



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0043637
(43) 공개일자 2021년04월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7007422
(22) 출원일자(국제) 2019년08월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년03월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/046408
(87) 국제공개번호 WO 2020/036997
국제공개일자 2020년02월20일
- (30) 우선권주장
62/718,926 2018년08월14일 미국(US)
62/836,507 2019년04월19일 미국(US)
- (71) 출원인
메이 파마, 아이엔씨.
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 엘 카미노 리
얼 11455 스위트 250
- (72) 발명자
골드 다니엘 피
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 엘 카미노 리
얼 11455 스위트 250
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

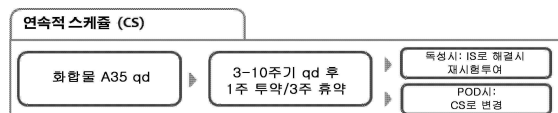
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **재발성 여포성 림프종의 치료**

(57) 요약

본원에서는 포스포이노시타이드-3-키나제(PI3K) 억제제를 사용하여 면역화학요법 후에 조기 질환 진행을 보이는 대상체에서 여포성 림프종(FL)을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 포스포이노시타이드-3-키나제(PI3K) 억제제를 사용하여 1차 또는 후속 면역화학요법을 개시한 후 24개월 이내에 질환 진행을 보이는 대상체에서 FL을 치료하는 것을 포함한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 35/02 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

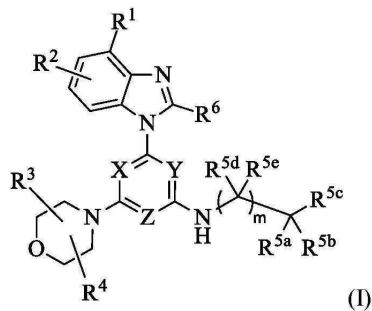
명세서

청구범위

청구항 1

여포성 림프종(FL)의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을, 여포성 림프종(FL)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서, 대상체는 면역화학요법으로 FL 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환이 진행(POD24)되었거나 또는 대상체는 재발성/불응성 FL을 앓고 있는 것인 방법.



식 중,

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고; 여기서, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하고;

R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d},

$-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이고;

R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이고;

R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ (C_{6-14} 아릴) 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이고;

R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이고;

R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 때, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 알킬이고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^x , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , 및 R^{5g} 에서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{R}^a$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(O)}\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{b,c}$,

및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 일구체에서 하나 이상의 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

여기서, 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{5b} 가 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b} 가 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b} 가 각각 1, 2 또는 3개의 할로(들)로 선택적으로 치환된 메틸인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 수화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5f} 및 R^{5g}가 각각 수소인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 수화물.

청구항 7

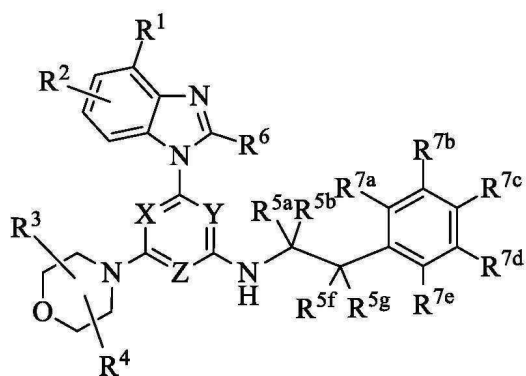
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 수화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 수화물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (XI)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 수화물.



화학식 (XI)

식 중,

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, 및 R^{7e}는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c,

$-\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ 이거나;

서로 인접하는 $\text{R}^{7\text{a}}$, $\text{R}^{7\text{b}}$, $\text{R}^{7\text{c}}$, $\text{R}^{7\text{d}}$, 및 $\text{R}^{7\text{e}}$ 중 2개는, 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^{a} 로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다.

청구항 10

제1항에 있어서,

X, Y 및 Z는 각각 N이고;

R^1 및 R^2 는 각각 수소이고;

R^3 및 R^4 는 각각 수소이고;

$\text{R}^{5\text{a}}$ 는 C_{1-6} 알킬이고;

$\text{R}^{5\text{b}}$ 는 C_{1-6} 알킬이고;

$\text{R}^{5\text{c}}$ 는 $-(\text{CH}_2)-$ 페닐이고, 여기서 $\text{R}^{5\text{c}}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고;

$\text{R}^{5\text{d}}$ 및 $\text{R}^{5\text{e}}$ 는 각각 수소이고;

R^6 은 CHF_2 이고;

m은 0이고;

각각의 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^{a} 로 추가로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 5 내지 10개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 헤테로사이클릴은 3 내지 15개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고;

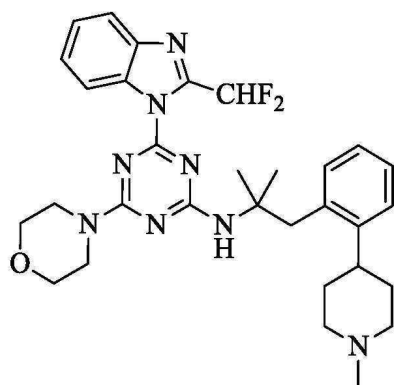
각각의 Q^{a} 는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰닐 및 $-\text{OR}^{\text{c}}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^{c} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, $\text{R}^{5\text{a}}$ 및 $\text{R}^{5\text{b}}$ 가 각각 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 메틸인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

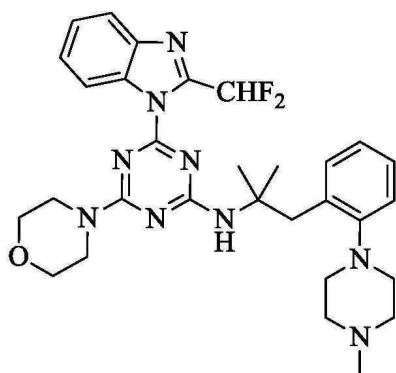
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A35 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 약학적으로 허용되는 염.



화합물 A35

청구항 13

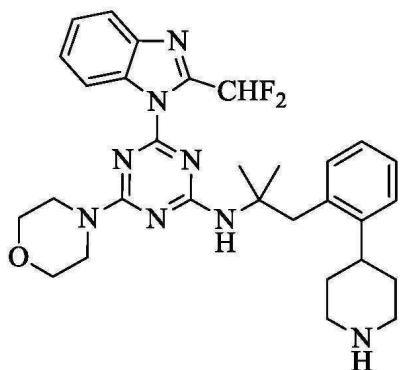
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A36 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A36

청구항 14

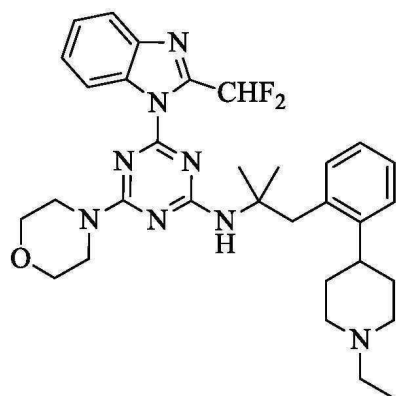
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A68 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A68

청구항 15

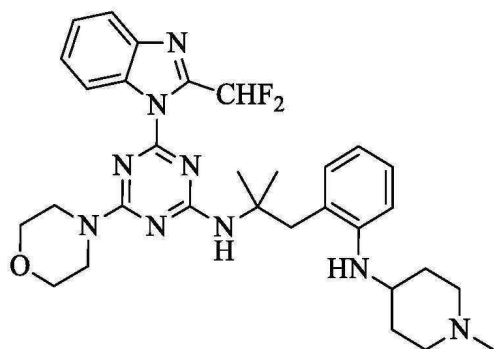
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A70 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A70

청구항 16

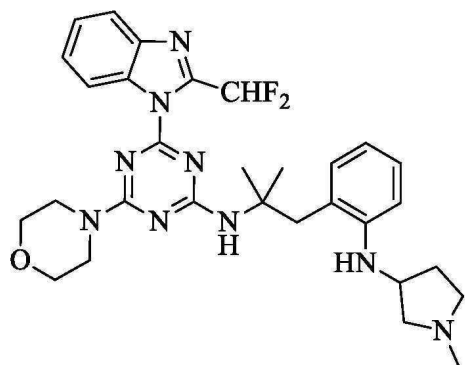
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A37 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A37

청구항 17

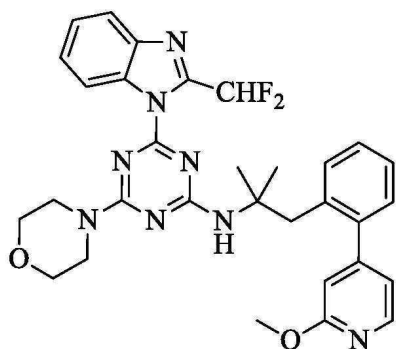
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A38 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A38

청구항 18

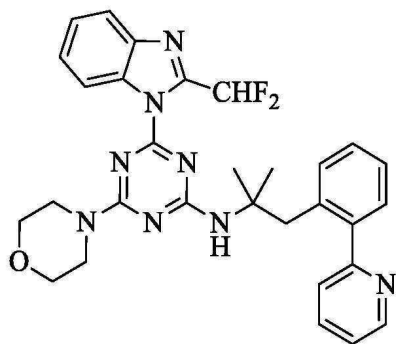
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A41 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A41

청구항 19

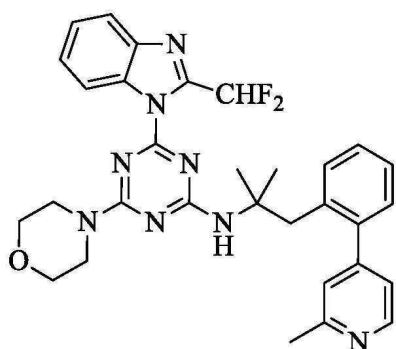
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A42 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A42

청구항 20

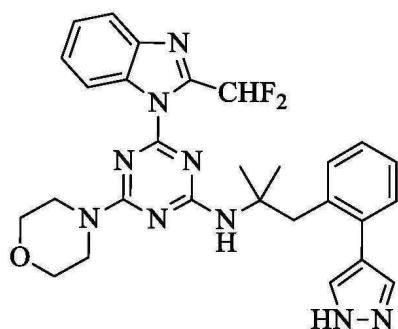
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A43 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A43

청구항 21

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A44 또는 그의 동위원소 변형체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법.



화합물 A44

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 정제 또는 캡슐로서 제제화되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 매일 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 1일 1회 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 약 60 mg/일의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체,

거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1차 면역화학요법으로 FL 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환의 진행을 보이는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 POD24를 보이고, 면역화학요법이 대상체에게 i) BR(벤다무스틴 및 리톡시맙); ii) RCHOP(리톡시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손); iii) RCVP(리톡시맙, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손); iv) FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리톡시맙); v) 플루다라빈 + 리톡시맙; vi) RFND(리톡시맙, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손); 및 vii) GCHOP(가지자(Gazyza), 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손)로부터 선택되는 면역요법제 및 화학요법의 조합을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 면역화학요법이 대상체에게 RCHOP(리톡시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손)를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 면역화학요법이 대상체에게 BTK 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 28일 동안 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄(CS)을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, CS가 적어도 하나의 견딜 수 없는 독성의 발생이 생기거나 관찰될 때까지 계속되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 적어도 1종의 독성이 소장결장염, 피부 독성, 간 독성, 폐 독성, 감염 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 적어도 3회의 28일 주기를 포함하며, 여기서,

(i) 처음 2회의 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 28일 동안 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄(CS)을 포함하고,

(ii) 제3 및 후속 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 7일 동안 연속적으로 1일 1회 투여한 후, 21일 동안은 치료하지 않는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, T-세포가 치료 없이 21일 동안 회복 및/또는 재증식되는(re-populated) 것인 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 조절 T-세포(TREG) 및/또는 이펙터(effector) T-세포가 치료 없이 21일 동안 회복 및/또는 재증식되는 것인 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 독성의 발생이 감소되는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 적어도 1종의 독성이 소장결장염, 피부 독성, 간 독성, 폐 독성, 감염 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, IS가 질환이 진행될 때까지 계속되는 것인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1차 면역화학요법으로 FL 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환의 진행(POD24)을 보이고, 면역화학요법이 대상체에게 RCHOP(리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손)를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 추가의 치료제가 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 추가의 치료제가 리툽시맙인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 리툽시맙이 약 375 mg/m^2 의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 8회 용량의 리툽시맙이 약 6개월의 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 약 6개월의 기간 동안 치료되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 8월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/718,926호, 및 2019년 4월 19일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/836,507호의 이익을 주장하고, 이들 각각의 선행 출원의 개시내용은 본 출원의 개시내용의 일부로 간주되고, 참고로 포함된다.

배경 기술

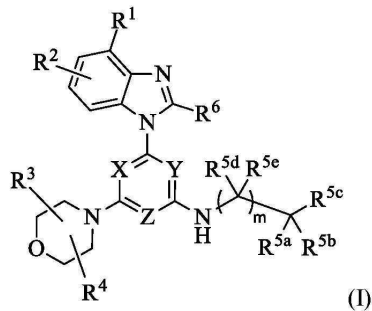
[0003] 여포성 림프종(FL)은 세계적으로 가장 흔한 악성 림프종 중 하나이며, 대부분의 환자에게 치료가 불가능한 상태로 남아있다.

발명의 내용

[0004] 개시내용의 요약

[0005] 본원에서 제공되는 일부 실시양태는 여포성 림프종(FL)의 치료 방법을 설명하고, 이 방법은 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[0006] 여기서, 대상체는 면역화학요법으로 FL 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환이 진행(POD24)되었거나 또는 대상체는 재발성/불응성 FL을 앓고 있다.



[0007]

[0008] 여기서,

[0009] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0010] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고; 여기서, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0011] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하고;

[0012] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고;

[0013] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0014] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ 아릴})$ 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -헤테로아릴이고;

[0015] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0016] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 때, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0017] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0018] m은 0 또는 1이고;

[0019] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0020] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , 및 R^{5g} 에서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1,

2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0021]

여기서, 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0022]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0023]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 서로 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0024]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 1, 2 또는 3개의 할로(들)로 선택적으로 치환된 메틸이다.

[0025]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, n은 1이다.

[0026]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 수소이다.

[0027]

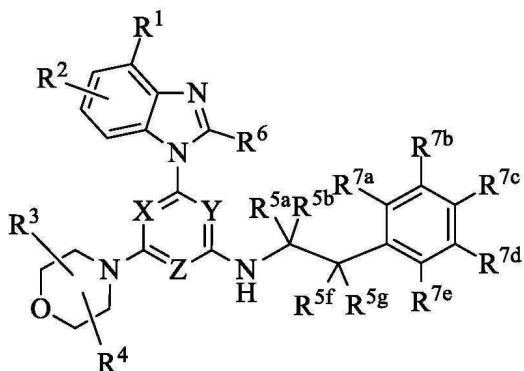
본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, n은 0이다.

[0028]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, m은 0이다.

[0029]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



화학식 (XI)

[0030]

[0031]

여기서,

[0032]

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환됨); 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이거나; 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 2개는 C_{3-10} 사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된다.

[0033]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서,

[0034]

X, Y 및 Z는 각각 N이고;

[0035]

R^1 및 R^2 는 각각 수소이고;

[0036]

R^3 및 R^4 는 각각 수소이고;

[0037]

R^{5a} 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0038]

R^{5b} 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0039]

R^{5c} 는 $-(CH_2)-$ 페닐이고, 여기서 R^{5c} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고;

[0040]

R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 수소이고;

[0041]

R^6 은 CHF_2 이고;

[0042]

m은 0이고;

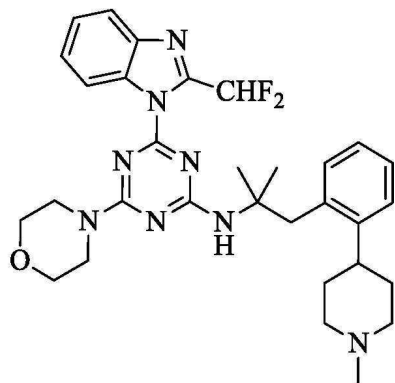
[0043]

각각의 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 5 내지 10개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 헤테로사이클릴은 3 내지 15개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고;

[0044] 각각의 Q^a 는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰 및 $-OR^e$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^e 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0045] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 메틸이다.

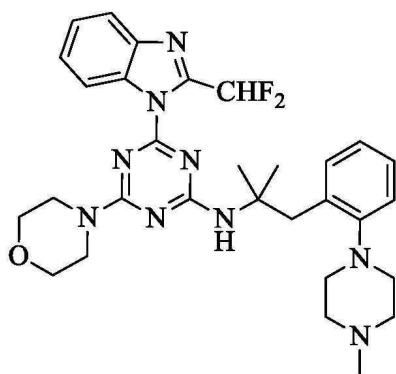
[0046] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A35 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0047]

[0048] 화합물 A35

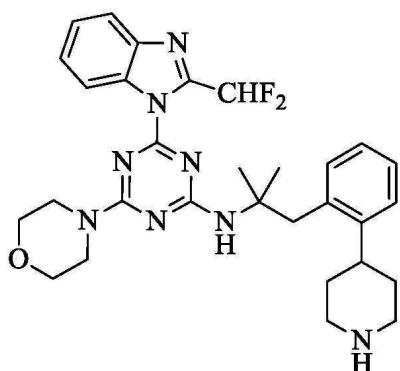
[0049] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A36 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0050]

[0051] 화합물 A36

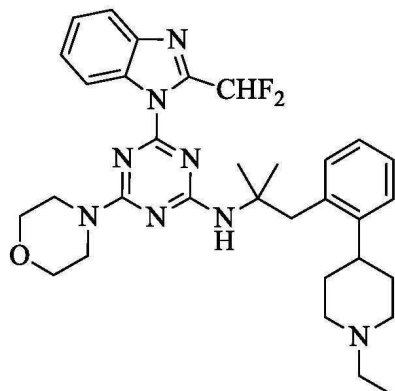
[0052] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A68 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0053]

[0054] 화합물 A68

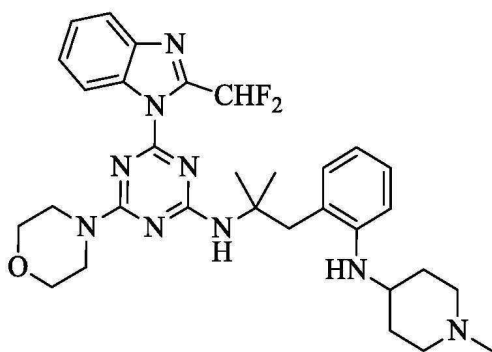
[0055] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A70 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0056]

[0057] 화합물 A70

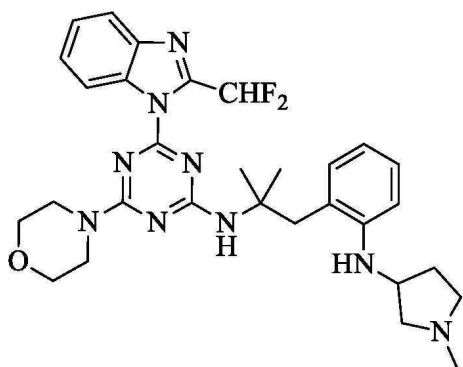
[0058] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A37 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0059]

[0060] 화합물 A37

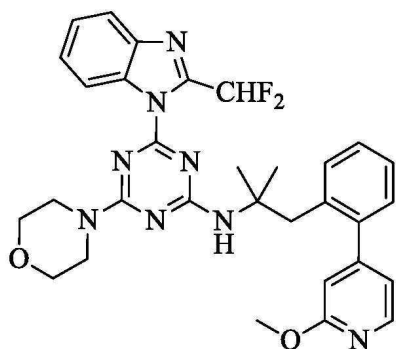
[0061] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A38 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0062]

[0063] 화합물 A38

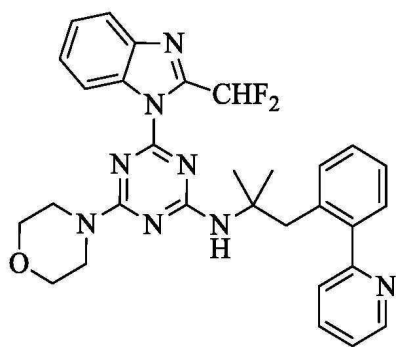
[0064] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A41 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0065]

[0066] 화합물 A41

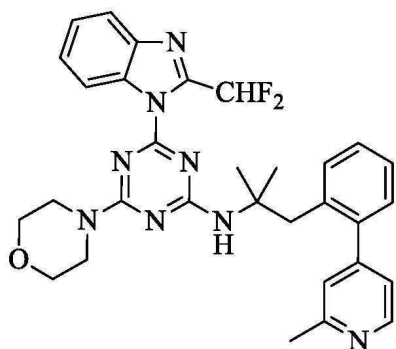
[0067] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A42 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0068]

[0069] 화합물 A42

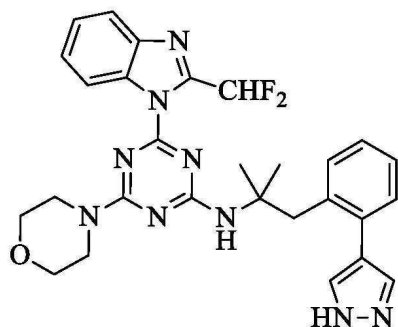
[0070] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A43 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0071]

[0072] 화합물 A43

[0073] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A44 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.



[0074]

[0075]

화합물 A44

[0076]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 투여된다.

[0077]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 투여된다.

[0078]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 경구 투여된다.

[0079]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 정제 또는 캡슐로서 제제화된다.

[0080]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 매일 투여된다.

[0081]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투여된다.

[0082]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 1일 1회 투여된다.

[0083]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 약 60 mg/일의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 대상체에게 투여된다.

[0084]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 1차 면역화학요법으로 FL 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환의 진행을 보인다.

[0085]

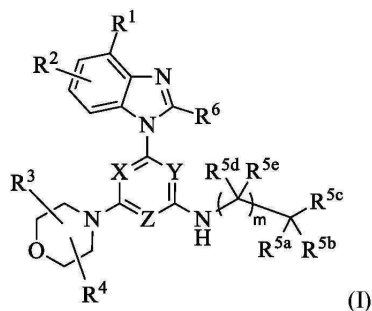
본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 면역화학요법은 i) 벤다무스틴 및 리톡시맵; ii) RCHOP(리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손); iii) RCVP(리톡시맵, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손); iv) FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리톡시맵); v) 플루다라빈 + 리톡시맵; 및 vi) RFND(리톡시맵, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손)로부터 선택되는 화학요법제 및 면역요법제의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0086]

본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 면역화학요법은 대상체에게 RCHOP(리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손)를 투여하는 것을 포함한다.

- [0087] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 면역화학요법은 대상체에게 BTK 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0088] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 28일 동안 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄(CS)을 포함한다.
- [0089] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, CS는 적어도 하나의 견딜 수 없는 독성의 발생이 생기거나 관찰될 때까지 계속된다.
- [0090] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 독성은 소장결장염, 피부 독성, 간 독성, 폐 독성, 감염 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0091] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 3회의 28일 주기를 포함하며, 여기서,
- [0092] (i) 처음 2회의 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 28일 동안 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄(CS)을 포함하고,
- [0093] (ii) 제3 및 후속 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 7일 동안 연속적으로 1일 1회 투여한 후, 21일 동안은 치료하지 않는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다.
- [0094] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, T-세포는 치료 없이 21일 동안 회복 및/또는 재증식된다.
- [0095] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 조절 T-세포(TREG) 및/또는 이펙터 T-세포는 치료 없이 21일 동안 회복 및/또는 재증식된다.
- [0096] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 독성의 발생이 감소된다.
- [0097] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 독성은 소장결장염, 피부 독성, 간 독성, 폐 독성, 감염 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0098] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, IS는 질환이 진행될 때까지 계속된다.
- [0099] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 1차 면역화학요법으로 FL 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환의 진행(POD24)을 보인다. 일부 실시양태에서, 1차 면역화학요법은 대상체에게 RCHOP(리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손), G-CHOP(가지자(Gazyza), 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손), RB(리툽시맙, 벤다무스틴), R-CVP(리툽시맙, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손) 또는 유사한 요법을 투여하는 것을 포함한다.
- [0100] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 투여된다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 리툽시맙이다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 리툽시맙은 약 375 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 8회 용량의 리툽시맙이 약 6개월의 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되며, 대상체는 약 6개월의 기간 동안 치료된다.
- [0101] 또 다른 측면에서,
- [0102] (i) 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 및
- [0103] (ii) 리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손, 가지자, 플루다라빈, 미톡산트론, 미톡산트론, 또는 텍사메타손

[0104] 을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다.



[0105]

[0106] 여기서,

[0107] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0108] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고; 여기서, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0109] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하고;

[0110] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고;

[0111] R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고;

[0112] R^{5c}는 -(CR^{5f,5g})_n-(C₆₋₁₄ 아릴) 또는 -(CR^{5f,5g})_n-헤테로아릴이고;

[0113] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0114] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 때, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0115] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0116] m은 0 또는 1이고;

[0117] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0118] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^x , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , 및 R^{5g} 에서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0119] 여기서, 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$,

$-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S(O)}\text{R}^e$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $-\text{S(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$, 및 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0120] 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

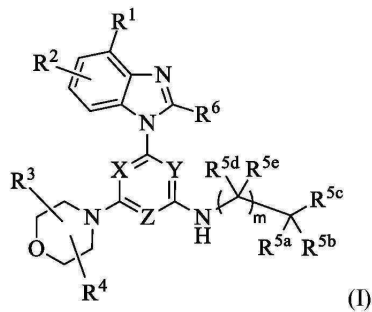
[0121] 또 다른 측면에서,

[0122] (i) 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물;

[0123] (ii) 리톡시마프, 사이클로포스포미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손, 가자자, 플루다라빈, 미톡산트론, 미톡산트론, 또는 텍사메타손; 및

[0124] (iii) 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 약학적으로 허용되는 담체

[0125] 를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다.



[0126]

[0127] 여기서,

[0128] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^x 이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 여기서 R^x 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0129] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이고; 여기서, 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0130] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 헤테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 또는 C_{2-6} 헤테로알케닐렌을 형성하고;

[0131] R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,

$-\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 이고;

[0132] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 이고;

[0133] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14}\text{아릴})$ 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이고;

[0134] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 이고;

[0135] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}\text{R}^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 때, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0136] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S-C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)-C}_{1-6}$ 알킬, 또는 $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 알킬이고;

[0137] m은 0 또는 1이고;

[0138] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0139] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^x , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , 및 R^{5g} 에서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환됨); 및 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{R}^a$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{OS(O)}\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}\text{R}^c$,

$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0140] 여기서, 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0141] 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0142] 참조에 의한 통합

[0143] 본 명세서에서 언급되는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함된다고 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0144] 도 1a-1b. 투여 스케줄의 개략도: a는 연속적 스케줄(CS)을 나타내고; b는 간헐적 스케줄(IS)을 나타낸다.

도 2. 여포성 림프종 환자(N = 49)에서 연속적인 투여 스케줄(CS) 또는 간헐적 투여 스케줄(IS)에서 화합물 A35를 단독으로 또는 리툽시마와 조합하여 사용한 치료에 대한 측정 가능한 병변의 기준선으로부터의 최상의 변화를 보여주는 그래프.

도 3. 4시간 및 24시간에 걸친 화합물 A35의 우선적인 종양 노출을 보여주는 그래프.

도 4. 류린 B 세포 종양에서 이델라리십(idelalisib)에 비해 화합물 A35의 우선적인 보유를 보여주는 그래프.

도 5. R/R FL 환자에서 화합물 A35를 사용한 단일 요법 치료 패러다임의 개략도.

도 6a-6b. 질환 제어를 유지하기 위해 파르사클리십(parsaclisib)(b)과 비교 한, 화합물 A35(a)를 사용한 간헐적 투여 스케줄의 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0145] 본원에서 제공되는 일부 실시양태는 면역화학요법 후 조기 질환 진행을 나타내는 여포성 림프종 환자를 치료하기 위한 약학 조성물 및 방법을 설명한다. 일부 경우에, 환자는 면역화학요법을 사용한 1차 치료 후 조기 질환 진행을 나타낸다.

[0146] 대규모 관찰 연구 및 임상 연구 데이터베이스는 표준 면역화학요법을 사용한 초기 치료에도 불구하고 특히 장기적인 결과가 좋지 않은 여포성 림프종(FL) 환자의 하위 집단을 확인하였다. 구체적으로, 내셔널 림포케어 스터디(National LymphoCare Study)에서 1차 RCHOP 요법 후 24개월 이내에 질환이 진행된 FL 환자(POD24로 지정됨)의 5년 전체 생존율은 50%인 반면, POD24가 아닌 환자의 참조 그룹의 생존율은 90%인 것으로 밝혀졌다(Casulo 2015). 이러한 경향은 FL 국제 예후 지수(위험 비율, 6.44; 95% CI, 4.33 내지 9.58)에 대한 조정 후에 유지되었으며, 검증 코호트에서 확인되었다.

- [0147] 12개월의 무사고 생존(EFS)(EFS12) 또는 24개월의 무사고 생존(EFS24)을 유도하는 1차 면역화학요법 후에 초기 사건(즉, 질환의 진행)과 함께, 유니버시티 오브 아이오와/마요 클리닉 림포마(Mayo Clinic Lymphoma) MER(Molecular Epidemiology Resource)에 등록된 FL 환자의 하위 집단에서도 불량한 생존이 보고되었고, 이것은 프랑스 리옹 소재의 2개 병원의 검증 코호트에서 확인되었다(Maurer 2016).
- [0148] 초기 항CD20 기반 면역화학요법으로 치료받은 FL 환자의 약 20%가 조기 질환 진행(즉, POD24 또는 EFS24에 해당)을 갖는 것으로 추정되지만, 이러한 환자 하위 집단을 사전 치료 특성을 기초로 하여 확인하는 명확한 방법은 없다. 따라서, 장기 생존이 좋지 않은 FL 환자의 상기 하위 집단의 특성화는 임상에 따라 정의된 상태로 남아 있으며, 초기 면역화학요법을 완료한 후 24개월 이내에서의 질환 진행의 관찰을 기초로 한다. 이 데이터는 FL 환자의 상기 하위 집단이 상이한 질환 생물학과 관련하여 특유하게 위험에 처해 있으며, 미리 시행하는 또는 재발시의 대체 요법으로부터 이점을 누릴 수 있음을 나타낸다.
- [0149] 초기 질환 진행이 있는 환자는 일반적으로 종종 항CD20 항체와 함께 대체 화학요법을 사용하는 2차 면역화학요법으로 재치료되지만, 5년 미만의 중앙 전체 생존율로 보고된 바와 같이 대부분의 환자에서 일반적으로 결과가 불충분하다. 림프종 전문가들은 표준 요법을 받는 POD24 환자의 반응률이 약 50%이고 무진행 생존 중앙값은 약 1년이라고 밝혔다. 이 환자 집단에는 상이한 메카니즘(들)을 갖는 약물을 포함한 대체 치료 전략이 필요하다. 본원의 일부 실시양태에서, 통상적인 FL 요법과 비교하여 상이한 작용 메카니즘을 갖는 치료제를 포함하는 약학 조성물, 및 특유하게 위험에 처한 상기 환자 집단을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 높은 반응률을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 환자 집단의 치료에 유용한 치료제는 단독으로 또는 CD20과 조합하여 사용되는 PI3K 억제제이다.
- [0150] 정의
- [0151] 본 명세서에 제시되는 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 아래에서 정의된다.
- [0152] 일반적으로, 본원에서 사용되는 명명법 및 본원에서 설명되는 유기 화학, 의약 화학 및 약리학에서의 실험 절차는 관련 기술 분야에 널리 공지되고 일반적으로 사용되는 것들이다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 용어 "대상체"는 영양류(예를 들어, 인간), 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐 또는 마우스를 포함하지만 이로 제한되지 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들어 인간 대상체와 같은 포유동물 대상체, 한 실시양태에서 인간과 관련하여 본원에서 교환 가능하게 사용된다.
- [0153] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 장애, 질환 또는 병태, 또는 장애, 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 완화 또는 제거하거나; 장애, 질환 또는 병태 자체의 원인(들)을 완화하거나 근절하는 것을 포함하는 의미이다.
- [0154] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 장애, 질환 또는 병태 및/또는 그에 수반되는 증상의 발병을 지연 및/또는 예방하거나; 대상체가 장애, 질환 또는 병태를 획득하지 못하도록 막거나; 장애, 질환 또는 병태를 획득할 대상체의 위험을 감소시키는 방법을 포함하는 의미이다.
- [0155] 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 투여될 때 치료할 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 어느 정도 완화하기에 충분한 화합물의 양을 포함하는 의미이다. 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 또한 연구자, 의사, 의사 또는 임상가가 찾고 있는 생물학적 분자(예를 들어, 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0156] 용어 "약학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 부형제", "생리학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 한 실시양태에서, 각각의 성분은 제약 제제의 다른 성분과 상용성이고 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성, 또는 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 장기와 접촉하여 사용하기에 적합하다는 의미에서 "약학적으로 허용되는" 것이다(참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 및 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007;

Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009).

- [0157] 용어 "약" 또는 "대략"은 값이 측정되거나 결정되는 방법에 부분적으로 의존하는, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내를 의미한다.
- [0158] 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 단독으로 또는 1종 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 투여되는 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에서 설명되는 화합물의 광학 활성 이성질체일 수 있다.
- [0159] 용어 "약물", "치료제" 및 "화학요법제"는 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 투여되는 화합물 또는 그의 약학 조성물을 지칭한다.
- [0160] 핵산 분자, 폴리펩타이드, 숙주 세포 등과 같은 생물학적 물질과 관련하여 사용될 때 용어 "자연 발생" 또는 "천연"은 자연에서 발견되고 인간에 의해 조작되지 않는 물질을 지칭한다. 이와 유사하게, "자연적으로 발생하지 않는" 또는 "비천연"은 자연에서 발견되지 않거나 사람에게 의해 구조적으로 수정되거나 합성된 물질을 의미한다.
- [0161] 용어 "PI3K"는 D-3 위치에서 PI의 이노시톨 고리를 인산화할 수 있는 포스포이노시타이드 3-키나제 또는 그의 변이체를 지칭한다. 용어 "PI3K 변이체"는 천연 PI3K에 실질적으로 상동성인 단백질, 즉 천연 PI3K의 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상의 자연 발생하는 또는 자연 발생하지 않은 아미노산 결실, 삽입 또는 치환(예를 들어, PI3K 유도체, 상동체 및 단편)을 갖는 단백질을 포함하는 것으로 의도된다. PI3K 변이체의 아미노산 서열은 천연 PI3K에 대해 적어도 약 80% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하다. PI3K의 예는 p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR 및 DNA-PK를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다(참조: Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; 및 Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312). PI3K는 적어도 4개의 클래스로 분류된다. 클래스 I에는 p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ 가 포함된다. 클래스 II에는 PI3K-C2 α , PI3K-C2 β 및 PI3K-C2 γ 가 포함된다. 클래스 III에는 Vps34가 포함된다. 클래스 IV에는 mTOR, ATM, ATR, 및 DNA-PK가 포함된다. 특정 실시양태에서, PI3K는 클래스 I 키나제이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ 이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 PI3K 델타이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 클래스 I 키나제의 변이체이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 p110 α 돌연변이체이다. p110 α 돌연변이체의 예는 R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R, 및 H1047Y를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다(Ikenoue *et al.*, *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). 특정 실시양태에서, PI3K는 클래스 II 키나제이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 PI3K-C2 α , PI3K-C2 β 또는 PI3K-C2 γ 이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 클래스 III 키나제이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 Vps34이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 클래스 IV 키나제이다. 특정 실시양태에서, PI3K는 mTOR, ATM, ATR 또는 DNA-PK이다.
- [0162] 용어 "CD20"은 프로-B 단계(CD45R+, CD117+)에서 시작하여 성숙할 때까지 점차적으로 농도가 증가하는 모든 B 세포의 표면 상에 발현되는 활성화된-글리코실화된 단백질을 지칭한다. 인간의 CD20 단백질은 MS4A1 유전자에 의해 코딩된다. 이 유전자는 막에 걸친 4A 유전자 패밀리의 구성원을 코딩한다. 이 초기 단백질 패밀리의 구성원은 일반적인 구조적 특징과 유사한 인트론/엑손 스플라이스 경계를 특징으로 하며, 조혈 세포 및 비림프 조직 사이에서 특이한 발현 패턴을 제시한다. 이 유전자는 B 세포가 형질 세포로 발달하고 분화할 때 역할을 수행하는 B 림프구 표면 분자를 코딩한다. 이 패밀리 구성원은 패밀리 구성원의 클러스터 사이에서 11q12로 국재화된다. 이 유전자의 선택적 스플라이싱은 동일한 단백질을 코딩하는 2개의 전사체 변이체를 생성한다. 이 단백질에는 알려진 천연 리간드가 없으며, 그 기능은 특히 T-독립 항원에 대한 최적의 B 세포 면역 반응을 가능하게 하는 것이다. 그것은 세포막에서 칼슘 채널로 작용하는 것으로 생각된다. CD20은 B 세포의 미세 환경 상호작용에서 역할을 수행하고, 따라서 일부 유형의 암을 치료하기 위해 사용되는 것으로 밝혀졌다.
- [0163] 용어 "항체"는 (a) 면역글로불린 폴리펩타이드 및 면역글로불린 폴리펩타이드의 면역학적 활성 부분, 즉 특정 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 또는 (b) 항원에 특이적으로 결합하는 상기 면역글로불린 폴리펩타이드 또는 단편의 보존적으로 치환된 유도체

를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, scFv 및 scFv-Fc 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단일 사슬 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 다른 다중 특이적 항체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다(문헌 [Holliger and Hudson, 2005, Nat. Biotechnol. 23: 1126-1136] 참조.) 면역글로불린 분자는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 면역글로불린 분자의 하위 클래스일 수 있습니다. 용어 면역글로불린에는 Fey 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기 내에 변형(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)을 포함하는, 불변 영역 내의 변형을 갖는 면역글로불린이 포함된다. 항체는 일반적으로 예를 들어 문헌 [Harlow & Fane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)]에 설명되어 있다.

[0164] 용어 "모노클로날 항체"(mAb)는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며; 즉, 집단을 이루는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이며, 에피토프로도 지칭되는 단일 항원 결정기에 대해 작용한다. 수식어 "모노클로날"은 동일한 에피토프에 대해 작용하는 실질적으로 균질한 항체 집단을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 모노클로날 항체는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 기술 또는 방법, 예를 들어, 문헌 [Kohler et al., 1975, Nature 256:495]에 의해 처음 기술된 하이브리도마 방법, 또는 관련 기술 분야에 공지된 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조)에 의해 제조될 수 있다. 또 다른 예에서, 모노클로날 항체는 또한 문헌 [Clackson et al., 1991, Nature 352:624-628] 및 [Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 이와 대조적으로, 폴리클로날 항체 제제의 항체는 일반적으로 면역글로불린 이소형 및/또는 클래스의 이중 집단이며, 또한 다양한 에피토프 특이성을 나타낸다.

[0165] 용어 "바이오시밀러(biosimilar)" 또는 "동등 생물 의약품(follow-on biologic)" 또는 "후속 진입 생물 제제"는 다른 회사에서 제조한 원래 제품의 거의 동일한 복제품인 생물학적 의약품 제제를 지칭한다. 바이오시밀러는 원래의 "혁신자" 제품의 공식적으로 승인된 버전이며, 원래 제품의 특허가 만료되면 제조할 수 있다. 혁신자 제품에 대한 언급은 승인의 필수 요소이다. 바이오시밀러 생물학적 제품은 임상적으로 불활성인 성분의 사소한 차이에도 불구하고 참조 제품과 매우 유사하며, 제품의 안전성, 순도 및 효능 측면에서 생물학적 제품과 참조 제품 사이에 임상적으로 의미있는 차이가 없다.

[0166] 본원에 개시된 항체를 지칭할 때 용어 "변이체"는 참조 항체의 활성, 예를 들어 항원 결합 활성의 적어도 일부를 보유하지만 구조적으로 상이한 임의의 항체를 포함할 수 있다. 변이체는 항체 단편(예를 들어, Fab, Fab' 및 F(ab')₂, Fd, Fv, 단일 사슬 Fv(scFv), 단일 사슬 항체, 디설파이드 연결 Fv(sdFv) 단편) 및 아미노산 치환, 결실 또는 삽입으로 인해, 예를 들어 가변 도메인에 변경된 아미노산 서열을 갖는 항체를 포함한다. 변이체는 자발적으로 발생하거나 또는 의도적으로 구축될 수 있다. 의도적으로 구축된 변이체는 관련 기술 분야에 알려진 돌연변이 유발 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 변이체 항체는 보존적 또는 비보존적 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 포함할 수 있다. 변이체는 항체가 참조 항체의 기능을 유지한다는 제약, 예를 들어 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하거나 참조 항체를 경쟁적으로 억제한다는 제약에 의해 제한된다.

[0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상승 작용", "상승작용" 또는 "상승 작용성"은 임의의 2개 이상의 단일 요법의 예상되는 상가적 효과보다 더 효과적인 요법의 조합(예를 들어, 화학식 (I)의 PI3K 억제제 및 항CD20 항체의 사용)을 지칭한다. 예를 들어, 요법 조합의 상승 작용 효과는 하나 이상의 요법의 더 낮은 투여량의 사용 및/또는 상기 요법의 대상체에 대한 덜 빈번한 투여를 허용한다. 요법의 보다 낮은 투여량을 이용하고/하거나 요법을 덜 빈번하게 투여하는 능력은 주어진 질환, 예를 들어 B 세포 악성 종양의 예방, 관리, 치료 또는 개선에 있어서 상기 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에 대한 요법의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 게다가, 상승 작용 효과는 B 세포 악성 종양과 같은 주어진 질환의 예방, 관리, 치료 또는 개선에 있어서 요법의 효능을 향상시킬 수 있다. 마지막으로, 조합 요법의 상승 작용 효과는 임의의 단일 요법의 사용과 관련된 유해한 또는 원치 않는 부작용을 방지하거나 줄일 수 있다. 조합 요법의 "상승 작용", "상승작용" 또는 "상승 작용성" 효과는 문헌 [Chou et al., and/or Clarke et al. See Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, Pharmacol Rev 58:621-681 (2006)], 및 [Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278 (1997)]의 방법에 의해 본원에서 결정될 수 있고, 상기 두 문헌은 조합 요법의 "상승 작용", "상승작용" 또는 "상승 작용성" 효과를 결정하는 방법을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0168] 용어 "동위원소 변형체"는 그 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 동위원소를 함유하는

화합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 다음을 포함하지만 이로 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다: 수소(^1H), 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-127(^{127}I), 요오드-129(^{129}I), 및 요오드-131(^{131}I). 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 안정한 형태, 즉 비-방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 다음을 포함하지만 이로 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다: 수소(^1H), 중수소(^2H), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 인-31(^{31}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br), 및 요오드-127(^{127}I). 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 불안정한 형태, 즉 방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 다음을 포함하지만 이로 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다: 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-129(^{129}I), 및 요오드-131(^{131}I). 본원에서 제공되는 화합물에서, 통상의 기술자의 판단에 따라, 예를 들어 임의의 수소는 ^2H 일 수 있거나, 예를 들어 임의의 탄소는 ^{13}C 일 수 있거나, 예를 들어 임의의 질소는 ^{15}N 일 수 있거나, 예를 들어 임의의 산소는 ^{18}O 일 수 있다는 것이 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 비자연적인 비율의 중수소(D)를 함유한다.

[0169] 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알킬"은 또한 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알킬을 모두 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}), 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 선형 C_{2-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬 기는 "저급 알킬"로도 지칭된다. 알킬 기의 예는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실(모든 이성질체 형태 포함). 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0170] 용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알킬렌"은 또한 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알킬렌을 모두 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}), 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬렌 기는 "저급 알킬렌"으로도 지칭된다. 알킬렌 기의 예는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실렌(모든 이성질체 형태 포함). 예를 들어, C_{1-6} 알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0171] 용어 "헤테로알킬렌"은 탄화수소 사슬에 O, S 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, C_{1-6} 헤테로알킬렌은 1 내지 6

개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}), 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 헤테로알킬렌 기는 또한 "저급 헤테로알킬렌"으로도 지칭된다. 헤테로알킬렌 기의 예는 $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, 및 $-CH_2CH_2S-$ 를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬렌은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0172] 용어 "알케닐"은 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 본원에서 설명되는 바와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알케닐"은 또한 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 배열, 또는 대안적으로 "Z" 및 "E" 배열을 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알케닐을 모두 포함한다. 예를 들어, C_{2-6} 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}), 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0173] 용어 "알케닐렌"은 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐렌은 본원에서 설명되는 바와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 유사하게, 용어 "알케닐렌"은 또한 "시스" 및 "트랜스" 배열, 또는 대안적으로 "Z" 및 "E" 배열을 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐렌"은 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알케닐렌을 모두 포함한다. 예를 들어, C_{2-6} 알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}), 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 2가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 2가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐렌 기의 예는 에테닐렌, 알릴렌, 프로페닐렌, 부테닐렌 및 4-메틸부테닐렌을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0174] 용어 "헤테로알케닐렌"은 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하고 탄화수소 사슬에 O, S 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 헤테로알케닐렌은 본원에서 설명되는 바와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알케닐렌"은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 배열 또는 이들의 혼합물, 또는 대안적으로 "Z" 및 "E" 배열 또는 이들의 혼합물을 갖는 라디칼을 포함한다. 예를 들어, C_{2-6} 헤테로알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}), 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 2가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 2가 탄화수소 라디칼이다. 헤테로알케닐렌 기의 예는 $-CH=CHO-$, $-CH=CHOCH_2-$, $-CH=CHCH_2O-$, $-CH=CHS-$, $-CH=CHSCH_2-$, $-CH=CHCH_2S-$, or $-CH=CHCH_2NH-$ 를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0175] 용어 "알키닐"은 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 삼중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알키닐은 본원에서 설명되는 바

와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알키닐"은 또한 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알키닐을 모두 포함한다. 특정 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}), 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알키닐 기의 예는 에티닐($-CH\equiv CH$) 및 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, C_{2-6} 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0176] 용어 "사이클로알킬"은 본원에서 설명되는 바와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있는 사이클릭 포화 가교 및/또는 비가교 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 비사이클로[2.1.1]헥실, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 데칼리닐 및 아다만틸을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0177] 용어 "사이클로알케닐"은 본원에서 설명되는 바와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있는 사이클릭 불포화, 비방향족 가교 및/또는 비가교 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 사이클로알케닐은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 또는 사이클로헵테닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0178] 용어 "아릴"은 적어도 하나의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 단환식 방향족 기 및/또는 다환식 1가 방향족 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아릴은 6 내지 20개(C_{6-20}), 6 내지 15개(C_{6-15}), 또는 6 내지 10개(C_{6-10})의 고리 원자를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 피레닐, 비페닐 및 테페닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 아릴은 또한 이환식 또는 삼환식 탄소 고리를 나타내며, 여기서 고리 중 하나는 방향족이고 다른 고리는 포화, 부분 불포화 또는 방향족일 수 있으며, 예를 들어 디하이드로나프틸, 인테닐, 인다닐 또는 테트라하이드로나프틸(테트라리닐)이다. 특정 실시양태에서, 아릴은 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0179] 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 기로 치환된 1가 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 7 내지 30개(C_{7-30}), 7 내지 20개(C_{7-20}), 또는 7 내지 16개(C_{7-16})의 탄소 원자를 갖는다. 아르알킬 기의 예는 벤질, 2-페닐에틸 및 3-페닐 프로필을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다.

[0180] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하는 1가 단환식 방향족 기 또는 1가 다환식 방향족 기를 지칭하고, 여기서 적어도 하나의 방향족 고리는 고리에 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함한다. 헤테로아릴 기는 그의 방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 O 원자, 1 또는 2개의 S 원자, 1 내지 4개의 N 원자, 및/또는 1 또는 2개의 P 원자를 포함할 수 있되, 각각의 고리의 헤테로 원자의 총수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 하나의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개, 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 단환식 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이환식 헤테로아릴 기의 예는 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤조사졸릴, 퓨로피리딜, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 삼환식 헤테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카르바졸릴, 디벤조푸라닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페난트리디닐, 페나르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 잔테닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0181] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 적어도 하나의 비-방향족 고리를 함유하는 1가 단환식 비-방향족 고리 시스템 또는 1가 다환식 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 하나 이상의 비-방향족 고리 원자는 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택되는 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릭 기는 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로사이클릴 기는 그의 비-방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 스피로, 융합 또는 가교될 수 있고, 질소 또는 황 원자가 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 원자가 선택적으로 4급화될 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템이고, 일부 고리는 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 방향족일 수 있다. 헤테로사이클릴은 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭 기의 예는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라노닐, 벤조피라노닐, 벤조피라닐, 벤조테트라하이드로푸라닐, 벤조테트라하이드로티에닐, 벤조티오피라닐, 벤즈옥사지닐, β -카르볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로벤즈이소티아지닐, 디하이드로벤즈이속사지닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디하이드로피롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소벤조테트라하이드로푸라닐, 이소벤조테트라하이드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피레리디닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아모르폴리닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 1,3,5-트리티아닐. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0182] 용어 "할로젠", "할라이드" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 지칭한다.

[0183] 용어 "선택적으로 치환된"은 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, 및 헤테로사이클릴 기와 같은 기 또는 치환기가 하나 이상의 치환기 Q로 치환될 수 있음을 의미하는 것으로 의도되고, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소(=O), 할로, 시아노(-CN), 및 니트로(-NO₂); (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환됨); 및 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, 및 -S(O)₂NR^bR^c로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 하나 이상의, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 치환될 수 있는 모든 기는 달리 명시되지 않는 한, "선택적으로 치환"된다.

[0184] 한 실시양태에서, 각각의 치환기 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h,

$-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (ii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0185] 특정 실시양태에서, "광학적 활성" 및 "거울상 이성질체 활성"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상, 또는 약 99.8% 이상의 거울상 이성질체 과량을 갖는 분자의 집합체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 해당 라세미체의 총 중량을 기준으로 약 95% 이상의 원하는 거울상 이성질체 및 약 5% 이하의 덜 바람직한 거울상 이성질체를 포함한다.

[0186] 광학 활성 화합물을 설명할 때, 접두사 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학적 회전, 즉 광학 활성 화합물에 의해 편광면이 회전하는 방향을 나타내기 위해 사용된다. (-) 접두사는 화합물이 좌회전성임을 나타낸다. 즉, 화합물은 편광면을 왼쪽 또는 시계 반대 방향으로 회전시킨다. (+) 접두사는 화합물이 우회전성임을 나타낸다. 즉, 화합물은 편광면을 오른쪽 또는 시계 방향으로 회전시킨다. 그러나, 광학 회전의 부호 (+) 및 (-)는 분자의 절대 배열 R 및 S와 관련되지 않는다.

[0187] 문구 "그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"는 "여기에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 여기에 언급된 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 또는 여기에 언급된 화합물의 거울상 이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체"라는 문구와 동일한 의미를 갖는다.

[0188] 용어 "용매화물"은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재하는 하나 이상의 용질 분자, 예를 들어, 본원에서 제공되는 화합물 및 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성된 복합체 또는 응집체를 지칭한다. 적합한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 및 아세트산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 용매는 약학적으로 허용된다. 한 실시양태에서, 복합체 또는 응집체는 결정 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 복합체 또는 응집체는 비결정질 형태이다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 반수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물, 4수화물 및 5수화물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0189] 용어 "내성", "재발성" 또는 "불응성"은 치료에 대해 감소된 반응성, 예를 들어 암이 시도된 치료 형태에 반응하지 않는 지점을 갖는 암을 지칭한다. 암은 치료 초기에 내성이 있거나, 치료 중에 내성이 될 수 있다. 용어 "불응성"은 그에 대한 치료(예를 들어, 화학요법 약물, 생물학적 제제 및/또는 방사선 요법)가 효과가 없는 것으로 입증된 암을 지칭할 수 있다. 불응성 암 종양은 축소될 수 있지만, 치료가 효과가 있다고 판단되는 지점까지는 수축될 수 없다. 그러나, 일반적으로 종양은 치료 전과 동일한 크기를 유지하거나(안정한 질환), 성장한다(진행성 질환).

[0190] 용어 "간헐적 투여 스케줄" 또는 "IS"는 1일 1회 미만으로 투약되거나 투여되는 약물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그)을 지칭한다. 본원의 일부 실시양태에서, IS는 약물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그)을 28일 주기로 약 7일 동안 매일 1회 대상체에게 투약하거나 투여하는 것을 지칭한다. 본원의 다른 실시양태에서, IS는 약물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그)을 최대 3회(예를 들어, 2회)의 28일 주기 동안 매일 투약하거나 투여하는 것, 및 제3 주기 및 후속 주기에서 28일 주기에서 약 7일 동안 매일 1회 대상체에게 약물을 투약하거나 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, IS는 질환의 진행이 발생하고/관찰될 때까지 또는 적어도 1종의 독성의 발생이 감소될 때까지 계속된다.

[0191] 용어 "연속적인 투여 스케줄" 또는 "CS"는 약물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체,

거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그)을 1일 1회 투약하거나 투여하는 것을 지칭한다. 본원의 일부 실시양태에서, CS는 약물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그)을 28일 주기로 매일 대상체에게 투약하거나 투여하는 것을 지칭한다. 본원의 다른 실시양태에서, CS는 약물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그)을 3회 초과 28일 주기 동안 매일 투약하거나 투여하는 것, 및 1회 이상의 후속 주기에서 약물을 28일 주기에서 약 7일 동안 매일 1회 대상체에게 투약하거나 투여하는 것(즉, IS로의 후속 전환)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, CS의 대상체는 IS로 전환되지 않는다. 일부 실시양태에서, CS는 견딜 수 없는 독성이 발생하거나 관찰될 때까지 계속된다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료에 대한 "반응" 또는 "반응하다", 및 상기 용어의 다른 형태는 치료제, 예를 들어 PI3K 억제제를 단독으로 또는 조합하여 사용하는 치료, 예를 들어 단일 요법 또는 조합 요법에 대한 대상체의 반응을 지칭한다. 요법, 예를 들어 PI3K 억제제 단독 또는 조합 치료에 대한 반응은 하나 이상의 임상 기준, 예를 들어 문헌 [Hallek, M. et al. (2008) Blood 111 (12): 5446-5456]에 기재된 IWCLL 2008(CLL에 대한), 문헌 [Cheson, B.D. et al. Journal of Clinical Oncology, 32(27): 3059-3067]에 기재된 루가노(Lugano) 분류 등을 사용하여 요법에 대한 대상체의 반응을 비교함으로써 평가될 수 있다. 반응에 대한 추가의 분류가 제공된다. 이러한 기준은 암 환자가 치료 동안 개선되거나("반응"), 동일한 상태를 유지하거나("안정"), 또는 악화되는("진행") 시기를 규정하는 공개된 규칙 세트를 제공한다.

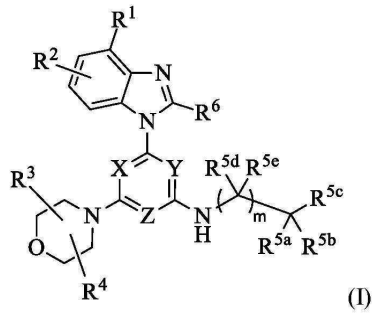
[0193] 예를 들어, CLL을 갖는 대상체는 완전한 관해(CR) 또는 부분적 관해(PR) 상태로 결정될 수 있다. 예를 들어, IWCLL 2008에 따르면, 치료 완료 후 평가된 다음 기준 중 적어도 모든 기준이 충족되는 경우 대상체는 CR에 있는 것으로 간주된다: (i) 말초 혈액 림프구(혈액 및 다른 수로 평가) $4 \times 10^9/L(4000 \mu^l)$ 미만; (ii) 신체 검사에서 간 비대 또는 비장 비대가 없음; (iii) 전신 증상의 부재; 및 (iv) 문헌 [Hallek, M. et al.]에 제시된 값을 초과하는 혈구수(예를 들어, 호중구, 혈소판, 헤모글로빈). CLL에 대한 부분적 관해(PR)는 IWCLL 2008에 따라 다음 중 하나를 포함하는 것으로 정의된다: (i) 치료 전 값에서 혈액 림프구 수가 50% 이상 감소; (ii) CT 스캔 또는 촉진에 의해 검출된 림프절 병증의 감소; 또는 (iii) CT 스캔 또는 촉진에 의해 검출된 치료 전 비장 또는 간 비대의 50% 이상의 감소; 및 문헌 [Hallek, M. et al.]에 제시된 값에 따른 혈구수(예를 들어, 호중구, 혈소판, 헤모글로빈). 다른 실시양태에서, CLL을 갖는 대상체는 진행성 질환(PD) 또는 안정한 질환(SD)이 있는 것으로 결정된다. 예를 들어, IWCLL 2008에 따르면, 대상체는 다음 기준 중 적어도 하나가 충족되는 경우 치료 중 또는 치료 후에 PD에 있는 것으로 간주된다: (i) 림프절 병증의 진행; (ii) 치료 전 비장 또는 간의 비대가 50% 이상 증가하거나, 간 비대 또는 비장 비대가 새로 나타나는 경우; (iii) 마이크로리터당 적어도 5000개의 B 림프구를 사용하여 혈액 림프구 수의 50% 이상의 증가; (iv) 보다 침습적인 조직으로의 변형(예를 들어, 리히터(Richter) 증후군); 또는 (v) CLL에 기인한 세포 감소증(호중구 감소증, 빈혈 또는 혈소판 감소증)의 발생. CLL에 대한 안정한 질환(SD)은 IWCLL 2008에 따라 CR 또는 PR을 달성하지 않았고 진행성 질환을 나타내지 않은 환자로 정의된다.

[0194] 예를 들어, 일부 실시양태에서, CLL을 갖는 대상체는 IWCLL에 따른 질환 진행에 대한 기준 중 적어도 하나가 예를 들어 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 지연되거나 감소될 경우, PI3K 억제제를 단독으로 또는 조합하여 사용하는 치료에 반응하는 것이다. 또 다른 예에서, 대상체가 치료제가 투여되지 않을 때 예측되는 기대 수명보다, 예를 들어 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과로 연장된 기대 수명 연장을 경험한다면, 대상체는 PI3K 억제제를 단독으로 또는 조합하여 사용하는 치료에 반응하는 것이다. 또 다른 예에서, 대상체가 문헌 [Hallek, M. et al.]에 설명된 바와 같이 무진행 생존 증가, 전체 생존 증가 또는 진행까지의 시간(TTP) 증가 중 하나 이상을 갖는다면, 대상체는 PI3K 억제제를 단독으로 또는 조합하여 사용하는 치료에 반응하는 것이다.

[0195] PI3K 억제제

[0196] 본원에서 제공되는 일부 실시양태는 조기 진행자로서 확인된 재발성 암 환자를 치료하는데 유용한 PI3K 억제제를 설명한다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K 델타에 대해 선택적이다. 본원의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 PI3K 억제제, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드

러그가 제공된다.



[0197]

[0198]

여기서,

[0199]

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0200]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고; 여기서, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0201]

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하고;

[0202]

R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고;

[0203]

R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고;

[0204]

R^{5c}는 -(CR^{5f,5g})_n-(C₆₋₁₄ 아릴) 또는 -(CR^{5f,5g})_n-헤테로아릴이고;

[0205] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0206] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 때, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0207] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0208] m은 0 또는 1이고;

[0209] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0210] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^x , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , 및 R^{5g} 에서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0211] 여기서, 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$,

$-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0212] 여기서, 서로 인접하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 선택적으로 형성한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-모르폴리노-N-(2-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,3,5-트리아진-2-아민 또는 6-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(1-(4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐)에틸)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민이 아니다.

[0214] 화학식 (I)의 화합물의 한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X 이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 여기서 R^X 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이다. 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이다.

[0215] 일부 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이다.

[0216] 일부 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 메틸이다.

[0217] 일부 실시양태에서, R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 수소이다.

[0218] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서:

[0219] X, Y 및 Z는 각각 N이고;

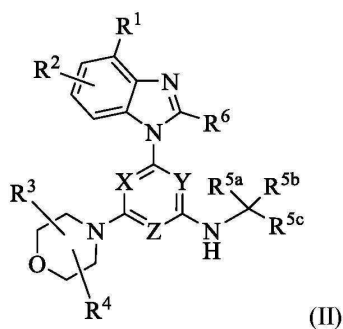
[0220] R^1 및 R^2 는 각각 수소이고;

[0221] R^3 및 R^4 는 각각 수소이고;

[0222] R^{5a} 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0223] R^{5b} 는 C_{1-6} 알킬이고;

- [0224] R^{5c} 는 $-(CH_2)$ -페닐이고, 여기서 R^{5c} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고;
- [0225] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 수소이고;
- [0226] R^6 은 CHF_2 이고;
- [0227] m은 0이고;
- [0228] 각각의 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기 Q는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 5 내지 10개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 헤테로사이클릴은 3 내지 15개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고;
- [0229] 각각의 Q^a 는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰닐 및 $-OR^e$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^e 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0230] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서:
- [0231] X, Y 및 Z는 각각 N이고;
- [0232] R^1 및 R^2 는 각각 수소이고;
- [0233] R^3 및 R^4 는 각각 수소이고;
- [0234] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 메틸이고;
- [0235] R^{5c} 는 $-(CH_2)$ -페닐이고, 여기서 R^{5c} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고;
- [0236] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 수소이고;
- [0237] R^6 은 CHF_2 이고;
- [0238] m은 0이고;
- [0239] 각각의 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기 Q는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 5 내지 10개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 헤테로사이클릴은 3 내지 15개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고;
- [0240] 각각의 Q^a 는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰닐 및 $-OR^e$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^e 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0241] 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



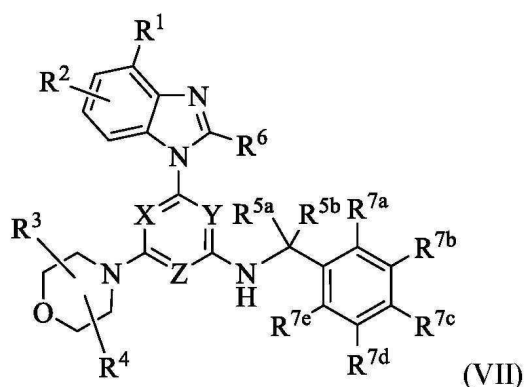
[0242]

[0243]

일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아틸이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 나프틸이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ 아틸)이고, 여기서 아틸은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CH_2)$ -페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CH_2)$ -나프틸이고, 여기서 나프틸은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 단환식 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 이환식 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -헤테로아틸이고, 여기서 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(단환식 헤테로아틸)이고, 여기서 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(5원 또는 6원 헤테로아틸)이고, 여기서 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(이환식 헤테로아틸)이고, 여기서 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다.

[0244]

또한, 하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



[0245]

[0246]

여기서,

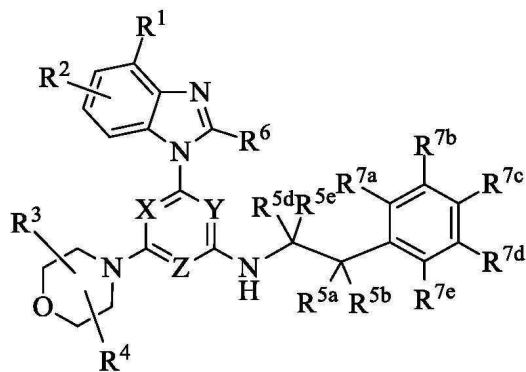
[0247]

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아틸, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로사이클릴(각각 하나 이상의

치환기 Q로 선택적으로 치환됨); 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이거나; 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 2개는 C_{3-10} 사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이들은 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다.

[0248]

또한, 하기 화학식 (IX)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



(IX)

[0249]

여기서,

[0250]

[0251]

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환됨); 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이거나; 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 2개는 C_{3-10} 사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된다.

[0252]

일부 실시양태에서, R^{7a} 는 수소, 할로, 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^{1a}$ 이다.

[0253]

일부 실시양태에서, R^{7a} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 (a) 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환됨); 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 (i) 할로; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사

이클릴(각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환됨); 또는 (iii) $-OR^{1a}$ 또는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0254] 일부 실시양태에서, R^{7b} 는 수소, 할로, 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^{1a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7b} 는 수소이다.

[0255] 일부 실시양태에서, R^{7c} 는 수소, 할로, 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^{1a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7c} 는 수소, 할로, 또는 $-OR^{1a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7c} 는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^{7c} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬이다.

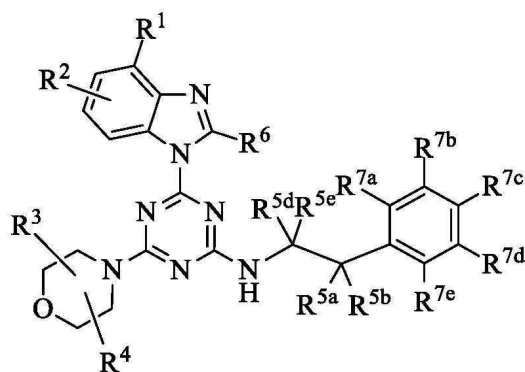
[0256] 일부 실시양태에서, R^{7d} 는 수소, 할로, 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^{1a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7d} 는 수소이다.

[0257] 일부 실시양태에서, R^{7e} 는 수소, 할로, 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^{1a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7e} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 2개는 C_{3-10} 사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이들은 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성한다.

[0258] 일부 실시양태에서, R^{5a} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{5a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 에틸이다.

[0259] 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 메틸, 에틸 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다.

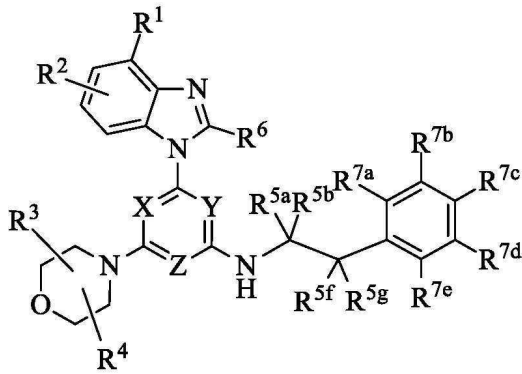
[0260] 또한, 하기 화학식 (X)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



(X)

[0261]

[0262] 하기 화학식 (XI)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



화학식 (XI)

[0263]

[0264]

[0265]

여기서,

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환됨); 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이거나; 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 2개는 C_{3-10} 사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된다.

[0266]

특정 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들어 페닐이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 각각 하나 이상의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡

시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0267] 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들어 페닐이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이고; 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0268] 특정 실시양태에서,

[0269] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이고, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0270] R^2 는 수소이고;

[0271] R^3 및 R^4 는 수소이고;

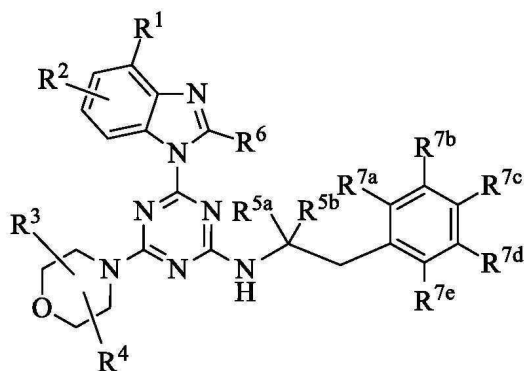
[0272] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0273] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0274] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 선택적으로 치환된 수소, 할로, C_{1-6} 알킬이거나; R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{1-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴(각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 선택적으로 치환됨)을 형성하고;

- [0275] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0276] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0277] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^x 이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이고; 여기서 R^x 는 수소이거나, 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0278] 특정 실시양태에서,
- [0279] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0280] R^2 는 수소이고;
- [0281] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0282] R^6 은 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0283] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;
- [0284] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{1-10} 사이클로알킬을 형성하고;
- [0285] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0286] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0287] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0288] 특정 실시양태에서,
- [0289] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0290] R^2 는 수소이고;
- [0291] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0292] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0293] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이고;
- [0294] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성하고;
- [0295] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 단환식 헤테로아릴 또는 단환식 헤테로사이클릴이고;
- [0296] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0297] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0298] 특정 실시양태에서,

- [0299] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0300] R^2 는 수소이고;
- [0301] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0302] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0303] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이고;
- [0304] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성하고;
- [0305] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이고;
- [0306] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0307] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0308] 특정 실시양태에서,
- [0309] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0310] R^2 는 수소이고;
- [0311] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0312] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0313] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이고;
- [0314] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성하고;
- [0315] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고;
- [0316] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0317] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0318] 특정 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다.
- [0319] 하기 화학식 (XVI)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



(XVI)

[0320]

[0321]

일부 실시양태에서, R^{5a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸이다.

[0322]

일부 실시양태에서, R^{5b} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5b} 는 메틸이다.

[0323]

일부 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이다.

[0324]

일부 실시양태에서, R^{7a} 는 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플로로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐 또는 3-모르폴린-4-일메틸페닐이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐 또는 피리미디닐이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 단환식 헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일, 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0325]

일부 실시양태에서, R^{7b} 는 수소, 할로, 또는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7b} 는 수소이다.

[0326]

일부 실시양태에서, R^{7c} 는 수소, 할로, 또는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7c} 는 수소이다.

- [0327] 일부 실시양태에서, R^{7d} 는 수소, 할로, 또는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7d} 는 수소이다.
- [0328] 일부 실시양태에서, R^{7e} 는 수소, 할로, 또는 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7e} 는 수소이다.
- [0329] 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고; R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0330] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0331] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0332] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0333] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0334] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0335] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0336] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.
- [0337] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸

피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} 및 R^{5b} , 및 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 의 나머지, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0338] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0339] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0340] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0341] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0342] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0343] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0344] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0345] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이고, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0346] R^2 는 수소이고;

[0347] R^3 및 R^4 는 수소이고;

[0348] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0349] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0350] R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0351] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

- [0352] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0353] R^1 은 수소 또는 메톡시이고,
- [0354] R^2 는 수소이고;
- [0355] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0356] R^6 은 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0357] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;
- [0358] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0359] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0360] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0361] R^1 은 수소 또는 메톡시이고,
- [0362] R^2 는 수소이고;
- [0363] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0364] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0365] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이고;
- [0366] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고;
- [0367] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0368] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다.
- [0369] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0370] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이고, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0371] R^2 는 수소이고;
- [0372] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0373] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

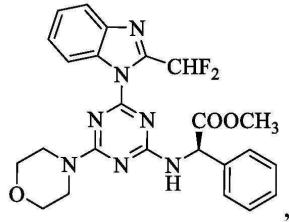
- [0374] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0375] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0376] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0377] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X 이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이고; 여기서 R^X 는 수소 또는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0378] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0379] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0380] R^2 는 수소이고;
- [0381] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0382] R^6 은 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0383] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0384] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0385] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0386] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0387] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0388] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0389] R^2 는 수소이고;
- [0390] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0391] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0392] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0393] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 단환식 헤테로아릴 또는 단환식 헤테로사이클릴이고;
- [0394] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0395] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0396] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0397] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0398] R^2 는 수소이고;
- [0399] R^3 및 R^4 는 수소이고;

- [0400] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0401] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0402] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이고;
- [0403] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0404] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0405] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0406] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0407] R^2 는 수소이고;
- [0408] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0409] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0410] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0411] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고;
- [0412] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0413] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0414] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0415] R^1 은 수소 또는 메톡시이고;
- [0416] R^2 는 수소이고;
- [0417] R^3 및 R^4 는 수소이고;
- [0418] R^6 은 디플루오로메틸이고;
- [0419] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0420] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기 Q^a 로 선택적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이고;
- [0421] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이고;
- [0422] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0423] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^1 은 $-OR^{1a}$ 이다. 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^1 은 $-OC_{1-6}$ 알킬이다. 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^1 은 메톡시이다.
- [0424] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^2 는 아미노이다.

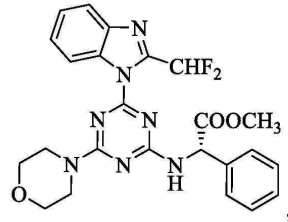
- [0425] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^3 는 수소이다.
- [0426] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^4 는 수소이다.
- [0427] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^6 은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0428] 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^6 은 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸이다. 본원에서 제공되는 임의의 화학식의 한 실시양태에서, R^6 은 디플루오로메틸이다.
- [0429] 본원에서 제공되는 화학식, 예를 들어 화학식 (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI)에서 기 또는 변수, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , m, n, X, Y 및 Z는 본원에서 설명되는 실시양태에서 추가로 정의된다. 이러한 기 및/또는 변수에 대해 본원에서 제공되는 실시양태의 모든 조합은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0430] 특정 실시양태에서, m은 0이다. 특정 실시양태에서, m은 1이다.
- [0431] 특정 실시양태에서, n은 0이다. 특정 실시양태에서, n은 1이다. 특정 실시양태에서, n은 2이다. 특정 실시양태에서, n은 3이다. 특정 실시양태에서, n은 4이다. 특정 실시양태에서, n은 0, 1, 또는 2이다. 특정 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, n은 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, n은 1 또는 2이다.
- [0432] 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 0, 1 또는 2이다. 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 0이다. 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 1이다. 특정 실시양태에서, m은 1이고, n은 0, 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, m은 1이고, n은 0, 1, 또는 2이다. 특정 실시양태에서, m은 1이고, n은 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, m은 1이고, n은 0이다. 특정 실시양태에서, m은 1이고, n은 1이다.
- [0433] 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 1이고, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 메틸이다.
- [0434] 특정 실시양태에서, X는 N이다. 특정 실시양태에서, X는 CR^x 이고, 여기서 R^x 는 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, X는 CH이다.
- [0435] 특정 실시양태에서, Y는 N이다. 특정 실시양태에서, Y는 CR^x 이고, 여기서 R^x 는 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, Y는 CH이다.
- [0436] 특정 실시양태에서, Z는 N이다. 특정 실시양태에서, Z는 CR^x 이고, 여기서 R^x 는 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, Z는 CH이다.
- [0437] 특정 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이다. 특정 실시양태에서, X 및 Y는 N이고, Z는 CH이다. 특정 실시양태에서, X 및 Z는 N이고, Y는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y 및 Z는 N이고, X는 CH이다.
- [0438] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-모르폴리노-N-(2-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,3,5-트리아진-2-아민이 아니다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 6-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(1-(4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민이 아니다.
- [0439] 특정 실시양태에서, X, Y 및 Z가 N이고 R^{5a} 가 수소인 경우, R^{5b} 는 헤테로사이클릴이 아니다. 특정 실시양태에서, X, Y 및 Z가 N이고 R^{5a} 가 수소인 경우, R^{5b} 는 5원 헤테로사이클릴이 아니다. 특정 실시양태에서, X, Y 및 Z가 N이고 R^{5a} 가 수소인 경우, R^{5b} 는 피롤리디닐이 아니다. 특정 실시양태에서, X, Y 및 Z가 N이고 R^{5a} 가 수소인 경우, R^{5b} 는 피롤리딘-1-일이 아니다.
- [0440] 특정 실시양태에서, X 및 Z가 N이고 Y가 CH이고 R^{5a} 가 수소인 경우, R^{5b} 는 모르폴리노-치환된 페닐이다. 특정 실

시양태에서, X 및 Z가 N이고 Y가 CH이고 R^{5a}가 수소인 경우, R^{5b}는 4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐이 아니다.

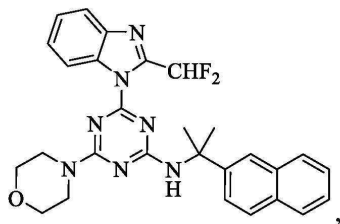
[0441] 한 실시양태에서, 다음으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 본원에서 제공된다.



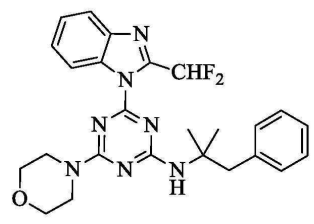
A11



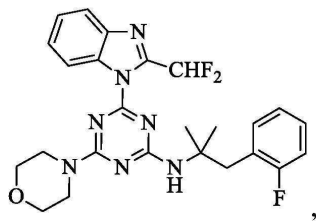
A12



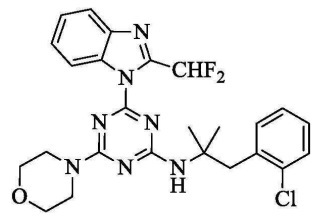
A13



A14

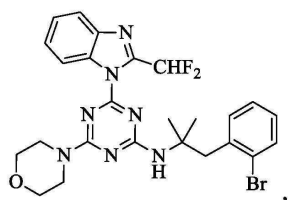


A15

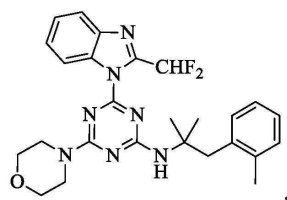


A16

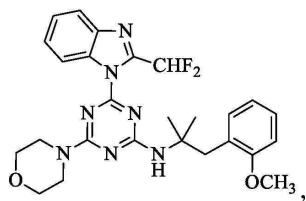
[0442]



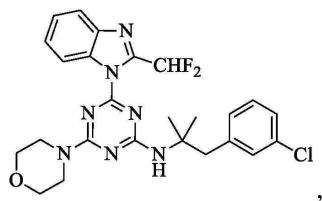
A17



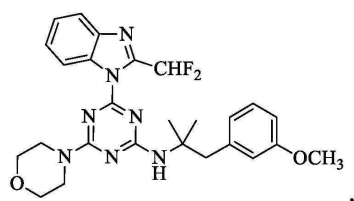
A18



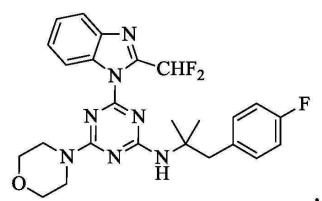
A19



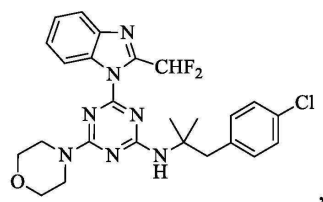
A20



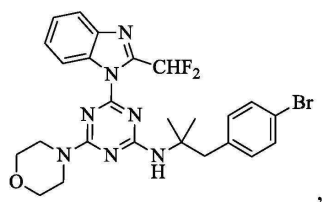
A21



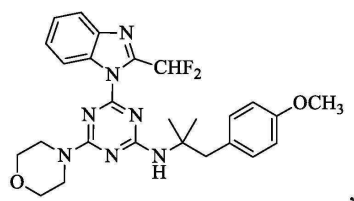
A22



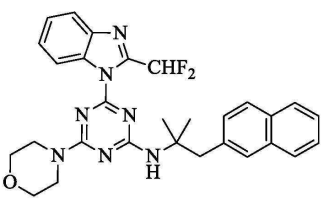
A23



A24

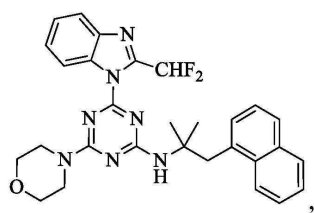


A25

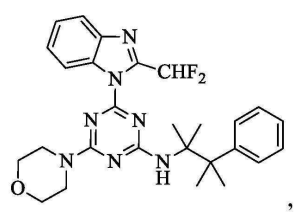


A26

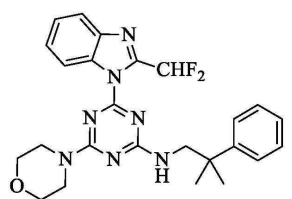
[0443]



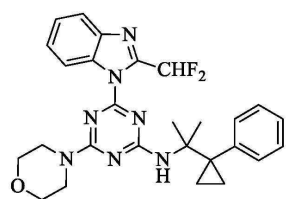
A27



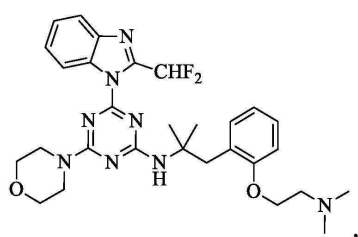
A28



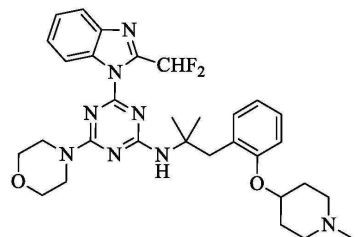
A29



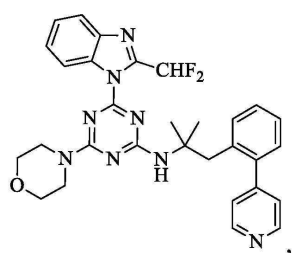
A30



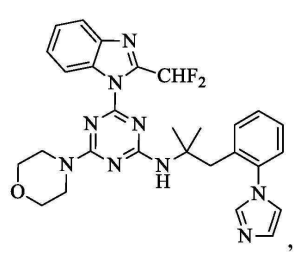
A31



A32

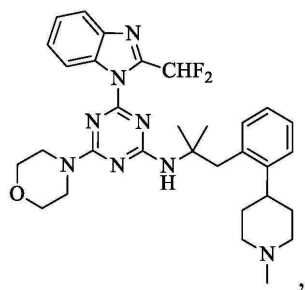


A33

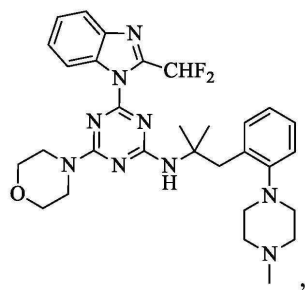


A34

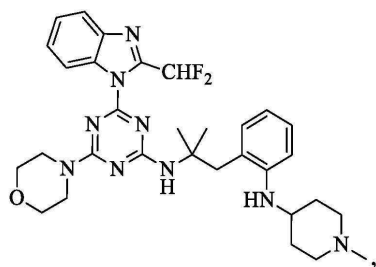
[0444]



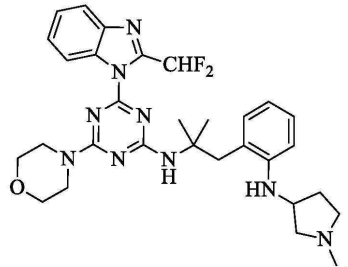
A35



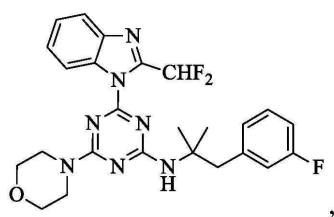
A36



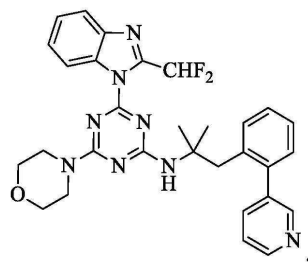
A37



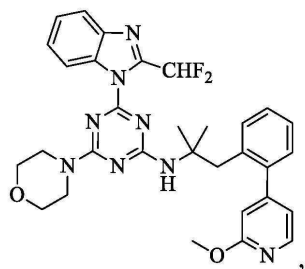
A38



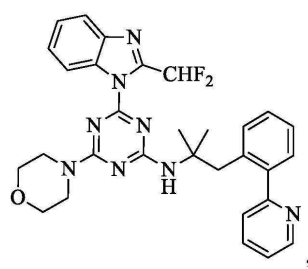
A39



A40

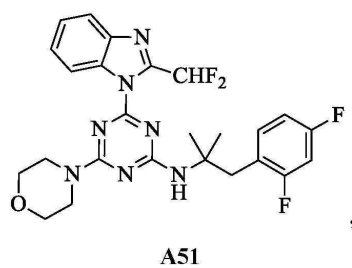
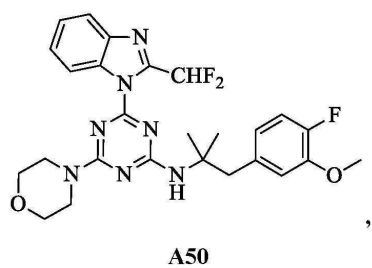
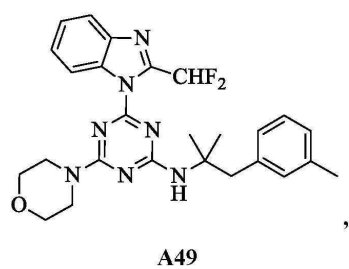
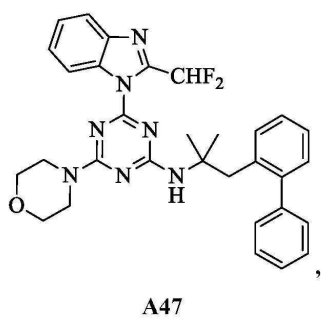
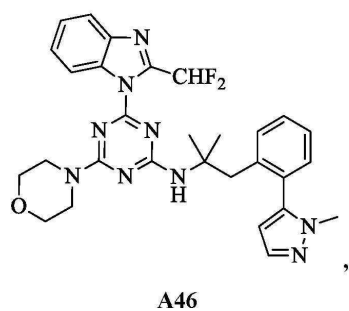
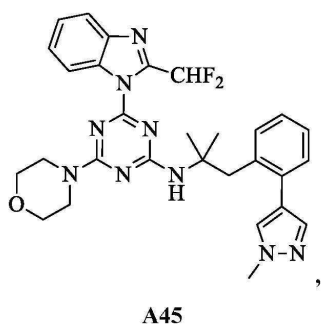
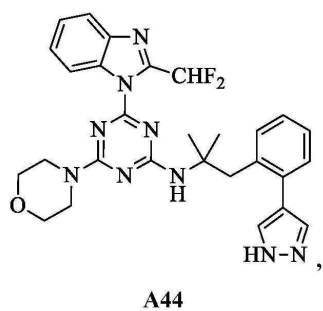
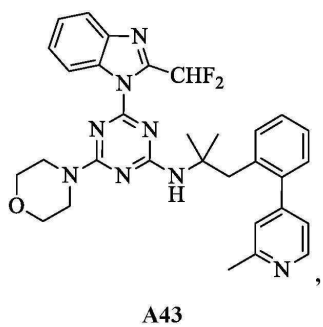


A41

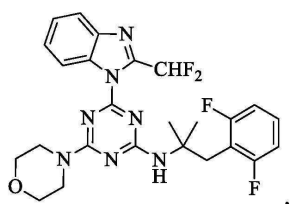


A42

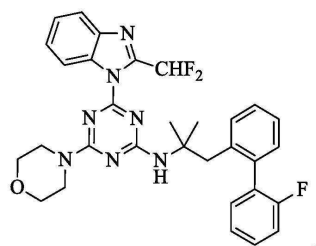
[0445]



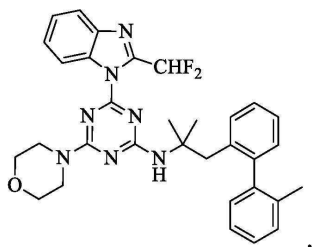
[0446]



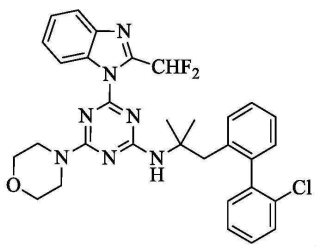
A52



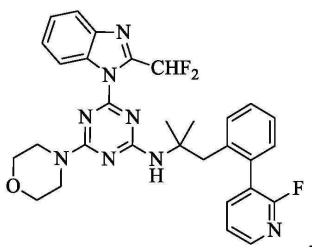
A59



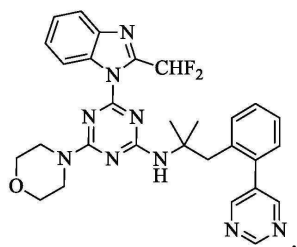
A60



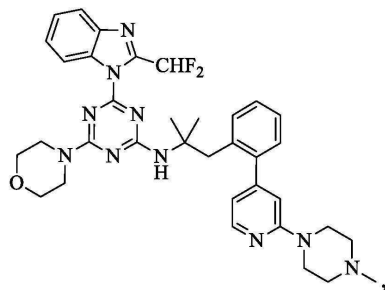
A61



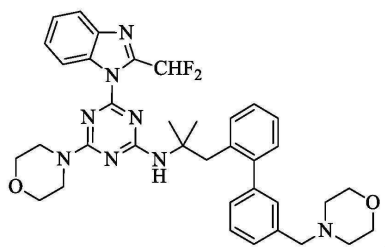
A62



A63

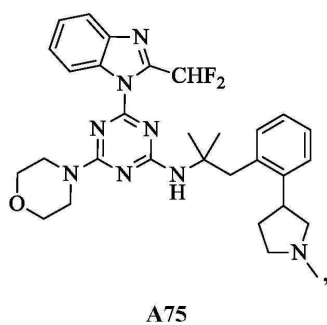
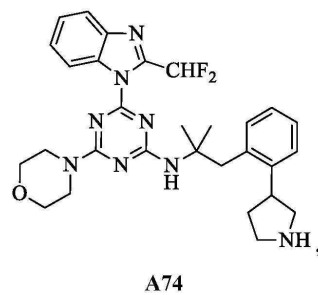
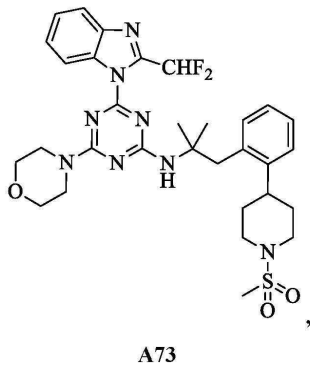
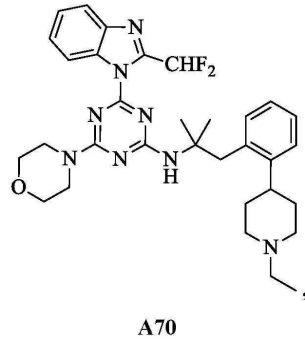
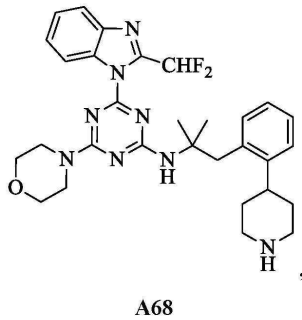
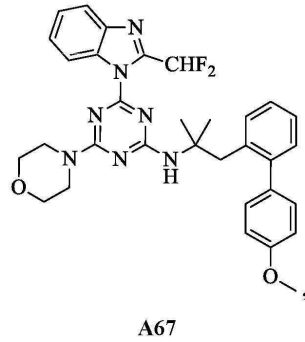
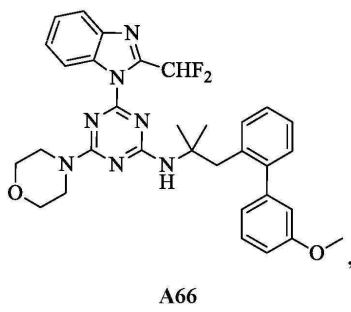


A64

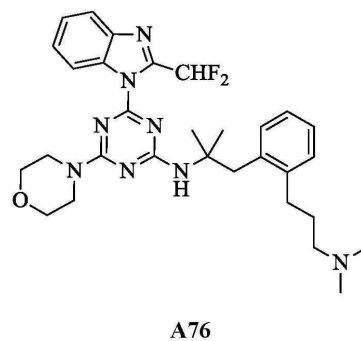


A65

[0447]



및



한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A35, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A36, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A68, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A70, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A37, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A38, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A41, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실

시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A42, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A43, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A44, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A62, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A63, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A64, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A65, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A66, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A67, 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0451] 본원에서 제공되는 임의의 화학식, 예를 들어 화학식 (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시내용을 위해 참조로 포함된다.

[0452] *CD20 억제제*

[0453] 본원의 일부 실시양태에서, 조기 진행자로서 확인된 재발성 암 환자를 치료하는 데 유용한 CD20 억제제와 조합된 PI3K 억제제가 설명된다.

[0454] B 림프구는 체액성 면역의 기원이며, 조혈 악성 종양의 실질적인 부분을 나타내고, 자가면역에 기여한다. 따라서, B 세포에 의해 발현되는 세포 표면 분자 및 이들의 악성 대응물은 면역요법의 중요한 표적이다. MS4A 유전자 패밀리의 B 세포 특이적 구성원인 CD20은 미성숙 및 성숙한 B 세포 및 이들의 악성 대응물의 표면에서 발현된다.

[0455] 마우스 세포주 및 조직에서 CD20 전사체의 제한된 분석은 마우스 CD20이 또한 B 세포 특이적임을 시사한다. 인간 및 마우스 CD20 cDNA 둘 모두 막을 4회 통과하기에 충분한 길이의 소수성 영역을 갖는 막 내장 단백질을 코딩한다. 마우스 및 인간 CD20은 아미노산 서열, 특히 막 관통 및 긴 아미노 말단 및 카르복실 말단 세포질 도메인에서 잘 보존된다(73%). 세포질 도메인은 인산화를 위한 다중 컨센서스 서열과 함께 세린 및 트레오닌이 풍부하다. 인간 CD20은 글리코실화되지 않지만, 3개의 이소형(33-, 35- 및 37,000 Mr)은 상이한 세린 및 트레오닌 잔기에서 단일 단백질의 차별적 인산화로 인해 발생한다.

[0456] CD20은 인간 B 세포 활성화, 증식 및 Ca^{2+} 수송의 조절에서 역할을 수행한다. CD20의 항체 라이게이션은 향상된 CD20 인산화, c-myc 및 B-myb 종양 유전자 발현의 유도, 세포 단백질의 세린/트레오닌 및 티로신 인산화의 유도, CD18, CD58 및 MHC 클래스 II 분자 발현의 증가, B 세포 부착을 유도하는 단백질 티로신 키나제 활성화를 유발하는 막 관통 신호를 생성할 수 있다. CD20 라이게이션은 막 관통 Ca^{2+} 수송을 촉진하지만, 일반적으로 광범위한 가교결합 후를 제외하고는 세포내 칼슘($[Ca^{2+}]_i$) 수준의 증가로 이어지지 않는다. CD20에 대한 항체 결합은 미토겐 자극 후 G1 단계로부터 세포 주기의 S/G2+M 단계로의 B 세포 진행을 억제하고, 미토겐 유도 B 세포 분화 및 항체 분비를 억제한다. 광범위한 CD20 가교결합은 또한 아포토시스에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 다양한 관찰은 CD20이 세포 주기 진행 동안 활성화되는 막 수송체 또는 Ca^{2+} 이온 채널을 형성하는 올리고머 복합체의 구성 요소라는 발견에 의해 부분적으로 설명될 수 있다. 그럼에도 불구하고, CD20 결핍(CD20-/-) 마우스 계통의 B 세포 발달 및 기능은 정상인 것으로 보고되었다.

[0457] 인간 B 세포 계통 악성 종양의 대부분은 CD20을 발현한다. CD20에 대해 작용하는 키메라 또는 방사성 표지된 모노클로날 항체 기반 요법은 비-호지킨 림프종과 같은 B 세포 악성 종양에 사용되었다.

[0458] 임의의 적합한 CD20 억제제가 본원에서 설명되는 PI3K 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 CD20의 길항제이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 항체, 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 모노클로날 항체이다.

[0459] 본원에서 제공되는 일부 실시양태는 CD20 억제제와 조합하여 본원에서 설명되는 PI3K 억제제를 포함하는 약학 조성물 또는 상기 약학 조성물을 사용하는 방법을 설명한다. 본원에서 제공되는 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 오파투무맙, 오비누투주맙, 리톡시맙, 오카

라투주맵, 오크렐리주맵, 토시투모맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 티소투맵 베도틴, 우블리톡시맵, TRU-015, 벨투주맵, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724, BLX-301, 1F5, ATCC 기탁물 HB-96450, BM-ca, C2H7, PR0131921, BVX-20, MEDI-522, 또는 이들의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 이들의 조합. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오파투무맵, 오비누투주맵, 리톡시맵, 오텐라투주맵, 오크렐리주맵, 토시투모맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 티소투맵 베도틴, 우블리톡시맵, TRU-015, 벨투주맵, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724, 또는 이들의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오파투무맵, 오비누투주맵, 리톡시맵, 오텐라투주맵, 오크렐리주맵, 토시투모맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 티소투맵 베도틴, 우블리톡시맵, 벨투주맵, 또는 이들의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오비누투주맵 또는 리톡시맵, 또는 이들의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 이들의 조합이다.

[0460] 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 오파투무맵, 오파투무맵 변이체 또는 오파투무맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 오비누투주맵, 오비누투주맵 변이체 또는 오비누투주맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 리톡시맵, 리톡시맵 변이체 또는 리톡시맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, 리톡시맵 바이오시밀러는 CT-P10, 레디톡스(Reditux)[®], ABP 798, 아셀비아(AcellBia), BI 695500, 마발(Maball), JHL1101, 노벡스(Novex), 마비온(Mabion) CD20, PF-05280586, 키쿠주밤(Kikuzubam), SAI101, GP 2013, HLX01, CMAB304, BT-D004, AP-052 또는 TL-011이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 오텐라투주맵, 오텐라투주맵 변이체 또는 오텐라투주맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 오크렐리주맵, 오크렐리주맵 변이체 또는 오크렐리주맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 토시투모맵, 토시투모맵 변이체 또는 토시투모맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 이브리투모맵 티옥세탄, 이브리투모맵 티옥세탄 변이체, 또는 이브리투모맵 티옥세탄 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 티소투맵 베도틴, 티소투맵 베도틴 변이체, 또는 티소투맵 베도틴 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 우블리톡시맵, 우블리톡시맵 변이체 또는 우블리톡시맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 TRU-015, TRU-015 변이체 또는 TRU-015 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 벨투주맵, 벨투주맵 변이체 또는 벨투주맵 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 BTCT4465A(RG7828), BTCT4465A(RG7828) 변이체, 또는 BTCT4465A(RG7828) 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 EDC9, EDC9 변이체 또는 EDC9 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 MT-3724, MT-3724 변이체 또는 MT-3724 바이오시밀러이다.

[0461] 질환의 조기 진행이 있는 FL 환자를 치료하기 위한 용도

[0462] 본원의 한 측면에서, 면역화학요법 치료 후에 조기 질환 진행을 보이는 여포성 림프종(FL)이 있는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I)의 유효량의 PI3K 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 면역화학요법 치료 후에 조기 질환 진행을 보이는 여포성 림프종이 있는 환자에서 재발을 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 화학식 (I)의 유효량의 PI3K 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본원의 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료 후에 조기 질환 진행을 보이는 여포성 림프종이 있는 환자에서 부분 암 관해를 달성하고 유지하는 방법이 제공되며, 이 방법은 화학식 (I)의 유효량의 PI3K 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본원의 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료 후에 조기 질환 진행을 보이는 여포성 림프종이 있는 환자에서 완전 암 관해를 달성하고 유지하는 방법이 제공되며, 이 방법은 화학식 (I)의 유효량의 PI3K 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 방법은 유효량의 CD20 억제제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 FL 치료 후 24개월 이내에 질환이 진행된다. 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 면역화학요법으로 FL의 치료를 시작한 후 질환이 진행된다. 상기 설명된 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 면역화학요법으로 FL의 치료를 개시한 후 24개월 이내에 질환이 진행된다. 상기 설명된 방법의 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 1차적이다. 상기 설명된 방법의 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 1차 치료 이후에 시행된다.

[0463] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 PI3K 억제제 또는 면역화학요법의 사용과 관련된 유해하거나 원치 않는 부작용을 방지하고/하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 PI3K 억제제 치료 또는 면역화학요법과 관련된 감염으로 인한 사망 위험을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 본원에서 설명되는 치료를 받고 있는 환자에서 감염, 호중구 감소증, 설사/결장염, 상승된 간 트랜스아미나제(알라닌 아미노트랜스퍼라제/아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 > 정상 상한의 5배), 폐렴, 발진, 간 손상, 신장 손상, 발열, 또는 증가된 트리글리세라이드, 또는 이들의 조합을 방지하

거나, 감소시키거나 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 감염 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 호중구 감소증의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 설사/결장염의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 상승된 간 트랜스아미나제의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 폐렴의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 발진의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 간 손상 또는 신장 손상의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 발열의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 증가된 트리글리세라이드의 발생을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 소장결장염(설사로 나타남), 피부 독성, 간 독성(트랜스아미나제의 상승으로 나타남), 폐 독성(비감염성 폐렴으로 나타남), 감염 또는 이들의 조합을 방지하거나, 감소시키거나, 최소화한다.

[0464] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 방사선 검사 및/또는 신체 검사로부터 종양 평가에 의해 결정되는 바와 같이 높은 객관적 반응률(ORR)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 대상체 또는 환자에서 지속성 반응(DR) 및/또는 증가된 지속성 반응률(DRR; 치료 12개월 이내에 시작하여 6개월 이상 지속되는 연속 반응[완전 또는 부분 객관적 반응])을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 완전한 관해를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 CD20 억제제의 단일 요법 치료와 비교하여 더 나은 반응을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 치료 12개월 이내에 시작하여 6개월 이상 지속되는 완전한 관해를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 치료 12개월 이내에 시작하여 6개월 이상 지속되는 완전한 반응(CR) 및/또는 질환 증거의 부재(NED: no evidence of disease)를 제공한다.

[0465] 재발성 또는 불응성 여포성 림프종(FL)을 포함하는 여포성 림프종(FL)의 치료 방법의 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만이다.

[0466] "중단률"은 연구 완료 전에 연구 약물을 중단한 대상체의 수를 치료된 대상체의 수로 나눈 값으로 정의된다.

[0467] 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만이다. 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 25% 미만이다. 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 20% 미만이다. 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 15% 미만이다. 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 8% 미만이다. 일부 실시양태에서, 유해한 사례로 인한 중단률은 약 4%이다.

[0468] 일부 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 투여할 때 유해한 사례로 인한 중단률은 연속적인 투여 스케줄(CS)에서 대상체에 대해 관찰된 중단률보다 간헐적 투여 스케줄(IS)에서 관찰된 대상체에서 더 낮다.

[0469] 특정 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A35 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A36 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A68 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A70 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A37 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A38 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A41 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A42 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A43 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A44 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화

합물은 화합물 A62 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A63 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A64 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A65 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A66 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A67 또는 그의 동위원소 변형체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0470] 일부 실시양태에서, 방법은 CD20 억제제를 환자 또는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 CD20 억제제는 오파투무맙, 오비누투주맙, 리톡시맙, 오키라투주맙, 오크렐리주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 티소투맙 베도틴, 우블리톡시맙, TRU-015, 벨투주맙, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724, 또는 이들의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 리톡시맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 오키라투주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 우블리톡시맙, EDC9, MT-3724, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 리톡시맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다.

[0471] 용어 "내성", "재발성" 또는 "불응성"은 치료에 대해 감소된 반응성, 예를 들어 암이 치료에 반응하지 않는 지점을 갖는 암을 지칭한다. 암은 치료 초기에 내성이 있거나, 치료 중에 내성이 될 수 있다. 용어 "불응성"은 그에 대한 치료(예를 들어, 화학요법 약물, 생물학적 제제 및/또는 방사선 요법)가 효과가 없는 것으로 입증된 암을 지칭할 수 있다. 불응성 암 종양은 축소될 수 있지만, 치료가 효과가 있다고 결정되는 지점까지는 수축될 수 없다. 그러나, 일반적으로 종양은 치료 전과 동일한 크기를 유지하거나(안정한 질환), 성장한다(진행성 질환).

[0472] 투여량 및 투여 요법

[0473] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.

[0474] 특정 실시양태에서, 방법은 CD20 억제제를 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 CD20 억제제는 동시에, 본질적으로 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 투여가 순차적으로 수행되는 경우, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 후에 투여된다.

[0475] 일부 예에서, 본원에서 설명되는 방법은 각각의 주기 사이에 일정한 휴약 기간을 갖는 규칙적인 스케줄로 반복되는 다중 주기로 PI3K 억제제를 CD20 억제제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 예에서, 1주 동안 치료를 받은 후, 3주 동안의 휴약 기간을 갖는 것이 1회의 치료 주기이다.

[0476] 일부 예에서, 주기는 CD20 억제제의 투여와 동시에 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, PI3K 억제제 및 CD20 억제제는 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일 또는 약 28일 동안 투여된다.

[0477] 일부 예에서, 주기는 PI3K 억제제를 먼저 투여한 다음, CD20 억제제를 두 번째로 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, PI3K 억제제를 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일 또는 약 14일 동안 투여한 후, CD20 억제제를 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일 또는 약 14일 동안 투여한다.

[0478] 일부 예에서, 주기는 PI3K 억제제를 먼저 투여한 다음, CD20 억제제를 병용 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, PI3K 억제제가 먼저 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 또는 약 14일 동안 투여된 후, CD20 억제제가 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일,

약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일 또는 약 14일 동안 병용 투여된다. 일부 예에서, PI3K 억제제가 먼저 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일 또는 약 7일 동안 투여된 후, CD20 억제제가 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일 또는 약 14일 동안 병용 투여된다. 일부 예에서, PI3K 억제제가 먼저 약 7일 동안 투여된 후, CD20 억제제가 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일 또는 약 14일 동안 병용 투여된다. 일부 예에서, PI3K 억제제가 먼저 약 7일 동안 투여된 후, CD20 억제제가 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일 또는 약 14일 동안 병용 투여된다.

[0479] 일부 예에서, 주기는 PI3K 억제제 단독 투여를 포함한다. 일부 예에서, PI3K 억제제는 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일 또는 약 28일 동안 투여된다.

[0480] 일부 예에서, 다중 주기 화학요법을 위한 방법은 약 60일 또는 약 3개월 이내에 두 번째 주기의 투여를 포함한다. 일부 예에서, 다중 주기 화학요법을 위한 방법은 50일 이내에 두 번째 주기의 투여를 포함한다. 또 다른 예에서, 두 번째 주기는 첫 번째 주기의 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 이내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 50일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 10일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 9일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 8일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 7일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 6일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 5일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 4일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 3일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 2일 이내이다. 일부 실시양태에서, 임의의 추가의 주기의 투여는 이전 주기의 1일 이내이다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 주기는 이전 주기의 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 이내에 투여된다.

[0481] 치료 주기의 길이는 제공되는 치료에 따라 달라진다. 일부 실시양태에서, 치료 주기의 길이는 2주 내지 6주의 범위이다. 일부 실시양태에서, 치료 주기의 길이는 4주 내지 6주의 범위이다. 일부 실시양태에서, 치료 주기의 길이는 28일이다. 일부 실시양태에서, 치료 주기의 길이는 56일이다. 일부 실시양태에서, 치료 주기는 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 지속된다. 일부 실시양태에서, 치료 주기는 4주 동안 지속된다. 각각의 주기 내에서 예정된 치료 투여의 횟수도 투여되는 약물에 따라 결정된다.

[0482] 특정 예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 28일 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 1회의 28일 주기 동안 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 2회의 28일 주기 동안 대상체에게 투여된다.

[0483] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 최대 약 7일의 기간 동안 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 28일 주기에서 약 7일 연속으로 대상체에게 투여된다.

[0484] 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 7일 동안 연속적으로 1일 1회 투여한 후, 21일 동안은 치료하지 않는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변

형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 1회의 28일 주기 동안 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, IS는 PI3K 억제제의 사용과 관련된 유해한 또는 원치 않는 부작용, 예를 들어 소장결장염(설사로 나타남), 피부 독성, 간 독성(트랜스아미나제의 상승으로 나타남), 폐 독성(비감염성 폐렴으로 나타남), 및 감염을 방지하거나 감소시킨다. 일부 실시예에서, IS는 소장결장염, 발진, 트랜스아미나제 증가증, 또는 이들의 조합을 방지하거나 감소시킨다.

[0485] 일부 실시예에서, 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28일 주기로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 1회의 28일 주기로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0486] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 28일 주기에서 28일 동안 연속적으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 연속적인 투여 스케줄(CS)로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 연속적인 투여 스케줄(CS)은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28일 주기에서 28일 동안 연속적으로 대상체에게 1일 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0487] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 2회의 28일 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 3회의 28일 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 28일 연속 스케줄로 대상체에게 매일 투여된다.

[0488] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 28일 주기에서 최대 약 7일의 기간 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 28일 주기에서 최대 약 7일의 간헐적 기간 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 28일 주기에서 최대 약 7일의 연속적인 기간 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 28일 주기에서 최대 약 7일의 연속적인 기간 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 간헐적 투여 스케줄(IS)은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28일 주기에서 7일 동안 연속적으로 대상체에게 1일 1회 투여한 후, 21일 동안은 치료하지 않는 것을 포함한다.

[0489] 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되

는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 적어도 3회의 28일 주기 동안 대상체에게 투여되고, 여기서 처음 2회의 28일 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 2회의 28일 주기 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄 (CS)을 포함하고, 제3의 28일 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기의 처음 7일 동안 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 2회의 주기 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄(CS)을 포함하고, 후속 주기(들)는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 각각의 후속 주기의 처음 7일 동안에만 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 4회 이상의 28일 주기 동안 투여되고, 여기서, 처음 2회 또는 3회의 28일 주기는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 3회 이상의 28일 주기 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 연속적인 매일 투여 스케줄(CS)을 포함하고, 후속 28일 주기(들)는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기의 처음 7일 동안 연속적으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다.

[0490] 특정 예에서, CS는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 IS로 전환하지 않으면서 28일 주기로 대상체에게 1일 1회 투여하는 연속적인 매일 투여를 지칭한다. 본원의 다른 실시양태에서, CS는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 4회 이상의 주기 동안 28일 스케줄로 대상체에게 1일 1회 투여한 후, IS로 전환(즉, IS로의 후속 전환)하는 연속적인 매일 투여를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 질환이 진행될 때까지 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 질환의 진행시에, 대상체는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 연속적인 매일 투여(CS)를 개한다.

[0491] 특정 예에서, 방법은 적어도 2회의 CS 28일 주기 동안 연속적인 매일 투여 스케줄(CS), 이어서 적어도 2회의 CS 28일 주기 후에 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28일 주기에서 7일 동안 연속적으로 1일 1회 투여한 후, 21일 동안은 치료하지 않는 것을 포함하는 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 스케줄은 PI3K 억제제의 사용과 관련된 유해한 또는 원치 않는 부작용, 예를 들어 소장결장염(설사로 나타남), 피부 독성, 간 독성(트랜스아미나제의 상승으로 나타남), 폐 독성(비감염성 폐렴으로 나타남), 및 감염을 방지하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 투여 스케줄은 소장결장염, 발진, 트랜스아미나제 증가증 또는 이들의 조합을 방지하거나 감소시킨다.

[0492] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염,

용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 질환 진행이 발생할 때까지 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여된다.

- [0493] 본원에서 제공되는 방법의 일부 또는 추가의 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 질환 진행이 간헐적 투여 스케줄(IS)에서 발생한 후 연속적 투여 스케줄(CS)로 대상체에게 매일 투여된다.
- [0494] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 치료 방법 및 투여 요법 및 스케줄은 PI3K 델타 억제제와 관련된 유해한 사례(AE)의 발병 빈도, 중증도 및 시간을 개선한다. 일부 실시양태에서, IS 투여 요법을 포함하는 본원에서 설명되는 치료 방법 및 투여 요법 및 스케줄은 부분적 또는 완전한 관해를 유도한다.
- [0495] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여되어 질환을 안정화한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여되어 질환 퇴행을 유도한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 질환 안정화가 더 이상 관찰되지 않을 때까지 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 질환 진행이 관찰될 때까지 간헐적 투여 스케줄(IS)로 대상체에게 투여된다.
- [0496] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그를 연속적인 매일 투여(CS)의 2주기에 이어서, 각각의 후속 (IS) 주기의 처음 7일 동안에만 매일 투여하는 것을 포함하는 치료 요법의 특정 예에서, CS 및 IS 주기는 28일 주기이고, 여기서 IS 주기는 질환 퇴행이 더 이상 관찰되지 않을 때까지 반복된다. 일부 또는 추가의 실시양태에서, 대상체에서 질환 진행이 관찰되는 경우, 대상체는 질환 퇴행 또는 안정화가 관찰될 때까지 28일 주기의 연속적인 매일 투여(CS)를 재개한다.
- [0497] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그를 연속적인 매일 투여(CS)의 2회의 28일 주기에 이어서, 각각의 후속 (IS) 28일 주기의 처음 7일 동안에만 매일 투여하는 것을 포함하는 치료 요법의 특정 예에서, 질환 퇴행 또는 안정화는 간헐적 투여 스케줄(IS) 주기에서 대상체에서 더 이상 관찰되지 않고, 대상체는 질환 퇴행 또는 안정화가 관찰될 때까지 28일 주기의 연속적인 매일 투여(CS)를 재개한다.
- [0498] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 치료 방법 및 투여 요법 및 스케줄은 암의 효과적이고 견딜 수 있는 치료를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 치료 방법 및 투여 요법 및 스케줄은 PI3K 델타 억제제와 관련된 유해한 사례(AE)의 발병 빈도, 중증도 및 시간을 개선한다. 일부 실시양태에서, IS 투여 요법을 포함하는 본원에서 설명되는 치료 방법 및 투여 요법 및 스케줄은 부분적 또는 완전한 관해를 유도한다.
- [0499] 일부 경우에, 다중 화합물의 투여 방법은 화합물을 서로 48시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 24시간, 12시간, 6시간, 3시간, 1시간 또는 15분 이내에 실시된다. 일부 예에서, 화합물은 동시에 투여된다. 동시 투여의 한 가지 예는 제2 화합물의 경구 투여 직전, 직후 또는 동안에 제1 화합물을 주사하는 것이고, 여기서 직전/직후는 약 5분 미만의 시간을 지칭한다.
- [0500] 일부 예에서, 다중 화합물의 투여 방법은 순차적으로 실시되며, 여기서 PI3K 억제제가 CD20 억제제보다 먼저 투여된다. 또 다른 예에서, CD20 억제제가 PI3K 억제제보다 먼저 투여된다.
- [0501] 일부 예에서, PI3K 억제제를 투여하는 방법은 경구 투여이고, CD20 억제제를 투여하는 방법은 주사에 의한 것이

다. 일부 예에서, PI3K 억제제를 투여하는 방법은 흡입에 의한 것이고, CD20 억제제를 투여하는 방법은 주사에 의한 것이다. 일부 예에서, PI3K 억제제를 투여하는 방법은 주사에 의한 것이고, CD20 억제제를 투여하는 방법은 주사에 의한 것이다.

[0502] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 CD20 억제제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 상기 논의된 바와 같이, 주기적인 요법은 일정 기간 동안 활성제 또는 활성제의 조합을 투여한 후, 일정 기간 동안 휴약 기간을 갖고, 이러한 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 주기적인 요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성의 발생을 감소시키고, 요법 중 하나의 부작용을 방지하거나 감소시키고/시키거나, 치료 효능을 개선한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 매일, 격일로, 격일로 주 3회, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주, 격주, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 월 1회, 월 2회, 월 3회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회, 5개월에 1회 또는 6개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 매일 투여된다.

[0503] 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 매일, 격일로, 격일로 주 3회, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 격주, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 월 1회, 월 2회, 월 3회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회, 5개월에 1회 또는 6개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, CD20 억제제는 6개월에 8회 투여된다.

[0504] 일부 경우에, 화학식 (I)의 화합물 또는 CD20 억제제는 선택적으로 연속적으로 제공되며; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 또는 특정 기간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "휴약기"). 일부 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 12일, 14일, 15일, 20일, 21일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함하여 2일 내지 1년 사이에서 변한다. 휴약기 동안의 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 비롯하여 10%-100%를 포함한다.

[0505] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 적절한 투여 수준은 일반적으로 약 1 내지 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 200 mg, 약 5 내지 약 250 mg 또는 약 10 내지 약 150 mg의 범위이고, 이것은 단일 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 또는 500 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 60 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 또는 약 180 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 60 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 225, 약 250, 약 275, 약 300, 약 325, 약 350, 약 375, 약 400, 약 450, 또는 약 500 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 약 45 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 약 60 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 약 90 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 약 120 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 약 150 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 프로드러그는 약 180 mg/일

의 양으로 투여된다.

- [0506] 경구 투여를 위해, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 1.0 내지 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 한 실시양태에서 치료할 환자에 대한 증상에 따른 투여량 조절을 위해 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 50, 약 75, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900, 및 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다.
- [0507] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 45 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 비롯하여 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 또는 56일 동안 매일 약 45 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 동안 매일 약 45 mg의 양으로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 56일 동안 매일 약 45 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 매일 약 45 mg의 양으로 투여된다.
- [0508] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 비롯하여 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 또는 56일 동안 매일 약 60 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 동안 매일 약 60 mg의 양으로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 56일 동안 매일 약 60 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 매일 약 60 mg의 양으로 투여된다.
- [0509] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 90 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 비롯하여 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 또는 56일 동안 매일 약 90 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 동안 매일 약 90 mg의 양으로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 56일 동안 매일 약 90 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 매일 약 90 mg의 양으로 투여된다.
- [0510] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 120 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 비롯하여 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 또는 56일 동안 매일 약 120 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로

허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 동안 매일 약 120 mg의 양으로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 56일 동안 매일 약 120 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 매일 약 120 mg의 양으로 투여된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 150 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 비롯하여 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 또는 56일 동안 매일 약 150 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 동안 매일 약 150 mg의 양으로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 56일 동안 매일 약 150 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 매일 약 150 mg의 양으로 투여된다.

[0512] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물은 약 180 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 비롯하여 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 또는 56일 동안 매일 약 180 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 28일 동안 매일 약 180 mg의 양으로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 56일 동안 매일 약 180 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 환자에게 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 매일 약 180 mg의 양으로 투여된다.

[0513] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 리툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 28일 주기로 정맥내 주입으로서 리툭시맙을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 리툭시맙은 다중 28일 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 리툭시맙은 제1 주기에서 375 mg/m^2 및 주기 2 내지 6에서 500 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 리툭시맙은 주기당 375 mg/m^2 의 용량으로 주입으로서 정맥 내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 리툭시맙은 6개월 동안 총 8회의 투여에 대해 375 mg/m^2 의 용량으로 주입으로서 정맥 내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 리툭시맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러는 질환이 진행되거나 견딜 수 없는 독성이 있을 때까지 375 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0514] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 오파투무맙이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 매주 정맥내 주입으로서 오파투무맙을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 오파투무맙은 다중 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 오파투무맙은 300 mg의 초기 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고, 1주 후 7회의 투여에 대해 매주 2,000 mg, 이어서 4주 후에 4회 투여에 대해 4주마다 2,000 mg으로 투여된다.

[0515] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 오비누투주맙이다. 특정 실시양태에서, 본

원에서 설명되는 방법은 28일 주기로 정맥내 주입으로서 오비누투주막을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 오비누투주막은 28일 주기의 다중 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 오비누투주막은 주기 1의 제1일에 100 mg 및 제2일에 900 mg의 용량으로, 주기 1의 제8일 및 제15일에 1000 mg, 및 주기 2-6의 제1일에 1000 mg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 오비누투주막은 주기 1의 제1일, 제8일 및 제15일에 1000 mg의 용량으로, 주기 2-6의 제1일에, 이어서 2년 동안 2개월마다 1000 mg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0516] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 오키라투주막이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 매주 피하 주사로서 오키라투주막을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 오키라투주막은 다중 주기 동안 피하 주사로 투여된다. 특정 실시양태에서, 오키라투주막은 주당 약 20 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 오키라투주막은 주당 약 40mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 오키라투주막은 주당 약 80mg의 용량으로 투여된다.

[0517] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 오키렐리주막이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 24주 주기로 정맥내 주입으로서 오키렐리주막을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 오키렐리주막은 다중 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 오키렐리주막은 제1 투여를 위해 제1일 및 제15일에 300 mg 주입으로서 600 mg의 용량으로 정맥내 주입으로 투여되고, 24주마다 모든 후속 주입에 대해 600 mg의 단일 주입으로서 투여된다.

[0518] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 우블리투시막이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 주기적으로 정맥내 주입으로서 우블리투시막을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 우블리투시막은 다중 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 우블리투시막은 모든 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0519] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 BTCT4465A이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 21일 주기로 정맥내 주입으로서 BTCT4465A를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, BTCT4465A는 다중 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, BTCT4465A는 각각의 21일 주기의 제1일에 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, BTCT4465A는 주기 1의 제1일, 제8일 및 제15일에 정맥내 주입으로서 투여된 후, 각각의 21일 주기의 제1일에 투여된다.

[0520] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 벨투주막이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 1주 주기로 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 벨투주막을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 벨투주막은 다중 1주 주기 동안 정맥내 주입 또는 피하 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 벨투주막은 80 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 벨투주막은 4주 동안 매주 1회 120 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 벨투주막은 4주 동안 매주 1회 200 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 벨투주막은 4주 동안 매주 1회 375 mg/m^2 의 용량으로 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 투여된다.

[0521] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 조합하여 사용되는 CD20 억제제는 TRU-015이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 1주 주기로 TRU-015를 정맥내 주입으로서 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, TRU-015는 다중 1주 주기 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 100 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 1000 mg의 용량으로 투여된다.

[0522] 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 매주 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 2, 3, 4 또는 5주마다 1

회 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 21일 주기로 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 28일 주기로 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 정맥 내로 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, CD20 억제제는 피하 투여된다.

[0523] 그러나, 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있으며, 사용되는 특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 나이, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 섭식, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 병태의 중증도, 및 치료를 받는 대상체를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있음이 이해될 것이다.

[0524] 면역화학요법

[0525] 본원에서 제공되는 일부 실시양태는 면역화학요법 치료 후 조기 질환 진행을 보이는 여포성 림프종 환자의 치료를 설명한다. 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 1차 치료 또는 1차 요법이다. 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 추가의(또는 후속) 치료 라인 또는 추가의(또는 후속) 요법 라인이다. 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 2차 치료 또는 2차 요법이다. 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 3차 치료 또는 3차 요법이다. 일부 실시양태에서, 면역화학요법 치료는 4차 치료 또는 4차 요법이다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, FL은 재발성/불응성 FL이다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, FL은 대상체에서 적어도 2개의 이전 전신 요법 라인의 실패 후 재발성/불응성 FL이다. 본원에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, FL은 대상체에서 적어도 2개의 이전 전신 요법 라인의 실패 후의 재발성/불응성 FL이고, 여기서 전신 요법은 항CD20 항체 및/또는 알킬화제 또는 퓨린 유사체를 사용한 화학요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 2개의 이전 전신 요법 라인은 항CD20 항체 및/또는 알킬화제 또는 퓨린 유사체를 사용한 화학요법을 포함한다.

[0526] 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 i) BR(벤다무스틴 및 리툭시맵); ii) RCHOP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손); iii) RCVP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손); iv) FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리툭시맵); v) 플루다라빈 및 리툭시맵; vi) RFND(리툭시맵, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손); 및 vii) R-MCP(리툭시맵 + 미톡산트론, 클로람부실, 및 프레드니솔론); viii)(리툭시맵 + 플루다라빈 및 미톡산트론); ix) G-CHOP(가지자, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손); 또는 이들의 조합이다.

[0527] 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 i) BR(벤다무스틴 및 리툭시맵); ii) RCHOP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손); iii) RCVP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손); iv) FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리툭시맵); v) 플루다라빈 및 리툭시맵; vi) RFND(리툭시맵, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손); 또는 이들의 조합이다.

[0528] 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 i) BR(벤다무스틴 및 리툭시맵); ii) RCHOP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손); iii) RCVP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손); iv) FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리툭시맵); v) 플루다라빈 및 리툭시맵; vi) RFND(리툭시맵, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손); 또는 이들의 조합이다.

[0529] 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 RB(리툭시맵 및 벤다무스틴)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법은 RCHOP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 RCVP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리툭시맵)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 플루다라빈 및 리툭시맵이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 RFND(리툭시맵, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손). 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 R-MCP(리툭시맵 + 미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 R-FM(리툭시맵 + 플루다라빈 및 미톡산트론)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 면역화학요법 치료는 G-CHOP(가지자, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손)이다.

[0530] 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 RB(리툭시맵 및 벤다무스틴)이다. 일부 실시

양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 RCHOP(리툰시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 RCVP(리툰시맙, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리툰시맙)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 플루다라빈 및 리툰시맙이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 RFND(리툰시맙, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 R-MCP(리툰시맙 + 미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 1차 면역화학요법 치료는 R-FM(리툰시맙 + 플루다라빈 및 미톡산트론)이다.

[0531] 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 BR(벤다무스틴 및 리툰시맙)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 RCHOP(리툰시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 RCVP(리툰시맙, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 FCMR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론 및 리툰시맙)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 플루다라빈 및 리툰시맙이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 RFND(리툰시맙, 플루다라빈, 미톡산트론, 텍사메타손)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 R-MCP (리툰시맙 + 미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론)이다. 일부 실시양태에서, 환자가 이전에 받은 추가의(또는 후속) 치료 라인은 R-FM(리툰시맙 + 플루다라빈 및 미톡산트론)이다.

[0532] 일부 실시양태에서, 상기 설명된 면역화학요법 치료는 BTK 억제제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙, BGB-3111, CC-292(AVL-292), ACP 196(아칼라브루티닙), CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI- 0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135 또는 TEN-010 또는 이들의 조합이다. 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다.

[0533] 제조품

[0534] 본원에서 제공되는 화합물은 또한 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 포장 재료를 사용하여 제조품으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호; 제5,052,558호; 및 제5,033,252호를 참조한다. 제약 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0535] 또한, 의료 종사자에 의해 사용될 때 적절한 양의 활성 성분을 대상체에 투여하는 것을 단순화할 수 있는 키트가 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 키트는 하나 이상의 용기 및 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 CD20 억제제의 투여 형태를 포함한다.

[0536] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 키트는 하나 이상의 용기 및 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 CD20 억제제의 투여 형태를 포함한다. 본원에서 제공되는 키트는 활성 성분을 투여하기 위해 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는 주사기, 무바늘 주입기 드립 백, 패치 및 흡입기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0537] 본원에서 제공되는 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하기 위해 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구 투여에 적합한 미립자가 없는 멸균 용액을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 비히클의 예는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 미국 약전의 주사용수, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 젖산염 첨가 링거 주사액을 포함하지만 이로 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리 에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하지만 이로 제한되지 않는 수혼화성 비히클; 및 옥수수 오일, 면실유, 땅콩 오일, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하지만 이로 제한되지 않는 비수성 비히클.

[0538] 본 개시내용은 하기 비제한적인 실시예에 의해 추가로 이해될 것이다.

[0539] 실시예

- [0540] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 상기 방법, 반응식 및 실시예에 사용되는 기호 및 통상적 절차는 특정 약자가 명시적으로 정의되었는지에 관계 없이, 통상적인 과학 문헌, 예를 들어 문헌 [the Journal of the American Chemical Society] 또는 문헌 [the Journal of Biological Chemistry]에서 사용되는 것과 일치한다. 구체적으로, 그러나 비제한적으로, 하기 약어가 실시예 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있다: g(그램); mg(밀리그램); mL(밀리리터); μ L(마이크로리터); M(몰); mM(밀리몰); μ M(마이크로몰); eq.(당량); mmol(밀리몰); Hz(헤르츠); MHz(메가헤르츠); hr 또는 hrs(시간); min(분); MS(질량 분광계).
- [0541] 하기 모든 실시예에 대해, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 후처리 및 정제 방법이 이용될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 온도는 $^{\circ}$ C(섭씨 온도)로 표시된다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 반응은 실온에서 수행된다. 본 명세서에 예시된 합성 방법은 특정 실시예의 사용을 통해 적용 가능한 화학을 예시하기 위한 것이며, 본 개시내용의 범위를 나타내는 것은 아니다.
- [0542] 화합물 I-XVI의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있고, 이 특허는 상기 개시내용을 위해 참조로 포함된다.
- [0543] **실시예 1: 조기 질환 진행을 보이는 환자의 치료 연구**
- [0544] 진행 중인 1b상 연구에서, 재발성 B-세포 악성 종양 환자에게 단일 제제로서 또는 항CD20 항체 리툭시맵(Rituxan®)과 조합하여 화합물 A35를 투여한다. 현재까지 총 90명의 대상체가 연구에 등록되었다.
- [0545] - 60, 120 및 180 mg의 1일 용량으로 단일 제제로서 투여되는 화합물 A35의 용량 증량 단계에 등록된 31명의 환자,
- [0546] - 단지 1일 연속 스케줄(CS)에서만 또는 매일 투여 후에 주기 3에 시작하는 간헐적 투여 스케줄(SC)로 전환된 스케줄에서 단일 제제로서 투여되는 화합물 A35의 진행 중인 확장 코호트에 등록된 21명의 대상체,
- [0547] - CS 또는 IS 투여에 의해 60 mg/일의 화합물 A35를 투여하고 6개월 동안 총 8회 투여를 위해 투여된 375 mg/m² 용량의 리툭시맵이 주입되는 코호트에 등록된 38명의 대상체.
- [0548] 연구에 등록된 여포성 림프종(FL)을 앓고 있는 54명의 대상체에 대한 정보가 제공되며, 이 중 30명(56%)은 POD24를 보이는 것으로 특징지어졌다(즉, RCHOP(리툭시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손) 또는 유사한 요법을 사용한 1차 면역-화학요법을 시작한 후 2년(또는 24개월) 이내에 질환의 진행을 경험하는 FL을 앓고 있는 대상체).
- [0549] [표 1] 여포성 림프종 환자 특성

	화합물 A35 단일 요법 (N = 40)	화합물 A35 + 리툭시맵 (N = 14)	IS 그룹 (N = 23)	CS 그룹 (N = 31)	총 환자 (N = 54)
연령(세), 중위 (범위) 65 세 이상의 대상체 (%)	66 (47-82) 22 (55%)	61(38-81) 4 (29%)	61 (38-82) 9 (39%)	65 (47-81) 17 (55%)	63.5 (42-82) 26 (48%)
성별: 남성 / 여성, %	67.5 / 32.5	78.6 / 21.4	69.6 / 30.4	71 / 29	70 / 30
이전의 림프종 요법					
중위 (범위) 이전 요법의 수	2 (1-6)	3 (1-10)	2 (1-6)	2 (1-10)	2 (1-10)
2 개 이상의 이전 요법 라인이 시행된 환자	25 (63%)	10 (72%)	18 (78%)	17 (55%)	35 (65%)
이전의 항-CD20 항체	38 (95%)	14 (100%)	22 (95%)	30 (97%)	52 (96%)

[0550]

[0551] POD24에서의 효능 결과

[0552] 표 2에 나타난 바와 같이, 등록시 POD24가 아닌 대상체의 하위 집단에서 볼 수 있는 것과 비슷한 반응률로, 등록시 POD24인 FL 대상체의 하위 집단에서 매우 높은 반응률이 관찰되었다. 단지 2명의 POD24 대상체(둘 모두 리톡시맵 조합 아암에 해당)는 연구 동안 반응을 보이지 않았다: 한 명은 치료 제48일에 질환 진행(POD)을 보였고, 다른 한 명은 연구 동안 안정된 질환(SD)을 계속 나타내었다.

[0553] [표 2] 모든 효능 평가 가능한 POD24 환자의 반응률

코호트	POD24		비 POD24	
	반응을 평가할 수 있는 대상체의 수	반응을 보인 대상체의 수 (%)	반응을 평가할 수 있는 대상체의 수	반응을 보인 대상체의 수 (%)
A35 단독	16	16 (100%)	22	14 (64%)
A35 + 리톡시맵	10	8 (80%)	2	2 (100%)
총	26	24 (92%)	24	16 (67%)

[0554]

[0555] 반응을 보인 다른 24명의 POD24 대상체 중 6명은 PD를 보였고, 12명은 계속 연구에 참여하였고 등록 후 8.5개월(3.4-25.8개월 범위)의 연구에서 중앙 추적 관찰을 수행하고, 6명은 중단시에 PD의 증거 없이 중단하였고 4.4개월(3.0-8.8개월 범위)의 연구에서 중앙 추적 관찰을 수행하였다. A35를 단독으로 또는 CD20 억제제와 조합하여 치료하면 POD24 환자에서 매우 높은 반응률이 달성되고, 이는 기존의 FL 요법에서 예상한 것보다 더 높다.

[0556] 실시예 2: FL에서 치료 효능에 대한 화합물 A35 및 리톡시맵의 효과

[0557] FL 환자는 화합물 A35를 단독으로(N = 40) 또는 항CD20 항체 리톡시맵과 함께(N = 14) 사용하여 치료되었다. 리톡시맵 조합 코호트의 대부분의 환자는 2주기의 화합물 A35의 매일 투여 후에 간헐적 스케줄(IS)에 의해 화합물 A35가 투여되었다.

[0558] 화합물 A35 및 리톡시맵으로 치료된 14명의 대상체 중, 12명은 반응에 대해 평가할 수 있었고, 10명은 화합물 A35 + 리톡시맵 사용시에 높은 반응률을 보여주는 표 2 및 모든 환자 그룹에 걸쳐 높은 반응률을 보여주는 표 3에 요약된 바와 같이 객관적인 반응을 보였다.

[0559] [표 3] 질환 반응률

환자 그룹	객관적인 반응***
모든 FL 환자	40/50 (80%)
POD24	24/26 (92%)
화합물 A35 단독	30/38 (79%)
화합물 A35 + 리톡시맵	10/12 (83%)
IS 그룹	15/20 (75%)
CS 그룹	25/30 (83%)

[0560]

[0561] *** 기준선 평가 후 적어도 1명

[0562] 실시예 3: 재발성/불응성(R/R) 여포성 림프종(FL)에서 화합물 A35의 단독 또는 리톡시맵과의 조합 투여 스케줄의 효과

[0563] 강력하고 선택적인 경구용 PI3K δ 억제제인 화합물 A35는 R/R B-세포 악성 종양 환자(pts)에 대한 1b상 연구에서 평가되고 있다.

[0564] 방법: ECOG가 2 이하이고 이전 PI3K 요법이 시행되지 않았고 1개 이상의 이전 요법 후 질환의 진행(POD)이 없는 환자를 초기에 용량 증량 단계(60-180 mg), 이어서 단일 요법으로서 또는 리톡시맵과 조합한 60 mg 확장 코호트에 등록하였다. 치료는 28일 주기로 제공되며, POD 또는 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 계속된다. 화합물

A35는 초기에 연속적인 매일 투여 스케줄로 제공되었다. 이어서, 28일 주기의 제1-7일에서의 간헐적 투여 스케줄을, 면역 관련 유해한 사례의 위험을 줄이기 위한 2주기의 매일 투여 후, 또는 3회 이상의 주기의 매일 투여 후에 평가하였다. 이 분석을 위해, 간헐적 스케줄(IS) 그룹은 화합물 A35를 단독으로 또는 리톡시맙과 함께 2주기 동안 매일 투여한 후, 주기당 1주의 간헐적 스케줄로 전환된 환자로서 정의되고, 연속 스케줄(CS) 그룹은 간헐적 투여로 전환하지 않았거나 주기 4 이후의 주기에서 간헐적 투여로 전환된 환자로서 정의된다. CS에 대한 독성은 IS로의 전환에 의해 관리된다. IS에서 질환의 진행(POD)은 CS로의 전환에 의해 관리된다.

결과: 58명의 FL 환자에게 화합물 A35를 단독으로(n = 40) 또는 리톡시맙과 함께(n = 14)을 투여하였다. 중위 연령은 63.5세(범위 48-82세)이고, 중위 이전 요법은 2개(범위 1-10개)이고, 35명(65%)은 3개 이상의 이전 요법을 받았고, 27명(50%)은 POD24이었다. 32명의 환자(59%)는 분석시에 계속 연구에 참여하였고 0.9 내지 25.8개월의 추적 관찰을 수행하였으며, 22명의 환자에 대한 시험은 중단되었다: POD 9명, 유해한 사례(AE) 4명, 동의 철회 5명, 및 줄기 세포 이식 수술 4명. 3 등급 면역 관련 유해한 사례는 표 4 및 5에 제시된 바와 같이 CS 그룹(N = 31)에 비해 IS 그룹(N = 23)에서 더 적었다.

[표 4] 특히 관심 있는 유해 사례를 보인 환자

AESI	모든 등급		등급 3	
	CS 그룹 (N = 31)	IS 그룹 (N = 23)	CS 그룹 (N = 31)	IS 그룹 (N = 23)
설사/결장염	11 (35.5%)	11 (47.8%)*	5 (16.1%)	2 (8.7%)
발진, 모든 유형	11 (35.5%)	2 (8.7%)	4 (12.9%)	0
ALT/AST 증가	8 (25.8%)	7 (30.4%)	3 (9.7%)	1 (4.3%)
폐렴	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)	0
접막염	6 (19.4%)	1 (4.3%)	1 (3.2%)	0

* 제외된 1명의 대상체는 POD 후에 설사를 경험하였고, 1명의 대상체는 용량 변화 없이 단지 1일 동안만 지속된 설사를 경험하였다.

[표 5] 화합물 A35 단일 작용제 요법의 특히 관심 있는 유해 사례를 보인 환자

AESI	모든 등급			관련 등급 3		
	전체 (N=40)	CS 그룹 (N = 25)	IS 그룹 (N = 15)	전체 (N=40)	CS 그룹 (N = 25)	IS 그룹 (N = 15)
설사/결장염	17 (42.5%)	10(40.0%)	7(46.7%)	6 (15.0%)	5(20.0%)	1(6.7%)
발진, 모든 유형	12(30.0%)	11 (44.0%)	1 (6.7%)	4 (10.0%)	4 (16.0%)	0
ALT/AST 증가	9(22.5%)	6 (24.0%)	3 (20.0%)	3 (7.5%)	3 (12.0%)	0
폐렴/ 폐장염	2(5.0%)	2 (8.0%)	0	2 (5.0%)	2 (8.0%)	0
접막염	6(15.0%)	6 (24.0%)	0	1 (2.5%)	1 (4.0%)	0

* 제외된 1명의 대상체는 POD 후에 설사를 경험하였고, 1명의 대상체는 용량 변화 없이 단지 1일 동안만 지속된 설사를 경험하였다.

유해한 사례로 인한 치료 중단 비율은 또한 표 6 및 7에 제시된 바와 같이 CS 그룹보다 IS 그룹에서 더 낮고, 이것은 IS 요법의 더 나은 내약성을 나타낸다.

[0573] [표 6] 간헐적 또는 연속적 스케줄에 대한 환자의 배정

환자 배정	CS 그룹 (N=31)	IS 그룹 (N=23)
요법 계속 진행	14 (45%)	18 (78%)
요법 중단	7 (23%)	2 (9%)
진행성 질환	4 (13%)	0 (0%)
유해한 사례	3 (10%)	1 (4%)
줄기 세포 이식/동의서 철회	3 (10%)	2 (9%)
추적 조사 (월) 중위 (범위)	6.5 (0.9-25.8)	5.5 (0.9-15.5)

[0574]

[0575] [표 7] 화합물 A35 단독 투여 아암의 간헐적 또는 연속적 스케줄에 대한 환자의 배정

환자 배정	CS 그룹 (N=25)	IS 그룹 (N=15)
요법 계속 진행	10 (40%)	11 (73%)
요법 중단	5 (20%)	3 (20%)
진행성 질환	4 (16%)	0
유해한 사례	3 (12%)	1 (7%)
줄기 세포 이식/동의서 철회	3 (12%)	0
추적 조사 (월) 중위 (범위)	6.0 (0.9-25.8)	5.5 (0.9-15.5)

[0576]

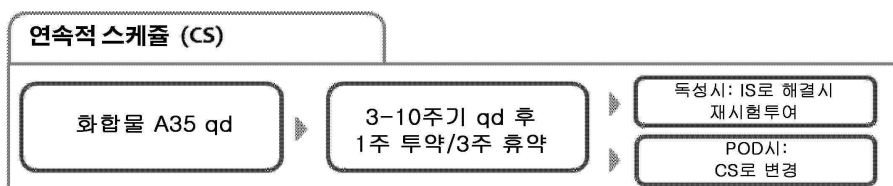
[0577] 추적 관찰 질환 평가를 받은 50명의 환자 중 40명(80%)의 객관적인 반응: 화합물 A35 단독 투여시 79%(20%의 형태적/대사적 CR 포함), 화합물 A35 + 리톡시맙 투여시 83%, POD24의 92%, IS 그룹에서 75%, 및 CS 그룹에서 83%.

[0578] 연구 결과는 화합물 A35가 R/R FL에서 높은 비율의 지속적인 반응을 달성함을 나타낸다. IS는 면역 관련 유해한 사례(irAE)의 발생을 감소시키고, 치료에 대한 반응을 유지하는 것으로 보인다. IS에 대한 질환의 진행(POD)은 CS로 전환함으로써 구제할 수 있다. IS 또는 CS에 의해 제공된 화합물 A35를 평가하기 위한 무작위 연구는 R/R FL 환자를 등록하고, irAE 발생시에 IS로 전환하고, IS에서 POD가 발생하면 CS로 전환한다.

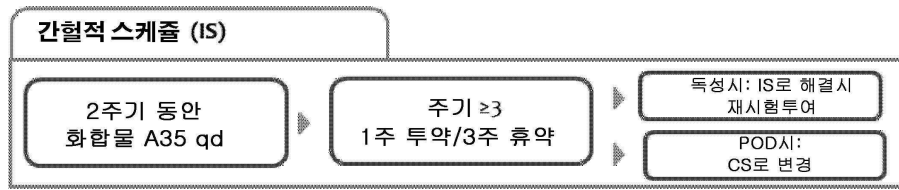
[0579] 본 개시내용의 바람직한 실시양태가 본 명세서에 제시되고 설명되었지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이제 본 개시내용으로부터 벗어나지 않으면서 많은 변형, 변경 및 대체가 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 가능할 것이다. 본원에서 설명되는 개시내용의 실시양태에 대한 다양한 대안이 개시내용을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 다음의 청구범위는 본 개시내용의 범위를 정의하고, 이러한 청구범위 내의 방법 및 구조 및 그 균등물이 이에 의해 커버되는 것이 의도된다.

도면

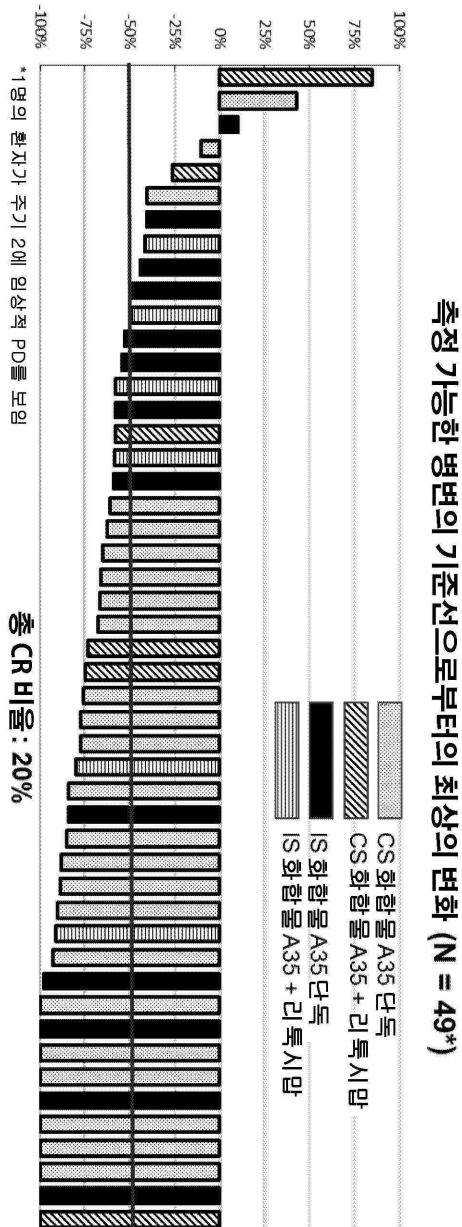
도면1a



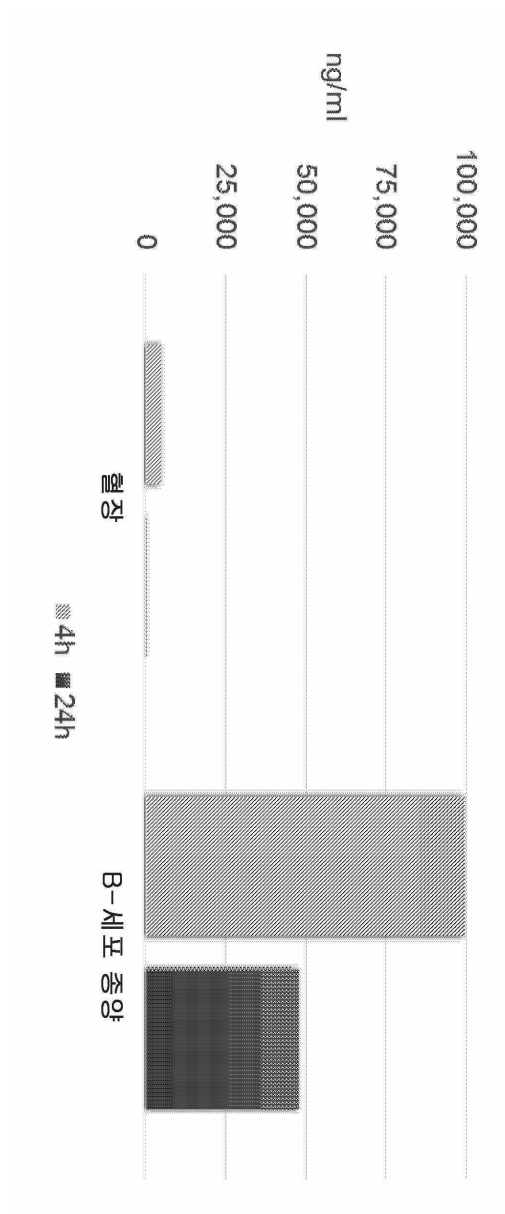
도면1b



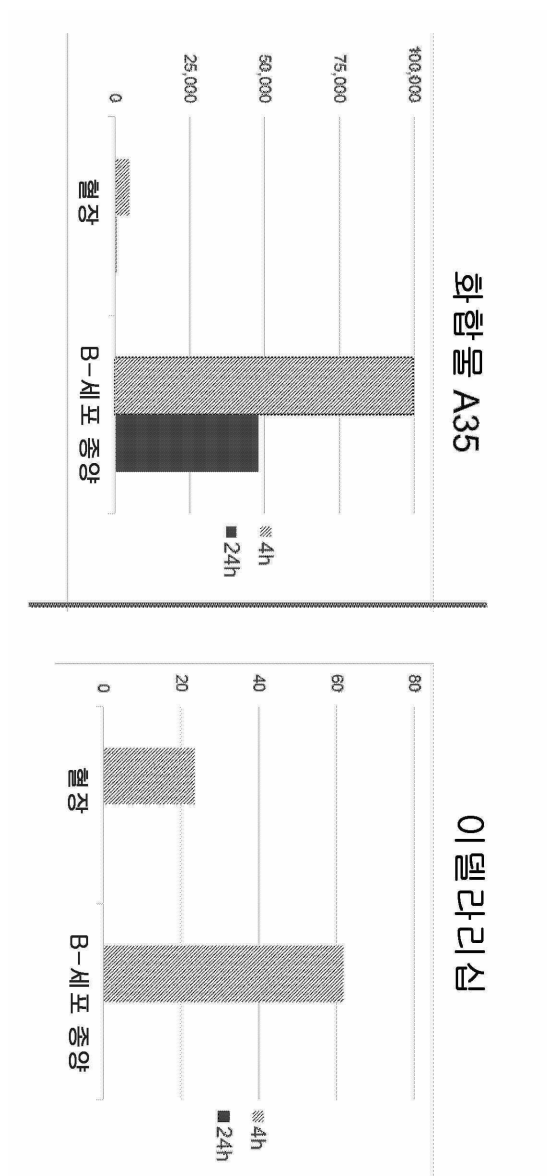
도면2



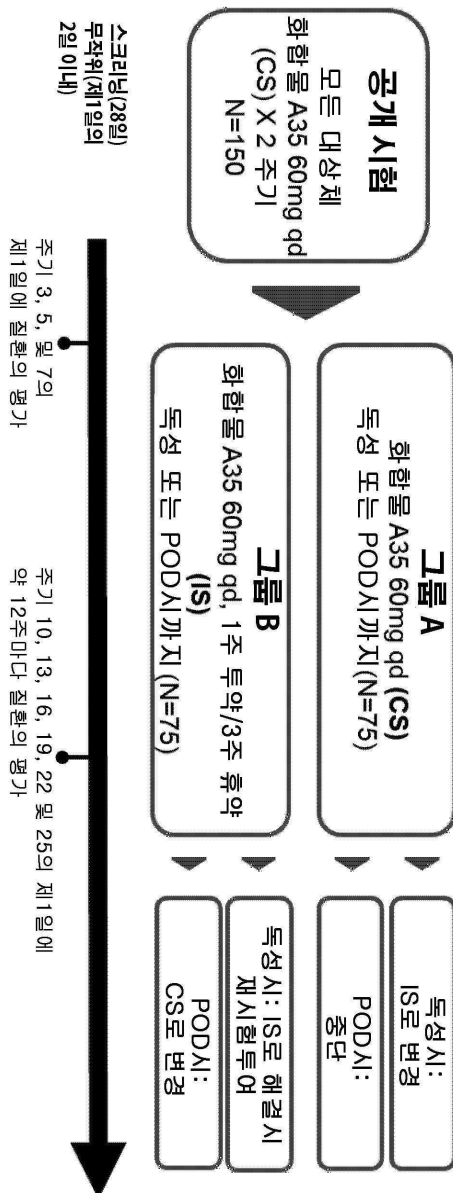
도면3



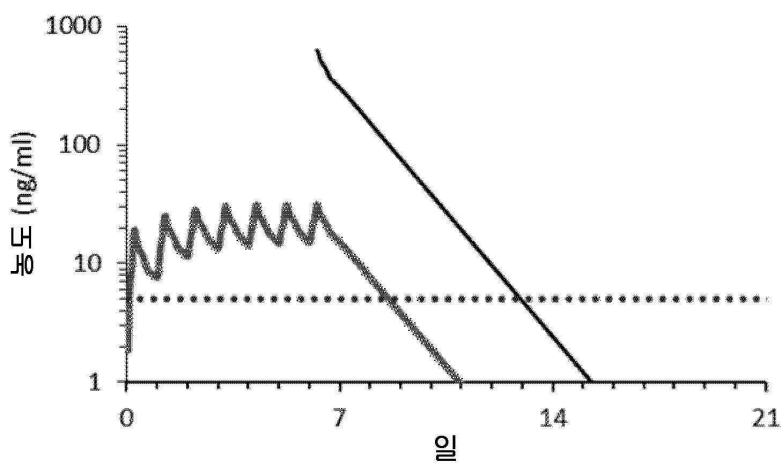
도면4



도면5



도면6a



도면 6b

QW 투여의 모델링

