



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0037201  
(43) 공개일자 2016년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/551 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/551 (2013.01)  
A61K 31/5517 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7004844  
(22) 출원일자(국제) 2014년08월06일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2016년02월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/002164  
(87) 국제공개번호 WO 2015/018521  
국제공개일자 2015년02월12일  
(30) 우선권주장  
61/862,752 2013년08월06일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
온코에티스 게엠베하  
스위스 6006 루체른 바이스트라체 20  
(72) 발명자  
베루토니 프란체스코  
스위스 체하-6500 벨린조나 비아 벨소기오르노 20  
인기라미 조르지오  
미국 10065 뉴욕 이스트 450 63 알디 스트리트  
(74) 대리인  
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 BET-브로모도메인 억제제를 사용한 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)의 치료 방법

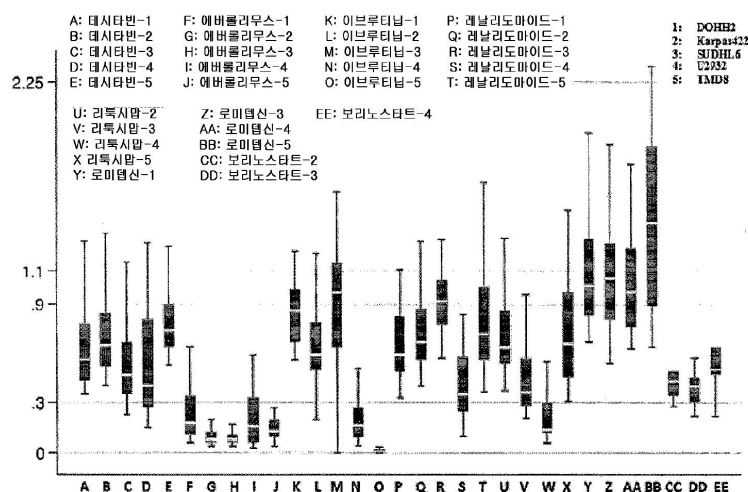
(57) 요약

본 발명은 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는 환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아 졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법에 관한 것이다:

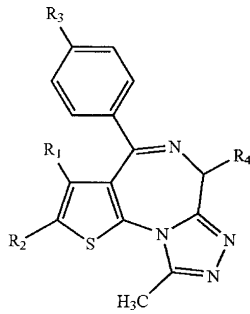
(뒷면에 계속)

대표도

화합물 (1-1)과 에버롤리무스, 레날리도마이드, 리록시암, 데시타빈 및 보리노스타트의 병용의 상가 및 상승 효과



<화학식 1>



상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로겐 원자; 할로겐 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기 R<sub>5</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, m은 0-4의 정수이며, 상기 R<sub>6</sub>은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는 -NR<sub>7</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>이고, 상기 R<sub>7</sub>은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, n은 0-2의 정수이며, 상기 R<sub>8</sub>은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기 R<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sub>9</sub>, a는 1-4의 정수이며, R<sub>9</sub>는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sub>10</sub>이고, b는 1-4의 정수이며, 상기 R<sub>10</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 9/1635** (2013.01)  
**A61K 9/1652** (2013.01)  
**A61K 9/4808** (2013.01)

(30) 우선권주장

61/862,772 2013년08월06일 미국(US)  
 61/909,703 2013년11월27일 미국(US)

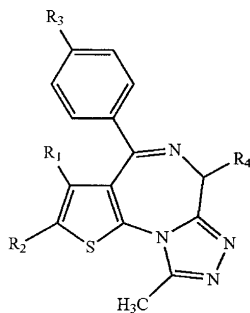
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는 환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법:

<화학식 1>



상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로겐 원자; 할로겐 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기 R<sub>6</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, m은 0-4의 정수이며, 상기 R<sub>6</sub>은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는 -NR<sub>7</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>이고, 상기 R<sub>7</sub>은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, n은 0-2의 정수이며, 상기 R<sub>8</sub>은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기 R<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sub>9</sub>, a는 1-4의 정수이며, R<sub>9</sub>는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sub>10</sub>이고, b는 1-4의 정수이며, 상기 R<sub>10</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치료 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물인 치료 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물; 및 약학적으로 허용가능한 중합

체를 포함하는 고형 분산물로서 형성되는 치료 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 치료 방법.

#### 청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 고형 분산물이 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도 (Tg) 변곡점을 나타내는 치료 방법.

#### 청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 중합체가 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트인 치료 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종이 MYD88 유전자, CD79B 유전자, CARD11 유전자 또는 야생형 TP53 유전자 중 하나 이상에서 수반되는 체세포 변이를 갖는 치료 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물이 MYD88 유전자, IRAK1 유전자, TLR6 유전자, IL6 유전자, STAT3 유전자 및 TNFRSF17 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하는 치료 방법.

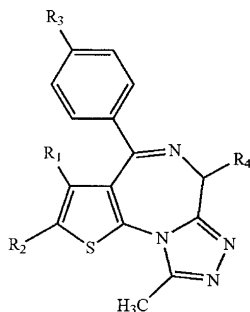
#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물이 NFκB 경로에 수반된 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하며, 상기 유전자는 IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3으로부터 선택되는 치료 방법.

#### 청구항 11

환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하며, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 및 약학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고형 분산물로서 형성되는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법:

<화학식 1>



상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로겐 원자; 할로겐 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기

$R_5$ 는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고,  $m$ 은 0-4의 정수이며, 상기  $R_6$ 은 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는  $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ 이고, 상기  $R_7$ 은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며,  $n$ 은 0-2의 정수이며, 상기  $R_8$ 은 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기  $R_4$ 는  $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ ,  $a$ 는 1-4의 정수이며,  $R_9$ 는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는  $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ 이고,  $b$ 는 1-4의 정수이며, 상기  $R_{10}$ 은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다.

## 청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치료 방법.

## 청구항 13

제12항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물인 치료 방법.

## 청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 분산물이 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 치료 방법.

## 청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 분산물이 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도 (Tg) 변곡점을 나타내는 치료 방법.

## 청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 중합체가 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트인 치료 방법.

## 청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물이 MYD88 유전자, IRAK1 유전자, TLR6 유전자, IL6 유전자, STAT3 유전자 및 TNFRSF17 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하는 치료 방법.

## 청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물이 NFκB 경로에 수반된 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하며, 상기 유전자가 IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3으로부터 선택되는 치료 방법.

## 청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는 치료 방법.

## 청구항 20

제19항에 있어서, 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종이 MYD88 유전자, CD79B 유전자, CARD11 유전자 또는 야생형 TP53 유전자 중 하나 이상에서 수반되는 체세포 변이를 갖는 치료 방법.

## 발명의 설명

## 기술 분야

### 관련 출원에 대한 교차-참조

본원은 2013년 8월 6일자로 출원된 미국 가출원 제61/862,752호, 2013년 8월 6일자로 출원된 미국 가출원 제 61/862,772호 및 2013년 11월 27일자로 출원된 미국 가출원 제61/909,703호를 우선권주장으로 하며, 이들 출원 각각은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

### 발명의 분야

본 개시내용은 치료 방법, 특히 포유동물에서 림프종의 치료 방법에 관한 것이다.

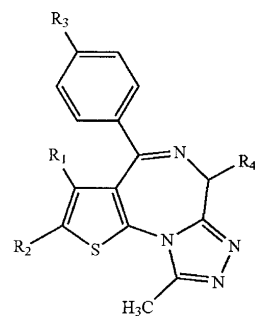
## 배경 기술

암 세포에서의 후성유전체 조절해제는 종양유전자 및 종양 억제제 유전자의 전사에 영향을 미친다. BET 브로모도메인 단백질은 염색질 변형을 인식하여 유전자 전사에 기여하는 후성 판독기로서 작용한다. BET 브로모도메인 억제제는 혈액학적 및 고체 종양에서의 유망한 사전-임상 활성을 나타내며, 현재 I기 연구 중에 있다. 작용의 기전 및 관련 영향받은 유전자는 충분히 특징화되지 않았으며, 확립된 반응 예측변인이 존재하지 않는다. 본 출원인은 림프종 세포주에서 BET 브로모도메인 OTX015의 활성을 나타냈다.

## 발명의 내용

일부 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법을 제공한다:

<화학식 1>



상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 할로젠 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로젠 원자; 할로젠 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기 R<sub>5</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, m은 0-4의 정수이며, 상기 R<sub>6</sub>는 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는 -NR<sub>7</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>이고, 상기 R<sub>7</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, n은 0-2의 정수이며, 상기 R<sub>8</sub>는 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기 R<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sub>9</sub>, a는 1-4의 정수이며, R<sub>9</sub>는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sub>10</sub>이고, b는 1-4의 정수이며, 상기 R<sub>10</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다.

[0010] 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물이다.

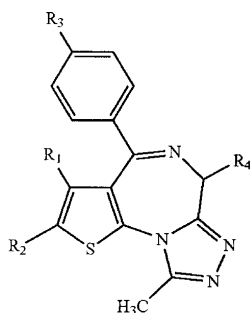
[0011] 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물; 및 약학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고형 분산물로서 형성된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도 (Tg) 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 속시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 속시네이트이다.

[0012] 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종은 MYD88 유전자, CD79B 유전자, CARD11 유전자 또는 야생형 TP53 유전자 중 하나 이상에서의 수반되는 변이를 갖는다.

[0013] 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 MYD88 유전자, IRAK1 유전자, TLR6 유전자, IL6 유전자, STAT3 유전자 및 TNFRSF17 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절한다. 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 NFκB 경로에 포함되는 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하며, 상기 유전자는 IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3으로부터 선택된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하며, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 및 약학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고형 분산물로서 형성되는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법을 제공한다:

[0015] <화학식 1>



[0016] [0017] 상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 할로젠 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로젠 원자; 할로젠 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기 R<sub>5</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, m은 0-4의 정수이며, 상기 R<sub>6</sub>은 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는 -NR<sub>7</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>이고, 상기 R<sub>7</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, n은 0-2의 정수이며, 상기 R<sub>8</sub>은 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기 R<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sub>9</sub>, a는 1-4의 정수이며, R<sub>9</sub>는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이

드록실기 에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는  $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ 이고, b는 1-4의 정수이며, 상기  $R_{10}$ 은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다.

[0018] 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도 ( $T_g$ ) 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트이다.

[0020] 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종은 MYD88 유전자, CD79B 유전자, CARD11 유전자 또는 야생형 TP53 유전자 중 하나 이상에서 수반되는 변이를 갖는다.

[0021] 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 MYD88 유전자, IRAK1 유전자, TLR6 유전자, IL6 유전자, STAT3 유전자 및 TNFRSF17 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절한다. 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 NFκB 경로에 수반된 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하며, 상기 유전자는 IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3으로부터 선택된다.

### 도면의 간단한 설명

[0022] 본 발명의 방법의 실시양태의 상기 개요뿐 아니라, 하기 상세한 설명은 예시의 실시양태의 첨부된 도면과 함께 숙독시 더 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 제시된 정확한 방식 및 수단으로 한정되지 않는 것으로 이해하여야 한다.

도면에서,

도 1A는 25% 화합물 (1-1) 및 유드라짓 L100-55를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1B는 50% 화합물 (1-1) 및 유드라짓 L100-55를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1C는 25% 화합물 (1-1) 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP)을 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1D는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1E는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA)를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1F는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP-VA를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1G는 25% 화합물 (1-1) 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1H는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M을 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도



시한다.

도 1I는 25% 화합물 (1-1) 및 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55)를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 1J는 50% 화합물 (1-1) 및 HMCP-HP55를 포함하는 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 용해 프로파일을 도시한다.

도 2A는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다.

도 2B는 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다.

도 2C는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고형 분산물을 포함하는 예시의 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다.

도 3은 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

도 4A는 주위 조건 하에서 평형화된 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고형 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한다

도 4B는 주위 조건 하에서 평형화된 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고형 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한다.

도 4C는 주위 조건 하에서 평형화된 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고형 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한다.

도 5는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP 또는 HPMCAS-M 및 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-MG의 고형 분산물에 대한 유리 전이 온도 (Tg) 대 상대 습도 (RH)의 플롯을 도시한다.

도 6은 75% 상대 습도 하에서 평형화된 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고형 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한다.

도 7A 및 7B는 25% 화합물 (1-1):PVP (흰색 원), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 삼각형) 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 역삼각형)로서 1 mg/kg 정맥내 투여 (검은색 사각형) 및 3 mg/kg 경구 투여 후 화합물 (1-1)에 대한 혈장 농도 대 시간 곡선을 도시한다. 삽도는 반로그 규모로 플롯한 동일한 데이터를 도시한다.

도 8A 및 8B는 25% 화합물 (1-1):PVP (흰색 원), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 삼각형) 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 역삼각형)로서 3 mg/kg 경구 투여 후 화합물 (1-1)에 대한 혈장 농도 대 시간 곡선을 도시한다. 삽도는 반로그 규모로 플롯한 동일한 데이터를 도시한다.

도 9는 안정성 테스트의 시간 0에서 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

도 10은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 1 개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

도 11은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 2 개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

도 12는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 3 개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

도 13은 종자 중심 B 세포-유사(GCB) 세포주 (1: DOHH2; 2: Karpas422; 3: SUDHL6) 및 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL) 세포주 (4: U2932; 및 5: TMD8)의 활성화된 B 세포-유사 (ABC) 타입에서의 화합물 (1-1)과 에버롤리무스, 레날리도마이드, 리톡시맵, 데시타빈 및 보리노스타트의 병용의 상가 및 상승 효과(Y축: 신뢰 구간 (CI) <0.3, 강한 상승작용; 0.3-0.9, 상승작용; 0.9-1.1 상가 효과)를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 주제는 대표적인 실시양태를 제시하는 첨부한 도면 및 실시예를 참조하여 하기에서 보다 명확하게 기

[0023]

재될 것이다. 그러나, 본 발명의 주제는 상이한 형태로 구체화될 수 있으며, 본원에 명시된 실시양태로 한정되지 않는 것으로 간주하여야 한다. 그보다는, 이들 실시양태는 당업자가 기재 및 가능케 하기 위하여 제공한다. 다른 의미로 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 주제가 관련되어 있는 당업계의 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 기타 문헌은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

- [0024] I. 정의:
- [0025] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬 기"는 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다.
- [0026] 용어 "치환된 알킬 기"는 탄화수소 주쇄의 수소 또는 하나 이상의 탄소를 치환하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다.
- [0027] 단독으로 또는 치환기, 예를 들면 " $C_{1-4}$ 알케닐(아릴)"의 일부로서 사용되는 간에 용어 "알케닐 기"는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분 불포화 분지형 또는 직쇄형 쇠 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하여 이중 결합은 모 알킬 분자의 각각의 2개의 이웃하는 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하여 유래하며, 라디칼은 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하여 유래한다. 원소는 시스 (Z) 또는 트랜스 (E) 형태에서 이중 결합 주위에서 배향될 수 있다. 통상의 알케닐 라디칼로는 에테닐, 프로페닐, 알릴(2-프로페닐), 부테닐 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 그의 예로는  $C_{1-4}$ 알케닐 또는  $C_{2-4}$ 알케닐 기를 들 수 있다.
- [0028] 용어 " $C_{(j-k)}$ " (여기서 j 및 k는 탄소 원자의 지정된 수를 지칭하는 정수임)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 시클로알킬 라디칼 또는, 알킬이 j 내지 k개(j 및 k 포함)의 탄소 원자를 함유하는 접두어 어근으로서 나타난 라디칼의 알킬 부분을 지칭한다. 예를 들면,  $C_{(1-4)}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 지칭한다.
- [0029] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들면 본 발명의 조성물에 함유된 것을 비롯한 화합물의 비교적 비독성 무기 및 유기 산 부가 염 또는 무기 또는 유기 염기 부가 염을 지칭한다.
- [0030] 용어 "키랄"은 당업계에 알려져 있으며, 거울상 파트너의 비-중첩성 성질을 갖는 분자를 지칭하는 한편, 용어 "아키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩 가능한 분자를 지칭한다. "프로키랄 분자"는 특정한 과정에서 키랄 분자로 전환될 가능성을 갖는 분자이다.
- [0031] 부호 "====="는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타내는데 사용된다.
- [0032] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "거울상이성질체" 및 거울상이성질체를 나타내는 구조식은 그의 광학 이성질체가 없는 "순수한" 거울상이성질체뿐 아니라 거울상이성질체 및, 거울상이성질체가 거울상이성질체 과잉으로, 예를 들면 적어도 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 거울상이성질체 과잉으로 존재하는 그의 광학적 이성질체의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0033] 본원에서 사용시 용어 "입체이성질체"는 모든 기하 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어졌다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 개시된 화합물의 형태 이성질체 및 회전이성질체도 또한 포함된다.
- [0034] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "입체선택성 합성"은 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 중에 또는 기존의 중심의 변환 중에 입체 이성질체의 부등의 혼합물을 형성하는 화학적 또는 효소 반응을 나타내며, 당업계에 공지되어 있다. 입체선택성 합성은 거울상선택성 및 부분입체선택성 변환 모두를 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Carreira, E. M. and Kvaerno, L., *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009]을 참조한다.
- [0035] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 본 발명의 조성물에 함유된 것을 비롯한, 화합물의 비교적 비-독성, 무기 및 유기 산 부가 염 또는 무기 또는 유기 염기 부가 염을 지칭한다.
- [0036] 용어 "분무 건조"는 공급 현탁액 또는 용액을 작은 액적으로 분무화시키고, 증발에 대한 강력한 구동력 (즉, 고온 건조 기체 또는 부분 진공 또는 그의 조합)이 존재하는 처리기 챔버내의 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는 것을 포함하는 과정을 지칭한다.
- [0037] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 예를 들면 연구자 또는 의사 또는 의료인이 의도하는 조직, 생물

계, 동물 또는 사람의 표적 생물학적 또는 의학적 반응을 규명하게 되는 본 발명의 티에노피라졸로디아자핀 또는 임의의 기타 약학적 활성제의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "유효량"은 정상의 생리학적 작용을 향상시키는데 효과적인 본 발명의 티에노트리아졸로디아자핀 또는 임의의 기타 약학적 활성제의 임의의 양을 지칭하는데 사용된다.

[0038] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료적 유효량"은 그러한 양의 티에노트리아졸로디아자핀 또는 기타 약학적 활성제를 받지 않은 해당 환자에 비하여 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 향상 또는, 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소를 초래하는 본 발명의 티에노트리아졸로디아자핀 또는 임의의 기타 약학적 활성제의 임의의 양을 지칭한다.

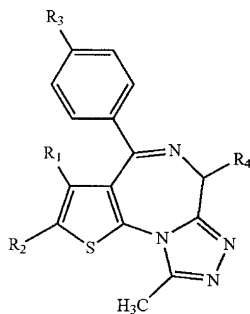
[0039] 본원을 통하여 및 하기의 청구범위에서, 문맥이 다른 의미를 요구하지 않는다면 용어 "포함하다" 또는 파생어, 예컨대 "포함하는" 또는 "포함한"은 임의의 기타 정수 또는 단계 또는, 정수 또는 단계의 군을 배제하지 않는 것을 제외하고, 언급된 정수 단계 또는 정수 또는 단계의 군의 포함을 시사하는 것으로 이해하여야 한다.

[0040] II. 사용 방법:

[0041] 본원에 기재된 본 발명은 림프종의 치료 방법을 제공한다. 상세한 설명은 다양한 부문에서의 개시내용을 명시한다: III. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물; IV. 제제; V. 투여 형태; VI. 투여량; VII. 제법; 및 VIII. 실시예. 당업자는 치료 방법의 다양한 실시양태 각각이 본원에 기재된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 제제, 투여 형태, 투여량 및 제법의 다양한 실시양태를 포함하는 것으로 이해할 것이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법을 제공한다:

[0043] <화학식 1>



[0044]

[0045] 상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로겐 원자; 할로겐 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기 R<sub>5</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, m은 0-4의 정수이며, 상기 R<sub>6</sub>은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는 -NR<sub>7</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>이고, 상기 R<sub>7</sub>은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, n은 0-2의 정수이며, 상기 R<sub>8</sub>은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기 R<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sub>9</sub>이고, a는 1-4의 정수이며, R<sub>9</sub>는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sub>10</sub>에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, b는 1-4의 정수이며, 상기 R<sub>10</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다.

[0046] 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트

리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물; 및 약학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고형 분산물로서 형성된다. 상기 고형 분산물의 다양한 실시양태는 본원에 기재되어 있으며, 이에 따라 사용될 수 있다.

[0048] 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도 (Tg) 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트이다.

[0049] 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종은 MYD88 유전자, CD79B 유전자, CARD11 유전자 또는 야생형 TP53 유전자 중 하나 이상에서 수반된 변이를 갖는다.

[0050] 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 MYD88 유전자, IRAK1 유전자, TLR6 유전자, IL6 유전자, STAT3 유전자 및 TNFRSF17 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절한다. 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 NFKB 경로에 수반된 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하며, 상기 유전자는 IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3으로부터 선택된다.

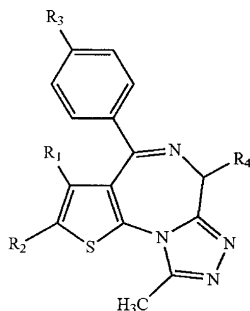
[0051] 포유동물의 암 치료 방법의 한 실시양태에서, 포유동물 암 세포의 유전자 발현 프로파일은 BCL2L1/BCLX1, BIRC5/수르비빈, ERCC1, TAF1A 및 BRD7 중 하나 이상에 대하여 음성이다.

[0052] 본 발명의 방법에서 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀과의 병용을 위한 라파마이신 (mTOR) 억제제의 적절한 포유동물 표적으로는 하기 표 A에 제시한 mTOR 억제제를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0053] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 및 BTK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2의 화합물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀과 병용하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 및 제2의 화합물을 동시에 투여할 수 있는 한편, 기타 실시양태에서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 제2의 화합물은 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 병용은 상승 효과를 생성한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 하기 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 약학적 허용량을 투여하는 단계를 포함하며, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 수화물 및 약학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고형 분산물로서 형성되는, 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료 방법을 제공한다:

[0055] <화학식 1>



[0056]

[0057] 상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로겐 원자; 할로겐 원자, 1-4의 탄소

수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐;  $-NR_5-(CH_2)_m-R_6$ , 상기  $R_5$ 는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고,  $m$ 은 0-4의 정수이며, 상기  $R_6$ 은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는  $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ 이고, 상기  $R_7$ 은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며,  $n$ 은 0-2의 정수이며, 상기  $R_8$ 은 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기  $R_4$ 는  $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ ,  $a$ 는 1-4의 정수이며,  $R_9$ 는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는  $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ 이고,  $b$ 는 1-4의 정수이며, 상기  $R_{10}$ 은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다. 상기 고형 분산물의 다양한 실시양태는 본원에 기재되어 있으며, 그에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다.

[0058]

일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물이다.

[0059]

일부 실시양태에서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도 ( $T_g$ ) 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트이다.

[0060]

일부 실시양태에서, 환자는 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종은 MYD88 유전자, CD79B 유전자, CARD11 유전자 또는 야생형 TP53 유전자 중 하나 이상에서 수반되는 변이를 갖는다.

[0061]

일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 MYD88 유전자, IRAK1 유전자, TLR6 유전자, IL6 유전자, STAT3 유전자 및 TNFRSF17 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절한다. 일부 실시양태에서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 NFκB 경로에 수반되는 하나 이상의 유전자의 발현을 하향 조절하며, 상기 유전자는 IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3으로부터 선택된다.

[0062]

포유동물의 암 치료 방법의 한 실시양태에서, 포유동물의 암 세포의 유전자 발현 프로파일은 BCL2L1/BCLX1, BIRC5/수르비빈, ERCC1, TAF1A 및 BRD7 중 하나 이상에 대하여 음성이다.

[0063]

본 발명의 방법에서 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀과의 병용을 위한 라파마이신 (mTOR) 억제제의 적절한 포유동물 표적으로는 하기 표 A에 제시된 mTOR 억제제를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

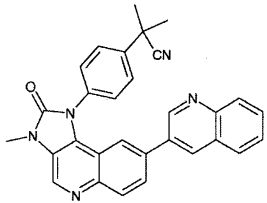
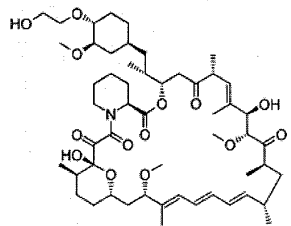
[0064]

일부 실시양태에서, mTOR 억제제 및 BTK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2의 화합물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀과 병용 투여된다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 및 제2의 화합물은 동시에 투여될 수 있는 한편, 다른 실시양태에서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 제2의 화합물은 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 병용은 상승 효과를 생성한다.

[0065]

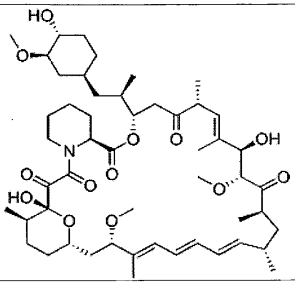
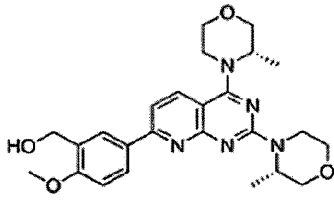
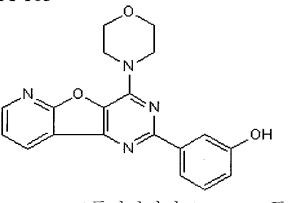
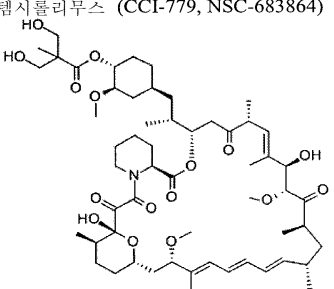
본원에 사용된 바와 같은 포유동물 대상체는 임의의 포유동물일 수 있다. 한 실시양태에서, 포유동물 대상체로는 사람; 비-사람 영장류; 설치류, 예컨대 마우스, 래트 또는 기니 피그; 가축, 예컨대 고양이 또는 개; 말, 소, 돼지, 양, 염소 또는 토끼를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 포유동물 대상체로는 새, 예컨대 오리, 거위, 닭 또는 칠면조를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 포유동물 대상체는 사람이다. 한 실시양태에서, 포유동물 대상체는 수컷 또는 암컷일 수 있으며, 임의의 연령일 수 있다.

<표 A>

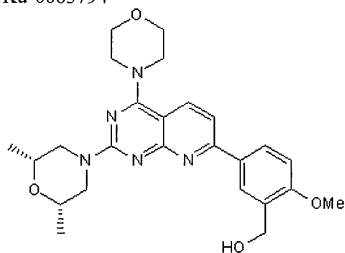
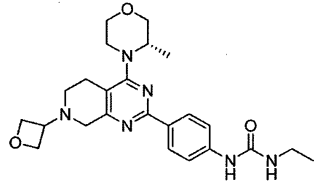
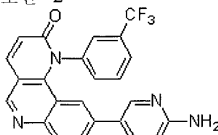
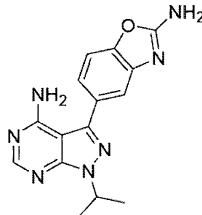
번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
1	<p>BEZ235 (NVP-BEZ235)</p> 	<p>BEZ235 (NVP-BEZ235)는 각각 4 nM, 5 nM, 7 nM 및 75 nM의 IC50으로 p110α, p110γ, p110δ 및 p110β의 2중 ATP-경쟁적 PI3K 및 mTOR 억제제이며, 또한 21 nM의 IC50으로 ATR을 억제함</p>	<p>Nature, 2012, 487(7408):505-9; Blood, 2011, 118(14), 3911-3921; Cancer Res, 2011, 71(15), 5067-5074.</p>
2	<p>에베롤리무스 (RAD001)</p> 	<p>에베롤리무스 (RAD001)는 1.6-2.4 nM의 IC50으로 FKBP12의 mTOR 억제제임</p>	<p>Cell, 2012, 149(3):656-70; Cancer Cell, 2012, 21(2), 155-167; Clin Cancer Res, 2013, 19(3):598-609.</p>
3	<p>라파마이신 (시롤리무스, AY22989, NSC226080)</p>	<p>라파마이신 (시롤리무스, AY-22989, WY-090217)은</p>	<p>Cancer Cell, 2011, 19(6), 792-</p>

[0066]



		~0.1 nM의 IC50으로 특이적 mTOR 억제제임	804;;Cancer Res, 2013, ;Cell Res, 2012, 22(6):1003-21.
4	AZD8055 	AZD8055는 0.8 nM의 IC50으로 mTOR의 신규한 ATP-경쟁적 억제제임	Autophagy, 2012, Am J Transplant, 2013, ;Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194
5	PI-103  3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀	PI-103은 각각 2 nM, 8 nM, 20 nM, 26 nM, 48 nM, 83 nM, 88 nM 및 150 nM의 IC50으로 DNA-PK, p110α, mTORC1, PI3KC2β, p110δ, mTORC2, p110β 및 p110γ의 유효한, ATP-경쟁적 PI3K 억제제임	Leukemia, 2013, 27(3):650-60;Leukemia, 2012, 26(5):927-33;Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194.
6	탐시롤리무스 (CCI-779, NSC-683864) 	탐시롤리무스 (CCI-779, 토리셀)는 1.76 μM의 IC50으로 특이적 mTOR 억제제임	Autophagy, 2011, 7(2), 176-187;Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012, 72(4), 343-351;PLoS One, 2013, 8(5):e62104.

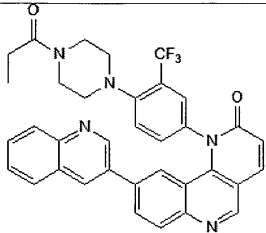
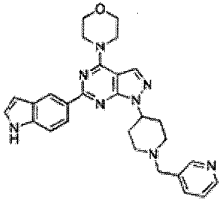
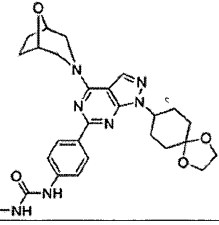
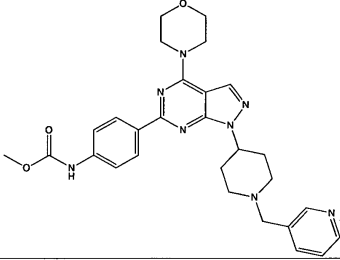
[0067]

7	<p>KU-0063794</p>  <p>rel-5-[2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]-4-(4-모르폴리닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시벤젠메탄올</p>	<p>KU-0063794는 IC<sub>50</sub> ~10 nM으로 mTORC1 및 mTORC2 모두에 대한 유효하며, 매우 특이적인 mTOR 억제제임</p>	<p>Cell Stem Cell, 2012, 10(2):210-7;Circ Res, 2010, 107(10), 1265-1274;J Immunol, 2013, 190(7), 3246-55.</p>
8	<p>GDC-0349</p> 	<p>GDC-0349는 3.8 nM의 K<sub>i</sub>로 mTOR의 유효하며, 선택적인 ATP-경쟁적 억제제임</p>	
9	<p>토린 2</p>  <p>9-(6-아미노-3-피리디닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤조[h]-1,6-나프티리딘-2(1H)온</p>	<p>토린 2는 0.25 nM의 IC<sub>50</sub>으로 매우 유효한 선택적 mTOR 억제제이며, 또한 각각 28 nM, 35 nM 및 118 nM의 EC<sub>50</sub>으로 ATM/ATR/DNA-PK에 대한 유효한 세포성 활성을 나타냄</p>	
10	<p>INK 128 (MLN-0128)</p> 	<p>INK 128은 1 nM의 IC<sub>50</sub>으로 유효한 선택적 mTOR 억제제임</p>	
11	<p>AZD2014</p>	<p>AZD2014는 잠재적 항종양 활성을 갖는 신규한</p>	



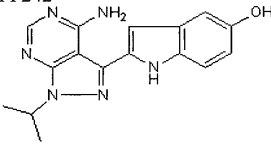
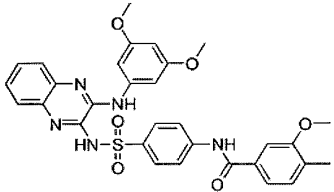
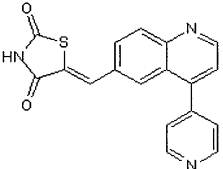
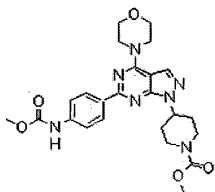
	<chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	2중 mTORC1 및 mTORC2 억제제임	
12	NVP-BGT226(BGT226) <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	NVP-BGT226은 1 nM의 IC50으로 신규한 2중 PI3K/mTOR 억제제임	
13	PF-04691502 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	PF-04691502는 1.8 nM/2.1 nM/1.6 nM/1.9 nM 및 16 nM의 Ki로 PI3K( $\alpha/\beta/\delta/\gamma$ )/mTOR의 ATP-경쟁적, 선택적 억제제이며, 또한 7.5 nM/3.8 nM의 IC50으로 T308/S473에 대한 Akt 인산화를 억제함	
14	CH5132799 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	CH5132799는 14 nM의 IC50으로 특히 PI3K $\alpha$ 에 대한 강한 억제 활성을 나타내며, 또한 1.6 $\mu$ M의 IC50으로 mTOR을 억제함	
15	GDC-0980 (RG7422) <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	GDC-0980 (RG7422)은 5 nM, 27 nM, 7 nM 및 14 nM의 IC50으로 PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$ 및 PI3K $\gamma$ 의 유효한 선택적 억제제이며, 또한 17 nM의 Ki로 mTOR 억제제임	
16	토린 1 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	토린 1은 2-10 nM의 IC50으로 mTOR의 유효한	

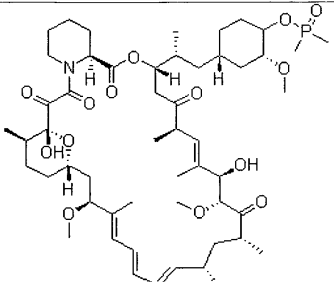
[0069]

	 <p>1-[4-[4-(1-옥소프로필)-1-피페라지닐]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-9-(3-퀴놀리닐)-벤조[h]-1,6-나프티리딘-2(1H)-온</p>	억제제임	
17	<p>WAY-600</p> 	WAY-600은 9 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 mTOR의 유효한, ATP-경쟁적 및 선택적 억제제임	
18	<p>WYE-125132(WYE-132)</p> 	WYE-125132는 0.19 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 매우 유효한, ATP-경쟁적 및 특이적 mTOR 억제제임	
19	<p>WYE-687</p> 	WYE-687은 7 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 mTOR의 ATP-경쟁적 및 선택적 억제제임	
20	<p>GSK2126458(GSK458)</p>	GSK2126458은 각각 0.019 nM, 0.13 nM, 0.024 nM,	

[0070]

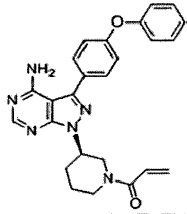
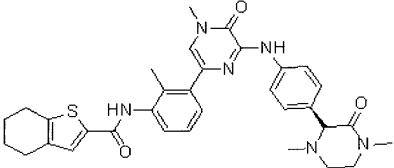
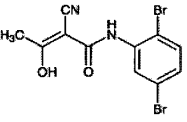
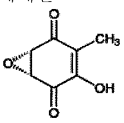


25	<p>PP242</p>  <p>2-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-3-일]-1H-인돌-5-올</p>	PP242는 8 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 선택적 mTOR 억제제임	Autophagy, 2012, 8(6), 903-914
26	<p>XL765(SAR245409)</p> 	XL765는 각각 157 nM, 39 nM, 113 nM, 9 nM 및 43 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 mTOR, p110α, p110β, p110γ 및 p110δ에 대한 mTOR/PI3k의 2중 억제제임	Endocrinology, 2013, 154(3):1247-59
27	<p>GSK1059615</p>  <p>5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리넨다온</p>	GSK1059615는 각각 0.4 nM, 0.6 nM, 2 nM, 5 nM 및 12 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, PI3Kγ 및 mTOR의 신규한 2중 억제제임	Nature, 2012, 486(7404), 532-536
28	<p>WYE-354</p> 	WYE-354는 5 nM의 IC <sub>50</sub> 으로 mTOR의 유효한, 특이적 및 ATP-경쟁적 억제제임	Mol Cancer Res, 2012, 10(6), 821-833.
29	<p>테포롤리무스 (리다포롤리무스, MK-8669)</p>	테포롤리무스 (리다포롤리무스; AP23573; MK-8669; 42-(디메틸포스포네이트) 라파마이신; 리다포롤리무스)	Mol Genet Meta, 2010, 100(4), 309-315.

	<p>스)는 0.2 nM의 IC<sub>50</sub>으로 선택적 mTOR 억제제임</p>	
---	--	--

본 발명의 방법에서 화학식 1의 티에노피라졸로디아자핀과 병용에 사용하기 위한 적절한 브루톤 티로신 키나제 (BKT) 억제제는 하기 표 B에 제시된 BKT 억제제를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

<표 B>

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
<p>PCI-32765 (이브루티닙)</p> 	<p><b>PCI-32765</b> (이브루티닙)는 <b>0.5 nM</b>의 <b>IC50</b>으로 유효한, 매우 선택적인 <b>Btk</b> 억제제임</p>	<p>Cancer Cell, 2012, 22(5):656-67. Blood, 2012, 120(19), 3978-3985; Cell Signal, 2013, 25(1):106-12.</p>
<p>GDC-0834</p> 	<p>GDC-0834는 5.9 nM의 IC50으로 신규한 유효한, 선택적 BTK 억제제임</p>	
<p>LFM-A13</p> 	<p>브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제 IC50= 2.5 μM. JAK-1, JAK-2, JAK-3, SYK, HCK, EGFR 키나제, IR 키나제에 대한 IC50 모두 &gt;300 μM</p>	
<p>테레산</p>  <p>(1R,6S)-3-히드록시-4-메틸-7-옥사비시클로 [4.1.0]헵트-3-엔-2,5-디온</p>	<p>브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 선택적 억제제는 BTK의 촉매 활성뿐 아니라, 무상해 세포에서 및 무-세포계에서 PKC의 활성화에 영향을 미치지 않으면서 BTK 및 PKCβII 사이의 상호작용을 억제함. 테레산은 Lyn, Syk, PKA, 카제인 키나제 I, ERK1, ERK2 및 p38 키나제의 활성화에 대한 영향이 거의 없거나 또는 전혀 없음. 세포성 신호에서 BTK의 역할의 연구에서 유용한 도구임</p>	

[0075]

[0076]

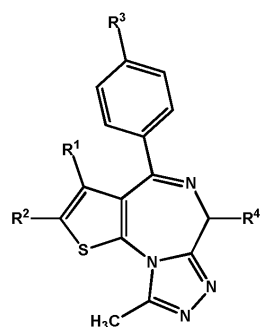
[0077]

III. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:

한 실시양태에서, 본 발명의 제제에 사용되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 하기 화학식 1로 표시되고, 그의 임의의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세메이트, 수화물, 용매화물, 대사물 및 다형태를 포함한다:

[0078]

<화학식 1>



[0079]

[0080]

상기 R<sub>1</sub>은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub>는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 할로젠 원자 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, 상기 R<sub>3</sub>는 할로젠 원자; 할로젠 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노에 의하여 임의로 치환된 페닐; -NR<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>, 상기 R<sub>5</sub>는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, m은 0-4의 정수이며, 상기 R<sub>6</sub>은 할로젠 원자에 의하여 임의

로 치환된 페닐 또는 피리딜임; 또는  $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ 이고, 상기  $R_7$ 은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며,  $n$ 은 0-2의 정수이며, 상기  $R_8$ 은 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 상기  $R_4$ 는  $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ ,  $a$ 는 1-4의 정수이며,  $R_9$ 는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기에 의하여 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임, 또는  $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ 이고,  $b$ 는 1-4의 정수이며, 상기  $R_{10}$ 은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다.

[0081]

한 실시양태에서, 적절한 알킬 기로는 1 개의 탄소 원자 내지 4개의 탄소 원자를 포함한 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 적절한 알킬 기로는 1개의 탄소 원자 내지 3개의 탄소 원자를 포함한 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 적절한 알킬 기로는 1개의 탄소 원자 내지 2개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 예시의 알킬 라디칼로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필,  $n$ -부틸, 이소부틸,  $sec$ -부틸,  $tert$ -부틸을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 예시의 알킬 기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필 및 2-메틸-2-프로필을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0082]

일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물 및 이의 동위원소-표지된 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로는 무기 산으로 형성된 산 부가 염을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약학적으로 허용가능한 무기 산 부가 염으로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산의 염을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로는 유기 산으로 형성된 산 부가 염을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약학적으로 허용가능한 유기 산 부가 염으로는 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 말레산, 숙신산, 캄포르황산, 이소티온산, 무스산, 젠티스산, 이소니코틴산, 사카르산, 글루쿠론산, 푸로산, 글루탐산, 아스코르브산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 판토텐산, 스테아르산, 술폰산, 알긴산, 갈락투론산 및 아릴술폰산, 예를 들면 벤젠술폰산 및 4-메틸 벤젠술폰산의 염을 들 수 있다.

[0083]

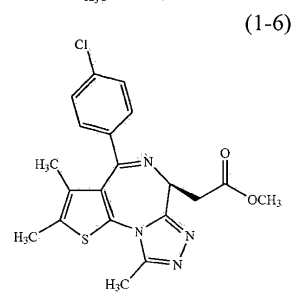
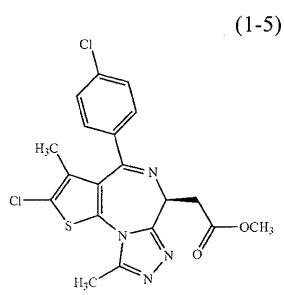
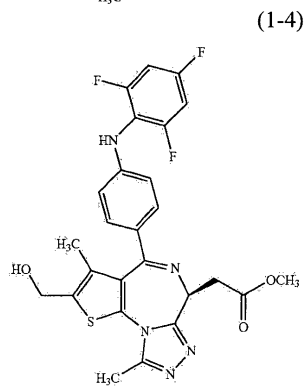
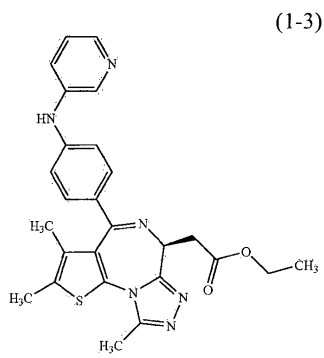
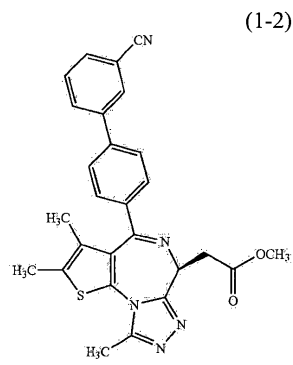
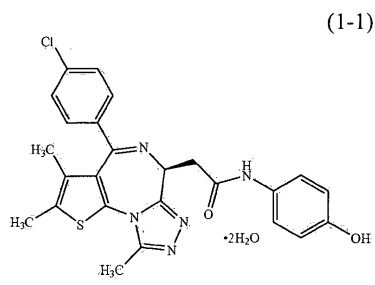
화학식 1의 대표적인 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 하기 표 C에 제시되어 있는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1) 내지 (1-18)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

[0084]

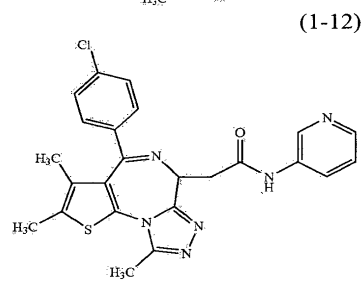
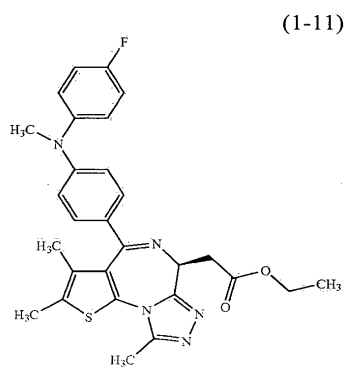
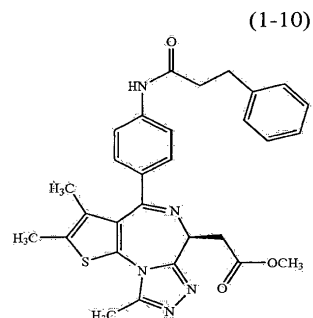
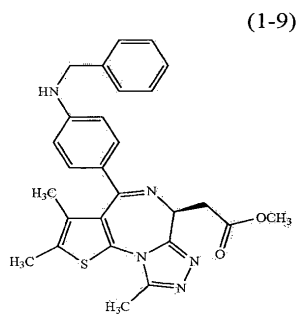
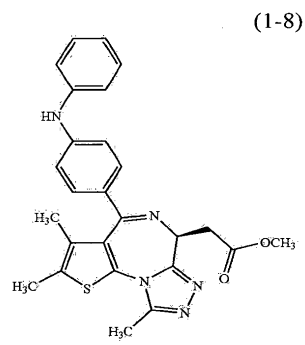
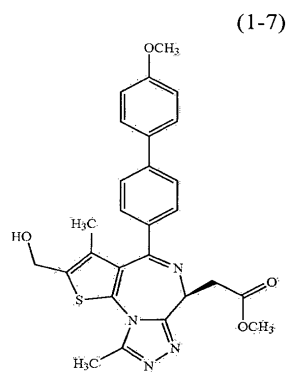
하기 표 C의 화합물 (1-1)은 본원에서 OTX-015 또는 Y-803으로서 지칭될 것이다.

[0085]

<표 C>

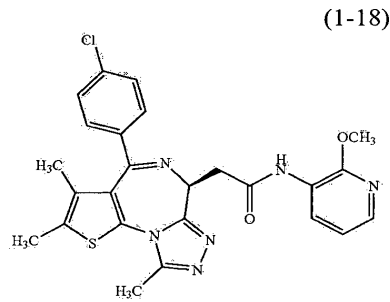
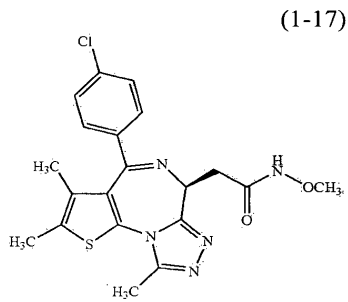
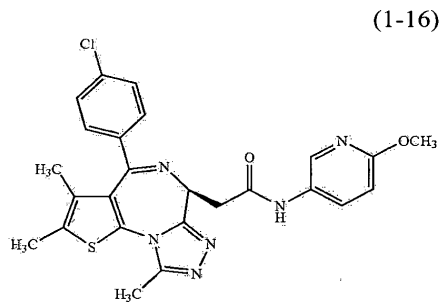
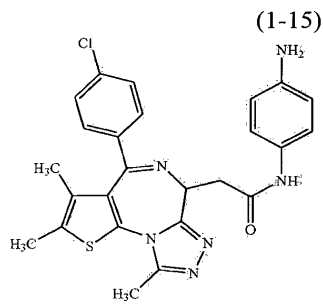
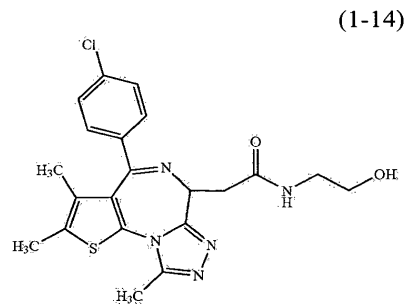
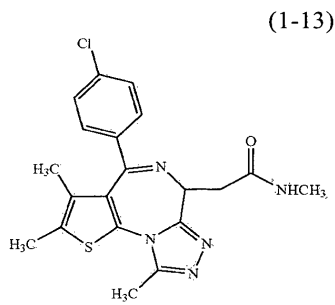


[0086]



[0087]





[0088]

[0089]

일부 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트를 들 수 있다.

[0090]

일부 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물을 들 수 있다.

[0091]

일부 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드를 들 수 있다.

[0092]

IV. 제제:

[0093]

화학식 1의 화합물은 일반적으로 화합물의 사실상 수불용성 성질에 관하여 비-통상적인 투여 형태의 개발을 필요로 하는, 특히 약물 생체이용률 및 환자간 및 환자내 투여 반응에서의 변동성의 문제점을 비롯한 생약학 조성물의 투여 및 제조와 관련된 매우 특정한 곤란점을 나타낸다.

[0094]

종래에는, 화학식 1의 화합물이 궤양대장염 및 크론병 등의 염증성 장 질환의 치료를 위하여 하부 장에서 약학적 성분을 선택적으로 방출하는 경구 제제를 제공하기 위하여 담체인 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라트 RS, 롬 제조)와의 고형 분산물로서 제제화될 수 있는 것으로 밝혀졌다(US 특허 출원 20090012064 A1, 2009년 1월 8일 공개). 동물 시험을 비롯한 다양한 실험에 의하여, 염증성 장 질환에서 병변에서의 염증성 병변에서의 약물 방출 및 그의 직접적인 작용은 위장관

으로부터의 순환으로 약물의 흡수보다 더 중요한 것으로 밝혀졌다.

[0095] 이제, 놀랍게도, 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체 이성질체 및 그의 동위원소-표지된 형태가 약학적으로 허용가능한 중합체와의 고휘 분산물로서 제제화되어 염증성 장 질환을 제외한 질환의 치료를 위하여 위장관으로부터 순환으로 약학적 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구 제제를 제공한다는 것을 발견하였다. 개 및 사람 모두에서의 연구는 염증성 장 질환의 치료를 위하여 이전에 개발된 유드라짓 고휘 분산물 제제와 비교한 이들 고휘 분산물의 높은 경구 생체이용율을 갖는다.

[0096] 고휘 분산물은 불량한 수용성 약물의 경구 생체이용율을 개선시키고자 하는 전략을 갖는다.

[0097] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "고형 분산물"은 2종 이상의 상이한 성분, 일반적으로 친수성 담체 및 소수성 약물인 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 생성물의 군을 지칭한다. 분산물 중의 약물의 분자 배열을 기준으로 하여 고휘 분산물의 6종의 상이한 유형을 구분할 수 있다. 통상적으로, 고휘 분산물은 단순 공용 혼합물, 고체 용액, 유리 용액 및 현탁액 및, 결정질 담체 중의 비정질 침전으로 분류된다. 게다가, 예를 들면 동일한 샘플 중에서 일부 분자는 클러스터 중에 존재할 수 있는 한편, 일부는 분자적으로 분산되는 특정 조합을 접할 수 있다.

[0098] 한 실시양태에서, 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 입자(클러스터) 중에서 분자적으로 분산될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 결정질 입자로서 분산될 수 있다. 한 실시양태에서, 담체는 결정질일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 담체는 비정질일 수 있다.

[0099] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 그의 동위원소-표지된 형태; 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고휘 분산물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(또한 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS로 지칭함)이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 중 적어도 일부의 부분은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고휘 분산물은 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다. 일부 실시양태에서, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 9% 아세틸/11% 숙시노일을 갖는 M 등급(예, 5 μm의 평균 입자 크기(즉, HPMCAS-MF, 미세 분말 등급)를 갖거나 또는 1 mm의 평균 입자 크기(즉, HPMCAS-MG, 과립 등급)를 갖는 HPMCAS), 12% 아세틸/6% 숙시노일을 갖는 H 등급(예, 5 μm의 평균 입자 크기(즉, HPMCAS-HF, 미세 분말 등급)를 갖거나 또는 1 mm의 평균 입자 크기(즉, HPMCAS-HG, 과립 등급)를 갖는 HPMCAS) 및 8% 아세틸/15% 숙시노일을 갖는 L 등급(예, 5 μm의 평균 입자 크기(즉, HPMCAS-LF, 미세 분말 등급)를 갖거나 또는 1 mm의 평균 입자 크기(즉, HPMCAS-LG, 과립 등급)를 갖는 HPMCAS)를 포함할 수 있다.

[0100] 한 실시양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 중합체 중의 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 그의 동위원소-표지된 형태의 고휘 분산물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈(또한 포비돈 또는 PVP로 지칭함)이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 약 185℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고휘 분산물은 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시킨다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 화학식 1의 결정

질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약  $21^{\circ}$   $2\theta$ 에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다. 일부 실시양태에서, 폴리비닐 피롤리돈은 약 2,500(콜리돈<sup>®</sup> 12 PF, 2,000 내지 3,000 사이의 중량-평균 분자량), 약 9,000(콜리돈<sup>®</sup> 17 PF, 7,000 내지 11,000 사이의 중량-평균 분자량), 약 25,000(콜리돈<sup>®</sup> 25, 28,000 내지 34,000 사이의 중량-평균 분자량), 약 50,000(콜리돈<sup>®</sup> 30, 44,000 내지 54,000 사이의 중량-평균 분자량) 및 약 1,250,000(콜리돈<sup>®</sup> 90 또는 콜리돈<sup>®</sup> 90F, 1,000,000 내지 1,500,000 사이의 중량-평균 분자량)의 분자량을 가질 수 있다.

[0101]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는  $130^{\circ}\text{C}$  내지  $140^{\circ}\text{C}$  사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는  $135^{\circ}\text{C}$ 에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물을  $40^{\circ}\text{C}$ 에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약  $21^{\circ}$   $2\theta$ 에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0102]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위내이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는  $175^{\circ}\text{C}$  내지 약  $185^{\circ}\text{C}$  사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약  $179^{\circ}\text{C}$ 에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물을  $40^{\circ}\text{C}$ 에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약  $21^{\circ}$   $2\theta$ 에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0103]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위내이다.

[0104]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위내이다.

[0105]

일부 실시양태에서, 고형 분산물을 포함하는 약학적 조성물은 분무 건조에 의하여 생성된다.

[0106]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 분무 건조된 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적

로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1) 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위내이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 135℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고휘 분산물을 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0107]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 분무 건조된 고휘 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1) 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위내이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고휘 분산물을 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0108]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 분무 건조된 고휘 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1) 대 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃ 사이에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고휘 분산물을 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 135℃에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0109]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 분무 건조된 고휘 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1) 대 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고휘 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃ 사이에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고휘 분산물을 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 고휘 분산물은 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0110]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는



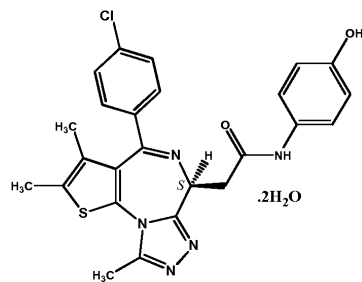
그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 분무 건조된 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0111]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 분무 건조된 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0112]

한 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 2-[(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에놀[3,2-f]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물, 화합물 (1-1) 또는 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



(1-1)

[0113]

[0114]

한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고형 분산물은 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 135℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물을 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0115]

또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 화합물 (1-1) 또는 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태; 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 및 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고형 분산물은 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물을 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0116]

한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 비정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태; 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고형 분산물을 통하여 균

질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고형 분산물은 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물은 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0117] 한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 비정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위 원소-표지된 형태; 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 및 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부 부분은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물을 통하여 균질하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고형 분산물은 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대한 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃ 사이에서 발생한다. 기타 상기 실시양태에서, 단일 Tg는 약 189℃에서 발생한다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물은 40℃에서 1개월 이상 동안 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본원의 경우 "실질적으로 없다"는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2θ에서 비정질 할로 위에서 회절선의 부재를 의미한다.

[0118] 한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 결정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위 원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 갖는다. 한 실시양태에서, 고형 분산물은 분무 건조된다.

[0119] 한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 결정질 형태 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위 원소-표지된 형태 및 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 및 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 고형 분산물은 분무 건조된다.

[0120] 본원에 기재된 본 발명의 고형 분산물은 경구 투여시 특히 이로운 성질을 나타낸다. 고형 분산물의 이로운 성질의 예로는 동물 또는 사람에서의 표준 생체이용률 시험에서 투여시 일정하고 높은 레벨의 생체이용률을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 고형 분산물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 중합체 및 첨가제를 포함하는 고형 분산물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 약물은 물 및 대부분의 수성 매체 중에서의 용해도가 무시할 정도이어서, 고형 분산물은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 첨가제와 단순 혼합하여 얻을 수 없는 혈류로의 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 흡수를 달성할 수 있다. 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 생체이용률은 각종 시험관내 및/또는 생체내 연구를 사용하여 측정될 수 있다. 생체내 연구는 예를 들면 래트, 개 또는 사람을 사용하여 수행될 수 있다.

[0121] 생체이용률은 가로축(X축)을 따른 시간에 대한 세로축(Y축)을 따른 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 혈청 또는 혈장 농도를 플롯하여 얻은 곡선 아래 면적(AUC) 값에 의하여 측정될 수 있다. 그 후, 고형 분산물로부터 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값을 중합체가 없는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 등가의 농도의 AUC 값과 비교한다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 개에게 경구 투여시 적어도 0.4 배, 0.5 배, 0.6 배, 0.8 배, 1.0 배로부터 선택된 곡선 아래 면적(AUC) 값을 제공하며, 해당 AUC 값은 개에게 정맥내 투여한 등가량의 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 대조용 조성물에 의하여 제공된다.

- [0122] 생체이용률은 위 환경 및 장 환경의 pH값을 모사하는 시험관내 시험에 의하여 측정될 수 있다. 측정은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 고형 분산물을 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 테스트 매체 중에 현탁시켜 생성될 수 있으며, 그 후 대조용 시험관내 테스트 매체 중에서 5.0 내지 7.0의 pH로 조절된다. 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 pH 조절 후 처음 2 시간 동안 임의의 시간에서 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 고형 분산물은 중합체가 없는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도에 비하여 적어도 5배 초과, 적어도 6배 초과, 적어도 7배 초과, 적어도 8배 초과, 적어도 9배 초과 또는 적어도 10배 초과로부터 선택된, 5.0 내지 7.0 사이의 pH에서 수성 시험관내 테스트 매체 중에서 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도를 제공한다.
- [0123] 기타 실시양태에서, 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 테스트 매체 중에 배치된 고형 분산물로부터 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 중합체가 없는 화학식 1의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%; 적어도 80% 더 높다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물의 중합체는 PVP이다.
- [0124] 기타 실시양태에서, 고형 분산물로부터 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 테스트 매체 중에 배치된, 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및, 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 중합체의 고형 분산물로부터 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도에 비하여 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%; 적어도 80% 더 높다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 일부 상기 실시양태에서, 고형 분산물의 중합체는 PVP이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고형 분산물은 시간 경과에 따른 습도 및 온도에 노출시 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 재결정화에 대한 안정성을 나타낸다. 한 실시양태에서, 비정질 상태를 유지하는 화학식 1의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 및 적어도 99%로부터 선택된다.
- [0126] V. 투여 형태:
- [0127] 본 발명의 고형 분산물과 함께 사용될 수 있는 적절한 투여 형태로는 캡슐, 정제, 미니-정제, 비드, 비드렛, 펠릿, 과립, 과립화물 및 분말을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 적절한 투여 형태는 예를 들면 장용피를 사용하여 코팅될 수 있다. 적절한 코팅은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체 또는 하이드록실프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 예를 들면 동일한 샘플 중에서 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀의 일부 분자는 클러스터 내에 존재할 수 있으며, 일부는 담체와 함께 분자적으로 분산되는 특정 조합을 접할 수 있다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 본 발명의 고형 분산물은 정제, 캡슐 또는 캡슐로서 제제화될 수 있다. 하나의 일부 실시양태에서, 본 발명의 고형 분산물은 미니-정제 또는 입에 부어 먹는 과립 또는 구성(constitution)용 경구 분말로서 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고형 분산물은 기타 부형제(예, 재결정화/침전 억제 중합체, 미각-차폐 성분 등)와 조합된 적절한 희석제 중에 분산되어 사용 준비가 된 제제를 산출한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고형 분산물은 소아과 치료를 위하여 제제화될 수 있다.
- [0129] 한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 각종 실시양태에 의하여 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체 또는 이의 동위원소-표지된 형태; 및 중합체 담체를 포함하는 고형 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 분해제, 윤활제, 활택제, 결합제 및 충전제 등의 첨가제 1종 이상을 더 포함한다.
- [0130] 약학적 조성물과 함께 사용하기 위한 적절한 약학적으로 허용가능한 윤활제 및 약학적으로 허용가능한 활택제의 예로는 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 전분, 탈크, 3염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알

루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말화 셀룰로오스, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산, 수소화 피마자유, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0131] 약학적 조성물과 함께 사용하기에 적절한 약학적으로 허용가능한 결합제의 예로는 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예를 들면 미정질 셀룰로오스(예, 에프엠씨(FMC)로부터의 아비셀(AVICEL) PH), 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 및 하이드록실프로필메틸셀룰로오스(HPMC, 예를 들면 다우 케미칼(Dow Chemical)로부터의 메토셀(METHOCEL); 수크로스, 텍스트로스, 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0132] 약학적 조성물과 함께 사용하기에 적절한 약학적으로 허용가능한 충전제 및 약학적으로 허용가능한 희석제의 예로는 컨펙서너스 슈가, 콤프레서블 슈가, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미정질 셀룰로오스(MCC), 분말화 셀룰로오스, 소르비톨, 수크로스 및 탈크를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0133] 일부 실시양태에서, 부형제는 약학적 조성물에서 1 초과의 기능을 수행할 수 있다. 예를 들면, 충전제 또는 결합제도 또한 봉해제, 활택제, 부착방지제, 윤활제, 감미제 등일 수 있다.

[0134] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 첨가제 또는 성분, 예컨대 산화방지제(예, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT),  $\alpha$ -토코페롤, 프로필 갈레이트 및 푸마르산), 향균제, 효소 억제제, 안정화제(예, 말론산) 및/또는 보존제를 더 포함할 수 있다.

[0135] 일반적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 임의의 적절한 고체 투여 형태로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고형 분산물은 투여용 단위 투여 형태로, 예를 들면 캡슐 또는 정제 또는 다중-입자제, 예컨대 과립 또는 과립화물 또는 분말로서 배합된다.

[0136] 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 고형 분산물의 다양한 실시양태에 의한 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)의 고형 분산물을 포함하며, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고형 분산물 중에서 비정질이며, 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS); 45-50 중량%의 락토스 일수화물; 35-40 중량%의 미정질 셀룰로오스; 4-6 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨; 0.8-1.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 갖는다.

[0137] VI. 투여량:

[0138] 한 실시양태에서, 본 발명은 임의의 적절한 고체 투여 형태로 제제화될 수 있는 약학적 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 의한 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 실시양태 중 하나 이상을 약 10 mg 내지 약 100 mg의 투여량으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 실시양태 중 하나 이상을 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 95 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 85 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 75 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 65 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 45 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 35 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg 및 약 10 mg 내지 약 15 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 실시양태 중 하나 이상을 약 10 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 포함한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 실시양태 중 하나 이상을 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 주 1회, 닷새 걸러 1일 1회, 나흘 걸러 1일 1회, 사흘 걸러 1일 1회, 이틀 걸러 1일 1회, 하루 걸러 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태로 투여되는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 임의의 상기 투여량 또는 투여 형태는 주기적으로 감소될 수 있거나 또는 주기적으로 증가될 수 있다.

[0140] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 화합물 (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-



5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17) 및 (1-18)로 이루어진 군으로부터 선택된 티에노트리아졸로디아제핀을 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 주 1회, 닷새 걸러 1일 1회, 나흘 걸러 1일 1회, 사흘 걸러 1일 1회, 이틀 걸러 1일 1회, 하루 걸러 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태로 투여되는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 임의의 상기 투여량 또는 투여 형태는 주기적으로 감소될 수 있거나 또는 주기적으로 증가될 수 있다.

[0141] 상기 단위 투여 형태는 요법의 특정한 목적, 요법의 단계 등에 의존하여 1일 1 내지 5회 투여에 적절하다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 적어도 2일 연속 동안 1일 1회 이상으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 격일로 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 적어도 1주당 동일하거나 및/또는 동일하지 않은 투여량으로 분할하여 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 주 1회, 1주당 격일로 3회 및/또는 6회 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 격일로, 이틀 걸러, 사흘 걸러, 나흘 걸러, 닷새 걸러 및/또는 매주 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 1개월당 2회 이상의 동일하게 또는 동일하지 않은 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.

[0142] 예를 들면 캡슐, 정제, 미니-정제, 비드, 비드렛, 펠릿, 과립, 과립화물 또는 분말에 사용된 투여 형태는 예를 들면 장용피를 사용하여 코팅될 수 있다. 적절한 코팅은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체 또는 하이드록실프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0143] VII. 제법:

[0144] 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0286127에 또는 본원에 기재된 절차에 의하여 유리 염기로서 또는 산 부가 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 개개의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체발생 중심을 함유하는 시판 중인 출발 물질로부터 또는 라세미 혼합물의 제조에 이어서 당업자에게 공지된 분해 방법에 의하여 합성적으로 생성될 수 있다.

[0145] 일부 실시양태에서, 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀의 제제를 위한 다양한 실시양태 중 하나 이상은 용매 증발 방법에 의하여 생성된다. 한 실시양태에서, 용매 증발 방법은 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 가용화를 포함하며, 휘발성 용매 중의 담체는 차후에 증발된다. 한 실시양태에서, 휘발성 용매는 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 부형제로는 점착방지제, 불활성 충전제, 계면활성제, 습윤화제, pH 변형제 및 첨가제를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 부형제는 휘발성 용매 중에 용해되거나 또는 현탁 또는 팽윤된 상태로 존재할 수 있다.

[0146] 한 실시양태에서, 본 발명에 의한 고형 분산물의 제조는 휘발성 용매 중에 현탁된 부형제 하나 이상을 건조시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 건조는 진공 건조, 저온에서의 휘발성 용매의 느린 증발, 회전 증발기의 사용, 분무-건조, 분무 과립화, 동결-건조 또는 초임계 유체의 사용을 들 수 있다.

[0147] 한 실시양태에서, 조성물의 현탁액 또는 용액의 작은 액적으로서의 분무화에 이어서 제제로부터 신속한 용매 제거를 포함하는 화학식 1에 의한 티에노트리아졸로디아제핀 조성물용 제제의 분무 건조 제조를 사용한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 의한 제제의 제조는 용매 중의 조성물의 용액 또는 현탁액을 적절한 화학적 및/또는 물리적 불활성 충전제, 예컨대 락토스 또는 만니톨에 분무시키는 분무 과립화를 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물의 용액 또는 현탁액의 분무 과립화는 2-방향 또는 3-방향 노즐에 의하여 달성된다.

[0148] 본 발명은 하기의 비제한적인 실시예에서 예시된다.

[0149] VIII. 실시예:

[0150] 실시예 1: 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 시험관내 스크리닝

[0151] 화합물 (1-1) 및, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M), 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55), 폴리

비닐피롤리돈(PVP), PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA) 및 유드라짓 L100-55를 비롯한 5종의 중합체 중 하나를 각각의 중합체에 대하여 25% 및 50%의 화합물 (1-1) 로딩 물다에서 사용하여 10종의 고형 분산물을 생성하였다. 고형 분산물을 용매 증발 방법에 의하여 분무-건조를 사용한 후 저온 대류 오븐내에서의 2차 건조에 의하여 생성하였다. 각각의 고형 분산물의 성능은 시간 경과에 대하여 약물의 총량 및 용액 중에 존재하는 유리 약물의 양 둘다를 측정하는 비-싱크(sink) 용해 성능 테스트에 의하여 평가하였다. 비-싱크 용해는 저 가용성 화합물에 대한 생체내 상황을 가장 잘 나타내므로 선택하였다. 이 테스트는 생체내 조건을 모사하는 테스트 매체에 분산물을 투입한 후 약 30 내지 40 분에서 위 pH(0.1 N NaCl, pH 1.0)로부터 장 pH(FaSSSIF, pH 6.5)로 분산물의 "위 전달"을 포함하였다. [FaSSSIF는 3 mM 나트륨 타우로콜레이트, 0.75 mM 레시틴, 0.174 g NaOH 펠릿, 1.977 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 3.093 g NaCl 및 정제수 qs 500 mL로 이루어진 단식된 상태의 모사한 장 유체이다]. 용해된 약물의 양은 고-성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법 및 아질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC를 사용하여 정량화하였다. 제제의 용해 프로파일(도 1A-1J)은 동일한 매체 중의 제제화되지 않은 화합물에 대한 모든 분산 후보에서의 약물 용해도의 커다란 증가를 나타냈다. 고형 분산물 중에서 PVP 중의 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중의 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M 중의 50% 화합물 (1-1) 분산물은 장 pH에서 방출된 더 높은 농도의 유리 약물의 발견에 기초하여 제제화되지 않은 화합물과 비교시 향상된 경구 흡수에 대한 가장 유망한 후보이었다.

[0152] 실시예 2: 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 생체내 스크리닝

[0153] 화합물 (1-1)의 가장 유망한 고형 분산물 3종, 즉 PVP 중의 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-MG 중의 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M 중의 50% 화합물 (1-1) 분산물은 생체내 연구를 위하여 더 큰 규모로 생성하였다. 각각의 제제는 실시예 1에 기재된 시험관내 용해 테스트로 평가하였다. 이들 분산물이 비정질이고 균질하다는 것을 확인하기 위하여, 각각의 분산물을 분말 X선 회절(PXRD) 및 변형된 시차 주사 열량측정(mDSC)에 의하여 평가하였다. 추가로, 각각의 분산물에 대한 유리 전이 온도( $T_g$ )에 대한 물의 효과를 이해하기 위하여, 고정된 상대 습도(즉, 25%, 50% 및 75% RH)에서 18 시간 이상 동안 우선 평형화된 샘플에 대하여 mDSC를 수행하였다. [물은 고형 분산물에 대한 가소제로서 작용할 수 있으며, 활성 화합물 또는 중합체로 인하여 계의 흡습성은 이들 계에 의한 물 흡수의 양에 영향을 미칠 수 있다].

[0154] 비-싱크 용해 결과(도 2A-2C)는 실시예 1에서의 분산물에 대한 실측치에 필적하였다. PXRD 결과(도 3)는 임의의 분산물에서의 결정질 화합물의 증거가 나타나지 않았으며, mDSC 결과(도 4A-4C)는 각각의 분산물에 대한 단일 유리 전이 온도( $T_g$ )를 나타내는데, 이는 각각의 분산물이 균질하였다는 것을 나타낸다. X선 회절계는 브루커(Bruker) D-2 페이스(Phaser)이었다. 각각에 대하여  $T_g$  및 상대 습도 사이의 역관계가 관찰되었다(도 5). 특히, 75% RH에서 평형화된 PVP 고형 분산물 중의 25% 화합물 (1-1)의 경우, 2개의  $T_g$ 가 존재하는 것으로 나타났는데, 이는 상 분리가 발생하였다는 것을 나타내며, 이러한 분산물은 또한 75% RH에서의 용융 이벤트를 나타내는데, 이는 결정화가 RH 평형화 중에 발생하였다는 것을 시사하였다(도 6). 이러한 발견은 PVP 분산물 중의 25% 화합물 (1-1)이 HPMCAS-M 분산물보다 덜 안정할 수 있다는 것을 시사한다.

[0155] 3종의 분산물의 생체이용률을 평가하기 위하여, 비글 개 수컷의 군(군당 3마리)에게 경구 급식에 의하여 투여된 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 수성 현탁액 3 mg/kg 투여량 또는 물:에탄올:폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400(60:20:20) 중에 용해된 화합물 (1-1) 1 mg/kg 투여량을 제공하고, 정맥내 볼루스로서 두부 정맥에 투여하였다. 혈액 샘플을 각 동물의 정맥으로부터 정맥 투여 후 0(투여전), 5, 15 및 30 분 및 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에서 및 경구 급식 투여 후 0(투여전), 15 및 30 분 및 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에서 수집하였다. 각각의 샘플 중에 존재하는 화합물 (1-1)의 양은 0.5 ng/mL의 정량화의 하한으로 정성적 LC-MS/MS 방법을 사용하여 검출하였다. 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 말단 제거 단계의 무한으로의 외삽 없이 최종 측정 가능한 농도까지 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 측정하였다. 제거 반감기( $t_{1/2}$ )는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 자승 회귀 분석에 의하여 계산하였다. 최대 혈장 농도( $C_{max}$ ) 및  $C_{max}$ 까지의 시간( $t_{max}$ )은 혈장 농도 데이터로부터 직접 유도되었다. 경구 생체이용률(F)은 경구 투여후 투여량 정규화된 AUC를 정맥내 투여후의 투여량 정규화된 AUC로 나누어 계산하여 비율(%)로 보고하였다. 하기 표 1에 요약한 결과는 PVP 중의 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중의 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M 중의 50% 화합물 (1-1) 고형 분산물의 58%, 49% 및 74% 각각의 평균 경구 생체이용률을 제공하였다.

[0156] <표 1>

개에게 경구 (po) 및 정맥내 (iv) 투여후 화합물 (1-1)의 약물동력학 파라미터  
(3마리 개로부터의 평균치임)

화합물 (1-1) 제제	투여량 & 경로	C <sub>max</sub> (ng/L)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng•min/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	F (%)
물:에탄올: PEG400 (60:20:20) 중의 용액	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25% 화합물 (1-1)/PVP 고형 분산물의 수성 현탁액	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25% 화합물 (1-1)/HPMCAS-M 고형 분산물의 수성 현탁액	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50% 화합물 (1-1)/HPMCAS-M 고형 분산물의 수성 현탁액	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

AUC: 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적; C<sub>max</sub>: 최대 혈장 농도; F: 생체이용률;  
HPMCAS: 히프로멜로스 아세테이트 나트륨; IV: 정맥내; PEG: 폴리에틸렌 글리콜;  
PO; *per os*, 경구; PVP: 폴리비닐피롤리돈; t<sub>max</sub>: C<sub>max</sub>의 시간; t<sub>1/2</sub>: 혈장 제거 반감기

[0157]

[0158] 실시예 3: 화합물 (1-1)의 고형 분산물을 함유하는 캡슐의 제조 및 임상적 사용

[0159]

10 mg 강도의 젤라틴 캡슐은 혈액암 환자에서의 초기 임상 연구를 위하여 생성하였다. 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같이, 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 시험관내 및 생체내 테스트 결과에 기초하여, 캡슐 개발을 위하여 HPMCAS-M 고형 분산물 중의 50% 화합물 (1-1)을 선택하였다. 캡슐 개발은 크기 3 경질 젤라틴 캡슐 내에서 190 mg의 충전 중량을 목표로 하여 개시하였는데, 이러한 구성은 약학적 조성을 유지하면서 더 큰 크기 캡슐을 채워서 캡슐 강도를 잠재적으로 증가시키도록 한다. 경험에 기초하여, 4개의 캡슐 제제는 상이한 양의 붕해제를 사용하며, 습윤제를 사용한 그리고 사용하지 않고서 설계되었다. 4개 모두의 제제는 유사한 붕해 테스트 및 용해 테스트 결과를 나타냈으므로, 제조를 위하여 (습윤제 없이, 최소의 붕해제의) 가장 단순한 제제를 선택하였다. 고형 분산물에 대한 분무 건조 공정 및 후-건조 시간; 블렌딩 파라미터; 약 0.60 g/cc의 목표 벌크 밀도를 달성하기 위한 블렌드의 롤러 압착 및 제분; 및 캡슐 충전 조건을 확인하기 위하여 제조 공정 개발 및 규모 확대 연구를 수행하였다.

[0160]

결정질 화합물 (1-1) 및 중합체 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 아세톤 중에 용해시키고, 분무-건조시켜 50% 화합물 (1-1) 로딩을 함유하는 고형 분산물 중간(SDI) 과립을 생성하였다. SDI는 PXRD 분석에 의하여 비정질인 것으로 나타났으며, mDSC 분석에 의하여 균질한(즉, 주위 조건 하에서 단일 Tg) 것으로 나타났다. HPMCAS-M 고형 분산물(1,000 g) 및, 미정질 셀룰로오스 충전제-결합제(4,428 g), 크로스카르멜로스 나트륨 붕해제(636 g), 콜로이드성 이산화규소 분산제/윤활제(156 g), 스테아르산마그네슘 분산제/윤활제(156 g) 및 락토스 일수화물 충전제(5,364 g)를 비롯한 부형제 중의 50% 화합물 (1-1)을 V-블렌더 내에서의 단계에서 블렌딩하였다. 그 후, 블렌드를 압착시키고, 과립화하여 약 0.6 g/mL의 벌크 밀도를 얻었다. 자동 충전기를 사용하여 블렌드를 크기 3 경질 젤라틴 캡슐(목표 충전 중량: 190 mg)로 분배하고, 캡슐 연마기를 사용하여 마무리 처리된 캡슐을 연마하였다.

[0161]

HPMCAS 고형 분산물 중의 50% 화합물 (1-1)을 함유하는 10 mg 캡슐의 경구 투여후 약물동력학 평가를 수행하고, 결과를 화합물 (1-1)의 유드라짓 고형 분산물을 함유하는 4×10 mg 캡슐을 건강한 지원자에게 경구 투여 후 수행한 약물동력학 평가와 비교하였다.

[0162]

2종의 약학적 조성물의 비교는 하기 표 2A 및 2B에 제공한다. 유드라짓 제제는 이미 2009년 1월 8일자에 공개된 미국 특허 출원 2009/0012064 A1의 실시예 5에 기재되어 있다. 상기 출원은 화학식 A의 티에노트리아졸로디아제핀 및, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 B(유드라짓 RS), 메타크릴산 공중합체 타입 C(유드라짓 L100-55), 탈크 및 알루미늄규산마그네슘을 비롯한 코팅 부형제를 물 및 에탄올의 혼합물 중에 용해 및/또는 분산시켜 유드라짓 고형 분산물 제제를 생성하였다는 점에 유의한다. 그 후, 원심분리 유동층 과립화기를 사용하여 상기 불균질한 혼합물을 미정질 셀룰로오스 구체(논파레일(Nonpareil) 101, 프로인트(Freund))에 적용하여 크기 2 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐로 분배된 과립을 생성하였다.

[0163]

임상 연구 둘다에서, 화합물 (1-1)의 혈중 농도는 입증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 측정하고, 약물동력학 분석은 캡슐 투여 후 24 시간에 걸쳐 다양한 시점에서 측정한 화합물 (1-1)의 혈장 농도를 기준으로 하여 수행하였

다. 하기 표 3에 요약한 결과는 HPMCAS-M 고형 분산물 제제가 AUC(924\*4/1140, 투여된 투여량의 차이에 대하여 조절함)를 기준으로 하여 유드라짓 고형 분산물 제제보다 사람에서의 생체이용률이 3배 더 높았다는 것을 나타냈다. 추가로, 관찰된  $t_{max}$ 에 기초하여, HPMCAS 제제는 유드라짓 제제보다 더 신속하게 흡수되었다(1 h 대 4-6 h의  $t_{max}$ ). HPMCAS-M 고형 분산물 제제를 사용한 전신 노출에서의 뚜렷한 개선은 예상 밖이다.

[0164]

<표 2A>

임상적 사용을 위한 화합물 (1-1)의 고체분산물 캡슐  
 화합물 (1-1)의 50% HPMCAS 고체분산물을 함유하는 약학적 조성물:  
 10 mg 강도, 크기 3 경질 젤라틴 캡슐

성분	기능	캡슐 함유량	
		mg	Wt %
화학식 II의 화합물	활성제	10.0*	5.56
히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)	고체분산물용 담체	10.0	5.56
락토스 일수화물	충진제	85.0	47.22
미정질 셀룰로스	충진제-결합제	70.0	38.89
크로스카르멜로스 나트륨	붕해제	10.0	5.56
콜로이드성 이산화규소	분산제/윤회제	2.5	1.39
스테아르산마그네슘	분산제/윤회제		
총		190.0	100.0

[0165]

[0166]

<표 2B>

화합물 (1-1)의 유드라짓 L100-55 고형분산물을 함유하는 약학적 조성물:  
 10 mg 강도, 크기 2 경질 젤라틴 캡슐

성분	기능	캡슐 함유량	
		mg	Wt %
화합물 (1-1)	활성제	10.0*	3.8
코어:			
미정질 셀룰로스 구체 (논파레일 101, 프로인트, 인코포레이티드)	비히클	100.0	38.5
화합물/중합체 층:			
암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 타입 B (NF, PhEur) (유드라짓 RS, 에보닉)	코팅제	10.8	4.2
메타크릴산 공중합체, 타입 C (NF)/ 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) 타입 A (PhEur) (유드라짓 L100-55, 에보닉)	코팅제	25.2	9.7
탈크	코팅제	88.2	33.9
알루미늄메타규산마그네슘 (뉴슬린, 후지 케미칼)	코팅제	20.0	7.7
트리에틸 시트레이트	가소제	5.0	1.9
이산화규소	윤회제	0.8	0.3
		260.0	100.0

\* 무수물로서

[0167]

[0168] <표 3>

사람에게 화합물 (1-1)의 고형분산물의 경구 투여 후 약물동력학 파라미터

화합물 (1-1) 제제	# 환자	투여량 및 경로	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng•h/mL)
유드라겟 고체 분산액 제제	7	40 mg PO	83	4 내지 6	1140
50% HPMCAS-M 고형분산물 제제	7	10 mg PO	286	1	925

AUC<sub>0-24h</sub>: 24 시간에 걸친 OTX015 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적

C<sub>max</sub>: 혈장 중 최대 농도

hr: 시간

HPMCAS: 히프로멜로스 아세테이트 속시네이트

mL: 밀리리터

mg: 나노그램

PO: *per os*, 경구

T<sub>max</sub>: C<sub>max</sub> 의 시간

[0169]

[0170]

#### 실시예 4. 래트에서의 경구 노출

[0171]

화합물 (1-1)의 고형 분산물의 3종의 제제의 경구 생체이용률을 래트에게서 측정하였다. 선택된 3종의 분산물은 PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물이었다. 연구에 사용한 동물은 핀란드 투르쿠 대학의 중앙 동물 실험실로부터 입수한 특정 무병원체(SPF) Hsd:스프라그 돌리 래트이었다. 래트는 본래 네덜란드 할란으로부터 구입하였다. 래트는 암컷으로 10주령이었으며, 12마리의 래트를 연구에 사용하였다. 동물을 폴리카르보네이트 마크롤론(Makrolon) II 케이지(케이지당 3마리 동물)에 가두고, 동물 실내 온도는 21±3°C이었으며, 동물 실내 상대 습도는 55±15%이고, 동물 실내 조명은 인공 조명이며, 12 시간 명주기 및 암주기(18:00 및 06:00 시 사이의 암주기)에 대하여 순환시켰다. 사시나무 칩(에스토니아에 소재하는 타프베이 오위(Tapvei Oy))을 베딩에 사용하였으며, 베딩은 주 1회 이상 교체하였다. 투여 후 처음 2 시간 동안 음식과 물을 제거한 것을 제외하고, 동물에게 투여 전 음식과 물을 제공하였다.

[0172]

PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 경구 투여 용액은 화합물 (1-1)의 0.75 mg/mL의 농도를 얻기에 적절한 양을 사용하여 미리 계산된 양의 주사용 멸균수를 분산물을 보유하는 용기에 첨가하여 생성하였다. 각각의 투여전 20 초 동안 경구 투여 용액을 와류 혼합하였다. 정맥내 투여용 투여액은 0.25 mg/mL의 화합물 (1-1)을 함유하였으며, 5 mg의 화합물 (1-1)을 400 Da(PEG400)의 평균 분자량을 갖는 4 mL의 폴리에틸렌 글리콜, 4 mL의 에탄올 (96% 순도) 및 12 mL의 주사용 멸균수를 함유하는 혼합물 중에 용해시켜 생성하였다. 물 첨가 후 30 분 이내에 PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물을 함유하는 투여액을 사용하였다. 물 첨가 후 60 분 이내에 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 투여액을 사용하였다. 정맥내 투여의 경우 1 mg/kg 및 경구 투여의 경우 3 mg/kg의 화합물 (1-1)의 투여 레벨을 산출하도록 4 mL/kg의 투여 부피를 사용하였다. 투여 방식은 하기 표 4에 제시한다.



[0173] <표 4>

랫트 경구 노출 실험에 대한 투여 방식

랫트	체중	투여량 (mL)	테스트 항목	경로
1	236.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
2	221	0.88	화합물 (1-1)	정맥내
3	237.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
4	255.5	1.02	PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
5	224.2	0.90	PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
6	219.2	0.88	PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
7	251.6	1.01	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
8	240.4	0.96	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
9	238	0.95	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
10	226.6	0.91	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
11	228.4	0.91	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
12	228.5	0.91	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구

[0174]

[0175]

혈액 샘플 약 50  $\mu$ l를 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간의 시점에서 5  $\mu$ l의 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 용액을 함유하는 에펜도르프 시험관으로 수집하고, 각각의 샘플을 규정된 시점으로부터 5 분 이내에 수집하였다. 각각의 샘플로부터, 20  $\mu$ l의 혈장을 얻고, 분석을 위하여 드라이 아이스 온도에서 보관하였다. 화합물 (1-1)의 농도에 대한 각각의 샘플의 분석은 0.5 ng/ml의 정량화 하한으로 입증된 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법을 사용하여 수행하였다.

[0176]

약물동력학 파라미터는 피닉스 윈논론(Phoenix WinNonlin) 소프트웨어 패키지(버전 6.2.1, 미국 캘리포니아주에 소재하는 파사이트 코퍼레이션(Pharsight Corp.))으로 표준 비구획 방법으로 계산하였다. 제거 단계 반감기( $t_{1/2}$ )는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 자승 회귀 분석에 의하여 계산하였다. 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 최종 측정 가능한 농도까지 선형 사다리꼴 법칙을 사용하고, 그후 말단 제거 단계의 무한으로의 외삽에 의하여 측정하였다. 화합물이 구획 또는 계내에 잔존하는 시간의 평균량을 나타내는 평균 체류 시간(MRT)은 약물 농도 프로파일을 무한으로 외삽하여 계산하였다. 최대 혈장 농도( $C_{max}$ ) 및  $C_{max}$ 까지의 시간( $t_{max}$ )은 혈장 농도 데이터로부터 직접 유도하였다. 잠정적인 경구 생체이용률(F)은 경구 투여후의 투여량 정규화된 AUC를 정맥내 투여후의 투여량 정규화된 AUC로 나누어 계산하여, 즉  $F = (AUC(\text{경구}) / \text{투여량}(\text{경구})) / (AUC(\text{정맥내}) / \text{투여량}(\text{정맥내}))$ , 비율(%)로 보고하였다.

[0177]

약물동력학 파라미터는 하기 표 5에 제시하며, 혈장 농도 대 시간 플롯은 도 7 및 8에 제시한다.

[0178] <표 5>

경구 및 정맥내 투여 후 화합물 (1-1)의 약물동력학 파라미터  
3마리 동물로부터의 평균치임

화합물	파라미터	1 mg/kg 정맥내	3 mg/kg 경구	F(%)
화합물 (1-1) 물:에탄올:PEG 400 (60:20:20)	AUC (min*ng/ml) C <sub>max</sub> (ng/ml) T <sub>max</sub> (hr) t <sub>1/2</sub> (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)	74698 730 0.25 8.5 13.4 7.4		
PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (min*ng/ml) C <sub>max</sub> (ng/ml) T <sub>max</sub> (hr) t <sub>1/2</sub> (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (min*ng/ml) C <sub>max</sub> (ng/ml) T <sub>max</sub> (hr) t <sub>1/2</sub> (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	AUC (min*ng/ml) C <sub>max</sub> (ng/ml) T <sub>max</sub> (hr) t <sub>1/2</sub> (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

[0179]

[0180]

실시예 5. 분무 건조된 분산물의 제조

[0181]

화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물은 HPMCAS-MG(신 에츠 케미칼 컴파니, 리미티드(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.)), HPMCP-HP55(신 에츠 케미칼 컴파니, 리미티드), PVP(ISP, 애쉬랜드, 인코포레이티드(Ashland, Inc.)의 분사), PVP-VA(바스프 코포레이션(BASF Corp.)) 및 유드라짓 L100-55(에보닉 인더스트리즈 아게(Evonik Industries AG))인 5종의 선택된 중합체를 사용하여 생성하였다. 모두 분무 건조시킨 용액을 각각의 중합체로 25 중량% 및 50 중량%로 생성하였다. 에탄올 중에서 생성한 PVP 용액을 제외하고, 모든 용액을 아세톤 중에서 생성하였다. 각각의 용액의 경우, 1.0 g의 고체(중합체 및 화합물 (1-1))를 10 g의 용매 중에서 생성하였다. 1.5 mm 노즐이 있는 부치(Buechi) B-290, PE-024 분무 건조기 및 부치 B-295, P-002 응축기를 사용하여 용액을 분무 건조시켰다. 분무 건조기 노즐 압력은 80 psi로 설정하였으며, 목표 출구 온도는 40℃로 설정하였으며, 냉각기 온도는 -20℃로 설정하고, 펌프 속도는 100%로 설정하고, 흡인기 설정은 100%이었다. 분무 건조후, 고형 분산물을 수집하고, 밤새 저온 대류 오븐내에서 건조시켜 잔류 용매를 제거하였다.

[0182]

실시예 6: 습도 및 온도와의 안정성

<표 6>

테스트	절차	허용 기준	T=0 (초기)	T-1개월 (40°C/75%RH에서 보관)	T-2개월 (40°C/75%RH에서 보관)	T=3개월 (40°C/75%RH에서 보관)
외관	AM-0002	백색 내지 회백색 분말	시험일 /Ref: 06Aug2012/02-41-2 백색 분말	시험일 /Ref: 24Sep2012/02-59 백색 분말	시험일 /Ref: 24Oct2012/02-37-106 백색 분말	시험일 /Ref: 17Dec2012/02-37-119 백색 분말
효능 (HPLC)	AM-0028	45.0 ± 55.0 w%	시험일 /Ref: 25Jul2012/02-37-21 50.0	시험일 /Ref: 26Sep2012/02-49.4 41.64	시험일 /Ref: 24Oct2012/02-105 49.8	시험일 /Ref: 29Nov2012/02-34-107 49.2
개개의 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일 /Ref: 25Jul2012/02-34-49 RRT — %면적 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일 /Ref: 26Sep2012/02-41.64 RRT — %면적 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일 /Ref: 24Oct2012/02-37-105 RRT — %면적 0.06 0.06 0.06	시험일 /Ref: 29Nov2012/02-34-107 RRT — %면적 0.68 0.07 0.09
전체 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일 /Ref: 25Jul2012/02-34-49 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일 /Ref: 26Sep2012/02-41.64 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일 /Ref: 24Oct2012/02-37-105 0.12%	시험일 /Ref: 29Nov2012/02-34-107 0.16%
물 함유량 (KF)	AM-0030 USP <921>	결과 보고 (w%)	시험일 /Ref: 02Aug2012/02-41-1 1.52	시험일 /Ref: 27Sep2012/02-99 2.63	시험일 /Ref: 25Oct2012/02-110 2.70	시험일 /Ref: 29Nov2012/02-37-116 3.43
X선 분말 회절 (XRPD)	USP <941>	비정질 형태와 일치함	시험일 /Ref: 24Jul2012/02-24-131 비정질 형태와 일치함 도 9 참조	시험일 /Ref: 01Oct2012/02-41-73 비정질 형태와 일치함 도 10 참조	시험일 /Ref: 24Oct2012/02-37-107 비정질 형태와 일치함 도 11 참조	시험일 /Ref: 17Dec2012/02-37-120 비정질 형태와 일치함 도 12 참조
변형된 시차 주사 열량 측정 (mDSC)	USP <891> (n = 2 반복)	개개의 및 평균 유리 전이 온도 (T <sub>g</sub> , °C) 보고	시험일 /Ref: 24Jul2012/02-24-130 반복 1 = 134.30°C, 반복 2 = 134.23°C, 반복 3 = 135.28°C, 평균 = 134.60°C	시험일 /Ref: 26Sep2012/02-37-98 반복 1 = 134.65°C, 반복 2 = 134.43°C, Average=134.54°C	시험일 /Ref: 24Oct2012/02-37-108 반복 1 = 135.35°C, 반복 2 = 134.93°C, 평균 = 135.14°C	시험일 /Ref: 17Dec2012/02-37-121 반복 1 = 134.36°C, 반복 2 = 137.16°C, 평균 = 135.76°C

[0183]

[0184]

HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물은 고온에서 수분으로의 노출에 의한 안정성에 대하여 평가하였다. 상대 습도에 대한 유리 전이 온도(T<sub>g</sub>)는 1, 2 및 3 개월 동안 75% 상대 습도, 40°C에서 측정하였다. 분무 건조된 분산물을 HDPE 병 내부의 LDPE 백에 보관하여 벌크 제품 포장을 모사하였다. 데이터를 하기 표 6에 요약한다. 시간 0에서, T<sub>g</sub>는 134°C이었으며, 1 개월에서 T<sub>g</sub>는 134°C이었으며, 2 개월에서 T<sub>g</sub>는 135°C이었으며, 3개월에서 T<sub>g</sub>는 134°C이었으며, 각각의 측정에 대하여 유일한 단일 변곡점이 관찰되었다. X선 회절 패턴도 또한 각각의 샘플에 대하여 얻었다. 도 9는 안정성 테스트의 시점 0에서 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다. 도 10, 11 및 12는 각각 40°C 및 75% 상대 습도에서 노출 후 각각 1 개월, 2 개월 및 3 개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고형 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

[0185]

패턴은 화합물 (1-1)과 관련된 임의의 회절선을 나타내지 않았다.

[0186]

실시예 7: 립프중에서 BET 브로모도메인 억제제에 대한 반응/내성에 영향을 미치는 경로 및 유전자

[0187]

방법:



- [0188] 기준선 유전자 발현 프로파일 (GEP)은 일루미나(Illumina) 휴먼(Human)HT-12 v4 발현 비드칩(Expression BeadChip)을 사용하여 38종의 세포주 [22종의 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 8종의 역형성 큰 T-세포 림프종, 4종의 외투 세포 림프종, 3종의 비장 가장자리 구역 림프종, 1종의 만성 림프성 백혈병]에서 얻었다. 유전자 및 생물학적 정보는 문헌으로부터 수집하였다. GEP/IC50 상관관계(ASH 2012; ICML 2013)는 피어슨(Pearson) 상관관계에 의하여 평가하였다. 2-방향 표에서의 상관관계는 적절한 바와 같이 카이-자승 또는 피셔(Fisher) 정확한 테스트를 사용하여 통계적 유의성에 대하여 테스트하였다. 차등 발현 분석은 림마(LIMMA)를 사용한 후, BH 방법을 사용하여 복수의 테스트 정정에 의하여 수행하였다. 기능적 관련된 유전자의 농축은 GSEA에 의하여 평가하였다.
- [0189] 결과:
- [0190] 화합물 (1-1)에 대한 내성과 관련된 전사는 세포 주기 조절, DNA 수복, 염색질 구조, 초기 B-세포 발생, E2F/E2F2 표적 유전자, IL6-의존적 유전자 및 mRNA 가공에 관련된 유전자가 상당히 농축되었다. 반대로, 화합물 (1-1) 민감성과 관련된 전사는 저산소증-조절된 유전자, 인터페론 표적 유전자, STAT3 표적을 농축시키고, 글루코스 대사에 관여되었다. 화합물 (1-1) 민감성과 관련된 유전자는 LDHA, PGK1(글루코스 대사) 및 VEGFA(저산소증)를 포함하는 한편, BCL2L1/BCLXL, BIRC5/수르비빈(항-아포토시스), ERCC1(DNA 수복), TAF1A 및 BRD7(전사 조절)은 감소된 민감성과 상관관계를 가졌다.
- [0191] 화합물 (1-1) 노출 후 아포토시스를 겪거나 또는 겪지 않은 세포 사이의 IL6, HCK, SGK1, MARCH1 및 TRAFD1을 비롯한 GEP 확인된 50종의 전사가 별도로 발현되었다. GSEA는 IL-10 신호 경로에 수반된 유전자의 상당한 농축을 나타냈다. 화합물 (1-1) <500 nM에 대한 반응 및 전위된 MYC의 존재 사이에는 관련이 없는 한편, 유전자 및 생물학적 특징의 분석은 ABC 표현형 ( $P=.008$ ) 및, 아포토시스와 관련된 MYD88 및 CD79B 또는 CARD11 유전자 및 야생형 TP53 ( $P=.027$ )에서의 수반되는 체세포 변이의 존재를 확인하였다. 이러한 관찰을 기준으로, 변이된 MYD88은 BTK와 상호작용하며, MYD88/CD79B 변이는 BTK 억제제 이브루티닙과의 임상적 반응과 관련되어 있으므로, 본 출원인은 이러한 화합물과 화합물 (1-1) 조합을 평가하였다. 특히 .04의 중앙 CI를 갖는 ABC-DLBCL에서 상승작용이 관찰되었다. 추가의 GEP에 의하여 제시된 바와 같이, 화합물 (1-1) 처리 후 MYD88/JAK/STAT 경로의 입증된 하향조절은 화합물 (1-1) 활성화에 대한 이러한 경로의 중요성을 강조하였다.
- [0192] 실시예 8: 림프종에서 BET 브로모도메인 억제제에 대한 반응/내성에 영향을 미치는 경로 및 유전자
- [0193] 방법:
- [0194] 3 종자 중심 B 세포(GCB) DLBCL (DOHH2; Karpas422; 및 SUDHL6) 및 2 활성화된 B 세포(ABC) DLBCL 세포주(U2932 및 TMD8)를 증가된 투여량의 티에노피라졸로디아제핀 화합물 (1-1) 단독 또는 증가된 투여량 기타 약물과의 병용에 노출시켰다. MTT 검정은 72 시간의 노출 후 수행하였다. 상승작용 R 패키지: 신뢰 구간 (CI) <0.3, 강한 상승작용; 0.3-0.9, 상승작용; 0.9-1.1, 상가 효과와의 슈-탈라레이(Chou-Talalay) 조합 지수(CI)에 의하여 상승작용을 평가하였다.
- [0195] 기준선 유전자 발현 프로파일(GEP)은 일루미나 휴먼HT-12 v4 발현 비드칩을 사용하여 22종의 DLBCL을 비롯한 38종의 림프종 세포주에서 얻었다. OTX015 처리 전 및 후 GEP는 또한 3종의 DLBCL 세포주에서 실시하였다, GEP 및 IC50 값 사이의 관계는 피어슨 상관관계에 의하여 평가하였다. 림마는 차등 발현 분석에 이어서 벤자미니-오크백(Benjamini-Hochberg) 다중 테스트 보정 및 작용적-관련된 유전자의 농축에 대하여 테스트하는 GSEA에 사용하였다.
- [0196] 결과:
- [0197] 강한 상승작용은 ABC-세포(CI=0.04; 0.02-0.1)에서 mTOR 억제제 에버롤리무스 (중앙 CI, 0.11; 범위 0.1-0.17) 및 BTK-억제제 이브루티닙과 병용된 티에노피라졸로디아제핀 화합물 (1-1)에서 관찰되었다. 상승작용 효과는 클래스 I 및 II HDAC-억제제 보리노스타트 (CI=0.45; 0.31-0.56), 항-CD20 mAb 리툭시맵 (CI=0.47; 0.37-0.54), 하이포메틸화제 데시타빈 (CI=0.62; 0.56-0.66) 및 면역조절제 레날리도마이드 (CI=0.66; 0.59-0.72)와 병용된 티에노피라졸로디아제핀 화합물 (1-1)에 대하여 추정하였다. 클래스 I HDAC 억제제 로미렙신(CI=1.08; 1-1.22) 및 화학요법제 벤다무스틴(CI=0.92; 0.83-1.1) 및 독소루비신 (CI=0.83; 0.71-0.96)와 병용된 티에노피라졸로디아제핀 화합물 (1-1)은 중간의 상가 효과를 나타냈다. 더 강한 상승작용은 이브루티닙 ( $P<0.0001$ ), 레날리도마이드 ( $P=0.0001$ ) 및 리툭시맵 ( $P=0.007$ )에 대하여 GCB DLBCL 세포에서보다 ABC에서 관찰되었다.
- [0198] OTX015 노출 후 관찰된 공지의 OTX015 IC50 및 GEP 변화를 갖는 38종의 림프종 세포주에 대한 기준선에서 얻은

GEP의 데이터 마이닝은 표적화제, 예컨대 이브루티닙 및 에버롤리무스를 사용한 TOX015의 관찰된 상승작용의 가능한 설명으로서 MYD88/JAK/STAT 경로 및 글루코스 대사에 관여된 유전자의 관련성을 나타냈다.

실시예 9. BET 브로모도메인 억제제 OTX015 및 NFKB, TLR 및 JAK/STAT 경로의 분석

방법:

세포주: 22종의 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 4종의 외투 세포 림프종, 3종의 다발성 골수종, 3종의 비장 가장자리 구역 림프종 및 1종의 전립선구성 백혈병. OTX015 (온코에티스 에스에이(OncoEthix SA), 스위스 소재)의 항-증식성은 MTT에 의하여 평가하며, 그의 세포독성 활성은 아넥신 V 염색 및 일루미나 휴먼HT-12 v4 발현 비드칩을 사용한 유전자 발현 프로파일링(GEP)에 의하여 평가하였다. 데이터 마이닝은 림마, GSEA, 메타코어(Metacore)로 수행하였다.

결과:

화합물 (1-1) (500 nM, 72h)은 29/33 (88%) 세포주에서 세포증식억제 활성을 나타냈으며, 아포프토시스는 3/22 (14%)에서 나타났다. MYD88에 대한 유전자 코딩에서의 변이 및 BCR (P=0.027)의 성분 및 ABC 신호 표현형 (P=0.008)은 아포프토시스 유발과 크게 관련되어 있다. 본 출원인은 2종의 세포주 (SU-DHL-6, SU-DHL-2)에서 GEP를 수행하고, 1, 2, 4, 8 또는 12 시간 동안 DMSO 또는 OTX015 (500 nM)로 처리하였다. 대부분의 상향조절된 유전자는 히스톤이었다. MYC 표적 유전자는 모든 화합물 (1-1) 조절된 전사 중에서 상당히 농축되었으며, MYC는 가장 빈번하게 하향조절된 유전자이었다. 화합물 (1-1)은 또한 NFKB, TLR 및 JAK/STAT 경로의 구성원인 MYD88, IRAK1, TLR6, IL6, STAT3 및 TNFRSF17을 하향조절하였다. NFKB 표적 유전자(IRF4, TNFAIP3 및 BIRC3)는 또한 하향조절되었다(PCR). 면역블로팅 및 면역조직화학은 2종의 ABC 세포주에서 전사 활성인 pSTAT3의 감소 및 p50 (NFKB1)의 핵 국소화의 감소를 나타내며, 이는 정준 NFKB 경로에 대한 OTX015의 억제 효과를 나타낸다. 마지막으로, IL10 및 IL4 생성은 24 시간 OTX015 처리 후 감소되었다.

실시예 9. BET 브로모도메인 억제제로의 노출 전 및 후의 유전자 발현 프로파일의 분석

<표 B>

질환	광범위 큰 B-세포 림프종 <sup>1</sup>	폐 선암 <sup>3</sup>	다발성골수종, 급성 골수성 백혈병 및 신경모세포종 <sup>3*</sup>	신경모세포종	다발성 골수 버킷 림프종 <sup>4</sup>	다발성 골수종 <sup>5</sup>	B-세포 급성 림프모세포성 백혈병 <sup>6</sup>
약물	OTX015	JQ1	JQ1	JQ1	JQ1	JQ1	JQ1
투여량	0.5 μM	1 μM	다양함	1 μM	0.5 μM	0.5 μM	0.5 μM
시간	4-8 hrs.	6 hrs.	다양함	24 hrs.	4-8 hrs.	24 hrs.	8 hrs.
플랫폼	일루미나 휴먼HT-12 v4 발현 비드칩	아피메트릭스 진칩 엑손 1.0ST	아피메트릭스 진칩 엑손 1.0ST	아피메트릭스 진칩 프라임뷰	아피메트릭스 진칩 엑손 1.0ST	아피메트릭스 진칩 엑손 1.0ST	아피메트릭스 진칩 엑손 1.0ST
유전자 목록	상위50상향, 상위50하향	상위 20 상향, 하위 20 하향	17 상향, 36 하향 *	상위 50 상향, 상위 50 하향	상위 20 상향, 상위 20 하향	상위50상향, 상위 50 하향	상위 50 상향, 상위 50 하향

\* 3종의 암에서 공통 방향으로 변경되는 유전자<sup>3\*</sup>

OTX015: 티에노피라졸로디아제핀 화합물 (1-1).

JQ1: (S)-tert-부틸 2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트.

- Boi M, Bonetti P, Gaudio E, *et al.* "The BRD-inhibitor OTX015 is active in pre-clinical B-cell lymphoma models and affects relevant pathogenetic pathways", *Hematological Oncology* (ICML Proceedings) 2013: in press.
- Lockwood WW, Zejnnullahu K, Bradner JE, Varmus H. "Sensitivity of human lung adenocarcinoma cell lines to targeted inhibition of BET epigenetic signaling proteins", *Proc Natl Acad Sci USA* 2012,109(47): 19408-19413.
- Puissant A, Frumm SM, Alexe G, *et al.* "Targeting MYCN in Neuroblastoma by BET Bromodomain Inhibition", *Cancer Discov.* 2013.
- Mertz JA, Conery AR, Bryant BM, *et al.* "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108(40): 16669-16674.
- Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, *et al.* "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 2011,146(6): 904-917.
- Ott CJ, Kopp N, Bird L, *et al.* "BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in high-risk acute lymphoblastic leukemia", *Blood* 2012,120(14): 2843-2852.

<표 C>

보고된 유전자 발현 지표

	DLBCL <sup>1</sup>	폐 전암 <sup>2</sup>	MM, AML, 신경모세포종 <sup>3*</sup>	신경모세포종 <sup>3</sup>	MM 및 BL <sup>4</sup>	MM <sup>5</sup>	B-ALL <sup>6</sup>
하항 **							
1.	ADORA2A	ADORA2B	ADAT2	ADORA2B	ADAT2	ABCC4	ACSL5
2.	AICDA	ARL14	ALG14	AEBP1	ALKBH8	ABLIM1	ALKBH8
3.	ARHGAP25	CLCF1	ALKBH8	ANK3	AMKRD37	ACSL5	BST2
4.	BATF	FOSL1	BDH1	ARHGAP23	C1orf107	ACSM3	C17orf87
5.	BBOX1	GPR87	C12orf24	AS3MT	C1orf163	ADAT2	CARD17
6.	BCL6	HAS2	C1orf163	ASB13	CCR1	ALDH1B1	CCDC26
7.	BID	IL7R	C1orf31	BATF3	CD180	AMPD1	CCDC86
8.	BRIX1	LOC388022	CCDC58	C14orf1	CD48	BDH1	CCL2
9.	C12ORF24	LOC728377	CLPP	C18orf55	CXCL10	BTN3A2	CD72
10.	CCDC86	LYPD1 GPR39	E2F8	C1orf31	FJX1	CCR1	CMAH
11.	COBL	MDM2	FAR2	C5orf43	MYB	CDC25A	DFNA5
12.	CUTC	MMACHC	FKBP4	CC2D2A	M	DERL3	DHX33

[0206]

	DLBCL <sup>1</sup>	폐 선암 <sup>2</sup>	MM, AML, 신경모세포종 <sup>3*</sup>	MM 및 BL <sup>4</sup>	MM <sup>5</sup>	B-ALL <sup>6</sup>
				YC		
13.	DCUN1D5	MTL5	GALC	CHRM1	PRD M10	FADS1 DOK3
14.	DDX21	NEXN	GPATCH4	DLAT	PTA FR	FKBP11 FAIM3
15.	DHRS9	RUNX2	GTF3C6	FAM101A	RG S1	GALNT14 FLJ21272
16.	EBI2	SEMA4B	IFRD2	GTF3C6	SLA MF7	GTF3C6 GJB2
17.	GAPT	SEMA4C	IRAK1	HDAC9	SLC 16A6	HBD GLDC
18.	HNRNPD	SLITRK6	MAGOH	HOXC8	TNFRSF17	KAT2A GLIPR1
19.	IL21R	TRAF1	MRT04	ITPR1L2	ZM YND 8	KCNA3 IL7R
20.	KDELC2	TSKU	MTHFD1L	JAM2	ZNF 487	KCNQ5 LILRA2
21.	LAT2		MTMR2	LOC100130776		MANEAL LOC728175
22.	LRMP		NOP16	LRP8		MAP1D MLKL
23.	LRRC33		NR2C2AP	LTV1		MAP4K1 MPO
24.	LYSMD2		OBFC2B	MAPK3		MGC29506 MTHFD1L
25.	MLKL		PEMT	MRPL11		MMACHC MTMR2
26.	MYB		POLE2	MRPL15		MORC1 MYC
27.	MYC		PPRC1	MTHFD1L		MTHFD1L NCF2
28.	NAPSB		RAB7L1	NOP16		MTMR2 NEXN
29.	OAS2		RNASEH2B	OAF		MYB NIPAL2
30.	P2RY8		SFXN4	PA2G4		MYC NME1
31.	PHF15		TMEM126A	PLIN3		NAV1 NOG
32.	PLD6		TSGA14	PON2		NME1 PECAM1
33.	PTPN6		TTC27	RAB33A		POLE2 PEMT
34.	PVRIG		TYRO3	RAB7L1		POLR3G PLAC8
35.	RASGRP3		UBXN8	RAC3 HEA		PTPN22 POLR1B
36.	RRS1		UNG	RGS19		RAI14 PPRC1
37.	SERPINA9			RNF157		RNF125 PSAT1
38.	SFRS3			SLC18A 1		RRS1 PTPN22
39.	SGK1			SLC5A6		SFXN4 PVRIG
40.	SLC25A43			SORBS3		SLC16A9 RCN1
41.	SLC2A5			SULF2		SLC19A1 RRS1
42.	ST6GAL1			TBL1XR 1		SLC38A5 SFXN4
43.	STAMBPL1			TBL2		SLC7A2 SLC22A1

[0207]

	DLBCL <sup>1</sup>	폐 선암 <sup>2</sup>	MM, AML, 신경모세포종 <sup>3*</sup>	MM 및 BL <sup>4</sup>	MM <sup>5</sup>	B-ALL <sup>6</sup>	
						6	
44.	TNFRSF17			TFAP2B		SORD SLC38A5	
45.	TNS3			TH		SRM SLC7A11	
46.	TP63			TOMM40L		TTC27 STS	
47.	TRIP6			TR2	TYRO3	THBS1	
48.	TSEN2			UBL4A	UNQ3104	TXNDC3	
49.	TSGA14			UTR N	XTP3TPA	VAMP8	
50.	UBE2J1			ZMYND8	ZNF485	ZNF487P	
상항**							
1.	ADARB1	ARRDC4	AP1G2	AP1G2	ATP1B1	APOLD1	AASS
2.	BRD2	C7orf53	BNIP3L	ARL3	C7orf53	BMPR2	ACBD7
3.	C12ORF34	CCNE2	C1orf63	BBS4	CSRNP2	BNIP3L	APLP2
4.	CCL5	CTGF	CSRNP2	C17orf108	HEXIM1	C13ORF31	ARHGAP26
5.	DCXR	DUSP1	DAAM1	C19orf30	HIST1H2AG	C1ORF26	ARSK
6.	DHRS2	GCLC	FGD6	C19orf63	HIST1H2BD	C1ORF63	BTD
7.	H1FX	HIST1H1T	HEXIM1	C1orf63	HIST1H2BJ	C9ORF95	BVES
8.	H2AFJ	HIST1H2BJ	HIST2H4A	C5orf55	HIST1H2BK	CALCOCO1	CAPRIN2
9.	HES6	HIST1H4H	ITFG3	D2HGDH	HIST2H2BE	CLDN12	CCNYL1
10.	HIST1H1C	HIST2H2BE	KLHL24	DCXR	HIST2H2BF	CNTN5	CDKL5
11.	HIST1H2AC	HIST2H2BF	PAG1	DNAJC1	NXF1	DNAJC28	CPEB4
12.	HIST1H2BD	HS6ST1	PNRC1	FAM164A	OR2B6	DNM3	CSRNP2
13.	HIST1H2BG	LOC93622	SERPINI1	FILIP1L	POLR2A	DOPEY2	DCXR
14.	HIST1H2BJ	OR2B6	STX7	GCH1	SAT1	HEXIM1	DNAJB4
15.	HIST1H2BK	PAG1	TP53INP1	GCLC	SESN3	HHLA3	DNAJC1
16.	HIST1H3D	SESN3	TUFT1	GDF11	SLFN5	HIST2H2BE	EFR3B

[0208]

	DLBCL <sup>1</sup>	폐 선암 <sup>2</sup>	MM, AML, 신경모세포종 <sup>3*</sup>	신경모세포종 <sup>3</sup>	MM 및 BL <sup>4</sup>	MM <sup>5</sup>	B-ALL <sup>6</sup>
17.	HIST1H3F	SLC10A5	ZSWIM6	HEXIM1	TMEM2	HIST2H4A	EPHX1
18.	HIST2H2A A3	SLC6A8 SLC6A10P	///	HIST 1H2 AC	TUBA1A	ITFG3	FAM46C
19.	HIST2H2A A4	TOB1		HIST 1H2 AE	TXNIP	JARID1B	FGD6
20.	HIST2H2A C	ZNF14		HIST 1H2 AG	WDR47	JHDM1D	FLJ38109
21.	HIST2H2B E			HIST 1H2 BC		KIAA0825	GLCE
22.	HIST2H4A			HIST 1H2 BK		KIAA0913	GLIPR2
23.	IRF7			HIST 2H2 AA3		KLHL24	HEXIM1
24.	KIAA1683			HIST 2H2 BC		LGALS1	HIST1H2BD
25.	LRCH4			INPP 4A		LMNA	HIST1H2BJ
26.	MKNK2			KCTD 21		LYST	HIST2H2BE
27.	MT1A			LOC 7283 92		MAP2	HIST2H2BF
28.	MT1E			LOC 7299 91		NFKBIZ	LYST
29.	MT1G			MY H9		OR2B6	MXD1
30.	MT1X			NEU 1		PAG1	NDRG1
31.	MT2A			OS9		PNPLA8	NEU1
32.	MTE			PAG 1		RNF19B	NMT2
33.	MXD4			PCD H17		SAT1	OR2L3
34.	NEU1			PCM TD1		SATB1	OR52H1
35.	NXF1			PIM		SCN9A	PELI1

[0209]

	DLBCL <sup>1</sup>	폐 선암 <sup>2</sup>	MM, AML, 신경모세포종 <sup>3*</sup>	MM 및 BL <sup>4</sup>	MM <sup>5</sup>	B-ALL <sup>6</sup>
				1		
36.	OCEL1			PJA2	SEPP1	PPP1R13B
37.	PDLIM7			POL G	SERPINI1	PRKAR2B
38.	PNPLA2			PPP3 CB	SESN3	PTPN12
39.	POLR2A			RAL GAP A1	SLC12A 6	SAT1
40.	PPP1R13B			RPL 12	SQSTM1	SESN3
41.	RGS2			SCA RNA 20	STAT2	SH3PXD2B
42.	SERTAD1			SDC BP	SYT11	SLC44A1
43.	SNORD3A			SER PINI 1	TMEM2	TARSL2
44.	SNORD3D			SER TAD 1	USP11	TESK2
45.	SPTAN1			TAX 1BP3	WDR47	TM7SF2
46.	TMEM175			THA P8	YPEL1	TMEM50B
47.	TNFSF9			TME FF2	YPEL5	TRIM62
48.	TUBB2C			TME M8A	ZFP36	USP53
49.	TUBB3			TUF T1	ZFYVE1	VCL
50.	TUBB4Q			ZNF 480	ZSWIM6	WDR47

표 C의 범례:

DLBCL: 광범위 큰 B-세포 림프종;

MM: 다발성 골수종;

AML: 급성 골수성 백혈병;

BL: 버킷 림프종;

B-ALL: B-세포 급성 림프구성 백혈병.

\*\*알파벳 순서로 분류함

\* MM, AML 및 신경모세포종<sup>3</sup>에 공통적인 것으로 보고됨

[0210]

[0211]

실시예 9: 상기 보고된 7종의 유전자-목록 중 2개 초과에서 bet 브로모도메인 억제제에 의하여 하향-조절된 유전자(상기 문헌 1-6 참조)

유전자	변경된 것으로 보고된 유전자의 실험 수
MTHFD1L	4/7
MYC	4/7
ADAT2	3/7
ALKBH8	3/7
GTF3C6	3/7
MTMR2	3/7
MYB	3/7
RRS1	3/7
SFXN4	3/7

[0212]

[0213]

실시예 10: 상기 보고된 7종의 유전자-목록 중 2개 초과에서 bet 브로모도메인 억제제에 의하여 상향-조절된 유전자(상기 1-6 참조)



유전자	변경된 것으로 보고된 유전자의 실험 수
HEXIM1	5/7
HIST2H2BE	5/7
HIST1H2BJ	4/7
SESN3	4/7
C1orf63	3/7
CSRNP2	3/7
HIST1H2BD	3/7
HIST1H2BK	3/7
HIST2H2BF	3/7
HIST2H4A	3/7
NEU1	3/7
OR2B6	3/7
PAG1	3/7
SAT1	3/7
SERPINI1	3/7
WDR47	3/7

[0214]

[0215]

당업자는 본 발명의 광의의 개념으로부터 벗어남이 없이 상기 제시 및 기재된 예시의 실시양태를 변경시킬 수 있다는 것을 숙지할 것이다. 그러므로, 본 발명은 제시 및 기재된 예시의 실시양태로 한정되지 않지만, 청구범위에 의하여 정의된 바와 같은 본 발명의 정신 및 범주내에서 변형을 포함시키고자 하는 것으로 이해한다. 예를 들면, 예시의 실시양태의 특정한 특징은 청구된 발명의 일부가 될 수 있거나 또는 일부가 될 수 없으며, 개시된 실시양태의 특징은 조합될 수 있다. 본원에서 구체적으로 명시하지 않는다면, 용어 "하나의" 및 "상기"("a", "an" 및 "the")는 하나의 요소로 한정되지 않으며, 그 대신 "하나 이상"으로서 읽어야만 한다.

[0216]

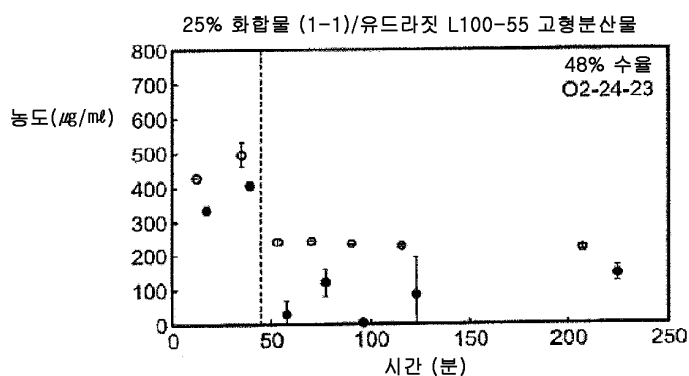
본 발명의 도면 및 기재의 적어도 일부는 명확성을 위하여 당업자가 또한 본 발명의 일부를 포함할 수 있는 기타 요소를 제외하면서 본 발명의 명확한 이해를 위하여 관련되어 있는 요소에 집중하기 위하여 단순화된 것으로 이해하여야 한다. 그러나, 상기 요소는 당업계에 공지되어 있으며, 이들은 본 발명의 더 나은 이해를 반드시 돕지는 않으므로 상기 요소의 기재는 본원에 제공하지 않는다.

[0217]

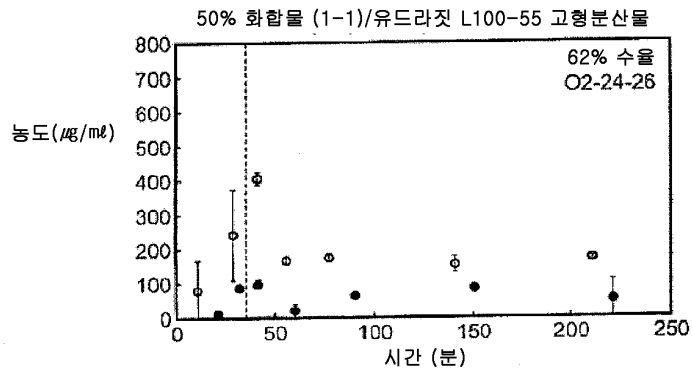
추가로, 방법이 본원에 명시된 단계의 특정한 순서에 의존하는 정도로, 단계의 특정한 순서를 청구범위를 한정하는 것으로 간주하여서는 안 된다. 본 발명의 방법에 관한 청구항은 기재된 순서로 그의 단계의 수행을 한정하지 않아야 하며, 당업자는 그러한 단계가 변경될 수 있으며, 여전히 본 발명의 정신 및 범주에 속한다는 것을 숙지할 수 있다.

## 도면

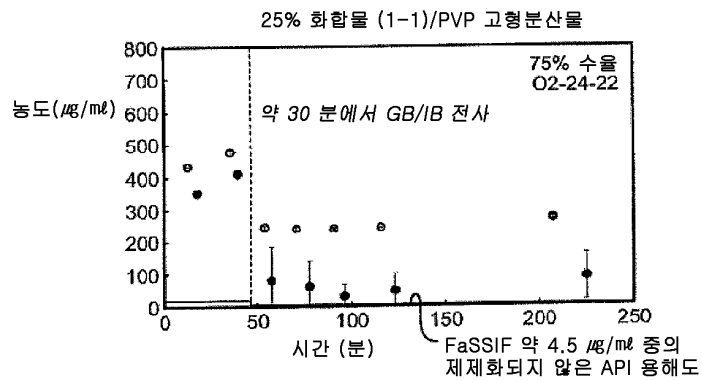
### 도면1a



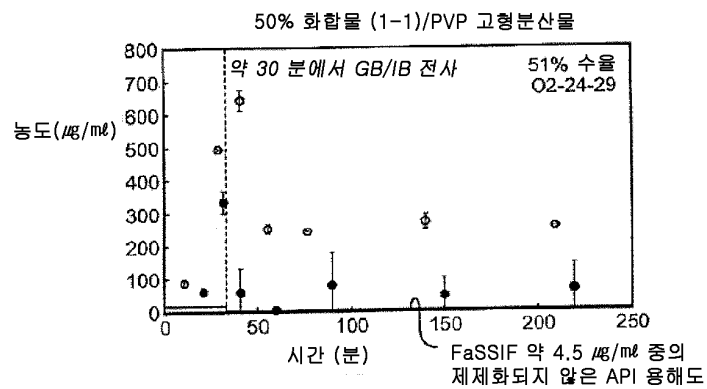
도면1b



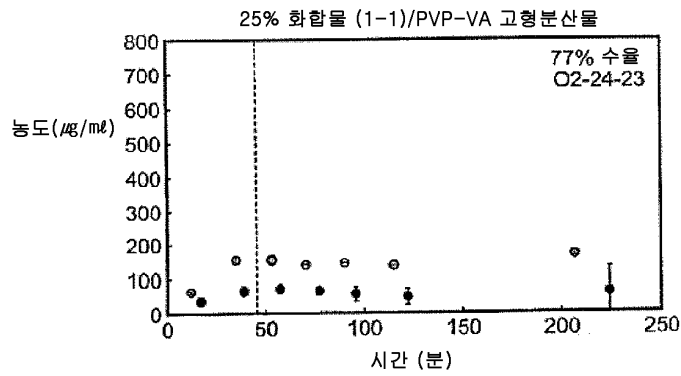
도면1c



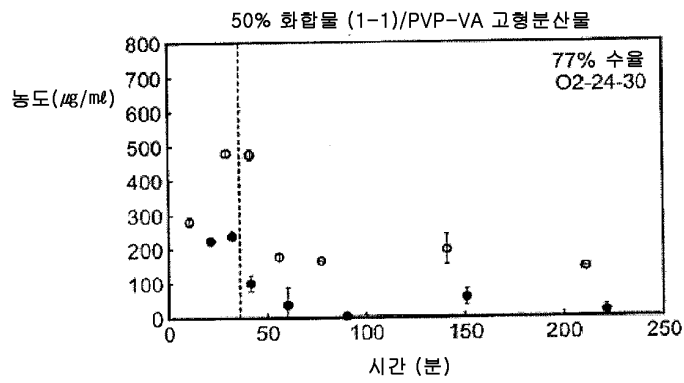
도면1d



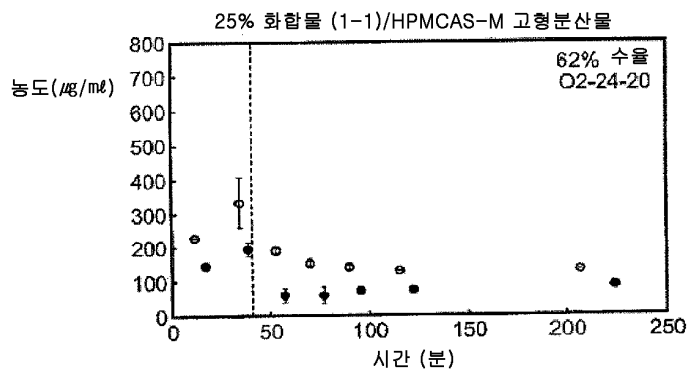
도면1e



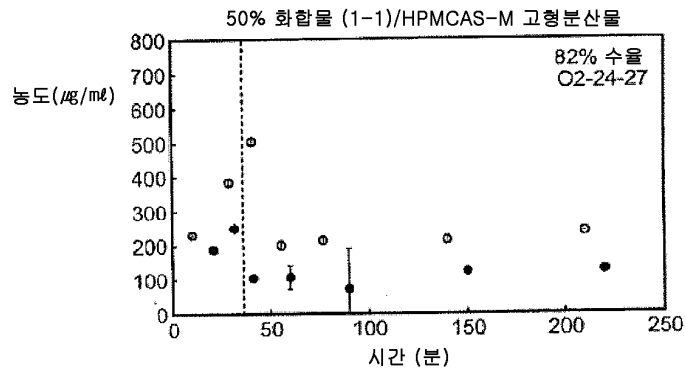
도면1f



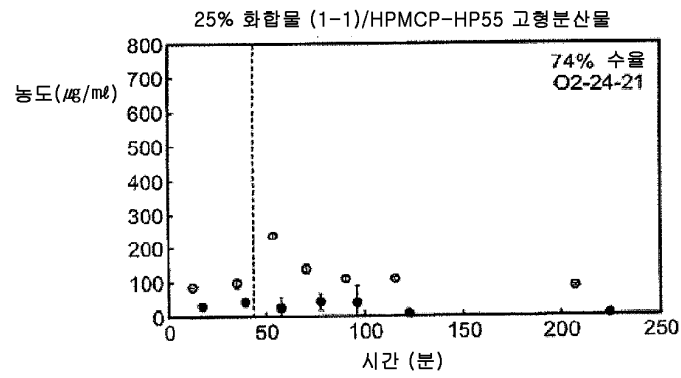
도면1g



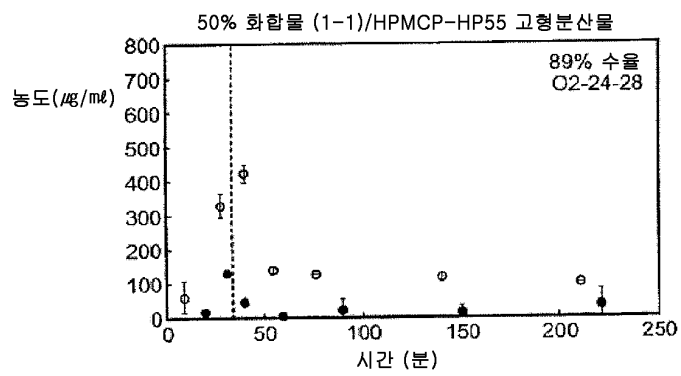
도면1h



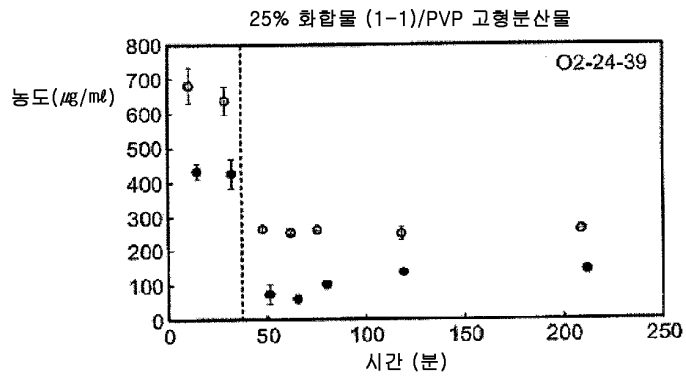
도면1i



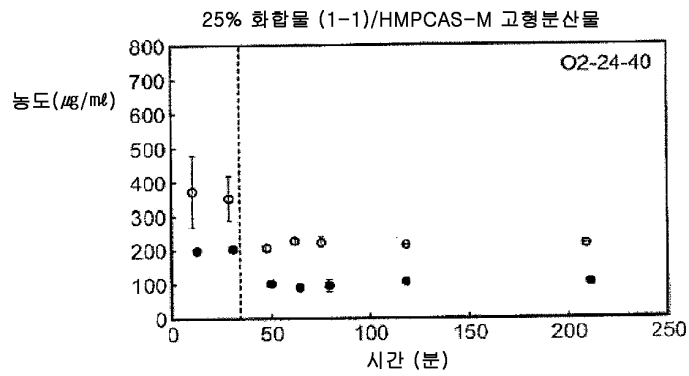
도면1j



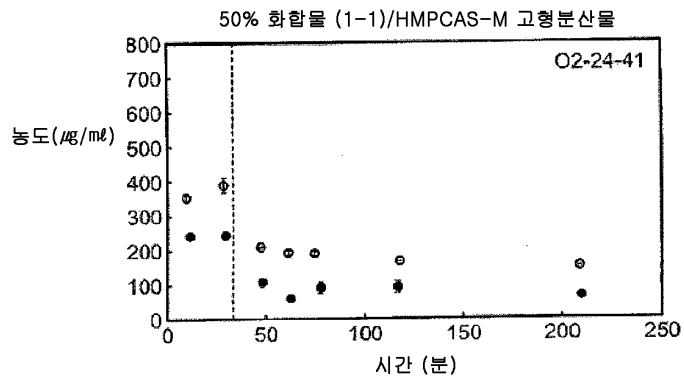
도면2a



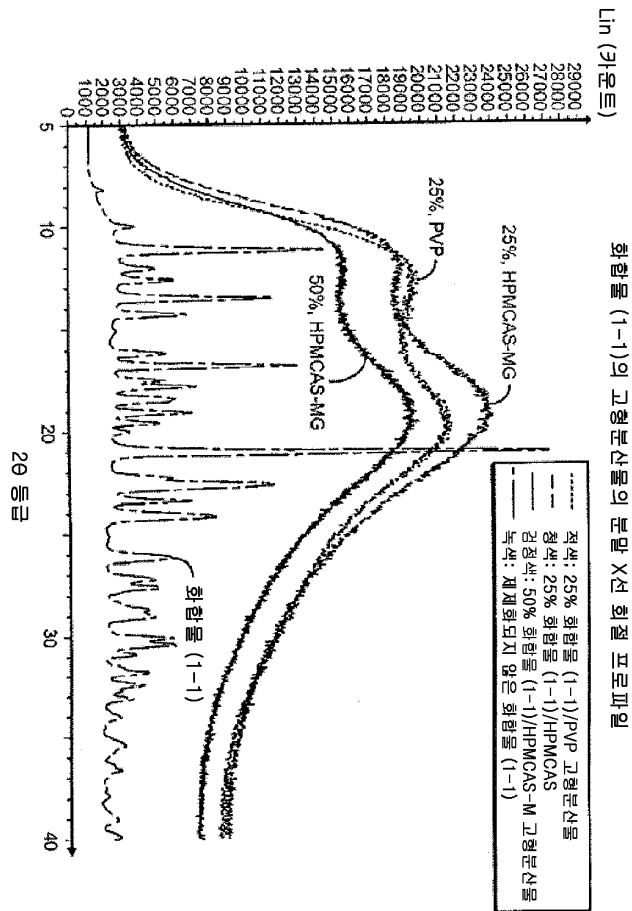
도면2b



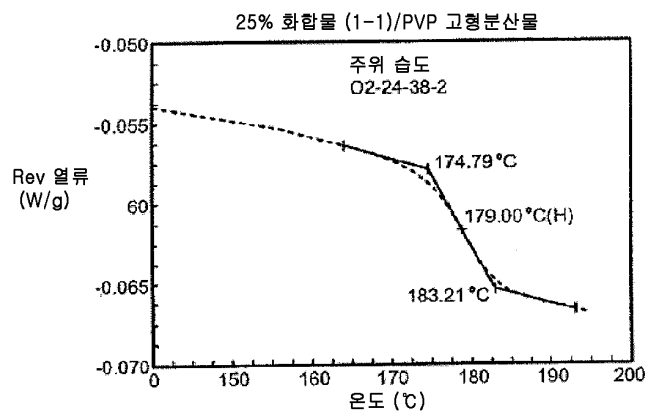
도면2c



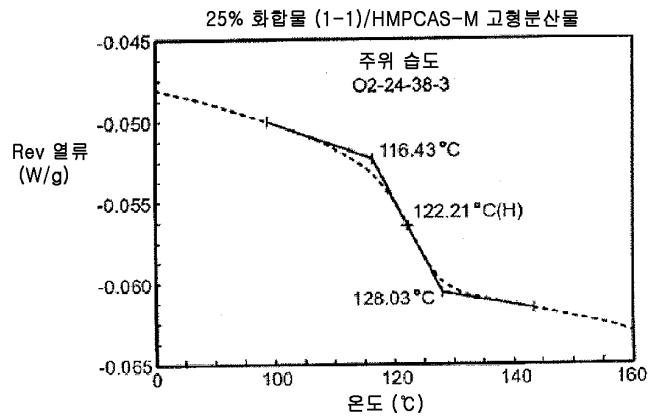
도면3



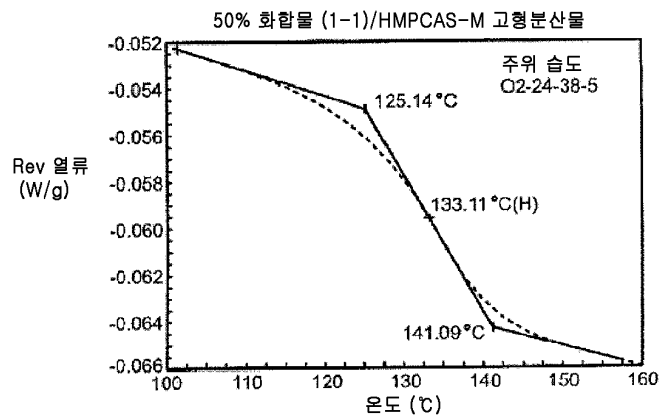
도면4a



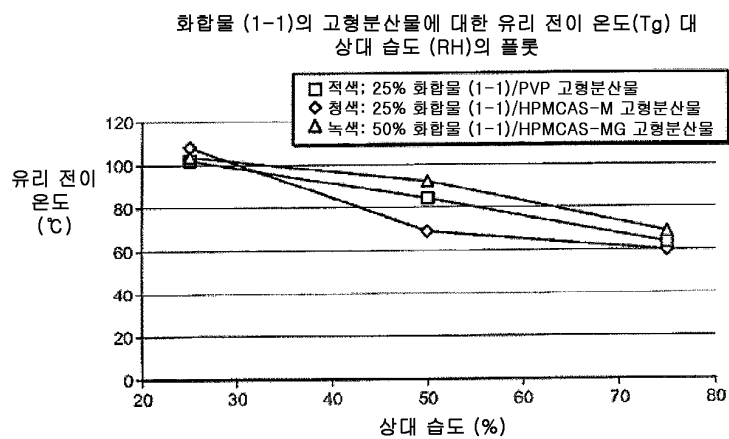
도면4b



도면4c

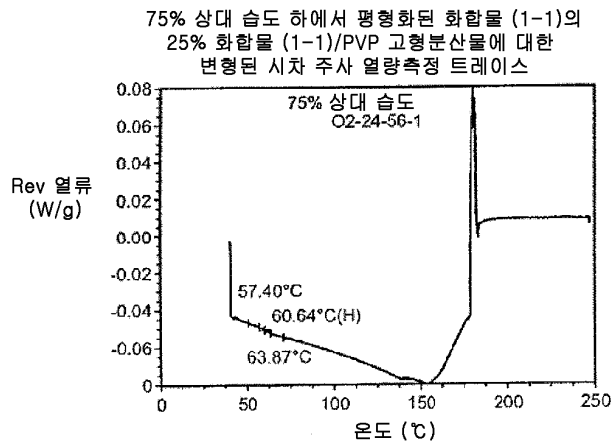


도면5

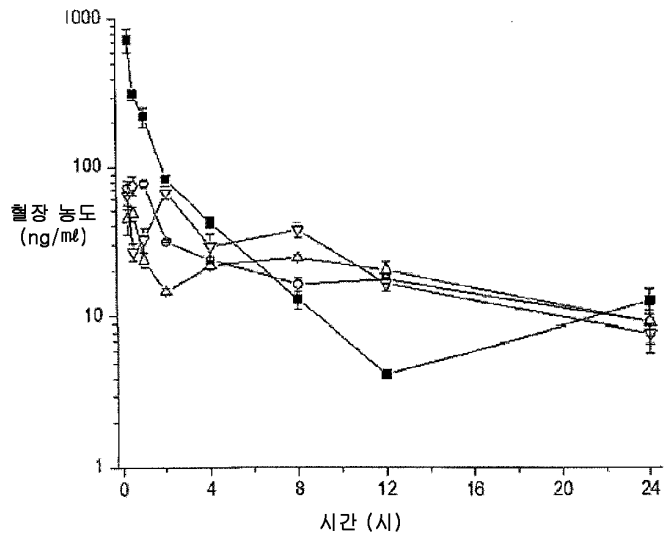




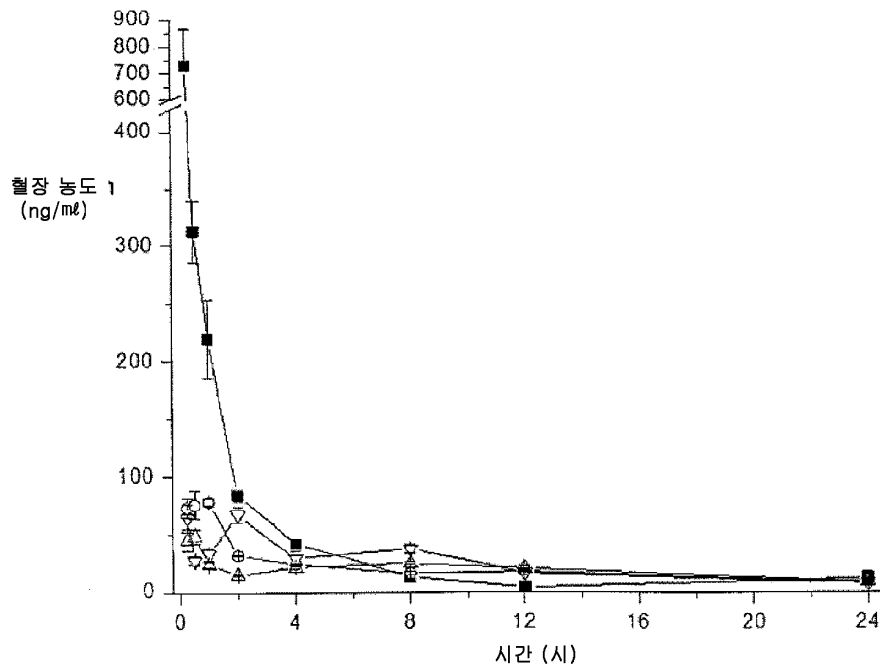
도면6



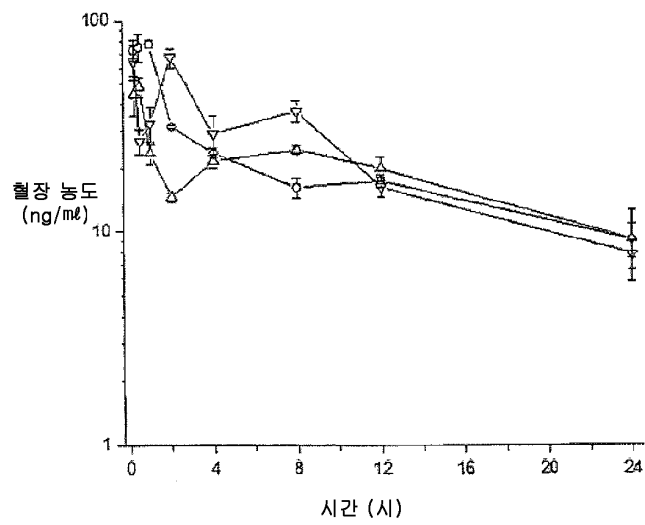
도면7a



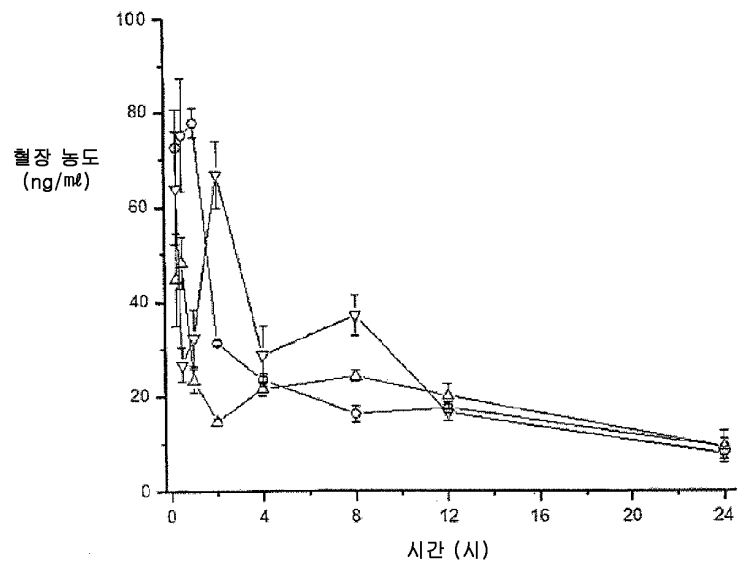
도면7b



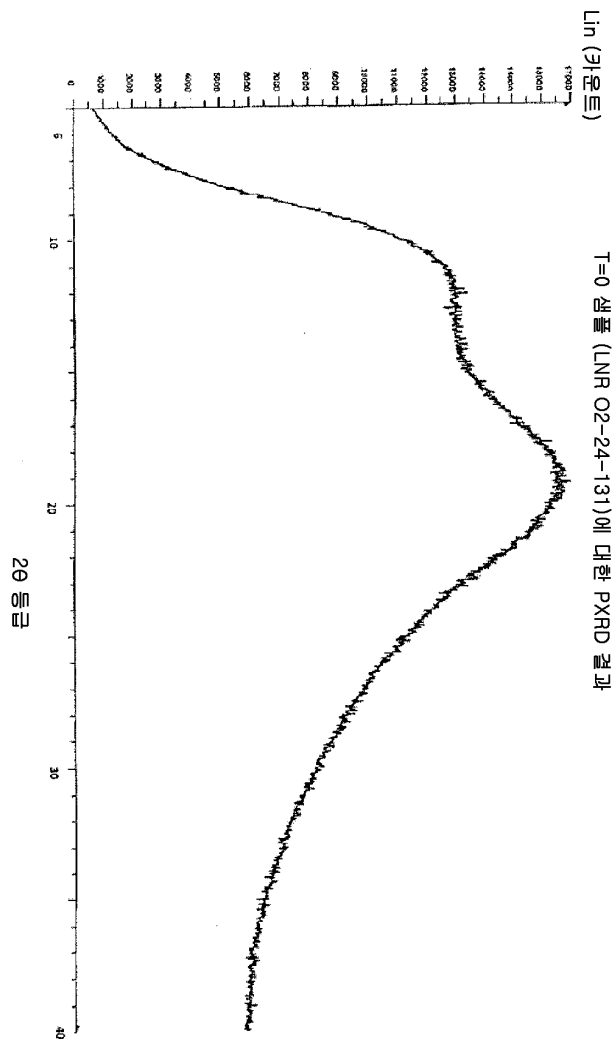
도면8a



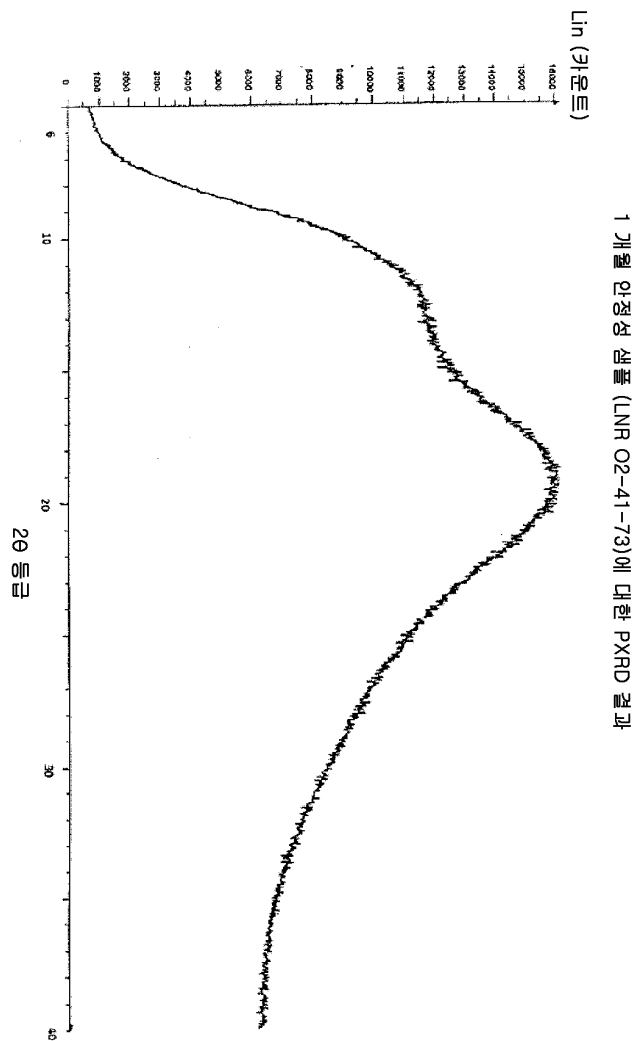
도면8b



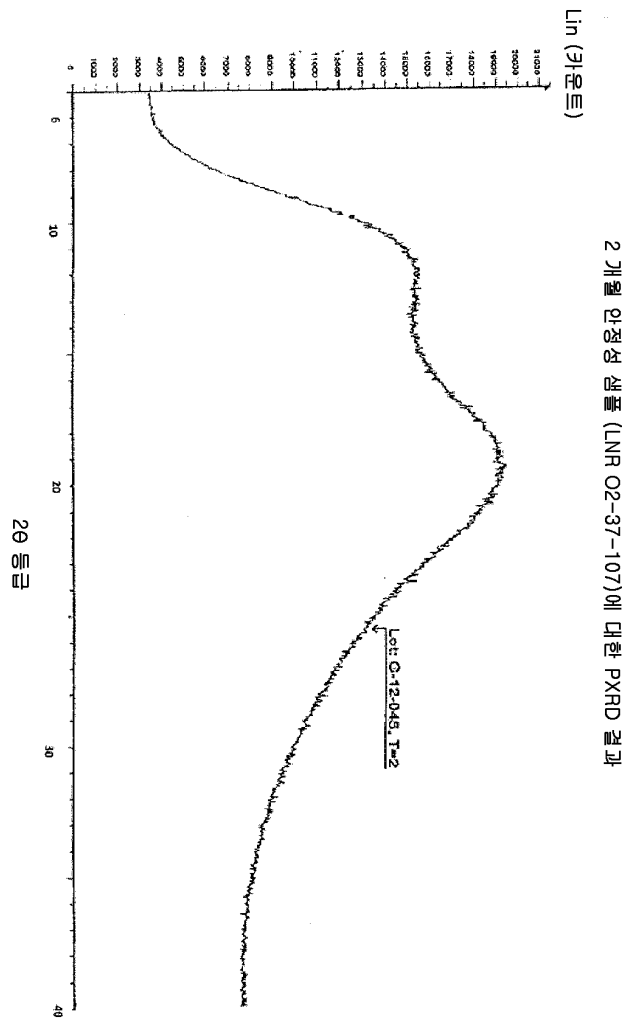
도면9



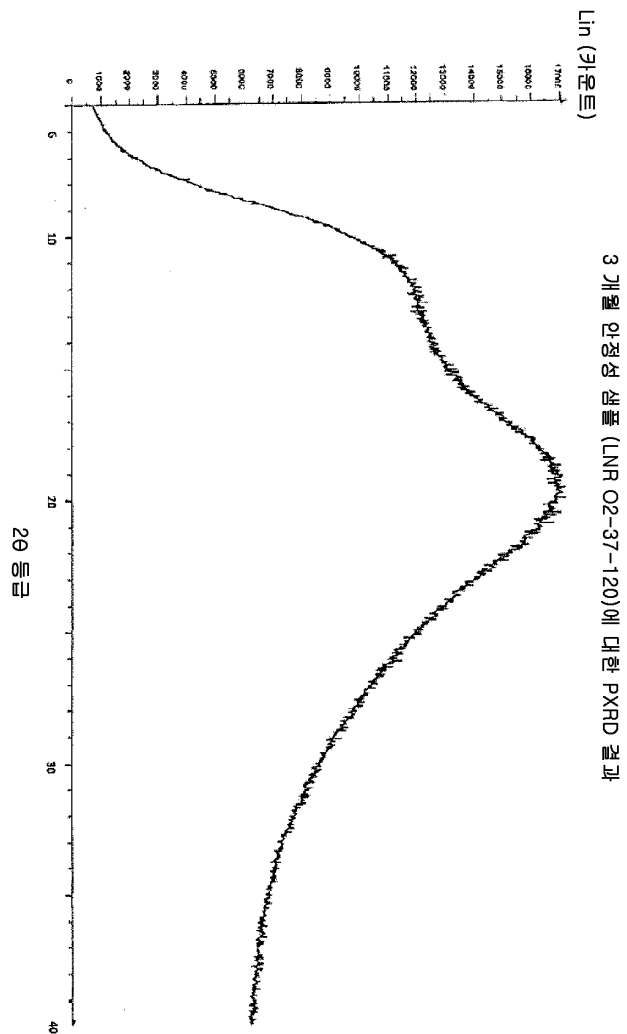
도면10



도면11



도면12





도면13

