



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월14일

(11) 등록번호 10-2240356

(24) 등록일자 2021년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7032648

(22) 출원일자(국제) 2014년04월16일

심사청구일자 2019년03월29일

(85) 번역문제출일자 2015년11월13일

(65) 공개번호 10-2016-0004305

(43) 공개일자 2016년01월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/034321

(87) 국제공개번호 WO 2014/172436

국제공개일자 2014년10월23일

(30) 우선권주장

61/813,089 2013년04월17일 미국(US)

61/908,408 2013년11월25일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20120230983 A1*

WO2010062571 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

시그날 파마소티칼 엘엘씨

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 스위트 100 캠퍼스 포인트 드라이브 10300

(72) 발명자

해게, 크리스틴, 메이

미국 캘리포니아주 94010 벨링게임 하워드 애비뉴 616

쵸프라, 라제쉬

미국 뉴저지주 07901 서밋 에거스 코트 54

레이먼, 헤더

미국 캘리포니아주 92117 샌디에이고 비스타 데라 오리야 3520

(74) 대리인

특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 10 항

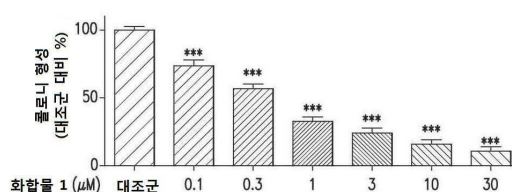
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을 포함하는 암 치료용 조합 요법

(57) 요약

본원은, 유효량의 TOR 키나제 억제제와 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과 함께 유효량의 TOR 키나제 억제제를 포함하는, B-세포 림프종을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 TOR 키나제 억제제는 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-*b*]피라진-2(1*H*)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체 (stereoisomer), 또는 호변 이성질체(tautomer), 또는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-*b*]피라진-2(1*H*)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 호변 이성질체이고; 및

상기 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-피페리딘-2,6-디온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 N-(3-(5-플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)아크릴아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인,

약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 B-세포 림프종이 광범위 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 외투층 세포 림프종, 세로칸(가슴샘) 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종 및 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로부터 선택된 B-세포 비-호지킨 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 B-세포 비-호지킨 림프종이 난치성 B-세포 비-호지킨 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 B-세포 비-호지킨 림프종이 재발된 B-세포 비-호지킨 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 B-세포 림프종이 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 TOR 키나제 억제제가 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-*b*]피라진-2(1*H*)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 또는 호변 이성질체인, 약제학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 5-치환된 퀴나졸린은 화합물이 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 TOR 키나제 억제제가 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-*b*]피라진-2(1*H*)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 호변 이성질체, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 항-CD20 항체를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 항-CD20 항체가 리툭시맙인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 미국 가출원번호 제61/813,089호(2013. 4. 17.자 출원) 및 미국 가출원번호 제61/908,408호(2013. 11. 25.자 출원)를 기초로 우선권 주장하며, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 1. 분야

[0003] 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법으로서, 암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제 및 유효량의 5-치환된 퀴나졸린 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

[0004] 2. 배경

[0005] 비정상적 단백질 인산화 및 질환의 원인 또는 결과 사이의 연관성은 20년 넘는 동안 알려져 왔다. 따라서, 단백질 키나제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다(문헌[Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)] 참조). 다양한 단백질 키나제 억제제는 다양한 질환, 예를 들어 암 및 만성 염증성 질환(당뇨병 및 뇌졸중 포함)의 치료에서 임상적으로 사용되어 왔다(문헌[Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology,

Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)] 참조).

- [0006] 단백질 키나제는 단백질 인산화를 촉매하는 효소의 크고 다양한 패밀리에 세포 신호전달(signaling)에서 중대한 역할을 한다. 단백질 키나제는 그의 표적 단백질에 따라 양성 또는 음성 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나제는 세포 기능, 예를 들어 대사, 세포 주기 진행, 세포 부착, 혈관 기능, 아포토시스 및 혈관신생(이에 제한되지는 않음)을 조절하는 특이적 신호전달 경로에 관여한다. 세포 신호전달의 기능 부전은 많은 질환과 연관되어 있고, 그의 가장 특징적인 것은 암 및 당뇨병을 포함한다. 사이토카인에 의한 신호 전달(signal transduction)의 조절 및 원종양유전자 및 종양 억제 유전자와 신호 분자의 관련성은 잘 기록되어 있다. 유사하게, 당뇨병 및 관련 병태와 조절되지 않는 단백질 키나제 수준 사이의 연관성이 입증되었다(예를 들어, 문헌 [Sridhar *et al. Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000)] 참조). 바이러스 감염 및 그와 관련된 병태는 또한 단백질 키나제의 조절과 연관이 있어 왔다(문헌 [Park *et al., Cell* 101 (7): 777-787 (2000)] 참조).
- [0007] 단백질 키나제는 대사, 세포 증식, 세포 분화 및 세포 생존을 비롯한 거의 모든 세포 과정을 조절하기 때문에, 이들은 다양한 질환 병태를 위한 치료 개입에 매력적인 표적이다. 예를 들어, 단백질 키나제가 중추적인 역할을 하는, 세포 주기 조절 및 혈관신생은 수많은 질환 병태, 예를 들어 암, 염증성 질환, 비정상적 혈관신생 및 그와 관련된 질환, 아테롬성동맥경화증, 황반 변성, 당뇨병, 비만 및 통증(이에 제한되지는 않음)과 연관된 세포 과정이다.
- [0008] 단백질 키나제는 암 치료에 있어 매력적인 표적이 되어 왔다(문헌[Fabbro *et al., Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)]). 인간 악성종양의 발달에서 단백질 키나제의 관여는 (1) 게놈 재배열(예를 들어, 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL), (2) 구조적으로 활성인 키나제 활성을 야기하는 돌연변이체, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 및 소화관 종양, (3) 예를 들어 종양유전자 RAS를 갖는 암에서, 종양유전자의 활성화나 종양 억제제 기능의 상실에 의한 키나제 활성의 조절장애(deregulation), (4) EGFR의 경우에서와 같이, 과발현에 의한 키나제 활성의 조절장애 및 (5) 신생물 표현형의 발달 및 유지의 한 원인이 될 수 있는 성장 인자의 이소성 발현에 의해 일어날 수 있는 것으로 제시되어 있다(문헌[Fabbro *et al., Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)]).
- [0009] 단백질 키나제 경로의 복잡한 사항 및 다양한 단백질 키나제와 키나제 경로 사이의 관련성 및 상호작용의 복잡성의 설명은 다수의 키나제 또는 다수의 키나제 경로에 유익한 활성을 갖는 단백질 키나제 조절제, 조절인자 또는 억제제로서 작용할 수 있는 약제학적 제제 개발의 중요성을 강조한다. 따라서, 새로운 키나제 조절제에 대한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0010] FRAP, RAFTI 또는 RAPT1로도 칭해지는, mTOR(라파마이신의 포유동물 표적)로 명명된 단백질은 2549-아미노산 Ser/Thr 단백질 키나제이고, 이는 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중대한 단백질 중 하나로 확인되어 있다(문헌[Georgakis and Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006)]). mTOR은 2종의 복합체인 mTORC1 및 mTORC2 내에 존재한다. mTORC1은 라파마이신 유사체(예를 들어 템시롤리무스 또는 에베롤리무스)에 민감성이며, 한편 mTORC2는 대체로 라파마이신-비민감성이다. 특히, 라파마이신은 TOR 키나제 억제제가 아니다. 몇몇 mTOR 억제제는 암 치료를 위한 임상적인 시도에서 평가되어 왔거나 평가되고 있다. 템시롤리무스는 2007년에 신장 세포 암종에서 사용이 승인되었고 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부반응의 예방용으로 승인되었다. 에베롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제제에 진행된 신장 세포 암종 환자용으로 승인되었고, 2010년에 치료를 요하지만 외과적 절제의 후보는 아닌 환자에서 결정질 경화증(TS)과 연관된 상의하세포성 거대세포 성상세포종(SEGA)용으로 승인되었고, 2011년에 절제불가능의 국소 진행성 또는 전이성 질환을 갖는 환자에서 체장 기원의 진행성 신경내분비 종양(PNET)용으로 승인되었다. mTORC1 및 mTORC2 복합체 둘 다를 억제하는 TOR 키나제 억제제에 대한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0011] DNA 의존성 단백질 키나제(DNA-PK)는 DNA 이중쇄 절단(double strand break: DSB)의 복구에 연관된 세린/트레오닌 키나제이다. DSB는 가장 치명적인 DNA 병변으로 간주되고 내생적으로 또는 이온화 방사선 및 화학요법에 대한 반응으로 일어난다(리뷰를 위해 문헌[Jackson, S. P., Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature Rev* 2009; 461:1071-1078] 참조). DSB가 복구되지 않은 채로 남아 있으면, DSB는 세포 주기 정지(cell cycle arrest) 및/또는 세포 사멸을 초래할 것이다(문헌[Hoeijmakers, J. H. J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374; van Gent, D. C., Hoeijmakers, J. H., Kanaar, R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 196-206] 참조). 상기 손상에 대한 반응으로, 세포는 이러한 절단을 복구하기 위해 복잡한

메카니즘을 진행하고 이러한 메카니즘은 치료적 내성의 기초를 형성할 수 있다. DSB를 복구하는 데 사용되는 2개의 주요 경로가 있는 데, 비상동 말단 결합(non-homologous end joining: NHEJ) 및 상동 재조합(homologous recombination: HR)이다. NHEJ는 제2 템플릿과 관계없이 DNA의 절단된 말단을 함께 모으고 재결합시킨다(문헌[Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961]). 대조적으로, HR은 충실한 복구를 중재하기 위해 템플릿을 제공하는 자매 염색분체의 근접성에 좌우된다(문헌[Takata, M., Sasaki, M. S., Sonoda, E., Morrison, C., Hashimoto, M., Utsumi, H., et al. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *EMBO J* 1998; 17: 5497-5508; Haber, J. E. Partners and pathways repairing a double-strand break. *Trends Genet* 2000; 16: 259-264]). NHEJ는 대다수의 DSB를 복구한다. NHEJ에서, DSB는 DNA-PK의 촉매적 서브유닛을 결합시킨 다음 활성화시키는 Ku 단백질로 인식된다. 이는 말단 공정 효소(end-processing enzyme), 폴리머라제 및 DNA 리가제 IV의 보충 및 활성화를 야기한다(문헌[Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961]). NHEJ는 주로 DNA-PK에 의해 조절되고, 따라서 DNA-PK의 억제제는 외인성으로 인한 DSB에 대한 복구 반응을 조절하기 위한 매력적인 접근법이다. NHEJ 경로의 성분들이 부족한 세포는 DSB 복구가 불량하고 이온화 방사선 및 국소이성화효소(topoisomerase) 중독에 고도로 민감하다(문헌[Smith, G. C. M., Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934; Jeggo, P.A., Caldecott, K., Pidsley, S., Banks, G.R. Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors. *Cancer Res* 1989; 49: 7057-7063]에서 리뷰됨). DNA-PK 억제제는 암세포를 감작화(sensitizing)하는 데 치료적으로 유도된 DSB와 동일한 효과를 갖는 것으로 보고되었다(문헌[Smith, G. C. M., Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934]).

[0012] 다수의 화학요법제의 유용성에도 불구하고, 화학요법은 많은 단점을 갖는다(문헌[Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998]). 거의 모든 화학요법제는 독성이고, 화학요법은 심각한 메스꺼움, 골수기능억제 및 면역억제를 포함한 중요하고 흔한 위험한 부작용을 일으킨다. 추가로, 화학요법제를 조합하여 투여하여도 다수의 종양 세포는 상기 화학요법제에 대해 내성이거나 내성을 발달시킨다. 사실, 치료 프로토콜에 사용되는 특정한 화학요법제에 내성인 세포들은, 특정 치료에 사용된 약물의 메카니즘과는 다른 메카니즘에 의해 작용되는 약제이더라도, 종종 상기 다른 약물에 내성인 것으로 증명된다. 이 현상은 다약제 내성(multidrug resistance)이라고 지칭된다. 약제 내성으로 인해 다수의 암은 표준 화학요법 치료 프로토콜에 내성으로 드러난다.

[0013] 단백질 세레블론(cereblon)(CRBN)은 식물부터 사람까지 보유된 442 아미노산 단백질이다. 사람에서, CRBN 유전자는 보통염색체 열성 비증후적 정신지체(autosomal recessive nonsyndromic mental retardation: ARNSMR)의 후보자 유전자로서 확인되었다(문헌[Higgins, J.J. et al., *Neurology*, 2004, 63:1927-1931] 참조). CRBN은 초기에는 래트 뇌에서 칼슘-활성화된 칼륨 채널 단백질(SLO1)과 상호작용되는 RGS-함유 신규 단백질로 특징화되었고, 이후에 AMPK7 및 DDB1을 갖는 망막에서 전압-게이트 클로라이드 채널(voltage-gated chloride channel)(CIC-2)과 상호작용되는 것으로 밝혀졌다(문헌[Jo, S. et al., *J. Neurochem*, 2005, 94:1212-1224; Hohberger B. et al., *FEBS Lett*, 2009, 583:633-637; Angers S. et al., *Nature*, 2006, 443:590-593] 참조). DDB1은 본래 손상된 DNA 결합 단백질 2(DDB2)과 연관된 뉴클레오티드 절제 수선 단백질(nucleotide excision repair protein)로 확인되었다. 이의 결합 활성은 색소성 건피증 보완 그룹 E(xeroderma pigmentosum complementation group E: XPE)를 갖는 환자에서 수선 결함을 야기한다. DDB1은 또한 유비퀴틴화 및 후속적인 표적 단백질의 프로테아좀 분해를 중재하는 다수의 특수한 DCX (DDB1-CUL4-X-box) E3 유비퀴틴-단백질 리가제 복합체의 성분으로서 작용하는 것으로 보인다. CRBN은 또한 대뇌 피질 질환용 치료제 개발을 위한 표적으로 확인되었다(WO 2010/137547 A1 참조).

[0014] 세레블론은 최근에 탈리도마이드에 결합하여 출생 결함을 일으키는 중요 분자 표적으로서 확인되었다(문헌[Ito, T. et al., *Science*, 2010, 327:1345-1350] 참조). DDB1은 CRBN과 상호작용하는 것으로 밝혀졌고, 따라서 탈리도마이드와 간접적으로 연관되어 있다. 게다가, 탈리도마이드는 CRBN의 시험관내 자동-유비퀴틴화를 억제할 수 있어 탈리도마이드가 E3 유비퀴틴 리가제 억제제임을 시사한다. 중요하게, 이 활성은 다양한 종류의 세포에서 탈리도마이드에 의해 억제되었으나, 탈리도마이드 결합을 억제하는 돌연변이된 CRBN 결합 부위를 갖는 세포에서는 아니었다. 탈리도마이드 결합 부위는 CRBN 중의 고도로 보존된 C-말단 104 아미노산 부위로 맵핑되었다. CRBN에서의 개별 점돌연변이체(point mutant) Y384A 및 W386A는 둘 다 탈리도마이드 결합에 결함이 있었고, 상기 두 개의 점돌연변이체는 최저의 탈리도마이드 결합 활성을 갖는다. CRBN과 탈리도마이드의 기형유발작용 사

이의 링크가 제브라피시 및 닭 배아의 동물 모델에서 확인되었다. 탈리도마이드 및 다른 약물 표적의 이해가 효능 및/또는 유독성의 분자 메커니즘의 정의를 가능하게 하고 개선된 효능 및 유독성 프로파일을 갖는 약물을 초래할 것이다.

[0015] 최근, 특정한 새로운 퀴나졸린은 화합물이 다면발현 면역조절, 항혈관신행 및 기타 항종양 효과를 갖는 것으로 확인되었다. 이들 화합물은 이례적인 세레블론 결합 활성을 갖는 것으로 나타났다.

[0016] 본원의 섹션 2에서 임의의 참조문헌에 대한 인용 또는 확인은 그 참조문헌이 본원에 대한 선행기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

발명의 내용

[0017] 3. 요약

[0018] 유효량의 TOR 키나제 억제제 및 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을, 암, 예를 들면 혈액암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0019] 특정 실시양태에서, 만성 림프구성 백혈병을 갖는 환자에서 완전 반응(complete response), 부분 반응(partial response) 또는 안정 질환(stable disease)의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크샵(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia: IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 백혈병을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 연구그룹(National Cancer Institute-sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia: NCI-WG CLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 비-호지킨 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC)을 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 다발성 골수종에 대한 국제 균일 반응 기준(International Uniform Response Criteria: IURC)을 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 고형 종양을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 고형 종양에서의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(예를 들어, RECIST 1.1)을 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 전립선 암을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 전립선 암 연구그룹 2(Prostate Cancer Working Group 2: PCWG2)를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 다형성아교모세포종을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 다형성아교모세포종에 대한 신경-종양학을 위한 반응 평가(Responses Assessment for Neuro-Oncology: RANO) 연구그룹을 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0020] 특정 실시양태에서, 암을 갖는 환자의 암 진행이 없는 생존율을 증가시키기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0021] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 본원에 기재된 화합물이다. 특정 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 본원에 기재된 화합물이다.

[0022] 본 발명의 실시양태는, 비제한적 실시양태로 예시하고자 하는, 상세한 설명 및 실시예를 참조함으로써 보다 충분히 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 4. 도면의 간단한 설명

도 1은 HepG2 콜로니 형성에 대한 화합물 1의 효과를 도시한 것이다. HepG2 세포를 한천에 플레이팅하였고, 콜로니 수를 계산하기 이전에 8일 동안 화합물 1과 인큐베이션하였다. DMSO로만 처리된 세포(100% 대조군)와 비교한 대조군 대비 백분율로 데이터를 계산하였다. 각각의 데이터 포인트는 3회의 n=3 실험의 평균을 나타낸다. 일원 분산 분석(one way ANOVA) 및 두넛트 사후 검정(Dunnett's post test)에 의한 DMSO 대조군에 비교한 *** $p < 0.001$.

도 2는 SK-Hep-1 콜로니 형성에 대한 화합물 1의 효과를 도시한 것이다. SK-Hep-1 세포를 한천에 플레이팅하였고, 콜로니 수를 계산하기 이전에 8 내지 10일 동안 화합물 1과 인큐베이션하였다. DMSO로만 처리된 세포(100% 대조군)와 비교한 대조군 대비 백분율로 데이터를 계산하였다. 각각의 데이터 포인트는 3회의 n=3 실험의 평균을 나타낸다. 일원 분산 분석(one way ANOVA) 및 두넛트 사후 검정에 의한 DMSO 대조군에 비교한 *** $p < 0.001$.

도 3은 HepG2 콜로니 형성에 대한 화합물 1과 화합물 A의 효과를 도시한 것이다. HepG2 세포를 한천에 플레이팅하였고, 콜로니 수를 계산하기 이전에 8일 동안 화합물과 인큐베이션하였다. DMSO로만 처리된 세포(100% 대조군)와 비교한 대조군 대비 백분율로 데이터를 계산하였다. 각각의 데이터 포인트는 3회의 n=3 실험의 평균을 나타낸다. 독립 표본 t 검정(unpaired t test)에 의한 이론적 상가작용에 비교한 *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$.

도 4는 SK-Hep-1 콜로니 형성에 대한 화합물 1과 화합물 A의 효과를 도시한 것이다. SK-Hep-1 세포를 한천에 플레이팅하였고, 콜로니 수를 계산하기 이전에 8일 동안 화합물과 인큐베이션하였다. DMSO로만 처리된 세포(100% 대조군)와 비교한 대조군 대비 백분율로 데이터를 계산하였다. 각각의 데이터 포인트는 3회의 n=3 실험의 평균을 나타낸다. 독립 표본 t 검정에 의한 이론적 상가작용에 비교한 ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 이다.

도 5는 WSU-DLCL2 이종이식 모델에서의 화합물 1의 항종양 활성을 도시한 것이다. 종양 억제제는 각 처리 그룹에 대한 변화 백분율로 나타내고, 제35일에서의 화합물 1-처리된 마우스와 비히클-처리된 마우스간의 평균 종양 부피의 차이를 나타냈다. 제35일에서의 모든 화합물 1-처리된 그룹의 평균 종양 부피는 비히클-처리된 대조군 마우스에 비해 현저히 작았다. 제35일의 연구 종결시, 약 51%, 28% 및 22%의 종양 부피 감소(tumor volume reduction: TVR)가 10, 3 및 1mg/kg의 용량 수준에서 각각 관찰되었다. 화합물 1로 처리된 마우스에서 유의한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

도 6은 WSU-DLCL2 이종이식 모델에서의 화합물 A와 조합된 화합물 1의 항종양 활성을 도시한 것이다. 종양 억제제는 각 처리 그룹에 대한 변화 백분율로 나타내고, 제34일에서의 화합물 1- 및 화합물 A-처리된 마우스와 비히클-처리된 마우스간의 평균 종양 부피의 차이를 나타냈다. 화합물 1 10mg/kg은 단일 약제 처리로서 통계학적으로 유의하게($p < 0.001$) 종양 부피의 29%를 감소시켰다. 화합물 A 30mg/kg은 제34일에 단일 약제 처리로서 통계학적으로 유의하게($p < 0.001$) 종양 부피의 30%를 감소시켰다. 종양 부피는 추가로 화합물 A와 조합된 화합물 1로 64%가 감소되었다($p < 0.001$). 분율 곱(fractional product) 방법의 사용으로, 화합물 A와 조합된 화합물 1이 종양 부피를 감소시키는데 상승작용 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 본페로니 사후 검정(Bonferroni post test)을 사용한 이원 분산 분석(2-way ANOVA)에 의하면, 화합물 A(30mg/kg)와 조합된 화합물 1(10mg/kg)로 처리된 동물의 종양 부피가 상기 두 약제 중 하나로 처리된 동물의 종양 부피와 비교했을 때 유의하게($p < 0.001$) 작았다. 단일 약제로서의 화합물 1 또는 화합물 A, 또는 이들의 조합으로 처리된 마우스에서 유의한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

도 7은 WSU-DLCL2 이종이식 모델에서의 화합물 AA와 조합된 화합물 1의 항종양 활성을 도시한 것이다. 종양 억제제는 각 처리 그룹에 대한 변화 백분율로 나타내고, 제34일에서의 화합물 1- 및 화합물 AA-처리된 마우스와 비히클-처리된 마우스간의 평균 종양 부피의 차이를 나타냈다. 화합물 1 10mg/kg은 단일 약제 처리로서 통계학적으로 유의하게($p < 0.001$) 종양 부피의 29%를 감소시켰다. 화합물 AA 50mg/kg(BID)의 유의한 항종양 활성은 관찰되지 않았다. 화합물 AA와 조합된 화합물 1(동시 투여)로 처리된 동물에서 비히클 대조군 그룹에 비해 종양 부피의 39%가 감소되었다. 본페로니 사후 검정을 사용한 이원 분산 분석에 의하면, 화합물 1(10mg/kg)의 단일 약제 활성에 비해 화합물 1과 화합물 AA의 조합 효과가 유의하게 다르지 않았다. 단일 약제로서의 화합물 1 또는 화합물 AA, 또는 이들의 조합으로 처리된 마우스에서 유의한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

도 8은 IHC에 의해 측정된 종양 아이올로스(Aiolos) 수준(도 8a) 및 종양 이카로스(Ikaros) 수준(도 8b)에 대한 화합물 1 및 화합물 A 각각, 및 이들의 조합의 활성을 도시한 것이다. 단일 약제로서의 화합물 A는 종양 아이올로스(6h에 94%) 및 이카로스(6h에 69%)를 억제하였다. 단일 약제로서의 화합물 1은 종양 아이올로스 또는 이카로스에 대해 효과가 없었다. 화합물 1과 화합물 A의 조합은 종양 아이올로스(24h에 95% 억제) 및 이카로스(24h

에 81% 억제)에 대해 일관된 상승작용 효과를 나타냈다.

도 9는 OCI-Ly 10 DLBCL 이종이식 모델에서의 화합물 A와 조합된 화합물 1의 항종양 활성을 도시한 것이다. 각각의 처리 그룹에 대한 생존 %를 나타낸 것이다. 화합물 A(30mg/kg qd × 28)는 최대 가능한 28.6일 TGD, 7마리의 생존동물 및 2마리의 PR을 제공하였고; 화합물 A(10mg/kg qd × 28/4/21)는 8.9일 TGD 및, 3마리의 생존동물을 제공하였고; 화합물 1(3mg/kg qd × 28/4/21)은 23.8일 TGD, 5마리의 생존동물 및 1마리의 PR을 제공하였다. 28일의 30mg/kg 화합물 A/화합물 1의 요법은 9마리의 생존동물 및 2마리의 PR을 제공하였다. 연장된 10mg/kg 화합물 A/화합물 1의 요법은 7마리의 생존동물을 제공하였다. 각각 1 및 3mg/kg의 리툭시맙 단일요법은 10TFS를 제공하였고; 종양 퇴행 개시는 보다 많은 용량으로 다소 빠른 시기에 진행되었다. 모든 처리는 OCI-Ly 10 사람 림프종 중증 복합형 면역 부전증(severe combined immunodeficiency: SCID) 마우스 이종이식 모델에서 잘 허용되었다.

도 10은 단일 생존 종양에서의 다중 화합물 효능 연구를 위한 CIVO™ 어레이 현미주사 플랫폼(CIVO™ arrayed microinjection platform)을 사용한 결과를 도시한 것이다. 아폽토시스 마커인, 주사 부위로부터의 거리의 함수로서 플로팅된 절개된 카스파제 3(cleaved caspase 3: CC3)의 측정에 의해 아폽토시스를 평가하였다. 도 10에 도시한 바와 같이, DLBCL SUDHL4 이종이식 모델에서의 화합물 A의 전신 투여는 화합물 2를 사용한 국소 처리에 의해 유도된 세포사를 증진시켰다.

도 11은 페어런트(parent) 및 독소루비신-내성 라모스(Ramos) 세포 이종이식 모델에서의 빈크리스틴, 화합물 2 또는 화합물 1의 국소 주사의 효과를 도시한 것이다. 국소 주사 부위로부터의 거리의 함수로서의 CC3으로 측정 한 바, 독소루비신-내성 라모스 세포도 기타 화학요법제인 빈크리스틴에 내성이었다. 대조적으로, 독소루비신-내성 라모스 세포는 화합물 2에 대해 증가된 감도를 보였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

5. 상세한 설명

5.1 정의

"알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 원자 또는, 일부 실시양태에서, 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화, 부분 포화, 또는 불포화 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기의 예는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하며; 한편 포화 분지형 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 불포화 알킬 기의 예는, 그 중에서도, 비닐, 알릴, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) 및 -CH₂C≡C(CH₂CH₃)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우에, 이들은 본원에 개시된 예시적 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들과 같은 임의의 치환기 또는 치환기들뿐만 아니라, 할로젠(클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설포닐; 설포; 설포아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; B(OH)₂ 또는 O(알킬)아미노카보닐로 치환될 수 있다.

"알케닐" 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 직쇄 및 분지형 (C₂-C₈)알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐 등을 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 또 다른 불포화 기에 공액되지 않거나 공액될 수 있다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

"사이클로알킬" 기는 1 내지 3개의 알킬 기로 임의로 치환될 수 있는 단일 사이클릭 고리 또는 다중 축합된 또는 가교된 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화, 또는 부분 포화 사이클릭 알킬 기이다. 일부 실시양태

에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리원(ring member)을 가지며, 한편, 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 7개의 범위이다. 이러한 사이클로알킬 기는, 예로서, 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등, 또는 다중 또는 가교된 고리 구조, 예를 들어 아다만틸 등을 포함한다. 불포화 사이클로알킬 기의 예는, 그 중에서도, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐을 포함한다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 이러한 치환된 사이클로알킬기는, 예로서, 사이클로헥사노 등을 포함한다.

[0029] "아릴" 기는 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합된 고리(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 카보사이클릭 기이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 6 내지 14개의 탄소, 및 다른 실시양태에서, 6 내지 12개 또는 심지어 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 특정의 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 어구 "아릴 기"는 또한 융합된 고리, 예를 들어 융합된 방향족-지방족 고리계(예를 들어, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)를 함유한 기를 포함한다.

[0030] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리계에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리계이며, 여기서 나머지 원자는 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 기의 고리 부분에 5 내지 6개의 고리 원자, 및 다른 실시양태에서, 6 내지 9개 또는 심지어 6 내지 10개의 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리계는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 비제한적 예는, 예를 들어 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리디, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오펜, 벤조티오펜, 푸라닐, 벤조푸라닐(예를 들어, 이소벤조푸란-1,3-다이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들어, 피롤로피리디 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리디), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리디(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리디 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리디), 피라졸로피리디, 트리아졸로피리디, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이속사졸로피리디, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기와 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0031] "헤테로사이클릴"은 고리 탄소 원자 중 1 내지 4개가 독립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 헤테로 원자로 대체되는 것인 방향족(또한 헤테로아릴로도 지칭됨) 또는 비-방향족 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 10개의 고리원을 포함하며, 한편 다른 상기 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 8개의 고리원을 갖는다. 헤테로사이클릴은 또한 임의의 고리 원자(즉, 헤테로사이클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자)에서 다른 기에 결합될 수 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화, 부분 포화 및 포화 고리계, 예를 들어 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐 기를 포함한다. 어구 헤테로사이클릴은 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 것들을 비롯한 융합된 고리 중, 예를 들어 벤조트리아졸릴, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴을 포함한다. 상기 어구는 또한 헤테로원자를 함유하는 가교된 폴리사이클릭 고리계, 예를 들어 퀴누클리딜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클릴 기의 대표적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피페리디, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐(예를 들어, 테트라하이드로-2H-피라닐), 테트라하이드로티오피라닐, 옥사티안, 디옥실, 디티아닐, 피라닐, 피리디, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 디하이드로피리디, 디하이드로디티이닐, 디하이드로디티오닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리디, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리디), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤족사지닐, 벤조디티이닐, 벤족사티이닐, 벤조티아지닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 피라졸로피리디, 이미다조피리디(아자벤즈이미다졸릴; 예를 들어, 1H-이미다조[4,5-b]피리디 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐), 트리아졸로피리디, 이속사졸로피리디, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 프레리디닐, 티아나프탈레닐, 디하이드로벤조티아지닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로인돌릴, 디하이드로벤조디옥시닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 테트라하이드로벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로벤조트리아졸릴, 테트라하이드로피롤로피리디, 테트라하이드로피라졸로피리디, 테트라하이드로이미다조피리디, 테트라하이드로트리아졸로피리디 및 테트라하이드로퀴놀리닐 기를

포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환 헤테로사이클릴 기는 일치환될 수 있거나 1회 초과 치환될 수 있고, 예를 들어 이에 제한되지는 않지만, 다양한 치환기, 예를 들어 하기 열거된 것들로 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환, 또는 이치환된(disubstituted), 피리딜 또는 모르폴리닐 기일 수 있다.

[0032] "사이클로알킬알킬" 기는 화학식: -알킬-사이클로알킬의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 사이클로알킬은 위에 정의되어 있다. 치환 사이클로알킬알킬 기는 알킬, 사이클로알킬, 또는 알킬 및 사이클로알킬 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환 사이클로알킬알킬 기는 일치환되거나 1회 초과로 치환될 수 있다.

[0033] "아르알킬" 기는 화학식: -알킬-아릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 아릴은 위에 정의되어 있다. 치환 아르알킬 기는 알킬, 아릴, 또는 알킬 및 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 기는 벤질 및 페네틸 기 및 융합된(사이클로알킬아릴)알킬 기, 예를 들어 4-에틸-인다닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0034] "헤테로사이클릴알킬" 기는 화학식: -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴은 위에 정의되어 있다. 치환 헤테로사이클릴알킬 기는 알킬, 헤테로사이클릴, 또는 알킬 및 헤테로사이클릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 4-에틸-모르폴리닐, 4-프로필모르폴리닐, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라하이드로푸란-2-일 메틸, 테트라하이드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0035] "할로젠"은 클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로이다.

[0036] "하이드록시알킬" 기는 1개 이상의 하이드록시 기로 치환된 상기 기재된 바와 같은 알킬 기이다.

[0037] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 상기에 정의되어 있다.

[0038] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 위에 정의되어 있다.

[0039] "아민" 기는 화학식: -NH₂의 라디칼이다.

[0040] "하이드록실 아민" 기는 화학식: -N(R[#])OH 또는 -NHOH의 라디칼이고, 여기서 R[#]은 상기 정의한 바와 같은 치환 또는 비치환 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬 기이다.

[0041] "알콕시아민" 기는 화학식: -N(R[#])O-알킬 또는 -NHO-알킬의 라디칼이고, 여기서 R[#]은 상기 정의한 바와 같다.

[0042] "아르알콕시아민" 기는 화학식: -N(R[#])O-아릴 또는 -NHO-아릴의 라디칼이고, 여기서 R[#]은 상기 정의한 바와 같다.

[0043] "알킬아민" 기는 화학식: -NH-알킬 또는 -N(알킬)₂의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.

[0044] "아미노카보닐" 기는 화학식: -C(=O)N(R[#])₂, -C(=O)NH(R[#]) 또는 -C(=O)NH₂의 라디칼이고, 여기서 각각의 R[#]은 상기 정의한 바와 같다.

[0045] "아실아미노" 기는 화학식: -NHC(=O)(R[#]) 또는 -N(알킬)C(=O)(R[#])의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 R[#]은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.

[0046] "O(알킬)아미노카보닐" 기는 화학식: -O(알킬)C(=O)N(R[#])₂, -O(알킬)C(=O)NH(R[#]) 또는 -O(알킬)C(=O)NH₂의 라디칼이고, 여기서 각각의 R[#]은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.

[0047] "N-옥사이드" 기는 화학식: -N⁺-O⁻의 라디칼이다.

[0048] "카복시" 기는 화학식: -C(=O)OH의 라디칼이다.

[0049] "케톤" 기는 화학식: -C(=O)(R[#])의 라디칼이고, 여기서 R[#]은 상기 정의한 바와 같다.

- [0050] "알데히드" 기는 화학식: $-\text{CH}(=\text{O})$ 의 라디칼이다.
- [0051] "에스테르" 기는 화학식: $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 또는 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 의 라디칼이고, 여기서 $\text{R}^\#$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0052] "우레아" 기는 화학식: $-\text{N}(\text{알킬})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{알킬})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{알킬})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 또는 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0053] "이민" 기는 화학식: $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0054] "이미드" 기는 화학식: $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 또는 $-\text{N}((\text{C}=\text{O})(\text{R}^\#))_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0055] "우레탄" 기는 화학식: $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 또는 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0056] "아미딘" 기는 화학식: $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$, $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ 또는 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0057] "구아니딘" 기는 화학식: $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))_2$ 또는 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0058] "엔아민" 기는 화학식: $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{N}(\text{R}^\#)_2)$, $\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}(\text{R}^\#))$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}_2)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0059] "옥심" 기는 화학식: $-\text{C}(=\text{NO}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{R}^\#)$, $-\text{CH}(=\text{NO}(\text{R}^\#))$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NOH})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0060] "하이드라지드" 기는 화학식: $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0061] "하이드라진" 기는 화학식: $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$ 또는 $-\text{NHNH}_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0062] "하이드라존" 기는 화학식: $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^\#)_2)(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}_2)(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ 또는 $-\text{NH}(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0063] "아지드" 기는 화학식: $-\text{N}_3$ 의 라디칼이다.
- [0064] "이소시아네이트" 기는 화학식: $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 의 라디칼이다.

- [0065] "이소티오시아네이트" 기는 화학식: $-N=C=S$ 의 라디칼이다.
- [0066] "시아네이트" 기는 화학식: $-OCN$ 의 라디칼이다.
- [0067] "티오시아네이트" 기는 화학식: $-SCN$ 의 라디칼이다.
- [0068] "티오에테르" 기는 화학식: $-S(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0069] "티오카보닐" 기는 화학식: $-C(=S)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0070] "설파닐" 기는 화학식: $-S(=O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0071] "설피온" 기는 화학식: $-S(=O)_2(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0072] "설포닐아미노" 기는 화학식: $-NHSO_2(R^{\#})$ 또는 $-N(알킬)SO_2(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0073] "설피온아미드" 기는 화학식: $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$, $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 또는 $-S(=O)_2NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0074] "포스포네이트" 기는 화학식: $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 또는 $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0075] "포스핀" 기는 화학식: $-P(R^{\#})_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0076] 알킬 기를 제외한 본원에 기재된 기가 "치환된"으로 언급되는 경우, 이들은 임의의 적절한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 예시적인 예는 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들뿐만 아니라, 할로젠(클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설파닐; 설피온; 설피온아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소($=O$); $B(OH)_2$, $O(알킬)아미노카보닐$; 모노사이클릭이거나 융합된 또는 비-융합된 폴리사이클릭일 수 있는 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실), 또는 모노사이클릭이거나 융합된 또는 비-융합된 폴리사이클릭일 수 있는 헤테로사이클릭(예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티아지닐); 모노사이클릭이거나 융합된 또는 비-융합된 폴리사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐) 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릭 아릴옥시; 및 헤테로사이클릭알콕시이다.
- [0077] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은 무기 산 및 염기, 및 유기 산 및 염기를 비롯한 약제학적으로 허용되는 비-독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 비-독성 산은 무기 및 유기 산, 예를 들어 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설폰산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 비-독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 메탄설폰산을 포함한다. 따라서 구체적인 염의 예는 하이드로클로라이드 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 것들은 당해 분야, 예를 들어 문헌

[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 또는 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)]에 잘 알려져 있다.

[0078] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "포접화합물(clathrate)"은 포획된 게스트 분자(예를 들어, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들어, 채널)을 함유하는 결정 격자, 또는 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물이 게스트 분자인 결정 격자 형태의 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물, 또는 그의 염을 의미한다.

[0079] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물, 또는 그의 염을 의미한다. 한 실시양태에서 용매화물은 수화물이다.

[0080] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "수화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물, 또는 그의 염을 의미한다.

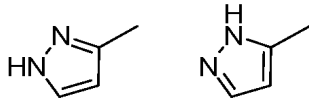
[0081] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)하에 가수분해되거나, 산화되거나, 그렇지 않으면 반응하여 활성 화합물, 특히 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물을 제공할 수 있는, TOR 키나제 억제제 유도체 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생가수분해성 잔기(moiety), 예를 들어 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카바메이트, 생가수분해성 카보네이트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는 TOR 키나제 억제제의 유도체 및 대사체(metabolite)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 카복실 관능기를 갖는 화합물의 전구약물은 카복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카복실레이트 에스테르는 편리하게는 분자 상에 존재하는 카복실산 잔기 중 어느 하나를 에스테르화함으로써 형성된다. 전구약물은 전형적으로 주지된 방법, 예를 들어 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)] 및 문헌[Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH)]에 기재된 방법들을 이용하여 제조될 수 있다.

[0082] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물의 하나의 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 하나의 입체이성질체 약 80중량% 이상 및 그 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 20중량% 이하, 그 화합물의 하나의 입체이성질체 약 90중량% 이상 및 그 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 10중량% 이하, 그 화합물의 하나의 입체이성질체 약 95중량% 이상 및 그 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 5중량% 이하, 또는 그 화합물의 하나의 입체이성질체 약 97중량% 이상 및 그 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 3중량% 이하를 포함한다. TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있고, 라세미체, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 상기 모든 이성질체 형태는 그의 혼합물을 비롯하여 본원에 개시된 실시양태 내에 포함된다. 상기 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 사용뿐만 아니라, 그러한 형태의 혼합물의 사용은 본원에 개시된 실시양태에 의해 포함된다. 예를 들어, 특정한 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물의 거울상이성질체의 등량 또는 비-등량을 포함하는 혼합물은 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 비대칭적으로 합성되거나 표준 기술, 예를 들어 키랄 칼럼 또는 키랄 분할제를 사용하여 분할될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]을 참조한다.

[0083] 또한 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린 화합물이 E 및 Z 이성질체, 또는 그의 혼합물 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다는 점을 주목해야 한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제

제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 시스 또는 트랜스 이성질체로서 단리된다. 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물이다.

[0084] "호변이성질체"는 서로 평형 상태인 화합물의 이성질체 형태를 지칭한다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 따라 달라질 것이며, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 용액 또는 수용액 중에 있는지에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 수용액 중에서, 피라졸은 서로의 호변이성질체로서 지칭되는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



[0085]

[0086] 당업자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, 다양한 관능기 및 다른 구조는 호변이성질현상을 나타낼 수 있고, TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0087] 또한 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물이 원자 중 1개 이상에서 원자 동위원소의 비자연적 비율을 함유할 수 있다는 점을 주목해야 한다. 예를 들어, 상기 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어 삼중수소 (^3H), 아이오딘-125 (^{125}I), 황-35 (^{35}S) 또는 탄소-14 (^{14}C)로 방사성표지될 수 있거나, 예를 들어 중수소 (^2H), 탄소-13 (^{13}C) 또는 질소-15 (^{15}N)로 동위원소 농축(isotopically enriched)될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "동위원소체(isotopologue)"는 동위원소 농축 화합물이다. 용어 "동위원소 농축"은 그 원자의 자연적 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소 농축"은 또한 그 원자의 자연적 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 1개 이상의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수 있다. 용어 "동위원소 조성"은 소정의 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 지칭한다. 방사성표지된 및 동위원소 농축된 화합물은 치료제, 예를 들어 암 및 염증 치료제, 연구 시약, 예를 들어 결합 검정 시약 및 진단제, 예를 들어 생체내 영상화제로서 유용하다. 본원에 기재된 바와 같은 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든지 또는 방사성이 아니든지, 본원에 제공된 실시양태의 범주 내에 포함되도록 의도된다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 동위원소체가 제공되고, 예를 들어 동위원소체는 중수소, 탄소-13, 또는 질소-15 농축 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물이다.

[0088] 도시된 구조와 그 구조에 대한 명칭이 일치하지 않는 경우, 도시된 구조에 더 가중치가 부여됨을 주목해야 한다.

[0089] 본원에서 사용되는 "치료"는, 전체적으로 또는 부분적으로, 암 또는 암과 연관된 증상의 완화, 또는 그러한 증상의 추가 진행 또는 악화의 저속화 또는 중단을 의미한다.

[0090] 본원에서 사용되는 "예방"은, 전체적으로 또는 부분적으로, 암 또는 그 증상의 발현, 재발 또는 확산의 예방을 의미한다.

[0091] TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 관련된 "유효량"이라는 용어는, 전체적으로 또는 부분적으로, 암과 연관된 증상을 완화하거나 그러한 증상의 추가 진행 또는 악화를 저속화 또는 중단시키거나, 암을 가진 대상체 또는 암을 가질 위험이 있는 대상체에서 암을 치료 또는 예방할 수 있는, 단독 또는 조합으로 사용되는 양을 의미한다. 예를 들어 약제학적 조성물에서 TOR 키나제 억제제 또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 유효량은 목적하는 효과를 발휘할 수준, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위해 약 0.005mg/kg 환자 체중 내지 약 100mg/kg 환자 체중의 단위 용량일 수 있다.

[0092] 용어 "암"은 혈액학적 또는 혈액 매개 종양, 및 고형 종양을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 혈액 매개 종양은 림프종, 백혈병 및 골수종을 포함한다. 림프종 및 백혈병은 백혈구에서 발생하는 악성 종양이다. 용어 "암"은 주위 조직을 침입할 수 있고 새로운 신체 부위로 전이될 수 있는 세포의 증식으로 특징지어지는 다양한 악성 신생물(malignant neoplasm)을 의미한다. 양성 및 악성 종양 모두 그들이 발견되는 조직의 유형에 따라 분류된다. 예를 들어, 섬유종은 섬유결합조직의 신생물이고, 흑색종(melanoma)은 색소(멜라닌) 세포의 비정상적 성장이다. 피부, 기관지 및 위와 같은 상피 조직에서 유래되는 악성 종양은 암종(carcinoma)이라 불린다. 유방, 전립선 및 결장 등에서 발견되는 상피샘 조직(epithelial glandular tissue)의 악성 종양은 선암종(adenocarcinoma)으로 알려져 있다. 근육, 연골, 림프 조직 및 뼈와 같은 결합 조직의 악성 성장은 육종

(sarcoma)이라 불린다. 전이 과정에서, 신체의 다른 영역으로의 종양 세포의 이동(migration)은 초기 발현 부위에서 떨어진 영역에서의 신생물을 초래한다. 뼈 조직은 악성 종양의 전이가 가장 잘 나타나는 부위 중 하나로, 모든 암 사례 중 약 30%에서 일어난다. 악성 종양 중에서 폐암, 유방암, 전립선암 등은 특히 뼈에 전이되기 쉬운 것으로 알려져 있다.

[0093] 신생물(neoplasm), 암(cancer), 종양 성장(tumor growth) 또는 종양 세포 성장(tumor cell growth)과 관련된 내용에서, 억제(inhibition)는 원발성 또는 속발성 종양의 지연된 발현, 원발성 또는 속발성 종양의 지속화된 발달, 원발성 또는 속발성 종양의 감소된 발생, 질환의 부차적 영향의 지속화 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 및 종양의 퇴행에 의해 평가될 수 있다. 극단적으로, 완전 억제는, 본원에서 예방 또는 화학예방으로서 언급된다. 이러한 맥락에서, 용어 "예방"은 위험 개체에서 임상적으로 분명한 종양형성(neoplasia)의 발증을 완전히 예방하거나 전임상적으로 분명한 종양형성 단계의 발증을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 형질전환의 예방 또는 전암상태의 세포(premalignant cell)의 악성 세포로의 진행을 정지 또는 역전시키는 것이 이러한 정의에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 이는 종양형성을 발전시킬 위험이 있는 것의 예방적 치료를 포함한다.

[0094] 본원에서 사용된 용어 "난치성 B-세포 비-호지킨 림프종"은, (i) 치료법에 대해 적어도 부분 반응을 달성하지 않은 또는 (ii) 치료 6개월 내에 진행한, 항-CD-20 항체 함유 투약계획(regimen), 예를 들어, 리툽시맙-함유 투약계획으로 치료된 B-세포 비-호지킨 림프종으로 정의된다.

[0095] 본원에서 사용된 용어 "재발된 B-세포 비 호지킨 림프종"은, 치료법에 대한 부분 반응 또는 완전 반응을 달성한 후에, 항-CD-20 항체-함유 투약계획, 예를 들면, 리툽시맙-함유 요법으로의 후-치료 ≥ 6 개월 후 진행된 B-세포 비-호지킨 림프종으로 정의된다.

[0096] 통상의 기술자는 "B-세포 림프종"으로 특징지어진 질환이 질환 또는 장애의 연속체로서 존재한다는 것을 이해할 것이다. B-세포 림프종의 연속체가 때때로 "공격적인" B-세포 림프종 또는 "나태한" B-세포 림프종의 관점으로 설명되나, 통상의 기술자는 나태한 것으로 특징지어지는 B-세포 림프종이 공격적인 B-세포 림프종으로 진행하거나 공격적인 B-세포 림프종이 될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 반대로, 공격적 형태의 B-세포 림프종은 나태한 또는 안정한 형태의 B-세포 림프종으로 격하될 수 있다. 나태한 및 공격적인 B-세포 림프종에 대해, 통상의 기술자에 의해 이러한 특징이 본질적으로 역동적이고 개인의 특정 상황에 의존한다는 인식과 함께 일반적으로 이해되는 것으로 참조된다.

[0097] 본원에서는, 달리 특정되지 않는 한, "...와 조합하여"라는 용어는 둘 이상의 치료제를 동시에(simultaneously), 함께(concurrently), 달리 지시되지 않으면 특정한 시간 제한 없이 순차적으로(sequentially) 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 투여된다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 A와 조합하고 추가로 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툽시맙(Rituxan[®], Biogen Idec/Genetech 또는 MabThera[®], Hoffmann-La Roche)과 조합하여 투여된다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 A와 조합하여, 추가로 화합물 AA와 조합하여 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 약제는 세포 내에 또는 대상체의 신체 내에 동시에 존재하거나 그 생물학적 또는 치료적 효과를 동시에 나타낸다. 한 실시양태에서, 상기 치료제는 동일 조성물 또는 단위 투여형 내에 있다. 다른 실시양태에서, 상기 치료제는 별도의 조성물 또는 단위 투여형 내에 있다. 특정 실시양태에서, 제1 약제는, 제2 치료제 또는 이의 임의 조합의 투여 전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 또는 본질적으로 이와 함께, 또는 이에 뒤이어(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후) 투여될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 제1 약제는 제2 치료제 전에, 예를 들어, 1주 동안 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제1 약제는 제2 치료제 투여 전(예를 들어, 1일 전)에 투여될 수 있고 그 후 제2 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0098] 본원에서 사용되는 "환자" 및 "대상체"는 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 또는 기니 피그와 같은 동물을 비롯한 동물을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 한 실시양태에서, 포유동물, 또 다른 실시양태에서, 인간을 포함한다. 한 실시양태에서, "환자" 또는 "대상체"는 암을 갖는 인간이다.

[0099] 암에 관련한 문맥에서, 억제는, 그 중에서도, 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 종양-분비 인자의 억제(종양-분비 호르몬, 예를 들어 카르시노이드 증후군의 한 원인이 되는 것들을 포함), 원발성 또는 속발성 종양의 지연된 출현, 원발성 또는 속발성 종양의 지속화된 발달, 원발성 또

는 속발성 종양의 감소된 발생, 질환의 부차적 영향의 저속화 또는 감소된 증증도, 정지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 진행까지의 시간(Time To Progression: TTP)의 증가, 무진행 생존율(Progression Free Survival: PFS)의 증가, 전체 생존율(Overall Survival: OS)의 증가에 의해 평가될 수 있다. 본원에서 사용되는 OS는 무작위화로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간을 의미하고, 치료 의향(intent-to-treat) 집단에서 측정된다. 본원에서 사용되는 TTP는 무작위화로부터 객관적 종양 진행까지의 시간을 의미하고; TTP는 사망을 포함하지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, PFS는 무작위화로부터 객관적 종양 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. 한 실시양태에서, PFS 비율은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정치를 사용하여 산정될 것이다. 극단적으로, 완전 억제, 본원에서 예방 또는 화학예방으로서 언급된다. 이러한 맥락에서, 용어 "예방"은 임상적으로 분명한 진행암(advanced cancer)의 발증을 완전히 예방하거나 암의 전임상적으로 분명한 단계의 발증을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 형질전환의 예방 또는 전암상태의 세포(premalignant cell)의 악성 세포로의 진행을 정지 또는 역전시키는 것이 이러한 정의에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 이는 암을 발달시킬 위험이 있는 개체에서의 예방적 치료를 포함한다.

[0100] 특정 실시양태에서, 림프종의 치료는, 하기에 나타난 반응 및 엔드포인트(endpoint) 정의를 사용하여, 비-호지킨 림프종(NHL)에 대한 국제 워크샵 기준(International Workshop Criteria: IWC)에 의해 평가될 수 있다(문헌 [Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586] 참조):

반응	정의	결절 매스(nodal mass)	비장, 간	골수
CR	질환의 모든 증거의 소멸	(a) 요법 전에 FDG-활성 (FDG-avid) 또는 PET 양성; PET 음성인 경우 허용된 임의의 크기의 매스 (b) 가변적으로 FDG-활성 또는 PET 음성; CT 상에서 정상 크기로 퇴행	감지할 수 없는, 결절 사라짐	침윤물이 반복 생검에서 제거됨; 형태학에 의해 불확정한 경우, 면역조직화학적 음성이어야 함
PR	측정가능한 질환의 퇴행 및 새로운 부위 없음	6개 이하의 가장 우세한 매스의 SPD의 $\geq 50\%$ 감소; 다른 결절의 크기의 어떤 증가도 없음 (a) 요법 전에 FDG-활성 또는 PET 양성; 이전에 관여된 부위에서 하나 이상의 PET 양성 (b) 가변적으로 FDG-활성 또는 PET 음성; CT 상에서 퇴행	(최대 횡경에서 단일 결절에 대한) 결절의 SPD의 $\geq 50\%$ 감소; 간 또는 비장의 크기에 어떤 증가도 없음	요법 전에 양성이라면 무관; 세포 유형이 구체화되어야 함
SD	CR/PR 또는 PD를 달성하는데 실패	(a) 요법 전에 FDG-활성 또는 PET 양성; 질환의 이전 부위에서 PET 양성이고 CT 또는 PET 상에 어떤 새로운 부위 없음 (b) 가변적으로 FDG-활성 또는 PET 음성; CT 상에서 이전 병변의 크기에 어떤 변화도 없음		
PD 또는 재발된 질환	임의의 새로운 병변 또는 최저점으로부터 이전에 관여된 부위의 $\geq 50\%$ 증가	임의의 축에서 ≥ 1.5 cm의 새로운 병변(들)의 출현, 1개 초과 결절의 SPD의 $\geq 50\%$ 증가, 또는 단축에서 이전에 확인된 ≥ 1 cm의 결절의 확장 직경의 $\geq 50\%$ 증가, 요법 전에 FDG-활성 림프종 또는 PET 양성인 경우 병변 PET 양성	임의의 이전 병변의 SPD에서 최저점으로부터 $\geq 50\%$ 증가	새로운 또는 재발성 관여

[0101]

[0102] 약어: CR, 완전 관해(complete remission); FDG, [18 F]플루오로데옥시글루코스; PET, 양전자(positron) 방출 단

층촬영; CT, 컴퓨터 단층촬영; PR, 부분 관해(partial remission); SPD, 생성물 직경의 합; SD, 안정 질환; PD, 진행성 질환.

엔드포인트 (end point)	환자	정의	하기로부터 측정됨
일차			
전체 생존율	모두	임의의 원인의 결과로서 사망	연구 착수
무진행 생존율	모두	임의의 원인의 결과로서 질환 진행 또는 사망	연구 착수
이차			
무사례 생존율	모두	임의의 원인의 결과로서 치료의 실패 또는 사망	연구 착수
진행까지의 시간	모두	림프종의 결과로서 진행 또는 사망까지의 시간	연구 착수
무질환 생존율	CR	림프종 또는 치료의 급성 독성의 결과로서 악화 또는 사망까지의 시간	반응 기록
반응 지속시간	CR 또는 PR	악화 또는 진행까지의 시간	반응 기록
림프종-특이적 생존율	모두	림프종의 결과로서 사망까지의 시간	연구 착수
후속 치료까지의 시간	모두	새로운 치료까지의 시간	일차 치료의 종료

[0103]

[0104]

약어: CR: 완전 관해; PR: 부분 관해

[0105]

한 실시양태에서, 림프종에 대한 엔드포인트는 임상적 이점의 증거이다. 임상적 이점은 삶의 질의 개선, 또는 환자 증상, 수혈 요구, 빈번한 감염 또는 다른 매개변수들의 감소를 반영할 수 있다. 림프종-관련 증상의 재발 또는 진행까지의 시간이 또한 상기 엔드포인트에서 사용될 수 있다.

[0106]

특정 실시양태에서, CLL의 치료는 CLL에 관한 국제 워크샵 가이드라인(International Workshop Guidelines)에 의해 평가될 수 있고(문헌[Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood, 2008;(111)12:5446-5456] 참조), 여기에 나타나 있는 반응 및 엔드포인트 정의를 사용하며 구체적으로 다음과 같다:

매개변수	CR	PR	PD
그룹 A			
림프절병증 [†]	>1.5cm 없음	≥ 50% 감소	≥ 50% 증가
간비대	없음	≥ 50% 감소	≥ 50% 증가
비장비대	없음	≥ 50% 감소	≥ 50% 증가
혈액 림프구	<4000/μL	기준선으로부터 ≥ 50% 감소	기준선 위 ≥50% 증가
골수 [‡]	세포수 정상, <30% 림프구, B-림프 결절 없음, 정상 세포수보다 적은(hypercellular) 골수는 CRi를 정의함(5.1.6).	골수 침윤물에서 50% 감소, 또는 B-림프 결절	
그룹 B			
혈소판 수	>100000/μL	>100000/μL 또는 기준선 위 ≥50% 증가	CLL에 대한 이차 기준선으로부터 ≥50% 감소
헤모글로빈	>11.0g/dL	>11g/dL 또는 기준선 위 ≥50% 증가	CLL에 대한 이차 기준선으로부터 >2g/dL 감소
호중구 [‡]	>1500/μL	>1500/μL 또는 기준선 위 >50% 개선	

[0107]

[0108] 그룹 A 기준은 종양 부하(tumor load)를 정의하고; 그룹 B 기준은 조혈계 (또는 골수)의 기능을 정의한다. CR(complete remission, 완전 관해): 상기 기준의 전부가 만족되어야 하고, 환자는 질환-관련 전신 증상이 없어야 한다; PR(partial remission, 부분 관해): 그룹 A 기준의 적어도 두 개 및 그룹 B 기준의 적어도 한 개가 만족되어야 한다; SD는 진행성 질환(progressive disease: PD)의 부재 및 적어도 PR의 달성 실패이다; PD: 상기 그룹 A 또는 그룹 B 기준의 적어도 한 개가 만족되어야 한다. (임상 실험에서 CT 스캔에 의해, 또는 일반 관행상의 건강 진단에 의해 평가되는 바와 같이) 다수 림프절의 생성물의 합계(sum of the products of multiple lymph nodes). 이러한 매개변수들은 일부 반응 카테고리과 무관하다.

[0109] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종의 치료는, 하기에 나타난 반응 및 엔드포인트 정의를 사용하여, 다발성 골수종에 관한 국제 균일 반응 기준(International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma: IURC)(문헌 [Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma, Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7] 참조)에 의해 평가될 수 있다:

반응 하위범주	반응 기준 ^a
sCR	하기에 정의된 CR에 더하여 정상 FLC 비율 및 면역조직화학 또는 면역형광법 ^c 에 의한 골수 ^b 중 클론 세포의 부재
CR	혈청 및 뇨상에서 음성 면역고정 및 임의의 연부 조직 형질세포종의 소멸 및 골수 ^b 중 <5% 혈장 세포
VGPR	면역고정에 의해 검출가능하지만 전기영동에 의해서는 아닌 혈청 및 뇨 M-단백질, 또는 24 h 당 혈청 M-단백질에 더하여 뇨 M-단백질 수준 <100 mg의 90% 이상의 감소
PR	혈청 M-단백질의 ≥50% 감소 및 24-h 뇨 M-단백질 ≥ 90%까지 감소 또는 24 h 당 <200 mg까지 감소 혈청 및 뇨 M-단백질이 측정불가능할 경우, ^d 관여된 및 관여되지 않은 FLC 수준 간의 차이의 ≥50% 감소가 M-단백질 기준 대신에 필요한 혈청 및 뇨 M-단백질이 측정불가능할 경우, 그리고 혈청 유리형 경검정(serum free light assay)이 또한 측정불가능할 경우, 혈장 세포 중 ≥50% 감소가 M-단백질 대신에 필요하되, 단, 기준선 골수 혈장 세포 백분율은 ≥30%이었음 상기 열거된 기준 이외에도, 기준선에서 존재할 경우, 연부 조직 형질세포종의 크기의 ≥50% 감소가 또한 필요함
SD (반응의 지지약물로서 사용하기 위해 권장되지 않음; 질환의 안정성은 진행까지의 시간 추정치를 제공함으로써 가장 잘 기재됨)	CR, VGPR, PR 또는 진행성 질환에 관한 기준을 충족하지 않음

[0110]

[0111] 약어: CR, 완전 반응; FLC, 유리형 경쇄(free light chain); PR, 부분 반응; SD, 안정 질환; sCR, 엄중 완전 반응; VGPR, 매우 양호한 부분 반응; ^a 모든 반응 범주는 임의의 새로운 치료의 시행 전에 언제든지 이루어진 2 개의 연속 평가를 필요로 하고; 모든 범주는 방사선사진 연구가 수행된 경우 진행성 또는 새로운 골 병변의 어떤 공지된 증거도 또한 필요로 하지 않는다. 방사선사진 연구는 이들 반응 요건을 만족시킬 필요는 없고; ^b 반복 골수 생검을 사용한 확인이 필요하지 않고; ^c 클로날 세포의 존재/부재는 κ/λ 비를 기반으로 한다. 면역조직화학 및/또는 면역형광법에 의한 비정상 κ/λ 비는 분석용으로 최소한 100개 혈장 세포를 필요로 한다. 비정상 클론의 존재를 반영하는 비정상 비율은 >4:1 또는 <1:2의 κ/λ 이다. ^d 하기 측정 중 적어도 하나에 의해 정의되는 측정가능한 질환: 골수 혈장 세포 ≥30%; 혈청 M-단백질 ≥1 g/dl (≥10 gm/l)[10 g/l]; 뇨 M-단백질 ≥200 mg/24 h; 혈청 FLC 검정: 관여된 FLC 수준 ≥10 mg/dl (≥100 mg/l); 단, 혈청 FLC 비는 비정상이다.

[0112] 특정 실시양태에서, 암의 치료는 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST 1.1)(문헌[Therasse P., et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid

Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216] 및 문헌[Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247]] 참조)에 의해 평가될 수 있다. 새로운 병변의 출현과 함께 또는 없이 표적 및 비표적(non-target) 병변에서 종양 반응의 모든 가능한 조합에 대한 전반적인 반응(overall response)은 다음과 같다:

표적 병변	비표적 병변	새로운 병변	전반적인 반응
CR	CR	없음	CR
CR	불완전 반응/SD	없음	PR
PR	비(non)-PD	없음	PR
SD	비-PD	없음	SD
PD	어느 것이든	있음 또는 없음	PD
어느 것이든	PD	있음 또는 없음	PD
어느 것이든	어느 것이든	있음	PD

[0113]

[0114]

CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; SD = 안정 질환; 및 PD = 진행성 질환

[0115]

표적 병변의 평가와 관련하여, 완전 반응(CR)은 모든 표적 병변의 소멸이고, 부분 반응(PR)은 기준선(baseline) 최장 직경의 합을 참조로 취하여 표적 병변의 최장 직경의 합의 적어도 30% 감소이고, 진행성 질환(PD)은 개시된 치료 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현 이래로 기록된 최장 직경의 최소합을 참조로 취하여 표적 병변의 최장 직경의 합의 적어도 20% 증가이고, 안정 질환(SD)은 개시된 치료 이래로 최장 직경의 최소합을 참조로 취하여 부분 반응의 자격을 얻기에 충분한 수축도 없고 진행성 질환의 자격을 얻기에 충분한 증가도 없는 것이다.

[0116]

비표적 병변의 평가와 관련하여, 완전 반응(CR)은 모든 비표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정상화이고; 불완전 반응/안정 질환(SD)은 하나 이상의 비표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상 한계 초과로 종양 마커 수준의 유지이고, 진행성 질환(PD)은 하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존 비표적 병변의 명백한 진행이다.

[0117]

하기에 기재된 절차, 규약 및 정의는 고악성도(high-grade) 신경교종의 반응 기준에 관한 신경종양학에 대한 반응 평가(Response Assessment for Neuro-Oncology: RANO) 연구그룹으로부터의 권장 사항을 이행하는 지침을 제공한다(문헌[Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972] 참조). 시점 반응(TPR)의 기준에 관한 RANO 기준에 대한 주요 변형은 글루코코르티코이드 용량의 변화를 규정하는 운용 규약의 첨가, 및 대상체의 임상적 악화 구성요소의 제거를 포함하여 객관적 방사선학적 평가에 집중할 수 있다. 기준선 MRI 스캔은 화합물 처리 재개시 전에, 수술 후 휴식기의 종료시에 수행된 평가로서 정의된다. 기준선 MRI는 완전 반응(CR) 및 부분 반응(PR)을 평가하기 위한 참조로서 사용된다. 반면에, 기준선에서 또는 후속 평가에서 수득된 가장 작은 SPD(생성물의 수직 직경의 합)는 최저점 평가로 지정되고 진행을 측정하기 위한 참조로서 이용될 것이다. 임의의 프로토콜-정의된 MRI 스캔에 앞선 5일 동안, 대상체는 글루코코르티코이드를 전혀 받지 않거나 글루코코르티코이드의 안정 용량을 받는다. 안정 용량은 MRI 스캔에 앞선 연속 5일 동안 동일한 1일 용량으로서 정의된다. 처방된 글루코코르티코이드 용량이 기준선 스캔 전 5일 이내에 바뀌는 경우, 상기한 기준을 충족하는 글루코코르티코이드 사용과 함께 새로운 기준 스캔이 필요하다. 하기 정의가 사용될 것이다.

[0118]

측정가능한 병변: 측정가능한 병변은 양차원적으로(bidimensionally) 측정될 수 있는 콘트라스트-증강병변이다. 측정은 최대 증강 종양 직경(최장 직경, LD로도 알려짐)으로 이루어진다. 최대 수직 직경은 동일한 영상에 대해 측정된다. 양차원 측정의 십자선을 교차시켜야 하고 이들 직경의 곱이 계산될 것이다.

[0119]

최소 직경: T1-강조(weighted) 영상으로, 여기서 섹션들은 1mm 스킵(skip)과 함께 5mm이다. 측정가능한 병변의 최소 LD는 5mm × 5mm로 설정된다. 표적 병변으로서 내포(inclusion) 및/또는 지정을 위해 더 큰 직경이 필요할 수 있다. 기준선 이후, 측정에 관한 최소 요건보다 더 작게 되거나 양차원 측정으로 더 이상 처리가능하지 않게 되는 표적 병변이 5mm 미만의 각각의 직경에 대해 5mm의 디폴트 값으로서 기록될 것이다. 소멸되는 병변은 0mm × 0mm로서 기록될 것이다.

[0120]

다중심성 병변: 다중심성(연속과는 대조적으로)으로 간주되는 병변은 2개 (또는 그 초과)의 병변 사이에 개재하는 정상 뇌 조직이 있는 병변이다. 증강하는 이산(discrete) 초점인 다중심성 병변의 경우, 접근법은 포함 기준(inclusion criteria)을 충족하는 각각의 증강 병변(enhaning lesion)을 개별적으로 측정하는 것이다. 2개 (또는 그 초과)의 병변 사이에 정상 뇌 조직이 없는 경우, 이들은 동일 병변으로 간주될 것이다.

- [0121] 측정불능 병변: 상기에서 정의된 바와 같은 측정가능한 질환의 기준을 충족하지 않는 모든 병변은 측정불능 병변일 뿐만 아니라, 모든 비증강 및 다른 진정하게 측정불능한 병변으로 간주될 것이다. 측정불능 병변은 특정된 최소 직경(즉, 5mm × 5mm 미만), 비증강 병변[예를 들어, T1-강조 조영 후(T1-weighted post-contrast), T2-강조, 또는 유체-감쇠 반전 회복(fluid-attenuated inversion recovery: FLAIR) 영상에서 나타난 바와 같음], 출혈성 또는 대부분 낭포성 또는 괴저성 병변, 및 연수막 종양보다 작은 증강하는 초점을 포함한다. 출혈성 병변은 흔히, 종양을 증강시키는 것으로서 오인될 수 있을 내재성 T1-강조 고강도(hyperintensity)를 가지며, 이러한 이유로, 조영 전(pre-contrast) T1-강조 영상을 조사하여 기준선 또는 휴지기 아급성(sub-acute) 출혈을 제외할 수 있다.
- [0122] 기준선에서, 병변은 다음과 같이 분류될 것이다: 표적 병변: 5개 이하의 측정가능한 병변이 표적 병변으로서 선택될 수 있고 여기서 각각은 적어도 10mm × 5mm로 측정되며, 대상체 질환의 대표임; 비표적 병변: 모든 측정불능 병변(매스 효과 및 T2/FLAIR 연구결과(finding) 포함) 및 표적 병변으로서 선택되지 않은 임의의 측정가능한 병변을 비롯한 모든 다른 병변. 기준선에서, 표적 병변은 측정가능한 병변에 관한 정의에서 기재된 바와 같이 측정되고 모든 표적 병변의 SPD가 결정된다. 모든 다른 병변의 존재가 문서화된다. 모든 치료후 평가에서, 표적으로서 병변의 기준 분류 및 비표적 병변이 유지될 것이고 병변은 시간 경과에 따라 일관된 방식으로 문서화되고 기재될 것이다(예를 들어, 공급원 문서 및 eCRF에서 동일한 순서로 기록됨). 모든 측정가능 병변 및 측정불능 병변은 변화를 해석하는데 곤란함을 감소시키기 위해 연구 기간 동안 기준선에서와 동일한 기술을 사용하여 평가되어야 한다(예를 들어, 대상체는 동일한 MRI 스캐너 상에서 또는 적어도 동일한 자기 강도로 영상화되어야 한다). 각각의 평가에서, 표적 병변이 측정되고 SPD가 계산될 것이다. 비표적 병변은 정성 평가될 것이고, 새로운 병변은, 만약 있다면, 별도로 문서화될 것이다. 각각의 평가에서, 시점 반응은 표적 병변, 비표적 병변, 및 새로운 병변에 대해 측정될 것이다. 단지 한 서브세트의 병변이 평가되더라도 종양 진행은 확립될 수 있다. 그러나, 진행이 관찰되지 않는 한, 모든 병변이 평가되는 경우 객관적 상태(안정 질환, PR 또는 CR)가 단지 측정될 수 있다.
- [0123] CR 및 PR의 전반적인 시점 반응에 관한 확인 평가는 그 다음 예정된 평가에서 수행될 것이나, 스캔이 < 28일의 간격을 갖는 경우 확인이 일어날 수 없다. 확인 요건을 도입하는 최선의 반응은 일련의 시점으로부터 유래될 것이다.
- [0124] 특정 실시양태에서, 암의 치료는 TOR 키나제 억제제로의 치료 전, 동안 및/또는 후, 순환 혈액 및/또는 종양 세포 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡인물(aspirate)로 S6RP, 4E-BP1, AKT 및/또는 DNA-PK의 인산화의 억제에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, S6RP, 4E-BP1, AKT 및/또는 DNA-PK의 인산화의 억제는 B-세포, T-세포 및/또는 단핵구에서 평가된다. 다른 실시양태에서, 암의 치료는 TOR 키나제 억제제 치료의 전, 동안 및/또는 후, 피부 생검 및/또는 종양 생검/흡인물에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제에 의해, 예를 들어 DNA 손상 경로에 대한 생체마커로서 pDNA-PK S2056의 정량에 의해 평가될 수 있다. 한 실시양태에서 피부 샘플에 UV 광이 조사된다.
- [0125] 극단적으로, 완전 억제는, 본원에서 예방 또는 화학예방으로서 언급된다. 이러한 맥락에서, 용어 "예방"은 임상적으로 분명한 암의 발증을 완전히 예방하거나 암의 전임상적으로 분명한 단계의 발증을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 형질전환의 예방 또는 전암상태의 세포(premalignant cell)의 악성 세포로의 진행을 정지 또는 역전시키는 것이 이러한 정의에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 이는 암을 발달시킬 위험이 있는 개체에서의 예방적 치료를 포함한다.
- [0126] 생물학적 마커 또는 "생체마커"는 이의 검출이 특정한 생물학적 상태, 예를 들어 암의 존재를 나타내는 물질이다. 일부 실시양태에서, 생체마커는 개별적으로 측정될 수 있고, 또는 몇몇 생체마커는 동시에 측정될 수 있다.
- [0127] 일부 실시양태에서, "생체마커"는 질환의 위험성 또는 진행과 연관성이 있거나, 제공된 치료에 대한 질환의 민감성과 연관성이 있을 수 있는 mRNA 발현 수준상의 변화를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 생체마커는 핵산, 예를 들어 mRNA 또는 cDNA이다.
- [0128] 추가 실시양태에서, "생체마커"는 질환의 위험성, 치료에 대한 질환의 민감성 또는 질환의 진행과 연관성이 있을 수 있는 폴리펩타이드 또는 단백질 발현 수준상의 변화를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 생체마커는 폴리펩타이드 또는 단백질, 또는 이의 절편(fragment)일 수 있다. 특정 단백질의 상대적 수준은 당해 분야에 알려진 방법으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 면역블롯법(immunoblot)과 같은 항체 기반 방법, 효소면역법(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) 또는 기타 방법을 사용할 수 있다.

- [0129] 용어 "세레블론" 또는 "CRBN" 및 유사 용어는 사람 CRBN 단백질(예를 들어, 사람 CRBN 아이소폼(isoform) 1, GenBank Accession No. NP_057386; 또는 사람 CRBN 이소폼 2, GenBank Accession No. NP_001166953; 이들 각각은 전체가 본원에 참조로 도입된다)과 같은 임의의 CRBN의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드("폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 본원에서 상호교환적으로 사용됨), 및 이의 SNP 변종을 포함하는 관련 폴리펩타이드를 지칭한다. 관련 CRBN 폴리펩타이드는 대립형질 변종(예를 들어, SNP 변종); 스플라이스 변종; 절편; 유도체; 치환, 삭제 및 삽입 변종; 융합 폴리펩타이드; 및 상호종(interspecies) 유사체를 포함하며, 이들은 특정 실시양태에서 CRBN 활성을 보유하고/거나 항-CRBN 면역 반응을 생성시키기에 충분하다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "세레블론-관련 단백질" 또는 "CRBN-관련 단백질"은 직접적으로 또는 간접적으로 CRBN과 반응하거나 CRBN에 결합된 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 상기 용어는 세레블론에 직접적으로 결합되어 있는 임의의 단백질 뿐만 아니라 세레블론 경로의 간접적인 다운스트림 작동체(downstream effector)인 임의의 단백질을 지칭한다. 특정 실시양태에서, "세레블론-관련 단백질" 또는 "CRBN-관련 단백질"은 CRBN의 기질, 예를 들어 CRBN을 함유하는 E3 유비퀴틴 리가제 복합체의 단백질 기질, 또는 이의 다운스트림 기질이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 CRBN-관련 단백질은 "아이올로스(Aiolos)"로도 공지된 IKZF3, 및/또는 "이카로스(Ikaros)"로도 공지된 IKZF1과 같은 CRBN의 기질이다. 특정 실시양태에서, "세레블론-관련 단백질" 또는 "CRBN-관련 단백질"은 CRBN의 결합 단백질이다.
- [0131] 용어 "CRBN 항원"은 항체가 면역특이적으로 결합된 CRBN 폴리펩타이드의 부분을 지칭한다. CRBN 항원은 또한 항체가 면역특이적으로 결합된 CRBN 폴리펩타이드 또는 이의 절편의 유사체 또는 유도체를 지칭한다. 면역 반응을 유도할 수 있는 CRBN 항원 표면 상의 국소 영역이 CRBN "에피토프(epitope; 항원결정부위)"이다. epitope가 되는 CRBN 폴리펩타이드의 영역은 상기 폴리펩타이드의 인접한 아미노산일 수 있거나, 에피토프는 상기 폴리펩타이드의 2개 이상의 비인접 영역으로부터 함께 유래될 수 있다. 에피토프는 항원의 3차원 표면 특징일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다.
- [0132] 본원에서 사용되는 용어 "항체" 또는 이의 문법적 변형(즉, 항체들)은 에피토프에 결합할 수 있는 폴리펩타이드로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 항체는 전체-길이(full-length) 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 전체-길이보다 작지만(즉, 항체 절편) 하나 이상의 결합 부위를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 결합 부위는 항체 가변 영역의 구조와 함께, 하나 이상의, 바람직하게는 두 개 이상의 서열(sequence)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용어 "항체"는 면역글로불린-결합 도메인에 대해 상동 또는 대체로 상동인 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 용어 "항체"는 면역글로불린-결합 도메인과 99% 이상의 동일성을 나타내는 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 면역글로불린-결합 도메인과 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 동일성을 보이는 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질이다. 본 발명에 따른 항체 폴리펩타이드는, 예를 들면, 천연 공급원 또는 항체 라이브러리로부터의 분리, 호스트 시스템에서의 또는 호스트 시스템과의 재조합 생성, 화학적 합성 등 또는 이의 조합을 포함한 임의의 이용가능한 수단으로부터 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 단클론성이거나 다클론성이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 클래스 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE 중의 임의의 것을 포함하는, 임의의 면역글로불린 클래스의 구성원일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG 면역글로불린 클래스의 구성원일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "항체"는 관심 있는 에피토프에 결합할 능력을 갖는 항체의 임의의 유도체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체 절편은, 예를 들면, 디설파이드 결합에 의해 함께 결합된 다수의쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체(humanized antibody)이다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린(chimeric immunoglobulin), 면역글로불린쇄 또는 항체 절편(Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원 결합 부분서열(subsequence))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 수용자의 상보성-결정 영역(complementary-determining region: CDR)으로부터의 잔여부(residue)이 목적하는 특이성, 친화성 및 능력(capacity)을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔여부에 의해 대체되는 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 항체는 CD20의 특정 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체가 결합하는 CD20의 에피토프는, 예를 들면, 170ANPS173(Binder et al., *Blood* 2006, 108(6):1975-1978), FMC7(Deans et al., *Blood* 2008, 111(4):2942), Rp5-L 및 Rp15-C(CD20의 미토포프(mimotope)(Perosa et al., *J. Immunol.* 2009, 182:416-423), 182YCYSI185(Binder et al., *Blood* 2006, 108(6):1975-1978) 및 WEWTI(182YCYSI185의 모방(mimic))(Binder et al., *Blood* 2006, 108(6):1975-1978)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 12nM 이하, 11nM 이하, 10nM 이하, 9nM 이하, 8nM 이하, 7nM 이하, 6nM 이하, 5nM 이하, 4nM 이하, 3nM 이하, 2nM 이하 또는 1nM 이하의 CD20의

에피토프에 대한 결합 친화성(Kd)을 갖는다.

[0133] 용어 "CRBN 항원에 면역특이적으로 결합된 항체", "CRBN 에피토프에 면역특이적으로 결합된 항체", "CRBN 항체", "항-CRBN 항체" 및 이와 유사한 용어들은 또한 본원에서 상호교환적으로 사용되고, CRBN 항체 또는 에피토프(예를 들어, 펩타이드 65-76 인간 CRBN)와 같이 CRBN 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 절편을 지칭한다. 상기 항체는 CRBN 폴리펩타이드에 특이적으로 결합된 개질된 항체(예를 들어, 개질된 IgG(예를 들어, IgG1)를 포함하는 항체) 불변 도메인(constant domain) 및 비개질 항체(예를 들어, 개질된 IgG(예를 들어, IgG1)를 포함하지 않는 항체) 불변 도메인 둘 다를 포함한다. CRBN 항원에 면역특이적으로 결합된 항체 또는 이의 절편은 관련 항원과 교차-반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, CRBN 항원에 면역특이적으로 결합된 항체 또는 이의 절편은 다른 항원과 교차 반응하지 않는다. CRBN 항원에 면역특이적으로 결합된 항체 또는 이의 절편은, 예를 들어 면역검정법, BIAcore 또는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 기술을 사용하여 확인할 수 있다. 항체 또는 이의 절편은 이것이, 표지면역검정(radioimmunoassay: RIA) 및 효소면역법(ELISA)과 같은 실험 기술을 사용하여 측정하였을 때 임의의 교차-반응성 항원보다 높은 친화도로 CRBN 항원에 결합하는 경우, CRBN 항원에 특이적으로 결합된다. 전형적으로, 특이적 또는 선택적 반응은 백그라운드 신호(background signal) 또는 노이즈(noise)가 적어도 2배일 수 있고, 보다 전형적으로는 백그라운드가 10배일 수 있다. 항체 특이성에 대한 논의는 문헌[Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology Second Edition, Raven Press, New York, pages 332-336]을 참조한다.

[0134] 본원에서 사용되는 용어(예를 들면, 치료 단백질(protein therapeutic), 항체 등과 같은, 승인된 참조 제품(reference product)/생물학적 약물의) "바이오시밀러(biosimilar)"는 (a) 생물학적 제품이 임상적 비활성 성분의 사소한 차이에도 불구하고 참조 제품에 매우 유사하다는 것을 입증하는 분석 연구; (b) (독성의 평가를 포함하는) 동물 연구; 및/또는 (c) 참조 제품이 승인되고 사용될 것으로 의도된 및 승인을 받으려는 사용하고자 하는 하나 이상의 적합한 병태에서의 안전성, 순도 및 효능을 입증하기에 충분한 (면역원성 및 약동학 또는 약력학의 평가를 포함하는) (예를 들어, 제품의 안전성, 순도 및 효능의 관점에서 생물학적 제품과 참조 제품 간 임상적으로 의미있는 차이가 없는) 임상 연구 또는 연구들로부터 유래된 데이터를 바탕으로 참조 제품과 유사한 생물제제(biologic) 제품을 지칭한다.

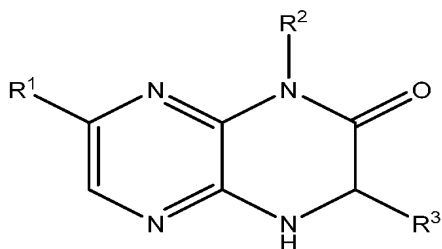
[0135] 일부 실시양태에서, 바이오시밀러 생물학적 제품 및 참조 제품은, 단지 참조 제품에 대해 작용기전 또는 작용기전들이 알려진 정도로, 제시된 라벨링에서 처방되거나 권장되거나 추천된 사용하고자 하는 병태 또는 병태들에 대한 동일한 작용기전 또는 작용기전들을 이용한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 제품에 대해 제시된 라벨링에서 처방되거나 권장되거나 추천된 사용하고자 하는 병태 또는 병태들은 이미 참조 제품에 대해 승인되었다. 일부 실시양태에서, 생물학적 제품의 투여 경로, 투여형 및/또는 강도(strength)는 참조 제품의 그것과 동일하다. 일부 실시양태에서, 생물학적 제품이 제조되거나, 가공되거나, 포장되거나 보관되는 시설은 생물학적 제품이 계속 안전하고, 순수하고, 효능이 있음을 보장하도록 설계된 기준을 만족시킨다. 참조 제품은 미국, 유럽 또는 일본 중의 하나 이상에서 승인될 수 있다. 바이오시밀러는, 예를 들어, 시판된 항체와 동일한 일차 아미노산 서열을 갖는 현재 공지된 항체일 수 있으나, 상이한 세포 유형으로 제조되거나 상이한 제조, 정제 또는 제제 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0136] 5.2 TOR 키나제 억제제

[0137] 본원에 제공된 화합물은 일반적으로 "TOR 키나제 억제제(들)"로 지칭된다. 한 측면에서, 상기 TOR 키나제 억제제는 라파마이신 또는 라파마이신 유사체[라파로그(rapalog)]를 포함하지 않는다.

[0138] 한 실시양태에서, 상기 TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성체, 대사체, 동위원소체 및 전구약물을 포함한다:

[0139] 화학식 I



[0140]

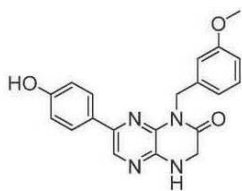
[0141] 상기 화학식 I에서,

[0142] R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴알킬이고,

[0143] R^2 는 H, 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴알킬, 치환 또는 비치환 아르알킬, 또는 치환 또는 비치환 사이클로알킬알킬이며,

[0144] R^3 은 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬이고,

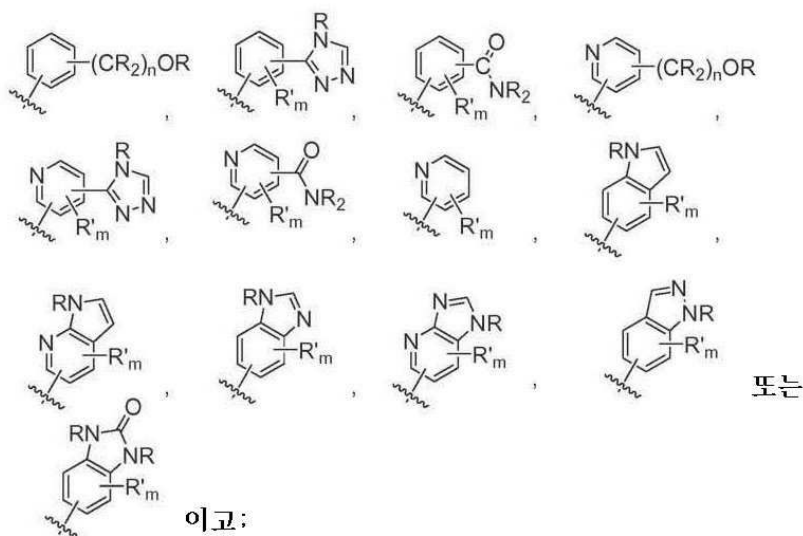
[0145] 특정 실시양태에서, 상기 TOR 키나제 억제제는 하기에 도시한 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 포함하지 않는다:



[0146]

[0147] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. 예를 들면, R^1 은 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서 R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬(예를 들면, 메틸), 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 아미노카보닐, 할로겐(예를 들면, 플루오로), 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬(예를 들면, 메틸), 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴), 할로겐, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들면, 하이드록시프로필), -OR 및 -NR₂(여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리딜이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬 및 -NR₂(여기서, R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

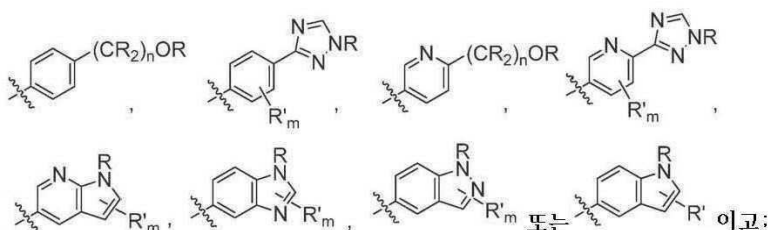
[0148] 일부 실시양태에서, R^1 은



[0149]

[0150] 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸), 할로젠(예를 들면, 플루오로), 시아노, -OR 또는 $-NR_2$ 이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 당해 분야의 숙련가는 치환체 R' 중 임의의 것이 융합 고리 시스템의 임의의 고리들의 모든 적합한 위치에 결합할 수 있음을 이해할 것이다.

[0151] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹은



[0152]

[0153] 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이고; R'는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0154] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들면, R^2 는 각각 임의로 치환된 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, (C_{1-4} 알킬)-페닐, (C_{1-4} 알킬)-사이클로프로필, (C_{1-4} 알킬)-사이클로부틸, (C_{1-4} 알킬)-사이클로펜틸, (C_{1-4} 알킬)-사이클로헥실, (C_{1-4} 알킬)-피롤리딜, (C_{1-4} 알킬)-피페리딜, (C_{1-4} 알킬)-피페라지닐, (C_{1-4} 알킬)-모르폴리닐, (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로푸라닐 또는 (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로피라닐이다.

시양태에서, 상기 화합물은 DNA-PK를 억제한다. 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 TOR 키나제 및 DNA-PK 둘 다를 억제한다.

- [0165] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 10 μ M 농도의 상기 화합물은 TOR 키나제, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합을 적어도 약 50% 억제한다. 화학식 I의 화합물들은 임의의 적합한 검정 시스템으로 상기 키나제들의 억제제인 것으로 볼 수 있다.
- [0166] 화학식 I의 대표적인 TOR 키나제 억제제는 표 A로부터의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성체, 대사체, 동위원소체 및 전구약물을 포함한다.
- [0167] 표 A
- [0168] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0169] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0170] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0171] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0172] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0173] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0174] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0175] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0176] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0177] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0178] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0179] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0180] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0181] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0182] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0183] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0184] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0185] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0186] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하

이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0187] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0188] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0189] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0190] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0191] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0192] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0193] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0194] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0195] 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0196] 7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0197] 1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0198] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0199] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0200] 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0201] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0202] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0203] 7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0204] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0205] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0206] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0207] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0208] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0209] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0210] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0211] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0212] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0213] 7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0214] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0215] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0216] 2-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘 1-옥사이드;
- [0217] 4-메틸-5-(7-옥소-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피콜린아미드;
- [0218] 5-(8-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0219] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0220] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0221] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0222] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0223] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0224] 5-(8-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0225] 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0226] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0227] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0228] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0229] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0230] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0231] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0232] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0233] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0234] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0235] 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0236] 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0237] 1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0238] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0239] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0240] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0241] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0242] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0243] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0244] 1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0245] 1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0246] 1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0247] 1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0248] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0249] 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0250] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0251] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0252] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0253] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0254] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

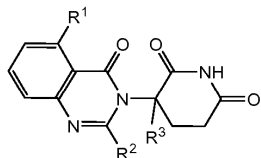
- [0255] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0256] 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0257] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0258] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0259] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0260] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0261] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0262] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0263] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0264] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0265] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0266] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0267] 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0268] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0269] 1-(사이클로펜틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0270] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0271] (S)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0272] (R)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0273] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0274] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0275] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0276] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0277] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0278] 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0279] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0280] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0281] 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0282] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0283] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0284] (R)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0285] (S)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0286] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0287] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0288] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0289] 7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0290] 7-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0291] 1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [0292] 1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.
- [0293] 5.3 TOR 키나제 억제제의 제조방법
- [0294] TOR 키나제 억제제는 널리 공지된 표준 합성 방법을 통해 수득할 수 있다(예를 들면, 문헌[March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992] 참조). 화학식 III의 화합물 및 중간체를 제조하는 데 유용한 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 공지된 합성 방법들 및 시약들을 사용하여 상업적으로 입수가능 물질로부터 제조할 수 있다.
- [0295] 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 특정한 방법은 2012년 2월 7일에 허여된 미국 특허 제8,110,578호 및 2013년 10월 29일에 허여된 미국 특허 제8,569,494호에 기재되어 있으며, 이들 특허 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0296] 5.4 5-치환된 퀴나졸리논 화합물

[0297] 본원에 제공된 방법 및 조성물에 TOR 키나제 억제제와 조합하여 사용되는 화합물은 "5-치환된 퀴나졸리논 화합물(들)"로 집합적으로 지칭된다. 본원에 제공된 구체적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 2012년 9월 13일 공개의 미국 특허 공개공보 제2012/0230983호 및 미국 특허 제7,635,700호에 기재된 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체이다:

[0298] 화학식 I



[0299]

[0300] 상기 화학식 I에서,

[0301] R¹은 수소; 할로; -(CH₂)_nOH; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는 -(CH₂)_nNHR^a이고, 여기서 R^a는 수소; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; -(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴); -C(O)-(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴) 또는 -C(O)-(CH₂)_n-(6 내지 10원 헤테로아릴)[여기서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로; -SCF₃; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다]; -C(O)-(C₁-C₈)알킬(여기서, 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다); -C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-사이클로알킬); -C(O)-(CH₂)_n-NR^bR^c[여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는 6 내지 10원 아릴(할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다)이다]; -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬; 또는 -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴)이고;

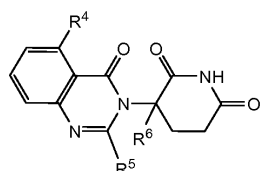
[0302] R²는 수소; -(CH₂)_n-OH; 페닐; -O-(C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

[0303] R³은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

[0304] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0305] 한 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화학식 II의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 입체이성질체이다:

[0306] 화학식 II

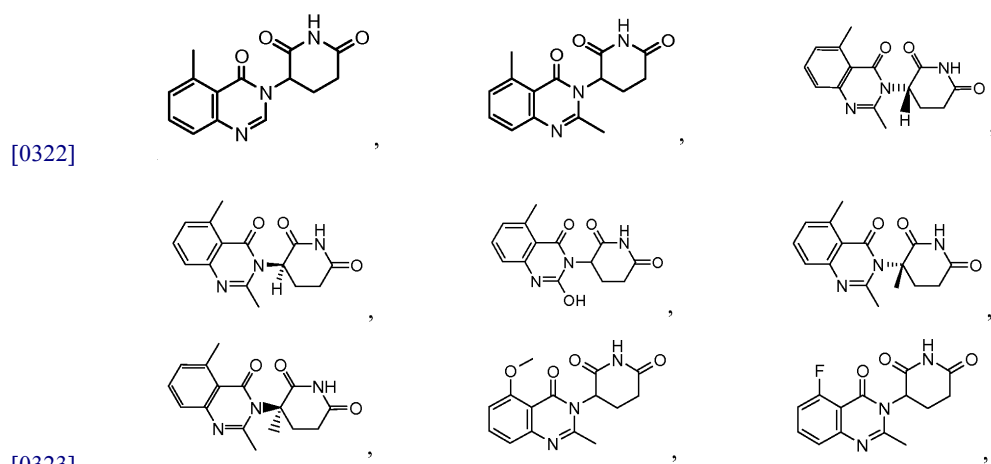


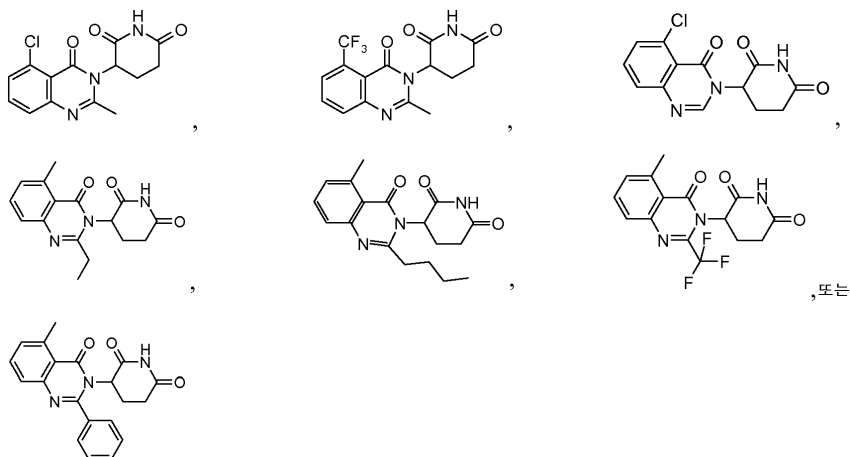
[0307]

[0308] 상기 화학식 II에서,

[0309] R⁴는 수소; 할로; -(CH₂)_nOH; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시이고;

- [0310] R^5 는 수소; $-(CH_2)_nOH$; 페닐; $-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0311] R^6 은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0312] n 은 0, 1 또는 2이다.
- [0313] 한 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다.
- [0314] 한 실시양태에서, R^5 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0315] 한 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0316] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.
- [0317] 본원에 제공된 화합물은 상기 기재된 R^4 , R^5 , R^6 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.
- [0318] 하나의 특정 실시양태에서, R^4 는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 메톡시이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CF_3$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다.
- [0319] 또 다른 특정 실시양태에서, R^5 는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-CF_3$ 이다.
- [0320] 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 구체적인 예는 표 B의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0321] **표 B.**





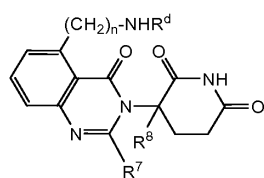
[0324]

[0325]

또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화학식 III의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 입체이성질체이다:

[0326]

화학식 III



[0327]

[0328]

상기 화학식 III에서,

[0329]

R^d는 수소;

[0330]

하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬;

[0331]

-C(O)-(C₁-C₈)알킬(여기서, 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다);

[0332]

-C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-사이클로알킬);

[0333]

-C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f(여기서, R^e 및 R^f는 각각 독립적으로:

[0334]

수소;

[0335]

하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는

[0336]

하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시이다); 또는

[0337]

-C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬이고;

[0338]

R⁷은 수소; -(CH₂)_nOH; 페닐; -O-(C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

[0339]

R⁸은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

[0340]

n은 0, 1 또는 2이다.

[0341]

한 실시양태에서, R^d는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^d는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^d는 -C(O)-(C₁-C₈)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^d는 -C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-사이클로알킬)이다. 또 다른 실시양태에서, R^d는 -C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 상기 기재된 바와 같다.

또 다른 실시양태에서, R^d 는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0342] 한 실시양태에서, R^7 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0343] 한 실시양태에서, R^8 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.

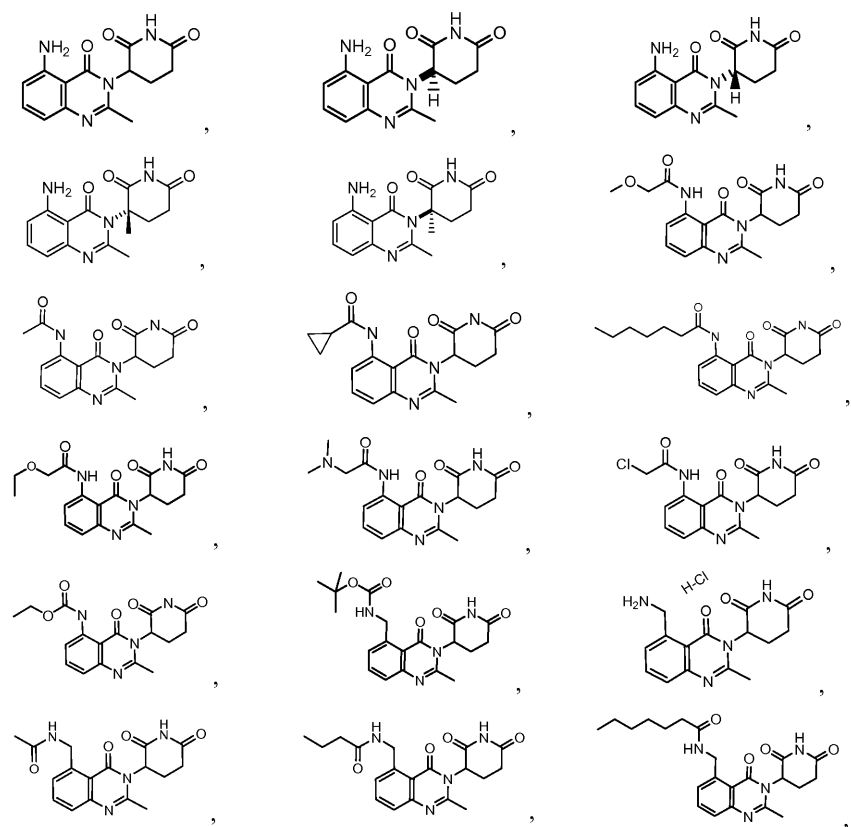
[0344] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.

[0345] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상기 기재된 R^d , R^7 , R^8 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.

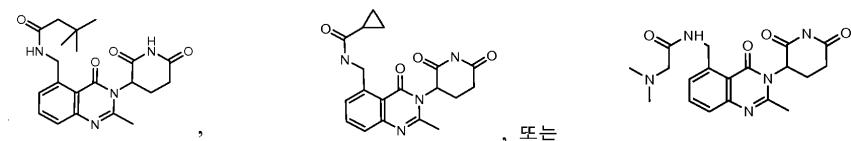
[0346] 하나의 특정 실시양태에서, R^7 은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^d 는 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^d 는 $-NH_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^d 는 $-C(O)-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0347] 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 구체적인 예는 표 C의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0348] 표 C.

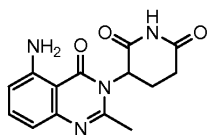


[0349]



[0350]

[0351] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



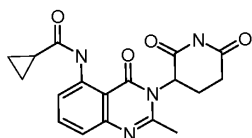
[0352]

[0353]

한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드이다.

[0354]

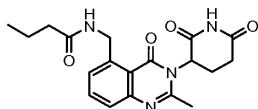
한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0355]

[0356]

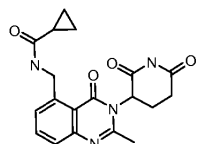
한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0357]

[0358]

한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



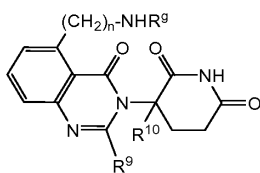
[0359]

[0360]

또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체이다:

[0361]

화학식 IV



[0362]

[0363]

상기 화학식 IV에서,

[0364]

R^g 는 $-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 아릴);

[0365]

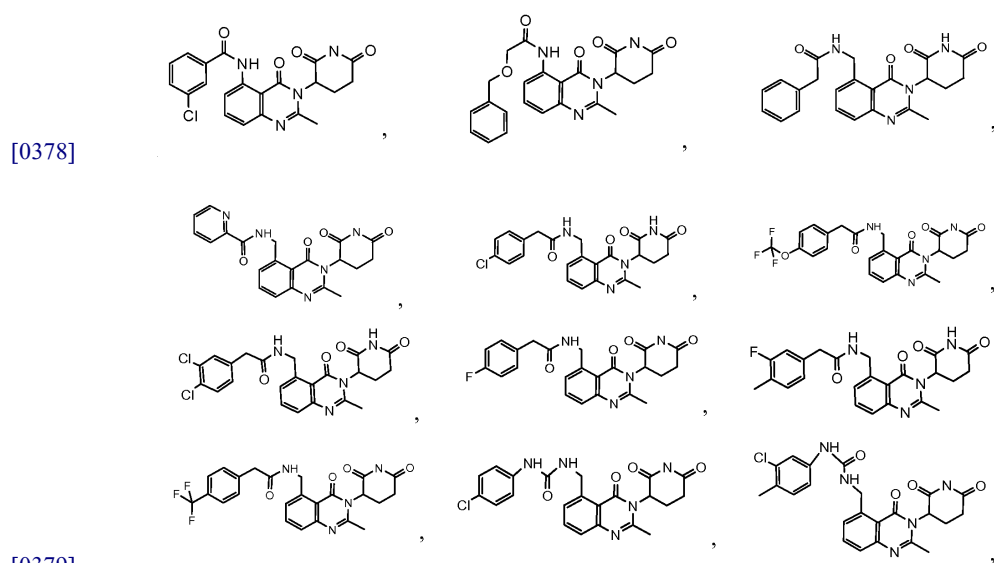
$-C(O)-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 아릴) 또는 $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 헤테로아릴)(여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로; $-SCF_3$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다);

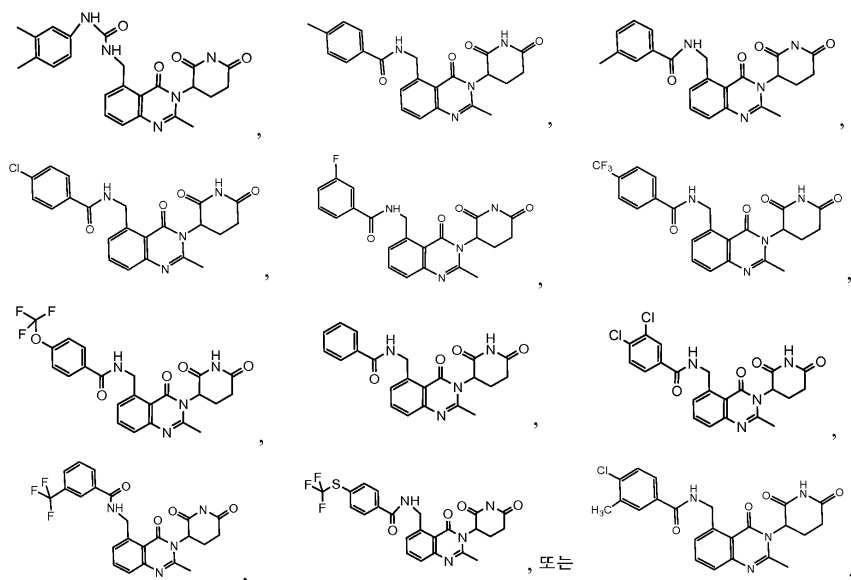
[0366]

$-C(O)-(CH_2)_n-NHR^h$ (여기서, R^h 는 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴이고; 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 아릴)이다);

- [0367] R^9 는 수소; $-(CH_2)_nOH$; 페닐; $-O-(C_1-C_6)알킬$; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(C_1-C_6)알킬$ 이고;
- [0368] R^{10} 은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(C_1-C_6)알킬$ 이고;
- [0369] n 은 0, 1 또는 2이다.
- [0370] 한 실시양태에서, R^g 는 $-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-NHR^h$ 이고, 여기서 R^h 는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다.
- [0371] 한 실시양태에서, R^9 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 는 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 는 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)알킬$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(C_1-C_6)알킬$ 이다.
- [0372] 한 실시양태에서, R^{10} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(C_1-C_6)알킬$ 이다.
- [0373] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.
- [0374] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상기 기재된 R^g , R^9 , R^{10} 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.
- [0375] 하나의 특정 실시양태에서, R^9 는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-페닐$ 또는 $-C(O)-(CH_2)-페닐$ 이고, 여기서 페닐은 메틸, $-CF_3$ 및/또는 할로로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $C(O)-NH-페닐$ 이고, 여기서 페닐은 메틸, $-CF_3$ 및/또는 할로로 임의로 치환된다.
- [0376] 구체적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 표 D의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

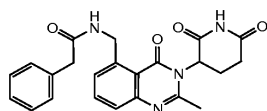
[0377] 표 D.





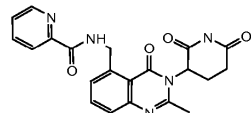
[0380]

[0381] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



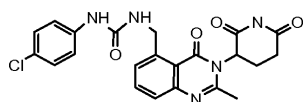
[0382]

[0383] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



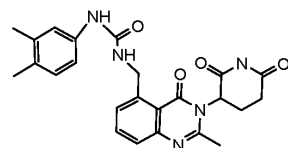
[0384]

[0385] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



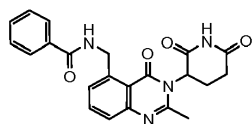
[0386]

[0387] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0388]

[0389] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:

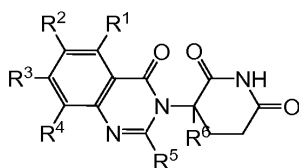


[0390]

[0391] 본원에 제공된 구체적 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허출원 공개공보 제

US2009/0093504호에 기재된 것과 같은 6-, 7-, 또는 8-치환된 퀴나졸린은 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화학식 V의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체이다:

화학식 V



상기 화학식 V에서,

R¹은 수소;

각각의 R², R³, 및 R⁴는 독립적으로 수소; 할로; $-(CH_2)_nOH$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는 $-(CH_2)_nNHR^a$ 이고, 여기서 R^a는 수소; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; $-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 아릴); $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 아릴) 또는 $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 헤테로아릴)[여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로; $-SCF_3$; (C₁-C₆)알킬(상기 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다); 또는 (C₁-C₆)알콕시(상기 알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다]; $-C(O)-(C_1-C_8)$ 알킬(여기서, 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다); $-C(O)-(CH_2)_n$ -(C₃-C₁₀-사이클로알킬); $-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^c$ [여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는 6 내지 10원 아릴(할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다)이다]; $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6 내지 10원 아릴)이고; 또는 R¹ 내지 R⁴ 중의 두 개는 함께, 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 및 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

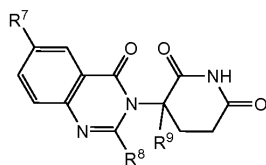
R⁵는 수소; $-(CH_2)_n-OH$; 페닐; $-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R⁶은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이다.

또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체이다:

화학식 VI



상기 화학식 VI에서,

R⁷은 수소; 할로; $-(CH_2)_nOH$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된

(C₁-C₆)알콕시; 또는 -(CH₂)_nNHR^d이고, 여기서

[0405] R^d는 수소;

[0406] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬;

[0407] -(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴);

[0408] -C(O)-(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴) 또는 -C(O)-(CH₂)_n-(6 내지 10원 헤테로아릴)(여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로; -SCF₃; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다);

[0409] -C(O)-(C₁-C₈)알킬(여기서 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다);

[0410] -C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-사이클로알킬);

[0411] -C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f(여기서, R^e 및 R^f는 각각 독립적으로:

[0412] 수소;

[0413] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬;

[0414] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는

[0415] 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴이다);

[0416] -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬; 또는

[0417] -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴)이고;

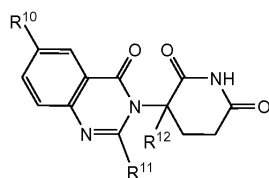
[0418] R⁸은 수소; -(CH₂)_nOH; 페닐; -O-(C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

[0419] R⁹는 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

[0420] n은 0, 1 또는 2이다.

[0421] 또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸린은 하기 화학식 VII의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체이다:

[0422] 화학식 VII



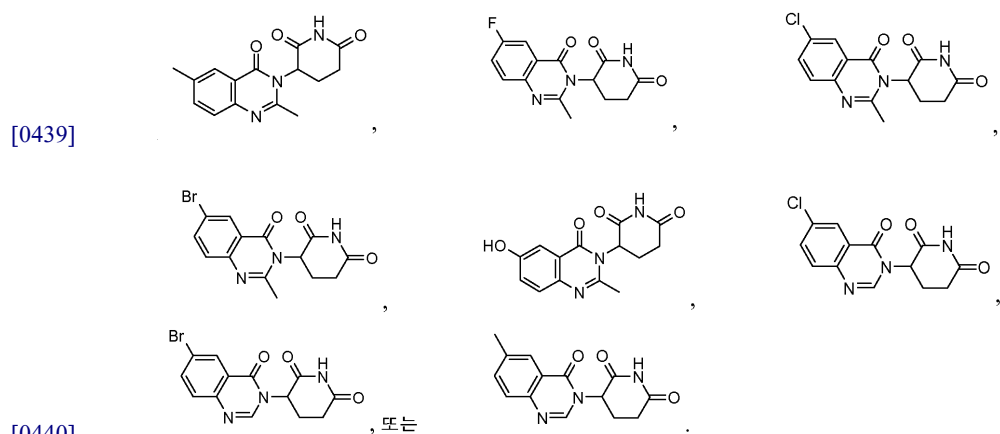
[0423]

[0424] 상기 화학식 VII에서,

[0425] R¹⁰은 수소; 할로; -(CH₂)_nOH; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시이고;

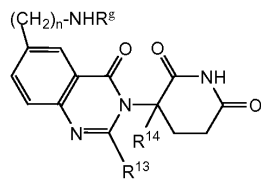
[0426] R¹¹은 수소; -(CH₂)_nOH; 페닐; -O-(C₁-C₆)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

- [0427] R^{12} 는 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;
- [0428] n 은 0, 1 또는 2이다.
- [0429] 한 실시양태에서, R^{10} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이다.
- [0430] 한 실시양태에서, R^{11} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다.
- [0431] 한 실시양태에서, R^{12} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다.
- [0432] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.
- [0433] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상기 기재된 R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.
- [0434] 하나의 특정 실시양태에서, R^{10} 은 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 메틸이다.
- [0435] 또 다른 특정 실시양태에서, R^{11} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 메틸이다.
- [0436] 또 다른 특정 실시양태에서, R^{12} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 메틸이다.
- [0437] 구체적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 표 E의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:
- [0438] 표 E.



- 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 VIII의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0442] 화학식 VIII



[0443]

[0444] 상기 화학식 VIII에서,

[0445] R^g 는 수소;

[0446] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬;

[0447] $-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$;

[0448] $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ (여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로; $-SCF_3$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다);

[0449] $-C(O)-(C_1-C_8)$ 알킬(여기서, 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다);

[0450] $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}\text{-사이클로알킬})$;

[0451] $-C(O)-(CH_2)_n-NR^hR^i$ (여기서, R^h 및 R^i 는 각각 독립적으로:

[0452] 수소;

[0453] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬;

[0454] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 또는

[0455] 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴이다);

[0456] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는

[0457] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이고;

[0458] R^{13} 은 수소; $-(CH_2)_nOH$; 페닐; $-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;

[0459] R^{14} 는 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;

[0460] n 은 0, 1 또는 2이다.

[0461] 한 실시양태에서, R^g 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(C_1-C_8)$ 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}\text{-사이클로알킬})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^hR^i$ 이고, 여기서 R^h 및 R^i 는 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10 \text{ 원 아릴})$ 이다.

[0462] 한 실시양태에서, R^{13} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0463] 한 실시양태에서, R^{14} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0464] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.

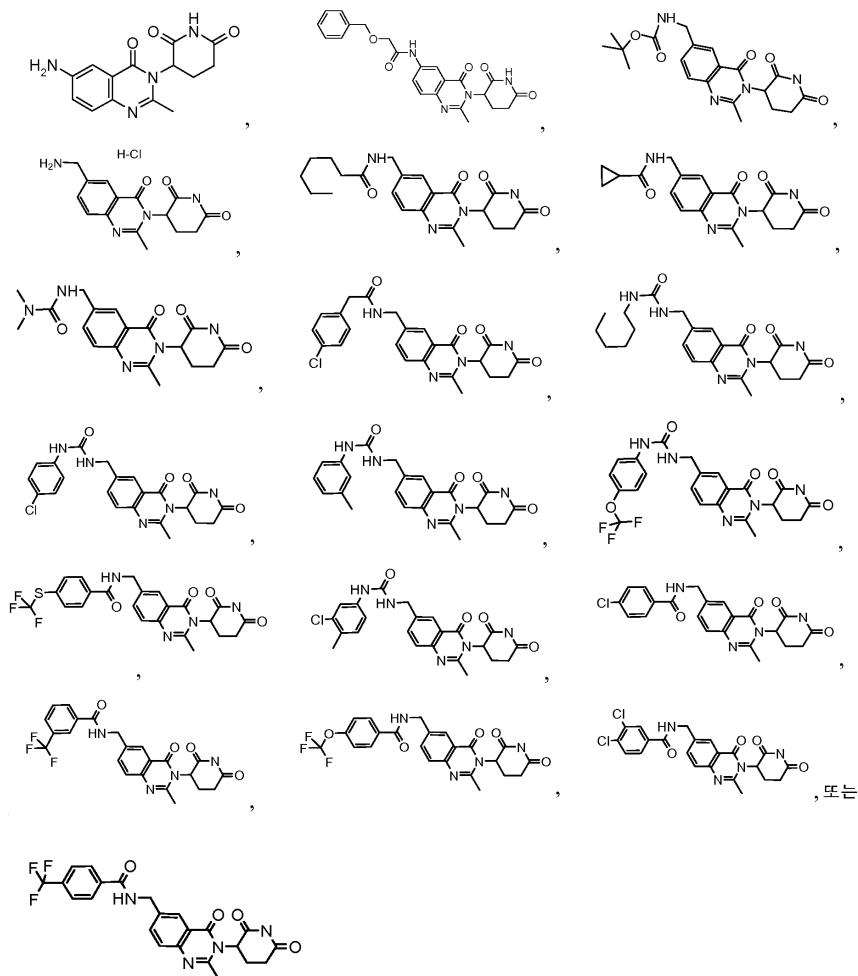
[0465] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 상기 기재된 R^g , R^{13} , R^{14} 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.

[0466] 하나의 특정 실시양태에서, R^g 는 수소이고, n 은 0 또는 1이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^g 는 하나 이상의 메틸, 할로 및/또는 (C_1-C_6) 알콕시로 임의로 치환된 $-C(O)$ -페닐이다.

[0467] 또 다른 특정 실시양태에서, R^{13} 은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 은 수소이다.

[0468] 구체적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 표 F의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

[0469] 표 F.

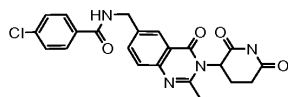


[0470]

[0471]

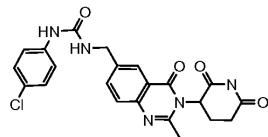
[0472] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물,

전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0473]

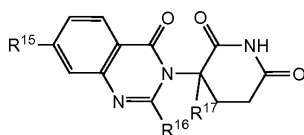
한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0475]

또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화학식 IX의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 입체이성질체이다:

화학식 IX



[0478]

상기 화학식 IX에서,

R^{15} 는 수소; 할로; $-(CH_2)_nOH$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시; 또는 $-(CH_2)_n-NHR^j$ 이고, 여기서 R^j 는

수소;

하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬;

$-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$;

$-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ (여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로; $-SCF_3$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다);

$-C(O)-(C_1-C_8)$ 알킬(여기서 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다);

$-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}\text{-사이클로알킬})$;

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^kR^l$ (여기서, R^k 및 R^l 는 각각 독립적으로:

수소;

하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬;

하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시; 또는

할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴이다);

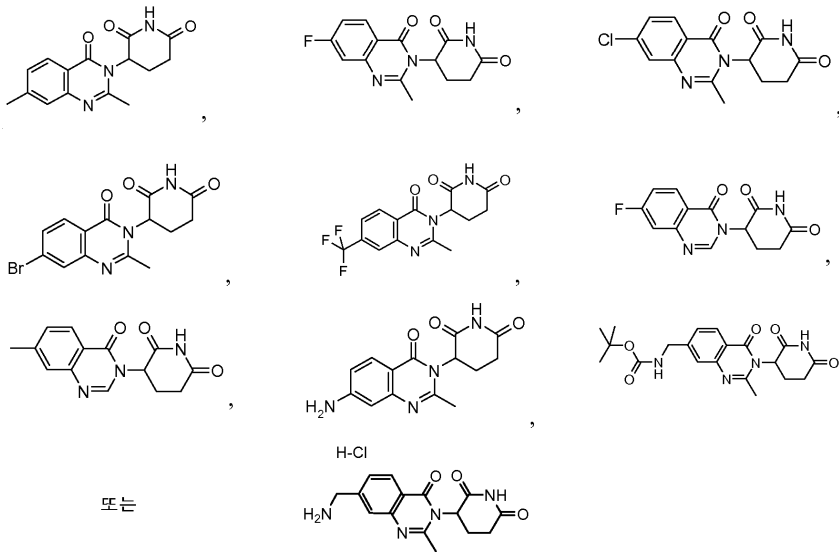
$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이고;

- [0494] R^{16} 은 수소; $-(CH_2)_nOH$; 페닐; $-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0495] R^{17} 은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0496] n 은 0, 1 또는 2이다.
- [0497] 한 실시양태에서, R^{15} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다.
- [0498] 한 실시양태에서, R^{15} 는 $-(CH_2)_n-NHR^j$ 이다. R^{15} 가 $-(CH_2)_n-NHR^j$ 인, 한 실시양태에서, R^j 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(C_1-C_8)$ 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}\text{-사이클로알킬})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^kR^l$ 이고, 여기서 R^k 및 R^l 은 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다.
- [0499] 한 실시양태에서, R^{16} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0500] 한 실시양태에서, R^{17} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0501] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.
- [0502] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상기 기재된 R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.
- [0503] 하나의 특정 실시양태에서, R^{15} 는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 $-CF_3$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 $-(CH_2)_n-NHR^j$ 이다.
- [0504] R^{15} 가 $-(CH_2)_n-NHR^j$ 인 하나의 특정 실시양태에서, R^j 는 수소이고, n 은 0 또는 1이다. R^{15} 가 $-(CH_2)_n-NHR^j$ 인 또 다른 실시양태에서, R^j 는 $-C(O)-(O)-(C_1-C_6)$ 알킬이다.
- [0505] 하나의 특정 실시양태에서, R^{16} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 메틸이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R^{17} 은 수소 또는 메틸이다.
- [0506] 구체적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 포 G의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

[0507] 표 G.

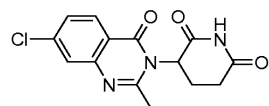
[0508]



[0509]

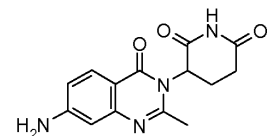
[0510] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:

[0511]



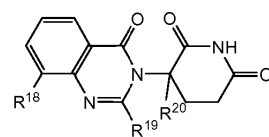
[0512] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:

[0513]



[0514] 또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 하기 화학식 X의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 입체이성질체이다:

[0515] 화학식 X



[0516]

[0517] 상기 화학식 X에서,

[0518] R^{18} 은 수소; 할로; $-(CH_2)_nOH$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시; 또는 $-(CH_2)_n-NHR^{\text{III}}$ 이고, 여기서 R^{III} 은

[0519] 수소;

[0520] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬;

[0521] $-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$;

[0522] $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ (여기서, 아릴 또는 헤테

로아릴은 할로; $-\text{SCF}_3$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다);

[0523] $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{알킬}$ (여기서 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다);

[0524] $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-사이클로알킬})$;

[0525] $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{o}}$ (여기서, R^{n} 및 R^{o} 는 각각 독립적으로:

[0526] 수소;

[0527] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬;

[0528] 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시; 또는

[0529] 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴이다);

[0530] $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$; 또는

[0531] $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이고;

[0532] R^{19} 는 수소; $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$; 페닐; $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이고;

[0533] R^{20} 은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이고;

[0534] n 은 0, 1 또는 2이다.

[0535] 한 실시양태에서, R^{18} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시이다.

[0536] 한 실시양태에서, R^{18} 은 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHR}^{\text{m}}$ 이다. R^{28} 이 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHR}^{\text{s}}$ 인, 한 실시양태에서, R^{s} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 $-(\text{CH}_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 또는 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{s} 는 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ 이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-사이클로알킬})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{o}}$ 이고, 여기서 R^{n} 및 R^{o} 는 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{m} 은 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-(6 \text{ 내지 } 10\text{원 아릴})$ 이다.

[0537] 한 실시양태에서, R^{19} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다.

[0538] 한 실시양태에서, R^{20} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{20} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다.

[0539] 한 실시양태에서, n은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n은 2이다.

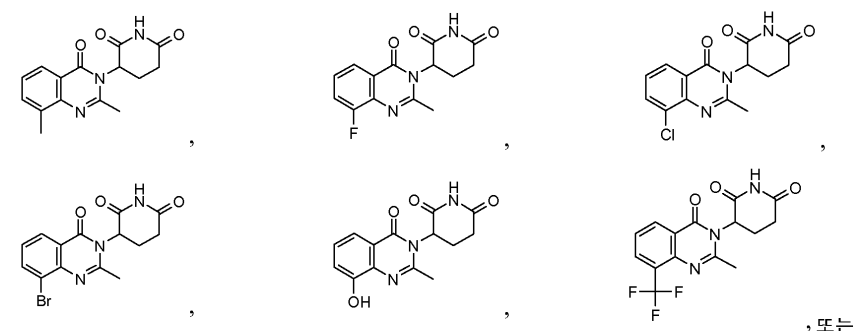
[0540] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상기 기재된 R^{18} , R^{19} , R^{20} 및 n의 임의의 조합을 포함한다.

[0541] 하나의 특정 실시양태에서, R^{18} 은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 $-CF_3$ 이다.

[0542] 하나의 특정 실시양태에서, R^{19} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 메틸이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R^{20} 은 수소이다.

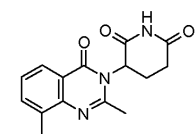
[0543] 구체적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 표 H의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

[0544] 표 H.



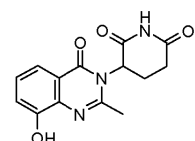
[0545] .

[0546] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0547] .

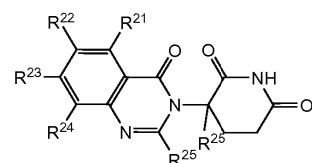
[0548] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



[0549] .

[0550] 또 다른 실시양태에서, 대표적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 입체이성질체이다:

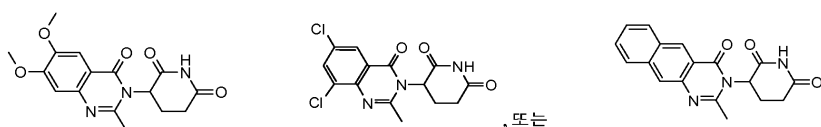
[0551] 화학식 XI



[0552] .

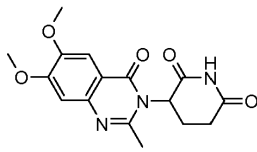
[0553] 상기 화학식 XI에서,

- [0554] R^{21} 은 수소이고;
- [0555] R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로: 할로; $-(CH_2)_nOH$; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이거나;
- [0556] R^{21} 내지 R^{24} 중의 두 개는 함께, 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 및 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 5 내지 6원 고리를 형성하고;
- [0557] R^{25} 는 수소; $-(CH_2)_nOH$; 페닐; $-O-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0558] R^{26} 은 수소; 또는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0559] n 은 0, 1 또는 2이다.
- [0560] 한 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 두 개는 할로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 두 개는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 두 개는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다.
- [0561] 또 다른 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 하나는 할로이고, R^{22} 내지 R^{24} 중의 또 다른 하나는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 하나는 할로이고, R^{22} 내지 R^{24} 중의 또 다른 하나는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다. 또 다른 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 하나는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이고, R^{22} 내지 R^{24} 중의 또 다른 하나는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0562] 또 다른 실시양태에서, R^{22} 내지 R^{24} 중의 두 개는 5 내지 6원 고리를 형성한다. 하나의 특정 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 은 5 내지 6원 고리를 형성한다. 하나의 특정 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 은 페닐 고리를 형성한다. 또 다른 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 에 의해 형성된 고리는 할로; 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 및 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된다.
- [0563] 한 실시양태에서, R^{25} 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{25} 는 $-(CH_2)_nOH$ 또는 하이드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{25} 는 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^{25} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{25} 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0564] 한 실시양태에서, R^{26} 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{26} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0565] 한 실시양태에서, n 은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 2이다.
- [0566] 본원에 제공된 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상기 기재된 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} 및 n 의 임의의 조합을 포함한다.
- [0567] 구체적인 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



[0568]

[0569] 한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다:



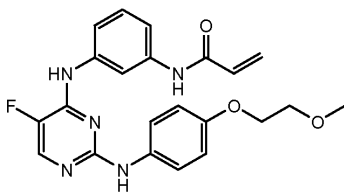
[0570]

[0571] 기재된 모든 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 상업적으로 구입할 수 있거나 본원에 기재된 특허 또는 특허 공개공보에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 더욱이, 광학적으로 순수한 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 공지된 분할제 또는 키랄 컬럼 뿐만 아니라 다른 표준 합성 유기 화학 기법을 사용하여 비대칭적으로 합성되거나 분할될 수 있다.

[0572] 도시된 구조와 그 구조에 대한 명칭이 일치하지 않는 경우, 도시된 구조에 더 가중치가 부여됨을 주목해야 한다. 또한, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이, 예를 들어, 굽은 선 또는 파선으로 표시되지 않은 경우, 상기 구조 또는 구조의 일부는 이의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석된다.

[0573] 5.5 화합물 AA

[0574] 하기 화학식의 N-(3-(5-플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)아크릴아미드, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에서 집합적으로 "화합물 AA"로 지칭된다:



[0575] 한 실시양태에서, 화합물 AA의 베실레이트 염이 본원에 제공된 조성물 및 방법에서 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 AA의 유리 염기가 본원에 제공된 조성물 및 방법에서 사용된다.

[0576] 2010년 2월 4일에 공개된, 미국 공개 특허출원 번호 제US2010/0029610호("'610 공보", 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다)는 화합물 AA를 기재하고, '610 공보에서는 화합물 번호 I-182로 지칭된다. 화합물 AA는 공유 결합으로 비가역적으로 TEC-키나제의 구성원인, BTK를 포함하는, 하나 이상의 단백질 키나제의 활성을 억제한다. 화합물 AA의 합성은 '610 공보의 실시예 20에 상세하게 기재되어 있다. 화합물 AA는 BTK의 공유 결합의 비가역적인 억제를 증명하는 다양한 검정 및 치료학적 모델에서 (효소 및 세포 검정에서) 활성이다. 현저하게, 화합물 AA는 B-세포 증식 및 활성화를 억제하는 것으로 밝혀진 강력한, 선택적인, 경구 이용가능한, 작은 분자이다.

[0577] 5.6 항-CD20 항체

[0578] 단일 클론 항체 토시투모맵에 의해 정의되는 첫 번째 B-세포 특이적 항원인, CD20은 B-세포 발달에서 중요한 역할을 한다. 인간 CD20은 염색체 11q12.2에 위치한 유전자 MS4A1에 의해 암호화된 네 개의 막관통 영역을 갖는 297 아미노산(30- 내지 35-kDa) 인단백질이다. CD20은 B-세포 발달에 중요한 역할을 하고, B-세포 유래된 질병을 대상으로 하는 면역 요법을 위한 생체마커이다. CD20은 분화의 초기 단계에서 B 림프구에 의해 및 대부분의 B 세포 림프종에 의해 발현되는, 그러나 분화된 형질 세포에 의해 발현되지 않는 내재 막 단백질이다. CD20은 항체 결합 후 해리 또는 세포내함입(internalization) 없이 B 세포의 막 상에 남아 있다. CD20은 Lyn, Fyn 및 Lck와 같은 티로신 키나제의 Src 패밀리에의 결합을 통해 기능하고, 결과적으로 세포내 단백질의 인산화 캐스케이드에 관여된다고 여겨진다. 항-CD20 항체는 타입 I 및 타입 II 항체로 대략적으로 분류된다. 두 종류의 항-CD20 항체 모두 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC) 및 식균 작용과 같은 Fc-FcγR 상호작용을 활성화함에 있어서 동일한 능력을 나타낸다. 타입 I 항-CD20 항체는 CD20을 막 지질 구멍으로 재분배하고 보체-의존성 세포독성(CDC)을 강력하게 활성화시킨다. 타입 II 항-CD20 항체는 CDC를 약하게 활성화시키지만 직접 프로그램된 세포 사멸을 보다 강력하게 유도한다.

[0579] 해당 분야의 통상의 기술자는 본 발명에 유용한 추가적인 항-CD20 항체를 용이하게 식별하고 선택할 수 있다.

예를 들어, 일부 실시양태에서, 이러한 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제8,153,125호, 제8,147,832호, 제8,101,179호, 제8,084,582호, 제8,057,793호 및 제7,879,984호, 및 미국 특허출원 공개공보 제2011/0129412호, 제2012/0183545호, 제2012/0134990호 및 제2012/0034185호에 기재되어 있다.

- [0580] 일부 실시양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 항-CD20 항체는 타입 I 항체이다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 항-CD20은 타입 II 항체이다.
- [0581] 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 170ANPS173 및 182YCYSI185로부터 선택되는 CD20 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0582] 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 12nM 미만, 11nM 미만, 10nM 미만, 9nM 미만, 8nM 미만, 7nM 미만, 6nM 미만, 5nM 미만, 4nM 미만, 3nM 미만, 2nM 미만 또는 1nM 미만의 CD20의 에피토프에 대한 결합 친화성(Kd)을 갖는다.
- [0583] 리툭시맵은 항-CD20 항체의 한 예이다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 항-CD20 항체는 예를 들어, 리툭시맵(Rituxan® 또는 MabThera®), Gazyva®(즉, 오비누투주맵) 및 Arzerra®(오파투무맵)을 포함한다. 참조의 용이성을 위해, 본원에 상세히 기재된 제공된 방법 및 요법은 예시적 항-CD20 항체(즉, 리툭시맵)에 적용된다; 그러나, 이러한 적용은 본 발명을 하나의 항-CD20 항체로 제한하는 것으로 의도되는 것이 아니다. 실제로, 리툭시맵 또는 이의 바이오시밀러에 대한 모든 참조는 통상의 기술자에게 항-CD20 항체의 부류를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, CD20 항체 또는 리툭시맵이 언급된 각 경우에 항-CD20 항체 오파투무맵(Arzerra®) 또는 오비누투주맵(Gazyva®)이 대신 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일부 이러한 실시양태에서, 오파투무맵이 하기 일정에 따라 12회 투여된다: 300mg 초기 용량, 이어서 1주 후 주1회로 7회 동안 200mg 용량, 이어서 4주 후 매 4주마다 4회 동안 2,000mg. 일부 이러한 실시양태에서, 오비누투주맵은 다음과 같이 여섯 번의 28일 주기 동안 투여된다: 1주기의 제1일에 100mg, 1주기의 제2일에 900mg; 1주기의 제8일 및 제15일에 1,000mg; 및 2주기 내지 6주기의 제1일에 1,000mg. 따라서, 일부 실시양태에서, 용어 "리툭시맵"은 USA, 유럽 및 일본으로 이루어진 국가 군으로부터 선택되는 국가 또는 지역에서 동일 또는 바이오시밀러 제품으로서 판매 허가를 획득하기 위해 필요한 요건을 만족시키는 모든 상응하는 항-CD20 항체를 포함한다.
- [0584] 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵 또는 이의 바이오시밀러와 동일 또는 유사한 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵 또는 이의 절편과 동일 또는 유사한 영역 또는 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 CD20에 대한 리툭시맵 또는 이의 절편의 결합과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵 또는 이의 절편에 대해 생물학적 등가성이다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵의 바이오시밀러 또는 이의 절편이다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 기능적 절편, 유도체, 또는 항체 컨쥬게이트를 포함하는, 리툭시맵의 변종 또는 유도체이다.
- [0585] 리툭시맵(Rituxan® 또는 MabThera®)이 정상 B 림프구 및 B-세포 CLL에 존재하고 대다수 형태의 비-호지킨 B-세포 림프종에 존재하는 CD20 세포 표면 분자를 대상으로 하는 유전적으로 조작된(genetically engineered) 세포 용해의, 키메라 쥐(murine)/인간 단일클론성 IgG1 카파 항체이다. 리툭시맵은 약 8.0nM의 CD20 항원에 대한 결합 친화성을 갖는다. 리툭시맵은 림프종 세포에 대한 이의 임상적 활성을 야기하는, 보체-의존성 세포 세포독성(CDC) 및 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC)을 유도할 수 있다. 리툭시맵은 또한 CD20에 결합한 후 B-세포의 아포토시스를 유도할 수 있어, 세포 성장의 직접적인 억제를 야기한다.
- [0586] 리툭시맵은 항생제 젠타마이신을 함유하는 영양 배지에서의 포유동물 세포(차이니스 햄스터 난소) 현탁 배양에 의해 제조된다. 젠타마이신은 최종 생성물에서 검출될 수 없다. 리툭시맵은 정맥내 투여를 위한 무균의, 투명한, 무색의, 무-방부제의 액체 농축물이다. 리툭시맵은 100mg/10mL 또는 500mg/50mL 1회용 바이알에서 10mg/mL의 농도로 공급된다. 리툭시맵은 폴리소르베이트 80(0.7mg/mL), 나트륨 시트레이트 이수화물(7.35mg/mL), 염화나트륨(9mg/mL) 및 주사용 증류수에서 제제화된다. Rituxan®(또는 MabThera®)의 pH는 6.5이다.
- [0587] 리툭시맵은 임상 연구에서 조사되어 왔고 플루다라빈 및 사이클로포스포아미드와 조합하여 CLL을 갖는 환자의 치료를 위해 승인되었을 뿐만 아니라, 메토크세이트와 조합하여 류마티스성 관절염을 갖는 환자의 치료를 위해 승인되었다. 리툭시맵은 또한 비-호지킨 림프종, 베게너 육아종증 및 현미경 다발혈관염의 치료를 위해 승인되었다.

- [0588] 5.7 사용 방법
- [0589] 암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제 및 유효량의 5-치환된 퀴나졸리논 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 제공된다.
- [0590] 5-치환된 퀴나졸리논 화합물 치료에 내성인 암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제제(예를 들어, 단독으로 또는 5-치환된 퀴나졸리논 화합물의 부재하에)를 투여하는 것을 포함하는, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물 치료에 내성인 암을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0591] 특정 실시양태에서, 암은 혈액매개 종양이다.
- [0592] 특정 실시양태에서, 암은 림프종, 백혈병 또는 다발성 골수종이다.
- [0593] 특정 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 광범위 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL), 여포성 림프종(FL), 급성 골수성 백혈병(AML), 외투층 세포 림프종(mantle cell lymphoma: MCL) 또는 ALK⁺ 역형성 대세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma)이다. 한 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 진행성(advanced) 고형 비-호지킨 림프종이다. 한 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다.
- [0594] 특정 실시양태에서, 암은 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 일부 이러한 실시양태에서, DLBCL은 ABC-DLBCL이다. 다른 실시양태에서, DLBCL은 GCB-DLBCL이다.
- 특정 실시양태에서, 암은 B-세포 림프종이다.
- [0595] 특정 실시양태에서, B-세포 림프종은 광범위 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 외투층 세포 림프종, 세로칸(가슴샘) 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종(결절외 변연부 B-세포 림프종 및 결절 변연부 B-세포 림프종 포함) 및 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로부터 선택된 B-세포 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, B-세포 림프종은 만성 림프구성 백혈병/소림프구 림프종(CLL/SLL)이다. 한 실시양태에서, B-세포 림프종은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다.
- [0596] 한 실시양태에서, B-세포 비-호지킨 림프종은 난치성 B-세포 비-호지킨 림프종이다. 한 실시양태에서, B-세포 비-호지킨 림프종은 재발된 B-세포 비-호지킨 림프종이다.
- [0597] 특정 실시양태에서, 암은 T-세포 림프종이다.
- [0598] B-세포 질환인 만성 림프구성 백혈병/소림프구 림프종(CLL/SLL)은 혈액/골수 포함(CLL) 정도 대 림프절 포함(SLL) 정도가 상이한 동일한 질환 과정 범위의 2개의 끝을 나타낸다.
- [0599] 다른 실시양태에서, 암은 다발성 골수종이다.
- [0600] 특정 실시양태에서, 암은 두부, 경부, 눈, 구강, 목구멍, 식도, 기관지, 후두, 인두, 흉부, 뼈, 폐, 결장, 직장, 위, 전립선, 방광, 자궁, 자궁 경관, 유방, 난소, 고환 또는 기타 생식기관, 피부, 갑상선, 혈액, 림프절, 신장, 간, 췌장 및 뇌 또는 중추신경계의 암이다.
- [0601] 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 특정 실시양태에서, 고형 종양은 재발된 또는 난치성 고형 종양이다.
- [0602] 한 실시양태에서, 고형 종양은 신경내분비 종양이다. 특정 실시양태에서, 신경내분비 종양은 소화관 기원의 신경내분비 종양이다. 특정 실시양태에서, 신경내분비 종양은 비-췌장 기원의 신경내분비 종양이다. 특정 실시양태에서, 신경내분비 종양은 소화관 기원의 비-췌장 신경내분비 종양이다. 특정 실시양태에서, 신경내분비 종양은 원인불명 원발성 기원의 신경내분비 종양이다. 특정 실시양태에서, 신경내분비 종양은 증후성 내분비 생성 종양 또는 비기능성 종양이다. 특정 실시양태에서, 신경내분비 종양은 국소적으로 절제불가능, 중등도 전이성, 고 분화, 낮은(등급 1) 또는 중간(등급 2)의 것이다.
- [0603] 한 실시양태에서, 고형 종양은 비-소세포 폐암(NSCLC)이다.
- [0604] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 다형성 아교모세포종(GBM)이다.
- [0605] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 간세포성 암종(HCC)이다.
- [0606] 다른 실시양태에서, 상기 고형 종양은 유방암이다. 한 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성이다. 한 실시양태에서, 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+, ER+/Her2 또는 ER+/Her2+)이다. 한 실시양태에서, 유방암은

에스트로겐 수용체 음성(ER-/Her2+)이다. 한 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성(TN)이다(에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR)에 반응하는 유전자 및/또는 단백질을 발현하지 않고 Her2/neu 단백질을 과발현하지 않는 유방암).

- [0607] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 결장직장암(CRC)이다.
- [0608] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 타액선암이다.
- [0609] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 췌장암이다.
- [0610] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 선낭암이다.
- [0611] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 부신암이다.
- [0612] 다른 실시양태에서, 고형 종양은 식도암, 신장암, 평활근육종 또는 부신경절종이다.
- [0613] 한 다른 실시양태에서, 고형 종양은 진행 고형 종양이다.
- [0614] 다른 실시양태에서, 암은 두경부 편평세포암종이다.
- [0615] 다른 실시양태에서, 암은 E-트웬티 식스(E-twenty six: ETS) 과발현 거세-내성(castration-resistant) 전립선암이다.
- [0616] 다른 실시양태에서, 암은 ETS 과발현 유잉 육종(Ewings sarcoma)이다.
- [0617] 다른 실시양태에서, 암은 진행성 암, 아밀로이드증, 신경모세포종, 수막종, 혈관주위세포종, 다발 뇌전이, 다형성아교모세포종, 아교모세포종, 뇌간신경아교종, 불량 예후 악성 뇌종양, 악성 신경아교종, 재발 신경아교종, 역형성별아교세포종, 역형성희소돌기아교세포종, 신경내분비종, 직장 샘암종, Dukes C & D 결장직장암, 절제불가능한 결장직장암종, 전이성 간세포암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모세포성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 광범위 거대 B-세포 림프종, 저등급 여포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 악성 흉막삼출 중피종 증후군, 복막 암종, 유두장액암종, 부인과 육종, 연조직 육종, 피부경화증, 피부혈관염, 랑게르한스세포조직구증, 평활근육종, 진행성 골화성 섬유성 골이형성증, 호르몬 난치성 전립선암, 절제된 고위험 연조직 육종, 절제불가능한 간세포암종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 무증상 골수종, 무통성 골수종, 난관암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 단계 IV 비전이성 전립선암, 호르몬-무감각 전립선암, 화학요법-무감각 전립선암, 유두갑상샘암종, 여포성 갑상샘암종, 속질갑상샘암종 및 평활근종이다.
- [0618] 다른 실시양태에서, 암은 mTOR, PI3K 또는 Akt 키나제 및 이의 돌연변이체 또는 아이소폼(isoform)이 관여하는 경로와 관련된 암이다. 본원에 제공된 방법의 범위내의 다른 암들은 다음의 키나제의 경로와 관련된 암이다: PI3K α , PI3K β , PI3K δ , KDR, GSK3 α , GSK3 β , ATM, ATX, ATR, cFMS 및/또는 DNA-PK 키나제 및 이의 돌연변이체 또는 아이소폼. 일부 실시양태에서, mTOR/PI3K/Akt 경로와 관련된 암은 고형 및 혈액매개 암, 예를 들면, 다발성 골수종, 외투층 세포 림프종, 광범위 거대 B-세포 림프종, 급성 골수성 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병; 및 고형 종양, 예를 들면, 유방암, 폐암, 자궁내막암, 난소암, 위암, 자궁경부암 및 전립선암; 아교모세포종; 신장 암종; 간세포암종; 결장 암종; 신경내분비 종양; 두경부 종양; 및 육종, 예를 들어 유잉 육종을 포함한다.
- [0619] TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합을 위한 예측 또는 예후 인자로서 이카로스(Ikaros), 아이올로스(Aiolos)를 사용한, 암의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 예측 또는 예후 인자로서 이카로스, 아이올로스를 사용한, TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합을 사용한 치료를 위해, 본원에 기재된 암 환자(예를 들면, 다발성 골수종, DLBCL, 와두막 세포 림프종, 여포성 림프종, 급성 골수모세포성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및/또는 MDS 환자)를 선별하거나 확인하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조합을 사용한 암의 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 환자로부터 생물학적 물질을 수득하고, 이카로스 또는 아이올로스의 존재 또는 부재를 측정함을 포함한다. 한 실시양태에서, mRNA 또는 단백질이 상기 종양으로부터 정제되고, 생체마커의 존재 또는 부재가 유전자 또는 단백질 발현 분석에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, 생체마커의 존재 또는 부재는 정량적 실시간 PCR(QRT-PCR), 마이크로어레이, 유속 세포분석법 또는 면역형광법에 의해 측정된다. 다른 실시양태에서, 생체마커의 존재 또는 부재는 효소면역법을 기반으로 한 방법론(ELISA) 또는 당해 분야에 알려진 기타 유사한 방법들에 의해 측정된다. 비-호지킨 림프종과 연관된 생체마커는, 예를 들어, 전문이 본원

에 참조로 도입된 미국 특허출원공개공보 제2011/0223157호에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 아이올로스이다. 다른 실시양태에서, 생체마커는 이카로스다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 이카로스 및 아이올로스 둘 다이다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 본원에 제공된 생체마커들의 조합이다. 특정 실시양태에서, 상기 생체마커(들)는 CRBN을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 암은 DLBCL이다.

[0620] 다른 실시양태에서, 암 환자의 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 환자로부터 암 세포를 획득하고, 상기 세포를 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합의 존재 또는 부재하에 배양하고, 상기 배양된 세포로부터 단백질 또는 RNA를 정제하고, 생체마커의 존재 또는 부재를, 예를 들어 단백질 또는 유전자 발현 분석으로 측정함을 포함한다. 모니터링한 발현은, 예를 들어 mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 한 실시양태에서, 암 환자는 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 비-호지킨 림프종, DLBCL, 외투막 세포 림프종, 여포성 림프종, 급성 골수모세포성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, MDS 또는 흑색종 환자이다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 아이올로스이다. 다른 실시양태에서, 생체마커는 이카로스이다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 이카로스 및 아이올로스 둘 다이다. 특정 실시양태에서, 생체마커(들)는 CRBN을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 DLBCL이다.

[0621] 다른 실시양태에서, 암 환자에서의 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 상기 환자로부터 생물학적 샘플을 획득하고, 상기 생물학적 샘플에서의 생체마커의 발현을 측정하고, TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 상기 환자에게 투여한 후, 상기 환자로부터 제2 생물학적 샘플을 획득하고, 상기 제2 생물학적 샘플에서의 생체마커의 발현을 측정하고, 발현 수준을 비교(여기서, 처리 후 생체마커의 발현 수준이 증가되면 효과적인 종양 반응일 가능성을 가리킨다)함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 아이올로스이다. 다른 실시양태에서, 생체마커는 이카로스이다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 이카로스 및 아이올로스 둘 다이다. 특정 실시양태에서, 생체마커(들)는 CRBN을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 DLBCL이다.

[0622] 특정 실시양태에서, CRBN 단백질 수준은 하향조절되거나 감소되지 않는 반면, 이카로스 단백질 수준 및/또는 아이올로스 단백질 수준은 하향조절되거나 감소된다. 일부 실시양태에서, 이러한 표현형은 환자가 상기 화합물에 대해 후천적 내성을 갖거나 이를 발전시킬 수 있음을 가리킨다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 c-Myc이다. 특정 실시양태에서, c-Myc 수준은 감소된다. 다른 실시양태에서, 생체마커는 CD44이다. 특정 실시양태에서, CD44 수준은 증가된다. 일부 실시양태에서, 이러한 표현형은 환자가 상기 화합물에 대해 후천적 내성을 갖거나 이를 발전시킬 수 있음을 가리킨다. 다른 실시양태에서, 이카로스 및/또는 아이올로스 단백질 수준의 감소는 상기 화합물을 사용한 효과적인 치료를 가리킨다.

[0623] 한 실시양태에서, 치료 후 생체마커의 발현의 감소된 수준은 효과적인 종양 반응일 가능성을 가리킨다. 모니터링된 생체마커 발현은, 예를 들면, mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 아이올로스이다. 다른 실시양태에서, 생체마커는 이카로스이다. 특정 실시양태에서, 생체마커는 이카로스 및 아이올로스 둘 다이다. 특정 실시양태에서, 종양은 DLBCL이다.

[0624] 한 실시양태에서, 치료 후 생체마커의 발현의 증가된 수준은 효과적인 종양 반응일 가능성을 가리킨다. 모니터링된 생체마커 발현은, 예를 들면, mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 특정 실시양태에서, 종양은 DLBCL이다.

[0625] 다른 실시양태에서, 암 치료에서의 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합 효능을 평가하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 (a) 암을 갖는 환자에게 상기 조합을 투여하고, (b) 상기 환자로부터 제1 샘플을 획득하고, (c) 상기 제1 샘플 중의 CRBN-관련 단백질의 수준을 측정하고, (d) 단계(c)로부터의 CRBN-관련 단백질의 수준을 참조용 샘플로부터 획득된 동일한 단백질의 수준과 비교(여기서, 상기 참조용과 비교한 수준의 차이는 암 치료에 상기 조합이 효능이 있음을 가리킨다)함을 포함한다. 특정 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 이카로스이다. 다른 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 이카로스 및 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, 암 치료에서의 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합의 효능을 평가하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 (a) 암을 갖는 환자에게 상기 조합을 투여하고, (b) 상기 환자로부터 제1 샘플을 획득하고, (c) 상기 제1 샘플 중의 이카로스 및/또는 아이올로스 단백질의 수준을 측정하고, (d) 단계(c)로부터의 이카로스 및/또는 아이올로스 단백질의 수준을 참조용 샘플로부터 획득된 동일한 단백질의 수준과 비교(여기서, 상기 참조용과 비교한 이카로스 및/또는 아이올로스 단백질 수준의 감소는 암 치료에 상기 조합이 효능이 있음을 가리킨다)함을 포함한다.

[0626] 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 종양 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방으로부터의 생검으

로부터 수득된다.

- [0627] 특정 실시양태에서, 단계(c)는 (i) 단계(b)로부터의 제1 샘플 내의 단백질을 CRBN-관련 단백질에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 접촉시키고, (ii) 상기 제1 항체에 결합된 단백질을 검출가능한 수준의, 상기 CRBN-관련 단백질에 면역특이적으로 결합하며 상기 제1 항체보다 상기 CRBN-관련 단백질 상의 상이한 항원결정인자에 면역특이적으로 결합하는 제2 항체와 접촉시키고, (iii) 상기 단백질에 결합된 제2 항체의 존재를 검출하고, (iv) 검출가능한 수준의 양의 상기 제2 항체를 기초로 하여 상기 CRBN-관련 단백질의 양을 측정함을 포함한다.
- [0628] 특정 실시양태에서, 단계(c)는 (i) 상기 제1 샘플 내의 RNA를 상기 RNA에 특이적으로 결합된 서열을 포함하는 프라이머와 접촉시켜 상기 RNA에 대해 보완적인 서열을 갖는 제1 DNA 분자를 생성하고, (ii) 상기 CRBN-관련 단백질을 코드화하는 유전자 부분에 상응하는 DNA를 증폭시키고, (iii) 증폭된 DNA의 양을 기초로 하여 상기 CRBN-관련 단백질의 RNA 수준을 측정함을 포함한다.
- [0629] 특정 실시양태에서, 상기 조합은, CRBN-관련 단백질의 수준(예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 참조용에 비해 감소되면, 암을 치료하는 데 효과적일 것으로 예상된다. 특정 실시양태에서, 상기 조합은, CRBN-관련 단백질의 수준(예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 참조용에 비해 증가되면, 암을 치료하는 데 효과적일 것으로 예상된다. 한 실시양태에서, 상기 참조용은 상기 조합을 대상체에 투여하기 전에 상기 환자로부터 수득된 제2 샘플을 사용하여 제조되며, 여기서 제2 샘플은 제1 샘플과 동일한 공급원으로부터 수득된다. 다른 실시양태에서, 참조용은 암을 갖지 않는 건강한 대상체로부터 수득된 제2 샘플을 사용하여 제조되며, 여기서 제2 샘플은 제1 샘플과 동일한 공급원으로부터 수득된다. 특정 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 이카로스이고, 이카로스 단백질의 수준은 참조용에 비해 감소된다. 다른 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 아이올로스이고, 아이올로스 단백질의 수준은 참조용에 비해 감소된다. 일부 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 이카로스 및 아이올로스이고, 이카로스 단백질 및 아이올로스 단백질 둘 다의 수준은 상기 참조용에 비해 감소된다.
- [0630] 본원에 제공된 방법의 한 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 분자량이 58kDa인 IKZF3(아이올로스)이다. 본원에 제공된 방법의 다른 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 분자량이 42kDa인 IKZF3(아이올로스)이다. 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합은 아이올로스 발현(예를 들어, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향조절한다. 특정 실시양태에서, 아이올로스 단백질 수준은 감소된다.
- [0631] 본원에 제공된 방법의 다양한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합은 이카로스 발현(예를 들어, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향조절한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합은 이카로스 단백질 수준이 감소된다. 특정 실시양태에서, 아이올로스 단백질 수준이 감소되고 이카로스 단백질 수준이 감소된다.
- [0632] CRBN 또는 CRBN-관련 단백질(예를 들어, 이카로스, 아이올로스 또는 이들의 배합물)은 생체마커(들)로서 사용되어 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합을 사용한 질환 치료의 효과성 또는 진행을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린을 사용한 치료를 대상체에게 실시하기 전, 실시하는 동안 또는 실시한 후의 대상체의 질환 또는 장애(예를 들어, DLBCL과 같은 암)를 특징화하는 데 유용하다.
- [0633] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 조합을 사용한 치료에 대한 DLBCL 또는 DLBCL을 갖는 환자의 감도는 아이올로스 및/또는 이카로스 수준과 관련이 있다.
- [0634] 본원에 제공된 방법의 다양한 실시양태에서, CRBN-관련 단백질은 이카로스, 아이올로스 또는 이들의 배합물이다. 일부 실시양태에서, 이들 CRBN-관련 단백질은 이카로스, 아이올로스와 같은 본원에 제공된 다른 CRBN-관련 단백질과의 조합으로 평가된다. 특정 실시양태에서, 이카로스 및 아이올로스가 평가된다. 다른 실시양태에서, 이카로스, 아이올로스 및 CRBN이 또는 이들의 임의의 조합이 평가된다.
- [0635] 아이올로스(IKZF3)는 아연-핑거(zinc-finger) 단백질의 이카로스 패밀리의 구성원이다. IKZF3는 림프구 발전(예를 들어, B 림프구 증식 및 분화)의 조절에 포함된 조절-특이적 전사인자이다. IKZF3의 DNA-결합 도메인은 GGGA의 코어 모티프(core motif)를 인지한다. IKZF3는 크로마틴 리모델링에 관여하고, Bcl 패밀리의 구성원을 조절하고, T-세포의 HDAC, mSin3 및 Mi-2에 결합하고, 전사 억제인자로서 작용하는 것으로 보인다. 아이올로스-Foxp3 상호작용은 사람 T-세포에서의 IL-2 발현에는 반응하지 않는 것으로 보인다.
- [0636] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 만성 림프구성 백혈병을 갖는 환자에서 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 대한 국제 워크샵(IWCLL) 반응 정의를 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유

효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 고형 종양을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 고형 종양에서의 반응 평가 기준(예를 들면, RECIST 1.1)을 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 백혈병을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 대한 국립암센터-후원 연구그룹(NCI-WGCLL) 반응 정의를 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 전립선암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 전립선암 연구그룹 2(PCWG2) 기준을 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 비-호지킨 림프종을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 비-호지킨 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC)을 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 다발성 골수종에 대한 국제 균일 반응 기준(IURC)을 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 다형성아교모세포종을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환의 다형성아교모세포종에 대한 신경종양학에 대한 반응 평가(RANO) 연구그룹에 대한 반응 평가를 성취하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0637] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자의 종양 진행없이 생존율을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0638] 한 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자의 진행성 질환의 고형 종양에서의 반응 평가 기준(예를 들면, RECIST 1.1)을 예방 또는 지연시키기 위한 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 진행성 질환의 예방 또는 지연은, 예를 들어 치료전과 비교해 표적 병변의 전체 크기가 -30% 내지 +20%로 변화된 것에 의해 특징지어지거나 성취된다. 다른 실시양태에서, 표적 병변의 크기에서의 상기 변화는 치료전과 비교해 표적 병변의 전체 크기가 30% 이상, 예를 들면, 50% 이상 감소된 것이다. 다른 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 비표적 병변의 크기의 감소 또는 진행의 지연에 의해 특징지어지거나 성취된다. 한 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 표적 병변의 수의 감소에 의해 성취되거나 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 비표적 병변의 수 또는 질의 감소에 의해 성취되거나 특징지어진다. 한 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 표적 병변의 부재 또는 소멸에 의해 성취되거나 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 비표적 병변의 부재 또는 소멸에 의해 성취되거나 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 새로운 병변의 예방에 의해 성취되거나 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 예방은 치료전과 비교해 질환 진행의 임상적 징후 또는 증상, 예를 들어 암-관련 악액질 또는 증가된 통증의 예방에 의해 성취되거나 특징지어진다.

[0639] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 치료전과 비교해 상기 환자의 표적 병변의 크기를 감소시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0640] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 치료전과 비교해 상기 환자의 비표적 병변의 크기를 감소시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0641] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 치료전과 비교해 상기 환자의 표적 병변의 수를 감소시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0642] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 치료전과 비교해 상기 환자의 비표적 병변의 수를 감소시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0643] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자의 모든 표적 병변이 부재하도록 하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0644] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는

환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자의 모든 비표적 병변이 부재하도록 하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

- [0645] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료방법이 본원에 제공되고, 여기서 상기 치료의 결과로 고형 종양에서의 반응 평가 기준(예를 들면, RECIST 1.1)에 의해 결정된 바와 같은, 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환이 된다.
- [0646] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료방법이 본원에 제공되고, 여기서 상기 치료의 결과로 치료전과 비교해 표적 병변 크기의 감소, 비표적 병변 크기의 감소 및/또는 새로운 표적 및/또는 비표적 병변의 부재가 유발된다.
- [0647] 특정 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료방법이 본원에 제공되고, 여기서 상기 치료의 결과로 임상적 진행, 예를 들어 암-관련 악액질 또는 증가된 통증의 예방 또는 억제가 야기된다.
- [0648] 일부 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제를 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료방법이 본원에 제공되고, 여기서 상기 치료의 결과로 무엇보다도 질환 진행의 억제, 종양 성장 억제, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 종양 분비 요인(카르시노이드증후군에 기여하는 호르몬과 같은 종양 분비 호르몬 포함)의 억제, 원발성 또는 속발성 종양의 지연된 출현, 원발성 또는 속발성 종양의 저속화 발달, 원발성 또는 속발성 종양의 감소된 발생, 질환의 부차적 영향의 저속화 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 진행까지의 시간(Time to Progression: TTP), 무진행 생존율(Progression Free Survival: PFS) 및/또는 전체 생존율(Overall Survival: OS)의 증가 중 하나 이상이 야기된다.
- [0649] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 본원에 기재된 화합물이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 표 A로부터의 화합물이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 1(분자식 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 를 갖는 본원에 제시된 TOR 키나제 억제제)이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 2(분자식 $C_{16}H_{16}N_8O$ 를 갖는 본원에 제시된 TOR 키나제 억제제)이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 3(분자식 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 를 갖는 본원에 제시된 TOR 키나제 억제제)이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노-[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 다른 명칭으로는 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R*,4R*))-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 다른 실시양태에서, 화합물 2는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 호변이성체, 예를 들면, 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 다른 실시양태에서, 화합물 3은 1-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 다른 명칭으로는 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 한 실시양태에서, 화합물 3은 화합물 1의 대사체이다.
- [0650] 일부 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 본원에 기재된 화합물이다. 다른 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 A)이다. 다른 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드이다.
- [0651] 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 TOR 키나제 억제제는 방사선 치료 또는 수술과 추가로 조합될 수 있다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 방사선 치료를 받고 있거나, 이전에 방사선 치료를 받았거나, 방사선 치료를 받게 될 환자에게 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 종양 제거 수술과 같은 수술을 받은 환자에게 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여된다.

- [0652] 추가로, 암에 대해 이전에 치료를 받은 환자뿐만 아니라, 이전에 치료받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 암을 치료할 시도로 수술을 받은 환자뿐만 아니라, 수술을 받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 암을 갖는 환자는 이종(heterogenous) 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 환자에게 제공된 치료는 환자의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상가의 과도한 실험 없이 암을 갖는 개별 환자를 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있는, 구체적인 보조 작용제(secondary agents), 수술의 유형 및 무 약물(non-drug)을 기반으로 한 표준 치료를 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- [0653] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 A와의 조합 및 화합물 AA와의 조합으로 투여된다. 따라서, 유효량의 TOR 키나제 억제제, 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물 및 유효량의 화합물 AA를 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 또한, 유효량의 TOR 키나제 억제제, 유효량의 화합물 A 및 유효량의 화합물 AA를 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1이 화합물 A 및 화합물 AA와의 조합으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1, 화합물 A 및 화합물 AA와의 조합으로 치료된 암은 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다.
- [0654] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 A 및 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])과의 조합으로 투여된다. 따라서, 유효량의 TOR 키나제 억제제, 유효량의 화합물 A 및 유효량의 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])을 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1이 화합물 A 및 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])과의 배합물로 투여된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제, 화합물 A 및 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])과의 조합으로 치료되는 암은 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다.
- [0655] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 환자에게 주기로 투여된다. 주기 요법은 일정 기간 동안의 활성제(들)의 투여, 뒤이은 일정 기간 동안의 휴약(rest) 및 이러한 순차적 투여의 반복을 포함한다. 주기 요법은 내성의 발달을 저하시킬 수 있고/있거나 부작용을 방지하거나 저하시킬 수 있고/있거나 치료 효능을 개선시킬 수 있다. TOR 키나제 억제제, 화합물 A 및 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])과의 조합 투여가 또한 이러한 주기로 수행될 수 있다.
- [0656] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 1일 1회 또는 QD로 투여되고, 화합물 A는 1일 1회 또는 QD로 투여되고, 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])은 매달 투여된다. 다르게는 및/또는 추가로, 1회 이상의 28-일 주기로, TOR 키나제 억제제가 1일 1회 투여될 수 있고, 화합물 A가 1일 1회로 투여될 수 있고, 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툽시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])이 1회 투여될 수 있다.
- [0657] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 약 3일, 약 5일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주(예를 들면, 28일), 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 10주, 약 15주 또는 약 20주 동안 단일 또는 분할 용량으로 매일 투여된 후, 약 1일 내지 약 10주의 휴약 기간을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 15주 또는 약 20주의 주기 치료를 고려한다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 단일 또는 분할 용량으로 약 3일, 약 5일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주(예를 들면, 28일), 약 5주 또는 약 6주 동안 투여되고, 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 12일, 14일, 16일, 18일, 20일, 22일, 24일, 26일, 28일, 29일 또는 30일의 휴약 기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 휴약 기간은 1일이다. 일부 실시양태에서, 휴약 기간은 3일이다. 일부 실시양태에서, 휴약 기간은 7일이다. 일부 실시양태에서, 휴약 기간은 14일이다. 일부 실시양태에서, 휴약 기간은 28일이다. 투여 주기의 빈도, 회수 및 기간은 늘이거나 줄일 수 있다.
- [0658] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 i) TOR 키나제 억제제의 매일의 제1 용량을 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 대상체에게 투여하고, ii) 임의로 적어도 1일 이상의 기간 동안 휴약하고, 이때 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 대상체에게 투여하지 않으며, iii) TOR 키나제 억제제의 제2 용량을 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 대상체에게 투여하고, iv) 단계 ii) 내지 단계 iii)을 복수회 반복함을 포함한다.
- [0659] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 용량을 제1일에 대상체에게 투여한 다음, TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 제2일 및 후속 일에 대상체에게 투여함을

포함한다.

- [0660] 특정 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로서의 TOR 키나제 억제제가 약 1주 내지 약 52주 동안 연속적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로서의 TOR 키나제 억제제가 약 0.5개월, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 동안 연속적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로서의 TOR 키나제 억제제가 약 7일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 35일, 약 42일, 약 82일 또는 약 112일 동안 연속적으로 투여된다.
- [0661] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 경우, 상기 TOR 키나제 억제제는 28일 동안 연속적으로 투여되는 반면, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 21일 동안 연속적으로 투여된 다음 7일 동안 투여되지 않는다. 한 실시양태에서, 28일 주기로, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 제1일에 1회 투여되고, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 TOR 키나제 억제제의 조합이 제2일 내지 제21일에 투여되고, TOR 키나제 억제제가 제22일 내지 제28일에 1회 투여된다. 이러한 일부 실시양태에서, 2주기를 개시하여 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 TOR 키나제 억제제 둘 다가 제1일에 투여되고, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물이 제21일까지 투여되고 TOR 키나제 억제제가 제28일까지 투여된다. 위에 기재한 바와 같이 28일 주기는 필요한 기간 동안, 예를 들어 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 또는 그 이상 계속될 수 있다.
- [0662] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 경우, 28일 주기로, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 제1일 내지 제7일에 1회 투여되고, TOR 키나제 억제제가 제8일 내지 제28일에 1회 투여된다. 이러한 28일 주기는 필요한 기간 동안, 예를 들어 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 또는 그 이상 계속될 수 있다.
- [0663] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 경우, 상기 TOR 키나제 억제제는 약 2.5mg 내지 약 50mg/일(예를 들어 약 2.5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 20mg, 약 30mg 또는 약 45mg/일)의 양으로 투여되고, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 약 0.005mg 내지 약 1,000mg/일(예를 들어 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일)의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 2.5mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 10mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 15mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 16mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 20mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 30mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 약 150mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. TOR 키나제 억제제와 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 각각 독립적으로 1일당 1회(QD), 2회(BD) 또는 3회(TID) 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 20mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 2mg 또는 약 3mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 30mg/일의 TOR 키나제 억제제가 약 2mg 또는 약 3mg/일의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물 A이다.
- [0664] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 경우, 상기 TOR 키나제 억제제:5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 비는 약 1:1 내지 약 1:10이다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제

억제제가 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 경우, 상기 TOR 키나제 억제제:5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 비는 약 1:1 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:10 이하이다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여되는 경우, 상기 TOR 키나제 억제제:5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 비는 약 1:1, 약 1:3 또는 약 1:10이다.

[0665] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툭시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])을 TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여함을 추가로 포함하고, 여기서 투여되는 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툭시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])의 양은 약 250mg/m² 내지 약 500mg/m²로 28일당 1회이고, 투여되는 TOR 키나제 억제제의 양은 매일 약 10mg 내지 약 40mg이고, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 양은 매일 약 0.5mg 내지 약 5mg이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툭시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])을 TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여함을 추가로 포함하고, 여기서 투여되는 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툭시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])의 양은 약 375mg/m² 내지 약 500mg/m²로 28일당 1회이고, 투여되는 TOR 키나제 억제제의 양은 매일 약 20mg 또는 약 30mg이고, 투여되는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 양은 매일 약 2mg 또는 약 3mg이다. 특정한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 화합물 A이다.

[0666] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 리툭시맵을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 여기서 리툭시맵은 50mg/hr의 속도로 주입제(infusion)로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 최대 400mg/hr까지 30분마다 50mg/hr씩 증가된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 최대 400mg/hr까지 30분마다 100mg/hr씩 증가된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 100mg/hr이다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 150mg/hr이다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 200mg/hr이다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 250mg/hr이다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 300mg/hr이다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 350mg/hr이다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵의 주입 속도는 400mg/hr이다.

[0667] 일부 실시양태에서, 리툭시맵 375mg/m²이 1주기의 제2일에 투여되고, 리툭시맵 500mg/m²이 2주기의 제1일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵 375mg/m²이 1주기의 제2일에 투여되고, 리툭시맵 500mg/m²이 2주기의 제1일 및 3주기의 제1일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵 375mg/m²이 1주기의 제2일에 투여되고, 리툭시맵 500mg/m²이 2주기의 제1일, 3주기의 제1일 및 4주기의 제1일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵 375mg/m²이 1주기의 제2일에 투여되고, 리툭시맵 500mg/m²이 2주기의 제1일, 3주기의 제1일, 4주기의 제1일 및 5주기의 제1일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵 375mg/m²이 1주기의 제2일에 투여되고, 리툭시맵 500mg/m²이 2주기의 제1일, 3주기의 제1일, 4주기의 제1일, 5주기의 제1일 및 6주기의 제1일에 투여된다.

[0668] 하기 실시양태들은, TOR 키나제 억제제(및 임의로 텍사메타손, 프레드니손 또는 항-CD2 항체, 예를 들면, 리툭시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®]))와의 조합으로 투여되는 경우, 투여되는 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)의 양에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 TOR 키나제 억제제와의 조합으로 투여되는 경우, 약 0.5mg 내지 약 5mg/일(예를 들면, 약 0.5mg, 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg 또는 약 3.5mg/일)의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 투여된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)과의 조합으로 28일 주기로 투여되는 경우, 약 3mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 제1일 내지 제21일에 TOR 키나제 억제제와의 조합으로 QD 투여된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)과의 조합으로 28일 주기로 투여되는 경우, 약 3mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 제1일 내지 제21일에 TOR 키나제 억제제와의 조합으로 QD 투여된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염) 및 텍사메타손과의 조합으로 28일 주기로 투여되는 경우, 약 0.5mg 내지 약 5mg/일(예를 들면, 약 0.5mg, 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg 또는 약 3.5mg/일)의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 제1일 내지 제4일, 제9일 내지 제12일 및 제17일 내지 제20일에 약 40mg/일의 텍사메타손과 함께, 제1일

내지 제28일 또는 제1일 내지 제21일에 TOR 키나제 억제제와의 조합으로 투여된다(또는 네 번째 28일 주기 후 약 40mg/일의 텍사메타손이 제1일 내지 제4일에 투여된다). 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 포말리도마이드 및 텍사메타손과의 조합으로 28일 주기로 투여되는 경우, 약 0.5mg 내지 약 5mg/일(예를 들어, 약 0.5mg, 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg 또는 약 3.5mg/일)의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 주당 1회 약 40mg/일의 텍사메타손과 함께, 제1일 내지 제28일 또는 제1일 내지 제21일에 TOR 키나제 억제제와의 조합으로 투여된다(또는 70세 이상의 환자의 경우에는 텍사메타손 20mg/주). 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제가 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)과의 조합으로 투여되는 경우, 3일, 이틀 또는 24시간마다 약 0.5mg 내지 약 5mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)이 투여된다. TOR 키나제 억제제가 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, HCl 염)과의 조합으로 28일 주기로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제제는 28일 주기 중 1일 이상에서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 28일 주기 동안 매일 투여된다. 특정한 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물은 화합물 A이다. 이론으로 제한되지 않지만, 환자에게 투여되는 활성 제제의 양은 화합물 A의 유리 염기 또는 HCl 염이 투여되는지에 따라 조정될 수 있다(여기서, 화합물 A의 유리 염기의 분자량은 286.25g/mol이고, 화합물 A의 HCl 염의 분자량은 322.75g/mol이다). 투여 농도는 종종 존재하는 유리 염기의 양을 토대로 보고되기 때문에, 존재하는 화합물 A의 HCl 염의 양은 유리 염기 및 HCl 염의 상대적 분자량을 기준으로 실제로 더 높을 수 있다.

[0669]

하기 실시양태들은, TOR 키나제 억제제 및 화합물 A(및 임의로 텍사메타손, 프레드니손 또는 항-CD20 항체, 예를 들면, 리투시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®]))와의 조합으로 투여되는 경우, 투여되는 화합물 AA 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 유리 염기 또는 베실레이트염)의 양에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물 AA 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 TOR 키나제 억제제 및 화합물 A와의 조합으로 투여되는 경우, 화합물 AA는 약 25mg 내지 약 1,250mg/일(예를 들면, 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 375mg, 약 500mg, 약 750mg, 약 1,000mg 또는 약 1,250mg/일)의 양으로 투여된다. TOR 키나제 억제제, 화합물 A 및 화합물 AA는 각각 독립적으로 1일당 1회(QD), 2회(BD) 또는 3회(TID) 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 치료학적 유효량의 TOR 키나제 억제제를 화합물 A 및 화합물 AA와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 여기서 치료학적 유효량의 화합물 AA는 약 250mg 내지 약 1,250mg/일이다. 한 실시양태에서, 치료학적 유효량의 화합물 AA는 하나 이상의 이산(discreet) 용량으로 투여된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 화합물 AA는 약 250mg/일이고, 여기서 상기 치료학적 유효량은 1일당 2회(BID) 125mg씩 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 화합물 AA는 약 500mg/일이고, 여기서 상기 치료학적 유효량은 1일당 2회(BID) 250mg씩 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 화합물 AA는 약 750mg/일이고, 여기서 상기 치료학적 유효량은 1일당 2회(BID) 375mg씩 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 화합물 AA는 약 1,000mg/일이고, 여기서 상기 치료학적 유효량은 1일당 2회(BID) 500mg씩 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 치료학적 유효량의 TOR 키나제 억제제를 화합물 AA 및 화합물 A와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 여기서 치료학적 유효량의 화합물 AA는 약 125mg 내지 약 1,250mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 1,125mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 1,000mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 875mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 750mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 625mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 375mg/일, 또는 약 125mg 내지 약 250mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 1,250mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 1,125mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 1,000mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 875mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 750mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 625mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 250mg 내지 약 375mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 1,250mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 1,125mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 1,000mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 875mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 750mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 625mg/일, 또는 약 375mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 500mg 내지 약 1,250mg/일, 또는 약 500mg 내지 약 1,125mg/일, 또는 약 500mg 내지 약 1,000mg/일, 또는 약 500mg 내지 약 875mg/일, 또는 약 500mg 내지 약 750mg/일, 또는 약 500mg 내지 약 625mg/일, 또는 약 625mg 내지 약 1250mg/일, 또는 약 625mg 내지 약 1,125mg/일, 또는 약 625mg 내지 약 1,000mg/일, 또는 약 625mg 내지 약 875mg/일, 또는 약 625mg 내지 약 750mg/일, 또는 약 750mg 내지 약 1,250mg/일, 또는 약 750mg 내지 약 1,000mg/일, 또는 약 875mg 내지 약 1,250mg/일, 또는 약 875mg 내지 약 1,000mg/일이다.

[0670]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 각 방법은 유효량의 텍사메타손을 TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과의 조합으로 투여함을 추가로 포함한다. 이러한 일부 실시양태에서, 텍사메타손은 약 10mg 내지 약

50mg, 예를 들면, 약 40mg의 용량으로 투여된다.

[0671] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 각 방법은 유효량의 프레드니손을 TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과의 조합으로 투여함을 추가로 포함한다. 이러한 일부 실시양태에서, 프레드니손은 약 10mg 내지 약 50mg, 예를 들면, 약 30mg의 용량으로 투여된다.

[0672] 5.8 약제학적 조성물 및 투여 경로

[0673] 유효량의 TOR 키나제 억제제 및 유효량의 5-치환된 퀴나졸리논 화합물을 포함하는 조성물, 및 유효량의 TOR 키나제 억제제, 5-치환된 퀴나졸리논 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0674] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.

[0675] 상기 조성물은 제제의 통상의 형태, 예를 들면, 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키, 환제, 좌제, 주사, 현탁액 및 시럽으로 경구로 또는 비경구로 환자에게 투여될 수 있다. 적합한 제제는 통상의 유기 또는 무기 첨가제, 예를 들면, 부형제(예를 들어, 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘 또는 탄산칼슘), 결합제(예를 들어, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제(예를 들면, 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저 치환 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산칼슘), 윤활제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 경(light) 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 향미제(예를 들면, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예를 들면, 벤조산나트륨, 중아황산나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들면, 시트르산, 시트르산나트륨 또는 아세트산), 현탁화제(예를 들면, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리클론 또는 스테아르산알루미늄), 분산화제(예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들면, 물) 및 베이스 왁스(예를 들면, 코코아 버터, 백색 페트롤라툼(white petrolatum) 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 통상적으로 사용되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물 중 상기 TOR 키나제 억제제의 유효량은 목적하는 효과를 발휘할 수준; 예를 들면, 경구 및 비경구 투여 둘 다의 경우 약 0.005mg/kg 환자 체중 내지 약 10mg/kg 환자 체중의 단위 용량일 수 있다.

[0676] 환자에게 투여되는 TOR 키나제 억제제의 용량 및 5-치환된 퀴나졸리논 화합물의 용량은 다소 폭넓게 가변적이고, 건강-관리 의사의 판단에 따를 수 있다. 일반적으로, 상기 TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸리논 화합물은 환자에서 약 0.005mg/kg 환자 체중 내지 약 10mg/kg 환자 체중의 용량으로 1일 1 내지 4회 투여될 수 있으나, 상기 용량은 환자의 연령, 체중 및 의학적 병태, 및 투여 유형에 따라 적절히 달리할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 0.01mg/kg 환자 체중 내지 약 5mg/kg 환자 체중, 약 0.05mg/kg 환자 체중 내지 약 1mg/kg 환자 체중, 약 0.1mg/kg 환자 체중 내지 약 0.75mg/kg 환자 체중, 또는 약 0.25mg/kg 환자 체중 내지 약 0.5mg/kg 환자 체중이다. 한 실시양태에서, 1회 용량이 하루 단위로 제공된다. 임의의 소정의 경우에, 투여되는 TOR 키나제 억제제의 양은 활성 성분의 용해도, 사용되는 제제 및 투여 경로와 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0677] 또 다른 실시양태에서, 약 1mg 내지 약 2,000mg, 약 1mg 내지 200mg, 약 35mg 내지 약 1,400mg, 약 125mg 내지 약 1,000mg, 약 250mg 내지 약 1,000mg, 약 500mg 내지 약 1,000mg, 약 1mg 내지 약 30mg, 약 1mg 내지 약 25mg 또는 약 2.5mg 내지 약 20mg의 TOR 키나제 억제제를 단독으로 또는 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 1mg, 2.5mg, 5mg, 8mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 35mg, 45mg, 50mg, 70mg, 100mg, 125mg, 140mg, 175mg, 200mg, 250mg, 280mg, 350mg, 500mg, 560mg, 700mg, 750mg, 1,000mg 또는 1,400mg의 TOR 키나제 억제제를 단독으로 또는 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약 2.5mg, 약 8mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 30mg 또는 약 45mg의 TOR 키나제 억제제를 단독으로 또는 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0678] 특정한 실시양태에서, 약 10mg, 약 15mg, 약 30mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg 또는 약 400mg의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 약 5mg, 약 7.5mg 또는 약 10mg의 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸리논 화합물과 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0679] 특정한 실시양태에서, 약 0.1mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 5mg, 약 7.5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 15mg, 약

17.5mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg 또는 약 200mg의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을 TOR 키나제 억제제와 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0680] 특정 실시양태에서, 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg 또는 약 250mg의 화합물 AA를 단독으로 또는 TOR 키나제 억제제 및 화합물 A와 조합하여 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0681] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제:5-치환된 퀴나졸린은 화합물 비율이 약 1:1 내지 약 1:10인 단위 투여 제제가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제:5-치환된 퀴나졸린은 화합물 비율이 약 1:1 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:10 이하인 단위 투여 제제가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제:5-치환된 퀴나졸린은 화합물 비율이 약 1:1, 약 1:3 또는 약 1:10인 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0682] TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상으로 투여될 수 있다.

[0683] TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 편의상의 이유로 경구로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합된 TOR 키나제 억제제는 식사 및 물과 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합된 TOR 키나제 억제제는 물 또는 주스(예를 들어, 사과 주스 또는 오렌지 주스) 중에 분산되고, 현탁액으로서 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합된 TOR 키나제 억제제는 질식 상태에서 투여된다.

[0684] 또한 TOR 키나제 억제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 정맥내로(예를 들어, 정맥내 주입) 또는 피하로(예를 들어, 피하 주사) 투여될 수 있다. 투여 방식은 건강-관리 의사의 판단에 따르고, 부분적으로 의학적 병태의 부위에 좌우될 수 있다.

[0685] 한 실시양태에서, 추가의 담체, 부형제 또는 비히클 없이 TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 함유하는 캡슐이 본원에 제공된다.

[0686] 또 다른 실시양태에서, 유효량의 TOR 키나제 억제제, 유효량의 5-치환된 퀴나졸린은 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물로서, 여기서 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클이 부형제, 희석제, 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있는 것인 조성물이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다.

[0687] 조성물은 정제, 저작성(chewable) 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키, 좌제 및 현탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물은 단일 정제 또는 캡슐 또는 편리한 부피의 액체일 수 있는 투여 단위에 1일 용량, 또는 1일 용량의 편리한 분획을 함유하도록 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 용액은 수용성 염, 예를 들어 하이드로클로라이드 염으로부터 제조된다. 일반적으로, 모든 조성물은 제약 화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은, TOR 키나제 억제제 및/또는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고 적절한 양의 혼합물을 캡슐에 채움으로써 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 불활성 분말화 물질, 예를 들어 많은 다양한 종류의 전분, 분말화 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예를 들어 프룩토스, 만니톨 및 수크로스, 곡물 가루 및 유사한 식용 분말을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0688] 정제는 직접 압축에 의해, 습식 과립화에 의해, 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 그의 제제화는 통상적으로 희석제, 결합제, 윤활제 및 봉해제 뿐만 아니라 화합물을 혼입한다. 전형적 희석제는, 예를 들어 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산칼슘 또는 황산칼슘, 무기 염, 예를 들어 염화나트륨 및 분말화 당을 포함한다. 분말화 셀룰로스 유도체가 또한 유용하다. 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 무-락토스(lactose-free)이다. 전형적인 정제 결합제는, 예를 들어 전분, 젤라틴, 및 당, 예를 들어 락토스, 프룩토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등을 포함한, 천연 및 합성 검이 또한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 또한 결합제로서의 역할을 할 수 있다. 화합물 1을 포함하는 예시적인 정제 제제가 본원에 제공된다.

[0689] 윤활제는 정제 및 펀치가 다이(die) 중에 점착되는 것을 방지하기 위해 정제 제제화에서 필요할 수 있다. 윤활제는 미끈거리는 고체, 예를 들어 활석, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산칼슘, 스테아르산 및 수소화 식물성 오일로부터 선택될 수 있다. 정제 봉해제는 습윤화시 팽윤되어 정제를 붕괴시켜 화합물을 방출하는 물질이다. 이들은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 보다 구체적으로, 예를 들어 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 목재 셀룰로스, 분말화 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트릭

스 펄프 및 카복시메틸 셀룰로스뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트가 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 실란트로서의 당으로, 또는 정제의 용해 특성을 개선시키기 위한 필름-형성 보호제로 코팅될 수 있다. 또한 조성물은, 예를 들어 제제화에 만니톨과 같은 물질을 사용함으로써 저작성 정제로서 제제화될 수 있다.

[0690] TOR 키나제 억제제를 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합하여 좌제로서 투여하는 것이 바람직한 경우에, 전형적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 통상의 좌제 베이스이며, 이는 왁스의 첨가에 의해 개질되어 그의 용점을 약간 상승시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수혼화성 좌제 베이스가 폭넓게 사용된다.

[0691] 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합된 TOR 키나제 억제제의 효과는 적절한 제제에 의해 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어, 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합된 TOR 키나제 억제제의 저속 가용성 펠릿을 제조하고 정제 또는 캡슐에, 또는 서방성(slow-release) 이식가능한 장치로서 혼입시킬 수 있다. 기술은 또한 여러 다양한 용해 속도의 펠릿을 제조하고 캡슐을 펠릿의 혼합물로 채우는 것을 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측가능한 기간의 시간 동안 용해를 방지하는 필름으로 코팅될 수 있다. 심지어 비경구 제제는 5-치환된 퀴나졸린은 화합물과 조합된 TOR 키나제 억제제를 혈청 중에서 서서히 분산되게 하는 유성 또는 에멀전화 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써, 장시간-작용성이 되게 할 수 있다.

[0692] 일부 실시양태에서, 화합물 AA를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물은, 이의 총 중량을 기준으로 하여, 약 5% 내지 약 60%의 화합물 AA, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 AA를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물은, 이의 총 중량을 기준으로 하여, 약 5% 내지 약 15% 또는 약 7% 내지 약 15% 또는 약 7% 내지 약 10% 또는 약 9% 내지 약 12%의 화합물 AA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은, 제제의 총 중량을 기준으로 하여, 약 25% 내지 약 75% 또는 약 30% 내지 약 60% 또는 약 40% 내지 약 50% 또는 약 40% 내지 약 45%의 화합물 AA를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 투약계획은, 제시된 조성물 제제의 총 중량을 기준으로 하여, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 70% 또는 약 75%의 화합물 AA를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.

[0693] 특정 실시양태에서, 화합물 1은, 그 전체로서 본원에 포함되는 미국 특허출원공개공보 제2013-0142873호(2013. 6. 6.자 공개)에 실시된 제제로 투여된다(특히 문단 [0323] 내지 [0424] 및 문단 [0636] 내지 [0655] 참조). 다른 실시양태에서, 화합물 1은, 그 전체로서 본원에 포함되는 미국 가특허출원 제61/828,506호(2013. 5. 29.자 출원)에 실시된 제제로 투여된다(특히, 문단 [0246] 내지 [0403] 및 문단 [0571] 내지 [0586] 참조).

[0694] 특정 실시양태에서, 화합물 2는, 그 전체로서 본원에 포함되는 미국 가특허출원 제61/813,064호(2013. 4. 17.자 출원)에 실시된 제제로 투여된다(특히, 문단 [0168] 내지 [0189] 및 문단 [0262] 내지 [0294] 참조). 다른 실시양태에서, 화합물 2는, 그 전체로서 본원에 포함되는 미국 가특허출원 제61/911,201호(2013. 12. 3.자 출원)에 실시된 제제로 투여된다(특히, 문단 [0170] 내지 [0190] 및 문단 [0264] 내지 [0296] 참조).

[0695] 5.9 키트

[0696] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0697] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 TOR 키나제 억제제의 하나 이상의 단위 투여 형태 및 본원에 기술된 바와 같은 5-치환된 퀴나졸린은 화합물의 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키트는 추가적으로 화합물 AA를 포함한다.

[0698] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키트는 추가적으로 항-CD20 항체, 예를 들면, 리툭시맵(Rituxan[®] 또는 MabThera[®])을 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 추가적으로 텍사메타손 또는 프레드니손을 포함한다.

[0699] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는, 예를 들어 TOR 키나제 억제제 및 5-치환된 퀴나졸린은 화합물을 투여하기 위한, 사용 지침서를 추가로 포함한다.

[0700] 6. 실시예

- [0701] 6.1 생화학적 검정
- [0702] **mTOR HTR-FRET 검정.** 다음은 시험 화합물의 TOR 키나제 억제 활성을 측정하는데 사용될 수 있는 검정의 예이다. TOR 키나제 억제제를 DMSO에 용해시키고 10mM 스톱으로서 제조하고 실험을 위해 적절히 희석하였다. 시약을 다음과 같이 제조하였다:
- [0703] "단순 TOR 완충제" (고농도의 글리세롤 TOR 분획을 희석하기 위해 사용됨): 10mM 트리스 pH 7.4, 100mM NaCl, 0.1% 트윈-20(Tween-20), 1mM DTT. 인비트로젠(Invitrogen) mTOR(카탈로그 번호 PV4753)을 0.200 μ g/mL의 검정 농도로 상기 완충제에 희석하였다.
- [0704] ATP/기질 용액: 0.075mM ATP, 12.5mM MnCl₂, 50mM 헤페스(Hepes), pH 7.4, 50mM β -GOP, 250nM 마이크로시스틴(Microcystin) LR, 0.25mM EDTA, 5mM DTT 및 3.5 μ g/mL GST-p70S6.
- [0705] 검출 시약 용액: 50mM 헤페스, pH 7.4, 0.01% 트리톤(Triton) X-100, 0.01% BSA, 0.1mM EDTA, 12.7 μ g/mL Cy5- α GST 아머샴(Amersham)(카탈로그 번호 PA92002V), 9ng/mL α -포스포 p70S6(Thr389)(셀 시그널링 마우스 모노클로날(Cell Signaling Mouse Monoclonal) 번호 9206L), 627ng/mL α -마우스 란스 에우(Lance Eu)(퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 카탈로그 번호 AD0077).
- [0706] 20 μ L의 단순 TOR 완충제에 DMSO 중 시험 화합물 0.5 μ L를 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해 5 μ L의 ATP/기질 용액을 20 μ L의 단순 TOR 완충제 용액(대조군) 및 상기에서 제조된 화합물 용액에 첨가하였다. 60mM EDTA 용액 5 μ L를 첨가하여 60분 후에 검정을 중단한 다음; 10 μ L의 검출 시약 용액을 첨가하고 혼합물을 란스 에우 TR-FRET(320nm에서 여기(excitation) 및 495/520nm에서 방출(emission))을 검출하기 위해 설정된 퍼킨 엘머 엔비전 마이크로플레이트 리더(Perkin Elmer Envision Microplate Reader)상에서 판독하기 전에 2시간 이상 동안 놓아두었다.
- [0707] TOR 키나제 억제제를 TOR HTR-FRET 검정으로 시험하고 검정에서 특정 화합물이 10 μ M 미만의 IC₅₀, 일부 화합물이 0.005nM 내지 250nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 250nM 내지 500nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 500nM 내지 1 μ M의 IC₅₀, 다른 화합물이 1 μ M 내지 10 μ M의 IC₅₀을 갖는 활성이 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0708] **DNA-PK 검정.** DNA-PK 검정을 프로메가(Promega) DNA-PK 검정 키트(카탈로그 번호 V7870)에서 공급된 절차를 사용하여 수행하였다. DNA-PK 효소는 프로메가(프로메가 카탈로그 번호 V5811)로부터 구매할 수 있다.
- [0709] 본원에서 기술한 것과 같은 선택된 TOR 키나제 억제제는 본 검정에서 10 μ M 미만의 IC₅₀, 본원에서 기술한 것과 같은 TOR 키나제 억제제의 일부는 1 μ M 미만의 IC₅₀, 다른 TOR 키나제 억제제는 0.10 μ M 미만의 IC₅₀을 갖거나 갖는 것으로 예상된다.
- [0710] 6.2 세포 기반 검정
- [0711] **인간 간세포 암종 부착 비-의존성(anchorage independent) 성장 검정에서 화합물 1과 화합물 A의 조합 효과**
- [0712] **요약.** 부착 비-의존성 성장(AIG)에 미치는 화합물 1의 효과를 2개의 인간 간세포 암종 세포 주, HepG2 및 SK-Hep-1에서 콜로니 형성 검정으로 평가하였다. 화합물 1은 두 세포주 모두에서 0.1 내지 100 μ M의 농도에서 용량-의존성 및 유의한 항콜로니형성 활성을 보였다. 화합물 1은 두 세포주 모두에서 화합물 A와 함께 상승작용적으로 콜로니 형성을 억제하였다.
- [0713] **연구대상.** 본 연구의 대상은 2개의 인간 간세포 암종 세포주에서 종양 세포 부착 비-의존성 성장에 미치는 화합물 1 및 화합물 1과 화합물 A의 조합의 직접적인 영향을 평가하는 것이었다. 이 평가는 콜로니 형성 검정으로 수행되었다.
- [0714] **물질 및 방법. 연구 물질.** 세포주/세포. 인간 세포주 HepG2 및 SK-Hep-1 세포를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection: ATCC; 미국 버지니아주 마네사)으로부터 획득하였다. 세포를, 10% 프리미엄 FBS(론자(Lonza), 미국 메릴랜드주 워커스빌)를 함유한 DMEM(둘베코 개질 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium))(메디아테크(Mediatech), 미국 버지니아주 마네사)에서 배양시켰다.
- [0715] **실험 절차.** (1) 단일 약제 콜로니 형성 검정. 노벨 한천(Nobel Agar)(1.2g; BD; 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스)를 100mL의 멸균병에 넣었다. 멸균수(100mL)를 첨가하고 한천이 끓을 때까지 마이크로파를 조사하였다. 동일

한 부피의 한천 및 2X RPMI 배지(ECE 사이언티픽(ECE Scientific), 미국 펜실베이니아주 도일스타운)을 혼합하였고, 300 μ L를 24-웰 평저 플레이트(BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스) 중의 각각의 웰로 이동시켰다. 플레이트는 한천이 고체화될 때까지 4°C에서 유지시켰다. HepG2 및 SK-Hep-1 세포의 배양물을 수득하였고, 3.6×10^3 세포/mL의 배양 배지에서 재현탁시켰다. 동일한 부피의 한천, 2X RPMI 및 세포 현탁액(1:1:1)을 멸균 튜브에서 혼합하였고, 500 μ L/웰을 즉시 24-웰 플레이트로 이동시켰다. 플레이트를 한천이 고체화될 때까지 4°C에서 유지시켰다. 화합물 또는 DMSO를 함유하는 배양 배지(500 μ L)를 각각의 웰에 첨가하였다(각각의 처리에 대한 최종 DMSO 농도는 0.2%이었다). 화합물 1을 최종 농도 0.1, 0.3, 1, 3, 10 및 30 μ M에서 시험하였다. 세포 처리는 3회로 설정하였다. 세포를 5% CO₂ 분위기, 37°C에서 8 내지 10일 동안 인큐베이션하였다. 각각의 웰의 사진(2X 배율)을 니콘(Nikon) DXM1200 디지털 카메라 및 니콘 ACT1 소프트웨어로 찍었고, 이를 TIFF 파일로 저장하였다. 이미지퀀트(ImageQuant) TL(GE 헬스케어(GE Healthcare), 미국 뉴저지주 피스카타웨이) 콜로니 카운트 소프트웨어를 콜로니 수를 계산하는데 사용하였다. (2) 조합 연구 콜로니 형성 검정. 노벨 한천(1.2g; BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스)을 100mL의 멸균병에 위치시켰다. 멸균수(100mL)를 첨가하고 한천이 끓을 때까지 마이크로파를 조사하였다. 동일한 부피의 한천 및 2X RPMI 배지(ECE 사이언티픽; 미국 펜실베이니아주 도일스타운)을 혼합하였고, 300 μ L를 24-웰 평저 플레이트(BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스) 중의 각각의 웰로 이동시켰다. 플레이트는 한천이 고체화될 때까지 4°C에서 유지시켰다. HepG2 및 SK-Hep-1 세포의 배양물을 수득하였고, 3.6×10^3 세포/mL의 배양 배지에서 재현탁시켰다. 동일한 부피의 한천, 2X RPMI 및 세포 현탁액(1:1:1)을 멸균 튜브에서 혼합하였고, 500 μ L/웰을 즉시 24-웰 플레이트로 이동시켰다. 플레이트를 한천이 고체화될 때까지 4°C에서 유지시켰다. 화합물 또는 DMSO를 포함하는 배양 배지(500 μ L)를 각각의 웰에 첨가하였다(각각의 처리에 대한 최종 DMSO 농도는 0.2%이었다). 세포를 하기와 같은 단일 처리로 처리하였다: 화합물 1을 최종 농도 0.1 μ M 및 0.3 μ M에서 시험하였다. 세포 처리는 3회로 설정하였다. 세포를 5% CO₂ 분위기, 37°C에서 8 내지 10일 동안 인큐베이션하였다. 각각의 웰의 사진(2X 배율)을 니콘 DXM1200 디지털 카메라 및 니콘 ACT1 소프트웨어로 찍었고, 이를 TIFF 파일로 저장하였다. 이미지퀀트(ImageQuant) TL(GE 헬스케어, 미국 뉴저지주 피스카타웨이) 콜로니 카운트 소프트웨어를 콜로니 수를 계산하는데 사용하였다.

[0716] **데이터 분석.** 콜로니 형성 억제 백분율은 DMSO 대조군(100% 대조군)에 대해 정규화시킴으로써 계산하였다. DMSO 대조군에 대한 유의성은 일원 분산 분석(one way ANOVA) 및 두네트 사후 검정(Dunnett's post test) 또는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) v5.01을 사용한 독립 표본 t 검정(unpaired t test)을 사용하여 계산하였다. 조합 효과를 평가하기 위하여, 3개의 독립적 실험으로부터 얻은 데이터를 2개의 약제의 이론적 상가 반응에 대한 조합 반응을 비교함으로써 분석하였다. 두 약제(A 및 B)의 예상되는 상가 효과는 분율 곱 방법[Webb]: $(f_u)_{A,B} = (f_u)_A \times (f_u)_B$ (여기서, f_u = 처리에 영향을 받지 않은 분율)을 사용하여 계산하였다. 조합의 상승작용은 조합에서 영향을 받지 않은 관찰된 분율이 $(f_u)_{A,B}$ 미만인 경우 측정되는 반면, 상가 효과는 조합에서 영향을 받지 않는 관찰된 분율이 $(f_u)_{A,B}$ 인 경우 측정된다. 부분적인 상가 효과는 영향을 받지 않는 관찰된 분율이 $(f_u)_{A,B}$ 보다 상당히 큰 경우에 발생한다.

[0717] **결과.** HepG2 세포에서 단일 약제 처리를 사용한 콜로니 형성 검정으로부터 얻은 결과는 도 1에 나타낸다. 0.1, 0.3, 1, 3, 10 및 30 μ M의 화합물 1로 처리된 HepG2 세포는 각각 대조군의 74, 57, 33, 24, 16 및 11%에서 콜로니 형성에 유의한 억제를 보였다(p 값 < 0.001).

[0718] SK-Hep-1 세포에서 단일 약제 처리를 사용한 콜로니 형성 검정으로부터 얻은 결과는 도 2에 나타낸다. 콜로니 형성의 유의한 억제(대조군의 0 내지 45%)가 0.3 내지 30 μ M의 화합물 1로 처리한 후 SK-Hep-1 세포에서 관찰되었다(p 값 < 0.001). 3 μ M의 화합물 1 및 그 이상의 처리로 콜로니 형성이 100% 억제되었다.

[0719] HepG2 세포에서 화합물 1 조합 콜로니 형성 검정으로부터 얻은 결과는 도 3 및 표 1에 나타낸다. 도 3은 HepG2 세포에서 0.3 μ M의 화합물 1과 50 μ M의 화합물 A의 조합만이 콜로니 형성에서 유의한 변화가 있었음을 나타낸다. 화합물 1과 화합물 A의 모든 다른 조합은 상가적이었다.

[0720] SK-Hep-1 세포에서 화합물 1 조합 콜로니 형성 검정으로부터 얻은 결과는 도 4 및 표 2에 나타낸다. 도 4는 0.1 μ M의 화합물 1 + 10 μ M의 화합물 A가 상가 효과를 갖고, 화합물 1과 화합물 A의 모든 다른 조합이 SK-Hep-1 세포에서 콜로니 형성을 상당히 억제하는 데 상승작용적으로 작용하였음을 나타낸다(p 값 < 0.05).

[0721] **결론.** 부작 비-의존성 성장에 미치는 화합물 A와 조합된 화합물 1의 효과가 HepG2와 SK-Hep-1 세포에서 콜로니 형성 검정으로 평가되었다. 화합물 1은 0.1 내지 100 μ M의 농도에서 두 세포주 모두에서 용량-의존성 및 유의한 항콜로니 형성을 보였다.

[0722] HepG2 세포에서, 화합물 A와 조합된 화합물 1은 상가 효과 내지 상승작용 효과를 가졌다.

[0723] SK-HEP-1 세포에서, 화합물 A와 조합된 화합물 1은 상승작용 효과를 가졌다.

표 1

[0724] 화합물 1 HepG2 콜로니 형성 검정의 결과

화합물	콜로니 형성 (대조군 대비 %)	조합 효과	대조군의 이론적%에 비교한 실제의 p값
0.1 μ M 화합물 1 + 10 μ M 화합물 A	37	상승작용	ns
0.1 μ M 화합물 1 + 50 μ M 화합물 A	40	상가	ns
0.3 μ M 화합물 1 + 10 μ M 화합물 A	57	상가	ns
0.3 μ M 화합물 1 + 50 μ M 화합물 A	68	상승작용	**

[0725] HepG2 세포를 한천에 플레이팅하였고, 콜로니 수를 계산하기 이전에 8일 동안 화합물로 인큐베이션하였다. DMSO로만 처리된 세포(0% 억제율)와 비교한 억제 백분율로 데이터를 계산하였다. 결과는 3회의 n=3 실험의 평균을 나타낸다. 분율 곱 방법을 사용하여 화합물 조합의 조합 효과를 계산하였다. 독립 표본 t 검정에 의한 이론적 상가작용에 비교한 ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05. ns= 유의성 없음.

표 2

[0726] 화합물 1 SK-Hep-1 콜로니 형성 검정의 결과

화합물	콜로니 형성 (대조군 대비 %)	조합 효과	대조군의 이론적%에 비교한 실제의 p값
0.1 μ M 화합물 1 + 10 μ M 화합물 A	32	상승작용	ns
0.1 μ M 화합물 1 + 50 μ M 화합물 A	36	상승작용	*
0.3 μ M 화합물 1 + 10 μ M 화합물 A	47	상승작용	*
0.3 μ M 화합물 1 + 50 μ M 화합물 A	51	상승작용	**

[0727] SK-Hep-1 세포를 한천에 플레이팅하였고, 콜로니 수를 계산하기 이전에 8일 동안 화합물과 인큐베이션하였다. DMSO로만 처리된 세포(0% 억제율)와 비교한 억제 백분율로 데이터를 계산하였다. 결과는 3회의 n=3 실험의 평균을 나타낸다. 분율 곱 방법을 사용하여 화합물 조합의 조합 효과를 계산하였다. 독립 표본 t 검정에 의한 이론적 상가작용에 비교한 ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05. ns= 유의성 없음.

[0728] hPBMC에서 TNF α 억제 검정. 정상(normal) 공급자로부터 인간 말초 혈액 단핵구 세포(human peripheral blood mononuclear cell: hPBMC)를 피콜 하이파크(Ficoll Hypaque)(파마시아(Pharmacia), 미국 뉴저지주 피스카타웨이) 밀도 원심분리법으로 수득한다. 세포는 10% AB+ 인간 혈청(제미니 바이오프로덕츠(Gemini Bio-products), 미국 캘리포니아주 우드랜드), 2mM L-글루타민, 100U/mL 페니실린 및 100 μ g/mL 스트렙토마이신(라이프 테크놀로지(Life Technologies), 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드)으로 보충된 RPMI 1640(라이프 테크놀로지)에서 배양된다.

[0729] PBMC(2×10^5 세포)를 96-웰 평저 코스타(Costar) 조직 배양 플레이트(코닝(Corning), 미국 뉴욕)에 3회(in triplicate) 플레이팅시킨다. 세포는 화합물들의 존재 또는 부재하에서, 1ng/mL의 최종 농도의 LPS(말유산균

(*Salmonella abortus equi*)으로부터, 시그마 카탈로그 번호 L-1887, 미국 미주리주 세인트루이스)로 자극된다. 본원에서 제공하는 화합물은 DMSO(시그마)에 용해되고 사용 직전 배지에서 추가 희석이 수행된다. 모든 검정에서 최종 DMSO 농도는 약 0.25%일 수 있다. 화합물은 LPS 자극 1시간 전에 세포에 첨가된다. 이후 세포는 5% CO₂, 37°C에서 18 내지 20시간 동안 인큐베이션되고 이후 상청액(supernatant)이 수집되고 배지로 희석되며 ELISA(엔도젠(Endogen), 미국 메사추세츠주 보스턴)에 의해 TNF α 수준에 대해 검정된다. IC₅₀은, 비선형 회귀, S자형 용량-반응을 사용하고 최대 100% 최저 0%로 제한하고 가변적 기울기를 허용하여 산출한다(그래프패드 프리즘 v3.02).

[0730] **DLBCL 세포 증식 검정에서 화합물 1과 화합물 A의 조합 효과**

[0731] DLBCL 세포 증식은 ³H-티미딘 도입 검정으로 평가하였다. 간단히, 세포를 화합물 1, 화합물 A 또는 둘 다의 존재 또는 부재하에서, 96-웰 세포 배양 플레이트에서 배양하였다. 각 웰은 6000개의 세포/80 μL 세포 배양 배지(Roswell Park Memorial Institute(RPMI)-1640 + 10 내지 20% 소 태아 혈청(FBS), 1% pen/strep/1% L-글루타민)을 함유하였다. 화합물을 필요한 최종 농도의 10배로 희석시키고, 각 화합물 10 μL를 상기 세포에 3회(in triplicate) 첨가하였다. 상기 세포를 모든 샘플에 대해 최종 농도 0.2% 디메틸 설폭사이드(DMSO) 중의 약물로 처리하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂, 가습 인큐베이터 안에서 시험 화합물의 존재하에 72시간 동안 성장시켰다. 1마이크로퀴리의 ³H-티미딘(GE Healthcare, 미국 코네티컷주 페어필드)을 각 웰에 배양 기간 중 최종 6시간 동안 첨가하였다. 상기 세포를 세포 수확기(Tomtec, 미국 코네티컷주 함덴)를 사용하여 UniFilter-96 GF/C 필터 플레이트(퍼킨 엘머, 미국 메사추세츠주 윌담) 상에 수집하고, 상기 플레이트를 밤새 건조시켰다. 총 25 μL/Microscint™-20 웰(퍼킨엘머)를 첨가하고 상기 플레이트를 TopCount NXT(퍼킨엘머)로 분석하였다. 각 웰을 1분 동안 계수하였다. 세포 증식 억제 백분율을 모든 트리플리케이트(triplicate)를 평균하고 DMSO 대조군(0% 억제율)에 정규화하여 산출하였다. 최종 누적 반극대(half-maximal) 억제 농도(IC₅₀)를 비선형 회귀 및 S자형 용량-반응을 사용하고 최대 100% 최저 0%로 제한하고 가변적 기울기를 허용하고, 그래프패드 프리즘 v5.01을 사용하여 산출하였다. SEM(평균의 표준 오차)은 각각의 반복의 개별 IC₅₀으로부터 산출하였다.

[0732] **세포주.** 화합물 1 단독 또는 화합물 A와의 조합의 세포 증식에 대한 효과는 GCB DLBCL 세포주(SUDHL6, SUDHL10, HT, Farage, Pfeifer), ABC DLBCL 세포주(OCI-Ly10, U2932, OCI-Ly3), DHIT(더블 히트(double hit), 즉 cMyc 및 Bcl-2 돌연변이체) GCB DLBCL 세포주(Karpas 422, WSU-DLBCL2), 화합물 A 내성 세포주(WSU-DLBCL2-화합물 A res) 및 레날리도마이드 내성 세포주(WSU-DLBCL2-Len res)로 평가하였다.

[0733] **데이터 분석.** 이론적 상가작용을 분율 곱 방법을 사용하여 계산하고 별도의 커브로 플로팅하였다. 관찰된 조합 효과가 2개 이상의 농도에서 이론적 상가작용보다 크고 이론적 상가작용 커브와 조합 커브 사이의 오차 막대(bar)들이 겹치지 않는 경우, 상승작용이 있는 것으로 정했다. 모든 데이터는 n=3으로 생성되었다.

[0734] **결과.** 다음의 DLBCL 세포주에서 화합물 1과 화합물 A의 조합을 사용한 처리시 상승작용이 관찰되었다: HT 및 Farage(GCB DLBCL), Karpas 422 및 WSU-DLBCL2(DHIT GCB DLBCL) 및 WSU-DLBCL2-Len res(레날리도마이드 내성 DLBCL).

[0735] **6.3 생체내 검정**

[0736] **DLBCL 이종이식 모델.** 인간 DLBCL 세포주(WSU-DLCL2)를 중증 복합형 면역 부전증(severe combined immunodeficiency: SCID) 마우스의 옆구리에 주입하였다. 세포 접종 후 11일에서 14일 사이에 화합물의 처리를 시작하였다. 무작위 마우스 그룹(n= 9 내지 10/그룹)을 단일 약제(화합물 1, 화합물 A 또는 화합물 AA) 또는 화합물 1/화합물 A, 화합물 A/화합물 AA 또는 화합물 1/화합물 AA의 조합으로 처리하였다. 화합물들은 21일 동안 매일 1회(화합물 1 및 화합물 A) 또는 매일 2회(C) 스케줄로 경구 투여하였다. 양성 대조군은 CHOP 요법(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손의 조합)으로 구성되었다. 화합물 1 및 화합물 A는 CMC-Tween(카복시메틸셀룰로스/Tween 80/탈이온수)으로 제형화하였다. 화합물 AA는 DSP(디메틸설폭사이드/솔루톨/인산염 완충 식염수)로 현탁시켰다.

[0737] 초기 연구는 화합물 1의 항종양 활성을 측정하고 조합 연구를 위한 용량 수준을 확인하기 위해 수행되었다. WSU-DLCL2 이종이식 모델에서, 화합물 1은 용량-의존적 방식으로 종양 성장을 억제하였다. 3주 투여 기간의 종결까지 비히클 대조군에 비해 51%, 28% 및 22%의 종양 부피 감소(tumor volume reduction: TVR)가 10, 3 및

1mg/kg의 화합물 1-처리된 동물에서 각각 관찰되었다(도 5). 후속 조합 연구에서, 화합물 1은 10mg/kg으로 매일 1회(QD) 투여되었다. 화합물 A와 화합물 AA는 각각 30mg/kg(QD) 및 50mg/kg(BID)으로 투여되었다. 이 조합 연구에서, 단일 약제로서의 화합물 1과 화합물 A는 각각 29% 및 30%의 TVR을 보여 유의한 항종양 활성을 나타낸 반면, 화합물 AA는 이 모델에서 불활성이었다(도 6 및 7). 화합물 1과 화합물 A의 조합은 WSU-DLCL2 이종이식 모델에서 종양 성장에 대해 매우 유의한($p < 0.001$) 상승작용적 억제(64%)를 제공하였다(도 6). 화합물 1과 화합물 AA의 조합의 항종양 활성은 단일 약제로서의 화합물 1의 종양 활성과 크게 다르지 않았다(도 7). 유사하게, 화합물 A와 화합물 AA의 조합의 항종양 활성은 WSU-DLCL2 이종이식 모델에서 단일 약제로서의 화합물 A의 종양 활성과 유의하게 다르지 않았다.

[0738] **DLBCL 이종이식 모델에서 IHC에 의한 CRBN-관련 단백질 생체마커의 측정.** 면역조직화학(IHC)을 레이카 본드-맥스 오토스테이너(Leica Bond-Max Autostainer)에서 수행하였다. 상기 이종이식 모델로부터의 종양당 하나의 섹션을 항-아이올로스(anti-Aiolos) 또는 항-이카로스(anti-Ikaros) 항체를 사용하여 착색시키고 헤마톡실린으로 대조 착색시켰다. 착색된 슬라이드를 아페리오 스캔스코프(Aperio ScanScope) XT 슬라이드 스캐너로 스캐닝하였다. 관심 영역을 아페리오 이미지스코프(Aperio ImageScope)를 사용하여 전체 샘플에 포함되도록 끝냈다. 핵 확인 알고리즘을 관심 영역에 가동하여 헤마톡실린 착색된 핵을 찾았다. 각각의 확인된 핵을 착색 농도를 기초로 0 내지 3(0: 착색되지 않음, 3: 고농도로 착색됨)으로 점수화하였다. 점수가 3 또는 2인 핵을 함께 첨가하고 관심 마커(즉, 아이올로스 또는 이카로스)에 대해 양성인 것으로 계수하였다. 양성 핵/전체 핵의 비율을 각 그룹에 대해 백분율로 보고하였다. 도 8에서 볼 수 있는 바와 같이, 단일 약제로서의 화합물 1은 종양 아이올로스 및 이카로스에 대해 효과가 없는 반면, 화합물 A는 종양 아이올로스 및 이카로스를 억제하였다. 그러나, 화합물 1과 화합물 A의 조합은 종양 아이올로스 및 이카로스에 대해 일관된 상승작용 효과를 나타냈다.

[0739] **OCI-Ly10 DLBCL 이종이식 모델.** OCI-Ly10 세포는 비-호지킨 림프종의 유형인 광범위 거대 B-세포 림프종(diffuse-large B-cell lymphoma)으로부터 유도된다. 중증 복합형 T 및 B 세포 면역 부전증이 특징인 암컷 SCID 마우스(Fox Chase SCID[®] CB17/Icr-Prkdcscid, Charles River)는 연구 제1일에 10주령, 체중 15.4 내지 24.2g이었다. 간략히, 암컷 CB.17 SCID 마우스에 5×10^6 OCI-Ly10 세포를 피하로 주입하고, 처리 그룹으로 계층화하기 전에 종양이 대략 100 내지 150mm³으로 성장하도록 하여 처리 전에 비해 비교할만한 크기의 종양을 갖는 그룹을 수득하도록 한다. 효능 처리 그룹에 더하여, 일부 마우스를 단기 처리 그룹으로 계층화하고 그들의 종양을, 제27일에 개시하여 매일 1회로 7일 동안 염수, 30mg/kg 또는 10mg/kg의 화합물 A, 또는 3mg/kg의 화합물 1을 투여한 그룹들에서 최종 투여 후 4시간째에 수집하였다. 냉동 고정된 파라핀 봉입 샘플을 분석하였다. 연구의 효능 암(arm)에서, 투여는 제1일(D1)에 설정된 피하 종양(종양 부피: 120-129mm³)을 갖는 12 그룹의 마우스(n=10/그룹)에서 시작하였다. 화합물 A(2가지의 용량 수준으로) 및 화합물 1(하나의 용량 수준으로)을 각각 매일 1회로 28일 동안(qd $\times$ 28) 투여하였다. 대조군 마우스에게는 비히클, 5% DMSO/15% 솔루톨(Solutol[®]) HS15/80% PBS를 bid $\times$ 28로 경구투여하였다. D29에, 대조군 및 5개의 시험 그룹에서 33일에서 53일로 21일의 투여 연장을 실행하여 이들 그룹에 대해 bid $\times$ 28/4/21 또는 qd $\times$ 28/4/21 스케줄로 하였다. 2개의 양성 참조 그룹에 1 및 3mg/kg의 복강내(i.p.) 리투시맙 단일요법을 주당 2회로 5주 동안(biwk $\times$ 5) 실행하였다.

[0740] 데이터는 도 9에 나타낸다. 종양은 주당 2회 캘리퍼스로 재고, 효능 연구에서 각각의 마우스를 그의 종양이 1000mm³ 부피 엔드포인트에 도달하였을 때 또는 제61일이 되었을 때(어느 쪽에 먼저 도달하든) 안락사시켰다. 효능은, 약물-처리된 (T) 마우스 대 비히클-처리된(C) 마우스에서 중간(median) 값의 엔드포인트까지의 시간(time-to-endpoint: TTE)의 증가로서 정의되는, 종양 성장 지연(TGD) 및 생존 연장 유의성으로부터 측정하였다. 대조군 종양은 좁은 TTE 범위 및 32.4일의 중간 TTE로 엔드포인트에 도달하여 본 연구에서 최대 가능한 28.6일 TGD(88%)가 허용되었다. 4가지의 시험 요법은 최대 TGD를 달성하였으나, 이들 요법의 제61일 생존 및/또는 퇴행(PR) 비율에 관해서는 달랐다. 화합물 A 단독은 30mg/kg(활성 화합물 26.6mg/kg) qd $\times$ 28로 최대 가능한 28.6일 TGD(88%), 유의한 생존 연장($P < 0.001$), 7마리의 생존동물 및 2마리의 PR을 제공하였고; 10mg/kg(활성 화합물 8.87mg/kg) qd $\times$ 28/4/21 투여는 8.9일 TGD(27%), 3마리의 생존동물 및 0마리의 PR을 나타냈다. 화합물 1 단독은 3mg/kg qd $\times$ 28/4/21로 23.8일 TGD(73%), 유의한 생존 연장($P < 0.001$), 5마리의 생존동물 및 1마리의 PR을 제공하였다. 30mg/kg 화합물 A와 화합물 1의 조합은 qd $\times$ 28 스케줄로 최대 TGD, 9마리의 생존동물 및 2마리의 PR을 제공하였다. 이 조합은 30mg/kg 화합물 A qd $\times$ 28 및 화합물 1 qd $\times$ 28/4/21 단일요법에 비해 개선되었다. 연장된 qd 스케줄에 따른 10mg/kg 화합물 A와 화합물 1의 조합은 최대 TGD, 7마리의 생존동물 및 0마리의 PR을 제공하였고, 각각의 상응하는 단일요법에 비해 개선되었다. 연장 요법은 퇴행을 발생시키지 않았고, 이의 잠재적 생존 이득은, 동일 용량의 단일 또는 이중 요법이 제28일 및 연장된 스테줄 둘 다에 대해

시험되지 않았기 때문에, 평가될 수 없었다. 59일 생존동물 중 거의 3마리에서 최종 종양 부피가 유지되거나 감소되었고; 생존율이 50% 이상인 그룹에서, 중간 종양 부피는 제50일 후에 안정상태가 되었고 제59일에 550 내지 787mm³에 도달하였다. 종양 정체(stasis)가 치료에 대한 반응인지 종양 성장 특징인지에 대해 결정할 수 없었다. 각각 1 및 3mg/kg i.p. biwk $\times$ 5의 리톡시맙 단일요법은 10마리의 종양-비함유 생존동물(TFS)을 제공하였고; 고용량은 어느 정도 보다 신속한 종양 감소를 초래하였다. 비교할만한 진행형 그룹 평균 체중 감소는 대조군 및 시험 그룹에서 일어났고, 처리-관련 부작용은 관찰되지 않았다.

[0741] 결론적으로, 개별적으로, 화합물 A(30mg/kg qd $\times$ 28)는 최대 가능한 28.6일 TGD, 7마리의 생존동물 및 2마리의 PR을 제공하였고; 화합물 A(10mg/kg qd $\times$ 28/4/21)는 8.9일 TGD 및 3마리의 생존동물을 제공하였고; 화합물 1(3mg/kg qd $\times$ 28/4/21)은 23.8일 TGD, 5마리의 생존동물 및 1마리의 PR을 제공하였다. 28일 30mg/kg 화합물 A/화합물 1 요법은 9마리의 생존동물 및 2마리의 PR을 제공하였다. 연장된 10mg/kg 화합물 A/화합물 1 요법은 7마리의 생존동물을 제공하였다. 각각 1 및 3mg/kg의 리톡시맙 단일요법은 10마리의 TFS를 제공하였고; 종양 퇴행 개시는 보다 많은 용량으로 다소 빠른 시기에 진행되었다. 모든 처리는 OCI-Ly10 인간 림프종 SCID 마우스 이종이식 모델에서 잘 허용되었다.

[0742] 이들 결과는 함께 화합물 A와 화합물 1의 조합이 활성화된 B-세포 표현형(ABC)의 인간 DLBCL 세포주에서 개선된 활성을 갖는다는 것을 가리킨다.

[0743] 단일 생존 종양에서의 다중 화합물 효능 연구를 위한 CIVOTM 어레이 현미주사 플랫폼(CIVOTM arrayed microinjection platform). 이종이식된 종양을 갖는 마취된 Nu/Nu 마우스에 다중의 개별 화합물 또는 화합물들의 조합을 동시에 종양의 별개의 위치에 각각 주사하였다. 화합물의 정확한 제어된 전달을 DLBCL의 이종이식 모델의 종양 현미주사 부위 둘레의 공간적으로 한정된 세포 변화에 대해 평가하였다. 종양을 절제하고 주사 품질을 동시에 주사된 근적외선 트래킹 염료의 IVIS 영상화에 의해 평가하였다. 종양의 z축 아래의 대표적 영역으로부터의 섹션을 경로 억제 및 종양 반응의 생체마커를 사용한 염색을 위해 준비하였다. 이어서 샘플을 칼리퍼 파노라마(Caloper Panoramic) 글라이드 스캐너에서 배치 스캐닝하여 단일 세포 분석에 비할만한 고해상도 이미지를 획득하고 후속적으로 프레사지 CIVOTM 분석기 커스텀 이미지 분석 플랫폼(Presage's CIVOTM analyzer custom image analysis platform)을 통해 데이터 정량화를 수행하였다(기술 서술을 위해 문헌[R. Klinghoffer *et al*, AACR, 2014 and Presagebio.com] 참조).

[0744] SUDHL4 이종이식에서의 화합물 A/텍사메타손 전신 투여. DLBCL 모델 SUDHL4에서의 화합물 A와 다른 화합물들의 조합 효과를 평가하기 위해, 비히클 또는 화합물 A((30mpk QDx8) -/+ 텍사메타손(5mpk QD x8)을 전신 투여하였다. 7번째 전신 투여한지 4시간 후, 비히클(4μL) 또는 화합물 2(주사된 4μL 중 13μg, 3개의 별도 종양 영역에) 종양에 국소 주사하였다. 아포토시스 마커인, 주사 부위로부터의 거리의 함수로서 플로팅된 절개된 카스파제 3(cleaved caspase 3: CC3)의 측정에 의해 아포토시스를 평가하였다. 도 10에 도시한 바와 같이, 화합물 A의 전신 투여는 화합물 2를 사용한 국소 처리에 의해 유도된 세포사를 증진시켰다.

[0745] 결론: 화합물 A -/+ 텍사메타손을 사용한 전신 처리는 SUDHL4 (DLBCL) 이종이식에서 화합물 2에 의한 아포토시스를 유도하였다.

[0746] OCI-Ly10 이종이식에서의 화합물 A/화합물 1의 전신 투여. 화합물 1, 화합물 A 및 화합물 AA의 조합 처리 효과를 평가하기 위해, OCI-Ly10 이종이식을 갖는 마우스를 화합물 A 30mpk QDx4, 이어서 화합물 A 30mpk 및 화합물 1 10mpk QDx3으로 전신 처리하였다. 7번째 전신 투여한지 3시간 후, 화합물 AA(주사된 4μL 중 15.4μg)를 3개의 위치에 국소 주사하였다. 추가로 2개의 바늘을 사용하여 별도 위치에 비히클(4μL), 또는 음성 또는 양성 대조군으로서의 CHOP를 주사하였다. 7번째 전신 투여한지 9시간 후, 직접 주사한지 6시간 후에 종양을 수집하였다. 표 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 A와 화합물 1의 조합의 전신 투여는 CC3 양성 위치로 측정된 바 26개의 화합물 AA 주사 부위 중 15개에서 세포사를 야기한 반면, 화합물 A를 사용한 전신 처리는 어떠한 화합물 AA 주사 부위에서도 세포사를 야기하지 않았다(TOR 키나제 억제제로서의 화합물 1은 이 모델의 경우 화합물 AA의 활성을 증진시킬 것으로 예측되지 않았다).

표 3

[0747] OCI-Ly10 이종이식에서의 화합물 A/화합물 1의 전신 투여 및 화합물 AA의 국소 주사의 효과

전신 투여	종양 개수	CC3 양성 부위	전체 부위
화합물 A	6	0	18

화합물 A + 화합물 1	7	15	26
화합물 1	ND	ND	ND

[0748] 결론: 화합물 A와 화합물 1을 사용한 전신 처리는 화합물 AA의 국소 주사 부위에서 아포토시스(절개된 카스파제 3)를 유도하였다.

[0749] **페어런트(parent) 및 독소루비신-내성 라모스(Ramos) 세포 이중이식 모델에서의 화합물 2 또는 화합물 1의 국소 주사.** 페어런트(parent) 또는 독소루비신-내성 라모스 세포 이중이식을 갖는 마우스에 비히클(4 μ L), 화합물 2 (주사된 4 μ L 중 13 μ g), 화합물 1(주사된 4 μ L 중 39 μ g) 또는 빈크리스틴(주사된 4 μ L(400 μ M) 중 1.47 μ g)을 종양에 국소 주사하였다. 종양을 주사후 24시간에 수집하였다. 도 11에서 볼 수 있는 바와 같이, 국소 주사 부위로부터의 거리의 함수로서의 절개된 카스파제 3으로 측정된 바, 독소루비신-내성 라모스 세포도 기타 화학요법제인 빈크리스틴에 내성이었다. 대조적으로, 독소루비신-내성 라모스 세포는 화합물 2에 대해 증가된 감도를 보였다.

[0750] **결론:** 독소루비신-내성 라모스 세포는 페어런트(parent) 라모스 세포보다 화합물 2에 대한 감도가 더 높다.

[0751] 6.4 임상 프로토콜

[0752] **광범위 거대 B-세포 림프종에서 신규 조합 및 리툭시맙의 1B상, 멀티센터, 오픈라벨 연구(phase 1B, multi-center, open-label study).** 본 연구는 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 개체에서 조합으로, 및 리툭시맙과의 조합으로 투여되는 경우의 TOR 키나제 억제제 화합물 1, 화합물 A(3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-피페리딘-2,6-디온) 및 화합물 AA(N-(3-(5-플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)아크릴아미드)의 1B상, 멀티센터, 오픈라벨 연구이다.

[0753] 본 연구의 주요 목적은 더블릿(doublet)으로서 리툭시맙과 조합하여 경구적으로 투여되는 경우, 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 안전성 및 내약성을 측정하고 각각의 조합의 비내약 용량(non-tolerated dose: NTD) 및 최대 내약 용량(maximum tolerated dose: MTD)을 규정하는 것이다. 본 연구의 부수적인 목적은 각각의 약물 조합의 임시 효능에 대한 정보를 제공하고, 단일 약제로서 경구 투여 후 및 조합 처리 후의 화합물 A, 화합물 1(및 M1 대사체) 및 화합물 AA의 약동학(PK)을 특징화하여 약물-약물 상호작용을 평가하는 것이다.

[0754] **연구 설계.** 본 연구는 표준 치료법의 하나 이상의 라인을 실패한 재발/난치성 DLBCL 대상체에서 리툭시맙과 조합하여 더블릿 및 트리플릿(triplet)으로 경구적으로 투여된 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 1B상 투여 단계적 확대(escalation) 임상 연구이다. 본 연구는 리툭시맙의 고정 용량의 추가를 포함하는 높은 용량 코호트(cohort)를 사용한 표준 3 + 3 용량 단계적 확대 설계를 사용하여 각각의 신규 약제에 대한 2개의 약물 용량을 연구한다. 치료 암(arm)은 화합물 A + 리툭시맙(암 A), 화합물 A + 화합물 1 +/- 리툭시맙(암 B), 화합물 A + 화합물 AA +/- 리툭시맙(암 C), 및 화합물 AA + 화합물 1 +/- 리툭시맙(암 D)를 포함한다.

[0755] 모든 치료는 28일 주기로 투여될 것이다. 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA는 각각의 28일 주기의 제1일 내지 제28일 동안 매일 1회(QD) 또는 매일 2회(BID) 연속적 투여 스케줄로 경구적으로 투여된다. 투약계획에 리툭시맙이 포함되는 경우, 리툭시맙은 각각의 28일 주기의 제1일만 정맥내로(IV) 투여되는 표준 고정 용량(375 mg/m²)을 사용할 것이다. 3개의 화합물은 모두 화합물 A(2.0 및 3.0 mg QD), 화합물 1(20 및 30 mg QD), 및 화합물 AA(375 및 500 mg QD)를 포함하는 2개의 용량 수준에서 연구될 것이다. 암 B, 암 C 및 암 D에 대해 가장 높은 2개의 더블릿 용량 수준은 리툭시맙을 갖는 더블릿 또는 갖지 않는 더블릿을 연구할 것이다.

[0756] 표준 "3 + 3" 용량 단계적 확대 설계는 각각의 조합의 초기 독성을 확인하는데 사용될 것이다. 대상체는 연구원 선택 및 오픈 슬롯(open slot)에 기반을 둔 치료 암(arm)을 연구하는 데 배정될 것이다. 3명 대상체의 코호트는 규정된 용량 증분에서 연구 약물을 섭취할 것이고, 3명의 평가가능한 대상체 중 하나의 용량 제한 독성(dose-limiting toxicity; DLT)의 경우, 코호트는 6명의 대상체로 확대될 것이다.

[0757] DLT에 대해 평가가능한 대상체는 1주기 동안 화합물 A, 화합물 1 또는 화합물 AA의 계획된 용량의 80% 이상을 투여받은 개체; (리툭시맙 함유 코호트에서만) 1주기 동안 리툭시맙의 계획된 용량의 80% 이상을 투여받은 개체; 및 임의의 연구 약물의 1회 이상의 용량을 투여받은 후 연구 약물-관련 DLT를 경험한 개체로 정의된다. DLT로 인한 것이 아닌 평가불가능한 대상체는 대체될 것이다. 임의의 용량 코호트 내 추가적 대체는 안전성 평가 위원회(SRC)의 재량으로 등록될 수 있다.

[0758] 1주기에서 코호트의 6명의 평가가능한 대상체 중 2명이 약물-관련 DLT를 경험한 경우 용량이 비내약 용량(NTD)으로 간주될 것이다. 최대 내약 용량(MTD)은 1주기 동안 6명의 평가가능한 대상체 중 0 또는 1명이 DLT를 경험한 NTD 미만의 마지막 용량 수준으로 정의된다. 각각의 조합에서 6개의 DLT 중 2개가 제1 용량 수준에서 관찰되는 경우, 낮은 용량 조합이 SRC의 재량에 따라 분석될 수 있다. 중간 용량의 화합물 1(NTD와 NTD 이전 마지막 용량 수준 사이의 하나)은 조합의 MTD를 정확하게 결정하기 위해 평가될 수 있다.

[0759] 용량 단계적 확대의 완료에 이어, 선택된 조합 치료 암(arm)은 대략 20명의 대상체로 확장될 수 있다. 확장은 연구 데이터 검토를 기반으로 한, 용량 단계적 확대 단계에서 설정된 MTD 또는 대안적 허용가능한 조합물 용량 수준에서 발생할 수 있다.

[0760] 유전적 기형, 유전자 발형 및 치료 활성의 생체마커에 대한 대응(paired) 종양 생검은 용량 단계적 확대 단계에서 선택적인 것이나 용량 확장 단계 동안은 의무적이다.

[0761] 연구 집단은 재발 또는 난치성 DLBCL을 갖고 하나 이상의 표준 제1 라인 치료 투약계획에 따른 질환 진행이 있는 18세 이상의 남성 및 여성이 적임자이다. 사전 자가 조절모세포 이식(등록 전 3개월 이상 이전에)이 허용된다.

[0762] 등록은 대략 24개월(용량 단계적 확대에 대해 18개월, 확장에 대해 6개월)이 소요될 것으로 예상된다. 활성 치료 및 치료 후의 후처리의 완료는 추가적으로 6 내지 12개월이 걸릴 것으로 예상된다. 연구 전체는 대략 3년이 지속될 것으로 예상된다.

[0763] 이러한 1B상에서 분석되는 용량 수준은 하기와 같다:

용량 수준	암 A		암 B			암 C			암 D		
	화합물 A (mg/일)	리톡시맵 (mg/m ² D1q28)	화합물 A (mg/일)	화합물 1 (mg/일)	리톡시맵 (mg/m ² D1q28)	화합물 A (mg/B ID 일)	화합물 AA (mg/일)	리톡시맵 (mg/m ² D1q28)	화합물 1 (mg/일)	화합물 AA (mg/B ID 일)	리톡시맵 (mg/m ² D1q28)
1	2	375	2	20		2	375		20	375	
2a			2	30		2	500		20	500	
2b			2	30	375	2	500	375	20	500	375
3a			3	30		3	500		30	500	
3b	3	375	3	30	375	3	500	375	30	500	375

[0764]

[0765] 허용가능하지 않은 독성이 용량 수준 1에서 발생하는 경우, 화합물 A(1mg QD) 및 화합물 1(15mg QD)에 대해 하나의 출발 용량 감소가 허용된다. 화합물 AA에 대해서는 출발 용량 감소가 계획되지 않는다.

[0766] 암 A 및 암 C에 대해, 화합물 A 용량이 감소될 것이고; 암 D에 대해, 화합물 1 용량이 감소될 것이다. 암 B에 대해, 안전성 평가 위원회(SRC)가 더블릿으로 두 약물 중 어느 것이 용량 감소되는지 결정할 것이다.

[0767] 암 A(화합물 A + 리톡시맵)에서, 화합물 A만 증가되므로, 용량 단계적 확대는 용량 수준 1에서 3b로 진행될 것이다. 암 B, C 및 D에서, 용량 수준 2b(더블릿 + 리톡시맵)와 3a(리톡시맵 없이 더블릿의 용량 확대)가 용량 수준 2a(더블릿)가 완성되면 동시에(concurrently) 등록될 수 있다. 용량 수준 2b 및 3a는 모두 용량 수준 3b로 이동하기 위해서 반드시 완성되어야 한다.

[0768] 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA는 매일 투여될 것이고, 리톡시맵은 각각의 28일 주기의 제1일에 투여될 것이다. 용량 단계적 확대 및 확장 단계 모두에 대해, 각각의 약물 단독 및 조합의 PK 및 PD 평가를 원활히 하기 위해, 1주기 동안 투여 스케줄이 약간 수정될 것이다. 2주기부터, 모든 경구 약물이 제1일에 시작되어 제28일까지 지속될 것이고, 리톡시맵은 제1일에 투여될 것이다.

[0769] 1주기 동안 연구 약물의 투여는 하기에 기술된다:

[0770] 암 B에서: 화합물 1의 투여는 1주기의 제1일에 시작되며, 이어, PK 및 PD 샘플링하고 제28일까지 지속될 것이다. 화합물 A의 투여는 1주기의 제2일에 시작되며 제28일까지 지속될 것이다. 리톡시맵은 1주기의 제8일에 투여될 것이다.

[0771] 암 C에서: 화합물 A의 투여는 1주기의 제1일에 시작되며, 이어, PK 및 PD 샘플링하고 제28일까지 지속될 것이다. 화합물 AA의 투여는 1주기의 제2일에 시작되어서 제28일까지 지속될 것이다. 리톡시맵은 1주기의 제8일에

투여될 것이다.

- [0772] 암 D에서: 화합물 1의 투여는 1주기의 제1일에 시작되며, 이어서, PK 및 PD 샘플링하고 제28일까지 지속될 것이다. 화합물 AA의 투여는 1주기의 제2일에 시작되며 제28일까지 지속될 것이다. 리투시맙은 1주기의 제8일에 투여될 것이다.
- [0773] 임의의 코호트에서 제1 용량을 제1일에 투여한 후에, 대상체는 다음으로 높은 프로토콜-특이 용량 코호트가 시작할 수 있기 전 28일 이상 동안 관찰될 것이다. 연구 약물의 대상체 내 용량 단계적 확대는 1주기 동안 허용되지 않지만, SRC에 의해 승인되는 경우 1주기 이후의 주기에서 허용될 수 있다. 독성으로 인한 하나의 약물 또는 두 약물 모두의 약물의 용량 감소 및 일시적 중단이 허용되지만, 1주기 동안의 용량 감소는 DLT가 되는 것으로 여겨질 것이다.
- [0774] 연구 치료는 질환 진행의 증거, 허용가능하지 않은 독성 또는 대상체/의사의 철수 결정이 있는 경우에 중단될 수 있다. 대상체는 연구원의 재량에 따라 질환 진행에도 연구 약물을 계속 투여받을 수 있다.
- [0775] 용량 단계적 확대 동안 등록되는 대상체의 예상되는 총수는 코호트 규모에 따라, 대략적으로 50 내지 100명이다. 대략적으로 30 내지 60명의 추가적인 대상체(선택된 투약계획 당 10 내지 20명)가 확장 단계 동안 안전성, PK, PD 및 예비 항종양 효과에 대해 평가될 것이다.
- [0776] 대상체는 6주기까지 매 2주기마다, 12주기까지 매 3주기마다, 및 이후 매 6개월 마다 효능에 대해 평가될 것이다. 치료된 모든 대상체는 효능 분석에 포함될 것이다. 주요 효능 변수는 종양 반응 속도이다. 종양 반응은 NHL/DLBCL에 대한 국제 워크샵 기준(IWC)을 기반으로 연구원에 의해 측정될 것이다.
- [0777] 본 연구의 안전성 변수는 부작용(adverse event; AE), 안전성 임상적 실험실 변수, 12-리드 심전도(ECG), 좌심실 박출률(LVEF) 평가, 물리적 실험, 바이탈 신호, 연구 치료에의 노출, 수반된 투약 평가 및 가임 여성(FCBP)의 임신 진단을 포함한다.
- [0778] 용량 단계적 확대 동안, 높은 용량 수준의 평가 또는 MTD 선언의 결정은 주어진 용량 코호트에 대한 모든 이용 가능한 임상적 및 실험적 안전성 데이터 검토를 기반으로, SRC에 의해 결정될 것이다.
- [0779] 또한, SRC는 코호트 확장을 위한 적절한 치료 투약계획의 용량 및 스케줄을 선택할 것이다. 하나 이상의 투약계획이 코호트 확장을 위해 선택될 수 있다. SRC는 연구 진행 동안 정기적으로 안전성 데이터를 검토하고, 필요한 경우, 연구 지속 및 용량 변경에 대한 권고를 계속할 것이다.
- [0780] 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 농도-시간 프로파일은 단일 약제로서의 연구 약물의 투여 이후 및 조합 치료 이후에 수집된 일련의 혈액 샘플로부터 측정될 것이다.
- [0781] 화합물 1 및 M1 PK에 대한 화합물 A 및 화합물 AA의 효과가 평가될 것이며, 마찬가지로, 화합물 A PK에 대한 화합물 AA의 효과가 평가될 것이다. 화합물 A, 화합물 1 및 M1 대사체, 및 화합물 AA의 전신 노출이 안전성, PD 및 활성 결과와 연관될 것이다.
- [0782] **대안적 프로토콜: 광범위 거대 B-세포 림프종에서 신규 조합 및 리투시맙의 1B상, 멀티센터, 오픈라벨 연구.** 본 연구는 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 대상체에서 조합으로, 및 리투시맙과의 조합으로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제제 화합물 1, 화합물 A(3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-피페리딘-2,6-디온) 및 화합물 AA(N-(3-(5-플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)아크릴아미드)의 1B상, 멀티센터, 오픈라벨 연구이다.
- [0783] 본 연구의 주요 목적은 더블릿 및 트리플릿으로서 리투시맙과 조합으로 경구적으로 투여되는 경우, 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 안정성 및 내약성을 측정하고 각각의 조합의 비내약 용량(NTD) 및 최대 내약 용량(MTD)을 규정하는 것이다. 본 연구의 부수적인 목적은 각각의 약물 조합의 임시 효능에 대한 정보를 제공하고, 조합 경구 투여 후 화합물 1, 화합물 AA의 정상(steady) 상태 약동학(PK)을 특징화하는 것이다.
- [0784] **연구 설계.** 본 연구는 표준 요법의 하나 이상의 라인이 실패된 재발/난치성 DLBCL 대상체에서 리투시맙과 조합하여 더블릿 및 트리플릿으로 경구적으로 투여된 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 1B상 투여 단계적 확대 및 확장 임상 연구이다. 본 연구의 투여 단계적 확대는 리투시맙의 고정 용량의 첨가를 포함하는 높은 용량 코호트를 사용한 표준 3 + 3 용량 단계적 확대 설계에 이은 선택된 관심 코호트의 확대를 사용하여 각각의 화합물에 대하여 하나 또는 2개의 약물 용량을 연구할 것이다. 치료 암(arm)은 화합물 A + 화합물 1 +/- 리투시맙(암 A), 화합물 A + 화합물 AA +/- 리투시맙(암 B), 및 화합물 AA + 화합물 1 +/- 리투시맙(암 C)를 포함한다.

- [0785] 모든 치료는 28일 주기로 투여될 것이다. 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA는 초기에 각각의 28일 주기의 제1일 내지 제28일 동안 매일 1회(QD) 또는 매일 2회(BID) 연속적 투여 스케줄로 경구 투여될 것이다. 투약계획에 리톡시맵이 포함되는 경우, 리톡시맵은 1주기의 제8일 및 각각의 후속 주기의 제1일에 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 의 표준 고정 용량으로 정맥내(IV) 투여될 것이다. 3개의 화합물은 모두 화합물 A(2.0 및 3.0mg QD), 화합물 1(20 및 30mg QD) 및 화합물 AA(500mg BID)를 포함하는 2개의 용량 수준에서 연구될 것이다. 가장 높은 2개의 더블릿 용량 수준은 리톡시맵을 갖는 더블릿 및 갖지 않는 더블릿을 연구할 것이다.
- [0786] 표준 "3 + 3" 용량 단계적 확대 설계는 각각의 조합의 초기 독성을 확인하는데 사용될 것이다. 대상체는 연구원 선택 및 오픈 슬롯에 기반을 둔 치료 암(arm)을 연구하는 데 배정될 것이다. 3명 대상체의 코호트는 규정된 용량 증분에서 연구 약물을 섭취할 것이고, 3명의 평가가능한 대상체 중 하나에서의 용량-제한 독성(dose-limiting toxicity: DLT)의 경우, 코호트는 6명의 대상체로 확대될 것이다.
- [0787] DLT에 대해 평가가능한 대상체는 1주기 동안 화합물 A, 화합물 1 또는 화합물 AA의 계획된 용량의 80% 이상을 투여받고, (리톡시맵 함유 코호트에서만) 1주기 동안 리톡시맵의 계획된 용량의 80% 이상을 투여받거나, 임의의 연구 약물의 1회 이상의 용량을 받은 후 약물-관련 DLT를 경험한 개체로 정의된다. DLT에 의한 것이 아닌 평가 불가능 대상체는 대체될 수 있다. 임의의 용량 코호트 내 추가적 대상체가 안전성 평가 위원회(SRC)의 재량으로 등록될 수 있다.
- [0788] 1주기에서 코호트의 6명의 평가가능한 대상체 중 2명이 약물-관련 DLT를 경험한 경우 용량이 비내약 용량(NTD)으로 간주될 것이다. 최대 내약 용량(MTD)은 1주기 동안 6명의 평가가능한 대상체 중 0 또는 1명이 DLT를 경험한 NTD 미만의 마지막 용량 수준으로 정의된다. 각각의 조합에서 6개의 DLT 중 2개가 제1 용량 수준에서 관찰되는 경우, 낮은 용량 조합이 SRC의 재량에 따라 분석될 수 있다. 중간 용량의 연구 약물(NTD와 NTD 이전 마지막 용량 수준 사이의 하나)은 조합의 MTD를 정확하게 결정하기 위해 평가될 수 있다.
- [0789] 용량 단계적 확대의 완료에 이어, 선택된 조합 치료 암(arm)은 암당 대략 20명의 대상체로 확장될 수 있다. 확장은 연구 데이터 검토를 기반으로 한, 용량 단계적 확대 단계에서 설정된 MTD 또는 대안적 허용가능한 조합물 용량 수준에서 발생할 수 있다.
- [0790] 유전적 기형, RNA 및 단백질 발현, 및 치료 활성의 생체마커에 대한 대응 중앙 생검은 용량 단계적 확대 단계에서는 선택적인 것이나 용량 확장 단계 동안은 의무적이다.
- [0791] **연구 집단:** 재발 또는 난치성 DLBCL을 갖고 2개 이상의 사전 표준 치료 투약계획 및 화학요법 민감성 환자에서의 자가 줄기세포 이식(ASCT)에 따른 질환 진행이 있는 18세 이상의 남성 및 여성이 적임자이다. 등록은 또한 ASCT에 앞서 선택된 고위험 대상체 및 ASCT에 적합하지 않은 대상체도 포함할 것이다.
- [0792] **포함 기준:** 본 연구에 등록되기 위해 대상체는 반드시 하기 기준들을 모두 충족해야한다: (1) 임의의 연구 관련 평가 또는 절차를 수행하기 전에 고지된 동의서를 이해하고 자발적으로 서명; (2) 분석을 위한 보존 중앙 조직 회수에 동의(보존 조직 입수가 가능하지 않는 경우 후원자에 의해 예외가 승인될 수 있다); (3) 유전자 분석 및 생체마커 평가(단계적 확대 코호트만)에 대한 대응 중앙 생검(스크리닝 및 치료 상) 처리에 대한 동의(이 요구 사항에 대한 면제는 예외적 환경하에서 주어질 수 있다); (4) 2개 이상의 사전 표준 치료 투약계획(예를 들어, R-CHOP 또는 유사한 제1 라인 투약계획 및 하나 이상의 제2 라인 구조 투약계획) 이후 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 재발 또는 난치성 DLBCL(변형된 저등급 림프종을 포함) 및 화학요법에 민감한 환자에서 ASCT를 갖는 18세 이상의 남성 및 여성으로 하기는 제외된다: (i) 1차 난치성 질환, 제1 라인 치료 이후 12개월 내 재발, Bcl-2/Myc 유전자 재배열 또는 과발현을 갖는 "더블 히트(double-hit)" 림프종, 또는 재발시 높은 IPI 점수(2, 3)로 규정되는 불량한 예후를 갖는 전-ASCT 설정된 대상체; (ii) ASCT에 대하여 연구자의 판단에 따라, 거부되거나 그렇지 않으면 적절하지 않은 연령 > 65의 대상체; (5) 측정가능한 질환의 하나 이상의 부위(장축에서 > 1.5 cm 또는 장축 및 단축 모두에서 > 1.0 cm); (6) 0 또는 1의 ECOG PS; (7) 대상체는 반드시 하기의 실험적 수치를 가져야 함: (i) 7일 동안 성장 인자 지지 없는 절대 호중구수(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ (DLBCL을 갖는 골수 비포함) 또는 $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ (DLBCL을 갖는 골수 포함); (ii) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 8\text{g}/\text{dL}$; (iii) 혈소판(plt) $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, 7일 동안 수혈 없음; (iv) 정상(normal) 한계 또는 보충물로 보정가능한 칼륨; (v) AST/SGOT 및 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(Upper Limit of Normal: ULN) 또는 $\leq 5.0 \times$ ULN(간 중량이 존재하는 경우); (vi) 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN; (vii) 추정되는 혈청 크레아티닌 클리어런스(clearance) $\geq 50\text{mL}/\text{분}$ (Cockcroft-Gault 계산식 사용); (8) 가임 여성(FCBP)(가임 여성은 1) 자궁절제술(자궁의 수술적 제거) 또는 양

측 난소절제술(양쪽 난소 모두 수술로 제거)을 받지 않았고, 2) 24개월 이상의 연속 개월 동안 자연적으로 폐경되지 않은(즉, 앞선 24개월의 연속 개월 동안 임의의 시점에 월경이 있었던) 성적으로 성숙한 여성임)은 반드시: (i) 2가지 이상의 유효한 피임법(경구, 주사 또는 이식가능한 호르몬 피임법; 난관 결찰(tubal ligation); 자궁내 장치; 살정제를 이용한 차단식(barrier) 피임법; 또는 정관 절제술을 받은 파트너) 사용에 동의하며, 이들 중 하나는 반드시 연구 기간에 걸쳐 연구 약물의 마지막 투여 이후 28일 이하 동안 차단식이어야 하고; (ii) 스크리닝에서 혈청 임신 테스트(적어도 25mIU/mL의 감도)가 음성이어야 하고; (iii) 연구 치료의 1주기의 제1일 전 72시간 이내에 혈청 또는 소변 임신 테스트(연구자의 재량)가 음성이어야 하고(스크리닝 혈청 임신 테스트는 사전 72시간 내에 수행되는 경우 연구 치료 제1일 이전에 테스트로서 사용될 수 있음); (iv) 임의의 연구 약물의 마지막 투여 이후 28일 동안 임신을 피하여야 하고; (v) 연구 과정 동안 지속적인 임신 테스트에 동의하여야 하고; (9) 남성은 반드시 완전한 절제를 수행하거나 임신 여성 또는 가임 여성과의 성적 접촉 동안 콘돔(라텍스 콘돔이 권장됨)을 사용하는 것을 동의해야 하고, 연구에 참여하면서 투여 중단 동안, 그리고 연구 약물 중단 후 28일 이상 동안, 성공적인 정관 수술을 하더라도, 임신을 피해야 하고; (10) 화합물 A를 투여받은 치료 암(arm)으로 등록된 모든 대상체들은 반드시: (i) 연구 생성물(investigational product: IP)이 잠재적인 기형발생 위험을 가질 수 있다는 것을 이해하고; (ii) IP를 취하는 동안, 그리고 IP 중단 이후 현혈 또는 정자 제공을 삼가는 것에 동의하고; (iii) IP를 다른 사람과 공유하지 않는 것에 동의하고; (iv) 임신 예방 및 태아 노출에 대한 설명을 받고 PPRMP의 요구사항에 동의하며; (11) 연구 방문 스케줄 및 기타 프로토콜 요구사항을 지킬 수 있어야 한다.

[0793] **배제 기준:** 하기 중 어느 하나라도 존재하는 경우 대상체를 등록에서 제외할 것이다: (1) 증상성(symptomatic) 중추 신경계 관여; (2) 공지된 증상성 급성 또는 만성 췌장염; (3) 의학적 관리에도 불구하고, 지속적인 설사 또는 흡수장애 $\geq$ NCI CTCAE 등급 2; (4) 말초신경병증 $\geq$ NCI CTCAE 등급 2; (5) 하기 중 어느 하나를 포함하는 심장 기능 손상 또는 임상적으로 중대한 심장 질환: (i) MUGA 또는 ECHO로 측정된 바, LVEF $< 45\%$; (ii) 완전 좌각 차단 또는 이속 차단; (iii) 선천적 긴 QT 증후군(congenital long QT syndrome); (iv) 지속적인 또는 임상적으로 의미있는 심실 부정맥; (v) ECG 스크리닝 상 QTcf > 460 msec(삼중 기록의 평균); (vi) 연구 약물 시작 ≤ 3 개월 전에 불안정 협심증 또는 심근 경색; (6) 활성 치료 중 당뇨병이 있는 대상체 또는 하기 중 어느 하나를 갖는 대상체(화합물 1 함유 암(arm)에서만 치료된 대상체에 대해): (i) 공복 혈당(fasting blood glucose, FBG) > 126 mg/dL(7.0 mmol/L); (ii) HbA1c $\geq 6.5\%$; (7) 첫번째 투여 ≤ 3 개월 전의 사전 ASCT; (8) 표준 또는 감소된 강도 조건을 갖는 사전 동종이형 줄기 세포 이식(prior allogeneic stem cell transplant); (9) 사전 전신 암-관련 치료 또는 조사 장비 $\leq$ 연구 약물 개시 전 반감기 5회 또는 4주 중 더 짧은 기간; (10) 이중(dual) mTORC1/mTORC2 억제제 또는 BTK 억제제(PCI-32765)로 사전 치료(라파마이신 유사체, PI3K 또는 AKT 억제제, 레날리도마이드 및 리툽시맙으로 사전 처리가 허용됨); (11) 연구 약물 시작 전 ≤ 2 주 주요 수술을 받은 대상체(대상체는 반드시 연구 약물의 안전성 평가를 혼란시키는 최근 수술 또는 치료법의 효과로부터 회복되어야 하고; 방사선 치료에 대해 어떠한 구체적인 워시아웃(washout)이 요구되지 않음); (12) 임신 또는 모유 수유 중인 여성(산아제한의 두 형태를 사용하지 않는 번식력의 성인); (13) 공지된 HIV 감염 대상체; (14) 공지된 만성 활성 간염 B형 또는 C형 바이러스(HBV/HCV) 감염된 대상체; (15) 치료-관련 골수이형성 증후군을 갖는 대상체; (16) 양성자 펌프 억제제 또는 H2 길항제의 만성적 사용 또는 화합물 AA 함유 암(arm)(B 및 C)에서 치료된 대상체에 대해 첫번째 용량의 7일 이내의 이들의 사용. 만성 위식도 역류 질환, 소화불량 및 소화성 궤양 질환을 갖는 대상체는 본 연구에서 등록 이전에 이러한 치료에 대한 이들의 적합성을 신중하게 평가하여야 한다(이들의 투약은 연구 전반에 걸쳐 금지된 약물 병용(concomitant medication)이다); (17) 대상체를 허용불가능한 위험에 놓이게 하거나 대상체가 본 연구에 응하지 못하게 하는 임의의 유의미한 의학적 상태, 실험적 이상 또는 정신의학적 병; (18) 활성, 진행성 전신 치료를 요구하는 공존하는 부수적인 암의 이력.

[0794] 등록은 대략 24개월(용량 단계적 확대에 대해 18개월, 확장에 대해 6개월)이 소요될 것으로 예상된다. 활성 치료 및 치료 후의 후처리의 완료는 추가적으로 6 내지 12개월이 걸릴 것으로 예상된다. 연구 전체는 대략 3년이 지속될 것으로 예상된다.

[0795] 실험의 종료는, 프로토콜 및/또는 통계적 분석 계획에서 사전 구체화된 것과 같이, 연구를 완료하기 위한 마지막 대상체의 마지막 방문일, 또는 1차, 2차 및/또는 탐색 분석을 위해 요구되는 마지막 대상체의 마지막 데이터 포인트의 수령일 중 늦은 날로 정의된다.

[0796] 이러한 1B상에서 분석되는 용량 수준은 하기와 같다:

용량 수준	암 A		암 B		암 C		암 A, B, C
	화합물 A (mg QD)	화합물 1 (mg QD)	화합물 A (mg QD)	화합물 AA (mg BID)	화합물 1 (mg QD)	화합물 AA (mg BID)	리톡시맵 (mg/m ²) (D1 q 28)
1	2	20	--	--	--	--	--
2	2	30	2	500	20	500	--
3	2	30	2	500	20	500	375
4	3	30	3	500	30	500	375

[0797]

[0798] BID= 1일 2회; QD= 1일 1회; q 28= 28일 마다 1회(1주기에서 제8일; 이후 주기에서 제1일); Ritux = 리톡시맵

[0799]

모든 치료 주기는 28일의 기간이다.

[0800]

투여는 암 A에 대해 용량 수준 1에서, 암 B 및 C에 대해 용량 수준 2에서 시작할 것이다. 각각의 용량 수준은 다음으로 높은 용량 수준을 시작하기 이전에 반드시 완료되어야 한다. 허용가능하지 않은 독성이 초기 용량 수준에서 발생하는 경우, 화합물 A(1mg QD) 및 화합물 1(15mg QD)에 대한 용량 감소가 허용된다. 화합물 AA에 대해서는 출발 용량 감소가 계획되지 않는다. 암 B에 대해, 화합물 A 용량이 감소될 것이고; 암 C에 대해, 화합물 1 용량이 감소될 것이다. 암 A에 대해, SRC가 더블릿으로 두 약물 중 어느 것이 용량 감소되는지 결정할 것이다.

[0801]

화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA는 28일 주기에서 연속적으로 매일 투여될 것이다. 종양 용해 증후군의 위험을 최소화하기 위해, 리톡시맵은 투여시 1 주기의 제8일에 투여되고 이후 각각의 순차적 주기의 제1일에 투여될 것이다.

[0802]

임의의 코호트에서 제1 용량을 제1일에 투여한 후에, 대상체는 다음으로 높은 프로토콜-특이 용량 코호트가 시작할 수 있기 전 28일 이상 동안 관찰될 것이다. 연구 약물의 대상체 내 용량 단계적 확대는 1주기 동안 허용되지 않지만, SRC에 의해 승인되는 경우 1주기 이후의 주기에서 허용될 수 있다. 독성으로 인한 하나의 약물 또는 두 약물 모두의 약물의 용량 감소 및 일시적 중단이 허용되지만, 1주기 동안의 용량 감소는 DLT가 되는 것으로 여겨질 것이다.

[0803]

연구 치료는 질환 진행의 증거, 허용가능하지 않은 독성 또는 대상체/의사의 철수 결정이 있는 경우에 중단될 수 있다. 대상체는 연구원의 재량에 따라 질환 진행에도 연구 약물을 계속 투여받을 수 있다.

[0804]

용량 단계적 확대 동안 등록되는 대상체의 예상되는 총수는 코호트 규모에 따라, 대략적으로 30 내지 60이다. 대략적으로 30 내지 60의 추가적인 대상체(선택된 투약계획 당 10 내지 20)가 확장 단계 동안 안전성, PK, PD 및 예비 항종양 효과에 대해 평가될 것이다.

[0805]

연구 치료는 질환 진행의 증거, 허용가능하지 않은 독성 또는 대상체/의사의 철수 결정이 있는 경우에 중단될 수 있다. 대상체는 연구원의 재량에 따라 질환 진행에도 연구 약물을 계속 투여받을 수 있다.

[0806]

용량 단계적 확대 동안 등록되는 대상체의 예상되는 총수는 코호트 규모에 따라, 대략적으로 50 내지 100이다. 대략적으로 30 내지 60의 추가적인 대상체(선택된 투약계획 당 10 내지 20)가 확장 단계 동안 안전성, PK, PD 및 예비 항종양 효과에 대해 평가될 것이다.

[0807]

대상체는 6주기까지 매 2주기마다, 12주기까지 매 3주기마다, 및 이후 매 6개월 마다 효능에 대해 평가될 것이다. 치료된 모든 대상체는 효능 분석에 포함될 것이다. 주요 효능 변수는 종양 반응 속도 및 기간이다. 종양 반응은 악성 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC)을 기반으로 연구원에 의해 측정될 것이다(문헌[Cheson B, Pfistner B, Juweid M, et al. Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586]).

[0808]

2차적 및 탐색적 엔드포인트는 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 약동학 평가, 혈액 및/또는 종양에서 예측성 생체마커, 및 PK, PD, 독성 및 활성 관계의 탐색을 포함한다.

[0809]

본 연구에 대한 안전성 변수는 부작용(AE), 안전성 임상적 실험실 변수, 12-리드 심전도(ECG), 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태(Eastern Cooperative Oncology Group performance status: ECOG-PS), 좌심실 박출률(LVEF) 평가, 신체 검사, 연과 검사, 바이탈 신호, 연구 치료에의 노출, 수반된 투약 평가 및 가임 여성(FCBP)의 임신

진단을 포함한다.

- [0810] 용량 단계적 확대 동안, 높은 용량 수준의 평가 또는 MTD 선언의 결정은 주어진 용량 코호트에 대한 모든 이용 가능한 임상적 및 실험적 안전성 데이터 검토를 기반으로, SRC에 의해 결정될 것이다.
- [0811] 또한, SRC는 코호트 확장을 위한 용량과 스케줄 및 적절한 치료 투약계획을 선택할 것이다. 하나 이상의 투약계획이 코호트 확장을 위해 선택될 수 있다. SRC는 연구 진행 동안 정기적으로 안전성 데이터를 검토하고, 필요한 경우, 연구 지속 및 용량 변경에 대한 권고를 계속할 것이다.
- [0812] 화합물 1, 화합물 1의 M1 대사체 및 화합물 AA의 정상(steady) 상태 혈장 약동학이 암 C에서 결정될 것이다.
- [0813] 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 희박한(sparse) 혈장 농도는 암(arm) A, B 및 C에서의 약물 조합의 단일 투여 이후 및 암 A, B 및 C에서의 정상(steady) 상태에서 평가될 것이다(코호트는 강도 높은 PK 모니터링을 겪지 않음). 또한, 약물 노출과 안전성, PD 및 임상적 엔드 포인트의 상관관계가 탐색적 엔드 포인트로 탐색될 수 있다.
- [0814] 기준선에서 및 연구 치료에서 각각의 신규 약제의 약동학적 생체마커는 하기를 포함하여 탐색될 것이다: 1) 화합물 A: B 및 T 세포에서 CRBN 기체의 조절; 2) 화합물 1: mTOR 신호전달 경로 생체마커(p4E-BP1, pAKT 및 기타 가능한 것); 3) 화합물 AA: B-세포 수용체 신호전달 경로 생체마커(pBTK, pERK 및 기타 가능한 것).
- [0815] 통계적 분석은, 필요하거나 적용가능한 경우, 연구 단계, 치료 암(arm) 및 용량 수준에 의해 수행될 것이다. 모든 분석은 현실적으로 서술될 것이다.
- [0816] 주요 관심의 효능 변수는 종양 반응 및 지속 기간이다. (FDG)-PET 결과를 포함하는 다른 예비적 효능 변수는 카테고리적 변수에 대한 빈도 표 또는 연속적 변수에 대한 서술적 통계를 사용하여 요약될 것이다. 효능 분석은 등록 및 치료되고 효능 평가 가능한 집단에 대해 치료된 집단을 1차적으로 고려한 결과로 반복될 것이다.
- [0817] 안전성 데이터의 모든 개요는 연구 약물의 하나 이상의 용량을 투여받은 대상체를 사용하여 수행될 것이다(안전성 집단).
- [0818] 용량 단계적 확대 단계 동안, 대략 30 내지 60명의 대상체가 등록될 것이다. 이후, 20명 이하의 대상체가 용량 단계적 확대 단계 동안 선택된 코호트 각각에 등록될 수 있다. 본 연구의 주요 목적은 안전성/내약성 및 MTD/RP2D를 결정하는 것이므로, 각각의 단계에 대한 특정 샘플 크기는 미리 언급되지 않을 것이다.
- [0819] **대안적 프로토콜 2: 광범위 거대 B-세포 림프종에서 신규 조합 및 리툭시맙의 1B상, 멀티센터, 오픈라벨 연구.** 본 연구는 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 대상체에서 조합으로, 및 리툭시맙과의 조합으로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제제 화합물 1, 화합물 A(3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-피페리딘-2,6-디온) 및 화합물 AA(N-(3-(5-플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)아크릴아미드)의 1B상, 멀티센터, 오픈라벨 연구이다.
- [0820] 본 연구의 주요 목적은 더블릿 및 트리플릿으로서 리툭시맙과 조합으로 경구적으로 투여되는 경우, 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 안전성 및 내약성을 측정하고, 리툭시맙과 조합으로 투여되는 경우의 화합물 A의 안전성 및 내약성을 측정하고, 각각의 조합의 비내약 용량(NTD) 및 최대 내약 용량(MTD) 및/또는 권고된 2상 용량(recommended phase 2 dose: PR2D)을 규정하는 것이다. 본 연구의 부수적인 목적은 각각의 약물 조합의 임시 효능에 대한 정보를 제공하고, 단일 약제로서 조합 경구 투여 후의 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 정상(steady) 상태 약동학(PK)을 특징화하는 것이다.
- [0821] **연구 설계.** 본 연구는 표준 요법의 하나 이상의 라인이 실패된 재발/난치성 DLBCL 대상체에서 리툭시맙과 조합하여 더블릿 및 트리플릿으로 경구적으로 투여된 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA 뿐만 아니라 화합물 A + 리툭시맙 더블릿의 1B상 투여 단계적 확대 및 확장 임상 연구이다. 본 연구의 투여 단계적 확대 단계는 리툭시맙의 고정 용량의 첨가를 포함하는 보다 높은 용량 코호트를 사용한 표준 3 + 3 용량 단계적 확대 설계를 사용하여 각각의 신규 약제에 대한 하나 또는 2개의 약물 용량과 뒤이은 관심있는 선택된 코호트의 확장을 연구할 것이다. 리툭시맙의 첨가는 또한 보다 높은 용량 코호트에 도달하지 않는 경우 더블릿 MTD에서 평가될 수 있다. 치료 암(arm)은 화합물 A + 화합물 1 +/- 리툭시맙(암 A), 화합물 A + 화합물 AA +/- 리툭시맙(암 B), 화합물 AA + 화합물 1 +/- 리툭시맙(암 C), 및 화합물 A + 리툭시맙(암 D)을 포함한다.
- [0822] 모든 치료는 28일 주기로 투여될 것이다. 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA는 초기에 각각의 28일 주기의 제1일 내지 제28일 동안 매일 1회(QD) 또는 매일 2회(BID) 연속적 투여 스케줄로 경구 투여될 것이다. 투약계획에 리

특시맵이 포함되는 경우, 리톡시맵은 1주기의 제8일 및 각각의 후속 주기의 제1일에 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 의 표준 고정 용량으로 각각의 주기에서 1회만 정맥내(IV) 투여될 것이다. 3개의 화합물은 모두 화합물 A(2.0 및 3.0mg QD), 화합물 1(20 및 30mg QD) 및 화합물 AA(500mg BID)를 포함하는 1개 또는 2개의 용량 수준에서 연구될 것이다. 가장 높은 2개의 더블릿 용량 수준(또는 보다 낮은 용량 수준에서의 경우, MTD)은 리톡시맵을 갖는 조합을 연구할 것이다.

[0823] 표준 "3 + 3" 용량 단계적 확대 설계는 각각의 조합의 초기 독성을 확인하는데 사용될 것이다. 대상체는 연구원 선택 및 오픈 슬롯에 기반을 둔 치료 암을 연구하는 데 배정될 것이다. 3명 대상체의 코호트는 규정된 용량 증분에서 연구 약물을 섭취할 것이고, 3명의 평가가능한 대상체 중 하나에서의 용량-제한 독성(DLT)의 경우, 코호트는 6명의 대상체로 확대될 것이다.

[0824] DLT에 대해 평가가능한 대상체는 DLT를 경험하지 않고 1주기 동안 화합물 A, 화합물 1 또는 화합물 AA의 계획된 용량의 80% 이상을 투여받고; (리톡시맵 함유 코호트에서만) 1주기 동안 리톡시맵의 계획된 용량의 80% 이상을 투여받고; DLT를 경험하지 않거나 임의의 연구 약물의 1회 이상의 용량을 받은 후 DLT를 경험한 개체로 정의된다. 평가불가능 대상체는 대체될 수 있다. 임의의 용량 코호트 내 추가적 대상체가 안전성 평가 위원회(SRC)의 재량으로 등록될 수 있다.

[0825] 1주기에서 코호트의 6명의 평가가능한 대상체 중 2명이 약물-관련 DLT를 경험한 경우 용량이 비내약 용량(NTD)로 간주될 것이다. 최대 내약 용량(MTD)은 1주기 동안 6명의 평가가능한 대상체 중 0 또는 1명이 DLT를 경험한 NTD 미만의 마지막 용량 수준으로 정의된다. 각각의 조합에서 6개의 DLT 중 2개가 제1 용량 수준에서 관찰되는 경우, 보다 낮은 용량 조합이 SRC의 재량에 따라 분석될 수 있다. 중간 용량의 연구 약물(NTD와 NTD 이전 마지막 용량 수준 사이의 하나)은 조합의 MTD를 정확하게 결정하기 위해 평가될 수 있다. 주기 동안 연구 약물의 전체 노출을 감소시키는 대안적 스케줄이 또한 내약성에 대해 평가될 것이다.

[0826] 용량 단계적 확대의 완료에 이어, 선택된 조합 치료 암(arm)은 암당 대략 20명의 대상체로 확장될 수 있다. 확장은 연구 데이터 검토를 기반으로 한, 용량 단계적 확대 단계에서 설정된 MTD 또는 대안적 허용가능한 조합물 용량 수준에서 발생할 수 있다.

[0827] 유전적 기형, RNA 및 단백질 발현 및 치료 활성의 생체마커에 대한 대응 종양 생검은 용량 단계적 확대 단계에서 선택적인 것이나 용량 확장 단계 동안은 의무적이다.

[0828] 연구 집단은 재발 또는 난치성 DLBCL을 갖고 2개 이상의 사전 표준 치료 투약계획 및 화학요법 민감성 환자에서의 자가 줄기세포 이식(ASCT)에 따른 질환 진행이 있는 18세 이상의 남성 및 여성이 적임자이다. 등록은 또한 ASCT에 앞서 선택된 고위험 대상체 및 ASCT에 적합하지 않은 대상체도 포함할 것이다.

[0829] **포함 기준:** 본 연구에 등록되기 위해 대상체는 반드시 하기 기준들을 모두 충족해야한다: (1) 임의의 연구 관련 평가 또는 절차를 수행하기 전에 고지된 동의서를 이해하고 자발적으로 서명; (2) 분석을 위한 보존 종양 조직 회수에 동의(보존 조직이 가능하지 않는 경우 후원자에 의해 예외가 승인될 수 있다); (3) 유전자 분석 및 생체 마커 평가(확장 코호트만)에 대한 대응 종양 생검(스크리닝 및 치료 상)을 겪는 것에 대한 동의(이 요구사항에 대한 면제는 예외적 환경하에서 주어질 수 있다); (4) 2개 이상의 사전 표준 치료 투약계획(예를 들어, R-CHOP 또는 유사한 제1 라인 투약계획 및 하나 이상의 제2 라인 구조 투약계획)을 따르는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 재발 또는 난치성 DLBCL(변형된 저등급 림프종을 포함) 및 화학요법에 민감한 환자에서 ASCT를 갖는 18세 이상의 남성 및 여성으로 하기는 제외된다: (i) 1차 난치성 질환, 제1 라인 치료에 따른 12개월 내 재발, Bcl-2/Myc 유전자 재배열 또는 과발현을 갖는 "더블 히트(double-hit)" 림프종, 또는 재발시 높은 IPI 점수(2, 3)로 규정되는 불량한 예후를 갖는 전-ASCT 설정된 대상체; (ii) ASCT에 대하여, 연구자의 판단에 따라, 거부되거나 그렇지 않으면 적절하지 않은 연령 > 65의 대상체; (5) 측정가능한 질환의 하나 이상의 부위(장축에서 > 1.5 cm 또는 장축 및 단축 모두에서 > 1.0 cm); (6) 0 또는 1의 ECOG PS; (7) 대상체는 반드시 하기의 실험적 수치를 가져야 함: (i) 7일 동안 성장 인자 지지 없는 절대 호중구수(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$; (ii) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 8\text{g/dL}$; (iii) 혈소판(plt) $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, 7일 동안 수혈 없음(페그필그라스티름(pegfilgrastim)이 투여된 경우, 14일); (iv) 정상(normal) 한계 또는 보충물로 보정가능한 칼륨; (v) AST/SGOT 및 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 정상의 상한치(ULN) 또는 $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ (간 종양이 존재하는 경우); (vi) 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; (vii) 추정되는 혈청 크레아티닌 클리어런스(clearance) $\geq 50\text{mL}/\text{분}$ (Cockcroft-Gault 계산식 사용); (8) 가임 여성(FCBP)(가임 여성은 1) 자궁절제술(자궁의 수술적 제거) 또는 양측 난소절제술(양 쪽 난소 모두 수술로 제거)을 받지 않았고 2) 24개월 이상의 연속 개월 동안 자연적으로 폐경되지 않은(즉, 앞선 24개월의 연속 개월

동안 임의의 시점에 월경이 있었던) 성적으로 성숙한 여성임)은 반드시: (i) 둘 이상의 유효한 피임법(경구, 주사 또는 이식가능한 호르몬 피임법; 난관 결찰(tubal ligation); 자궁내 장치; 살정제를 이용한 차단식 피임법; 또는 정관 절제술을 받은 파트너) 사용에 동의하며, 이들 중 하나는 반드시 연구 기간에 걸쳐 연구 약물의 마지막 투여 이후 28일 이하 동안 차단식이어야 하고; (ii) 스크리닝에서 혈청 임신 테스트(적어도 25 mIU/mL의 감도)가 음성이어야 하고; (iii) 연구 치료의 1주기의 제1일 전 72시간 이내에 혈청 또는 소변 임신 테스트(연구자의 재량)가 음성이어야 하고(스크리닝 혈청 임신 테스트는 사전 72시간 내에 수행되는 경우 연구 치료 제1일 이전에 테스트로서 사용될 수 있음); (iv) 임의의 연구 약물의 마지막 투여 이후 28일 동안 임신을 피하여야 하고; (v) 연구 과정 동안 지속적인 임신 테스트에 동의하여야 하고; (9) 남성은 반드시 완전한 절제를 수행하거나 임신 여성 또는 가임 여성과의 성적 접촉 동안 콘돔(라텍스 콘돔이 권장됨)을 사용하는 것을 동의해야 하고, 연구에 참여하면서 투여 개입 동안, 그리고 연구 약물 중단 후 28일 이상 동안, 성공적인 정관 수술을 하더라도, 임신을 피해야 하고; (10) 화합물 A를 투여받은 치료 암(arm)으로 등록된 모든 대상체들은 반드시: (i) 연구 생물(IP)이 잠재적인 기형발생 위험을 가질 수 있다는 것을 이해하고; (ii) IP를 취하는 동안, 그리고 IP 중단 이후 28일 이상 동안 헌혈 또는 정자 제공을 삼가는 것에 동의하고; (iii) IP를 다른 사람과 공유하지 않는 것에 동의하고; (iv) 임신 예방 및 태아 노출에 대한 설명을 받고 PPRMP의 요구사항에 동의하며; (11) 연구 방문 스케줄 및 기타 프로토콜 요구사항을 지킬 수 있음.

[0830] **배제 기준:** 하기 중 어느 하나라도 존재하는 경우 대상체를 등록에서 제외할 것이다: (1) 증상성(symptomatic) 중추 신경계 관여; (2) 공지된 증상성 급성 또는 만성 체장염; (3) 의학적 관리에도 불구하고, 지속적인 설사 또는 흡수장애 $\geq$ NCI CTCAE 등급 2; (4) 말초신경병증 $\geq$ NCI CTCAE 등급 2; (5) 하기 중 어느 하나를 포함하는 심장 기능 손상 또는 임상적으로 중대한 심장 질환: (i) MUGA 또는 ECHO로 측정된 바, LVEF $< 45\%$; (ii) 완전 좌각 차단 또는 이속 차단; (iii) 선천적 긴 QT 증후군(congenital long QT syndrome); (iv) 지속적인 또는 임상적으로 의미있는 심실 부정맥; (v) ECG 스크리닝 상 QTcF > 460 msec(삼중 기록의 평균); (vi) 연구 약물 시작 ≤ 3 개월 전에 불안정 협심증 또는 심근 경색; (vii) 트로포닌-T 수치 $> 0.4\text{ng/ml}$ 또는 BNP $> 300\text{pg/ml}$ (기준선 트로포닌-T $> \text{ULN}$ 또는 BNP $> 100\text{pg/ml}$ 인 대상체가 가능하나 반드시 기준선 평가 및 심장 보호 요법의 최적화를 위해 실험에서 등록 이전 심장병 전문의 평가를 받아야함); (6) 활성 치료 중 당뇨병이 있는 대상체 또는 하기 중 어느 하나를 갖는 대상체(화합물 1 함유 암(arm)에서만 치료된 대상체에 대해): (i) 공복 혈당(fasting blood glucose, FBG) $> 126 \text{ mg/dL}$ (7.0 mmol/L); (ii) HbA1c $\geq 6.5\%$; (7) 첫번째 투여 ≤ 3 개월 전의 사전 ASCT; (8) 표준 또는 감소된 강도 조건을 갖는 사전 동종이형 줄기 세포 이식(prior allogeneic stem cell transplant); (9) 사전 전신 암-관련 치료 또는 조사 장비 $\leq$ 연구 약물 개시 전 반감기 5회 또는 4주 중 더 짧은 기간; (10) 이중(dual) mTORC1/mTORC2 억제제(화합물 1 단독) 또는 BTK 억제제(화합물 AA 암 단독)로 사전 치료(라파마이신 유사체, PI3K 또는 AKT 억제제, 레날리도마이드 및 리톡시맙으로 사전 처리가 허용됨); (11) 연구 약물 시작 전 ≤ 2 주 주요 수술을 받은 대상체(대상체는 반드시 연구 약물의 안전성 평가를 혼란시키는 최근 수술 또는 치료법의 효과로부터 회복되어야 하고; 방사선 치료에 대해 어떠한 구체적인 워시아웃(washout)이 요구되지 않음); (12) 임신 또는 모유 수유 중인 여성(산아제한의 두 형태를 사용하지 않는 번식력의 성인); (13) 공지된 HIV 감염 대상체; (14) 공지된 만성 활성 간염 B 또는 C 바이러스(HBV/HCV) 감염인 대상체; (15) 치료-관련 골수이형성 증후군을 갖는 대상체; (16) 양성자 펌프 억제제 또는 H2 길항제의 만성적 사용 또는 화합물 AA 함유 암(arm)(B 및 C)에서 치료된 대상체에 대해 첫번째 용량의 7일 이내의 이들의 사용. 만성 위식도 역류 질환, 소화불량 및 소화성 궤양 질환을 갖는 대상체는 본 연구에서 등록 이전에 이러한 치료에 대한 이들의 적합성을 신중하게 평가하여야 한다(이들의 투약은 연구 전반에 걸쳐 금지된 약물 병용(concomitant medication)이다); (17) 대상체를 허용불가능한 위험에 놓이게 하거나 대상체가 본 연구에 응하지 못하게 하는 임의의 유의미한 의학적 상태, 실험적 이상 또는 정신의학적 병; (18) 활성, 진행성 전신 치료를 요구하는 공존하는 부수적인 암의 이력.

[0831] 등록은 대략 24개월(용량 단계적 확대에 대해 18개월, 확장에 대해 6개월)이 소요될 것으로 예상된다. 활성 치료 및 치료 후의 후처리의 완료는 추가적으로 6 내지 12개월이 걸릴 것으로 예상된다. 연구 전체는 대략 3년이 지속될 것으로 예상된다.

[0832] 실험의 종료는, 프로토콜 및/또는 통계적 분석 계획에서 사전 구체화된 것과 같이, 연구를 완료하기 위한 마지막 대상체의 마지막 방문일 또는 1차, 2차 및/또는 탐색 분석을 위해 요구되는 마지막 대상체의 마지막 데이터 포인트의 수령일 중 늦은 날로 정의된다.

[0833] 이러한 1B상에서 분석되는 용량 수준은 하기와 같다:

용량 수준	암 A		암 B		암 C		암 D	암 A, B, C, D 리투시맙 (mg/m ²) (q 28)
	화합물 A	화합물 1	화합물 A	화합물 AA	화합물 1	화합물 AA	화합물 A	
	(mg QD)	(mg QD)	(mg QD)	(mg BID)	(mg QD)	(mg BID)	(mg QD)	
1	2	20	--	--	--	--		--
2	2	30	2	500	20	500		--
3	2	30	2	500	20	500	2	375
4	3	30	3	500	30	500	3	375

[0834]

[0835] BID= 1일 2회; QD= 1일 1회; q 28= 28일 마다 1회(1주기에서 제8일; 이후 주기에서 제1일); Ritux = 리투시맙

[0836]

모든 치료 주기는 28일의 기간이다. 투여는 암 A에 대해 용량 수준 1에서, 암 B 및 C에 대해 용량 수준 2에서, 암 D에 대해 용량 수준 3에서 시작할 것이다. 각각의 용량 수준은 다음으로 높은 용량 수준을 시작하기 이전에 반드시 완료되어야 한다. 허용가능하지 않은 독성이 초기 용량 수준에서 발생하는 경우, 화합물 A(1.5mg QD 및 1mg QD) 및 화합물 1(15mg QD)에 대한 용량 감소가 허용된다. 추가적으로, 화합물 A(7일 중 5일 동안 매일)의 대안적인 스케줄 분석이 SRC 검토를 기초로 허용된다. 화합물 AA에 대해서는 출발 용량 감소가 계획되지 않는다.

[0837]

암 B 및 암 D에 대해, 화합물 A 용량이 감소될 것이고; 암 C에 대해, 화합물 1 용량이 감소될 것이다. 암 A에 대해, SRC가 더블릿으로 두 약물 중 어느 것이 용량 감소되는지 결정할 것이다.

[0838]

화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA는 28일 주기에서 연속적으로 매일 투여될 것이다. 화합물 A 투여는 SRC 검토를 기초로 7일 중 5일로 변경될 수 있다(주기 길이는 28일로 유지될 것이다). 종양 용해 증후군의 위험을 최소화하기 위해, 리투시맙은 투여시 1주기의 제8일에 투여되고 이후 각각의 순차적 주기의 제1일에 투여될 것이다.

[0839]

임의의 코호트에서 제1 용량을 제1일에 투여한 후에, 대상체는 다음으로 높은 프로토콜-특이 용량 코호트가 시작할 수 있기 전 28일 이상 동안 관찰될 것이다. 연구 약물의 대상체 내 용량 단계적 확대는 1주기 동안 허용되지 않지만, SRC에 의해 승인되는 경우 1주기 이후의 주기에서 허용될 수 있다. 독성으로 인한 하나의 약물 또는 두 약물 모두의 약물의 용량 감소 및 일시적 중단이 허용되지만, 1주기 동안의 용량 감소는 DLT가 되는 것으로 여겨질 것이다.

[0840]

연구 치료는 질환 진행의 증거, 허용가능하지 않은 독성 또는 대상체/의사의 철회 결정이 있는 경우에 중단될 수 있다. 대상체는 연구원의 재량에 따라 질환 진행에도 연구 약물을 계속 투여받을 수 있다.

[0841]

용량 단계적 확대 동안 등록되는 대상체의 예상되는 총수는, 코호트 규모에 따라, 대략적으로 36 내지 72이다. 대략적으로 40 내지 80의 추가적인 대상체(선택된 투약계획 당 10 내지 20)가 확장 단계 동안 안전성, PK, PD 및 예비 항종양 효과에 대해 평가될 것이다.

[0842]

대상체는 6주기까지 매 2주기마다, 12주기까지 매 3주기마다, 및 이후 매 6개월 마다 효능에 대해 평가될 것이다. 치료된 모든 대상체는 효능 분석에 포함될 것이다. 주요 효능 변수는 종양 반응 속도 및 기간이다. 종양 반응은 악성 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC)을 기반으로 연구원에 의해 측정될 것이다(문헌[Cheson *et al*, *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586]).

[0843]

2차적 및 탐색적 엔드포인트는 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 약동학 평가, 혈액 및/또는 종양에서 예측성 생체마커, 및 PK, PD, 독성 및 활성 관계의 탐색을 포함한다.

[0844]

본 연구에 대한 안전성 변수는 부작용(adverse event: AE), 안전성 임상적 실험실 변수, 12-리드 심전도(ECG), 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태(Eastern Cooperative Oncology Group performance status: ECOG-PS), 좌심실 박출률(LVEF) 평가, 물리적 실험, 바이탈 신호, 연구 치료에의 노출, 수반된 투약 평가 및 가임 여성(FCBP)의 임신 진단을 포함한다.

[0845]

용량 단계적 확대 동안, 높은 용량 수준의 평가 또는 MTD 선언의 결정은 주어진 용량 코호트에 대한 모든 이용 가능한 임상적 및 실험적 안전성 데이터 검토를 기반으로, SRC에 의해 결정될 것이다.

[0846]

또한, SRC는 코호트 확장을 위한 용량 및 스케줄 및 적절한 치료 투약계획을 선택할 것이다. 하나 이상의 투약

계획이 코호트 확장을 위해 선택될 수 있다. SRC는 연구 진행 동안 정기적으로 안전성 데이터를 검토하고, 필요한 경우, 연구 지속 및 용량 변경에 대한 권고를 계속할 것이다.

[0847] 화합물 A, 화합물 1, 화합물 1의 M1 대사체, 및 화합물 AA의 정상(steady) 상태 혈장 약동학이 암 C에서 결정될 것이다. 화합물 A, 화합물 1 및 화합물 AA의 희박한(sparse) 혈장 농도는 약물 조합의 단일 투여 이후 및 모든 암 내 정상(steady) 상태에서 평가될 것이다(암 C에서 용량 수준 2를 제외하며, 이는 정상 상태에서 강도 높은 PK 모니터링을 겪게 될 것이다). 또한, 약물 노출과 안전성, PD 및 임상적 엔드포인트의 상관관계가 탐색적 엔드포인트로 탐색될 수 있다.

[0848] 기준선에서 및 연구 치료에서 각각의 신규 약제의 약동학적 생체마커는 하기를 포함하여 탐색될 것이다: 1) 화합물 A: B 및 T 세포에서 CRBN 기체의 조절; 2) 화합물 1: mTOR 신호전달 경로 생체마커(p4E-BP1, pAKT 및 기타 가능한 것); 3) 화합물 AA: B-세포 수용체 신호전달 경로 생체마커(pBTK, pERK 및 기타 가능한 것).

[0849] **통계적 방법론의 개요.** 통계적 분석은, 필요한 경우 또는 적용가능한 경우, 연구 단계, 치료 암(arm) 및 용량 수준에 의해 수행될 것이다. 모든 분석은 현실적으로 서술될 것이다. 주요 관심의 효능 변수는 종양 반응 및 지속 기간이다. (FDG)-PET 결과를 포함하는 다른 예비적 효능 변수는 카테고리적 변수에 대한 빈도 표 또는 연속적 변수에 대한 서술적 통계를 사용하여 요약될 것이다. 효능 분석은 등록, 치료 및 효능 평가 가능한 집단에 대해 치료된 집단을 1차적으로 고려한 결과로 반복될 것이다. 안전성 데이터의 모든 개요는 연구 약물의 하나 이상의 용량을 투여받은 대상체를 사용하여 수행될 것이다(안전성 집단).

[0850] 모든 생체마커 관련 데이터 제시는, 달리 기재되지 않는 한, 하나 이상의 기준선 및 하나의 연구 진행 평가로 치료된 대상체(생체마커 평가가능한 집단)에 기초될 것이다. 서술적 통계는 치료 암(arm) 및 전체에 의해 연속적 생체마커 엔드 포인트의 기준선 및 기준선으로부터의 변화에 대해 제시될 것이다.

[0851] 용량 단계적 확대 단계 동안, 대략 36 내지 72명의 대상체가 등록될 것이다. 이후, 20명 이하의 대상체가 용량 단계적 확대 단계 동안 선택된 코호트 각각에 등록될 수 있다. 본 연구의 주요 목적은 안전성/내약성 및 MTD/RP2D를 결정하는 것이므로, 각각의 단계에 대한 정확한 샘플 크기는 미리 언급되지 않을 것이다.

[0852] 6.5 화합물 제제

[0853] 본원에 제공된 방법에 유용한 화합물 1의 예시적 제제를 하기 표 4 내지 7에 제시하였다.

표 4

성분	양	
	mg	% w/w
화합물 1	20.0	15.38
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
미세결정질 셀룰로스, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
스테아르산, NF	0.52	0.40
스테아르산마그네슘, NF	1.30	1.00
총합	130.0	100
오파드라이 옐로우(Opadry yellow) 03K12429	5.2	4.0

표 5

성분	양	
	mg	% w/w
화합물 1	5.0	3.80
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
미세결정질 셀룰로스, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
스테아르산, NF	0.52	0.40
스테아르산마그네슘, NF	1.30	1.00
총합	130.0	100
오파드라이 II 핑크(Opadry II pink) 85F94211	5.2	4% 중량 증가

표 6

성분	양			
	mg			% w/w
화합물 1	15.0	20.0	30.0	15.38
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
미세결정질 셀룰로스, NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
스테아르산마그네슘, NF	0.975	1.30	1.95	1.00
총합	97.50	130.0	195.00	100
오파드라이 엘로우 03K12429	3.9			4.0
오파드라이 II 핑크 85F94211		5.2		4.0
오파드라이 핑크 03K140004			7.8	4.0

표 7

성분	양	
	mg	% w/w
화합물 1	45.00	15.38
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
미세결정질 셀룰로스, NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
스테아르산, NF	1.170	0.40
스테아르산마그네슘, NF	2.925	1.00
총합	292.50	100
오파드라이 핑크 03K140004	11.70	4.0

본원에 제공된 방법에 유용한 화합물 2의 예시적 제제를 하기 표 8에 제시하였다.

표 8

예시적인 정제 제제

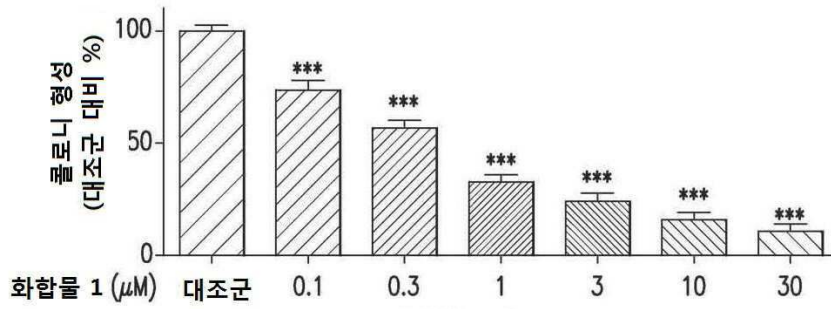
배치#	%w/w(mg)			
	1	2	3	4
성분				
화합물 2 (활성 성분)	10	10	10	10
만니톨 (Mannogem EZ)	적당량(qs)	적당량(qs)	적당량(qs)	적당량(qs)
미세결정질 셀룰로스 (PH112)	25	25	25	25
나트륨 전분 글리콜레이트	3	3	3	3
이산화규소	1	1	1	1
스테아르산	0.5	0.5	0.5	0.5
이나트륨 EDTA			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
스테아르산 마그네슘	0.65	0.65	0.65	0.65
총합	100	100	100	100
색상	노란색	노란색	노란색	노란색

다수의 참고문헌이 인용되었고, 이들 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 개시된 실시양태는 개시된 실시양태의 몇몇 측면의 예시로서 의도된 실시예에 개시된 구체적 실시양태들로 범주가 한정되

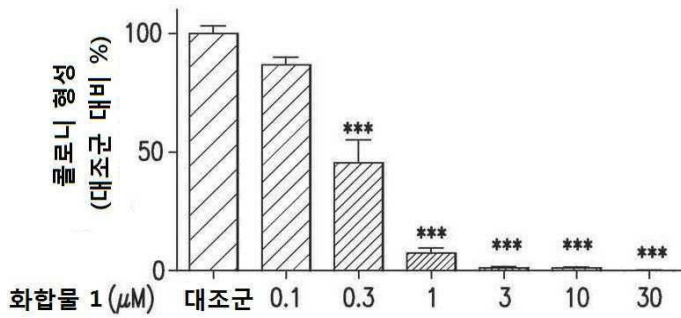
지 않고, 기능적으로 균등한 임의의 실시양태들도 본 개시내용에 포함된다. 사실상, 본원에 도시되고 개시된 실시양태들 외에도, 본원에 개시된 실시양태의 다양한 변형이 당업자에게 명백할 것이고, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

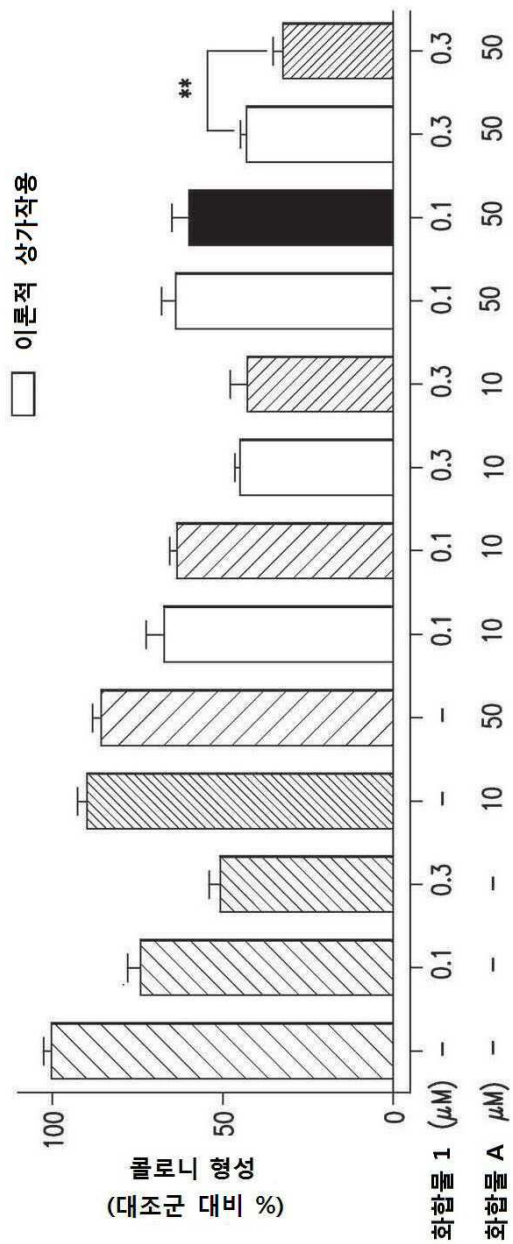
도면1



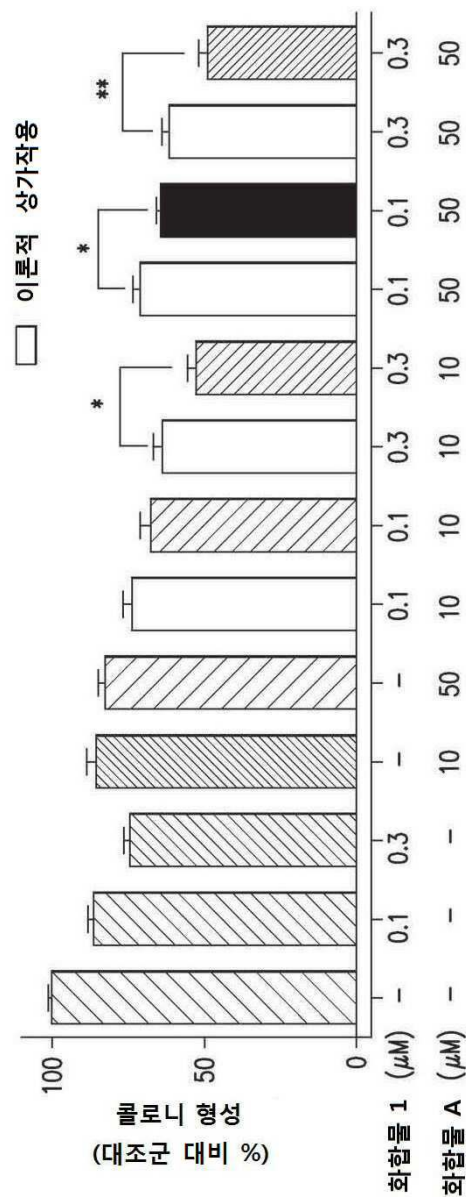
도면2



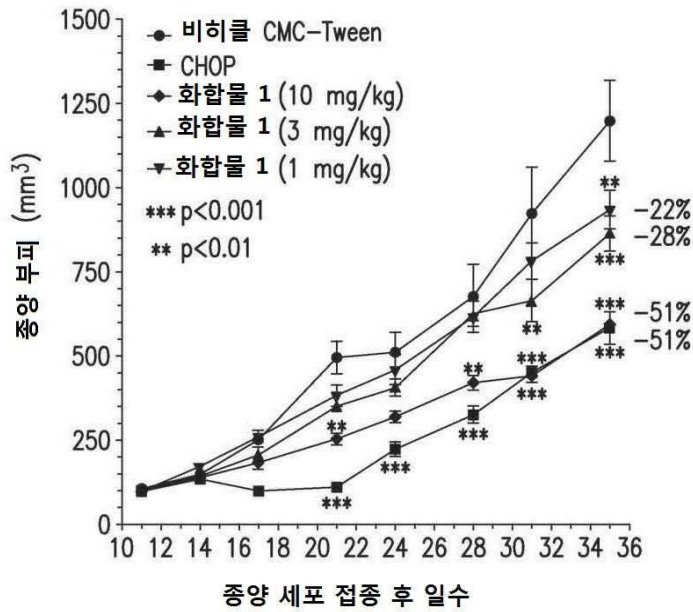
도면3



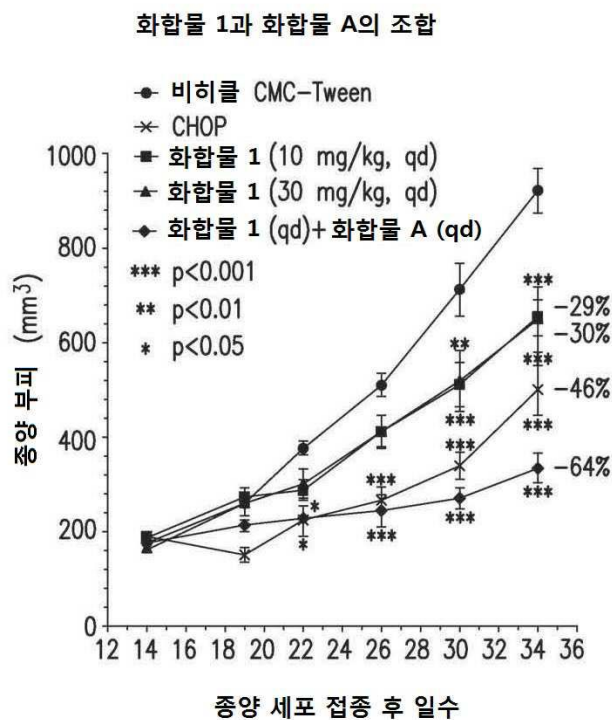
도면4



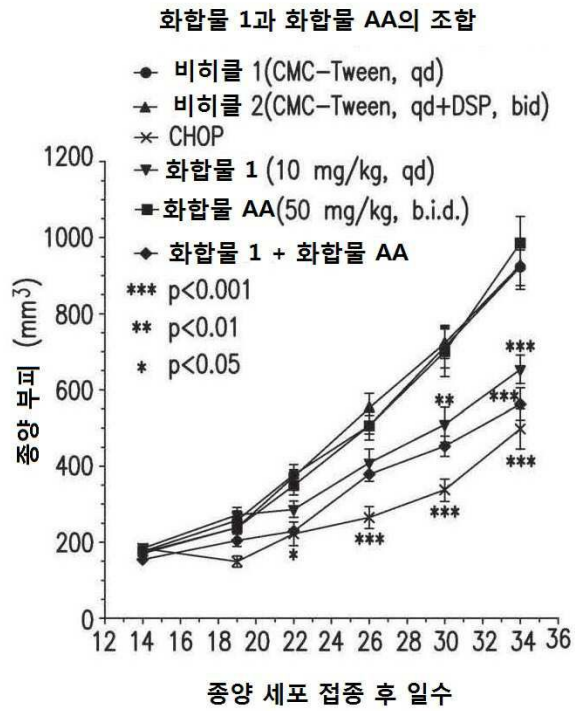
도면5



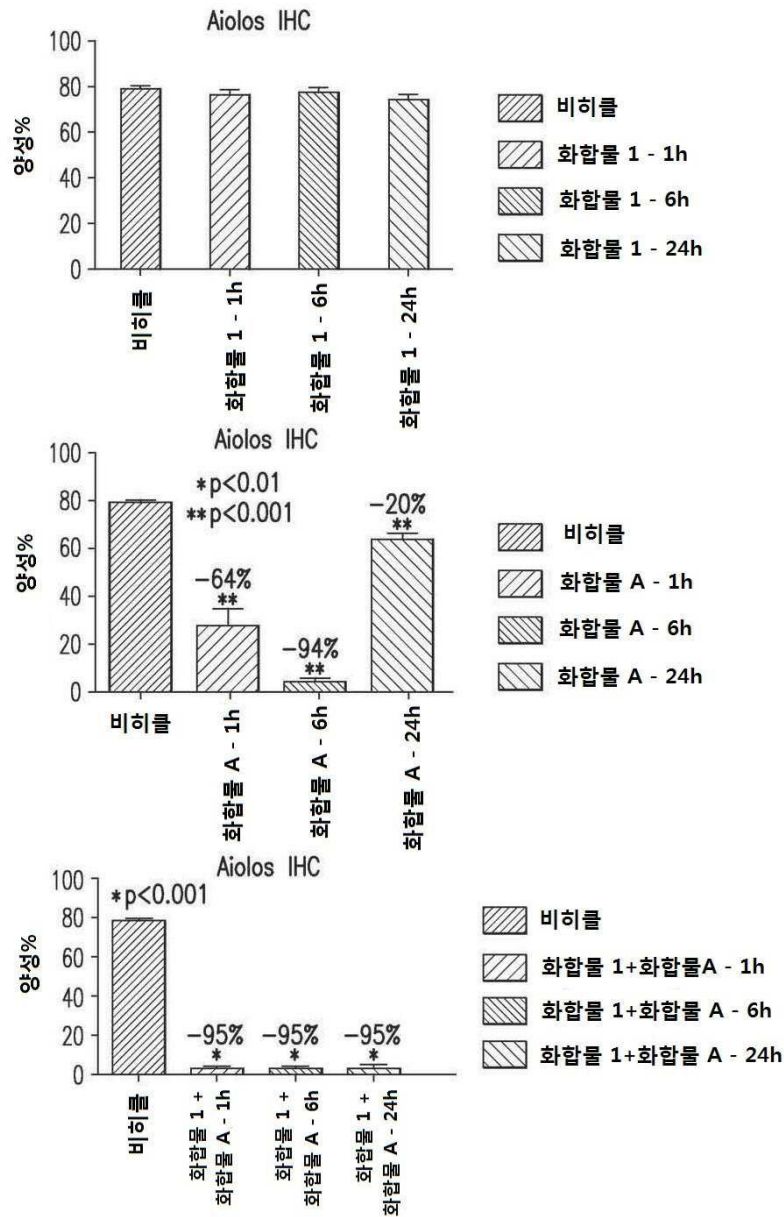
도면6



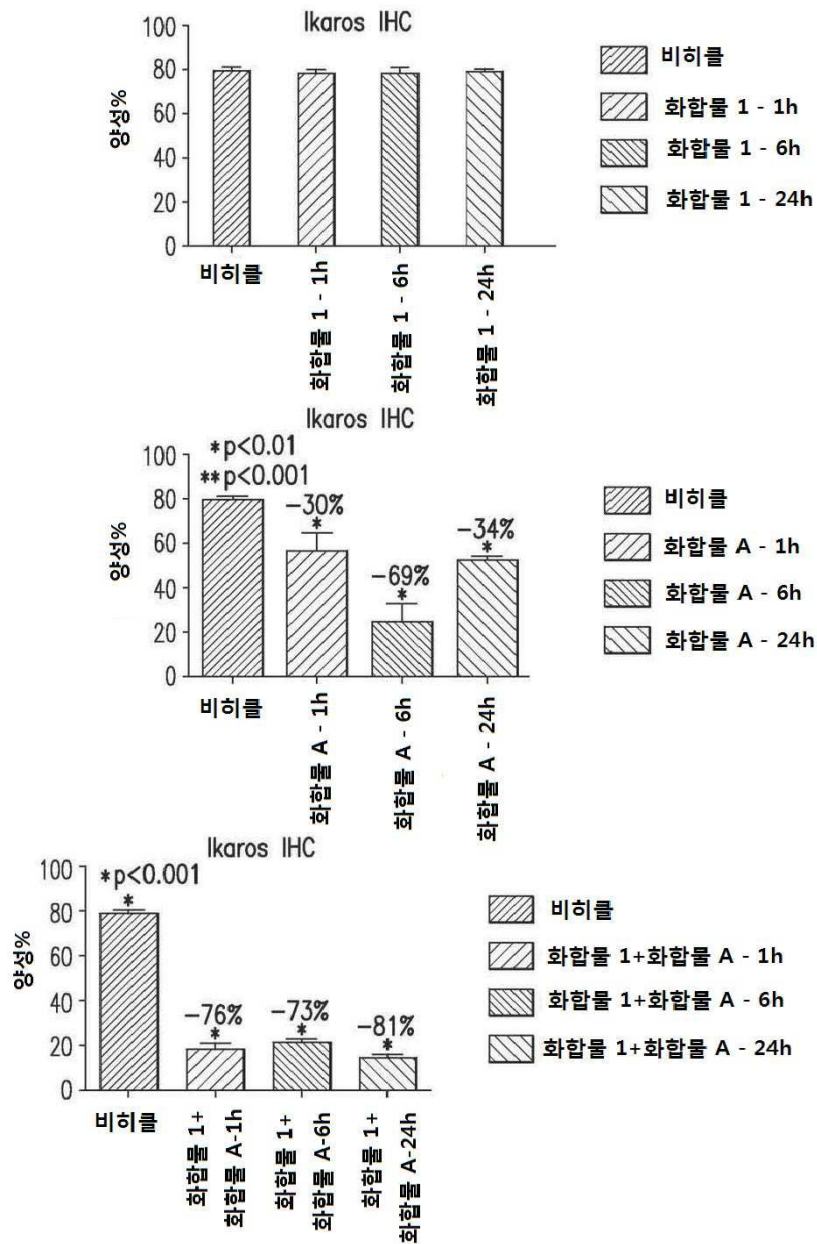
도면7



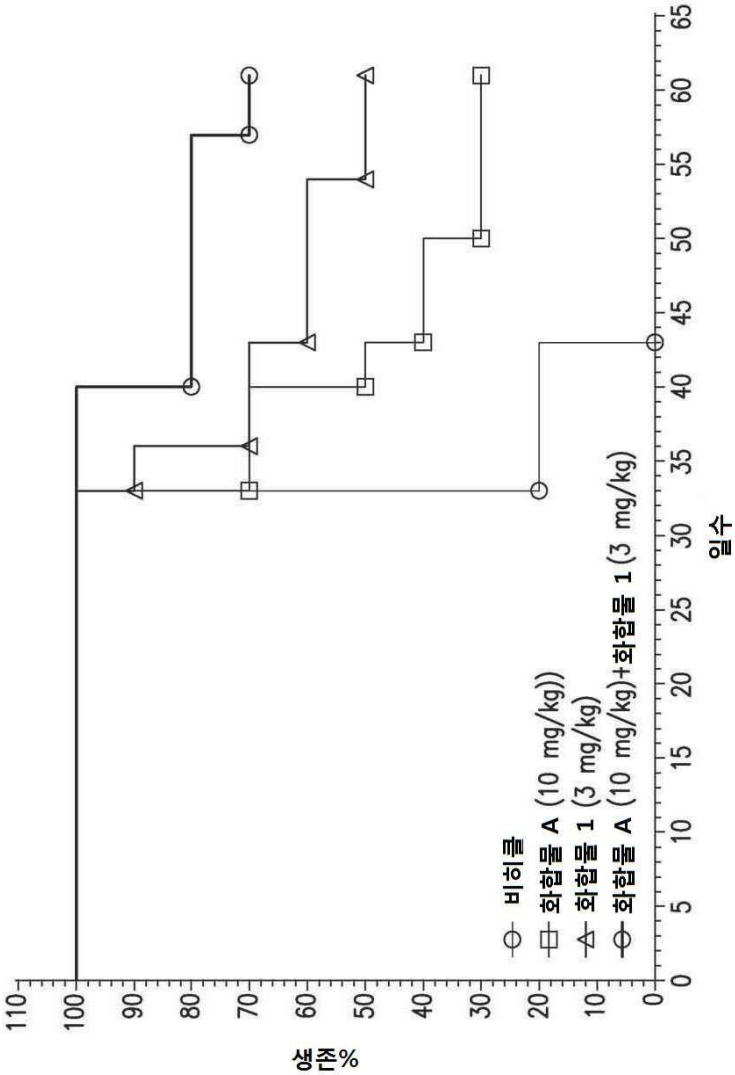
도면8a



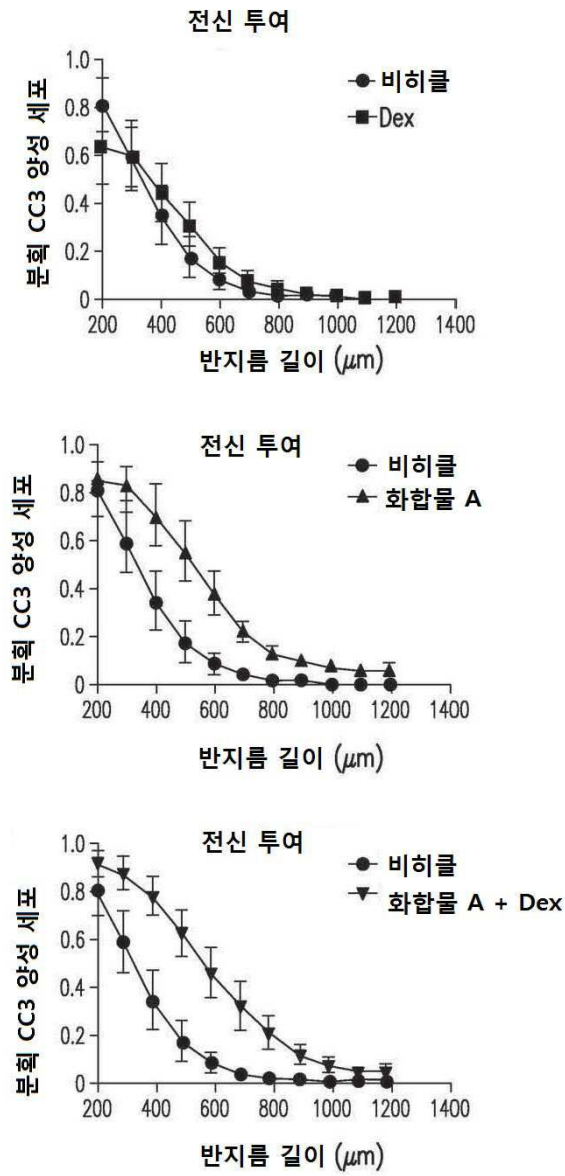
도면8b



도면9



도면10



도면11

