성 선암종이다.

[0077] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 유방암, 폐암, 식도암, 방광암, 조혈암, 림프종, 수아세포종, 직장 선암종, 결장 선암종, 위암, 췌장암, 간암, 선양 낭포 암종, 폐 선암종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 뇌 종양, 간세포 암종, 신세포 암종, 흑색종, 핍지교종, 난소 투명 세포 암종, 포도막 흑색종, 전립선암, 및 난소 장액성 낭포선종을 치료하는 데 유용하다.

[0078] 다른 실시 형태에서, 방법은 암 재발의 위험을 감소시키는 데 유용하다.

[0079] 본 명세서에 기재된 방법은 임의의 허용가능한 경로를 통한 PRMT5 억제제의 투여를 가능하게 한다. 일부 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 경구, 비경구(즉, 액체 형태), 직장내(즉, 좌제 형태), 국소(즉, 경피 패치, 연고, 또는 크림 형태), 또는 비강내 투여된다. 비경구 투여의 예에는 정맥내(IV), 근육내(IM), 및 피하(SC) 주사가 포함된다. 바람직하게는, PRMT5 억제제는 경구 투여된다. 다른 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 경구 투여된다. 추가의 실시 형태에서, PRMT5 억제제는 비경구 투여된다. 경구 투여될 때, PRMT5 억제제는 급식 상태에서 또는 공복 상태에서 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, PRMT5 억제제는 공복 상태에서 대상체에게 경구 투여된다.

[0080] 활성 성분이 단독으로, 즉 순수(neat) 상태로 투여되는 것이 가능하지만, 이는 또한 약제학적 조성물로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 약제학적 조성물, 및 활성 성분으로서 본 명세서에 기재된 PRMT5 억제제를 추가로 제공한다. 그러한 바와 같이, PRMT5 억제제는 투여 목적으로 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다.

[0081] PRMT5 억제제가 약제학적 조성물로 제형화될 때, 조성물은 또한 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 포함한다. 특정 담체, 희석제, 및/또는 부형제는 투여 경로에 좌우될 것이며, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 담체, 희석제, 및/또는 부형제는, 조성물의 나머지 다른 성분들과 상용성이고 이들의 수용자들에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되어야" 한다. 부형제의 예에는 희석제, 윤활제, 결합제, 및 붕해제, 현탁화제, 침투 향상제 및/또는 적합한 습윤제가 포함된다. 부형제는 물, 글리콜, 오일, 또는 알코올과 같은 액체 형태, 또는 전분, 당, 또는 카올린과 같은 고체 형태일 수 있다.

[0082] 경구 투여를 위해 설계된 약제학적 조성물은 고체 형태 또는 액체 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 경구 제형은 액체 제제, 예컨대 현탁액, 시럽, 엘릭서, 에멀젼, 또는 용액이다. 다른 실시 형태에서, 경구 제형은 고체 제제, 예컨대 정제(스코어링된 또는 코팅된 정제를 포함함), 캡슐, 당의정(스코어링된 또는 코팅된 당의정을 포함함), 환제, 분말, 또는 웨이퍼이다. 일 실시 형태에서, 경구 제형은 캡슐이다. 일 실시 형태에서, 경구 제형은 0.5 mg의 PRMT5 억제제(바람직하게는, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물)를 포함하는 캡슐이다. 일 실시 형태에서, 경구 제형은 2 mg의 PRMT5 억제제(바람직하게는, (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이

클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물)를 포함하는 캡슐이다.

[0083] 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서의 특정 화합물의 유효량이 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된다. 담체가, 예를 들어 식염수 용액, 글루코스 용액, 오일, 또는 이들의 혼합물, 예컨대 식염수 및 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 액체 용액이 제조될 수 있다. 적절한 오일에는, 제한 없이, 땅콩유, 참깨유, 면실유, 옥수수유, 대두유, 장쇄 지방산의 합성 글리세롤 에스테르, 및 이들 및 다른 오일의 혼합물이 포함된다.

[0084] 암 또는 암-관련 질환을 치료하거나 예방하기에 적합할 수 있는 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 병용 요법은 본 명세서에 기재된 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 추가의 치료제를 함유하는 단일 약제학적 투여 제형의 투여뿐만 아니라, PRMT5 억제제와 그 자체의 별개의 약제학적 투여 제형의 각각의 추가의 치료제의 투여를 포함한다. 예를 들어, PRMT5 억제제와 치료제는 정제 또는 캡슐과 같은 단일 경구 투여 조성물로 환자에게 함께 투여될 수 있거나, 또는 각각의 작용제가 별개의 경구 투여 제형으로 투여될 수 있다.

[0085] 본 명세서에 기재된 방법에서의 사용을 위하여, 화합물은 애쥬번트 요법과 함께 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "애쥬번트 요법"은 하나 이상의 다른 의약제의 투여, 더 구체적으로는 다른 화학요법제, 또는 암 요법에서 사용될 수 있는 기법과 함께 투여되는 것을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법은 방사선을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 애쥬번트 요법은 화학요법제를 포함한다. 추가의 실시 형태에서, 화학요법제는 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 5-아자시티딘 또는 데시타빈이다. 또 다른 실시 형태에서, 화학요법제는 5-아자시티딘이다.

[0086] 실시 형태

[0087] 실시 형태 1. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서, 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

[0088] 실시 형태 2. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서, 상기 방법은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 후속 투여 기간은 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고, 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제. 실시 형태 4. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 적어도 약 0.5 mg, 적어도 약 1 mg, 적어도 약 2 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 4 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 5.5 mg, 적어도 약 6 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 16 mg, 적어도 약 30 mg, 또는 적어도 약 60 mg인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0089] 실시 형태 5. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.1 내지 약 100 mg, 약 0.5 내지 약 80 mg, 약 0.5 내지 약 60 mg, 0.5 내지 약 30 mg, 약 0.5 내지 약 16 mg, 약 0.5 내지 약 8 mg, 약 0.5 내지 약 4 mg, 약 0.5 내지 약 2 mg, 또는 약 0.5 내지 약 1 mg인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0090] 실시 형태 6. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 및 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 12.5 mg, 약 16 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg,

약 800 mg, 또는 약 1200 mg인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0091] 실시 형태 7. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 매일 1회 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 매일 1회 투여되는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0092] 실시 형태 8. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 분할 용량으로 매일 2회(BID) 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 분할 용량으로 매일 2회 투여되는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0093] 실시 형태 9. 실시 형태 8에 있어서, 상기 분할 용량은 동일한, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0094] 실시 형태 10. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0095] 실시 형태 11. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0096] 실시 형태 12. 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 14일인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0097] 실시 형태 13. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0098] 실시 형태 14. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0099] 실시 형태 15. 실시 형태 1 내지 실시 형태 12 중 어느 하나에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0100] 실시 형태 16. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0101] 실시 형태 17. 실시 형태 1 내지 실시 형태 15 중 어느 하나에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 14일인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0102] 실시 형태 18. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량은 경구 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량이 경구 투여되는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0103] 실시 형태 19. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 동일한, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0104] 실시 형태 20. 실시 형태 1 내지 실시 형태 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 상이한, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0105] 실시 형태 21. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 진행성 암인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0106] 실시 형태 22. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 청신경종, 선암종, 선양 낭포 암종, 부신암, 항문암, 혈관육종, 맹장암, 양성 단일클론 감마병증, 담관암, 방광암, 유방암, 뇌암, 기관지암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 척삭종, 융모막암종, 두개인두종, 결직장암, 상피 암종, 뇌실막종, 내피 육종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 안암, 가족성 과호산구증가증, 담낭암, 위암, 위장 간질 종양, 두경부암, 조혈암, 중쇄 질병, 혈관아세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암, 간암, 폐암, 평활근육종, 비만세포증, 골수이형성 증후군, 중피종, 골수증식성 장애, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경내분비암, 골육종, 난소암, 유두상 선암종, 췌장암, 음경암, 송과체종, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 피지선 암종, 땀샘 암종, 활막종, 고환암, 갑상선암, 요도암, 질암, 또는 외음부암인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0107] 실시 형태 23. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 고형암인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0108] 실시 형태 24. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 비소세포 폐암인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0109] 실시 형태 25. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 조혈암인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0110] 실시 형태 26. 실시 형태 25에 있어서, 상기 암은 비호지킨 림프종인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0111] 실시 형태 27. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 애쥬번트 요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0112] 실시 형태 28. 실시 형태 27에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 방사선을 투여하는 것을 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0113] 실시 형태 29. 실시 형태 27에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 유효량의 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0114] 실시 형태 30. 실시 형태 29에 있어서, 상기 화학요법제는 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 5-아자시티딘 또는 데시타빈, 바람직하게는 5-아자시티딘인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0115] 실시 형태 31. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 효능은 환자의 질병 진행까지의 시간 또는 환자 반응률을 결정함으로써 측정되는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0116] 실시 형태 32. 선행하는 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 약제학적으로 허용되는 부가 염인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0117] 실시 형태 33. 실시 형태 1 내지 실시 형태 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 용매화물인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0118] 실시 형태 34. 실시 형태 33에 있어서, 상기 용매화물은 수화물인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0119] 실시 형태 35. 실시 형태 1 내지 실시 형태 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0120] 실시 형태 36. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서,

[0121] 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는

[0122] (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

[0123] (ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

[0124] 여기서,

[0125] 제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고;

[0126] 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, PRMT5 억제제.

[0127] 실시 형태 37. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제로서,

[0128] 상기 사용은 상기 PRMT5 억제제의 치료적 유효량을 상기 인간 환자에게 투여함으로써 수행되며, 상기 투여는

[0129] (i) 약 7일 내지 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0130] (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

[0131] (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0132] (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

[0133] (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, PRMT5 억제제.

[0134] 실시 형태 38. 실시 형태 37에 있어서,

[0135] (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0136] (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

[0137] (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0138] (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

[0139] (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0140] 실시 형태 39. 실시 형태 37에 있어서,

[0141] (i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0142] (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

[0143] (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0144] (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

[0145] (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0146] 실시 형태 40. 실시 형태 37 내지 실시 형태 39 중 어느 하나에 있어서, 단계 (v)는 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 적어도 4회 반복하는 단계를 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0147] 실시 형태 41. 실시 형태 37 내지 실시 형태 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계 및 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0148] 실시 형태 42. 실시 형태 37 내지 실시 형태 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 상기 환자에서 종양 부피를 감소시키는 데 효과적인, 상기 사용을 위한, PRMT5 억제제.

[0149] 태양

[0150] 태양 1. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

[0151] PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

[0152] (i) 약 5 내지 약 20일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

[0153] (ii) 약 5 내지 약 20일의 하나 이상의 각각의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

[0154] 여기서,

[0155] 제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 5일만큼 시간적으로 분리되고;

[0156] 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 5일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

[0157] 태양 3. 태양 1에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 적어도 약 0.5 mg, 적어도 약 1 mg, 적어도 약 2 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 4 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 5.5 mg, 적어도 약 6 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 16 mg, 적어도 약 30 mg, 또는 적어도 약 60 mg인, 방법.

[0158] 태양 4. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 또는 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.1 내지 약 100 mg, 약 0.5 내지 약 80 mg, 약 0.5 내지 약 60 mg, 0.5 내지 약 30 mg, 약 0.5 내지 약 16 mg, 약 0.5 내지 약 8 mg, 약 0.5 내지 약 4 mg, 약 0.5 내지 약 2 mg, 또는 약 0.5 내지 약 1 mg인, 방법.

[0159] 태양 5. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 하루당 초기 용량 및 하루당 후속 용량 각각은 독립적으로 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 12.5 mg, 약 16 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1200 mg인, 방법.

[0160] 태양 6. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 매일 1회 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 매일 1회 투여되는, 방법.

[0161] 태양 7. 태양 1 내지 태양 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량 각각은 분할 용량으로 매일 2회(BID) 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량 둘 모두가 분할 용량으로 매일 2회 투여되는, 방법.

[0162] 태양 8. 태양 7에 있어서, 상기 분할 용량은 동일한, 방법.

[0163] 태양 9. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, 방법.

[0164] 태양 10. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 7일인, 방법.

[0165] 태양 11. 태양 1 내지 태양 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 투여 기간은 약 14일인, 방법.

[0166] 태양 12. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

[0167] 태양 13. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 후속 투여 기간은 상기 초기 투여 기간으로부터 약 7일만큼 시간적으로 분리되고; 상기 후속 투여 기간들은 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

[0168] 태양 14. 태양 1 내지 태양 11 중 어느 하나에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일 내지 약 14일인, 방법.

[0169] 태양 15. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 7일인, 방법.

[0170] 태양 16. 태양 1 내지 태양 14 중 어느 하나에 있어서, 각각의 후속 투여 기간은 약 14일인, 방법.

[0171] 태양 17. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량 또는 적어도 1회의 후속 용량은 경구 투여되거나, 또는 상기 초기 용량 및 적어도 1회의 후속 용량이 경구 투여되는, 방법.

[0172] 태양 18. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 동일한, 방법.

[0173] 태양 19. 태양 1 내지 태양 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 용량과 적어도 1회의 후속 용량은 상이한, 방법.

[0174] 태양 20. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 진행성 암인, 방법.

[0175] 태양 21. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 청신경종, 선암종, 선양 낭포 암종, 부신암, 항문암, 혈관육종, 맹장암, 양성 단일클론 감마병증, 담관암, 방광암, 유방암, 뇌암, 기관지암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 척삭종, 융모막암종, 두개인두종, 결직장암, 상피 암종, 뇌실막종, 내피 육종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 안암, 가족성 과호산구증가증, 담낭암, 위암, 위장 간질 종양, 두경부암, 조혈암, 중쇄 질병, 혈관아세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암, 간암, 폐암, 평활근육종, 비만세포증, 골수이형성 증후군, 중피종, 골수증식성 장애, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경내분비암, 골육종, 난소암, 유두상 선암종, 췌장암, 음경암, 송과체종, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 피지선 암종, 땀샘 암종, 활막종, 고환암, 갑상선암, 요도암, 질암, 또는 외음부암인, 방법.

[0176] 태양 22. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 고형암인, 방법.

[0177] 태양 23. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 비소세포 폐암인, 방법.

[0178] 태양 24. 태양 1 내지 태양 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 조혈암인, 방법.

[0179] 태양 25. 태양 24에 있어서, 상기 암은 비호지킨 림프종인, 방법.

[0180] 태양 26. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 애쥬번트 요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0181] 태양 27. 태양 26에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 방사선을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0182] 태양 28. 태양 26에 있어서, 상기 애쥬번트 요법은 상기 환자에게 유효량의 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0183] 태양 29. 태양 28에 있어서, 상기 화학요법제는 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 5-아자시티딘 또는 데시타빈, 바람직하게는 5-아자시티딘인, 방법.

[0184] 태양 30. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 효능은 환자의 질병 진행까지의 시간 또는 환자 반응률을 결정함으로써 측정되는, 방법.

[0185] 태양 31. 선행하는 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 약제학적으로 허용되는 부가 염인, 방법.

[0186] 태양 32. 태양 1 내지 태양 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올의 용매화물인, 방법.

[0187] 태양 33. 태양 32에 있어서, 상기 용매화물은 수화물인, 방법.

[0188] 태양 34. 태양 1 내지 태양 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올인, 방법.

[0189] 태양 35. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

[0190] PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

[0191] (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

[0192] (ii) 하나 이상의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,

[0193] 여기서,

[0194] 제1 후속 투여 기간이 상기 초기 투여 기간으로부터 적어도 약 7일만큼 시간적으로 분리되고;

[0195] 상기 후속 투여 기간들은 적어도 약 7일만큼 서로 시간적으로 분리되는, 방법.

[0196] 태양 36. 암으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

[0197] PRMT5(단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5) 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은

[0198] (i) 약 7일 내지 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0199] (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

[0200] (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0201] (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일 내지 약 14일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

[0202] (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

[0203] 태양 37. 태양 36에 있어서,

[0204] (i) 약 14일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0205] (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

[0206] (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 14일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0207] (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

[0208] (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

[0209] 태양 38. 태양 36에 있어서,

[0210] (i) 약 7일의 초기 투여 기간 동안 (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가 염 또는 용매화물인 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0211] (ii) 상기 초기 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계;

[0212] (iii) 상기 오프-기간 후에, 약 7일의 후속 투여 기간 동안 상기 PRMT5 억제제의 적어도 약 0.1 mg의 하루당 후속 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0213] (iv) 상기 후속 투여 기간 후에, 약 7일의 오프-기간 동안 상기 화합물의 어떠한 용량도 상기 환자에게 투여하지 않는 단계; 및

[0214] (v) 선택적으로, 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

[0215] 태양 39. 태양 36 내지 태양 38 중 어느 하나에 있어서, 단계 (v)는 단계 (iii) 및 단계 (iv)를 순차적으로 적어도 4회 반복하는 단계를 포함하는, 방법.

[0216] 태양 40. 태양 36 내지 태양 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 초기 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계 및 상기 PRMT5 억제제의 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 하루당 후속

용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0217] 태양 41. 태양 36 내지 태양 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 상기 환자에서 종양 부피를 감소시키는 데 효과적인, 방법.

[0218] **약어**

β-hCG	β 인간 융모성 성선자극호르몬
^{18}F-FDG	18F-플루오로데옥시글루코스
2D	2 차원
ADL	일상 생활 활동(activity of daily living)
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ALP	알칼리성 포스파타제;
AML	급성 골수성 백혈병
Arg	아르기닌
AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제
AUC	혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적
B 세포	B 림프구
BCRP	유방암 저항성 단백질(breast cancer resistance protein)
BLRM	베이지안 로지스틱 회귀 모델(Bayesian Logistic Regression Model)
C	사이클
CL/F	혈관외 투여 후 약물의 겉보기 총 전신 클리어런스
C_{max}	최대 관찰 혈장 농도
C_{min}	최소 관찰 혈장 농도
CNS	중추 신경계
CR	완전 반응
CSR	임상 연구 보고서
CT	컴퓨터 단층촬영
D 또는 d	일수
DLBCL	미만성 대 B-세포 림프종
DLT	용량-제한 독성
DNA	데옥시리보핵산
DOR	반응 지속기간
ECG	심전도
ECHO	심초음파도
ECOG	미 동부 종양학 협력 그룹
EOT	치료 종료(end-of-treatment)
EWOC	과다용량 제어를 갖는 점증(escalation with overdose control)(원칙)
ESA	적혈구 생성 자극제
FDA	미국 식품 의약국
FDG	^{18}F-플루데옥시글루코스
FFPE	포르말린-고정되고 파라핀-포매됨
FIH	최초의 인간 대상(first-in-human)
FL	여포성 림프종
GCP	의약품 임상시험 관리기준(good clinical practice)
GGT	감마-글루타밀 트랜스펩티다제
GI	위장
GI_{50}	50%의 성장 억제
HBsAg	B 형 간염 표면 항원
HCV	C 형 간염 바이러스
HP-β-CD	하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린
HNSTD	심각하게 독성이 아닌 최고 용량(highest non-severely toxic dose)
ICF	사전동의서 용지(informed consent form)
IEC	독립적 윤리 위원회(Independent Ethics Committee)
IPSS	국제 예후 점수 시스템(International Prognostic Scoring System)

[0219]

IRB	기관 감사 위원회(Institutional Review Board)
IV	정맥내
IWG	국제 작업 그룹
MAD	최대 투여 용량(maximum administered dose)
MCL	외투 세포 림프종
mCRM	변형된 연속 재평가 방법(modified continual reassessment method)
MDS	골수이형성 증후군
MRI	자기 공명 영상
mRNA	메신저 리보핵산
MTD	최대 내약 용량(maximum tolerated dose)
MUGA	다중게이트 획득(스캔)
NCI CTCAE	미국 국립 암 연구소의 유해 사건에 대한 공통 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
NHL	비호지킨 림프종
NOAEL	무관찰 유해 효과 수준(no observed adverse effect level)
NOS	특정 불능
NSCLC	비소세포 폐암
PET	양전자 방출 단층촬영
PD	약력학적 특성
PK	약동학적 특성
P-gp	P-당단백질
PQC	제품 품질 불만(product quality complaint)
PR	부분 반응
PRMT5	단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5
QD	매일
R_A	축적 지수
RBC	적혈구
RECIST	고형 종양에서의 반응 기준
RNA	리보핵산
RP2D	권장 2 상 용량(recommended Phase 2 dose)
SAM	S-아데노실메티오닌
SCLC	소세포 폐암
SDMA	대칭 다이메틸-아르기닌(symmetric dimethyl-arginine)
SET	연구 평가팀
SIPPM	현장 시험용 제품 및 절차 매뉴얼(site investigational product and procedures manual)
SmD1/3-Me_2	대칭적으로 다이-메틸화됨
SUSAR	의심되는 예기치 않은 심각한 유해 반응(suspected unexpected serious adverse reaction)
$T_{1/2}$	반감기
TLS	종양 용해 증후군
TCR	T 세포 수용체
TGI	종양 성장 억제
TI	수혈 비의존성
T_{max}	마지막 정량가능한 혈장 농도에 상응하는 시간
TTR	반응까지의 시간
ULN	정상 상한치(upper limit of normal)
UV	자외선
Vss/F	안정 상태에서의 분포의 부피
WHO	세계 보건 기구

[0220]

[0221] 실시예

[0222] ***실시예 1. 약물 물질(drug substance)***

[0223] 본 명세서에 기재된 생체내 마우스 연구 및 인간 임상 연구에서 투여되는 JNJ-64619178 약물 물질은 분자량이 483.37이고, 분자식이 $C_{22}H_{23}BrN_6O_2$이고, 화학명이 (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸]-5-(4-아미노-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-다이올이다. 이 약물 물질은 본 명세서에 참고로 포함된 국제 특허 출원 공개 WO-2017/032840호에 기재된 바와 같이 제조되고 특성화되었다.

[0224] ***실시예 2. 약물 제형***

[0225] 본 명세서에 기재된 임상 연구를 위해 공급된 JNJ-64619178 약물 물질은 경구 투여용으로 0.5 mg 및 2 mg 캡슐로서 제형화된다. 이 약물 물질에 더하여, 각각의 캡슐은 활택제로서의 콜로이드성 이산화규소, 및 경질 젤라틴 캡슐 셸(0.5 mg 캡슐에 대해서는 크기 0이고, 2.0 mg 캡슐에 대해서는 크기 3이며, 각각의 캡슐 셸은, 예를 들어 젤라틴 및 이산화티타늄을 포함함)을 포함한다.

[0226] ***실시예 3. 생체내 폐암 모델: 확립된 NCI-H1048 SCLC 모델에서의 JNJ-64619178의 효능***

[0227] A. 연구 1

[0228] JNJ-64619178을 SCLC의 NCI-H1048 인간 이종이식편 모델에서 항종양 활성에 대해 시험하였다. 수컷 마우스에 NCI-H1048 세포를 피하 이식하고, 종양이 14일 동안 성장되게 두었으며, 부피가 174±51 ㎣에 도달하였을 때, 처리를 시작하였다. 1, 3, 및 10 mg/kg의 JNJ-64619178의 경구 용량 또는 20% 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HP-β-CD) 비히클 대조군을 최대 28일 동안 매일 1회 마우스에 투여하였다.

[0229] JNJ-64619178은 3 및 10 mg/kg에서 생물학적으로 유의한 항종양 활성을 나타내었다. 10 mg/kg의 용량에서, JNJ-64619178은 종양의 완전 퇴행을 유도하였으며, 이것은 투여후 최대 14일 동안 유지되었다. 군 평균 종양 부피가 도 2에 나타나 있다. 비히클 대조군과 비교하여 1, 3, 및 10 mg/kg의 용량의 JNJ-64619178에서 통계학적으로 유의한 항종양 활성이 있었는데, 이때 이식후 일수 42에서 10 mg/kg으로 99.1% 종양 성장 억제(TGI)가

달성되었다.

[0230] 이들 결과는 두 번째의 인간 SCLC 마우스 이종이식편 연구에서 확인되었다. NCI H1048 인간 SCLC 이종이식편을 갖는 마우스를 경구 위관영양법(oral gavage)을 통해 JNJ-64619178(1, 3, 및 10 mg/kg) 또는 20% HP β CD 비히클 대조군으로 10일 동안 처리하고, 추가 10일 동안 종양 재성장을 관찰하였다. 생물학적으로 유의한 TGI(최대 72.9%)가 10 mg/kg의 JNJ 64619178에서 관찰되었으며, 이는 투여후 기간 동안 수일간 계속되었다.

[0231] 도 1은 비히클 대조군 또는 10 mg/kg의 JNJ 64619178에 의한 매일 1회 처리의 중단 후에 관찰된 개별 종양 재성장을 상세히 보여준다. 10 mg/kg의 JNJ 64619178로 처리된 8 마리의 마우스 모두에서, 투여 중단 후 대략 14일째에 종양 재성장이 시작되었으며, 아울러 종양은 이식후 일수 92 무렵에 윤리적 한계에 도달하였다.

[0232] B. 연구 2

[0233] NCI-H1048 폐암 이종이식편 마우스에 JNJ-64619178(10 mg/kg)을 연속 9일 동안 경구 투여한 후, 11일 동안 처리 중단을 행하였다. 투여(일수 0, 1, 2, 3 및 6) 후 2시간째에 그리고 처리 중단 후에는 매일, 종양(군당 누드 마우스 마리수 n=3)을 수집하고, SmD1/3-Me_2의 수준을 면역블롯팅(immunoblotting)에 의해 평가하고, 비히클(20% HP-β-CD) 처리된 종양 샘플로부터 결정된 중위 β-액틴 단백질 수준에 대해 정규화하였다. 최소값부터 최대값까지의 수염들을 가지며, 수염들은 중위값을 연결하는 선을 갖는 상자도표로서, 비히클 처리군(100%로 정의됨) 대비 SmD1/3-Me_2 수준의 백분율(%)이 도 3에 시각화되어 있다. 회색 음영 섹션은 투여 기간을 나타내고, 도트바는 비처리 샘플 내의 SmD1/3-Me_2의 수준을 나타낸다.

[0234] C. 연구 3

[0235] NCI-H1048 이종이식편 보유 마우스(군당 마우스 마리수 n=8)에 비히클(20% HP-β-CD) 또는 JNJ-64619178(10 mg/kg)을 연속 28일 동안 매일 1회 경구 투여하거나, 7일간 매일 약물 처리 후 7일 투여 휴일의 2회 사이클(7+/7-, 2회 사이클) 동안 경구 투여하였으며, d 28에서 비히클 처리 대비 종양 성장 억제(TGI, %)가 각각 62 및 63%로 계산되었다. 모든 이종이식편 연구에서, 처리 개시 시점에서의 평균 종양 부피는 약 150 ㎣였으며, 각각의 군의 평균 종양 부피(㎣) ± SEM을 시간 경과에 따라 그래프로 나타내었으며, 이는 도 4에 나타낸 바와 같다.

[0236] ***실시예 4. 진행성 암을 갖는 대상체에서의 JNJ-64619178의 안전성, 약동학적 특성, 및 약력학적 특성의 I상 오픈-라벨 연구***

[0237] 이것은 표준 치료 선택지를 이전에 제공받았거나 그에 대해 부적격한 진행성 고형 종양 또는 B 세포 비호지킨 림프종을 갖는 성인 인간 대상체에게, 또는 적혈구(RBC) 수혈-의존성이고 적혈구 생성 자극제(ESA) 치료에 대해 재발성 또는 불응성인 저위험 골수이형성 증후군(MDS)을 갖는 성인 대상체에게 투여된 JNJ-64619178 단제요법의 안전성, 약동학적 특성, 약력학적 특성, 및 예비 임상 활성을 평가하기 위한 멀티-파트, 1상, 오픈-라벨, 다시설 연구이다.

[0238] ***초기 임상 결과***

[0239] 다양한 고형 종양(예를 들어, 유방암, 전립선암, 타액선 도관 암종, 선양 낭포 암종)을 갖는 15명의 참가자에게 14일의 연속 용량 투여 후, 7일의 휴지 기간(21일 사이클에서 14일 온/7일 오프)의 일정 하에서 0.5 mg(제1 코호트), 1 mg(제2 코호트), 2 mg(제3 코호트) 및 4 mg(제4 코호트)의 JNJ-64619178을 하기에 기재된 "파트 1" 연구에 투여하였다. 평균 치료 지속기간은 제4 코호트(4 mg 14일 온/7일 오프)에서 4주로부터 제2 코호트(1 mg 14일 온/7일 오프)에서 6개월까지의 범위였다. 처음 3개의 점증 코호트에서 관찰된 가장 빈번하게 보고된 유해 사건(AE)은 혈액학적, 위장 및 피부과학적 유해 사건이었다. 비혈액학적 독성은 24시간 지속된 등급 3 구토의 1건의 사례를 제외하고는 등급 1 또는 등급 2였다. 용량-제한 독성(DLT)은 처음 3개의 코호트에서 관찰되지 않았다. 파트 1 연구는 진행 중이다.

[0240] **추적관찰 임상 결과**

[0241] 다양한 고형 종양(예를 들어, 유방암, 전립선암, 타액선 도관 암종, 선양 낭포 암종, 및 포도막 흑색종)을 갖는 54명의 참가자에게 14일의 연속 용량 투여 후, 7일의 휴지 기간(21일 사이클에서 14일 온/7일 오프)의 일정 하에서 0.5 mg(제1 코호트), 1 mg(제2 코호트), 2 mg(제3 코호트), 4 mg(제4 코호트), 및 3 mg(제5 코호트)의, 또는 21일의 연속 투여의 일정 하에서 1 mg(제6 코호트) 또는 2 mg(제7 코호트)의 JNJ-64619178을 하기에 기재된 "파트 1" 연구에 투여하였다. 평균 치료 지속기간은 3개월이었으며, 0.4 내지 22.4개월의 범위를 가졌다.

참가자의 20% 초과에서 관찰된 유해 사건(AE)은 위장 장애(구역, 구토, 설사), 혈액학적 장애(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증), 전신성 장애(피로 및 무력증) 및 미각장애였다. 7일을 초과하여 지속된 등급 4 또는 등급 3의 혈소판감소증의 용량-제한 독성은 코호트 4, 코호트 5, 및 코호트 6에서 관찰되었다. 최대 내약 용량은 14일 온/7일 오프 일정에 대해서는 3 mg, 또는 연속 투여 일정에 대해서는 2 mg인 것으로 간주되었다. 효능에 대해 평가가능한 45명의 참가자 중에서, 1명(4.3%), 24명(52%) 및 20명(43%)은 각각 최상의 전체 반응 또는 확인된 부분 반응, 안정한 질병 및 진행성 질병을 가졌다. 확인된 PR을 갖는 참가자는 코호트 2로부터의 참가자였다.

[0242] JNJ64619178 혈장 C_{max} 및 AUC는 선형적으로 용량-비례하였다. 혈장 SDMA에 의해 측정될 때, 강력한 표적 관여(target engagement)가 간헐적인 투여에 의해서도 달성되었다. 확인된 부분 반응(RECIST)이 ACC에서 관찰되었으며, ACC, 전립선암, 타액선 암종, 및 다른 종양 유형을 갖는 환자는 6개월을 초과하여 안정한 질병을 가졌다. 다음 2개의 임시 RP2D를 선택하였다: 간헐적으로의 1.5 mg 및 1 mg QD.

[0243] 이 데이터는 JNJ64619178이 선택된 용량 수준에서의 항종양 활성의 예비 증거 및 관리가능한 독성을 입증하였음을 보여준다. 간헐적 투여는 또한 표적 억제를 유지하였다.

[0244] 파트 1 및 파트 2에 대한 추가의 임상 시험이 하기에 기재되어 있다.

[0245] 임상 프로토콜

[0246] [표 A]

목적, 종점, 및 가설

목적	종점
1 차	
파트 1 재발성/불응성 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 또는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에서 JNJ-64619178 의 MTD 를 확인하기 위하여 NHL 및 진행성 고형 종양에 대하여 JNJ-64619178 의 RP2D(들)를 확인하기 위하여	관찰된 용량-제한 독성(DLT)의 빈도, 유형, 및 중증도
파트 2 저위험 MDS 를 갖는 대상체에서 JNJ-64619178 의 내약성을 확인하기 위하여	독성의 빈도, 유형, 및 중증도
2 차	
JNJ-64619178 의 안전성을 특성화하기 위하여(파트 1 및 파트 2)	JNJ-64619178 의 안전성 프로파일(안전성 파라미터는 유해 사건의 빈도 및 중증도뿐만 아니라, 비정상 바이탈 사인, 임상 실험실 값, 및 ECG 를 포함하지만 이로 한정되지 않음)
JNJ-64619178 의 약동학적 특성을 특성화하기 위하여(파트 1 및 파트 2)	JNJ-64619178 에 대한 혈장 농도-시간 프로파일 및 약동학적 파라미터 - C_{max}, AUC_t, C_{min}, $T_{1/2}$, Vss/F, CL/F, 및 R_A 를 포함하지만 이로 한정되지 않는다
JNJ-64619178 의 약력학적 특성을 특성화하기 위하여(파트 1 및 파트 2)	대칭 다이메틸-아르기닌(SDMA)의 혈장 농도
재발성/불응성 B 세포 NHL 또는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에서 JNJ-64619178 의 예비 임상 활성을 평가하기 위하여(파트 1)	객관적 반응률, 반응 지속기간, 및 임상 이득 반응률 – 림프종에 대한 반응은 루가노 분류에 따라 평가될 것이다 – 고형 종양에 대한 반응은 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 에 따라 평가될 것이다
저위험 MDS 를 갖는 대상체에서 JNJ-64619178 의 예비 임상 활성을 평가하기 위하여(파트 2)	수정된 국제 작업 그룹(IWG) 반응 기준에 따른 RBC 수혈 비의존율(TI) 및 전체 개선율(완전 관해, 부분 관해, 및 혈액학적 개선)
탐구	
• 반응까지의 시간을 평가하기 위하여 • JNJ-64619178 의 약동학적 특성, 약력학적 특성, 및 탐색용 바이오마커(예를 들어, 단백질/DNA/RNA 분석), 유해 사건 프로파일, 및 임상 활성 또는 이에 대한 저항성 사이의 관계를 조사하기 위하여 • 골수계 세포 분화에 대한 JNJ-64619178 의 효과를 특성화하기 위하여	

[0247]

[0248] 대상체 집단

[0249] 이 실시예의 목적을 위하여, 적격한 대상체는 18세 이상이어야 하며, 재발성 또는 불응성 B 세포 NHL(미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 또는 외투 세포 림프종), RBC-수혈-의존성 및 ESA-재발성 또는 불응성 저위험 MDS, 또는 진행성 또는 불응성 고형 종양, 질병의 조직학적 기록문서, 고형 종양 및 NHL에 대한 적어도 하나의 측정가능한 질병 부위, 등급 0 또는 등급 1의 미 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행도 점수, 및 연구 지정된 등록 기준 이내의 실험실 값 및 심장 파라미터를 갖는다.

[0250] 투여량 및 투여

[0251] JNJ-64619178 출발 용량은 가장 민감한 종으로서의 개에서의 심각하게 독성이 아닌 최고 용량(HNSTD)보다 더 보수적인 무관찰 유해 효과 수준(NOAEL) 용량을 사용하여 얻어진 독성 결과에 기초한다. (비설치류에서 HNSTD에 대해 사용된) 6의 디폴트 안전성 인자를 사용하여, 0.54 mg 매일 1회(QD)의 출발 용량을 얻었으며, 이것을 0.5 mg QD로 반올림하였다. 연구 약물의 단회 용량이 파트 1에 대해 약동학적 런-인 단계(run-in phase)에서 투여될 것이다. 치료 단계 동안에는, 연구 약물이 21일 사이클에 대하여 연속 14일 동안 투여된 후 7일의 휴지 기간(14일 온/7일 오프 용량 투여)이 이어질 것이다. 대안적인 투여 일정(예를 들어, 연속 투여, 7일 온/7일 오프, 및 7일 온/14일 오프)을 또한 평가한다.

[0252] 본 연구는 용량 일정 A(21일 사이클에 대하여 14일 온/7일 오프 용량 투여)로 개시하였다. 하기 표 B는 가능한 용량 점증의 한 예를 제공한다. 연구 약물 투여에 대한 개요가 표 C에 제공되어 있다.

[0253] [표 B]

파트 1 에 대해 계획된 용량 점증 일정

용량 수준	제안된 용량 수준 [a]	이전 용량으로부터의 최대 증분
1	0.5 mg	출발 용량
2	1.0 mg	100%
3	2.0 mg	100%
4	4.0 mg	100%
5	8.0 mg	100%
6	12.0 mg	50%
7	16.0 mg	33%
8	20.0 mg	25%
a.	중간 용량은 SET 평가에 기초하여 고려될 수 있다.	

[0254]

[0255] [표 C]

연구 약물의 설명 - JNJ-64619178 투여

연구 약물	JNJ-64619178
투여 제형/단위 용량 강도(들)	캡슐은 0.5 mg 및 2 mg 강도로 공급될 것이다
출발 용량/용량 수준	용량 점증은 0.5 mg 의 출발 용량에서 개시될 것이다.
투여 경로	경구
빈도	연속 매일 1 회(QD) 용량 투여
출발 일정	일정 A. 표 D 참조.
대안적인 일정	일정 B, 일정 C, 일정 D; 표 D 참조.
용량 투여 지시사항	집에서의 사용을 위한 캡슐. 캡슐은 공복 상태에서 섭취되어야 한다. 연구 약물의 최초 용량이 현장에서 투여된 후 6 일 휴지 기간(즉, 약동학적 런-인 기간)이 이어질 것이다. 연구 약물은 DLT 가 보고되지 않으면 사이클 1 일수 1 에 재개될 것이다. 파트 2 에서의 대상체는 PK 런-인 기간을 갖지 않을 것이다.

[0256]

[0257] 연구 약물 투여 일정이 표 D에 제시되어 있다:

[0258] [표 D]

일정 A (21 일 사이클에 대하여 14 일 온/7 일 오프 용량 투여)																					
연구 일수	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
연구 약물	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
일정 B (21 일 사이클에 대하여 연속 매일 용량 투여)																					
연구 일수	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
연구 약물	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
일정 C (21 일 사이클에 대하여 7 일 온/14 일 오프 용량 투여)																					
연구 일수	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
연구 약물	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

일정 D (21 일 사이클에 대하여 7 일 온/7 일 오프 용량 투여)																											
연구 일수	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
연구 약물	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-

[0259]

[0260] 본 연구는 2개의 파트로 나누어지며, 이들 파트는 최대 하기 4개의 기간을 갖는다: 스크리닝 단계, 약동학적 런-인 단계, 치료 단계, 및 치료 후 추적관찰 단계. 연구 약물 투여 일정이 상기 표 D에 제시되어 있다.

[0261] 약동학적 런-인 단계

[0262] 약동학적 런-인 단계는 치료 단계에서의 후속 매일 용량 투여 전에 JNJ 64619178의 단회-용량 약동학적 특성을 평가할 것이다. 대상체에게 일수 1에서 현장에서 연구 약물의 단회-용량이 투여되고, 약동학적 평가를 위하여 적어도 6시간 동안 현장에 남아 있을 것이다. 연구 약물의 단회-용량 후에는 6일 휴지 기간(즉, 일수 2부터 일수 7까지[5 내지 10일의 범위가 허용됨])이 이어질 것이며, 이 동안에는 약동학적 혈액 샘플 및 ECG 수집이 수행될 것이다. 파트 1에서의 소정의 대상체는 약동학적 런-인 단계에 참여하지 않을 수 있다.

[0263] 치료 단계

[0264] 치료 단계는 사이클 1 일수 1에서 연구 약물의 투여로 시작되고, 치료 종료 방문을 완료할 때까지 계속된다. 치료 단계 동안에는, JNJ-64619178의 다회-용량 약동학적 특성이 평가될 것이다. 사이클 1 일수 14에서, 파트 1에서의 대상체는 약동학적 및 ECG 평가를 위하여 연구 약물 투여 후에 적어도 8시간 동안 현장에 남아 있을 것이다. 연구 약물은 JNJ 64619178의 약동학적 특성의 정확한 평가를 위하여 매일 대략 동일한 시간에 투여되어야 한다.

[0265] 대상체는 연구 약물 투여를 위하여 매 사이클마다 일수 1에서 현장으로 와서 집에서 자가-투여하기에 충분한 연구 약물을 제공받을 것이다. 집에서의 연구 약물 섭취를 기록하기 위하여 다이어리 카드가 제공될 것이다. 집에서의 자가-투여에 대한 지시사항은 매 방문시마다 보강될 것이다. 매 임상 방문시마다, 대상체는 또한 가능한 독성에 대해 평가될 것이다.

[0266] 연구 약물은 (질병-특이적 기준에 따른) 질병 진행시까지, 또는 연구 약물 중단 기준들 중 임의의 것이 충족될 때까지 투여될 수 있다. 파트 2에서의 대상체는 그들이 조기에 연구 약물 중단에 대한 기준을 충족시키지 않는 한 최소 24주 동안 치료를 제공받을 것이다. 임상 이득의 증거를 갖는 대상체는 질병 진행 또는 혈액학적 반응의 손실이 있을 때까지 연구 약물을 계속 진행할 수 있다. 연구 약물의 중단 시에, 대상체는 치료 종료 방문을 완료할 것이다.

[0267] 유해 사건 보고

[0268] (i) 유해 사건: 유해 사건은 의약품(시험용 또는 비시험용)을 투여한 임상 연구 대상체에서의 임의의 바람직하지 않은 의료 사건이다. 유해 사건이 연구 약물과 반드시 인과 관계를 가져야 하는 것은 아니다. 따라서, 유해 사건은 의약품(시험용 또는 비시험용)에 관련되든 아니든 관계 없이, 그러한 의약품(시험용 또는 비시험용)의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 불리하고 의도되지 않은 징후(이상 소견을 포함함), 증상, 또는 질병일 수 있다. (국제의약품규제조화위원회[ICH]에 따른 정의) 이는 발병 시 새로운 또는 기저선 조건으로부터 중증도 또는 빈도에 있어서 악화된 임의의 발생, 또는 실험실 검사 이상을 포함한 진단 절차들의 비정상적인 결과를 포함한다.

[0269] (ii) 심각한 유해 사건: ICH 및 EU 가이드라인(Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for

Human Use)에 기초한 심각한 유해 사건은 임의의 용량에서 하기가 일어나는 임의의 바람직하지 않은 의료 사건이다:

[0270] • 사망에 이름

[0271] • 생명 위협이 있음

[0272] (대상체는 사건 시점에서 사망 위험이 있었다. 그것은, 사건이 더 심각하였다면 가설적으로 사망을 야기하였을 수 있는 사건을 지칭하지 않는다.)

[0273] • 입원환자로서의 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함

[0274] • 지속적 또는 유의한 불능/무능을 초래함

[0275] • 선천성 이상/출생 결함

[0276] • 의약품을 통한 임의의 감염성 인자의 의심되는 전파

[0277] • 의학적으로 중요함*

[0278] * 신속히 처리된 보고가 또한 다른 상황, 예컨대 즉각적으로 생명을 위협하지 않을 수 있거나 사망 또는 입원으로 이어지지 않을 수 있지만, 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 상기 정의에 열거된 다른 결과들 중 하나를 예방하기 위하여 중재를 필요로 할 수 있는 중요한 의료 사건에서도 적절한지의 여부를 결정하는 데 있어서 의학적 및 과학적 판단이 행사되어야 한다. 이들은 통상 심각한 것으로 간주되어야 한다.

[0279] 열거되지 않은(예상되지 않은) 유해 사건/RSI(Reference Safety Information, 안전성 정보와 관련된 참고 정보)

[0280] 성질 또는 중증도가 적용가능한 제품 RSI와 일치하지 않는 경우 유해 사건은 열거되지 않은 것으로 간주된다.

[0281] 연구 약물의 사용과 관련된 유해 사건

[0282] 속성이 가능성 있음(possible), 상당히 가능성 있음(probable), 또는 매우 가능성 높음(very likely)인 경우, 유해 사건은 연구 약물의 사용과 관련된 것으로 간주된다.

[0283] (iii) 속성 정의

[0284] 관련 없음(Not Related): 연구 약물의 사용과 관련되어 있지 않은 유해 사건.

[0285] 의심스러움(Doubtful): 대안적인 설명, 예를 들어 동시 약물(들), 동반 질병(들)이 더 가능성이 높을 것 같거나, 또는 인과 관계가 가능할 것 같지 않음을 시간 관계가 시사하는 유해 사건.

[0286] 가능성 있음: 연구 약물의 사용에 기인할 수 있는 유해 사건. 대안적인 설명, 예를 들어 동시 약물(들), 동반 질병(들)이 결정적이지 않다. 시간 관계는 합리적이며; 따라서, 인과 관계는 배제될 수 없다.

[0287] 상당히 가능성 있음: 연구 약물의 사용에 기인할 수 있는 유해 사건. 시간 관계가 시사적이다(예를 들어, 투여 중단(dechallenge)에 의해 확인됨). 대안적인 설명, 예를 들어 동시 약물(들), 동반 질병(들)이 가능성이 더 적을 거 같다.

[0288] 매우 가능성이 높음: 가능성이 있는 유해 반응으로서 열거되고 대안적인 설명, 예를 들어 동시 약물(들), 동반 질병(들)에 의해 합리적으로 설명될 수 없는 유해 사건. 시간 관계가 매우 시사적이다(예를 들어, 그것은 투여 중단 및 재투여(rechallenge)에 의해 확인됨).

[0289] (iv) 중증도 기준

[0290] 중등도 등급의 평가는 NCI CTCAE 버전 4.03에 따라 이루어질 것이다. 표 E 참조.

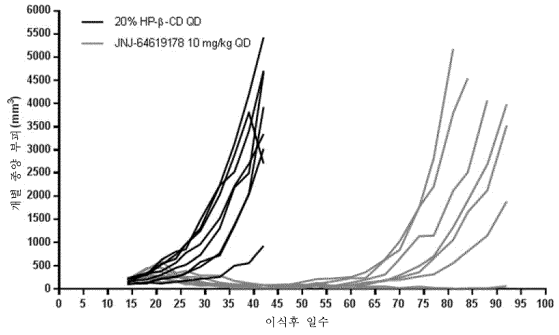
[0291] [표 E]

등급 1	경도; 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 있음; 중재는 지시되지 않음.
등급 2	중등도; 최소한의, 국부적 또는 비침습적 중재가 지시됨; 연령에 맞는 도구적 일상 생활 활동의 제한.*
등급 3	중증이거나 의학적으로 유의하지만 즉각적으로 생명 위협적이지는 않음; 입원 또는 입원의 연장이 지시됨; 불능; 자가-관리 일상 생활 활동의 제한.**
등급 4	생명을 위협하는 결과; 긴급한 중재가 지시됨.
등급 5	유해 사건과 관련된 사망.
일상 생활 활동(ADL)	

[0292] * 도구적 ADL 은 식사 준비, 식료품 또는 의류 쇼핑, 전화기 사용, 돈 관리 등을 지칭한다. ** 자가-관리 ADL 은 목욕, 착의 및 탈의, 스스로 식사하기, 화장실 사용하기, 의약품 섭취, 및 몸져 눕지 않는 것을 지칭한다.

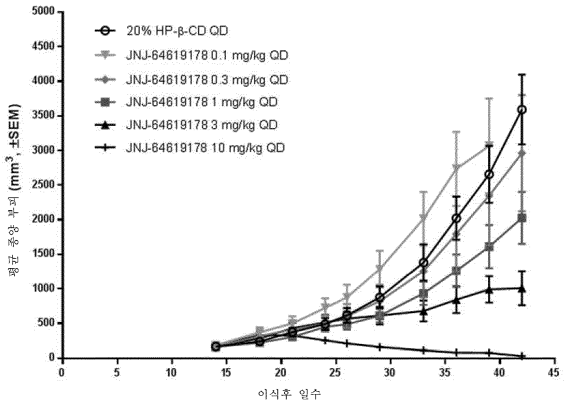
도면

도면1

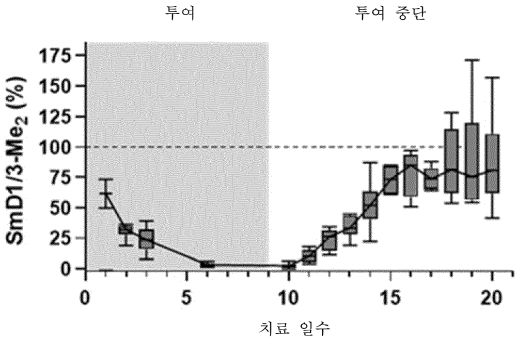


주: X-축 아래의 선은 투여 기간을 나타낸다

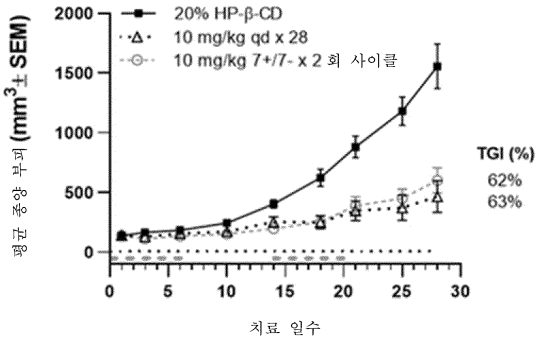
도면2



도면3


투여
투여 중단
SmD1/3-Me2 (%)
175
150
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
치료 일수

도면4


20% HP-β-CD
10 mg/kg qd x 28
10 mg/kg 7+/7- x 2 회 사이클
평균 종양 부피 (mm3 ± SEM)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
치료 일수
TGI (%)
62%
63%