



등록특허 10-2452866



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월07일
(11) 등록번호 10-2452866
(24) 등록일자 2022년10월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7002810(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년10월24일
심사청구일자 2022년02월23일
- (85) 번역문제출일자 2022년01월25일
- (65) 공개번호 10-2022-0018079
- (43) 공개일자 2022년02월14일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7013594
원출원일자(국제) 2014년10월24일
심사청구일자 2019년10월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/062277
- (87) 국제공개번호 WO 2015/061751
국제공개일자 2015년04월30일
- (30) 우선권주장
61/895,981 2013년10월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문현
US08476284 B
- (73) 특허권자
파마싸이클릭스 엘엘씨
미국, 일리노이 60064, 노스 시카고, 노스 워케간
로드 1
- (72) 발명자
버드 잔 씨
미국 43212 오하이오주 콜럼버스 알링턴 애비뉴
1950
두보브스키 제이슨 에이
미국 43219 오하이오주 콜럼버스 아발론 플레이스
2505
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

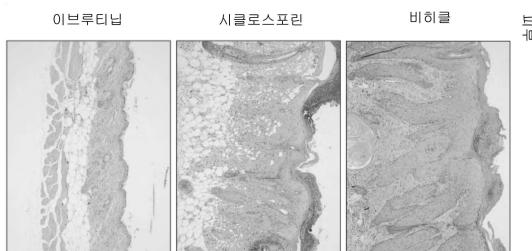
전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 이식편 대 숙주 질환의 치료 및 예방 방법

(57) 요약

본원에는 ACK 억제제를 사용한 이식편 대 숙주 질환의 치료 및 예방 방법이 기재되어 있다. 그러한 방법은 이식 편 대 숙주 질환을 치료 및 예방하기 위하여 개체에게 ACK 억제제, 예컨대 이브루티닙을 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 37/06 (2018.01)

(72) 발명자

무수사미 나타라잔

미국 43119 오하이오주 갤러웨이 글렌워스 코트
6129

존슨 에이미 조

미국 43016 오하이오주 더블린 윈터스 런 로드
5396

미클로스 테이비드

미국 94305 캘리포니아주 스텐포드 엠씨582 블레이
크 월버 드라이브 875

(30) 우선권주장

61/910,945 2013년12월02일 미국(US)

61/973,173 2014년03월31일 미국(US)

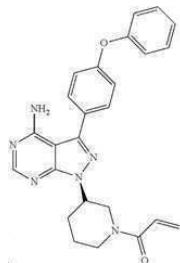
61/973,176 2014년03월31일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

만성 이식편 대 속주 질환(GVHD)을 갖는 환자에서 스테로이드 의존성/난치성인 만성 GVHD를 치료하기 위한, 치료적 유효량의 하기 구조의 화합물을 포함하는 약학 조성물로서, 화합물이 환자에 투여되어 환자에서 만성 GVHD를 치료하는 것인 약학 조성물:



청구항 2

제1항에 있어서, 만성 GVHD가 스테로이드 내성 GVHD인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 만성 GVHD가 난치성 GVHD인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 420 mg/일의 화합물이 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물의 투여 후, 환자는 부분 반응(PR)을 달성하며, 이 때, PR은 환자에서 달리 진행의 증거가 없고 추가의 전신 요법이 요구되지 않으면서 1개의 관련된 기관에서의 객관적 반응이 존재하는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물의 투여 후, 환자는 완전 반응(CR)을 달성하며, 이 때, CR은 GVHD에 기인할 수 있는 증상의 완전 해결인 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 화합물의 투여 후, GVHD의 중증도가 감소하는 것인 약학 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술 분야

교차-참조

[0001] 본원은 2013년 10월 25일자로 출원된 미국 가출원 제61/895,981호, 2013년 12월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/910,945호, 2014년 3월 31일자로 출원된 미국 가출원 제61/973,173호 및 2014년 3월 31일자로 출원된 미국 가출원 제61/973,176호를 우선권 주장으로 하며, 이들 출원은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

발명의 배경

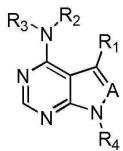
[0002] 만성 이식편 대 숙주 질환 (cGVHD)은 처음 100 일 이상 생존하는 환자의 30-70%에게 발생하는 동종 줄기 세포 이식 (SCT) 후 가장 흔한 장기간 합병증이다. cGVHD 및 그의 관련 면역 결핍은 동종 SCT 생존자에서 비-재발 사망률 (NRM)의 주된 원인으로서 확인되었다. cGVHD에 걸린 SCT 생존자는 건강한 형제자매에 비하여 심각하거나 또는 생명을 위협하는 건강 상태가 발생될 확률이 4.7배이며, 활성 cGVHD를 앓고 있는 환자는 cGVHD의 이력이 없는 allo-SCT 생존자보다 유해한 일반 건강, 정신 건강, 기능 장애, 활동 제한 및 통증이 더 많을 것으로 보고된다. 임의의 기관계가 병에 걸릴 수 있으며, 추가의 이환율은 병태를 치료하는데 필요한 코르티코스테로이드 및 칼시뉴린 억제제로의 장기간 노출에 의하여 종종 야기된다.

발명의 내용

발명의 개요

[0003] 본원에는 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제)의 투여를 포함하는, 이식 편 대 숙주 질환 (GVHD)의 예방 또는 세포 이식을 필요로 하는 환자에서의 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에는 치료적 유효량의 ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제)의 투여를 포함하는, 세포 이식을 필요로 하는 환자에서의 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 화학식 A의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 본원에는 치료적 유효량의 하기 구조를 갖는 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 개시되어 있다:

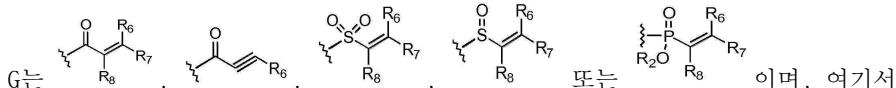
[0007] <화학식 A>

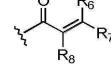
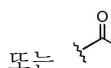
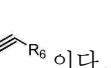


[0008]

상기 화학식에서,

[0010] A는 N이고;

[0011] R₁은 페닐-O-페닐 또는 페닐-S-페닐이며;[0012] R₂ 및 R₃은 독립적으로 H이며;[0013] R₄는 L₃-X-L₄-G이며, 여기서[0014] L₃은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알카닐이며;[0015] X는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, S-(=O)-, S-(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, S-(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, S-(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, 헤테로아릴-, 아릴-, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- 또는 -C(=NR₁₁)O-이며;[0016] L₄는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알카닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나; 또는[0017] L₃, X 및 L₄는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;[0019] R₆, R₇ 및 R₈은 H, 할로겐, CN, OH, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되며;[0020] 각각의 R₉는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;[0021] 각각의 R₁₀은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는[0022] 2개의 R₁₀기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤�테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는[0023] R₁₀ 및 R₁₁은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤�테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는 각각의 R₁₁은 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L₃, X 및 L₄는 함께 취해져 질소 함유 헤�테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 질소 함유 헤�테로시클릭 고리는 피페리딘 기이다. 일부 실

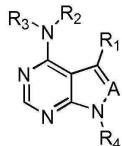
시양태에서, G는 ,  또는 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)파라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 또는 난

치성 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알레пт주맙, 벤다무스틴, 보르테조립, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁센, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 허드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 팍리탁센, 펜토스타틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시롤리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빈크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알레пт주맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식면-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD, 스테로이드 내성 GVHD, 시클로스포린 내성 GVHD, 난치성 GVHD, 구강내 GVHD, 만성 구강내 GVHD, 망상 구강내 GVHD, 미란성 GVHD 또는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 기타 예방제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 환자는 공여자 림프구 주입 (DLI)을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자는 2종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 림프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 이브루티

넓이다.

[0024] 본원에는 일부 실시양태에서, 골수 매개 질환의 완화를 위한 치료를 필요로 하는 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 및 치료적 유효량의 ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 골수 매개 질환의 완화를 위하여 환자를 치료하는 방법이 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 속주 질환 (GVHD)의 완화를 필요로 하는 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 및 치료적 유효량의 하기 구조를 갖는 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하며, 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 속주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자의 치료 방법이 개시되어 있다:

[0025] <화학식 A>



[0026]

[0027] 상기 화학식에서,

[0028] A는 N이고;

[0029] R₁은 폐닐-0-폐닐 또는 폐닐-S-폐닐이며;

[0030] R₂ 및 R₃은 독립적으로 H이며;

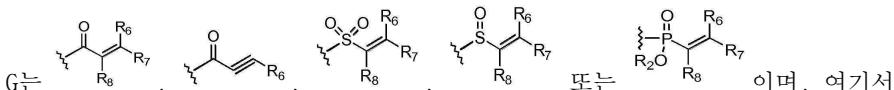
[0031] R₄는 L₃-X-L₄-G이며, 여기서

[0032] L₃은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알카닐이며;

[0033] X는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, S-(=O)-, S-(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, S-(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, S-(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, 헤테로아릴-, 아릴-, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- 또는 -C(=NR₁₁)O-이거나;

[0034] L₄는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알카닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0035] 또는 L₃, X 및 L₄는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

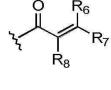
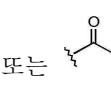


[0036]

R₆, R₇ 및 R₈은 H, 할로겐, CN, OH, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며;

[0038] 각각의 R₉는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0039] 각각의 R₁₀은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는

- [0040] 2개의 R₁₀기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0041] R₁₀ 및 R₁₁은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는 각각의 R₁₁은 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L₃, X 및 L₄는 함께 취해져 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 피페리딘 기이다. 일부 실시양태에서, G는  또는 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로프-2-엔-1-온이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 또는 난치성 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 램프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 램프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 램프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙, 벤다무스틴, 보르테조닙, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 엔도스타티네 베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 팍리탁셀, 펜토스타틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시룰리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 HLA-미스매치된 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 공여자 램프구 주입 (DLI)을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 2종

이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 림프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 이브루티닙이다.

[0042]

일부 실시양태에서, 본원에는 치료적 유효량의 이브루티닙 (1-[3R]-3-[4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)파라졸로 [3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온)을 투여하는 것을 포함하는, 세포 이식을 필요로 하는 환자에서의 GVHD 발생의 중증도를 감소시키는 방법이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 또는 난치성 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알레투주맙, 벤다무스틴, 보르테조맙, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오판투무맙, 광리탁셀, 웬토스타틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시룰리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알레투주맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 이브루티닙은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 기타 예방제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이

다. 일부 실시양태에서, 환자는 공여자 램프구 주입 (DLI)을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자는 2종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 램프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 램프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다.

[0043] 문헌 이용

[0044] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특히 및 특허 출원은 마치 각각의 개별적인 공보, 특히 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타내는 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0045] 본 발명의 신규한 특징은 첨부하는 청구범위에서 구체적으로 명시된다. 본 발명의 특징 및 잇점의 보다 나은 이해는 본 발명의 원리를 이용하는 예시의 실시양태를 명시하는 하기 상세한 설명 및 첨부하는 도면을 참조하여 얻을 것이다.

도 1은 이브루티닙이 동종이식 후 cGVHD 동반증상을 개선시키는 것을 예시한다. C57BL/6 마우스를 850 cGy 치사 방사선조사 후 LP/J 골수로 이식편화하였다. 25 일 이식후 마우스를 이브루티닙, 비히클 또는 시클로스포린 군으로 무작위로 할당하였다. 패널 A는 이식후 36일차에 탈모, 피부경화증 및 섬유증 병변을 비롯한 cGVHD의 외부 징후를 나타내는 화상을 도시한다. 이브루티닙 처치군은 비히클 또는 시클로스포린 군에 비하여 cGVHD 진행의 일부 외부 징후를 나타냈다. 패널 B는 체중, 자세, 코트 상태, 피부 상태 및 이동성을 포함한, Cooke et al.로부터 채택된 물리적 스코어링 시스템을 사용한 cGVHD 마우스 군의 분석을 나타낸다. 스코어링은 이식후 36일차에 수행하였다. 패널 C는 LP/J→C57BL/6 cGVHD 스코어링을 나타낸다. 각각의 카테고리: 코트 상태, 피부 상태, 체중, 자세, 이동성 및 생명력을 개별적으로 스코어링하고, 합하여 총 cGVHD 상태 스코어를 달성한다. 스코어는 처치 코호트의 정보를 알지 못하는 일관된 편견이 없는 관찰자에 의하여 매겼다. 패널 D는 HSCT후 39일차에 cGVHD 마우스 군의 영상을 제공한다. 패널 E는 cGVHD와 일치하는 피부 섬유증, 표피 증식, 혈청세포 (serocellular) 크러스팅, 미란 및 램프조직구성 침윤의 레벨을 나타내는 피부경화 피부 병변의 H&E 착색된 피부 생성의 화상을 제공한다.

도 2는 Treg가 이브루티닙에 의하여 억제되지 않는다는 것을 예시한다. 패널 A는 이브루티닙 (25 mg/kg/일) 또는 비히클로 9 주 동안 처치한 C57BL/6 마우스에서의 FoxP3+ CD4+ 세포의 플롯을 제공한다. FoxP3+ CD4+ 세포 비율은 말초 혈액에 대한 흐름 세포측정법에 의하여 분석하였다. 스튜던트(Student) T-테스트는 2개의 군 사이에 유의적인 차이가 없다는 것을 나타낸다. 패널 B는 다양한 반응자: 억제인자 비에 대한 CD8 T 세포 분열 지수의 플롯을 제공한다. 정제된 CD4+CD25hiCD127dim CD49d-FoxP3+ Treg를 1 μM 이브루티닙 또는 비히클로 사전처치하고, CFSE-표지된 자가 CD8+ 반응자 세포와 제시된 비에서 혼합한다. 항-CD3/CD28/CD2 자극 비드를 첨가하고, 자극은 6 일후 CFSE 희석 계산된 분열 지수에 의하여 평가하였다. 음성 대조 웰은 자극 비드를 함유하지 않았다. n=7; 오차 바아: s.e.m.

도 3은 Th2 면역이 이브루티닙에 의하여 억제된 것을 예시한다. 패널 A는 이브루티닙으로 사전처치하고, 항-CD3/항-CD28로 자극하여 유래하는 IL4 (흰색 바아 n=6) 및 IFNγ (검은색 바아 n=9) CD4+ 세포의 정규화된 세포 내 염색 분석의 플롯을 제공한다. 오차 바아=s.e.m. 패널 B는 흡음에 의하여 이브루티닙 (25 mg/kg/일) (n=12) 또는 비히클 (n=13) 투여의 연속 7 개월후 8 개월령의 C57BL/6 E μ TCL1 마우스의 혈장 IgG1 (Th2) 및 IgG2c (Th1) 서브이소타입 분석의 플롯을 제공한다.

도 4는 Th17 면역이 이브루티닙에 의하여 억제된 것을 예시한다. Th17 세포는 CXCR3-CD4+CCL6+ 분리를 사용한 새로 분리한 건강한 공여자 PBMC로부터 자기 농축되었다. 농축 세포를 이브루티닙 또는 비히클로 30 분 동안 처리한 후 휴약기를 두었다. 세포를 GOLGISTOP 단백질 수송 억제제를 사용하여 항-CD3 및 항-CD28로 12 시간 동안 자극하였다. IL17 생성 세포는 총 살아있는 CD4+ T-세포의 비율로서 정량화하고, 최종 비율을 DMSO 군에 대하여 정규화하였다. n=3; 오차 바아: s.e.m.

도 5는 이브루티닙이 cGVHD 자가면역 동반증상 및 진행을 억제한다는 것을 예시한다. 패널 A는 체중, 자세, 생명력, 이동성, 코트 및 피부를 포함하는 cGVHD 외부 계량의 주간 맹검 분석의 플롯을 제공한다. 모든 cGVHD 스코어는 처치 개시일 (25일차)에서의 개별적인 스코어에 대하여 교정하였다. 패널 B는 cGVHD 무진행 생존율의 카

플란 메이어(Kaplan Meier) 플롯을 제공한다. 진행은 25일차 cGVHD 스코어에서의 >2 포인트 증가로서 정의된다.
*=p<0.01 오차 바이=s.e.m.

도 6은 이브루티닙 요법이 cGVHD의 T-세포 의존성 모델에서의 내부 장기의 자가면역 침윤과 싸우는 것을 예시한다. 패널 A는 HSCT후 125일차에 죽인 마우스로부터의 H&E, B220 또는 CD3 염색된 폐 및 신장 조직의 대표적인 20배 화상을 도시한다. 화상은 동물 코호트에 대하여 아무것도 모르는 숙련된 수의과 병리학자에 의하여 촬영하였다. 패널 B는 cGVHD 코호트로부터 얻은 H&E 염색된 폐 조직의 맹검 병리학적 분석을 나타낸다. 림프조직구성 침윤은 각각의 동물에 대하여 0-4 등급으로 매겼다. 패널 C는 cGVHD 코호트로부터 얻은 H&E 염색된 간 조직의 맹검 병리학 분석을 나타낸다. 간문 간염 및 혈관염은 각각의 동물에 대하여 0-4 등급으로 매겼다. 패널 D는 연속된 이브루티닙 요법으로부터의 지속된 잇점을 결정하기 위한 독립적 실험으로 cGVHD 무진행 생존율의 카플란-메이어 플롯을 나타낸다. 실험 과정 중에, 이브루티닙 (25일차 내지 60일차) 코호트에서 동물로부터 60일차에 이브루티닙은 제외시켰다. **P<0.001.

도 7은 이브루티닙은 활성 cGVHD를 갖는 환자로부터 T-세포 및 B-세포의 활성화를 제한한다는 것을 예시한다. 원발성 CD4+ T-세포는 1 μM 이브루티닙 (또는 DMSO)으로 사전처치한 활성 cGVHD를 갖는 환자로부터 분리하고, 항-CD3을 사용하여 6 시간 동안 자극하였다. 패널 A는 각각의 환자에 대한 CD69+ CD4+ T-세포 비율을 도시하는 그래프를 나타낸다. "*"는 p<0.05를 나타낸다. 패널 B는 1 μM 이브루티닙 (또는 DMSO)으로 사전처치하고, 항-IgM을 사용하여 45 분 동안 자극시킨, cGVHD를 갖는 환자로부터 분리한 B-세포에서의 BTK, ERK 및 PLC γ 2의 면역불활 분석의 화상을 나타낸다. 데이터는 3명의 별도의 환자에서의 3회 실험의 대표값이다.

도 8은 구인두 만성 GVHD와 함께 난치성 CLL을 갖는 동종 HCT 이식후 환자의 이브루티닙 (PCI-32765) 치료의 임상 실험을 예시한다. CLL 최소 잔존 질환 (MRD) 및 혈액 CD3+ T 세포 공여자 키메라증은 allo-HCT 이식 후 시간 경과에 따라 나타난다. 공여자 림프구 주입 (DLI) 및 이브루티닙 치료 개시를 나타낸다 (예시의 치료 프로토콜의 경우 실시예 5 참조).

도 9는 동종이식 및 OVA 트랜스체닉 마우스와 교차된 AML의 설치류 모델에서 이브루티닙, 시클로스포린 또는 비히클 (도면에 나타낸 바와 같음)을 사용한 치료 후 재발 및 급성 GVHD로 인한 사망의 플롯을 도시한다.

도 10의 패널 A-E는 >1 년 동안 이브루티닙 치료를 받은 2명의 환자에 대한 절대 림프구 수 (ALC)에서의 변화율을 나타내는 플롯을 도시한다. SPN=스탠퍼드(Stanford) 환자수 (패널 A); 이브루티닙의 개시후 4명의 환자에 대한 LN 적경의 곱의 합 (SPD)으로 보고한 바와 같은 LN 크기에서의 감소율 (패널 B); 환자 SPN 3975에 대하여 제시된 CLL MRD (WBC의 비율로서 보고함) 및 혈액 공여자 CD3 T 세포 레벨 (패널 C); IgH HTS에 의하여 측정시 환자 SPN 3975에 대한 총 PBMC의 비율로서 B 세포 (CLL 클론 제외) (패널 D); allo-HCT후 상이한 시점 (D=일차)에서 환자 SPN 3975에 대한 총 IgH 분자 및 독특한 IgH 클론 수 (패널 E)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046]

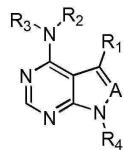
발명의 상세한 설명

[0047]

일부 실시양태에서, 본원에는 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제 화합물)을 투여하는 것을 포함하는, 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에는 치료적 유효량의 하기 구조를 갖는 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하는, 세포 이식을 필요로 하는 환자에서의 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 개시되어 있다:

[0048]

<화학식 A>



[0049]

상기 화학식에서,

[0050]

A는 N이고;

[0051]

R1은 페닐-0-페닐 또는 페닐-S-페닐이며;

[0053] R_2 및 R_3 은 독립적으로 H이며;

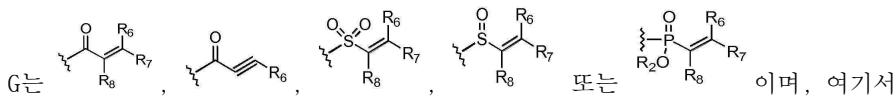
[0054] R_4 는 L_3-X-L_4-G 이며, 여기서

[0055] L_3 은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알키닐이며;

[0056] X 는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $S-(=O)-$, $S-(=O)_2-$, $-NH-$, $-NR_9-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NR_9C(O)-$, $-C(O)NR_9-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)NR_9-$, $-NR_9S(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)NR_9-$, $-NR_9C(O)O-$, $-CH=NO-$, $-ON=CH-$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}-$, 헤테로아릴-, 아릴-, $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}-$, $-NR_{10}C(=NR_{11})-$, $-C(=NR_{11})NR_{10}-$, $-OC(=NR_{11})-$ 또는 $-C(=NR_{11})O-$ 이며;

[0057] L_4 는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0058] 또는 L_3 , X 및 L_4 는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;



[0060] R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 할로겐, CN, OH, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며;

[0061] 각각의 R_9 는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0062] 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는

[0063] 2개의 R_{10} 기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

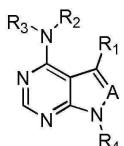
[0064] R_{10} 및 R_{11} 은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는 각각의 R_{11} 은 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L_3 , X 및 L_4 는 함께 취해져 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 피페리딘 기이다. 일부 실

시양태에서, G 는 또는 이며. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 1-[$(3R)$ -3-[4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렙투주맙, 벤다무스틴, 보르테조맙, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 팍리탁셀, 펜토스타

틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시룰리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 화학식 A의 화합물은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 HLA-미스매치된 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 림프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 이브루티닙이다.

[0065] 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위하여 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포를 투여하는 것을 포함하며, 치료적 유효량의 하기 구조의 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자의 치료 방법이 개시되어 있다:

[0066] <화학식 A>



[0067]

[0068] 상기 화학식에서,

[0069] A는 N이고;

[0070] R₁은 폐닐-O-폐닐 또는 폐닐-S-폐닐이며;

[0071] R₂ 및 R₃은 독립적으로 H이며;

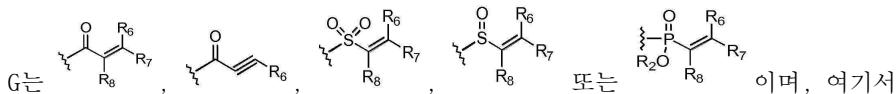
[0072] R_4 는 L_3-X-L_4-G 이며, 여기서

[0073] L_3 은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알키닐이며;

[0074] X 는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $S-(=O)-$, $S-(=O)_2-$, $-NH-$, $-NR_9-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NR_9C(O)-$, $-C(O)NR_9-$, $S-(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $S-(=O)_2NR_9-$, $-NR_9S(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)NR_9-$, $-NR_9C(O)O-$, $-CH=NO-$, $-ON=CH-$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}-$, 헤테로아릴-, 아릴-, $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}-$, $-NR_{10}C(=NR_{11})-$, $-C(=NR_{11})NR_{10}-$, $-OC(=NR_{11})-$ 또는 $-C(=NR_{11})O-$ 이며;

[0075] L_4 는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0076] 또는 L_3 , X 및 L_4 는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;



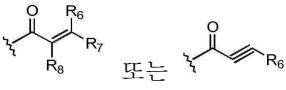
[0078] R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 할로겐, CN, OH, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며;

[0079] 각각의 R_9 는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0080] 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는

[0081] 2개의 R_{10} 기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0082] R_{10} 및 R_{11} 은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0083] 각각의 R_{11} 은 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L_3 , X 및 L_4 는 함께 취해져 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 피페리딘 기이다. 일부 실시양태에서, G 는 

페리딘 기이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렌투주맙, 벤다무스틴, 보르테조닙, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 팍리탁셀, 펜토스타틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시롤리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렌투주맙이다. 일부 실시양태에서,

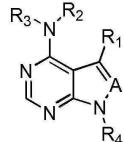
항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 화학식 A의 화합물은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 림프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 이브루티닙이다.

[0084]

일부 실시양태에서, 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생을 예방하거나 또는 GVHD 발생의 중증도를 감소시키기 위한 하기 구조를 갖는 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다:

[0085]

<화학식 A>



[0086]

상기 화학식에서,

[0087]

A는 N이고;

[0088]

R₁은 폐닐-O-폐닐 또는 폐닐-S-폐닐이며;

[0089]

R₂ 및 R₃은 독립적으로 H이며;

[0090]

R₄는 L₃-X-L₄-G이며, 여기서

[0091]

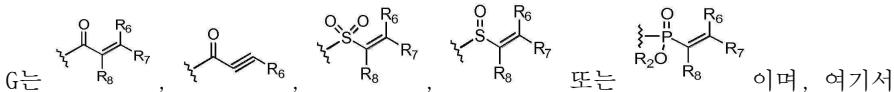
L₃은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로

알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알키닐이며;

[0093] X는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, S-(=O)-, S-(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, 헤테로아릴-, 아릴-, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- 또는 -C(=NR₁₁)O-이며;

[0094] L₄는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0095] 또는 L₃, X 및 L₄는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;



[0097] R₆, R₇ 및 R₈은 H, 할로겐, CN, OH, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며;

[0098] 각각의 R₉는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0099] 각각의 R₁₀은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는

[0100] 2개의 R₁₀기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

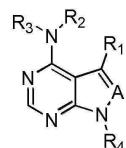
[0101] R₁₀ 및 R₁₁은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는 각각의 R₁₁은 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L₃, X 및 L₄는 함께 취해져 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 피페리딘 기이다. 일부 실

시양태에서, G는 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 또는 난치성 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알레пт주맙, 벤다무스틴, 보르테조맙, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁센, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 팍리탁센, 펜토스탄, 프레드니손, 리툭시맙, 템시클리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알레пт주맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반

응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 피부경화 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 HLA-미스매치된 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 기타 예방제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 환자는 공여자 림프구 주입 (DLI)을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자는 2종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 림프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 이브루티닙이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위하여 환자를 치료하기 위한 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포와 함께 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다:

[0103] <화학식 A>



[0104]

[0105] 상기 화학식에서,

[0106] A는 N이고;

[0107] R₁은 폐닐-O-폐닐 또는 폐닐-S-폐닐이며;

[0108] R₂ 및 R₃은 독립적으로 H이며;

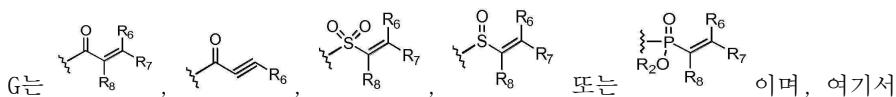
[0109] R_4 는 L_3-X-L_4-G 이며, 여기서

[0110] L_3 은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알키닐이며;

[0111] X 는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $S-(=O)-$, $S-(=O)_2-$, $-NH-$, $-NR_9-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NR_9C(O)-$, $-C(O)NR_9-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_9-$, $-NR_9S(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)NR_9-$, $-NR_9C(O)O-$, $-CH=NO-$, $-ON=CH-$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}-$, 헤테로아릴-, 아릴-, $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}-$, $-NR_{10}C(=NR_{11})-$, $-C(=NR_{11})NR_{10}-$, $-OC(=NR_{11})-$ 또는 $-C(=NR_{11})O-$ 이며;

[0112] L_4 는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0113] 또는 L_3 , X 및 L_4 는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;



[0115] R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 할로겐, CN, OH, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며;

[0116] 각각의 R_9 는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0117] 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는

[0118] 2개의 R_{10} 기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0119] R_{10} 및 R_{11} 은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0120] 각각의 R_{11} 은 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L_3 , X 및 L_4 는 함께 취해져 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 피페리딘 기이다. 일부 실시양태에서, G 는

페리딘 기이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 또는 난치성 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙, 벤다무스틴, 보르테조닙, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 엑사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 팍리탁셀, 펜토스타틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시룰리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙이다. 일부 실시양태에서,

항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 세포 이식은 조혈 세포 이식이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 시클로스포린-내성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 난치성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 케양성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 HLA-미스매치된 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 약 40 mg/일, 약 140 mg/일, 약 280 mg/일, 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 기타 예방제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 120일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1일차 내지 약 1,000일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 시클로스포린 (CSA), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF) 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 환자는 공여자 런프구 주입 (DLI)을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자는 2종 이상의 DLI를 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 런프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 런프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, 화학식 A의 화합물)은 이브루티닙이다.

[0121] 특정 용어

[0122] 상기 일반적인 기재 및 하기 상세한 설명은 단지 예시 및 설명을 위한 것이며, 임의의 청구된 보호받고자 하는 사항을 한정하지 않는 것으로 이해하여야 한다. 본원에서, 단수형의 사용은 구체적으로 다른 의미로 명시하지 않는다면 복수형을 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이 단수 형태 하나의 ("a", "an") 및 상기("the")는 명백하게 다른 의미로 나타내지 않을 경우 복수형 지시대상을 포함한다는 점에 유의하여야 한다. 본원에서, "또는"의 사용은 다른 의미로 명시하지 않는다면 "및/또는"을 의미한다. 게다가, 용어 "포함하는"뿐 아니라, 기타 형태, 예컨대 "포함하다", "포함한" 및 "포함된"의 사용은 제한되지 않는다.

[0123] 본원에서 사용된 바와 같이, "ACK" 및 "접근 가능한 시스테인 키나제"는 동의어이다. 이들은 접근 가능한 시스테인 잔기를 갖는 키나제를 의미한다. ACK로는 BTK, ITK, Bmx/ETK, TEC, EFGR, HER4, HER4, LCK, BLK, C-src, FGR, Fyn, HCK, Lyn, YES, ABL, Brk, CSK, FER, JAK3, SYK를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, ACK는 TEC 과 키나제이다. 일부 실시양태에서, ACK는 HER4이다. 일부 실시양태에서, ACK는 BTK이다. 일부 실시양태에서, ACK는 ITK이다.

[0124] 본원에서 사용된 바와 같이, "향상"은 화합물 또는 조성물의 투여에 기인할 수 있거나 또는 이와 관련될 수 있

는 임의의, 중증도의 경감, 개시의 지연, 성장의 서행화, 전이의 서행화 또는 HER2-증폭된 유방암의 기간의 단축, 영구적이거나 또는 일시적이건 간에, 지속적 또는 일과적인 것을 지칭한다.

[0125] 용어 "브루톤 티로신 키나제"는 본원에서 사용된 바와 같이 예를 들면 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같은 호모 사피엔스로부터의 브루톤 티로신 키나제 (진뱅크(GenBank) 수탁 번호 NP_000052)를 지칭한다.

[0126] 용어 "브루톤 티로신 키나제 동족체"는 본원에서 사용된 바와 같이 브루톤 티로신 키나제의 오르토로그 (orthologs), 예를 들면 마우스 (진뱅크 수탁 번호 AAB47246), 개 (진뱅크 수탁 번호 XP_549139), 래트 (진뱅크 수탁 번호 NP_001007799), 닭 (진뱅크 수탁 번호 NP_989564) 또는 지브라 피쉬 (진뱅크 수탁 번호 XP_698117) 및, 브루톤 티로신 키나제의 하나 이상의 기질 (예, 아미노산 서열 "AVLESEELYSSARQ" 서열 번호 1을 갖는 웨티드 기질)에 대한 키나제 활성을 나타내는 상기 중 임의의 것의 융합 단백질로부터의 오르토로그를 지칭한다.

[0127] 또한 ERBB4로 공지되어 있으며, 또한 "V-erb-a 적모구성 백혈병 바이러스 종양유전자 동족체 4"로 공지된 용어 "HER4"는 (a) 표피 성장 인자 수용체 아파의 구성원인 수용체 티로신 키나제를 인코딩하는 핵산 서열 또는 (b) 그의 단백질을 의미한다. 사람 HER4 유전자를 포함하는 핵산 서열의 경우 진뱅크 수탁 번호 NM_001042599를 참조한다. 사람 HER4 단백질을 포함하는 아미노산 서열의 경우 진뱅크 수탁 번호 NP_001036064를 참조한다.

[0128] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "상동성 시스테인"은 본원에서 정의된 바와 같은 브루톤 티로신 키나제의 시스테인 481의 것과 상동성인 서열 위치에서 발견되는 시스테인 잔기를 지칭한다. 예를 들면, 시스테인 482는 브루톤 티로신 키나제의 래트 오르토로그의 상동성 시스테인이며; 시스테인 479는 닭 오르토로그의 상동성 시스테인이며; 시스테인 481은 지브라 피쉬 오르토로그에서 상동성 시스테인이다. 또 다른 예에서, 브루톤 티로신과 관련된 Tec 키나제 과 구성원인 TXK의 상동성 시스테인은 Cys 350이다.

[0129] 용어 "비가역적 BTK 억제제"는 본원에서 사용된 바와 같이 BTK의 아미노산 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 BTK의 억제제를 지칭한다. 한 실시양태에서, BTK의 비가역적 억제제는 BTK의 Cys 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있으며; 특정한 실시양태에서, 비가역적 억제제는 도 7에 도시한 바와 같이 BTK의 Cys 481 잔기 (또는 그의 동족체) 또는 또 다른 티로신 키나제의 상동성 해당 위치에서 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있다.

[0130] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "pERK"는 시판 중인 포스포-특이성 항체에 의하여 검출시 (예를 들면 셀 시그널링 테크놀로지즈(Cell Signaling Technologies) #4377) Thr202/Tyr 204에서 인산화된 ERK1 및 ERK2를 지칭한다.

[0131] 용어 "개체", "환자" 및 "대상체"는 번갈아 사용된다. 이러한 용어는 치료 또는 관찰의 목적인 포유동물 (예, 사람)을 지칭한다. 그러한 용어는 개업 의사 (예, 내과 의사, 내과 의사의 보조자, 간호사, 잡역부 또는 호스피스 간병인)의 감독을 필요로 하는 것으로 간주하여서는 안된다.

[0132] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 GVHD의 중증도의 경감, GVHD의 개시의 지연, GVHD의 퇴행의 야기, GVHD에 의하여 야기되는 병태의 완화 또는 GVHD로부터 초래하는 증상의 중단을 포함한다. 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적 및/또는 치료적 처치를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0133] 본원에서 사용된 바와 같이, 구강내 GVHD는 구강, 구인두, 인두 또는 식도 부위에서의 GVHD의 국소 발현을 지칭한다.

이식편 대 숙주 질환

[0135] 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 조혈 세포 이식을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 환자는 말초 혈액 줄기 세포 이식을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 이식을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 세포 이식의 투여 전 ACK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 세포 이식의 투여 후 ACK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 세포 이식의 투여와 동시에 ACK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 급성 GVHD 중 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 만성 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. GVHD의 예시의 증상으로는 피부 발진 또는 피부에서의 붉은 부위, 부푼 피부, 수포, 피부의 비후 또는 당김, 피부 및/또는 눈의 황변, 비정상적인 혈액 테스트 결과, 구역, 구토, 설사, 복부

종창, 복부 경련, 눈의 증가된 건조증 또는 자극, 시력 변화, 구강 건조증, 구강내의 흰반점, 양념 맛이 강한 음식에 대한 통증 또는 민감성, 숨가쁨, 심kick 곤란, 삼킴시 통증, 체중 감소, 피로, 근육 약화, 근육 통증, 증가된 배뇨 빈도, 배뇨시 작열감 또는 출혈, 질 건조증 또는 조임 또는 음경 기능이상을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0136] 일부 실시양태에서, 환자는 구강내 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 급성 구강내 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자는 만성 구강내 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 구강내 GVHD의 예시의 증상으로는 구강 조직 염증, 구강 건조증, 반점 또는 일반적인 점막 홍반, 구강 점막 및 입술에서의 백색 선 또는 구진, 점막 미란-표피탈락-궤양, 양념 맛이 강한 음식에 대한 통증 또는 민감성, 심kick 곤란, 삼킴시 통증, 인두-식도 협착, 입안마름증, 편평 태선, 불량한 식파 조절, 인두 유지, 지나친 점막 분비, 구강 조직 염증 및 궤양을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 난치성 GVHD를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 망상 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 미란성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 궤양성 구강내 GVHD이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 환자는 스테로이드 내성 GVHD를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 내성 GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 내성 GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 시클로스포린-내성 GVHD를 앓고 있다.

[0138] 본원에는 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 환자는 말초 혈액 줄기 세포 이식을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 이식을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 줄기 세포 이식의 투여 이전에 ACK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 줄기 세포 이식의 투여 이후에 ACK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물은 줄기 세포 이식의 투여와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포의 투여 이전에, 이후에 또는 동시에 투여된다.

[0139] 추가로, 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위하여 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포를 투여하는 것을 포함하며, 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙)은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포의 투여 이전에, 이후에 또는 동시에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자의 치료 방법이 기재되어 있다.

[0140] 중식성 혈액 장애, 예컨대 백혈병, 림프종 및 골수종의 치료는 일반적으로 화학요법 및/또는 방사선 요법 중 하나 이상의 형태를 포함한다. 이러한 처치는 악성 세포를 파괴하지만, 또한 건강한 혈액 세포도 파괴한다. 동종 조혈 세포 이식은 예를 들면 B-세포 및 T-세포 악성종양을 비롯한 다수의 혈액암의 치료를 위한 효과적인 요법이다. 동종 조혈 세포 이식에서, 관련되지 않거나 또는 관련된 (그러나, 일란성 쌍생아는 아닌) 공여자로부터의 골수 (또는 일부 경우에서 말초 혈액)는 암 환자에서 파괴된 건강한 혈액 세포를 대체하는데 사용된다. 골수 (또는 말초 혈액)는 혈액 중에서 존재하는 상이한 세포 유형 (예, 적혈구, 식세포, 혈소판 및 림프구) 모두에 대하여 전구체인 줄기 세포를 함유한다. 동종 조혈 세포 이식은 복원 효과 및 치유 효과 둘다를 갖는 것으로 알려져 있다. 복원 효과는 줄기 세포가 혈액의 세포성 성분을 재증식시키는 능력으로부터 유래한다. 동종 조혈 세포 이식의 치유 효과는 대개는 이식편-대-백혈병 (GVL) 효과로부터 유래한다. 공여자로부터의 이식된 조혈 세포 (구체적으로 T 림프구)는 암 세포를 공격하여 치료의 기타 형태의 억제 효과를 향상시킨다. 본질적으로, GVL 효과는 이식으로부터 유래하는 혈액 세포에 의하여 암 세포에 대한 공격을 포함하여 이식후 악성종양이 되돌아올 가능성을 적게 한다. GVL 효과의 조절은 GVHD로의 GVL 효과의 확대를 방지한다. 종양 (이식편-대 종양)에 대한 유사한 효과도 또한 공지되어 있다.

[0141] 동종 조혈 세포 이식은 종종 환자에게 독성이다. 이러한 독성은 동종 BMT의 흔한 치사 합병증인 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)으로부터 GVL 또는 GVT 효과의 해리에서의 곤란성으로부터 유래한다.

[0142] GVHD는 동종 조혈 세포 이식 (HCT)의 주요 합병증이다. GVHD는 조직적합을 인지하는 공여자 이식편에서 T 세포에 의하여 개시된 염증성 질환이며, 숙주 및 GVHD의 기타 조직 항원은 각종 작동 세포 및 염증성 시토kin에 의하여 매개된다. GVHD는 급성 및 만성 형태 둘다로 존재한다. 가장 흔한 대증 기관은 구강 및 구인두 부위를 비롯한 피부, 간 및 위장관이다. GVHD는 기타 기관, 예컨대 폐를 포함할 수 있다. GVHD의 치료는 일반적으로 50-75% 만이 성공적이며; 환자의 나머지는 일반적으로 살지 못한다. 이러한 면역 매개 병태의 위험 및 중증도는 숙주

및 조혈 세포 공여자 사이의 미스매치 정도와 직접 관련되어 있다. 예를 들면 GVHD는 사람 백혈구 항원 (HLA)-매치된 형제자매 골수의 수용자의 30% 이하, HLA-매치된 비관계 공여자 골수의 수용자의 60% 이하, HLA-미스매치된 골수의 수용자의 더 높은 비율로 발생된다. 온화한 장 GVHD를 갖는 환자는 식욕부진, 구역, 구토, 복통 및 설사로 나타나는 반면, 심각한 GVHD를 갖는 환자는 이들 증상에 의하여 장애를 초래하게 된다. 치료하지 않을 경우, 장 GVHD의 증상은 지속되며, 종종 진행되며; 자연스러운 진정은 드물게 된다. 그의 가장 심각한 형태에서, GVHD는 괴사, 흔하게는 치명적인 병태인 장 점막의 대부분의 상피 세포의 탈락을 초래한다. 급성 GVHD의 증상은 일반적으로 이식 100일 이내에 존재한다. 만성 GVHD의 증상은 일반적으로 동종 HCT 후 3년 이내로 다소 늦게 존재하며, 종종 급성 GVHD의 이력에 의하여 진행된다.

[0143] GVHD의 경구 발현은 급성 GVHD (aGVHD) 및 만성 GVHD (cGVHD) 모두에서 나타난다. 경구 관여는 aGVHD 환자의 경우 33% 내지 75% 범위이며, cGVHD 환자의 경우 약 80% 이하이다. 타액선의 관여는 구강 점막의 건조증을 야기할 수 있으며, 구강 통증이 처음으로 나타나는 증상일 수 있다. GVHD에서의 구강 병변은 외관이 태선모양 또는 루푸스-유사일 수 있다. aGVHD의 구강 발견은 고통스러운 박리성, 홍반성 및 궤양 점막 병변을 포함한다. cGVHD에서, 이들은 홍반 및 궤양과 관련된 태선모양이며; 추가로, 이들은 입안마름증 및 진행성 타액선 위축증을 특징으로 하는 건조 증후군과 관련될 수 있다. 구강 합병증은 점막 변화로 인한 통증, 변경되거나 또는 감소된 미각을 포함하며, 언어, 연하 및 구강 보철 (존재하는 경우)의 사용에 잠재적 영향을 미칠 수 있다. 특히 칸디다(Candida) 종으로 인한 구강 감염 및 치아 광물질 제거 및 충치도 또한 발생될 수 있다. cGVHD 구강 발현은 구강 섭취의 불편 및 손상으로 인하여 영양실조 및 증가된 이환율을 초래하여 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미칠 수 있다.

[0144] 구강 cGVHD의 통상적인 관리는 적절한 구강 위생과 조합된 전신 면역억제 요법 및 국소 스테로이드의 적절한 사용으로 이루어진다. 그러나, 가장 심각한 임상적 발견으로서 구강 cGVHD 환자의 경우, 전신 면역억제제의 사용은 수반되는 전신 합병증을 갖는 숙주의 면역억제를 초래할 수 있다. 게다가, 일부 환자는 최대 투여량의 전신 면역억제제를 사용하여도 상당한 및 난치성 구강 합병증을 경험한다.

[0145] 구강내 GVHD의 제1선 요법은 대부분 본래 시클로스포린 및 스테로이드로 이루어진 전신성이다. cGVHD에 대한 가장 흔한 구제 치료는 탈리도미드, 타크롤리무스, 미코페놀레이트 모페틸, 캄파쓰(Campath)-1e에 의한 T 세포 결핍 및 광요법이다. 구강내 GVHD는 종종 통상의 치료에 대하여서는 난치성이므로, 상호보충 국소 치료가 요구된다. 구강내 GVHD에 대한 국소 치료, 예컨대 임시적인 행굼, 국소 면역억제제, 탈리도미드, 레티노이드 및 광요법에 여러 물질이 통상적으로 사용된다.

[0146] 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 조혈 세포 이식을 필요로 한다. 추가로, 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포를 투여하는 것을 포함하며, 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙)은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 상기 환자의 치료 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다. 일부 실시양태에서, 환자는 고 위험 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 17p 염색체 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 골수 생검에 의하여 측정시 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 CLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 사전 항암제를 수용하였다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙, 벤다무스틴, 보르테조립, CAL-101, 클로람부실, 시클로포스파미드, 텍사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 엔도스타티네베롤리무스, 에토포시드, 플루다라빈, 포스타마티닙, 히드록시다우노루비신, 이브리투모맙, 이포스파미드, 레날리도미드, 메살라진, 오파투무맙, 꽈리탁셀, 펜토스타틴, 프레드니손, 리툭시맙, 템시롤리무스, 탈리도미드, 토시투모맙, 빙크리스틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 리툭시맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 알렘투주맙이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙 (OFAR)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된

화합물은 환자의 혈액 중 암세포의 수를 감소 또는 배제시키기에 충분한 이식편-대-백혈병 (GVL) 반응을 유지하면서 GVHD를 예방 또는 감소시킨다. 일부 실시양태에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GVHD는 만성 GVHD이다. 일부 실시양태에서, GHVD는 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 구강인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 인두 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 식도 부위의 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 급성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 구강내 GVHD는 만성 구강내 GVHD이다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 갖거나 또는 수용할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ACK 억제제 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ACK 억제제 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ACK 억제제 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 HLA-미스매치된 조혈 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, 환자는 비관계 공여자 조혈 줄기 세포, 제대 정맥 조혈 줄기 세포 또는 말초 혈액 줄기 세포를 수용하기 위한 후보이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ACK 억제제 화합물은 구강내 GVHD의 하나 이상의 증상을 나타내는 환자에게 차후에 투여되며, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 환자에게 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 공여자 림프구 주입은 초기 줄기 세포 공여자로부터의 CD3+ 림프구를 주입하는 혈액 세포 주입이며, 이식후 항-종양 면역 반응을 증가시키거나 또는 공여자 줄기 세포가 이식편화된 것을 유지하는 것을 확인한다. 이를 공여된 백혈구는 암 세포를 인식 및 파괴할 수 있는 면역계의 세포를 함유한다. 일부 실시양태에서, 요법은 이식편-대-종양 효과 (GVT)에 의하여 환자의 암의 진정을 유도한다. 일부 실시양태에서, 공여자 T-세포는 잔류 암 세포의 성장을 공격 및 조절하여 GVT 효과를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, DLI는 CD3+ 림프구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 1종 이상의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 투여한다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 동종 골수 또는 조혈 줄기 세포 이식 후 DLI 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 이브루티닙이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 환자는 비-호지킨 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 호지킨 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 소포 림프종 (FL), 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 종자 중심 미만성 거대 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 원발성 종격 B-세포 림프종 (PMBL), 버킷 림프종, 면역모세포 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), B 세포 전림프구 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 주변 영역 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외 주변 영역 B 세포 림프종, 결절 주변 영역 B 세포 림프종, 종격 (흉선) 거대 B 세포 림프종, 맥관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종 또는 림프종모양 육아종증이다. 일부 실시양태에서, 환자는 T-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, T-세포 악성종양은 다른 의미로 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종 (PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모세포성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL), 모세포 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프모구 림프종, 비강 NK/T-세포 림프종 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 다발성 골수종을 갖는다.

[0149] 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 또는 난치성 혈액학적 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 재발성 또는 난치성 혈액학적 암은 백혈병, 림프종 또는 골수종이다. 일부 실시양태에서, 재발성 또는 난치성 혈액학적 암은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 재발성 또는 난치성 혈액학적 암은 호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 재발성 또는 난치성 혈액학적 암은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 소포 림프종 (FL), 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 종자 중심 미만성 거대 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 원발성 종격 B-세포 림프종 (PMBL), 버킷 림프종, 면역모세포 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), B 세포 전림프구 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 주변 영역 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외 주변 영역 B 세포 림프종, 결절 주변 영역 B 세포 림프종, 종격 (흉선) 거대 B 세포 림프종, 맥관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종 또는 림프종모양 육아종증이다. 일부 실시양태에서, 재발성 또는 난치성 혈액학적 암은 T-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, T-세포 악성종양은 다른 의미로 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종 (PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모세포

성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL), 모세포 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-엘타 T-세포 림프종, 림프모구 림프종, 비강 NK/T-세포 림프종 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 재발성 또는 난치성 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 B-세포 악성종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 재발성 또는 난치성 CLL이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 환자는 혈액학적 암의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 B-세포 악성종양의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 백혈병, 림프종 또는 골수종의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비정상 B-세포 기능, 비정상 B-세포 크기 또는 형상, 비정상 B-세포수, 피로, 열, 도한, 빈번한 감염, 림프절 종대, 창백, 빈혈, 쉬운 출혈 또는 타박상, 식욕 부진, 체중 감소, 골 또는 관절 통증, 두통 및 점상출혈을 비롯한 하나 이상의 증상을 나타내지만, 이에 한정되지 않는다.

[0151] 일부 실시양태에서, 대상체는 고 위험 암 재발을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체로는 포유동물, 예컨대 사람, 비-사람 영장류, 마우스, 래트, 토끼, 염소, 개, 고양이 또는 소를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 사람이다. 일부 실시양태에서, 고 위험 암 재발은 바이오마커의 발현 또는 존재를 기준으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PMSB1 P11A G/C 이형접합체, CD68, 시토킨 신호전달 1의 억제인자 (SOCS1), LIM 도메인 단독(only) 2 (LM02), CD137 또는 그의 조합을 들 수 있다.

조합 요법

[0153] 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙) 및 임의의 추가적인 치료제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재된다. 추가로, 본원에는 결과적으로 발생된 구강 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화와 함께 골수 매개 질환의 완화를 위하여 개체에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙) 및 추가적인 치료제를 포함하는 조성물을 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에, 이후에 또는 동시에 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 추가적인 요법, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 체외 광영동 또는 중간엽 줄기 세포 또는 공여자 림프구의 주입을 투여한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-GVHD 치료제이다. 일부 실시양태에서, 항-GVHD 치료제는 면역억제 약물이다. 일부 실시양태에서, 면역억제 약물은 시클로스포린, 타크롤리무스, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 코르티코스테로이드, 아자티오프린 또는 항흉선세포 글로불린 (ATG)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역억제 약물은 모노클로날 항체 (예를 들면 항-CD3, 항-CD5 및 항-IL-2 항체)이다. 일부 실시양태에서, 면역억제 약물은 만성 GVHD의 치료에 사용하기 위한 미코페놀레이트 모페틸, 알렘투주맙, 항흉선세포 글로불린 (ATG), 시클리무스, 타크롤리무스, 탈리도미드, 텍클리주맙, 인플릭시맙 또는 클로파지민이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 테니류킨 디프티톡스, 테피브로티드, 부데소니드, 벡클로메타손 디프로피오네이트 또는 펜토스타틴이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 IL-6 수용체 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 IL-6 수용체 항체이다.

[0156] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 TLR5 효능제이다.

[0157] 일부 실시양태에서, 환자는 추가적인 요법, 예컨대 중간엽 줄기 세포 또는 공여자 림프구의 체외 광영동 또는 주입을 겪는다.

[0158] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 국소 활성 코르티코스테로이드 (TAC)이다. 일부 실시양태에서, TAC는 벡클로메타손 디프로피오네이트, 알시메타손 디프로피오네이트, 부세도니드, 22S 부세소니드, 22R 부데소니드, 벡클로메타손-17-모노프로피오네이트, 베타메타손, 클로베타솔 프로피오네이트, 텍사메타손, 디플로라손 디아세테이트, 플루니솔리드, 플루오시노니드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 할시노시드, 모메타손 푸로에이트, 트리암지날론 아세토니드 또는 그의 조합이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 항진균제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 니스타틴, 클로트리마

졸, 암포테리신, 플루코나졸, 이트라코나졸 또는 그의 조합이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 타액분비 촉진제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 세비멜린, 필로카르핀, 베타네콜 또는 그의 조합이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 국소 마취제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 리도카인, 디클로닌, 데펜히드라민, 독세핀 또는 그의 조합이다.

[0162] 본원에 기재된 방법에서, 당업계에 공지된 화학요법, 생물요법, 면역억제 및 방사선요법을 위한 임의의 적절한 기법을 사용할 수 있다. 예를 들면 화학요법제는 대상체의 암 세포 또는 신생물 세포에 대한 중양세포붕괴 효과를 나타내는 임의의 물질일 수 있다. 예를 들면 화학요법제는 안트라사이클린, 알킬화제, 알킬 술포네이트, 아지리딘, 에틸렌이민, 메틸아민(methyhnalamine), 니트로겐 머스타드, 니트로소우레아, 항생제, 항대사물질, 엽산 유사체, 퓨린 유사체, 퍼리미딘 유사체, 효소, 포도필로톡신, 백금 함유제 또는 시토킨일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 화학요법제는 암 또는 신생물인 특정한 세포 유형에 대하여 효과적인 것으로 알려진 것이다. 일부 실시양태에서, 조혈 악성종양의 치료에 효과적인 화학요법제, 예컨대 티오텐파, 시스플라틴계 화합물 및 시클로포스파미드이다. 시토킨은 인터페론, G-CSF, 에리트로포이에틴, GM-CSF, 인터류킨, 부갑상선 호르몬 등을 포함한다. 생물요법제는 알렘투주맙, 리툭시맙, 베바시주맙, 혈관 차단제, 레날리도미드 등을 포함한다. 방사선민감제는 니코티노미드 등을 포함한다.

[0163] 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 프로테오솜 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 시토톡신, 토포이소마라제 억제제 또는 그의 조합으로부터 선택된 화학요법제 또는 생물학적 제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, CD22 억제제, Bc1-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, JAK 억제제 (예, 룩솔리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙 (셀잔즈(Xeljanz)), 에타네르셉트 (엔브렐(Enbrel)), GLPG0634, R256), 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항-TWEAK 항체, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제 (ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSD1 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로시클릭 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포 독성 콘쥬게이트, 항대사물질, p70S6K 억제제, 면역조정제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성화제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데히드로게나제 A (LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모킨 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수선 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, T 세포 수용체 억제제는 무로모납-CD3이다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 리툭시맙 (리툭산), 카르필조립, 플루다라빈, 시클로포스파미드, 빙크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메실라진, 탈리도미드, 레볼리미드, 레날리도미드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타마티닙, 팍리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 벤다무스틴, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조립, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세툭시맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에를로티닙, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 켘시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트 (글리벡(Gleevec)), 게피티닙, 에를로티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토트렉세이트, 옥살리플라틴, 팍리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙, 시풀류셀-T, 디술피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리도미드, 스피로시클릭 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복스아미드 아제티딘 화합물, 티오텐파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조테파, 카르보쿠온, 메투레데파 및 우레데파; 에틸레이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸멜라민; 클로르나파진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥시드 염산염; 노보비오신; 폐네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캐티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥터노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 폐플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린,

스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사산물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 폴록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로페오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세갈라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트伦; 에다트렉세이트; 테포스파미드; 테메콜신; 디아지쿠온; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레이; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라죽산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테뉴아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빙데신; 다카르바진; 마노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 시토신 아라비노시드; 탁소이드, 예를 들면 꽈리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 머캅토푸린; 메토트렉세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빙크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 세로다(Xeloda); 이반드로네이트; CPT1 1; 토포이소마라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 타목시펜, 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜 (파레스톤 (Fareston))을 비롯한 항-에스트로겐; 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263 (아빌라 쎄라푸틱스(Avila Therapeutics)/셀진 코포레이션(Celgene Corporation)), AVL-292 (아빌라 쎄라푸틱스/셀진 코포레이션), AVL-291 (아빌라 쎄라푸틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516 (브리스톨 마이어스 스큅(Bristol-Myers Squibb)), BMS-509744 (브리스톨 마이어스 스큅), CGI-1746 (씨지아이 파마((CGI Pharma)/길리어드 사이언시즈(Gilead Sciences)), CTA-056, GDC-0834 (진테크 (Genentech)), HY-11066 (또한, CTK4I17891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (오노 파마슈티칼스 컴파니, 리미티드((Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)), ONO-WG37 (오노 파마슈티칼스 컴파니, 리미티드), PLS-123 (베이징 대학교(Peking University)), RN486 (호프만-라 로슈 (Hoffmann-La Roche)), HM71224 (한미 약품 주식회사(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)) 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

- [0164] 추가적인 약물을 ACK 억제제와 함께 동시 투여할 경우, 추가의 약물 및 ACK 억제제는 동일한 약학적 조성물로 투여되지 않아야 하며, 임의로 상이한 물리적 및 화학적 특징으로 인하여 상이한 경로에 의하여 투여된다. 초기 투여는 예를 들면 기존의 프로토콜에 의하여 이루어지며, 그 후, 관찰된 효과에 기초하여 투여의 용량, 방식 및 투여 시간은 변경된다.
- [0165] 단지 예로서, ACK 억제제를 수용시 개체가 경험하는 부작용이 구역인 경우, 구토방지제를 ACK 억제제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다.
- [0166] 또는, 단지 예로서 본원에 기재된 ACK 억제제의 치료적 효능은 아주반트의 투여에 의하여 향상된다 (즉, 아주반트 그 자체는 최소의 치료 이득을 갖지만, 또 다른 치료제와 조합하여 환자에 대한 전체적인 치료 이득이 향상된다). 또는, 단지 예로서, 개체가 경험하는 이득은 본원에 기재된 ACK 억제제를 또한 치료적 이득을 갖는 또 다른 치료제 (또한 치료적 섭생을 포함함)와 함께 투여하여 증가된다. 임의의 경우에서, 치료되는 질환, 장애에도 불구하고, 환자가 경험하는 전체 이득은 일부 실시양태에서 단순히 2종의 치료제의 상가적 이득이거나 또는 기타 실시양태에서 환자는 상승적 이득을 경험한다.
- [0167] 사용된 화합물의 특정한 선택은 주치의의 진단 및 그의 환자 병태 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 의존할 것이다. 화합물은 임의로 장애의 성질, 환자 병태 및 사용된 화합물의 실제의 선택에 의존하여 동시에 (예, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여된다. 치료 프로토콜 중에 각각의 치료제의 투여의 순서 및 투여의 반복 횟수의 결정은 치료되는 질환 및 환자의 병태의 평가에 기초한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 치료적 유효 용량은 약물이 치료 조합에 사용시 변경된다. 조합 치료 섭생에 사용하기 위한 치료적 유효 용량의 약물 및 기타 약물의 실험에 의한 측정 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면 독성 부작용을 최소로 하기 위하여 메트로놈 투여, 즉 보다 빈번하며, 더 낮은 용량을 제공하는 것은 문헌에 널리 기재되어 있다. 조합 치료는 환자의 임상 관리를 돋기 위하여 다양한 시간에서 출발 및 중지하는 주기적 치료를 더 포함한다.

- [0169] 본원에 기재된 조합 요법의 경우, 동시 투여되는 화합물의 투여량은 물론 사용되는 동시-약물의 유형, 사용된 특정한 약물, 치료되는 장애 등에 의존하여 변경될 것이다. 게다가, 추가적인 치료제와 함께 동시 투여될 경우, 본원에 기재된 ACK 억제제는 추가의 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 순차적으로 투여될 경우, 주치의는 생물학적 활성제(들)와 조합하여 단백질 투여의 적절한 시퀀스를 결정할 것이다.
- [0170] 추가의 치료제 및 ACK 억제제를 동시 투여할 경우, 복수의 치료제는 단일의, 통일된 형태로 또는 복수의 형태로 (단지 예로서 단일 환제로서 또는 2개의 별개의 환제로서) 임의로 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제 중 하나는 복수의 투여량으로 제시되거나 또는 둘다는 복수의 투여량으로서 제시된다. 동시가 아닌 경우, 복수의 투여 사이의 타이밍은 대략 0 초과의 주로부터 약 4 주 미만이다. 게다가, 조합 방법, 조성물 및 제제는 단 2종의 약물의 사용으로 한정되지 않으며, 복수의 치료적 조합의 사용도 또한 고려된다.
- [0171] 완화가 요구되는 병태(들)의 치료, 예방 또는 향상을 위한 투여 섭생은 다양한 요인에 따라 변경될 수 있는 것으로 이해한다. 이러한 요인은 대상체가 앓고 있는 장애뿐 아니라, 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 병태를 포함한다. 그래서, 실제로 사용되는 투여 섭생은 광범위하게 변경될 수 있으므로, 본원에 명시된 투여 섭생으로부터 벗어날 수 있다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법을 구성하는 약학적 약물은 실질적으로 동시 투여를 위하여 조합된 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합 요법을 구성하는 약학적 약물은 순차적으로 투여되며, 치료 화합물은 2-단계 투여를 필요로 하는 섭생에 의하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-단계 투여 섭생은 활성 약물의 순차적 투여 또는 별도의 활성 약물의 이격된 투여를 필요로 한다. 복수의 투여 단계 사이의 시간은 각각의 약학적 약물의 성질, 예컨대 약학적 약물의 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 역학적 프로파일에 의존하여 수분 내지 수시간 범위내이다. 일부 실시양태에서, 표적 분자 농도의 하루주기 변동은 최적의 투여 간격을 결정한다.
- [0173] 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 및 추가의 치료제는 통일된 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 및 추가의 치료제는 별도의 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 및 추가의 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0174] 투여
- [0175] 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재된다.
- [0176] 추가로, 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 GVHD 별생의 중증도를 감소시키는 방법이 기재되어 있다.
- [0177] 추가로, 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위하여 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에 또는 동시에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자의 치료 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물은 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (즉, PCI-32765/이브루티닙)이다.
- [0178] ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 GVHD의 발생 이전에, 도중에 또는 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 예방적이며, GVHD (예, 동종 이식 수용자)이 발생될 경향이 있는 대상체에게 연속적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 GVHD의 발생 도중에 또는 이후에 가능한한 빨리 개체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 투여는 중상 개시의 최초 48 시간 이내에, 중상 개시의 최초 6 시간 이내에, 중상 개시의 최초 3 시간 이내에 개시된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 초기 투여는 임의의 실질적인 경로, 예컨대 5 분 내지 약 5 시간에 걸친 정맥내 주사, 볼루스 주사, 주입, 환제, 캡슐, 정제, 경피 패취, 협측 전달 등 또는 그의 조합에 의하여서이다. ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 장애의 개시가 검출되거나 또는 의심되는 후 실행 가능하게 빠

르게 및 질환의 치료에 필요한 시간 동안, 예를 들면 약 1 개월 내지 약 개월 동안 투여되어야 한다. 치료 길이는 각각의 대상체에 대하여 변경될 수 있으며, 길이는 공지의 기준을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 2 주 이상, 약 1 개월 내지 약 5 년 또는 약 1 개월 내지 약 3 년 동안 투여된다.

[0179] 치료적 유효량은 장애의 중증도 및 과정, 사전 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 의존할 것이다. 예방적 유효량은 환자의 건강 상태, 체중, 중증도 및 질환의 과정, 사전 요법, 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 의존한다.

[0180] 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 환자에게 정기적으로, 예를 들면 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로 1회 또는 사흘에 1회 투여된다. 기타 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 환자에게 간헐적으로, 예를 들면 1일 2회에 이어서 1일 1회에 이어서 1일 3회; 또는 매주 처음 2일간; 또는 1주의 제1일, 제2일 및 제3일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간헐적 투여는 규칙적 투여일수록 효과적이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 환자가 특정한 증상을 나타낼 때, 예를 들면 통증의 개시 또는 열의 개시 또는 염증의 개시 또는 피부 장애의 개시에만 투여된다. 각각의 화합물의 투여 스케줄은 기타의 것에 의존할 수 있거나 또는 기타의 것과 무관할 수 있다.

[0181] 환자의 병태가 호전되지 않는 경우, 의사의 재량하에 화합물을 환자의 장애의 증상을 향상시키거나 또는 그렇지 않다면 조절하거나 또는 한정하기 위하여 만성적으로, 즉 연장된 시간 동안 환자의 수명 전체 기간을 비롯한 연장된 시간 동안 투여될 수 있다.

[0182] 환자의 상태가 호전되는 경우, 의사의 재량하에 화합물을 연속적으로 제공할 수 있으며; 대안으로, 투여되는 약물의 투여량은 특정한 기간 동안 일시적으로 감소 또는 일시적으로 중지될 수 있다 (즉, "휴약기"). 휴약기의 길이는 단지 예로서 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일을 비롯한 2일 내지 1년 사이에서 변동될 수 있다. 휴약기 중의 투여량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 비롯한 10%-100%일 수 있다.

[0183] 환자 병태의 호전이 발생하면, 필요할 경우 유지 섭생을 투여한다. 그 후, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙) 투여의 투여량 또는 빈도는 개체의 호전된 병태가 유지되는 레벨로 증상에 관하여 감소될 수 있다. 그러나, 개체는 증상의 임의의 재발시 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0184] ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 특정한 화합물, 장애 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 정체 (예, 체중)와 같은 요인에 의존하여 변동될 것이며, 예를 들면 투여되는 특정한 약물, 투여 경로 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 비롯한 사례를 둘러싼 특정한 환경에 따라 결정된다. 그러나, 일반적으로, 성인 사람 치료에 사용되는 투여량은 통상적으로 1일당 0.02-5,000 mg 또는 1일당 약 1-1,500 mg 범위내일 것이다. 요구되는 투여량은 단일 투여로 또는 동시에 투여되는 분할된 투여로서 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들면 1일당 2, 3, 4 이상의 하위투여로 제시될 수 있다.

[0185] 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 치료적 양은 100 mg/일로부터 2,000 mg/일까지 (2,000 mg/일 포함)이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 140 mg/일로부터 840 mg/일까지 (840 mg/일 포함)이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 40 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 140 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 280 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 420 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 560 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 700 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 840 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 980 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 1,120 mg

/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 1,260 mg/일이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양은 약 1,400 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 1일당 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0186] 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 투여량은 시간 경과에 따라 증가된다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 투여량은 증가되며, 예를 들면 미리 결정된 시간에 걸쳐 1.25 mg/kg/일에서부터 또는 약 1.25 mg/kg/일로부터 12.5 mg/kg/일까지 또는 약 12.5 mg/kg/일까지이다. 일부 실시양태에서, 미리 결정된 시간은 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월 이상이다.

[0187] ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 정확한 투여량의 1회 투여에 적절한 단위 투여 형태로 제제화될 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제제는 적절한 양의 한 화합물 또는 두 화합물을 함유하는 단위 투여로 분할된다. 단위 투여는 불연속 양의 제제를 함유하는 패키지의 형태로 존재할 수 있다. 비제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐 및 바이알 또는 앰풀 중의 분말이 있다. 수성 혼탁 조성물은 1회-투여 재포장 불가한 용기내에 포장될 수 있다. 대안으로, 복수-투여 재포장 가능한 용기를 사용할 수 있으며, 이 경우 조성물 중에 방부제를 포함하는 것이 통상적이다. 단지 예로서, 비경구 주사용 제제는 앰풀을 비롯한 (이에 한정되지 않음) 단일 투여 형태로 또는 첨가된 방부제를 갖는 복수-투여 용기 내에서 제시될 수 있다.

[0188] 전문 의료진은 다양한 요인에 따라 투여 섭생을 결정할 것으로 이해한다. 이러한 요인으로는 대상체에서의 GVHD의 중증도뿐 아니라, 대상체의 연령 체중, 성별, 식이 및 의학적 병태를 들 수 있다.

화합물

[0190] 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재된다.

[0191] 추가로, 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)이 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에 또는 동시에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자의 치료 방법이 기재된다.

[0192] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적절한 비가역적 BTK 화합물의 하기 기재에서, 언급된 표준 화학 용어의 정의는 문헌 [Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 참조 문헌 (다른 의미로 본원에서 정의되지 않는다면)에서 찾아볼 수 있다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, 당업계의 통상의 기술에 포함되는 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약리학이 사용된다. 게다가, BTK (예, 사람 BTK)에 대한 핵산 및 아미노산 서열은 예를 들면 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다. 구체적인 정의가 제공되지 않는다면, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약 및 제약 화학과 관련되며, 그의 실험실 절차 및 기법에 사용된 명명법은 당업계에 공지된 것이다. 표준 기법은 화학 합성, 화학 분석, 약학적 제조, 제제화 및 전달 및 환자의 치료에 사용될 수 있다.

[0193] 본원에 기재된 BTK 억제제 화합물은 BTK에서 시스테인 481의 아미노산 서열 위치에 대하여 상동성인 티로신 키나제의 아미노산 서열 위치에서 시스테인 잔기를 갖는 키나제 및 BTK에 대하여 선택성이다. 일반적으로, 본원에 기재된 방법에 사용된 BTK의 비가역적 억제제 화합물은 시험관내 검정, 예를 들면 비세포성 생화학 검정 또는 세포성 작용 검정에서 확인되거나 또는 특징화된다. 상기 검정은 비가역적 BTK 억제제 화합물에 대한 시험관내 IC₅₀을 측정하는데 유용하다.

[0194] 예를 들면 비세포성 키나제 검정은 다양한 농도의 후보 비가역적 BTK 억제제 화합물의 부재 또는 존재하에서 키나제의 배양후 BTK 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. 후보 화합물이 사실상 비가역적 BTK 억제제인 경우, BTK 키나제 활성은 무-억제제 배지를 사용한 반복 세정에 의하여서는 복구되지 않을 것이다. 예를 들면, 문헌 [J. B. Smaill, et al., (1999), *J. Med. Chem.*, 42(10):1803-1815]을 참조한다. 추가로, BTK 및 후보 비가역적 BTK 억제제 사이의 공유 착체 형성은 당업계에 공지된 다수의 방법 (예, 질량 분광학)에 의하여 쉽게 측정될 수 있는 BTK의 비가역적 억제의 유용한 지표가 된다. 예를 들면 일부 비가역적 BTK-억제제 화합물은 (예, 마이클

(Michael) 반응에 의하여 BTK의 Cys 481과 공유 결합을 형성할 수 있다.

- [0195] BTK 억제를 위한 세포정 작용 검정은 다양한 범위의 농도의 후보 비가역적 BTK 억제제 화합물의 부재 또는 존재 하에서 세포주에서 BTK-매개 경로의 자극 (예, 라모스(Ramos) 세포에서의 BCR 활성화)에 반응하여 1종 이상의 세포성 종점을 측정하는 것을 포함한다. BCR 활성화에 대한 반응을 측정하기 위한 유용한 종점은 BTK의 자기인 산화, BTK 표적 단백질 (예, PLC-γ)의 인산화 및 세포질 칼슘 흐름을 포함한다.
- [0196] 다수의 비세포성 생화학적 검정 (예, 키나제 검정) 및 세포성 작용 검정 (예, 칼슘 흐름)에 대한 고-처리량 검정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 게다가, 고 처리량 스크리닝 시스템은 상업적으로 이용 가능하다 (예를 들면 미국 매사추세츠주 훙킨톤에 소재하는 자이마크 코포레이션(Zymark Corp.); 미국 오하이오주 멘토에 소재하는 에어 테크니컬 인더스트리즈(Air Technical Industries, Mentor); 미국 캘리포니아주 폴러턴에 소재하는 벡맨 인스트루먼츠, 인코포레이티드(Beckman Instruments, Inc.); 미국 매사추세츠주 내털에 소재하는 프리시전 시스템즈(Precision Systems) 등 참조). 이들 시스템은 통상적으로 모든 샘플 및 시약 피펫팅, 액체 분배, 시한 배양 및, 검정에 적절한 검출기(들)에서의 미량평판의 최종 판독을 비롯한 전체 절차를 자동화한다. 그리하여 자동화된 시스템은 과도한 노력 없이 다수의 비가역적 BTK 화합물의 확인 및 특징화를 허용한다.
- [0197] 일부 실시양태에서, BTK 억제제는 작은 유기 분자, 거대분자, 웨티드 또는 비-웨티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BTK 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제이다. 특정한 실시양태에서, BTK 억제제는 비가역적 억제제이다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 비가역적 BTK 억제제는 브루톤 티로신 키나제, 브루톤 티로신 키나제 동족체 또는 BTK 티로신 키나제 시스테인 동족체의 시스테인 측쇄와 공유 결합을 형성한다.
- [0200] 비가역적 BTK 억제제 화합물은 임의의 상기 형태 (예, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알러지 장애, B-세포 증식 성 장애 또는 혈전색전성 장애)를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 비가역적 BTK 억제제 화합물은 10 μM 미만 (예, 1 μM 미만, 0.5 μM 미만, 0.4 μM 미만, 0.3 μM 미만, 0.1 μM 미만, 0.08 μM 미만, 0.06 μM 미만, 0.05 μM 미만, 0.04 μM 미만, 0.03 μM 미만, 0.02 μM 미만, 0.01 μM 미만, 0.008 μM 미만, 0.006 μM 미만, 0.005 μM 미만, 0.004 μM 미만, 0.003 μM 미만, 0.002 μM 미만, 0.001 μM 미만, 0.00099 μM 미만, 0.00098 μM 미만, 0.00097 μM 미만, 0.00096 μM 미만, 0.00095 μM 미만, 0.00094 μM 미만, 0.00093 μM 미만, 0.00092 μM 미만 또는 0.00090 μM 미만)의 시험관내 IC₅₀의 BTK 또는 BTK 동족체 키나제 활성을 억제한다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 비가역적 BTK 억제제 화합물은 이브루티닙 (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292 또는 ONO-WG-37로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 비가역적 BTK 억제제 화합물은 이브루티닙이다.
- [0203] 한 실시양태에서, 비가역적 BTK 억제제 화합물은 그의 표적 티로신 키나제의 활성화된 형태 (예, 티로신 키나제의 인산화된 형태)를 선택적 및 비가역적으로 억제한다. 예를 들면 활성화된 BTK는 티로신 551에서 인산전달된다. 그래서, 이들 실시양태에서, 비가역적 BTK 억제제는 표적 키나제가 신호전달 이벤트에 의하여 활성화될 때만 세포에서 표적 키나제를 억제한다.
- [0204] 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 BTK 억제제는 임의의 화학식 A의 구조를 갖는다. 또한, 본원에는 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적 활성 대사산물 및 약학적으로 허용가능한 전구약물이 기재된다. 1종 이상의 상기 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적 활성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0205] 표준 화학적 용어의 정의는 문헌 [Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) 및 B (2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 참조 문헌에서 찾아볼 수 있다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, 당업계의 기술내에 포함되는 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약리학의 통상의 방법을 사용한다. 구체적인 정의가 제공되지 않는다면, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의학적 및 약학적 화학과 관련된 및 그의 실험실 절차 및 기법에 사용된 명명법은 당업계에 공지된 것이다. 표준 기법은 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제제화 및, 전달 및 환자의 치료에 임의로 사용된다. 표준 기법은 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성 및 조직 배양 및 전환 (예, 전기천공, 리포렉션)에 임의로

사용된다. 반응 및 정제 기법은 문서에 기록된 방법론을 사용하여 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행된다.

[0206] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 본원에 기재되며, 상기와 같이 임의로 변동되는 특정한 방법, 프로토콜, 세포주, 작제물 및 시약으로 한정되지 않는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태만을 기재하기 위한 것이며, 본원에 기재된 방법 및 조성물의 범주를 한정하지 않으며, 첨부된 청구범위에 의하여서만 한정되는 것으로 이해하여야 한다.

[0207] 다른 의미로 명시하지 않는다면, 착체 모이어티 (즉, 모이어티의 복수의 쇄)에 사용된 용어는 좌측으로부터 우측으로 또는 우측으로부터 좌측으로 동등하게 읽어야 한다. 예를 들면, 기 알킬렌시클로알킬렌은 알킬렌 기에 이어서 시클로알킬렌 기 또는 시클로알킬렌 기에 이어서 알킬렌 기로서 지칭된다.

[0208] 기에 부착된 접미어 "엔(ene)"은 상기 기가 디라디칼이라는 것을 나타낸다. 단지 예로서, 메틸렌은 메틸 기의 디라디칼이며, 즉 -CH_2- 기이며; 에틸렌은 에틸 기의 디라디칼, 즉 $\text{-CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

[0209] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 "포화 알킬" 기를 포함하며, 이는 임의의 알켄 또는 알킨 모이어티를 함유하지 않는다는 것을 의미한다. 알킬 모이어티는 또한 "불포화 알킬" 모이어티를 포함하며, 이는 하나 이상의 알켄 또는 알킨 모이어티를 함유하는 것을 의미한다. "알켄" 모이어티는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 포화 또는 불포화이건간에 분자쇄, 직쇄 또는 시클릭 모이어티를 포함한다. 그의 구조에 의존하여, 알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉 알킬렌 기)을 포함하며, "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.

[0210] 본원에서 사용된 바와 같이, $\text{C}_1\text{-C}_x$ 는 $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3 \dots \text{C}_1\text{-C}_x$ 를 포함한다.

[0211] "알킬" 모이어티는 1 내지 10개의 탄소 원자를 임의로 갖는다 (본원에 제시될 때마다 수치 범위, 예컨대 "1 내지 10"은 제시된 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며, 예를 들면 "1 내지 10개의 탄소 원자"는, 이러한 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생을 포함하기는 하나, 알킬 기가 10개의 탄소 원자까지 및 10개의 탄소 원자를 포함한 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등을 갖는 모이어티로부터 선택된다는 것을 의미한다. 본원에 기재된 화합물의 알킬 기는 " $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬" 또는 유사한 지정으로서 지정될 수 있다. 단지 예로서, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬"은 알킬 쇄에서 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 나타내며, 즉 알킬 쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 그래서, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬은 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬을 포함한다. 알킬 기는 임의로 치환되거나 또는 비치환된다. 통상의 알킬 기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0212] 용어 "알케닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 방향족 기의 일부가 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 즉, 알케닐 기는 원자 $-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{R}$ 로 시작되며, 여기서 R은 동일하거나 또는 상이한 알케닐 기의 나머지 부분을 지칭한다. 알케닐 모이어티는 임의로 분자쇄, 직쇄 또는 시클릭이다 (이러한 경우, 또한 "시클로알케닐" 기로서 공지된다). 구조에 의존하여, 알케닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 알케닐렌 기)을 포함한다. 알케닐 기는 임의로 치환된다. 알케닐 기의 비제한적인 예로는 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ 을 들 수 있다. 알케닐렌 기의 비제한적인 예로는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 를 들 수 있다. 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 임의로 가지며, "저급 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.

[0213] 용어 "알키닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 즉, 알키닐 기는 원자 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 로 시작되며, 여기서 R은 동일하거나 또는 상이한 알키닐 기의 나머지 부분을 지칭한다. 알키닐 모이어티의 "R" 부분은 분자쇄, 직쇄 또는 시클릭일 수 있다. 구조에 의존하여, 알키닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 알키닐렌 기)을 포함한다. 알키닐 기는 임의로 치환된다. 알키닐 기의 예로는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 및 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알키닐 기는 임의로 2 내지 10개의 탄소를 임의로 가지며, "저급 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.

[0214] "알록시" 기는 (알킬)0- 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0215] "히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록시 기로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 히드

록시알킬의 예로는 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-히드록시부틸, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2,3-디히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-히드록시에틸, 2,3-디히드록시부틸, 3,4-디히드록시부틸 및 2-(히드록시메틸)-3-히드록시프로필을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0216] "알콕시알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알콕시 기로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0217] 용어 "알킬아민"은 $-N(\text{알킬})_x\text{H}_y$ 기를 지칭하며, 여기서 x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0으로부터 선택된다. x=2인 경우, 알킬 기는 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 임의로 시클릭 고리계를 형성한다.
- [0218] "알킬아미노알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬아민으로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0219] "히드록시알킬아미노알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬아민 및 알킬히드록시로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0220] "알콕시알킬아미노알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬아민으로 치환되고, 알킬알콕시로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0221] "아미드"는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 을 갖는 화학적 모이어티이며, 여기서 R은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통하여 결합됨) 및 헤테로알리시클릭 (고리 탄소를 통하여 결합됨)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미드 모이어티는 아미노산 또는 캡티드 분자 및 본원에 기재된 화합물 사이에 결합을 형성하여 전구약물을 형성한다. 본원에 기재된 화합물에서 임의의 아민 또는 카르복실 측쇄는 아미드화될 수 있다. 상기 아미드를 생성하기 위한 절차 및 특정한 기는 [Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999]와 같은 문헌에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0222] 용어 "에스테르"는 화학식 $-\text{COOR}$ 을 갖는 화학적 모이어티를 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통하여 결합됨) 및 헤�테로알리시클릭 (고리 탄소를 통하여 결합됨)으로부터 선택된다. 본원에 기재된 화합물에서의 임의의 히드록시 또는 카르복실 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 상기 에스테르를 생성하기 위한 절차 및 특정한 기는 문헌, 예컨대 [Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999]에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌은 본 개시내용에 대한 참조로서 본원에 포함된다.
- [0223] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고리"는 임의의 공유 폐쇄된 구조를 지칭한다. 고리는 예를 들면 카르보사이클 (예, 아릴 및 시클로알킬), 헤테로사이클 (예, 헤테로아릴 및 비-방향족 헤테로사이클), 방향족 (예, 아릴 및 헤테로아릴) 및 비-방향족 (예, 시클로알킬 및 비-방향족 헤테로사이클)을 포함한다. 고리는 임의로 치환될 수 있다. 고리는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다.
- [0224] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고리계"는 1개 또는 1개 초과의 고리를 지칭한다.
- [0225] 용어 "원 고리"는 임의의 시클릭 구조를 포함할 수 있다. 용어 "원"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 나타내는 것을 의미한다. 그래서, 예를 들면 시클로헥실, 피리딘, 피란 및 티오피란은 6-원 고리이며, 시클로펜틸, 피롤, 푸란 및 티오펜은 5-원 고리이다.
- [0226] 용어 "융합"은 2개 이상의 고리가 하나 이상의 결합을 공유하는 구조를 지칭한다.
- [0227] 용어 "카르보시클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 고리를 지칭한다. 카르보사이클은 아릴 및 시클로알킬을 포함한다. 그래서, 그러한 용어는 고리 주체가 탄소가 아닌 1개 이상의 원자 (즉, 헤테로원자)를 함유하는 헤테로사이클 ("헤테로시클릭")과 카르보사이클을 구별한다. 헤�테로사이클은 헤테로아릴 및 헤�테로시클로알킬을 포함한다. 카르보사이클 및 헤�테로사이클은 임의로 치환될 수 있다.
- [0228] 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자를 함유하는 비편재된 π -전자계를 갖는 평면 고리를 지칭하며, 여기서 n은 정수이다. 방향족 고리는 5, 6, 7, 8, 9개 또는 9개보다 많은 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 카르보시클릭 아릴 (예, 폐닐) 및 헤�테로시클릭 아릴 (또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기 (예, 피리딘) 둘다를 포함한다. 용어는 모노시클릭 또는 융합된-고리 폴리시클릭 (즉, 이웃하는 쌍

의 탄소 원자를 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0229]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9개 또는 9개보다 많은 탄소 원자에 의하여 형성될 수 있다. 아릴 기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프탈레닐, 페난트레닐, 안트라세닐, 플루오레닐 및 인데닐을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 구조에 의존하여, 아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

[0230]

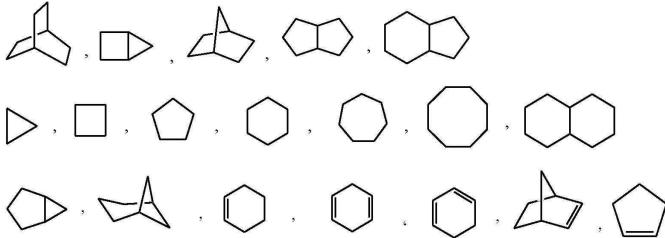
"아릴옥시" 기는 (아릴)0- 기를 지칭하며, 여기서 아릴은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0231]

용어 "카르보닐"은 본원에서 사용된 바와 같이 1개 이상의 케톤 기 및/또는 1개 이상의 알데히드 기 및/또는 1개 이상의 에스테르 기 및/또는 1개 이상의 카르복실산 기 및/또는 1개 이상의 티오에스테르 기를 함유하는 기를 비롯한 (이에 한정되지 않음) -C(0)-, -S(0)-, -S(0)₂- 및 -C(S)-로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티를 함유하는 기를 지칭한다. 상기 카르보닐 기는 케톤, 알데히드, 카르복실산, 에스테르 및 티오에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기는 선형, 분지형 또는 시클릭 분자의 일부이다.

[0232]

용어 "시클로알킬"은 탄소 및 수소만을 함유하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼을 지칭하며, 임의로 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화된다. 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 시클로알킬 기의 예시의 예는 하기 모이어티를 포함한다:



[0233]

[0234]

등. 구조에 의존하여, 시클로알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (예, 시클로알킬렌 기)이며, "저급 시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다.

[0235]

"시클로알킬알킬"은 시클로알킬 기로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 시클로알킬알킬 기의 비제한적인 예로는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 등을 포함한다.

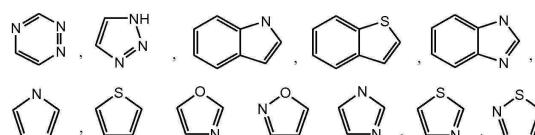
[0236]

용어 "헤테로사이클"은 각각 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 및 헤테로알리시클릭 기를 지칭하며, 각각의 헤테로시클릭 기는 그의 고리계에서 4 내지 10개의 원자를 가지며, 단, 상기 기의 고리는 2개의 이웃하는 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 여기서, 헤테로사이클에서의 탄소 원자의 개수를 나타낼 때 (예, C₁-C₆ 헤테로사이클), 1개 이상의 기타 원자 (헤테로원자)는 고리에 존재하여야 한다. 예컨대 "C₁-C₆ 헤테로사이클"과 같은 지정은 고리에서의 탄소 원자의 개수만을 지칭하며, 고리에서의 원자의 총수를 지칭하지 않는다. 헤테로시클릭 고리는 고리에서 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 것으로 이해한다. 예컨대 "4-6 원 헤테로사이클"과 같은 지정은 고리 (즉, 1개 이상의 원자가 탄소 원자이며, 1개 이상의 원자가 헤테로원자이며, 나머지 2 내지 4개의 원자는 탄소 원자 또는 헤테로원자인 4, 5 또는 6 원 고리)에 함유된 원자의 총수를 지칭한다. 2개 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클에서, 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로의 결합은 헤테로원자에서 또는 탄소 원자를 경유하여 존재할 수 있다. 비-방향족 헤테로시클릭 기는 그의 고리계에서 5개 이상의 원자를 가져야만 한다. 헤테로시클릭 기는 벤조-융합된 고리계를 포함한다. 4-원 헤테로시클릭 기의 예는 (아제티딘으로부터 유래한) 아제티디닐이다. 5-원 헤테로시클릭 기의 예는 티아졸릴이다. 6-원 헤테로시클릭 기의 예는 피리딜이며, 10-원 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐이다. 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디히드로피라-

닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 혜테로시클릭 기의 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상기 제시된 기로부터 유래하는 바와 같은 상기 기는 가능한한 경우 임의로 C-결합 또는 N-결합된다. 예를 들면, 피롤로부터 유래한 기는 피롤-1-일 (N-결합됨) 또는 피롤-3-일 (C-결합됨)을 포함한다. 추가로, 이미다졸로부터 유래한 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일 (둘다 N-결합됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일 (모두 C-결합됨)을 포함한다. 혜테로시클릭 기는 벤조-용합된 고리계 및 1 또는 2개의 옥소 (=O) 모이어티로 치환된 고리계, 예컨대 피롤리딘-2-온을 포함한다. 구조에 의존하여, 혜테로사이클 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 혜테로시클렌 기)일 수 있다.

[0237]

용어 "혜테로아릴" 또는 대안으로 "혜테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 혜테로원자를 포함하는 방향족 기를 지칭한다. N-함유 "혜테로방향족" 또는 "혜테로아릴" 모이어티는 고리의 골격 원자 중 1개 이상이 질소 원자인 방향족 기를 지칭한다. 혜테로아릴 기의 예로는 하기 모이어티를 포함한다:

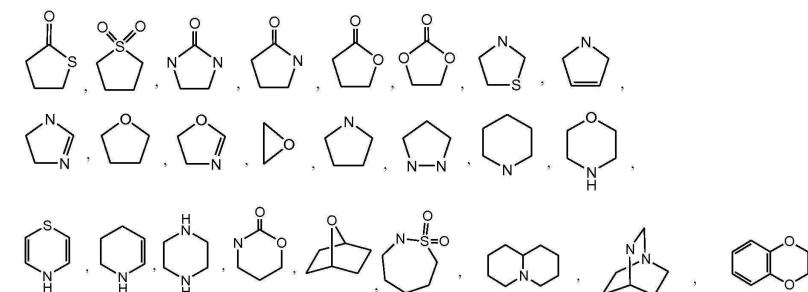


[0238]

[0239]
[0239] 등. 구조에 의존하여, 혜테로아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 혜테로아릴렌 기)일 수 있다.

[0240]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비-방향족 혜테로사이클", "혜테로시클로알킬" 또는 "혜테로알리시클릭"은 고리를 형성하는 하나 이상의 원자가 혜테로원자인 비-방향족 고리를 지칭한다. "비-방향족 혜테로사이클" 또는 "혜테로시클로알킬" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 혜테로원자를 포함하는 시클로알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 라디칼은 아릴 또는 혜테로아릴과 함께 융합된다. 혜테로시클로알킬 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 9개 초과의 원자에 의하여 형성될 수 있다. 혜테로시클로알킬 고리는 임의로 치환될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 비-방향족 혜테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 기, 예컨대 옥소- 및 티오-함유 기를 함유한다. 혜테로시클로알킬의 예로는 락탐, 락톤, 시클릭 이미드, 시클릭 티오이미드, 시클릭 카르바메이트, 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 혼사히드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피라졸린, 피라졸린, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한 비-방향족 혜테로사이클로도 지칭되는 혜테로시클로알킬 기의 예시의 예로는 하기를 들 수 있다:



[0241]

당류, 이당류 및 올리고당류를 비롯한 (이에 한정되지 않음) 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 구조에 의존하여, 혜테로시클로알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 혜테로시클로알킬렌 기)일 수 있다.

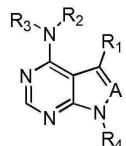
- [0242] 용어 "할로" 또는 대안으로 "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.
- [0243] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 수소가 할로겐 원자로 대체된 알킬 구조를 지칭한다. 2개 이상의 수소 원자가 할로겐 원자에 의하여 대체된 특정한 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 서로 동일하다. 2개 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 기타 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 서로 동일하지는 않다.
- [0244] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 수소가 불소 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 플루오로알킬 기의 예로는 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0245] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "혜테로알킬"은 하나 이상의 골격 원자가 혜테로원자, 예를 들면 산소, 질소, 황, 규소, 인 또는 그의 조합인 임의로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 혜테로원자(들)는 혜테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 또는 혜테로알킬 기가 분자의 나머지에 결합된 위치에 배치된다. 그의 예로는 $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 게다가, 일부 실시양태에서, 2개 이하의 혜테로원자는 연속이며, 예컨대 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 이다.
- [0246] 용어 "혜테로원자"는 탄소 또는 수소를 제외한 원자를 지칭한다. 혜테로원자는 통상적으로 산소, 황, 질소, 규소 및 인으로부터 독립적으로 선택되지만, 이들 원자로 한정되지 않는다. 2개 이상의 혜테로원자가 존재하는 실시양태에서, 2개 이상의 혜테로원자는 모두 서로 동일할 수 있거나 또는 2개 이상의 혜테로원자 중 일부 또는 전부는 각각 서로 상이할 수 있다.
- [0247] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의하여 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부인 것으로 간주될 때 2개의 원자 또는 2개의 모이어티 사이의 화학적 결합을 지칭한다.
- [0248] 용어 "모이어티"는 분자의 특정한 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자내에 매립되거나 또는 분자에 부가된 화학적 실체로 인지된다.
- [0249] "티오알콕시" 또는 "알킬티오" 기는 $-S-$ 알킬 기를 지칭한다.
- [0250] "SH" 기는 또한 티올 기 또는 술프히드릴 기로서 지칭된다.
- [0251] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 알킬, 시클로알킬, 아릴, 혜테로아릴, 혜테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술포시드, 아릴술포시드, 알킬술폰, 아릴술폰, 시아노, 할로, 아실, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 일- 및 이-치환된 아미노 기를 비롯한 아미노 및 그의 보호된 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가의 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 임의적인 치환기는 L_sR_s 일 수 있으며, 여기서 각각의 L_s 는 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $S-(=O)-$, $S-(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, -(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬) 또는 -(치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐)로부터 독립적으로 선택되며; 각각의 R_s 는 H, (치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬), (치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬), 혜테로아릴 또는 혜테로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 상기 치환기 중 보호 유도체를 형성하는 보호기는 상기 [Greene and Wuts]와 같은 문헌의 것을 포함한다.
- [0252] ACK 억제제 화합물
- [0253] 본원에는 세포 이식을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소 방법이 기재되어 있다.
- [0254] 추가로, 본원에는 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위하여 환자에게 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포를 투여하는 것을 포함하며, 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙)은 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에 또는 동시에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위한 환자의 치료 방법이 기재되어 있다.
- [0255] 본원에 기재된 ACK 억제제 화합물은 억제제 화합물에서 마이클 수용체 모이어티어와 공유 결합을 형성할 수 있

는 접근 가능한 시스테인을 갖는 키나제에 대하여 선택적이다. 일부 실시양태에서, 시스테인 잔기는 접근 가능하거나 또는 비가역적 억제제의 반응 부위 모이어티가 키나제에 결합될 때 접근 가능하게 된다. 즉, 비가역적 억제제의 결합 부위 모이어티는 ACK의 활성 부위에 결합되며, 비가역적 억제제의 마이를 수용체 모이어티는 접근을 얻거나 (한 실시양태에서 결합 단계는 ACK에서의 형태 변화를 초래하여 시스테인을 노출시킴) 또는 그렇지 않다면 ACK의 시스테인 잔기에 노출되며; 그 결과 공유 결합이 비가역적 억제제의 마이를 수용체 및 시스테인 잔기의 "S" 사이에서 형성된다. 그 결과, 비가역적 억제제의 결합 부위 모이어티는 결합된 상태를 유지하거나 또는 그렇지 않다면 ACK의 활성 부위를 차단시킨다.

[0256] 일부 실시양태에서, ACK는 BTK, BTK의 동종체 또는, BTK에서 시스테인 481의 아미노산 서열 위치에 대하여 상동 성인 아미노산 서열 위치에서 시스테인 잔기를 갖는 티로신 키나제이다. 일부 실시양태에서, ACK는 ITK이다. 일부 실시양태에서, ACK는 HER4이다. 본원에 기재된 억제제 화합물은 마이를 수용체 모이어티, 결합 부위 모이어티 및, 결합 부위 모이어티와 마이를 수용체 모이어티를 연결하는 링커를 포함한다 (및 일부 실시양태에서 특정한 ACK의 경우 비가역적 억제제의 선택성을 향상시키도록, 링커의 구조는 형태를 제공하거나 또는 그렇지 않다면 마이를 수용체 모이어티를 지시한다). 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 ITK 및 BTK를 억제한다.

[0257] 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 하기 화학식 A의 화합물 및 그의 약학적 활성 대사산물, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0258] <화학식 A>



[0259]

[0260] 상기 화학식에서,

[0261]

A는 N 또는 CR₅로부터 독립적으로 선택되며;

[0262]

R₁은 H, L₂-(치환된 또는 비치환된 알킬), L₂-(치환된 또는 비치환된 시클로알킬), L₂-(치환된 또는 비치환된 알케닐), L₂-(치환된 또는 비치환된 시클로알케닐), L₂-(치환된 또는 비치환된 헤테로사이클), L₂-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 L₂-(치환된 또는 비치환된 아릴)이며, 여기서 L₂는 결합, O, S, S-(=O), S-(=O)₂, C(=O), -(치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬) 또는 -(치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐)이며;

[0263]

R₂ 및 R₃은 H, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0264]

R₄는 L₃-X-L₄-G이며, 여기서

[0265]

L₃은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알키닐이며;

[0266]

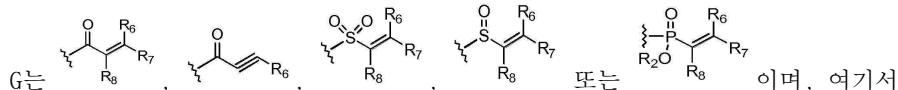
X는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, O, -C(=O), S, S-(=O), S-(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, S-(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, S-(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, 헤테로아릴, 아릴, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- 또는 -C(=NR₁₁)O-이며;

[0267]

L₄는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0268]

또는 L₃, X 및 L₄는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;



[0270] R₆, R₇ 및 R₈은 H, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬, 저급 헤테로알킬 또는 치환된 저급 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0271] R₅는 H, 할로겐, -L₆-(치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬), -L₆-(치환된 또는 비치환된 C₂-C₄ 알케닐), -L₆-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 -L₆-(치환된 또는 비치환된 아릴)이며, 여기서 L₆은 결합, O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O) 또는 -C(O)NH이며;

[0272] 각각의 R₉는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0273] 각각의 R₁₀은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬이거나; 또는

[0274] 2개의 R₁₀기는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

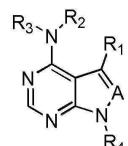
[0275] R₁₀ 및 R₁₁은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0276] 각각의 R₁₁은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 BTK 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 ITK 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 ITK 및 BTK를 억제한다.

[0278] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 A의 화합물을 하기 구조를 갖는다:

[0279] <화학식 A>



[0281] 상기 화학식에서,

[0282] A는 N이고;

[0283] R₂ 및 R₃은 각각 H이고;

[0284] R₁은 페닐-0-페닐 또는 페닐-S-페닐이며;

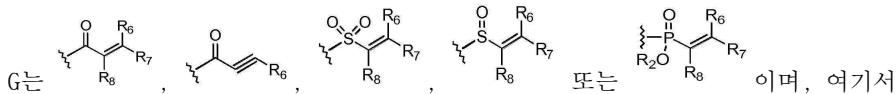
[0285] R₄는 L₃-X-L₄-G이며, 여기서

[0286] L₃은 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 임의로 치환된 또는 비치환된 알키닐이며;

[0287] X는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, O, -C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, 헤테로아릴, 아릴, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- 또는 -C(=NR₁₁)O-이며;

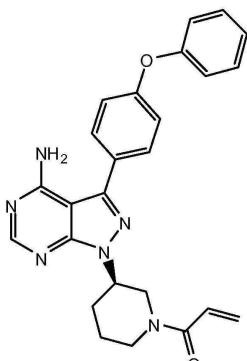
[0288] L₄는 임의적이며, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클이거나;

[0289] 또는 L_3 , X 및 L_4 는 함께 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하며;



[0291] R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬, 저급 헤테로알킬 또는 치환된 저급 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 저급 시클로알킬 및 치환된 또는 비치환된 저급 헤�테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0292] 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (즉, PCI-32765/이브루티닙)이다:

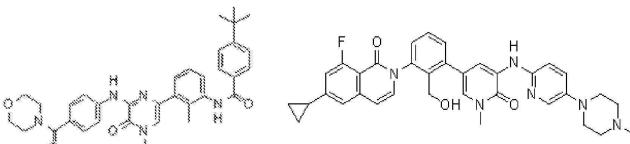
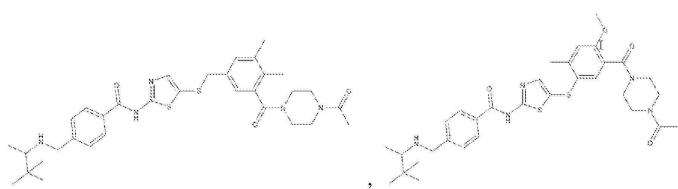


[0293] 이브루티닙

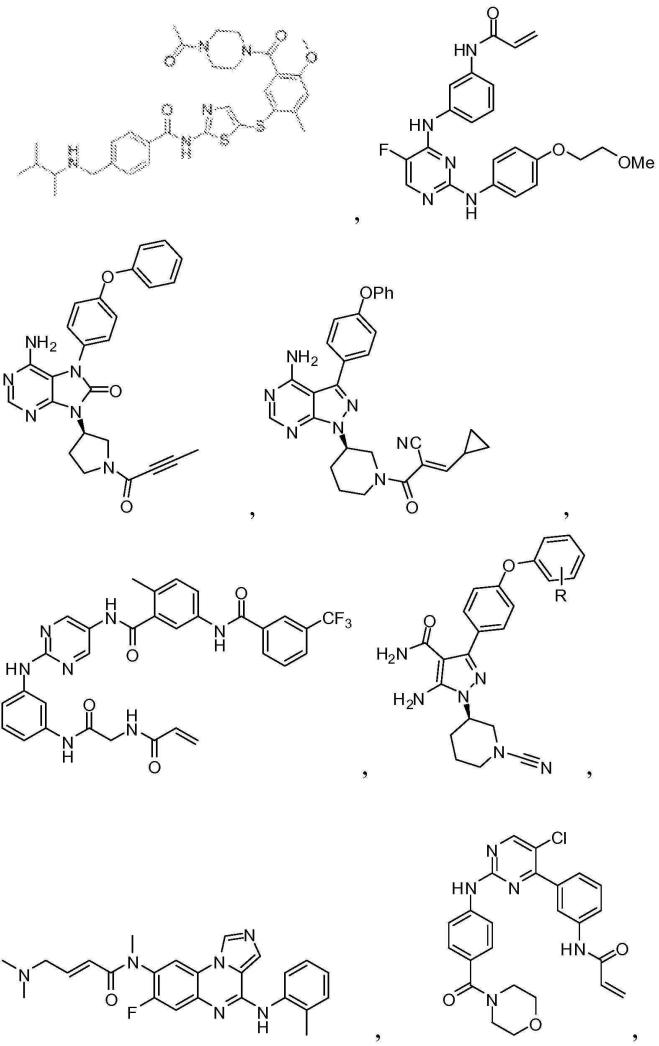
[0294] 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 AVL-263 (아빌라 쎄라푸틱스/셀진 코포레이션), AVL-292 (아빌라 쎄라푸틱스/셀진 코포레이션), AVL-291 (아빌라 쎄라푸틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516 (브리스톨 마이어스 스냅), BMS-509744 (브리스톨 마이어스 스냅), CGI-1746 (씨지아이 파마/길리어드 사이언시즈), CTA-056, GDC-0834 (진테크), HY-11066 (또한, CTKI17891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (오노 파마슈티칼스 컴파니, 리미티드), ONO-WG37 (오노 파마슈티칼스 컴파니, 리미티드), PLS-123 (베이징 대학교), RN486 (호프만-라 로슈) 또는 HM71224 (한미 약품 주식회사)이다.

[0295] 일부 실시양태에서, ACK 억제제는 4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피페라진-2-일)페닐)벤즈아미드 (CGI-1746); 7-벤질-1-(3-(파리딘-1-일)프로필)-2-(4-(파리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온 (CTA-056); (R)-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피페라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드 (GDC-0834); 6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸)-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-파리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-디히드로-파리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온 (RN-486); N-[5-[5-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)-4-메톡시-2-메틸페닐]술파닐-1,3-티아졸-2-일]-4-[(3,3-디메틸부탄-2-일아미노)메틸]벤즈아미드 (BMS-509744, HY-11092); 또는 N-(5-((5-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)-4-메톡시-2-메틸페닐)티오)티아졸-2-일)-4-(((3-메틸부탄-2-일)아미노)메틸)벤즈아미드 (HY11066)이다.

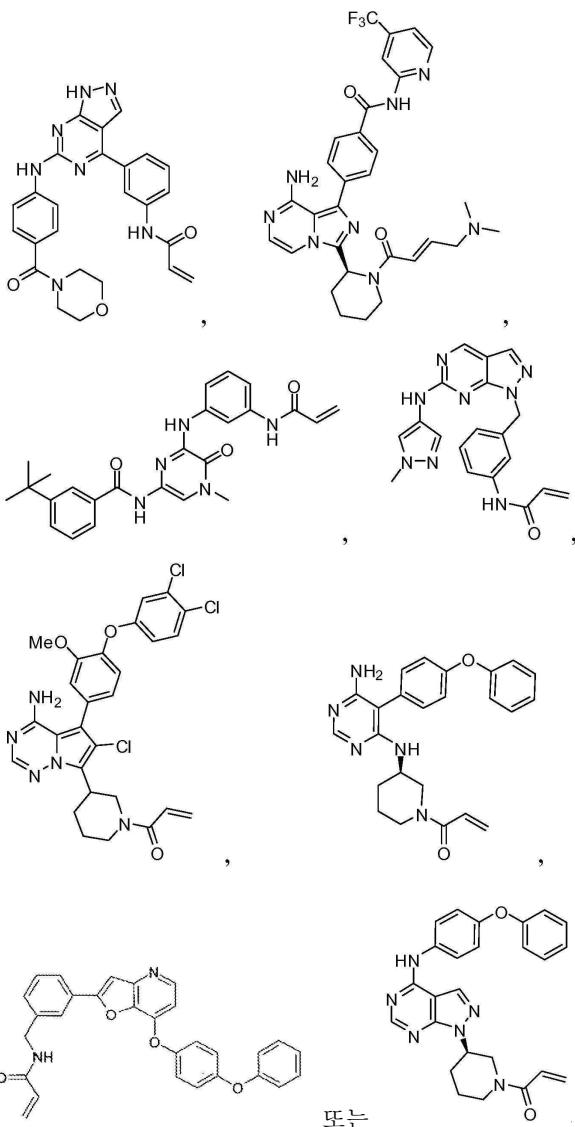
[0296] 일부 실시양태에서, ACK 억제제는



[0297]



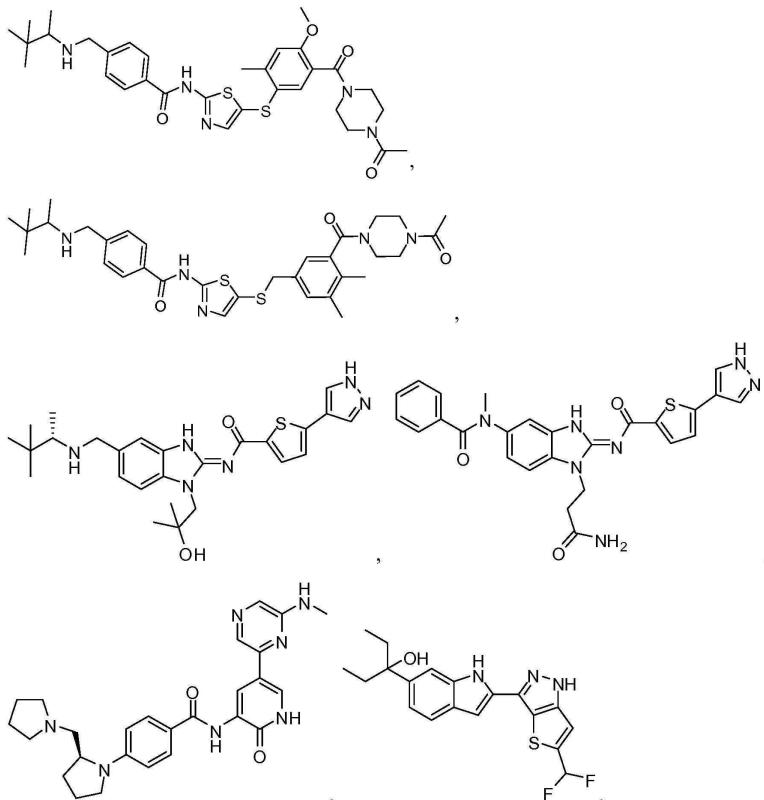
[0298]



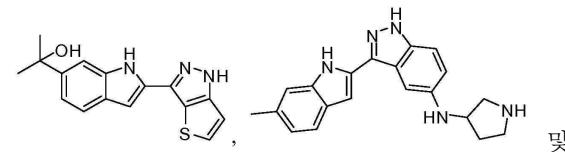
일부 실시양태에서, ACK 억제제는 ITK 억제제이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2002/0500071에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2005/070420에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2005/079791에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2007/076228에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2007/058832에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2004/016610에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2004/016611에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2004/016600에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2004/016615에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2005/026175에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2006/065946에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2007/027594에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2007/017455에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2008/025820에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2008/025821에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2008/025822에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2011/017219에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2011/090760에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에

서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2009/158571에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO2009/051822에 기재된 ITK 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 미국 출원 번호 13/177,657에 기재된 ITK 억제제 화합물이다.

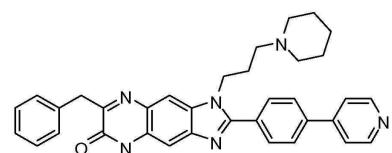
[0302] 일부 실시양태에서, ITK 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는다:



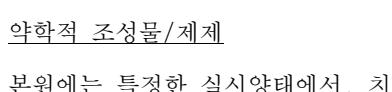
[0303]



[0304]



[0305]



[0306] 약학적 조성물/제제

[0307] 본원에는 특정한 실시양태에서, 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)은 화학식 A의 화합물이다. 일부 실시양태에서, ACK 억제제 화합물은 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (즉, PCI-32765/이브루티닙)이다.

[0308] ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 돋는 부형제 및 보조제를 포함한 하나 이상의 생리학적 허용 가능한 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 개요는 예를 들면 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975]; [Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*

Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾아볼 수 있다.

- [0309] 본원에서 사용된 바와 같은 약학적 조성물은 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)과 기타 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 농조화제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다.
- [0310] 약학적 조성물은 통상의 방식으로, 예컨대 단지 예로서 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 빵기, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 과정에 의하여 임의로 제조된다.
- [0311] 본원에 기재된 약학적 제제는 경구, 비경구 (예, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협축, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 비롯한 (이에 한정되지 않음) 임의의 적절한 투여 경로에 의하여 투여된다.
- [0312] 본원에 기재된 약학적 조성물은 치료되는 개체에 의한 경구 섭취, 고체 경구 투여 형태, 에어로졸, 조절 방출 제제, 신속 용융 제제, 발포 제제, 동결건조 제제, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 지역 방출 제제, 연장 방출 제제, 맥동 방출 제제, 다입자 제제 및 혼합 즉시 방출 및 조절 방출 제제를 위한 수성 경구 분산액, 액체, 젤, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 혼탁액 등을 비롯한 (이에 한정되지 않음) 임의의 적절한 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 캡슐로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (예를 들면 IV 투여를 위한) 용액으로 제제화된다.
- [0313] 본원에 기재된 약학적 고체 투여 형태는 본원에 기재된 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 상용성 담체, 결합제, 충전제, 혼탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤화제, 가소제, 안정화제, 피부투과 촉진제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 방부제 또는 그의 1종 이상의 조합을 임의로 포함한다.
- [0314] 일부 실시양태에서, 표준 코팅 절차, 예컨대 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000)]에 기재된 것을 사용하면 필름 코팅을 조성물 주위에 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (예를 들면 캡슐에 의한 투여의 경우) 입자로 제제화되며, 입자의 일부 또는 전부는 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (예를 들면 캡슐에 의한 투여의 경우) 입자로 제제화되며, 입자의 일부 또는 전부는 마이크로캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (예를 들면 캡슐에 의한 투여의 경우) 입자로 제제화되며, 입자의 일부 또는 전부는 마이크로캡슐화되지 않으며, 코팅되지 않는다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 각각의 단위 투여 형태에서 ACK 억제제 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)의 양이 단위당 약 140 mg이 되도록 제제화된다.
- [0316] 키트/제조 물품
- [0317] 본원에는 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는, 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 발생의 예방 또는 GVHD 발생의 중증도의 감소를 위한 키트가 기재되어 있다.
- [0318] 추가로, 본원에는 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하며, 치료적 유효량의 ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)이 동종 조혈 줄기 세포 및/또는 동종 T-세포 이전에 또는 동시에 투여되는, 골수 매개 질환의 완화와 함께 결과적으로 발생된 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 완화를 위하여 환자를 치료하기 위한 키트가 기재되어 있다.
- [0319] 본원에 기재된 치료적 적용예에 사용하기 위하여, 키트 및 제조 물품도 또한 본원에 기재되어 있다. 일부 실시 양태에서, 상기 키트는 구획되어 하나 이상의 용기, 예를 들면 바이알, 튜브 등을 수용하는 캐리어, 패키지 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용되는 개별 엘리먼트 중 하나를 포함한다. 적절한 용기는 예를 들면 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 들 수 있다. 용기는 다수의 소재, 예를 들면 유리 또는 플라스틱으로부터 성형될 수 있다.
- [0320] 본원에 제공된 제조 물품은 포장 재료를 함유한다. 약학적 포장 재료의 예로는 블리스터(blister) 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 보틀 및 선택된 제제 및 투여 및 치료의 의도된 방식에 적절한 임의의 포장 재료를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 제제의 광범위한 배열은 BTK의 억제에 의하여 이로울 수 있거나 또는 BTK가 증상 또는 원인에 대한 매개자 또는 기여자가 되는 임의의 장애에 대한 다양한 치료로서 고려된다.
- [0321] 용기(들)는 멀균성 접근 포트를 임의로 갖는다 (예를 들면 용기는 정맥내 용액 백 또는, 피하 주사 니들에 의하

여 관통 가능한 스토퍼를 가진 바이알이다). 이러한 키트는 본원에 기재된 방법에서 그의 사용에 관한 확인 설명서 또는 라벨 또는 지침서를 화합물과 함께 임의로 포함한다.

[0322] 키트는 각각이 본원에 기재된 화합물의 사용에 대한 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 재료(예, 임의로 농축된 형태의 시약 및/또는 장치) 중 하나 이상을 갖는 추가의 용기 하나 이상을 포함할 것이다. 그러한 재료의 비체한적인 예로는 완충제, 희석제, 여과제, 니들, 주사기, 캐리어, 포장, 용기, 바이알 및/또는 내용물을 열거하는 튜브 라벨 및/또는 사용 지침서 및 사용 지침서를 갖는 포장 삽입물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 한 세트의 지침서가 또한 통상적으로 포함된다.

[0323] 일부 실시양태에서, 라벨은 용기 위에 존재하거나 또는 용기와 결합된다. 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 부호가 용기 자체에 부착되거나, 성형되거나 또는 에칭될 때 용기 위에 존재할 수 있으며; 라벨은 예를 들면 패키지 삽입물로서 용기를 수용하는 그릇 또는 캐리어내에 존재할 때 용기와 결합될 수 있다. 라벨은 내용물이 특정의 치료적 용도로 사용되어야 함을 나타내기 위하여 사용될 수 있다. 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낼 수 있다.

[0324] 특정한 실시양태에서, ACK 억제제 화합물 (예, ITK 또는 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙)을 포함하는 약학적 조성물은 하나 이상의 단위 투여 제형을 수용할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제시될 수 있다. 블리스터 팩과 같은 팩은 예를 들면 금속 또는 플라스틱 호일을 함유할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투약 설명서가 첨부될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 또한 약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 행정 기관에 의하여 규정된 형태로 용기와 연관된 통지서가 첨부될 수 있으며, 이 통지서는 사람 또는 가축 투여를 위한 약물의 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 이러한 통지서는 예를 들면 처방약에 대한 미국 식품의약청이 승인한 라벨이거나 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 또한, 상용성 약학적 담체 중에 제제화되는 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 제조하고, 적절한 용기에 배치하고, 표시된 병태의 치료를 위하여 라벨을 부착할 수 있다.

실시예

실시예 1: cGVHD의 면역 재구성 및 발생

[0325] cGVHD의 차후의 발생에 대한 동종 SCT 후 30일차 및 100일차에서의 림프구 재구성의 영향은 세포 활성화 마커, 기억 T 세포 상태, Treg 세포 세트, NK 세포 세트 및 Th1 대 Th2 세포 세트에서의 변화를 모니터하도록 하는 광범위한 면역 재구성 흐름 혈구계산 "면역유전체" 검정을 사용하여 평가하였다. cGVHD가 발생된 환자는 시간 경과에 따른 cGVHD가 발생하지 않은 환자에 비하여 CD4+ T 세포의 더 큰 증가 및 CD8+ T 세포의 더 작은 증가를 갖는데, 이는 CD4+ T 세포의 선택적 팽창을 시사한다. 추가로, NK 세포에서의 상당한 감소 및 활성화된 B 세포의 비율에서의 수반되는 증가가 보고되었다. CD4+ 세포에서의 증가는 염증성 표현형과 관련되어 있으며, Th2-왜곡된 전염증성 반응은 B 세포 활성화에 기여할 수 있다. CCR3은 Th2 세포에서 선택적으로 발현되므로, Th2-왜곡된 표현형의 존재는 cGVHD를 갖는 환자 중에서 증가된 CD4+/CD193+ 세포의 존재에 의하여 뒷받침되었다.

실시예 2: cGVHD의 쥐과 모델에서의 이브루티닙

[0326] 설정된 생체내 allo-골수 이식 (BMT) 모델계를 사용하여 cGVHD에 대한 요법으로서 이브루티닙을 임상전 테스트하였다. LP/J→C57BL/6 모델은 탈모, 발적, 박리, 딱지, 구부러진 자세 및 비후된 피부를 특징으로 하는 피부 병변이 발생한 피부경화 cGVHD의 쥐과 모델이다. 이러한 쥐과 모델에서, 외부 증상은 20일차 및 25일차 사이에 뚜렷하게 되었으며, 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT) 후 37일차 및 47일차 사이에서 피크를 이루었다.

[0327] C57BL/6 마우스는 치사 X선 방사선조사 (850cGy)를 받은 후, MHC-매치된 LP/J 마우스로부터 유래한 allo-BMT를 수용하였다. 작은 수의 성숙한 비장 세포를 이식에 포함시켜 cGVHD의 발생을 씨딩시켰다. 실험은 마우스의 1/3 이 이식후 25일차까지 생존하였으며, 이 시점에서 피부경화증, 탈모, 구부러진 자세, 체중 감소 및 피부 섬유증을 비롯한 cGVHD의 전형적인 외부 징후가 발생되기 시작한 것으로 입증되었다. 그러므로, 쳐치 시점의 경우 BMT 후 25일을 선택하였다.

이브루티닙은 동종이식 후 cGVHD 동반증상을 향상시킨다

[0328] C57BL/6 마우스에게 850cGy 치사 방사선조사 후 LP/J 골수로 이식편화시켰다. 25 일 이식후 마우스를 비히클, 시클로스포린 또는 이브루티닙 코호트로 무작위로 할당하고, 약물을 음료수 또는 복강내 주사에 의하여 투여하였다. 스코어링은 체중, 자세, 코트 상태, 피부 상태 및 이동성을 포함하는, Cooke et al.로부터 변형된 물리적 스코어링 시스템을 사용하여 이식후 36일차 또는 39일차에 수행하였다.

- [0333] 이들 실험은 비히클 또는 시클로스포린 처치군에 비하여 cGVHD 유발된 피부경화증, 탈모, 체중 감소 및 마비의 완전한 분석을 가능케 하는 이브루티닙에 대한 극적인 치료적 반응을 확인하였다 (도 1A, D). 치료적 반응의 품질은 cGVHD를 앓고 있는 마우스에서 탈모, 피부경화증, 체중 감소, 자세 및 이동성의 평가를 위하여 이전에 설정된 스코어링 모델을 사용하여 정량적으로 평가하였다 (도 1B). 스코어링 모델에서, 스코어는 0 (건강한 마우스) 내지 19 (cGVHD로 인하여 죽은 마우스) 범위 내이며, 18은 cGVHD를 갖는 살아있는 마우스에 대한 최대 스코어를 나타낸다 (도 1C). cGVHD 진행은 치료 기준선으로부터 전체 cGVHD 스코어에서의 >2 포인트 변화로서 정의하였다. 피부경화 피부 병변의 조직학적 제제는 외부 조사와 일치하는 피부 섬유증, 표피 증식, 혈청세포 크러스팅, 미란 및 림프조직구성 침윤을 밝혀냈다 (도 1E). 정상의 피부 조직학은 치료적 이브루티닙을 수용한 마우스에서 관찰되었다.
- [0334] 이브루티닙은 14 일까지 cGVHD 진행에 대한 중위 시간을 크게 확대시켰으며, 비히클을 수용한 마우스의 12% (18 마리 중 2 마리) 및 시클로스포린 10 mg/kg/일 ($p<0.02$)을 수용한 마우스의 10% (11 마리 중 1 마리)에 비하여 이브루티닙 처치된 마우스의 33% (18 마리 중 6마리)가 무진행으로 유지되었다 (도 5). 시클로스포린 및 비히클 군 각각에 대한 82 및 88% 생존율에 비하여 이브루티닙 코호트에서의 100% 생존율이 관찰되었다. 마우스 체중의 주 단위 평가는 평균보다 약간 더 무게가 나가는 이브루티닙 처치된 마우스 군 사이에 약간의 변동이 밝혀졌다.
- [0335] *Treg*는 이브루티닙에 의하여 억제되지 않았다
- [0336] allo-BMT 수용자에서, *Treg* (조절 T 세포)는 주변부내에서 자가반응 T-세포를 능동적으로 억제시켜 cGVHD를 조절하며; 불행하게도, 대부분의 통상의 요법은 *Treg* 발생 또는 작용성을 파괴한다. *Treg*에 대한 이브루티닙의 효과를 실험하기 위하여, C57BL/6 마우스를 이브루티닙 (25 mg/kg/일) 또는 비히클로 9 주 동안 처치하고, FoxP3+ CD4+ 세포 비율은 말초 혈액에서의 흐름 세포측정법에 의하여 분석하였다. 게다가, 정제된 CD4+CD25hiCD127dim CD49d-FoxP3+ *Treg*를 1 μ M 이브루티닙 또는 비히클로 전처리하고, 1:0, 1:1, 2:1, 4:1, 8:1 및 16:1의 상이한 반응자:억제인자 비에서 CFSE-표지된 자가 CD8+ 반응자 세포와 혼합하였다. 항-CD3/CD28/CD2 자극 비드를 첨가하고, 자극을 6 일 후 CFSE (카르복시플루오레세인 산신이미딜 에스테르) 희석 계산된 분열 지수에 의하여 평가하였다. 음성 대조 웰은 자극 비드를 함유하지 않았다.
- [0337] 생체내 데이터는 이브루티닙이 연속 이브루티닙 요법의 9 주 후 전체 *Treg* 수를 감소시키지 않았다는 것을 나타냈다 (도 2A). 시험관내 데이터는 시험관내 T-세포 억제 검정에 의하여 검정시 사람 *Treg*의 억제 작용이 이브루티닙 처치후 유지되었다는 것을 나타냈다 (도 2B). 데이터는 이브루티닙이 항-숙주 면역을 억제하는 능력을 지니면서, *Treg* 작용을 보존한다는 것을 나타내며, 이는 이식편-대-종양 효과에 대하여 중요하다.
- [0338] *Th2* 면역은 이브루티닙에 의하여 억제되었다
- [0339] 세포내 염색은 이브루티닙-처치된, TCR-자극된 CD4+ T-세포에서의 IFN γ 및 IL4에 대하여 수행하였다. 자극 후, CD4+ T-세포의 IL4-생성 Th2 모집단에서 상당한 감소가 확인된 반면, IFN γ -생성 Th1 세포는 대개 영향이 없었다 (도 3A). 이러한 데이터는 2종의 세포 모집단의 상당한 차이가 0.1-1 μ M 범위내의 이브루티닙 투여량에서 정제된 T-세포 배양 중에 달성되었다는 것을 확인하였다. 이러한 투여량 범위는 마우스 및 사람 시험 모두에서 이브루티닙의 약동학 실험 중에 생체내 관찰된 혈청 농도와 일치하였다. 왜곡되는 이브루티닙-유발된 Th1 시토킨의 장기간 영향을 평가하기 위하여, IgG 서브이소타입 분석을 8 개월령 C57BL/6 E μ TCL1 마우스의 코호트에서 수행하였다. 이들 마우스를 7 개월 동안 이브루티닙 (25 mg/kg/일) 또는 비히클로 연속 처치하였다. 결과는 IgG1 (Th2) 및 IgG2c (Th1)의 상대적 레벨에 의하여 측정시 Th1/Th2 비의 상당한 ($p=0.1-0.02$) 반전으로 밝혀졌으며, 이는 생체내 이브루티닙-관련 Th1 왜곡을 확인하였다 (도 3B).
- [0340] *Th17* 면역은 이브루티닙에 의하여 억제되었다
- [0341] cGVHD에서, 결손 흉선 조건화의 결과로서 동종반응성 Th2 및 Th17 T-세포가 전-섬유증 경로 및 B-세포 자가항체 생성을 추진시키는 공통의 연결이 존재한다. Th17 세포의 역할을 고려하면, 이러한 특정한 T-세포 아형에 대한 이브루티닙의 효과를 연구하였다. 비히클 또는 1 μ M 이브루티닙을 사용한 30 분 전처리 후 CXCR3-CD4+CCL6+ 분리 및 TCR 자극을 사용하여 12 시간 동안 새로 분리된 건강한 공여자 PBMC로부터 건강한 공여자 Th17 세포를 자기 분리하였다. IL17 분비 CD4+ T-세포의 비율은 세포내 시토킨 염색에 의하여 정량화시키고, 비히클 처치로 정규화하였다 (도 4). 이러한 데이터는 이브루티닙이 Th17 세포의 TCR-유발된 활성화를 제한한다는 것을 나타냈다.
- [0342] 이브루티닙은 cGVHD-유발된 기관 손상을 치료적으로 조절한다

[0343] 외부 측정 가능한 cGVHD 계량 이외에, LP/J→C57BL/6 모델은 조직학적 평가시 뚜렷한 폐 및 신장 cGVHD가 발생된 것으로 밝혀졌다. H&E 염색된 절편의 평가는 이브루티닙 요법이 폐 실질 전체에 및 신장 간질 내에서 세기판지 및 작은 구경의 혈관 주위의 림프구, 형질 세포 및 조직구의 cGVHD-유발된 응집을 전신에 걸쳐 제한하는 것으로 밝혀졌다. 면역조직화학은 이브루티닙 처치군에서 관찰되지 않았던 비히를 및 시클로스포린 군 모두에서 CD3+ T-세포 신장 침윤 이외에 B220+ B-세포 및 CD3+ T-세포 폐 침윤을 밝혀냈다 (도 6A). 수련된 수의과 병리학자에 의한 코딩된 병리학 분석은 이브루티닙이 이러한 모델에서 내부 전신 cGVHD를 향상시켰다는 것을 확인하였다 (도 6B 및 C).

[0344] 추가의 장기간 치료적 실험을 실시하였다 (도 6D). 다시 한번, 이브루티닙은 비히를 대조군과 비교시 cGVHD 진행을 크게 제한하였다 ($P=0.0019$). 또한, 60일차에서의 요법 중단은 1 마리 (6 마리 중 1 마리)의 마우스에서 임상적 돌파구 cGVHD를 허용하는 것으로 밝혀졌다, 이는 통계적으로 유의적이지 않았다. 외부 cGVHD 스코어링에 의하여 유사한 경향이 관찰되었다. 75일차에 폐 및 신장 조직내에서의 내부 cGVHD 병리학의 분석은 연속 장기간 이브루티닙이 조절 중인 cGVHD에서 더욱 효과적이었으며, 특히 폐 및 신장의 내부 병리학은 BM-단독 수용자에서 축소되지 않았으며, 이는 사람 allo-HSCT 수용자에서 관찰되는 것과 유사한 이식편으로부터 T 세포의 제거에도 불구하고 이러한 모델에서의 특정한 cGVHD 내부 병리학이 계속되었다는 것을 나타낸다. 예방적 이브루티닙 처치는 -2일차에서 예비-HSCT를 개시하였으며, 25일차에서는 cGVHD 진행에서 상당한 향상을 산출하지 않았다는 결론을 내었으며, 이는 T 및 B 세포 반응이 더욱 완전하게 형성될 때 이브루티닙이 가장 효과적이라는 것을 시사한다.

실시예 3: cGVHD를 갖는 환자로부터 세포에서의 CD4 T-세포 및 B-세포 활성화의 이브루티닙 억제

[0346] cGVHD 환자로부터 세포에서의 D4+ T-세포 활성화는 이브루티닙에 의하여 억제되었다

[0347] 원발성 CD4+ T-세포는 활성 cGVHD를 갖는 환자로부터 분리하였으며, $1 \mu\text{M}$ 이브루티닙 (또는 DMSO)으로 전처리하고, 항-CD3을 사용하여 6 시간 동안 자극시켰다. 각각의 환자에 대한 활성화된 T-세포 비율의 정량화는 DMSO와 비교시 이브루티닙으로 사전처치한 세포에서 CD69+ CD4+ T-세포의 모집단에서의 상당한 감소 (도 7A)를 나타냈다.

[0348] cGVHD 환자로부터 세포에서의 B-세포 활성화는 이브루티닙에 의하여 억제되었다

[0349] cGVHD를 갖는 환자로부터 분리된 B-세포는 $1 \mu\text{M}$ 이브루티닙으로 사전처리하고, 항-IgM으로 45 분 동안 자극시켰다. pERK1/2, pBTK 및 pPLC γ 2에 대한 포스포-특이성 항체를 사용한 B-세포 수용체 경로 활성화의 분석은 이브루티닙이 B-세포 수용체 경로를 억제하는데 있어서 효과적인 것으로 밝혀졌다 (도 7B). 이러한 데이터는 이브루티닙이 활성 cGVHD의 설정에서 사람 B 및 T 세포에서의 면역 수용체 활성화를 축소하였다는 것을 확인하였다.

실시예 4: CLL 및 림프종에서 이브루티닙의 임상적 실험

[0351] CLL을 갖는 16명을 포함한 56명의 환자를 이브루티닙의 초기 I 단계에서 처치하였다. 7개의 코호트를 평가하였다: 환자를 28 일에 온, 7 일에 오프 스케줄로 처치하는 5개의 코호트 및, 환자를 매일 8.3 mg/kg 에서의 연속 투여 스케줄 또는 1일 1회 560 mg 의 고정된 투여량으로 처치하는 2개의 코호트. 환자는 중위값 3회의 사전 섭생을 수용하였으며, 연령의 중위값은 65세이며, 최고령 환자는 82세이었다. 최대 용인되는 투여량은 도달되지 않았으며, 단 2회 투여량-제한 독성이 관찰되었으며; 약물 과민성 이력을 갖는 환자에서의 등급 3 알러지 과민성; 및 일시적 등급 2 호중구감소증으로 인하여 7 일 초파의 약물 중단. 평가하고자 하는 경쟁적 결합 검정을 사용하면, $\geq 95\%$ BTK 접유는 $2.5 \text{ mg/kg}/\text{일}$ 을 수용하는 모든 환자에서 투여 후 4 시간에 달성되었다. 그래서, 매일 제공되는 420 mg 및 840 mg 의 용량은 추가의 연구를 위하여 선택되었다. 중양 반응에 대하여 평가 가능한 50명의 환자 중에서, 60%는 객관적 반응 (CR 또는 PR)을 달성하였다. 반응은 CLL/SLL을 갖는 16 명의 환자 중 11명을 포함한 모든 조직학에서 관찰되었다. 반응한 CLL을 갖는 환자 모두에서는 절대 림프구 계수에서의 증가를 수반하는 제1의 사이클 중에 림프절병증이 신속히 감소되었으며, 1명을 제외한 모두에서는 ALC에서 궁극적인 감소로 PR에 대한 IWCLL 기준을 충족하였다. 반응은 13.6 개월의 중위 무진행 생존으로 오래 지속되었다.

[0352] I 단계 실험에서 나타난 CLL 환자에서의 인상적인 반응에 기초하여, Ib/II 단계 실험은 CLL을 갖는 환자에게서 실시하였다. 1일당 420 mg 또는 1일당 840 mg 의 고정된 투여량에서 이브루티닙을 평가하는 5개의 코호트 중 하나에 환자를 등록하였다. 코호트는 처치 경험이 없거나 또는 65세 이상의 환자, 푸린-뉴클레오시드 유사체를 포함한 2회 이상의 사전 라인의 처치 후의 재발성 또는 난치성이나 또는, 화학면역요법을 수용하는 2년 이내의 재발 또는 de117p의 존재를 갖는 고-위험 환자를 평가하였다. 116명의 환자가 등록하였다: 31명의 처치 경험이 없는 환자, 재발성/난치성 코호트에서의 61명 및 24명의 고-위험 환자. 전체 중위 추적조사는 재발성/난치성 및

고-위험 코호트 모두에서 4의 중위 사전 요법으로 16.6 개월이었다. 보고된 부작용 사례 중 가장 흔한 것은 설사, 피로, 상기도 감염, 발진, 구역 및 관절통이었으며, 대부분은 등급 2 이하이었다. 중요하게는, 누적 독성의 증거가 보고되지 않았다. 진행된 질환 단계를 포함한 불량-위험 요인과 무관하게, 재발성/난치성 코호트에서 del17p를 갖는 환자에서 67%의 ORR과 함께, 증가되는 수의 사전 요법, 더 큰 베타-2-마이크로글로불린 또는 불량-위험 세포유전학인 반응이 관찰되었다. 재발성/난치성 및 고-위험 코호트에서 85 환자의 경우 예상된 22 개월 PFS는 76%이었으며, 31명의 처치 경험이 없는 환자의 경우 96%이었다. 이들 2개의 군에 대한 예상된 22 개월 총 생존율은 각각 85% 및 96%이었다. 임의의 코호트에 대한 중위 무진행 및 전체 생존율은 그 시점에서 충족되지 않았다.

[0353] 실시예 5: 스테로이드 내성 또는 난치성 만성 이식편 대 숙주 질환 (cGVHD)을 갖는 환자에서의 이브루티닙의 임상 실험

cGVHD 및 그의 관련된 면역 결핍은 동종 SCT 생존자에서 비-재발 사망률 (NRM)의 주된 원인인 것으로 밝혀졌다. cGVHD를 갖는 SCT 생존자는 건강한 형제자매에 비하여 심각하거나 또는 생명을 위협하는 건강 상태를 발생시킬 가능성이 4.7배이었으며, 활성 cGVHD를 갖는 환자는 cGVHD의 이력이 없는 allo-SCT 생존자보다 유해한 일반 건강, 정신 건강, 기능 장애, 활성 제한 및 통증을 보고할 가능성이 더 크다. 리툭시맙에도 그럼에도 불구하고, 스테로이드-난치성 cGVHD에서의 다수의 연구용 물질을 사용한 과거 반응율은 약 30%이었으며, 그래서, 이는 스테로이드에 대한 의존성을 감소시키며, 삶의 질 및 생존을 향상시키기 위한 효과적인 인터벤션에 대한 뚜렷한 필요성을 갖는 환자 모집단이 되었다. 이브루티닙은 BCR 경로의 억제를 통한 B 림프구에서의 아폽토시스를 유발하며, 시토킨, 예컨대 BAFF를 통하여 매개되는 복수의 외부 미세환경 생존 시그널을 길항시키며, 이는 Th2 분극을 역전시킬 수 있다. 지금까지는 재발성 또는 난치성 B 세포 림프종 및 CLL을 갖는 환자의 치료에서 안전한 것으로 밝혀졌으며, 가장 흔한 독성은 설사, 피로, 상기도 감염 및 발진이었으며, 등급 2 이하이었다. 중요하게는, 누적 독성이 보고되지 않았으며, 이는 약물의 장기간 사용을 가능케 한다. 이에 비하여, cGVHD의 치료에 사용된 스테로이드 및 칼시뉴린 억제제의 장기간 사용은 부작용을 야기하는 것으로 알려져 있어서 cGVHD 환자에서 나타나는 상당한 이환율 및 사망률을 초래한다. 초기 단계 실험 및 그의 작용 기전에서의 이브루티닙의 허용성을 기준으로 하여 이는 잘-용인되는 약물이며, cGVHD에 대한 임상적 효능을 갖는 것으로 예상되었다.

[0355] cGVHD에 사용시 이브루티닙의 안전성 및 효능을 평가하는 주된 목적의 경우, 이브루티닙은 스테로이드-의존성/난치성 cGVHD의 환자에서 잘 용인될 것이며, 30%의 과거 반응률에 비하여 12 주에서 반응을 개선시킬 것으로 예상된다. 추가로, 이브루티닙의 사용은 스테로이드의 신속한 점감을 허용할 것이며, 과거 대조군에 비하여 1 및 2년에 삶의 질을 향상시키는데 기여할 것으로 예상된다. 환자는 더 적은 코르티코스테로이드에 노출될 것이므로, 이브루티닙이 II 단계 실험에서 효능이 입증된 악성 림프종에 대한 이식을 수용한 환자에게서 이브루티닙을 사용하여 원발성 질환의 재발율을 향상시킬 것으로 예상되었다. 이브루티닙은 ITK에 대한 효과를 지니므로, 보호시설의 대조군에 비하여 이러한 설정에서의 이브루티닙의 사용은 Th1 표현형에 대하여 축소될 것이며, 이는 흐름 세포측정법에 의하여 면역 재구성의 일련의 평가를 통하여 평가될 것으로 예상된다. 추가로, 이는 Treg의 작용 및 개수를 보존하면서 Th17 세포의 활성화를 억제시켜서 GVHD를 치료하면서 이식편-대-종양 효과를 보존한다.

[0356] 실험의 목적:

[0357] 1. 1차 종점:

[0358] 만성 GVHD에 대하여 주어진 경우 이브루티닙의 안전성을 측정하기 위하여 (Ib 단계 부분)

[0359] 스테로이드-난치성 또는 -내성 만성 GVHD에 대한 치료로서 이브루티닙을 사용하여 12 주에서의 반응률 (CR+PR)을 평가하기 위하여 (II 단계 부분)

[0360] 2. 2차 종점:

[0361] 12 주, 6 개월, 1 년 및 2 년에서의 스테로이드 투여에 대한 이브루티닙의 영향을 평가하기 위하여

[0362] 6 개월 및 1 및 2 년에서의 반응을 평가하기 위하여

[0363] 1 및 2 년에서 전체 생존율을 평가하기 위하여

[0364] 1 년에서 재발율 (원발성 질환 및 cGVHD 증상 둘다)을 평가하기 위하여

[0365] 처치 중 등급 3-5 감염의 발생 정도를 평가하기 위하여

- [0366] 1 및 2 년에서의 삶의 질을 평가하기 위하여
- [0367] 1 및 2 년에서의 면역 재구성에 대한 효과를 평가하기 위하여
- [0368] 적격성 기준:
- [0369] 1. 코르티코스테로이드에 대하여 내성 또는 난치성인 대표적인 또는 중복 만성 GVHD (1개 개월 이상의 처치 중 적어도 0.5 mg/kg/일 또는 1 mg/kg/격일 프레드니손에 해당함). 기관-특이성 국소 요법이 허용됨
 - [0370] 2. 혈액암에 대한 동종 줄기 세포 이식의 이력
 - [0371] 3. 등록 시점에서 18-75세
 - [0372] 4. 최초 투여량의 이브루티닙의 투여 7 일 이내에, 환자는 하기와 같은 적절한 기관 기능 및 수행 상태를 지녀야만 한다:
 - [0373] 절대 중성구 개수 (ANC) $\geq 500/\mu\ell$
 - [0374] 혈소판 $\geq 30,000/\mu\ell$
 - [0375] cGVHD에 기인하지 않을 경우 길버트병으로 인한 정상의 기관 상한치의 $\leq 2.5\times$ 인 총 빌리루빈
 - [0376] cGVHD에 기인하지 않을 경우 정상의 보호시설 상한치의 $\leq 2.5\times$ 인 AST (SGOT)
 - [0377] 크레아틴 청소율 $\geq 40 \text{ mL/min}$
 - [0378] 5. ECOG 수행 상태 ≤ 2
 - [0379] 6. 기대 수명 ≥ 12 주
 - [0380] 7. 본 실험 프로토콜에서 모든 필요한 평가 및 절차에 참여하고자 하며, 참여할 수 있음.
 - [0381] 8. 실험의 목적 및 위험을 이해할 수 있으며, 서명 및 날짜가 기입된 고지에 입각한 동의서 및, (국가 및 지역 피험자 사생활 규정에 따른) 보호된 건강 정보를 사용할 허가증을 제공함
- [0382] 배제 기준:
- [0383] 1. 출발 이브루티닙의 4 주 이내에 새로운 면역억제
 - [0384] 2. 적절하게 치치된 기저 세포 또는 편평 세포 피부 암, 제자리 자궁경부암 또는, 대상체가 이식에 대한 주요한 표시를 제외하고, 적어도 2년 동안 질병이 없었거나 또는 생존을 2년 미만으로 한정되지 않을 기타 암을 제외하고 "현재 활발한" 악성종양
 - [0385] 3. 조사관의 의견에서 대상체의 안전을 위태롭게 하거나 또는 실험 결과를 지나치게 위험한 상태에 두는 생명을 위협하는 병, 의학적 병태 또는 기관계 기능장애.
 - [0386] 4. 활발하며, 조절되지 않는 박테리아, 진균 또는 바이러스 감염
 - [0387] 5. 상당한 심혈관 질환, 예컨대 스크리닝의 6 개월 이내에 상당한 소인적 원인 (즉, 중증 자가면역 용혈 빈혈 또는 패혈증) 없는 조절되지 않거나 또는 증후성 부정맥, 울혈성 심부전 또는 심근 경색증 또는, 뉴욕 심장병학회(New York Heart Association Functional Classification)가 정의한 바와 같은 임의의 분류 3 또는 4 심장 질환
 - [0388] 6. 사람 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 C형 간염 바이러스 (HCV) 또는 B형 간염 바이러스 (HBV)의 활성 감염 또는 조절되지 않은 활성 전신 감염의 공지된 이력
 - [0389] 7. 조혈 줄기 세포 이식 후 동시 항신생물제 요법
 - [0390] 8. 수유부 또는 임산부
 - [0391] 9. 실험 중에 및 실험 약물의 최종 투여 후 30 일 동안 적극적인 피임 (예, 콘돔, 이식물, 주사제, 복합 경구 피임약, 일종의 자궁내 장치 (IUD), 금욕 또는 불임 수술을 받은 배우자)을 사용할 것을 동의하지 않음 (주: 가임기의 남성 및 여성에만 적용됨).
- [0392] 실험 설계:

[0393] 1. 개요

이는 1개 개월 이상의 처치 중 적어도 0.5 mg/kg/일 또는 1 mg/kg/격일 프레드니손에 해당하는 스테로이드 내성 또는 난치성 만성 이식편 대 숙주 질환 (cGVHD)을 갖는 환자의 경우 비-무작위 개방 표지 단계 Ib/II 실험에 이어서 혈액암의 동종 줄기 세포 이식을 수행한다. 환자가 칼시뉴린 억제제를 복용 중이며, 그 농도가 실험 개시 시 5 ng/ml 미만인 경우 중지한다. 등록 후, 환자는 혈액암에서의 I 및 II 실험 단계에 기초하여 420 mg 이브루티닙을 매일 시작할 것이며, 이는 이러한 투여량을 잘 용인하며, BTK 활성 부위의 90%가 이러한 투여량을 차지한다는 것을 입증한다. 기록 및 추적조사의 용이성을 위하여, 하나의 사이클은 28일로서 정의될 것이다. 처치는 경구이며, 외래 환자 기준으로 투여할 것이다. 처음 6명의 환자에게 투여량-제한 독성 (DLT) 평가 기간으로 처리할 것이다. DLT 기간은 약물의 초기 투여 후 28 일일 것이며, 6번째 환자는 DLT 기간을 완료하여야만 하며, 그 후 증가가 지속될 수 있다. DLT는 등급 2 급성 이식편 대 숙주 질환 (바람직하지는 않지만, 필수 사항은 아님 것으로 생검-입증됨); 질환 진행 없이 14일 무처치 기간 후 기준선의 80% 또는 더 양호하게 향상되지 않는 등급 4 저혈소판증; 등급 4 열성 호중구 감소증 또는 감염; 7일 이내에 해결되지 않는 등급 3 열성 호중구 감소증 또는 감염; 임의의 감염을 제외한 등급 4 비-혈액 독성; 및 최적의 대체 요법에 의하여 교정되지 않을 경우 등급 4 전해질 이상으로 정의된다.

초기 스테로이드 점감은 이브루티닙의 개시 후 4주에 시작할 수 있으나, 스테로이드 투여량은 제3의 사이클 (12 주)의 종료까지 출발 투여량의 50% 이상일 수 있다. 환자는 각각의 사이클의 개시에서 포괄적 cGVHD 평가와 함께 신체 검사를 받을 것이다. 환자는 사이클 3의 종료시 반응에 대하여 평가받을 것이며, 증상에서의 호전이 없을 경우, 이는 처치 실패로 간주할 것이다. 환자는 실험으로부터 배제될 것이다. 추가로, 사이클 3의 종료시 반응 평가 이전에 cGVHD에 대한 추가의 처치를 필요로 하는 환자는 처치 실패로 간주할 것이다, 이러한 환자는 실험으로부터 배제될 것이다. 환자가 12 주 평가시 CR 또는 PR 중에 있을 경우, 스테로이드를 점감시키면서 이브루티닙을 매일 지속할 것이다. 스테로이드가 점감을 완료하면, 이브루티닙을 중단할 수 있다. 환자가 1년 평가 시점에서 임상적 이득을 얻어서 스테로이드 투여량을 감소시킬 경우, 환자는 최대 24 개월 동안 실험을 지속하도록 한다. GVHD는 매월 평가할 것이며, 면역 재구성, B 및 T 세포 활성화, 혈청 면역글로불린 및 혈청 BAFF 농도를 비롯한 상관관계 실험은 3개월마다 평가될 것이다. 증상 부담 및, 리(Lee) cGVHD 증상 등급, 10-점 cGVHD 활성 평가, FACT-BMT, SF36 및 사람 활성 프로파일을 비롯한 삶의 질 실험은 12 주, 6 개월, 1 년 및 2 년에 평가될 것이다.

[0396] 2. 이브루티닙 요법

이브루티닙은 28일 사이클로 매일 투여될 것이다. 이브루티닙의 제1의 투여는 C1D1을 정의할 것이다. 420 mg의 고정된 투여량이 투여될 것이다. NIH 콘센서스(consensus) 기준35에 따른 포괄적 만성 이식편-대 숙주 평가는 기관-특이성 및 전체적 등급을 측정하기 위하여 기준선에서 수행할 것이다. 포괄적 평가는 사이클 3의 완료시 반복될 것이다. 본 실험은 II 단계 부분이 사이몬(Simon) 최적의 2 단계 설계로서 수행될 Ib/II 단계 실험 설계를 사용하여 수행될 것이다. Ib 단계 부분에서 등록한 6명을 포함한 초기 15명의 환자 중 5명 이하가 12 주 평가에서 CR 또는 PR의 증거를 갖는 경우, 실험은 무용(futility)의 경우 중단할 것이다. 치료 의사의 재량으로, 임상적 반응이 나타날 경우 프레드니손의 초기 점감은 이브루티닙의 개시 후 2 주에 시작할 수 있다. 프레드니손은 12 주 평가 기간까지 초기 투여량의 50% 미만으로 점감되지 않을 수 있으며, 초기 투여량보다 작은 스테로이드 투여량에서의 증가를 필요로 하는 스테로이드 점감 중에 cGVHD 증상에서의 증가는 진행으로 간주하지 않을 것이다. 그러나, 환자가 초기 투여량보다 큰 스테로이드 투여량 또는 임의의 시점에서 cGVHD에 대한 새로운 처치의 추가를 필요로 할 경우, 이는 진행성 질환의 증거로 고려될 것이며, 실험으로부터의 배제를 필요로 할 것이다. cGVHD 환자의 약 66%는 진행되는 것으로 예상되므로, 요법과 상관 없이 사이클 3의 종료시 평가전 환자의 75% 초과가 진행될 경우 중단 규칙을 시작할 것이다. 매일의 이브루티닙은 스테로이드를 점감시킬 때까지 지속될 것이다. 특이성 프레드니손 점감 스케줄은 지시되지 않을 것이다. 스테로이드를 중단하면, 이브루티닙은 추가의 4 주 동안 지속한 후, 중단할 것이다. 환자는 2 년 동안 이브루티닙을 지속할 수 있으며, 이브루티닙을 중단시킬 수 있는 환자는 2차 시점 동안 처치 개시로부터 2 년 동안 따른다.

종점/통계적 고려사항: 본 실험은 Ib 단계 부분 및 II 단계 부분의 2개의 부분으로 실시될 것이다. 6명의 환자는 실험의 Ib 단계 부분으로 초기에 등록할 것이다. 최대 허용 투여량 (MTD) 평가와 유사하게, 이들 6명의 환자 중 최대 1명이 28일의 관찰 기간 중에 DLT를 경험할 경우 섭생은 충분히 용인 가능한 것으로 간주될 것이며, 이 경우 실험은 II 단계 부분으로 진행될 것이다. 사이몬 최적의 2-단계 설계를 사용하면, 0.1 및 80% 파워(power)의 일측 타입 I 오차로, 전체 반응률이 50%인 교대 가설에 대하여 전체 반응률이 30%가 되는 귀무 가설을 테스트하기 위하여서는 32명의 환자가 필요할 것이다. 100건이 넘는 동종 이식이 본 발명자에 의하여 매년 수행되

는데, 이들의 대략 절반은 결국 cGVHD를 발생시킨다. 이들의 약 50%는 스테로이드를 사용한 초기 처치에 대하여 반응성이 아닌 질병을 갖게 되어 미국 오하이오주에서는 매년 cGVHD의 발생 사례가 약 20건 정도가 된다. 실험은 매월 약 1명의 환자를 누적시킬 것으로 예상되어 단일의 기관에서 수행할 경우 거의 3년의 누적 기간이 된다. 이식 부피는 미국의 노쓰 캐롤라이나 대학 및 시카고 대학에서보다 약간 더 낮으므로, 이들 2개의 지역을 추가하면 약 24 개월 이내에 완전하게 누적될 수 있을 것으로 예상된다. 제1의 단계에서 15명의 환자 중 5명 이하는 12 주 평가 시점에서 응답할 경우, 실험을 중단할 것이다. 12명 이하의 환자가 전부 반응할 경우, 본 처치는 추가의 실행의 가치가 있는 것으로 간주되지 않을 것이다. 일반적으로, 처치와는 상관 없이 환자의 약 66%는 처치 개시 후 6 개월까지 진행성 질환을 가질 것으로 예상된다. 그러므로, 중간 분석 컷오프 이전에 등록된 환자의 75% 이상 (4명 중 3명의 환자, 8명 중 6명의 환자 및 12명 중 9명의 환자)이 처음 12 주 이내에 처치 확대를 필요로 하는 악화되고 있는 cGVHD를 발생할 경우 중단 규칙을 개시할 것이다.

[0399] 반응은 GVHD 등급에 대하여 NIH 콘센서스 기준에 의하여 평가될 것이다.

[0400] 완전 반응 (CR)은 GVHD에 기인할 수 있는 증상의 완전 해결로서 정의될 것이다.

[0401] 부분 반응 (PR)은 진행의 증거가 없으며, 추가의 전신 요법에 대한 요구 없이 1개의 관련된 기관에서의 객관적 반응의 존재로서 정의될 것이다.

[0402] 추적조사의 길이는 24 개월일 것이며, 추정된 누적 기간은 2 년일 것이다.

[0403] 환자 특징은 연속 변수에 대한 중위값 및 범위로서 및 카테고리 변수에 대한 빈도 및 비율로서 제시될 것이다. 실험 설 상관관계는 기술 통계학을 사용하여 각각의 시점에서 요약될 수 있다. 비-파라미터 윌콕슨(Wilcoxon) 부호-순위 절차를 사용하여 상관관계 실험에 대한 기준값과 비교할 것이다. 삶의 질 상관관계의 경우, 0.5 표준 편차 변화는 통계적으로 유의적인 것으로 간주될 것이다. 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하여 미래 실험에서의 추가의 연구 가치가 있는 상관관계를 찾을 것이다. 시간-과정 플롯은 각각의 환자에 대하여 생성하며, 분산의 반복된 측정 분석을 사용하여 관계를 분석할 것이다. κ 통계를 사용하여 NIH 반응 및 삶의 질 측정에서 임상적으로 의미있는 향상 사이의 일치를 평가할 것이다.

실시예 6: CLL/GVHD 사례 실험

[0405] 52세 남성은 2002년 11월 최초로 고 위험 17p del CLL을 갖는 것으로 진단받았다. 2003년에, 그 남성을 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙 (FCR)의 6회 사이클로 처치하고, 완전 반응을 달성하였다. 그 남성은 1년 후 우측 흉막 삼출 및 후복막/장간막 림프절이 재발하였다. 2006년 12월에 말초 혈액 형광 체자리 부합법 (FISH)은 세포의 23%가 17p 결핍되어 있는 것으로 나타났으며, CT 스캔은 증가되는 선별증을 나타냈다. 2007년 3월에, 그 남성의 골수는 세포과다성이었으며, CLL로 확산 침윤되었다 (CD45+ 세포의 62%). 2007년 4월까지 그 남성은 FCR을 재개하였으며, 부분 반응으로 4회 사이클을 수용하였다 (골수는 44% CD45+ 세포를 갖는 지속성 질환을 나타냈다). 그의 지속성 질환 및 p17 del 진단으로 인하여, 그 남성은 총 20회 투여에 동안 캄페쓰 (알렙 투주맙)를 수용하였으며, 2007년 10월 후속 골수 생검은 CLL을 나타내지 않았으며, PET/CT는 음성이었다.

[0406] 2007년 11월에 환자는 그의 일치되는 관련 형제자매 공여자 (누이)로부터의 GCSF 동원된 말초 혈액 줄기 세포의 주입과 함께 전체 림프 방사선조사 및 항흉선세포 글로불린 (TLI/ATG)을 사용하여 비-골수절제식 동종 조혈 줄기 세포 이식을 하였다. 그의 구강 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 예방은 시클로스포린 (CSA) 및 미코페놀레이트 모페티드 (MMF)로 이루어졌다. 그는 이식후 56, 63, 70 및 77일차에 주입된 리툭시맙 375 mg/m²을 혼입한 스텐포드 연구 프로토콜 (BMT 172)로 이식하였다.

[0407] 환자의 이식후 과정은 2008년 리툭시맙의 9회 투여로 처치한 전염성 합병증 (다엽 진균성 폐렴, 인플루엔자 A, 수두-대상포진 재활성화) 및 이식후 림프세포증식 장애 (PTLD)에 의하여 악화되었다. 환자는 HCT후 완전 공여자 키메라증이 달성되지 않았다. 2008년 9월까지, HCT후 약 9개월에 남성은 사전 실험으로부터의 일부 후복막 선별증 확대를 나타내는 흐름 세포측정법 및 CT 스캔에 의하여 질환 진행을 갖는 것으로 밝혀졌다. 환자의 혼합된 공여자 키메라증 및 질환 진행으로 인하여, 환자는 총 5명의 공여자 림프구 주입 (DLI)을 수용하였다.

[0408] 환자의 최초 DLI는 2008년 9월에 1×10^7 공여자 CD3+ 세포/kg 수령자 체중의 투여량으로 제공하였다. GVHD 또는 질환은 반응하지 않았다. 그 남성은 2008년 11월에 3×10^7 공여자 CD3+ 세포/kg 수령자 체중의 투여량으로 2차 DLI를 수용하였다. 남성은 DNA 1 mcg당 268,000개의 클로날 IgG 서열로부터 120개로 감소와 함께 그의 대립인자-특이성 올리고뉴클레오티드 (ASO) 정량화 결과에서의 감소를 갖는 것으로 밝혀졌다. 또한, 2009년 1월 관련 온화한 구인두 만성 GVHD와 함께 공여자 혈액 T 세포 키메라증의 90%로의 증가가 존재하였다. 2009년 4월의 골수

생검은 10% CLL만을 나타냈다. 그는 2009년 5월 5×10^7 공여자 CD3+ 세포/kg 수령자 체중의 투여량으로 제3의 DLI를 수용하였다. 환자는 또한 리툭시맙의 사이클(이 시점에서는 4회 투여)을 수용하였다. 그의 제3의 DLI 후 약 18 일에, 그는 DLI 주입의 일자에서의 71%로부터 11 일 후 87%로 및 25 일후 97%로의 공여자 T 세포 키메라증의 급격한 증가와 관련된 홍반 및 궤양을 갖는 구강내 GVHD가 발생하였다. 그는 국소 요법을 필요로 하는 것을 제외한 GVHD에 대한 전신 스테로이드 요법을 필요로 하지 않으며, 약 1년간 지속되었다.

[0409] 2009년 여름, 환자의 PET/CT 스캔은 40 내지 50% CLL과 함께 흉부/복부 및 골수 생검에서의 별기(bulky) 질환의 질환 진행을 나타냈다. 이러한 지속성 질환의 경우, 환자는 차후에 화학요법과 OFAR(옥살리플라틴, 플루다라빈, 시타라빈, 리툭시맙)의 4회 사이클의 조합으로 치료하였다. 2009년 12월에, 환자는 5×10^7 공여자 CD3+ 세포/kg 수령자 체중의 투여량으로 제4차 DLI를 수용하였다. OFAR 후 그의 공여자 키메라증이 95% 초과로 도달할 때 GVHD가 치솟았다. 그러나, 그의 질환은 지속되었으며, 그래서 그에게 2010년 2월 1×10^6 공여자 CD3+ 세포/kg 수령자 체중의 투여량으로 제5의 DLI를 투여하였다. 그의 구강내 GVHD는 국소 스테로이드 치료를 필요로 하였다. 5월에 실시한 그의 골수 생검은 여전히 50% CLL을 나타냈다.

[0410] 2010년 8월까지 환자의 PET/CT는 진행성 질환 및 직경이 12 cm 이하인 복부 덩어리를 포함한 광범위 림프절병증의 재발을 신속하게 나타냈다. 2010년 9월에, 환자는 스탠포드의 혈마톨로지(Hematology) 그룹을 통한 이브루티닙(구강 BTK 억제제)을 사용한 임상 시험에 등록하였으며, 이브루티닙에 대한 3년에 걸친 요법을 완수하였으며, 골수 및 CT 모두에서 완전한 반응을 달성하였다(도 8 참조). 게다가, 그의 구강내 GVHD 증상은 완전히 해결되었으며, 그는 지속적인 완전 공여자 키메라증을 달성하였다(도 8 참조).

[0411] 요컨대, 이러한 동종 HCT 후 CLL 환자는 이브루티닙 요법을 수용한 구인두 만성 GVHD와 함께 난치성 CLL을 가졌다. 그의 CLL은 B 세포 IgH 시퀀싱(Clonosight) 최소 잔류 질환 테스트(세켄타, 인코포레이티드(Sequenta, Inc.)를 사용하여 검출 불가하였으며, 그는 만성 GVHD 없이 완전 공여자 이식편화를 달성하였다.

실시예 7: OVA 트랜스제닉 마우스와 교차된 AML의 쥐과 모델에서의 실험

[0413] 실험은 면역 추적자 단백질 OVA를 발현시키는 이식 가능한 백혈병을 발생시키는 OVA 트랜스제닉 마우스로 교차된 AML의 FLT3^{ITD} MLL^{PTD} 모델을 사용하여 수행하였다. 마우스가 말초 순환에서 총 CD45+ 세포의 20%를 초과하는 백혈병 부담에 도달할 때, 이를 이브루티닙, 비히클 또는 시클로스포린 치료 코호트로 무작위로 할당하였다. 치료 개시후 2일에 이들은 치사 방사선조사 및, 생육성 AML 백혈병 세포와 함께 소수의-MHC 미스매치된 LP/J 마우스로부터의 골수 세포 및 비장세포의 후속 이식편화를 수용하였다. 항종양 면역 및 재발은 OVA-테트라머 양성 CD8 T-세포의 분석 및 순환중인 백혈병 세포의 존재에 의하여 모니터하였다. 오늘날까지 치료된 마우스 중에서, 시클로스포린 군에 비하여 이브루티닙 군에서의 더 적은 재발의 뚜렷한 신호가 존재하였다(도 9).

실시예 8: 동종 이식 후 재발성 CLL의 이브루티닙 치료: 지속된 질환 반응 및 유망한 공여자 면역 조정

[0415] 본 실시예는 동종 조혈 세포 이식(allo-HCT) 후 재발된 5명의 CLL 환자에서의 이브루티닙 구제 요법의 효과를 입증한다. 최소 잔류 질환(MRD) 반응 측정 이외에, 이브루티닙 요법 후 공여자 T 세포 키메라증 및 공여자 B 세포 면역 재구성을 평가하였다. 고-위험 CLL 환자 5명은 allo-HCT 후 1-8.5 년에 재발하였다. 4명의 환자는 감소된 강도의 이식 후 공여자 CD3 T 세포 키메라증 >95%를 달성하지 못하였다. 매일 이브루티닙 420 mg을 임상적 재발 후 1 개월-2년에 개시하였다. 5명 중 4명의 환자는 3-17 개월 범위의 치료 과정으로 이브루티닙에 남아 있었다. CLL MRD는 1백만 백혈구당 1개의 CLL 클론을 검출하는 감도를 갖는 클로노사이트 최소 잔류 질환 테스트(세켄타, 인코포레이티드)를 사용한 IgH 고-처리량 시퀀싱(HTS)에 의하여 측정하였다. 림프절(LN) 사이즈는 CT 스캔에 의하여 평가하였으며, LN 직경의 곱의 합(SPD)으로서 보고하였다. 공여자 B 세포 재구성은 총 IgH 분자 및 특유의 IgH 클론형의 IgH HTS 정량화에 의하여 측정하였다. 림프구증가증은 종래의 보고와 일치하는 이브루티닙 치료의 개시 후 5명의 환자 모두에게서 관찰되었다. >1 년의 이브루티닙 치료를 수용한 2명의 환자에서, 림프구증가증은 치료 개시 후 3 주 및 8 주에 피크를 이루며, 그후 서서히 감소되었으며, 1년 이내에 완전 해결되었다(도 10A). 치료 전 병리학적 림프절병증을 갖는 4명의 환자 모두는 급격한 LN 감소를 경험하였다(도 10B; 이브루티닙 3 개월 후 LN 사이즈의 68% 평균 감소). 추적조사의 최장 기간은 17p 결손을 가지며, 39 개월 동안 이브루티닙을 수용한 환자 SPN 3975에 대하여 보고되었다. CLL MRD가 클로노사이트 최소 잔류 질환 테스트에 의하여 검출 불가하게 된 후 치료를 중단하였다(도 10C). 공여자 T 세포 면역 조정의 증거는 1년 후 완전 공여자 CD3 키메라증의 달성 및 6 개월 후 구강 및 피부 만성 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 해결을 포함하였다. 이 환자가 >8 개월 동안 이브루티닙을 중단하더라도, 완전 공여자 키메라증이 지속되었으며, CLL MRD는

검출 불가한 상태를 유지하였다 (도 10C). 이브루티닙 처치 이전에, 공여자 B 세포 (환자의 CLL 클론 배제)는 IgH HTS에 의하여 측정시 총 PBMC의 <0.2%에 해당하였다. 이브루티닙의 중단 후, 공여자 B 세포의 비율은 6 개월 이내에 PBMC의 >1%로 증가되었다 (도 10D). 게다가, B 세포의 복구는 다양한, 낮은 빈도의 IgH 클론형을 가졌다 (도 10E). 함께, 이러한 발견은 이브루티닙 중단 후 CLL 재발이 없이 신속한, 지속된 및 다양한 면역 재구성을 나타낸다. 이브루티닙은 allo-HCT후 CLL 재발에 대한 효과적인 구제 요법을 제공한다. 이식후 CLL 재발은 종종 결절의이며, 그 경험은 이브루티닙이 결절 및 결절의 질환 모두를 제거하는데 있어서 효과적이라는 것을 나타낸다. MRD 음성을 달성한 후 요법을 중지한 1명의 환자는 이브루티닙 중단 후 8 개월에 검출 불가한 질환을 유지한다. 이브루티닙 처치는 완전 공여자 키메라증의 촉진 및 만성 GVHD의 해결에 의하여 유망한 공여자 면역 조정을 입증하였다. 이러한 데이터는 allo-HCT후 재발된 CLL 환자에서의 이브루티닙을 사용하여 뒷받침된다.

[0416] 실시예 9: 사전 동종 줄기 세포 이식을 겪은 재발성/난치성 (R/R) 만성 림프구 백혈병 (CLL)/소림프구 림프종 (SLL)의 환자에서의 이브루티닙의 안전성 및 효능

[0417] 동종 조혈 줄기 세포 이식 (alloHCT) 후 재발된 CLL 환자는 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)에 대한 손상된 조혈 저장, 감염 및 우려로 인하여 화학요법으로 치치하기가 곤란하다. 이브루티닙은 미국에서 ≥1 사전 요법을 수용한 CLL 또는 MCL 환자 및 del17p를 갖는 CLL 환자에 대하여 승인되었다. 임상전 실험에서, 이브루티닙은 확립된 만성 GVHD (cGVHD)를 역전시켰다. 사전 alloHCT 환자의 서브세트에서의 이브루티닙의 안전성 및 효능을 본 실시예에서 평가하였다. 4종의 임상 시험 (PCYC-1102, PCYC-1109, PCYC-1112 및 PCYC-1117) 중 하나에 등록한 사전 동종 HSCT를 갖는 R/R 환자에 대하여 데이터를 수집하였다. PCYC-1112 및 PCYC-1117만이 HCT후 >6 개월에 GVHD가 없는 환자로 등록하였다. 효능 평가는 전체 반응률 (ORR; iwCLL 기준), 반응 기간 (DOR), 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)를 포함하였다. 안전성 평가는 심각한 유해한 사례 (SAE)를 비롯한 유해한 사례 (AE)를 포함하였다. 4회의 임상 시험으로부터의 16명의 환자는 사전 alloHCT를 가졌다 (중위 연령, 54.5 y; ECOG 수행 상태 0 또는 1의 16명의 환자; del17p의 10명의 환자, del11q의 3명의 환자, ≥4 사전 요법의 12명의 환자). 가장 최근의 HCT 이후의 중위 시간은 27 개월 (범위, 8-115)이었다. 기준선 호중구감소증, 빈혈 및 저혈소판증은 각각 31%, 25% 및 38%로 보고된다. 이브루티닙에 대한 중위 시간은 18.1 개월이었으며 (범위, 0.4-38.8), 12명의 환자는 >12 개월 동안 치치되었다. 데이터 컷-오프에서, 11명의 환자가 치치를 지속하였다. 중단의 이유는 질환 진행 (n=2), AE (n=2) 및 동의서 철회 (n=1)를 포함하였다. 조사자가 평가한 반응은 2명의 완전 반응, 9명의 부분 반응 (PR) 및 3명의 림프구증가증을 갖는 PR이어서 87.5%의 최선의 OPR을 생성하였다. 중위 DOR, PFS 및 OS는 23 개월의 중위 추적조사에서 달성되지 않았다. 24-개월 PFS 및 OS 비율은 각각 77% 및 75%이었다. 치료후 발생한 등급 ≥3 SAE는 11명의 환자에게서 관찰되었으며, 감염 (n=6) 및 열성 호중구 감소증, 심방 조동, 결장염, 신장주위 혈종, 경막하 혈종, 치치후 출혈, 고칼슘혈증, 골 병변, 실신, 혈뇨, 요폐 및 호흡곤란 (n=1 각각, 일부 사례는 동일한 환자에게서 보고됨)을 포함하였다. 이브루티닙 중단을 초래하는 AE만이 폐렴 (n=2)이었으며; 둘다 치명적 사례이었다. 24 및 28 개월에서 질환 진행으로 인하여 실험 중에 2명의 추가의 사망이 발생하였다. 이브루티닙은 사전 alloHCT를 갖는 환자에게서 용인되었으며, 안전 프로파일은 전체 R/R CLL 모집단에서 관찰된 것과 유사하였다. 최선의 ORR (87.5%)은 전체/광범위 모집단에서 관찰된 결과와 일치하였다.

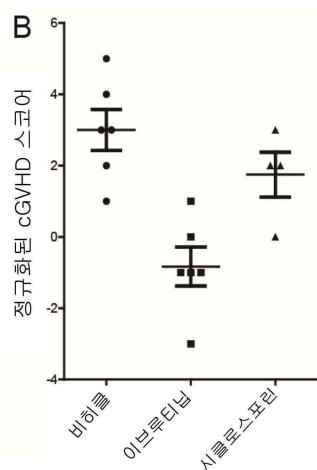
[0418] 본 발명의 바람직한 실시양태를 본원에 제시 및 기재하지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 다수의 수정예, 변경예 및 치환예는 본 발명으로부터 벗어남이 없이 당업자에게 발생될 수 있다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다수의 대안예는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 정의하며, 이를 청구범위 및 그의 균등예에 포함되는 방법 및 구조는 이에 포함시키고자 한다.

도면

도면 1a



도면 1b



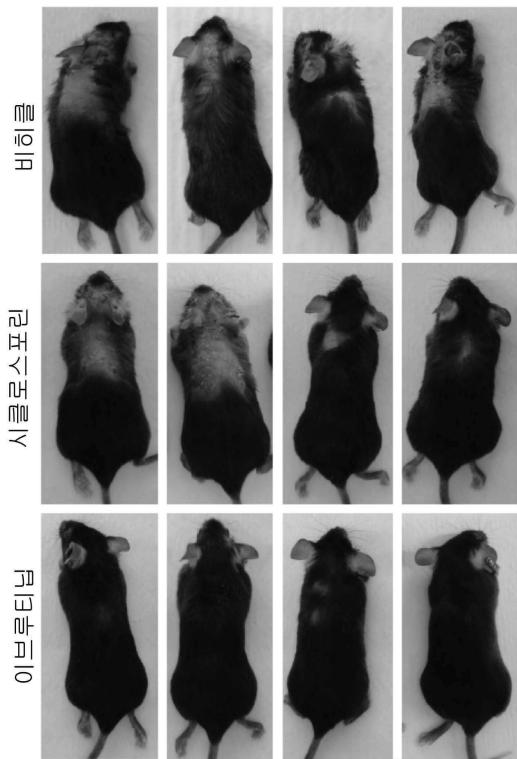
도면 1c

만성 이식편 대 속주 질환 스코어링					
코드		피부		체증	
스코어	설명	스코어	설명	스코어	설명
0	발모 없음	0	피부경화 병변 없음	0	체증 감소 또는 전체 체증 증가 없음
1	소량의 발모와 함께 형글어진 털	1	발적 또는 자극된 피부 병변	1	체증 감소 <5%
2	단일 부위에서의 발모 <1㎠	2	피부 박리/박피 단일 부위	2	체증 감소 >5%, <10%
3	단일 부위에서의 발모 >1㎠	3	단일 부위에서 빠지 또는 출혈	3	체증 감소 >10%, <15%
4	영전한 발모 또는 >1 관련 부위	4	복수부위에서 빠지 또는 출혈	4	체증 감소 >15%

자세		이동성		활동	
스코어	설명	스코어	설명	스코어	설명
0	구부러진 자세	0	활발히 이동함	0	살아있음
1	약간의 구부러진 자세	1	느린 걸음	1	죽음
2	중간의 구부러진 자세	2	방을 때 움직이려하지 않고 느리게 걸음	2	자세사정: 각각의 기본적인 마우스에 대하여 각각의 거리고리를 스코어링 함 총 스코어는 개별적인 스코어 코두의 총계임. 죽은 마우스의 경우, 총계는 10이어야 함.
3	심각한 구부러진 자세	3	인것을 때 움직이지 않음		

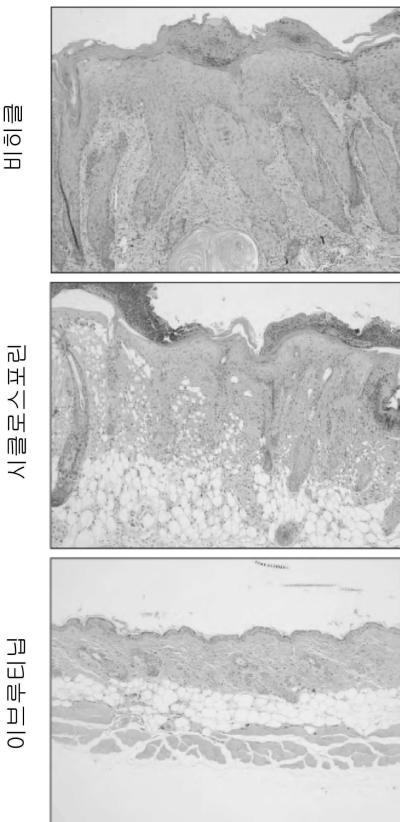
도면 1d

이식 후 39일차

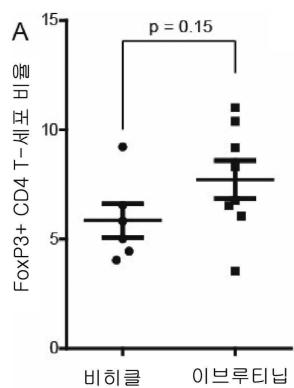


도면 1e

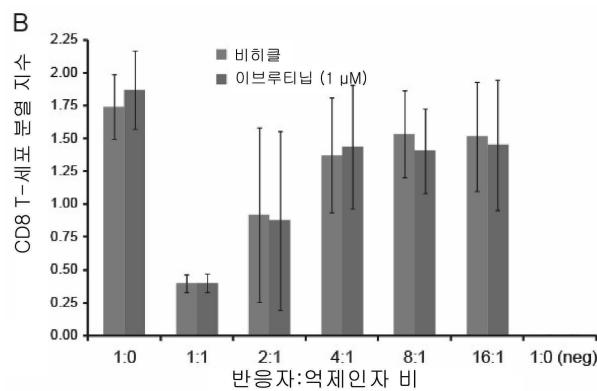
피부



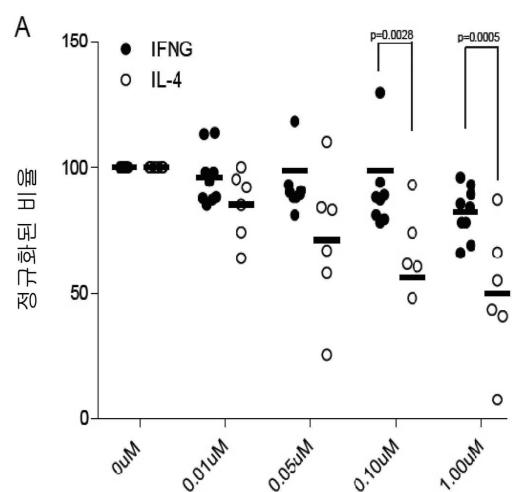
도면 2a



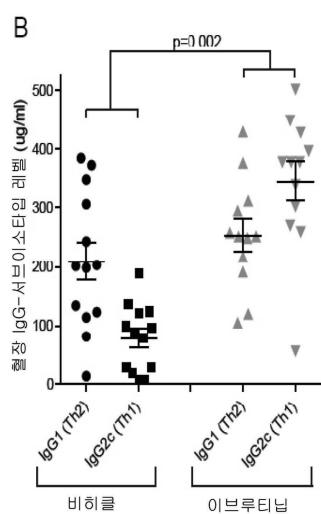
도면2b



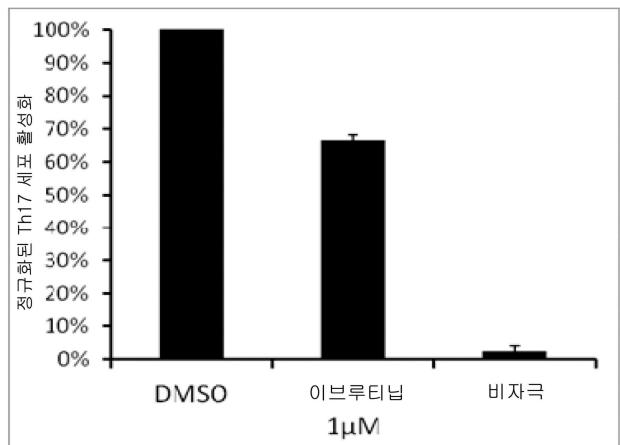
도면3a



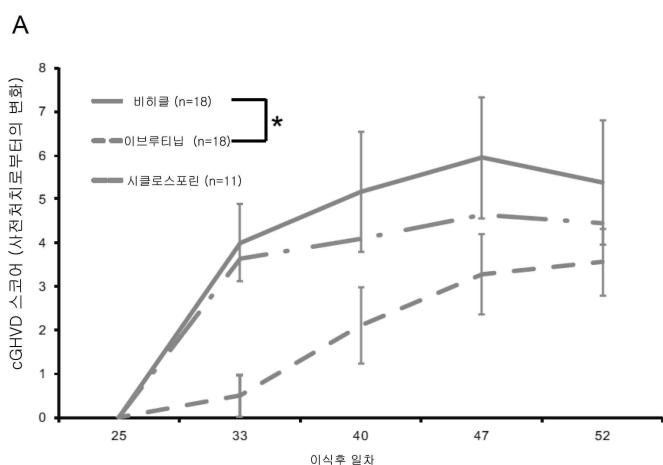
도면3b



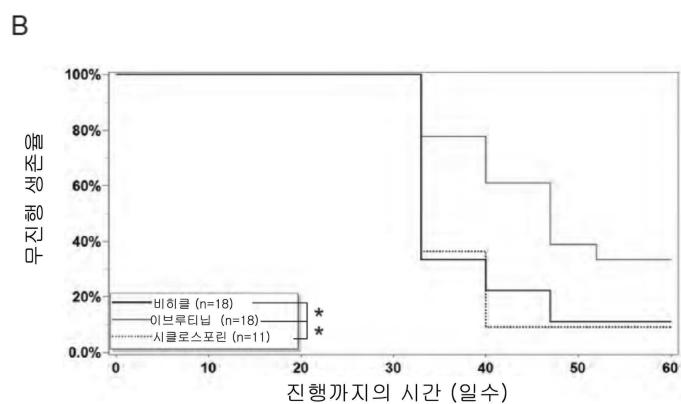
도면4



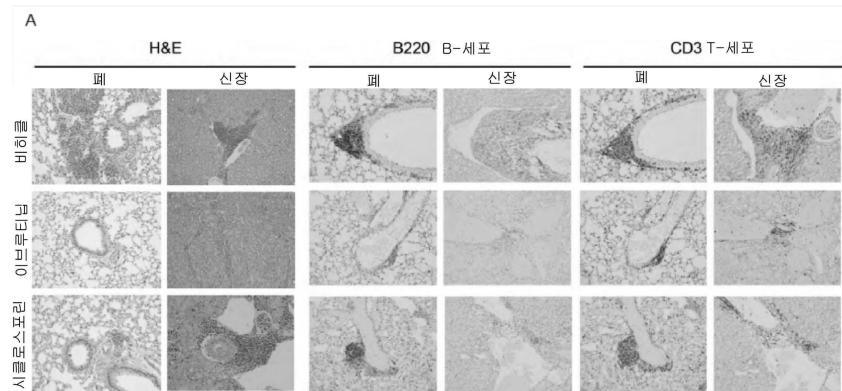
도면5a



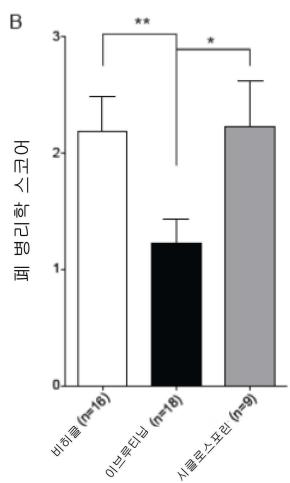
도면5b



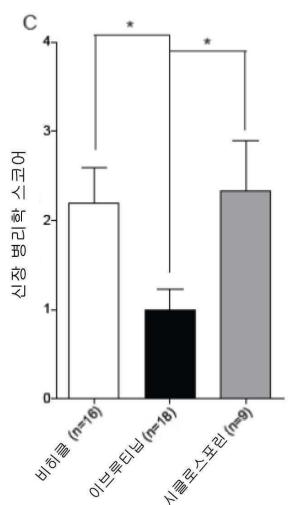
도면6a



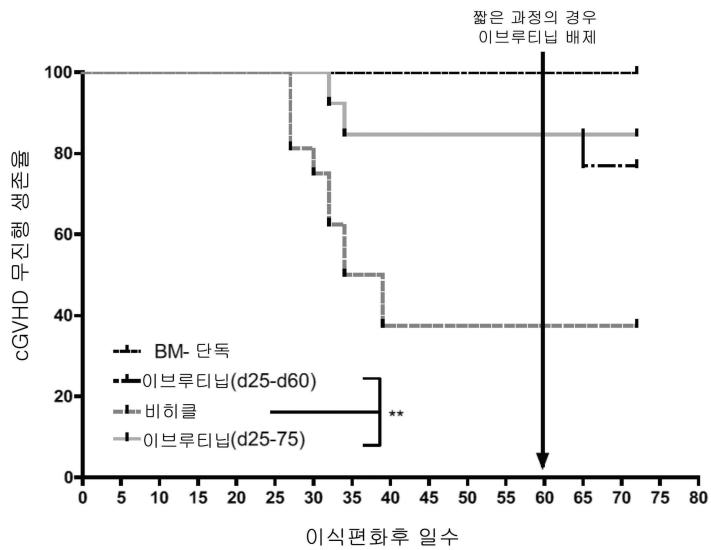
도면6b



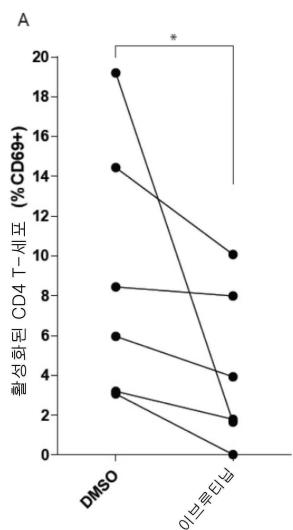
도면6c



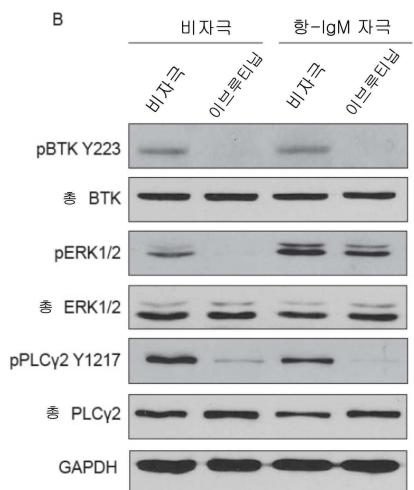
도면6d



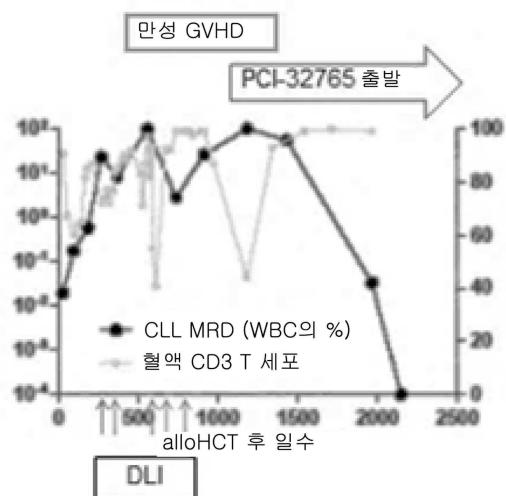
도면7a



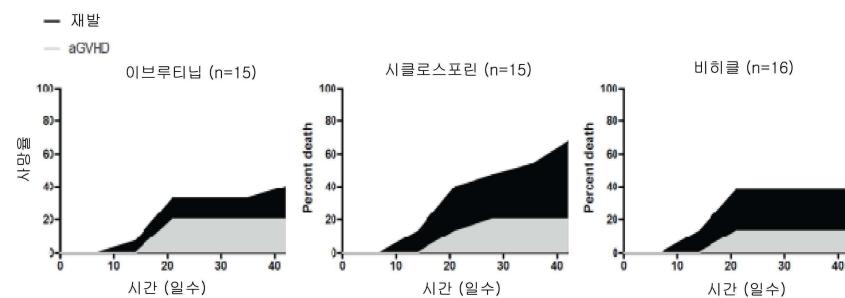
도면7b



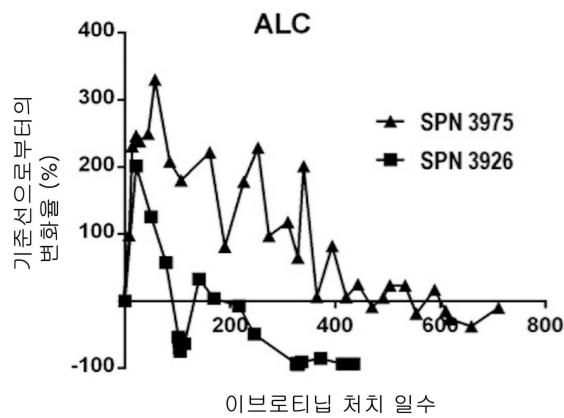
도면8



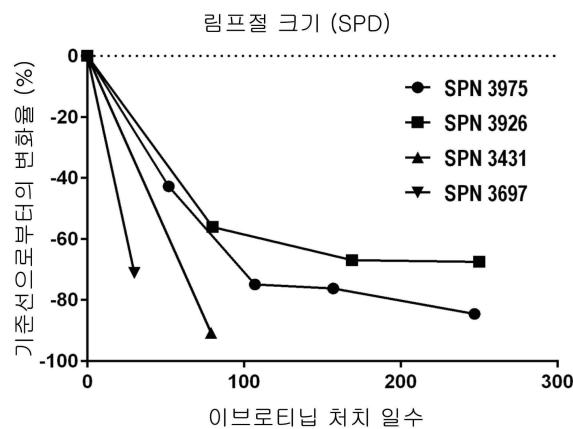
도면9



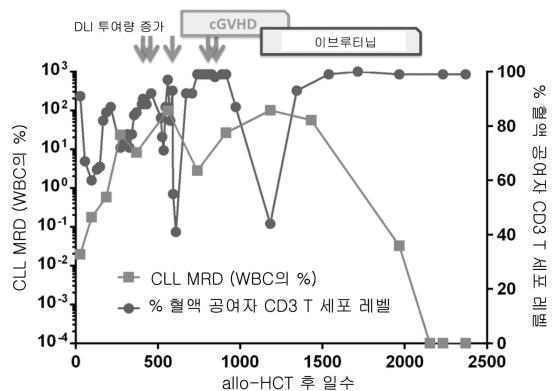
도면10a



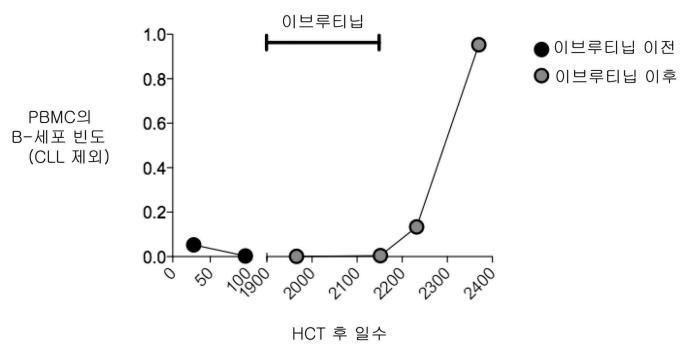
도면10b



도면10c



도면10d



도면10e

