

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0019940
(43) 공개일자 2023년02월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/10 (2006.01) A61K 31/537 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/10 (2013.01)
A61K 31/537 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7000145
(22) 출원일자(국제) 2021년06월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년01월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/035747
(87) 국제공개번호 WO 2021/247899
국제공개일자 2021년12월09일
- (30) 우선권주장
63/034,088 2020년06월03일 미국(US)
- (71) 출원인
카이메라 세라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 230 아
스날 야즈 블러바드 200
- (72) 발명자
정 샤오장
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 패덕 레인 9
코슨 던
미국 뉴 저지주 07073 이스트 루터포드 15쓰 플로
어 원 메도우랜즈 플라자 캄브렉스 코포레이션
- (74) 대리인
장훈

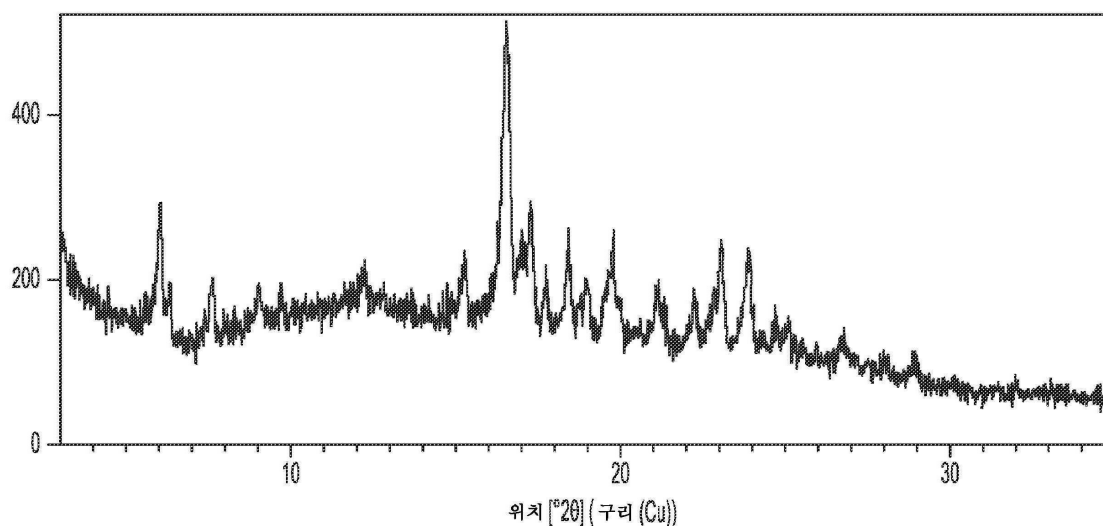
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 IRAK 분해제의 결정성 형태

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 유비퀴틴화 및/또는 분해를 통해 하나 이상의 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 ("IRAK")의 조절에 유용한 화합물의 다양한 형태, 염 및 조성물 및 다양한 질환의 치료에서 이의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)

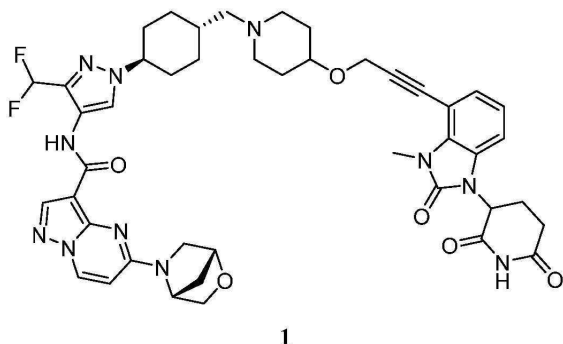
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

형태 A 및 형태 B로부터 선택되는 화합물 1의 결정성 고체 형태:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 무정형(amorphous) 화합물 1이 실질적으로 없는 결정성 고체인, 결정성 고체 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 불순물이 실질적으로 없는, 결정성 고체 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정성 고체 형태가 화합물 1의 형태 A인, 결정성 고체 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타(degrees 2-theta)에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 6

제4항에 있어서, 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 7

제4항에 있어서, 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 8

제4항에 있어서, 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 9

제4항에 있어서, 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 10

제4항에 있어서, 실질적으로 도 1a에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정성 고체 형태가 형태 B인, 결정성 고체 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 13

제11항에 있어서, 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 14

제11항에 있어서, 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 15

제11항에 있어서, 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 16

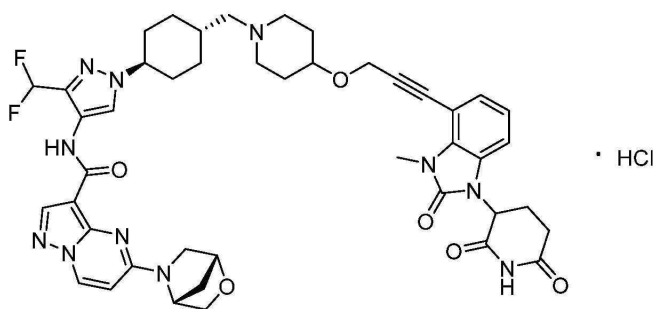
제11항에 있어서, 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 17

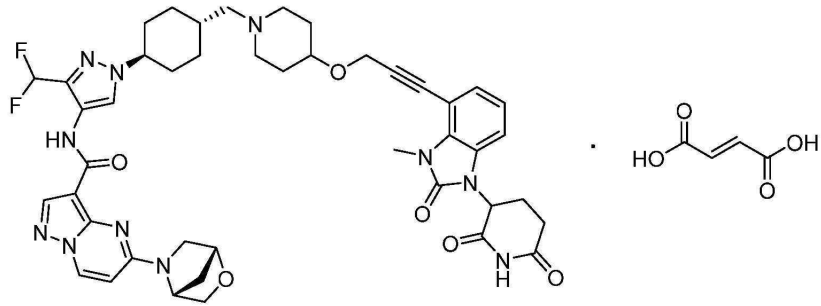
제11항에 있어서, 실질적으로 도 2a에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정성 고체 형태.

청구항 18

화합물 2:

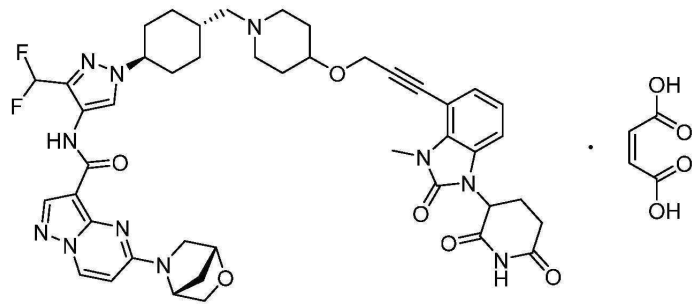


화합물 3:

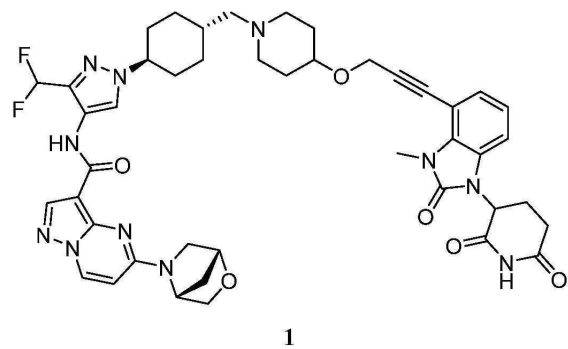


및

화합물 4:

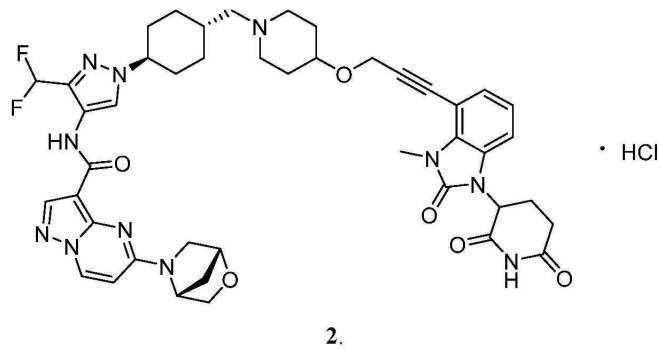


로부터 선택된, 화합물 1의 염 형태:



청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태가 화합물 2인, 염 형태:



청구항 20

제19항에 있어서, 상기 염 형태가 결정성인, 염 형태.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 염 형태가 무정형 화합물 2가 실질적으로 없는 결정성 고체인, 염 형태.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태가 불순물이 실질적으로 없는, 염 형태.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태가 화합물 2의 형태 A인, 염 형태.

청구항 24

제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 25

제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 26

제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 27

제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 28

제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 29

제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 30

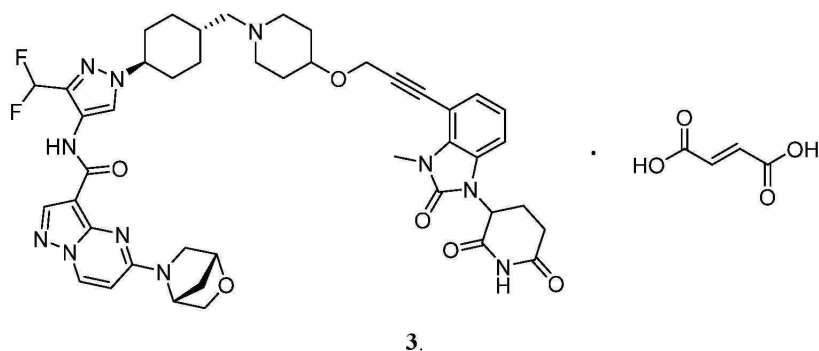
제23항에 있어서, 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 7개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 31

제23항에 있어서, 도 3a에 나타낸 XRPD를 실질적으로 갖는, 염 형태.

청구항 32

제18항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태가 화합물 3인, 염 형태:

**청구항 33**

제32항에 있어서, 상기 염 형태가 결정성인, 염 형태.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 염 형태가 무정형 화합물 3이 실질적으로 없는 결정성 고체인, 염 형태.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태가 불순물이 실질적으로 없는, 염 형태.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태가 화합물 3의 형태 A인, 염 형태.

청구항 37

제36항에 있어서, 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 38

제36항에 있어서, 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 39

제36항에 있어서, 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 40

제36항에 있어서, 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 41

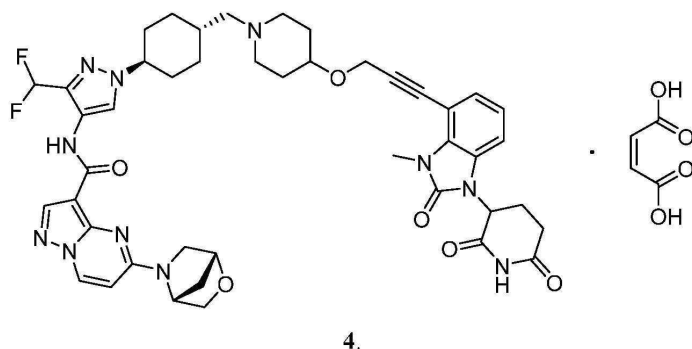
제36항에 있어서, 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 42

제36항에 있어서, 도 4a에 나타낸 XRPD를 실질적으로 갖는, 염 형태.

청구항 43

제18항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태가 화합물 4인, 염 형태:



청구항 44

제43항에 있어서, 상기 염 형태가 결정성인, 염 형태.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 염 형태가 무정형 화합물 4이 실질적으로 없는 결정성 고체인, 염 형태.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태가 불순물이 실질적으로 없는, 염 형태.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태가 화합물 4의 형태 A인, 염 형태.

청구항 48

제47항에 있어서, 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 49

제47항에 있어서, 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 50

제47항에 있어서, 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 51

제47항에 있어서, 도 5a에 나타낸 XRPD를 실질적으로 갖는, 염 형태.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 결정성 고체 형태 또는 염 형태 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 추가 치료학적 제제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 54

환자 또는 생물학적 샘플에서 IRAK1, IRAK2 및/또는 IRAK4 단백질 키나제를 분해하는 방법으로서, 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 결정성 고체 형태 또는 염 형태, 또는 이의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하거나, 상기 생물학적 샘플과 접촉시킴을 포함하는, 방법.

청구항 55

환자에서 IRAK1-매개된, IRAK2-매개된 및/또는 IRAK4-매개된 장애, 질환, 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 결정성 고체 형태 또는 염 형태, 또는 이의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 추가 치료학적 제제의 투여를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 IRAK1-매개된, IRAK2-매개된 및/또는 IRAK4-매개된 장애, 질환 또는 상태가 염증성 장애인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 염증성 장애가 눈 알레르기, 결막염, 건성 각막결막염, 봄철 결막염; 알레르기 비염, 용혈 빈혈, 재생불량 빈혈, 순적혈구 빈혈, 특발 저혈소판증, 또는 자가면역 반응이 연루되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 또다른 염증 질환, 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 공피증, 베게너 육아종증, 피부근육염, 만성 활성 간염, 중증근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발 스포루, 궤양 결장염, 크론병, 또는 또다른 자가면역 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 복강 질환, 치주염, 유리질막병, 신장 질환, 사구체 질환, 알콜성 간 질환, 내분비 눈병증, 그레이브병, 사코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발경화증, 원발성개관 간경화증, 포도막염 (전방 및 후방), 쇼그렌 증후군, 봄철 각막결막염, 사이질 폐 섬유증, 건선 관절염, 전신 소아 특발 관절염, 신장염, 게실염, 사이질 방광염, 사구체신염 (콩팥 증후군의 존재 또는 부재, 임의로 특발 콩팥 증후군 또는 최소 변화 신장병증을 포함함), 만성 육아종 질환, 자궁내막증, 램프스피라병 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 노화, 두통, 통증, 복합 국소 통증 증후군, 심장 비대, 근육쇠약, 이화 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피종, 무한성 외배엽 이형성, 베체트병, 색소실조증, 파제트병, 궤장염, 유전 주기성 발열 증후군, 천식 (알레르기, 비-알레르기, 경증, 중간정도, 중증, 기관지염, 또는 운동-유도된), 급성 폐 손상, 급성 호흡곤란 증후군, 호산구증가증, 과민증, 아나필락시스, 부비동염, 실리카 유도된 질환, COPD (손상의 감소, 기도 염증, 기관지 과다반응, 재형성 또는 질환 진행), 폐 질환, 남성 섬유증, 산-유도 폐 손상, 폐 고혈압, 다발신경병증, 백내장, 전신경화증 동반 근육 염증, 봉입체 근육염, 중증 근육무력증, 갑상선염, 애디슨병, 편평태선, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 충수염, 아토피 피부염, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식편 거부, 결장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근육염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위관절융기염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 헤노흐-췌라인자색반, 간염, 화농성염, 면역글로불린 A 신장병증, 사이질 폐 질환, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 궤장염, 이하선염, 심장막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴, 다발근육염, 직장염, 전립샘염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 질염, 혈관염, 외음염, 원형 탈모증, 다형홍반, 포진피부염, 공피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 물집유사천포창, 보통천포창, 낙엽천포창, 부신생물성 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍 관절염, 건선, 건선 관절염, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 크리오피린 관련 주기 증후군 (CAPS), 및 골관절염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 교차-참조

본 출원은 2020년 6월 3일에 제출된 미국 가출원 번호 63/034,088에 대한 이권을 주장하고, 이들 각각의 내용은

본원에 참조로서 포함된다.

[0003] 발명의 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 분해를 통해 하나 이상의 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 (interleukin-1 receptor-associated kinases; "IRAK")를 조절하기 위해 유용한 화합물의 다양한 형태, 염 및 조성물 및 다양한 질환의 치료에서 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 유비퀴틴-프로테아좀 경로(Ubiquitin-Proteasome Pathway) (UPP)는 주요한 조절자 단백질을 조절하고 미스폴딩 된 또는 비정상 단백질을 분해하는 중요한 경로이다. UPP는 다중 세포 프로세스의 중추이고, 결함이 있거나 불균형하게 되면, 다양한 질환의 발병기전으로 이어진다. 유비퀴틴의 특이적 단백질 기질로의 공유 부착은 E3 유비퀴틴 리가제의 작용을 통해 성취된다.

[0007] 생체내 상이한 단백질의 유비퀴틴화를 가능하게 하는 600개가 넘는 E3 유비퀴틴 리가제가 있고, 이는 4개 부류로 분류될 수 있다: HECT-도메인 E3s, U-박스 E3s, 단량체성 RING E3s 및 다중-하위유닛 E3s. 일반적으로 하기 문헌을 참조한다: Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487) titled "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling."; Berndsen et al. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307) titled "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; 26169771.3.BUSINESS 2 of 1812 397731-010US (170174) Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434) titled "RING domain E3 ubiquitin ligases."; Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437) titled "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions."; and Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347) titled "Roles of F-box proteins in cancer."

[0008] UPP는, 세포 주기의 조절, 세포 표면 수용체 및 이온 채널의 조정, 항원 제시를 포함하는 다양한 기본 세포 프로세스에서 중요한 단수명(short-lived) 및 조절 단백질의 분해에 역할을 한다. 경로는 수개 유전 질환 (낭성 섬유증, 안젤만 증후군, 및 리들 증후군을 포함함)의 발병기전에서, 면역 감시/바이러스 발병기전에서, 및 근육 쇠약의 병리학에서 수개의 형태의 악성종양(malignancy)에 연루되어 있다. 다수의 질환은 비정상 UPP와 연관되어 있고, 세포 주기 및 분열, 스트레스 및 세포의 조절자에 대한 세포 반응, 뉴런 네트워크의 형태발생, 세포 표면 수용체의 조정, 이온 채널, 분비 경로, DNA 복구 및 세포기관의 생물발생에 부정적인 영향을 준다.

[0009] 최근에 이러한 프로세스에서 일탈은 유전 및 후천 둘 다의 수개의 질환의 발병기전에 연루되어 있다. 이들 질환은 2개의 주요 그룹으로 나누어진다: (a) 특정 단백질의 획득된 안정화와 함께 기능 손실로부터 야기되는 것들, 및 (b) 기능의 이득, 즉, 단백질 표적의 비정상 또는 가속화된 분해로부터 야기되는 것들.

[0010] UPP는 선택적 단백질 분해를 유도하기 위해 사용되고, 표적 단백질 및 합성 소-분자 프로브를 인공적으로 유비퀴틴화하여 프로테아좀-의존 분해를 유도하는 융합 단백질의 사용을 포함한다. 표적 단백질-결합 리간드 및 E3 유비퀴틴 리가제 리간드로 구성된 이관능성 화합물은, E3 유비퀴틴 리가제에 대한 이들의 동원 및 후속적인 유비퀴틴화를 통해 선택된 단백질의 프로테아좀-매개된 분해를 유도하였다. 이들 약물-유사 분자는 단백질 발현에 대해 일시적 제어의 가능성을 제공한다. 이러한 화합물은 세포의 첨가 또는 동물 또는 사람에게 투여시 관심 대상 단백질의 불활성화 유도할 수 있고, 생화학적 시약으로서 유용할 수 있고, 병원성 또는 종양발생 단백질을 제거하여 질환의 치료에 대한 신규 패러다임을 초래한다 (참조: Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46).

[0011] 충족되지 않은 높은 의학적 필요성이 있는 질환, 특히 자가염증 및 자가면역 질환의 효과적인 치료제가 당해 기술에서 계속적으로 필요하다. 그러나, 전사 인자와 같은 특정 부류의 단백질을 전적으로 표적화하고 조절하는 것에 대한 비-특이적 효과, 및 불가능은, 효과적인 항-암 제제의 개발에 장애물로 존재한다. 이와 같이, 암-연관 단백질을 표적화하는 E3 리가제 매개된 단백질 분해에 영향을 주는 소분자 치료제, 예를 들면, 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 ("IRAK")는 치료제로서 전도유망하다. 따라서, 치료제로서 유용한 IRAK 분해제인 화합물을 발견할 필요가 있다.

발명의 내용

[0012] **발명의 요지**

[0013] 본 개시내용에 기재된 바와 같이, 5-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-N-(3-(디플루오로메틸)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드의 신규한 형태, 및 이의 조성물이, IRAK 키나제의 표적화된 유비퀴틴화의 유용한 조절제이고, 이를 위한 목적하는 특징을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 일반적으로, 염 형태 또는 유리 염기 형태, 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 본원에 상세하게 기재된 바와 같이 다양한 질환 또는 장애의 중증도를 치료 또는 완화시키기 위해 유용하다.

도면의 간단한 설명

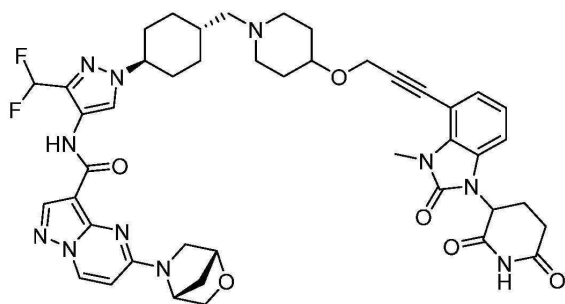
[0014] 도 1a는 화합물 1의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
 도 1b는 화합물 1의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
 도 1c는 화합물 1의 형태 A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다.
 도 2a는 화합물 1의 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
 도 2b는 화합물 1의 형태 B의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
 도 2c는 화합물 1의 형태 B의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다.
 도 3a는 화합물 2의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
 도 3b는 화합물 2의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
 도 3c는 화합물 2의 형태 A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다.
 도 4a는 화합물 3의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
 도 4b는 화합물 3의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
 도 4c는 화합물 3의 형태 A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다.
 도 5a는 화합물 4의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
 도 5b는 화합물 4의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
 도 5c는 화합물 4의 형태 A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] **발명의 상세한 설명**

[0016] **발명의 특정 측면의 일반적인 기술:**

[0017] 본 개시내용은 적어도 부분적으로, IRAK 키나제의 표적화된 유비퀴틴화를 조절하는 화합물의 확인 및 이를 필요로 하는 환자에서 IRAK 매개된 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위한 이의 사용 방법을 기초로 한다. 화합물 1, 및 이의 염 및 고체 형태가 본원에 개시된다.



1

[0018]

[0019]

화합물 1, 5-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-N-(3-(디플루오로메틸)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드는, IRAK의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 활성이다.

[0020]

개선된 수용해도, 안정성 및 제형화 용이성과 같은 특성을 부여하는 화합물 1의 고체 형태 (예를 들면, 이의 유리 염기 또는 이의 염으로서)를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이에 따라, 본 개시내용은 화합물 1의 유리 염기 형태 및 염 형태 둘 다를 제공한다.

[0021]

화합물 1의 유리 염기 형태

[0022]

화합물 1이 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들면, 화합물 1은 용액, 현탁액으로, 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물 1은 고체 형태로 존재한다. 화합물 1이 고체 형태로 존재하는 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정성, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세하게 기재된다.

[0023]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 불순물이 실질적으로 없는 화합물 1의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 포함하지 않음을 의미한다. 이러한 외래 물질은 화합물 1의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 1의 제조 및/또는 단리로부터 수득할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 화합물 1의 형태가 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 화합물 1의 형태가 존재한다.

[0024]

하나의 실시형태에 따라서, 화합물 1의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하고, 여기서, 백분율은 조성물의 총 중량을 기초로 한다. 또다른 실시형태에 따라서, 화합물 1의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 3.0 면적% 이하의 HPLC의 총 유기 불순물 및, 특정 실시형태에서, 약 1.5 면적% 이하의 HPLC 총 유기 불순물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 1의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 1.0% 이하의 면적% HPLC의 임의의 단일 불순물; 약 0.6 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물, 및, 특정 실시형태에서, 약 0.5 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물을 포함한다.

[0025]

화합물 1의 형태를 도시한 구조는 또한 화합물 1의 모든 호변체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가로, 여기에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체함, 또는 탄소를 ^{13}C 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체함을 제외하고는 당해 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0026]

화합물 1은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 예시적인 형태는 본원에 기재된 것들과 같은 다형체(polymorphs)를 포함한다.

[0027]

본원에 사용된 용어 "다형체"는 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물이 결정화될 수 있는 상이한 결정 구조를 언급한다.

[0028]

특정 실시형태에서, 화합물 1은 결정성 고체이다. 다른 실시형태에서, 화합물 1은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없는 결정성 고체이다. 본원에 사용된 용어 "무정형 화합물 1이 실질적으로 없는"은 화합물이 어떠한 유의한 양의 무정형 화합물 1도 포함하지 않음을 의미한다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 결정성 화합물 1이 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 결정성 화합물 1이 존재한다.

[0029]

유리 염기 화합물 1이 적어도 2개의 고유한 다형체(polymorphic form)로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특정

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A로서 본원에 언급된 화합물 1의 다형태를 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B로서 본원에 언급된 화합물 1의 다형태를 제공한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 화합물 1은 무정형이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 무정형이고, 결정성 화합물 1이 실질적으로 없다.

[0031] 화합물 1의 형태 A

[0032] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 하기 표 1에 열거된 피크로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는 형태이다.

표 1

표 1 - 화합물 1의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.0	38.7	19.0	19.9
7.6	19.2	19.7	32.5
9.0	9.8	21.1	20.3
12.2	10.8	22.3	18.7
15.2	22.0	23.0	37.9
16.5	100.0	23.9	36.8
17.2	43.3	25.1	11.3
18.4	32.9	26.7	10.1

[0033]

상기 및 모든 후속적인 표에서,

[0034]

위치 (° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0035]

[0036] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 본원에 사용된 용어 "약"은, 도 2-세타 값에 관하여 사용되는 경우, 기재된 값 ± 0.2 도 2-세타를 언급한다.

[0037] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 1에 열거된 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 스펙트럼 피크 각각을 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 1a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0038] 화합물 1의 형태 A의 제조 방법은 하기에 기재된다.

[0039] 화합물 1의 형태 B

[0040] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 하기 표 2에 열거된 피크로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는 형태이다.

표 2

표 2 - 화합물 1의 형태 B에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.2	100.0	18.2	51.0
6.4	19.4	18.8	24.3
8.0	5.5	19.3	16.1
9.1	11.9	19.7	23.0
11.6	23.8	20.9	27.8
12.9	14.7	21.7	7.4
15.2	15.0	22.8	30.1
15.8	21.6	23.1	31.7
16.2	36.0	24.3	19.8
16.5	36.1	25.3	22.6
17.1	36.7	26.0	8.1

[0041]

[0042]

상기 및 모든 후속적인 표에서,

[0043]

위치 (° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0044]

일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 형태 B는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 2에 열거된 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 스펙트럼 피크 각각을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0045]

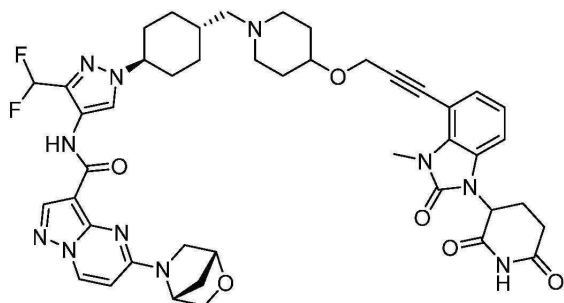
특정 실시형태에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 2a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0046]

화합물 1의 형태 B의 제조 방법은 하기에 기재된다.

[0047]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고:



1

[0048]

여기서, 상기 화합물은 결정성이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다.

[0050]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0051] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-썬타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 하나 이상의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 6.0, 약 16.5, 약 17.2, 약 23.0, 및 약 23.9 도 2-썬타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 도 1a에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

[0052] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-썬타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 하나 이상의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 3.2, 약 16.2, 약 16.5, 약 17.1, 및 약 18.2 도 2-썬타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 형태 B이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 도 2a에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

[0053] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0054] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 1 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 하나 이상의 IRAK 키나제를 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 IRAK 키나제를 유비퀴틴화(ubiquitinates) 및/또는 분해하여, 이에 의해 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료한다.

[0055] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 1 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 1 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 질환, 장애 또는 상태는 IRAK-1, IRAK-2 및/또는 IRAK4에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 1 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 암의 치료 방법을 제공한다.

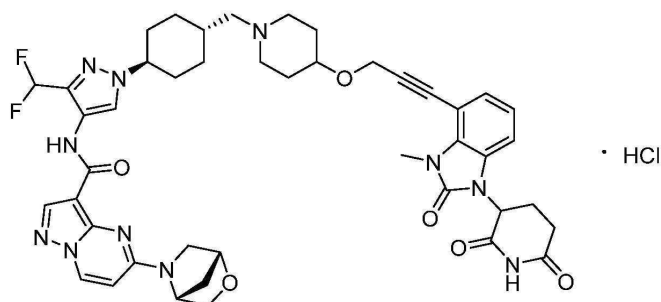
[0056] 상기한 방법의 일부 실시형태에서, 화합물 1은 형태 A 또는 형태 B이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 형태 B이다.

[0057] 화합물 1의 염 형태

[0058] 일부 실시형태에서, 산 및 화합물 1은 이온 결합하여 하기의 화합물 2 내지 4 중 하나를 형성한다. 화합물 2 내지 4는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들면, 화합물 2 내지 4는 용액, 현탁액으로, 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물 2 내지 4는 고체 형태로 존재한다. 화합물 2 내지 4가 고체 형태로 존재하는 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정성, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 화합물 2 내지 4의 예시적인 이러한 고체 형태는 하기에 보다 상세하게 기재된다.

[0059] 화합물 2 (화합물 1의 하이드로클로라이드 염)

[0060] 하나의 실시형태에 따라서, 본 개시내용은 화합물 2로 나타낸 화합물 1의 하이드로클로라이드 염을 제공한다:



2

[0061]

- [0062] 염산 및 화합물 1은 이온 결합하여 화합물 2를 형성한다는 것을 당해 기술분야의 숙련가가 인식할 수 있을 것이다. 화합물 2이 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들면, 화합물 2는 용액, 현탁액으로, 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물 2는 고체 형태로 존재한다. 화합물 2가 고체 형태로 존재하는 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정성, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0063] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 불순물이 실질적으로 없는 화합물 2의 형태를 제공한다. 이러한 불순물 또는 외래 물질은 화합물 2의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 2의 제조 및/또는 단리로부터 수득할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 화합물 2의 형태가 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 화합물 2의 형태가 존재한다.
- [0064] 하나의 실시형태에 따라서, 화합물 2의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하고, 여기서, 백분율은 조성물의 총 중량을 기초로 한다. 또다른 실시형태에 따라서, 화합물 2의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 3.0 면적% 이하의 HPLC의 총 유기 불순물 및, 특정 실시형태에서, 약 1.5 면적% 이하의 HPLC 총 유기 불순물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 2의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 1.0% 이하의 면적% HPLC의 임의의 단일 불순물; 약 0.6 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물, 및, 특정 실시형태에서, 약 0.5 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물을 포함한다.
- [0065] 화합물 2의 형태의 형태를 도시한 구조는 또한 화합물 2의 모든 호변체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가로, 여기에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체함, 또는 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체함을 제외하고는 당해 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0066] 화합물 2는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 예시적인 형태는 본원에 기재된 것과 같은 다형체를 포함한다.
- [0067] 특정 실시형태에서, 화합물 2는 결정성 고체이다. 다른 실시형태에서, 화합물 2는 무정형 화합물 2가 실질적으로 없는 결정성 고체이다. 본원에 사용된 용어 "무정형 화합물 2가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 2를 포함하지 않음을 의미한다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 결정성 화합물 2가 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 결정성 화합물 2가 존재한다.
- [0068] 화합물 2가 적어도 하나의 고유한 다형체로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A로서 본원에 언급된 화합물 2의 다형체를 제공한다.
- [0069] 일부 실시형태에서, 화합물 2는 무정형이다. 일부 실시형태에서, 화합물 2는 무정형이고, 결정성 화합물 2가 실질적으로 없다.
- [0070] *화합물 2의 형태 A*
- [0071] 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 하기 표 3에 열거된 피크로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

표 3

표 3 - 화합물 2의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.1	11.2	19.0	41.8
8.5	18.0	19.7	17.4
9.5	19.2	21.0	58.9
10.8	24.4	21.2	56.9
11.4	20.7	23.3	42.2
11.8	28.6	25.7	16.9
12.3	19.0	26.6	6.0
14.1	39.4	28.1	20.0
15.3	18.9	29.5	32.7
17.0	55.1	30.7	2.9
17.3	100.0	32.0	3.2
18.2	24.7	33.7	3.2

[0072]

[0073]

상기 및 모든 후속적인 표에서,

[0074]

위치 (° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0075]

일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 7개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

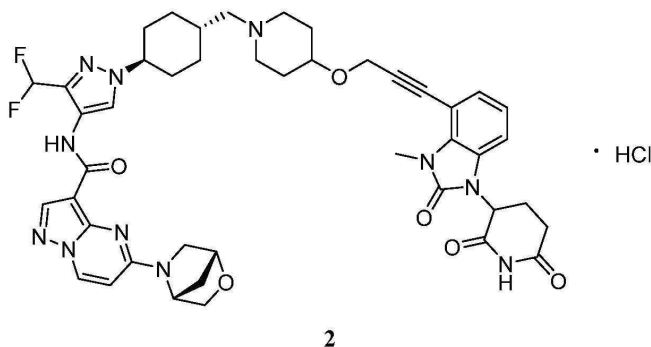
[0076]

일부 실시형태에서, 화합물 2의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 3에 열거된 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 스펙트럼 피크 각각을 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 3a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0077]

화합물 2의 형태 A의 제조 방법은 하기에 기재된다.

[0078] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고:



[0079]

[0080] 여기서, 상기 화합물은 결정성이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 무정형 화합물 2가 실질적으로 없다.

[0081] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0082] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-썸타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 하나 이상의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 14.1, 약 17.0, 약 17.3, 약 19.0, 약 21.0, 약 21.2 및 약 23.3 도 2-썸타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0083] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 도 3a에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

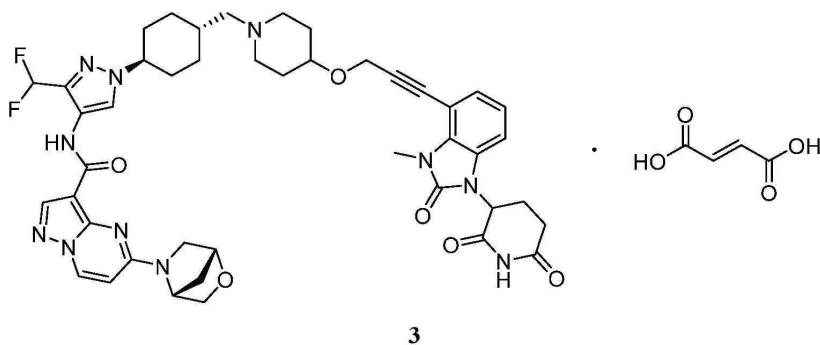
[0084] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 2 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 2 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 하나 이상의 IRAK 키나제를 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 IRAK 키나제를 유비권화 및/또는 분해하여, 이에 의해 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료한다.

[0086] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 2 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 2 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 질환, 장애 또는 상태는 IRAK-1, IRAK-2 및/또는 IRAK4에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 2 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 암의 치료 방법을 제공한다.

[0087] 화합물 3 (화합물 1의 푸마레이트 염)

[0088] 하나의 실시형태에 따라서, 본 개시내용은 화합물 3으로 나타낸 화합물 1의 푸마레이트 염을 제공한다:



[0089]

- [0090] 푸마르산 및 화합물 1은 이온 결합하여 화합물 3를 형성한다는 것을 당해 기술분야의 숙련가가 인식할 수 있을 것이다. 화합물 3은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들면, 화합물 3은 용액, 현탁액으로, 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물 3은 고체 형태로 존재한다. 화합물 3이 고체 형태로 존재하는 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정성, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0091] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 불순물이 실질적으로 없는 화합물 3의 형태를 제공한다. 이러한 불순물 또는 외래 물질은 화합물 3의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 3의 제조 및/또는 단리로부터 수득할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 화합물 3의 형태가 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 화합물 3의 형태가 존재한다.
- [0092] 하나의 실시형태에 따라서, 화합물 3의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하고, 여기서, 백분율은 조성물의 총 중량을 기초로 한다. 또다른 실시형태에 따라서, 화합물 3의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 3.0 면적% 이하의 HPLC의 총 유기 불순물 및, 특정 실시형태에서, 약 1.5 면적% 이하의 HPLC 총 유기 불순물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 3의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 1.0% 이하의 면적% HPLC의 임의의 단일 불순물; 약 0.6 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물, 및, 특정 실시형태에서, 약 0.5 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물을 포함한다.
- [0093] 화합물 3의 형태를 도시한 구조는 또한 화합물 3의 모든 호변체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가로, 여기에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체함, 또는 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체함을 제외하고는 당해 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0094] 화합물 3이 다양한 고체 형태로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 예시적인 형태는 본원에 기재된 것과 같은 다형체를 포함한다.
- [0095] 특정 실시형태에서, 화합물 3은 결정성 고체이다. 다른 실시형태에서, 화합물 3은 무정형 화합물 3이 실질적으로 없는 결정성 고체이다. 본원에 사용된 용어 "무정형 화합물 3이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 3을 포함하지 않음을 의미한다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 결정성 화합물 3이 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 결정성 화합물 3이 존재한다.
- [0096] 화합물 3이 적어도 하나의 고유한 다형체로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A로서 본원에 언급된 화합물 3의 다형체를 제공한다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 화합물 3은 무정형이다. 일부 실시형태에서, 화합물 3은 무정형이고, 결정성 화합물 3이 실질적으로 없다.
- [0098] *화합물 3의 형태 A*
- [0099] 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 하기 표 4에 열거된 피크로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

표 4

표 4 - 화합물 3의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.1	55.3	16.2	100.0
5.9	52.5	17.2	73.6
6.4	68.1	18.6	51.3
8.2	11.9	20.9	67.7
10.5	40.4	22.0	44.5
11.9	71.8	23.4	60.4
13.2	38.9	25.0	34.7
14.9	40.2	26.8	40.8

[0100]

[0101] 상기 및 모든 후속적인 표에서,

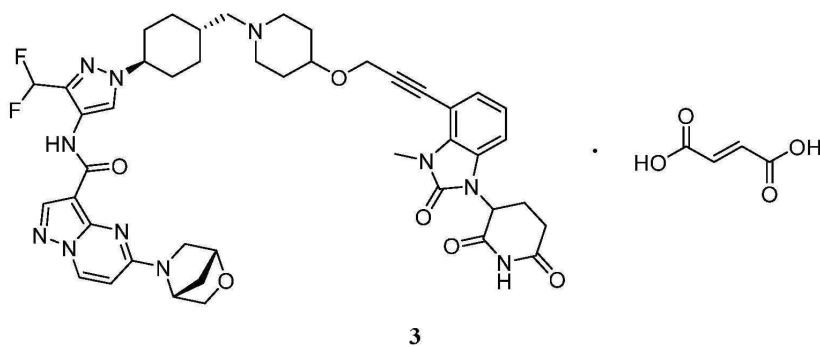
[0102] 위치 ($^{\circ} 2\theta$)는 ± 0.2 이내이다.

[0103] 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0104] 일부 실시형태에서, 화합물 3의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 4에 열거된 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 스펙트럼 피크 각각을 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 4a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0105] 화합물 3의 형태 A의 제조 방법은 하기에 기재된다.

[0106] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고:



[0107]

[0108] 여기서, 상기 화합물은 결정성이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 무정형 화합물 3이 실질적으로 없다.

[0109] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0110] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 하나 이상의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 6.4, 약 11.9, 약 16.2, 약 17.2, 및 약 20.9 도 2-췌타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0111] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3을 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 도 4a에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

[0112] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 3 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

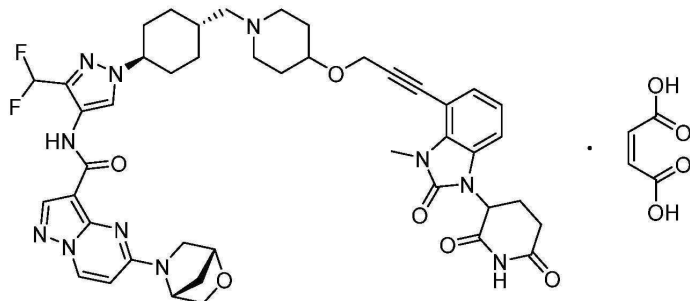
[0113] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 3 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 하나 이상의 IRAK 키나제를 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 IRAK 키나제를 유비관화 및/또는 분해하여, 이에 의해 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료한다.

[0114] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 3 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부

실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 3 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 질환, 장애 또는 상태는 IRAK-1, IRAK-2 및/또는 IRAK4에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 3 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 암의 치료 방법을 제공한다.

[0115] 화합물 4 (화합물 1의 말레에이트 염)

[0116] 하나의 실시형태에 따라서, 본 개시내용은 화합물 4로 나타낸 화합물 1의 말레에이트 염을 제공한다:



[0117]

[0118] 말레산 및 화합물 1이 이온 결합하여 화합물 4를 형성한다는 것을 당해 기술분야의 숙련가가 인식할 수 있을 것이다. 화합물 4가 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들면, 화합물 4는 용액, 현탁액으로, 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물 4는 고체 형태로 존재한다. 화합물 4가 고체 형태로 존재하는 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정성, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세하게 기재된다.

[0119] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 불순물이 실질적으로 없는 화합물 4의 형태를 제공한다. 이러한 불순물 또는 외래 물질은 화합물 4의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 4의 제조 및/또는 단리로부터 수득할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 화합물 4의 형태가 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 화합물 4의 형태가 존재한다.

[0120] 하나의 실시형태에 따라서, 화합물 4의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하고, 여기서, 백분율은 조성물의 총 중량을 기초로 한다. 또다른 실시형태에 따라서, 화합물 4의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 3.0 면적% 이하의 HPLC의 총 유기 불순물 및, 특정 실시형태에서, 약 1.5 면적% 이하의 HPLC 총 유기 불순물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 4의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 약 1.0% 이하의 면적% HPLC의 임의의 단일 불순물; 약 0.6 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물, 및, 특정 실시형태에서, 약 0.5 면적% 이하의 HPLC의 임의의 단일 불순물을 포함한다.

[0121] 화합물 4의 형태를 도시한 구조는 또한 화합물 4의 모든 호변체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가로, 여기에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체함, 또는 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체함을 제외하고는 당해 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0122] 화합물 4가 다양한 고체 형태로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 예시적인 형태는 본원에 기재된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0123] 특정 실시형태에서, 화합물 4는 결정성 고체이다. 다른 실시형태에서, 화합물 4는 무정형 화합물 4가 실질적으로 없는 결정성 고체이다. 본원에 사용된 용어 "무정형 화합물 4가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 4를 포함하지 않음을 의미한다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 결정성 화합물 4가 존재한다. 본 개시내용의 또한 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 결정성 화합물 4가 존재한다.

[0124] 화합물 4가 적어도 하나의 고유한 다형체로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A로서 본원에 언급된 화합물 4의 다형체를 제공한다.

[0125] 일부 실시형태에서, 화합물 4는 무정형이다. 일부 실시형태에서, 화합물 4는 무정형이고, 결정성 화합물 4가 실질적으로 없다.

[0126] 화합물 4의 형태 A

[0127] 일부 실시형태에서, 화합물 4의 형태 A는 하기 표 5에 열거된 피크로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

표 5

표 5 - 화합물 4의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %
3.3	56.2
6.4	100.0
8.0	33.7
12.7	36.8
16.7	73.4
18.5	38.3
20.4	23.9
25.4	27.3
26.8	16.4

[0128]

[0129] 상기 및 모든 후속적인 표에서,

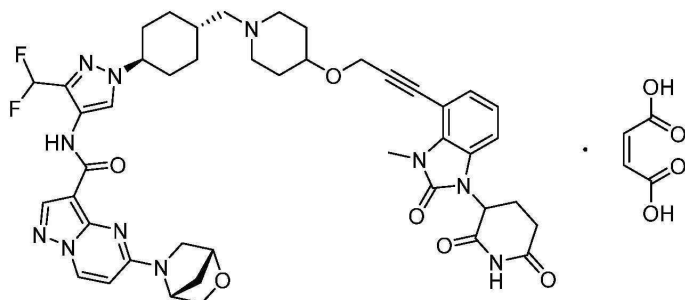
[0130] 위치 (° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0131] 일부 실시형태에서, 화합물 4의 형태 A는 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 4의 형태 A는 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 4의 형태 A는 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택되는 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 화합물 4의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 5에 열거된 이의 X-선 분말 회절 패턴에서 스펙트럼 피크 각각을 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 4a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0133] 화합물 4의 형태 A의 제조 방법은 하기에 기재된다.

[0134] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고:



4

[0135]

[0136] 여기서, 상기 화합물은 결정성이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 무정형 화합물 4가 실질적으로 없다.

[0137] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0138] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로부터 선택된 이의 XRPD에서 하나 이상의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 약 3.3, 약 6.4, 및 약 16.7 도 2-세타에서의 피크로

부터 선택된 이의 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4를 제공하고, 여기서, 상기 화합물은 도 5a에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

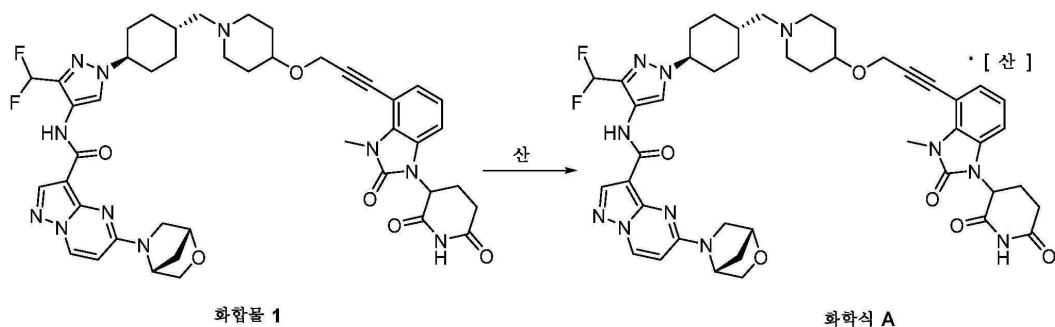
[0140] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 4 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0141] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 4 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 하나 이상의 IRAK 키나제를 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 IRAK 키나제를 유비권화 및/또는 분해하여, 이에 의해 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 4 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 IRAK 키나제가 연루된 신호전달 경로의 조절에 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 4 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 질환, 장애 또는 상태는 IRAK-1, IRAK-2 및/또는 IRAK4에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 화합물 4 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하는 환자에서 암의 치료 방법을 제공한다.

[0143] **염 화합물을 제공하는 일반적인 방법**

[0144] 그 중에서도, 염 화합물 2 내지 4, 및/또는 특히 이의 특정 형태를 포함하는 화학식 A의 염 화합물은, 하기 일반 반응식에 따라서 화합물 1로부터 제조된다.

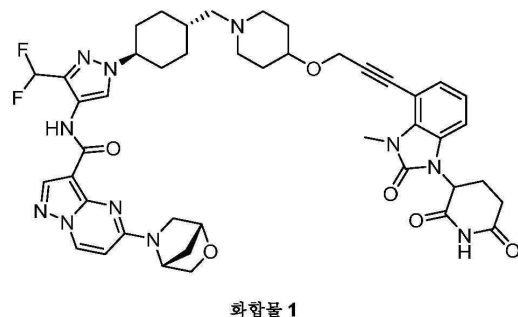


[0145]

[0146] 반응식 2. 화학식 A의 염의 제조

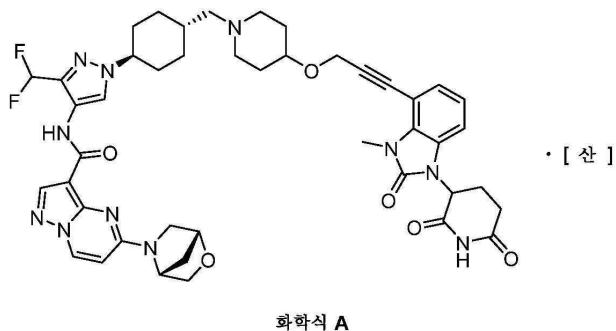
[0147] 예를 들면, 각각의 화합물 2 내지 4, 및 이의 형태를, 화합물 1을 적합한 산과 배합하여 당해 산의 염을 형성하여, 화합물 1로부터 제조한다. 따라서, 본 개시내용의 또다른 측면은 화합물 2 내지 4, 및 이의 형태의 제조 방법을 제공한다.

[0148] 일반적으로 상기한 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화합물 1:



[0149]

[0150] 을 적합한 산 및 염의 적합한 용매와 화학식 A:



[0151]

[0152] 의 염을 형성하기 위한 적합한 조건하에 배합하는 단계를 포함하는 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0153] 일부 실시형태에서, 적합한 산은 염산이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 하이드로클로라이드 염의 제조 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 화합물 1의 하이드로클로라이드 염은 화합물 2이다. 특정 실시형태에서, 화합물 1의 하이드로클로라이드 염은 화합물 2의 형태 A이다.

[0154] 일부 실시형태에서, 적합한 산은 푸마르산이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 푸마레이트 염의 제조 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 화합물 1의 푸마레이트 염은 화합물 3이다. 특정 실시형태에서, 화합물 1의 푸마레이트 염은 화합물 3의 형태 A이다.

[0155] 일부 실시형태에서, 적합한 산은 말레산이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 말레이트 염의 제조 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 화합물 1의 말레이트 염은 화합물 4이다. 특정 실시형태에서, 화합물 1의 말레이트 염은 화합물 4의 형태 A이다.

[0156] 적합한 용매는 염의 용매 시스템 (예를 들면, 하나의 용매 또는 용매의 혼합물)일 수 있고, 여기서, 화합물 1 및/또는 산은 가용성이거나, 적어도 부분적으로 가용성이다.

[0157] 본원에 개시된 방법에 유용한 적합한 용매의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 양성자성 용매, 비양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 에테르, 에스테르, 알콜, 케톤, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 하나 이상의 유기 알콜이다. 일부 실시형태에서, 용매는 염소화된다. 일부 실시형태에서, 용매는 방향족 용매이다.

[0158] 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트, 여기서, 상기 용매는 무수이거나, 물 또는 헵탄과 배합된다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 테트라하이드로퓨란, 디메틸 포름아미드, 디메틸설폭사이드, 글림, 디글림, 메틸 t-부틸 에테르, t-부탄올, n-부탄올, 및 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 에탄올이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 무수 에탄올이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 MTBE이다.

[0159] 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 에틸 아세테이트이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 메탄올이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 메틸렌 클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 아세토니트릴이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 이소프로판올이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 메틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, 또는 테트라하이드로퓨란이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 디에틸 에테르이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 물이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 메틸 에틸 케톤이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 톨루엔이다.

[0160] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 용매를 제거하고 용매를 첨가하는 하나 이상의 단계를 포함하는 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 첨가된 용매는 제거된 용매와 동일하다. 일부 실시형태에서, 첨가된 용매는 제거된 용매와 상이하다. 용매 제거 방법은 합성 및 화학 기술에 공지되어 있고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 본원 및 실시예에 기재된 것들을 포함한다.

[0161] 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 제제를 가열 또는 냉각하는 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0162] 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 제제를 진탕 또는 교반하는 하나 이상의 단계를 포함

한다.

- [0163] 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 용매의 느린 증발을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 실온에서 주위 분위기로 노출을 통한 용매의 느린 증발을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 불활성 가스, 예를 들면, 질소 가스의 유동 하에 용매의 증발을 포함한다.
- [0164] 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 적합한 산을 화합물 1의 용액 또는 슬러리에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0165] 일부 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물의 제조 방법은 가열 단계를 포함한다.
- [0166] 특정 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물은 혼합물로부터 침전된다. 또다른 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물은 혼합물로부터 결정화된다. 다른 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물은 용액을 시딩한 후 (즉, 화학식 A의 염 화합물의 결정을 용액에 첨가) 용액으로부터 결정화한다.
- [0167] 화학식 A의 염 화합물을 반응 혼합물로부터 침전시킬 수 있거나, 증발, 증류, 여과 (예를 들면: 나노여과, 한외여과), 역 삼투, 흡수 및 반응과 같은 방법을 통해, 항-용매, 헤파의 첨가에 의해, 이들 방법의 다양한 조합에 의해 용매의 일부 또는 전부를 제거하여 생성할 수 있다.
- [0168] 일반적으로 상기한 바와 같이, 화학식 A의 염 화합물을 임의로 분리한다. 화학식 A의 염 화합물이 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 적합한 물리적 방법으로 분리할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 특정 실시형태에서, 침전된 고체 화학식 A의 염 화합물을 상청액으로부터 여과로 분리한다. 다른 실시형태에서, 침전된 고체 화학식 A의 염 화합물을 상청액을 경사 여과하여 상청액으로부터 분리한다.
- [0169] 특정 실시형태에서, 화학식 A의 염 화합물을 상청액으로부터 여과로 분리한다.
- [0170] 특정 실시형태에서, 화학식 A의 분리된 염 화합물을 공기 중에서 건조시킨다. 다른 실시형태에서 화학식 A의 분리된 염 화합물을 감압하에, 임의로 승온에서 건조시킨다.
- [0171] **용도, 제형 및 투여**
- [0172] *약제학적으로 허용되는 조성물*
- [0173] 또다른 실시형태에 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 IRAK 단백질 키나제, 또는 이의 돌연변이를 측정할 수 있게 분해 및/또는 억제하는데 효과적하도록 하는 양이다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 IRAK 단백질 키나제, 또는 이의 돌연변이를 측정할 수 있게 분해 및/또는 억제하는데 효과적인 양이다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "환자"는, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0175] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클"은 함께 제형화되는 경우 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 언급한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방 산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소디나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함한다.
- [0176] "약제학적으로 허용되는 유도체"는 수령자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 억제 또는 분해 활성 대사물질 또는 이의 잔기를, 직접적으로 또는 간접적으로, 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 비-독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.
- [0177] 본원에 사용된 용어 "억제 활성 대사물질 또는 이의 잔기"는 대사물질 또는 이의 잔기가 또한 IRAK 단백질 키나제, 또는 이의 돌연변이의 억제제인 것을 의미한다.

- [0178] 본원에 사용된 용어 "분해 활성 대사물질 또는 이의 잔기"는 대사물질 또는 이의 잔기가 또한 IRAK 단백질 키나제, 또는 이의 돌연변이의 분해제인 것을 의미한다.
- [0179] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구로, 또는 흡입 스프레이로, 국소, 직장, 코, 협측, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 윤활막내, 흉골내, 건조내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여한다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하는 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 예를 들면 1,3-부탄디올 중 용액으로서 비-독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 또는 용매 중에서 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 종래에 용매 또는 현탁 매질로서 이용된다.
- [0180] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극 고정유를 이용할 수 있다. 천연 약제학적으로-허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸레이트화 버전과 같은, 지방 산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 포함할 수 있고, 이는, 통상 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여량 형태의 제형에서 사용된다. 다른 통상 사용되는 계면활성제, 예를 들면, Tweens, Spans 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투여량 형태의 제조에서 통상 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제를 또한 제형화 목적으로 사용할 수 있다.
- [0181] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 임의의 경구로 허용되는 투여량 형태로 경구 투여될 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함한다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트가, 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 사용을 위해 요구되는 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 목적하는 경우, 특정한 감미제, 향미제 또는 착색제를 또한 첨가할 수 있다.
- [0182] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여할 수 있다. 이들은 제제를, 실온에서 고체이지만, 직장 온도에서 액체가 되어 이에 따라 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합하여, 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0183] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한, 특히 치료 표적이 눈, 피부, 또는 하위 장관(lower intestinal tract)의 질환을 포함하는 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우, 국소로 투여할 수 있다. 적합한 국소 제형을 이들 영역 또는 기관 각각을 위해 용이하게 제조한다.
- [0184] 하위 장관을 위한 국소 적용은 직장 좌제 제형 (상기 참조)으로 또는 적합한 관장 제형으로 시행될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0185] 국소 적용을 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체 중 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광유, 액체 바세린(petrolatum), 백색 바세린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함한다.
- [0186] 안과적 사용을 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 등장성, pH 조정된 멸균 염수 중 미세화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예를 들면, 벤질알코늄 클로라이드의 존재 또는 부재하에 등장성, pH 조정된 멸균 염수 중 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과적 사용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 연고, 예를 들면, 바세린으로 제형화될 수 있다.
- [0187] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 코 에어로졸 또는 흡입제로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형화 기술에 잘-공지된 기술에 따라서 제조하고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 종래의 가용화제 또는 분산제를 이용하여 염수 중

용액으로서 제조할 수 있다.

- [0188] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 식품과 함께 또는 식품 없이 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 식품 없이 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 식품과 함께 투여된다.
- [0189] 단일 투여량 형태의 조성물을 제조하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 좌우되어 가변적일 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 0.01 내지 100 mg/kg 체중/일의 화합물의 투여량이 이들 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0190] 임의의 특정 환자를 위한 특정한 투여량 및 치료 용법이 이용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시점, 배설 속도, 약물 병용, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정한 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것임을 또한 이해하여야 한다. 조성물 중 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중 특정 화합물에 좌우될 것이다.
- [0191] *화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도*
- [0192] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 하나 이상의 효소의 키나제 활성의 분해 및/또는 억제에 유용하다.
- [0193] 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 분해 및/또는 억제되고 본원에 기재된 방법이 유용한 키나제의 예는 키나제의 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 (IRAK) 부류의 키나제, IRAK-1, IRAK-2, 및 IRAK-4를 포함하는 구성원, 또는 이의 돌연변이를 포함한다. 문헌[참조: Li et al., "IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase," PNAS 2002, 99(8), 5567-5572, Flannery et al., "The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling" Biochem Pharm 2010, 80(12), 1981-1991]을 참조하고, 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0194] IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4, 또는 이의 돌연변이의 분해제 및/또는 억제제로서 본 발명에 이용되는 화합물의 활성을, 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 검정할 수 있다. 시험관내 검정은 인산화 활성 및/또는 후속적인 기능적 결과, 또는 활성화된 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4, 또는 이의 돌연변이의 ATPase 활성의 억제를 측정하는 검정을 포함한다. 대안적인 시험관내 검정은 IRAK-1, IRAK-2 및/또는 IRAK-4에 결합하는 억제제의 능력을 정량화한다. 억제제 결합은 결합 전에 억제제를 방사선표지하고, 억제제/IRAK-1, 억제제/IRAK-2, 또는 억제제/IRAK-4 복합체를 분리하고 결합된 방사선표지의 양을 측정하여 측정할 수 있다. 대안적으로, 억제제 결합은 경쟁 실험을 수행하여 측정할 수 있고, 여기서, 신규한 억제제를 공지된 방사선허브에 결합된 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4로 인큐베이팅한다. IRAK-4 억제제를 검정하기 위해 유용한 대표적인 시험관내 및 생체내 검정은 예를 들면, 문헌에 기재되고 개시된 것들을 포함하고 [참조: Kim et al., "A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity," J. Exp. Med. 2007 204(5), 1025-1036; Lebakken et al., "A Fluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors," J. Biomol. Screen. 2007, 12(6), 828-841; Maschera et al., "Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor- κ B," Biochem. J. 1999, 339, 227-231; Song et al., "The kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells," Mol. Immunol. 2009, 46, 1458-1466], 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4, 또는 이의 돌연변이의 분해제 및/또는 억제제로서 본 발명에서 이용되는 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 기재된다.
- [0195] IRAK 부류의 가장 잘 특성규명된 구성원은 세린/트레오닌 키나제 IRAK-4이다. IRAK-4는 톨-유사 수용체 (TLRs) 및 톨/IL-1 수용체 (TIRs)로부터의 신호전달 선천 면역 반응에 연루된다.
- [0196] 선천 면역은 적응 면역 반응에 연관된 경우 TLRs에 의해 병원체-연관 분자 패턴의 인식을 통해 병원체를 검출한다. TLRs은 미생물 및 내인성 분자 둘 다의 보존된 구조를 인식한다. 세균 및 진균 성분을 인식하는 TLRs은 세포 표면에 위치하는 반면, 바이러스 또는 미생물 핵산을 인식하는 TLRs은 엔도솜 및 포식소체와 같은 세포내 막에 국소화된다. 세포 표면 TLRs은 소 분자 및 항체에 의해 표적화될 수 있는 반면, 세포내 TLRs은 올리고뉴클레오타이드의 표적화를 필요로 한다.
- [0197] TLRs은 다중 표적 세포에서 염증 유전자의 발현을 상향조절하여 선천 면역 반응을 매개한다. 예를 들면, 문헌을 참조하고 [참조: Sen et al., "Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3," Cytokine

& Growth Factor Rev. 2005, 16, 1-14], 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. TLR-매개된 염증 반응이 선천 면역 및 감염에 대항하는 숙주 방어에서 중요하지만, 제어되지 않은 염증은 패혈증 및 만성 염증 질환, 예를 들면, 만성 관절염, 죽상동맥경화증, 다발경화증, 암, 자가면역 장애, 류마티스 관절염, 루푸스, 천식, 건선, 및 염증성 장 질환을 야기하여 숙주에게 유해하다.

[0198]

리간드의 결합시, 대부분 TLRs는 아답터(adaptor) 분자 MyD88을 MyD88-의존 경로를 매개하는 TIR 도메인을 통해 동원한다. 이어서, MyD88은 IRAK-4를 동원하고, 이는 핵 인자- κ B (NF- κ B), 미토겐-활성화된 단백질 (MAP) 키나제 및 인터페론-조절 인자 캐스케이드에 체결되고, 염증-유발 사이토킨의 유발을 야기한다. NF- κ B의 활성화는 염증성 사이토킨 및 케모킨, 예를 들면, TNF- α , IL-1 α , IL-6 및 IL-8의 유발을 야기한다. IRAK-4의 키나제 활성화는 TLR-매개된 면역 및 염증 반응에서 중요한 역할을 한다는 것을 나타내었다. IRAK4는 인터류킨-1 수용체 (IL-1R), 인터류킨-18 수용체 (IL-18R), IL-33 수용체 (IL-33R), 및 톨-유사 수용체 (TLRs)에 의해 조직된 선천 면역 반응의 주요 매개자이다. IRAK-1 및/또는 IRAK-4 활성화의 불활성화는 IL-1 및 TLR 리간드의 자극에 반응하여 사이토킨 및 케모킨의 감소된 생성을 야기하는 것으로 나타났다. 예를 들면, 문헌을 참조하고 [참조: Picard et al., "Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency," *Medicine* (Baltimore), 2010, 89(6), 043-25; Li, "IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: Possible clinical applications," *Eur. J. Immunology* 2008, 38:614-618; Cohen et al., "Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs," *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324; Flannery et al., "The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signalling," *Biochem. Pharm.* 2010, 80(12), 1981-1991; Gottipati et al., "IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity," *Cellular Signaling* 2008, 20, 269-276; Kim et al., "A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity," *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036; Koziczak-Holbro et al., "IRAK-4 Kinase Activity Is Required for Interleukin-1 (IL-1) Receptor- and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression," *J. Biol. Chem.* 2007, 282(18), 13552-13560; Kubo-Murai et al., "IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1 is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF- κ B Activation," *J. Biochem.* 2008, 143, 295-302; Maschera et al., "Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor- κ B," *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231; Lin et al., "Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR /IL-1R signalling," *Nature* 2010, 465(17), 885-891; Suzuki et al., "IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity," *TRENDS in Immunol.* 2002, 23(10), 503-506; Suzuki et al., "Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4," *Nature* 2002, 416, 750-754; Swantek et al., "IL-1 Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness to Endotoxin," *J. Immunol.* 2000, 164, 4301-4306; Hennessy, E., et al., "Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?" *Nature Reviews*, vol. 9, pp: 293-307 (2010); Dinarello, C. "Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases," *Seminars in Nephrology*, vol. 27, no. 1, pp: 98-114 (2007)], 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 사실상, 촉매적으로 불활성인 돌연변이 IRAK-4 단백질을 발현하는 녹다운 마우스는 패혈성 쇼크에 완전히 저항성이고, 손상된 IL-1 활성을 나타낸다. 또한, 이들 마우스는 관절염 모델에서 관절 및 뼈 염증/파괴에 저항성이고, 이는 IRAK-4가 표적화되어 만성 염증을 치료할 수 있음을 제시한다. 추가로, IRAK-4가 일부 화농성 세균에 대해 소아기 면역에 중요한 것으로 나타나지만, IRAK-4 활성화 결핍 14세 초과 환자가 어떠한 침습성 감염도 나타내지 않는다는 연구에서 입증된 바와 같이 성인에서 대부분 감염에 대한 방어 면역에서 불필요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 문헌을 참조하고 [참조: Cohen et al., "Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs," *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324; Ku et al., "Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity," *J. Exp. Med.* 2007, 204(10), 2407-2422; Picard et al., "Inherited human IRAK-4 deficiency: an update," *Immunol. Res.* 2007, 38, 347-352; Song et al., "The kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells," *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466; Rokosz, L. et al., "Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases: progress and challenges," *Expert Opinions on Therapeutic Targets*, 12(7), pp: 883-903 (2008); Gearing, A. "Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches," *Immunology and Cell Biology*, 85, pp: 490-494 (2007); Dinarello, C. "IL-1: Discoveries, controversies and future directions," *European Journal of Immunology*, 40, pp: 595-653

(2010)], 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. TLR 활성이 IRAK-4 키나제 활성을 촉발하기 때문에, IRAK-4 억제제는 무수한 질환에서 염증의 기저 원인을 치료하기 위한 매력적인 표적을 제시한다.

- [0199] 대표적인 IRAK-4 억제제는, 예를 들면, 문헌[참조: Buckley et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3211-3214; Buckley et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3291-3295; Buckley et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3656-3660; Powers et al., "Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4," Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2842-2845; Wng et al., "IRAK-4 Inhibitors for Inflammation," Curr. Topics in Med. Chem. 2009, 9, 724-737]에 기재되고 공개된 것들을 포함하고, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0200] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다", 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 역전, 경감, 이의 개시의 지연, 또는 이의 진행의 억제에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발병된 후 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료는 증상의 부재시 투여될 수 있다. 예를 들면, 치료는 (예를 들면, 증상의 병력을 고려하여 및/또는 유전 또는 다른 민감성 인자를 고려하여) 증상의 개시 전에 민감한 개인에게 투여될 수 있다. 치료는 또한, 예를 들면 이들의 재발을 예방 또는 지연시키기 위해 증상이 해소된 후 지속될 수 있다.
- [0201] 제공된 화합물은 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4 중 하나 이상의 분해제 및/또는 억제제이고, 따라서, IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4 중 하나 이상의 활성과 연관된 하나 이상의 장애를 치료하기 위해 유용하다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 IRAK-1-매개된, IRAK-2-매개된, 및/또는 IRAK-4-매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0202] 본원에 사용된 용어 "IRAK-1-매개된", "IRAK-2-매개된", 및/또는 "IRAK-4-매개된" 장애, 질환, 및/또는 상태는 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4 중 하나 이상, 또는 이의 돌연변이가, 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 임의의 질환 또는 다른 유해한 상태를 의미한다. 이에 따라, 본 발명의 또다른 실시형태는 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4 중 하나 이상, 또는 이의 돌연변이가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 하나 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 완화에 관한 것이다.
- [0203] 일부 실시형태에서, 본 발명은 하나 이상의 장애, 질환, 및/또는 상태의 치료 방법을 제공하고, 여기서, 장애, 질환, 또는 상태는 암, 신경변성 장애, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 염증 장애, 유전 장애, 호르몬-관련 장애, 대사 장애, 기관 이식술과 연관된 상태, 면역결핍 장애, 파괴 골 장애, 증식 장애, 감염 질환, 세포 사멸과 연관된 상태, 트롬빈-유도 혈소판 응집, 간 질환, T 세포 활성화 연루 병리학적 면역 상태, 심혈관 장애, 또는 CNS 장애이다.
- [0204] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 질환 및 상태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 환자에서 암 (예를 들면, 문헌 참조: Ngo, V. et al., "Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma," Nature, vol. 000, pp: 1-7 (2010); Lust, J. et al., "Induction of a Chronic Disease State in patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1 β -Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component," Mayo Clinic Proceedings, 84(2), pp: 114-122 (2009)), 당뇨병, 심혈관 질환, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 예를 들면, 루푸스 (예를 들면, 문헌 참조: Dinarello, C. "Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases," Seminars in Nephrology, vol. 27, no. 1, pp: 98-114 (2007); Cohen et al., "Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs," Curr. Opin. Cell Bio. 2009, 21:317-324) 및 류마티스 관절염 (예를 들면, 문헌 참조: Geyer, M. et al., "Actual status of anti-interleukin-1 therapies in rheumatic diseases," Current Opinion in Rheumatology, 22, pp: 246-251 (2010)), 자가염증 증후군 (예를 들면, 문헌 참조: Hoffman, H. et al., "Efficacy and Safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes," Arthritis & Rheumatism, vol. 58, no. 8, pp: 2443-2452 (2008)), 죽상동맥경화증, 건선, 알레르기 장애, 염증성 장 질환 (예를 들면, 문헌 참조: Cario, E. "Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases: A Multiple-edged Sword," Inflamm. Bowel Dis., 14, pp: 411-421 (2008)), 염증 (예를 들면, 문헌 참조: Dinarello, C. "Interleukin 1 and Interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process," The American Journal of Clinical Nutrition, 83, pp: 447S-455S (2006)), 급성 및 만성 통풍 및 통풍 관절염 (예를 들면, 문헌 참조: Terkeltaub, R. "Update on gout: new therapeutic strategies and options," Nature, vol. 6, pp: 30-38 (2010); Weaver, A. "Epidemiology of gout,"

Cleveland Clinic Journal of Medicine, vol. 75, suppl. 5, pp: S9-S12 (2008); Dalbeth, N. et al., "Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives," Annals of Rheumatic Diseases, 69, pp: 1738-1743 (2010); Martinon, F. et al., "Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome," Nature, vol. 440, pp: 237-241 (2006); So, A. et al., "A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout," Arthritis Research & Therapy, vol. 9, no. 2, pp: 1-6 (2007); Terkeltaub, R. et al., "The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study," Annals of Rheumatic Diseases, 68, pp: 1613-1617 (2009); Torres, R. et al., "Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis," Annals of Rheumatic Diseases, 68, pp: 1602-1608 (2009)), 신경학적 장애, 대사 증후군 (예를 들면, 문헌 참조: Trosheid, M. "The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome," Cardiovascular Diabetology, 9:11, pp:1-8 (2010)), 면역결핍 장애, 예를 들면, AIDS 및 HIV (예를 들면, 문헌 참조: Iannello, A. et al., "Role of Interleukin-18 in the Development and Pathogenesis of AIDS," AIDS Reviews, 11, pp: 115-125 (2009)), 파괴 골 장애 (예를 들면, 문헌 참조: Hennessy, E., et al., "Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?" Nature Reviews, vol. 9, pp: 293-307 (2010)), 골관절염, 증식성 장애, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (예를 들면, 문헌 참조: Treon, et al., "Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenstrom's Macroglobulinemia" 53rd ASH Annual Meeting; Xu, et al., "A somatic variant in MYD88 (L256P) revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas" 53rd ASH Annual Meeting; Yang et al., "Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1, NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenstrom's Macroglobulinemia" 53rd ASH Annual Meeting; Iriyama et al., "Clinical significance of genetic mutations of CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients" 53rd ASH Annual Meeting); 감염 질환, 세포 사멸 관련 상태, T 세포 활성화 연루 병리학적인 면역 상태, 및 CNS 장애를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 사람 환자는 본 발명의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클로 치료되고, 여기서, 상기 화합물은 IRAK-1 단독, IRAK-2-단독, IRAK-4-단독 및/또는 IRAK1 및 IRAK4 키나제 활성을 측정할 수 있게 분해 및/또는 억제하는 양으로 존재한다.

[0205] 본 발명의 화합물은 양성 또는 악성 종양, 고형 종양, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위장, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립샘, 췌장, 폐, 질, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상샘의 암종, 육종, 아교모세포종, 신경모세포종, 다발골수종, 위장관 암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 샘종, 두경부의 종양, 표피 과증식, 건선, 전립샘 과다형성, 신생물, 상피 형질의 신생물, 샘종, 샘암종, 각질극세포종, 표피모양 암종, 대세포 암종, 비-소-세포 폐 암종, 림프종, 호지킨 및 비-호지킨, 유방 암종, 소포 암종, 미분화 암종, 유두모양 암종, 고환종, 흑색종, IL-1 유도 장애, MyD88 유도 장애, 무증상(smoldering) 무통 다발골수종, 또는 혈액 암(hematological malignancies) (백혈병, 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), ABC DLBCL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전립프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 비장 변연대 림프종, 다발골수종, 형질세포종, 혈관내 큰 B-세포 림프종, AML, MDS를 포함함)으로부터 선택된 증식 질환의 치료에 유용하다.

[0206] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 증식성 질환은 MyD88 유발 장애이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 MyD88 유발 장애는 ABC DLBCL, 원발성 CNS 림프종, 원발성 림프절 외 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 호지킨 림프종, 원발성 피부 T-세포 림프종 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택된다.

[0207] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 증식성 질환은 IL-1 유발 장애이다. 일부 실시형태에서 IL-1 유발 장애는 무증상 다발골수종이다.

[0208] 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들면, 조직 손상의 감소, 기도 염증, 기관지 과다반응, 재형성 또는 질환 진행을 야기하여 염증 또는 폐쇄 기도 질환의 치료에 유용하다. 본 발명이 이용가능한 염증 또는 폐쇄 기도 질환은 내인성 (비-알레르기) 천식 및 외인성 (알레르기) 천식 둘 다, 경증 천식, 중간정도 천식, 중증 천식, 기관지염 천식, 운동-유도 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발된 천식을 포함하는 모든 유형 또는 발생의 천식

을 포함한다. 천식의 치료는 또한, 예를 들면, 천명 증상을 나타내고 "천명 유아(wheezy infants)"로 진단되거나 진단될 수 있는 4 또는 5 세 미만 연령의 대상자, 및 현재 종종 초기의 또는 초기 단계 천식환자로서 확인되는 주요한 의학적 우려를 갖는 확립된 환자 범위의 치료를 포용하는 것으로 이해된다.

[0209] 본 발명에 따른 화합물은 이종면역 질환의 치료에 유용하다. 이러한 이종면역 질환의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이식편대 숙주 질환, 이식술, 수혈, 아나필락시스, 알레르기 (예를 들면, 식물 화분, 라텍스, 약물, 식품, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 집먼지 진드기, 또는 바퀴벌레 꽃받침에 대한 알레르기), I형 과민성, 알레르기 결막염, 알레르기 비염, 및 아토피 피부염을 포함한다.

[0210] 천식의 치료에서 예방적 효능은, 예를 들면, 급성 천식의 증상 발작 또는 기관지수축 발작의 감소된 빈도 또는 중증도, 폐 기능의 개선 또는 개선된 기도 과다반응으로 입증될 수 있다. 추가로, 다른 대증 요법, 예를 들면, 소염 또는 기관지확장이 발생하는 경우 증상 발작을 제한하고 도중하차시키기 위한 또는 이를 위해 의도된 요법의 감소된 요구로 입증될 수 있다. 천식의 예방적 이익은 특히 "모닝 디핑(morning dipping)"의 경향이 있는 대상자에서 분명할 수 있다. "모닝 디핑"은 상당한 비율의 천식환자에게 공통적이고 천식 발작을 특징으로 하는 인지된 천식 증후군이고, 예를 들면, 약 4 내지 6 am 사이의 시간에 발생하고, 즉, 임의의 이전에 투여된 대증 천식 요법과 일반적으로 상당히 동떨어진 시간이다.

[0211] 본 발명의 화합물은 본 발명이 이용가능하고, 급성 폐 손상 (ALI), 성인/급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐쇄 폐, 만성 기관지염 또는 이와 연관된 호흡곤란을 포함하는 기도 또는 폐 질환 (COPD, COAD 또는 COLD), 폐기종 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법의 결과로 일어나는 기도 과다반응의 악화를 포함하는 다른 염증 또는 폐쇄 기도 질환 및 상태를 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 또한, 이에 제한되는 것은 아니지만, 급성, 아라키드산, 카타르, 크루프, 만성 또는 결핵양 기관지염을 포함하는 모든 유형 또는 발생의 기관지염의 치료에 이용가능하다. 본 발명이 이용가능한 추가 염증 또는 폐쇄 기도 질환은, 예를 들면, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 속눈썹빠짐, 철침착증, 규폐증, 연초중독증 및 면폐증을 포함하는 모든 유형 또는 발생의 진폐증 (염증, 통상 직업, 폐의 질환, 빈번하게 기도 폐쇄를 수반함, 만성 또는 급성, 및 먼지의 반복된 흡입에 의해 야기됨)을 포함한다.

[0212] 특히 호산구 활성화의 억제에 관한 이들의 소염 활성에 관련하여, 본 발명의 화합물은 또한 호산구 관련 장애, 예를 들면, 호산구증가증, 특히 기도 및/또는 폐에 영향을 주는 과다호산구증가증 뿐만 아니라, 예를 들면, 로플러 증후군의 결과로 일어나거나 이에 수반되는 기도의 호산구-관련 장애를 포함하는 기도의 호산구 관련 장애 (예를 들면, 폐 조직의 이환 호산구 침윤에 연루), 호산구 폐렴, 기생충 (특히 후생동물) 감염 (열대 호산구증가증을 포함함), 기관지 폐국균, 결절다발동맥염 (저크-스트라우스 증후군을 포함함), 호산구 육아종, 호산구 천식, 호산구 COPD, 및 약물-반응에 의해 야기된 기도에 발병하는 호산구-관련 장애의 치료에 유용하다.

[0213] 본 발명의 화합물은 또한 피부의 염증 또는 알레르기 상태, 예를 들면 건선, 전신 농포 건선 (GPP), 심상성 건선, 접촉 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형홍반, 포진피부염, 공피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 물집유사천포창, 홍반루푸스, 전신홍반루푸스, 보통천포창, 낙엽천포창, 부신생물성 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 보통여드름, 화농땀샘염, 스위트 증후군, 괴저화농피부증, 및 다른 염증 또는 피부의 알레르기 상태의 치료에 유용하다.

[0214] 본 발명의 화합물은 또한 예를 들면, 눈의 질환 및 상태, 예를 들면, 눈 알레르기, 결막염, 건성 각막결막염, 및 봄철 결막염, 알레르기 비염을 포함하는 코에 발병하는 질환, 및 자가면역 혈액 장애 (예를 들면, 용혈 빈혈, 재생불량 빈혈, 순적혈구 빈혈 및 특발 저혈소판증)를 포함하는 자가면역 반응이 연루되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증 질환, 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 공피증, 베게너 육아종증, 피부근육염, 만성 활성 간염, 중증근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발 스프루, 자가면역 염증성 장 질환 (예를 들면, 궤양 결장염 및 크론병), 과민성 장 증후군, 복강 질환, 치주염, 유리질막병, 신장 질환, 사구체 질환, 알콜성 간 질환, 다발경화증, 내분비 눈병증, 그레이브병, 사코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발경화증, 원발췌관간경화증, 포도막염 (전방 및 후방), 쇼그렌 증후군, 건성 각막결막염 및 봄철 각막결막염, 사이질 폐 섬유증, 건선 관절염, 전신 소아 특발 관절염, 크리오피린-연관 주기 증후군, 신장염, 혈관염, 게실염, 사이질 방광염, 사구체신염 (콩팥 증후군의 존재 또는 부재, 예를 들면, 특발 콩팥 증후군 또는 최소 변화 신장병증을 포함함), 만성 육아종 질환, 자궁내막증, 랩토스피라병 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 노화, 두통, 통증, 복합 국소 통증 증후군, 심장 비대, 근육쇠약, 이화 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피종, 무한성 외배엽 이형성, 베체트병, 색소실조증, 파제트병, 궤장염, 유전 주기성 발열 증후군, 천식 (알레르기 및 비-알레르기, 경증, 중간정도, 중증, 기관지염, 및 운동-유도된), 급성 폐 손상,

급성 호흡곤란 증후군, 호산구증가증, 과민증, 아나필락시스, 부비동염, 눈 알레르기, 실리카 유도된 질환, COPD (손상의 감소, 기도 염증, 기관지 과다반응, 재형성 또는 질환 진행), 폐 질환, 낭성 섬유증, 산-유도 폐 손상, 폐 고혈압, 다발신경병증, 백내장, 전신경화증 동반 근육 염증, 봉입체 근육염, 중증근무력증, 갑상선염, 애디슨병, 편평태선, 1형 당뇨병, 또는 2형 당뇨병, 충수염, 아토피 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식편 거부, 결장염, 결막염, 크론병, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근육염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위관절융기염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 헤노흐-췌관염, 간염, 화농성염, 면역글로불린 A 신장병증, 사이질 폐 질환, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심장막염, 복막염, 인두염, 홍막염, 정맥염, 폐렴(pneumonitis), 폐렴(pneumonia), 다발근육염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 궤양 결장염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염과 같은 염증 성분을 갖는 질환 또는 상태와 같은 다른 질환 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다.

- [0215] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증 질환은 피부의 질환이다. 일부 실시형태에서, 피부의 염증 질환은 접촉 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형홍반, 포진피부염, 공피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 물집유사천포창, 보통천포창, 낙엽천포창, 부신생물성 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 화농성염, 및 피부의 다른 염증 또는 알레르기 상태로부터 선택된다.
- [0216] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증 질환은 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍 관절염, 건선, 건선 관절염, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 전신 소아 특발 관절염 (SJIA), 크리오피린 관련 주기 증후군 (CAPS), 성인발병 스틸병, 마크로파지 활성화 증후군 (MAS), 원발성 및 속발성 식혈세포성 림프조직구증 (HLH), 가족성 지중해열, NLRP12 자가염증 증후군, 및 골관절염, 및 골관절염으로부터 선택된다.
- [0217] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증 질환은 TH17 매개 질환이다. 일부 실시형태에서 TH17 매개 질환은 전신홍반루푸스, 다발경화증, 심상성 건선, 화농성염, 및 염증성 장 질환 (크론병 또는 궤양 결장염을 포함함)로부터 선택된다.
- [0218] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증 질환은 쇼그렌 증후군, 알레르기 장애, 골관절염, 눈의 상태, 예를 들면, 눈 알레르기, 결막염, 건성 각막결막염 및 봄철 결막염, 및 코에 발병하는 질환, 예를 들면, 알레르기 비염 또는 코 폴립을 갖는 만성 비부비동염 (CRSwNP)으로부터 선택된다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화농성염, 아토피 피부염 및 류마티스 관절염과 같은 충족되지 않은 높은 의학 적 필요성이 있는 TLR/IL-1R-유발 자가염증 및 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 화농성염의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 아토피 피부염의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 류마티스 관절염의 치료 방법을 제공한다.
- [0220] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 심혈관 질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 재협착, 심장비대, 죽상동맥경화증, 심근경색증, 허혈 뇌졸중, 울혈 심부전, 협심증, 혈관성형술 후 재폐색, 혈관성형술 후 재협착, 관상동맥우회로 후 재폐색, 관상동맥우회로 후 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐쇄 장애, 폐 색전증, 및 심부정맥 혈전증을 포함한다.
- [0221] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 신경변성 질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축측삭경화증, 헌팅턴병, 뇌 허혈, 외상 손상으로 야기되는 신경변성 질환, 글루타메이트 신경독성, 저산소증, 간질, 당뇨병의 치료, 대사 증후군, 비만, 기관 이식 및 이식편대 숙주 질환을 포함한다.
- [0222] IRAK4 기능의 손상은 알츠하이머병의 생체내 무린 모델에서 감소된 A β 수준을 야기하고, 노령 마우스에서 감소된 미세아교세포증 및 성상교세포증과 연관되었다. 성체 마우스 뇌로부터 분리된 소교세포의 분석은 소교세포 표현형을 통제하는 IRF 전사 인자의 발현과 연관된 소교세포 표현형의 변화와 연관된 유전자 발현의 변경된 패턴을 나타내었다. 추가로, IRAK4 기능의 손실은 또한 인슐린-분해 효소의 상승된 발현을 포함하는 아밀로이드 청소 기전을 촉진하였다. 최종적으로, IRAK4 기능을 차단하는 것은 후각 거동을 회복시킨다 (참조: Cameron et al. "Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4 Signaling Suppresses Amyloid Pathology and

Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease" Journal of Neuroscience (2012) 32(43), 15112-15123).

- [0223] 일부 실시형태에서 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 알츠하이머병의 중증도의 치료, 예방 또는 완화 방법을 제공한다.
- [0224] 일부 실시형태에서 본 발명은 이식술과 연관되어 일반적으로 발생하는 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이식술과 연관되어 일반적으로 발생하는 질환 또는 상태는 기관 이식술, 기관 이식 거부, 및 이식편대 숙주 질환으로부터 선택된다.
- [0225] 일부 실시형태에서 본 발명은 대사 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서 대사 질환은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 대사 증후군, 및 비만으로부터 선택된다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 본 발명은 바이러스 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 HIV 감염이다.
- [0227] 추가로, 본 발명은 증식 질환, 염증 질환, 폐쇄성 호흡기 질환, 심혈관 질환, 대사 질환, 신경계 질환, 신경변성 질환, 바이러스 질환, 또는 이식술과 연관되어 일반적으로 발생하는 장애의 치료용 의약 제조를 위한 본원의 정의에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0228] **병용 요법**
- [0229] 치료될 특정 상태, 또는 질환에 좌우되어, 당해 상태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제를, 본 발명의 화합물 및 조성물과 병용하여 투여할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 질환, 또는 상태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제는, "치료될 질환, 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.
- [0230] 특정 실시형태에서, 제공된 병용물, 또는 이의 조성물을, 또다른 치료제와 병용하여 투여한다.
- [0231] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하고 유효량의 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 본원에 기재된 것들을 동시에 또는 순차적으로 공동-투여함을 포함하는 개시된 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 하나의 추가 치료제를 공동-투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 2개의 추가 치료제를 공동-투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물 및 추가 치료제 또는 제제의 병용물은 상승적으로 작용한다.
- [0232] 병용될 수 있는 본 발명의 병용 제제의 예는, 제한 없이: 알츠하이머병 치료제, 예를 들면, Aricept® 및 Exelon®; HIV 치료제, 예를 들면, 리토나비르; 파킨슨병 치료제, 예를 들면, L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골라이드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘; 다발경화증 (MS) 치료용 제제, 예를 들면, 베타 인터페론 (예를 들면, Avonex® 및 Rebif®), Copaxone®, 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예를 들면, 알부테롤 및 Singulair®; 정신분열병 치료용 제제, 예를 들면, 지프랙사, 리스페르달, 세로켈, 및 할로페리돌; 소염 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절 및 면역억제 제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 및 설파살라진; 신경영양 인자, 예를 들면, 아세틸콜린스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련유발제, 이온 채널 차단제, 킬루줄, 및 항-파킨슨병 제제; 심혈관 질환 치료용 제제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료용 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 클레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스 제제; 혈액 장애 치료용 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-백혈병 제제, 및 성장 인자; 약동학을 연장 또는 개선시키는 제제, 예를 들면, 시토크롬 P450 억제제 (즉, 대사 파괴 억제제) 및 CYP3A4 억제제 (예를 들면, 케토케노졸 및 리토나비르), 및 면역결핍 장애 치료용 제제, 예를 들면, 감마 글로불린을 포함한다.
- [0233] 특정 실시형태에서, 본 발명의 병용 요법제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을, 모노클로날 항체 또는 siRNA 치료제와 병용하여 투여한다.
- [0234] 이들 추가 제제는 다중 투여량 용법의 부분으로서 제공된 병용물 요법과 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 단일 조성물 중 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여량 용법의 부분으로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로 서로 소정 시간 기간 내에 일반

적으로 서로 5 시간 내에 배출될 수 있다.

- [0235] 본원에 사용된 용어 "병용물(combination)", "병용된(combined)", 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 언급한다. 예를 들면, 본 발명의 병용물을 또다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 개별적인 단위 투여량 형태로 또는 단일 단위 투여량 형태로 함께 투여할 수 있다.
- [0236] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 단일 활성제로서 당해 치료제를 포함하는 조성물 형태로 일반적으로 투여될 수 있는 양보다 더 많지 않을 수 있다. 바람직하게는 본원에 개시된 조성물 중 추가 치료제의 양은 치료학적 활성제 단독으로서 상기 제제를 포함하는 조성물에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.
- [0237] 하나 이상의 다른 치료제는 다중 투여량 용법의 부분으로서 본 발명의 화합물 또는 조성물과 별개로 투여할 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 다른 치료제는, 단일 조성물 중에 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여량 용법으로 투여하는 경우, 하나 이상의 다른 치료제 및 본 발명의 화합물 또는 조성물은 동시에, 순차적으로 서로 소정 시간 기간 내에, 예를 들면, 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, 또는 24 시간 내에 투여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제 및 본 발명의 화합물 또는 조성물은 다중 투여량 용법으로서 24 시간 초과 간격으로 투여한다.
- [0238] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 치료제는 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 함께 투여할 수 있거나, 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 전 또는 후에 투여할 수 있다. 적합한 치료제는 하기에 보다 상세하게 기재되어 있다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료 전 5 분, 10 분, 15 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 또는 18 시간 이내에 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료 후 5 분, 10 분, 15 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 또는 18 시간 이내에 투여될 수 있다.
- [0239] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 추가 치료제를 투여하여 염증 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 이러한 추가 치료제는 소분자 또는 제조합 생물학적 제제일 수 있고, 예를 들면, 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAIDs), 예를 들면, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 콜히친 (Colcris®), 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀, 페북소스타트 (Uloric®), 설파살라진 (Azulfidine®), 항말라리아약, 예를 들면, 하이드록시클로로퀸 (Plaquenil®) 및 클로로퀸 (Aralen®), 메토틱렉세이트 (Rheumatrex®), 금 염, 예를 들면, 금 티오글루코스 (Solganal®), 금 티오말레이트 (Myochrysine®) 및 아우라노핀 (Ridaura®), D-펜시실라민 (Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린 (Imuran®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®), 클로람부실 (Leukeran®), 사이클로스포린 (Sandimmune®), 레플루노마이드 (Arava®) 및 "항-TNF" 제제, 예를 들면, 에타네르셉트 (Enbrel®), 인플릭시맵 (Remicade®), 골리무맵 (Simponi®), 세르틀리주맵 페골 (Cimzia®) 및 아달리무맵 (Humira®), "항-IL-1" 제제, 예를 들면, 아나킨라 (Kineret®) 및 릴로나셉트 (Arcalyst®), 카나키누맵 (Ilaris®), 항-Jak 억제제, 예를 들면, 토파시티닙, 항체, 예를 들면, 리툭시맵 (Rituxan®), "항-T-세포" 제제, 예를 들면, 아바타셉트 (Orencia®), "항-IL-6" 제제, 예를 들면, 토실리주맵 (Actemra®), 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산 (Synvisc® 또는 Hyalgan®), 모노클로날 항체, 예를 들면, 타네주맵, 항응고제, 예를 들면, 헤파린 (Calcinparine® 또는 Liqueamin®) 및 와파린 (Coumadin®), 지사제, 예를 들면, 디페녹실레이트 (Lomotil®) 및 로페라미드 (Imodium®), 담즙산 결합제, 예를 들면, 클레스티라민, 알로세트론 (Lotronex®), 루비프로스톤 (Amitiza®), 설사제, 예를 들면, 마그네시아유, 폴리에틸렌 글리콜 (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot®, 항콜린제 또는 진경약, 예를 들면, 디사이클로민 (Bentyl®), Singulair®, 베타-2 작용제, 예를 들면, 알부테롤 (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤 (Xopenex®), 메타프로테레놀 (Alupent®), 피르부테롤 아세테이트 (Maxair®), 테르부탈린 설페이트 (Brethaire®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®) 및 포르모테롤 (Foradil®), 항콜린성 제제, 예를 들면, 이프라트로퓜 브로마이드 (Atrovent®) 및 티오트로퓜 (Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들면, 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmacort®), 모메타손

(Asthmanex®), 부테소나이드 (Pulmocort®), 및 플루니솔라이드 (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, 크로몰린 나트륨 (Intal®), 메틸크산틴, 예를 들면, 테오필린 (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예를 들면, 오말리주맵 (Xolair®), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예를 들면, 지도부딘 (Retrovir®), 아바카비르 (Ziagen®), 아바카비르/라미부딘 (Epzicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘 (Trizivir®), 디다노신 (Videx®), 엠트리시타빈 (Emtriva®), 라미부딘 (Epivir®), 라미부딘/지도부딘 (Combivir®), 스타부딘 (Zerit®), 및 잘시타빈 (Hivid®), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예를 들면, 텔라비르딘 (Rescriptor®), 에파비렌즈 (Sustiva®), 네바이라핀 (Viramune®) 및 에트라비린 (Intelence®), 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제, 예를 들면, 테노포비르 (Viread®), 프로테아제 억제제, 예를 들면, 암프레나비르 (Agenerase®), 아타자나비르 (Reyataz®), 다루나비르 (Prezista®), 포삼프레나비르 (Lexiva®), 인디나비르 (Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르 (Kaletra®), 넬피나비르 (Viracept®), 리토나비르 (Norvir®), 사퀴나비르 (Fortovase® 또는 Invirase®), 및 티프라나비르 (Aptivus®), 진입 억제제, 예를 들면, 엔푸비르티드 (Fuzeon®) 및 마라비록 (Selzentry®), 인테그라제 억제제, 예를 들면, 랄테그라비르 (Isentress®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 보르테조미 (Velcade®), 및 레날리도마이드 (Revlimid®)와 병용한 덱사메타손 (Decadron®), 또는 이의 임의의 조합(들)을 포함한다.

[0240] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAIDS), 예를 들면, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 콜히친 (Colcris®), 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀 및 페북소스타트 (Uloric®)로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 통풍의 치료 방법을 제공한다.

[0241] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAIDS), 예를 들면, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 설과살라진 (Azulfidine®), 항말라리아약, 예를 들면, 하이드록시클로로퀸 (Plaquenil®) 및 클로로퀸 (Aralen®), 메토티렉세이트 (Rheumatrex®), 금 염, 예를 들면, 금 티오글루코스 (Solganal®), 금 티오말레이트 (Myochrysine®) 및 아우라노핀 (Ridaura®), D-페니실라민 (Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린 (Imuran®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®), 클로람부실 (Leukeran®), 사이클로스포린 (Sandimmune®), 레플루노마이드 (Arava®) 및 "항-TNF" 제제, 예를 들면, 에타네르셉트 (Enbrel®), 인플릭시맵 (Remicade®), 골리무맵 (Simponi®), 세르톨리주맵 페골 (Cimzia®) 및 아달리무맵 (Humira®), "항-IL-1" 제제, 예를 들면, 아나킨라 (Kineret®) 및 릴로나셉트 (Arcalyst®), 항체, 예를 들면, 리툭시맵 (Rituxan®), "항-T-세포" 제제, 예를 들면, 아바타셉트 (Orencia®) 및 "항-IL-6" 제제, 예를 들면, 토실리주맵 (Actemra®)로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 류마티스 관절염의 치료 방법을 제공한다.

[0242] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAIDS), 예를 들면, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산 (Synvisc® 또는 Hyalgan®) 및 모노클로날 항체, 예를 들면, 타네주맵으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 골관절염의 치료 방법을 제공한다.

[0243] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAIDS), 예를 들면, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 항말라리아약, 예를 들면, 하이드록시클로로퀸 (Plaquenil®) 및 클로로퀸 (Aralen®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®), 메토티렉세이트 (Rheumatrex®), 아자티오프린 (Imuran®) 및 항응고제, 예를 들면, 헤파린 (Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린 (Coumadin®)으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 루푸스의 치료 방법을 제공한다.

[0244] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 메살라민 (Asacol®) 설과살라진 (Azulfidine®), 지사제, 예를 들면, 디페녹실레이트 (Lomotil®) 및 로페라미드 (Imodium®), 담즙산 결합 제제, 예를 들면, 클레스티라민, 알로세트론 (Lotronex®), 루비프로스톤 (Amitiza®), 설사제, 예를 들면, 마그네시아유, 폴리에틸렌 글리콜 (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot® 및 항콜린제 또

는 진경약, 예를 들면, 디사이클로민 (Bentyl®), 항-TNF 요법, 스테로이드, 및 항생제, 예를 들면, 플라길 또는 시프로플록사신으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 염증성 장 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0245] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 항-IL-33 항체, 예를 들면, REGN3500 (SAR440340) 또는 CNTO 7160, Singulair®, 베타-2 작용제, 예를 들면, 알부테롤 (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤 (Xopenex®), 메타프로테레놀 (Alupent®), 피르부테롤 아세테이트 (Maxair®), 테르부탈린 설페이트 (Brethaire®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®) 및 포르모테롤 (Foradil®), 항콜린성 제제, 예를 들면, 이프라트로핀 브로마이드 (Atrovent®) 및 티오토로핀 (Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmecort®), 모메타손 (Asthmanex®), 부테소나이드 (Pulmocort®), 플루니솔라이드 (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, 및 Dulera®, 크로몰린 나트륨 (Intal®), 메틸크산틴, 예를 들면, 테오필린 (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, 및 IgE 항체, 예를 들면, 오말리주맙 (Xolair®)으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 천식의 치료 방법을 제공한다.

[0246] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 베타-2 작용제, 예를 들면, 알부테롤 (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤 (Xopenex®), 메타프로테레놀 (Alupent®), 피르부테롤 아세테이트 (Maxair®), 테르부탈린 설페이트 (Brethaire®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®) 및 포르모테롤 (Foradil®), 항콜린성 제제, 예를 들면, 이프라트로핀 브로마이드 (Atrovent®) 및 티오토로핀 (Spiriva®), 메틸크산틴, 예를 들면, 테오필린 (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmecort®), 모메타손 (Asthmanex®), 부테소나이드 (Pulmocort®), 플루니솔라이드 (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, 및 Dulera®로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 COPD의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 REGN3500 (SAR440340) 또는 CNTO 7160과 같은 항-IL-33 항체로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 호산구 COPD의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 REGN3500 (SAR440340) 또는 CNTO 7160과 같은 항-IL-33 항체로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 호산구 천식의 치료 방법을 제공한다.

[0247] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예를 들면, 지도부딘 (Retrovir®), 아바카비르 (Ziagen®), 아바카비르/라미부딘 (Epzicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘 (Trizivir®), 디다노신 (Videx®), 엠트리시타빈 (Emtriva®), 라미부딘 (EpiVir®), 라미부딘/지도부딘 (Combivir®), 스타부딘 (Zerit®), 및 잘시타빈 (Hivid®), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예를 들면, 델라비르딘 (Rescriptor®), 에파비렌즈 (Sustiva®), 네바이라핀 (Viramune®) 및 에트라비린 (Intelence®), 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제, 예를 들면, 테노포비르 (Viread®), 프로테아제 억제제, 예를 들면, 암프레나비르 (Agenerase®), 아타자나비르 (Reyataz®), 다루나비르 (Prezista®), 포삼프레나비르 (Lexiva®), 인디나비르 (Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르 (Kaletra®), 펠피나비르 (Viracept®), 리토나비르 (Norvir®), 사퀴나비르 (Fortovase® 또는 Invirase®), 및 티프라나비르 (Aptivus®), 진입 억제제, 예를 들면, 엔푸비르티드 (Fuzeon®) 및 마라비록 (Selzentry®), 인테그라제 억제제, 예를 들면, 랄테그라비르 (Isentress®), 및 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 HIV의 치료 방법을 제공한다.

[0248] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 리툭시맙 (Rituxan®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 프레드니손, 고슴도치 신호화 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제, 및 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 혈액 암의 치료 방법을 제공한다.

[0249] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 리툭시맙 (Rituxan®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 프레드니손, 고슴도치 신호화 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제, 및 이

의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 고형 종양의 치료 방법을 제공한다.

- [0250] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고슴도치 (Hh) 신호화 경로 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 혈액 암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 혈액 암은 DLBCL이다 (참조: Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), published online July 17, 이의 전문이 본원에 참조로서 포함됨).
- [0251] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 리툭시맙 (Rituxan®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 프레드니손, 고슴도치 신호화 억제제, 및 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)의 치료 방법을 제공한다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 CHOP (사이클로포스파미드, Hydrodaunorubicin®, Oncovin®, 및 프레드니손 및 프레드니솔론) 또는 R-CHOP (리툭시맙, 사이클로포스파미드, Hydrodaunorubicin®, Oncovin®, 및 프레드니손 및 프레드니솔론) 화학요법 용법을 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0253] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 리툭시맙/벤다무스틴 화학요법 용법을 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 BTK 억제제 (예를 들면, 이브루티닙)를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0256] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 항-CD79B ADC (예를 들면, 폴라투주맙)를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0257] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 BCL2 억제제 (예를 들면, 베네토클락스)를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0258] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0259] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 PI3K 억제제 (예를 들면, 움브랄리시브)를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0260] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 PI3K 억제제 (예를 들면, 움브랄리시브)를 투여함을 포함하는 본원에 기재된 T-세포 질환 및 결핍의 치료 방법을 제공한다.
- [0261] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로테솜 억제제 (예를 들면, 보르테조밐)를 투여함을 포함하는 DLBCL의 치료 방법을 제공한다.
- [0262] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로테솜 억제제 (예를 들면, 보르테조밐)를 투여함을 포함하는 본원에 기재된 T-세포 질환 및 결핍의 치료 방법을 제공한다.
- [0263] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 보르테조밐 (Velcade®), 및 텍사메타손 (Decadron®), 고슴도치 신호화 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 레날리도마이드 (Revlimid®)와 병용하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 다발골수종의 치료 방법을 제공한다.
- [0264] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 클로람부실 (Leukeran®), 사이클로포스파미드 (Cytoxan®, Neosar®), 플루다라빈 (Fludara®), 클라드리빈 (Leustatin®), 리툭시맙 (Rituxan®), 고슴도치 신호화 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, 및

SYK 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증의 치료 방법을 제공한다.

- [0265] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 고슴도치 경로의 길항제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 승인된 고슴도치 경로 억제제는 둘 다 기저 세포 암종의 치료를 위한 소니데깅 (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); 및 비스모데깅 (Erivedge®, Genentech)를 포함한다.
- [0266] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP) 억제제이다. 일부 실시형태에서, PARP 억제제는 올라파리브 (Lynparza®, AstraZeneca); 루카파리브 (Rubraca®, Clovis Oncology); 니라파리브 (Zejula®, Tesaro); 탈라조파리브 (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); 벨리파리브 (ABT-888, AbbVie); 및 BGB-290 (BeiGene, Inc.)로부터 선택된다.
- [0267] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제이다. 일부 실시형태에서, HDAC 억제제는 보리노스타트 (Zolinza®, Merck); 로미택신 (Istodax®, Celgene); 파노비노스타트 (Farydak®, Novartis); 벨리노스타트 (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); 엔티노스타트 (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); 및 치다미드 (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China)로부터 선택된다.
- [0268] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 CDK 억제제, 예를 들면, CDK4/CDK6 억제제이다. 일부 실시형태에서, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립 (Ibrance®, Pfizer); 리보시클립 (Kisqali®, Novartis); 아베마시클립 (Ly2835219, Eli Lilly); 및 트릴라시클립 (G1T28, G1 Therapeutics)으로부터 선택된다.
- [0269] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 엽산 억제제이다. 본 발명에 유용한 승인된 엽산 억제제는 페메트렉세드 (Alimta®, Eli Lilly)를 포함한다.
- [0270] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 CC 케모킨 수용체 4 (CCR4) 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 CCR4 억제제는 모가몰리주맵 (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japan)을 포함한다.
- [0271] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 이소시트레이트 데하이드로게나제 (IDH) 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 IDH 억제제는 AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010)를 포함한다.
- [0272] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 아르기나제 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 아르기나제 억제제는 AEB1102 (폐질환 재조합 아르기나제, Aeglea Biotherapeutics)를 포함하고, 이는 급성 골수성 백혈병 및 골수형성이상 증후군 (NCT02732184) 및 고형 종양 (NCT02561234); 및 CB-1158 (Calithera Biosciences)에 대한 제1상 임상적 시도에서 연구되고 있다.
- [0273] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 글루타미나제 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 글루타미나제 억제제는 CB-839 (Calithera Biosciences)를 포함한다.
- [0274] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 종양 세포의 세포 표면 상 발현된 단백질인, 종양 항원에 결합하는 항체이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 종양 항원에 결합하는 승인된 항체는 리툭시맵 (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); 오파투무맵 (항-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); 오비누투무맵 (항-CD20, Gazyva®, Genentech), 이브리투모맵 (항-CD20 및 Yttrium-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); 다라투무맵 (항-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), 디누톡시맵 (항-글리콜리피드 GD2, Unituxin®, United Therapeutics); 트라스투주맵 (항-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-트라스투주맵 엠탄신 (항-HER2, 엠탄신에 융합됨, Kadcyla®, Genentech); 및 페르투주맵 (항-HER2, Perjeta®, Genentech); 및 브렌톡시맵 베도틴 (항-CD30-약물 접합체, Adcetris®, Seattle Genetics)을 포함한다.
- [0275] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 토포이소머라제 억제제이다. 본 발명에 유용한 승인된 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸 (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); 토포테칸 (Hycamtin®, GlaxoSmithKline)을 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 토포이소머라제 억제제는 픽산트론 (Pixuvri®, CTI Biopharma)을 포함한다.
- [0276] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 항-아포토시스 단백질의 억제제, 예를 들면, BCL-2이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 승인된 항-아포토시스제는 베네토클락스 (Venclexta®, AbbVie/Genentech); 및 블리나투모맵 (Blinicyto®, Amgen)을 포함한다. 본 발명에 사용할 수 있는 임상적 시험 중인 아포토시스 단백질을 표적

화하는 다른 치료제는 나비토클락스 (ABT-263, Abbott), BCL-2 억제제 (NCT02079740)를 포함한다.

- [0277] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 안드로겐 수용체 억제제이다. 본 발명에 유용한 승인된 안드로겐 수용체 억제제는 엔잘루타미드 (Xtandi®, Astellas/Medivation)를 포함하고; 안드로겐 합성의 승인된 억제제는 아비라테론 (Zytiga®, Centocor/Ortho); 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 수용체의 승인된 길항제 (데가랄릭스, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals)를 포함한다.
- [0278] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 에스트로겐의 합성 또는 활성을 간섭하는 선택적 에스트로겐 수용체 조절자 (SERM)이다. 본 발명에 유용한 승인된 SERMs는 랄록시펜 (Evista®, Eli Lilly)을 포함한다.
- [0279] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 뼈 흡수의 억제제이다. 뼈 흡수를 억제하는 승인된 치료제는 테노수맙 (Xgeva®, Amgen), 뼈 전이를 갖는 고형 종양에서 뼈 병리학을 증대하는 파골세포, 이들의 전구체, 및 파골세포-유사 거대 세포의 표면에서 발견되는 RANKL에 결합하고, 이의 수용체 RANK에 결합을 방지하는 항체이다. 뼈 흡수를 억제하는 다른 승인된 치료제는 비스포스포네이트, 예를 들면, 졸레드론산 (Zometa®, Novartis)을 포함한다.
- [0280] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 2개의 1차 p53 억제인자(suppressor) 단백질, MDMX 및 MDM2 사이의 상호작용의 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 p53 억압 단백질의 억제제는 ALRN-6924 (Aileron), MDMX 및 MDM2의 p53과의 상호작용을 방해하고 이에 동일역가(equipotently)로 결합하는 스테이플드(stapled) 펩타이드를 포함한다. ALRN-6924는 현재 AML, 진행 골수형성이상 증후군 (MDS) 및 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613)의 치료를 위한 임상적 시도에서 평가 중이다.
- [0281] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 성장 인자-베타 (TGF-베타 또는 TGFβ)를 전환하는 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 연구 중인 TGF-베타 단백질의 억제제는 NIS793 (Novartis), 유방, 폐, 간세포, 결장직장, 췌장, 전립샘 및 신장 암 (NCT 02947165)을 포함하는 다양한 암의 치료를 위해 병원에서 시험되는 항-TGF-베타 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, TGF-베타 단백질의 억제제는, 흑색종 (NCT00923169); 신장 세포암종 (NCT00356460); 및 비-소세포 폐 암 (NCT02581787)에 대해 연구 중인 프레솔리무맙 (GC1008; Sanofi-Genzyme)이다. 추가로, 일부 실시형태에서, 추가 치료제는, 예를 들면, 문헌[참조: Connolly *et al.* (2012) *Int'l J. Biological Sciences* 8:964-978]에 기재된 TGF-베타 트랩이다. 현재 고형 종양의 치료에 대한 임상적 시도에서 하나의 치료학적 화합물은, 이중특이적, 항-PD-L1/TGFβ 트랩 화합물 (NCT02699515); 및 (NCT02517398)인 M7824 (Merck KgaA - 이전에 MSB0011459X)이다. M7824는 TGFβ "트랩"으로서 기능하는 사람 TGF-베타 수용체 II의 세포외 도메인에 융합된 PD-L1에 대항하는 완전 사람 IgG1 항체로 구성된다.
- [0282] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 글렐바투무맙 베도틴-모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE) (Celldex), 세포독성 MMAE에 링크된 항-당단백질 NMB (gpNMB) 항체 (CR011)로부터 선택된다. gpNMB는 암 세포의 전이 능력에 연관된 다중 종양 유형에 의해 과발현된 단백질이다.
- [0283] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 항증식 화합물이다. 이러한 항증식 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 프로세스를 유도하는 화합물; 사이클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물제 항대사물질; 플래틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/저해하는 화합물 및 추가 항-혈관형성 화합물; 단백질 또는 지질 포스포타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항-안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 변경인자(biological response modifiers); 항증식 항체; 해파라나제 억제제; Ras 종양발생 이소폼의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액 암의 치료에 사용되는 화합물; FLT-3의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; Hsp90 억제제, 예를 들면, 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-테메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (제조원: Conformia Therapeutics); 테모졸로미드 (Temodal®); 키네신 스펀들 단백질 억제제, 예를 들면, SB715992 또는 SB743921 (제조원: GlaxoSmithKline), 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (제조원: CombinatoRx); MEK 억제제, 예를 들면, ARRY142886 (제조원: Array BioPharma), AZD6244 (제조원: AstraZeneca), PD181461 (제조원: Pfizer) 및 류코보린을 포함한다.
- [0284] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 도네페질 (Aricept®), 리바스티그민 (Exelon®), 갈란타민 (Razadyne®), 타크린 (Cognex®), 및 메만틴 (Namenda®)으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 알츠하이머병의 치료 방법을 제공

한다.

- [0285] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 미세관의 방해를 야기하고, 세포 분열에 필수적인 타산 화합물이다. 일부 실시형태에서, 타산 화합물은 파클리탁셀 (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), 도세탁셀 (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceuticals), 알부민-결합된 파클리탁셀 (Abraxane®; Abraxis/Celgene), 카바지탁셀 (Jevtana®, Sanofi-Aventis), 및 SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008)로부터 선택된다.
- [0286] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 정상 DNA 합성, 단백질 합성, 세포 복제에 간섭하거나, 그렇지 않으면 신속하게 증식하는 세포를 억제할 것인 뉴클레오시드 억제제, 또는 치료제이다.
- [0287] 일부 실시형태에서, 뉴클레오시드 억제제는 트라벡테딘 (구아니딘 알킬화제, Yondelis®, Janssen Oncology), 메클로레타민 (알킬화제, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); 빈크리스틴 (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); 테모졸로미드 (알킬화제 5-(3-메틸트리아젠-1-일)-이미다졸-4-카복사아미드 (MTIC)에 대한 전구약물 Temodar®, Merck); 시타라빈 주사 (ara-C, 항대사 시티딘 유사체, Pfizer); 로무스틴 (알킬화제, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); 아자시티딘 (시티딘의 피리미딘 뉴클레오시드 유사체, Vidaza®, Celgene); 오마세탁신 메페석 시네이트 (세프탈로탁신 에스테르) (단백질 합성 억제제, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); 아스파라기나제 에르위니아 크리스탄테미 (아스파라긴의 고갈을 위한 효소, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); 에리블린 메실레이트 (미세관 억제제, 튜블린-계 항유사분열제, Halaven®, Eisai); 카바지탁셀 (미세관 억제제, 튜블린-계 항유사분열제, Jevtana®, Sanofi-Aventis); 카파세트린 (티미딜레이트 신타제 억제제, Xeloda®, Genentech); 벤다무스틴 (이관능성 메클로레타민 유도체, 가닥간(interstrand) DNA 가교-링크를 형성하는 것으로 고려됨, Treanda®, Cephalon/Teva); 익사베필론 (에포틸론 B의 반-합성 유사체, 미세관 억제제, 튜블린-계 항유사분열제, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); 벨라라빈 (테옥시구아노신 유사체의 전구약물, 뉴클레오시드 대사 억제제, Arranon®, Novartis); 클로라파빈 (리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제의 전구약물, 테옥시시티딘의 경쟁 억제제, Clolar®, Sanofi-Aventis); 및 트리플루리딘 및 티피라실 (티미딘-계 뉴클레오시드 유사체 및 티미딘 포스포릴라제 억제제, Lonsurf®, Taiho Oncology)로부터 선택된다.
- [0288] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 키나제 억제제 또는 VEGF-R 길항제이다. 본 발명에 유용한 승인된 VEGF 억제제 및 키나제 억제제는 다음을 포함한다: 베바시주맵 (Avastin®, Genentech/Roche) 항-VEGF 모노클로날 항체; 라무시루맵 (Cyramza®, Eli Lilly), 항-VEGFR-2 항체 및 ziv-아플리베르셉트, 또한 VEGF 트랩으로서 공지됨 (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi). VEGFR 억제제, 예를 들면, 레골라페닙 (Stivarga®, Bayer); 반데타닙 (Caprelsa®, AstraZeneca); 악시티닙 (Inlyta®, Pfizer); 및 렌바티닙 (Lenvima®, Eisai); Raf 억제제, 예를 들면, 소라페닙 (Nexavar®, Bayer AG and Onyx); 다브라페닙 (Tafinlar®, Novartis); 및 베무라페닙 (Zelboraf®, Genentech/Roche); MEK 억제제, 예를 들면, 코비메타닙 (Cotellic®, Exelixis/Genentech/Roche); 트라메티닙 (Mekinist®, Novartis); Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 이마티닙 (Gleevec®, Novartis); 닐로티닙 (Tasigna®, Novartis); 다사티닙 (Sprycel®, BristolMyersSquibb); 보수티닙 (Bosulif®, Pfizer); 및 포나티닙 (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); Her2 및 EGFR 억제제, 예를 들면, 게피티닙 (Iressa®, AstraZeneca); 에를로티닙 (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); 라파티닙 (Tykerb®, Novartis); 아파티닙 (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); 오시머티닙 (활성화된 EGFR를 표적화함, Tagrisso®, AstraZeneca); 및 브리가티닙 (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); c-Met 및 VEGFR2 억제제, 예를 들면, 카보자니티브 (Cometriq®, Exelixis); 및 멀티키나제 억제제, 예를 들면, 수니티닙 (Sutent®, Pfizer); 파조파닙 (Votrient®, Novartis); ALK 억제제, 예를 들면, 크리조티닙 (Xalkori®, Pfizer); 세리티닙 (Zykadia®, Novartis); 및 알레크티닙 (Alecenza®, Genentech/Roche); 브루톤 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 이브루티닙 (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); 및 Flt3 수용체 억제제, 예를 들면, 미도스타우린 (Rydapt®, Novartis).
- [0289] 본 발명에 사용될 수 있는 개발 중인 다른 키나제 억제제 및 VEGF-R 길항제는 티보자닙 (Aveo Pharmaceuticals); 바탈라닙 (Bayer/Novartis); 루시타닙 (Clovis Oncology); 도비티닙 (TKI258, Novartis); 키아우아닙 (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); 리니파닙 (Abbott Laboratories); 네라티닙 (HKI-272, Puma Biotechnology); 라도티닙 (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); 록솔리티닙 (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); 포레티닙 (Exelixis, GlaxoSmithKline); 퀴자르티닙 (Daiichi Sankyo) 및 모테사닙 (Amgen/Takeda)을 포함한다.

[0290] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 스테로이드, 사이클로 스포린, FK506, 라파마이신, 고섬도치 신호화 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, 및 SYK 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 기관 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0291] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 BTK 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 질환의 중증도의 치료 또는 완화 방법을 제공하고, 여기서, 질환은 염증성 장 질환, 관절염, 전신홍반루푸스 (SLE), 혈관염, 특발저혈소판자색반병 (ITP), 류마티스 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸병, 소아 관절염, 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오르드(Ord's) 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 다발경화증, 전신경화증, 라임 신경보렐리아증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨병, 안간대경련-근간대경련 증후군, 강직 척추증, 항인지질 항체 증후군, 재생불량 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 위염, 악성빈혈, 복강 질환, 굿파스처 증후군, 특발저혈소판자색반병, 시신경염, 공피증, 원발성골관절경화증, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 탈모 전신성, 베체트병, 만성 피로, 자율신경기능이상, 막성 사구체신장병증, 자궁 내막증, 사이질 방광염, 보통천포창, 물집유사천포창, 신경근긴장증, 공피증, 외음부통, 과증식 질환, 이식된 기관 또는 조직의 거부, 후천 면역결핍 증후군 (AIDS, 또한 HIV로서 공지됨), 1형 당뇨병, 이식편대 숙주 질환, 이식술, 수혈, 아나필락시스, 알레르기 (예를 들면, 식물 화분, 라텍스, 약물, 식품, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 집먼지 진드기, 또는 바퀴벌레 꽃받침에 대한 알레르기), I형 과민성, 알레르기 결막염, 알레르기 비염, 및 아토피 피부염, 천식, 충수염, 아토피 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식편 거부, 결장염, 결막염, 크론병, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근육염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위관절염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 헤노흐-쉐라인자색반, 간염, 화농성염, 면역글로불린 A 신장병증, 사이질 폐 질환, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심장막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴, 폐렴, 다발근육염, 직장염, 전립샘염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 궤양 결장염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염, B-세포 증식 장애, 예를 들면, 미만성 큰 B 세포 림프종, 소포 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연대 림프종, 다발 골수종 (또한 형질세포 골수종으로서 공지됨), 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질세포종, 림프절의 변연대 B 세포 림프종, 결절 변연대 B 세포 림프종, 외투세포 림프종, 종격 (가슴샘) 큰 B 세포 림프종, 혈관내 큰 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 또는 림프종모양육아종증, 유방 암, 전립샘 암, 또는 비만 세포의 암 (예를 들면, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 비만 세포 육종, 전신 비만세포증), 골 암, 결장직장 암, 췌장 암, 제한 없이, 류마티스 관절염을 포함하는 뼈 및 관절의 질환, 혈청반응성 척추관절염 (강직척추염, 건선 관절염 및 라이터병을 포함함), 베체트병, 쇼그렌 증후군, 전신경화증, 골다공증, 골 암, 뼈 전이, 혈전색전성 장애, (예를 들면, 심근경색증, 협심증, 혈관성형술 후 재폐색, 혈관성형술 후 재협착, 관상동맥우회로 후 재폐색, 관상동맥우회로 후 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐쇄 장애, 폐 색전증, 심부정맥 혈전증), 염증 골반 질환, 요도염, 피부 일광화상, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신장염, 골수염, 근육염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 췌장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양 결장염, 쇼그렌병, 조직 이식편 거부, 이식된 기관의 초급성 거부, 천식, 알레르기 비염, 만성 폐쇄 폐 질환 (COPD), 자가면역 다분비선 질환 (또한 자가면역 다분비선 증후군으로서 공지됨), 자가면역 탈모, 악성빈혈, 사구체신염, 피부근육염, 다발경화증, 공피증, 혈관염, 자가면역 용혈 및 혈소판감소성 상태, 굿파스처 증후군, 죽상동맥경화증, 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 패혈쇼크, 전신홍반루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 만성 특발저혈소판자색반병, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 아토피 피부염, 퇴행 관절 질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체저하증, 길랑-바레 증후군, 베체트병, 공피증, 균상식육증, 급성 염증 반응 (예를 들면, 급성 호흡곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그레이브병으로부터 선택된다.

[0292] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 PI3K 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 질환의 중증도의 치료 또는 완화 방법을 제공하고, 여기서, 질환은 암, 신경변성 장애, 혈관형성 장애, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 염증 장애, 호르몬-관련 장애, 기관 이식술과 연관된 상태, 면역결핍 장애, 파괴 골 장애, 증식 장애, 감염 질환, 세포 사멸과 연관된 상태, 트롬빈-유도 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 간 질환, T 세포 활성화 연루 병리학적 면역 상태, 심혈관 장애, 및 CNS 장애로부터 선택된다.

- [0293] 또다른 실시형태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 PI3K 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 질환의 중증도의 치료 또는 완화 방법을 제공하고, 여기서, 질환은 뇌, 신장 (예를 들면, 신장 세포 암종 (RCC)), 간, 부신, 방광, 유방, 위장, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립샘, 췌장, 폐, 질, 자궁내막, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상샘의 양성 또는 악성 종양, 암종 또는 고형 종양, 육종, 아교모세포종, 신경모세포종, 다발골수종 또는 위장관 암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 샘종 또는 두경부의 종양, 표피 과증식, 건선, 전립샘 과다형성, 신생물, 상피 형질의 신생물, 샘종, 샘암종, 각질극세포종, 표피모양 암종, 대세포 암종, 비-소-세포 폐 암종, 림프종, (예를 들면, 비-호지킨 림프종 (NHL) 및 호지킨 림프종 (또한 호지킨스 또는 호지킨병으로 칭명됨)을 포함함), 유방 암종, 소포 암종, 미분화 암종, 유두모양 암종, 고환종, 흑색종, 또는 백혈병으로부터 선택된다. 질환은 코든 증후군, 레르미트-두도스 질환 및 반나얀-조나나 증후군, 또는 PI3K/PKB 경로가 비정상 활성화된 질환, 내인성 (비-알레르기) 천식 및 외인성 (알레르기) 천식 둘 다, 경증 천식, 중간정도 천식, 중증 천식, 기관지염 천식, 운동-유도 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발 천식을 포함하는 모든 유형 또는 발생의 천식, 급성 폐 손상 (ALI), 성인/급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐쇄 폐, 만성 기관지염 또는 이와 관련된 호흡곤란을 포함하는 기도 또는 폐 질환 (COPD, COAD 또는 COLD), 폐기종, 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법의 결과로 일어나는 기도 과다반응의 악화, 이에 제한되는 것은 아니지만, 급성, 아라키드산, 카타르, 크루프, 만성 또는 결핵양 기관지염을 포함하는 모든 유형 또는 발생의 기관지염, 예를 들면, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 속눈썹빠짐, 철침착증, 규폐증, 연초중독증 및 면폐증을 포함하는 모든 유형 또는 발생의 진폐증 (염증, 통상 직업, 폐의 질환, 빈번하게 기도 폐쇄를 수반함, 만성 또는 급성, 및 먼지의 반복된 흡입에 의해 야기됨), 로플러 증후군, 호산구, 폐렴, 기생충 (특히 후생동물) 감염 (열대 호산구증가증을 포함함), 기관지 폐국균, 결절다발동맥염 (치그-스트라우스 증후군을 포함함), 호산구 육아종 및 약물-반응에 의해 야기된 기도에 발병하는 호산구-관련 장애, 건선, 접촉 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형홍반, 포진피부염, 공피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 물질유사천포창, 홍반루푸스, 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 결막염, 건성 각막결막염, 및 봄철 결막염, 알레르기 비염을 포함하는 코에 발병하는 질환, 및 자가면역 혈액 장애 (예를 들면, 용혈 빈혈, 재생불량 빈혈, 순적혈구 빈혈 및 특발 저혈소판증)를 포함하는 자가면역 반응이 연루되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증 질환, 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 경화부종, 베케너 육아종증, 피부근육염, 만성 활성 간염, 중증근육무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발 스프루, 자가면역 염증성 장 질환 (예를 들면, 궤양 결장염 및 크론병), 내분비 눈병증, 그레이브병, 사코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발경화증, 원발췌관간경화증, 포도막염 (전방 및 후방), 건성 각막결막염 및 봄철 각막결막염, 사이질 폐 섬유증, 건선 관절염 및 사구체신염 (콩팥 증후군의 존재 또는 부재, 예를 들면, 특발 콩팥 증후군 또는 최소 변화 신장병증을 포함함), 재협착, 심장비대, 죽상동맥경화증, 심근경색증, 허혈 뇌졸중 및 울혈 심부전, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축측삭경화증, 헌팅턴병, 및 뇌 허혈, 및 외상 손상에 의해 야기되는 신경변성 질환, 글루타메이트 신경독성 및 저산소증을 포함한다.
- [0294] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 포스포티딜이노시톨 3 키나제 (PI3K) 억제제이다. 일부 실시형태에서, PI3K 억제제는 이델랄리시브 (Zydelig®, Gilead), 알펠리시브 (BYL719, Novartis), 타셀리시브 (GDC-0032, Genentech/Roche); 피크틸리시브 (GDC-0941, Genentech/Roche); 코판리시브 (BAY806946, Bayer); 두벨리시브 (이전에 IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland); 및 TGR1202 (이전에 RP5230, TG Therapeutics)로부터 선택된다.
- [0295] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하기로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 AML의 치료 방법을 제공한다: FLT3 억제제; 표적화 제제, 예를 들면, IDH 억제제, 항-CD33 ADCs (예를 들면, Mylotarg), BCL2 억제제, 및 Hedgehog 억제제; 및 화학요법제, 예를 들면, AraC, 다우나루비신, 에토포사이드, 메토트렉세이트, 플루다라빈, 미토잔트론, 아자시티딘, 및 코르티코스테로이드.
- [0296] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 아자시티딘, 데시타빈 및 레브리미드로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 MDS의 치료 방법을 제공한다.
- [0297] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 항-TNF 약물로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 화농성 피부염과 같은 염증성 피부 상태의 치료 방법을 제공한다.
- [0298] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

및 두필루맙과 같은 IL-4/IL-13-표적화 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 아토피 피부염과 같은 염증성 피부 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0299] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 항-IL-17 및 항-IL-23 항체로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료학적 제제를 투여함을 포함하는 건선과 같은 염증성 피부 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0300] 본 발명의 방법에 따라서, 화합물 및 조성물은, 암, 자가면역 장애, 증식 장애, 염증 장애, 신경변성 또는 신경계 장애, 정신분열병, 뼈-관련 장애, 간 질환, 또는 심장 장애의 치료 또는 이의 중증도 완화에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여할 수 있다. 정확한 양은 대상자의 종, 연령, 및 일반적 상태, 감염의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 좌우되어 대상자에 따라서 가변적일 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제형화된다. 본원에 사용된 표현 "투여량 단위 형태"는 치료될 환자에 적절한 물리적으로 분리된 단위의 제제를 언급한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 매일 용량이 담당 의사에 의해 건전한 의학적 판단 범위 내에서 결정될 것임을 이해할 수 있다. 임의의 특정한 환자 또는 유기체에 대한 특정한 효과적인 투약 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 이용되는 특정 화합물의 활성; 이용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 이용되는 특정 화합물의 투여 시기, 투여 경로, 및 배설 속도; 치료 기간; 이용되는 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물 등의 의학 분야에 잘 공지된 인자를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0301] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물을 치료될 감염의 중증도에 좌우되어 사람 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내, 질내, 복강내, 국소로 (분말, 연고, 또는 점적제에 의해), 협측으로, 경구 또는 비내 스프레이 등으로서 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 획득하기 위해 1일 1회 1일당 대상자 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다.

[0302] 경구 투여를 위한 액체 투여량 형태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 에멀전, 미세에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여량 형태는 통상 당해 기술에서 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및, 유화제를 포함할 수 있고, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 유지 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방 산 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0303] 주사가능한 제제, 예를 들면, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액을 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 제형화할 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있고, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 종래에 용매 또는 현탁 매질로서 이용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무 자극 고정유를 이용할 수 있다. 추가로, 지방 산, 예를 들면, 올레산을 주사 제제에 이용한다.

[0304] 주사가능한 제형을, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균화제를 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 배지에서 용해 또는 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 도입하여 멸균시킬 수 있다.

[0305] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 서행시키는 것이 종종 바람직하다. 이를 열악한 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 수행할 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수율은 이의 용해 속도에 좌우되고, 차례로 결정 크기 및 결정성 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수를 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시켜 수행한다. 주사가능한 데포(depot) 형태를 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락타이드-폴리글리콜라이드 중 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성하여 제조한다. 화합물 대 중합체의 비 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 좌우되어, 화합물 방출 속도를 제거할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능한 제형은 또한 화합물을 리포솜 또는 신체 조직에 적합한 미세에멀전에 포착하여 제조한다.

- [0306] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을, 주위 온도에서 고체이지만, 체온에서 액체가 되어 이에 따라 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.
- [0307] 경구 투여용 고체 투여량 형태는 캡슐제, 정제, 알약, 분말제, 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여량 형태에서, 활성 화합물을 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 필러 또는 증량제, 예를 들면, 녹말, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 습윤제, 예를 들면, 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들면, 한천-한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 나트륨 카보네이트, e) 용해 지연 제제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들면, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물과 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 알약의 경우, 투여량 형태는 또한 완충액을 포함할 수 있다.
- [0308] 유사한 유형의 고체 조성물을 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐제에서 필러로서 이용할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 알약, 및 과립제의 고체 투여량 형태를 코팅 및 셸, 예를 들면, 장용 코팅 및 약제학적 제형화 기술에 잘 공지되어 있는 다른 코팅으로 제조할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관 특정 부분에, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물에 존재할 수 있다. 사용할 수 있는 매봉(embedding) 조성물의 예는 중합성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물을 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐제에서 필러로서 이용할 수 있다.
- [0309] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 하나 이상의 부형제와 함께 미세-캡슐화 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 알약, 및 과립제의 고체 투여량 형태는 코팅 및 셸, 예를 들면, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제 제형화 기술에 잘 공지된 다른 코팅으로 제조할 수 있다. 이러한 고체 투여량 형태에서 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 투여량 형태는 또한 일반적인 수행에서와 같이, 불활성 희석제 이외에 추가 물질, 예를 들면, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 알약의 경우, 투여량 형태는 또한 완충액을 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관 특정 부분에, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용할 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0310] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여량 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분을 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체, 필요한 경우 임의의 필요한 보존제 또는 완충액과 혼합한다. 안과적 제형, 점이제, 및 점안제가 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 신체로 제어된 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여량 형태는 화합물을 적합한 매질 중 용해 또는 분산시켜 제조할 수 있다. 흡수 향상제를 또한 피부를 가로지르는 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 사용할 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하여 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시켜 제어할 수 있다.
- [0311] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉하는 단계를 포함하는 생물학적 샘플에서 단백질 키나제 활성을 억제하거나 단백질 키나제를 분해하는 방법에 관한 것이다.
- [0312] 또다른 실시형태에 따라서, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉하는 단계를 포함하는 생물학적 샘플에서 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4, 또는 이의 돌연변이 활성을 억제 또는 분해하는 방법에 관한 것이다.
- [0313] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 제한 없이, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득한 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.
- [0314] 생물학적 샘플에서 단백질 키나제, 또는 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4로부터 선택된 단백질 키나제, 또는 이

의 돌연변이로부터 선택된 단백질의 억제 및/또는 분해 활성은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 다양한 목적을 위해 유용하다. 이러한 목적의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 혈액 수혈, 기관-이식술, 생물학적 표본 저장, 및 생물학적 검정을 포함한다.

[0315] 본 발명의 또다른 실시형태는 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 단백질 키나제를 분해하고/하거나 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0316] 또다른 실시형태에 따라서, 본 발명은, 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4 중 하나 이상 또는 이의 돌연변이 활성을 분해 및/또는 억제하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 IRAK-1, IRAK-2, 및/또는 IRAK-4 중 하나 이상, 또는 이의 돌연변이 중 하나 이상에 의해 매개된 장애의 치료 방법을 제공한다. 이러한 장애는 본원에 상세하게 기재되어 있다.

[0317] 치료될 특정 상태, 또는 질환에 좌우되어, 당해 상태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제가, 또한 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 특정한 질환, 또는 상태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 본원에 사용된 추가 치료제는, "치료될 질환, 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.

[0318] 본 발명의 화합물은 또한 다른 항증식 화합물과 병용하여 유리하게 사용할 수 있다. 이러한 항증식 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 프로세스를 유도하는 화합물; 사이클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물제 항대사물질; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물 및 추가 항-혈관형성 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항-안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 변경인자; 항증식 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 종양발생 이소폼의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액 암의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; Hsp90 억제제, 예를 들면, 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (제조원: Conformia Therapeutics); 테모졸로미드 (Temodal®); 키네신 스핀들 단백질 억제제, 예를 들면, SB715992 또는 SB743921 (제조원: GlaxoSmithKline), 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (제조원: CombinatoRx); MEK 억제제, 예를 들면, ARRY142886 (제조원: Array BioPharma), AZD6244 (제조원: AstraZeneca), PD181461 (제조원: Pfizer) 및 류코보린을 포함한다.

[0319] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성, 예를 들어, 기질 안드로스테네디온 및 테스토스테론의 각각 에스트론 및 에스트라디올로의 전환을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄 및, 특히, 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트리로스탄, 테스토라톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함한다. 엑세메스탄은 상표명 Aromasin™하에 시판된다. 포르메스탄은 상표명 Lentaron™하에 시판된다. 파드로졸은 상표명 Afema™하에 시판된다. 아나스트로졸은 상표명 Arimidex™하에 시판된다. 레트로졸은 상표명 Femara™ 또는 Femar™하에 시판된다. 아미노글루테티미드는 상표명 Orimeten™하에 시판된다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 병용물은 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들면, 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0320] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 세포 증식, 혈관형성 및 글루코스 흡수를 억제하는 mTOR 억제제이다. 일부 실시형태에서, mTOR 억제제는 에베롤리무스 (Afinitor®, Novartis); 템시롤리무스 (Torisel®, Pfizer); 및 시롤리무스 (Rapamune®, Pfizer)이다.

[0321] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 아로마타제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 아로마타제 억제제는 엑세메스탄 (Aromasin®, Pfizer); 아나스타졸 (Arimidex®, AstraZeneca) 및 레트로졸 (Femara®, Novartis)로부터 선택된다.

[0322] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 타목시펜, 퓌베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 하이드로클로라이드를 포함한다. 타목시펜은 상표명 Nolvadex™하에 시판된다. 랄록시펜 하이드로클로라이드는 상표명

Evista™하에 시판된다. 폴베스트란트는 상표명 Faslodex™하에 투여될 수 있다. 항에스트로젠인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 병용물은 특히 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들면, 유방 종양의 치료에 유용하다.

[0323] 본원에 사용된 용어 "항-안드로겐"은 안드로겐성 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 비칼루타미드 (Casodex™)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 작용제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함한다. 고세렐린은 상표명 Zoladex™하에 투여될 수 있다.

[0324] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함한다. 이리노테칸은, 예를 들면, 상표명 Camptosar™하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 상표명 Hycamptin™하에 시판된다.

[0325] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 안트라사이클린, 예를 들면, 독소루비신 (리프솜 제형, 예를 들면, Caelyx™을 포함함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함한다. 에토포시드는 상표명 Etopophos™하에 시판된다. 테니포시드는 상표명 VM 26-Bristol하에 시판된다. 독소루비신은 상표명 Acriblastin™ 또는 Adriamycin™하에 시판된다. 에피루비신은 상표명 Farmorubicin™하에 시판된다. 이다루비신은 상표명 Zavedos™하에 시판된다. 미톡산트론은 상표명 Novantron하에 시판된다.

[0326] 용어 "미세관 활성화제"는 미세관 안정화, 미세관 불안정 화합물 및 마이크로튜블린 중합 억제제에 관한 것이고, 이는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 타산, 예를 들면, 파클리탁셀 및 도세탁셀; 빈카 알칼로이드, 예를 들면, 빈블라스틴 또는 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 또는 빈크리스틴 설페이트, 및 비노렐빈; 디스코테르몰라이드; 코키신 및 에포틸론 및 이의 유도체를 포함한다. 파클리탁셀은 상표명 Taxol™하에 시판된다. 도세탁셀은 상표명 Taxotere™하에 시판된다. 빈블라스틴 설페이트는 상표명 Vinblastin R.P™하에 시판된다. 빈크리스틴 설페이트는 상표명 Farmistin™하에 시판된다.

[0327] 본원에 사용된 용어 "알킬화제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 펠팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 Gliadel)를 포함한다. 사이클로포스파미드는 상표명 Cyclostin™하에 시판된다. 이포스파미드는 상표명 Holoxan™하에 시판된다.

[0328] 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제" 또는 "HDAC 억제제"는 히스톤 데아세틸라제를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 이는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 수베로일아닐리드 하이드록삼산 (SAHA)을 포함한다.

[0329] 용어 "항신생물제 항대사물질"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 데메틸화 화합물, 예를 들면, 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토타렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 엽산 길항제, 예를 들면, 페메트렉세드를 포함한다. 카페시타빈은 상표명 Xeloda™하에 시판된다. 겐시타빈은 상표명 Gemzar™하에 시판된다.

[0330] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 카보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함한다. 카보플라틴은, 예를 들면, 상표명 Carboplat™하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들면, 상표명 Eloxatin™하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

[0331] 본원에 사용된 용어 "Bcl-2 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, B-세포 림프종 2 단백질 (Bcl-2)에 대항하는 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, ABT-199, ABT-731, ABT-737, 아포고시폴, Ascenta의 pan-Bcl-2 억제제, 커쿠민 (및 이의 유사체), 이중 Bcl-2/Bcl-xL 억제제 (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (및 이의 유사체; 참조: WO 2008/118802, US 2010/0197686), 나비토클락스 (및 이의 유사체, 참조: US 7,390,799), NH-1 (Shenayng 약제학적 University), 오바토클락스 (및 이의 유사체, 참조: WO 2004/106328, US 2005/0014802), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), TW 시리즈 화합물 (Univ. of Michigan), 및 베네토클락스를 포함한다. 일부 실시형태에서 Bcl-2 억제제는 소분자 치료제이다. 일부 실시형태에서 Bcl-2 억제제는 펩티도미메틱이다.

[0332] 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성; 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 본원에 사용된 추가 항-혈관형성 화합물"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들면, a) 혈소판-유도 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는

화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유모세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 이의 성장 인자의 세포의 도메인을 표적화하는 항체; d) Trk 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 또는 에프린 B4 억제제; e) AxI 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙; h) PDGFR 부류의 부분인 C-kit 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, c-Kit 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙; i) c-Abl 부류의 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 이들의 유전자-융합 생성물 (예를 들면, BCR-Abl 키나제) 및 돌연변이, 예를 들면, c-Abl 부류 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물 및 이들의 유전자 융합 생성물, 예를 들면, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙 또는 닐로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 (제조원: ParkeDavis); 또는 다사티닙 (BMS-354825); j) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 부류의 구성원, MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK 및 TEC 부류의 구성원, 및/또는 스타우로스포린 유도체, 예를 들면, 미도스타우린을 포함하는 사이클린-의존 키나제 부류 (CDK)의 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 추가 화합물의 예는 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, Bryostatins 1, Perifosine을 포함함; Ilmofofosine; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소치놀린 화합물; FTIs; PD184352 또는 QAN697 (P13K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제); k) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 이마티닙 메실레이트 (Gleevec™) 또는 티르포스틴, 예를 들면, 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 에난티오머를 포함함; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디하이드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴); l) 수용체 티로신 키나제 (단독- 또는 헤테로이량체로서 EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이의 표피 성장 인자 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 표피 성장 인자 수용체 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 부류의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면, EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체임; 트라스투주맙 (Herceptin™), 세톡시맙 (Erbbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, c-Met의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포의 도메인을 표적화하거나 HGF에 결합하는 항체, n) 하나 이상의 JAK 부류 구성원 (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 및/또는 pan-JAK)의 키나제 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 이에 제한되는 것은 아니지만, PRT-062070, SB-1578, 바리시티닙, 파크리티닙, 모렐로티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348, 토파시티닙, 및 록솔리티닙을 포함함; o) PI3 키나제 (PI3K)의 키나제 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 이에 제한되는 것은 아니지만, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부파를리시브, 피크트렐리시브, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리시브, XL-147, XL-765, 및 이텔랄리시브를 포함함; 및 q) 고슴도치 단백질 (Hh) 또는 평활화 수용체 (SMO) 경로의 신호화 효과를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로파민, 비스모데길, 이트라코나졸, 에리스모데길, 및 IPI-926 (사리데길)을 포함함;을 포함한다.

[0333] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은, 예를 들면, 포스파타제 1, 포스파타제 2A, 또는 CDC25의 억제제, 예를 들면, 오카다산 또는 이의 유도체이다.

[0334] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 성장 인자 길항제, 예를 들면, 혈소판-유도 성장 인자 (PDGF), 또는 표피 성장 인자 (EGF) 또는 이의 수용체 (EGFR)의 길항제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 승인된 PDGF 길항제는 올라라투맙 (Lartruvo®; Eli Lilly)을 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 승인된 EGFR 길항제는 세톡시맙 (Erbbitux®, Eli Lilly); 네시투무맙 (Portrazza®, Eli Lilly), 파니투무맙 (Vectibix®, Amgen); 및 오시메르티닙 (활성화된 EGFR을 표적화함, Tagrisso®, AstraZeneca)을 포함한다.

[0335] 본원에 사용된 용어 "PI3K 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-

C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101, 및 p87을 포함하는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 포스포티딜이노시톨-3-키나제 부류에서 하나 이상의 효소에 대항하여 억제 활성을 갖는 화합물을 포함한다. 본 발명에 유용한 PI3K 억제제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부파를리시브, 피크트렐리시브, PF-4691502, BYL-719, 닥틀리시브, XL-147, XL-765, 및 이델랄리시브를 포함한다.

- [0336] 본원에 사용된 용어 "BTK 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, AVL-292 및 이브루티닙을 포함하는 브루톤 티로신 키나제 (BTK)에 대항하는 억제 활성을 갖는 화합물을 포함한다.
- [0337] 본원에 사용된 용어 "SYK 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, 및 포스타마티닙을 포함하는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 비장 티로신 키나제 (SYK)에 대항하는 억제 활성을 갖는 화합물을 포함한다.
- [0338] BTK 억제 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 당해 화합물에 의해 치료가능한 상태는 WO 2008/039218, US 2008/0108636 및 WO 2011/090760, US 2010/0249092에서 발견할 수 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0339] BTK 억제 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 당해 화합물에 의해 치료가능한 상태는 WO 2008/039218, US 2008/0108636 및 WO 2011/090760, US 2010/0249092에서 발견할 수 있고, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0340] SYK 억제 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 당해 화합물에 의해 치료가능한 상태는 WO 2003/063794, US 2004/0029902, WO 2005/007623, US 2005/0075306, 및 WO 2006/078846, US 2006/0211657에서 발견할 수 있고, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0341] PI3K 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 병용한 당해 화합물에 의해 치료가능한 상태의 추가 예는 WO 2004/019973, US 2004/0106569, WO 2004/089925, US 2004/0242631, US 8,138,347, WO 2002/088112, US 2004/0116421, WO 2007/084786, US 2010/0249126, WO 2007/129161, US 2008/0076768, WO 2006/122806, US 2008/0194579, WO 2005/113554, US 2008/0275067, 및 WO 2007/044729, US 2010/0087440에서 발견할 수 있고, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0342] JAK 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 병용한 당해 화합물에 의해 치료가능한 상태의 추가 예는 WO 2009/114512, US 2009/0233903, WO 2008/109943, US 2010/0197671, WO 2007/053452, US 2007/0191405, WO 2001/0142246, US 2001/0053782, 및 WO 2007/070514, US 2007/0135461에서 발견할 수 있고, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0343] 추가 항-혈관형성 화합물은, 예를 들면, 단백질 또는 지질 키나제 억제에 관련되지 않는, 이들의 활성에 대한 또다른 기전을 갖는 화합물, 예를 들면, 탈리도마이드 (Thalomid™) 및 TNP-470을 포함한다.
- [0344] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하는데 유용한 프로테아좀 억제제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 보르테오미, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG), 살리노스포라미드 A, 카르필조미, ONX-0912, CEP-18770, 및 MLN9708을 포함한다.
- [0345] 단백질 또는 지질 포스포타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은, 예를 들면, 포스포타제 1, 포스포타제 2A, 또는 CDC25의 억제제, 예를 들면, 오카다산 또는 이의 유도체이다.
- [0346] 세포 분화 프로세스를 유도하는 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 레티노산, α - γ - 또는 δ -토코페롤 또는 α - γ - 또는 δ -토코트리엔올을 포함한다.
- [0347] 본원에 사용된 용어 사이클로옥시게나제 억제제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예를 들면, 셀레콕시브 (Celebrex™), 로페콕시브 (Vioxx™), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들면, 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함한다.
- [0348] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함한다. 에트리돈산은 상표명 Didronel™하에 시판된다. 클로드론산은 상표명 Bonafos™하에 시판된다. 틸루드론산은 상표명 Skelid™하에 시판된다. 파미드론산은 상표명 Aredia™하에 시판된다. 알렌드론산은 상표명 Fosamax™하에 시판된다. 이반드론

산은 상표명 Bondranat™하에 시판된다. 리세드론산은 상표명 Actonel™하에 시판된다. 졸레드론산은 상표명 Zometa™하에 시판된다. 용어 "mTOR 억제제"는 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적을 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이고, 예를 들면, 시롤리무스 (Rapamune®), 에베롤리무스 (Certican™), CCI-779 및 ABT578이다.

- [0349] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 설페이트 분해를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는, 이에 제한되는 것은 아니지만, PI-88을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 반응 변경인자"는 림포킨 또는 인터페론을 언급한다.
- [0350] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양발생 이소폼의 억제제", 예를 들면, H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras는, Ras의 종양발생 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 언급한다; 예를 들면, "파르네실 트랜스퍼라제 억제제", 예를 들면, L-744832, DK8G557 또는 R115777 (Zarnestra™). 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 언급한다. 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면, 텔로메스타틴이다.
- [0351] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 언급한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 벤가미드 또는 이의 유도체를 포함한다.
- [0352] 본원에 사용된 용어 "프로테아좀 억제제"는 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 언급한다. 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 보르테조미드 (Velcade™), ; 카르필조미드 (Kyprolis®, Amgen); 및 역사조미드 (Ninlaro®, Takeda), 및 MLN 341을 포함한다.
- [0353] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 콜라겐 펩티도미메틱 및 논펩티도미메틱 억제제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들면, 하이드록사메이트 펩티도미메틱 억제제 바티마스타트 및 이의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함한다.
- [0354] 본원에 사용된 용어 "혈액 암의 치료에 사용되는 화합물"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (F1t-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 FMS-유사 티로신 키나제 억제제; 인터페론, 1-β-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비설판; 및 역형성 림프종 키나제를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 ALK 억제제를 포함한다.
- [0355] FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (F1t-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 F1t-3R 수용체 키나제 부류의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면, PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포르린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- [0356] 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면, 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.
- [0357] 본원에 사용된 용어 "항증식 항체"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 트라스투주맙 (Herceptin™), 트라스투주맙-DM1, 에르비투스, 베바시주맙 (Avastin™), 리투시맙 (Rituxan®), PR064553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함한다. 항체는 온전한 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 적어도 2개의 온전한 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 의미한다.
- [0358] 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위해, 본 발명의 화합물을 표준 백혈병 요법과 병용하여 특히 AML의 치료를 위해 사용되는 요법과 병용하여 사용할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물을, 예를 들면, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예를 들면, 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카보플라티늄 및 PKC412와 병용하여 투여할 수 있다.
- [0359] 다른 항-백혈병 화합물은, 예를 들면, Ara-C, 데옥시시티딘의 2'-알파-하이드록시 리보스 (아라비노시드) 유도체인 피리미딘 유사체를 포함한다. 또한, 하이포산틴의 푸린 유사체, 6-머캅토프린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 나트륨 부티레이트 및 수베로일아닐리드 하이드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로 공지된 효소의 활성

을 억제한다. 특이적 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228 (이전에 FR901228), 트리코스타틴 A 및 이에 제한되는 것은 아니지만, N-하이드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 N-하이드록시-3-[4-[(2-하이드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2- 프로펜아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 특히 락테이트 염을 포함하는 US 6,552,065에 개시된 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 소마토스타틴 수용체 길항제는 소마토스타틴 수용체를 표적화, 치료 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 옥트레오타이드, 및 SOM230을 언급한다. 종양 세포 손상 접근법은 접근법, 예를 들면, 이온화 방사선을 언급한다. 상기 및 하기에 언급된 용어 "이온화 방사선"은 전자기 선 (예를 들면, X-선 및 감마 선) 또는 입자 (예를 들면, 알파 및 베타 입자)로 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 방사선 요법으로 제공되고, 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 문헌을 참조한다 [참조: Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita *et al.*, Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)].

[0360] 또한 EDG 결합제 및 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제가 포함된다. 본원에 사용된 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조절하는 면역억압제의 부류, 예를 들면, FTY720을 언급한다. 용어 "리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-머캅토프린 (특히 ALL에 대항하여 ara-C와 병용함) 및/또는 펜토스타틴을 포함하는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체를 언급한다. 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제는 특히 하이드록시우레아 또는 2-하이드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체이다.

[0361] 또한 특히 VEGF의 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들면, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 석시네이트; AngiostatinTM; EndostatinTM; 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맙; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들면, rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 애타머, 예를 들면, Macugen; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgGI 항체, 안지오자임 (RPI 4610) 및 베바시주맙 (AvastinTM)이 포함된다.

[0362] 본원에 사용된 광역학적 요법은 암을 치료 또는 예방하는 광민감 화합물로 공지된 특정 화학물질을 사용하는 요법을 언급한다. 광역학적 요법의 예는 VisudyneTM 및 포르피머 나트륨과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.

[0363] 본원에 사용된 혈관형성억제(Angiostatic) 스테로이드는 혈관형성을 차단 또는 억제하는 화합물을 언급하고, 이는 예를 들면, 아네코르타브, 트리암시놀론, 하이드로코르티손, 11- α -에피하이드로코티솔, 코르텍솔론, 17 α -하이드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데속시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손이다.

[0364] 코르티코스테로이드 함유 이식물은 플루오시놀론 및 텍사메타손과 같은 화합물을 언급한다.

[0365] 다른 화학요법 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 변경인자, 바람직하게는 림포킨 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 다양한 화합물 또는 다른 또는 미공지 작용 기전을 갖는 화합물을 포함한다.

[0366] 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들면, 이러한 약물의 치료학적 활성의 강화제로서 또는 이러한 약물의 필요한 투여량(dosaging) 또는 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서 특히 폐쇄 또는 염증 기도 질환의 치료시 다른 약물 물질, 예를 들면, 상기 언급된 것들, 예를 들면, 소염, 기관지확장 또는 항히스타민 약물 물질과 병용하여 사용하기 위한 공동-치료학적 화합물로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정된 약제학적 조성물에서 다른 약물 물질과 함께 혼합할 수 있거나, 다른 약물 물질 전에, 이와 동시에 이후에 개별적으로 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기한 본 발명의 화합물의 소염, 기관지확장, 항히스타민 또는 항-해소성 약물 물질과의 병용물을 포함하고, 상기 본 발명의 화합물 및 상기 약물 물질은 동일하거나 상이한 약제학적 조성물이다.

[0367] 적합한 소염 약물은 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예를 들면, 부데소나이드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소나이드 또는 모메타손 푸로에이트; 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 작용제; LTB₄ 길항제, 예를 들면, LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; LTD₄ 길항제, 예를 들면, 몬테루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예를 들면, 실로밀라스트 (Ariflo® GlaxoSmithKline), 로플루밀라스트 (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), 아로필린 (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-

Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); A2a 작용제; A2b 길항제; 및 베타-2 아드레날린 수용체 작용제, 예를 들면, 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테롤, 테르부탈린, 살메테롤 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히, 포르모테롤 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 적합한 기관지확장 약물은 항콜린성 또는 항무스카린 화합물, 특히 이프라트로핀 브로마이드, 옥시트로핀 브로마이드, 티오토로핀 염 및 CHF 4226 (Chiesi), 및 글리코피롤레이트를 포함한다.

[0368] 적합한 항히스타민 약물 물질은 세티리진 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜하이드라민 및 펙소페나딘 하이드로클로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘을 포함한다.

[0369] 소염 약물과의 본 발명의 화합물의 다른 유용한 병용물은 케모킨 수용체의 길항제, 예를 들면, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예를 들면, Schering-Plough 길항제 SC-351125, SCH- 55700 및 SCH-D, 및 Takeda 길항제, 예를 들면, N-[[4-[[[6,7-디하이드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-사이클로헥텐-8-일]카보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라하이드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770)를 갖는 것들이다.

[0370] 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 개요서 "The Merck Index"의 실질적 편집본으로부터 또는 데이터베이스, 예를 들면, 국제 특허 (예를 들면, IMS World Publications)로부터 수집할 수 있다.

[0371] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 치료학적 과정, 예를 들면, 호르몬 또는 방사선의 투여와 병용하여 사용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 특히 방사선요법에 열악한 민감성을 나타내는 종양을 치료하기 위해 방사선민감제로서 사용한다.

[0372] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료학적 화합물과 병용하여 투여될 수 있고, 가능한 병용물 요법은 고정된 병용물이거나, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료학적 화합물의 투여는 간격을 두거나 서로 독립적으로 제공되거나, 고정된 병용물 및 하나 이상의 다른 치료학적 화합물의 병용 투여이다. 본 발명의 화합물은 그외에 또는 추가로 특히 종양 요법을 위해 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 수술적 중재, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여할 수 있다. 장기간 요법은 상기한 다른 치료 전략의 맥락에서 보조제 요법과 등등하게 가능할 수 있다. 다른 가능한 치료는 예를 들면 위험에 처한 환자에서 종양 회귀 후, 또는 심지어 예방적 화학요법에서 환자의 상태를 유지하는 요법이다.

[0373] 이들 추가 제제는 다중 투여량 용법의 부분으로서 본 발명의 화합물-함유 조성물로부터 개별적으로 투여할 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 단일 조성물 중 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여량 용법의 부분으로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로 서로 소정 시간 기간 내에 정상적으로 서로 5 시간 내에 제출될 수 있다.

[0374] 본원에 사용된 용어 "병용물", "병용된", 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 언급한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 개별적인 단위 투여량 형태로 또다른 치료제와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여되거나 단일 단위 투여량 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가 치료제, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여량 형태를 제공한다.

[0375] 단일 투여량 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물 및 추가 치료제 (상기한 추가 치료제를 포함하는 이들 조성물에서) 둘 다의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 좌우되어 가변적일 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물의 0.01 내지 100 mg/kg 체중/일의 투여량이 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0376] 추가 치료제를 포함하는 이들 조성물에서 당해 추가 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에서 추가 치료제의 양은 당해 치료제를 단독으로 이용하는 단일요법에서 요구되는 양보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서 추가 치료제의 0.01 내지 1,000 µg/kg 체중/일의 투여량을 투여할 수 있다.

[0377] 본 발명의 조성물에 존재하는 하나 이상의 다른 치료제의 양은 단일 활성제로서 당해 치료제를 포함하는 조성물 형태로 일반적으로 투여될 수 있는 양보다 더 많지 않을 수 있다. 바람직하게는 본원에 개시된 조성물 중 하나 이상의 다른 치료제의 양은 단일 치료학적 활성제로서의 당해 제제를 포함하는 조성물에 정상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 당해 제제에 대해 일

반적으로 투여되는 양의 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%의 투여량으로 투여된다. 본원에 사용된 구절 "일반적으로 투여되는"은 FDA 승인된 치료제가 FDA 표지 삽입물에 따라 투약을 위해 제공되는 양을 의미한다.

[0378] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물은, 또한 이식가능한 의료 장치, 예를 들면, 보철, 인공판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위해 조성물 내로 도입될 수 있다. 혈관 스텐트는, 예를 들면, 재협착(손상 후 혈관벽의 재-협소화)을 극복하기 위해 사용되었다. 그러나, 스텐트 또는 다른 이식가능한 장치를 사용하는 환자는 응고 형성 또는 혈소판 활성화 위험이 있다. 이들 원치않는 효과를 장치를 키나제 억제제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로 사전-코팅하여 예방 또는 완화시킬 수 있다. 본 발명의 화합물로 코팅된 이식가능한 장치는 본 발명의 또다른 실시형태 내에 있다.

[0379] 예시적인 면역항암제

[0380] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 면역항암제이다. 본원에 사용된 용어 "면역항암제"는 대상자에서 면역 반응을 향상, 자극, 및/또는 상향-조절하는데 효과적인 제제를 언급한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물과 면역항암제의 투여는 암의 치료에서 상승적 효과를 갖는다.

[0381] 면역항암제는, 예를 들면, 소분자 약물, 항체, 또는 생물학적 또는 소분자일 수 있다. 생물학적 면역항암제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 암 백신, 항체, 및 사이토킨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 실시형태에서, 모노클로날 항체는 사람화 또는 사람 모노클로날 항체이다.

[0382] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 (i) 자극성 (공동-자극성을 포함함) 수용체의 작용제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제를 포함함) 신호의 길항제이고, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킴을 야기한다.

[0383] 특정한 자극성 및 억제 분자는 면역글로불린 상위 부류 (IgSF)이다. 공동-자극성 또는 공동-억제 수용체가 결합하는 막-결합된 리간드의 하나의 중요한 부류는 B7 부류이고, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극성 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막 결합된 리간드의 또다른 부류는 인지체 TNF 수용체 부류 구성원에 결합하는 분자의 TNF 부류이고, CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림포톡신 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림포톡신 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0384] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 T 세포 활성화를 억제하는 사이토킨 (예를 들면, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF, 및 다른 면역억제 사이토킨) 또는 면역 반응을 자극하기 위해 T 세포 활성화를 자극하는 사이토킨이다.

[0385] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 면역항암제의 병용물은 T 세포 반응을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 다음과 같다: (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제 (예를 들면, 면역 체크포인트 억제제), 예를 들면, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectin 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4; 또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제, 예를 들면, B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H이다.

[0386] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 NK 세포 상에서 억제성 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상에서 활성화 수용체의 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 KIR의 길항제, 예를 들면, 리털루맙이다.

[0387] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 마크로파지 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 제제이고, 이에 제한되는 것은 아니지만, CSF-1R 길항제, 예를 들면, RG7155를 포함하는 CSF-1R 길항제 항체 (WO 2011/070024, US 2011/0165156, WO 2011/0107553, US 2012/0329997, WO 2011/131407, US 2013/0005949, WO 2013/087699, US 2014/0336363, WO 2013/119716, WO 2013/132044, US 2014/0079706) 또는 FPA-008 (WO 2011/140249, US 2011/0274683; WO 2013/169264; WO 2014/036357, US 2014/0079699)을 포함한다.

[0388] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 양성 공동자극성 수용체를 결합하는 작용성 제제, 억제 수용체를 통해 신호화를 감쇠시키는 차단제, 길항제, 및 항-종양 T 세포의 빈도를 전신으로 증가시키는 하나 이상의 제제, 종양 미세환경 내의 명백한 면역 억압 경로를 극복하는 제제 (예를 들면, 억제 수용체 진입 (예를 들면, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Tregs를 고갈 또는 억제하거나 (예를 들면, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들면, 다클리

주맴)를 사용하여 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소, 예를 들면, IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 에너지 또는 소진을 역전/예방함 및 중앙 부위에서 선천 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 제제로부터 선택된다.

- [0389] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 CTLA-4 길항제이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 길항제는 길항성 CTLA-4 항체이다. 일부 실시형태에서, 길항성 CTLA-4 항체는 YERVOY (이필리무맴) 또는 트레멜리무맴이다.
- [0390] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 PD-1 길항제이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 주입으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 예정 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 길항성 PD-1 항체이다. 일부 실시형태에서, 길항성 PD-1 항체는 OPDIVO (니볼루맴), KEYTRUDA (펩블리주맴), 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 피딜리주맴 (CT-011)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 AMP-224로 언급되는 IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성되는 재조합 단백질이다.
- [0391] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 PD-L1 길항제이다. 일부 실시형태에서, PD-L1 길항제는 길항성 PD-L1 항체이다. 일부 실시형태에서, PD-L1 항체는 MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634, US 2010/0203056), 두르발루맴 (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874, US 2009/0055944), 및 MSB0010718C (WO 2013/079174, US 2014/0341917)이다.
- [0392] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 LAG-3 길항제이다. 일부 실시형태에서, LAG-3 길항제는 길항성 LAG-3 항체이다. 일부 실시형태에서, LAG3 항체는 BMS-986016 (WO 2010/019570, US 2010/0150892, WO 2014/008218, US 2014/0093511), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO 2008/132601, US 2010/0233183, WO 2009/044273, US 2011/0008331)이다.
- [0393] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 CD137 (4-1BB) 작용제이다. 일부 실시형태에서, CD137 (4-1BB) 작용제는 작용성 CD137 항체이다. 일부 실시형태에서, CD137 항체는 우렐루맴 또는 PF-05082566 (WO12/32433)이다.
- [0394] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 GITR 작용제이다. 일부 실시형태에서, GITR 작용제는 작용성 GITR 항체이다. 일부 실시형태에서, GITR 항체는 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 2006/105021, US 2007/0098719, WO 2009/009116, US 2009/0136494), 또는 MK-4166 (WO 2011/028683, US 2012/0189639)이다.
- [0395] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 인돌아민 (2,3)-디옥시게나제(IDO) 길항제이다. 일부 실시형태에서, IDO 길항제는 에파카도스타트 (INCB024360, Incyte); 인독시모드 (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); 카프마니티브 (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); 키누레닌을 파괴하는 효소 (Kynase, Kyn Therapeutics); 및 NLG-919 (WO 2009/073620, US 2011/0053941, WO 2009/132238, US 2011/0136796, WO 2011/056652, US 2012/0277217, WO 2012/142237, US 2014/0066625)로부터 선택된다.
- [0396] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 OX40 작용제이다. 일부 실시형태에서, OX40 작용제는 작용성 OX40 항체이다. 일부 실시형태에서, OX40 항체는 MEDI-6383 또는 MEDI-6469이다.
- [0397] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 OX40L 길항제이다. 일부 실시형태에서, OX40L 길항제는 길항성 OX40 항체이다. 일부 실시형태에서, OX40L 길항제는 RG-7888 (WO 2006/029879, US 7,501,496)이다.
- [0398] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 CD40 작용제이다. 일부 실시형태에서, CD40 작용제는 작용성 CD40 항체이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 CD40 길항제이다. 일부 실시형태에서, CD40 길항제는 길항성 CD40 항체이다. 일부 실시형태에서, CD40 항체는 루카투무맴 또는 다세투주맴이다.
- [0399] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 CD27 작용제이다. 일부 실시형태에서, CD27 작용제는 작용성 CD27 항체이다. 일부 실시형태에서, CD27 항체는 바를릴루맴이다.
- [0400] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 MGA271 (B7H3에 대해) (WO 2011/109400, US 2013/0149236)이다.
- [0401] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 아바고보맴, 아테카투무맴, 아푸투주맴, 알렘투주맴, 아나투모맴 마페나톡스, 아폴리주맴, 아테줄리맴, 아벨루맴, 블리나투모맴, BMS-936559, 카투막소맴, 두르발루맴, 에파카도스타트, 에프라투주맴, 인독시모드, 이노투주맴 오조가미신, 인텔루무맴, 이필리무맴, 이사톡시맴, 람브롤리주맴, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맴, 오비누투주맴, 오카라투주맴, 오파투무맴, 올라타투맴, 펩블리주맴, 피딜리주맴, 리톡시맴, 티실리무맴, 사말리주맴, 또는 트레멜리무맴이다.

- [0402] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 면역자극제이다. 예를 들면, PD-1 및 PD-L1 억제 축을 차단하는 항체는 활성화된 종양-반응성 T 세포를 촉발시킬 수 있고, 임상적 시도에서 종래 면역요법 민감성으로 고려되지 않았던 일부 종양 유형을 포함하는 종양 조직학의 수 증가시 오래가는 항-종양 응답을 유도하는 것으로 나타났다. 문헌 [참조: 예를 들면, Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8]을 참조한다. 항-PD-1 항체 니볼루맵 (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, 또한 ONO-4538, MDX1106 및 BMS-936558로서 공지됨)은, 사전 항-혈관형성 요법 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험한 RCC를 갖는 환자에서 전체적 생존을 개선시킬 잠재성을 나타내었다.
- [0403] 일부 실시형태에서, 면역조절 치료제는 종양 세포의 아포토시스를 특이적으로 유도한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 승인된 면역조절 치료제는 포말리도마이드 (Pomalyst®, Celgene); 레날리도마이드 (Revlimid®, Celgene); 인게놀 메부테이트 (Picato®, LEO Pharma)를 포함한다.
- [0404] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 암 백신이다. 일부 실시형태에서, 암 백신은 무증상, 또는 최소 증상 전이 거세-저항성 (호르몬-무반응성) 전립샘 암의 치료를 위해 승인된 시플루셀-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals); 및 탈리모겐 라헤르파레프백 (Imlygic®, BioVex/Amgen, 이전에 T-VEC로서 공지됨), 흑색종에서 절제불가능 피부, 피하 및 결절 병변의 치료를 위해 승인된 유전적으로 변형된 종양용해 바이러스 요법으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 종양용해 바이러스 요법, 예를 들면, 펙사스티모겐 데바시레프백 (PexaVec/JX-594, SillaJen/이전 Jennerex Biotherapeutics), 간세포 암종 (NCT02562755) 및 흑색종 (NCT00429312)을 위해 GM-CSF를 발현하도록 조작된 티미딘 키나제- (TK-) 결핍 우두 바이러스; 펠라레오레프 (Reolysin®, OncolyticsBiotech), 결장직장 암 (NCT01622543); 전립샘 암 (NCT01619813); 두정부 편평세포 암 (NCT01166542); 췌장 샘암종 (NCT00998322)을 포함하는 다수 암에서 RAS-활성화되지 않는 세포에서 복제되지 않는 호흡기 장 오르판 바이러스 (리오바이러스)의 변종; 및 비-소세포 폐 암 (NSCLC) (NCT 00861627); 에나데노투시레브 (NG-348, PsiOxus, 이전에 ColoAd1로 공지됨), 난소 암 (NCT02028117)에서 T-세포 수용체 CD3 단백질에 특이적인 전체 길이 CD80 및 항체 단편을 발현하도록 조작된 아데노바이러스; 예를 들면, 결장직장 암, 방광 암, 두정부 편평세포 암종 및 침샘 암 (NCT02636036)에서 전이 또는 진행 상피 종양; ONCOS-102 (Targovax/이전 Oncos), 흑색종 (NCT03003676); 및 복막 질환, 결장직장 암 또는 난소 암 (NCT02963831)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스; GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), 각각 베타-갈라토시다제 (beta-gal)/베타-글루코코리니다제 또는 beta-gal/사람 나트륨 요오다이드 동시수송체 (hNIS)를 발현하도록 조작된 우두 바이러스를, 복막 암종 (NCT01443260); 난관 암, 난소 암 (NCT 02759588); 또는 CG0070 (Cold Genesys)에 대해 연구 중임; 방광 암 (NCT02365818)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스로부터 선택된다.
- [0405] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 JX-929 (SillaJen/이전 Jennerex Biotherapeutics), 전구약물 5-플루오로시토신을 세포독성 약물 5-플루오로우라실로 전환할 수 있는, 시토신 데아미나제를 발현하도록 조작된 TK- 및 우두 성장 인자-결핍 우두 바이러스; TG01 및 TG02 (Targovax/이전 Oncos), 치료-곤란 RAS 돌연변이에 대해 표적화된 켈타이드-계 면역요법제; 및 TILT-123 (TILT Biotherapeutics), 지정된 조작된 아데노바이러스: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; 및 VSV-GP (ViraTherapeutics), 항원-특이적 CD8⁺ T 세포 반응을 상승시키기 위해 설계된 항원을 발현하도록 추가로 조작할 수 있는, 림프구성 맥락수막염 바이러스 (LCMV)의 당단백질 (GP)을 발현하도록 조작된 소수포 구내염 바이러스 (VSV)로부터 선택된다.
- [0406] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 키메라 항원 수용체, 또는 CAR을 발현하도록 조작된 T-세포이다. 이러한 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 T-세포는 CAR-T 세포로서 언급된다.
- [0407] CAR은 천연 리간드로부터 유도될 수 있는 결합 도메인, T 림프구에서 활성화 신호를 발생시킬 수 있는 TCR로부터의 CD3-제타 신호화 도메인과 같은 T-세포 수용체 (TCR)의 기능적 말단인 엔도도메인에 융합된 세포-표면 항원에 특이적인 모노클로날 항체로부터 유도된 단일쇄 가변 단편 (scFv)으로 이루어져서 작제되었다. 항원 결합 시, 이러한 CAR은 이펙터 세포에서 내인성 신호화 경로에 링크되고, TCR 복합물에 의해 개시된 것과 유사한 활성화 신호를 발생시킨다.
- [0408] 예를 들면, 일부 실시형태에서 CAR-T 세포는 미국 특허 8,906,682 (이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 기재된 것들 중 하나이고, 이는 T 세포 항원 수용체 복합물 제타쇄 (예를 들면, CD3 제타)의 세포내 신호화 도메인에 융합된 항원 결합 도메인 (예를 들면, CD19에 결합하는 도메인)을 갖는 세포의 도메인을 포함하도록 조작된 CAR-T 세포를 개시한다. T 세포에서 발현되는 경우, CAR은 항원 결합 특이성에 기초하여 항원 인식을 재지시할 수 있다. CD19의 경우, 항원은 악성 B 세포 상에서 발현된다. 현재 광범위한 징후에서 CAR-T를 이용하는 200회 넘는 임상적 시도가 진행되고 있다.

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

- [0409] 일부 실시형태에서, 면역자극제는 레티노산 수용체-관련 오르판 수용체 γ (ROR γ t)의 활성화제이다. ROR γ t는 CD4⁺ (Th17) 및 CD8⁺ (Tc17) T 세포의 17형 이펙터 서브세트의 분화 및 유지, 뿐만 아니라 NK 세포와 같은 선천 면역 세포 부분모집단을 발현하는 IL-17의 분화에서 주요한 역할을 하는 전사 인자이다. 일부 실시형태에서, ROR γ t의 활성화제는 LYC-55716 (Lycera)이고, 이는 현재 고형 종양 (NCT02929862)의 치료용으로 임상적 시도에서 평가 중이다.
- [0410] 일부 실시형태에서, 면역자극제는 톨-유사 수용체 (TLR)의 작용제 또는 활성화제이다. TLR의 적합한 활성화제는 TLR9의 작용제 또는 활성화제, 예를 들면, SD-101 (Dynavax)를 포함한다. SD-101은 B-세포, 소포 및 다른 림프종 (NCT02254772)에 대해 연구 중인 면역자극 CpG이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TLR8의 작용제 또는 활성화제는 두경부의 편평세포 암 (NCT02124850) 및 난소 암 (NCT02431559)에 대해 연구 중인 모토리모드 (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)를 포함한다.
- [0411] 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 면역항암제는 우렐루맵 (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 항-CD137 모노클로날 항체; 바를릴루맵 (CDX-1127, Celldex Therapeutics), 항-CD27 모노클로날 항체; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), 항-OX40 모노클로날 항체; 리릴루맵 (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), 항-KIR 모노클로날 항체; 모날리주맵 (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) 항-NKG2A 모노클로날 항체; 안테칼릭시맵 (GS-5745, Gilead Sciences), 항-MMP9 항체; MK-4166 (Merck & Co.), 항-GITR 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0412] 일부 실시형태에서, 면역자극제는 엘로루주맵, 미파무르타이드, 톨-유사 수용체의 작용제 또는 활성화제, 및 ROR γ t의 활성화제로부터 선택된다.
- [0413] 일부 실시형태에서, 면역자극 치료제는 재조합 사람 인터류킨 15 (rhIL-15)이다. rhIL-15는 흑색종 및 신장 세포 암종 (NCT01021059 및 NCT01369888) 및 백혈병 (NCT02689453)에 대한 요법과 같이 병원에서 시험되었다. 일부 실시형태에서, 면역자극제는 재조합 사람 인터류킨 12 (rhIL-12)이다. 일부 실시형태에서, IL-15 기반 면역 요법은 헤테로이량체 IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), 흑색종, 신장 세포 암종, 비-소세포 폐 암 및 두경부 편평세포 암종 (NCT02452268)에 대한 제1상 임상적 시도에서 시험된 가용성 IL-15 결합 단백질 IL-15 수용체 알파쇄 (IL15:sIL-15RA)에 복합체화된 내인성 IL-15의 합성 형태로 구성된 융합 복합물이다. 일부 실시형태에서, 재조합 사람 인터류킨 12 (rhIL-12)는 NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724, 또는 NCT02542124이다.
- [0414] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Jerry L. Adams *et al.*, "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622]에 기재된 것들로부터 선택되고, 이의 내용은 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Jerry L. Adams *et al.*]의 표 1에 기재된 예로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Jerry L. Adams ET. AL.]의 표 2에 열거된 것들로부터 선택된 면역항암제 표적을 표적화하는 소분자이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Jerry L. Adams *et al.*]의 표 2에 열거된 것들로부터 선택된 소분자이다.
- [0415] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329]에 기재된 소분자 면역항암제로부터 선택되고, 이의 내용은 본원에 참조로서 포함된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Peter L. Toogood]에 기재된 바와 같이 경로를 표적화하는 제제이다.
- [0416] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 문헌[참조: Sandra L. Ross *et al.*, "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390]에 기재된 것들로부터 선택되고, 이의 내용은 본원에 참조로서 포함된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 이중특이적 T 세포 관여자(engager) (BiTE®) 항체 작제물이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 T 세포 관여자 (BiTE®) 항체 작제물은 CD19/CD3 이중특이적 항체 작제물이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 T 세포 관여자 (BiTE®) 항체 작제물은 EGFR/CD3 이중특이적 항체 작제물이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 T 세포 관여자 (BiTE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화시킨다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 T 세포 관여자 (BiTE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화시키고, 이는 세포간 부착 분자 1 (ICAM-1) 및 방관자(bystander) 세포 상 FAS의 사이토킨 유도 상향조절을 해제한다(release). 일부 실시형태에서, 이중특이적 T 세포 관여자 (BiTE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화시켜서 이로써 유도된 방관자 세포 용해를 야기한다. 일부 실시형태에서, 방관자 세포는 고형 종양에 존재한다.

일부 실시형태에서, 용해된 방관자 세포는 BiTE®-활성화된 T 세포 근접하여 존재한다. 일부 실시형태에서, 방관자 세포는 종양-연관 항원 (TAA) 음성 암 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방관자 세포는 EGFR-음성 암 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 PD-L1/PD1 축 및/또는 CTLA4를 차단하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 생체의 확장된 종양-침윤 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제는 이중특이적 항체 작제물 또는 T 세포를 종양-연관 표면 항원 (TAAs)과 함께 직접적으로 연결하는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다.

[0417] 예시적인 면역 체크포인트 억제제

[0418] 일부 실시형태에서, 면역항암제는 본원에 기재된 면역 체크포인트 억제제이다.

[0419] 본원에 사용된 용어 "체크포인트 억제제"는 환자의 면역계를 회피하는 것으로부터 암 세포의 예방에 유용한 제제에 관한 것이다. 항-종양 면역 전복의 주요한 기전 중 하나는 "T-세포 소진(exhaustion)"으로 공지되어 있고, 이는 억제 수용체의 상향-조절을 야기하는 항원에 대한 만성 노출로부터 야기된다. 이들 억제 수용체는 제어되지 않은 면역 반응을 예방하기 위한 면역 체크포인트로서 역할을 한다.

[0420] PD-1 및 공동-억제 수용체, 예를 들면, 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4, B 및 T 림프구 감쇠자 (BTLA; CD272), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-3 (Tim-3), 림프구 활성화 Gene-3 (Lag-3; CD223), 및 다른 것은 종종 체크포인트 조절자로서 언급된다. 이들은 세포 주기 진행 및 다른 세포내 신호화 프로세스가 진행되어야 하는지 세포의 정보를 지시하는 분자 "게이트키퍼(gatekeepers)"로서 역할을 한다.

[0421] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1에 대한 항체이다. PD-1은, 수용체가 억제 리간드 PDL-1에 결합하여 종양이 숙주 항-종양 면역 반응을 억압하는 능력을 무시하는(overriding) 것을 예방하기 위해 예정 세포 사멸 1 수용체 (PD-1)에 결합한다.

[0422] 하나의 측면에서, 체크포인트 억제제는 생물학적 치료제 또는 소분자이다. 또다른 측면에서, 체크포인트 억제제는 모노클로날 항체, 사람화 항체, 완전 사람 항체, 융합 단백질 또는 이의 조합이다. 추가 측면에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 부류 리간드 또는 이의 조합으로부터 선택된 체크포인트 단백질을 억제한다. 추가 측면에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 부류 리간드 또는 이의 조합으로부터 선택된 체크포인트 단백질의 리간드와 상호작용한다. 하나의 측면에서, 체크포인트 억제제는 면역자극제, T 세포 성장 인자, 인터류킨, 항체, 백신 또는 이의 조합이다. 추가 측면에서, 인터류킨은 IL-7 또는 IL-15이다. 특정한 측면에서, 인터류킨은 글리코실화된 IL-7이다. 추가 측면에서, 백신은 수지상 세포 (DC) 백신이다.

[0423] 체크포인트 억제제는 통계적으로 유의한 방식으로 면역계의 억제 경로를 차단 또는 억제하는 임의의 제제를 포함한다. 이러한 억제제는 소분자 억제제를 포함할 수 있거나, 면역 체크포인트 수용체에 결합하고 이를 차단 또는 억제하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편 또는 면역 체크포인트 수용체 리간드에 결합하고 이를 차단 또는 억제하는 항체를 포함할 수 있다. 차단 또는 억제를 위해 표적화될 수 있는 예시적인 체크포인트 분자는, 이에 제한되는 것은 아니지만, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (이는 CD2 부류의 분자를 포함하고, 모든 NK, $\gamma \delta$, 및 기억 $CD8^+$ ($\alpha \beta$) T 세포에 속함), CD160 (또한 BY55로서 언급됨), CGEN-15049, CHK 1 및 CHK2 키나제, A2aR, 및 다양한 B-7 부류 리간드 상에서 발현된다. B7 부류 리간드는, 이에 제한되는 것은 아니지만, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 및 B7-H7을 포함한다. 체크포인트 억제제는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 다른 결합 단백질, 생물학적 치료제, 또는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 및 CGEN-15049 중 하나 이상에 결합하고 이의 활성을 차단 또는 억제하는 소분자를 포함한다. 예시적인 면역 체크포인트 억제제는 트레멜리무프 (CTLA-4 차단 항체), 항-OX40, PD-L1 모노클로날 항체 (항-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (PD-1 차단제), 니볼루마프 (항-PD1 항체), CT-011 (항-PD1 항체), BY55 모노클로날 항체, AMP224 (항-PDL1 항체), BMS-936559 (항-PDL1 항체), MPLDL3280A (항-PDL1 항체), MSB0010718C (항-PDL1 항체), 및 이필리무프 (항-CTLA-4 체크포인트 억제제)을 포함한다. 체크포인트 단백질 리간드는, 이에 제한되는 것은 아니지만, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 및 TIM-3을 포함한다.

[0424] 특정 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, 및 CTLA-4 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루마프 (Opdivo®), 이필리무프 (Yervoy®), 및 캄브롤리주마프 (Keytruda®)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 니

볼루맵 (항-PD-1 항체, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); 캄브롤리주맵 (항-PD-1 항체, Keytruda®, Merck); 이필리무맵 (항-CTLA-4 항체, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); 두르발루맵 (항-PD-L1 항체, Imfinzi®, AstraZeneca); 및 아테졸리주맵 (항-PD-L1 항체, Tecentriq®, Genentech)으로부터 선택된다.

[0425] 일부 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 캄브롤리주맵 (MK-3475), 니볼루맵 (BMS-936558), 피딜리주맵 (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, 이필리무맵, 리를루맵, IPH2101, 캄브롤리주맵 (Keytruda®), 및 트레멜리무맵으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0426] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 REGN2810 (Regeneron), 기저 세포 암종 (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); 피부 편평세포 암종 (NCT02760498); 림프종 (NCT02651662); 및 흑색종 (NCT03002376)을 갖는 환자에서 시험된 항-PD-1 항체; 피딜리주맵 (CureTech), 또한 미만성 큰 B-세포 림프종 및 다발골수종에 대한 임상적 시도에서 PD-1에 결합하는 항체, CT-011로서 공지됨; 아벨루맵 (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), 또한 MSB0010718C)로서 공지됨, 비-소세포 폐 암, 메르켈 세포 암종, 중피종, 고형 종양, 신장 암, 난소 암, 방광 암, 두경부 암, 및 위 암에 대한 임상적 시도에서 완전 사람 IgG1 항-PD-L1 항체; 또는 PDR001 (Novartis), 비-소세포 폐 암, 흑색종, 삼중 음성 유방 암 및 진행 또는 전이 고형 종양에 대한 임상적 시도에서 PD-1에 결합하는 억제 항체이다. 트레멜리무맵 (CP-675,206; AstraZeneca)은 다음을 포함하는 다수의 징후에 대한 임상적 시도에서 CTLA-4에 대항하는 완전 사람 모노클로날 항체이다: 중피종, 결장직장 암, 신장 암, 유방 암, 폐 암 및 비-소세포 폐 암, 췌장관 샘암종, 췌장 암, 생식세포 암, 두경부의 편평세포 암, 간세포 암종, 전립샘 암, 자궁내막 암, 간에서 전이 암, 간 암, 큰 B-세포 림프종, 난소 암, 자궁경부 암, 전이 역형성 갑상샘 암, 요로 상피 암, 난관 암, 다발골수종, 방광 암, 연조직 육종, 및 흑색종. AGEN-1884 (Agenus)는 진행 고형 종양 (NCT02694822)을 위한 제1상 임상적 시도에서 연구된 항-CTLA4 항체이다.

[0427] 일부 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 단백질-3을 포함하는 T-세포 면역글로불린 뮤신(TIM-3)의 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TIM-3 억제제는 TSR-022, LY3321367 및 MBG453을 포함한다. TSR-022 (Tesar)는 고형 종양 (NCT02817633)에 대해 연구 중인 항-TIM-3 항체이다. LY3321367 (Eli Lilly)은 고형 종양 (NCT03099109)에 대해 연구 중인 항-TIM-3 항체이다. MBG453 (Novartis)은 진행 악성종양 (NCT02608268)에 대해 연구 중인 항-TIM-3 항체이다.

[0428] 일부 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 Ig 및 ITIM 도메인, 또는 TIGIT, 특정 T 세포 및 NK 세포 상 면역 수용체를 갖는 T 세포 면역수용체의 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TIGIT 억제제는 BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), 항-TIGIT 모노클로날 항체 (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); 및 항-TIGIT 모노클로날 항체 (NCT03119428)를 포함한다.

[0429] 일부 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 림프구 활성화 Gene-3 (LAG-3)의 억제제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 LAG-3 억제제는 BMS-986016 및 REGN3767 및 IMP321을 포함한다. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), 항-LAG-3 항체는, 아교모세포종 및 신경아교육종 (NCT02658981)에 대해 연구 중이다. REGN3767 (Regeneron)은, 또한 항-LAG-3 항체이고, 악성종양 (NCT03005782)에 대해 연구 중이다. IMP321 (Immutep S.A.)은 LAG-3-Ig 융합 단백질이고, 흑색종 (NCT02676869); 샘암종 (NCT02614833); 및 전이 유방 암 (NCT00349934)에 대해 연구 중이다.

[0430] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 OX40 작용제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 OX40 작용제는 PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), 전이 신장 암 (NCT03092856) 및 진행 암, 및 신생물 (NCT02554812; NCT05082566)에서 작용성 항-OX40 항체; GSK3174998 (Merck), 제1상 암 시도 (NCT02528357)에서 작용성 항-OX40 항체; MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), 진행 고형 종양 (NCT02318394 및 NCT02705482)에서 작용성 항-OX40 항체; MEDI6469, 결장직장 암 (NCT02559024), 유방 암 (NCT01862900), 두경부 암 (NCT02274155) 및 전이 전립샘 암 (NCT01303705)을 갖는 환자에서 작용성 항-OX40 항체 (Medimmune/AstraZeneca); 및 BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), 진행 암 (NCT02737475)에서 작용성 항-OX40 항체를 포함한다.

[0431] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD137 (또한 4-1BB로 칭명됨) 작용제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 CD137 작용제는 우토밀루맵 (PF-05082566, Pfizer) 미만성 큰 B-세포 림프종 (NCT02951156) 및 진행 암 및 신생물 (NCT02554812 및 NCT05082566)에서 작용성 항-CD137 항체; 우렐루맵 (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 흑색종 및 피부 암 (NCT02652455) 및 아교모세포종 및 신경아교육종 (NCT02658981)에서 작용성 항-CD137 항체를 포함한다.

[0432] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD27 작용제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 CD27

작용제는 바를릴루맙 (CDX-1127, Celldex Therapeutics), 편평세포 두경부 암, 난소 암종, 결장직장 암, 신장 세포 암, 및 아교모세포종 (NCT02335918); 림프종 (NCT01460134); 및 신경아교종 및 별아교세포종 (NCT02924038)에서 작용성 항-CD27 항체를 포함한다.

[0433] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 (GITR) 작용제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 GITR 작용제는 TRX518 (Leap Therapeutics), 악성 흑색종 및 다른 악성 고형 종양 (NCT01239134 및 NCT02628574)에서 작용성 항-GITR 항체; GWN323 (Novartis), 고형 종양 및 림프종 (NCT 02740270)에서 작용성 항-GITR 항체; INCAGN01876 (Incyte/Agenus), 진행 암 (NCT02697591 및 NCT03126110)에서 작용성 항-GITR 항체; MK-4166 (Merck), 고형 종양 (NCT02132754)에서 작용성 항-GITR 항체 및 MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), 진행 고형 종양 (NCT02583165)에서 사람 IgG1 Fc 도메인을 갖는 작용성 육량체성 GITR-리간드 분자를 포함한다.

[0434] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 유발가능 T-세포 공동-자극물질 (ICOS, 또한 CD278로서 공지됨) 작용제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 ICOS 작용제는 MEDI-570 (Medimmune), 림프종 (NCT02520791)에서 작용성 항-ICOS 항체; GSK3359609 (Merck), 제1상 (NCT02723955)에서 작용성 항-ICOS 항체; JTX-2011 (Jounce Therapeutics), 제1상 (NCT02904226)에서 작용성 항-ICOS 항체를 포함한다.

[0435] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 킬러 IgG-유사 수용체 (KIR) 억제제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 KIR 억제제는 리틸루맙 (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), 백혈병 (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), 다발골수종 (NCT02252263), 및 림프종 (NCT01592370)에서 항-KIR 항체; 골수종 (NCT01222286 및 NCT01217203)에서 IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma); 및 IPH4102 (Innate Pharma), 림프종 (NCT02593045)에서 긴 세포질 테일의 3개의 도메인에 결합하는 항-KIR 항체 (KIR3DL2)를 포함한다.

[0436] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD47 및 신호 조절 단백질 알파 (SIRPa) 사이의 상호작용의 CD47 억제제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 CD47/SIRPa 억제제는 ALX-148 (Alexo Therapeutics), 제1상 (NCT03013218)에서 CD47에 결합하고 CD47/SIRPa-매개된 신호화를 예방하는 (SIRPa)의 길항성 변종; TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), 사람 IgG1의 Fc 도메인과 함께 SIRPa의 N-말단 CD47-결합 도메인을 링크하여 만들어진 가용성 재조합 융합 단백질은, 사람 CD47을 결합하고, 이를 마크로파지에 이의 "섭식하지 않기(do not eat)" 신호로부터 전달하는 것을 방지하여 작용하고, 제1상 (NCT02890368 및 NCT02663518)에서 임상적 시도 중임; CC-90002 (Celgene), 백혈병 (NCT02641002)에서 항-CD47 항체; 및 결장직장 신생물 및 고형 종양 (NCT02953782), 급성 골수성 백혈병 (NCT02678338) 및 림프종 (NCT02953509)에서 Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.)를 포함한다.

[0437] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD73 억제제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 CD73 억제제는 고형 종양 (NCT02503774)에서 MEDI9447 (Medimmune), 항-CD73 항체; 및 고형 종양 (NCT02754141)에서 BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), 항-CD73 항체를 포함한다.

[0438] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 인터페론 유전자 단백질의 자극물질의 작용제 (STING, 또한 막형단 단백질 173, 또는 TMEM173로서 공지됨)를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 STING의 작용제는 림프종 (NCT03010176)에서 MK-1454 (Merck), 작용성 합성 사이클릭 디뉴클레오타이드; 및 제1상 (NCT02675439 및 NCT03172936)에서 ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), 작용성 합성 사이클릭 디뉴클레오타이드를 포함한다.

[0439] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CSF1R 억제제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 CSF1R 억제제는 결장직장 암, 췌장 암, 전이 및 진행 암 (NCT02777710) 및 흑색종, 비-소세포 폐 암, 편평세포 두경부 암, 위장관 간질 종양 (GIST) 및 난소 암 (NCT02452424)에서 펙시다르티닙 (PLX3397, Plexxikon), CSF1R 소분자 억제제; 및 췌장 암 (NCT03153410), 흑색종 (NCT03101254), 및 고형 종양 (NCT02718911)에서 IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), 항-CSF-1R 항체; 및 진행 고형 종양 (NCT02829723)에서 BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실아미노)-벤조티아졸-6-일옥실]-피리딘-2-카복실산 메틸아미드, Novartis), CSF1R의 경우 이용가능한 억제제를 포함한다.

[0440] 본 발명에서 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 NKG2A 수용체 억제제를 포함한다. 임상적 시도에 대해 연구 중인 NKG2A 수용체 억제제는 모날리주맙 (IPH2201, Innate Pharma), 두경부 신생물 (NCT02643550) 및 만성 림프구성 백혈병 (NCT02557516)에서 항-NKG2A 항체를 포함한다.

[0441] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 이필리무맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 아테졸리주맙, 또는 피딜리주맙으로부터 선택된다.

[0442] 실시예

[0443] 하기 실시예에 도시한 바와 같이, 특정 예시적인 실시형태에서, 화합물을 하기 일반적 절차에 따라서 제조한다. 상기 일반적 방법에 본 개시내용의 특정 화합물의 합성을 도시하지만, 하기 일반적 방법, 및 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 다른 방법이 본원에 기재된 모든 화합물, 및 이들 각각의 화합물의 하위부류 및 종에 적용될 수 있다는 것을 인식할 수 있다.

[0444] 일반적 절차

[0445] 분석 방법

[0446] X-선 분말 회절 (XRPD)

[0447] XRPD 분석을 3 내지 35° 2θ에서 샘플을 스캐닝하는 PIXcel 검출기 (128 채널)을 갖는 PANalytical X'pert pro에서 수행하였다. 물질을 부드럽게 분쇄하여 임의의 응집물을 방출하고, 샘플을 지지하기 위해 Kapton 또는 Mylar 중합체 필름을 갖는 다중-웰 플레이트에 적재하였다. 이어서, 다중-웰 플레이트를 회절기에 위치시키고, 전송 방식 (단계 크기 0.0130° 2θ, 단계 시간 18.87s)에서 40 kV / 40 mA 발전기 설정을 사용하여 수행하여 Cu K 조사 ($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ 비 = 0.5)를 사용하여 분석하였다. 데이터를 가시화하고, 영상을 HighScore Plus 4.7 데스크탑 어플리케이션 (PANalytical, 2017)을 사용하여 생성하였다.

[0448] 편광현미경검사 (PLM)

[0449] 결정화도 (복굴절)의 존재를 교차 편광 렌즈 및 Motic 카메라가 장착된 Olympus BX53 현미경을 사용하여 측정하였다. 영상을 Motic Images Plus 3.0을 사용하여 캡처하였다. 모든 영상을 달리 기재하지 않는 한, 20x 대물렌즈를 사용하여 기록하였다.

[0450] 열중량 분석/시차 주사 열량계 (TGA/DSC)

[0451] 대략적으로, 5-10 mg의 물질을 사전-용기(pre-tared) 개방 알루미늄 팬으로 첨가하고, TA Instruments Discovery SDT 650 Auto - Simultaneous DSC로 적재하고, 실온에서 유지하였다. 이어서, 샘플을 10°C/min의 속도로 30°C에서 400°C로 가열하고, 그 동안 샘플 중량의 변화를 열 흐름 응답 (DSC)으로 기록하였다. 질소를 샘플 퍼지 가스로서, 200 cm³/min의 유속에서 사용하였다.

[0452] 적외선 분광 (IR)

[0453] 적외선 분광을 Bruker ALPHA P 분광계에서 수행하였다. 충분한 물질을 분광계의 플레이트의 중심에 놓고, 스펙트럼을 하기 파라미터를 사용하여 입수하였다:

해상도	4 cm ⁻¹
배경 스캔 시간	16 스캔
샘플 스캔 시간	16 스캔
데이터 수집	4000 내지 400 cm ⁻¹
결과 스펙트럼	투과율
소프트웨어	OPUS 버전 6

[0454]

[0455] 핵자기 공명 (NMR)

[0456] NMR 실험을 500.12MHz에서 작동하는 DCH 크리오프로브가 장착된 Bruker AVIIIHD 분광계에서 수행하였다. 실험을 중수소화 디메틸설폭사이드에서 수행하고, 각각의 샘플을 약 10 mM 농도로 제조하였다.

[0457] 고성능 액체 크로마토그래피-자외선 검출 (HPLC-UV) 방법

장치	Dionex Ultimate 3000	
컬럼	Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 159=0 mm x 3 mm, 3.5 μ m	
컬럼 온도	35°C	
오토샘플러 온도	주위	
UV 파장	227 nm	
주입 용적	1 μ L	
유속	1 mL/min	
이동상 A	H ₂ O 중 0.04% TFA	
이동상 B	아세토니트릴 중 0.02% TFA	
희석제	디메틸 설펍사이드	
구배 프로그램	시간 (분)	용매 B [%]
	0	10
	10	80
	15	80
	15.1	10
	21	10

[0458]

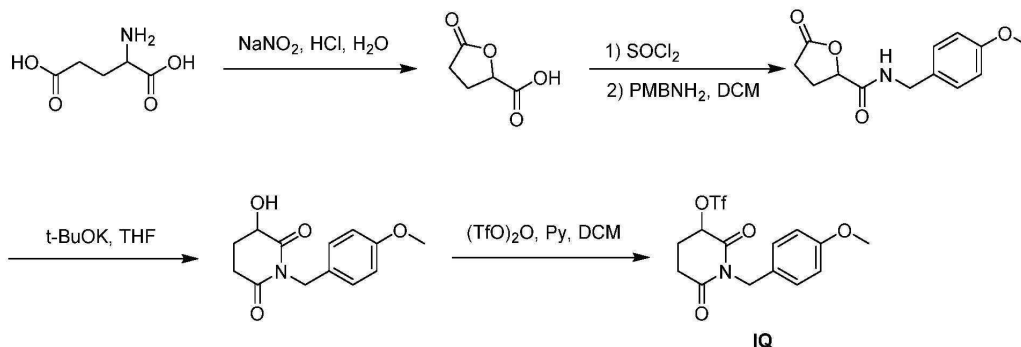
[0459] 키랄 분석

컬럼	Lux C4 (4.6mm x 150 mm, 5 μ m)	
컬럼 온도	주위	
검출기 파장	227 nm	
주입 용적	1.0 μ L	
유속	1 mL/min	
이동상 A	물 (0.1% v/v TFA)	
이동상 B	아세토니트릴	
구배 프로그램	시간 (분)	용매 B [%]
	0	40
	1	40
	24	70

[0460]

[0461] 실시예 A1: 화합물 1의 제조

[0462] [1-[(4-메톡시페닐) 메틸]-2,6-디옥소-3-피페리딘] 트리플루오로메탄설포네이트 (중간체 IQ)



[0463]

[0464] 단계 1 - 5-옥소테트라하이드로푸란-2-카복실산

[0465] 2-아미노펜탄디오산 (210 g, 1.43 mol, CAS# 617-65-2)의 H₂O (800 mL) 및 HCl (12 M, 210 mL) 중 용액에 NaNO₂ (147 g, 2.13 mol)의 H₂O (400 mL) 중 용액을 -5℃에서 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 농축하고, 이어서, EA (500 mL)에 용해시키고, 여과하고, EA (3 X 100 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척된 용액을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (200 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 2.67 - 2.38 (m, 4H)

[0466] 단계 2 - N-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-옥소-테트라하이드로푸란-2-카복사미드

[0467] 5-옥소테트라하이드로푸란-2-카복실산 (120 g, 922 mmol)에 SOCl₂ (246 g, 2.07 mol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서, 혼합물을 15℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 무수 DCM (1 L)에 0℃에서 N₂하에 용해시켰다. 이후에 Et₃N (187 g, 1.84 mol) 및 4-메톡시벤질아민 (101 g, 738 mmol)의 DCM (400 mL) 중 용액을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 15℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 완료시, 물 (600 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (3 X 300mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 0.5 M HCl (500 mL), 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (PE: EA = 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (138 g, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.20 (d, J = 8.0, 1H), 6.89 - 6.87 (d, J = 8.0, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.4.36 (m, 2H) 3.81 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H); LC-MS (ESI⁺) m/z 272.0 (M+Na)⁺.

[0468] 단계 3 - 3-하이드록시-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘-2,6-디온

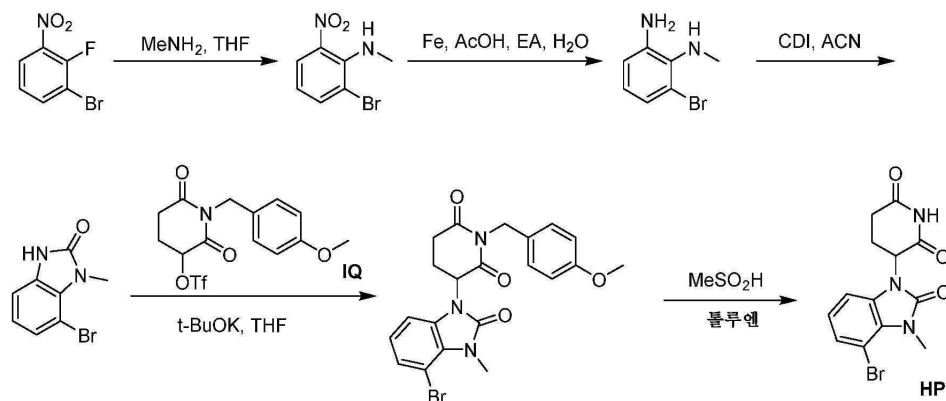
[0469] N-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-옥소-테트라하이드로푸란-2-카복사미드 (138 g, 553 mmol)의 무수 THF (1500 mL) 중 용액을 -78℃로 냉각하였다. 이어서, 무수 THF의 용액 (1000 mL) 중 t-BuOK (62.7 g, 559 mmol)을 -78℃에서 질소 분위기하에 서서히 적가하였다. 수득한 반응 혼합물을 -40℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (100 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 X 1500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE: EA = 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (128 g, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.80 (dq, J = 4.8, 13.1 Hz, 1H).

[0470] 단계 4 - [1-[(4-메톡시페닐) 메틸]-2,6-디옥소-3-피페리딘] 트리플루오로메탄설포네이트

[0471] 3-하이드록시-1-[(4-메톡시페닐) 메틸] 피페리딘-2, 6-디온 (43.0 g, 173 mmol) 및 피리딘 (27.3 g, 345 mmol)의 DCM (500 mL) 중 용액에 트리플루오로메틸설포닐 트리플루오로메탄설포네이트 (73.0 g, 258 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 -10℃에서 1.5시간 동안 N₂하에 교반하였다. 완료시, 혼합물을 진공하에 농축시켰다.

잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 20:1/8:1)로 정제하여 표제 화합물 (45.0 g, 68% 수율)을 밝은 황색 검으로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H).

[0472] 3-(4-브로모-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 HP)



[0473]

[0474] 단계 1 - 2-브로모-N-메틸-6-니트로-아닐린

[0475] 1-브로모-2-플루오로-3-니트로-벤젠 (40.0 g, 181 mmol, CAS# 58534-94-4)의 THF (40 mL) 중 용액에 MeNH_2 (2 M, 400 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (30 mL)로 붓고, EA (3 X 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 X 200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (40.0 g, 95% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI^+) m/z 230.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0476]

[0477] 단계 2 - 3-브로모-N2-메틸-벤젠-1,2-디아민

[0478] 2-브로모-N-메틸-6-니트로-아닐린 (23.0 g, 99.5 mmol)의 EA (300 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 혼합물에 AcOH (100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가온하였다. 이어서, Fe (22.2 g, 398 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 약 4시간 동안 가열하였다. 완료시, 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (3 X 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (20.0 g, 99% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

[0479]

[0480] 단계 3 - 4-브로모-3-메틸-1H-벤조이미다졸-2-온

[0481] 3-브로모-N2-메틸-벤젠-1,2-디아민 (20.0 g, 99.4 mmol)의 ACN (300 mL) 중 혼합물에 CDI (32.2 g, 198 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 여기서, 고체 침전물이 형성되고, 이를 여과제거하였다. 고체를 물 (1 L)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (20.0 g, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).

[0482]

[0483] 단계 4 - 3-(4-브로모-3-메틸-2-옥소-벤조이미다졸-1-일)-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘-2,6-디온

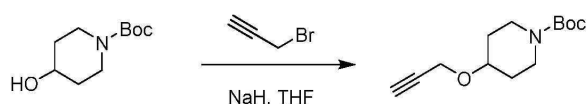
[0484] 4-브로모-3-메틸-1H-벤조이미다졸-2-온 (12.0 g, 52.8 mmol)의 THF (300 mL) 중 용액에 t-BuOK (7.12 g, 63.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 후속적으로, THF (100 mL)의 용액 중 [1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,6-디옥소-3-피페리딘] 트리플루오로메탄설포네이트 (20.1 g, 52.8 mmol, 중간체 IQ)를 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (100 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 X 100 mL)로

세척하고, 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물 (13.3 g, 55% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H).

[0482] 단계 5 - 3-(4-브로모-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온

[0483] 3-(4-브로모-3-메틸-2-옥소-벤조이미다졸-1-일)-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘-2,6-디온 (13.3 g, 29.0 mmol)의 Tol. (80 mL) 및 메탄 설폰산 (40 mL)의 혼합 용매 중 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3 회 퍼징하고, 이어서, 혼합물을 120°C에서 2 시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 톨루엔을 제거하였다. 잔류물을 200 mL의 병수에 첨가하고, 이어서, 백색 고체 침전물을 형성하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (7.30 g, 74% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

[0484] 3급-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 TM)

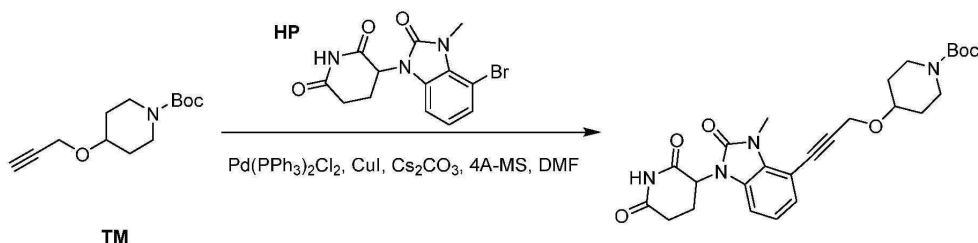


[0485]

[0486] 3급-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (2.00 g, 9.94 mmol, CAS# 109384-19-2)의 무수 THF (10 mL) 중 용액을 0°C로 냉각하고, 후속적으로 NaH (477 mg, 11.9 mmol, 60% 오일 분산액)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-브로모프로프-1-인 (1.18 g, 9.94 mmol, 856 μL)을 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 물 (1 mL)로 쉐킹하고, 이어서, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.38 g, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.22 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0487] 3-[3-메틸-2-옥소-4-[3-(4-피페리딜옥시)프로프-1-일]벤조이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온 (중간체 APT)

[0488] 단계 1 - 3급-부틸 4-[3-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤조이미다졸-4-일]프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카복실레이트

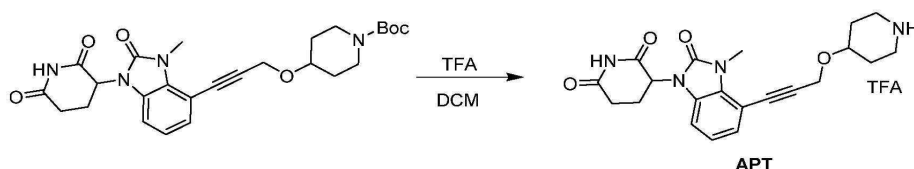


[0489]

[0490] 3-(4-브로모-3-메틸-2-옥소-벤조이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온 (300 mg, 887 μmol , 중간체 HP), 3급-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카복실레이트 (318 mg, 1.33 mmol, 중간체 TM), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (124 mg, 177 μmol), CuI (33.8 mg, 177 μmol), 4Å 분자체 (400 mg) 및 Cs_2CO_3 (1.16 g, 3.55 mmol)의 DMF (5 mL) 중 현탁액을 진공하에 탈기하고, N_2 로 수회 퍼징하고, 이어서, 80°C로 2시간 동안 N_2 하에 가열하였다. 완료시, 반응 혼

합물을 진공하에 농축하여 DMF를 제거하였다. 잔류물을 EA (50 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 이후에, 유기층을 분리시키고, 염수 (5 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상으로 정제하여 표제 화합물 (222 mg, 48% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 6H), 3.09 - 3.03(m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), LC-MS (ESI⁺) m/z 441.2 (M+H-56)⁺.

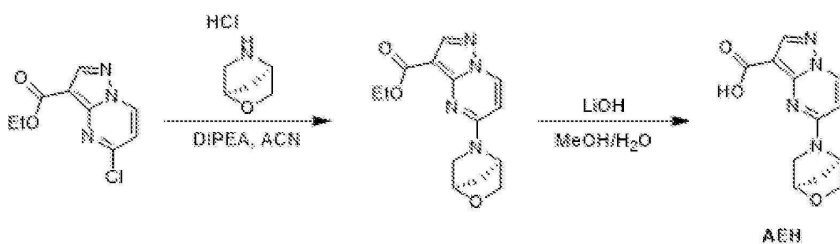
[0491] 단계 2 - 3-[3-메틸-2-옥소-4-[3-(4-피페리딜옥시)프로프-1-이닐]벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온



[0492]

[0493] 3급-부틸 4-[3-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카복실레이트 (1.50 g, 3.02 mmol)의 DCM (30 mL) 중 혼합물에 TFA (23.1 g, 202 mmol, 15 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 표제 화합물 (1.50 g, 97% 수율, TFA 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI⁺) m/z 397.2 (M+H)⁺.

[0494] 5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (중간체 AEH)



[0495]

[0496] 단계 1 - 에틸 5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트

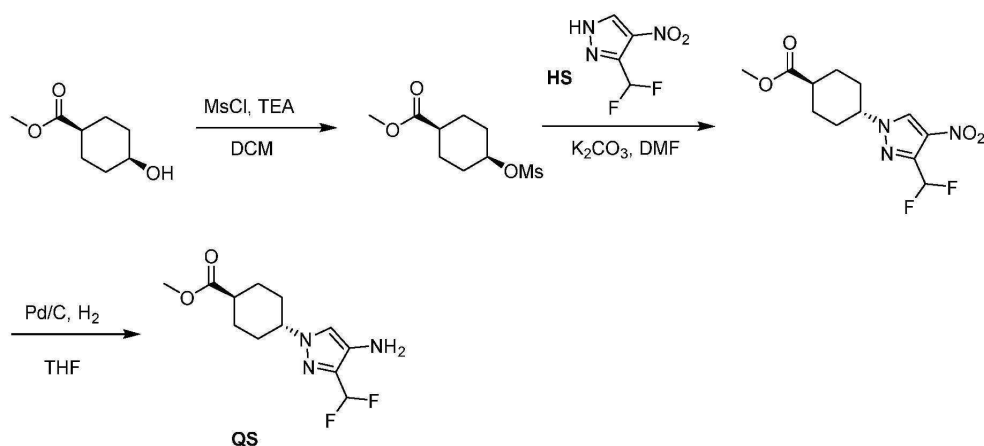
[0497] 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (200 mg, 886 μmol, CAS# 1224944-77-7) 및 (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 (144 mg, 1.06 mmol, HCl 염, CAS# 661470-56-0)의 ACN (5.00 mL) 중 용액에 DIPEA (343 mg, 2.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 이어서, 물 (5 mL)로 희석하고, EA (2 X 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 X 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (180 mg, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.18 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.38 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0498] 단계 2 - 5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0499] 에틸 5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카복실레이트 (150 mg, 520 μmol)의 MeOH (10.0 mL) 및 H₂O (2.00 mL) 중 용액에 LiOH.H₂O (43.6 mg, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 물 (1 mL)로 켄칭하고, 진공하에 농축하여 MeOH를 제거하였다. 이어서, 혼합물을 HCl (1 N)로 pH = 5까지 산성화하였다. 수성 상을 EA (3 X 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 X 10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (135 mg, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.31 - 9.30 (m, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.44 - 6.12 (m, 1H), 5.29 - 4.58 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m,

2H), 3.77 - 3.49 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 2H).

[0500] 메틸 4-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (중간체 QS)



[0501]

[0502] 단계 1 - 메틸 4-메틸설포닐옥시사이클로헥산카복실레이트

[0503] 메틸 4-하이드록시사이클로헥산카복실레이트 (1.00 g, 6.32 mmol, CAS# 3618-03-9)의 DCM (10 mL) 중 혼합물에 TEA (831 mg, 8.22 mmol) 및 MsCl (1.09 g, 9.48 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 빙수 (50 mL)로 붓고, DCM (2 X 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 X 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (1.20 g, 80% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (t, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.80 (t, J = 4.4, 9.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

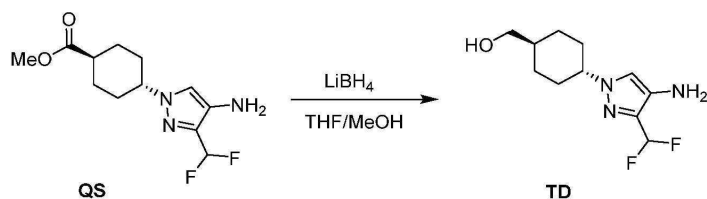
[0504] 단계 2 - 메틸 4-[3-(디플루오로메틸)-4-니트로-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0505] 3-(디플루오로메틸)-4-니트로-1H-피라졸 (555 mg, 3.40 mmol, 중간체 HS) 및 메틸 4-메틸 설포닐옥시사이클로헥산카복실레이트 (1.20 g, 5.08 mmol)의 DMF (30 mL) 중 혼합물에 K₂CO₃ (2.11 g, 15.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 물 (50 mL)로 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 X 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 X 40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (480 mg, 25% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.25 - 6.96 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 2.40 (t, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 4H), 1.83 (d, J = 3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H).

[0506] 단계 3 - 메틸 4-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0507] 메틸 4-[3-(디플루오로메틸)-4-니트로-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (430 mg, 1.42 mmol)의 THF (20 mL) 중 혼합물에 Pd/C (100 mg, 10 wt%)를 N₂하에 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고, H₂ 가스로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi)하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물 (350 mg, 90% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI⁺) m/z 274.1 (M+H)⁺.

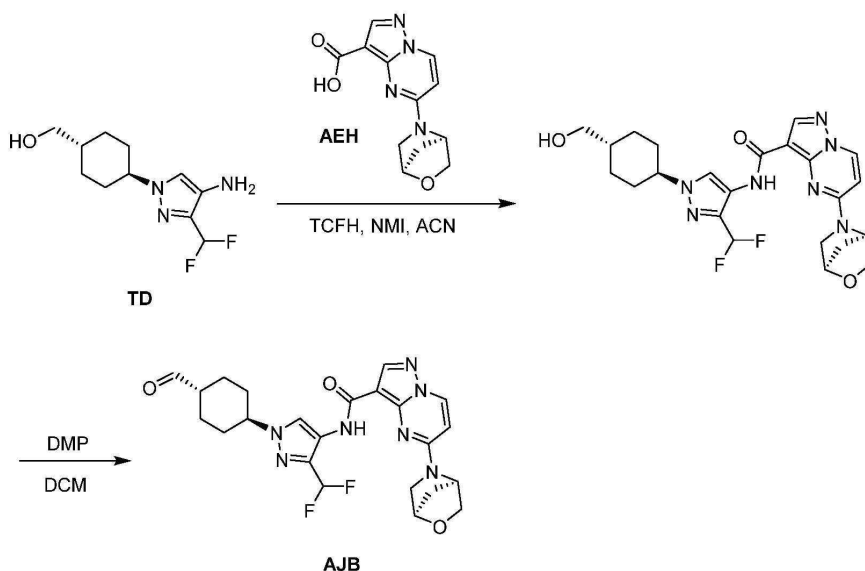
[0508] 4-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)피라졸-1-일]사이클로헥실]메탄올 (중간체 TD)



[0509]

[0510] 메틸 4-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (1.20 g, 4.39 mmol, 중간체 QS)의 THF (80 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 혼합물에 LiBH₄ (191 mg, 8.78 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 물 (120 mL)로 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 X 40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (860 mg, 79% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.02 (s, 1H), 6.82 - 6.53 (m, 1H), 3.94 (tt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.69 (d, J = 3.6, 12.4 Hz, 2H), 1.56 (tt, J = 3.0, 6.4, 12.0 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H). 무작위 배정된 절대 입체화학, 화합물은 트랜스 이성체이다.

[0511] N-[3-(디플루오로메틸)-1-(4-포밀사이클로헥실)피라졸-4-일]-5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (중간체 AJB)



[0512]

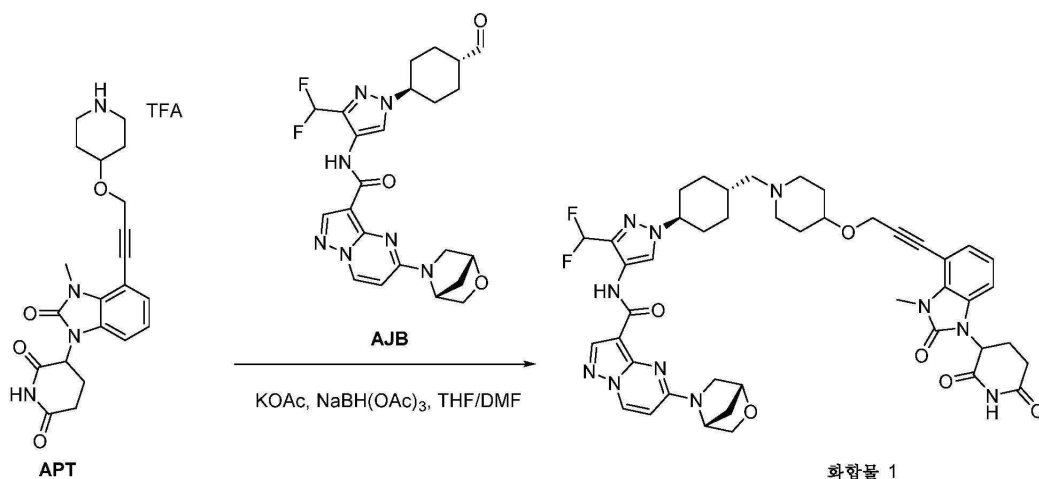
[0513] 단계 1 - N-[3-(디플루오로메틸)-1-(4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)피라졸-4-일]-5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0514] 5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카복실산 (3.71 g, 14.2 mmol, 중간체 AEH)의 MeCN (75 mL) 중 용액에 1-메틸이미다졸 (4.10 g, 49.9 mmol, 3.98 mL), [클로로(디메틸아미노)메틸렌]-디메틸- 암모늄; 헥사플루오로포스페이트 (4.80 g, 17.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, [4-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)피라졸-1-일]사이클로헥실]메탄올 (3.5 g, 14.2 mmol, 중간체 TD)을 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공하에 농축하여 표제 화합물 (3.80 g, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.32 - 5.01 (m, 1H), 4.76 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 2H); LC-MS (ESI⁺) m/z 488.3 (M+H)⁺.

[0515] 단계 2 - N-[3-(디플루오로메틸)-1-(4-포밀사이클로헥실)피라졸-4-일]-5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사아미드

[0516] N-[3-(디플루오로메틸)-1-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]피라졸-4-일]-5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사아미드 (3.80 g, 7.79 mmol)의 DCM (78 mL) 중 용액에 DMP (3.64 g, 8.57 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃ (50 mL)으로 킨칭하고, DCM (2 X 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 NaHCO₃ 및 염수 (2 X 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (3.30 g, 87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27 - 6.94 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.30 - 5.02 (m, 1H), 4.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 6H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.24 (m, 2H).

[0517] 5-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-N-(3-(디플루오로메틸)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사아미드 (화합물 1)



[0518] 3-[3-메틸-2-옥소-4-[3-(4-피페리딜옥시)프로프-1-인-1-일]벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온 TFA (52.3 mg, 106 μmol, 중간체 APT) 및 N-[3-(디플루오로메틸)-1-(4-포밀사이클로헥실)피라졸-4-일]-5-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사아미드 (51.4 mg, 106 μmol, 중간체 AJB)의 DMF (2 mL) 및 THF (10 mL)의 혼합 용매 중 용액에 KOAc (20.8 mg, 212 μmol)를 첨가하였다. 30분 후, NaBH(OAc)₃ (44.9 mg, 212 μmol)를 상기 혼합물로 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 (0.1% FA)으로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 - 6.96 (m, 4H), 6.88 - 6.43 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.04 (m, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 3H), 2.09 - 1.86 (m, 9H), 1.84 - 1.60 (m, 5H), 1.16 - 1.10 (m, 2H); LC-MS (ESI⁺) m/z 866.5 (M+H)⁺.

[0520] 실시예 A2. 화합물 1에 대한 OCI-LY10 (MSD) 및 hPBM (유속 검정)에서 IRAK4 분해

[0521] OCI-LY10 검정에서 IRAK4 분해

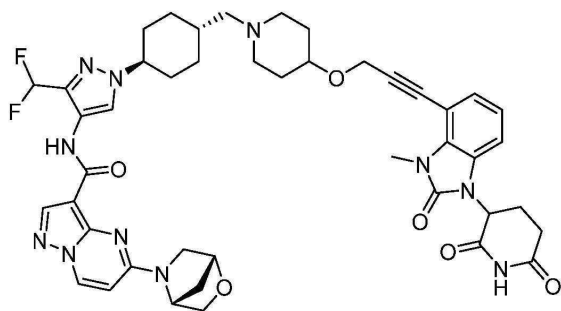
[0522] OCI-LY10에서 IRAK4의 분해를 Meso Scale Discovery (MSD) 기술을 사용하여 정량적으로 측정하였다. OCI-LY10 세포를 96-웰 플레이트 (Corning 3799)에 웰당 300,000 세포의 밀도로 100 μL 신선한 배지에서 시딩하였다. 이어서, 시험 화합물을 1 내지 10 μM의 최종 농도로 1:3 일련의 희석으로 총 8 용량으로 검정 플레이트로 첨가하

였다. 이어서, 검정 플레이트를 4 내지 24시간 동안 37℃에서 5% CO₂하에 인큐베이팅하였다. 이어서, 검정 플레이트를 5 분 동안 원심분리하고, 세포 펠릿을 프로테이나제 억제제로 100 μL/웰 RIPA 용해 완충액 (Boston BioProducts BP-115D)으로 처리하였다. MSD 검정 플레이트 (Meso Scale Discovery 카탈로그 번호 L15XA-3)를 제조하기 위해, 플레이트를 2 μg/mL 포획 항체 (마우스 항-IRAK4 항체 [2H9], ab119942)로 PBS 중에서, 40 μL/웰에서 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 밤새 4℃에서 인큐베이팅하고, 150 μL/웰 TBST 완충액 (Cell Signaling Technology, 카탈로그 번호 9997S)로 3회 세척하고, 150 μL/웰 블로킹 완충액 (Meso Scale Discovery 카탈로그 번호 R93BA-4)으로 차단하였다. 이어서, 세포 용해물을 MSD 검정 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하였다. 이어서, 플레이트를 150 μL/웰 TBST 완충액 및 25 μL/웰 일차 검출 항체 (토끼 항-IRAK4 항체 [Y279], 제조원: Abcam, 카탈로그 번호 ab32511, 1 μg/mL)로 3회 세척하였다. 이어서, 검정 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하고, 150 μL/웰 TBST 완충액으로 3회 세척하고, 25 μL/웰 이차 검출 항체, SULFO-TAG 항-토끼 항체를 첨가하였다 (항 토끼 항체, 제조원: Meso Scale Discovery, 카탈로그 번호 R32AB-1, 1 μg/mL). 이어서, 검정 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하고, 150 μL/웰 TBST 완충액으로 3회 세척하고, 150 μL/웰 MSD 판독 완충액 (Meso Scale Discovery 카탈로그 번호 R92TC-2)을 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 MSD 판독기 (Meso Scale Discovery, Model Quick Plex SQ 120)로 분석하였다. 이어서, 데이터를 GraphPad로부터의 소프트웨어 Prism 7.0으로 분석하고, 용량-의존 IRAK4 분해를 3-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 피팅하여 DC₅₀을 계산하였다. 4 시간 후, 화합물 1은 Meso Scale Discovery 검정에서 <0.01 μM의 DC₅₀을 나타내었다.

[0523] hPBMc 분해 유속 검정

[0524] 냉동된 말초혈액 단핵 세포 (PBMCs)를 RPMI 내로 10% FBS로 해동시키고, 회복되게 하였다. 해동된 날에, PBMCs를 96 웰 플레이트에서, 웰당 90μL로 플레이트팅하였다. 화합물 플레이트를 제조하고, 10 포인트, 5-배 희석을 0.1%의 최종 DMSO 농도로 수행하였다. 시험 화합물 (웰당 10 μL)을 첨가하고, 밀봉하고, 37℃, 5% CO₂에서 20 시간 동안 인큐베이팅하였다 (4 시간 처리 동안, 화합물을 제조하고, 다음날 첨가하였다). 처리 인큐베이션 기간 (1일째) 후, 1.6% PFA를 PBMC 플레이트에 첨가하고, 플레이트 진탕기에 30 초 동안 위치시키고, 10 분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 세포를 하향회전시키고, PBS/0.5%BSA로 2회 세척하고, 펠릿으로 흡입하고, -80℃ 냉동고에 유동을 위해 추가 처리할 때까지 위치시켰다. 유동 수행 일에, PBMC 플레이트를 해동시키고, 샘플을 PCR 플레이트로 이동시켰다. 프리-펄(pre-perm) 염색 각테일 (CD3 Ax488/CD8 BUV805/CD14 BUV395/CD16/56 BV711/CD19 BV785)을 샘플에 첨가하고, 30분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 샘플을 2회 세척하고, 10 분 동안 4℃에서 메탄올로 투과시켰다. 샘플을 2회 세척하고, 프리-펄 염색 각테일 (CD4 PE/IRAK4 Ax647 BD#560315)을 첨가하고, 30분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 샘플을 PBS/BSA로 2회 세척하고, BD LSRFortessa 상에서 수행하였다. 단핵 세포는 SSCH/FSCH 및 단일 세포에 의해 게이트팅된다. 이어서, 단핵구는 CD14 포지티브 게이트를 통해 게이트팅되고, 림프구는 CD14 네가티브 게이트를 통해 게이트팅된다. 절대 DC₅₀ 및 최대 분해 값을 측정하기 위해, MFI 값을 DMSO 최대 및 20 시간 10 μM 최소 대조군으로 정규화하였다. 20시간 용량 곡선을 4 파라미터 로지스틱 회귀 곡선 피팅을 사용하여 제한 없이 계산하였다 (후크 효과가 관찰되는 경우 상부 용량을 제거하고, 하부를 0으로 제한하였다). 20시간 후, 화합물 1은 유속 검정에서 <0.01 μM의 DC₅₀을 나타내었다.

[0525] 실시예 1: 화합물 1의 유리 염기 형태 A 및 B의 제조



화합물 1

[0526]

[0527] 화합물 1을 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 제조한다.

[0528] 화합물 1의 형태 A

[0529] 화합물 1의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0530] 약 1 g의 화합물 1을 20 mL 바이알로 칭량하고, 100 mL Duran 플라스크로 옮기고, 이어서, 40 mL의 에탄올:물 (80:20)로 슬러리를 형성하였다. 이어서, 바이알 마개를 막고, 파라필름으로 밀봉하고, 온도를 주위온도 (대략 적으로 22℃) 내지 40℃ 사이에서 4-시간 주기로 72시간 동안 순환시켰다. 이어서, 물질을 Buchner 깔때기를 사 용하여 70.0 mm ϕ 여과지로 진공하에 여과하였다. 고체를 사전-칭량된 결정화 접시로 옮기고, 이어서, 40℃에 서 약 12시간 동안 진공하에 건조시켰다. 대략적으로 20 mL의 모액을 깨끗한 바이알에 보유하였다.

[0531] 수득한 물질의 특성화는 화합물 1 유리 염기의 결정성 형태 A를 나타내었다. 수득한 물질은 HPLC로 측정하여 94.2%의 순도를 가졌다.

[0532] 상기 표 1은 하기에 재생성되고, 화합물 1의 형태에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0533] [표 1]

표 1 - 화합물 1의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2 θ)	강도 %	위치 (°2 θ)	강도 %
6.0	38.7	19.0	19.9
7.6	19.2	19.7	32.5
9.0	9.8	21.1	20.3
12.2	10.8	22.3	18.7
15.2	22.0	23.0	37.9
16.5	100.0	23.9	36.8
17.2	43.3	25.1	11.3
18.4	32.9	26.7	10.1

[0534]

도 1a는 화합물 1의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0536] 도 1b는 화합물 1의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.

[0537] 도 1c는 화합물 1의 형태 A의 ^1H -NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0538] 화합물 1의 형태 B

[0539] 화합물 1의 형태 B를 하기와 같이 제조하였다:

[0540] 대략적으로 500 mg의 입수된 화합물 1을 20 mL 바이알로 칭량하고, 20 mL의 에탄올:물 (93:7)을 첨가하고, 이어 서, 4 액적의 디클로로메탄을 첨가하고, 이에 의해 슬러리를 형성하였다. 이어서, 바이알 마개를 막고, 파라필 림으로 밀봉하고, 온도를 주위온도 (대략적으로 22℃) 내지 40℃ 사이에서 4-시간 주기로 72시간 동안 순환시켰 다. 이어서, 물질을 Buchner 깔때기를 사용하여 42.5 mm ϕ 여과지로 진공하에 여과하였다. 고체를 사전-칭량된 바이알로 옮기고, 이어서, 40℃에서 대략적으로 12시간 동안 진공하에 건조시켰다. 대략적으로 15 mL의 모액을 깨끗한 바이알에 보유하였다.

[0541] 수득한 물질의 특성화는 화합물 1 유리 염기의 결정성 형태 B를 나타내었다. 수득한 물질은 HPLC로 측정하여 94.8%의 순도를 가졌다.

[0542] 상기 표 2는 하기에 재생성되고, 화합물 1의 형태 B에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[표 2]

표 2 - 화합물 1의 형태 B에 대한 XRPD 피크 위치

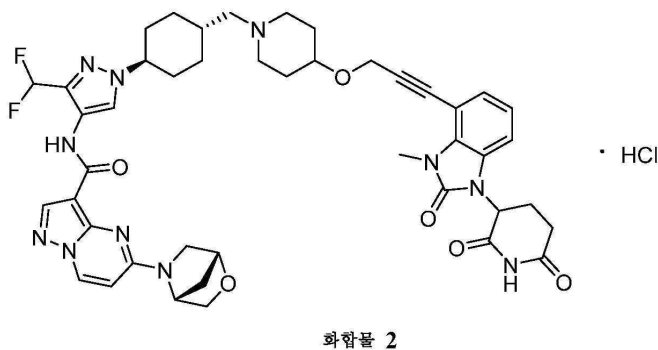
위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.2	100.0	18.2	51.0
6.4	19.4	18.8	24.3
8.0	5.5	19.3	16.1
9.1	11.9	19.7	23.0
11.6	23.8	20.9	27.8
12.9	14.7	21.7	7.4
15.2	15.0	22.8	30.1
15.8	21.6	23.1	31.7
16.2	36.0	24.3	19.8
16.5	36.1	25.3	22.6
17.1	36.7	26.0	8.1

도 2a는 화합물 1의 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 2b는 화합물 1의 형태 B의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.

도 2c는 화합물 1의 형태 B의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 도시한다.

실시예 2: 화합물 2의 형태 A의 제조



화합물 2의 형태 A

화합물 2의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

대략적으로 1 g의 화합물 1을 20 mL 바이알로 칭량하고, 100 mL Duran 플라스크로 옮기고, 이어서, 30 mL의 아세토니트릴로 슬러리를 형성하였다. 1.05 당량의 HCl을, THF 중 HCl의 1M 스톡 용액의 형태로, 슬러리에 첨가하였다. 산을 첨가하면, 샘플은 슬러리로 유지되었다. 이어서 플라스크 마개를 막고, 파라필름으로 밀봉하고, 온도를 주위온도 (대략적으로 22°C) 내지 40°C 사이에서 4-시간 주기로 72시간 동안 순환시켰다. 이어서, 물질을 Buchner 깔때기를 사용하여 70.0 mm ϕ 여과지로 진공하에 여과하였다. 고체를 사전-칭량된 결정화 접시로 옮기고, 이어서, 40°C에서 대략적으로 12시간 동안 진공하에 건조시켰다. 대략적으로 20 mL의 모액을 깨끗한 바이알에 보유하였다.

수득한 물질의 특성화는 화합물 2의 무수 결정성 형태 A를 나타내었다. 수득한 물질은 HPLC로 측정하여 92.2%의 순도를 가졌다.

상기 표 3은 하기에 재생성되고, 화합물 2의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0555] [표 3]

표 3 - 화합물 2의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.1	11.2	19.0	41.8
8.5	18.0	19.7	17.4
9.5	19.2	21.0	58.9
10.8	24.4	21.2	56.9
11.4	20.7	23.3	42.2
11.8	28.6	25.7	16.9
12.3	19.0	26.6	6.0
14.1	39.4	28.1	20.0
15.3	18.9	29.5	32.7
17.0	55.1	30.7	2.9
17.3	100.0	32.0	3.2
18.2	24.7	33.7	3.2

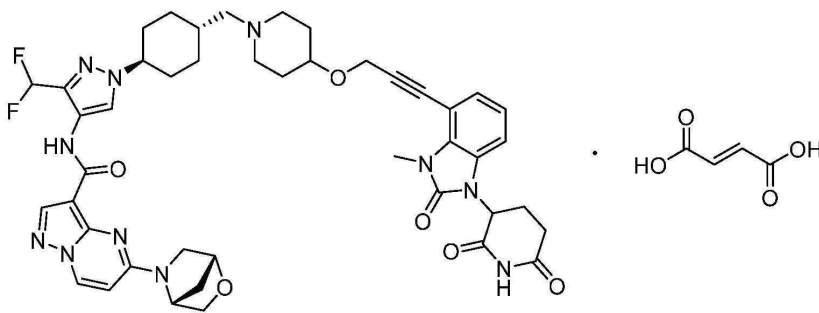
[0556]

[0557] 도 3a는 화합물 2의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0558] 도 3b는 화합물 2의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.

[0559] 도 3c는 화합물 2의 형태 A의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 도시한다.

[0560] 실시예 3: 화합물 3의 형태 A의 제조



화합물 3

[0561]

[0562] 화합물 3의 형태 A

[0563] 화합물 3의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0564] 대략적으로 1 g의 화합물 1을 20 mL 바이알로 칭량하고, 100 mL Duran 플라스크로 옮기고, 이어서, 30 mL의 아세톤으로 슬러리를 형성하였다. 1.05 당량의 푸마르산을, THF 중 푸마르산의 1M 스톡 용액의 형태로, 슬러리에 첨가하였다. 산을 첨가하면, 샘플은 슬러리로 유지되었다. 이어서, 바이알 마개를 막고, 파라필름으로 밀봉하고, 온도를 주위온도 (대략적으로 22°C) 내지 40°C 사이에서 4-시간 주기로 72시간 동안 순환시켰다. 이어서, 물질을 Buchner 깔때기를 사용하여 70.0 mm ϕ 여과지로 진공하에 여과하였다. 고체를 사전-칭량된 결정화 접시로 옮기고, 이어서, 40°C에서 대략적으로 12시간 동안 진공하에 건조시켰다. 대략적으로 20 mL의 모액을 깨끗한 바이알에 보유하였다.

[0565] 수득한 물질의 특성화는 화합물 3의 무수 결정성 형태 A를 나타내었다. 수득한 물질은 HPLC로 측정하여 92.4%의 순도를 가졌다.

[0566] 상기 표 4는 하기에 재생성되고, 화합물 3의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0567] [표 4]

표 4 - 화합물 3의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.1	55.3	16.2	100.0
5.9	52.5	17.2	73.6
6.4	68.1	18.6	51.3
8.2	11.9	20.9	67.7
10.5	40.4	22.0	44.5
11.9	71.8	23.4	60.4
13.2	38.9	25.0	34.7
14.9	40.2	26.8	40.8

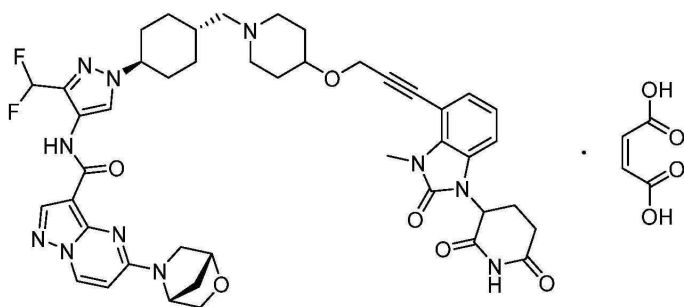
[0568]

[0569] 도 4a는 화합물 3의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0570] 도 4b는 화합물 3의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.

[0571] 도 4c는 화합물 3의 형태 A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다. 임의의 특정 이론으로 제한하는 것을 의도하지 않지만, 푸마레이트 -CH= 피크의 통합은 푸마레이트 대 화합물 3의 형태 A의 화합물 1 유리 염기의 1:1 비를 제시한다.

[0572] 실시예 4: 화합물 4의 형태 A의 제조



화합물 4

[0573]

[0574] 화합물 4의 형태 A

[0575] 화합물 4의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0576] 대략적으로 1 g의 화합물 1을 20 mL 바이알로 칭량하고, 100 mL Duran 플라스크로 옮기고, 이어서, 30 mL의 아세톤으로 슬러리를 형성하였다. 1.05 당량의 말레산을, THF 중 말레산의 1M 스톱 용액의 형태로, 슬러리에 첨가하였다. 산을 첨가하면, 샘플은 슬러리로 유지되었다. 이어서 플라스크 마개를 막고, 파라필름으로 밀봉하고, 온도를 주위온도 (대략적으로 22℃) 내지 40℃ 사이에서 4-시간 주기로 72시간 동안 순환시켰다. 이어서, 물질을 Buchner 깔때기를 사용하여 70.0 mm φ 여과지로 진공하에 여과하였다. 고체를 사전-칭량된 결정화 접시로 옮기고, 이어서, 40℃에서 대략적으로 12시간 동안 진공하에 건조시켰다. 대략적으로 20 mL의 모액을 깨끗한 바이알에 보유하였다. 수득한 물질의 특성화는 화합물 4의 무수 결정성 형태 A를 나타내었다.

[0577] 상기 표 5는 하기에 재생성되고, 화합물 4의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다. 수득한 물질은 HPLC로 측정하여 92.2%의 순도를 가졌다.

[0578] [표 5]

표 5 - 화합물 4의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %
3.3	56.2
6.4	100.0
8.0	33.7
12.7	36.8
16.7	73.4
18.5	38.3
20.4	23.9
25.4	27.3
26.8	16.4

[0579]

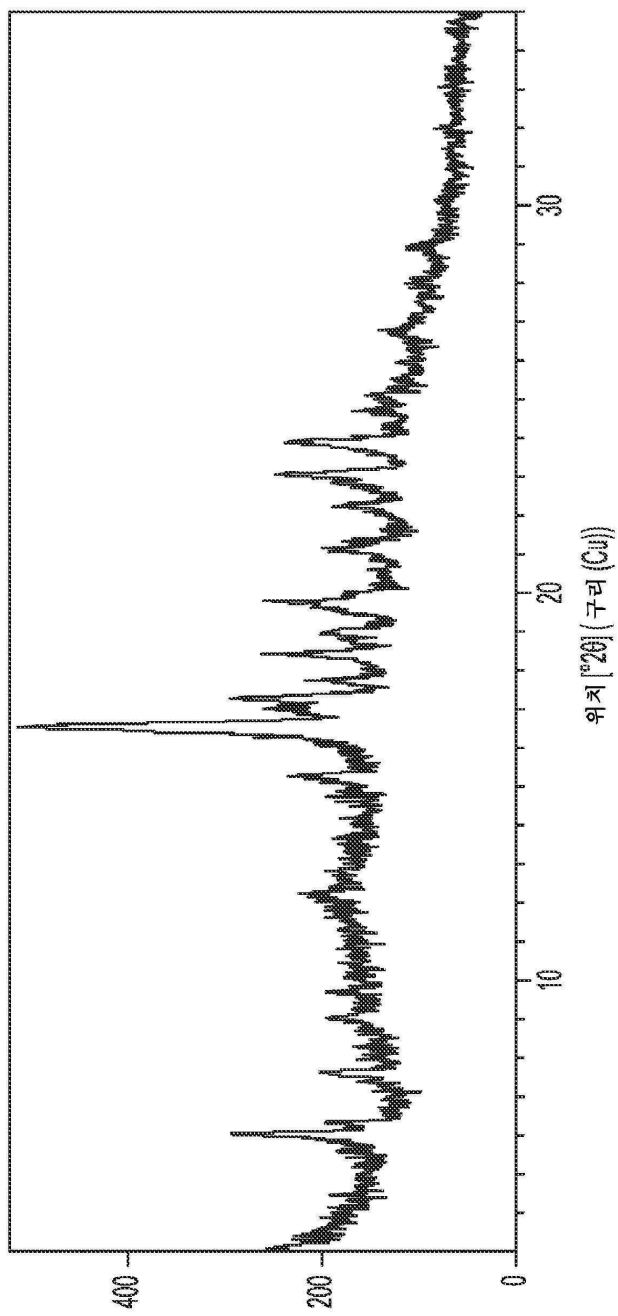
[0580] 도 5a는 화합물 4의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0581] 도 5b는 화합물 4의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.

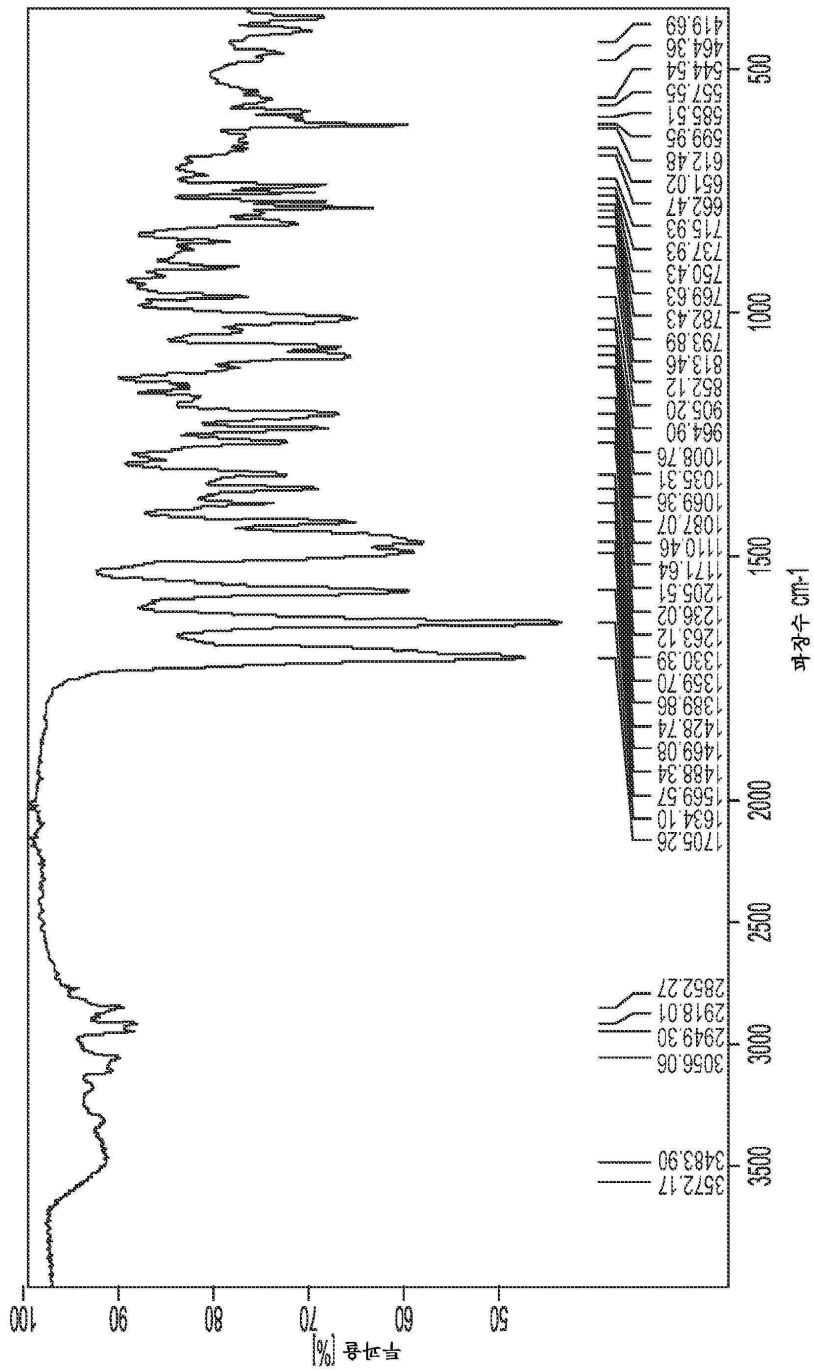
[0582] 도 5c는 화합물 4의 형태 A의 ^1H -NMR 스펙트럼을 도시한다. 임의의 특정 이론으로 제한하는 것을 의도하지 않지만, 말레이트 -CH= 피크의 통합은 말레이트 대 화합물 4의 형태 A의 화합물 1 유리 염기의 1:1 비를 제시한다.

도면

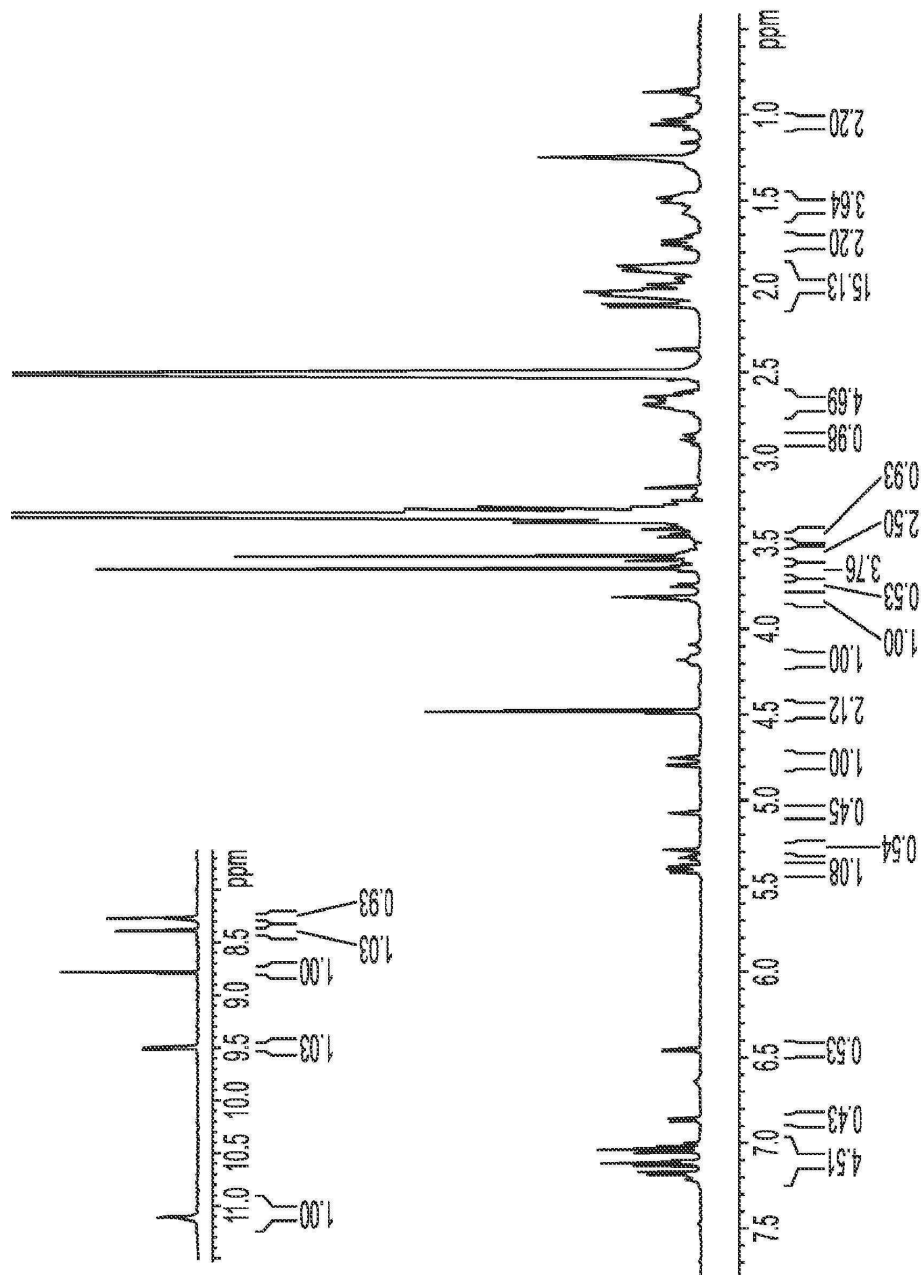
도면1a



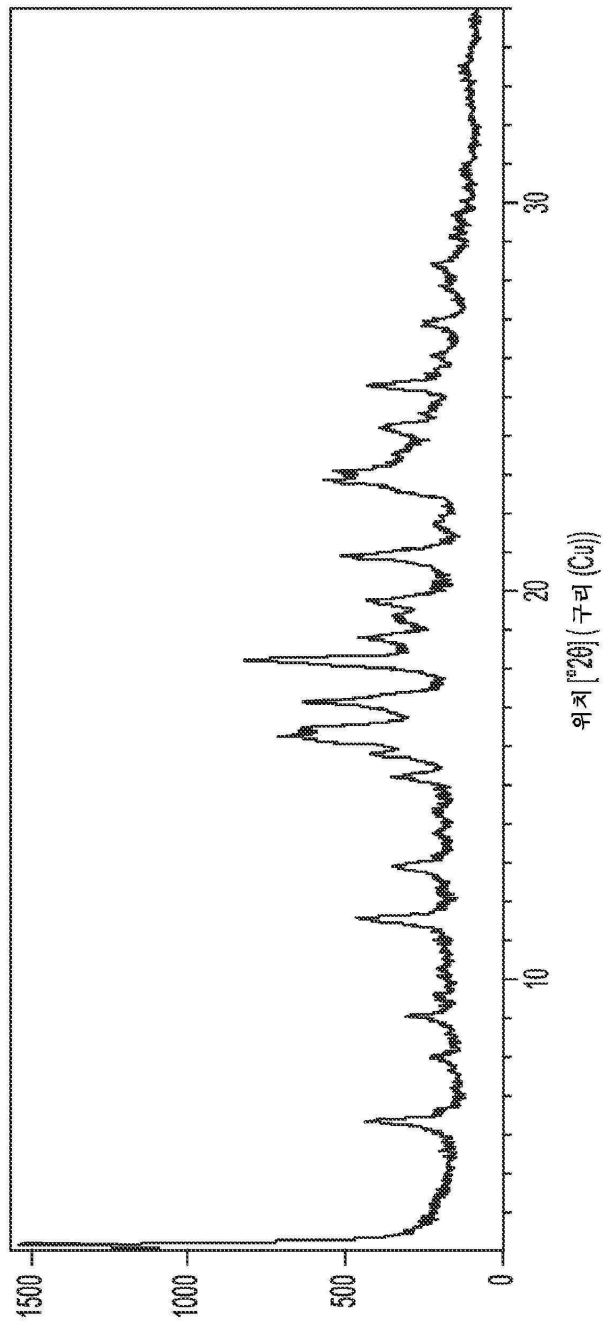
도면1b



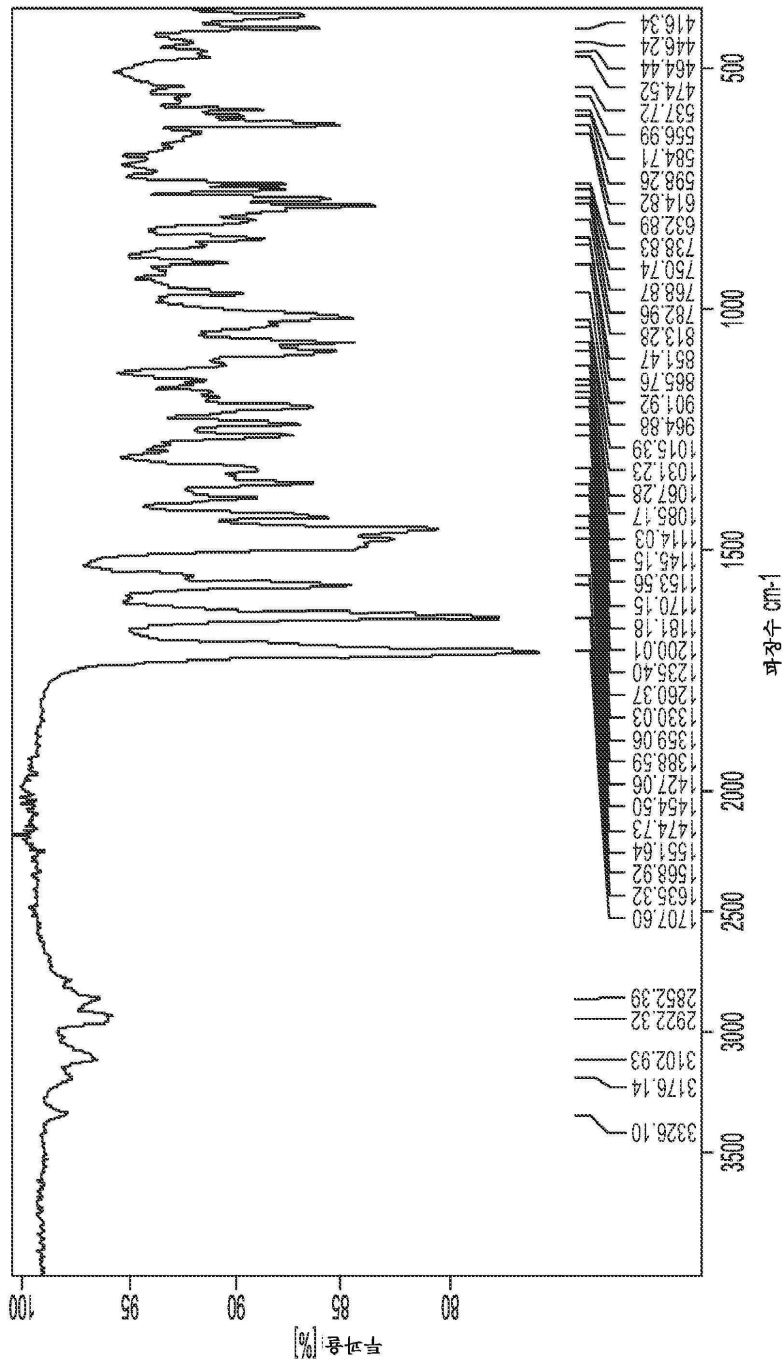
도면1c



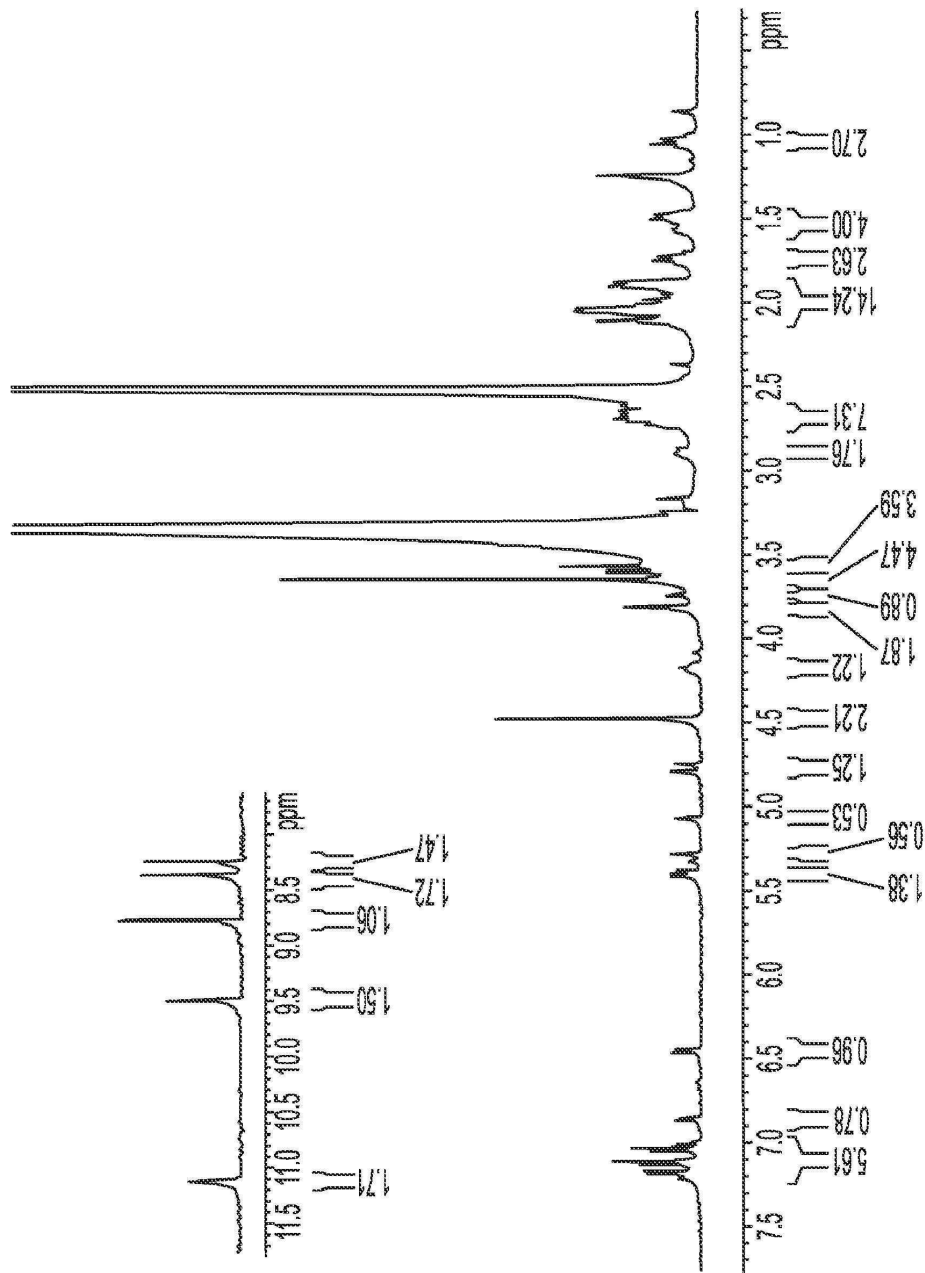
도면2a



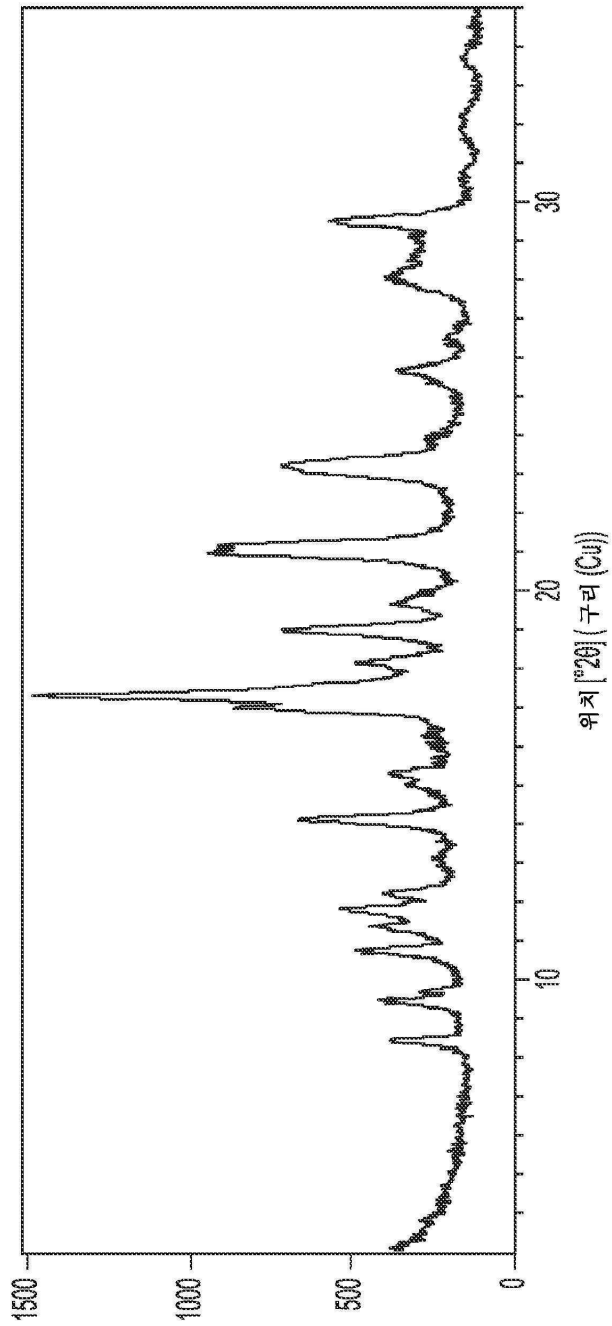
도면2b



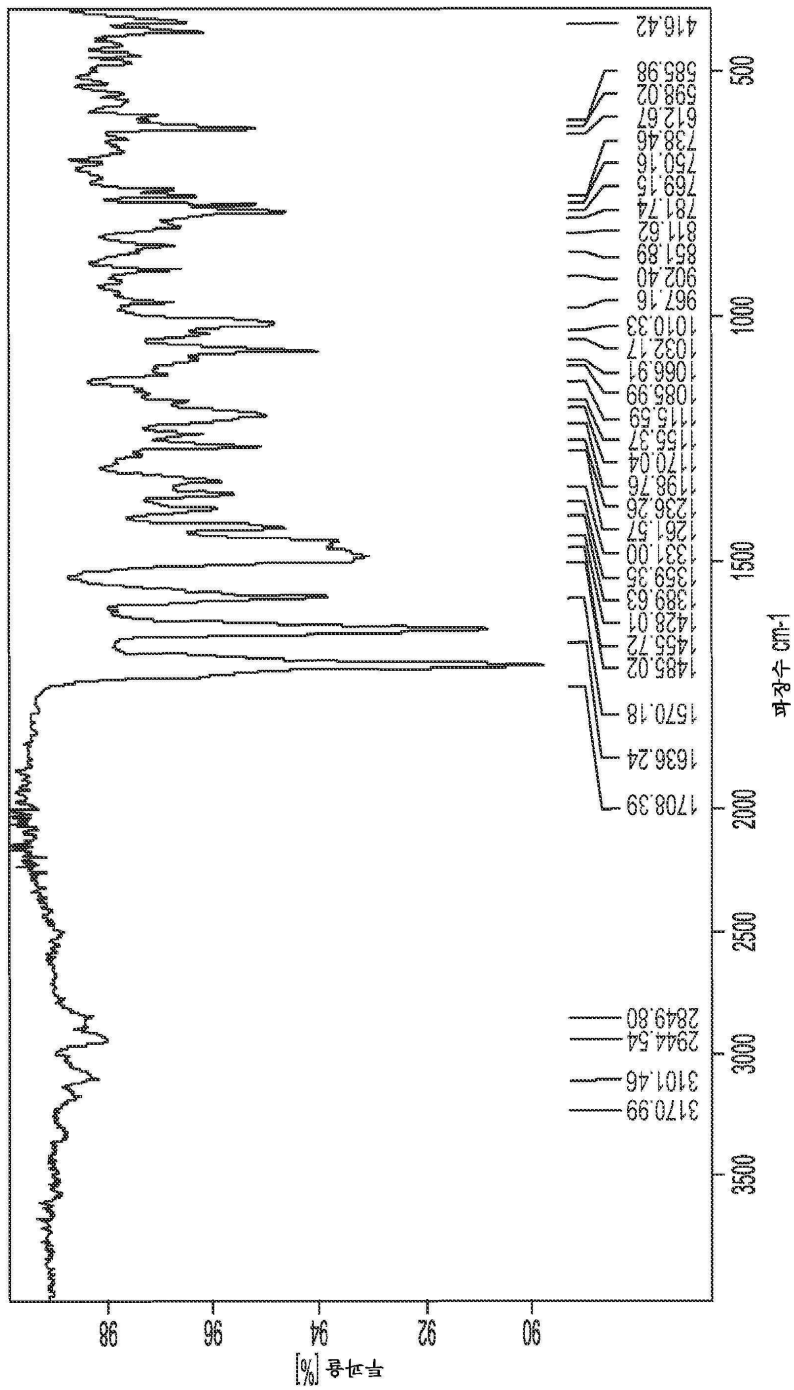
도면2c



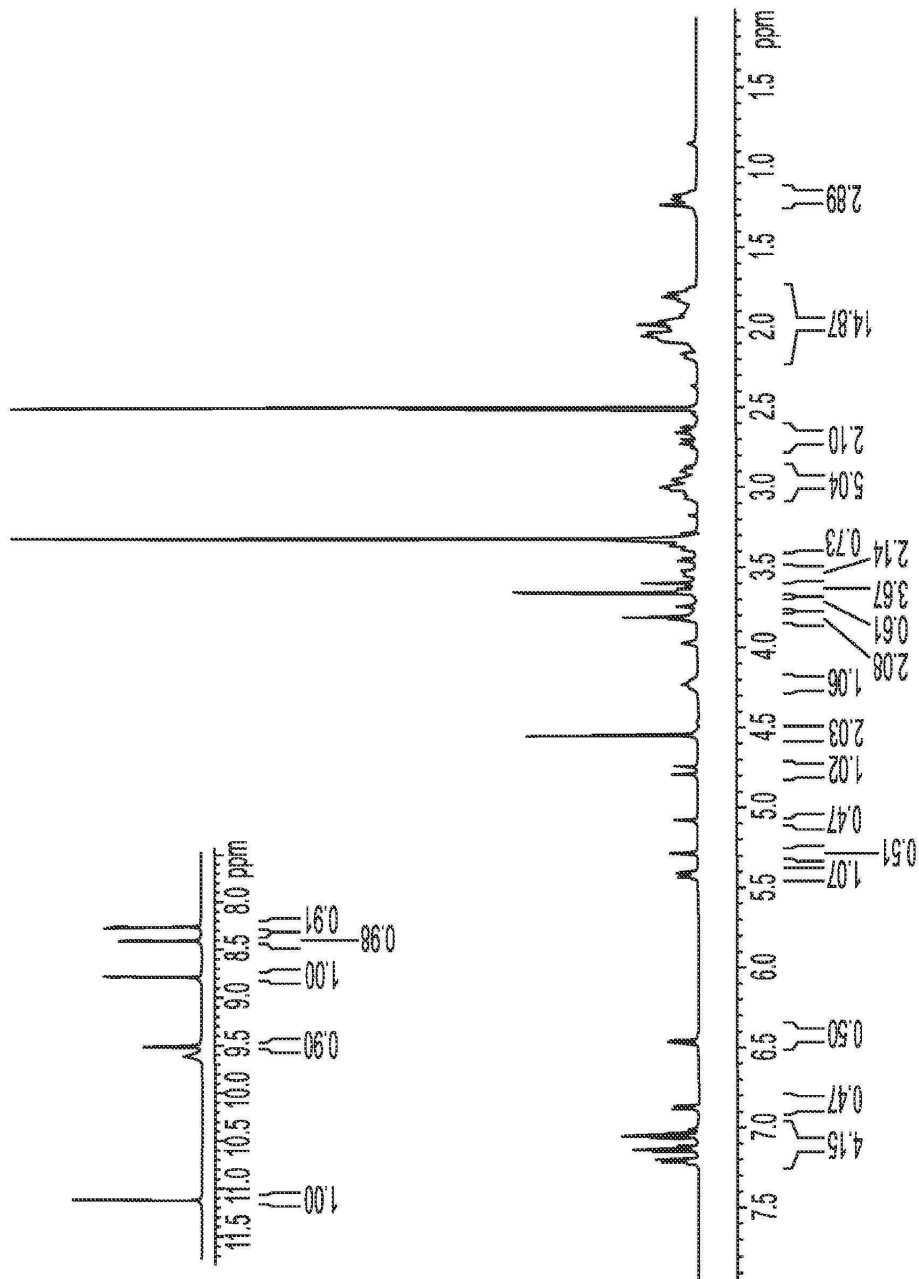
도면3a



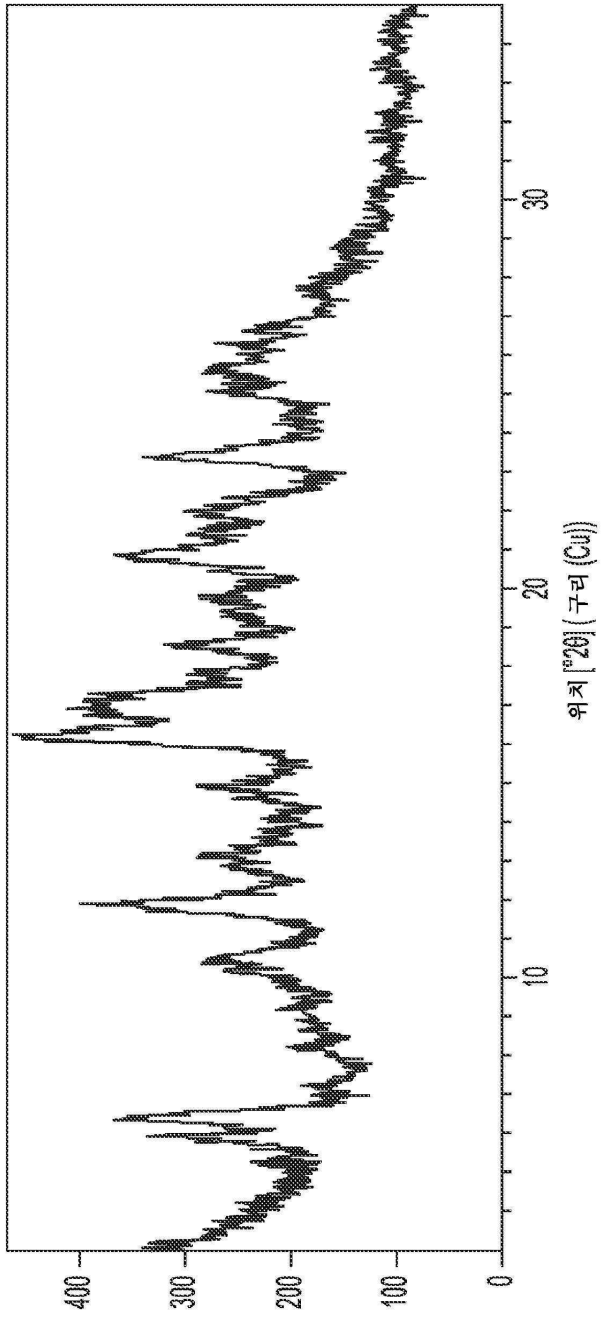
도면3b



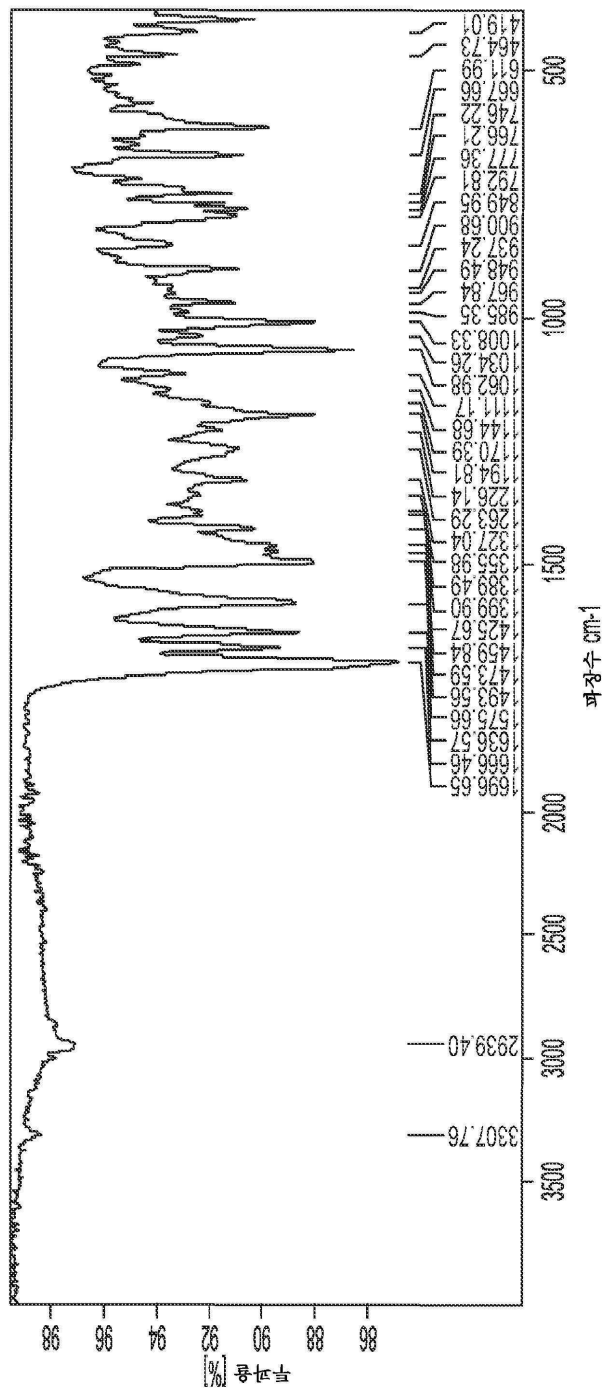
도면3c



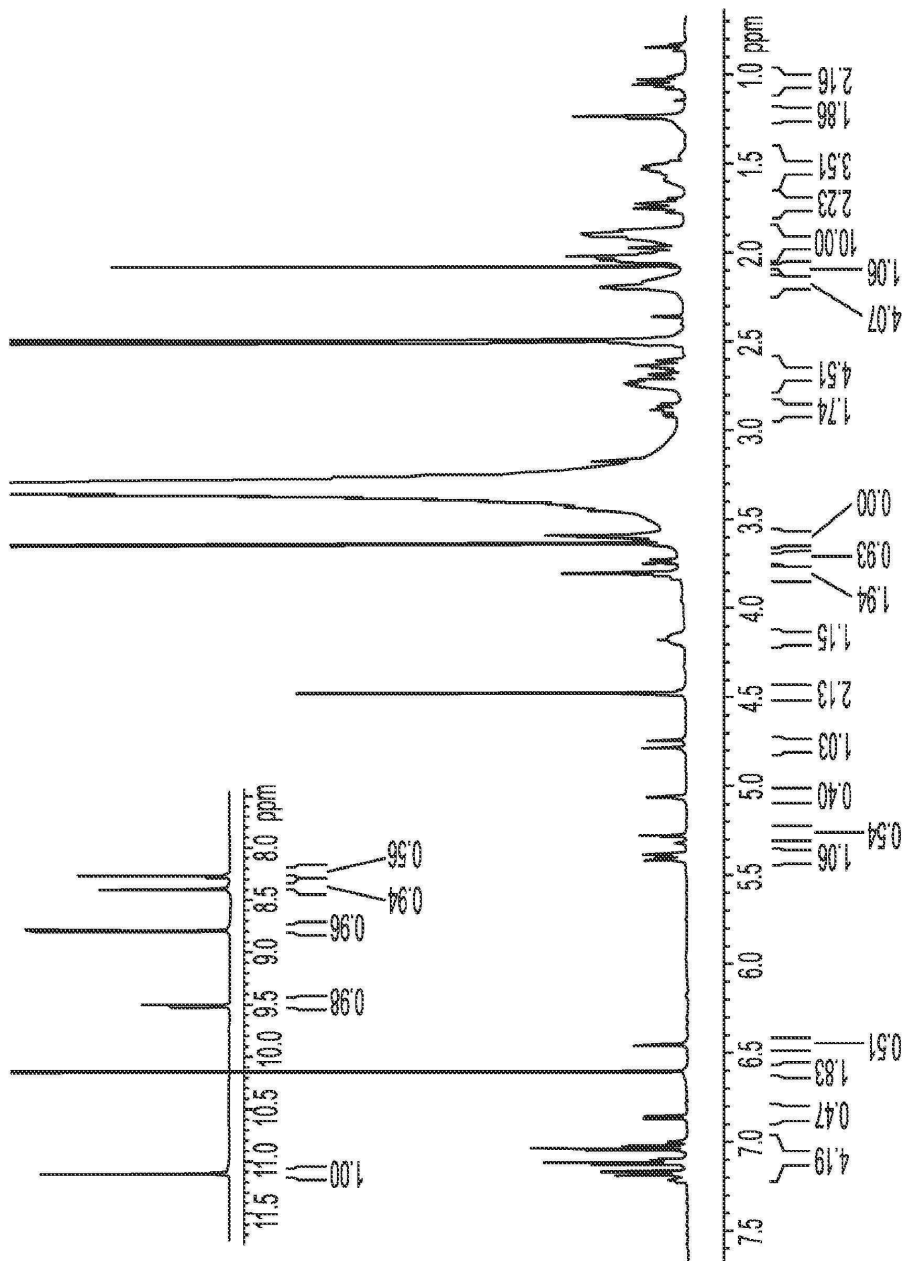
도면4a



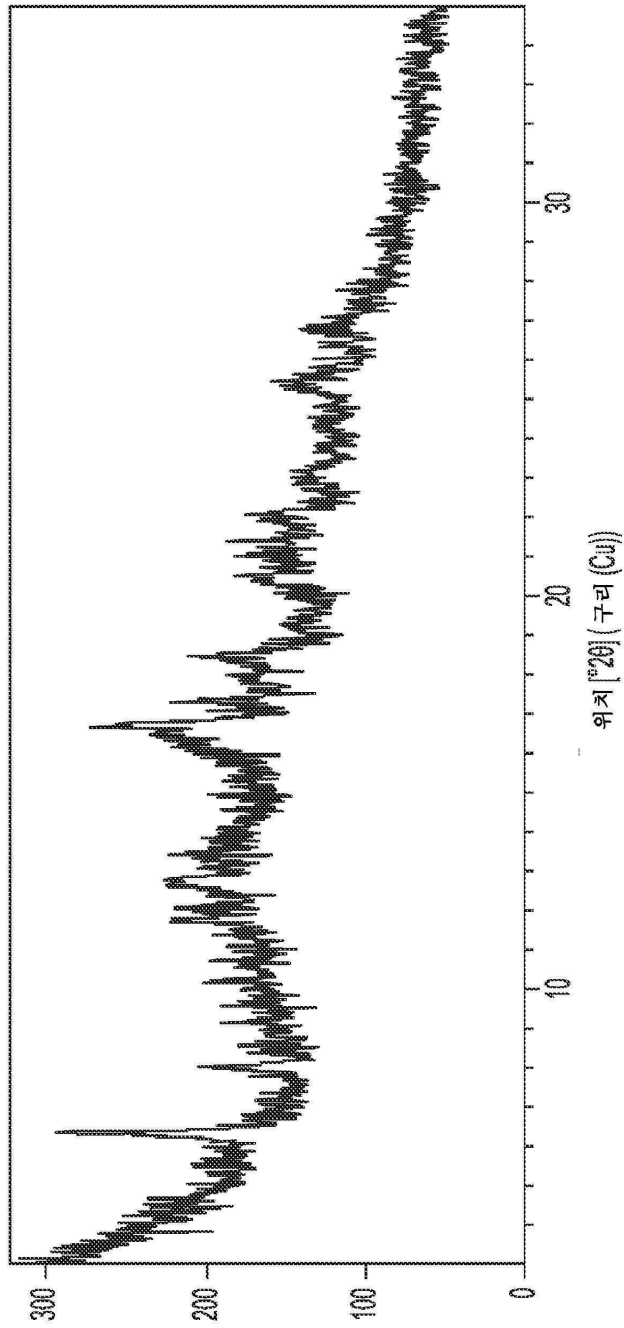
도면4b



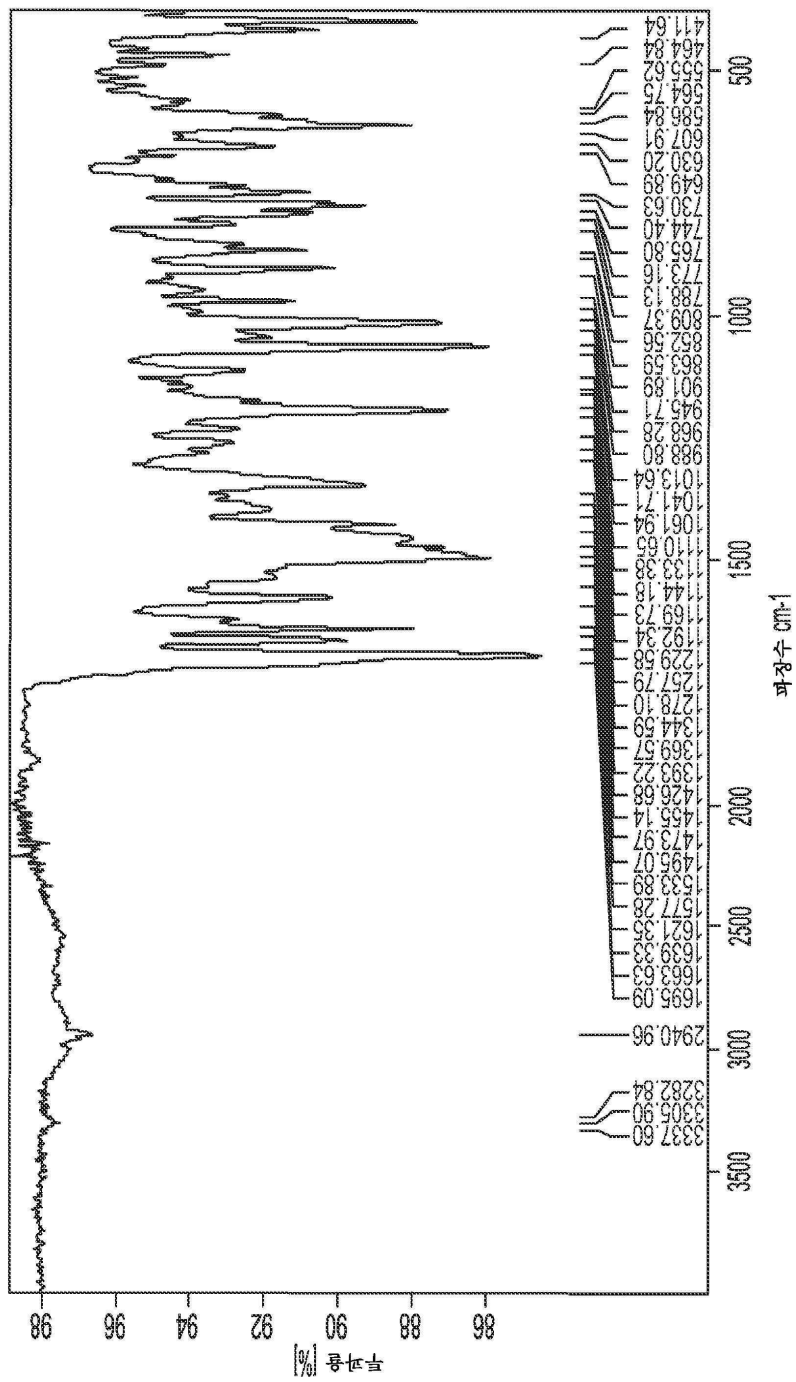
도면4c



도면5a



도면5b



도면5c

