



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0013204
(43) 공개일자 2016년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4725 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7036896

(22) 출원일자(국제) 2014년05월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년12월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/040337

(87) 국제공개번호 WO 2014/194254

국제공개일자 2014년12월04일

(30) 우선권주장

61/829,168 2013년05월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

인피니티 파마슈티칼스, 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02139 캠프릿지 메모리얼 드라이브 780

(72) 발명자

스턴 하워드 엠

미국 매사추세츠주 02468 워번 에블린 로드 50

쿠틉 제프리 엘

미국 매사추세츠주 01760 나틱 오크 힐 로드 9

(74) 대리인

제일특허법인

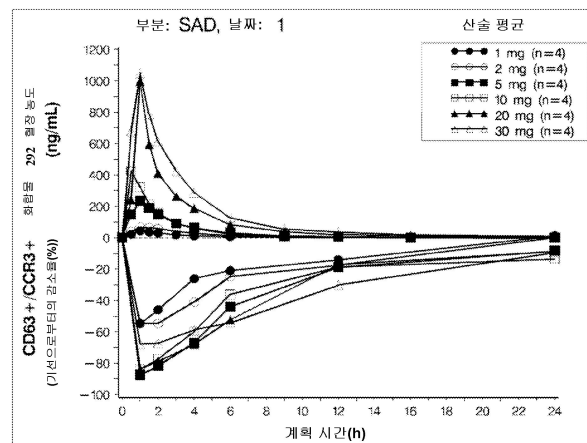
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 PI3 키나아제 동형단백질 조절제를 사용하는 암의 치료

(57) 요약

본 발명은 암 또는 혈액학적 장애의 치료하기 위해 PI3 키나아제 저해제를 포함하는 방법, 키트 및 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 PI3의 하나 이상의 동형 단백질(예를 들어, PBK-8 및/또는 PI3K-y)의 높은 발현 수준을 갖는 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양의 치료 또는 예방을 위한 방법, 조성물 및 키트를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 동형단백질-선택적 PI3K 조절제를 투여하는 것에 관한 방법, 조성물 및 키트가 제공된다.

대표도 - 도1



SAD 부분, 단일 투여 QD

(52) CPC특허분류

A61K 31/52 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 473/34 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/836,088 2013년06월17일 미국(US)
61/863,365 2013년08월07일 미국(US)
61/888,454 2013년10월08일 미국(US)
PCT/US2013/067929 2013년11월01일 미국(US)
61/991,414 2014년05월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

선행 치료를 받은 개체를 식별하는 단계, 및 상기 개체에 치료학적 효과량의 PI3K(포스포이노시티드 3 키나아제) 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 선행 치료에 대해 내성이 생긴 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

선행 치료가 하나 이상의 BTK 저해제, 항-CD20 항체, 프로테아솜 저해제 또는 알킬화제를 사용한 치료인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

선행 치료가 하나 이상의 BTK 저해제를 사용한 치료인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

BTK 저해제가 이브루티닙 또는 AVL-292인, 방법.

청구항 5

제3항에 있어서,

BTK 저해제가 RN-486, GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, ONO-4059, ACP-196, CNX-774 또는 LFM-A13인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항중 어느 한 항에 있어서,

개체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계, 및 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재를 검출하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기

244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 개체를 식별하는 단계; 및

치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 상기 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계

를 포함하는 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 개체의 치료 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계가 하나 이상의 다른 치료제와 조합함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서,

식별하는 단계가 개체로부터의 생물학적 샘플을 수득함, 및 상기 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 검출함을 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

검출함이 중합효소 연쇄 반응(PCR) 또는 하이브리드화를 수행하여 돌연변이중 하나 이상을 검출함을 포함하는, 방법.

청구항 11

(a) 개체로부터 수득된 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계로서, 돌연변이중 하나 이상의 존재가 개체가 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 사용한 치료에 대한 지원자임을 지시하는, 단계; 및

(b) 돌연변이중 하나 이상이 샘플에 존재하는 경우, 상기 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 투여하는 단계

를 포함하는, 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 사용한 치료에 대한 지원자로서 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 것으로 진단받은 개체를 선택하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계가 하나 이상의 다른 치료제와 조합함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항중 어느 한 항에 있어서,
PI3K 조절제가 화합물 292인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제6항, 제8항 내지 제10항, 제12항 및 제13항중 어느 한 항에 있어서,
다른 치료제가 화학치료제 또는 치료용 항체인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,
화학치료제가 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 프로테아솜 저해제, 삼입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라아제 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관형성 저해제 및 항-안드로겐제로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,
치료용 항체가 항-CD37 항체, 항-CD20 항체 및 항-CD52 항체로부터 선택되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,
치료용 항체가 항-CD20 항체인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,
항-CD20 항체가 리톡시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵 또는 오파투무맵인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,
항-CD20 항체가 오비누투주맵인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제6항, 제8항 내지 제10항 및 제12항 내지 제19항중 어느 한 항에 있어서,
PI3K 조절제 대 다른 치료제의 물비가 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제6항, 제8항 내지 제10항 및 제12항 내지 제19항중 어느 한 항에 있어서,
PI3K 조절제가 약 0.1 mg 내지 약 150 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 또는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여되거나; 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 50 mg의 1일 2회 투여량으로 투여되고;

다른 치료제가 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제6항, 제8항 내지 제10항 및 제12항 내지 제19항중 어느 한 항에 있어서,

PI3K 조절제가 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 정상 상태에서의 최대 혈장 농도(C_{maxss})에 도달시키는 양으로 투여되고;

다른 치료제가 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제6항, 제8항 내지 제10항 및 제12항 내지 제19항중 어느 한 항에 있어서,

PI3K 조절제가 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 정상 상태에서의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC_{ss})에 도달시키는 양으로 투여되고;

다른 제제가 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제6항, 제8항 내지 제10항 및 제12항 내지 제19항중 어느 한 항에 있어서,

PI3K 조절제가 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태이고, 다른 치료제가 오비누투주맵인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

화합물 292 대 오비누투주맵의 몰비가 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1인, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서,

화합물 292가 약 0.1 mg 내지 약 150 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 또는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여되거나; 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 25 mg 또는 약 50 mg의 1일 2회 투여량으로 투여되고;

오비누투주맵이 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 1000 mg의 1일 투여

량으로 투여되는, 방법.

청구항 27

제24항에 있어서,

화합물 292가 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되고;

오비누투주맵이 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제10항 및 제12항 내지 제19항중 어느 한 항에 있어서,

화합물 292가 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여되고;

오비누투주맵이 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항중 어느 한 항에 있어서,

암 또는 혈액학적 악성종양이 CLL, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제28항중 어느 한 항에 있어서,

암 또는 혈액학적 악성종양이 소포성 림프종인, 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001]

세포의 활성화는 세포내 사건을 자극하거나 저해하는 외부 신호에 의해 조절될 수 있다. 자극성 또는 저해성 신호가 세포로 및 안으로 전송되어 세포내 반응을 유도하는 과정은 신호 전달로서 지칭된다. 지난 수 십년에 걸쳐, 일련의 신호 전달 사건은 자세히 설명되었고 다양한 생물학적 반응에서 중심 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 신호 전달 경로의 다양한 성분에서의 결손은 다수의 형태의 암, 염증성 질병, 대사성 질병, 혈관 및 신경 질환을 비롯한 막대한 수의 질병의 이유가 되는 것으로 밝혀졌다(문헌[Gaestel et al. Current Medicinal Chemistry (2007) 14:2214-2234]).

[0002]

키나아제(kinase)는 중요한 신호발생 분자의 한 부류를 나타낸다. 키나아제는 일반적으로 단백질 키나아제 및 지질 키나아제로 분류될 수 있고, 특정 키나아제는 2중 특이성을 나타낸다. 단백질 키나아제는 다른 단백질을 인산화시키고/시키거나 그 자체를 인산화(즉, 자가인산화)시키는 효소이다. 단백질 키나아제는 일반적으로 그들의 기질 사용에 기초하여 3가지 주요 군으로 분류될 수 있다: 티로신 잔기(예를 들어, erb2, PDGF 수용체, EGF 수용체, VEGF 수용체, src, abl) 상의 기질을 주로 인산화시키는 티로신 키나아제, 세린 및/또는 트레오닌 잔기(예를 들어, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) 상의 기질을 주로 인산화시키는 세린/트레오닌 키나

아제, 및 티로신, 세린 및/또는 트레오닌 잔기 상의 기질을 인산화시키는 2중-특이성 키나아제.

- [0003] 지질 키나아제는 지질의 인산화에 촉매작용 하는 효소이다. 이들 효소, 및 생성된 인산화된 지질 및 지질-유래된 생물학적으로 활성인 유기 분자는, 세포 증식, 이동, 접착 및 분화를 비롯한 많은 상이한 생리학적 과정에서 일정 역할을 담당한다. 특정 지질 키나아제는 막 회합되고 이들은 세포 막내에 함유되거나 세포 막과 회합된 지질의 인산화에 촉매작용한다. 이러한 효소의 예로는 포스포이노시티드 키나아제(예를 들어, PI3-키나아제, PI4-키나아제), 다이아실글리세롤 키나아제 및 스핑고신(sphingosine) 키나아제가 포함된다.
- [0004] 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K) 신호발생 경로는 인간 암에서 가장 고도로 돌연변이된 시스템중 하나이다. 또한, PI3K 신호발생은 인간에서 많은 다른 질병에서 핵심 인자이다. PI3K 신호발생은 알레르기성 접촉 피부염, 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 장 질환, 만성 폐색성 폐 질환, 건선, 다발성 경화증, 천식, 당뇨병 합병증에 관련된 질병 및 심혈관계의 염증성 합병증, 예컨대 급성 관상동맥 증후군을 비롯한 많은 질환 상태에 관여된다.
- [0005] PI3K는 포스파티딜이노시톨 또는 포스포이노시티드 상의 3'-OH 기를 인산화시키는 세포내 지질 키나아제의 독특하고 보존적인 계열의 구성원이다. PI3K 계열은 뚜렷한 기질 특이성, 발현 패턴 및 조절 방식을 갖는 15개의 키나아제를 포함한다. 부류 I PI3K(p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ)는 전형적으로 티로신 키나아제 또는 G-단백질 커플링된 수용체에 의해 활성화되어 PIP3를 생성하고, 이는 하류 효과기, 예컨대 Akt/PDK1 경로, mTOR, Tec 계열 키나아제 및 Rho 계열 GTP아제에서의 효과기와 결합한다. 부류 II 및 III PI3K는 PI(3)P 및 PI(3,4)P2의 합성을 통해 세포내 수송에서 주요 역할을 한다. PI3K는 세포 성장을 제어하거나(mTORC1) 또는 게놈성 통합을 모니터링하는(ATM, ATR, DNA-PK 및 hSmg-1) 단백질 키나아제이다.
- [0006] 부류 I PI3K의 4가지 포유동물 동형단백질이 존재한다: PI3K- α , β , δ (부류 Ia PI3K) 및 PI3K- γ (부류 Ib PI3K). 이들 효소는 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트라이포스페이트(PIP3)의 생산에 촉매작용하여, 세포의 생존, 분화 및 기능에 중요한 하류 효과기 경로의 활성화를 유도한다. PI3K- α 및 PI3K- β 는 폭넓게 발현되고 세포 표면 수용체로부터 신호발생의 중요한 매개체이다. PI3K- α 는 암에서 돌연변이된 가장 자주 발견되는 동형단백질이고, 인슐린 신호발생 및 글루코스 항상성에서 일정 역할을 갖는다(문헌[Knight et al. Cell (2006) 125(4):733-47]; [Vanhaesebroeck et al. Current Topic Microbiol. Immunol. (2010) 347:1-19]). PI3K- β 는 포스파타아제 및 텐신 동족체(PTEN: phosphatase and tensin homolog)가 결실된 암에서 활성화된다. 동형단백질 둘다는 암에 대한 개발에 있어서 소분자 치료법의 표적이다.
- [0007] PI3K- δ 및 - γ 는 우선적으로 백혈구에서 발현되고, 백혈구 기능에 있어서 중요하다. 또한, 이들 동형단백질은 염증 및 자가면역 질환 및 혈액학적 악성종양의 진행 및 유지에 기여한다(문헌[Vanhaesebroeck et al. Current Topic Microbiol. Immunol. (2010) 347:1-19]; [Clayton et al. J Exp Med. (2002) 196(6):753-63]; [Fung-Leung Cell Signal. (2011) 23(4):603-8]; [Okkenhaug et al. Science (2002) 297(5583):1031-34]). PI3K- δ 는 PI3K 조절 소단위체(p85)의 Sarc 상동성 2(SH2) 도메인과의 상호작용을 통해, 또는 RAS와의 직접적인 상호작용을 통해 세포 수용체(예를 들어, 수용체 티로신 키나아제)에 의해 활성화된다.
- [0008] PI3K- γ 는 G-단백질 커플링된 수용체(GPCR)와 회합되고, GPCR에 반응하여 매우 신속한 PIP3의 유도를 책임지며, 다른 수용체의 하류 RAS에 의해 활성화될 수 있다. PI3K에 의해 생산된 PIP3은 효소(예를 들어, PDK-1 및 AKT/PKB)를 함유한 플렉스트린 상동성(PH: pleckstrin homology) 도메인과의 상호작용을 통해 하류 효과기 경로를 활성화시킨다.
- [0009] PI3K- δ 및 - γ 동형단백질 둘다는 백혈구 생물학의 많은 관점에서 중요한 것으로 제시되었다. 효소중 하나 또는 둘다의 중심적 조절 역할은 B 세포(문헌[Vanhaesebroeck et al. Current Topic Microbiol. Immunol. (2010) 347:1-19]; [Clayton et al. J Exp Med. (2002) 196(6):753-63]; [Fung-Leung Cell Signal. (2011) 23(4):603-8]; [Al-Alwan et al. J Immunol. (2007) 178(4):2328-35]; [Bilancio et al. Blood (2006) 107(2):642-50]; [Dil et al. Mol Immunol. (2009) 46(10):1970-78]; [Durand et al. J Immunol. (2009) 183(9):5673-84]; [Srinivasan et al. Cell (2009) 139(3):573-86]; [Zhang et al. J. Allergy & Clin. Immunol. (2008) 122(4):811-9.e2]), T 세포(문헌[Vanhaesebroeck et al. Current Topic Microbiol. Immunol. (2010) 347:1-19]; [Garcon et al. Blood (2008) 111(3):1464-71]; [Haylock-Jacobs et al. J Autoimmun. (2011) 36(3-4):278-87]; [Jarmin et al. J. Clin. Invest. (2008) 118(3):1154-64]; [Ji et al. Blood (2007) 110(8):2940-47]; [Liu et al. J Immunol. (2010) 184(6):3098-105]; [Okkenhaug et al. J. Immunol. (2006) 177(8):5122-28]; [Reif et al. J. Immunol. (2004) 173(4):2236-40]; [Soond et al. Blood (2010) 115(11):2203-13]; [Webb et al. J. Immunol. (2005) 175(5):2783-87]), 호중구(문헌[Schmid et al. Cancer

Cell (2011) 19(6):715-27]), 대식세포/단핵세포(문헌[Schmid et al. Cancer Cell (2011) 19(6):715-27]; [Konrad et al. J. Biol. Chem. (2008) 283(48):33296-303]; [Marwick et al. Am J Respir Crit Care Med. (2009) 179(7):542-48]; [Randis et al. Eur J Immunol. (2008) 38(5):1215-24]), 비만 세포(문헌[Ali et al. Nature (2004) 431(7011):1007-11]; [Kim et al. Trends Immunol. (2008) 29(10):493-501]; [Lee et al. FASEB J. (2006) 20(3):455-65]), 및 NK 세포(문헌[Guo et al. J Exp Med. (2008) 205(10):2419-35]; [Kim et al. Blood (2007) 110(9):3202-08]; [Saudemont et al. Proc Natl Acad Sci U S A. (2009) 106(14):5795-800]; [Tassi et al. Immunity. (2007) 27(2):214-27])에서 입증되었다.

[0010] PI3K- δ 및 γ 둘다는 자가면역 질환 및 혈액학적 악성종양의 진행 및 지속에 중요한 것으로 여겨진다.

[0011] 암, 예컨대 혈액학적 악성종양의 개선된 치료법에 대한 상당한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0012] PI3K의 하나 이상의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ)의 높은 발현 수준을 갖는 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 동형단백질-선택적 PI3K 조절제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질, 예를 들어, PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 의 활성을 선택적으로 감소시키거나 저해하는 본원에 제공된 화합물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 함께, 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양을 앓는 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 것과 관련된다.

[0013] 하나의 실시태양에서, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 특정 유형의 암 또는 질환, 예컨대, 특정 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대, 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 이러한 특정 유형의 또는 특정 하위 유형의 암 또는 혈액학적 악성종양은 하나 이상의 PI3K- δ 또는 PI3K- γ 또는 이의 조합물을 비롯한 PI3K 동형단백질을 높게 발현한다. 하나의 실시태양에서, 특정 유형의 또는 특정 하위 유형의 암 또는 혈액학적 악성종양은 PI3K- δ 또는 PI3K- γ , 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다를 높게 발현한다.

[0014] 하나의 실시태양에서, 방법, 조성물 및 키트는, 본원에 제공된 바이오마커(biomarker)를 사용하는 치료를 위해 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 선택(예를 들어, 본원에 제공된 바이오마커를 사용하여 결정될 경우 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 특정 유형의, 또는 하위 유형의 암 또는 혈액학적 악성종양을 선택)하는 단계를 포함하거나 이에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, 방법, 조성물 및 키트는 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 앓는 개체에 특정 유형의, 또는 하위 유형의 질환에서 높게 발현되는 PI3K 동형단백질을 선택적으로 조절하는(예를 들어 선택적으로 저해하는) PI3K 조절제를 투여하는 단계를 포함하거나 이에 관한 것이다.

[0015] 구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- γ 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 및 PI3K- γ 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- γ 및 PI3K- α 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- γ 및 PI3K- β 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 및 PI3K- α 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서,

PI3K- δ 및 PI3K- β 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PIK- δ , PI3K- γ 및 PI3K- α 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PIK- δ , PI3K- γ 및 PI3K- β 의 발현 수준이 높은 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다.

[0016]

하나의 실시태양에서, 특별한 환자 또는 환자의 군이 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는, 암 또는 질환, 예컨대, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 동형단백질로는 하나 이상의 PI3K- δ , PI3K- γ 또는 이의 조합물이 포함된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군은 PI3K- δ 또는 PI3K- γ , 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 높은 발현을 갖는다.

[0017]

하나의 실시태양에서, 방법, 조성물 및 키트는 본원에 제공된 바이오마커를 사용하여, 치료를 위해 암 또는 질환을 앓는 환자 또는 환자의 군을 선택(예를 들어, 본원에 제공된 바이오마커를 사용하여 결정할 경우 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 환자 또는 환자의 군을 선택)하는 단계를 포함하거나 이에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, 방법, 조성물 및 키트는 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 환자 또는 환자의 군에게, 환자에서 높게 발현되는 PI3K 동형단백질을 선택적으로 조절하는(예를 들어, 선택적으로 저해하는) PI3K 조절제를 투여하는 단계를 포함하거나 이에 관한 것이다.

[0018]

구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- γ 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 및 PI3K- γ 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- γ 및 PI3K- α 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- γ 및 PI3K- β 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 및 PI3K- α 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PI3K- δ 및 PI3K- β 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PIK- δ , PI3K- γ 및 PI3K- α 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, PIK- δ , PI3K- γ 및 PI3K- β 의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다.

[0019]

특정 실시태양에서, 암 또는 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양), 또는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 특별한 PI3K 동형단백질의 단백질, 또는 특별한 PI3K 동형단백질의 DNA, 또는 특별한 PI3K 동형단백질의 RNA의 발현 수준은, 예를 들면 본원에 제공된 방법 또는 당분야에 공지된 방법을 사용하여 검출함으로써 결정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 암 또는 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양), 또는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 발현 수준은, 본원에 제공된 바이오마커(예를 들어, 특히, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨(cytokine) 바이오마커, 케모킨(chemokine) 바이오마커, 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커)를 측정함으로써 결정될 수 있다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양), 또는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 발현 수준은, 당분야에 공지된 정보에 기초하거나, 암 또는 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양)에 대한 선행 연구, 또는 환자 또는 환자의 군의 이전 시험에 기초하여 결정될 수 있다.

[0020]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 활성을 선택적으로 감소시키는 화합물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합

으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K의 하나 이상의 동형단백질에 대해 선택적이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)는 다른 PI3K 동형단백질에 비해 PI3K- δ 에 대해 선택적이고; PI3K- γ 에 대해 선택적이고; PI3K- δ 및 PI3K- γ 에 대해 선택적이고; PI3K- γ 및 PI3K- α 에 대해 선택적이고; PI3K- γ 및 PI3K- β 에 대해 선택적이고; PI3K- δ 및 PI3K- α 에 대해 선택적이고; PI3K- δ 및 PI3K- β 에 대해 선택적이고; PI3K- δ , PI3K- γ 및 PI3K- α 에 대해 선택적이고; 또는 PI3K- δ , PI3K- γ 및 PI3K- β 에 대해 선택적이다. 하나의 실시태양에서, PI3K의 또다른 동형단백질에 비해 높은 PI3K의 하나의 동형단백질에 대한 PI3K 조절제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)의 선택성은 약 2-배, 약 5-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 100-배, 약 200-배, 약 300-배, 약 400-배, 약 500-배, 약 1000-배, 약 2000-배, 약 5000-배, 약 10000-배 또는 약 10000-배 초과이다. 하나의 실시태양에서, PI3K의 또다른 동형단백질에 비해 높은 PI3K의 하나의 동형단백질에 대한 본원에 제공된 화합물의 선택성은 약 2-배 초과, 약 5-배 초과, 약 10-배 초과, 약 20-배 초과, 약 30-배 초과, 약 40-배 초과, 약 50-배 초과, 약 100-배 초과, 약 200-배 초과, 약 300-배 초과, 약 400-배 초과, 약 500-배 초과, 약 1000-배 초과, 약 2000-배 초과, 약 5000-배 초과 또는 약 10000-배 초과이다.

[0021] 특정 실시태양에서, 다른 PI3K 동형단백질에 비해 높은 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대한 PI3K 조절제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)의 선택성은 PI3K 동형단백질(예를 들어, PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ)에 대한 PI3K 조절제의 활성을, 예를 들면, 본원에 제공된 방법 또는 당분야에 공지된 방법에 의해 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0022] 하나의 실시태양에서, 선행 치료를 받은 개체를 식별하는 단계, 및 상기 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 선행 치료에 대해 내성이 생긴 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다.

[0023] 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 BTK 저해제, 항-CD20 항체, 프로테아솜 저해제 또는 알킬화제를 사용한 치료이다. 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 BTK 저해제를 사용한 치료이다.

[0024] 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙(ibrutinib)(1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온) 또는 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시페톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-(1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이에틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224, ONO-4059, ACP-196, CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤린아미드) 또는 LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이하이드로피리딘-3-하이드록시-2-부텐아미드)이다.

[0025] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 개체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계, 및 상기 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재를 검출하는 단계를 추가로 포함한다.

[0026] 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 프로테아솜 저해제를 사용한 치료이다. 하나의 실시태양에서, 프로테아솜 저해제는 보르테오미딘이다. 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 알킬화제를 사용한 치료이다. 하나의 실시태양에서, 알킬화제는 질소 머스타드이다. 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 항-CD20 항체를 사용한 치료이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오비누투주맵

(obinutuzumab), 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵(ibritumomab), ¹¹¹I 이브리투모맵 또는 오파투무맵(ofatumumab)이다.

- [0027] 하나의 실시태양에서, BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 개체를 식별하는 단계; 및
- [0028] 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계
- [0029] 를 포함하는 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 개체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0030] 또다른 실시태양에서, 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여 단계는 하나 이상의 다른 치료제와 조합함을 추가로 포함한다.
- [0031] 하나의 실시태양에서, 식별 단계는 개체로부터 생물학적 샘플을 수득함, 및 상기 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 검출함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 검출 단계는 중합효소 연쇄 반응(PCR) 또는 하이브리드화를 수행하여 돌연변이중 하나 이상을 검출함을 포함한다.
- [0032] 하나의 실시태양에서, (a) 개체로부터 수득된 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계로서, 돌연변이중 하나 이상의 존재가 개체가 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 사용한 치료를 위한 지원자임을 지시하는, 단계; 및
- [0033] (b) 돌연변이중 하나 이상이 샘플에 존재하는 경우, 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 개체에 투여하는 단계
- [0034] 를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 것으로 진단받은 개체를 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 사용한 치료를 위한 지원자로서 선택하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0035] 하나의 실시태양에서, 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계는 하나 이상의 다른 치료제와 조합함을 추가로 포함한다.
- [0036] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 화합물 292이다. 또다른 실시태양에서, PI3K 조절제는 CAL-101(GS-1101, 이텔라리십, (S)-2-(1-(9H-푸린-6-일아미노)프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온)이다.
- [0037] 하나의 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제 또는 치료용 항체이다. 하나의 실시태양에서, 화학치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 프로테아솜 저해제, 삼입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라아제 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관형성 저해제 및 항-안드로겐제로

부터 선택된다.

- [0038] 하나의 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD37 항체, 항-CD20 항체 및 항-CD52 항체로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD20 항체이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리톡시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵 또는 오파투무맵이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다.
- [0039] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제 대 다른 치료제의 몰비는 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 또는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여되거나; 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 50 mg의 1일 2회 투여량으로 투여되고;
- [0040] 다른 치료제는 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0041] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 약 250 mg 내지 약 350 mg의 1일 투여량으로 투여되고;
- [0042] 오비누투주맵은 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0043] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 정상 상태에서의 최대 혈장 농도(C_{maxss})에 도달시키는 양으로 투여되고;
- [0044] 다른 치료제는 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss}에 도달시키는 양으로 투여된다.
- [0045] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 정상 상태에서의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC_{ss})에 도달시키는 양으로 투여되고;
- [0046] 다른 치료제는 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.
- [0047] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태이고, 다른 치료제는 오비누투주맵이다.
- [0048] 또다른 실시태양에서, PI3K 조절제는 CAL-101 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태이고, 다른 치료제는 오비누투주맵이다.
- [0049] 하나의 실시태양에서, 화합물 292 대 오비누투주맵의 몰비는 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약

25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18: 1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 25:1 내지 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 20:1 내지 약 5:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 20:1 내지 약 10:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1 또는 약 15:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 16:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 17:1이다.

[0050]

하나의 실시태양에서, CAL-101 대 오비누투주맵의 물비는 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18: 1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 150:1 내지 약 50:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 150:1 내지 약 75:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 125:1 내지 약 75:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 110:1 내지 약 90:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 물비는 약 100:1이다.

[0051]

하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 또는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여되거나; 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 25 mg 또는 약 50 mg의 1일 2회 투여량으로 투여되고; 오비누투주맵은 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

[0052]

하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 15 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg 또는 약 40 mg 내지 약 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 15 mg 내지 약 30 mg 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 25 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

[0053]

하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 약 250 mg 내지 약 350 mg의 1일 투여량으로 투여되고;

[0054]

오비누투주맵은 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 약 250 mg 내지 약 350 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 300 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 10 mg 내지 약 250 mg, 약 75 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg 또는 약 125 mg 내지 약 1750 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 150 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

[0055]

하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되고;

[0056]

오비누투주맵은 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800

ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0057]

하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 1500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 1500 ng/mL 내지 약 1200 ng/mL, 약 1500 ng/mL 내지 약 1300 ng/mL 또는 약 1500 ng/mL 내지 약 1400 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 1487 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 700 ng/mL 이상, 1000 ng/mL 이상, 1200 ng/mL 이상, 1400 ng/mL 이상, 1450 ng/mL 이상 또는 1480 ng/mL 이상이다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 850 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 741 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 200 ng/mL 이상, 500 ng/mL 이상, 600 ng/mL 이상, 700 ng/mL 이상, 720 ng/mL 이상 또는 740 ng/mL 이상이다.

[0058]

하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되고; 오비누투주맵은 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0059]

하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL, 1500 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 2000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 1000 ng/mL 이상, 1500 ng/mL 이상, 1750 ng/mL 이상, 2000 ng/mL 이상, 2100 ng/mL 이상, 2150 ng/mL 이상, 2175 ng/mL 이상 또는 2200 ng/mL이다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 850 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 741 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 200 ng/mL 이상, 500 ng/mL 이상, 600 ng/mL 이상, 700 ng/mL 이상, 720 ng/mL 이상 또는 740 ng/mL 이상이다.

[0060]

하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여되고; 오비누투주맵은 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0061]

하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr 또는 약 8000 ng/mL*hr 내지 약 8500 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 8787 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 4044 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0062]

하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여되고; 오비누투주맵은 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000

ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0063] 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 8000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 7500 ng/mL*hr 또는 약 6500 ng/mL*hr 내지 약 7500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 7000 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 4044 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0064] 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL, 발덴스트룀 마크로글로불린혈증(WM: Waldenstrom macroglobulinemia), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 소포성 림프종이다.

[0065] 하나의 실시태양에서, (1) 암 또는 질환에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준을 결정하는 단계; (2) 치료될 암 또는 질환에서의 PI3K 동형단백질의 발현 수준에 기초하여 치료제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대해 특별한 선택성 프로파일을 갖는 PI3K 조절제)를 선택하는 단계; 및 (3) 치료제를 암 또는 질환을 앓는 환자에게 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 발현 수준이 높은 특정 암 또는 질환, 예컨대, 혈액학적 악성종양(예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 PI3K 동형단백질의 단백질, DNA 및/또는 RNA의 발현 수준을 결정하거나; 또는 본원에 제공된 하나 이상의 바이오마커(예를 들어, 특히, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커)를 측정함으로써 측정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 암 또는 질환에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 당분야에 공지된 정보 또는 암 또는 질환에 대한 선행 연구에서 수득된 정보에 기초하여 결정될 수 있다.

[0066] 특정 암 또는 질병, 예를 들어, 혈액학적 악성종양(예를 들어, 특정 유형의, 또는 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양)은 환자 집단 사이에서 PI3K 동형단백질 발현에 있어서 이종성을 나타낼 수 있다. 하나의 실시태양에서, (1) 암 또는 질환을 앓는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준을 결정하는 단계; (2) 치료제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대해 특별한 선택성 프로파일을 갖는 PI3K 조절제)를 치료될 환자에서의 PI3K 동형단백질의 발현 수준에 기초하여 선택하는 단계; 및 (3) 치료제를 환자에게 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 특정 암 또는 질병, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 환자 또는 환자의 군에서 PI3K 동형단백질의 단백질, DNA 및/또는 RNA의 발현 수준을 결정함으로써; 또는 환자 또는 환자의 군에서 본원에 제공된 하나 이상의 바이오마커(예를 들어, 특히, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커, 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커)를 측정함으로써 측정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 당분야에 공지된 정보, 또는 환자 또는 환자의 군에 대한 선행 연구에서 수득된 정보에 기초하여 결정될 수 있다.

[0067] 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K-δ에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K-γ에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K-δ 및 PI3K-γ에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를

들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K- γ 및 PI3K- α 에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K- γ 및 PI3K- β 에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K- δ 및 PI3K- α 에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K- δ 및 PI3K- β 에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K- δ , PI3K- γ 및 PI3K- α 에 대해 선택적이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 PI3K- δ , PI3K- γ 및 PI3K- β 에 대해 선택적이다.

[0068]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트는 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여함에 관한 것으로; 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대해 선택적이고 (예를 들어, PI3K- δ 선택적, PI3K- γ 선택적 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 선택적); 치료될 개체는 특별한 PI3K 동형단백질의 높은 발현 수준(예를 들어, PI3K- δ 의 높은 발현, PI3K- γ 의 높은 발현, 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 높은 발현)을 갖는다. 특별한 이론에 제한되지 않지만, 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트는 감소된 부작용 및/또는 개선된 효능을 제공할 수 있다. 이와 같이, 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제의 투여와 연관된 부작용이 감소된, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 발현 수준이 높은 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양, 또는 특정 유형의 또는 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대 특정 유형의 또는 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0069]

하나의 실시태양에서, PI3K의 다른 동형단백질(예를 들어, PI3K- α 또는 PI3K- β)에 대한 저해제의 투여와 연관된 부작용이 감소된, 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양, 또는 특정 유형의 또는 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대 특정 유형의 또는 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 PI3K- γ 선택적 저해제에 의해 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양, 또는 특정 유형의 또는 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대 특정 유형의 또는 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 PI3K- γ 선택적 저해제에 의해, PI3K- γ 비-선택적인 또는 덜 선택적인 저해제(예를 들어, PI3K 전체 저해제(예를 들어, PI3K- α , β , γ , δ))에 비해 더 낮은(예를 들어, 약 10% 만큼, 약 20% 만큼, 약 30% 만큼, 약 40% 만큼, 약 50% 만큼, 약 60% 만큼, 약 70% 만큼 또는 약 80% 만큼) 투여량으로 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0070]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트는 하나 이상의 제2 활성제, 예를 들어, 하나 이상의 암 치료제와 함께 투여함에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트에 사용될 수 있는 제2 활성제로는, 제한되지 않지만, BTK 저해제, 예컨대 이브루티닙, RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일]아미노}-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224(함미 파마슈티컬즈(Hammi Pharmaceuticals)), ONO-4059(오노 파마슈티컬즈 컴퍼니 리미티드(Ono Pharmaceuticals Co., LTD)), CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤리딘아미드), LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이브로모페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드) 및 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)(CC-292로도 지칭될 수 있음); HDAC 저해제, 예컨대, 벨리노스태트(belinostat), 보리노스태트(vorinostat), 파노비노스태트(panobinostat) 또는 로미덱신(romidepsin); mTOR 저해제, 예컨대, 에베롤리무

스(everolimus)(RAD 001); 프로테아솜(proteasome) 저해제, 예컨대, 보르테조미(bortezomib) 또는 카르필조미(carfilzomib); JAK 저해제 또는 JAK/STAT 저해제, 예컨대, 토파시티닙(Tofacitinib), INCB 16562 또는 AZD 1480; BCL-2 저해제, 예컨대, ABT-737, ABT-263 또는 나피토클락스(Navitoclax); MEK 저해제, 예컨대, AZD8330 또는 ARRY-424704; 엽산길항제, 예컨대, 프랄라트렉세이트(pralatrexate); 파르네실(farnesyl) 전달효소 저해제, 예컨대, 티피파르닙(tipifarnib); 항체 또는 생물 제제, 예컨대, 오비누투주맵(obinutuzumab)(GA101), 알렘투주맵(alemtuzumab), 리톡시맵(rituximab), 오파투주맵(ofatumumab) 또는 브렌톡시맵 베도틴(brentuximab vedotin)(SGN-035); 항체-약물 컨주게이트(conjugate), 예컨대, 이노투주맵 오조가미신(inotuzumab ozogamicin) 또는 브렌톡시맵 베도틴; 세포독성제(cytotoxic agent), 예컨대, 벤다무스틴(bendamustine), 겐시타빈(gemcitabine), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 사이클로포스파미드, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 안트라사이클린(anthracycline)[예를 들어, 다우노루비신(daunorubicin) 또는 다우노마이신(daunomycin), 독소루비신(doxorubicin) 또는 액티노마이신(actinomycin) 또는 닥티노마이신(dactinomycin)], 블레오마이신(bleomycin), 클로파라빈(clofarabine), 넬라라빈(nelarabine), 클라드리빈(cladribine), 아스파라기나제(asparaginase), 메토트렉세이트(methotrexate) 또는 프랄라트렉세이트; 또는 다른 항암제 또는 화학 치료제, 예컨대, 플루다라빈(fludarabine), 이브루티닙(ibrutinib), 포스타마티닙(fostamatinib), 레날리도미드(lenalidomide), 탈리도미드(thalidomide), 리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손(prednisone) 또는 R-CHOP[리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 또는 하이드록시 다우노마이신, 빈크리스틴 또는 온코빈(Oncovin), 프레드니손]중 하나 이상이 포함된다. 제2 활성제의 추가의 실시태양은 본원의 다른 곳에 제공된다.

[0071]

특별한 이론에 의해 제한되지 않지만, 하나의 실시태양에서, 치료되거나 예방되는 암 또는 질환, 예컨대 혈액 질병 또는 혈액학적 악성종양은, 하나 이상의 PI3K 동형단백질(예를 들어, PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ , PI3K- γ 또는 이의 조합물)의 높은 발현 수준을 갖는다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 암 또는 질환으로는 혈액 질병 또는 혈액학적 악성종양, 예컨대 제한되지 않지만, 특히, 골수성 질병, 림프성 질병, 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD), 비만 세포 질병, 및 골수종(예를 들어, 다발성 골수종)이 포함된다. 하나의 실시태양에서, 혈액 질병 또는 혈액학적 악성종양으로는, 제한되지 않지만, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), T-세포 ALL(T-ALL), B-세포 ALL(B-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수발생성 백혈병(CML), 모세포 단계(blast phase) CML, 소 림프구성 림프종(SLL), CLL/SLL, 호지킨(Hodgkin) 림프종(HL), 비-호지킨 림프종(NHL), B-세포 NHL, T-세포 NHL, 무통성(무통성) NHL(iNHL), 확산 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL: mantle cell lymphoid), 공격성 B-세포 NHL, B-세포 림프종(BCL), 립터 증후군(RS: Richter's syndrome), T-세포 림프종(TCL), 말초 T-세포 림프종(PTCL), 피부의 T-세포 림프종(CTCL), 변형된 균상 식육종, 시자리 증후군(Sezary syndrome), 미분화 대-세포 림프종(ALCL: anaplastic large-cell lymphoid), 소포성 림프종(FL: follicular lymphoid), 발렌스트룀 마크로글로불린혈증(WM), 혈장림프구성 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 다발성 골수종(MM), 아밀로이드증(amyloidosis), MPD, 특발성 혈소판증가증(ET: essential thrombocytosis), 골수섬유증(MF: myelofibrosis), 진성 적혈구증가증(PV: polycythemia vera), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), 골수이형성 증후군(MDS), 고-위험 MDS 및 저-위험 MDS가 포함된다. 하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양은 재발된다. 하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양은 난치성이다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 소아 환자(유아 환자 포함)에서 발생된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 성인 환자에서 발생된다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트에 의해 치료되거나 예방되는 암 또는 질환의 추가의 실시태양은 본원의 다른 곳에 기재된다.

[0072]

하나의 실시태양에서, 치료되거나 예방되는 암 또는 질환, 예컨대 혈액 질병 또는 혈액학적 악성종양은 PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 의 높은 발현 수준을 갖고, 이로써, 제한되지 않지만, CLL, CLL/SLL, 모세포 단계 CLL, CML, DLBCL, MCL, B-ALL, T-ALL, 다발성 골수종, B-세포 림프종, CTCL(예를 들어, 균상 식육종 또는 시자리 증후군), AML, 버킷 림프종, 소포성 림프종(FL), 호지킨 림프종, ALCL 또는 MDS가 포함된다.

[0073]

하나의 실시태양에서, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체에서 암 또는 혈액학적 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양을 경감시키는(예를 들어, 암 또는 혈액학적 질환과 연관된 하나 이상의 증후를 감소시킴으로써), 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트에 사용하기 위한, 단일 제제로서의 또는 하나 이상의 추가의 치료법과 조합된 PI3K 조절제가 본원에 제공된다. 경감될 수 있는 암 또는 혈액학적 질환의 증후로는 당분야에 공지된 바와 같고/같거나 본원에 개시된 바와 같은 암 또는 혈액학적 질환의 증후중 임의의 하나 또는 이들의 조합이 포함된다. 암 또는 혈액학적 질환의 동물 모델에서 암 또는 혈액학적 질환을 경감시키는데 있어서의 PI3K 조절제의 효과를 평

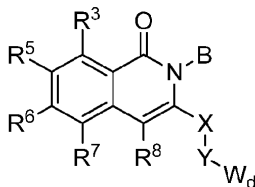
가하기 위한 실험적 조건은 본원에 제공되거나 당분야에 공지되어 있다.

[0074] 하나의 실시태양에서, 생물학적 샘플을 PI3K 조절제, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체)와, 암 또는 혈액학적 질환과 연관된 증후를 감소시키기에 충분한 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 암 또는 혈액학적 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양과 연관된 증후를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0075] 하나의 실시태양에서, 효과량의 PI3K 조절제, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

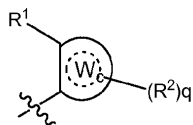
[0076] 하나의 실시태양에서, 화합물은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체이다:

[0077] [화학식 I]



[0078]

[0079] [화학식 II]



[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] W_d 는 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0083] B는 알킬 또는 상기 화학식 II의 잔기이고;

[0084] W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고, q는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0085] X는 부재하거나 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, z는 정수 1이고;

[0086] Y는 부재하거나 $-N(R^9)-$ 이고;

[0087] R^1 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노 또는 니트로이고;

[0088] R^2 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미노, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

[0089] R^3 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

[0090] R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

[0091] R^9 는 각 경우 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

[0092] 몇몇 실시태양에서, X 및 Y 둘다가 존재할 경우 Y는 -NH-이다.

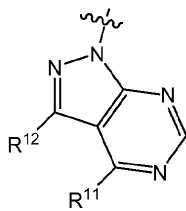
[0093] 몇몇 실시태양에서, X는 부재하거나 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, z는 독립적으로 정수 1, 2, 3 또는 4이고; Y는 부재하거나, -O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^9)-$, $-C(=O)-(CHR^9)_z-$, $-C(=O)-$, $-N(R^9)(C=O)-$, $-N(R^9)(C=O)NH-$ 또는 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 이다.

[0094] 몇몇 실시태양에서, -X-는 $-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_3)-$ 이다.

[0095] 몇몇 실시태양에서, -X-Y-는 $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-NH-$ 또는 $-CH(CH_3)-NH-$ 이다.

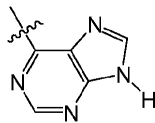
[0096] 몇몇 실시태양에서, W_d 는 하기 화학식 III(a)의 피라졸로피리미딘, 또는 하기 화학식 III(b), 화학식 III(c) 또는 화학식 III(d)의 푸린이다:

[0097] [화학식 III(a)]



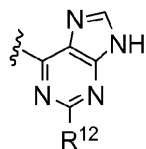
[0098]

[0099] [화학식 III(b)]



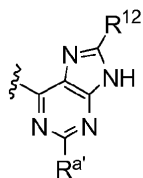
[0100]

[0101] [화학식 III(c)]



[0102]

[0103] [화학식 III(d)]

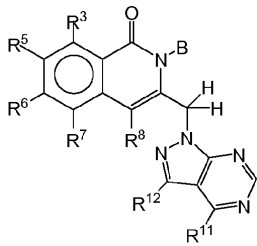


[0104]

[0105] 상기 식에서, 화학식 III(d)의 $R^{a'}$ 는 수소, 할로, 포스페이트, 우레아, 카보네이트, 아미노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고; 화학식 III(a)의 R^{11} 은 H, 알킬, 할로, 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 알콕시이고; 화학식 III(a), 화학식 III(c) 또는 화학식 III(d)의 R^{12} 는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, W_d 는 화학식 III(a)의 피라졸로피리미딘이고, 여기서 R^{11} 은 H, 알킬, 할로, 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 알콕시이고, R^{12} 는 시아노, 아미노, 카복시산 또는 아미도이다.

[0106] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IV의 구조를 갖는다:

[0107] [화학식 IV]



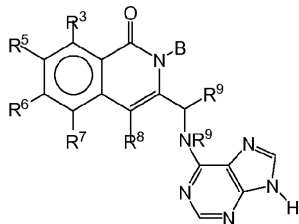
[0108]

[0109] 상기 식에서, R¹¹은 H, 알킬, 할로, 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 알콕시이고, R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 구조를 갖고, 여기서 R¹¹은 H, 알킬, 할로, 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 알콕시이고, R¹²는 시아노, 아미노, 카복시산 또는 아미도이다.

[0110] 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R¹²는 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R¹²는 시아노, 아미노, 카복시산, 아미도, 일환식 헤테로아릴 또는 이환식 헤테로아릴이다.

[0111] 화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기 화학식 V의 구조를 갖는다:

[0112] [화학식 V]

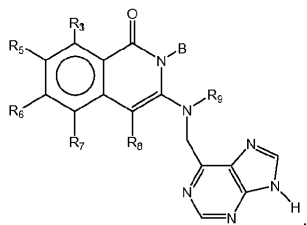


[0113]

[0114] 몇몇 실시태양에서, -NR⁹-는 -N(CH₂CH₃)CH₂- 또는 -N(CH₃)CH₂-이다.

[0115] 화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기 화학식 VI의 구조를 갖는다:

[0116] [화학식 VI]

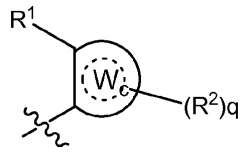


[0117]

[0118] 몇몇 실시태양에서, R³은 -H, -CH₃, -Cl 또는 -F이고, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소이다.

[0119] 몇몇 실시태양에서, B는 하기 화학식 II의 잔기이다;

[0120] [화학식 II]

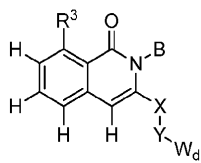


[0121]

[0122] 상기 식에서, W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고, q 는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0123] 하나의 실시태양에서, PI3 키나아제 조절제는 하기 화학식 I-1의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0124] [화학식 I-1]



[0125]

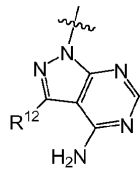
[0126] 상기 식에서,

[0127] B는 화학식 II의 잔기이고;

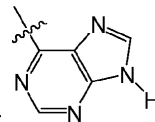
[0128] 이때 B에서 W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고, q 는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0129] X는 부재하거나 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, z 는 정수 1이고;

[0130] Y는 부재하거나 $-N(R^9)-$ 이고;



[0131] Y가 부재할 때, W_d 는 이거나, Y가 존재할 때, W_d 는 :



이고;

[0132] R^1 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노 또는 니트로이고;

[0133] R^2 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미노, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

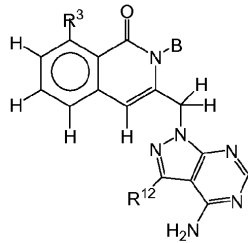
[0134] R^3 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

[0135] R^9 는 각 경우 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0136] R^{12} 는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0137] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 IV-A의 구조를 갖는다:

[0138] [화학식 IV-A]

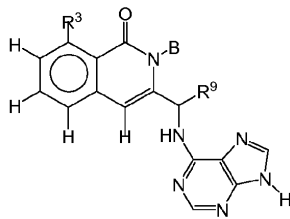


[0139]

[0140] 몇몇 실시태양에서, R¹²는 치환된 벤족사졸이다.

[0141] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 V-A의 구조를 갖는다:

[0142] [화학식 V-A]

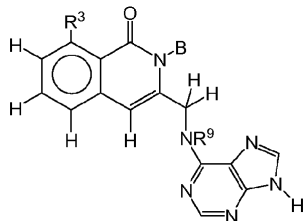


[0143]

[0144] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 화학식 IV-A 또는 화학식 V-A의 구조를 갖는다.

[0145] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 V-B의 구조를 갖는다:

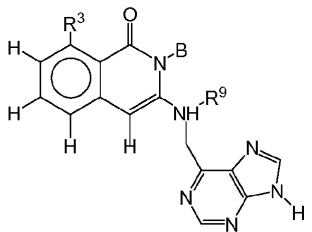
[0146] [화학식 V-B]



[0147]

[0148] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 VI-A의 구조를 갖는다:

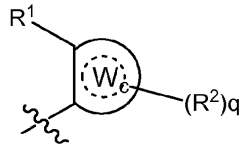
[0149] [화학식 VI-A]



[0150]

[0151] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 B가 하기 화학식 II의 잔기인 화합물이다:

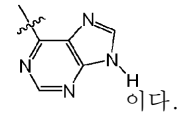
[0152] [화학식 II]



[0153]

[0154] 상기 식에서, W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; q 는 정수 0 또는 1이고; R^1 은 수소, 알킬 또는 할로이고; R^2 는 알킬 또는 할로이고; R^3 은 수소, 알킬 또는 할로이다. 몇몇 실시태양에서, X 및 Y 둘다가 존재할 경우, Y 는 $-NH-$ 이다. 다른 실시태양에서, R^3 은 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이다. 다른 실시태양에서, R^3 은 메틸 또는 클로로이다.

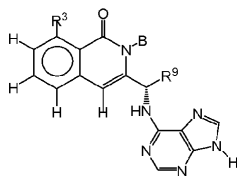
[0155] 몇몇 실시태양에서, X 는 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, 여기서 R^9 는 메틸이고 z 는 1이고; W_d 는



[0156] 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물의 몇몇 실시태양에서, 화합물은 대부분 (S)-입체화학적 배좌로 존재한다.

[0157] 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물의 몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기 화학식 V-A2의 구조를 갖는다:

[0158] [화학식 V-A2]

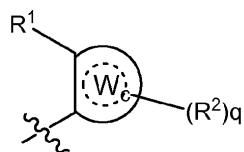


[0159]

[0160] 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 일환식 헤테로아릴, 이환식 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다.

[0161] 몇몇 실시태양에서, B 는 하기 화학식 II의 잔기이다:

[0162] [화학식 II]



[0163]

[0164] 상기 식에서, W_c 는 아릴 또는 사이클로알킬이다.

[0165] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 292의 다형체 형태 C이다.

[0166] 몇몇 실시태양에서, 화합물은 부류 I PI3K의 활성을 저해하거나 감소시킨다. 특정 실시태양에서, 부류 I PI3K는 p110 α , p110 β , p110 γ 또는 p110 δ 이다.

[0167] 몇몇 실시태양에서, 화합물은 PI3 키나아제- α , PI3 키나아제- β , PI3 키나아제- γ 및 PI3 키나아제- δ 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 부류 I PI3K 동형단백질을 저해한다.

[0168] 몇몇 실시태양에서, 화합물은 다른 부류 I PI3 키나아제 동형단백질에 비하여 부류 I PI3 키나아제- δ 동형단백질을 선택적으로 저해한다. 몇몇 실시태양에서, 화합물은 다른 부류 I PI3 키나아제 동형단백질에 비하여 부류 I PI3 키나아제- γ 동형단백질을 선택적으로 저해한다. 몇몇 실시태양에서, 화합물은 다른 부류 I PI3 키나아제 동형단백질에 비하여 부류 I PI3 키나아제- δ 및 PI3 키나아제- γ 동형단백질을 선택적으로 저해한다.

- [0169] 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물이 사용되고, 여기서 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제 및, 제한되지 않지만 화학식 I, I-1 및 IV 내지 XVIII(특히, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI 및 VI-A 포함)을 포함하는 본원에 제공된 임의의 화학식의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 조성물은 액체, 고체, 반-고체, 겔 또는 에어로졸 형태이다.
- [0170] 몇몇 실시태양에서, 둘 이상의 PI3K 조절제(예를 들어, 본원에 기재된 둘 이상의 PI3K 조절제)는 조합되어 투여된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 동시에 투여된다. 또다른 실시태양에서 조절제는 순차적으로 투여된다. 예를 들면, 화합물 292 및 제2 PI3K 조절제의 조합은 동시적으로나 순차적으로 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 제2 PI3K 조절제가 먼저 투여되고, 중첩 기간이 존재하거나 존재하지 않고, 화합물 292의 투여가 수반된다. 또다른 실시태양에서, 화합물 292가 먼저 투여되고, 중첩 기간이 존재하거나 존재하지 않고, 제2 PI3K 조절제의 투여가 수반된다.
- [0171] 다른 실시태양에서, PI3K 조절제(예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 PI3K 조절제)는 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대 본원에 기재된 암 치료제와 조합되어 투여된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제 및 제2 제제는 동시에 투여된다. 또다른 실시태양에서 PI3K 조절제 및 제2 제제는 순차적으로 투여된다. 예를 들면, 화합물 292 및 제2 제제의 조합은 동시적으로나 순차적으로 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 제2 제제가 먼저 투여되고, 중첩 기간이 존재하거나 존재하지 않고, 화합물 292의 투여가 수반된다. 또다른 실시태양에서, 화합물 292가 먼저 투여되고, 중첩 기간이 존재하거나 존재하지 않고, 제2 제제의 투여가 수반된다.
- [0172] 하나의 실시태양에서, 치료되는 개체는 포유동물, 예를 들어, 영장류, 전형적으로 인간(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 또는 혈액학적 질병, 예컨대 혈액학적 악성종양을 앓거나 앓을 위험이 있는 환자)이다. 몇몇 실시태양에서, 치료받는 개체는 PI3 키나아제 저해가 요구된다(예를 들어, 상승된 PI3K 수준을 보이거나 PI3K 경로의 또다른 성분에서의 변화를 보이는 것으로 평가되는 경우). 하나의 실시태양에서, 개체는 이전에 다른 치료(예를 들어, 암에 대한 치료 또는 혈액학적 질병에 대한 치료)를 받았다.
- [0173] 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다.
- [0174] 특정 실시태양에서, PI3K 조절제는 조성물, 예를 들어, 약학 조성물로 존재하거나 투여된다.
- [0175] 본원에 기재된 PI3K 조절제는 개체 전신으로(예를 들어, 경구적으로, 비경구적으로, 피하로, 정맥내로, 직장내로, 근육내로, 복강내로, 비강내로, 경피적으로 또는 흡인 또는 방광내 주입으로) 투여될 수 있다. 전형적으로, PI3K 조절제는 경구적으로 투여된다.
- [0176] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 표 4에 개시된 바와 같은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구적으로 투여될 수 있다. 또한, 다른 투여 경로가 본원에 제공된다.
- [0177] 본원에 제공된 방법 및 조성물은 임의적으로 다른 치료법(예를 들어, 하나 이상의 제제, 수술 절차 또는 방사선 절차)과 조합되어 사용될 수 있다. 하나 이상의 PI3K 조절제 및 하나 이상의 다른 제제 또는 치료법의 임의의 조합이 사용될 수 있다. PI3K 조절제 및 다른 치료법은 치료 이전에, 치료와 동시에, 치료 후에, 또는 질환이 차도를 보이는 도중에 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 제2 제제는 PI3K 조절제와 동시적으로나 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0178] 하나의 실시태양에서, 본원에 기재된 암 또는 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양)을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 바이오마커(예를 들어, 진단용 바이오마커, 예측용 바이오마커 또는 예후용 바이오마커)가 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커로는, 제한되지 않지만 표적 바이오마커, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커가 포함된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 유형의 암 또는 질환 또는 특별한 환자 또는 환자의 군을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 면역조직화학(IHC: immunohistochemistry)과 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 RNA(예를 들어, mRNA)[예를 들어, mRNA의 제자리 하이브리드화(ISH: in situ hybridization)]와 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 DNA의 유전적 변화, 예컨대 체세포 돌연변이, 복사물 수 변화, 예컨대 증폭 또는 감소, 및 염색체 전좌, 뿐만 아니라 후성유전학적 변화, 예컨대 메틸화 및 히스톤 변형과 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 발현을 조절하는 마이크로-RNA(miRNA)와 관

련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 단백질/단백질 변형의 측정과 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 비-단백질 마커의 측정, 예컨대, 대사체학(metabolomics)과 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 ELISA, 웨스턴 블롯(western blot) 또는 질량 분광분석에 의해 측정된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 혈청 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 혈액 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 골수 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 담(sputum) 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 뇨 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 혈청, 혈액, 골수, 담 또는 뇨를 비롯한 바이오-매트릭스(bio-matrix)와 관련된다.

- [0179] 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 표적 바이오마커, 예컨대, 하나 이상의 특별한 PI3K 동형 단백질의 단백질 및/또는 RNA 발현을 결정하는 바이오마커; 예를 들어, PI3K- α 발현, PI3K- β 발현, PI3K- δ 발현 또는 PI3K- γ 발현 또는 이의 조합에 대한 바이오마커이다. 다른 실시태양에서, 바이오마커는 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 DNA 변화(예를 들어, 돌연변이, 복사물 수 변화 또는 후성유전학적 변형)일 수 있다.
- [0180] 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 신호발생 경로 바이오마커, 예컨대, PTEN 경로 바이오마커 및/또는 신호발생 경로 활성화의 바이오마커, 예컨대 pAKT, pS6 및/또는 pPRAS40(예를 들어, IHC 바이오마커, DNA 변화 바이오마커, DNA 결실 바이오마커 또는 DNA 돌연변이 바이오마커)이다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 하나 이상의 표적, 예컨대, IGH7, KRAS, NRAS, A20, CARD11, CD79B, TP53, CARD11, MYD88, GNA13, MEF2B, TNFRSF14, MLL2, BTG1, EZH2, NOTCH1, JAK1, JAK2, PTEN, FBW7, PHF6, IDH1, IDH2, TET2, FLT3, KIT, NPM1, CEBPA, DNMT3A, BAALC, RUNX1, ASXL1, IRF8, POU2F2, WIF1, ARID1A, MEF2B, TNFAIP3, PIK3R1, MTOR, PIK3CA, PI3K δ 및/또는 PI3K γ 의 돌연변이를 평가하기 위한 돌연변이 바이오마커, 예컨대, 단백질 돌연변이 바이오마커 또는 유전자 돌연변이 바이오마커이다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 하나 이상의 표적의 발현 또는 경로의 상향조절 또는 하향조절을 평가하기 위한 발현 바이오마커, 예컨대, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 예컨대, RAS 또는 PI3K 경로 활성화를 평가하기 위한 pERK IHC 바이오마커 또는 pERK 발현 바이오마커이다.
- [0181] 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 사이토킨 바이오마커(예를 들어, 혈청 사이토킨 바이오마커 또는 본원에 제공된 다른 사이토킨 바이오마커)이다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 케모킨 바이오마커(예를 들어, 혈청 케모킨 바이오마커 또는 본원에 제공된 다른 케모킨 바이오마커)이다.
- [0182] 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 암(예를 들어, 특별한 암 세포주, 특별한 암 세포 유형, 특별한 세포 주기 프로파일)에 대한 바이오마커이다.
- [0183] 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는, 예를 들어, PI3K δ 및/또는 PI3K γ 경로 활성화에 대한 예측용 바이오마커로서, 또는 본원에 기재된 치료에 대한 반응에 대한 예측용 바이오마커로서, 환자 또는 환자의 군의 유전자 발현 프로파일링에 관계된다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는, 예를 들어, PI3K δ 및/또는 PI3K γ 발현 또는 활성화(예를 들어, 산화적 인산화(Ox Phos), B-세포 수용체/증식(BCR), DLBCL의 숙주 반응(HR) 하위유형, GCB 또는 ABC에서의 분화적 발현 또는 활성화)에 대한 예측용 바이오마커로서의 유전자 발현 분류자와 관계된다.
- [0184] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 개체를, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은, 암 또는 혈액학적 질병의 하나 이상의 징후 또는 증후 또는 생물학적 병존에 대해 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 예를 들어, 본원에 개시된 바이오마커를 개체에서 평가한다. 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 이들 생물학적 병존 또는 바이오마커는 특별한 치료법에 대한 개체의 반응의 개선된 경향과 상관된다. 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 이들 생물학적 병존 또는 바이오마커는 특별한 치료법에 대한 개체의 감소된 부작용과 상관된다.
- [0185] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은, 암 또는 혈액학적 질병의 하나 이상의 징후 또는 증후 또는 생물학적 병존, 예를 들어, 본원에 기재된 바이오마커의 수준의 변화(예를 들어 증가 또는 감소)에 대해 개체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 이들 생물학적 병존 또는 바이오마커는 암 또는 혈액학적 질병과 연관된 하나 이상의 임상적 증후에서의 감소와 상관된다. 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 이들 생물학적 병존 또는 바이오마커는 특별한 치료법에 대한 개체의 반응의 개선된 경향과 상관된다. 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 이들 생물학적 병존 또는 바이오마커는 특별한 치료법에 대한 개체의 감소된 부작용과 상관된다.
- [0186] 몇몇 실시태양에서, 생물학적 병존 또는 바이오마커의 정규화 또는 변화(예를 들어, 상승된 수준에서의 감소 또

는 감소된 수준에서의 증가)는 치료학적 효능을 지시하고/하거나 임상적 증후의 개선을 예측한다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 생물학적 병존 또는 바이오마커에서의 변화(예를 들어, 치료학적 효능을 지시할 수 있는 생물학적 병존 또는 바이오마커의 증가 또는 감소)에 대해 모니터링된다.

[0187] 하나의 실시태양에서, 개체는 하나 이상의 하기 기간에서 평가되거나 모니터링될 수 있다: 치료 시작 이전; 치료 도중; 또는 치료의 하나 이상의 요소가 투여된 이후. 평가 및 모니터링은 동일한 PI3K 조절제에 의한 추가의 치료가 단독으로 또는 다른 제제와 조합으로 필요한지, 또는 추가의 제제에 의한 추가의 치료가 필요한지, 또는 동일한 PI3K 조절제의 조정된 투여 섭생이 필요한지를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0188] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 개체로부터의 핵산 또는 단백질을 분석하는 단계, 예를 들어, 개체의 유전자형을 분석하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, PI3K 단백질, 또는 PI3K 단백질을 암호화하는 핵산 및/또는 PI3K 신호발생 경로의 상류 또는 하류 성분이 분석된다. 핵산 또는 단백질은 본원에 개시되거나 당분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 임의의 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액, 뇨, 순환 세포, 조직 생검 또는 골수 생검)에서 검출될 수 있다. 예를 들면, PI3K 단백질은 PI3K에 대한 항체의 표지화된 형태를 전신 투여한 후 영상촬영하여 검출될 수 있다.

[0189] 분석은, 대안의 치료, 예를 들어, 특별한 투여량, 전달 방식, 전달 시간, 보조 치료법의 포함, 예를 들어, 제2 제제와 조합된 투여의 적합성을 평가하거나 이들 사이에서 선택하기 위해, 또는 일반적으로 개체의 가능한 약물 반응 표현형 또는 유전형을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 핵산 또는 단백질은 임의의 치료 단계에서 분석될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 핵산 또는 단백질은 적어도 PI3K 조절제 및/또는 제제의 투여 이전에 분석될 수 있고, 이에 의해 개체의 예방학적 또는 치료학적 치료를 위해 PI3K 조절제의 적절한 투여량 및 치료 섭생(예를 들어, 치료 마다의 양 또는 치료 빈도)을 결정할 수 있다.

[0190] 특정 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 PI3K 조절제를 환자에게 투여하기 이전 또는 이후에 환자에서 변경된 PI3K 수준을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. PI3K 수준은 임의의 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈액, 뇨, 순환 세포 또는 조직 생검에서 평가될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 수준은 PI3K에 대한 항체의 표지화된 형태를 전신 투여한 후 영상촬영하여 평가된다.

[0191] 또다른 실시태양에서, 하나 이상의 PI3K 조절제, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 PI3K 조절제, 및 하나 이상의 제제(예를 들어, 본원에 개시된 제2 활성제)를 포함하는 조성물, 예를 들어, 약학 조성물이 본원에 제공된다. 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0192] 또다른 실시태양에서, PI3K 조절제를 단독으로 또는 본원에 기재된 바와 같이, 암 또는 질병, 예컨대 혈액학적 악성종양의 치료를 위한 본원에 기재된 제2 제제 또는 치료 양상과 조합으로 사용하기 위한 조성물, 또는 이러한 조절제의 용도가 본원에 제공된다.

[0193] 또다른 실시태양에서, PI3K 조절제를 단독으로 또는 본원에 기재된 바와 같이, 암 또는 질병, 예컨대 혈액학적 악성종양의 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 추가의 제제 및 설명서와 조합으로 포함하는 치료 키트가 본원에 제공된다.

[0194] 본원에 언급된 모든 출판물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별적 출판물, 특허 및 특허 출원이 참고로 인용되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시되는 바와 같이, 참고로 이들 전체가 동일한 정도로 본원에 인용되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0195] 도 1은 인간에서 화합물 292의 단일 투여량을 투여한 후, 시간에 따른 호염구 활성화에 대한 투여 전으로부터의 평균 감소율% 및 평균 약물 혈장 농도의 PK/PD 상관관계를 도시한다.

도 2는 인간에서 화합물 292의 다중 투여량을 투여한 후, 시간에 따른 호염구 활성화에 대한 투여 전으로부터의 평균 감소율(%) 및 평균 약물 혈장 농도의 PK/PD 상관관계를 도시한다.

도 3은 인간에서 약력학적 반응 대 화합물 292의 농도를 도시한다.

도 4는 인간에서 화합물 292의 투여 후 시간에 대한 정상 상태(C2D1) 혈장 농도를 도시한다.

도 5는 화합물 292의 CLL/SLL 세포에서 AKT 인산화를 도시한다.

도 6은 인간에서 화합물 292의 투여 후 종양 크기의 변화를 도시한다.

- 도 7은 CLL/SLL 환자에서 화합물 292의 임상적 활성의 신속한 개시를 도시한다.
- 도 8은 T-세포 림프종 환자에서의 화합물 292의 임상적 활성을 도시한다.
- 도 9는 T-세포 림프종 환자에서의 화합물 292의 임상적 활성을 도시한다.
- 도 10은 말초 T-세포 림프종(PTCL) 및 피부의 T-세포 림프종을 앓는 환자에서 측정가능한 질환에 있어서의 변화율(%)을 도시한다.
- 도 11은 공격성 NHL(aNHL), 호지킨의 림프종 및 맨틀 세포 림프종(MCL)을 앓는 환자에서 측정가능한 질환에 있어서의 변화율(%)을 도시한다.
- 도 12는 무통성 NHL(iNHL)을 앓는 환자에서 측정가능한 질환에 있어서의 변화율(%)을 도시한다. iNHL 환자는 소포성 림프종, 발덴스트림 마크로글로불린혈증(혈장림프구성 림프종) 및 변연부 림프종(MZL: marginal zone lymphoma)을 앓는 환자를 포함한다.
- 도 13은 개체에 의한 연구 개월 및 화합물 292로 치료되는 환자에 대한 진단을 도시한다.
- 도 14는 화합물 292가 LPS로 자극된 회식된 전혈로부터의 TNF- α 및 IL-10 생성을 저해함을 도시한다.
- 도 15는 CLL/SLL 및 iNHL/MCL/FL 환자에서 CXCL13의 혈청 농도에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.
- 도 16은 CLL/SLL 및 iNHL/MCL/FL 환자에서 CCL4의 혈청 농도에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.
- 도 17은 CLL/SLL 및 iNHL/MCL/FL 환자에서 CCL17의 혈청 농도에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.
- 도 18은 CLL/SLL 및 iNHL/MCL/FL 환자에서 CCL22의 혈청 농도에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.
- 도 19는 CLL/SLL 및 iNHL/MCL/FL 환자에서 TNF- α 의 혈청 농도에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.
- 도 20은 몇몇 비-CLL/iNHL 환자에서 MMP9의 혈청 농도에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.
- 도 21은 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 특정 케모킨에 대한 가능한 작용 기작을 도시한다.
- 도 22는 주기 2, 28일 주기의 1일(25 mg 및 75 mg BID 투여)에서의 화합물 292의 정상 상태 혈장 농도를 도시한다.
- 도 23은 28일 주기(화합물 292의 25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 혈청중의 CLL 바이오마커의 수준 감소를 도시한다.
- 도 24는 28일 주기(화합물 292의 25 mg 또는 75 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 혈청중의 CLL 바이오마커의 수준 감소를 도시한다.
- 도 25는 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 기선 ALC(더 진한 선)에 비해 더 높고 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 기선 ALC(더 얇은 선)에 비해 더 낮은, 환자에서 28일 주기(화합물 292의 25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 중간 절대 림프구 수(ALC: Absolute Lymphocyte Count)를 도시한다.
- 도 26은 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 중간 ALC 및 종양 측정시의 변화를 도시한다.
- 도 27a는 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 혈청중의 림프종 바이오마커의 수준 감소를 도시한다.
- 도 27b는 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 혈청중의 iNHL 바이오마커의 수준 감소를 도시한다.
- 도 28은 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 혈청중의 T-세포 림프종 바이오마커의 수준의 감소를 도시한다.
- 도 29는 28일 주기(25 mg 또는 75 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 다양한 시점에서의 혈청중의 iNHL 바이오마커 수준의 감소를 도시한다.
- 도 30a는 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 말초 혈액의 $1 \mu\text{l}$ 당 시자리 세포의 수를 도시한다.
- 도 30b는 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 생성물 직경의 합계(SPD: Sum of Product

Diameters)에 대하여 제시된 CT 반응을 도시한다.

도 30c는 28일 주기(25 mg BID 투여)에 따른 다양한 시점에서의 mSWAT 스코어를 도시한다.

도 31은 다양한 단백질을 웨스턴 블롯으로 평가할 경우, DLBCL 세포주 DHL-6, DHL-4, Ri-1 및 U2932에서 성장 저해 및 약력학적 반응 사이의 상관관계를 도시한다.

도 32는 상이한 PI3K 동형단백질 저해제에 대한 라우시(Loucy) ALL 세포의 민감성을 도시한다.

도 33은 GS-1101의 투여에 비하여 화합물 292에 의한 치료시 pPRAS40의 수준이 감소하고, pERK1/2의 수준이 MJ 또는 HuT78 세포에 비해 HH 세포에서 훨씬 낮음을 도시한다.

도 34는 CD40L, IL-2 및 I1-10으로 이루어진 사이토킨 콕테일에 의한 처리 이후 30분, 4시간, 24시간 및 72시간 켜 Ki-67/pAKT 양성 CLL 세포의 증가를 도시한다

도 35는 100 nM 화합물 292에 의해 치료할 경우 사이토킨 콕테일에 의해 치료되는 Ki-67/pAKT 양성 CLL 세포에서의 감소를 도시한다.

도 36은 CAL-101과 비교하여 화합물 292에 의한 CLL 세포 증식의 저해율%을 도시한다.

도 37a는 25 mg BID 화합물 292에 의해 치료된 CLL 환자에서 절대 림프구 수를 도시한다.

도 37b는 25 mg BID 화합물 292에 의해 치료된 CLL 환자에서 CD38 양성 순환 CLL 세포의 감소를 도시한다.

도 37c는 25 mg BID 화합물 292에 의해 치료된 CLL 환자에서 CD69 양성 순환 CLL 세포의 감소를 도시한다.

도 37d는 25 mg BID 화합물 292에 의해 치료된 CLL 환자에서 CD38/CD69 2중 양성 순환 CLL 세포의 감소를 도시한다.

도 38은 단일치료법과 비교하여 DLBCL 세포의 생존력에 미치는 화합물 292/이브루티닙 조합의 효과를 도시한다.

도 39는 이전에 이브루티닙 치료를 진행했던 CLL 환자에서 pATK에 대한 화합물 292의 효과를 도시한다.

도 40은 TMD-8 세포주에서 화합물 292와 이브루티닙의 조합의 상승 효과를 도시하는 이소볼로그래프(isobologram)을 보여준다.

도 41은 WSU-NHL 세포주에서 화합물 292와 이브루티닙의 조합의 상승 효과를 도시하는 이소볼로그래프를 보여준다.

도 42는 Farage 세포주에서 화합물 292와 이브루티닙의 조합의 상승 효과를 도시하는 이소볼로그래프를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0196] 구체적인 실시태양이 논의되지만, 세부사항은 단지 예시적인 것으로 제한적이지 않다. 이러한 개시내용의 많은 변형은 본원의 검토시 당업자에게 명백할 것이다.
- [0197] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 지칭된 모든 특허 및 출판물은 참고로 인용된다.
- [0198] 본원 및 특허청구범위에서 사용될 경우, 단수 형태는 내용상 달리 분명히 지시되지 않는 한 복수 대상을 포함한다.
- [0199] 본원에 사용될 경우, 달리 지시되지 않는 한, 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정될 경우 특별한 값에 대한 허용되는 오차를 의미하고, 이는 부분적으로는 값이 어떻게 측정되거나 결정되는지에 좌우된다. 특정 실시태양에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 이내의 표준 편차를 의미한다. 특정 실시태양에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 제공된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내를 의미한다.
- [0200] 본원에 사용될 경우, 용어 "환자" 또는 "개체"는 치료, 관찰 및/또는 실험의 대상이 될 것이거나 되고 있는 동물, 전형적으로 인간(예를 들어, 임의의 연령 군의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 환자(예를 들어, 유아, 소아, 청소년) 또는 성인 환자(예를 들어, 청년, 중년 또는 노년의 성인) 또는 다른 포유동물, 예컨대 영장류[예를 들어, 사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이, 레서스(rhesus) 원숭이]; 다른 포유동물, 예컨대 설치류(마우스,

래트), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 개; 및/또는 조류를 지칭한다. 용어가 화합물 또는 약물의 투여와 관련하여 사용될 경우, 환자는 화합물 또는 약물의 치료, 관찰 및/또는 투여의 대상이 된다.

[0201] "치료학적 효과"는, 이 용어가 본원에 사용될 경우, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 이점 및/또는 예방학적 이점을 내포한다. 예방학적 효과로는 질환 또는 증상 출현의 지연 또는 제거, 질환 또는 증상의 중후 개시의 지연 또는 제거, 질환 또는 증상의 둔화, 중단 또는 이의 진행의 역행, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0202] 용어 "효과량"은 하기에 예시되는 바와 같이, 제한되지 않지만 질환 치료를 비롯한 의도된 적용에 영향을 주기에 충분한 본원에 기재된 화합물 또는 약학 조성물의 양을 지칭한다. 효과량은 의도된 적용(시험관내 또는 생체내) 또는 치료되는 개체 및 질환 증상, 예를 들어, 개체의 체중 및 연령, 질환 증상의 위중성, 투여 방식 등에 의존하여 달라질 수 있고, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 또한, 이 용어는 표적 세포에서 특별한 반응을 유도할 것인 투여량에 적용된다. 특정한 투여량은, 예를 들면, 선택된 특별한 화합물, 수행되는 투여 섭생, 다른 제제과 조합되어 투여되는지의 여부, 투여 시간, 투여되는 조직, 및 화합물이 운반되는 신체 전달 시스템에 의존하여 달라질 것이다.

[0203] 본원에 사용될 경우, 용어 "치료", "치료하는 것", "완화시키는 것" 및 "경감시키는 것"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이들 용어는, 제한되지 않지만, 치료학적 이점 및/또는 예방학적 이점을 비롯한 유리하거나 요망되는 결과를 수득하기 위한 접근을 지칭한다. 치료학적 이점은 치료되는 기저 질병의 근절 또는 경감을 의미한다. 또한, 치료학적 이점은, 환자가 여전히 기저 질병으로 고통받을 수 있을 지라도 환자에서 개선이 관찰되도록 기저 질병과 연관된 하나 이상의 생리학적 증후의 근절 또는 경감에 의해 달성된다. 예방학적 이점을 위해, 약학 조성물은, 질환의 진단이 이루어지지 않았을 지라도, 진행중인 특별한 질환의 위험에 처한 환자에게, 또는 질환의 하나 이상의 생리학적 증후를 나타내는 환자에게 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 또한, 이들 용어는 개체가 겪는 증상을 부분적으로 또는 완전히 저해하거나 감소시킴을 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 이들 용어는 증상의 위중성을 감소시키거나 증상의 진행을 지연 또는 둔화시키는, 환자가 증상으로 고통받거나 진단받는 동안 발생하는 작용을 지칭한다. 치료는 증상의 완전한 관리를 초래할 필요는 없고; 증상의 부분적인 저해 또는 감소가 이러한 용어에 의해 내포된다. 치료는 예방 또는 방지를 내포하고자 한다.

[0204] "치료학적 효과량"은, 본원에 사용될 경우, 단독으로 또는 조합으로 투여될 때, 증상의 치료에 있어서의 치료학적 이점을 제공하거나, 증상과 연관된 하나 이상의 증후를 지연 또는 최소화시키기에 충분한 화합물, 예컨대 PIK 조절제의 최소량 또는 농도를 지칭한다. 용어 "치료학적 효과량"은 전체 치료법을 개선시키거나, 증상의 증후 또는 원인을 감소 또는 방지하거나, 또다른 치료제의 치료학적 효능을 증진시키는 양을 내포할 수 있다. 치료학적 양은 증상의 완전한 관리를 초래할 필요는 없고; 증상의 부분적인 저해 또는 감소가 이러한 용어에 의해 내포된다. 치료학적 효과량은 예방학적 효과량을 내포할 수 도 있다.

[0205] 본원에 사용될 경우, 달리 명시되지 않는 한 용어 "예방하다", "예방하는 것" 및 "예방"은 개체가 증상으로부터 고통받거나 증상이 재발되기 시작하기 전에 일어나는 작용을 지칭한다. 예방은 증상의 완전한 예방을 초래할 필요는 없고; 증상, 또는 증상의 증후의 부분적 예방 또는 감소, 또는 진행중인 증상의 위험의 감소가 이러한 용어에 의해 내포된다.

[0206] 본원에 사용될 경우, 달리 명시되지 않는 한, 단독으로 또는 조합되어 투여될 때 화합물, 예컨대 PI3K 조절제의 "예방학적 효과량"은 증상, 또는 증상과 연관된 하나 이상의 증후를 진행시키는 위험을 예방 또는 감소시키거나, 그의 재발을 예방한다. 용어 "예방학적 효과량"은 전체적인 방지를 개선시키거나 또다른 예방학적 제제의 예방학적 효능을 증진시키는 양을 내포할 수 있다. 예방학적 양은 증상의 완전한 예방을 초래할 필요는 없고; 증상의 부분적 예방 또는 감소가 이러한 용어에 의해 내포된다.

[0207] 본원에 사용될 경우, 증상, 또는 증상과 연관된 증후를 "저하시키고", "경감시키고", "감소시키고", "치료하는"(등) 것은 증상의 증후의 위중성 및/또는 빈도를 감소시킴, 뿐만 아니라 증상 및/또는 증상의 증후를 예방함(예를 들어, 증후의 위중성 및/또는 갑작스러운 재발의 빈도를 감소시킴으로써)을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 증후는 대조 수준에 비하여 10% 이상만큼, 20% 이상만큼, 30% 이상만큼, 40% 이상만큼, 50% 이상만큼, 60% 이상만큼, 70% 이상만큼, 80% 이상만큼, 90% 이상만큼 또는 95% 이상만큼 감소된다. 대조 수준은 당분야에 공지된 바와 같은 임의의 적절한 대조 값을 포함한다. 예를 들면, 대조 수준은 치료되는 샘플 또는 개체에서 전처리 수준일 수 있거나, 이는 대조 집단에서의 수준(예를 들어, 증상이 없는 개체에서의 수준 또는 증상이 없는 개체로부터 유래된 샘플에서의 수준)일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 감소는, 예를 들면, 적절한 매개변수성 또는 비-매개변수성 통계학적 비교를 사용하여 평가할 경우 통계학적으로 유의적이다.

- [0208] 본원에 사용될 경우, "제제" 또는 "생물학적 활성제" 또는 "제2 활성제"는 생물학적, 약학적 또는 화학적 화합물, 또는 다른 잔기를 지칭한다. 비제한적인 예로는 단순 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩티드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 항체, 항체 유도체, 항체 단편, 비타민, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소, 또는 화학치료 화합물, 및 이의 대사산물이 포함된다. 다양한 화합물이 합성될 수 있고, 예를 들면, 소분자 및 올리고머(예를 들어, 올리고펩티드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 중심 구조에 기초한 합성 유기 화합물이다. 또한, 다양한 천연 공급원은 선별용 화합물을 제공할 수 있고, 예컨대 식물 또는 동물 추출물 등이다. 숙련가라면 본원의 제제의 구조적 성질에 제한이 없음을 쉽게 인식할 것이다.
- [0209] 용어 "작용물질"은 본원에 사용될 경우 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 생물학적 기능을 개시하거나 증진시키는 능력을 갖는, 예컨대 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 활성 또는 발현을 증가시키는 화합물 또는 제제를 지칭한다. 따라서, 용어 "작용물질"은 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 몇몇 작용물질이 표적에 특이적으로 상호작용(예를 들어 이에 결합)하지만, 표적 폴리펩티드가 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 개시하거나 증진시키는 화합물 및/또는 제제도 구체적으로 이러한 정의에 포함된다.
- [0210] 용어 "길항물질" 및 "저해제"는 상호교환적으로 사용되고, 이들은, 예컨대 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 활성 또는 발현을 저해함으로써 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 생물학적 기능을 저해하는 능력을 갖는 화합물 또는 제제를 지칭한다. 따라서, 용어 "길항물질" 및 "저해제"는 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 몇몇 작용물질이 표적에 특이적으로 상호작용(예를 들어 이에 결합)하지만, 표적 단백질 또는 폴리펩티드가 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질 또는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 저해하는 화합물도 구체적으로 이러한 정의에 포함된다. 길항물질에 의해 저해되는 생물학적 활성의 비제한적인 예로는 종양의 발달, 성장 또는 퍼짐, 또는 자가면역 질환에서 입증된 바와 같은 원치않는 면역 반응과 연관된 활성이 포함된다.
- [0211] "항암제", "항종양제" 또는 "화학치료제"는 신생물 증상의 치료에 유용한 임의의 제제이다. 항암제의 한 부류는 화학치료제를 포함한다. "화학치료법"은 하나 이상의 화학치료학적 약물 및/또는 다른 제제를 암 환자에게 다양한 방법, 예컨대 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피 또는 구강 투여, 또는 흡인에 의해, 또는 좌제의 형태로 투여함을 의미한다.
- [0212] 용어 "세포 증식"은 분열의 결과로서 세포의 수가 바뀌는 현상을 지칭한다. 또한, 이러한 용어는 세포 외형이 증식 신호와 일치하여 바뀌는(예를 들어 크기가 증가하는) 세포의 성장을 내포한다.
- [0213] 용어 "공동-투여", "~와 조합으로 투여되는", 및 이들의 문법적 동등어는, 본원에 사용될 경우, 둘 이상의 제제를 개체에 투여하여, 둘다의 제제 및/또는 이들의 대사산물이 동시에 개체에 존재함을 내포한다. 공동-투여는 별도의 조성물로의 동시적인 투여, 별도의 조성물로의 상이한 시점에서의 투여, 두 제제가 존재하는 조성물로의 투여를 내포한다.
- [0214] 본원에 사용될 경우, 달리 명시되지 않는 한, "포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K) 조절제" 또는 "PI3K 조절제"는 PI3K의 조절제, 예컨대 PI3K의 저해제를 지칭한다. PI3K는 포스파티딜이노시톨 또는 포스포이노시티드 상의 3'-OH를 인산화시키는 세포내 지질 키나아제의 독특하고 보존적인 계열의 구성원이다. PI3K 계열은 뚜렷한 기질 특이성, 발현 패턴 및 조절 방식을 갖는 키나아제를 포함한다(예를 들어 문헌[Katso et al., 2001, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615 -675]; [Foster, F.M. et al., 2003, J Cell Sci 116, 3037-3040] 참조). 부류 I PI3K(예를 들어, p110 α , p110 β , p110 γ 및 p110 δ)는 전형적으로 티로신 키나아제 또는 G-단백질 커플링된 수용체에 의해 활성화되어 PIP3을 생성하고, 이는 하류 중재자, 예컨대 Akt/PDK1 경로중의 중재자, mTOR, Tec 계열 키나아제 및 Rho 계열 GTP아제와 결합된다. 부류 II PI3K(예를 들어, PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ) 및 III PI3K(예를 들어, Vps34)는 PI(3)P 및 PI(3,4)P2의 합성을 통해 세포내 수송에서 주요한 역할을 담당한다. 구체적인 예인 PI3K 조절제 및 저해제가 본원에 개시된다.
- [0215] 부류 I PI3K는 p110 촉매 소단위 및 조절 어댑터(adapter) 소단위를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Cantrell, D.A. (2001) Journal of Cell Science 114: 1439-1445]을 참조한다. p110 소단위의 4가지 동형단백질(PI3K- α (알파), PI3K- β (베타), PI3K- γ (감마) 및 PI3K- δ (델타) 동형단백질 포함)은 다양한 생물학적 기능에 연루되어 있다. 부류 I PI3K α 는, 예를 들면, 인슐린 신호발생에 관여되고, 고형 종양에서 돌연변이되는 것으로 밝혀졌다. 부류 I PI3K- β 는, 예를 들면, 혈소판 활성화 및 인슐린 신호발생에 관여된다. 부류 I PI3K- γ 는 비만 세포 활성화, 선천성 면역 기능, 및 면역 세포 수송(케모킨)에서 일정 역할을 담당한다. 부류 I PI3K- δ 는, 예를 들면, B-세포 및 T-세포 활성화 및 기능, 및 비만 세포에서의 Fc 수용체 신호발생에 관여된다. 본원에 제공된

몇몇 실시태양에서 PI3K 조절제는 부류 I PI3K 조절제(예를 들어, 저해제)이다. 몇몇 이러한 실시태양에서, PI3K 조절제는 PI3K- α (알파), PI3K- β (베타), PI3K- γ (감마) 또는 PI3K- δ (델타) 동형단백질, 또는 이의 조합물의 활성을 저해하거나 감소시킨다.

[0216] PI3K 신호 전달의 하류 중재자는 Akt 및 라파마이신(rapamycin)의 포유동물 표적(mTOR)을 포함한다. Akt는 PIP3에 결합하는 플렉스트린 상동성(PH) 도메인을 소유하여, Akt 키나아제 활성화를 유도한다. Akt는 많은 기질을 인산화시키고, 다양한 세포 반응에 대한 PI3K의 중심적인 하류 효과기이다. Akt의 하나의 기능은 TSC2의 인산화 및 다른 기작을 통해 mTOR의 활성을 증대시키는 것이다. mTOR은 PI3K 계열의 지질 키나아제에 관련된 세린-트레오닌 키나아제이다.

[0217] "신호 전달"은 자극성 또는 저해성 신호가 세포로 또는 안으로 전달되어 세포내 반응을 이끌어내는 동안의 과정이다. 신호 전달 경로의 "조절제"는 동일한 특정 신호 전달 경로에 매핑되는(mapping) 하나 이상의 세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절제는 신호발생 분자의 활성을 증대(작용물질) 또는 억제(길항물질)할 수 있다.

[0218] 달리 명시되지 않는 한, 생물학적 활성제에 적용될 경우 용어 "선택적 저해" 또는 "선택적으로 저해하다" 또는 "~에 대해 선택적"은, 직접적으로 또는 표적과의 상호작용을 통해, 비-표적 신호발생 활성에 비하여 표적 신호발생 활성을 선택적으로 감소시키는 제제의 능력을 지칭한다. 예를 들면, PI3K의 또다른 동형단백질에 비해 PI3K의 하나의 동형단백질을 선택적으로 저해하는 화합물은 제2 동형단백질에 대하여 화합물의 활성에 비하여 제1 동형단백질에 대해 적어도 2배의 활성을 갖는다(예를 들어, 적어도 약 3배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배, 또는 1000배).

[0219] 용어 "생체내"는 개체의 신체내에서 발생하는 사건을 지칭한다.

[0220] 용어 "시험관내"는 개체의 신체 밖에서 발생하는 사건을 지칭한다. 예를 들면, 시험관내 검정은 개체의 바깥쪽에서 수행되는 임의의 검정을 내포한다. 시험관내 검정은 살아있거나 사멸된 세포가 사용되는 세포-기초된 검정을 내포한다. 또한, 시험관내 검정은 손상되지 않은 세포가 사용되지 않는 세포-부재 검정을 내포한다.

[0221] "방사선 치료법"은, 전문의에게 공지된 일상적 방법 및 조성물을 사용하여, 환자를 방사선 방출체, 예컨대, 제한되지 않지만, 알파-입자 방출 방사성 핵종(예를 들어, 악티늄 및 토륨 방사성 핵종), 저 선형 에너지 전달(LET: low linear energy transfer) 방사선 방출체(예를 들어, 베타 방출체), 전환 전자 방출체(예를 들어, 스트론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP) 또는 고-에너지 방사선, 예컨대 제한없이 x-선, 감마선 및 중성자에 노출시킴을 의미한다.

[0222] "치료 양상"은 적용되어 생물학적 조직에 치료학적 변화를 생성하는 임의의 제제를 의미하고; 제한되지 않지만 열적 에너지, 음향 에너지, 광 에너지, 기계적 에너지 또는 전기적 에너지를 포함한다. 예를 들어, 상기 제제는 본원에 기재된 임의의 제제일 수 있다.

[0223] "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제 및 항곰팡이제, 등장성 및 흡수 지연성 제제 등을 포함한다. 약학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당분야에 주지되어 있다. 임의의 종래의 매질 또는 제제가 활성 구성성분과 비상용성인 경우를 제외하고, 본원에 개시된 바와 같은 치료학적 조성물에서의 그의 사용은 고려된다. 또한, 보충 활성 구성성분 약학 조성물에 혼입될 수 있다.

[0224] 본원에 사용될 경우, 개시된 화합물의 "약학적으로 허용되는 형태"로는, 제한되지 않지만, 개시된 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체가 포함된다. 하나의 실시태양에서, "약학적으로 허용되는 형태"로는, 제한되지 않지만, 개시된 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체가 포함된다.

[0225] 특정 실시태양에서, 약학적으로 허용되는 형태는 약학적으로 허용되는 염이다. 본원에 사용될 경우, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 개체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이점/위험 비에 의해 보상되는, 타당한 의학적 판단의 범주내에 있는 이들 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염은 당분야에 주지되어 있다. 예를 들면, 베르게(Berge) 등은 약학적으로 허용되는 염을 문헌[J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19]에 상세히 기재한다. 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 산 및 유기 산, 및 무기 염기 및 유기 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 무독성 산 부가 염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산에 의해 형성되며

나, 당분야에 사용되는 다른 방법들, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 약학적으로 허용되는 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 염이 유래될 수 있는 유기 산으로는, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만텔산, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 살리실산 등이 포함된다.

[0226]

적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용되는 염으로는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염이 포함된다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이 포함된다. 추가로 약학적으로 허용되는 염으로는, 적절한 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 상대이온, 예컨대 할라이드, 하이드록사이드, 카복시레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온이 포함된다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기로는, 예를 들면, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 천연적으로 발생된 치환된 아민, 환식 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민 및 에탄올아민이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0227]

특정 실시태양에서, 약학적으로 허용되는 형태는 용매화물(예를 들어, 수화물)이다. 본원에 사용될 경우, 용어 "용매화물"은 비-공유성 분자간 힘에 의해 결합된 용매의 화학양론적 양 또는 비-화학양론적 양을 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용매화물일 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약학적으로 허용되는 용매화물 및 수화물은, 예를 들면 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개, 또는 1 내지 약 2개, 약 3 또는 약 4개의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 복합체이다. 용어 "화합물"은 본원에 사용될 경우 화합물 및 화합물의 용매화물, 뿐만 아니라 이의 혼합물을 내포하는 것으로 이해될 것이다.

[0228]

특정 실시태양에서, 약학적으로 허용되는 형태는 전구약물이다. 본원에 사용될 경우, 용어 "전구약물"은 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용되는 형태를 수득하는 생체내 형질전환된 화합물을 지칭한다. 전구약물은 개체에 투여될 경우 비활성일 수 있지만, 생체내에서 활성 화합물로, 예를 들면, 가수분해(예를 들어, 혈중 가수분해)에 의해 전환된다. 특정 경우에, 전구약물은 모 화합물에 비해 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 갖는다. 전구약물은 전형적으로 모 화합물과 연관된 약학적으로 및/또는 약동력학적으로 기초된 특성을 증진시키도록 고안된다. 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 상용성 또는 지연된 방출의 이점을 제공한다(예를 들어 문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7 9, 21 24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 약물에 대한 논의는 문헌[Higuchi, T., et al., "Pro drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14] 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되고, 이들 둘다는 전체가 참고로 본원에 인용된다. 전구약물의 예시적인 이점으로는, 제한되지 않지만, 그의 물리적 특성, 예컨대 모 화합물에 비해 생리학적 pH에서 비경구 투여를 위한 증진된 수 용해도를 포함할 수 있거나, 이는 소화관으로부터의 흡수를 증진시키거나, 이는 장기간 저장 동안 약물 안정성을 증진시킬 수 있다.

[0229]

또한, 용어 "전구약물"은 임의의 공유적으로 결합된 담체를 포함함을 의미하고, 이는 이러한 전구약물이 개체에 투여될 경우 활성 화합물을 생체내 방출한다. 본원에 기재된 바와 같이, 활성 화합물의 전구약물은, 변형이 일상적 조작으로 또는 생체내에서 모 활성 화합물로 분할되는 방식으로, 활성 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물로는 활성 화합물의 전구약물이 개체에 투여될 경우 분할되어 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캡토 기를 각각 형성하는 임의의 기에 하이드록시, 아미노 또는 머캡토 기가 결합된 화합물이 포함된다. 전구약물의 예로는, 제한되지 않지만, 알코올의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체, 또는 활성 화합물중 아민 작용기의 아세트아미드, 포르아미드 및 벤즈아미드 유도체 등이 포함된다.

전구약물의 다른 예로는 $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ 또는 $-ONO_2$ 잔기를 포함하는 화합물이 포함된다. 전구약물은 전형적으로 주지된 방법, 예컨대 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172 178, 949 982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995)] 및 [Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985)]에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0230]

예를 들면, 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용되는 형태는 카복시산 작용기를 함유하고, 전구약물은 산 기의 수소 원자를 예컨대 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_{12}) 알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 10의 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소수 3 내지 6의 알콕시카본일옥시메틸, 탄소수 4 내지 7의 1-(알콕시카본일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 8의 1-메틸-1-(알콕시카본일옥시)에틸, 탄소수 3 내지 9의 N-(알콕시카본일)아미노메틸, 탄소수 4 내지 10의 1-(N-(알콕시카본일)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락톤일, 감마-부티로락톤-4-일, 다이-N,N- (C_1-C_2) 알킬아미노 (C_2-C_3) 알킬(예컨대 β -다이메틸아미노에틸), 카바모일- (C_1-C_2) 알킬, N,N-다이 (C_1-C_2) 알킬카바모일- (C_1-C_2) 알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모폴리노 (C_2-C_3) 알킬로 대체함으로써 형성된 약학적으로 허용되는 에스테르를 포함할 수 있다.

[0231]

유사하게, 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용되는 형태가 알코올 작용기를 함유한다면, 전구약물은 알코올 기의 수소 원자를 하나의 기, 예컨대 (C_1-C_6) 알카노일옥시메틸, 1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸 (C_1-C_6) 알콕시카본일옥시메틸, N- (C_1-C_6) 알콕시카본일아미노메틸, 석시노일, (C_1-C_6) 알카노일, α -아미노 (C_1-C_4) 알카노일, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실로 대체함으로써 형성될 수 있고, 여기서 각각의 α -아미노아실 기는 독립적으로 천연 발생된 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)알킬)_2$, 및 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실 기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 선택된다.

[0232]

개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용되는 형태가 아민 작용기를 혼입한다면, 전구약물은 아민 기중의 수소 원자를 하나의 기, 예컨대 R-카본일, RO-카본일, NRR'-카본일[여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 벤질, 천연 α -아미노아실 또는 천연 α -아미노아실-천연 α -아미노아실임], $-C(OH)C(O)OY^1$ [여기서 Y^1 은 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질임], $-C(OY^2)Y^3$ [여기서 Y^2 는 (C_1-C_4) 알킬이고, Y^3 은 (C_1-C_6) 알킬, 카복시 (C_1-C_6) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬 또는 모노- N- 또는 다이-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노알킬임], $-C(Y^4)Y^5$ [여기서 Y^4 는 H 또는 메틸이고, Y^5 는 모노-N- 또는 다이-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노, 모폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일임]로 대체함으로써 형성될 수 있다.

[0233]

특정 실시태양에서, 약학적으로 허용되는 형태는 이성질체이다. "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체 이성질체"는 원자가 공간에 배열된 방식만 상이한 이성질체이다. 본원에 사용될 경우, 용어 "이성질체"는 임의의 및 모든 기하 이성질체 및 입체 이성질체를 포함한다. 예를 들면, "이성질체"는 E- 및 Z-이성질체로도 지칭되는 기하 2중 결합 시스- 및 트랜스-이성질체; R- 및 S-거울상 이성질체; 부분입체 이성질체, (d)-이성질체 및 (l)-이성질체, 이의 라세미 혼합물; 및 본원의 범주내에 속할 경우 이의 다른 혼합물을 포함한다.

[0234]

하나의 실시태양에서, 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환기의 배열 또는 탄소환식 고리 주변의 치환기의 배열로부터 생성된 다양한 기하이성질체 및 이의 혼합물이 본원에 제공된다. 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환은 "Z" 또는 "E" 배좌로 존재하는 것으로 지정되고, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한 이중 결합을 나타내는 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘다를 내포한다.

[0235]

탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 다르게는 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있고, 여기서 "시스"는 2중 결합의 동일한 측면 상에 치환기를 나타내고 "트랜스"는 2중 결합의 반대쪽 측면 상의 치환기를 나타낸다. 또한, 탄소환식 고리 주위의 치환기의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"로 지정될 수 있다. 용어 "시스"는 고리의 평면의 동일한 측면 상에 치환기를 나타내고 "트랜스"는 고리의 평면의 반대쪽 측면 상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리의 평면의 동일한 측면 및 반대쪽 측면 둘다에 위치한 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0236]

"거울상 이성질체"는 서로 포개어질 수 없는 거울상인 입체 이성질체의 쌍이다. 임의의 비율의 한 쌍의 거울상

이성질체의 혼합물은 "라세미" 혼합물로 지칭된다. 용어 "(±)"는 적절할 경우 라세미 혼합물을 지정하기 위해 사용된다. "부분입체 이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프레로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시될 수 있다. 화합물이 거울상 이성질체인 경우, 각각의 키랄성 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 절대 배좌가 공지되지 않은 분해된 화합물은, 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광된 빛을 회전하는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고 이와 같이 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 (R)- 또는 (S)-로서 각각의 비대칭 원자에서의 절대 입체화학에 관하여 정의될 수 있는 다른 입체 이성질체 형태를 일으킨다. 본 발명의 화학적 실체, 약학 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 임의적으로 실질적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 비롯한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함함을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체는, 예를 들면, 키랄성 신티온(synthons) 또는 키랄성 시약을 사용하여 제조되거나, 종래의 기법을 사용하여 분해될 수 있다.

[0237] 조성물의 "거울상 이성질체 과량" 또는 "% 거울상 이성질체 과량"은 하기 제시된 식을 사용하여 계산될 수 있다. 하기 제시된 예에서, 조성물은 90%의 1종의 거울상 이성질체, 예를 들어, S 거울상 이성질체, 및 10%의 다른 거울상 이성질체, 예를 들어, R 거울상 이성질체를 함유한다:

[0238] $ee = (90-10)/100 = 80\%$

[0239] 이와 같이, 90%의 1종의 거울상 이성질체 및 10%의 나머지 거울상 이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 거울상 이성질체 과량을 갖는 것으로 일컬어 진다. 본원에 기재된 몇몇 조성물은 S 거울상 이성질체의 적어도 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 75%, 약 90%, 약 95% 또는 약 99%의 거울상 이성질체 과량을 함유한다. 달리 말하면, 조성물은 R 거울상 이성질체에 비해 S 거울상 이성질체의 거울상 이성질체 과량을 함유한다. 다른 실시태양에서, 본원에 기재된 몇몇 조성물은 R 거울상 이성질체의 적어도 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 75%, 약 90%, 약 95% 또는 약 99%의 거울상 이성질체 과량을 함유한다. 달리 말하면, 조성물은 S 거울상 이성질체에 비해 R 거울상 이성질체의 거울상 이성질체 과량을 함유한다.

[0240] 예를 들어, 몇몇 실시태양에서, 상응하는 거울상 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 이성질체/거울상 이성질체가 제공되고, 본원에서 상호교환적으로 사용될 경우 "광학적으로 풍부한", "거울상 이성질체적으로 풍부한", "거울상 이성질체적으로 순수한" 및 "비-라세미성"으로 지칭될 수도 있다. 이들 용어는 1종의 거울상 이성질체의 양이 라세미 조성물의 대조 혼합물중 1종의 거울상 이성질체의 양에 비해 많은(예를 들어, 1 : 1 중량 초과) 조성물을 지칭한다. 예를 들면, S 거울상 이성질체의 거울상 이성질체적으로 풍부한 제제는, 제제의 총 중량(예를 들어, S 및 R 이성질체의 총 중량)에 대하여 약 50 중량% 초과, 예컨대 약 75 중량% 이상, 추가로 예컨대 약 80 중량% 이상의 S 거울상 이성질체를 갖는 화합물의 제제를 의미한다. 몇몇 실시태양에서, 풍부함은 약 80 중량% 보다 훨씬 클 수 있고, "실질적으로 거울상 이성질체적으로 풍부한", "실질적으로 거울상 이성질체적으로 순수한" 또는 "실질적으로 비-라세미성" 제제를 제공하는데, 이는 제제의 총 중량에 비해 1종의 거울상 이성질체를 약 85 중량% 이상, 예컨대 약 90 중량% 이상, 및 추가로 예컨대 약 95 중량% 이상을 갖는 조성물의 제제를 지칭한다. 특정 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 약 90 중량% 이상의 1종의 거울상 이성질체로 이루어진다. 다른 실시태양에서, 화합물은 약 95 중량% 이상의, 약 98 중량%의 또는 약 99 중량%의 1종의 거울상 이성질체로 이루어진다.

[0241] 몇몇 실시태양에서, 화합물은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시태양에서, 혼합물의 개별 화합물이 대부분 (S)- 또는 (R)-이성질체 배좌로 존재하는 화합물의 혼합물이 본원에 제공된다. 예를 들면, 몇몇 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 55% 초과, 약 60% 초과, 약 65% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과 또는 약 99% 초과 (S)-거울상 이성질체 과량을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 99.5% 또는 그 이상의 (S)-거울상 이성질체 과량을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55% 내지 약 99.5%, 약 60% 내지 약 99.5%, 약 65% 내지 약 99.5%, 약 70% 내지 약 99.5%, 약 75% 내지 약 99.5%, 약 80% 내지 약 99.5%, 약 85% 내지 약 99.5%, 약 90% 내지 약 99.5%, 약 95% 내지 약 99.5%, 약 96% 내지 약 99.5%, 약 97% 내지 약 99.5%, 약 98% 내지 약 99.5%, 약 99% 내지 약 99.5% 또는 약 99.5% 이상의 (S)-거울상 이성질체 과량을 갖는다.

[0242] 다른 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 55% 초과, 약 60% 초과, 약 65% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약

95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과 또는 약 99% 초과 (R)-거울상 이성질체 과량을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상 이성질체 과량을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55% 내지 약 99.5%, 약 60% 내지 약 99.5%, 약 65% 내지 약 99.5%, 약 70% 내지 약 99.5%, 약 75% 내지 약 99.5%, 약 80% 내지 약 99.5%, 약 85% 내지 약 99.5%, 약 90% 내지 약 99.5%, 약 95% 내지 약 99.5%, 약 96% 내지 약 99.5%, 약 97% 내지 약 99.5%, 약 98% 내지 약 99.5%, 약 99% 내지 약 99.5% 또는 약 99.5% 초과 (R)-거울상 이성질체 과량을 갖는다.

[0243]

다른 실시태양에서, 화합물 혼합물은 이들의 입체화학적 배향, 즉 (S)- 또는 (R)-이성질체를 제외하고 동일한 화학적 실체를 함유한다. 예를 들면, 본원에 개시된 화합물이 -CH(R)- 단위를 갖고 R이 수소가 아니라면, -CH(R)-은 각각의 동일한 화학적 실체에 대하여 (S)- 또는 (R)-입체화학적 배향으로 존재한다(즉, (S)- 또는 (R)-입체 이성질체). 몇몇 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물(입체 이성질체의 혼합물)은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 또다른 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물(즉, 입체 이성질체의 혼합물)은 대부분 (S)-이성질체 또는 대부분 (R)-이성질체를 함유한다. 예를 들면, 몇몇 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물(즉, 입체 이성질체의 혼합물)중 (S)-이성질체는, (S)- 및 (R)-이성질체의 혼합물의 총 중량에 대해 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 약 75 중량%, 약 80 중량%, 약 85 중량%, 약 90 중량%, 약 95 중량%, 약 96 중량%, 약 97 중량%, 약 98 중량%, 약 99 중량%, 또는 약 99.5 중량%, 또는 그 이상으로 존재한다. 몇몇 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물(즉, 입체 이성질체의 혼합물)중 (S)-이성질체는 약 10% 내지 약 99.5%, 약 20% 내지 약 99.5%, 약 30% 내지 약 99.5%, 약 40% 내지 약 99.5%, 약 50% 내지 약 99.5%, 약 55% 내지 약 99.5%, 약 60% 내지 약 99.5%, 약 65% 내지 약 99.5%, 약 70% 내지 약 99.5%, 약 75% 내지 약 99.5%, 약 80% 내지 약 99.5%, 약 85% 내지 약 99.5%, 약 90% 내지 약 99.5%, 약 95% 내지 약 99.5%, 약 96% 내지 약 99.5%, 약 97% 내지 약 99.5%, 약 98% 내지 약 99.5%, 또는 약 99% 내지 약 99.5%, 또는 약 99.5% 초과 (S)-거울상 이성질체 과량으로 존재한다.

[0244]

다른 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물(즉, 입체 이성질체의 혼합물)중 (R)-이성질체는 (S)- 및 (R)-이성질체의 혼합물의 총 중량에 대해 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 약 75 중량%, 약 80 중량%, 약 85 중량%, 약 90 중량%, 약 95 중량%, 약 96 중량%, 약 97 중량%, 약 98 중량%, 약 99 중량%, 또는 약 99.5 중량%, 또는 그 이상으로 존재한다. 몇몇 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물(즉, 입체 이성질체의 혼합물)중 (R)-이성질체는 약 10% 내지 약 99.5%, 약 20% 내지 약 99.5%, 약 30% 내지 약 99.5%, 약 40% 내지 약 99.5%, 약 50% 내지 약 99.5%, 약 55% 내지 약 99.5%, 약 60% 내지 약 99.5%, 약 65% 내지 약 99.5%, 약 70% 내지 약 99.5%, 약 75% 내지 약 99.5%, 약 80% 내지 약 99.5%, 약 85% 내지 약 99.5%, 약 90% 내지 약 99.5%, 약 95% 내지 약 99.5%, 약 96% 내지 약 99.5%, 약 97% 내지 약 99.5%, 약 98% 내지 약 99.5%, 또는 약 99% 내지 약 99.5%, 또는 약 99.5% 초과 (R)-거울상 이성질체 과량으로 존재한다.

[0245]

거울상 이성질체는 당업자에게 공지된 임의의 방법, 예컨대 키랄성 고압 액체 크로마토그래피(HPLC: high pressure liquid 크로마토그래피), 키랄성 염의 형성 및 결정화에 의해 라세미 혼합물로부터 분리되거나, 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Enantiomers, Racemates and Resolutions (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981)]; [Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)]; [Stereochemistry of Carbon Compounds (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 [Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0246]

특정 실시태양에서, 약학적으로 허용되는 형태는 호변 이성질체이다. 본원에 사용될 경우, 용어 "호변 이성질체"는 수소 원자의 하나 이상의 형식적 이동 및 하나 이상의 원자의 변화(예를 들어, 단일 결합에서 2중 결합으로, 3중 결합에서 2중 결합으로, 또는 3중 결합에서 단일 결합으로, 또는 그 반대)로부터 생성된 둘 이상의 상호전환가능한 화합물을 포함하는 이성질체의 유형이다. "호변 이성화"는 프로토포트릭(prototropic) 또는 양성자-전이 호변 이성화를 포함하고, 이는 산-염기 화학의 소집합으로 고려된다. "프로토포트릭 호변 이성화" 또는 "양성자-전이 호변 이성화"는 결합 순서에서의 변화에 의해 수반되는 양성자의 이동과 관련된다. 호변 이성질체의 정확한 비는 몇몇 인자, 예컨대 온도, 용매 및 pH에 좌우된다. 호변 이성화가 가능한 경우(예를 들어, 용액중), 호변 이성질체의 화학적 평형이 도달될 수 있다. 호변 이성화(즉, 호변 이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매작용 받을 수 있거나, 외부 제제의 작용없이 또는 이의 존재하에 일어날 수 있다. 예시적인 호변 이성화로는, 제한되지 않지만, 케토-엔올; 아미드-이미드; 락탐-락탐; 엔아민-이민; 및 엔아민-(상이한) 엔아민 호변 이성화가 포함된다. 케토-엔올 호변 이성화의 특정 예는 펜탄-2,4-다이온 및 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 호변 이성질체의 상호전환이다. 호변 이성화의 또다른 예는 페놀-케토 호변 이성

화이다. 페놀-케토 호변 이성화의 특정 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4(1H)-온 호변 이성질체의 상호전환이다.

[0247] 달리 진술되지 않는다면, 본원에 도시된 구조는 하나 이상의 이성질체적으로 풍부한 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함함도 의미한다. 예를 들면, 이러한 구조를 갖는 화합물은, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나 이들이 풍부함, 탄소를 ^{13}C 또는 ^{14}C 로 대체하거나 이들이 풍부함을 제외하고, 본원의 범주내에 속한다.

[0248] 또한, 본원은 본원에 인용된 것과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 내포하지만, 단 하나 이상의 원자가 천연에서 보통 발견되는 그 원자의 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체됨을 제외한다. 개시된 화합물내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소의 동위원소, 탄소의 동위원소, 질소의 동위원소, 산소의 동위원소, 인의 동위원소, 황의 동위원소, 불소의 동위원소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 포함된다. 특정 동위원소-표지된 개시된 화합물(예를 들어, ^3H 및/또는 ^{14}C 로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 3중화된(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 및 검출의 용이성을 허용할 수 있다. 추가로, 중질 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^2H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 초래된 특정 치료학적 이점을 가능하게 할 수 있다(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건). 동위원소 표지된 개시된 화합물은 동위원소 표지된 시약을 비-동위원소 표지된 시약 대신 치환함으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비천연적 비율을 함유할 수 있는 화합물이 본원에 제공된다. 방사성인지 여부와 무관하게, 본원에 개시된 화합물의 모든 동위원소 변화는 본원의 범주내에 내포된다.

[0249] 물리적 특성, 예컨대 분자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대해 범위가 사용될 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합 및 특정 실시태양은 본원에서 포함되고자 한다. 용어 "약"은 숫자 또는 수치 범위를 지칭할 경우 지칭된 그러한 숫자 또는 수치 범위는 실험 가변성내에서(또는 통계적 실험 오차내에서) 추정값이고, 이와 같이 숫자 또는 수치 범위는, 예를 들면, 언급된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 15% 사이에서 달라질 수 있음을 의미한다. 값 범위가 나열될 경우, 이는 범위내의 각각의 값 및 소-범위를 내포하고자 한다. 예를 들면 " C_{1-6} 알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} 및 C_{5-6} 알킬을 내포하고자 한다.

[0250] 특정 작용기 및 화학적 용어에 대한 정의는 하기에 보다 상세히 기재된다. 화학적 원소는 문헌[CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed., inside cover]의 원소 주기율표에 따라 식별되고, 특정 작용기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학에 대한 일반 원리, 뿐만 아니라 특정 작용 잔기 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999]; [Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; [Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 [Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0251] 본원에 사용된 약자는 화학 및 생물학 분야에서의 이들의 종래의 의미를 갖는다. 하기 약자 및 용어는 전체를 통해 지시된 의미를 갖는다: PI3K = 포스포이노시티드 3-키나아제; PI = 포스파티딜이노시톨; PDK = 포스포이노시티드 의존성 키나아제; DNA-PK = 데옥시리보스 핵산 의존성 단백질 키나아제; PTEN = 포스파타아제 및 염색체 Ten에서 결실된 텐신 상동체; PIKK = 포스포이노시티드 키나아제 유사 키나아제; AIDS = 후천성 면역 결핍 증후군; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; MeI = 요오드화 메틸; POCl_3 = 옥시염화인; KCNS = 칼륨 이소티오시아네이트; TLC = 박층 크로마토그래피; MeOH = 메탄올; 및 CHCl_3 = 클로로포름.

[0252] "알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 불포화기를 함유하지 않으며, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼(예를 들어, C_1 - C_{10} 알킬)을 지칭한다. 본원에 출현될 경우, 수치 범위, 예컨대 "1 내지 10"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 등 내지 10개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 경우의 용어 "알킬"의 출현도 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_1 - C_4 알킬 기이다. 전형적인 알킬 기로는, 어떠한 방식으로든 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등이 포함된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되고, 예를 들면, 메틸(Me), 에틸(Et), n-

프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 알킬 기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0253] "알킬아릴"은 -(알킬)아릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 아릴 및 알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 아릴 및 알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0254] "알킬헤테로아릴"은 -(알킬)헤테로아릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 헤테로아릴 및 알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로아릴 및 알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0255] "알킬헤테로사이클로알킬"은 -(알킬)헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로사이클로알킬 및 알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0256] "알켄" 잔기는 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 2중 결합으로 이루어진 기를 지칭하고, "알킨" 잔기는 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 3중 결합으로 이루어진 기를 지칭한다. 알킬 잔기는, 포화 또는 불포화 및 무관하게, 분지형, 선형 또는 환형일 수 있다.

[0257] "알켄일"은 탄소 및 수소 원자로만 구성되고, 하나 이상의 2중 결합을 함유하며, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기(즉, C_2-C_{10} 알켄일)를 지칭한다. 본원에 출현될 경우 언제라도, 수치 범위, 예컨대 "2 내지 10"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알켄일 기가 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 등 내지 10개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 특정 실시태양에서, 알켄일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시태양에서, 알켄일은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알켄일). 알켄일은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되고, 예를 들면, 에틸일(즉, 비닐), 프로프-1-엔일(즉, 알릴), 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이엔일 등이다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 알켄일 기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0258] "알켄일-사이클로알킬"은 -(알켄일)사이클로알킬 라디칼을 지칭하고, 여기서 알켄일 및 사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 알켄일 및 사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0259] "알킨일"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고, 하나 이상의 3중 결합을 함유하며, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기(즉, C_2-C_{10} 알킨일)를 지칭한다. 본원에 출현될 경우 언제라도, 수치 범위, 예컨대 "2 내지 10"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알킨일 기가 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 등 내지 10개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 특정 실시태양에서, 알킨일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시태양에서, 알킨일은 2 내지 5개의

탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알킨일). 알킨일은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합하고, 예를 들면, 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일, 헥신일 등이다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 알킨일 기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0260] "알킨일-사이클로알킬"은 -(알킨일)사이클로알킬 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킨일 및 사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 알킨일 및 사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0261] "카복스알데하이드"는 $-(C=O)H$ 라디칼을 지칭한다.

[0262] "카복시"는 $-(C=O)OH$ 라디칼을 지칭한다.

[0263] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 지칭한다.

[0264] "사이클로알킬"은 탄소 및 수소만을 함유하고, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 일환식 또는 다환식 라디칼을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기(즉, C_3-C_{10} 사이클로알킬)를 포함한다. 본원에 출현될 경우 언제라도, 수치 범위, 예컨대 "3 내지 10"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "3 내지 10개의 탄소 원자"는 사이클로알킬 기가 3개 탄소 원자 등 내지 10개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_3-C_8 사이클로알킬 라디칼이다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_3-C_5 사이클로알킬 라디칼이다. 사이클로알킬 기의 예시적인 예로는, 제한되지 않지만 하기 잔기들이 포함된다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로로셉틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 노르본일 등. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 사이클로알킬 기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0265] "사이클로알킬-알켄일"은 -(사이클로알킬) 알켄일 라디칼을 지칭하고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0266] "사이클로알킬-헤테로사이클로알킬"은 -(사이클로알킬) 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0267] "사이클로알킬-헤테로아릴"은 -(사이클로알킬) 헤테로아릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

- [0268] 용어 "알콕시"는 산소를 통해 모 구조물에 결합되는 선형, 분지형, 환형 배좌 및 이의 조합의 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 -O-알킬 기를 지칭한다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등이 포함된다. "저급 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소를 포함하는 알콕시 기를 지칭한다. 몇몇 실시태양에서, C₁-C₄ 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자의 선형 및 분지형 쇠 알킬 둘다를 내포하는 알킬 기이다.
- [0269] 용어 "치환된 알콕시"는 알킬 부분이 치환된 알콕시(즉, -O-(치환된 알킬))를 지칭한다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 알콕시 기의 알킬 잔기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임) 또는 PO₃(R^a)₂이고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.
- [0270] 용어 "알콕시카본일"은 카본일 탄소를 통해 결합된 화학식 (알콕시)(C=O)-의 기를 지칭하고, 여기서 알콕시 기는 탄소 원자의 지시된 수를 갖는다. 이와 같이 C₁-C₆ 알콕시카본일 기는 그의 산소를 통해 카본일 연결기에 결합된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기이다. "저급 알콕시카본일"은 알콕시 기가 저급 알콕시 기인 알콕시 카본일 기를 지칭한다. 몇몇 실시태양에서, C₁-C₄ 알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자의 선형 및 분지형 쇠 알콕시 둘다를 내포하는 알콕시 기이다.
- [0271] 용어 "치환된 알콕시카본일"은 (치환된 알킬)-O-C(O)- 기를 지칭하고, 여기서 이러한 기는 카본일 작용기를 통해 모 구조물에 결합된다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 알콕시카본일 기의 알킬 잔기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임) 또는 PO₃(R^a)₂이고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.
- [0272] "아실"은 (알킬)-C(O)-, (아릴)-C(O)-, (헤테로아릴)-C(O)-, (헤테로알킬)-C(O)- 및 (헤테로사이클로알킬)-C(O)- 기를 지칭하고, 여기서 이러한 기는 카본일 작용기를 통해 모 구조물에 결합된다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C₁-C₁₀ 아실 라디칼이고, 이는 아실옥시 기의 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 부분의 쇠 또는 고리 원자에 아실의 카본일 탄소를 더한 총 수를 지칭하고, 즉 3개의 다른 고리 또는 쇠 원자에 카본일을 더한 것이다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이라면, 헤테로 고리 또는 쇠 원자는 쇠 또는 고리 원자의 총 수에 기여한다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 아실옥시 기의 R은 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임) 또는 PO₃(R^a)₂이고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬,

아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0273]

"아실옥시"는 $R(C=O)O-$ 라디칼을 지칭하고, 여기서 R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이는 본원에 기재된 바와 같다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_1-C_4 아실옥시 라디칼이고, 이는 아실옥시 기의 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 부분의 쇠 또는 고리 원자에 아실의 카본일 탄소를 더한 총 수를 지칭하고, 즉 3개의 다른 고리 또는 쇠 원자에 카본일을 더한 것이다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이라면, 헤테로 고리 또는 쇠 원자는 쇠 또는 고리 원자의 총 수에 기여한다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 아실옥시 기의 R은 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0274]

"아미노" 또는 "아민"은 $-N(R^a)_2$ 라디칼 기를 지칭하고, 여기서 각각의 R^a 는, 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다. $-N(R^a)_2$ 기가 수소 이외의 2개의 R^a 를 갖는다면, 이들은 질소와 조합되어 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들면, $-N(R^a)_2$ 는, 제한되지 않지만, 1-피롤리딘일 및 4-모폴린일을 포함함을 의미한다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 아미노 기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각의 잔기는 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0275]

또한, 용어 "치환된 아미노"는 각각 상기 기재된 바와 같은 $-NHR^d$, 및 NR^dR^d 기의 N-옥사이드를 지칭한다. N-옥사이드는 상응하는 아미노 기를, 예를 들면, 과산화수소 또는 m-클로로퍼옥시벤조산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 당업자는 N-산화물 실행하기 위한 반응 조건에 친숙하다.

[0276]

"아미드" 또는 "아미도"는 화학식 $-C(O)N(R)_2$ 또는 $-NRC(O)R$ 을 갖는 화학 잔기를 지칭하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합된) 및 헤테로지환식(고리 탄소를 통해 결합된)으로 이루어진 군에서 선택되고, 각각의 이러한 잔기는 그 자체로 임의적으로 치환될 수 있다. 몇몇 실시태양에서 이는 C_1-C_4 아미도 또는 아미드 라디칼이고, 이는 라디칼중 탄소의 총 수에 아미드 카본일을 포함한다. 아미드의 $-N(R)_2$ 의 R^2 는 임의적으로 이에 결합된 질소와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 아미도 기는 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬에 대해 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다. 아미드는 화학식 I의 화합물에 결합된 아미노산 또는 펩티드 분자이어서, 전구약물을 형성할 수 있다. 본원에 기재된 화합물상의 임의의 아민, 하이드록시 또는 카복시 측쇄는 아미드화될 수 있다. 이러한 아미드를 제조하기 위한 절차 및 특정 기는 당업자에게 공지되어 있고, 참고 문헌, 예컨대 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3.sup.rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999](이는 본원에 참고로 그의 전체

가 인용됨)에서 쉽게 찾아볼 수 있다.

[0277]

"방향족" 또는 "아릴"은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 방향족 라디칼(예를 들어, C₆-C₁₀ 방향족 또는 C₆-C₁₀ 아릴)을 지칭하고, 이는 탄소환식(예를 들어, 페닐, 플루오렌일 및 나프틸)인 공액된 파이 전자 시스템을 갖는 하나 이상의 고리를 갖는다. 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고 고리 원자에 유리 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로 명명된다. 1가 다환식 탄화수소 라디칼(이의 명칭은 유리 원자가를 갖는 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 "-일"로 종결됨)로부터 유도된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이덴"을 첨가함으로써 명명되고, 예를 들어, 2개의 결합 지점을 갖는 나프틸 기는 나프틸리덴으로 칭해진다. 본원에 출현될 경우 언제라도, 수치 범위, 예컨대 "6 내지 10"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "6 내지 10개의 고리 원자"는 아릴 기가 6개 고리 원자, 7개 고리 원자 등 내지 10개 고리 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 이 용어는 일환식 또는 축합된-고리 다환식(즉, 인접한 고리 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 아릴 잔기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로: 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임) 또는 PO₃(R^a)₂이고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0278]

"아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 (아릴)알킬-라디칼을 지칭하고, 여기서 아릴 및 알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 아릴 및 알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0279]

"에스테르"는 화학식 -COOR의 화학 라디칼을 지칭하고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로지환식(고리 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 군에서 선택된다. 본원에 기재된 화합물 상의 임의의 아민, 하이드록시 또는 카복시 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 이러한 에스테르를 제조하기 위한 절차 및 특정 기는 당업자에게 공지되어 있고, 참고문헌, 예컨대 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999](이는 본원에 참고로 그의 전체가 인용됨)에서 찾아볼 수 있다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 에스테르 기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 니트로, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임) 또는 PO₃(R^a)₂이고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0280]

"플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하고, 예를 들면, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0281]

"할로", "할로겐화물", 또는 다르게는, "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다. 용어 "할로알킬", "할로알켄일", "할로알킨일" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 기 또는 이의 조합된 기에 의해 치환된 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시 구조물을 포함한다. 예를 들면, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로가 플루오린인 할로알킬 및 할로알콕시 기를 포함한다.

[0282]

"헤테로알킬" "헤테로알켄일" 및 "헤테로알킨일"은 임의적으로 탄소 이외의 원자, 예를 들어, 산소, 질소, 황,

인 또는 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 골격쇄 원자를 갖는 치환된 알킬, 알켄일 및 알킨일 라디칼을 포함한다. 수치 범위가 제공될 수 있고, 예를 들어 C₁-C₄ 헤테로알킬은 전체쇄 길이를 지칭하고, 이 예에서는 4개 원자 길이이다. 예를 들면, -CH₂OCH₂CH₃ 라디칼은 "C₄" 헤테로알킬을 지칭하고, 이는 원자쇄 길이 기재시 헤테로 원자 중심을 포함한다. 분자의 나머지 부분으로의 연결은 헤테로알킬쇄중의 헤테로 원자 또는 탄소를 통해서일 수 있다. 헤테로알킬기는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임) 또는 PO₃(R^a)₂이고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0283] "헤테로알킬아릴"은 -(헤테로알킬)아릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 헤테로알킬 및 아릴은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로알킬 및 아릴 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0284] "헤테로알킬헤테로아릴"은 -(헤테로알킬)헤테로아릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 헤테로알킬 및 헤테로아릴은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로알킬 및 헤테로아릴 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0285] "헤테로알킬헤테로사이클로알킬"은 -(헤테로알킬)헤테로사이클로알킬 라디칼을 지칭하고, 여기서 헤테로알킬 및 헤테로아릴은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로알킬 및 헤테로사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0286] "헤테로알킬사이클로알킬"은 -(헤테로알킬)사이클로알킬 라디칼을 지칭하고, 여기서 헤테로알킬 및 사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 이는 헤테로알킬 및 사이클로알킬 각각에 대해 적합한 치환기로서 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0287] "헤테로아릴" 또는 다르게는, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로 원자를 포함하고, 일환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있는 5- 내지 18-원 방향족 라디칼(예를 들어, C₅-C₁₈ 헤테로아릴)을 지칭한다. 본원에 출현될 경우 언제라도, 수치 범위, 예컨대 "5 내지 18"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "5 내지 18개의 고리 원자"는 헤테로아릴기가 5개 고리 원자, 6개 고리 원자 등 내지 18개 고리 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 1가 헤테로아릴 라디칼(이의 명칭은 유리 원자가를 갖는 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 "-일"로 종결됨)로부터 유도된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이텐"을 첨가함으로써 명명되고, 예를 들어, 2개의 결합 지점을 갖는 피리딘기는 피리딘리텐으로 칭해진다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 잔기는 고리의 골격 원자중 하나 이상이 질소 원자인 방향족 기를 지칭한다. 다환식 헤테로아릴기는 축합되거나 축합되지 않는다. 헤테로아릴 라디칼중 헤테로 원자는 임의적으로 산화된다. 존재할 경우, 하나 이상의 질소 원자는, 임의적으로 4분화된다. 헤테로아릴은 고리의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 헤테로아릴의 예로는, 제한되지 않지만, 아제핀일, 아크리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조다이옥솔릴, 벤조푸란일, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조[b][1,4]다이옥세핀일, 벤조[b][1,4]옥사진일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조나프토푸란일, 벤조사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥신일, 벤조사졸릴, 벤조피란일, 벤조피라논일, 벤조푸란일, 벤조푸라논일, 벤조푸라진일, 벤조티아졸릴, 벤조티엔일(벤조티오펜일), 벤조티에노[3,2-d]피리미딘일, 벤조트리아아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리딘일, 카바졸릴, 신놀린일, 사이클로펜타[d]피리미딘일, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 5,6-다이하이드로벤조[h]퀴나졸린일, 5,6-다이하이드로벤조[h]신놀린일, 6,7-다이하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-c]피리다진일, 다이벤조푸란일, 다이벤조티오펜일, 푸란일, 푸라진일, 푸라논일, 푸로[3,2-c]피리딘일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리미딘일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다진일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리딘일, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌린일, 이소인돌린일, 이소퀴놀릴, 인돌리진일, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린일, 나프티리딘일, 1,6-나프티리디논일, 옥사다리아졸릴, 2-옥소아제핀일, 옥사졸릴, 옥시란일, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]

퀴나졸린일, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 푸린일, 피란일, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미딘일, 피리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피리미딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 피롤릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린일, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다진일, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 티아피란일, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 트리아아진일, 티에노[2,3-d]피리미딘일, 티에노[3,2-d]피리미딘일, 티에노[2,3-c]피리딘일 및 티오펜일(즉, 티엔일)이 포함된다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 헤테로아릴 잔기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로, 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0288] 또한, 치환된 헤테로아릴은 하나 이상의 옥사이드(-O-) 치환기에 의해 치환된 고리 시스템을 포함하고, 예컨대 피리딘일 N-옥사이드이다.

[0289] "헤테로아릴알킬"은 상기 기재된 바와 같은 알킬렌 잔기에 연결된, 본원에 기재된 바와 같은 아릴 잔기를 갖는 잔기를 지칭하고, 여기서 분자의 나머지 부분으로의 연결은 알킬렌 기를 통해서이다.

[0290] "헤테로사이클로알킬"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로 원자를 포함하는 안정한 3- 내지 18-원의 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 본원에 출현될 경우 언제라도, 수치 범위, 예컨대 "3 내지 18"은 제공된 범위중의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "3 내지 18개의 고리 원자"는 헤테로사이클로알킬 기가 3개 고리 원자, 4개 고리 원자 등 내지 18개 고리 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_5-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_4-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 일환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템이고, 이는 축합되거나 가교화된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 라디칼중 헤테로 원자는 임의적으로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재할 경우, 임의적으로 4분화된다. 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 전체적으로 포화된다. 헤테로사이클로알킬은 고리의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예로는, 제한되지 않지만, 다이옥솔란일, 티엔일[1,3]다이티안일, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 이소티아졸리딘일, 이속사졸리딘일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 4-피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴누클리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로푸릴, 트라이티안일, 테트라하이드로피란일, 티오모폴린일, 티아모폴린일, 1-옥소-티오모폴린일 및 1,1-다이옥소-티오모폴린일이 포함된다. 본원에 달리 구체적으로 진술되지 않는다면, 헤테로사이클로알킬 잔기는 하나 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환되고, 이는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $PO_3(R^a)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0291] 또한, "헤테로사이클로알킬"은 대체적으로 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 1개의 비-방향족 고리가 독립적으로 산소, 황, 및 질소, 뿐만 아니라 진술된 헤테로 원자중 하나 이상을 포함하는 조합물로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자에 더하여 2개 이상의 탄소 원자를 함유하고; 대체적으로 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 나머지 고리가 임의적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하고 방향족이 아닌 이환

식 고리 시스템을 포함한다.

- [0292] "잔기"는 분자의 특정 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 잔기는 종종 분자내에 함침되거나 이에 매달린 화학적 실체로 인식된다.
- [0293] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0294] "옥사"는 $-O-$ 라디칼을 지칭한다.
- [0295] "옥소"는 $=O$ 라디칼을 지칭한다.
- [0296] "이탈기 또는 이탈원자"는 반응 조건하에 출발 물질로부터 이탈하여 반응을 특정 부위에서 촉진시킬 임의의 기 또는 원자이다. 이러한 기의 적합한 예는 달리 명시되지 않는 한 할로겐 원자, 메실옥시, p-니트로벤젠설포닐 옥시 및 토실옥시 기이다.
- [0297] "보호기"는 유기 합성시 이와 통상적으로 회합될 수 있음을 의미하고, 즉, 화학 반응이 선택적으로 또다른 보호되지 않은 반응 자리에서 실행될 수 있도록 하고 그 기가 선택적 반응이 완료된 후 쉽게 제거될 수 있도록 하는, 다작용성 화합물에서 하나 이상의 반응성 자리를 선택적으로 차단하는 기이다. 다양한 보호기는, 예를 들면, 문헌[T.H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)]에 개시되어 있다. 예를 들면, 하이드록시 보호된 형태는 화합물에 존재하는 하나 이상의 하이드록시 기가 하이드록시 보호기로 보호된 경우이다. 이와 같이, 아민 및 다른 반응성 기는 유사하게 보호될 수 있다.
- [0298] "용매화물"은 약학적으로 허용되는 용매의 하나 이상의 분자와 물리적으로 회합되는 화합물(예를 들어, 화학식 I로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)을 지칭한다. "화학식 I의 화합물"은 화학식 I의 화합물 및 화합물의 용매화물, 뿐만 아니라 이의 혼합물을 내포하는 것으로 이해될 것이다.
- [0299] "치환된"은 개별적으로 및 독립적으로 아실, 알킬, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 탄소화물, 카보네이트, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로, 카본일, 에스테르, 티오카본일, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 옥소, 퍼할로알킬, 퍼플루오로알킬, 포스페이트, 실릴, 실릴일, 설펜일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜시, 설펜네이트, 우레아 및 아미노, 예컨대 일치환 및 이치환된 아미노 기, 및 이의 보호된 유도체로부터 선택된 하나 이상의 부가적 기에 의해 치환될 수 있음을 의미한다. 이치환된 아미노 기는 아미노 기의 질소와 함께 고리를 형성하는 것, 예컨대 모폴리노를 내포한다. 치환기는 그 자체로 치환될 수 있고, 예를 들면, 사이클로알킬 치환기는 하나 이상의 고리 탄소 등에서 할라이드 치환될 수 있다. 상기 치환기의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있고, 참고문헌, 예컨대 상기 그리네(Greene) 및 우츠(Wuts)의 문헌에서 찾아볼 수 있다.
- [0300] "설펜일"은 $-S-$ (임의적으로 치환된 알킬), $-S-$ (임의적으로 치환된 아릴), $-S-$ (임의적으로 치환된 헤테로아릴), 및 $-S-$ (임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬) 기를 지칭한다.
- [0301] "설펜일"은 $-S(O)-H$, $-S(O)-$ (임의적으로 치환된 알킬), $-S(O)-$ (임의적으로 치환된 아미노), $-S(O)-$ (임의적으로 치환된 아릴), $-S(O)-$ (임의적으로 치환된 헤테로아릴), 및 $-S(O)-$ (임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬) 기를 지칭한다.
- [0302] "설펜일"은 $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)-$ (임의적으로 치환된 알킬), $-S(O_2)-$ (임의적으로 치환된 아미노), $-S(O_2)-$ (임의적으로 치환된 아릴), $-S(O_2)-$ (임의적으로 치환된 헤테로아릴) 및 $-S(O_2)-$ (임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬) 기를 지칭한다.
- [0303] "설펜아미딜" 또는 "설펜아미도"는 $-S(=O)_2-NRR$ 라디칼 기를 지칭하고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로지환식 기(고리 탄소를 통해 결합됨)로 이루어진 군에서 선택된다. $-S(=O)_2-NRR$ 라디칼의 $-NRR$ 에서 R 기는 이에 결합된 질소와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 이는 C_1-C_{10} 설펜아미도이고, 여기서 설펜아미도에서 각각의 R은 총 1개의 탄소, 2개의 탄소, 3개의 탄소, 또는 4개의 탄소를 함유한다. 설펜아미도 기는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴에 대해 각각 기재된 치환기중 1개 이상에 의해 임의적으로 치환된다.
- [0304] "설펜시"는 $-S(=O)_2OH$ 라디칼을 지칭한다.

[0305] "설포네이트"는 $-S(=O)_2-OR$ 라디칼을 지칭하고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로지환식 기(고리 탄소를 통해 결합됨)로 이루어진 군에서 선택된다. 설포네이트 기는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴에 대해 각각 기재된 치환기중 1개 이상에 의해 R 상에서 임의적으로 치환된다.

[0306] 치환기가 이들의 통상적인 화학식에 의해 명시되고, 왼쪽에서 오른쪽으로 기입될 경우, 이들은 오른쪽에서 왼쪽으로 구조물을 기입함으로써 생성된 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 내포하고, 예를 들어, $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 동등하다.

[0307] 또한, 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 화합물은 화합물의 결정질 및 비결정질 형태일 수 있고, 예를 들면, 화합물의 다형체, 의사다형체, 용매화물, 수화물, 용매화되지 않은 다형체(무수물 포함), 배좌적 다형체, 및 비결정질 형태, 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다.

[0308] 본원에 사용될 경우, 달리 명시되지 않는 한 "다형체"는 결정질 물질, 예를 들어, 결정질 형태를 설명하기 위해 본원에서 사용될 수 있다. 특정 실시태양에서, "다형체"는 본원에 사용될 경우, 특별한 결정질 또는 비결정질 형태가 언급되지 않는 한, 화합물 또는 이의 염의 모든 결정질 및 비결정질 형태를 포함함을 의미하고, 예를 들면, 결정질 형태, 다형체, 의사다형체, 용매화물, 수화물, 공-결정, 용매화되지 않은 다형체(무수물 포함), 배좌적 다형체, 호변 이성질체성 형태, 무질서 결정질 형태, 및 비결정질 형태, 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다. 본원의 화합물은 이들 화합물의 결정질 및 비결정질 형태, 예를 들면, 화합물의 결정질 형태, 다형체, 의사다형체, 용매화물, 수화물, 공-결정, 용매화되지 않은 다형체(무수물 포함), 배좌적 다형체, 호변 이성질체성 형태, 무질서 결정질 형태, 및 비결정질 형태 또는 이의 염, 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다.

[0309] 화학적 실체로는, 제한되지 않지만, 화학식 I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI 또는 VI-A의 화합물, 및 이의 모든 약학적으로 허용되는 형태가 포함된다. 본원에 인용된 화합물의 약학적으로 허용되는 형태로는 약학적으로 허용되는 염, 포접 화합물, 비-공유성 복합체, 전구약물, 및 이의 혼합물이 포함된다. 특정 실시태양에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 존재한다. 그러므로, 또한, 용어 "화학적 실체" 및 "화학적 실체들"은 약학적으로 허용되는 염, 포접 화합물, 비-공유성 복합체, 전구약물, 및 혼합물을 내포한다.

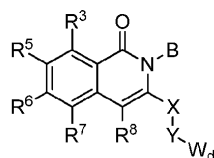
[0310] 또한, 화학식 I의 화합물이 산 부가염으로서 수득된다면, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기화함으로써 수득될 수 있다. 역으로, 생성물이 유리 염기이면, 부가 염, 특히 약학적으로 허용되는 부가 염은, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하기 위한 종래의 절차에 따라서, 적합한 유기 용매에 유리 염기를 용해시키고 용액을 산으로 처리함으로써 생성될 수 있다. 당업자라면 무독성의 약학적으로 허용되는 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법을 인식할 것이다.

[0311] 화합물

[0312] 하기 제공된 화합물은 본원에 개시된 약학 조성물, 방법 및 키트에 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 조절제이다.

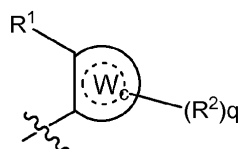
[0313] 몇몇 양태에서, PI3K 조절제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0314] [화학식 I]



[0315]

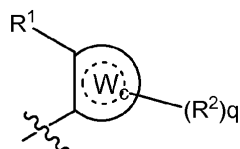
[0316] [화학식 II]



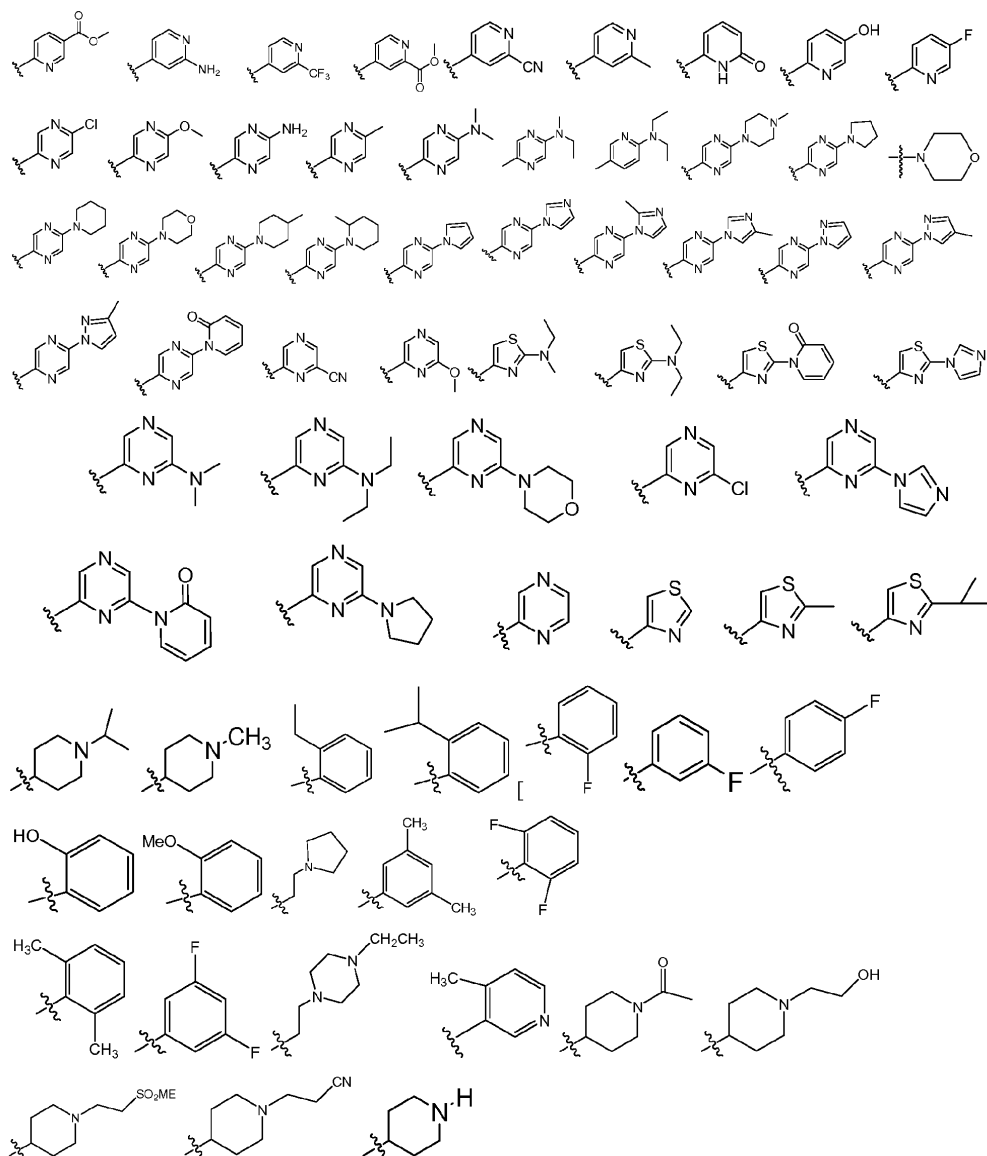
[0317]

- [0318] 상기 식에서,
- [0319] W_d 는 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0320] B는 알킬, 아미노, 헤테로알킬 또는 상기 화학식 II의 잔기이고;
- [0321] W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고,
- [0322] q는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0323] X는 부재하거나 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, z는 정수 1, 2, 3 또는 4고;
- [0324] Y는 부재하거나, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^9)-$, $-C(=O)-(CHR^9)_z-$, $-C(=O)-$, $-N(R^9)-C(=O)-$, $-N(R^9)-C(=O)NH-$, $-N(R^9)C(R^9)_2$ 또는 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 이고;
- [0325] R^1 은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시, 니트로, 포스페이트, 우레아 또는 카보네이트이고;
- [0326] R^2 는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시, 니트로, 포스페이트, 우레아 또는 카보네이트이고;
- [0327] R^3 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시, 니트로, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0328] R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_2-C_5 알켄일, C_2-C_5 알킨일, C_3-C_5 사이클로알킬, C_1-C_4 헤테로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 아미도, 아미노, 아실, C_1-C_4 아실옥시, C_1-C_4 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;
- [0329] R^9 는 각 경우 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 C_2-C_{10} 헤테로알킬이다.
- [0330] 몇몇 실시태양에서, B는 치환되지 않거나 치환된 알킬이고, 제한되지 않지만 $-(CH_2)_2-NR^aR^a$ 를 포함하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이거나, NR^aR^a 는 함께 조합되어 환식 잔기를 형성하고, 이는 제한되지 않지만 피페리딘일, 피페라진일 및 모폴린일을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, B는 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, B는 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬이다.

[0331] [화학식 II]



- [0332]
- [0333] 몇몇 실시태양에서, B는 상기 화학식 II의 잔기이고, 여기서 W_c 는 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환된 페닐, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 예컨대 제한되지 않지만 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 치환되지 않거나 치환된 일환식 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 이환식 헤테로아릴, 2개의 헤테로 원자를 고리 원자로서 포함하는 헤테로아릴, 질소 고리 원자를 포함하는 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 2개의 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 질소 및 황을 고리 원자로서 포함하는 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬, 예컨대 제한되지 않지만 모폴



[0336]

[0337]

몇몇 실시태양에서, B는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로에 의해 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시 또는 설펜아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0338]

몇몇 실시태양에서, R^1 은 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬, 치환되지 않거나 치환된 알켄일, 치환되지 않거나 치환된 알킨일, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 일원이다. 몇몇 실시태양에서, R^1 은 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 아릴알킬, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 또는 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R^1 은 치환되지 않거나 치환된 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 아마이드, 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R^1 은 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 또는 치환되지 않거나 치환된 설펜아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R^1 은 -Cl, -F, -I 및 -Br을 포함하는 할로이다. 몇몇 실시태양에서, R^1 은 시아노, 하이드록시, 니트로, 치환되지 않거나 치환된 포스페이트, 치환되지 않거나 치환된 우레아, 및 카보네이트로 이루어진 군에서 선택된다.

- [0339] 몇몇 실시태양에서, R^1 이 알킬인 경우, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸, 헥실 또는 헵틸이다.
- [0340] 몇몇 실시태양에서, R^1 이 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도 또는 하이드록시인 경우, R^1 은 포스페이트, 치환되지 않은 우레아, 치환된 우레아, 탄산 또는 카보네이트에 의해 치환된다.
- [0341] 몇몇 실시태양에서, R^1 이 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도인 경우, R^1 은 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로에 의해 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.
- [0342] 몇몇 실시태양에서, R^2 는 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬, 치환되지 않거나 치환된 알켄일, 치환되지 않거나 치환된 알킨일, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 및 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 일원이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 아릴알킬, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 또는 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 치환되지 않거나 치환된 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 아미도, 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 또는 치환되지 않거나 치환된 설펜아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 할로이고, 이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 시아노, 하이드록시, 니트로, 탄산 및 카보네이트로 이루어진 군에서 선택된다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 치환되지 않거나 치환된 포스페이트이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 는 치환되지 않거나 치환된 우레아이다. 몇몇 실시태양에서, R^2 가 알킬인 경우, R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸, 헥실 또는 헵틸이다.
- [0343] 몇몇 실시태양에서, R^2 가 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도 또는 하이드록시인 경우, 이는 포스페이트에 의해 치환되거나, 우레아에 의해 치환되거나, 카보네이트에 의해 치환된다.
- [0344] 몇몇 실시태양에서, R^2 가 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도인 경우, 이는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상에 의해 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.
- [0345] 몇몇 실시태양에서, q는 정수 0이다. 몇몇 실시태양에서, q는 정수 1이다. 몇몇 실시태양에서, q는 정수 2이다. 몇몇 실시태양에서, q는 정수 3이다. 몇몇 실시태양에서, q는 정수 4이다.
- [0346] 화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R^3 은 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 알켄일, 및 치환되지 않거나 치환된 알킨일로 이루어진 군에서 선택되는 일원이다. 몇몇 실시태양에서, R^3 은 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R^3 은 치환되지 않거나 치환된 알콕시, 치환

되지 않거나 치환된 아미도, 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R^3 은 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 또는 치환되지 않거나 치환된 설포아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R^3 은 할로이고, 이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br이다.

[0347]

몇몇 실시태양에서, R^3 은 시아노, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 군에서 선택된다. 몇몇 실시태양에서, R^3 이 알킬인 경우, R^3 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸, 헥실 또는 헵틸이다. 몇몇 실시태양에서, R^3 은 $-CF_3$ 이다.

[0348]

몇몇 실시태양에서, R^3 이 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설포아미도인 경우, 이는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설포아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상에 의해 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설포아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0349]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R^5 는 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬(제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 알킬 포함)이다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 알켄일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_2-C_5 알켄일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 알킨일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_2-C_5 알킨일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 알콕시이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 알콕시가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 아미도이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 아미도가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 설포아미도, 또는 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 설포아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 할로이고, 이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br이다. 몇몇 실시태양에서, R^5 는 시아노, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 군에서 선택된다. 몇몇 다른 실시태양에서, R^5 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-프로필, 이소프로필, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0350]

몇몇 실시태양에서, R^5 가 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아실, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설포아미도인 경우, R^5 는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설포아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상에 의해 임의적으로 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설포아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0351]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R^6 은 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬(제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 알킬 포함)이다. 몇몇 실시태양에서, R^6 은 치환되지 않거나 치환된 알켄일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_2-C_5 알켄일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^6 은 치환되지 않거나 치환된 알킨

일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₂-C₅ 알킨일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 헤테로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 알콕시이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 알콕시가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 아미도이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 아미도가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 설펜아미도, 또는 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 설펜아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 할로이고, 이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br이다. 몇몇 실시태양에서, R⁶은 시아노, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 군에서 선택된다. 몇몇 다른 실시태양에서, R⁶은 -CH₃, -CH₂CH₃, n-프로필, 이소프로필, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0352]

몇몇 실시태양에서, R⁶이 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아실, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도인 경우, R⁶은 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상에 의해 임의적으로 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0353]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R⁷은 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬(제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 알킬 포함)이다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 알켄일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₂-C₅ 알켄일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 알킨일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₂-C₅ 알킨일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₃-C₅ 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬이고, 예컨대 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 헤테로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 알콕시이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 알콕시가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 아미도이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 아미도가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 설펜아미도, 또는 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₄ 설펜아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 할로이고, 이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br이다. 몇몇 실시태양에서, R⁷은 시아노, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 군에서 선택된다. 몇몇 다른 실시태양에서, R⁷은 -CH₃, -CH₂CH₃, n-프로필, 이소프로필, -OCH₃, -OCH₂CH₃ 또는 -CF₃이다.

[0354]

몇몇 실시태양에서, R⁷이 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아실, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도인 경우, R⁷은 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로,

시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상에 의해 임의적으로 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0355]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R^8 은 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬(제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 알킬 포함)이다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 알켄일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_2-C_5 알켄일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 알킨일이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_2-C_5 알킨일이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_3-C_5 사이클로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 알콕시이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 알콕시가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 아미도이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 아미도가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 아미노이다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 치환되지 않거나 치환된 아실, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 설펜아미도, 또는 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_4 설펜아미도이다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 할로이고, 이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br이다. 몇몇 실시태양에서, R^8 은 시아노, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 군에서 선택된다. 몇몇 다른 실시태양에서, R^8 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-프로필, 이소프로필, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0356]

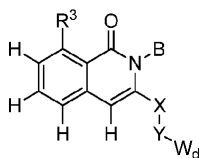
몇몇 실시태양에서, R^8 이 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아실, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 설펜아미도인 경우, R^8 은 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상에 의해 임의적으로 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설펜아미도, 또는 설펜아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0357]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 H이고 화합물은 하기 화학식 I-1의 구조를 갖는다:

[0358]

[화학식 I-1]



[0359]

[0360]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, X는 부재한다. 몇몇 실시태양에서, X는 $-(CH(R^9))_z$ 이고, z는 정수 1, 2, 3 또는 4이다.

[0361]

몇몇 실시태양에서, R^9 은 치환되지 않거나 치환된 알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_{10} 알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^9 은 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^9 은 에틸, 메틸 또는 수소이다. 몇몇 실시태양에서, R^9 은 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된

C₂-C₁₀ 헤테로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R⁹는 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬이고, 제한되지 않지만 치환되지 않거나 치환된 C₂-C₁₀ 헤테로알킬이 포함된다.

[0362]

또한, R⁹가 수소이고, X가 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 -CH(CH₂CH₃)-인 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, X는 -(CH(R⁹))_z이고, R⁹는 수소가 아니고, z는 정수 1이다. X가 -CH(R⁹)-이고, R⁹가 수소가 아닌 경우, 화합물은 탄소 X에 대해 (S)- 또는 (R)-입체화학적 배좌를 채택할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 화합물은 탄소 X에 대해 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시태양에서, 화학식 I의 화합물의 혼합물이 본원에 제공되고, 여기서 혼합물의 개별 화합물은 대부분 (S)- 또는 (R)-이성질체 배좌로 존재한다. 예를 들면, 화합물 혼합물은 탄소 X에서 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상의 (S)-거울상 이성질체 순도를 갖는다. 다른 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상 이성질체 순도를 갖는다.

[0363]

다른 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상의 (R)-거울상 이성질체 순도를 갖는다. 몇몇 다른 실시태양에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상 이성질체 순도를 갖는다.

[0364]

다른 실시태양에서, 화합물 혼합물은 이들의 입체화학적 배향을 제외하고 동일한 화학적 실체, 즉 (S)- 또는 (R)-이성질체를 함유한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물에서, X가 -CH(R⁹)-이고 R⁹가 수소가 아닌 경우, -CH(R⁹)-는 각각의 동일한 화학적 실체에 대해 (S)- 또는 (R)-입체화학적 배향으로 존재한다. 몇몇 실시태양에서, 화학식 I의 동일한 화학적 실체의 혼합물은 X로 표시되는 탄소에서 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 또다른 실시태양에서, 동일한 화학적 실체(이들의 입체화학적 배향 제외)의 혼합물은, 대부분 (S)-이성질체 또는 대부분 (R)-이성질체를 함유한다. 예를 들면, 동일한 화학적 실체의 혼합물에서 (S)-이성질체는 (R)-이성질체에 대해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상으로 존재한다. 몇몇 실시태양에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물에서 (S)-이성질체는 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상 이성질체 순도로 존재한다.

[0365]

또다른 실시태양에서, 동일한 화학적 실체(이들의 입체화학적 배향 제외)의 혼합물에서 (R)-이성질체는 (S)-이성질체에 대해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상으로 존재한다. 몇몇 실시태양에서, 동일한 화학적 실체(이들의 입체화학적 배향 제외)의 혼합물에서 (R)-이성질체는 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상 이성질체 순도로 존재한다.

[0366]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, X는 -CH(R⁹)-이고 R⁹는 메틸 또는 에틸이고, 화합물은 (S)-이성질체이다.

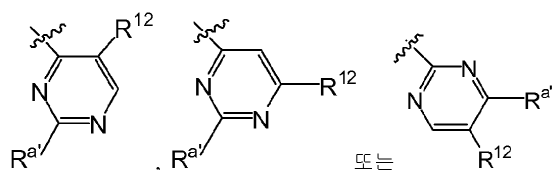
[0367] 화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, Y는 부재한다. 몇몇 실시태양에서, Y는 -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -N(R⁹)(C=O)-, -N(R⁹)(C=O)NH-, -N(R⁹)C(R⁹)₂-[예컨대 -N(R⁹)CH₂-, 구체적으로 -N(CH₃)CH₂-, N(CH(CH₃)₂)CH₂- 또는 N(CH₂CH₃)CH₂-], -N(R⁹)-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)- 또는 -N(CH(CH₃)₂)-이다. 몇몇 실시태양에서, Y는 -C(=O)-(CHR⁹)_z-이고, z는 정수 1, 2, 3 또는 4이다.

[0368] 몇몇 실시태양에서, X 및 Y중 하나 이상이 존재한다. 화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, -XY-는 -CH₂-, -CH₂-N(CH₃), -CH₂-N(CH₂CH₃), -CH(CH₃)-NH-, (S)-CH(CH₃)-NH- 또는 (R)-CH(CH₃)-NH-이다. 다른 실시태양에서, X-Y는 -N(CH₃)CH₂-, N(CH₂CH₃)CH₂-, -N(CH(CH₃)₂)CH₂- 또는 -NHCH₂-이다. X-Y가 존재하고, X가 -(CH(R⁹))_zN(R⁹)-이고, z가 정수 1, 2, 3 또는 4이고, -N(R⁹)-가 -NH-가 아닌 경우, -XY-가 푸린일에 연결되지 않는 화학식 I의 다른 화합물이 본원에 제공된다.

[0369] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 화학식(제한되지 않지만 I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI 및 VI-A 포함)에서 W_d는, 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 일원이다.

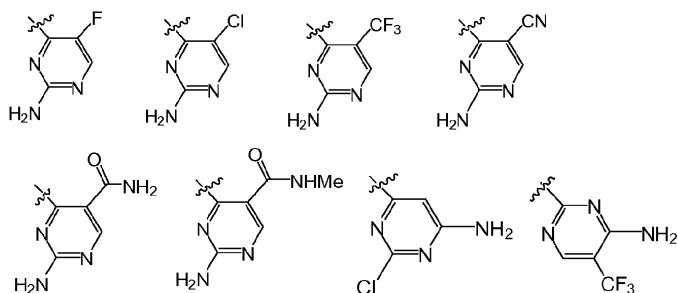
[0370] 다양한 실시태양에서, W_d는 치환되지 않거나 치환된 일환식 헤테로아릴(제한되지 않지만 피리미딘일, 피롤릴, 피라진일, 트리아진일 또는 피리다진일 포함) 또는 치환되지 않거나 치환된 이환식 헤테로아릴이다.

[0371] 몇몇 실시태양에서, W_d는 하기 화학식의 일환식 헤테로아릴이다:



[0372] 상기 식에서, R^{a'}는 수소, 할로, 포스페이트, 우레아, 카보네이트, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 알켄일, 치환되지 않거나 치환된 알킨일, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬, 또는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이고; R¹²는 H, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 시아노, 치환되지 않거나 치환된 알킨일, 치환되지 않거나 치환된 알켄일, 할로, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 카복시산, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 아미도, 치환되지 않거나 치환된 아실, 또는 치환되지 않거나 치환된 설포아미도이다.

[0374] 또한 제한되지 않지만 하기 화학식중 하나를 포함하는 일환식 헤테로아릴 W_d를 갖는 화합물이 본원에 포함된다:

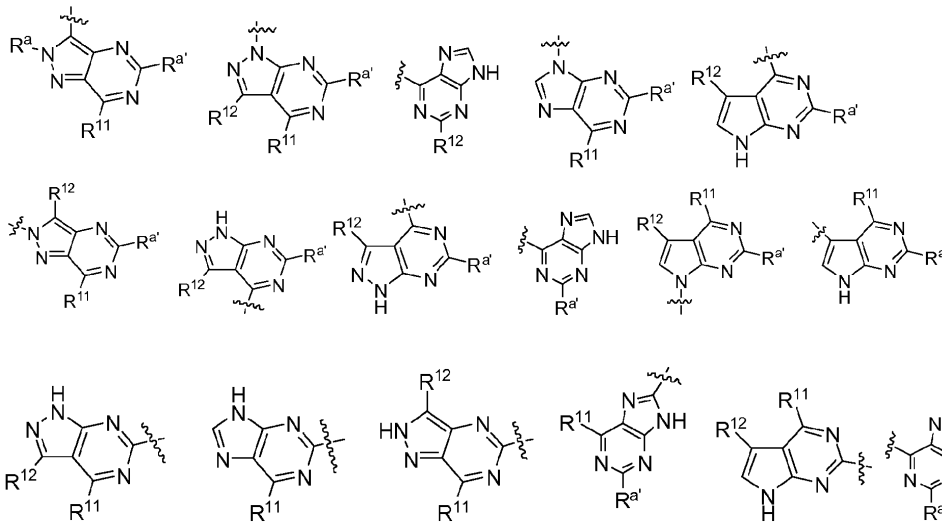


[0375] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 화학식(제한되지 않지만 I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI 및 VI-A 포함)에서 W_d는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 이환식 헤테로아릴, 예를 들어, 하나 이상의 질소 고리 원자를

갖는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시태양에서, W_d 는 2개 이상의 헤테로 원자를 갖는 이환식 헤테로아릴, 예를 들어, 2개 이상의 질소 고리 원자를 갖는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시태양에서, W_d 는 XY에 연결된 고리에 2개의 헤테로 원자를 갖는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시태양에서, W_d 는 4개의 헤테로 원자를 갖는 이환식 헤테로아릴, 예를 들어, 4개의 질소 고리 원자를 갖는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시태양에서, W_d 는 치환되지 않거나 치환된 4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일, 치환되지 않거나 치환된 7-아미노-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-일, 치환되지 않거나 치환된 6-메틸렌일-9H-푸린-6-일, 또는 치환되지 않거나 치환된 6-아미노-9H-푸린-9-일이다.

[0377]

몇몇 실시태양에서, W_d 는 하기중 하나이다:



[0378]

[0379]

[0380]

상기 식에서,

[0381]

$R^{a'}$ 는 수소, 할로, 포스페이트, 우레아, 카보네이트, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 알케닐, 치환되지 않거나 치환된 알킨일, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 헤테로알킬, 또는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

[0382]

R^{11} 은 수소, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 할로(이는 -I, -F, -Cl 또는 -Br 포함), 치환되지 않거나 치환된 아미노, 치환되지 않거나 치환된 아미도, 하이드록시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시, 포스페이트, 치환되지 않거나 치환된 우레아, 또는 카보네이트이고;

[0383]

R^{12} 는 H, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 시아노, 치환되지 않거나 치환된 알킨일, 치환되지 않거나 치환된 알케닐, 할로, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 카복시산, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 아미도, 치환되지 않거나 치환된 아실, 또는 치환되지 않거나 치환된 설폰아미도이다.

[0384]

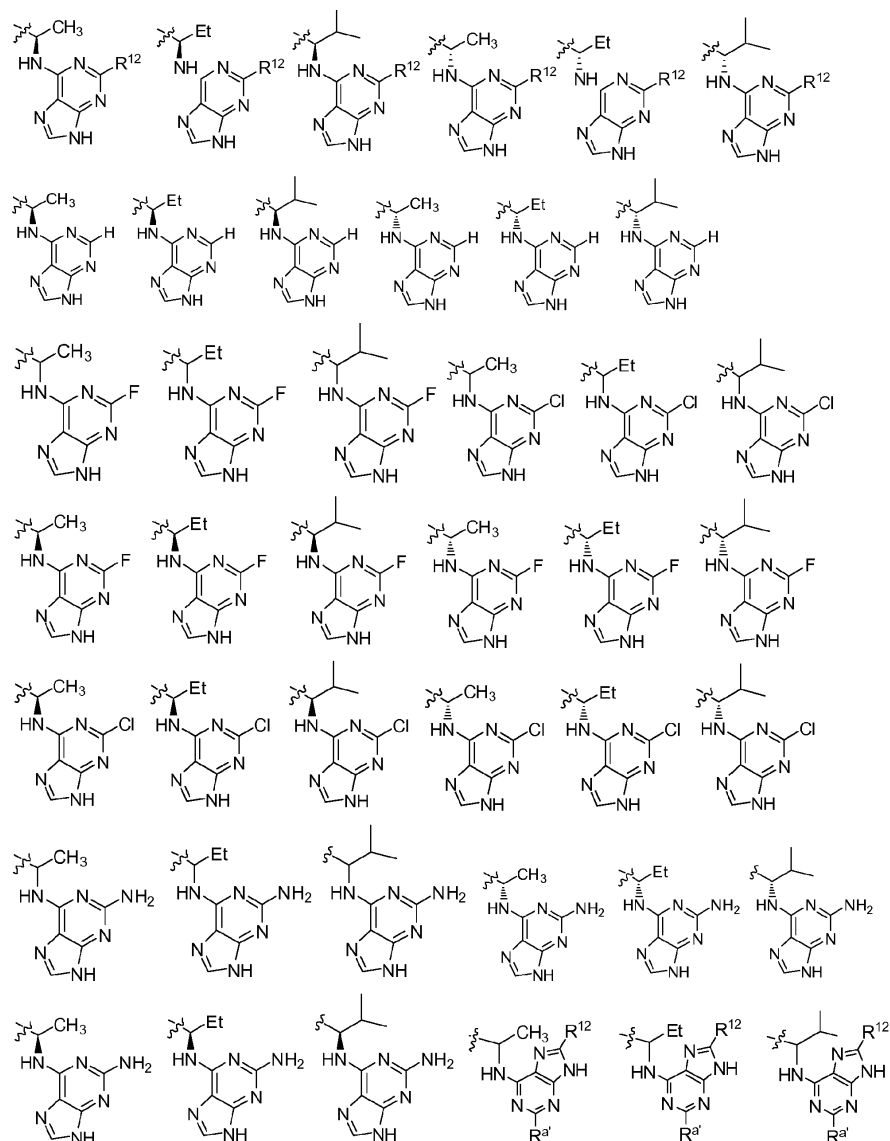
화학식 I의 화합물의 W_d 의 몇몇 실시태양에서, $R^{a'}$ 가 알킬, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클로알킬인 경우, 이는 포스페이트, 우레아 또는 카보네이트에 의해 치환된다.

[0385]

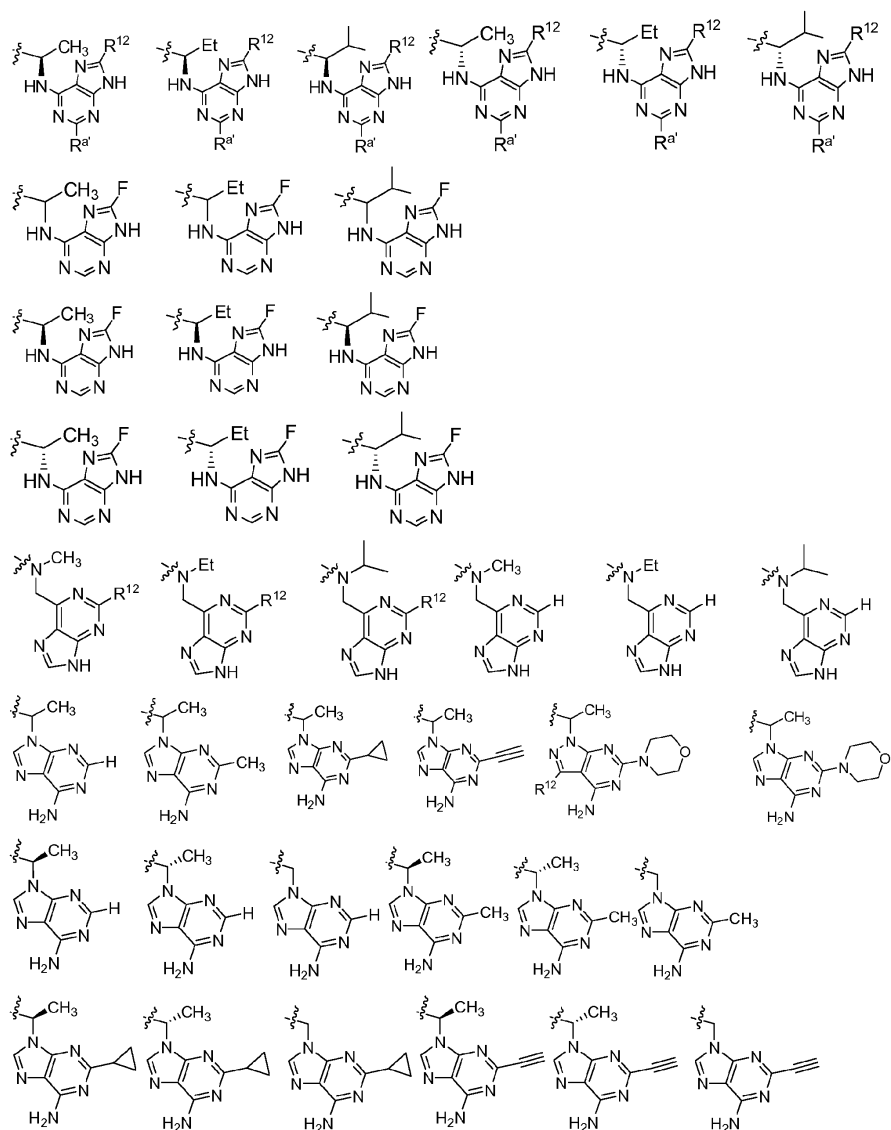
화학식 I의 화합물의 W_d 의 몇몇 실시태양에서, R^{11} 이 알킬, 아미노, 아미도, 하이드록시, 또는 알콕시인 경우, 이는 포스페이트, 우레아 또는 카보네이트에 의해 치환된다.

[0387]

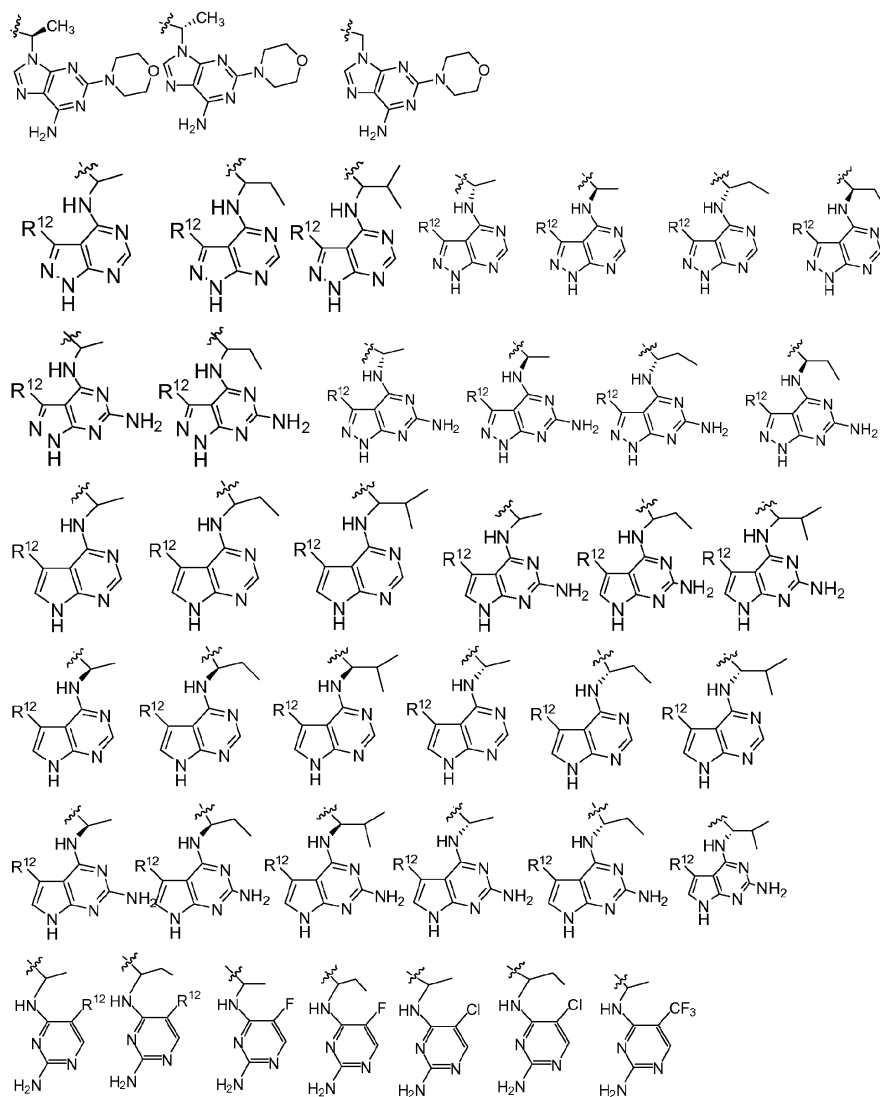




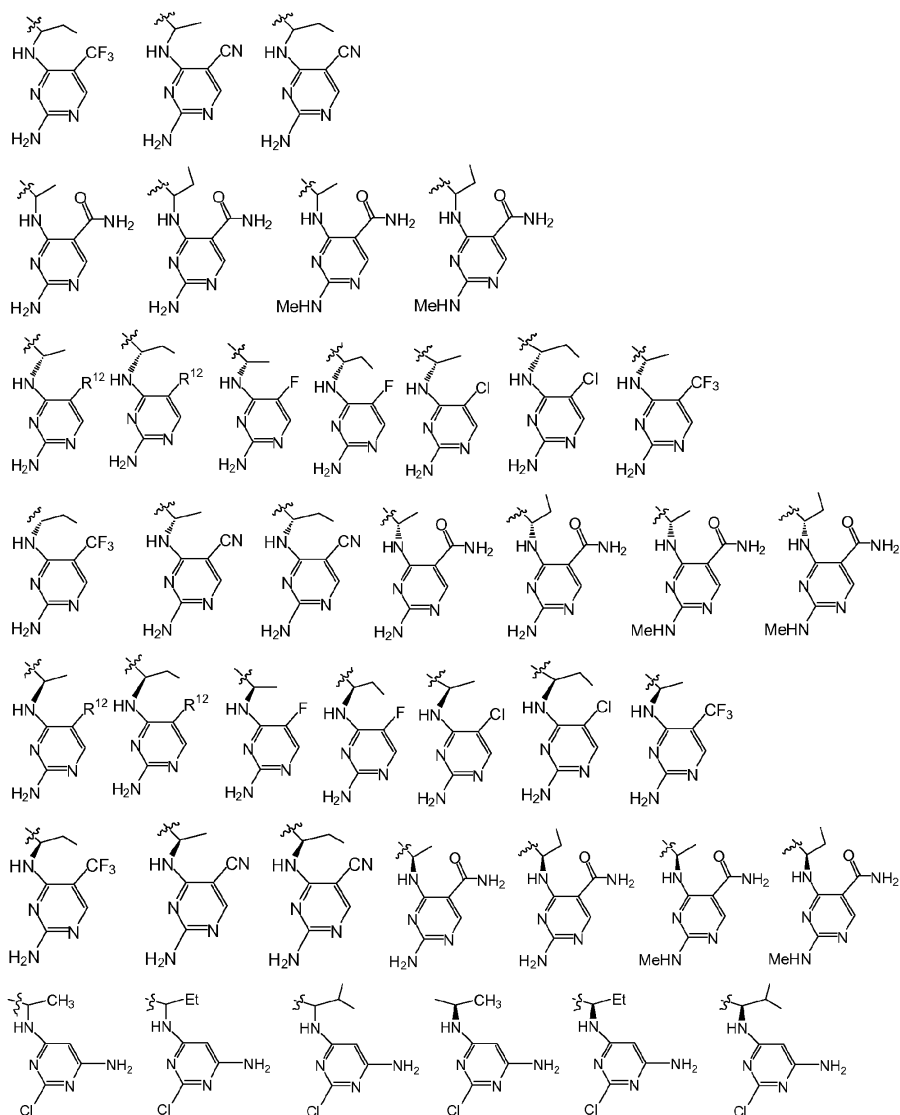
[0389]



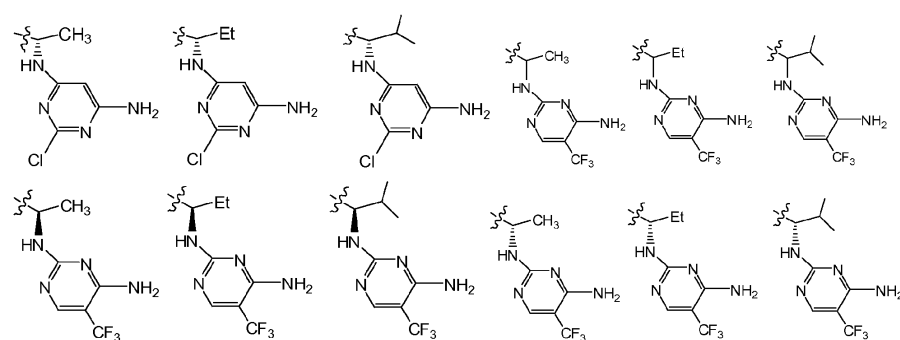
[0390]



[0391]



[0392]



[0393]

[0394]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 수소, 시아노, 할로, 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 알킬일, 및 치환되지 않거나 치환된 알켄일로 이루어진 군에서 선택되는 일원이다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 치환되지 않거나 치환된 아릴이다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴이고, 이는 제한되지 않지만 5원 고리를 갖는 헤테로아릴, 6원 고리를 갖는 헤테로아릴, 하나 이상의 질소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴, 2개 이상의 질소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴, 일환식 헤테로아릴, 및 이환식 헤테로아릴을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 이는 제한되지 않지만 1개의 질소 고리 원자를 갖는 헤테로사이클로알킬, 1개의 산소 고리 원자를 갖는 헤테로사이클로알킬을

포함하고, R^{12} 는 황 고리 원자를 갖는 헤테로사이클로알킬, 5원 헤테로사이클로알킬, 6원 헤테로사이클로알킬, 포화된 헤테로사이클로알킬, 불포화된 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 고리에 연결된 불포화된 잔기를 갖는 헤테로사이클로알킬, 1개의 옥소에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬, 및 2개의 옥소에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬이고, 제한되지 않지만 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1개의 옥소에 의해 치환된 사이클로알킬, 사이클로알킬 고리에 연결된 불포화된 잔기를 갖는 사이클로알킬이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 는 치환되지 않거나 치환된 아미도, 카복시산, 치환되지 않거나 치환된 아실옥시, 치환되지 않거나 치환된 알콕시카본일, 치환되지 않거나 치환된 아실, 또는 치환되지 않거나 치환된 설포아미도이다.

[0395]

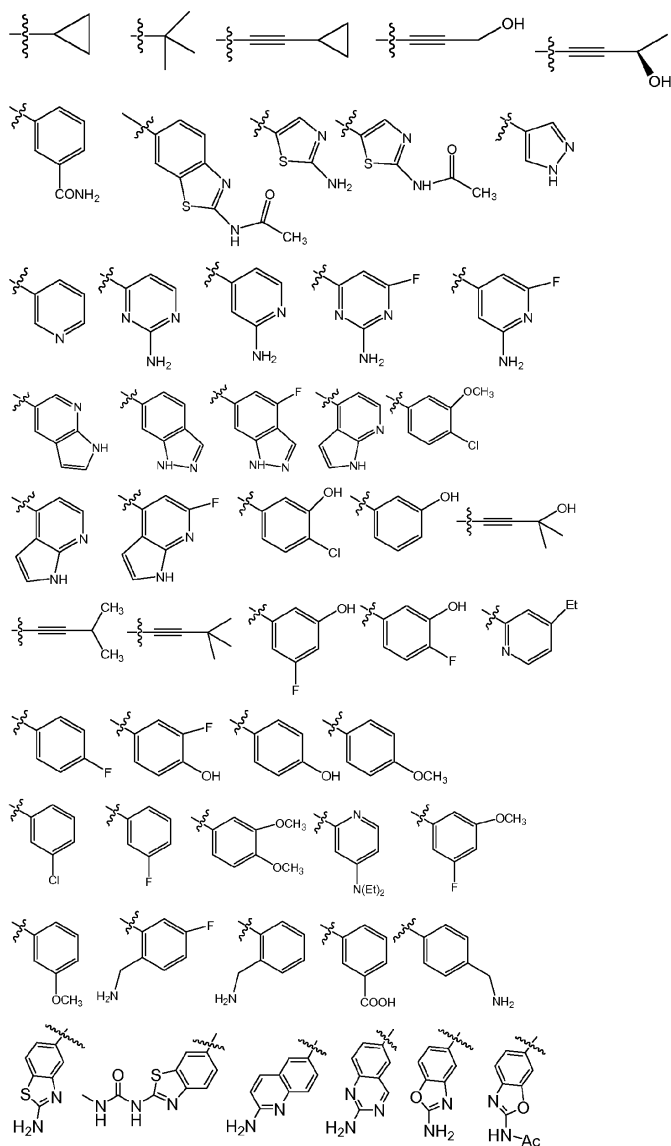
몇몇 실시태양에서, R^{12} 가 알킬, 알킨일, 알켄일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬인 경우, 이는 포스페이트에 의해 치환된다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 가 알킬, 알킨일, 알켄일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬인 경우, 이는 우레아에 의해 치환된다. 몇몇 실시태양에서, R^{12} 가 알킬, 알킨일, 알켄일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬인 경우, 이는 카보네이트에 의해 치환된다.

[0396]

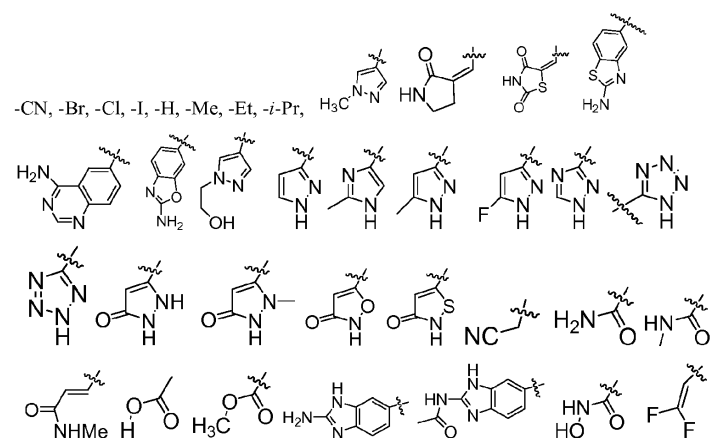
몇몇 실시태양에서, R^{12} 가 알킬, 알킨일, 알켄일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 알콕시카본일, 아미도, 아실옥시, 아실 또는 설포아미도인 경우, 이는 하나 이상의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 설포아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로중 하나 이상으로 치환되고, 이들 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미도, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 또는 설포아미도는 그 자체로 치환될 수 있다.

[0397]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, W_d 의 R^{12} 는 하기 잔기중 하나이다:



[0398]

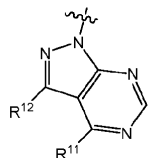


[0399]

[0400]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시태양에서, W_d 는 하기 화학식 III의 피라졸로피리미딘이다:

[0401] [화학식 III]

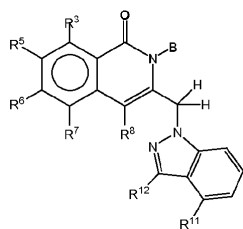


[0402]

[0403] 상기 식에서, R¹¹은 H, 알킬, 할로, 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 알콕시이고; R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 일환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 시아노, 아미노, 카복시산, 아실옥시, 알콕시카본일 또는 아미도이다.

[0404] 몇몇 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물이다:

[0405] [화학식 IV]

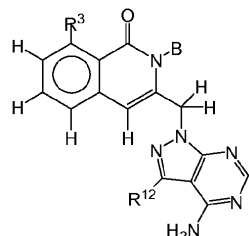


[0406]

[0407] 화학식 IV의 화합물의 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 H, 알킬, 할로, 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 알콕시이고, R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 또다른 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 알킬, 알켄일, 헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, R¹¹은 아미노이고, R¹²는 시아노, 아미노, 카복시산, 알콕시카본일 또는 아미도이다.

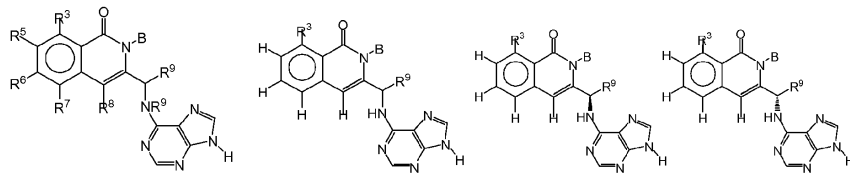
[0408] 몇몇 실시태양에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IV-A의 화합물이다:

[0409] [화학식 IV-A]



[0410]

[0411] 또한, 임의의 하기 화학식 V, V-A1, V-A2, V-B, VI, VI-A, VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1, XIV-A2, XV-A, XV-A1, XV-A2, XVI-A, XVI-A1, XVI-A2, XVII-A, XVII-A1, XVII-A2, XVIII-A, XVIII-A1 또는 XVIII-A2의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다:

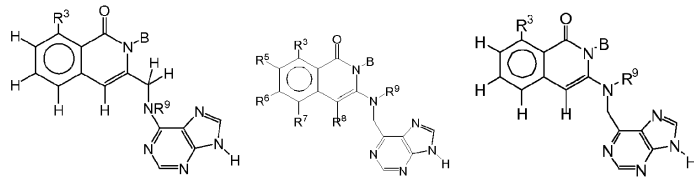


화학식 V

화학식 V-A

화학식 V-A1

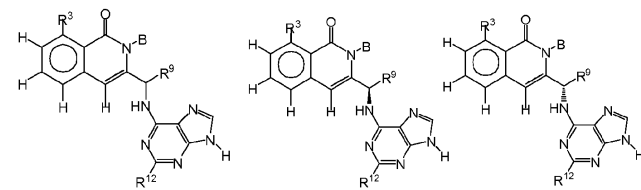
화학식 V-A2



화학식 V-B

화학식 VI

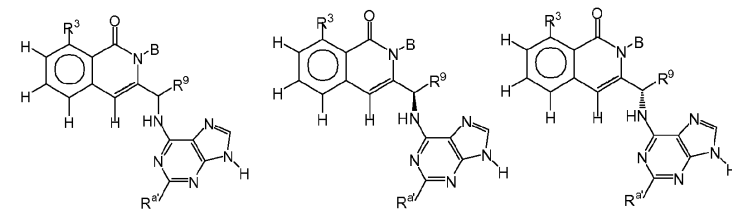
화학식 VI-A



화학식 VII-A

화학식 VII-A1

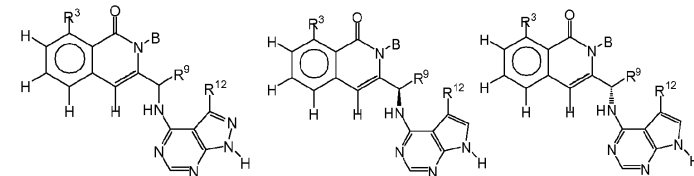
화학식 VII-A2



화학식 VIII-A

화학식 VIII-A1

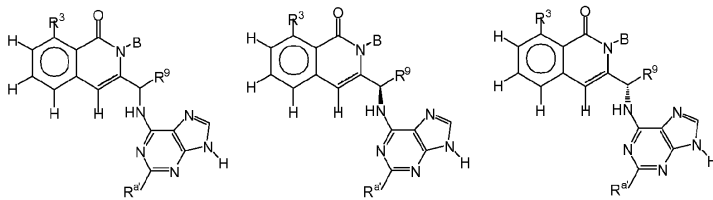
화학식 VIII-A2



화학식 IX-A

화학식 IX-A1

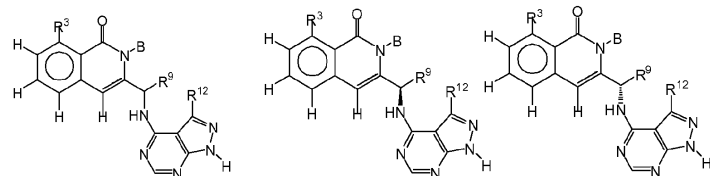
화학식 IX-A2



화학식 X-A

화학식 X-A1

화학식 X-A2



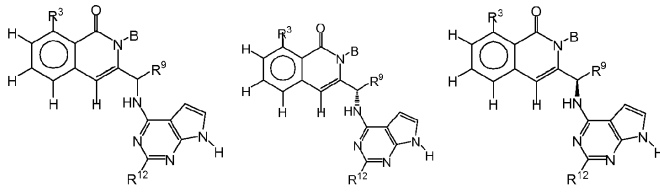
화학식 XI-A

화학식 XI-A1

화학식 XI-A2

[0412]

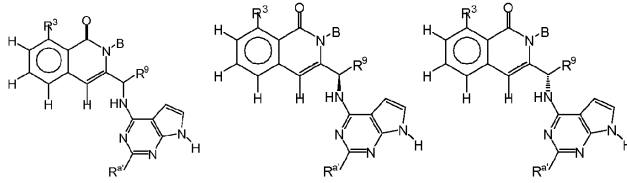
[0413]



화합식 XII-A

화합식 XII-A1

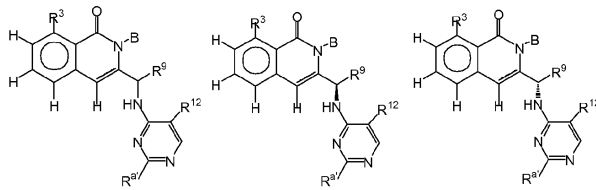
화합식 XII-A2



화합식 XIII-A

화합식 XIII-A1

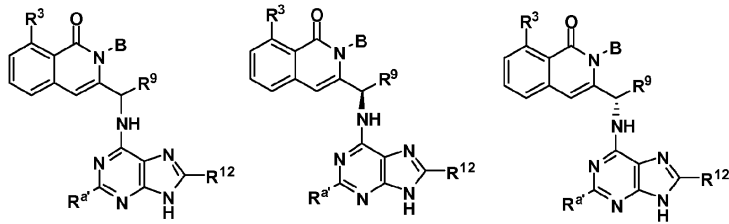
화합식 XIII-A2



화합식 XIV-A

화합식 XIV-A1

화합식 XIV-A2

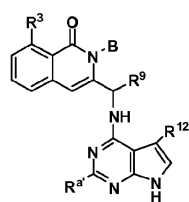


화합식 XV-A

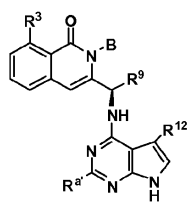
화합식 XV-A1

화합식 XV-A2

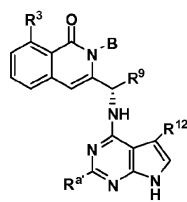
[0414]



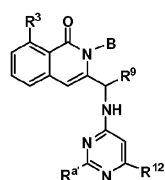
화학식 XVI-A



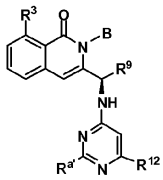
화학식 XVI-A1



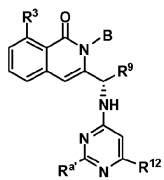
화학식 XVI-A2



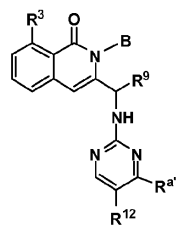
화학식 XVII-A



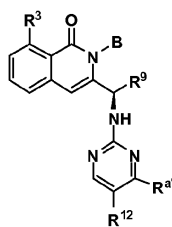
화학식 XVII-A1



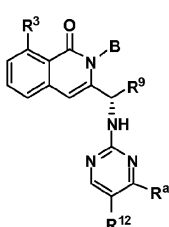
화학식 XVII-A2



화학식 XVIII-A



화학식 XVIII-A1



화학식 XVIII-A2

[0415]

[0416]

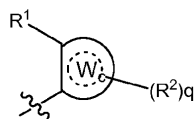
화학식 I의 화합물에 대한 임의의 개시된 원소 및 이들의 치환기는 임의의 조합으로 사용될 수 있다.

[0417]

화학식 I의 화합물에 대한 하나의 양태에서, R^3 은 H, CH_3 , CF_3 , Cl 또는 F이고; B는 하기 화학식 II의 잔기이다:

[0418]

[화학식 II]



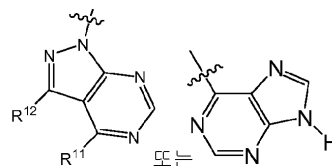
[0419]

[0420]

상기 식에서, W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R^1 은 H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , 이소프로필, - CF_3 , - OCH_3 , 니트로 또는 포스페이트이고; R^2 는 할로, 하이드록시, 시아노 또는 니트로이고; q는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 H이고; X는 부재하거나 $(CH_2)_z$ 이고, z는 1이고; Y는 부재하거나 - $N(R^9)$ -이고; R^9 는 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬, 또는 C_2 - C_{10} 헤테로알킬이고; X 및 Y중 하나 이상이 존재하고; W_d 는 피라졸로피리미딘 또는 푸린이다. 몇몇 실시태양에서, X 및 Y가 존재하고 W_d 가 푸린인 경우, - $N(R^9)$ -는 -NH-이다.

[0421]

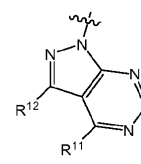
화학식 I의 화합물에 대한 또다른 양태에서, R^3 은 H, CH_3 , CF_3 , Cl 또는 F이고; B는 화학식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R^1 은 H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , 이소프로필, - CF_3 , - OCH_3 , 니트로 또는 포스페이트이고; R^2 는 할로, 하이드록시, 시아노 또는 니트로이고; q는 0, 1 또는 2이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 H이고; X는 부재하거나 $(CH_2)_z$ 이고, z는 1이고; Y는 부재하거나 - $N(R^9)$ -이고; R^9 는 수소, 메



틸 또는 에틸이고; X 및 Y중 하나 이상이 존재하고; W_d는 이고; R¹¹은 아미노이고; R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다. 몇몇 실시태양에서, X 및 Y가 존재하고 W_d가 퓨린인 경우, -N(R⁹)-는 -NH-이다.

[0422]

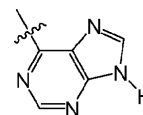
화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 화학식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노 또는 니트로이고; q는 0, 1 또는 2이고; X



는 (CH₂)_z이고, z는 1이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; Y는 부재하고; W_d는 이고; R¹¹은 아미노이고; R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 사이클로알킬이다.

[0423]

또다른 양태에서, R³은 H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노 또는 니트로이고; q는 0, 1 또는 2이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; X는 (CH₂)_z이고, z는



1이고; X는 (CH₂)_z이고; Y는 -N(R⁹)-이고; R⁹는 수소, 메틸 또는 에틸이고; W_d는 이다. 몇몇 실시태양에서, Y는 -NH-이다.

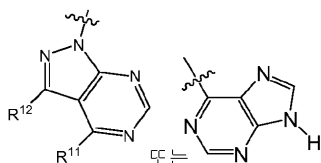
[0424]

화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 아릴, 헤테로아릴, H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 알킬 또는 화학식 II의 잔기이고, 여기서 W_c는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고, q는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로 또는 포스페이트이고; q는 0, 1 또는 2이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; X는 부재하거나 (CH(R⁹))_z이고, z는 정수 1, 2, 3 또는 4이고; Y는 부재하거나, -N(R⁹)-, 또는 -N(R⁹)CH(R⁹)-이고; R⁹는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로알킬이고; X 및 Y중 하나 이상이 존재하고; W_d는 피라졸로피리미딘 또는 퓨린이다. 몇몇 실시태양에서, X가 존재하고, Y가 -N(R⁹)-이고, W_d가 퓨린인 경우, Y는 -NH-이다.

[0425]

화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 아릴, 헤테로아릴, H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 알킬 또는 화학식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로 또는 포스페이트이고; q는 0, 1 또는 2이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; X는 부재하거나 (CH(R⁹))_z이고, z는 정수

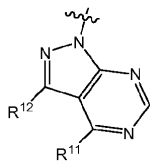
1, 2, 3 또는 4이고; Y는 부재하거나, $-N(R^9)-$, 또는 $-N(R^9)CH(R^9)-$ 이고; R^9 는 수소, 메틸 또는 에틸이고; X 및



Y중 하나 이상이 존재하고; W_d는 이고; R¹¹은 아미노이고; R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 시아노, 아미노, 카복시산, 알콕시카본일 또는 아미도이다. 몇몇 실시태양에서, X가 존재하고, Y가 $-N(R^9)-$ 이고, W_d가 퓨린인 경우, Y는 $-NH-$ 이다.

[0426]

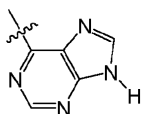
화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 알킬 또는 화학식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로 또는 포스페이트이고; q는 0, 1 또는 2이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; X는 $(CH(R^9))_z$ 이고, z는 정수 1이고; Y는 부재하고; R⁹는 수소, 메



틸 또는 에틸이고; W_d는 이고; R¹¹은 아미노이고; R¹²는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 시아노, 아미노, 카복시산, 알콕시카본일, 또는 아미도이다.

[0427]

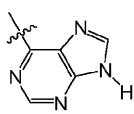
화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 아릴, 헤테로아릴, H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 화학식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로 또는 포스페이트이고; q는 0, 1 또는 2이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; X는 부재하거나 $(CH(R^9))_z$ 이고, z는 정수 1이고; Y는 부재하거나, $-N(R^9)-$, 또는 $-N(R^9)CH(R^9)-$ 이고; R⁹는 수소, 메틸 또는 에틸이고; X 및 Y중 하나 이상이



존재하고, W_d는 이다. 몇몇 실시태양에서, X가 존재하고, Y가 $-N(R^9)-$ 이고, W_d가 퓨린인 경우, Y는 $-NH-$ 이다.

[0428]

화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 아릴, 헤테로아릴, H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 화학식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R¹은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R²는 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로 또는 포스페이트이고; q는 0, 1 또는 2이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이고; X는 부재하고; Y는 $-N(R^9)CH(R^9)-$ 이고; R⁹는 수소, 메

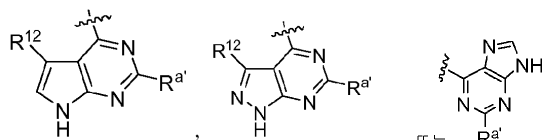


틸 또는 에틸이고; W_d는 이다.

[0429]

화학식 I의 화합물의 또다른 양태에서, R³은 아릴, 헤테로아릴, H, CH₃, CF₃, Cl 또는 F이고; B는 알킬 또는 화

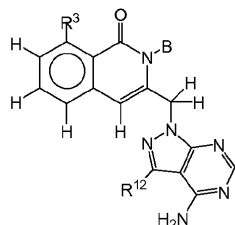
화합식 II의 잔기이고, 이는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고; R^1 은 H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, 이소프로필, -CF₃, -OCH₃, 니트로 또는 포스페이트이고; R^2 는 할로, 하이드록시, 시아노, 니트로 또는 포스페이트이고; q는 0, 1 또는 2이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 H이고; X는 부재하거나 $(CH(R^9))_z$ 이고, z는 정수 1, 2, 3 또는 4이고; Y는 부재하거나, $-N(R^9)-$, 또는 $-N(R^9)CH(R^9)-$ 이고; R^9 는 수소, 메틸 또는 에틸이고; X 및



Y중 하나 이상이 존재하고; W_d 는
 는 아미노이고; R^{12} 는 H, 알킬, 알킨일, 알켄일, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 시아노, 아미노, 카복시산, 알콕시카본일 또는 아마이드이다. 몇몇 실시태양에서, X가 존재하고, Y가 $-N(R^9)-$ 이고, W_d 가 퓨린인 경우, Y는 -NH-이다.

[0430] 추가의 예시적인 화합물은 하기 화학식 IV-A의 하위-구조를 갖는다:

[0431] [화학식 IV-A]



[0432]

[0433] 화학식 IV-A의 구조를 갖는 본원의 몇몇 예시적인 화합물로는, 표 1에 기재된 임의의 B 잔기 및 표 2에 기재된 임의의 R^{12} 를 조합으로, R^3 이 -H, -Cl, -F 또는 -CH₃인 화합물이 포함된다. 화학식 IV-A의 화합물은 R^3 , B 및 R^{12} 의 임의의 조합을 포함한다. 추가의 예시적인 화학식 IV-A의 화합물은 표 4에 예시된다.

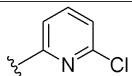
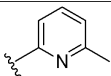
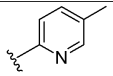

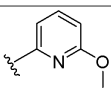
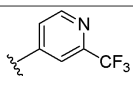
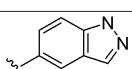
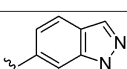
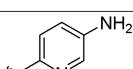
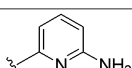
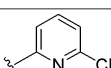
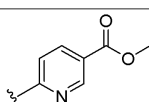
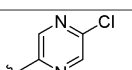
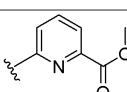
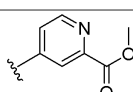
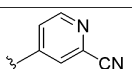
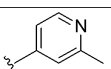
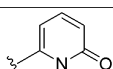
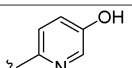
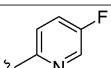
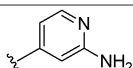
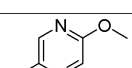
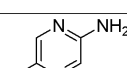
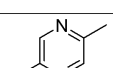
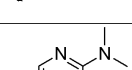
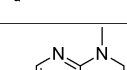
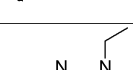
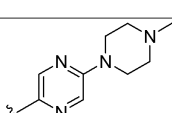
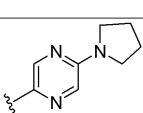
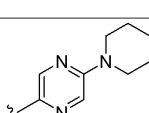
[0434]

[표 1]

화학식 I의 화합물의 예시적인 B 잔기

소부 류 번호	B	소부 류 번호	B	소부 류 번호	B
B-1		B-2		B-3	-CH(CH ₃) ₂
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	
B-25		B-26		B-27	

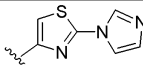

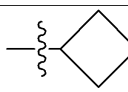
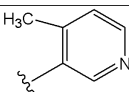
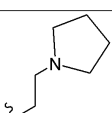
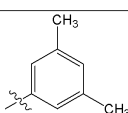
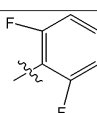
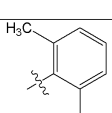
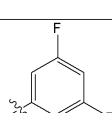
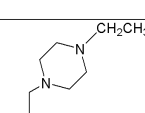
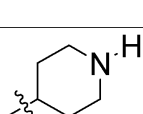
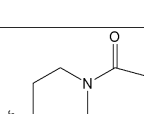
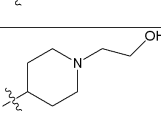
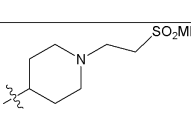
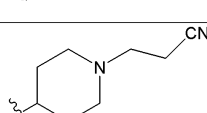
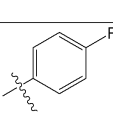
[0435]

소부 류 번호	B	소부 류 번호	B	소부 류 번호	B
B-28		B-29		B-30	
B-31		B-32		B-33	
B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44		B-45	
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	

[0436]

소부 류 번호	B	소부 류 번호	B	소부 류 번호	B
B-58		B-59		B-60	
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	

[0437]

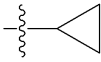


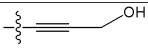
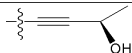
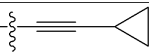
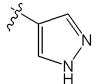
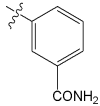
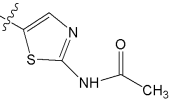
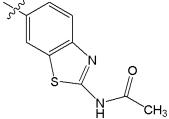
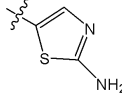
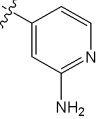
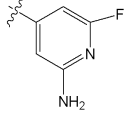
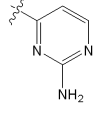
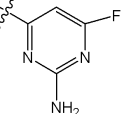
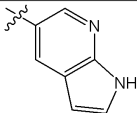
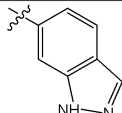
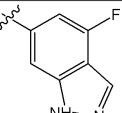
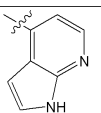
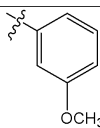
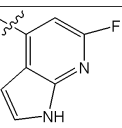
소부 류 번호	B	소부 류 번호	B	소부 류 번호	B
B-85		B-86		B-87	-CH ₃
B-88	-CH ₂ CH ₃	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

[0438]

[0439]

[표 2]

화학식 I의 화합물의 예시적인 R¹² 관기

소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²
12-1	-CN	12-2	-Br	12-3	-Cl
12-4	-CH ₂ CH ₃	12-5	-CH ₃	12-6	-CH(CH ₃) ₂
12-7		12-8		12-9	
12-10		12-11		12-12	
12-13		12-14		12-15	
12-16		12-17		12-18	
12-19		12-20		12-21	
12-22		12-23		12-24	
12-25		12-26		12-27	

[0440]

소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²
12- 28		12- 29		12- 30	
12- 31		12- 32		12- 33	
12- 34		12- 35	-H	12- 36	
12- 37		12- 38		12- 39	
12- 40		12- 41		12- 42	
12- 43		12- 44		12- 45	
12- 46		12- 47		12- 48	
12- 49		12- 50		12- 51	
12- 52		12- 53		12- 54	

[0441]

소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²
12- 55		12- 56		12- 57	
12- 58		12- 59		12- 60	
12- 61	-I	12- 62		12- 63	
12- 64		12- 65		12- 66	
12- 67		12- 68		12- 69	
12- 70		12- 71		12- 72	
12- 73		12- 74		12- 75	
12- 76		12- 77		12- 78	
12- 79		12- 80		12- 81	

[0442]

소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²	소부 류 번호	R ¹²
12- 82		12- 83		12- 84	
12- 85		12- 86		12- 87	
12- 88		12- 89		12- 90	
12- 91		12- 92		12- 93	
12- 94		12- 95		12- 96	
12- 97	-F	12- 98		12- 99	
12- 100		12- 101		12- 102	

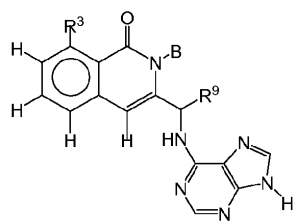
[0443]

[0444]

본원의 다른 예시적인 화합물은 하기 화학식 V-A, V-A1 또는 V-A2의 구조를 갖고, 여기서 B는, -H, -Cl, -F 또는 CH₃인 R³, 및 -H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃인 R⁹와 조합된, 표 1에 기재된 잔기이다. 화학식 V-A, V-A1 또는 V-A2의 화합물은 R³, B 및 R⁹의 임의의 조합을 포함한다.

[0445]

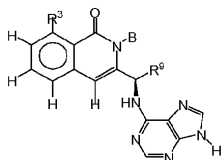
[화학식 V-A]



[0446]

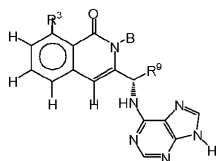
[0447]

[화학식 V-A1]



[0448]

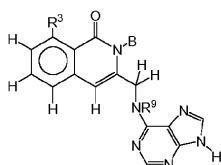
[0449] [화학식 V-A2]



[0450]

[0451] 본원의 다른 예시적인 화합물은 하기 화학식 V-B의 구조를 갖고, 여기서 B는, -H, -Cl, -F 또는 CH₃인 R³, 및 -H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃인 R⁹와 조합된, 표 1에 기재된 잔기이다. 화학식 V-B의 화합물은 R³, B 및 R⁹의 임의의 조합을 포함한다.

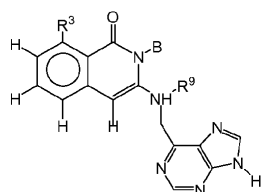
[0452] [화학식 V-B]



[0453]

[0454] 본원의 몇몇 다른 예시적인 화합물은 하기 화학식 VI-A의 구조를 갖고, 여기서 B는, -H, -Cl, -F 또는 CH₃인 R³, 및 -H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃인 R⁹와 조합된, 표 1에 기재된 잔기이다. 화학식 VI-A의 화합물은 R³, B 및 R⁹의 임의의 조합을 포함한다.

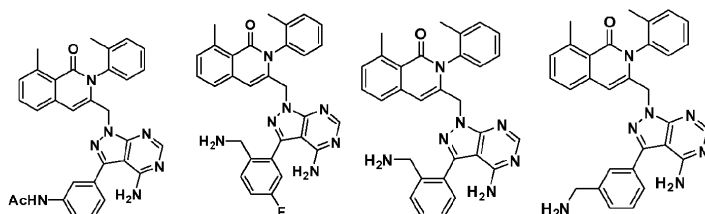
[0455] [화학식 VI-A]



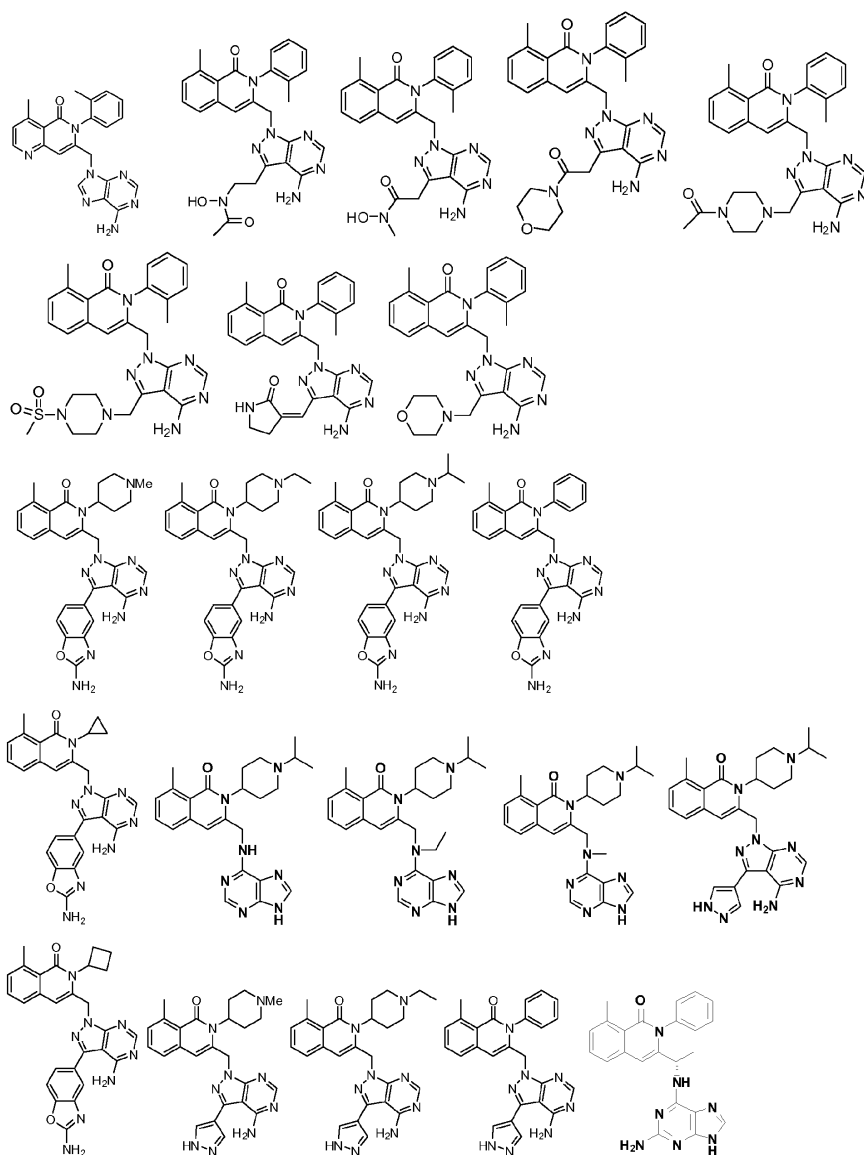
[0456]

[0457] 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 추가의 화합물은 화학식 VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1 또는 XIV-A2중 하나의 구조를 갖고: 여기서 B는 표 1에 기재된 잔기이고, 임의의 R¹²는 표 2에 기재된 바와 같고, -H, -Cl, -F 또는 CH₃인 R³, -H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃인 R⁹, 및 -H, -Cl, -F 또는 -NH₂인 R^{a1}와 조합된다. 화학식 VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1, 또는 XIV-A2의 화합물은 R^a, R³, B, R⁹ 및 R¹²의 임의의 조합을 포함한다.

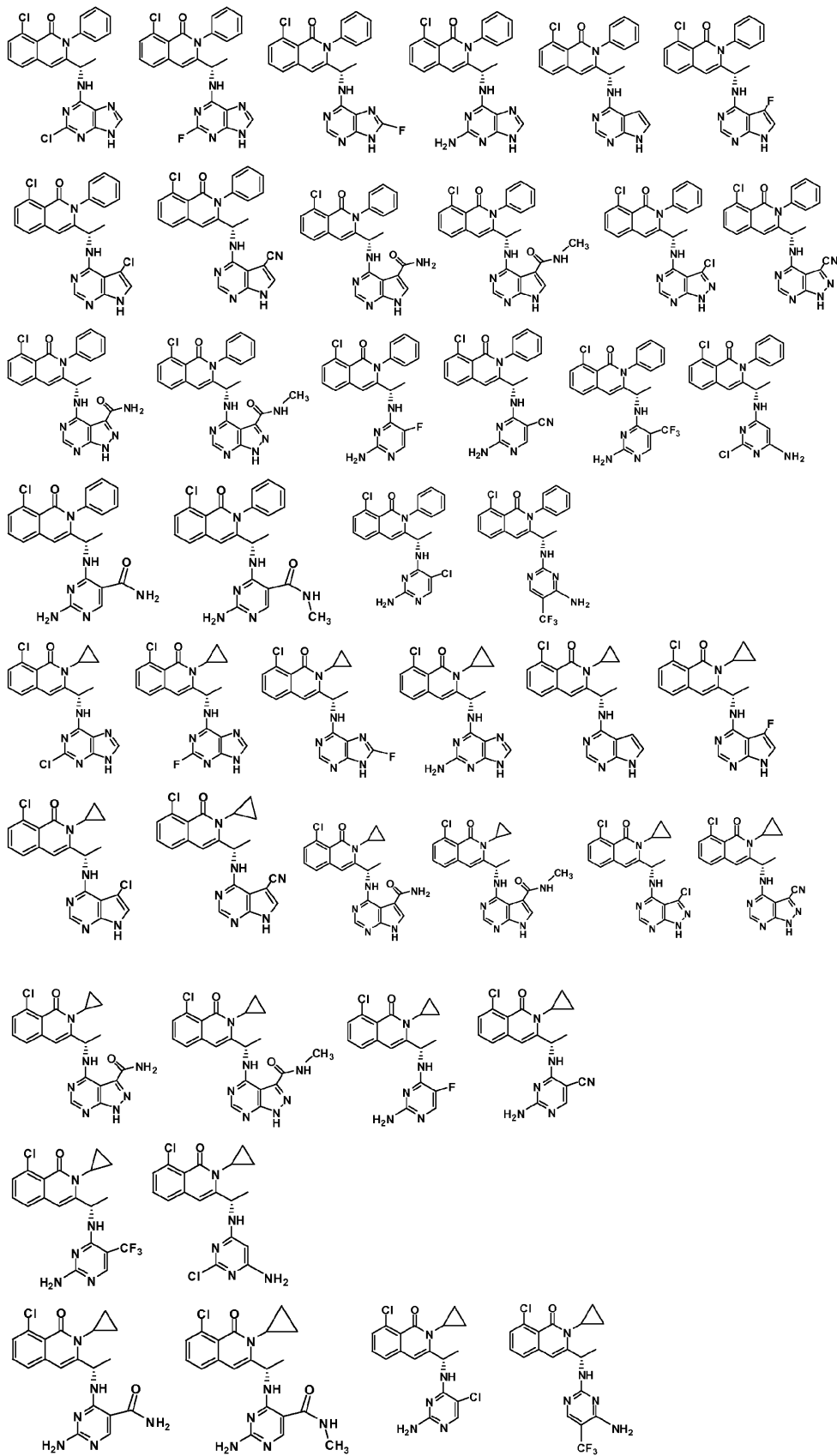
[0458] 추가의 예시적인 화합물로는 제한되지 않지만 하기 화합물을 포함한다:



[0459]

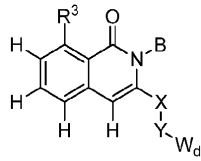


[0460]



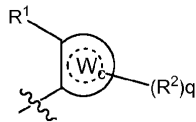
몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 하기 화학식 I-1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0464] [화학식 I-1]



[0465]

[0466] [화학식 II]



[0467]

[0468] 상기 식에서,

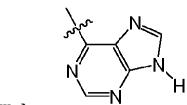
[0469] B는 상기 화학식 II의 잔기이고;

[0470] Wc는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고,

[0471] q는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0472] X는 결합 또는 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, z는 정수 1이고;

[0473] Y는 $-N(R^9)-$ 이고;



[0474] Wc는 이고;

[0475] R¹은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노 또는 니트로이고;

[0476] R²는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아미노, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

[0477] R³은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 알콕시카본일, 설펜아미도, 할로, 시아노, 하이드록시 또는 니트로이고;

[0478] R⁹는 각 경우 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

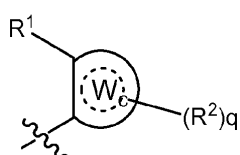
[0479] 몇몇 실시태양에서, 화합물은 대부분 (S)-입체화학적 배좌로 존재한다.

[0480] 몇몇 실시태양에서, X는 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, Y는 $-NH-$ 이다.

[0481] 몇몇 실시태양에서, R³은 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이다.

[0482] 몇몇 실시태양에서, B는 하기 화학식 II의 잔기이다:

[0483] [화학식 II]



[0484]

[0485]

상기 식에서,

[0486]

W_c 는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0487]

q 는 정수 0 또는 1이고;

[0488]

R^1 은 수소, 알킬 또는 할로이고;

[0489]

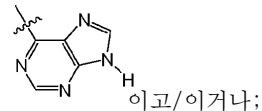
R^2 는 알킬 또는 할로이고;

[0490]

R^3 은 수소, 알킬 또는 할로이고; 임의적으로 여기서 화합물은 하나 이상의 하기 특징을 갖는다:

[0491]

(i) X 는 $-(CH(R^9))_z-$ 이고, 여기서 R^9 는 메틸이고, z 는 1이고; W_d 는



[0492]

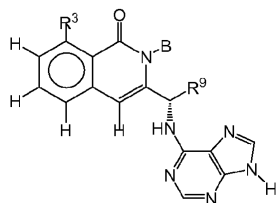
(ii) R^3 은 메틸 또는 클로로이다.

[0493]

몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기 화학식 V-A2의 구조를 갖는다:

[0494]

[화학식 V-A2]



[0495]

[0496]

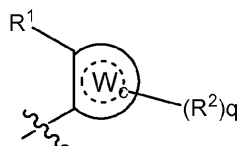
임의적으로 상기 식에서,

[0497]

(i) B 는 하기 화학식 II의 잔기이고:

[0498]

[화학식 II]



[0499]

[0500]

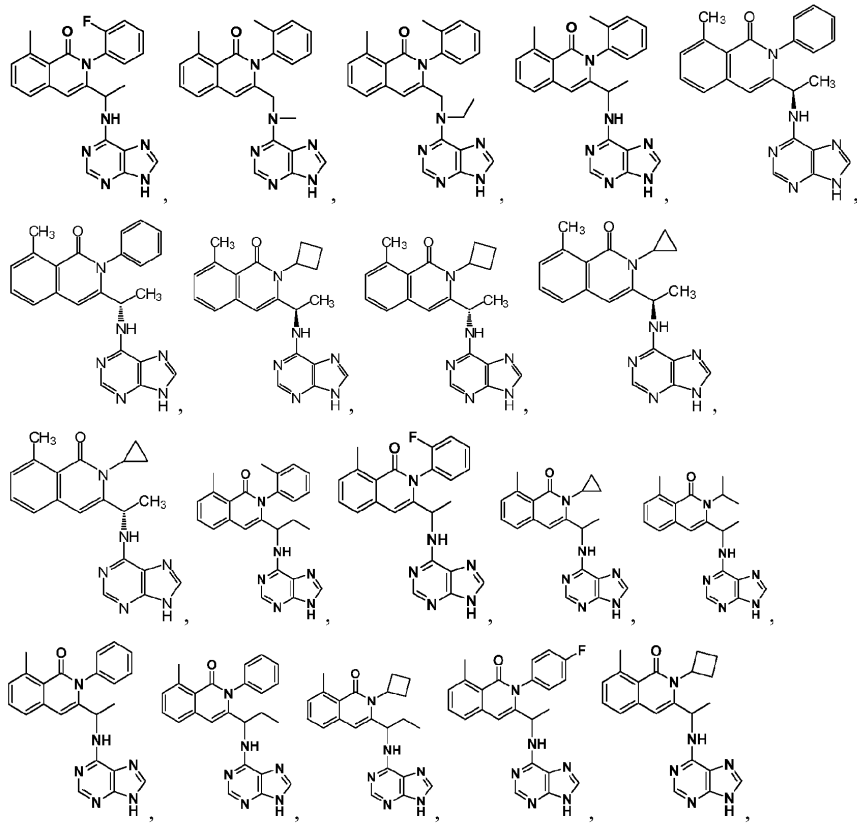
W_c 는 아릴 또는 사이클로알킬이고/이거나,

[0501]

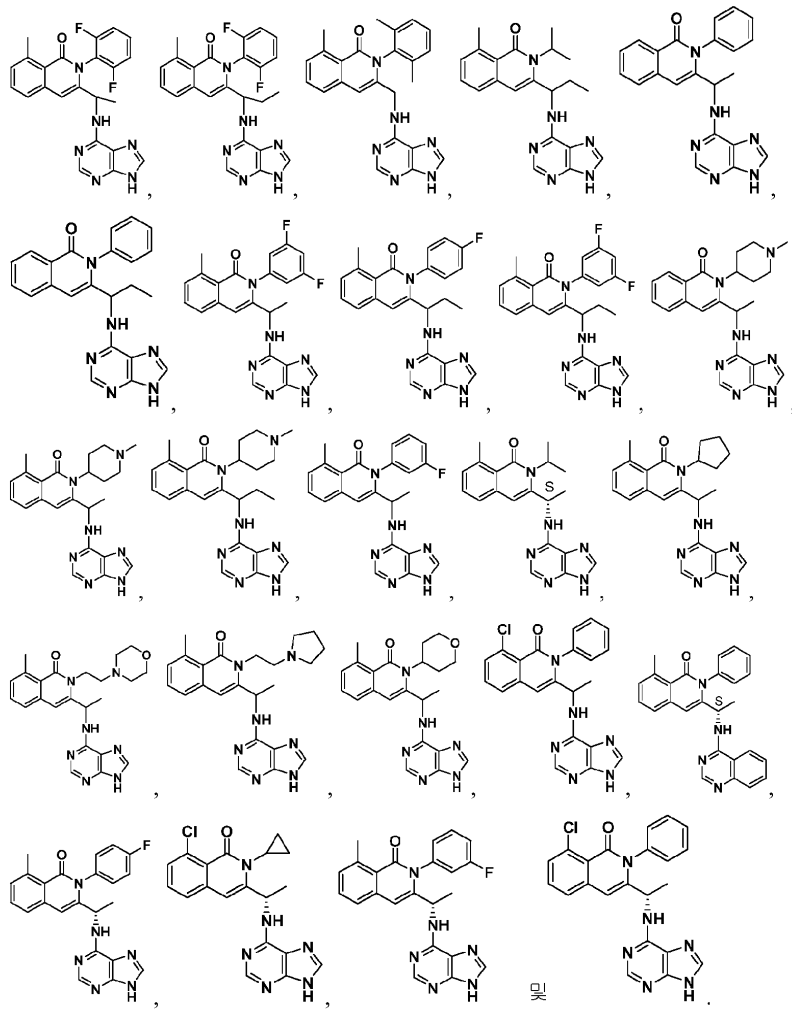
(ii) R^3 은 메틸 또는 클로로이고, 추가로 임의적으로 여기서 하기중 하나 이상을 적용한다: (a) R^9 는 메틸 또는 에틸이고, (b) B 는 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐이고, (c) B 는 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬이다. B 가 치환된 페닐인 몇몇 실시태양에서, B 는 플루오로에 의해 치환된다. 몇몇 실시태양에서, B 는 페닐 고리의 오르토 또는 메타 위치에서 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐이다.

[0502]

몇몇 실시태양에서, 본원에 기재된 바와 같이 사용된 화합물은 하기 화합물로부터 선택된다:



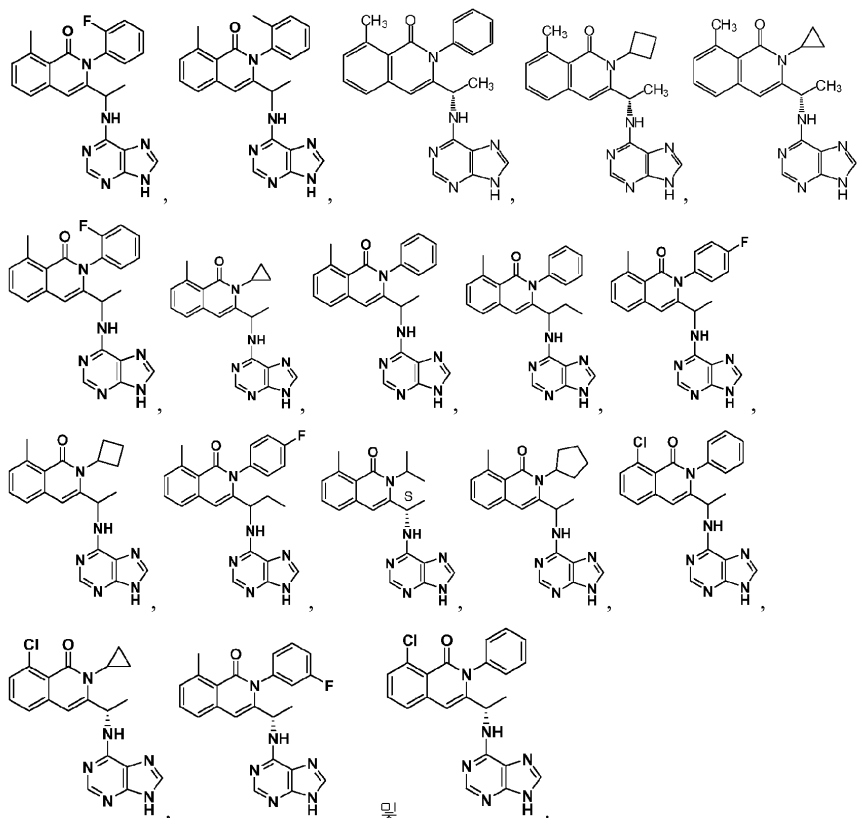
[0503]



[0504]

[0505]

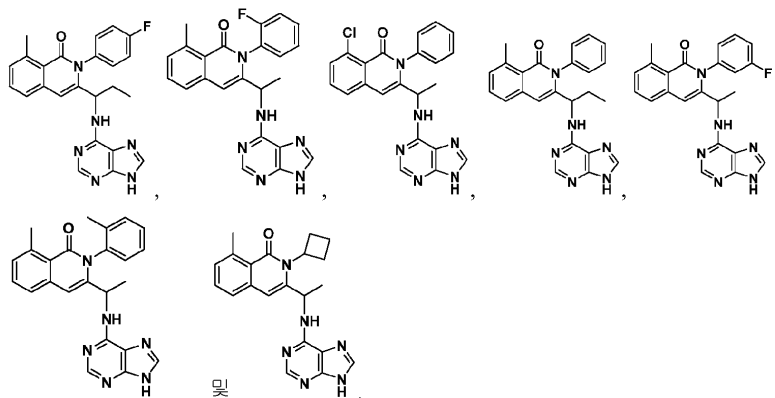
몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0506]

[0507]

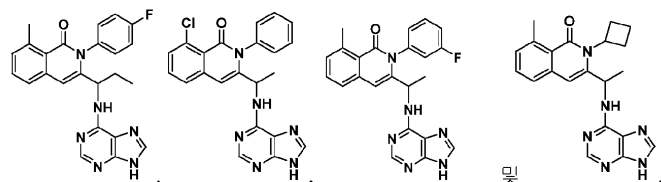
몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0508]

[0509]

몇몇 실시태양에서, PI3K 저해제는 하기로 이루어진 군에서 선택된 화학식을 갖는다:

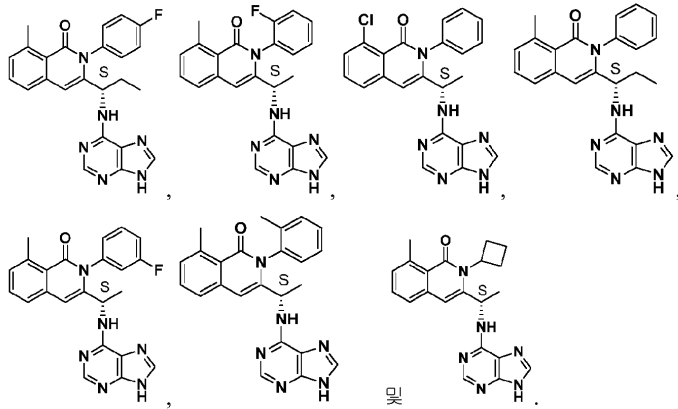


[0510]

[0511]

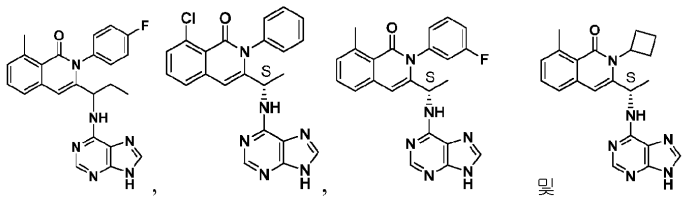
몇몇 실시태양에서, 화합물은 약 55% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 및 약 95% 초과로부터 선택된 거울상 이성질체 순도를 갖는 S-거울상 이성질체이다.

[0512] 몇몇 이러한 실시태양에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

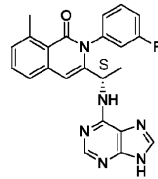


[0513]

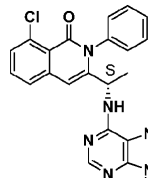
[0514] 몇몇 이러한 실시태양에서, PI3K 저해제는 하기로 이루어진 군에서 선택된 화학식을 갖는다:



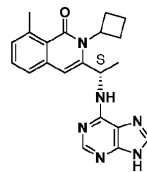
[0515]



[0516] 특정한 이러한 실시태양에서, 화합물은 이다.

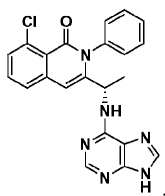


[0517] 다른 이러한 실시태양에서, 화합물은 이다.



[0518] 또다른 이러한 실시태양에서, 화합물은 이다.

[0519] 몇몇 실시태양에서, 화합물은 하기 구조를 갖고, 이는 본원에서 화합물 292로도 지칭된다:



[0520]

[0521] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 화합물의 다형체가 사용된다. 예시적인 다형체는 미국 특허 공보 제2012-0184568("568 공보")에 개시되고, 이는 본원에 참고로 그의 전체가 인용되어 있다.

- [0522] 하나의 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 A이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 B이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 C이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 D이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 E이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 F이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 G이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 H이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 I이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 '568 공보에 기재된 바와 같은 화합물 292의 형태 J이다.
- [0523] 구체적인 실시태양에서, 예를 들면, '568 공보에 기재된 바와 같은, 화합물 292의 유리 염기의 결정질 일수화물이 본원에 제공된다. 구체적인 실시태양에서, 화합물 292의 약학적으로 허용되는 형태가 본원에 제공되고, 이는, 예를 들면, '568 출원에 기재된 바와 같이, 화합물 292의 유리 염기의 결정질 일수화물이다.
- [0524] 본원에 개시된 임의의 화합물(PI3K 조절제)은 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 포집 화합물, 비-공유성 복합체, 이성질체, 전구약물, 동위원소 표지된 유도체, 또는 이의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0525] 본원에 기재된 화학적 실체는 미국 특허 공보 제US 2009/0312319호, WO 2011/008302A1, 및 미국 특허 공보 제2012-0184568호(이들 각각은 본원에 참고로 그의 전체가 인용됨)에 개시된 예시적인 방법에 따라 합성될 수 있고/있거나 당분야에 공지된 방법에 따라 합성될 수 있다.
- [0526] **약학 조성물**
- [0527] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 둘 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물, 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 및 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체, 예컨대 비활성 고체 희석제 및 충전제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 보조제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 제2 활성제, 예컨대 추가의 치료제(예를 들어, 화학치료제)를 포함한다.
- [0528] **1. 제형화**
- [0529] 약학 조성물은 고체 또는 액체 형태로 투여되도록 특별히 제형화될 수 있고, 다음에 대해 적용되는 것을 포함한다: 경구 투여, 예를 들면 드렌치(drench)(수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제(예를 들어 구강, 설하 및 전신 흡수를 목표로 하는 정제), 캡슐, 거환, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트, 및 십이지장내 경로; 비경구적 투여, 예컨대 정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내, 또는 예를 들면, 멸균 용액 또는 현탁액으로서의 주입, 또는 서방성 제형; 예를 들면, 크림, 연고, 또는 피부로 적용되는 제어된-방출 패치 또는 스프레이로서의 국소 적용; 예를 들면, 폐서리(pessary), 크림, 스텐트(stent) 또는 포움으로서 질내 또는 직장내; 설하 투여; 눈 투여; 폐 투여; 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달; 척추강내 또는 비측 투여.
- [0530] 약학 조성물에 사용될 수 있는 안정한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트가 포함된다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 원하는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0531] 또한, 이들 조성물은 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제, 윤활제 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본원에 기재된 화합물에 대한 미생물 작용의 예방은, 다양한 항균제 및 항곰팡이제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한, 등장성 제제, 예컨대 당분, 염화 나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 요망될 수 있다. 또한, 주사가 가능한 약학 형태의 연장된 흡수가 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 암모늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 혼입에 의해 이루어질 수 있다.
- [0532] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 본원에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제를, 담체 및 임의적으로 하나 이상의 부속 구성성분과 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘다와 균일하고 친밀하게 혼합시키고, 이어서 필요할 경우, 제품을 형성화시킴으로써 제조된다.

- [0533] 이러한 약학 조성물을 위한 제조는 당분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002]; [Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990]; [Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition, McGraw Hill, 2011]; [Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001]; [Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000]; [Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하고; 이의 모두는 참고로 본원에 그의 전체가 인용되어 있다. 예컨대 임의의 원치않는 생물학적 효과를 생성하거나 달리는 약학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분과 해로운 방식으로 상호작용함으로써, 임의의 종래의 부형제 매질이 본원에 제공된 화합물과 비상용성을 제외하고, 부형제의 사용은 본원의 범주내에 속하는 것으로 고려된다.
- [0534] 몇몇 실시태양에서, 개시된 약학 조성물에 제공된 하나 이상의 화합물의 농도는 약 100%, 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001%(중량/중량, 중량/부피 또는 부피/부피) 이하이다.
- [0535] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 농도는 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19.75%, 약 19.50%, 약 19.25%, 약 19%, 약 18.75%, 약 18.50%, 약 18.25%, 약 18%, 약 17.75%, 약 17.50%, 약 17.25%, 약 17%, 약 16.75%, 약 16.50%, 약 16.25%, 약 16%, 약 15.75%, 약 15.50%, 약 15.25%, 약 15%, 약 14.75%, 약 14.50%, 약 14.25%, 약 14%, 약 13.75%, 약 13.50%, 약 13.25%, 약 13%, 약 12.75%, 약 12.50%, 약 12.25%, 약 12%, 약 11.75%, 약 11.50%, 약 11.25%, 약 11%, 약 10.75%, 약 10.50%, 약 10.25%, 약 10%, 약 9.75%, 약 9.50%, 약 9.25%, 약 9%, 약 8.75%, 약 8.50%, 약 8.25%, 약 8%, 약 7.75%, 약 7.50%, 약 7.25%, 약 7%, 약 6.75%, 약 6.50%, 약 6.25%, 약 6%, 약 5.75%, 약 5.50%, 약 5.25%, 약 5%, 약 4.75%, 약 4.50%, 약 4.25%, 약 4%, 약 3.75%, 약 3.50%, 약 3.25%, 약 3%, 약 2.75%, 약 2.50%, 약 2.25%, 약 2%, 약 1.75%, 약 1.50%, 약 1.25%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002% 또는 약 0.0001%(중량/중량, 중량/부피, 또는 부피/부피) 초과이다.
- [0536] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 또는 대략 1% 내지 대략 10%(중량/중량, 중량/부피 또는 부피/부피) 범위이다.
- [0537] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1% 또는 대략 0.1% 내지 대략 0.9%(중량/중량, 중량/부피 또는 부피/부피) 범위이다.
- [0538] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 양은 약 10 g, 약 9.5 g, 약 9.0 g, 약 8.5 g, 약 8.0 g, 약 7.5 g, 약 7.0 g, 약 6.5 g, 약 6.0 g, 약 5.5 g, 약 5.0 g, 약 4.5 g, 약 4.0 g, 약 3.5 g, 약 3.0 g, 약 2.5 g, 약 2.0 g, 약 1.5 g, 약 1.0 g, 약 0.95 g, 약 0.9 g, 약 0.85 g, 약 0.8 g, 약 0.75 g, 약 0.7 g, 약 0.65 g, 약 0.6 g, 약 0.55 g, 약 0.5 g, 약 0.45 g, 약 0.4 g, 약 0.35 g, 약 0.3 g, 약 0.25 g, 약 0.2 g, 약 0.15 g, 약 0.1 g, 약 0.09 g, 약 0.08 g, 약 0.07 g, 약 0.06 g, 약 0.05 g, 약 0.04 g, 약 0.03 g, 약 0.02 g, 약 0.01 g, 약 0.009 g, 약 0.008 g, 약 0.007 g, 약 0.006 g, 약 0.005 g, 약 0.004 g, 약 0.003 g, 약 0.002 g, 약 0.001 g, 약 0.0009 g, 약 0.0008 g, 약 0.0007 g, 약 0.0006 g, 약 0.0005 g,

약 0.0004 g, 약 0.0003 g, 약 0.0002 g 또는 약 0.0001 g 이하이다.

[0539] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 양은 약 0.0001 g, 약 0.0002 g, 약 0.0003 g, 약 0.0004 g, 약 0.0005 g, 약 0.0006 g, 약 0.0007 g, 약 0.0008 g, 약 0.0009 g, 약 0.001 g, 약 0.0015 g, 약 0.002 g, 약 0.0025 g, 약 0.003 g, 약 0.0035 g, 약 0.004 g, 약 0.0045 g, 약 0.005 g, 약 0.0055 g, 약 0.006 g, 약 0.0065 g, 약 0.007 g, 약 0.0075 g, 약 0.008 g, 약 0.0085 g, 약 0.009 g, 약 0.0095 g, 약 0.01 g, 약 0.015 g, 약 0.02 g, 약 0.025 g, 약 0.03 g, 약 0.035 g, 약 0.04 g, 약 0.045 g, 약 0.05 g, 약 0.055 g, 약 0.06 g, 약 0.065 g, 약 0.07 g, 약 0.075 g, 약 0.08 g, 약 0.085 g, 약 0.09 g, 약 0.095 g, 약 0.1 g, 약 0.15 g, 약 0.2 g, 약 0.25 g, 약 0.3 g, 약 0.35 g, 약 0.4 g, 약 0.45 g, 약 0.5 g, 약 0.55 g, 약 0.6 g, 약 0.65 g, 약 0.7 g, 약 0.75 g, 약 0.8 g, 약 0.85 g, 약 0.9 g, 약 0.95 g, 약 1 g, 약 1.5 g, 약 2 g, 약 2.5 g, 약 3 g, 약 3.5 g, 약 4 g, 약 4.5 g, 약 5 g, 약 5.5 g, 약 6 g, 약 6.5 g, 약 7 g, 약 7.5 g, 약 8 g, 약 8.5 g, 약 9 g, 약 9.5 g 또는 약 10 g 초과이다.

[0540] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 양은 약 0.0001 내지 약 10 g, 약 0.0005 내지 약 5 g, 약 0.001 내지 약 1 g, 약 0.002 내지 약 0.5 g, 0.005 내지 약 0.5 g, 약 0.01 내지 약 0.1 g, 약 0.01 내지 약 0.05 g 또는 약 0.05 내지 약 0.1 g 범위이다.

[0541] 1A. 경구 투여용 제형

[0542] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 경구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 경구 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 하기 성분을 포함하는 경구 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다: (i) 효과량의 개시된 화합물; 임의적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제2 제제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 추가로 (iv) 효과량의 제3 제제를 함유한다.

[0543] 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 경구 소비에 적합한 액체 약학 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 약학 조성물이 별개의 투여 형태, 예컨대 캡슐, 사세(cachet) 또는 정제, 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 제공될 수 있고, 각각은 예정된 양의 활성 구성성분을 분말로서 또는 과립, 용액 또는 현탁액으로 수성 또는 비수성 액체, 수중유지형 유화액, 또는 유중수지형 액체 유화액중에서 함유한다. 이러한 투여 형태는 약제학의 임의의 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 구성성분을 담체와 혼합시키는 단계를 포함하고, 이는 하나 이상의 구성성분을 구성한다. 일반적으로, 약학 조성물은 활성 구성성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다와 균일하고 친밀하게 혼합하고, 이어서 필요하다면, 생성물을 원하는 제제로 형상화시킴으로써 제조된다. 예를 들면, 정제는, 임의적으로 하나 이상의 부속적 구성성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계에서 활성 구성성분을 자유-유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립으로, 임의적으로 부형제, 예컨대, 제한되지 않지만, 결합제, 윤활제, 비활성 희석제 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 압착함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 비활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계중에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0544] 본원은, 물이 몇몇 화합물의 분해를 촉진시킬 수 있으므로 추가로 활성 구성성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 투여 형태를 내포한다. 예를 들면, 물은, 예컨대 제형의 시간에 따른 안정성 또는 저장 수명과 같은 특징을 결정하기 위해, 장기간의 저장을 모의하는 수단으로서 약학 분야에서 첨가될 수 있다(예를 들어, 약 5%). 무수 약학 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함량 구성성분 및 저수분 또는 저습윤 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 락토스를 함유하는 약학 조성물 및 투여 형태는, 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습기와와 실질적인 접촉이 예상될 경우 무수로 제조될 수 있다. 무수 약학 조성물은, 이의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장될 수 있다. 따라서, 무수 약학 조성물은, 이들이 적합한 제형 키트중에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 예방하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예로는, 제한되지 않지만, 밀폐 밀봉된 호일, 플라스틱 등, 단위 투여량 용기, 블리스터 팩(blister pack) 및 스트립 팩(strip pack)이 포함된다.

[0545] 활성 구성성분은 종래의 약학 배합 기법에 따라 약학 담체와 친밀한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여에 바람직한 제제의 형태에 의존하여 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 약학 조성물을 제조하는데 있어서, 임의의 유용한 약학 매질은 경구 액체 제제(예컨대 현탁액, 용액, 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우 담체, 예컨대, 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제 등으로서 사용될 수 있거나; 또는 락토스를 사용하지 않는 몇몇 실시태양에서, 담체 예컨대 전분, 당분, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 및 봉해제는 경구 고체 제제의 경우 사용될 수 있다. 예를 들면, 적합한 담체

로는 고체 경구 제제의 경우 분말, 캡슐 및 정제를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0546] 약학 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제로는, 제한되지 않지만, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아 고무, 알긴산 나트륨, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화된 트라가칸트, 구아 고무, 셀룰로스 및 이의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-겔화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 및 이의 혼합물이 포함된다.

[0547] 본원에 개시된 약학 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는, 제한되지 않지만, 활석, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트(dextrate), 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-겔화된 전분, 및 이의 혼합물이 포함된다.

[0548] 봉해제는 수성 환경에 노출될 경우 봉해지는 정제를 제공하기 위해 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물에 사용될 수 있다. 너무 많은 봉해제는 병에서 봉해질 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적으면 투여 형태로부터 활성 구성성분의 방출 속도 및 정도를 초래하고 이에 따라 변경할 수 있도록 봉해되기에 불충분할 수 있다. 이와 같이, 활성 구성성분의 방출을 해롭게 변경하기에 너무 적지도 많지도 않은 충분한량의 봉해제가 본원에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 사용되는 봉해제의 양은 제형의 유형 및 투여 방식에 기초하여 달라질 수 있고, 당업자에게 쉽게 인식될 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제가 약학 조성물에 사용될 수 있다. 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 봉해제로는, 제한되지 않지만, 한천-한천, 알긴산, 탄산 칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스(croscarmellose) 나트륨, 크로스포비돈(crospovidone), 폴아크릴린(polacrilin) 칼슘, 나트륨 전분글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비-겔화된 전분, 다른 전분, 클레이, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 고무 또는 이의 혼합물이 포함된다.

[0549] 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 윤활제로는, 제한되지 않지만, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경성(light) 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 수소화된 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 목화씨유, 해바라기씨유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트, 에틸라우레이트, 한천, 또는 이의 혼합물이 포함된다. 추가의 윤활제로는, 예를 들면, 실로이드(siloid) 실리카겔, 합성 실리카의 응집된 에어로졸, 또는 이의 혼합물이 포함된다. 윤활제는 임의적으로 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0550] 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여에 요망되는 경우, 그 안의 활성 구성성분은, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이의 다양한 조합물과 같은 희석제와 함께 다양한 감미제 또는 풍미제, 착색 물질 또는 염료, 및 예를 들면, 유화제 및/또는 현탁제와 배합될 수 있다.

[0551] 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 유지되는 작용을 제공하는 것으로 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들면, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 사용될 수 있다. 또한, 경구 사용을 위한 제형은 경질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있고, 여기서 활성 구성성분은 비활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 함께, 또는 연질 젤라틴 캡슐로서 혼합되고, 여기서 활성 구성성분은 물 및 오일 매질, 예를 들면, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된다.

[0552] 형태 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 계면활성제로는, 제한되지 않지만, 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제 및 이의 혼합물이 포함된다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 1종 이상의 친수성 계면활성제 및 1종 이상의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0553] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 약 10 이상의 HLB 값을 가질 수 있는 반면, 적합한 친유성 계면활성제는 일반적으로 약 10 이하의 HLB 값을 가질 수 있다. 비-이온성 양친매성 화합물의 상대적 친수성 및 소수성을 특징짓기 위해 사용되는 실험적 매개변수는 친수성-친유성 균형("HLB" 값)이다. 더 낮은 HLB 값을 갖는 계면활성제는 더욱 친유성 또는 소수성이고, 오일에서 더 큰 용해도를 갖는 반면, 더 높은 HLB 값을 갖는 계면활성제는 더욱 친수성이고 수성 용액에서 더 큰 용해도를 갖는다. 친수성 계면활성제는 일반적으로 약 10 초과 HLB 값을 갖는 화합물, 뿐만 아니라 음이온성, 양이온성 또는 쌍성이온성 화합물(이를 위한 HLB 범위는 일반적으로

적용가능하지 않음)이 고려된다. 유사하게, 친유성(즉, 소수성) 계면활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 단지 일반적으로 산업, 약학 및 화장품 유화액의 제형화를 가능하게 하기 위해 사용되는 대략적인 지침이다.

[0554]

친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제로는, 제한되지 않지만, 알킬 암모늄 염; 푸시드산 염; 아미노산의 지방산 유도체, 올리고펩티드 및 폴리펩티드; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세라이드 유도체; 레시틴 및 수소화된 레시틴; 라이소레시틴 및 수소화된 라이소레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 라이소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴(carnitine) 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실아세틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석신일화 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이의 혼합물이 포함된다.

[0555]

전술된 군내에서, 이온성 계면활성제로는, 예로서, 레시틴, 라이소레시틴, 인지질, 라이소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실아세틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석신일화 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이의 혼합물이 포함된다.

[0556]

이온성 계면활성제는 레시틴, 라이소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 라이소포스파티딜콜린, 라이소포스파티딜에탄올아민, 라이소포스파티딜글리세롤, 라이소포스파티드산, 라이소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 석신일화된 모노글리세라이드, 모노/다이글리세라이드의 모노/다이아세틸화된 타르타르산 에스테르, 모노/다이글리세라이드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올리에이트, 리시놀리에이트, 리놀레이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 테라세실 설페이트, 도쿠세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0557]

친수성 비-이온성 계면활성제로는, 제한되지 않지만, 알킬글루코시드; 알킬 말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로폴글리세라이드(macrogolglyceride); 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 다이에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산 및 스테롤중 하나 이상의 일원과의 폴리올의 친수성 에스테르교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 이의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화된 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 트라이글리세라이드, 식물성 오일 및 수소화된 식물성 오일중 하나 이상의 일원과의 폴리올의 친수성 에스테르교환 생성물이 포함될 수 있다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 당류일 수 있다.

[0558]

다른 친수성-비-이온성 계면활성제로는, 제한없이, PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 다이라우레이트, PEG-12 올리에이트, PEG-15 올리에이트, PEG-20 올리에이트, PEG-20 다이올리에이트, PEG-32 올리에이트, PEG-200 올리에이트, PEG-400 올리에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 다이스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 다이라우레이트, PEG-25 글리세릴 트라이올리에이트, PEG-32 다이올리에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 야자 핵유, PEG-50 수소화된 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, PEG-60 수소화된 피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 식물 스테롤, PEG-30 콩 스테롤, PEG-20 트라이올리에이트, PEG-40 소르비탄 올리에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토크페릴 PEG-100 석시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올리에이트, 트윈(Tween) 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노 라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈 및 폴록사머(poloxamer)가 포함된다.

- [0559] 적합한 친유성 계면활성제로는, 단지 예로서, 지방 알코올; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알코올 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 다이-글리세라이드의 락트산 유도체; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산 및 스테롤중 하나 이상의 일원에 의한 폴리올의 소수성 에스테르교환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 이의 혼합물이 포함된다. 이러한 군에서, 친유성 계면활성제의 비제한적인 예로는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 이의 혼합물이 포함되거나, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일 및 트라이글리세라이드중 하나 이상의 일원에 의한 폴리올의 소수성 에스테르교환 생성물이다.
- [0560] 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 양호한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 화합물의 침전을 최소화하기 위해 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 특별히 비경구적 사용을 위한 약학 조성물, 예를 들어, 주사용 약학 조성물에 중요하다. 또한, 가용화제는 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키거나, 약학 조성물을 안정하거나 균질한 용액 또는 분산액으로 유지시키기 위해 첨가될 수 있다.
- [0561] 적합한 가용화제의 예로는, 제한되지 않지만, 하기를 포함한다: 알코올 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄다이올 및 이의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨(transcutol), 다이메틸 이소소르바이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체; 약 200 내지 약 6000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라하이드로 푸르푸릴 알코올 PEG 에테르(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 다이메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트라이부틸시트레이트, 아세틸 트라이에틸시트레이트, 아세틸 트라이부틸 시트레이트, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트라이아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 다이아세테이트, ϵ -카프로락톤 및 이의 이성질체, δ -발레로락톤 및 이의 이성질체, β -부티로락톤 및 이의 이성질체; 및 당분야에 공지된 다른 가용화제, 예컨대 다이메틸 아세트아미드, 다이메틸 이소소르바이드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 물.
- [0562] 또한, 가용화제의 혼합물이 사용될 수 있다. 예로는, 제한되지 않지만, 트라이아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 다이메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜 및 다이메틸 이소소르바이드가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 가용화제로는 소르비톨, 글리세롤, 트라이아세틴, 에틸 알코올, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜이 포함된다.
- [0563] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 제공된 가용화제의 양은 생물허용되는 양으로 제한될 수 있고, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 몇몇 상황에서, 예를 들면 약물의 농도를 최대화하기 위해, 생물허용되는 양을 훨씬 초과하는 양의 가용화제를 포함하는 것이 유리할 수 있고, 약학 조성물을 개체에 제공하기 이전에 종래의 기법, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 과량의 가용화제가 제거된다. 이와 같이, 존재할 경우, 가용화제는 약물 및 다른 부형제의 배합된 중량을 기준으로 약 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량% 또는 약 200 중량%까지의 중량비로 존재할 수 있다. 또한, 필요에 따라, 매우 적은 양의 가용화제가 사용될 수 있고, 예컨대 약 5%, 2%, 1% 또는 그 미만이다. 전형적으로, 가용화제는 약 1 중량% 내지 약 100 중량%, 더 전형적으로 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0564] 약학 조성물은 추가로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제 및 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제로는, 제한없이, 점착감소제(detackifier), 소포제, 완충제, 중합제, 향산화제, 보존제, 킬레이트화제, 점도조절제, 긴장제(tonicifier), 풍미제, 착색제, 오일, 취기제, 유백제(opacifiers), 현탁제, 결합제, 충전제, 가소화제, 윤활제 및 이의 혼합물이 포함된다.
- [0565] 예시적인 보존제로는 향산화제, 킬레이트화제, 항미생물 보존제, 항곰팡이 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제 및 기타 보존제가 포함된다. 예시적인 향산화제로는, 제한되지 않지만, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산 칼륨, 프

로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 나트륨, 중아황산 나트륨, 메타중아황산 나트륨 및 아황산 나트륨이 포함된다. 예시적인 킬레이트화제로는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 일수화물, 에디트산 이나트륨, 에디트산 이칼륨, 에디트산, 푸마르산, 말산, 인산, 에디트산 나트륨, 타르타르산, 및 에디트산 삼나트륨이 포함된다. 예시적인 향미생물 보존제로는, 제한되지 않지만, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로자일레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 질산 페닐수은, 프로필렌 글리콜 및 티메로살(thimerosal)이 포함된다. 예시적인 향균광이 보존제로는, 제한되지 않지만, 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 소르브산 칼륨, 벤조산 나트륨, 프로피온산 나트륨 및 소르브산이 포함된다. 예시적인 알코올 보존제로는, 제한되지 않지만, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트 및 페닐에틸 알코올이 포함된다. 예시적인 산성 보존제로는, 제한되지 않지만, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 테하이드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산 및 파이트산이 포함된다. 기타 보존제로는, 제한되지 않지만, 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 테트록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), 나트륨 라우릴 에테르 설페이트(SLES), 중아황산 나트륨, 메타중아황산 나트륨, 아황산 칼륨, 메타중아황산 칼륨, 글리던트 플러스(Glydant Plus), 페노립, 메틸파라벤, 게르말(Germall) 115, 게르마벤(Germaben) II, 네올론(Neolone), 카톤(Kathon) 및 유크실(Euxyl)이 포함된다. 특정 실시태양에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시태양에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[0566]

예시적인 오일로는, 제한되지 않지만, 아몬드유, 행인유(apricot kernel oil), 아보카도유, 바바수(babassu) 오일, 베르가모트(bergamot) 오일, 블랙 커런트(black current)씨유, 보리지(borage) 오일, 두송(cade)유, 카모마일(camomile)유, 카놀라(canola)유, 카라웨이(caraway)유, 카나우바(carnauba)유, 피마자유, 계피유, 코코아버터유, 코코넛유, 대구 간유, 커피 오일, 옥수수유, 목화씨유, 에뮤(emu)유, 유칼립투스유, 달마지꽃유, 어유, 아마씨유, 제라니올(geraniol)유, 박유, 포도씨유, 헤이즐넛유, 히썽풀(hyssop) 오일, 이소프로필 미리스테이트 오일, 호호바(jojoba) 오일, 쿠쿠이 너트(kukui nut) 오일, 라반딘(lavandin) 오일, 라벤더(lavender) 오일, 레몬 오일, 리씨 쿠베바(litsea cubeba) 오일, 마카다미아 너트 오일, 아욱 오일, 망고씨유, 메도우폼씨(meadowfoam seed)유, 밍크(mink) 오일, 옥두구유, 올리브유, 오렌지 오일, 오렌지 러피(roughy) 오일, 야자유, 야자 핵유, 도핵(peach kernel)유, 땅콩유, 양귀비씨유, 호박씨유, 유채씨유, 미강유, 로즈마리 오일, 홍화유, 백단유, 사스쿠아나(sasquana) 오일, 세이버리(savoury) 오일, 씨벅톤(sea buckthorn) 오일, 참깨유, 시아 버터(shea butter) 오일, 실리콘 오일, 대두유, 해바라기유, 티트리(tea tree) 오일, 엉겅퀴 오일, 츠바키(tsubaki) 오일, 베티버(vetiver) 오일, 호두유, 및 밀배아유가 포함된다. 예시적인 오일로는 또한, 제한되지 않지만, 부틸 스테아레이트, 카프릴릭 트라이글리세라이드, 카프릭 트라이글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 다이메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데카놀, 올레일 알코올, 실리콘 오일 및 이의 조합물이 포함된다.

[0567]

또한, 산 또는 염기는 가공을 촉진시키고, 안정성을 증진시키거나 또는 다른 이유로 약학 조성물로 혼입된다. 약학적으로 허용되는 염기의 예로는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화 암모늄, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화 알루미늄, 탄산 칼슘, 수산화 마그네슘, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 합성 하이드로칼사이트(hydrocalcite), 수산화 마그네슘 알루미늄, 다이이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 트라이에탄올아민, 트라이에틸아민, 트라이이소프로판올아민, 트라이메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄(TRIS) 등이 포함된다. 또한, 약학적으로 허용되는 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설포산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 폼산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설포산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-보로페닐설포산, 프로피온산, p-톨루엔설포산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄산, 타르타르산, 티오킬리콜산, 톨루엔설포산, 뇨산의 염 등인 염기가 적합하다. 또한, 다양성자산의 염, 예컨대 인산 나트륨, 인산수소 이나트륨, 및 인산이수소 나트륨이 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고 약학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예로는, 제한되지 않지만, 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄이 포함될 수 있다.

[0568]

적합한 산은 약학적으로 허용되는 유기산 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등이 포함된다. 적합한 유기산의 예로는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설포산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 폼산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설포산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄설포산, 옥살산, 파라-보로페닐설포산, 프로피온산, p-톨루엔설포산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄산, 타르타르산, 티오킬리콜산, 톨루엔설포산, 뇨산의 염 등인 염기가 적합하다. 또한, 다양성자산의 염, 예컨대 인산 나트륨, 인산수소 이나트륨, 및 인산이수소 나트륨이 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고 약학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예로는, 제한되지 않지만, 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄이 포함될 수 있다.

폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 뇨산 등이 포함된다.

[0569] 1B. 비경구적 투여용 제형

[0570] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 비경구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 비경구 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 하기 성분을 포함하는 비경구 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다: (i) 효과량의 개시된 화합물; 임의적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제2 제제; 및 (iii) 비경구 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 추가로 (iv) 효과량의 제3 제제를 함유한다.

[0571] 개시된 약학 조성물이 주사에 의해 투여하기 위해 혼입될 수 있는 형태는 수성 또는 오일 현탁액 또는 유화액 (참깨유, 옥수수유, 목화씨유 또는 땅콩유 포함), 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로즈, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학 비히클을 포함한다.

[0572] 또한, 염분 수용액이 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 또한, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리 에틸렌 글리콜 등(및 적합한 이의 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체, 및 식물성 오일이 사용될 수 있다.

[0573] 또한, 염분 수용액이 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 또한, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리 에틸렌 글리콜 등(및 적합한 이의 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체, 및 식물성 오일이 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지를 위해 코팅물, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항곰팡이제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0574] 멸균 주사용 용액은, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 구성성분과 함께 적절한 용매중에 필요한 양으로 혼입하고, 적절한 경우에 이후 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 구성성분을 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 적절한 다른 구성성분이 함유된 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조의 특정 방법은 진공-건조 및 동결-건조 기법이고, 이는 활성 구성성분 + 임의의 추가의 구성성분의 분말(이의 미리 멸균-여과된 용액으로부터의)을 수득한다.

[0575] 주사가가능한 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 주사가가능한 조성물은 약 0.1 내지 약 5%(중량/중량)의 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 함유할 수 있다.

[0576] 1C. 국소 투여용 제형

[0577] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 국소 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 국소(예를 들어, 경피) 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 하기 성분을 포함하는 국소 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다: (i) 효과량의 개시된 화합물; 임의적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제2 제제; 및 (iii) 국소 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 추가로 (iv) 효과량의 제3 제제를 함유한다.

[0578] 본원에 제공된 약학 조성물은 국부 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반-고체, 또는 액체 형태의 제제로 제형화될 수 있고, 예컨대 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 포움, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 현탁액, 염수 용액, 다이메틸설폭사이드(DMSO)-기제 용액이다. 일반적으로, 더 높은 밀도를 갖는 담체는 활성 구성성분에 연장된 노출을 갖는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제형은 활성 구성성분을 선택된 영역에 더욱 즉각적으로 노출시킬 수 있다.

[0579] 또한, 약학 조성물은 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있고, 이는 피부의 각질층 투과성 장벽을 가로질러 치료학적 분자의 침투를 증가시키거나 또는 이를 돕는 화합물이다. 국소 제형 분야의 숙련가에게 많은 이들 침투-증진 분자가 공지되어 있다. 이러한 담체 및 부형제의 예로는, 제한되지 않지만, 보습제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭사이드, 테르펜(terpene)(예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당분, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0580] 개시된 방법에 사용하기 위한 또다른 예시적인 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치

는, 또다른 제제의 존재 또는 부재하에, 제어된 양으로 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 연속 또는 비연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0581] 약학 제제의 전달을 위한 경피 패치의 제작 및 사용은 당분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 이러한 패치는 약학 제제의 연속적 전달, 박동성 전달, 또는 요구시의 전달을 위해 제작될 수 있다.

[0582] 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 피내 조성물의 전달에 사용하기에 적합한 장치는 단침(short needle) 장치, 예컨대 미국 특허 제4,886,499호; 제5,190,521호; 제5,328,483호; 제5,527,288호; 제4,270,537호; 제5,015,235호; 제5,141,496호; 및 제5,417,662호에 기재된 장치를 포함한다. 피내 조성물은 피부내로의 침의 효과적 침투 깊이를 제한하는 장치, 예컨대 WO 99/34850에 기재된 장치, 및 이의 기능적 대등 장치에 의해 투여될 수 있다. 액체 제트 주사기를 통해 및/또는 각질층을 천공하여 진피에 도달하는 제트를 생성하는 침을 통해 진피에 액체 백신을 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 제트 주사 장치는, 예를 들면, 미국 특허 제5,480,381호; 제5,599,302호; 제5,334,144호; 제5,993,412호; 제5,649,912호; 제5,569,189호; 제5,704,911호; 제5,383,851호; 제5,893,397호; 제5,466,220호; 제5,339,163호; 제5,312,335호; 제5,503,627호; 제5,064,413호; 제5,520,639호; 제4,596,556호; 제4,790,824호; 제4,941,880호; 제4,940,460호; 및 WO 97/37705 및 WO 97/13537에 기재되어 있다. 피부의 외부 층을 통해 진피로 분말 형태의 백신을 가속화시키는 압착 기체를 사용하는 출아형(blastic) 분말/입자 전달 장치가 적합하다. 다르게는 또는 추가적으로, 종래의 주사기가 피내 투여의 고전적 망투(mantoux) 방법에 사용될 수 있다.

[0583] 국소적으로 투여가능한 제형은, 제형의 총 중량에 대해 예를 들면, 약 1% 내지 약 10%(중량/중량)의 본원에 제공된 화합물을 포함하지만, 제형중 본원에 제공된 화합물의 농도는 용매중 화합물의 용해도 제한까지 높을 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 국소적으로 투여가능한 제형은, 예를 들면, 약 1% 내지 약 9%(중량/중량)의 본원에 제공된 화합물, 예컨대 약 1% 내지 약 8%(중량/중량), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 7%(중량/중량), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 6%(중량/중량), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 5%(중량/중량), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 4%(중량/중량), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 3%(중량/중량), 및 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 2%(중량/중량)의 본원에 제공된 화합물을 포함할 수 있다. 국소 투여용 제형은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.

[0584] 1D. 흡인 투여용 제형

[0585] 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 흡인 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 흡인 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 하기 성분을 포함하는 흡인 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다: (i) 효과량의 개시된 화합물; 임의적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제2 제제; 및 (iii) 흡인 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 추가로 (iv) 효과량의 제3 제제를 함유한다.

[0586] 흡인 또는 흡입용 약학 조성물은 약학적으로 허용되는, 수성 또는 유기 용매중의 용액 및 현탁액, 또는 이의 혼합물, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 약학 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 적합한 약학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 국부 또는 전신 효과를 위한 경구 또는 비측 호흡 경로에 의해 투여된다. 약학적으로 허용되는 용매중의 약학 조성물은 비활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡인될 수 있거나, 분무 장치는 페이스 마스크 텐트(face mask tent) 또는 간헐적 양성 압력 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 약학 조성물은, 예를 들어, 경구적으로 또는 비측으로, 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 투여될 수 있다.

[0587] 1E. 안과적 투여용 제형

[0588] 몇몇 실시태양에서, 본원은 안과적 질병을 치료하기 위한 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 효과량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 안과적 투여에 적합한 약학 부형제를 함유할 수 있다. 안과적 투여에 적합한 약학 조성물은 별개의 투여 형태, 예컨대 각각 예정된 양의 활성 구성성분을 포함하는 점안약 또는 스프레이, 또는 수성 또는 비-수성 액체중의 용액 또는 현탁액, 수중유지형 유화액 또는 유중수지형 액체 유화액으로서 제공될 수 있다. 기타 투여 형태로는 안내 주사, 유리체내 주사, 국소적, 또는 약물 용리 장치, 마이크로캡슐, 이식, 또는 마이크로 유동 장치의 사용을 통한 형태가 포함된다. 몇몇 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 화합물의 안내 침투를 증가시키는 담체 또는 부형제, 예컨대 계면 필름에 의해 둘러싸인 유성 코어를 갖는 콜로이드 입자에 의한 오일 및 물 유화액과 함께 투여된다. 국소, 결막하, 눈주위, 안구뒤, 건주하(subtenon),

앞방(intracameral), 유리체내, 안내, 망막하, 공막열, 맥락막 위 투여를 비롯한 눈으로의 모든 국부 경로가 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 전신성 또는 비경구적 투여가 실행가능하고, 예컨대 제한되지 않지만 정맥내, 피하, 및 경구 전달이다. 투여의 예시적인 방법은 용액 또는 현탁액의 유리체내 또는 건주하 주사, 생분해성 또는 비-생분해성 장치의 유리체내 또는 건주하 위치, 또는 용액 또는 현탁액의 국소 안과적 투여, 또는 겔 또는 크림 제형의 후방 공막열 투여가 포함된다.

[0589]

점안약은 멸균 수용액, 예컨대 생리 식염수, 완충 용액 등 중에 활성 구성성분을 용해시키거나, 사용 전에 용해되는 분말 조성물을 배합함으로써 제조될 수 있다. 당분야에 공지된 바와 같은 기타 비히클이 선택될 수 있고, 제한되지 않지만, 균형 염 용액, 염분 용액, 수용성 폴리에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알코올 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 석유 유도체, 예컨대 광유 및 백색 바셀린, 동물성 지방, 예컨대 라놀린(lanolin), 아크릴산의 중합체, 예컨대 카복시폴리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예컨대 땅콩유 및 다당류, 예컨대 텍스트란, 및 글리코사미노글리칸, 예컨대 하이알루로네이트가 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 점안약에 통상적으로 사용되는 첨가제가 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제로는 등장성 제제(예를 들어, 염화 나트륨 등), 완충제(예를 들어, 붕산, 인산수소 나트륨, 인산이 수소 나트륨 등), 보존제(예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 클로로부탄올 등), 증점제(예를 들어, 당류 예컨대 락토스, 만니톨, 말토스 등; 예를 들어, 하이알루론산 또는 그의 염, 예컨대 하이알루론산 나트륨, 하이알루론산 칼륨 등; 예를 들어, 뮤코다당류, 예컨대 콘드로이틴 설페이트 등; 예를 들어, 폴리 아크릴산 나트륨, 카복시비닐 중합체, 가교결합된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 셀룰로스 또는 당업자에 공지된 다른 제제)가 포함된다.

[0590]

몇몇 경우에, 콜로이드 입자는 적어도 1종의 양이온성 제제, 및 적어도 1종의 비-이온성 계면활성제, 예컨대 폴록사머(poloxamer), 타일록사폴(tyloxapol), 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 소르비탄 에스테르 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 몇몇 경우에, 양이온성 제제는 알킬아민, 3급 알킬 아민, 4급 암모늄 화합물, 양이온성 지질, 아미노 알코올, 비구아니딘 염, 양이온성 화합물 또는 이의 혼합물이다. 몇몇 경우에, 양이온성 제제는 비구아니딘 염, 예컨대 클로르헥시딘, 폴리아미노프로필 비구아니딘, 펜포르민(phenformin), 알킬 비구아니딘 또는 이의 혼합물이다. 몇몇 경우에, 4급 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 할라이드, 라우르알코늄 할라이드, 세트리미드, 헥사데실트라이메틸암모늄 할라이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 할라이드, 도데실트라이메틸암모늄 할라이드, 세트리모늄 할라이드, 벤제토늄 할라이드, 베헨알코늄 할라이드, 세트알코늄 할라이드, 세트에틸다이모늄 할라이드, 세틸피리디늄 할라이드, 벤조도데시늄 할라이드, 클로랄릴 메텐아민 할라이드, 미리스틸알코늄 할라이드, 스테아르알코늄 할라이드 또는 이의 둘 이상의 혼합물이다. 몇몇 경우에, 양이온성 제제는 벤즈알코늄 클로라이드, 라우르알코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, 헥사데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 도데실트라이메틸암모늄 브로마이드 또는 이의 둘 이상의 혼합물이다. 몇몇 경우에, 오일 상은 광유 및 경성 광유, 중쇄 트라이글리세라이드(MCT), 코코넛유; 수소화된 목화씨유, 수소화된 야자유, 수소화 피마자유 또는 수소화된 대두유를 포함하는 수소화된 오일; 폴리옥실-40 수소화된 피마자유, 폴리옥실-60 수소화된 피마자유 또는 폴리옥실-100 수소화된 피마자유를 포함하는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 유도체이다.

[0591]

1F. 제어된 방출 투여용 제형

[0592]

몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 제어된 방출 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 제어된 방출 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 하기 성분을 포함하는 제어된 방출 투여용 약학 조성물이 본원에 제공된다: (i) 효과량의 개시된 화합물; 임의적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제2 제제; 및 (iii) 제어된 방출 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 몇몇 실시태양에서, 약학 조성물은 추가로 (iv) 효과량의 제3 제제를 함유한다.

[0593]

본원에 제공된 활성제, 예컨대 화합물은, 당업자에게 공지된 제어된 방출 수단에 의해 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예로는, 제한되지 않지만, 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 및 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,699,500호(이들 각각은 본원에 참고로 인용됨)에 기재된 것이 포함된다. 이러한 투여 형태는 다양한 비율로 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해, 예를 들면, 하이드로프로필메틸 셀

로로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템, 다중층 코팅물, 마이크로입자, 리포솜, 미소체구 또는 이의 조합물을 사용하여 하나 이상의 활성제의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 제형을 비롯하여 당업자에게 공지된 적합한 제어된 방출 제형은, 본원에 제공된 활성제와 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 이와 같이, 제공된 약학 조성물은 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태, 제한되지 않지만, 정제, 캡슐, 겔캡(gelcap) 및 캡플릿(caplet)(이는 제어된 방출에 적응됨)이 포함된다.

[0594]

모든 제어된 방출 약학 생성물은 이들의 비제어된 대응물에 의해 달성되는 것에 비해 약물 치료를 개선시키는 공통의 목표를 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 의학 치료시 제어된 방출 제제의 사용은 최소량의 시간에서 질환, 질병 또는 증상을 관리 또는 제어하기 위해 사용되는 최소의 약물 물질을 특징으로 한다. 제어된 방출 제형의 이점으로는 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 개체 순응성이 포함된다. 또한, 제어된 방출 제형은 작용의 개시 시간 또는 다른 특징, 예컨대 약물의 혈액 수준에 영향을 주기위해 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예를 들어 유해 작용)의 발생에 영향을 준다.

[0595]

몇몇 실시태양에서, 제어된 방출 제형은 원하는 치료학적 효과를 신속히 생성하는 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 치료학적 또는 예방학적 효과의 이러한 수준을 유지하기 위해 점진적으로 및 연속적으로 화합물의 다른 양을 방출하도록 고안된다. 신체내에서 화합물의 이러한 일정 수준을 유지하기 위해, 화합물은 신체로부터 대사되고 분비되는 약물의 양을 대체하는 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성제의 제어된 방출은, 다양한 조건, 예컨대, 제한되지 않지만, pH, 온도, 효소, 물 또는 기타 생리학적 증상 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다.

[0596]

특정 실시태양에서, 약학 조성물은 정맥내 주입, 이식가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 다른 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987)]; [Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980)]; [Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)]). 또다른 실시태양에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또다른 실시태양에서, 제어된 방출 시스템은 숙련된 의사에 의해 결정된 적절한 부위에서 개체에 위치될 수 있고, 예를 들어, 이에 따라 전신 투여량의 일부만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984)] 참조). 다른 제어된 방출 시스템은 문헌[Langer, Science 249:1527-1533 (1990)]에 논의되어 있다. 하나 이상의 활성제는 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화되거나 가소화되지 않은 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교결합된 폴리비닐알코올 및 가교결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트(이는 외부 중합체 막에 의해 둘러싸임), 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼중중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체(이는 체액중 불용성임)에 분산될 수 있다. 이어서 하나 이상의 활성제는 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구적 조성물중 활성제의 백분율은 이의 특수 성질, 뿐만 아니라 개체의 요구에 매우 의존한다.

[0597]

2. 투여량

[0598]

본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 제형화된, 치료학적 효과량의 하나 이상의 본원에 기재된 화합물 및/또는 하나 이상의 부가적 치료제, 예컨대 화학치료제를 포함하는 약학적으로 허용되는 조성물의 형태로 전달될 수 있다. 몇몇 예에서, 본원에 기재된 화합물 및 부가적 치료제는 별도의 약학 조성물로 투여되고, (예를 들어, 상이한 물리적 및/또는 화학적 특징으로 인해) 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다(예를 들어, 1종의 치료제는 경구적으로 투여되는 반면, 나머지는 정맥내로 투여된다). 다른 예에서, 본원에 기재된 화합물 및 부가적 치료제는 별도로, 그러나 동일한 경로를 통해(예를 들어, 둘다 경구적으로 또는 둘다 정맥내로) 투여될 수 있다. 또다른 예에서, 본원에 기재된 화합물 및 부가적 치료제는 동일한 약학 조성물로 투여될 수 있다.

[0599]

선택된 투여량 수준은, 예를 들면, 사용되는 특별한 화합물, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특별한 화합물의 분비 및 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 사용되는 특별한 화합물과 조합되어 사용되는 기타 약물,

화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 증상, 일반적 건강 및 이전의 의학적 병력, 및 의학 적 분야에 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0600]

일반적으로, 본원에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제의 적합한 1일 투여량은, 몇몇 실시태양에서, 치료학적 효과를 생성하는데 효과적인 가장 낮은 투여량일 수 있는 화합물의 양일 것이다. 이러한 효과적인 투여량은 일반적으로 본원에 기재된 인자에 좌우될 것이다. 일반적으로, 지시된 효과를 위해 사용될 경우, 환자를 위한 본원에 기재된 화합물의 투여량은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 500 mg(1일 당), 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(1일 당), 약 1 mg 내지 약 500 mg(1일 당), 약 5 mg 내지 약 500 mg(1일 당), 약 0.01 mg 내지 약 200 mg(1일 당), 약 0.1 mg 내지 약 200 mg(1일 당), 약 1 mg 내지 약 200 mg(1일 당), 약 5 mg 내지 약 200 mg(1일 당), 약 0.01 mg 내지 약 100 mg(1일 당), 약 0.1 mg 내지 약 100 mg(1일 당), 약 1 mg 내지 약 100 mg(1일 당), 약 5 mg 내지 약 100 mg(1일 당), 약 0.01 mg 내지 약 50 mg(1일 당), 약 0.1 mg 내지 약 50 mg(1일 당), 약 1 mg 내지 약 50 mg(1일 당), 약 5 mg 내지 약 50 mg(1일 당), 약 5 mg 내지 약 40 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg 또는 약 5 mg 내지 약 20 mg(1일 당) 범위일 수 있다. 예시적인 투여량은 약 0.1 내지 100 mg(1일 당)일 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물중 활성 구성성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이지 않으면서 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료학적 반응을 달성하기 에 효과적인 활성 구성성분의 양을 수득하기 위해 다양할 수 있다. 몇몇 예에서, 전술된 범위의 하한치 미만의 투여량 수준은 적절한 수준 이상일 수 있는 한편, 다른 경우에는, 예를 들어, 그 날 전체를 통해 투여하기 위해 더 큰 투여량을 수 회의 작은 투여량으로 나눔으로써 더 많은 투여량이 임의의 해로운 부작용을 일으키지 않으면서 사용될 수 있다.

[0601]

몇몇 실시태양에서, 화합물은 매일, 격 일, 1주 3회, 1주 2회, 매주 또는 2주마다 투여될 수 있다. 투여 스케 줄은 "약물 휴일"을 포함할 수 있고, 예를 들어, 약물은 2주 지속, 1주 중지; 3주 지속, 1주 중지; 4주 지속, 1 주 중지; 또는 약물 휴일없이 연속적으로 투여될 수 있다. 화합물은 경구적으로, 정맥내로, 복강내로, 국소적 으로, 경피로, 근육내로, 피하로, 비강내로, 설하로 또는 임의의 다른 경로로 투여될 수 있다.

[0602]

몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물은 다중 투여량으로 투여된다. 투여는 1일 당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 그 이상으로 투여된다. 투여는 약 1개월에 1회, 약 매 2주 1회, 약 1주 1회 또 는 약 격 일에 1회일 수 있다. 또다른 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 또다른 제제는 1일 1 회 내지 1일 6회 함께 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물 및 제제는 약 7일 미 만 동안 지속된다. 또다른 실시태양에서, 투여는 약 6일, 약 10일, 약 14일, 약 28일, 약 2개월, 약 6개월 이 상 또는 약 1년 이상 지속된다. 몇몇 경우에, 연속 투여가 달성되고 필요한 만큼 오래 유지된다.

[0603]

본원에 개시된 바와 같은 약학 조성물의 투여는 필요한 만큼 오래 지속될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 제제는 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 14일, 약 21일 또는 약 28일 이상 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 제제는 약 28일, 약 21일, 약 14일, 약 7일, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일 또는 약 1일 미만 동안 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 제제는 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 14일, 약 21일 또는 약 28일 동안 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 제제는, 예를 들어, 만성적 영향의 치료를 위해 진행에 기초하여 연속적으로 투여된다.

[0604]

본원에 기재된 화합물이 다른 치료(예컨대 부가적인 화학치료제, 방사선 또는 수술)와 조합으로 투여될 수 있는 경우, 각각의 제제 또는 치료법의 투여량은 단일-제제 치료법을 위한 상응하는 투여량에 비해 더 낮을 수 있다. 단일-제제 치료법을 위한 투여량은, 예를 들면, 약 0.0001 내지 약 200 mg 또는 약 0.001 내지 약 100 mg, 약 0.01 내지 약 100 mg, 약 0.1 내지 약 100 mg 또는 약 1 내지 약 50 mg(1일 당) 범위일 수 있다.

[0605]

본원에 제공된 화합물이 하나 이상의 제제를 포함하는 약학 조성물로 투여되고, 이러한 제제가 본원에 제공된 화합물에 비해 더 짧은 반감기를 가질 경우, 제제 및 본원에 제공된 화합물의 단위 투여형은 따라서 조정될 수 있다.

[0606]

구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 PI3K 조절제(예를 들어, 화합물 292 또는 이의 화학적으로 허용되는 형 태)를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이 본원에 제공되고, 여기서 PI3K 조절제는 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 75 mg, 약 80 mg 또는 약 100 mg의 양으로 존재한다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 PI3K 조절제(예를 들어, 화합물 292 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태)를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 정제 또는 캡슐)은 1일 1회 투여된다. 예

시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 PI3K 조절제(예를 들어, 화합물 292 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태)를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 정제 또는 캡슐)은 1일 2회 투여된다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 PI3K 조절제(예를 들어, 화합물 292 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태)를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 정제 또는 캡슐)은 28일 주기로 투여된다.

[0607] 구체적 실시태양에서, 경구 전달을 위해 제조되는, 본원에 제공된 PI3K 조절제(예를 들어, 화합물 292 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태)를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이 본원에 제공된다.

[0608] 구체적 실시태양에서, 본원에 제공된 PI3K 조절제(예를 들어, 화합물 292 또는 이의 화학적으로 허용되는 형태), 및 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이 본원에 제공된다. 예시적인 실시태양에서, 조성물중 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 하나 이상의 미세결정질 셀룰로스(예를 들어, 규화된 미세결정질 셀룰로스), 크로스포비돈 및/또는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0609] 치료 및 예방 방법

[0610] 특별한 이론에 제한되지 않지만, PI3K는 세포 증식, 분화, 생존 및 이동을 중재하는 신호 전달의 조절자이다. PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 조혈 세포에서 발현되고, 혈액학적 악성종양에서 역할을 한다. 예를 들면, PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 종양 미세환경의 확립 및 유지에 있어서 역할을 한다. PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 헴(heme) 구간에서 고도로 발현되고, 혈액학적 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 또한, PI3K- δ 및 PI3K- γ 동형단백질을 포함하는 부류 I PI3K는 암과 연관된다(예를 들어, 문헌[Vogt, PK et al. (2010) Curr Top Microbiol Immunol. 347:79-104]; [Fresno Vara, JA et al. (2004) Cancer Treat Rev. 30(2):193-204]; [Zhao, L and Vogt, PK. (2008) Oncogene 27(41):5486-96]을 검토한다). PI3K, 예를 들어, PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 의 저해제는, 항암 활성을 갖는 것으로 제시되었다(예를 들어, 문헌[Courtney, KD et al. (2010) J Clin Oncol. 28(6):1075-1083]; [Markman, B et al. (2010) Ann Oncol. 21(4):683-91]; [Kong, D and Yamori, T (2009) Curr Med Chem. 16(22):2839-54]; [Jimeno, A et al. (2009) J Clin Oncol. 27:156s (suppl; abstr 3542)]; [Flinn, IW et al. (2009) J Clin Oncol. 27:156s (suppl; abstr 3543)]; [Shapiro, G et al. (2009) J Clin Oncol. 27:146s (suppl; abstr 3500)]; [Wagner, AJ et al. (2009) J Clin Oncol. 27:146s (suppl; abstr 3501)]; [Vogt, PK et al. (2006) Virology 344(1):131-8]; [Ward, S et al. (2003) Chem Biol. 10(3):207-13]; WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084; 각각은 본원에 참고로 인용됨). PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 몇몇 고형 종양, 예컨대 전립선, 유방, 및 교모세포종에서 발현된다(문헌[Chen J.S. et al. (2008) Mol Cancer Ther. 7(4):841-50]; [Ikeda H. et al. (2010) Blood 116(9):1460-8]). 특정한 이론에 제한되지 않지만, PI3K의 저해는 종양 염증 및 진행에 영향을 미칠 수 있다.

[0611] 하나의 실시태양에서, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 특정 유형의 암 또는 질환, 예컨대, 특정 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 제공된다. PI3K 동형단백질은 하나 이상의 PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ , PI3K- γ 또는 이의 조합물을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 특정 유형의 암 또는 질환, 예컨대, 특정 유형의 혈액학적 악성종양은 PI3K- δ 또는 PI3K- γ , 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 높은 발현 수준을 갖는다.

[0612] 하나의 실시태양에서, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대, 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 제공된다. PI3K 동형단백질은 하나 이상의 PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ , PI3K- γ 또는 이의 조합물을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 특정 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대, 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양은 PI3K- δ 또는 PI3K- γ , 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 높은 발현 수준을 갖는다.

[0613] 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환, 예컨대, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 제공되고, 여기서 특별한 환자 또는 환자의 군은 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는다. PI3K 동형단백질은 하나 이상의 PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ , PI3K- γ 또는 이의 조합물을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 특정 환자 또는 환자의 군은 PI3K- δ 또는 PI3K- γ , 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 높은 발현 수준을 갖는다.

[0614] 하나의 실시태양에서, 선행 치료를 받은 개체를 식별하는 단계, 및 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 선행 치료에 대해 내성이 생긴 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다.

- [0615] 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 BTK 저해제, 항-CD20 항체, 프로테아솜 저해제 또는 알킬화제를 사용하는 치료이다. 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 BTK 저해제를 사용하는 치료이다.
- [0616] 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙(1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온) 또는 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-(1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사아미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224, ONO-4059, ACP-196, CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤리나미드) 또는 LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이브로모페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드)이다.
- [0617] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 개체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계, 및 상기 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재를 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0618] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)으로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.
- [0619] 또다른 실시태양에서, 돌연변이는 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 PLC감마2 유전자 상의 2개의 돌연변이, 예컨대 M1141R 및 S707F일 수 있다.
- [0620] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이, 및 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.
- [0621] 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 프로테아솜 저해제를 사용하는 치료이다. 하나의 실시태양에서, 프로테아솜 저해제는 보르테오미딘이다. 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 알킬화제를 사용하는 치료이다. 하나의 실시태양에서, 알킬화제는 질소 머스타드이다. 하나의 실시태양에서, 선행 치료는 하나 이상의 항-CD20 항체를 사용하는 치료이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵 또는 오파투무맵이다.
- [0622] 하나의 실시태양에서, BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC

감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 개체를 식별하는 단계; 및

[0623] 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 상기 개체에 투여하는 단계

[0624] 를 포함하는 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 개체의 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0625] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.

[0626] 또다른 실시태양에서, 돌연변이는 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 PLC감마2 유전자 상의 2개의 돌연변이, 예컨대 M1141R 및 S707F일 수 있다.

[0627] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이, 및 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.

[0628] 또다른 실시태양에서, 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계 하나 이상의 다른 치료제와 조합함을 추가로 포함한다.

[0629] 하나의 실시태양에서, 식별하는 단계는 개체로부터 생물학적 샘플을 수득함, 및 상기 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 검출함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 검출하는 단계는 중합효소 연쇄 반응(PCR) 또는 하이브리드화를 수행하여 돌연변이중 하나 이상을 검출함을 포함한다.

[0630] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.

[0631] 또다른 실시태양에서, 돌연변이는 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 PLC감마2 유전자 상의 2개의 돌연변이, 예컨대 M1141R 및 S707F일 수 있다.

[0632] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의

잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이, 및 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.

- [0633] 하나의 실시태양에서, (a) 개체로부터 수득된 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 및 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계로서, 돌연변이중 하나 이상의 존재가, 개체가 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 사용하는 치료를 위한 지원자임을 지시하는, 단계; 및
- [0634] (b) 돌연변이중 하나 이상이 샘플에 존재하는 경우, 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 상기 개체에 투여하는 단계
- [0635] 를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 것으로 진단받은 개체를 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 사용하는 치료를 위한 지원자로서 선택하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0636] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이이다.
- [0637] 또다른 실시태양에서, 돌연변이는 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 PLC감마2 유전자 상의 2개의 돌연변이, 예컨대 M1141R 및 S707F일 수 있다.
- [0638] 하나의 실시태양에서, 돌연변이는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 및 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)로부터 선택된 하나의 돌연변이, 및 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y) 및 PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R)로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이이다.
- [0639] 하나의 실시태양에서, 돌연변이중 하나 이상을 갖는 것으로 식별된 개체에 투여하는 단계는 하나 이상의 다른 치료제와 조합함을 추가로 포함한다.
- [0640] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 화합물 292이다. 또다른 실시태양에서, PI3K 조절제는 CAL-101(GS-1101, 이텔라리십, (S)-2-(1-(9H-푸린-6-일아미노)프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온)이다.
- [0641] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, GDC-0032(2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-다이하이드로이미다조[1,2-d][1,4]벤조사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117/INK1117, 및 BYL-719((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트라이플루오로-1,1-다이메틸에틸)-4-피리딘일]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘다이카복사아미드)를 포함한다.
- [0642] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, GSK2126458(2,4-다이플루오로-N-(2-(메틸옥시))-5-[4-

(4-피리다진일)-6-퀴놀린일}-3-피리딘일}벤젠설포아미드)을 포함한다.

- [0643] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, TGX-221((±)-7-메틸-2-(모폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771(2-메틸-1-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)-6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카복시산 다이하이드로클로라이드) 및 KIN-193((R)-2-((1-(7-메틸-2-모폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산)을 포함한다.
- [0644] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, TGR-1202/RP5264(((S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온)), GS-9820(CAL-120, (S)-2-(1-((9H-푸린-6-일)아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온), GS-1101(5-플루오로-3-페닐-2-([S])-1-[9H-푸린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557(2-(6-(1H-인돌-4-일)-1H-인다졸-4-일)-5-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)옥사졸), SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-다이메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)설펜모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), INCB040093 및 BAY80-6946(2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모폴리노프로폭시)-2,3-다이하이드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카복시아미드)을 포함한다.
- [0645] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, AS 252424(5-[1-[5-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-퓨란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-다이온) 및 CZ 24832(5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-3급-부틸피리딘-3-설포아미드)를 포함한다.
- [0646] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, 부파리십(5-[2,6-다이(4-모폴린일)-4-피리미딘일]-4-(트라이플루오로메틸)-2-피리딘아민), SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-다이메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)설펜모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드) 및 GDC-0941(2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸설포닐)-1-피페라진일]메틸]-4-(4-모폴린일)티에노[3,2-d]피리미딘)을 포함한다.
- [0647] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온(RG7422로도 공지됨)), SF1126((8S, 14S, 17S)-14-(카복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(하이드록시메틸)-3,6,9,12,15-헵타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모폴리노-4-이음)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384(N-[4-[[4-(다이메틸아미노)-1-피페리딘일]카본일]페닐]-N'-[4-(4,6-다이-4-모폴린일-1,3,5-트라이아진-2-일)페닐]우레아), LY3023414, BEZ235(2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판트릴), XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-다이메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)설펜모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드) 및 GSK1059615(5-[[4-(4-피리딘일)-6-퀴놀린일]메틸렌]-2,4-티아졸리덴다이온)를 포함한다.
- [0648] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, PX886, PX866([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-엔일)아미노]메틸리덴]-5-하이드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-다이메틸-1,4,7-트라이옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사하이드로인덴노[4,5-h]이소크로멘-10-일]아세테이트(소노리십으로도 공지됨))을 포함한다.
- [0649] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 그 전체가 참고로 본원에 인용된 WO 2005/113556에 기재된 조절제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 WO 2005/113556에 기재된 화합물 번호 113 또는 107의 화합물이다.
- [0650] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 그 전체가 참고로 본원에 인용된 WO 2014/006572에 기재된 조절제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 WO 2014/006572에 기재된 화합물 번호 A1, A2, B, B1 또는 B2의 화합물이다.
- [0651] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 그 전체가 참고로 본원에 인용된 WO 2013/032591에 기재된 조절제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 WO 2013/032591에 기재된 화학식 I의 화합물이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 PI3K 델타 동형단백질에 대한 100 nM 미만의 IC₅₀(nM) 및 PI3K 알파, 베타 또는 감마에 대한 약 100 nM 초과, 약 1 μM 초과 또는 약 10 μM 초과와 IC₅₀(nM)을 갖는, WO 2013/032591에 기재된 조절제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 1 초과, 약 10 초과 또는 약 100 초과와 알파/델타 선택성 비율, 베타/델타 선택성 비율 또는 감마/델타 선택성 비율을 갖는 조절제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 WO 2013/032591에 기재된 화합물 번호 359의 화합물이다.
- [0652] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 그 전체가 참고로 본원에 인용된 WO 2011/146882, WO 2013/012915 또는 WO 2013/012918에 기재된 조절제이다.

- [0653] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는, 제한되지 않지만, RP6503, RP6530, IC87114, 팔로미드(Palomid) 529, ZSTK474, PWT33597, TG100-115, GNE-477, CUDC-907 및 AEZS-136을 포함한다.
- [0654] 하나의 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제 또는 치료용 항체이다. 하나의 실시태양에서, 화학치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 프로테아솜 저해제, 삼입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라아제 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관형성 저해제 및 항-안드로겐제로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 다른 치료제는 스테로이드로이다. 또다른 실시태양에서, 스테로이드는 글루코코르티코이드이다. 또다른 실시태양에서, 글루코코르티코이드는 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 코르티솔(하이드로코르티손), 코르티손, 데옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA), 텍사메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트라이암시놀론이다. 또다른 실시태양에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다.
- [0655] 하나의 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD37 항체, 항-CD20 항체 및 항-CD52 항체로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD20 항체이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툽시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵 또는 오파투무맵이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다.
- [0656] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제 대 다른 치료제의 몰비는 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 0.1 mg 내지 약 150 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 또는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여되거나; 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 50 mg의 1일 2회 투여량으로 투여되고;
- [0657] 다른 치료제는 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0658] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 약 250 mg 내지 약 350 mg의 1일 투여량으로 투여되고;
- [0659] 오비누투주맵은 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0660] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 정상 상태에서의 최대 혈장 농도(C_{maxss})에 도달시키는 양으로 투여되고;
- [0661] 다른 제제는 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss}에 도달시키는 양으로 투여된다.
- [0662] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 정상 상태에서의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC_{ss})에 도달시키는 양으로 투여되고;

- [0663] 다른 제제는 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.
- [0664] 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태이고, 다른 치료제는 오비누투주맵이다.
- [0665] 또다른 실시태양에서, PI3K 조절제는 CAL-101 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태이고, 다른 치료제는 오비누투주맵이다.
- [0666] 하나의 실시태양에서, 화합물 292 대 오비누투주맵의 몰비는 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 25:1 내지 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 20:1 내지 약 5:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1 또는 약 15:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 16:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 17:1이다.
- [0667] 하나의 실시태양에서, CAL-101 내지 오비누투주맵의 몰비는 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 19:1, 약 18:1, 약 17:1, 약 16:1, 약 15:1, 약 14:1, 약 13:1, 약 12:1, 약 11:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 150:1 내지 약 50:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 150:1 내지 약 75:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 125:1 내지 약 75:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 110:1 내지 약 90:1이다. 하나의 실시태양에서, 상기 몰비는 약 100:1이다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 0.1 mg 내지 약 150 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 또는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여되거나; 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 50 mg의 1일 2회 투여량으로 투여되고;
- [0668] 오비누투주맵은 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0669] 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg 또는 약 40 mg 내지 약 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 50 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 15 mg 내지 약 30 mg 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 25 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0670] 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 약 250 mg 내지 약 350 mg의 1일 투여량으로 투여되고;
- [0671] 오비누투주맵은 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg 또는 약 250 mg 내지 약 350 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 300 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 10 mg 내지 약 250 mg, 약 75 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg 또는 약 125 mg 내지 약 1750 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 150 mg의 투여량으로 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 500 mg 내지 약

1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

[0672] 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되고;

[0673] 오비누투주맵은 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0674] 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 1500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 1500 ng/mL 내지 약 1200 ng/mL, 약 1500 ng/mL 내지 약 1300 ng/mL 또는 약 1500 ng/mL 내지 약 1400 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 1487 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 700 ng/mL 이상, 1000 ng/mL 이상, 1200 ng/mL 이상, 1400 ng/mL 이상, 1450 ng/mL 이상, 1480 ng/mL 이상, 1490 ng/mL 이상 또는 1500 ng/mL 이상이다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 850 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 741 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 200 ng/mL 이상, 500 ng/mL 이상, 600 ng/mL 이상, 700 ng/mL 이상, 720 ng/mL 이상, 730 ng/mL 이상 또는 740 ng/mL 이상이다.

[0675] 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 1000 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 내지 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여되고;

[0676] 오비누투주맵은 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 250 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 740 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0677] 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 1000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL, 1500 ng/mL 내지 약 2500 또는 약 2000 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 2200 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 1000 ng/mL 이상, 1500 ng/mL 이상, 1750 ng/mL 이상, 2000 ng/mL 이상, 2100 ng/mL 이상, 2150 ng/mL 이상, 2175 ng/mL 이상 또는 2200 ng/mL 이상이다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 750 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 750 ng/mL 내지 약 850 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 741 ng/mL의 C_{maxss} 에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, C_{maxss} 는 300 ng/mL 이상, 500 ng/mL 이상, 600 ng/mL 이상, 700 ng/mL 이상, 720 ng/mL 이상, 730 ng/mL 이상 또는 740 ng/mL 이상이다.

[0678] 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여되고;

[0679] 오비누투주맵은 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss} 에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0680] 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr 또는 약 8000 ng/mL*hr 내지 약

8500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 약 8787 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 4044 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0681] 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 10000 ng/mL*hr, 약 5000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 7000 ng/mL*hr, 약 7500 ng/mL*hr, 약 8000 ng/mL*hr, 약 8500 ng/mL*hr, 약 8600 ng/mL*hr, 약 8700 ng/mL*hr 또는 약 8800 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여되고;

[0682] 오비누투주맵은 약 1000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 2000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0683] 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 9000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 8000 ng/mL*hr, 약 6000 ng/mL*hr 내지 약 7500 ng/mL*hr 또는 약 6500 ng/mL*hr 내지 약 7500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, CAL-101은 약 7000 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 3000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr, 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 5000 ng/mL*hr 또는 약 4000 ng/mL*hr 내지 약 4500 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 오비누투주맵은 약 4044 ng/mL*hr의 AUC_{ss}에 도달시키는 양으로 투여된다.

[0684] 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL, 발덴스트림 마크로글로불린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 소포성 림프종이다.

[0685] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 PI3K 조절제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 활성을 선택적으로 감소시키는 화합물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 실시태양에서, PI3K 조절제는 PI3K의 하나 이상의 동형단백질에 대해 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 선택적이다(예를 들어, PI3K- δ 선택적, PI3K- γ 선택적, 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 선택적)

[0686] 예시적인 PI3K- α 선택적 저해제는, 제한되지 않지만, GDC-0032(2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트라이아졸-3-일)-5,6-다이하이드로이미다조[1,2-d][1,4]벤조사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117/INK1117 및 BYL-719((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2-트라이플루오로-1,1-다이메틸에틸)-4-피리딘일]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘다이카복사아미드)를 포함한다.

[0687] 예시적인 PI3K- α /m-TOR 저해제는, 제한되지 않지만, GSK2126458(2,4-다이플루오로-N-(2-(메틸옥시))-5-[4-(4-피리딘일)-6-퀴놀린일]-3-피리딘일}벤젠설포나미드)을 포함한다.

[0688] 예시적인 PI3K- β 선택적 저해제는, 제한되지 않지만, TGX-221((\pm)-7-메틸-2-(모폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771(2-메틸-1-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)-6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카복시산 다이하이드로클로라이드) 및 KIN-193((R)-2-((1-(7-메틸-2-모폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산)을 포함한다.

[0689] 예시적인 PI3K- δ 선택적 저해제는, 제한되지 않지만, TGR-1202/RP5264(((S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로렌-4-온)), GS-9820(CAL-120, (S)-2-(1-((9H-푸린-6-일)아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온), GS-1101(5-플루오로-3-페닐-2-([S])-1-[9H-푸린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557(2-(6-(1H-인돌-4-일)-1H-인다졸-4-일)-5-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)옥사졸), SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-다이메톡시페닐)아미노)퀴놀살린-2-일)설펜모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), INCB040093 및 BAY80-6946(2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모폴리노프로폭시)-2,3-다이하이드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피

리미딘-5-카복스아미드)을 포함한다.

예시적인 PI3K- γ 선택적 저해제는, 제한되지 않지만, AS 252424(5-[1-[5-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-퓨란-2-일]-메트-(Z)-일렌테]-티아졸리딘-2,4-다이온) 및 CZ 24832(5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-3급-부틸피리딘-3-설폰아미드)를 포함한다.

예시적인 pan-PI3K 저해제는, 제한되지 않지만, 부파리십(5-[2,6-다이(4-모폴린일)-4-피리미딘일]-4-(트라이플루오로메틸)-2-피리딘아민), SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-다이메톡시페닐)아미노)퀴놀살린-2-일)철과모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드) 및 GDC-0941(2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸철폰일)-1-피페라진일]메틸]-4-(4-모폴린일)티에노[3,2-d]피리미딘)을 포함한다.

예시적인 pan-PI3K/mTOR 저해제는, 제한되지 않지만, GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온(RG7422로도 공지됨)), SF1126((8S,14S,17S)-14-(카복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(하이드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모폴리노-4-이움)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384(N-[4-[[4-(다이메틸아미노)-1-피페리딘일]카보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-다이-4-모폴린일-1,3,5-트라이아진-2-일)페닐]우레아), LY3023414, BEZ235(2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴), XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-다이메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)설펜아일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드) 및 GSK1059615(5-[[4-(4-피리딘일)-6-퀴놀린일]메틸렌]-2,4-티아졸리덴다이온)를 포함한다.

예시적인 베타-이외의(PI3K- $\alpha/\delta/\gamma$) 저해제는, 제한되지 않지만, PX886, PX866([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-엔일)아미노]메틸리덴]-5-하이드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-다이메틸-1,4,7-트라이옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사하이드로인덴노[4,5-h]이소크로멘-10-일]아세테이트(소노리십으로도 공지됨))을 포함한다.

하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 그 전체가 본원에 참고로 인용된 WO 2005/113556에 기재된 PI3K 저해제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 WO 2005/113556에 기재된 화합물 번호 113 또는 107의 화합물이다.

하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 그 전체가 본원에 참고로 인용된 WO 2014/006572에 기재된 PI3K 저해제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 WO 2014/006572에 기재된 화합물 번호 A1, A2, B, B1 또는 B2의 화합물이다.

하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 그 전체가 본원에 참고로 인용된 WO 2013/032591에 기재된 PI3K 저해제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 WO 2013/032591에 기재된 화학식 I의 화합물이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제는 PI3K 델타 동형단백질에 대한 100 nM 미만의 $IC_{50}(nM)$ 및 PI3K 알파, 베타 또는 감마에 대한 약 100 nM 초과, 약 1 μM 초과 또는 약 10 μM 초과,의 $IC_{50}(nM)$ 을 갖는, WO 2013/032591에 기재된 화합물이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제는 1 초과, 약 10 초과 또는 약 100 초과,의 알파/델타 선택성 비율, 베타/델타 선택성 비율 또는 감마/델타 선택성 비율을 갖는다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 WO 2013/032591에 기재된 화합물 번호 359의 화합물이다.

하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 그 전체가 본원에 참고로 인용된 WO 2011/146882, WO 2013/012915 또는 WO 2013/012918에 기재된 PI3K 저해제이다.

하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 RP6503, RP6530, IC87114, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, TG100-115, GNE-477, CUDC-907 및 AEZS-136으로부터 선택된다.

특별한 이론에 제한되지 않지만, 하나의 실시태양에서, 본원에 사용될 경우, 달리 지시되지 않는 한, 특별한 PI3K 동형단백질의 높은 발현은, PI3K 동형단백질 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 증가된 DNA 복사물 수, PI3K 동형단백질 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 RNA의 높은 발현, PI3K 동형단백질 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 단백질의 높은 발현, PI3K 동형단백질 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 증폭, 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 결실, 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 하향조절, PI3K 동형단백질 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 돌연변이 및/또는 PI3K 동형단백질 또는 PI3K 동형단백질과 관련된 수용체 또는 표적의 경로 활성화일 수 있다. 특별한 이론에 제한되지 않지만, 하나의 실시태양에서, 경로 활성화의 바이오마커 및 이의 사용 방법이 본원에 제공되고, 이는 본원에 기재된 치료의 반응을 예측한다(예를 들어, pAKT, pS6, pPRAS40, 또는 PI3K δ 및/또는 PI3K γ 의 하류의 다른 단백질 또는 전사 조절된 유전자에 관한 바이오마커).

[0700]

특정 실시태양에서, 암 또는 질환에서, 또는 환자의 군에서 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 발현 수준은, 특별한 PI3K 동형단백질의 단백질, 또는 특별한 PI3K 동형단백질의 RNA의 발현 수준, 또는 특별한 PI3K 동형단백질의 증가된 DNA 복사물 수를, 예를 들면, 본원에 제공된 방법 또는 당분야에 공지된 방법을 사용하여 검출함으로써 결정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 암 또는 질환, 또는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 발현 수준은, 본원에 제공된 바이오마커(예를 들어, 특히, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커, 매트릭스 메탈로프로테이나제 바이오마커, 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커)를 측정함으로써 결정될 수 있다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환, 또는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 발현 수준은, 당분야에 공지된 정보에 기초하거나 암 또는 질환에 대한 선행 연구에 기초하여, 또는 환자 또는 환자의 군의 이전 시험에 기초하여 결정될 수 있다.

[0701]

특정 실시태양에서, 다른 PI3K 동형단백질에 비해 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대한 PI3K 조절제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)의 선택성은 PI3K 동형단백질(예를 들어, PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ)에 대한 PI3K 조절제의 활성을, 예를 들면, 본원에 제공된 방법 또는 당분야에 공지된 방법을 사용하여 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0702]

PI3K- γ 는 p101 및 p84(p87PIKAP) 어댑터 단백질과 회합되고, 고전적으로 GPCR을 통해 신호를 전달하는 부류 1B PI3K이다. 티로신 키나아제 수용체 및 RAS를 통한 비-고전적인 활성화가 초래된다. 활성화된 PI3K- γ 는 PIP3의 생성을 유도하고, 이는 AKT 및 BTK를 포함하는 하류 효과기 단백질에 대한 결합 자리로서 작용하여, 이들 효소를 이들이 활성화되는 세포 막으로 옮긴다. PI3K- γ 를 위한 비계(scaffolding) 역할이 제안되었고, 이는 RAS/MEK/ERK 경로의 활성화에 기여할 수 있다. RAS 경로의 상호작용은 세포 또는 동물에서 키나아제 사멸 PI3K- γ 에 공헌하는 활성을 설명한다. PI3K- γ 는 다양한 면역 세포 및 경로의 기능에 필수적이다. 호중구 또는 단핵구 세포 이동을 유인하는 케모킨의 생성은 염증 자극자(IL8, fMLP, 및 C5a 포함) 상의 PI3K- γ 에 의해 중재된다(문헌[HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000)]; [SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000)]; [LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000)]). PI3K- γ 의존성 호중구 이동을 위한 필요성이 PI3K- γ 녹아웃(knockout) 마우스의 K/BXN 혈청 전달 관절염 모델에서 관절염 진행의 실패에 의해 입증된다(문헌[Randis et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5), 1215-24]). 유사하게, 마우스는 오브알부민 유도된 천식 모델에서 세포 염증 및 기도 과반응성을 발전시키지 못한다(문헌[Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12]). 또한, PI3K- γ 결핍 마우스는 T-헬퍼 세포 기능에서 결함을 갖는다. 활성화에 대한 반응으로의 T-세포 사이토킨 생성 및 증식이 감소되고, T 헬퍼 의존성 바이러스 소거가 결함을 갖는다(문헌[Sasaki et al., *Science*, 2000, 287, 1040-46]). 또한, EAE를 포함하는 T-세포 의존성 염증 질환 모델은 PI3K- γ 결손 마우스에서 발전되지 않고, T-세포 활성화 결함 및 세포 이동 결함은 이러한 모델에서 효능에 기여할 수 있다(문헌[Comerford, *PLOS One*, 2012, 7, e45095]). 또한, 이미퀴모드(imiquimod) 건선 모델은 염증 반응에서 PI3K- γ 의 중요성을 입증하기 위해 사용되었다. 이러한 모델에서 PI3K- γ 결손 마우스를 사용하여, 피부에서 γ δ T 세포의 축적뿐만 아니라, 수지상 세포 돌연 및 이동이 차단된다(문헌[ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012)]). 또한, 세포 수송에서 PI3K- γ 의 역할은 종양 모델에서 입증될 수 있고, 여기서 종양 염증은 암의 성장 및 전이에 중요하다. 루이스(Lewis) 폐 암종 모델에서, 종양에서의 단핵구 활성화, 이동, 및 분화는 결함을 갖는다. 이러한 결함은 PI3K- γ 결손 마우스에서(문헌[Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27]) 또는 PI3K- γ 를 표적화하는 저해제로 치료할 경우 종양 성장을 감소시키고 생존을 연장시킨다. 폐암에서 PI3K- γ 는 적절하지 않게 발현될 수 있고, 고형 종양 암 또는 PI3K- γ 가 기능적 역할을 수행하는 다른 암에서 PI3K- γ 의 저해는 유리할 수 있다. PI3K- γ 의 저해는 혈액 악성종양의 치료에 대한 가능성을 보여준다. PTEN의 T 세포 지향된 녹아웃을 사용하는 T-ALL 모델에서, PI3K- δ 및 PI3K- γ 는, 양쪽 유전자의 유전자 결실에 의해 제시되는 바와 같이, 둘다 질환의 적절한 발달에 필수적이다(문헌[Subramaniam et al. *Cancer Cell* 21, 459-472, 2012]). 또한, 이러한 T-ALL 모델에서, 양쪽 키나아제의 소분자 저해제에 의한 치료는 이들 마우스의 연장된 생존을 이끈다. CLL에서, 케모킨 조직망은 보모-유사(nurse-like) 세포, 기질(stromal) 세포 및 T-헬퍼 세포를 포함하는 의사-소포성 미세환경을 지지한다. 정상 케모킨 신호발생 및 T 세포 생물학에서의 PI3K- γ 의 역할은 CLL에서 이러한 표적을 저해하는 가치를 시사한다(문헌[BURGER, "Inhibiting

B-cell Receptors Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012)). 따라서, PI3K- γ 저해제는 세포 수송 및 T-세포 또는 골수 세포 기능이 중요한 면역계의 질환에 대해 치료학적으로 흥미롭다. 종양학에서, 종양 염증에 의존성인 고형 종양, 또는 PI3K- γ 발현의 높은 수준을 갖는 종양이 표적화될 수 있다. 혈액 암의 경우, T-ALL에서 PI3K- γ 및 PI3K- δ 동형단백질에 대한 특별한 역할은, 이러한 질환에서 이들 PI3K를 표적화하는 것이 유리할 수 있음을 시사한다.

[0703]

유방암, 췌장암 및 폐암에서 종양 염증 및 성장의 억제시 종양으로의 골수 세포 수송을 촉진시키는데 있어서의 PI3K- γ 경로의 역할 및 p110 γ 의 봉쇄의 역할이 문헌[Schmid et al. (2011) *Cancer Cell* 19, 715-727]에 보고되어 있다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제에 의해 췌장암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 또다른 실시태양에서, PI3K 저해제에 의해 유방암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 또다른 실시태양에서, PI3K 저해제에 의해 폐암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 하나 이상의 다른 PI3K 동형단백질에 비해 선택적이거나 비-선택적인 PI3K- γ 저해제이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 PI3K- γ 선택적 저해제이다.

[0704]

PI3K- δ 및 PI3K- γ 동형단백질은 우선적으로 백혈구에서 발현되는데, 여기서 이들은 면역 세포 발달 및 기능에 개별적이고 중첩되지 않는 역할을 갖는다. 예를 들어, 문헌[PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol.* 3:256 (2012)]; [BUITENHUIS et al., "The role of the PI3k-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis," *Cell Cycle* 8(4):560-566 (2009)]; [HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2(10):737-738 (2011)]; [HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000)]; [LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000)]; [SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000)]; [CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012)]; [MAXWELL et al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease," *J. Autoimmun.* 38:381-391 (2012)]; [HAYLOCK-JACOBS et al., "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation," *J. Autoimmun.* 36:278-287 (2011)]; [SOOND et al., "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans," *Blood* 115(11):2203-2213 (2010)]; [ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012)]; [CAMPS et al., "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis," *Nat. Med.* 11(9):936-943 (2005)]을 참조한다. 백혈구 신호발생에서의 주요 효소로서, PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 분화, 활성화, 및 이동을 비롯한 정상 B-세포, T-세포 및 골수 세포 기능을 촉진시킨다. 예를 들어, 문헌[HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2(10):737-738 (2011)]; [CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012)]을 참조한다. PI3K- δ 또는 PI3K γ 활성화는 자가면역 및 염증 질환의 임상전 모델에서 중요하다. 예를 들어, 문헌[HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000)]; [LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000)]; [SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000)]; [CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012)]; [MAXWELL et al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease," *J. Autoimmun.* 38:381-391 (2012)]; [HAYLOCK-JACOBS et al., "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation," *J. Autoimmun.* 36:278-287 (2011)]; [SOOND et al., "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans," *Blood* 115(11):2203-2213 (2010)]; [ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced

Psoriasis-like Dermatitis," J. Immunol. 189:4612-4620 (2012)]; [CAMPS et al., "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis," Nat. Med. 11(9):936-943 (2005)]을 참조한다. 면역 기능에서 PI3K δ 및 PI3K γ 에 대해 주요 역할이 주어지므로, PI3K δ 및 PI3K γ 의 저해제는 면역-관련된 염증 또는 신생물 질환에서 치료학적 잠재력을 갖는다.

[0705]

PI3K δ 및 PI3K γ 는 B- 및 T-세포 악성종양의 성장 및 생존에 중심적이고, 이들 동형단백질에 대한 저해는 이들 질환을 효과적으로 제한할 수 있다. 예를 들어 문헌[SUBRAMANIAM et al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL," Cancer Cell 21:459-472 (2012)]; [LANNUTTI et al., "CAL-101 a p110 δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B- cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability," Blood 117(2):591-594 (2011)]을 참조한다. PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 종양 세포 및 이들의 미세환경 사이의 상호작용 및 세포내 BCR 신호발생을 중재함으로써 특정 B-세포 악성종양의 성장 및 생존을 뒷받침한다. 예를 들어, 문헌[PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," Front. Immunol. 3:256 (2012)]; [HOELLENRIEGEL et al., "The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia," Blood 118(13):3603-3612 (2011)]; [BURGER, "Inhibiting B-cell receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26-33 (2012)]을 참조한다. 증가된 BCR 신호발생은 B-세포 악성종양의 중심적인 병리학적 기작이고 PI3K 활성화는 BCR 경로 활성화의 직접적인 결과이다. 예를 들어, 문헌[BURGER, "Inhibiting B-cell receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26-33 (2012)]; [HERISHANU et al., "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia," Blood 117(2):563-574 (2011)]; [DAVIS et al., "Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma," Nature 463:88-92 (2010)]; [PIGHI et al., "Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling," Cell Oncol. (Dordr) 34(2):141-153 (2011)]; [RIZZATTI et al., "Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGF β signaling pathways," Brit. J. Haematol. 130:516-526 (2005)]; [MARTINEZ et al., "The Molecular Signature of Mantle cell lymphoma Reveals Multiple Signals Favoring Cell Survival," Cancer Res. 63:8226-8232 (2003)]을 참조한다. 종양 미세환경에서 B-세포 및 지지 세포(예를 들어, 기질 세포, 보모-유사 세포) 사이의 상호작용은 종양 세포 생존, 증식, 귀소성, 및 조직 보유에 중요하다. 예를 들어, 문헌[BURGER, "Inhibiting B-cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26-33 (2012)]; [HERISHANU et al., "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia," Blood 117(2):563-574 (2011)]; [KURTOVA et al., "Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance," Blood 114(20): 4441-4450 (2009)]; [BURGER et al., "High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation," Blood 113(13) 3050-3058 (2009)]; [QUIROGA et al., "B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406," Blood 114(5):1029-1037 (2009)]을 참조한다. 특정 악성 B-세포에서 저해제에 의해 PI3K- δ , γ 를 저해하면 BCR-중재된 세포내 생존 및 증식 신호, 뿐만 아니라 이들 성장에 중요한 이들의 미세환경과의 주요 상호작용을 차단할 수 있다.

[0706]

또한, PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 T-세포 악성종양에서 생존 및 증식에 직접적 역할을 수행한다. 예를 들어, 문헌[SUBRAMANIAM et al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL," Cancer Cell 21:459-472 (2012)]을 참조한다. 일탈적 PI3K- δ 및 PI3K- γ 활성화는 특정한 T-세포 악성종양의 발달 및 성장에 필수적인 신호를 제공한다. BTK는 B-세포에서 발현되지만, 이는 T-세포에서 발현되지 않고, 따라서 BTK는 T-세포 악성종양의 치료를 위해 실행가능한 표적이 아니다. 예를 들어, 문헌[NISITANI et al., "Posttranscriptional regulation of Bruton's tyrosine kinase expression in antigen receptor-stimulated splenic B cells," PNAS 97(6):2737-2742 (2000)]; [DE WEERS et al., "The Bruton's Tyrosine Kinase Gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages," Eur. J. Immunol. 23:3109-3114 (1993)]; [SMITH et al.,

"Expression of Bruton's Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase Gene, BTK, Is selectively Down-Regulated in T Lymphocytes and Plasma Cells," J. Immunol. 152:557-565 (1994)]을 참조한다. PI3K- δ 및/또는 γ 저해제는 T-세포 악성종양에서 특유의 치료학적 잠재력을 가질 수 있다.

[0707]

특정 실시태양에서, PI3K δ/γ 선택적 저해제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 선택적으로 δ/γ 동형단백질을 저해하는 것은, 비-선택적 PI3K 저해제의 투여와 연관된 부작용이 최소화되거나 감소되는 치료 섭생을 제공한다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 부작용은 PI3K의 다른 동형단백질(예를 들어, α 또는 β)의 저해를 방지함으로써 감소될 수 있는 것으로 믿겨진다.

[0708]

하나의 실시태양에서, 부작용은 고혈당증이다. 또다른 실시태양에서, 부작용은 발진이다. 또다른 실시태양에서, 부작용은 PI3K의 β 동형단백질의 저해로부터 초래될 수 있는 손상된 남성 생식능력이다(예를 들어, 문헌[Ciraolo et al., Molecular Biology of the Cell, 21: 704-711 (2010)] 참조). 또다른 실시태양에서, 부작용은 PI3K- β 의 저해로부터 초래될 수 있는 고환 독성이다(예를 들어, 문헌[Wisler et al., Amgen SOT, Abstract ID # 2334 (2012)] 참조). 또다른 실시태양에서, 부작용은 배아 치사성이다(예를 들어, 문헌[Bi et al., J Biol Chem, 274: 10963-10968 (1999)] 참조). 또다른 실시태양에서, 부작용은 혈소판 응집의 결함이다(예를 들어, 문헌[Kulkarni et al., Science, 287: 1049-1053 (2000)] 참조). 또다른 실시태양에서, 부작용은 기능적 결함을 갖는 호중구이다(상기 참조).

[0709]

하나의 실시태양에서, (1) 암 또는 질환에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준을 결정하는 단계; (2) 치료되는 암 또는 질환에서 PI3K 동형단백질의 발현 수준에 기초하여 치료제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대해 특별한 선택성 프로파일을 갖는 PI3K 조절제)를 선택하는 단계; 및 (3) 암 또는 질환을 앓는 환자에게 치료제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 발현 수준이 높은 특정 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 PI3K 동형단백질 단백질의 발현 수준, RNA; 및/또는 DNA 복사물 수를 결정함으로써, 또는 본원에 제공된 하나 이상의 바이오마커(예를 들어, 특히, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커, 매트릭스 메탈로프로테이나제 바이오마커, 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커)를 측정함으로써 측정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 암 또는 질환에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 당분야에 공지된 정보, 또는 암 또는 질환에 대한 선행 연구에서 획득된 정보에 기초하여 결정될 수 있다.

[0710]

특정 암 또는 질병, 예를 들어, 혈액학적 악성종양은 환자 집단 사이에서 PI3K 동형단백질 발현에 있어서 이종성을 나타낼 수 있다. 하나의 실시태양에서, (1) 암 또는 질환을 앓는 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준을 결정하는 단계; (2) 치료제(예를 들어, 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대한 특별한 선택성 프로파일을 갖는 PI3K 조절제)를 치료되는 환자에서의 PI3K 동형단백질의 발현 수준에 기초하여 선택하는 단계; 및 (3) 치료제를 환자에게 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자 또는 환자의 군을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 환자 또는 환자의 군에서 PI3K 동형단백질의 단백질, DNA 및/또는 RNA의 발현 수준을 결정함으로써; 또는 환자 또는 환자의 군에서 본원에 제공된 하나 이상의 바이오마커(예를 들어, 특히, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커, 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커)를 측정함으로써 측정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 환자 또는 환자의 군에서 하나 이상의 PI3K 동형단백질의 발현 수준은 당분야에 공지된 정보, 또는 환자 또는 환자 또는 환자의 군에 대한 선행 시험에서 획득된 정보에 기초하여 결정될 수 있다.

[0711]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 PI3K 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, 개체, 예를 들어, 포유동물 개체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 PI3K 조절제는 PI3K의 다른 동형단백질에 비해 하나 이상의 PI3K 동형단백질에 대해 선택적이고(예를 들어, PI3K- δ 선택적, PI3K- γ 선택적, 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 선택적); 치료되는 개체는 특별한 PI3K 동형단백질의 높은 발현 수준(예를 들어, PI3K- δ 의 높은 발현, PI3K- γ 의 높은 발현, 또는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 높은 발현)을 갖는다.

- [0712] 하나의 실시태양에서, (1) PI3K 조절제를 개체에 투여하는 단계; 및 (2) PI3K 조절제로 처음 치료한 후 약 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63 또는 70일째, 또는 약 1, 2, 3, 4 또는 5개월째 개체의 반응을 결정하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 개체가 PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 활성을 다른 PI3K의 동형단백질에 비해 선택적으로 감소시키는 PI3K 조절제에 의한 치료에 대해 더 반응하는 경향이 있는지 덜 반응하는 경향이 있는지의 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0713] 특별한 이론에 제한되지 않고, 본원에 제공된 바와 같이, 특별한 PI3K 동형단백질의 발현이 높은 특정 암 또는 혈액학적 악성종양, 또는 특정 하위 유형의 암 또는 혈액학적 악성종양, 또는 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 특정 환자를 특별한 PI3K 동형단백질을 선택적으로 저해하는 PI3K 저해제로 치료함은, 치료제의 더 낮은 투여량의 사용 및/또는 감소된 표적-이외의 영향(예를 들어, 다른 PI3K 동형단백질에 대한 영향)을 가능하게 함으로써, 부작용에 대한 잠재력을 최소화시킨다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 본원에 제공된 방법은 감소된 부작용 및/또는 개선된 효능을 제공할 수 있다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제의 투여와 연관된 부작용이 감소된, PI3K의 하나 이상의 동형단백질의 높은 발현 수준을 갖는 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양, 또는 특정 유형의 또는 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대 특정 유형의 또는 하위 유형의 혈액학적 악성종양을, PI3K- γ 선택적 저해제로 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 PI3K(예를 들어, PI3K- α 또는 PI3K- β)의 다른 동형단백질에 대한 저해제의 투여와 연관된 부작용이 감소된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환, 예컨대 혈액학적 악성종양, 또는 특정 유형의 또는 하위 유형의 암 또는 질환, 예컨대 특정 유형의 또는 하위 유형의 혈액학적 악성종양을 PI3K- γ 선택적 저해제에 의해, PI3K- γ 비-선택적 또는 덜 선택적 저해제 [예를 들어, PI3K 전체 저해제(예를 들어, PI3K- α , β , γ , δ)]에 비해 더 낮은(예를 들어, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70% 또는 약 80%) 투여량으로 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 부작용으로는, 제한되지 않지만, 구역질, 설사, 변비, 피로, 발열, 오한, 구토, 식욕 감퇴, 발진, 상승된 ASL, 상승된 ALT, 증가된 혈뇨, 증가된 알라닌 아미노교환효소, 증가된 아스파테이트 아미노교환효소, 증가된 혈중 알칼리성 포스파타아제, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 고글리세리드혈증, 고인산혈증, 저마그네슘혈증, 통증, 등 통증, 근육통, 기침 및 호흡곤란이 포함된다. 1종 이상의 부작용의 "감소"라는 용어는, PI3K 저해제의 투여와 전형적으로 연관된 본원에 제공되거나 당분야에 공지된 1종 이상의 부작용의 발생 및/또는 위중성의 감소를 의미하고, 예를 들어, 또다른 PI3K 저해제(예를 들어, 비-선택적 또는 덜 선택적 저해제)에 의한 치료에 비해 약 10%만큼, 약 20%만큼, 약 30%만큼, 약 40%만큼, 약 50%만큼, 약 60%만큼, 약 70%만큼, 약 80%만큼, 약 90%만큼, 약 95%만큼, 약 100%만큼 감소된다.
- [0714] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 암, 또는 특정 유형의 또는 특정 하위 유형의 암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 기재된다. PI3K(예를 들어, PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ)의 조절제, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 암의 예로는, 예를 들어, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병(예를 들어, 문헌[Salmena, L et al. (2008) Cell 133:403-414]; [Chapuis, N et al. (2010) Clin Cancer Res. 16(22):5424-35]; [Khawaja, A (2010) Curr Top Microbiol Immunol. 347:169-88]); 림프종, 예를 들어, 비-호지킨 림프종(예를 들어, 문헌[Salmena, L et al. (2008) Cell 133:403-414]); 폐암, 예를 들어, 비-소 세포 폐암, 소 세포 폐암(예를 들어, 문헌[Herrera, VA et al. (2011) Anticancer Res. 31(3):849-54]); 흑색종(예를 들어, 문헌[Haluska, F et al. (2007) Semin Oncol. 34(6):546-54]); 전립선암(예를 들어, 문헌[Sarker, D et al. (2009) Clin Cancer Res. 15(15):4799-805]); 교모세포종(예를 들어, 문헌[Chen, JS et al. (2008) Mol Cancer Ther. 7:841-850]); 자궁내막암(예를 들어, 문헌[Bansal, N et al. (2009) Cancer Control. 16(1):8-13]); 췌장암(예를 들어, 문헌[Furukawa, T (2008) J Gastroenterol. 43(12):905-11]); 신장 세포 암종(예를 들어, 문헌[Porta, C and Figlin, RA (2009) J Urol. 182(6):2569-77]); 대장암(예를 들어, 문헌[Saif, MW and Chu, E (2010) Cancer J. 16(3):196-201]); 유방암(예를 들어, 문헌[Torbett, NE et al. (2008) Biochem J. 415:97-100]); 갑상선암(예를 들어, 문헌[Brzezianska, E and Pastuszak-Lewandoska, D (2011) Front Biosci. 16:422-39]); 및 난소암(예를 들어, 문헌[Mazzoletti, M and Broggin, M (2010) Curr Med Chem. 17(36):4433-47])이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 방법은 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 홍선암, 뇌암, 폐암, 편평상피 세포암, 피부암, 안암, 망막아세포종, 안내 흑색종, 구강 및 구강인후암, 방광암, 위장암, 위암, 췌장암, 방광암, 유방암, 경부암, 두부암, 목암, 신장부암, 신장암, 간암, 난소암, 전립선암, 대장암, 식도암, 고환암, 자궁암, 갑상선암, CNS, PNS, AIDS-관련된(예를 들어, 림프종 및 카포시(Kaposi)의 육종) 또는 다른 바이러스-유도된 암의 치료에 관련된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 방법은 암과 관련되지 않은 과다증식 질병, 예컨대 피부의 과형성(예를 들어, 건선), 재협착 또는 전립선 [예를 들어, 양성 전립선 과형성(BPH: benign prostatic hypertrophy)]의 치료에 관련된다.

[0715]

본원에 제공된 방법에 따라서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물로 치료될 수 있는 환자로는, 예를 들면, 제한되지 않지만, 유방암, 예컨대 유관 암종, 소엽 암종, 수질 암종, 콜로이드 암종, 관상 암종, 및 염증성 유방암; 난소암, 예컨대 상피 난소 종양, 예컨대 난소 내 선암종 및 난소로부터 복강으로 전이된 선암종; 자궁암; 경부암, 예컨대 경부 상피내 선암종, 예컨대 편평상피 세포 암종; 전립선암, 예컨대 선암종, 또는 뼈로 전이된 선암종으로부터 선택된 전립선암; 췌장암, 예컨대 췌장 관 조직내의 상피 암종 및 췌장 관내의 선암종; 방광암, 예컨대 뇨 방광내의 이행 세포 암종, 요로상피 암종(이행 세포 암종), 방광의 내부를 싸고 있는 요로상피 세포내의 종양, 편평상피 세포 암종, 선암종 및 소 세포 암; 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 급성림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 골수증식 질환, NK 세포 백혈병(예를 들어, 아구성 혈장세포성 수지상 세포 신생물), 급성 골수발생성 백혈병(AML), 만성 골수발생성 백혈병(CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 다발성 골수종(MM), 및 골수이형성 증후군(MDS); 골암; 폐암, 예컨대 비-소 세포 폐암(NSCLC)(이는 편평상피 세포 암종, 선암종 및 대 세포 미분화된 암종으로 나뉘짐) 및 소 세포 폐암; 피부암, 예컨대 기저 세포 암종, 흑색종, 편평상피 세포 암종 및 광선 각화증(이는 때때로 편평상피 세포 암종으로 발전되는 피부 증상임); 망막 아세포종; 피부 또는 안내(눈) 흑색종; 주요 간암; 신장암; 갑상선암, 예컨대 유두상, 소포성, 수질성, 및 미분화 림프종, 예컨대 확산 거대 B-세포 림프종, B-세포 면역아세포 림프종, NK 세포 림프종(예를 들어, 아구성 혈장세포성 수지상 세포 신생물), 및 버킷 림프종; 카포시의 육종; 바이러스-유도된 암, 예컨대 간염 B 바이러스(HBV), 간염 C 바이러스(HCV), 및 간세포 암종; 인간 림프친화성 바이러스-유형 1(HTLV-1) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 유두종 바이러스(HPV) 및 경부암; 중추신경계(CNS) 암, 예컨대 주요 뇌 종양[이는 신경교종(성상세포종, 미분화 성상세포종, 또는 다형성 교아종), 핍지교종, 뇌실상의종, 뇌수막종, 림프종, 신경초종, 및 수모세포종을 포함함]; 말초신경계(PNS) 암, 예컨대 청신경종 및 악성 말초 신경초종(MPNST), 예컨대 신경섬유종 및 신경초종, 악성 섬유세포종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 뇌수막종, 악성 증피종, 및 악성 뮐러리언(Mullerian) 종양; 구강 및 구강인후암, 예컨대, 하인두암, 후두암, 비인두암, 및 구강인두암; 위암, 예컨대 림프종, 위 기질 종양, 및 카르시노이드(carcinoid) 종양; 고환암, 예컨대 배아세포종(GCT)(이는 생식세포종 및 비생식세포종, 및 생식선 기질 종양을 포함하고, 이는 라이디히(Leydig) 세포 종양 및 세르톨리(Sertoli) 세포 종양을 포함함); 흉선암, 예컨대 흉선종, 흉선 암종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 카르시노이드 또는 카르시노이드 종양; 신장암; 및 결장암을 앓는 것으로 진단받은 환자가 포함된다.

[0716]

하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양(또는 특정 유형 또는 특정 하위 유형의 본원에 제공된 혈액학적 악성 종양), 예컨대 제한되지 않지만, 특히, 골수 질환, 림프구 질환, 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식 질환(MPD), 비만 세포 질환, 및 골수종(예를 들어, 다발성 골수종)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양으로는, 제한되지 않지만, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), T-세포 ALL(T-ALL), B-세포 ALL(B-ALL), 급성 T-세포 백혈병, 급성 B-세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수발생성 백혈병(CML), 모세포 단계 CML, 소 림프구성 림프종(SLL), CLL/SLL, 모세포 단계 CLL, 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종(NHL), B-세포 NHL, T-세포 NHL, 무통성 NHL(iNHL), 확산 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 공격성 B-세포 NHL, B-세포 림프종(BCL), 림프 증후군(RS), T-세포 림프종(TCL), 말초 T-세포 림프종(PTCL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 형질전환된 균상식 육종(균상식 육종), 시자리 증후군, 미분화 대-세포 림프종(ALCL), 소포성 림프종, 발덴스트럼 마크로글로블린혈증(WM), 혈장림프구성 림프종, 버킷 림프종, 다발성 골수종(MM), 아밀로이드증, MPD, 특발성 혈소판증가증(ET), 골수섬유증(MF), 진성 적혈구증가증(PV), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), MDS, 고-위험 MDS, 및 저-위험 MDS가 포함된다.

[0717]

예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL/SLL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 모세포 단계 CLL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 SLL이다.

[0718]

추가 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL이고, 본원에 제공된 화합물은 CLL 세포의 세포자멸을 촉진시킨다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)에 의한 치료는 CLL 세포를 합성함이 밝혀졌다. 몇몇 예에서, 특별한 이론에 제한되지 않고, 항-IgM 가교결합 또는 기질 세포에 의해 유도되는 보호 효과는 화합물에 의해 중재될 수 있다. 따라서 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는 CLL 세포의 세포자멸을 촉진시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또

한, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 항-IgM 가교결합에 의해 유도된 CLL 세포에 대한 보호 효과를 완화시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 기질 세포에 의해 유도된 CLL 세포에 대한 보호 효과를 완화시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다.

[0719]

또다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 림프절에서 CLL 세포의 증식을 저해하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL 환자에서 반응의 신속한 개시를 생성하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다.

[0720]

특별한 이론에 의해 제한되지 않지만, 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 화합물은 케모킨/사이토킨(예를 들어, CXCL12(SDF-1로도 공지됨))의 자극에 대한 반응으로 백혈구의 화학주성을 저해한다. 그러므로, 특별한 이론에 의해 제한되지 않지만, 본원에 제공된 반응은 암 세포 성장을 종양 미세환경에 지지시키는 면역 세포의 귀소 및 이주 능력을 방해한다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 보호 미세환경으로의 암 세포의 이주를 직접 저해한다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성 종양의 전이 또는 전파를 방지 또는 제어하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL이다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다.

[0721]

특별한 이론에 의해 제한되지 않지만, 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 화합물은 정상 면역 세포에서 큰 세포독성을 나타내지 않는다. 그러므로, 특별한 이론에 의해 제한되지 않지만, 본원에 제공된 방법은 정상 면역 세포에서 세포독성과 관련된 부작용에 대한 가능성을 최소화할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 정상 면역 세포는 T-세포(예를 들어, CD3⁺ T-세포), B-세포(예를 들어, CD19⁺ B-세포) 또는 NK 세포(예를 들어, CD56⁺ NK 세포)이다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다.

[0722]

예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 DLBCL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 B-세포 NHL(예를 들어, 공격성 B-세포 NHL)이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 MCL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 RS이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 AML이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 MM이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 T-ALL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 B-ALL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 TCL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALCL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 백혈병이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 림프종이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 T-세포 림프종이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 MDS(예를 들어, 저 등급 MDS)이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 MPD이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 비만 세포 질병이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 호지킨 림프종(HL)이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양 비-호지킨 림프종이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 PTCL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CTCL(예를 들어, 균상식 육종 또는 시자리 증후군)이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양 WM이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CML이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 FL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 변형된 균상식 육종이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 시자리 증후군이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 급성 T-세포 백혈병이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양 급성 B-세포 백혈병이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 버킷 림프종이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 골수증식성 신생물이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 비장 변연부이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 결절 변연부이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 결절 바깥쪽 변연부이다.

- [0723] 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 B 세포 림프종이다. 구체적인 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, B 세포 림프종을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또한, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, B 세포 림프종과 연관된 하나 이상의 증후를 치료하거나 경감시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, B 세포 림프종은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 소포성 림프종이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 발렌스트림 마크로글로불린혈증(혈장림프구성 림프종)이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 변연부 림프종(MZL)이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 MCL이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 HL이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 aNHL이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 DLBCL이다. 또다른 실시태양에서, B 세포 림프종은 림프종이다.
- [0724] 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 T 세포 림프종이다. 구체적인 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, T 세포 림프종을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또한, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, T 세포 림프종과 연관된 하나 이상의 증후를 치료하거나 경감시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, T 세포 림프종은 말초 T 세포 림프종(PTCL)이다. 또다른 실시태양에서, T 세포 림프종은 피부 T 세포 림프종(CTCL)이다.
- [0725] 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 시자리 증후군이다. 구체적인 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 시자리 증후군을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또한, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 시자리 증후군과 연관된 하나 이상의 증후를 치료하거나 경감시키는 방법이 본원에 제공된다. 시자리 증후군과 연관된 증후로는, 제한되지 않지만, 신생 CD4⁺ 림프구에 의한 표피진화증, 파우트리에르(Pautrier)의 미소농양, 홍피증, 임파선염, 말초 혈액 중의 비전형적 T 세포, 및 간비종대가 포함된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 하나의 실시태양에서, 시자리 증후군을 치료하거나 관리하기 위한 치료학적 효과량은 약 25 mg 내지 75 mg이고, 1일 2회 투여된다. 다른 실시태양에서, 치료학적 효과량은 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 30 mg 내지 약 65 mg, 약 45 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg 또는 약 55 mg 내지 약 65 mg이고, 이들 각각은 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 효과량은 약 20 mg이고, 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 효과량은 약 50 mg이고, 1일 2회 투여된다.
- [0726] 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 재발된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 난치성이다. 특정 실시태양에서, 치료되거나 예방되는 암은 본원에 기재된 특정 하위 유형의 암이다. 특정 실시태양에서, 치료되거나 예방되는 혈액학적 악성종양은 본원에 기재된 특정 하위 유형의 혈액학적 악성종양이다. 본원에 제공된 암 또는 혈액학적 악성종양의 유형 또는 하위 유형의 특정 부류는 당분야에 공지되어 있다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 재발되거나 또는 난치성이되는 많은 암은 암을 치료하기 위해 투여되는 특별한 선행 치료법에 내성이 생기게 하는 것으로 믿겨진다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 본원에 제공된 화합물은 특정 선행 치료법에 의해 사용되는 이들 기작과 상이한 암을 치료하기 위한 대안의 기작을 제공함으로써 제2 선의 치료법을 제공할 수 있다. 따라서, 하나의 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하고, 암 또는 혈액학적 악성종양이 선행 치료법 이후에 재발되거나 이에 난치성인, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0727] 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 난치성 iNHL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 난치성 CLL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 난치성 SLL이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 리툽시맵 치료법에 난치성이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 화학치료법에 난치성이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 방사선면역치료법(RIT)에 난치성이다. 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL, FL, 비장 변연부, 결절 변연부, 결절 바깥쪽 변연부 또는 SLL이고, 암 또는 혈액학적 악성종양은 리툽시맵 치료법, 화학

치료법 및/또는 RIT에 난치성이다.

[0728]

BTK 저해제, 예컨대 이브루티닙은 재발한 CLL을 갖는 일부 환자를 치료하는데 사용될 수 있다(문헌[J. A. Woyach, et al., N Engl J Med, "Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib," published online on May 28, 2014]). 그러나, 상기 일부 환자는 이브루티닙을 사용한 치료에 대해 내성이 생길 수 있음이 입증되었다. 그러므로, 이러한 내성이 생긴 환자를 치료할 수 있는 치료법을 개발하는 것이 중요하다. 이브루티닙은 다른 가역적 키나아제 저해제로부터 이를 구별하는 C481 부위와 결합하는 이의 능력을 통한 BTK의 비가역적 저해제이다. 하류 B-세포-수용체 신호발생 또는 다른 경로를 재활성화시키는 유전자에서 돌연변이의 발생은 클론 진화가 이전에 치료된 CLL에 흔하기 때문에 내성 발생에 책임이 있을 수 있다(문헌[D.A. Landau, Cell, 2013; 152:714-26]). 선행 치료, 예를 들어, BTK 저해제, 예컨대 이브루티닙을 사용하는 선행 치료에 대해 내성이 생긴 개체를 치료하는 것에 대한 필요가 존재한다. 본원에 제공된 방법은 이러한 필요를 다룬다.

[0729]

또다른 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 림프종이고, 암은 BTK 저해제, 예컨대, 제한되지 않지만, 이브루티닙, RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-(1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이에틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사아미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224(함미 파마슈티컬즈), ONO-4059(오노 파마슈티컬즈 컴패니 리미티드), CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤린아미드), LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이하이드로페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드) 및 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)(CC-292로도 지칭될 수 있음)에 의한 치료 후에 재발되거나 그에 대해 난치성이다. ONO-4059는 혈액학적 악성종양 환자를 치료하는데 사용되는 경구용 Btk 저해제이다. ONO-4059는 예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 인용된 문헌[Blood November 15, 2013 vol. 122 no. 21, p.4397]에 기재되어 있다. 또다른 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL이고, 암은 BTK 저해제, 예컨대, 제한되지 않지만, 이브루티닙 및 AVL-292, 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제에 의한 치료 후에 재발되거나 그에 대해 난치성이다. 몇몇 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 발렌스트림 마크로글로불린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 소포성 림프종, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이고, 암은 BTK 저해제, 예컨대, 제한되지 않지만, 이브루티닙 및 AVL-292, 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제에 의한 치료 이후에 재발되거나 그에 대해 난치성이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제 치료에 대해 내성이 생긴 개체에 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 투여되는 유일한 치료제이다. 하나의 실시태양에서, 다른 제제는 화학치료제 또는 치료용 항체이다. 하나의 실시태양에서, 화학치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 삼입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라아제 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관형성 저해제 및 항-안드로겐제로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 다른 치료제는 스테로이드이다. 또다른 실시태양에서, 스테로이드는 글루코코르티코이드이다. 또다른 실시태양에서, 글루코코르티코이드는 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 코르티솔(하이드로코르티손), 코르티손, 데옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA), 텍사메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트라이아미놀론이다. 또다른 실시태양에서, 스테로이드는 텍사메타손이다. 하나의 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD37 항체, 항-CD20 항체 및 항-CD52 항체로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD20 항체이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙, 오비누투주맙, 토시투모맙, ¹³¹I 토시투모맙, ⁹⁰Y 이브리투모맙, ¹¹¹I 이브리투모맙 또는 오파투무맙이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292)와 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 이브루티닙과 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭시맙 또는 오비누투주맙)와 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 오비누투주맙과 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스템인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스템인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F) 또는 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W)를 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 PLC감마2 유전자의 잔기

257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이 또는 PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이를 갖는다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 BTK 내성을 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 조합물은 항-CD20 항체를 포함한다. 이러한 항체의 예는, 제한되지 않지만, GA101을 포함한다.

[0730]

특별한 이론에 제한되지 않지만, BTK 저해제 치료에 대해 내성이 생긴 환자는 종종 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S) 또는 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F)를 갖는다는 것이 밝혀졌다. 또한, 돌연변이는 C481A일 수 있다. 따라서, 또한, BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이, 시스테인의 알라닌으로의 돌연변이 또는 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공되며, 상기 암 또는 혈액학적 악성종양은 선행 치료 후에 재발되거나 그에 대해 난치성이다. 또다른 실시태양에서, (1) BTK에서의 돌연변이, 예컨대, 제한되지 않지만, BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이, 시스테인의 알라닌으로의 돌연변이 또는 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이를 갖는 환자를 식별하는 단계; 및 (2) 상기 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자는 CLL 환자이다. 또다른 실시태양에서, 환자는 이브루티닙-내성 CLL 환자이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 투여되는 유일한 치료제이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이하이드로-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224(함미 파마슈티컬즈), ONO-4059(오노 파마슈티컬즈 컴퍼니 리미티드), CNX-774(4-(4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤리딘아미드), LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이하이드로페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드) 또는 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드))(CC-292로도 지칭될 수 있음))와 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 이브루티닙과 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맵 또는 오비누투주맵 (GA101))와 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 오비누투주맵과 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 난치성 환자는 하나 이상의 BTK 저해제와 항-CD20 항체 및 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 조합을 투여받는다. 몇몇 실시태양에서, 난치성 환자는 BTK 저해제를 투여받지 않는다.

[0731]

또다른 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맵 또는 오비누투주맵)에 의한 치료 후에 재발하거나 그에 대해 난치성이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맵 또는 오비누투주맵)에 의한 치료 후에 재발하거나 그에 대해 난치성인 암 환자에게 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 화합물은 항-CD20 항체와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 몇몇 실시태양에서, 항-CD20 항체에 의한 치료 후에 재발되거나 그에 대해 난치성인 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 개체는 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 갖는다. (Proc ASH 2013;Abstract 251). 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 오비누투주맵과 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL, 발렌스트룀 마크로글로불린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 소포성 림프종, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다.

[0732]

또다른 예시적인 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미드)에 의한 치료 후에 재발되거나 그에 대해 난치성이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미드)에 의한 치료 후에 재발되거나 그에 대해 난치성인 암을

갖는 개체에 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 화합물은 프로테아솜 저해제와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 몇몇 실시태양에서, 프로테아솜 저해제에 의한 치료 후에 재발하거나 그에 대해 난치성인 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 개체는 BTK 유전자 또는 단백질, CXCR4 유전자 또는 단백질, 또는 PLC감마2 유전자에서 본원에 식별된 돌연변이를 갖는다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 보르테오미드와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 소포성 림프종, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다.

[0733]

몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)는 알킬화제와 조합으로 개체에 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 알킬화제는 질소 머스타드이다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드)에 의한 치료 후에 재발하거나 그에 대해 난치성인 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드)에 의한 치료 후에 재발하거나 그에 대해 난치성인 암을 갖는 개체에 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 화합물은 알킬화제와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 몇몇 실시태양에서, 알킬화제(질소 머스타드)에 의한 치료 후에 재발하거나 그에 대해 난치성인 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 개체는 BTK 유전자 또는 단백질, CXCR4 유전자 또는 단백질, 또는 PLC감마2 유전자에서 본원에서 식별된 돌연변이를 갖는다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 질소 머스타드와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 소포성 림프종, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다.

[0734]

특별한 이론에 제한되지 않지만, BTK 저해제 치료에 대해 내성이 생긴 환자는 PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판 돌연변이(R665W)도 가질 수 있음이 밝혀졌다. 또한, PLC감마2 유전자에서 다른 돌연변이가 BTK 저해제 치료에 대해 내성이 생긴 환자에서 발견되었다. 돌연변이의 예는, 제한되지 않지만, H257L, M1141R 및 S707F를 포함한다. 또한, 내성이 생기거나 BTK 저해제 치료에 대해 내성이 있는 환자는 BTK 단백질에 돌연변이를 갖는다. 돌연변이의 예는, 제한되지 않지만, C481S, C481A 및 C481F를 포함한다. 또한, 다른 유전자 또는 단백질에 돌연변이를 갖는 환자는 특정 치료에 대해 내성이 생기거나 반응하지 않을 것으로 확인되었다. 돌연변이의 예는, 제한되지 않지만, WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 포함한다(Proc ASH 2013;Abstract 251).

[0735]

따라서, 상기에 기재된 것을 포함하는 PLC감마2 유전자에서 돌연변이, 예컨대, 제한되지 않지만, PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이 또는 PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이, 또는 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여함을 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법도 본원에 제공되며, 상기 암 또는 혈액학적 악성종양은 선행 치료 후 재발되거나 그에 대해 난치성이다. 몇몇 실시태양에서, 환자는 BTK 단백질에서 돌연변이, 예컨대 상기 또는 본원에 기재된 것을 갖는다. 또다른 실시태양에서, (1) 제한되지 않지만, PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이, PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이 또는 PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이, Btk 단백질에서의 돌연변이, 또는 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 포함하는, PLC감마2 유전자 생성물에서의 돌연변이를 야기하는 PLC감마2에서 돌연변이를 갖는 환자를 식별하는 단계; 및 (2) 상기 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다.

[0736]

하나의 실시태양에서, 환자는 CLL 환자이다. 또다른 실시태양에서, 환자는 이브루티닙-내성 CLL 환자이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 투여되는 유일한 치료제이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, RN-486(6-사

이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-(1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사아미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224(함미 파마슈티컬즈), ONO-4059(오노 파마슈티컬즈 컴패니 리미티드), CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤리딘아미드), LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이하로모페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드) 또는 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)(CC-292로도 지칭될 수 있음))와 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 이브리투니딕과 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)는 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭시맵 또는 오비누투주맵)와 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 오비누투주맵과 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 식별된 환자는 하나 이상의 Btk 저해제와 항-CD20 항체의 조합을 받는다.

[0737]

몇몇 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되되, 상기 방법은 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 또는 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 갖는 개체를 식별하는 단계; 및 치료학적 효과량의 PI3K 조절제 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로, BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 또는 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 갖는 것으로 식별된 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 화합물 292이다. 몇몇 실시태양에서, 다른 제제는 화학치료제 또는 치료용 항체이다. 몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 프로테아솜 저해제, 삼입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라아제 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관형성 저해제 및 항-안드로겐제로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 다른 치료제는 스테로이드이다. 또다른 실시태양에서, 스테로이드는 글루코코르티코이드이다. 또다른 실시태양에서, 글루코코르티코이드는 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 코르티솔(하이드로코르티손), 코르티손, 데옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA), 텍사메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트라이암시놀론이다. 또다른 실시태양에서, 스테로이드는 텍사메타손이다. 몇몇 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD37 항체, 항-CD20 항체 및 항-CD52 항체로부터 선택된다. 몇몇 실시태양에서, 치료용 항체는 항-CD20 항체이다. 몇몇 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵 또는 오파투모맵이다. 몇몇 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 항-CD20 항체와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 방법은 BTK 저해제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. BTK 저해제는 본원에 기재된 임의의 저해제일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 BTK 저해제와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테오미드)와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제 및 프로테아솜 저해제의 조합은 항-CD20 항체 및/또는 BTK 저해제와도 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제는 알킬화제와 조합으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 알킬화제는 질소 머스타드이다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제 및 알킬화제의 조합은 항-CD20 항체 및/또는 BTK 저해제와 조합으로 투여된다. 본원에 논의된 바와 같이, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증(WM), 맨틀 세포, NHL, iNHL, 소포성 림프종, 확산 거대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다.

- [0738] 돌연변이는 임의의 방법에 의해 식별되거나 검출될 수 있고, 개체의 샘플에서 돌연변이를 검출하거나 식별하는 것은 당업자에게 통상적인 일이다. 몇몇 실시태양에서, 식별은, 개체로부터 수득한 샘플에서 BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 세린으로의 돌연변이(C481S), BTK의 잔기 481 상에서의 시스테인의 페닐알라닌으로의 돌연변이(C481F), PLC감마2 유전자의 잔기 665 상에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R665W), PLC감마2 유전자의 잔기 257 상에서의 히스티딘의 류신으로의 돌연변이(H257L), PLC감마2 유전자의 잔기 1141 상에서의 메티오닌의 아르기닌으로의 돌연변이(M1141R), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 페닐알라닌으로의 돌연변이(S707F), PLC감마2 유전자의 잔기 845 상에서의 류신의 페닐알라닌으로의 돌연변이(L845F), PLC감마2 유전자의 잔기 707 상에서의 세린의 티로신으로의 돌연변이(S707Y), PLC감마2 유전자의 잔기 244 상에서의 히스티딘의 아르기닌으로의 돌연변이(H244R) 또는 WHIM-유사 CXCR4 돌연변이를 검출함을 포함한다. 상기 샘플은 제한되지 않지만 생검, 혈액, 뇨 등을 포함하는 본원에 기재된 샘플일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 돌연변이는 PCR에 의해 검출되고, 이는 RT-PCR, 또는 하이브리드화(예를 들어, 유전자 칩 등의 사용)를 포함한다.
- [0739] 또다른 실시태양에서, 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물) 및 치료학적 효과량의 BTK 저해제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성 종양의 치료 또는 관리 방법이 개시되어 있다. 예시적인 BTK 저해제는, 제한되지 않지만, 이브루티닙(1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오오펜-2-카복사미드]), CGI-560(4-(3-급-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드), CGI-1746(4-3-급-부틸-N-[2-메틸-3-[4-메틸-6-[4-(모폴린-4-카본일)아닐리노]-5-옥소피라진-2-일]페닐]벤즈아미드), HM-71224, AVL-292(CC-292)(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드), ONO-4059, CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤린아미드) 및 LFM-A13(2-시아노-N-(2,5-다이브로모페닐)-3-하이드록시-2-부텐아미드), 및 그 전체가 본원에 참고로 인용된 문헌[Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59]에 개시된 BTK 저해제를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이고, BTK 저해제는 이브루티닙 및 AVL-292로부터 선택된다. 몇몇 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 하나의 실시태양에서, 림프종은 비-호지킨 림프종이다. 하나의 실시태양에서, 백혈병은 B-세포 만성 림프구성 백혈병이다.
- [0740] 특정 실시태양에서, 특별한 이론에 제한되지 않고, 특별한 암의 특정 하위 유형은 그 외의 유형에 비해 본원에 제공된 화합물에 의한 치료에 대해 더욱 감수성임이 밝혀졌다. 예를 들면, DLBCL의 ABC 및 GCB 하위 유형 둘다에서 민감성이 존재하는 것으로 밝혀진 반면, BCR-의존성 신호발생을 갖는 세포는 이를 갖지 않는 세포에 비해 본원에 제공된 화합물에 더 높은 민감성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 특별한 이론에 제한되지 않고, 부가적인 인자, 예컨대 다른 신호발생 경로에 대한 의존성, 항-세포사멸 특징(예를 들어, Bcl-2, HRK) 및/또는 돌연변이 상태(예를 들어, IgH-BCL2, CD79b, MYD-88)는, 다양한 하위 유형에 의해 나타나는 차등적 민감성에 기여할 수 있다. 따라서, 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물에 의해 특별한 유형의 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 하위 유형은 BCR-의존성 신호발생을 갖는 세포로 이루어진다. 하나의 실시태양에서, 하위 유형은 Ri-1, WSU-DLCL2, Toledo, OCI-LY8, SU-DHL-4 또는 SU-DHL-6이다. 또다른 실시태양에서, 하위 유형은 Ri-1, SU-DHL-4 또는 SU-DHL-6이다.
- [0741] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물과 PI3K 키나아제를 접촉시킴으로써 PI3K 키나아제 활성을 조절하는(예를 들어, 선택적으로 조절하는) 방법이 본원에 제공된다. 조절은 키나아제 활성의 저해(예를 들어, 감소) 또는 활성화(예를 들어, 증진)일 수 있다.
- [0742] 하나의 실시태양에서, 용액중에서 효과량의 본원에 제공된 바와 같은 화합물과 키나아제를 접촉시킴으로써 키나아제 활성을 저해하는 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 흥미로운 키나아제를 발현하는 세포, 조직, 기관을 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 키나아제 활성을 저해하는 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 개체에 효과량의 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 투여함으로써 개체에서 키나아제 활성을 저해하는 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 키나아제 활성은 본원에 제공된 화합물과 접촉될 경우, 이러한 접촉이 없는 키나아제 활성과 비교하여 약 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 초과만큼 저해된다(예를 들어, 감소된다). 몇몇 실시태양에서, 개체(예를 들면, 포유동물, 예컨대 인간)를 이러한 개체에서 PI3 키나아제의 활성을 저해시키거나 감소시키기에 충분한 양의 본원에

제공된 바와 같은 화합물과 접촉시킴으로써 상기 개체에서 PI3 키나아제 활성을 저해하는 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 키나아제는 지질 키나아제 또는 단백질 키나아제이다. 몇몇 실시태양에서, 키나아제는 PI3 키나아제, 예컨대 상이한 동형단백질, 예컨대 PI3 키나아제 α , PI3 키나아제 β , PI3 키나아제 γ , PI3 키나아제 δ ; DNA-PK; mTOR; Abl, VEGFR, 에프린(Ephrin) 수용체 B4(EphB4); TEK 수용체 티로신 키나아제(TIE2); FMS-관련된 티로신 키나아제 3(FLT-3); 혈소판 유도된 성장 인자 수용체(PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; 상피 성장 인자 수용체(EGFR); KIT; 이눌신(Inulsin) 수용체(IR); 및 IGF1R로부터 선택된다.

[0743]

하나의 실시태양에서, 생물학적 샘플을 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]과 암 또는 질병, 예컨대 혈액학적 악성종양과 연관된 증후를 감소시키기에 충분한 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 암 또는 질병, 예컨대 혈액학적 악성종양과 연관된 증후를 생물학적 샘플에서 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 이 방법은 생체내, 예를 들면, 포유동물 개체에서, 예를 들어, 동물 모델에서, 또는 치료학적 프로토콜의 일부로서 실행된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 단일 제제로서, 또는 또다른 제제 또는 다른 치료 양상과 조합으로 사용된다.

[0744]

본원에 사용될 경우, 달리 규정되지 않는 한, 본원에 제공된 화합물이 신체내에서 영향받은 생물학적 샘플에 도달되도록, "접촉"은 직접적(예를 들어, 본원에 제공된 화합물을 생물학적 샘플에, 예를 들어, 생체내 직접 적용함으로써) 또는 간접적(예를 들어, 본원에 제공된 화합물을 개체에, 예를 들어, 임의의 공지된 투여 경로에 의해, 예를 들어, 경구적으로 투여함으로써)일 수 있다.

[0745]

본원에 사용될 경우, 달리 규정되지 않는 한, "생물학적 샘플"로는, 예를 들면, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, PI3K 조절제와 접촉되어 암, 또는 혈액학적 악성종양, 또는 연관된 증후의 감소 또는 저해를 초래하는 세포 또는 세포 군(예를 들어, PBMC, 또는 혈장세포성 수치상 세포, 조직, 또는 체액(예를 들어, 전혈 또는 혈청))이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 생물학적 샘플은 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 개체, 또는 암 또는 혈액학적 악성종양이 발전될 위험이 있는 개체내에 존재하거나 이로부터 유래된다. 몇몇 실시태양에서, 생물학적 샘플은 신체 바깥에서 본원에 제공된 화합물과 접촉된 다음, 개체의 신체내로(예를 들어, 생물학적 샘플이 유래되는 개체의 신체내로, 또는 상이한 개체의 신체내로) 도입된다. 몇몇 실시태양에서, 생물학적 샘플은 PI3K의 하나 이상의 동형단백질을 발현하는 세포를 포함한다.

[0746]

특정 실시태양에서, 방법 또는 검정은 개체로부터 샘플, 예를 들어 생물학적 샘플을 획득하는 단계를 추가로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 방법 또는 검정은 개체로부터 대부분 비-세포 분획을 획득하는 단계를 포함한다. 비-세포 분획은 혈장, 혈청 또는 다른 비-세포 체액일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 샘플은 혈청 또는 혈장 샘플이다. 다른 실시태양에서, 개인으로부터 획득된 체액(이로부터 샘플을 획득함)은 혈액(예를 들어, 전혈)을 포함한다. 특정 실시태양에서, 혈액은 추가로 가공되어 혈장 또는 혈청을 획득할 수 있다. 또다른 실시태양에서, 샘플은 특히 조직 또는 세포(예를 들어, 종양 세포)를 함유한다. 예를 들어, 샘플은 특히 미세 바늘 생검 샘플; 공문서 샘플(예를 들어, 공지된 진단 및/또는 치료 이력이 기록된 샘플); 조직학적 부분(예를 들어, 냉동되거나 포르말린-고정된 부분, 예를 들어 장기간 보관 후의 것)일 수 있다. 샘플은 샘플로부터 정제되거나 가공된 폴리펩티드 및 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, cDNA, RNA)을 포함하는, 생물학적 샘플로부터 획득되고/되거나 유도된 임의의 물질을 포함할 수 있다. 샘플의 정제 및/또는 가공은 추출, 농축, 항체 분리, 분류, 농축, 고정, 시약의 첨가 등중 하나 이상을 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 생물학적 샘플은 조직, 전혈, 혈청, 혈장, 구강에서 긁어낸 물질, 침, 뇌척수액, 뇨변 및 골수를 함유하는 샘플을 포함한다.

[0747]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 검출 방법은, 제한되지 않지만, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 또는 항체-기반 검출 기술, 예컨대 효소-기반 면역흡착 검정(예를 들어, ELISA), 면역형광법 세포 분류(FACS), 면역조직화학, 면역형광법(IF), 웨스턴 블롯, 친화성 정제, 형광 공명 에너지 전이(FRET) 이미징, 항원 회복 및/또는 마이크로어레이(microarray) 검출 방법을 포함한다. 다른 실시태양에서, 검출 방법은 질량 분광분석법을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 검출 방법은 샘플을 검출가능한 표지(예를 들어, 형광 또는 방사성 표지, 바이오틴-아비딘(biotin-avidin) 검출)로 표지함을 포함한다. 또한, 마커 단백질의 활성 또는 수준은 발현된 폴리펩티드를 검출하거나 정량화함으로써 검출되고/되거나 정량화될 수 있다. 폴리펩티드는 당업자에게 주지된 많은 수단중 임의의 것에 의해 검출 및 정량화될 수 있다. 이들은 생화학적 분석 방법, 예컨대 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박층 크로마토그래피(TLC), 과대확산 크로마토그래피 등, 또는 다양한 면역학적 방법, 예컨대 유체 또는 겔 침강소 반응, 면역확산(단일 또는 이중), 면역전기영동, 방사면역검정(RIA), 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA), 면역형광 검정, 웨스턴 블롯팅, 면역조직화학 등을 포함할 수 있다. 숙련가는 세포가 본 발명의 마커를 발현하는지 여부를 결정하는데 사용하기 위한 공지된 단백질/항체 검출 방법을

용이하게 조정할 수 있다.

- [0748] 하나의 실시태양에서, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공되고, 이는 효과량의 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포집 화합물 또는 다형체]을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 단일 제제로서 투여된다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 또다른 제제 또는 치료 양상과 조합으로 투여된다.
- [0749] 본원에 사용될 경우, 달리 규정되지 않는 한, 혈액학적 악성종양 또는 혈액학적 악성종양과 연관된 증후는 본원에 개시된 바와 같은 또는 당분야에 공지된 바와 같은 혈액학적 악성종양의 모든 유형의 현상을 내포한다. 본원에 사용될 경우, 달리 규정되지 않는 한, 암 또는 암과 연관된 증후는 본원에 개시된 바와 같은 또는 당분야에 공지된 바와 같은 암의 모든 유형의 현상을 내포한다. 증후는 본원에 개시되고/되거나 본원에 예시되고/되거나 당분야에 공지된 바와 같은 검정 및 척도를 사용하여 평가될 수 있다.
- [0750] 몇몇 실시태양에서, 증후는 대조 수준에 비해 약 2% 이상, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 95% 이상 감소된다. 대조 수준은 당분야에 공지된 바와 같은 임의의 적절한 대조값을 포함한다. 예를 들면, 대조 수준은 치료되는 개체 또는 샘플에서 전처리 수준일 수 있거나, 이는 대조 집단에서의 수준(예를 들어, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓지 않는 개체에서의 수준, 또는 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓지 않는 개체로부터 유래된 샘플에서의 수준)일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 감소는, 예를 들면 적절한 매개변수성 또는 비-매개변수성 통계학적 비교를 사용하여 평가될 경우, 통계적으로 유의적이다.
- [0751] 몇몇 실시태양에서, 개체는 포유동물이다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 인간이다.
- [0752] 특정 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양의 동물 모델, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 인간, 또는 암 또는 혈액학적 악성종양이 발전될 위험이 있는 개체(예를 들면, 인간)이다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양의 가족력을 갖거나, 암 또는 혈액학적 악성종양과 연관된 유전자를 수반하거나, 암 또는 혈액학적 악성종양과 연관된 바이오마커(예를 들어, 본원에 제공된 바이오마커)에 양성이거나, 이를 조합한 인간이다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양을 진단받았다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양과 연관된 징후 또는 증후를 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양이 발전될 위험이 있다(예를 들어, 개체는, 암 또는 혈액학적 악성종양의 발전과 연관된 유전자를 개별적으로, 또는 다른 유전자나 환경적 인자와 조합으로 수반한다).
- [0753] 몇몇 실시태양에서, 개체는 하나 이상의 PI3K 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ)의 상승된 수준을 나타내고, 이는 PI3K 동형단백질의 수준이 더 낮은 또다른 개체에 비해, 특별한 치료 또는 치료제에 대하여 증가된 반응 경향 또는 더 나은 효능을 지시할 수 있다. PI3K 동형단백질의 수준은 당분야에 공지된 방법을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0754] 몇몇 실시태양에서, 개체는 본원에 제공된 하나 이상의 바이오마커를 나타내고, 이는 특별한 치료 또는 치료제에 대하여 증가된 반응 경향 또는 더 나은 효능을 지시할 수 있다.
- [0755] 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양과 연관된 유전자에서 돌연변이(예를 들어, SNP)를 갖는다. 하나의 실시태양에서, 유전자는 CXCR4, IGH7, KRAS, NRAS, A20, CARD11, CD79B, TP53, CARD11, MYD88, GNA13, MEF2B, TNFRSF14, MLL2, BTG1, EZH2, NOTCH1, JAK1, JAK2, PTEN, FBW7, PHF6, IDH1, IDH2, TET2, FLT3, KIT, NPM1, CEBPA, DNMT3A, BAALC, RUNX1, ASXL1, IRF8, POU2F2, WIF1, ARID1A, MEF2B, TNFAIP3, PIK3R1, MTOR, PIK3CA, PI3K δ 및/또는 PI3K γ 또는 이의 조합물로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 치료되고/되거나, 예방되고/되거나 관리되는 질병은 WM이고 개체는 PTEN 결손을 갖는다.
- [0756] 몇몇 실시태양에서, 개체는 과도한 PI3K 활성화, 또는 PI3K 신호발생 경로의 하나 이상의 성분(예를 들어, Akt(PKB), mTOR, Tec 키나아제(예를 들어, Btk, Itk, Tec), 포스포리파아제(phospholipase) C, PDK1, PKCs, NF- κ B, Rac GEF(예를 들어, Vav-1) 또는 Rac]의 비이상적 활성화(예를 들어, 과도하거나 감소된 활성화)을 나타낸다.
- [0757] 특정 실시태양에서, MYD88(L265P), CXCR4, ARID1A, MUC16, TRAF2, TRRAP 및 MYBBP1A 돌연변이로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자는 MYD88(L265P) 및/또는 CXCR4

돌연변이의 N-말단 도메인을 갖는다. 하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양은 발덴스트림 마크로글로불린혈증(WM)이다. 하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양은 DLBCL이다. 하나의 실시태양에서, 혈액학적 악성종양은 CLL이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0758] 특정 실시태양에서, CXCR4 돌연변이를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, WM을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, CXCR4 돌연변이는 CXCR4의 N-말단 도메인에서 발생된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0759] 특정 실시태양에서, CXCR4 돌연변이를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, DLBCL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, CXCR4 돌연변이는 CXCR4의 N-말단 도메인에서 발생된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0760] 특정 실시태양에서, CXCR4 돌연변이를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, CXCR4 돌연변이는 CXCR4의 N-말단 도메인에서 발생된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0761] 특정 실시태양에서, CD38 양성 암 세포를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0762] 특정 실시태양에서, CD69 양성 암 세포를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0763] 특정 실시태양에서, CD38/CD69 2중 양성 암 세포를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0764] 특정 실시태양에서, Ki67 양성 암 세포를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0765] 특정 실시태양에서, pAKT 양성 암 세포를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는, 하기 본원에 기

재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0766] 특정 실시태양에서, Ki67/pAKT 2중 양성 암 세포를 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하기 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0767] 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양에 대해 미리 치료되었다. 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양에 대해 미리 치료되었지만, 표준 치료법에 대해 비-반응성이다. 이와 같이, 하나의 실시태양에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 개체가 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제를 미리 투여받은, 암 또는 혈액학적 악성종양을 개체에서 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

[0768] 하나의 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제를, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]이 투여되기 적어도 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 미리 투여받았다. 하나의 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제를, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]이 투여되기 적어도 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월 또는 4개월 전에 미리 투여받았다.

[0769] 하나의 실시태양에서, 개체는 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]이 투여되기 전에 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제의 안정한 투여량을 투여받았다. 하나의 실시태양에서, 개체는 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]이 투여되기 적어도 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제의 안정한 투여량을 투여받았다. 하나의 실시태양에서, 개체는 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]이 투여되기 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제의 안정한 투여량을 투여받았다.

[0770] 하나의 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 치료제를, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]이 투여되기 적어도 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 미리 투여받고, 개체는 적어도 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 암 또는 혈액학적 악성종양을 위한 동일한 치료제의 안정한 투여량을 투여받았다.

[0771] 하나의 실시태양에서, 이전에 투여된 치료제의 안정한 투여량은 약 0.005 내지 약 1,000 mg(1주 당), 약 0.01 내지 약 500 mg(1주 당), 약 0.1 내지 약 250 mg(1주 당), 약 1 내지 약 100 mg(1주 당), 약 2 내지 약 75 mg(1주 당), 약 3 내지 약 50 mg(1주 당), 약 5 내지 약 50 mg(1주 당), 약 7.5 내지 약 25 mg(1주 당), 약 10 내지 약 25 mg(1주 당), 약 12.5 내지 약 25 mg(1주 당), 약 15 내지 약 25 mg(1주 당) 또는 약 15 내지 약 20 mg(1주 당)이다. 총 투여량(1주 당)은 1회 투여되거나 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.

[0772] 몇몇 실시태양에서, 개체는 암 또는 혈액학적 악성종양에 대해 미리 치료되지 않았다.

[0773] 특정 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의

거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]의 치료학적 또는 예방학적 효과량은 약 0.005 내지 약 1,000 mg(1일 당), 약 0.01 내지 약 500 mg(1일 당), 약 0.01 내지 약 250 mg(1일 당), 약 0.01 내지 약 100 mg(1일 당), 약 0.1 내지 약 100 mg(1일 당), 약 0.5 내지 약 100 mg(1일 당), 약 1 내지 약 100 mg(1일 당), 약 0.01 내지 약 50 mg(1일 당), 약 0.1 내지 약 50 mg(1일 당), 약 0.5 내지 약 50 mg(1일 당), 약 1 내지 약 50 mg(1일 당), 약 2 내지 약 25 mg(1일 당) 또는 약 5 내지 약 10 mg(1일 당)이다.

[0774] 특정 실시태양에서, 치료학적 또는 예방학적 효과량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100 또는 약 150 mg(1일 당)이다.

[0775] 하나의 실시태양에서, 본원에 기재된 증상을 위한 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체의 권고되는 1일 투여량 범위는 약 0.5 mg 내지 약 100 mg(1일 당) 또는 약 0.5 mg 내지 약 50 mg(1일 당) 범위내이고, 바람직하게는 1일 1회 단일 투여량으로서, 또는 1일 전체를 통한 분할된 투여량으로서 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 투여량은 약 1 mg 내지 약 50 mg(1일 당) 범위이다. 다른 실시태양에서, 투여량은 약 0.5 내지 약 25 mg(1일 당) 범위이다. 특정 투여량(1일 당)은 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 또는 100 mg(1일 당)을 포함한다.

[0776] 구체적인 실시태양에서, 권고된 출발 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 또는 100 mg(1일 당)일 수 있다. 또다른 실시태양에서, 권고된 출발 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5 mg(1일 당)일 수 있다. 투여량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 또는 100 mg/일로 상승될 수 있다.

[0777] 특정 실시태양에서, 치료학적 또는 예방학적 효과량은 약 0.001 내지 약 100 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/일, 0.01 내지 약 8 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/일 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/일이다.

[0778] 투여된 투여량은 mg/kg/일 이외의 단위로 표시될 수 도 있다. 예를 들면, 비경구적 투여를 위한 투여량은 mg/m²/일로서 표시된다. 당업자라면 개체의 소정의 신장 또는 체중 또는 이들 둘다에 대해 투여량을 mg/kg/일로부터 mg/m²/일로 어떻게 전환하는 지를 쉽게 알 것이다(웹사이트[www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm] 참조). 예를 들면, 65 kg의 인간에 대한 1 mg/kg/일의 투여량은 대략 38 mg/m²/일과 동일하다.

[0779] 하나의 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은, 약 0.005 내지 약 100 μ M, 약 0.005 내지 약 10 μ M, 약 0.01 내지 약 10 μ M, 약 0.01 내지 약 5 μ M, 약 0.005 내지 약 1 μ M, 약 0.005 내지 약 0.5 μ M, 약 0.005 내지 약 0.5 μ M, 약 0.01 내지 약 0.2 μ M 또는 약 0.01 내지 약 0.1 μ M 범위의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 하나의 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 100 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 10 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 10 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 5 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 1 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 0.5 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 0.2 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 0.1 μ M의 정상 상태에서의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0780] 본원에서 이후에 더 상세히 설명되는 바와 같이, 화합물 292를 25 mg 또는 75 mg BID 투여한 후, 화합물이 신속히 흡수되고, 최대 혈장 농도가 전형적으로 투여 후 1시간 부근에서 관찰됨이 밝혀졌다. 또한, AUC가 75 mg BID를 통해 투여량에 의해 비례적으로 증가하지만, 제거 반감기(25 mg 및 75 mg BID의 경우 약 4 내지 5시간)는 투여량과 무관함이 밝혀졌다. 25 mg BID 이후 평균 투여전 정상 상태 혈장 농도는 약 390 ng/mL였고, 투여 기간 전체를 통해 PI3K- γ (IC₅₀ = 429 ng/mL)의 저해와 함께 PI3K- δ (IC₉₀ = 361 ng/mL)의 완전한 억제를 나타내었

다.

[0781] 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 PI3K의 특별한 동형단백질에 대한 IC₅₀에 비해 더 높은 수준에서 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 PI3K의 특별한 동형단백질에 대한 IC₉₀에 비해 더 높은 수준에서 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 하나의 실시태양에서, PI3K 동형단백질은 IC₅₀이 약 361 mg/ml인 PI3K- δ 이다. 또다른 실시태양에서, PI3K 동형단백질은 IC₅₀이 약 429 ng/ml인 PI3K- γ 이다.

[0782] 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이고, PI3K 동형단백질은 PI3K- δ 이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이고, PI3K 동형단백질은 PI3K- γ 이다. 화합물이 화합물 292인 또다른 실시태양에서, 투여된 화합물 292의 양은 약 300 ng/ml 내지 약 500 ng/ml, 약 350 ng/ml 내지 약 450 ng/ml 또는 약 380 ng/ml 내지 약 420 ng/ml의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 화합물이 화합물 292인 또다른 실시태양에서, 투여된 화합물 292의 양은 약 390 ng/ml의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 본원에 사용될 경우, 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 화합물의 투여 기간 이후 도달되는 농도이다. 일단 정상 상태에 도달되면, 화합물의 혈장 농도의 시간 의존성 곡선 상에 소수의 피크 및 골짜기가 존재한다.

[0783] 하나의 실시태양에서, 투여되는 양은 약 0.005 내지 약 100 μ M, 약 0.005 내지 약 10 μ M, 약 0.01 내지 약 10 μ M, 약 0.01 내지 약 5 μ M, 약 0.005 내지 약 1 μ M, 약 0.005 내지 약 0.5 μ M, 약 0.01 내지 약 0.2 μ M 또는 약 0.01 내지 약 0.1 μ M 범위의 화합물의 최대 혈장 농도(피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 하나의 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 100 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 10 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 10 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 5 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 1 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 0.5 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 0.2 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 0.1 μ M의 화합물의 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0784] 하나의 실시태양에서, 투여되는 양은, 1회 투여량을 초과하여 투여되는 경우, 약 0.005 내지 약 100 μ M, 약 0.005 내지 약 10 μ M, 약 0.01 내지 약 10 μ M, 약 0.01 내지 약 5 μ M, 약 0.005 내지 약 1 μ M, 약 0.005 내지 약 0.5 μ M, 약 0.01 내지 약 0.2 μ M 또는 약 0.01 내지 약 0.1 μ M 범위의 화합물의 최소 혈장 농도(골짜기 농도)를 제공하기에 충분하다. 하나의 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 100 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 10 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 10 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 5 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 1 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 0.5 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 0.2 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 또다른 실시태양에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 0.1 μ M의 화합물의 최소 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0785] 하나의 실시태양에서, 투여되는 양은 약 50 내지 약 10,000 ng*시간/ml, 약 100 내지 약 50,000 ng*시간/ml, 약 100 내지 25,000 ng*시간/ml 또는 약 10,000 내지 25,000 ng*시간/ml 범위의 화합물의 곡선 아래 면적(AUC)을 제공하기에 충분하다.

[0786] 특별한 이론에 제한되지 않고, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 환자로서의 본원에 제공된 화합물의 투여는 환자에서 신속한 반응 개시를 초래한다. 따라서, 하나의 실시태양에서, 환자에게 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 신속한 반응 개시를 달성하는 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 반응의

개시는 본원에 제공된 화합물의 첫번째 투여일로부터 약 4개월, 3개월, 2개월 또는 1개월 이내에 달성된다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체이다. 화합물이 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체인 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 T 세포 림프종이고, 반응의 개시는 화합물의 첫번째 투여 후 약 2개월 이내에 달성된다. 화합물이 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체인 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 T 세포 림프종이고 반응의 개시는 화합물의 첫번째 투여 후 약 1.9개월 이내에 달성된다. 화합물이 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체인 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 B 세포 림프종이고 반응의 개시는 화합물의 첫번째 투여 후 약 2개월 이내에 달성된다. 화합물이 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체인 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 B 세포 림프종이고 반응의 개시는 화합물의 첫번째 투여 후 약 1.8개월 이내에 달성된다.

[0787] 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은, 투여의 경구적, 비경구적(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡인, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국부) 경로에 의해 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 화합물은 경구적으로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 비경구적으로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 정맥내 투여된다.

[0788] 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 1일 1회(QD) 투여되거나, 1일 다수의 투여량으로 나뉘고, 예컨대 1일 2회(BID), 1일 3회(TID) 및 1일 4회(QID)이다. 또한, 투여는 연속적(즉 연속적인 날 동안 날마다 또는 매일), 간헐적, 예를 들어, 주기적으로(즉, 약물 투여없이 쉬는 일, 주 또는 개월 포함)일 수 있다. 본원에 사용될 경우, 용어 "매일"은, 치료학적 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물이, 예를 들면 일정 기간 동안 각각의 날에 1회 또는 그 이상 투여됨을 의미하고자 한다. 용어 "연속적"은, 치료학적 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물이 적어도 10일 내지 52주의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여됨을 의미하고자 한다. 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 본원에 사용될 경우 규칙적이거나 비규칙적인 간격에서의 중지 및 개시를 의미하고자 한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 간헐적 투여는 1주 당 1 내지 6일 동안의 투여, 주기적 투여(예를 들어, 연속적인 2 내지 8주 동안의 매일 투여, 이어서 1주 이하 동안 투여하지 않는 휴식 기간), 또는 격 일 투여이다. 용어 "주기"는 본원에 사용될 경우 치료학적 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물이 매일 또는 일정한 휴식 기간을 갖고(예를 들어, 7, 14, 21 또는 28일 동안 투여한 후) 연속적으로 투여됨을 의미하고자 한다.

[0789] 몇몇 실시태양에서, 투여 빈도는 약 1일 투여 내지 약 1개월 투여 범위이다. 특정 실시태양에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격 일, 1주 2회, 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 4주 1회이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1일 1회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1일 2회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1일 3회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1일 4회 투여된다.

[0790] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 또는 75 mg BID로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 0.5 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 1 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 5 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 8 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 15 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 25 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 35 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 50 mg BID로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 약 75 mg BID로 투여된다.

[0791]

특정 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주 또는 1주 내지 2주 동안 1일 1회 투여된다. 특정 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 1일 1회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1주 동안 1일 1회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 2주 동안 1일 1회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 3주 동안 1일 1회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 4주 동안 1일 1회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 4주 초과 동안 1일 1회 투여된다.

[0792]

특정 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주 또는 1주 내지 2주 동안 1일 2회 투여된다. 특정 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 1일 2회 투여된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 1주 동안 1일 2회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 2주 동안 1일 2회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 3주 동안 1일 2회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 4주 동안 1일 2회 투여된다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 4주 초과 동안 1일 2회 투여된다.

[0793]

본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]은 단일 투여량으로서, 예컨대, 단일 일시정맥 주사, 또는 경구 정제 또는 환제로; 또는 시간에 걸쳐, 예컨대, 시간에 걸친 연속 주입 또는 시간에 걸친 분할된 거환 투여로서 전달될 수 있다. 화합물은 필요하다면, 예를 들면, 환자가 안정한 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 환자가 질환 진행 또는 허용가능하지 않은 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다.

[0794]

조합 치료

[0795]

몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료법과 조합으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 다른 경로를 조절하는 것으로 공지된 제제, 또는 동일한 경로의 다른 성분, 또는 표적 효소의 중첩 세트가 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체)와 조합으로 사용되는, 조합 치료법을 위한 방법이 본원에 제공된다. 하나의 양태에서, 이러한 치료법으로는, 제한되지 않지만, 상승적 또는 부가적 치료학적 효과를 제공하는 화학치료제, 치료학적 항체 및/또는 방사선 치료와 본 화합물의 조합이 포함된다.

[0796]

"~와 조합으로"라 함은, 다른 치료법 및 PI3K 조절제가 동일한 시간에 투여되어야 하고/하거나 전달을 위해 함께 제형화되어야 함을 내포하려는 것은 아니지만, 이러한 전달 방법은 본원의 범주내에 속한다. 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료법(예를 들어, 하나 이상의 다른 부가적 제제)과 동시에, 이전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전), 또는 이후에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 후) 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 치료제는 이러한 특별한 제제에 대해 결정된 시간 스케줄 및

/또는 투여량으로 투여될 것이다. 다른 치료제는 본원에 제공된 화합물과 함께 단일 조성물로, 또는 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있다. 또한, 3중 치료법은 본원에서 고려된다.

[0797] 일반적으로, 조합에 사용되는 부가적 치료제는 이들이 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것이 예상된다. 몇몇 실시태양에서, 조합으로 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 더 낮을 것이다.

[0798] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 암 또는 혈액학적 악성종양에 대한 제1 선의 치료이고, 즉, 이는 암 또는 혈액학적 악성종양 또는 이의 하나 이상의 증후를 치료하기 위해 의도된 또다른 약물 또는 치료법을 이전에 투여받지 않은 환자에서 사용된다.

[0799] 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 암 또는 혈액학적 악성종양에 대한 제2 선의 치료이고, 즉, 이는 암 또는 혈액학적 악성종양 또는 이의 하나 이상의 증후를 치료하기 위해 의도된 또다른 약물 또는 치료법을 이전에 투여받은 환자에서 사용된다.

[0800] 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 암 또는 혈액학적 악성종양에 대한 제3 선 또는 제4 선의 치료이고, 즉, 이는 암 또는 혈액학적 악성종양 또는 이의 하나 이상의 증후를 치료하기 위해 의도된 2중 또는 3중의 다른 약물 또는 치료법을 이전에 투여받은 환자에서 사용된다.

[0801] 두가지 제제가 투여되는 실시태양에서, 제제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 예를 들면, 두 제제는 동시에(즉, 본질적으로 동일한 시간에, 또는 동일한 치료 안에서) 또는 순차적으로(즉, 1종의 투여 후 즉시 다른 종을 투여하거나, 2종의 투여 사이에 갭을 가짐) 투여될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물은 순차적으로(즉, 제1 치료 이후) 투여된다.

[0802] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체)를 일정량의 항암제(예를 들어, 화학치료제)와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 비이상적 세포 성장을 저해하기 위한 조합 치료법이 본원에 제공된다. 많은 화학치료제가 현재 당분야에 공지되어 있고, 본원에 제공된 화합물과 조합으로 사용될 수 있다.

[0803] 몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 삼입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라아제(topoisomerase) 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관 형성 저해제, 및 항-안드로겐제로부터 선택된다. 비제한적 예는 화학치료제, 세포독성제, 및 비-펩티드 소분자, 예컨대 글리벡(Gleevec: 등록상표)[이마티닙(imatinib) 메실레이트], 벨케이드(Velcade: 등록상표)[보르테조미(bortezomib)], 카소텍스(Casodex: 상표)[비칼루타미드(bicalutamide)], 이레사(Iressa: 등록상표)[게피티닙(gefitinib)], 타르세바(Tarceva: 등록상표)[에롤로티닙(erlotinib)], 및 아드리아마이신(Adriamycin: 등록상표)(독소루비신), 뿐만 아니라 화학치료제의 숙주이다. 화학치료제의 비제한적인 예로는 알킬화제, 예컨대 티오테파(thiotepa) 및 사이클로포스파미드[사이톡산(CYTOXAN: 상표); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판(busulfan), 임프로설판(improsulfan) 및 피포설판(piposulfan); 아지리딘, 예컨대 벤조도파(benzodopa), 카르보쿠온(carboquone), 메투레도파(meturedopa), 및 우레도파(uredopa); 에틸렌아민 및 메틸아민, 예컨대 알트레타민(altretamine), 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아미드, 트라이에틸렌티오포스포르아미드 및 트라이메틸올로멜라민; BTK 저해제, 예컨대, 이브루티닙(PCI-32765), AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)(CC-292로도 지칭될 수 있음), 다사티닙(Dasatinib), LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이브로모페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드), ONO-WG-307, GDC-0834, RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일]아미노}-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사아미드)], CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746(4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224(함미 파마슈티컬즈), ONO-4059(오노 파마슈티컬즈 컴패니 리미티드) 및 CNX-774(4-(4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시-N-메틸피롤리딘아미드); HDAC 저해제, 예컨대 보리노스태트, 로미넵신, 파노비노스태트, 발프로산(valproic acid), 벨리노스태트(belinostat), 모세티노스태트(mocetinostat), 아브렉시노스태트(abrexinostat), 엔티노스태트(entinostat), SB939, 레스미노스태트(resminostat), 기비노스태트(givinostat), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-

1215 및 케베티린(kevetrin); EZH2 저해제, 예컨대, 제한되지 않지만, EPZ-6438(N-((4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-메틸-4'-(모폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-카복시아미드), GSK-126((S)-1-(2급-부틸)-N-((4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸-6-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-4-카복시아미드), GSK-343(1-이소프로필-N-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-카복시아미드), E11,3-데아자네플라노신(deazaneplanocin) A(DNNep, 5R-(4-아미노-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-(하이드록시메틸)-3-사이클로펜텐-1S,2R-다이올), EZH2에 대해 표적화된 소 간섭 RNA(siRNA) 이중물(문헌[S. M. Elbashir et al., Nature 411:494-498 (2001)]), 이소리퀴리티게닌(isoliquiritigenin), 및 예를 들면, 미국 특허 공보 제2009/0012031호, 제2009/0203010호, 제2010/0222420호, 제2011/0251216호, 제2011/0286990호, 제2012/0014962호, 제2012/0071418호, 제2013/0040906호, 및 제2013/0195843호(이들 모두는 본원에 참고로 인용됨)에 제공된 것; JAK/STAT 저해제, 예컨대 레스타우르티닙(lestaurtinib), 토파시티닙(tofacitinib), 룩소리티닙(ruxolitinib), 파크리티닙(pacritinib), CYT387, 바리시티닙(baricitinib), GLPG0636, TG101348, INCB16562, CP-690550, 및 AZD1480; PKC-β 저해제, 예컨대 엔자스타우린(Enzastaurin); SYK 저해제, 예컨대 제한되지 않지만, GS-9973, R788[포스타마티닙(fostamatinib)], PRT 062607, R406, (S)-2-(2-((3,5-다이메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(1-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-카복시아미드, R112, GSK143, BAY61-3606, PP2, PRT 060318, R348, 및 예를 들면, 미국 특허 공보 제2003/0113828호, 제2003/0158195호, 제2003/0229090호, 제2005/0075306호, 제2005/0232969호, 제2005/0267059호, 제2006/0205731호, 제2006/0247262호, 제2007/0219152호, 제2007/0219195호, 제2008/0114024호, 제2009/0171089호, 제2009/0306214호, 제2010/0048567호, 제2010/0152159호, 제2010/0152182호, 제2010/0316649호, 제2011/0053897호, 제2011/0112098호, 제2011/0245205호, 제2011/0275655호, 제2012/0027834호, 제2012/0093913호, 제2012/0101275호, 제2012/0130073호, 제2012/0142671호, 제2012/0184526호, 제2012/0220582호, 제2012/0277192호, 제2012/0309735호, 제2013/0040984호, 제2013/0090309호, 제2013/0116260호, 및 제2013/0165431호(이들 모두는 본원에 참고로 인용됨)에 기재된 것; SYK/JAK 2중 저해제, 예컨대 PRT2070; 질소 머스타드, 예컨대 벤다무스틴(bendamustine), 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 콜로포스파미드(cholophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로르에타민(mechlorethamine), 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란(melphalan), 노베티친(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofوسفamide), 우라실 머스타드; 니트로스우레아(nitrosurea), 예컨대 카르무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine); 항생제, 예컨대 아클라시노마이신(aclacinomycin), 액티노마이신, 어트라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycin), 캅티노마이신(cactinomycin), 칼리케아미신(calicheamicin), 카라비신(carabycin), 카르미노마이신(carminomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신(chromomycin), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-다이아조-5-옥소-L-노르로이신, 독소루비신, 에피루비신(epirubicin), 에소루비신(esorubicin), 이다루비신(idarubicin), 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신(mitomycin) C, 마이코페놀산, 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycin), 페플로마이신(peplomycin), 포르피로마이신(porfirromycin), 푸로마이신(puromycin), 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin); 항-대사물질, 예컨대 메토트렉세이트(methotrexate) 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데놉테린(denopterine), 메토트렉세이트, 프랄라트렉세이트(pralatrexate), 프테로프테린(pteropterin), 트라이메트렉세이트(trimetrexate); 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈(fludarabine), 6-머캅토프린, 티아미프린(thiamiprine), 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자우리딘(azauridine), 카르모푸르(carmofur), 사이타라빈(cytarabine), 다이데옥시우리딘(dideoxyuridine), 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine), 플록스우리딘(floxuridine), 안드로젠, 예컨대 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론(dromostanolone) 프로피오네이트, 에피티오스타놀(epitiostanol), 메피티오스탄(mepitiostane), 테스토락톤(testolactone); 항-아드레날(adrenal), 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄(mitotane), 트릴로스탄(trilostane); 폴산 보충제, 예컨대 폴린산; 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트렉세이트(edatrexate); 데포파민(defofamine); 데메콜신(demecolcine); 다이아지쿠온(diaziquone); 엘포미틴(elfomithine); 엘립티닙(elliptinium) 아세테이트; 에토글루시드(etoglucid); 질산 갈륨; 하이드록시우레아; 레티난(lentinan); 로니다민(lonidamine); 미토구아존(mitoguazone); 미토잔트론(mitoxantrone); 모피다물

(mopidamol); 니트라크린(nitracrine); 펜토스타틴(pentostatin); 페나멧(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸하이드라지드; 프로카바진(procarbazine); PSK.R(상표); 라족산(razoxane); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄; 테나우존산(tenuazonic acid); 트라이아지쿠온(triaziquone); 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신(vindesine); 다카르바진(dacarbazine); 마노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미토락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가사이토신(gacytosine); 아라비노시드(arabinoside)(Ara-C); 사이클로포스파미드; 티오테파(thiotepa); 탁산(taxan), 예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel)[예를 들어, 탁솔(TAXOL: 상표)] 및 도세탁셀(docetaxel)[예를 들어, 탁소테레(TAXOTERE: 상표)] 및 아브라잔(ABRAXANE: 상표)(파클리탁셀 단백질-결합 입자); 레티노산; 에스페라미신(esperamicin); 카페시타빈(capecitabine); 및 임의의 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체)가 포함된다. 또한, 적합한 화학치료 세포 조건화제(conditioner)로서 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 저해하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐, 예를 들면 타목시펜(tamoxifen)[놀바덱스(Nolvadex: 상표)], 랄록시펜(raloxifene), 아로마타아제(aromatase) 저해 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY 117018, 오나프리스톤(onapristone), 및 토레미펜(toremifene)[파레스톤(Fareston)]; 및 항-안드로젠제, 예컨대 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 로이프롤리드(leuprolide), 및 고세렐린(goserelin); 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(etoposide)(VP-16); 이포스파미드(ifosfamide); 미토마이신 C; 미토잔트론; 빈크리스틴; 비노렐빈(vinorelbine); 나벨빈(navelbine); 노반트론(novantrone); 테니포시드(teniposide); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린; 젤로다(xeloda); 이반드로네이트(ibandronate); 캄토테신(camptothecin)-11(CPT-11); 토포이소머라아제 저해제 RFS 2000; 다이폴루오로메틸오르니틴(DMFO)이다. 원할 경우, 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 약학 조성물은 통상적으로 처방되는 항암 약물, 예컨대 헤르셉틴(Herceptin: 등록상표), 아바스틴(Avastin: 등록상표), 에르비투스(Erbix: 등록상표), 리툭산(Rituxan: 등록상표), 탁솔(등록상표), 아리미덱스(Arimidex: 등록상표), 탁소테레(등록상표), ABVD, 아비신(AVICINE), 아바고보맙(abagovomab), 아크리딘 카복시아미드, 아데카투무맙(adecatumumab), 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신, 알파라딘(alpharadin), 알보시딕(alvociclib), 3-아미노피리딘-2-카복살데하이드 티오세미카바존, 아모나피드(amonafide), 안트라세네다이온(anthracenedione), 항-CD22 면역독소, 항신생물, 항종양생성 허브, 아파지쿠온(apaziquone), 아티프리모드(atiprimod), 아자티오프린(azathioprine), 벨로테칸(belotecan), 벤다무스틴(bendamustine), BIBW 2992, 비리코다(biricodar), 브로스타리신(brostallicin), 브리요스타틴(bryostatine), 부티오닌 설폭시민(buthionine sulfoximine), CBV(화학치료법), 칼리쿨린(calyculin), 크리조티닙(crizotinib), 세포-주기 비특이적 항신생물 제제, 다이클로로아세트산, 디스코데르몰리드(discodermolide), 엘사미트루신(elsamitrucin), 에노시타빈(enocitabine), 에포틸론(epothilone), 에리불린(eribulin), 에베불리무스, 엑사테칸(exatecan), 엑시술린드(exisulind), 페루기놀(ferruginol), 포로데신(forodesine), 포스페스트롤(fosfestrol), ICE 화학치료법 섭생, IT-101, 이멕손(imexon), 이미퀴모드(imiquimod), 인돌로카바졸, 이로ful벤(irofulven), 라니퀴다르(laniquidar), 라로탁셀(larotaxel), 레날리도미드(lenalidomide), 루칸톤(lucanthone), 루르토테칸(lurtotecan), 마포스파미드(mafosfamide), 미토졸로미드(mitozolomide), 나폭시딘(nafoxidine), 네다플라틴(nedaplatin), 올라파립(olaparib), 오르타탁셀(ortataxel), PAC-1, 파우파우(pawpaw), 피잔트론(pixantrone), 프로테아솜 저해제, 레베카마이신(rebeccamycin), 레시퀴모드(resiquimod), 루비테칸(rubitecan), SN-38, 살리노스포라미드(salinoporamide) A, 사파시타빈(sapacitabine), 스탠포드(Stanford) V, 스와인소닌(swainsonine), 탈라포르핀(talaporfin), 타리퀴다르(tariquidar), 테가푸르(tegafur)-우라실, 테모다르(temodar), 테세탁셀(tesetaxel), 트라이플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈(troxacitabine), 우라무스틴(uramustine), 바디메잔(vadimezan), 빈플루닌(vinflunine), ZD6126 및 조수퀴다르(zosuquidar)와 조합으로 사용될 수 있다.

[0804]

몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 헤지호그(hedgehog) 저해제로부터 선택되고, 예컨대 제한되지 않지만, IPI-926이다(미국 특허 제7,812,164호 참조). 다른 적합한 헤지호그 저해제로는, 예를 들면, 미국 특허 제7,230,004호, 미국 특허 출원 공개공보 제2008/0293754호, 미국 특허 출원 공개공보 제2008/0287420호, 및 미국 특허 출원 공개공보 제2008/0293755호(이의 전체 개시내용은 본원에 참고로 인용됨)에 기재되고 개시된 것이 포함된다. 다른 적합한 헤지호그 저해제의 예로는 미국 특허 출원 공개공보 제2002/0006931호, 제2007/0021493호 및 제2007/0060546호, 및 WO 2001/19800, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO

2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913 및 WO 2008/131354(각각은 본원에 참고로 인용됨)에 기재된 것이 포함된다. 헤지호그 저해제의 부가적 예로는, 제한되지 않지만, 예를 들어, 문헌[Von Hoff D. et al., N. Engl. J. Med. 2009; 361(12):1164-72]; [Robarge K.D. et al., Bioorg Med Chem Lett. 2009; 19(19):5576-81]; [Yauch, R. L. et al. (2009) Science 326: 572-574]; [Sciencexpress: 1-3 (10.1126/science.1179386)]; [Rudin, C. et al. (2009) New England J of Medicine 361-366 (10.1056/nejma0902903)]에 기재된 GDC-0449[RG3616 또는 비스모데깅(vismodegib)으로도 공지됨]; 예를 들어, 문헌[Siu L. et al., J. Clin. Oncol. 2010; 28:15s (suppl; abstr 2501)]; 및 [National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT006701891]에 기재된 BMS-833923(또는 XL139로서 공지됨); 예를 들어, 문헌[Pan S. et al., ACS Med. Chem. Lett., 2010; 1(3): 130-134]에 기재된 LDE-225; 예를 들어, 문헌[National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT01106508]에 기재된 LEQ-506; 예를 들어, 문헌[National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT00953758]에 기재된 PF-04449913; 미국 특허 출원 공개공보 제2010/0286114호에 개시된 헤지호그 경로 길항물질; 예를 들어, 미국 특허 출원 공개공보 제2010/0093625호에 기재된 SMOi2-17; 예를 들어, 문헌[Rominger C.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009; 329(3):995-1005]에 기재된 SANT-1 및 SANT-2; 문헌[Lucas B.S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010; 20(12):3618-22]에 기재된 1-피페라진일-4-아릴프탈라진 또는 이의 유사체가 포함된다.

[0805]

기타 호르몬 치료법 및 화학치료제로는, 제한되지 않지만, 항-에스트로겐[예를 들어 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene) 및 메게스트롤(megestrol) 아세테이트], LHRH 작용물질[예를 들어 고세렐린(goserelin) 및 로이프롤리드(leuprolide)], 항-안드로겐[예를 들어, 플루타미드(flutamide) 및 비칼루타미드(bicalutamide)], 광역학적 치료법[예를 들어 베르토포르핀(vertoporfin)(BPD-MA), 프탈로시아닌, 감광제 Pc4, 및 데메톡시-하이포크렐린(hypocrelin) A(2BA-2-DMHA)], 니트로겐 머스타드(예를 들어 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 에스트라무스틴 및 멜팔란), 니트로소우레아(예를 들어 카르무스틴(BCNU) 및 로무스틴(CCNU)), 알킬설포네이트(예를 들어 부설판 및 트레오설판), 트리아아젠(예를 들어 다카바진, 테모졸로미드), 백금 함유 화합물(예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈), 탁소이드 또는 탁산(예를 들어 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물, 예컨대 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀[아브라산(Abraxane)], 도코사헥사노산 결합된-파클리탁셀[DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신(Taxoprexin)], 폴리글루타메이트 결합된-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루텍스, CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화된 전구약물(TAP) ANG1005[파클리탁셀의 3개 분자에 결합된 안지오펙(Angiopep)-2], 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인식 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀) 및 글루코스-공역된 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 석시네이트; 도세탁셀, 탁솔), 에피포도필린[예를 들어 에토포시드(etoposide), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan), 9-아미노캄프토테신(camptothecin), 캄프토티리노테칸(camptoirinotecan), 이리노테칸(irinotecan), 크리스나톨(crisnatol), 마이토마이신 C], 항-대사산물, DHFR 저해제(예를 들어 메토포렉세이트, 다이클로로메토포렉세이트, 트라이메트렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 탈수소효소 저해제[예를 들어 마이코페놀산, 티아조푸린, 리바비린(ribavirin) 및 EICAR], 리보뉴클로티드 환원효소 저해제(예를 들어 하이드록시우레아 및 데페록사민), 우라실 유사체[예를 들어 5-플루오로우라실(5-FU), 플록스우리딘(floxuridine), 독시플루리딘(doxifluridine), 랄티트렉세드(raltitrexed), 테가푸르-우라실, 카페시타빈(capecitabine)], 사이토신 유사체[예를 들어 사이타라빈(cytarabine)(ara C, 사이토신 아라비노시드) 및 플루다라빈(fludarabine)], 푸린 유사체(예를 들어 머캅토프린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예를 들어 EB 1089, CB 1093 및 KH 1060), 이소프렌일화 저해제[예를 들어 로바스타틴(lovastatin)], 도파민성 신경독소(예를 들어 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 저해제[예를 들어 스타우로스포르린(staurosporine)], 액티노마이신(예를 들어 액티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신(예를 들어 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라사이클린(예를 들어 다우노루비신, 독소루비신, 페길화된 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미토잔트론), MDR 저해제[예를 들어 베라파밀(verapamil)], Ca^{2+} ATP아제 저해제[예를 들어 타프시가르긴(thapsigargin)], 탈리도미드, 레날리도미드[레블리미드(REVLIMID: 등록상표)], 티로신 키나아제 저해제[예를 들어, 액시티닙(axitinib)(AG013736), 보수티닙(bosutinib)(SKI-606), 세디라닙(cediranib)(RECENTINTM, AZD2171), 다사티닙(dasatinib)[스프라이셀(SPRYCEL: 등록상표) BMS-354825], 에를로티닙(erlotinib)[트라세바(TARCEVA: 등록상표)], 게피티닙[이레사(IRESSA: 등록상표)], 이마티닙(imatinib)[글리벡(Gleevec: 등록상표) CGP57148B, STI-571], 라파티닙(lapatinib)[타이커브(TYKERB: 등록상표), 타이버브(TYVERB: 등록상표)], 레스타우르티닙(lestaurtinib)(CEP-701), 네라티닙(neratinib)(HKI-272), 닐로티닙(nilotinib)[타시그나(TASIGNA: 등록상

표)], 세막사닙(semanaxib)[세막시닙(semaxinib), SU5416], 수니티닙(sunitinib)[수텐트(SUTENT: 등록상표), SU11248(등록상표)], 토세라닙(toceranib)[팔라디아(PALLADIA: 등록상표)], 반데타닙(vandetanib)[작티마(ZACTIMA: 등록상표), ZD6474], 바탈라닙(vatalanib)(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맵(trastuzumab)[헤르셉틴(HERCEPTIN: 등록상표)], 베바시주맵(bevacizumab)[아바스틴(AVASTIN: 등록상표)], 리툭시맵(rituximab)[리툭산(RITUXAN: 등록상표)], 세툭시맵(cetuximab)[에르비투스(ERBITUX: 등록상표)], 파니투무맵(panitumumab)[벡티빅스(VECTIBIX: 등록상표)], 라니비주맵(ranibizumab)[Lucentis(등록상표)], 소라페닙(sorafenib)[넥사바르(NEXAVAR: 등록상표)], 에베롤리무스(everolimus)[어피니토르(AFINITOR: 등록상표)], 알렘투주맵[캄패스(CAMPATH: 등록상표)], 겐투주맵 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin)[마이로타그(MYLOTARG: 등록상표)], 템시롤리무스(temsirolimus)[토리셀(TORISEL: 등록상표)], ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙(dovitinib) 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992(TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120[바르가테프(VARGATEF: 등록상표)], AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙(tivozanib)(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 및/또는 XL228), 프로테아솜 저해제[예를 들어, 보르테조밍(bortezomib)(Velcade: 벨케이드)], mTOR 저해제[예를 들어, 라파마이신(rapamycin), 템시롤리무스(temsirolimus)(CCI-779), 에베롤리무스(everolimus)(RAD-001), 리다포롤리무스(ridaforolimus), AP23573[아리아드(Ariad)], AZD8055[아스트라제네카(AstraZeneca)], BEZ235[노바티스(Novartis)], BGT226(노바티스), XL765[사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)], PF-4691502[화이자(Pfizer)], GDC0980[제네테크(Genentech)], SF1126[세마포에(Semafoe)] 및 OSI-027(OSI)], 오블리메르센(oblimersen), 겐시타빈, 카르미노마이신(carminomycin), 로이코보린(leucovorin), 페메트렉세드, 사이클로포스파미드, 다카바진(dacarbazine), 프로카바진(procarbazine), 프레드니솔론(prednisolone), 덱사메타손(dexamethasone), 캄포테신(camptothecin), 플리카마이신(plicamycin), 아스파라기나아제(asparaginase), 아미노프테린(aminopterin), 메토프테린(methopterin), 포르피로마이신(porfiromycin), 멜팔란(melphalan), 로이로시딘(leurosidine), 로이로신(leurosine), 클로람부실(chlorambucil), 트라벡테딘(trabectedin), 프로카바진(procarbazine), 디스코더몰리드(discodermolide), 카르미노마이신(carminomycin), 아미노프테린 및 덱사메틸 멜라민이 포함된다.

[0806]

예시적인 생물치료제로는, 제한되지 않지만, 인터페론, 사이토킨(예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α , 인터페론 γ), 백신, 조절 성장 인자, 단일클론성 혈청요법, 면역-자극제 및/또는 면역-조절제 제제(예를 들어, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자(예를 들어, GM-CSF) 및 항체[예를 들어 헤르셉틴(Herceptin)(트라스투주맵), T-DM1, AVASTIN(베바시주맵), ERBITUX(세툭시맵), 벡티빅스(Vectibix)(파니투무맵), 리툭산(Rituxan)(리툭시맵), 벡사르(Bexxar)[토시투모맵(tositumomab)] 또는 페르제타(Perjeta)[페르투주맵(pertuzumab)]이 포함된다.

[0807]

하나의 실시태양에서, 생물치료제는 항-CD37 항체, 예컨대, 제한되지 않지만, IMG529, K7153A 및 TRU-016이다. 또다른 실시태양에서, 생물치료제는 항-CD20 항체, 예컨대, 제한되지 않지만, ^{131}I 토시투모맵, ^{90}Y 이브리투모맵, ^{111}I 이브리투모맵, 오비누투주맵 및 오파투무맵이 포함된다. 또다른 실시태양에서, 생물치료제는 항-CD52 항체, 예컨대, 제한되지 않지만, 알렘투주맵이다.

[0808]

몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 HSP90 저해제로부터 선택된다. HSP90 저해제는 겔다나마이신(geldanamycin) 유도체, 예를 들어, 벤조퀴논 또는 하이그로퀴논 엔사마이신(ansamycin) HSP90 저해제(예를 들어, IPI-493 및/또는 IPI-504)일 수 있다. HSP90 저해제의 비제한적인 예로는 IPI-493, IPI-504, 17-AAG[또한 타네스피마이신(tanespimycin) 또는 CNF-1010으로서 공지됨], BIIB-021(CNF-2024), BIIB-028, AUY-922(또한 VER-49009로서 공지됨), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, 맥베신(Machecin)(예를 들어, 맥베신 I, 맥베신 II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71 또는 PF-04928473(SNX-2112)이 포함된다.

[0809]

몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 PI3K 저해제(예를 들어, 본원에 기재된 이들 PI3K 저해제 및 본원에 제공되지 않은 이들 PI3K 저해제 포함)로부터 선택된다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 저해제는 PI3K의 델타 및 감마 동형단백질의 저해제이다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 저해제는 PI3K의 델타 동형단백질의 저해제이다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 저해제는 PI3K의 감마 동형단백질의 저해제이다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 저해제는 PI3K의 알파 동형단백질의 저해제이다. 다른 실시태양에서, PI3K 저해제는 PI3K의 하나 이상의 알파, 베타, 델타 및 감마 동형단백질의 저해제이다. 조합으로 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 저해제는, 예를 들어, WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310 및 US 2011/0046165(각각은 본원에 참고로 인용됨)에 기재되어 있다. 약학 조성물과 조합으로 사용될 수 있는 부가적 PI3K 저해제로는, 제한되지 않지만, AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, 사노피(Sanofi)

XL147, XL499, XL756, XL147, PF-4691502, BKM 120, CAL-101(GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886 및 2중 PI3K 저해제(예를 들어, 노바티스 BEZ235)가 포함된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 이소퀴놀리논이다.

[0810]

몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 폴로(po1o)-유사 키나아제 1(PLK1) 저해제, 예컨대 제한되지 않지만, 볼라세르티브(volasertib)(BI6727; N-((1S,4S)-4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)사이클로헥실)-4-((R)-7-에틸-8-이소프로필-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노)-3-메톡시벤즈아미드), BI2536((R)-4-[(8-사이클로펜틸-7-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-5-메틸-6-옥소-2-프테리딘일)아미노]-3-메톡시-N-(1-메틸-4-피페리딘일)벤즈아미드), ZK-티아졸리돈((2-이미다졸-1-일-1-옥시단일-1-포스포노-에틸)포스포산), TAK-960(4-((9-사이클로펜틸-7,7-다이플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]다이하제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드), MLN0905(2-((5-(3-(다이메틸아미노)프로필)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-9-(트라이플루오로메틸)-5H-벤조[b]피리미도[4,5-d]아제핀-6(7H)-티온), GSK461364((R)-5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다조1-1-일)-3-(1-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)에톡시)티오펜-2-카복사아미드), 리고세르티브(rigosertib)(ON-01910; 나트륨 (E)-2-((2-메톡시-5-((2,4,6-트라이메톡시스티릴)설폰일)메틸)페닐)아미노)아세테이트 및 HMN-214((E)-4-(2-(N-((4-메톡시페닐)설폰일)아세트아미도)스티릴)피리딘 1-옥사이드)로부터 선택된다.

[0811]

몇몇 실시태양에서, 화학치료제는 IRAK 저해제로부터 선택된다. IRAK 단백질 키나아제 계열의 저해제는 IRAK 단백질 키나아제의 기능을 저해하는 화합물, 더욱 바람직하게는 IRAK-4 및/또는 IRAK-1의 기능을 저해하는 화합물을 지칭한다. 예시적인 IRAK 저해제로는, 제한되지 않지만, IRAK4 저해제, 예컨대 ND-2110 및 ND-2158; WO 2003/030902, WO 2004/041285, WO 2008/030579, 및 버클리(Buckley) 등의 문헌[IRAK-4 inhibitors. Part 1: a series of amides. In Bioorganic & medicinal chemistry letters 2008, 18(11):3211-3214]; [IRAK-4 inhibitors. Part II: a structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding. In Bioorganic & medicinal chemistry letters 2008, 18(11):3291-3295]; [IRAK-4 inhibitors. Part III: a series of imidazo[1,2-a]pyridines. In Bioorganic & medicinal chemistry letters 2008, 18(11):3656-3660](이의 전체는 본원에 참고로 인용됨)에 개시된 IRAK-4 저해제; R06245, R00884, N-아실 2-아미노벤즈이미다졸 1-(2-(4-모폴린일)에틸)-2-(3-니트로벤조일아미노)벤즈이미다졸 및/또는 N-(2-모폴린일)에틸)-2-(3-니트로벤조일아미노)-벤즈이미다졸이 포함된다.

[0812]

몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물을, 개체에서 비이상적 세포 성장을 저해하거나 과증식성 질병을 치료하는 방사선 치료법과 함께 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 방사선 치료법을 투여하는 기법은 당분야에 공지되어 있고, 이들 기법은 본원에 기재된 조합 치료법에서 사용될 수 있다. 이러한 조합 치료법에서 본원에 제공된 화합물의 투여는 본원에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0813]

방사선 치료법은 수 개의 방법중 하나, 또는 이들 방법의 조합을 통해 투여될 수 있고, 예컨대 제한없이, 외부-광선 치료법, 내부 방사선 치료법, 이식 방사선, 정위 방사선수술(stereotactic radiosurgery), 전신 방사선 치료법, 방사선치료법 및 영구적이거나 일시적인 간질 근접치료법(interstitial brachytherapy)이 포함된다. 용어 "근접치료법"은, 본원에 사용될 경우, 중앙 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에서 또는 그 부근에서 신체내로 삽입되는 공간적으로 국한된 방사능 물질에 의해 전달되는 방사선 치료법을 지칭한다. 이 용어는, 제한 없이, 방사능 동위원소(예를 들어, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 및 Lu의 방사능 동위원소)로의 노출을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 제공된 바와 같은 세포 조건화제로서 사용하기에 적합한 방사선 공급원은 고체 및 액체 둘다를 포함한다. 비제한적 예로서, 방사선 공급원은 고체 공급원으로서 방사성핵종, 예컨대 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체 공급물로서의 I-125, 또는 양자, 베타 입자, 감마 방사선 또는 다른 치료학적 광선을 발산하는 다른 방사성핵종일 수 있다. 또한, 방사능 물질은 방사성핵종의 임의의 용액, 예를 들어, I-125 또는 I-131의 용액으로부터 제조된 유체일 수 있거나, 방사능 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 생산될 수 있다. 게다가, 방사성핵종은 겔 또는 방사능 미소구체로 구현될 수 있다.

[0814]

임의의 이론에 제한되지 않지만, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물은, 비이상적 세포를 사멸시키고/시키거나 이의 성장을 저해할 목적으로 이러한 세포를 방사선에 의한 치료에 대해 더욱 민감성하도록 만들 수 있다. 따라서, 개체에 일정량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물

및 동위원소 표지된 유도체)를 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 양이 비이상적 세포를 방사선에 의한 치료에 대해 민감하게 만드는데 효과적인, 개체에서 비이상적 세포를 방사선 치료에 대해 민감하게 만드는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법에 사용되는 화합물의 양은 본원에 기재된 이러한 화합물의 효과량을 확인하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다.

[0815] 몇몇 실시태양에서, 개체에서 비이상적 세포 성장을 저해하거나 과증식성 질병을 치료하는데 있어서 호르몬 치료법과 조합으로 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0816] 몇몇 실시태양에서, 개체에서 비이상적 세포 성장을 저해하거나 과증식성 질병을 치료하는데 있어서 호르몬 치료법과 조합으로 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0817] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물은, 항-혈관형성제, 신호 전달 저해제, 항증식성 제제, 당분해 저해제 또는 자가소화작용 저해제로부터 선택된 일정량의 하나 이상의 물질과 조합으로 사용될 수 있다.

[0818] 다른 치료제, 예컨대 MMP-2(매트릭스 메탈로프로테이나제 2) 저해제, MMP-9(매트릭스 메탈로프로테이나제 9) 저해제 및 COX-11[사이클로옥시게나아제(cyclooxygenase) 11] 저해제는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 또는 본원에 기재된 약학 조성물과 함께 사용될 수 있다. 이러한 치료제로는, 예를 들면, 라파마이신(rapamycin), 템시롤리무스(temsirolimus)(CCI-779), 에베롤리무스(everolimus)(RAD001), 소라페닙(sorafenib), 서니티닙(sunitinib) 및 베바시주맙이 포함된다. 유용한 COX-II 저해제의 예로는 셀레브렉스(CELEBREX: 상표)[알레콕시브(alecoxib)], 발데콕시브(valdecoxib) 및 로페콕시브(rofecoxib)가 포함된다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제의 예는 WO 96/33172(1996년 10월 24일자로 공개됨), WO 96/27583(1996년 3월 7일자로 공개됨), 유럽 특허 출원 제97304971.1(1997년 7월 8일자로 출원됨), 유럽 특허 출원 제99308617.2호(1999년 10월 29일자로 출원됨), WO 98/07697(1998년 2월 26자로 공개됨), WO 98/03516(1998년 1월 29자로 공개됨), WO 98/34918(1998년 8월 13자로 공개됨), WO 98/34915(1998년 8월 13자로 공개됨), WO 98/33768(1998년 8월 6자로 공개됨), WO 98/30566(1998년 7월 16자로 공개됨), 유럽 특허 공고 공보 제606,046호(1994년 7월 13일자로 공고됨), 유럽 특허 공고공보 제931,788호(1999년 7월 28일자로 공고됨), WO 90/05719(1990년 5월 31자로 공개됨), WO 99/52910(1999년 10월 21자로 공개됨), WO 99/52889(1999년 10월 21자로 공개됨), WO 99/29667(1999년 6월 17자로 공개됨), PCT/IB98/01113(1998년 7월 21일자로 출원됨), 유럽 특허 출원 제99302232.1호(1999년 3월 25자로 출원됨), 영국 특허 출원 제9912961.1호(1999년 6월 3자로 출원됨), 미국 가특허 출원 제60/148,464호(1999년 8월 12자로 출원됨), 미국 특허 제5,863,949호(1999년 1월 26일자로 허여됨), 미국 특허 제5,861,510호(1999년 1월 19일자로 허여됨), 및 유럽 특허 공고공보 제780,386호(1997년 6월 25일자로 공고됨)(이들 모두는 본원에 이의 전체가 참고로 인용됨)에 기재되어 있다. 몇몇 실시태양에서, MMP-2 및 MMP-9 저해제는 MMP-1을 저해하는 활성이 거의 또는 전혀 없다. 다른 실시태양은 다른 매트릭스 메탈로프로테이나제(예를 들어, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 선택적으로 MMP-2 및/또는 AMP-9를 저해하는 저해제들을 포함한다. MMP 저해제의 몇몇 비제한적 예는 AG-3340, RO 32-3555 및 RS 13-0830이다.

[0819] 자가소화작용 저해제로는, 제한되지 않지만, 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸[플라켈닐(Plaquenil: 상표)], 바필로마이신(bafilomycin) A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복스아미드 리보시드(AICAR), 오카다산(okadaic acid), 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스포타아제를 저해하는 자가소화작용-억제 조류 독소, cAMP의 유사체 및 cAMP 수준을 상승시키는 약물, 예컨대 아데노신, LY204002, N6-머캅토프린 리보시드 및 빈블라스틴이 포함된다. 또한, 단백질 발현을 저해하는 siRNA 또는 안티센스(antisense), 예컨대 제한되지 않지만 ATG5(이는 자가소화작용에 관여함)도 사용될 수 있다.

[0820] 조합 치료에 유용한 다른 예시적인 치료제로는, 제한되지 않지만, 상기 기재된 바와 같은 제제, 방사선 치료법, 호르몬 길항물질, 호르몬 및 이들의 방출 인자, 감상선 및 감상선길항 약물, 에스트로겐 및 프로게스틴, 안드로겐, 부신피질자극 호르몬; 부신피질 스테로이드 및 이들의 합성 유사체; 부신피질 호르몬의 합성 및 작용에 대한 저해제, 인슐린, 경구적 저혈당 제제 및 내분비 체계의 약물, 석회화 및 골 교체에 영향을 주는 제제: 칼슘,

포스페이트, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌(calcitonin), 비타민, 예컨대 수용성 비타민, 비타민 B 복합체, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K 및 E, 성장 인자, 사이토킨, 케모킨, 무스카린성 수용체 작용물질 및 길항물질; 항콜린에스테라제(anticholinesterase) 제제; 신경근육 이음부 및/또는 자율신경절에서 작용하는 제제; 카테콜아민, 교감신경흥분 약물 및 아드레날린성 수용체 작용물질 또는 길항물질; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 작용물질 또는 길항물질이 포함된다.

[0821] 또한, 치료제는 통증 및 염증용 제제, 예컨대 히스타민(histamine) 및 히스타민 길항물질, 브라디키닌(bradykinin) 및 브라디키닌 길항물질, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해의 생성물의 생물전환에 의해 생성된 지질 물질, 에이코사노이드(eicosanoid), 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트리엔, 아스피린, 비스테로이드성 소염제, 진통-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성을 저해하는 제제, 유도가능한 사이클로옥시게나제의 선택적 저해제, 유도가능한 사이클로옥시게나아제-2의 선택적 저해제, 오타코이드(autacoid), 결분비 호르몬, 소마토스타틴(somatostatin), 가스트린(gastrin), 체액 및 세포 면역 반응에 관여된 상호작용을 중재하는 사이토킨, 지질-유래된 오타코이드, 에이코사노이드, β -아드레날린성 작용물질, 이프라트로피움(ipratropium), 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 나트륨 채널 차단제, 오피오이드(opioid) 수용체 작용물질, 칼슘 채널 차단제, 막 안정화제 및 류코트리엔 저해제를 포함할 수 있다.

[0822] 본원에 제공된 화합물과 조합될 수 있는 치료학적 항체의 예로는, 제한되지 않지만 항-수용체 티로신 키나아제 항체(세톡시맵, 파니투무맵, 트라스투주맵), 항 CD20 항체(리툽시맵, 토시투모맵) 및 기타 항체, 예컨대 알렘투주맵, 베바시주맵 및 겐투주맵이 포함된다.

[0823] 게다가, 면역-조절에 사용되는 치료제, 예컨대 면역-조절제, 면역-억제제, 톨레로젠(tolerogen) 및 면역자극자가 본원의 방법에 의해 고려될 수 있다. 또한, 혈액 및 혈액-형성 기관에 작용하는 치료제, 조혈제, 성장 인자, 미네랄, 비타민, 항응고제, 혈전용해 및 항-혈소판 약물도 본원의 방법에 의해 고려될 수 있다.

[0824] 예시적인 실시태양에서, 신장 암증을 치료하기 위해, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물을, 소라페닙(sorafenib) 및/또는 아바스틴(avastin)과 조합할 수 있다. 자궁 내막 질병을 치료하기 위해, 본원에 제공된 화합물을 독소루비신, 탁소테레(탁술) 및/또는 시스플라틴(카보플라틴)과 조합할 수 있다. 난소암을 치료하기 위해, 본원에 제공된 화합물을 시스플라틴, 카보플라틴, 도세탁셀, 독소루비신, 토포테칸 및/또는 타목시펜과 조합할 수 있다. 유방암을 치료하기 위해, 본원에 제공된 화합물을 파클리탁셀 또는 도세탁셀, 겐시타빈, 카페시타빈, 타목시펜, 레트로졸, 에를로티닙, 라파티닙, PD0325901, 베바시주맵, 트라스투주맵, OSI-906 및/또는 OSI-930과 조합할 수 있다. 폐암을 치료하기 위해, 본원에 제공된 바와 같은 화합물을 파클리탁셀, 도세탁셀, 겐시타빈, 시스플라틴, 페메트렉세드, 에를로티닙, PD0325901 및/또는 베바시주맵과 조합할 수 있다.

[0825] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 혈액학적 암, 예를 들어, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종; NHL), 골수종(예를 들어, 다발성 골수종) 및 백혈병(예를 들어, CLL)이고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 HDAC 저해제, 예컨대 보리노스태트, 로미렙신 및 ACY-1215; mTOR 저해제, 예컨대 에베롤리무스; 엽산길항제, 예컨대 프달라트렉세이트; 질소 머스타드, 예컨대 벤다무스틴; 겐시타빈과 조합으로 사용되고, 임의적으로 추가로 옥살리플라틴; 리툽시맵-사이클로포스파미드 조합; PI3K 저해제, 예컨대 GS-1101, XL 499, GDC-0941 및 AMG-319; 혈관형성 저해제, 예컨대 포말리도미드 또는 BTK 저해제, 예컨대 이브루티닙, AVL-292, 다사티닙, LFM-A13, ONO-WG-307 및 GDC-0834와 조합으로 사용된다.

[0826] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 DLBCL이고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 HDAC 저해제와 조합으로 사용된다. 하나의 특별한 실시태양에서, HDAC 저해제는 ACY-1215이다.

[0827] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 DLBCL이고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 BTK 저해제와 조합으로 사용된다. 하나의 특별한 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다.

[0828] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 DLBCL이고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 IRAK 저해제와 조합으로 사용된다. 하나의 특별한 실시태양에서, IRAK4 저해제는 ND-2110 또는 ND-2158이다.

- [0829] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 WM이고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 BTK 저해제와 조합으로 사용된다. 하나의 특별한 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다.
- [0830] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 WM이고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 IRAK4 저해제와 조합으로 사용된다. 하나의 특별한 실시태양에서, IRAK4 저해제는 ND-2110 또는 ND-2158이다.
- [0831] 몇몇 실시태양에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질병은 T-ALL이고, 개체/환자는 PTEN 결손을 가지며, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 독소루비신 및/또는 빈크리스틴과 조합으로 사용된다.
- [0832] 본원에 제공된 화합물과 조합될 수 있는 추가의 치료제는 문헌[Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman] 또는 [Physician's Desk Reference](이들 둘다 이들의 전체가 본원에 참고로 인용됨)에서 찾아볼 수 있다.
- [0833] 하나의 실시태양에서, 본원에 기재된 화합물은, 치료되는 증상에 따라, 본원에 기재된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합으로 사용될 수 있다. 따라서, 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 상기 기재된 바와 같은 임의의 제제와 공동-투여될 것이다. 조합 치료법에 사용될 경우, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여될 수 있다. 조합시 이러한 투여는 동일한 투여 형태로의 두 제제의 동시적 투여, 별도의 투여 형태로의 동시적 투여 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상기 기재된 임의의 제제는 동일한 투여 형태로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 다르게는, 본원에 제공된 화합물 및 상기 기재된 임의의 제제는, 두 제제가 별도의 제형으로 존재하고 동시에 투여될 수 있다. 또다른 대안으로, 본원에 제공된 화합물이 투여된 직후 상기 기재된 임의의 제제가 투여되거나, 이의 반대이다. 별도의 투여 프로토콜에서, 본원에 제공된 화합물 및 상기 기재된 임의의 제제는 수 분 지나서, 또는 수 시간 지나서, 또는 수 일 지나서 투여될 수 있다.
- [0834] 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 투여는, 작용 자리에 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 실행될 수 있다. 효과량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는, 유사한 용도를 갖는 제제의 임의의 허용되는 투여 방식으로, 예컨대 직장, 구강, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구적, 근육내, 피하, 경구적, 국소적, 흡입제로서, 또는 삼입되거나 코팅된 장치, 예컨대 스텐트를 통해, 예를 들면, 또는 동맥-삼입된 실린더형 중합체에 의해, 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0835] 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태가 하나 이상의 제제를 포함하는 약학 조성물로 투여되고, 이 제제가 본원에 제공된 화합물 보다 더 짧은 반감기를 갖는 경우, 이러한 제제 및 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 단위 투여 형태는 이에 따라 조정될 수 있다.
- [0836] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 제제는 별도의 조성물, 예를 들어, 약학 조성물로서 투여된다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 조절제 및 제제는 별도로, 그러나 동일한 경로를 통해(예를 들어, 둘다 경구적으로 또는 둘다 정맥내로) 투여된다. 다른 실시태양에서, PI3K 조절제 및 제제는 동일한 조성물, 예를 들어, 약학 조성물로 투여된다.
- [0837] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 HDAC 저해제, 예컨대, 벨리노스타트, 보리노스타트, 파노비노스타트, ACY-1215 또는 로미덱신과 조합으로 사용된다.
- [0838] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 mTOR 저해제, 예컨대, 에베롤리무스(RAD 001)와 조합으로 사용된다.
- [0839] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 프로테아솜 저해제, 예컨대, 보르테조미드 또는 카르필조미드와 조합으로 사용된다.
- [0840] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 PKC- β 저해제, 예컨대, 엔자스타우린(Enzastaurin)(LY317615)과 조합으로 사용된다.

- [0841] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 JAK/STAT 저해제, 예컨대, INCB16562 또는 AZD1480과 조합으로 사용된다.
- [0842] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 항-염산제, 예컨대, 프랄라트렉세이트와 조합으로 사용된다.
- [0843] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 파르네실(farnesyl) 전달효소 저해제, 예컨대, 티피파르닙과 조합으로 사용된다.
- [0844] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 벤다무스틴 및 하나의 부가적 활성화제와 조합으로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다.
- [0845] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 리톡시맵 및 하나의 부가적 활성화제와 조합으로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다.
- [0846] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 벤다무스틴 및 리톡시맵과 조합으로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다.
- [0847] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 플루다라빈, 사이클로포스파미드 및 리톡시맵과 조합으로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL이다.
- [0848] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 항체 또는 생물학적 제제, 예컨대, 알렘투주맵, 리톡시맵, 오파투무맵 또는 브렌톡시맵 베도틴(SGN-035)과 조합으로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 제2 제제는 리톡시맵이다. 하나의 실시태양에서, 제2 제제는 리톡시맵이고 조합 치료법은 iNHL, FL, 비장 변연부, 결절 변연부, 결절 바깥쪽 변연부 및/또는 SLL을 치료, 예방 및/또는 관리하기 위한 것이다.
- [0849] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 항체-약물 컨주게이트, 예컨대, 이노투주맵 오조가미신(inotuzumab ozogamicin) 또는 브렌톡시맵 베도틴과 조합으로 사용된다.
- [0850] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 세포독성제, 예컨대, 벤다무스틴, 겐시타빈, 옥살리플라틴, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신 또는 다우노마이신, 독소루비신), 액티노마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 클로파라빈(clofarabine), 넬아라빈(nelarabine), 클라드리빈(cladribine), 아스파라기아제, 메토틱렉세이트 또는 프랄라트렉세이트와 조합으로 사용된다.
- [0851] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 하나 이상의 다른 항암제 또는 화학치료제, 예컨대, 플루다라빈, 이브루티닙, 포스타마티닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드티손 또는 R-CHOP(리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 또는 하이드록시다우노마이신, 빈크리스틴 또는 온코빈, 프레드티손)와 조합으로 사용된다.
- [0852] 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)는 사이토킨에 대한 항체(예를 들어, IL-15 항체, IL-21 항체, IL-4 항체, IL-7 항체, IL-2 항체, IL-9 항체)와 조합으로 사용된다. 몇몇 실시태양에서, 제2 제제는 JAK1 저해제, JAK3 저해제, 전체-JAK 저해제, BTK 저해제, SYK 저해제 또는 PI3K 델타 저해제이다. 몇몇 실시태양에서, 제2 제제는 케모킨에 대한 항체와 조합으로 사용된다.
- [0853] 특별한 이론에 제한되지 않지만, 본원에 기재된 표적화된 조합 치료법은 부작용을 감소시키고/시키거나 효능을 증진시킨다. 예를 들면, 하나의 실시태양에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물), 및 제2 활성화제(예를 들어, IL-15 항체, IL-21 항체, IL-4 항체, IL-7 항체, IL-2 항체, IL-9 항체, JAK1 저해제, JAK3 저해제, 전체-JAK 저해제, BTK 저해제, SYK

저해제 및/또는 PI3K 델타 저해제)에 의해 CLL을 치료하기 위한 조합 치료법이 본원에 제공된다.

[0854] 추가로 특별한 이론에 제한되지 않고, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)은 BTK 또는 MEK 경로에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 몇몇 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 BTK 저해제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 DLBCL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CLL이다.

[0855] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 MEK 저해제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, MEK 저해제는 타메티닙(tametinib)/GSK1120212(N-(3-{3-사이클로프로필-5-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-6,8-다이메틸-2,4,7-트라이옥소-3,4,6,7-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H)-일}페닐)아세트아미드), 셀루메티놉(selumetinib)(6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-하이드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카복사미드), 피마세르티프/AS703026/MSK1935369((S)-N-(2,3-다이하이드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973(1-((3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐}카본일)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올), 레파메티닙(refametinib)/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-다이하이드록시프로필)사이클로프로판-1-설폰아미드), PD-0325901(N-[(2R)-2,3-다이하이드록시프로폭시]-3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733((R)-3-(2,3-다이하이드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-다이온), MEK162/ARRY438162(5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-하이드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드), R05126766(3-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655(3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(2-하이드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2-일)메틸)벤즈아미드) 또는 AZD8330(2-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(2-하이드록시에톡시)-1,5-다이메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-카복사미드)이다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 DLBCL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CTCL이다.

[0856] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 EZH2 저해제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, EZH2 저해제는 EPZ-6438, GSK-126, GSK-343, E11 또는 3-데아자네플라노신(deazaneplanocin) A(DNNep)이다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 DLBCL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 CTCL이다.

[0857] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 bcl-2 저해제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, BCL2 저해제는 ABT-199(4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[[(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]설폰일]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[[(2R)-4-(다이메틸아미노)-1-페닐설파닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]설폰일벤즈아미드), ABT-263((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설폰일)페닐)설폰일)벤즈아미드), GX15-070[오바토클락스(obatoclax) 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-다이메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄설폰산)) 또는 G3139[오블리메르센(Oblimersen)]이다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 DLBCL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALL이다.

액학적 악성종양은 CTCL이다.

- [0858] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, iNHL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자는 노인 환자이다. 또다른 실시태양에서, iNHL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0859] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, iNHL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, iNHL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0860] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로, 그리고 추가로 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, iNHL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, iNHL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0861] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 레날리도미드와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, iNHL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, iNHL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0862] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자는 노인 환자이다. 또다른 실시태양에서, CLL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0863] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, CLL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0864] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로, 그리고 추가로 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, CLL은 재발성이거나 난치성이다.
- [0865] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 레날리도미드와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, CLL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, CLL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0866] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, DLBCL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 환자는 노인 환자이다. 또다른 실시태양에서, DLBCL은 재발성이거나 난치성이다.
- [0867] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, DLBCL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, DLBCL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0868] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로, 그리고 추가로 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, DLBCL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, DLBCL은 재발되거나 또는 난치성이다.
- [0869] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학

적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 R-GDP(리톡시맵, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손)와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, DLBCL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, DLBCL은 재발되거나 또는 난치성이다. 또다른 실시태양에서, 이러한 치료는 R-CHOP에 의한 치료에 후속적으로 실행된다.

[0870] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 이브루티닙과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, DLBCL을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, DLBCL은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0871] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, T-세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0872] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, T-세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0873] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로, 그리고 추가로 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, T-세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0874] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 로미덱신과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, T-세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0875] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 맨틀 세포 림프종을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 맨틀 세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0876] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 맨틀 세포 림프종을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 맨틀 세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0877] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 리톡시맵과 조합으로, 그리고 추가로 벤다무스틴과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 맨틀 세포 림프종을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 맨틀 세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0878] 다른 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 이브루티닙과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 맨틀 세포 림프종을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 맨틀 세포 림프종은 재발되거나 또는 난치성이다.

[0879] 추가로 특별한 이론에 제한되지 않고, 암 세포는 독소루비신 및 본원에 제공된 화합물에 대해 차등적인 민감성 프로파일을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이와 같이, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 독소루비신과 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 ALL이다.

[0880] 몇몇 실시태양에서, 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학

적으로 허용되는 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 AraC와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양은 AML이다.

[0881] 구체적인 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 본원에 제공된 하나 이상의 제2 제제 또는 제2 치료법과 조합으로 사용된다.

[0882] PI3K 저해제 및 BTK 저해제의 조합

[0883] 치료학적 효과량의 PI3K 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0884] 또한, 치료학적 효과량의 PI3K 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료, 관리 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0885] 본원에 제공된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 BTK 저해제가 본원 및 다른 곳에 제공되어 있다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다. 몇몇 실시태양에서, BTK 저해제는 RN-486(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(2-하이드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-다이하이드로-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사미드]), CGI-560(N-[3-(8-아닐리노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐]-4-3급-부틸벤즈아미드), CGI-1746 (4-(3급-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모폴린-4-카본일)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-다이하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), HM-71224(함미 파마슈티컬즈), ONO-4059(오노 파마슈티컬즈 컴퍼니 리미티드), CNX-774(4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤린아미드), LFM-A13(2Z-시아노-N-(2,5-다이브로모페닐)3-하이드록시-2-부텐아미드) 또는 AVL-292(N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드)(CC-292로도 지칭될 수 있음)이다.

[0886] 특정 실시태양에서, 치료학적 효과량의 PI3K 델타 선택적 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제는 GS1101(CAL-101)이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙, GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, AVL-292, ONO-4059, CNX-774, LFM-A13 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 본원에 기재된 BTK 저해제이다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 GS1101 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 또다른 실시태양에서, 치료학적 효과량의 GS1101 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0887] 본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292, 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 물비는 약 500:1 내지 약 1:500, 약 400:1 내지 약 1:400, 약 300:1 내지 약 1:300, 약 200:1 내지 약 1:200, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 40:1 내지 약 1:40, 약 30:1 내지 약 1:30, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 10:1 내지 약 1:10 또는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다.

[0888] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 포함한다.

[0889] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다.

[0890] 특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적

으로 허용되는 형태를 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원 제 제공되되, 상기 암은 확산 거대 B-세포 림프종(활성화된 B-세포-유사), 확산 거대 B-세포 림프종(배중심(germinal center) B-세포-유사), 소포성 림프종, 무통성 비-호지킨 림프종, T-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종 또는 다발성 골수증이다.

[0891] 본원에 기재된 방법의 몇몇 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 특정 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되되, 상기 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 내지 약 75 mg 범위의 투여량으로 투여되고, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 내지 약 1100 mg 범위의 투여량으로 투여된다.

[0892] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 내지 약 75 mg, 약 1 내지 약 75 mg, 약 5 내지 약 75 mg, 약 5 내지 약 60 mg, 약 5 내지 약 50 mg, 약 5 내지 약 30 mg, 약 5 내지 약 25 mg, 약 10 내지 약 25 mg 또는 약 10 내지 약 20 mg 범위의 투여량으로 투여된다.

[0893] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다.

[0894] 특정 실시태양에서, 치료학적 효과량의 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙, GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, AVL-292, ONO-4059, CNX-774, LFM-A13 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다. 또한, BTK 저해제는 본원에 기재된 또다른 BTK 저해제일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, BTK 저해제는 PI3K 델타/감마 2중 저해제와 조합되지 않는다.

[0895] 본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 몰비는 약 500:1 내지 약 1:500, 약 400:1 내지 약 1:400, 약 300:1 내지 약 1:300, 약 200:1 내지 약 1:200, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 40:1 내지 약 1:40, 약 30:1 내지 약 1:30, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 10:1 내지 약 1:10 또는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다. 하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 몰비는 약 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 또는 1:1이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 또는 1:6이다.

[0896] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 대 BTK 저해제의 몰비는 약 0.05 내지 약 3이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 0.1 내지 약 2.5이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 0.1 내지 약 2이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 0.1 내지 약 1.5이다.

[0897] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 포함한다.

[0898] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다.

[0899] 특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태

를 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되되, 상기 암은 확산 거대 B-세포 림프종(활성화된 B-세포-유사), 확산 거대 B-세포 림프종(배중심 B-세포-유사), 소포성 림프종, T-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종 또는 다발성 골수증이다.

[0900]

본원에 기재된 방법의 몇몇 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 특정 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되되, 상기 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 투여량으로 투여되고, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 투여량으로 투여된다.

[0901]

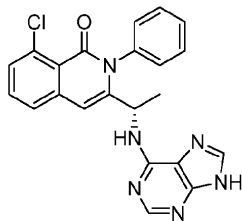
하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 투여량으로 투여된다.

[0902]

하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다.

[0903]

특정 실시태양에서, 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.



화합물 292

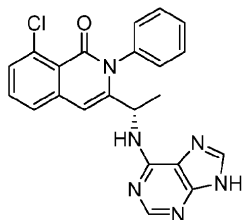
[0904]

[0905]

하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙, GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, AVL-292, ONO-4059, CNX-774, LFM-A13 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다.

[0906]

특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공된다.



화합물 292

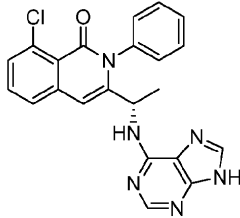
[0907]

[0908]

하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙, GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, AVL-292, ONO-4059, CNX-774, LFM-A13 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 본원에 기재된 BTK 저해제이다.

[0909]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 몇몇 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 특정 몰비로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공되며, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 몰비는 약 1000:1 내지 약 1:1000 범위이다:



화합물 292

[0910]

[0911]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 몰비는 약 500:1 내지 약 1:500, 약 400:1 내지 약 1:400, 약 300:1 내지 약 1:300, 약 200:1 내지 약 1:200, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 40:1 내지 약 1:40, 약 30:1 내지 약 1:30, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 10:1 내지 약 1:10 또는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 몰비는 약 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 또는 1:1이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 또는 1:6이다.

[0912]

하나의 실시태양에서, 화합물 292/BTK 저해제의 몰비는 약 0.05 내지 약 3이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 0.1 내지 약 2.5이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 0.1 내지 약 2이다. 또다른 실시태양에서, 상기 몰비는 약 0.1 내지 약 1.5이다.

[0913]

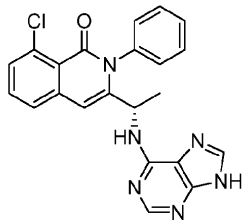
본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 중량비는 약 7.5 내지 37.5의 화합물 292 대 42 내지 210의 이브루티닙 범위이다. 하나의 실시태양에서, 상기 중량비는 약 1:1.1 내지 약 1:28 범위이다. 하나의 실시태양에서, 상기 중량비는 약 1:2.2 내지 약 1:14 범위이다. 하나의 실시태양에서, 상기 중량비는 약 1:3.3 내지 약 1:9.3 범위이다.

[0914]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 AVL-292(또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 중량비는 약 7.5 내지 37.5의 화합물 292 대 20 내지 100의 AVL-292 범위이다. 하나의 실시태양에서, 상기 중량비는 약 1.9:1 내지 약 1:13.3 범위이다. 하나의 실시태양에서, 상기 중량비는 약 1:1.1 내지 약 1:6.7 범위이다. 하나의 실시태양에서, 상기 중량비는 약 1:1.6 내지 약 1:4.4 범위이다.

[0915]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 몇몇 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 특정 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공되며, 상기 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 양으로 포함하고 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 양으로 포함한다:



화합물 292

[0916]

[0917]

하나의 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 50 mg, 약 37.5 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 약 15 mg, 약 10 mg, 약 5 mg 또는 약 1 mg의 양으로 포함한다.

[0918]

하나의 실시태양에서, 조성물은 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 800 mg, 약 0.1 mg 내지 약 750 mg, 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 250 mg 범위의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 1000 mg 미만, 약 800 mg 미만, 약 750 mg 미만, 약 500 mg 미만, 약 400 mg 미만, 약 350 mg 미만, 약 300 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 50 mg 미만 또는 약 25 mg 미만의 양으로 포함한다.

[0919]

하나의 실시태양에서, 조성물은 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 210 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 5 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg 또는 약 30 mg 내지 약 50 mg 범위의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 210 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 20 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 210 mg, 약 150 mg, 약 100 mg, 약 80 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 30 mg, 약 20 mg 또는 약 10 mg의 양으로 포함한다.

[0920]

하나의 실시태양에서, 조성물은 AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.5 mg 내지 약 80 mg, 약 1 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg 범위의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 100 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 40 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 10 mg 미만 또는 약 5 mg 미만의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 100 mg, 약 80 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 40 mg, 약 30 mg, 약 20 mg, 약 10 mg 또는 약 5 mg의 양으로 포함한다.

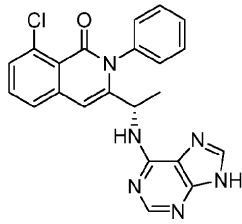
[0921]

특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되며, 상기 암은 확산 거대 B-세포 림프종(활성화된 B-세포-유사), 확산 거대 B-세포 림프종(배중심 B-세포-유사), 소포성 림프종, T-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종 또는 다발성 골수증이다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다.

[0922]

본원에 기재된 방법의 몇몇 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 특정 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 BTK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되며, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태

는 매일 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 투여량으로 투여되고, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 투여량으로 투여된다:



화합물 292

[0923]

[0924]

하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 50 mg, 약 37.5 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 약 15 mg, 약 10 mg, 약 5 mg 또는 약 1 mg의 투여량으로 투여된다.

[0925]

하나의 실시태양에서, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 800 mg, 약 0.1 mg 내지 약 750 mg, 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 250 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 1000 mg 미만, 약 800 mg 미만, 약 750 mg 미만, 약 500 mg 미만, 약 400 mg 미만, 약 350 mg 미만, 약 300 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 50 mg 미만 또는 약 25 mg 미만의 투여량으로 투여된다.

[0926]

하나의 실시태양에서, 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 210 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 5 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg 또는 약 30 mg 내지 약 50 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 210 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 20 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 이브루티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 210 mg, 약 150 mg, 약 100 mg, 약 80 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 30 mg, 약 20 mg 또는 약 10 mg의 투여량으로 투여된다.

[0927]

하나의 실시태양에서, AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.5 mg 내지 약 80 mg, 약 1 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 100 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 40 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 10 mg 미만 또는 약 5 mg 미만의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, AVL-292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 100 mg, 약 80 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 40 mg, 약 30 mg, 약 20 mg, 약 10 mg 또는 약 5 mg의 투여량으로 투여된다.

[0928]

하나의 실시태양에서, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태가 투여되기 적어도 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 개체에 투여된다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 동시에 단일 투여 형태 또는 별도의 투여 형태로 투여된다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태가 투여되고 난 적어도 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간

간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 후에 개체에 투여된다. 하나의 실시태양에서, BTK 저해제는 이브루티닙이다. 또다른 실시태양에서, BTK 저해제는 AVL-292이다.

[0929] 특정 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 단일 투여 형태이다. 다른 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙 또는 AVL-292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 별도의 투여 형태이다.

[0930] 특정 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제)는 동일한 경로를 통해 투여되고, 예를 들어 둘다 경구 투여된다. 다른 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제)는 상이한 경로를 통해 투여되고, 예를 들어 하나는 경구 투여되고, 나머지 하나는 정맥내 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 1일 1회 경구 투여되고, 이브루티닙은 1일 1회 경구 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 1일 1회 경구 투여되고, AVL-292는 1일 1회 경구 투여 된다.

[0931] 특정 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 본원에 제공된 조성물 및 방법의 유일한 치료적 활성 성분이다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 치료적 활성 성분을 포함하고, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 치료적 활성 성분을 사용한다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 조성물은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101), PI3K 델타/감마 2 중 저해제 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제)를 포함하고, 본원에 제공된 방법은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101), PI3K 델타/감마 2 중 저해제 및 BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, AVL-292 또는 본원에 기재된 다른 BTK 저해제)를 사용한다.

[0932] PI3K 저해제 및 항-CD20 항체의 조합

[0933] 치료학적 효과량의 PI3K 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0934] 또한, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공된다.

[0935] 본원에 제공된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 항-CD20 항체는 본원 또는 다른 곳에 제공되어 있다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵(GA101)이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵이다.

[0936] 특정 실시태양에서, 치료학적 효과량의 PI3K 델타 선택적 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제는 GS1101(CAL-101)이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵, 오파투무맵 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵이다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 GS1101 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 오비누투주맵 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 또다른 실시태양에서, 치료학적 효과량의 GS1101 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 리툭시맵 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0937] 본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툭시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 물비는 약 500:1 내지 약 1:500, 약 400:1 내지 약 1:400, 약 300:1 내지 약 1:300, 약 200:1 내지 약 1:200, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 40:1 내지 약 1:40, 약 30:1 내지 약 1:30, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 10:1 내지 약 1:10 또는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다.

[0938] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는

형태를 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 포함한다.

[0939] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다.

[0940] 특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툭시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되며, 상기 암은 확산 거대 B-세포 림프종(활성화된 B-세포-유사), 확산 거대 B-세포 림프종(배중심 B-세포-유사), 소포성 림프종, 무통성 비-호지킨 림프종, T-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종 또는 다발성 골수종이다.

[0941] 본원에 기재된 방법의 몇몇 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툭시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 특정 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방의 방법이 본원에 제공되며, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 투여량으로 투여되고, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툭시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 투여량으로 투여된다.

[0942] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 투여량으로 투여된다.

[0943] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다.

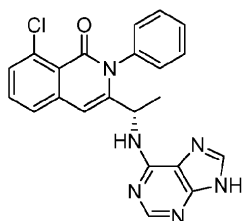
[0944] 특정 실시태양에서, 치료학적 효과량의 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ¹³¹I 토시투모맵, ⁹⁰Y 이브리투모맵, ¹¹¹I 이브리투모맵, 오파투무맵 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵이다.

[0945] 본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툭시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 몰비는 약 500:1 내지 약 1:500, 약 400:1 내지 약 1:400, 약 300:1 내지 약 1:300, 약 200:1 내지 약 1:200, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 40:1 내지 약 1:40, 약 30:1 내지 약 1:30, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 10:1 내지 약 1:10 또는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다.

[0946] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 포함한다.

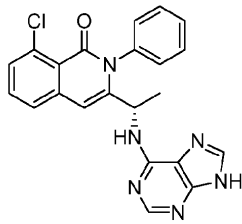
[0947] 하나의 실시태양에서, 조성물은 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다.

- [0948] 특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되며, 상기 암은 확산 거대 B-세포 림프종(활성화된 B-세포-유사), 확산 거대 B-세포 림프종(배중심 B-세포-유사), 소포성 림프종, T-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종 또는 다발성 골수증이다.
- [0949] 본원에 기재된 방법의 몇몇 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 특정 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되며, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 투여량으로 투여되고, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 투여량으로 투여된다.
- [0950] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 투여량으로 투여된다.
- [0951] 하나의 실시태양에서, PI3K 델타/감마 2중 저해제 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다.
- [0952] 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 약 1000 mg 미만, 약 800 mg 미만, 약 750 mg 미만, 약 500 mg 미만, 약 400 mg 미만, 약 350 mg 미만, 약 300 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 50 mg 미만 또는 약 25 mg 미만의 투여량으로 투여된다.
- [0953] 특정 실시태양에서, 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다:



화합물 292

- [0954]
- [0955] 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리톡시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ^{131}I 토시투모맵, ^{90}Y 이브리투모맵, ^{111}I 이브리투모맵, 오파투무맵 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리톡시맵이다.
- [0956] 특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공된다:



화합물 292

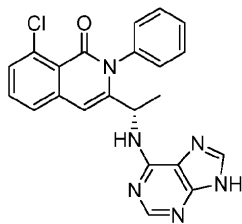
[0957]

[0958]

하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리톡시맵, 오비누투주맵, 토시투모맵, ^{131}I 토시투모맵, ^{90}Y 이브리투모맵, ^{111}I 이브리투모맵, 오파투무맵 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리톡시맵이다.

[0959]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 몇몇 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 특정 물비로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공되며, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 물비는 약 1000:1 내지 약 1:1000 범위이다:



화합물 292

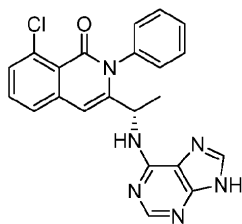
[0960]

[0961]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 대 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태의 물비는 약 500:1 내지 약 1:500, 약 400:1 내지 약 1:400, 약 300:1 내지 약 1:300, 약 200:1 내지 약 1:200, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 40:1 내지 약 1:40, 약 30:1 내지 약 1:30, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 10:1 내지 약 1:10 또는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다.

[0962]

본원에 기재된 조성물 및 방법의 몇몇 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 특정 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공되며, 상기 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 양으로 포함하고 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 양으로 포함한다:



화합물 292

[0963]

[0964]

하나의 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내

지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 50 mg, 약 37.5 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 약 15 mg, 약 10 mg, 약 5 mg 또는 약 1 mg의 양으로 포함한다.

[0965]

하나의 실시태양에서, 조성물은 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툽시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 800 mg, 약 0.1 mg 내지 약 750 mg, 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 250 mg 범위의 양으로 포함한다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툽시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 1000 mg 미만, 약 800 mg 미만, 약 750 mg 미만, 약 500 mg 미만, 약 400 mg 미만, 약 350 mg 미만, 약 300 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 50 mg 미만 또는 약 25 mg 미만의 양으로 포함한다.

[0966]

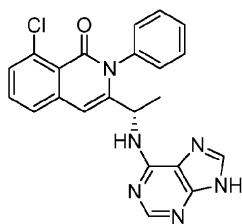
하나의 실시태양에서, 조성물은 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툽시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 약 0.1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 1500 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg 범위의 양으로 포함한다.

[0967]

특정 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 또는 혈액학적 악성종의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되되, 상기 암은 확산 거대 B-세포 림프종(활성화된 B-세포-유사), 확산 거대 B-세포 림프종(배중심 B-세포-유사), 소포성 림프종, T-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종 또는 다발성 골수종이다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리툽시맵이다.

[0968]

본원에 기재된 방법의 몇몇 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툽시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 특정 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 개체에 치료학적 효과량의 하기 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태를 항-CD20 항체 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료, 관리 또는 예방 방법이 본원에 제공되되, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 투여량으로 투여되고, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툽시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 투여량으로 투여된다:



화합물 292

[0969]

[0970]

하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 60 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 19 mg 미만, 약 18 mg 미만, 약 17 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 16 mg 미만, 약 15 mg 미만, 약 14 mg 미만, 약 13 mg 미만, 약 12 mg 미만, 약 11 mg 미만 또는 약 10 mg 미만의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 매일 약 50 mg, 약 37.5 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 약 15 mg, 약 10 mg, 약 5 mg 또는 약 1 mg의 투여량으로 투여된다.

[0971]

하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리툽시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는

형태는 매일 약 0.1 mg 내지 약 1500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 800 mg, 약 0.1 mg 내지 약 750 mg, 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 250 mg 범위의 투여량으로 투여된다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 약 1500 mg 미만, 약 1000 mg 미만, 약 800 mg 미만, 약 750 mg 미만, 약 500 mg 미만, 약 400 mg 미만, 약 350 mg 미만, 약 300 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 50 mg 미만 또는 약 25 mg 미만의 투여량으로 투여된다.

[0972]

하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태가 투여되기 적어도 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전에 개체에 투여된다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태와 동시에 단일 투여 형태 또는 별도의 투여 형태로 투여된다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태가 투여되고 난 적어도 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 후에 개체에 투여된다. 하나의 실시태양에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맵이다. 또다른 실시태양에서, 항-CD20 항체는 리톡시맵이다.

[0973]

특정 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 단일 투여 형태이다. 다른 실시태양에서, the PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 별도의 투여 형태이다.

[0974]

특정 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵)는 동일한 경로를 통해 투여된다. 다른 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵)는 상이한 경로를 통해 투여되고, 예를 들어 하나는 경구 투여되고, 나머지 하나는 정맥내 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 1일 1회 경구 투여되고, 오비누투주맵은 정맥내 투여된다. 하나의 실시태양에서, 화합물 292는 1일 1회 경구 투여되고, 리톡시맵은 정맥내 투여된다.

[0975]

특정 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태, 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵) 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는 본원에 제공된 조성물 및 방법의 유일한 치료적 활성 성분이다. 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 치료적 활성 성분을 포함하고, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 치료적 활성 성분을 사용한다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 조성물은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101), PI3K 델타/감마 2중 저해제 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵)를 포함하고, 본원에 제공된 방법은 PI3K 델타 선택적 저해제(예를 들어, GS1101), PI3K 델타/감마 2중 저해제 및 항-CD20 항체(예를 들어, 오비누투주맵 또는 리톡시맵)를 사용한다.

[0976]

바이오마커 및 선별 방법

[0977]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 사용하거나, 본원에 제공된 암 또는 질환(예를 들어, 혈액학적 악성종양)을 치료하거나 예방하기 위한 바이오마커(예를 들어, 진단용 바이오마커, 예측용 바이오마커 또는 예후용 바이오마커)가 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커로는, 제한되지 않지만 표적 바이오마커, 신호발생 경로 바이오마커, 단백질 돌연변이 바이오마커, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 돌연변이 바이오마커, DNA 복사물 수 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커, 사이토킨 바이오마커, 케모킨 바이오마커, 매트릭스 메탈로프로테이나제 바이오마커, 또는 특별한 암 세포에 대한 바이오마커가 포함된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 유형의 암 또는 질환, 또는 특별한 환자 또는 환자의 군의 치료제에 대한 예후 및/또는 민감성을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0978]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 표적 바이오마커이고, 예컨대, 하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 단백질 및/또는 RNA 발현을 결정하기 위한 바이오마커; 예를 들어, PI3K- α 발현, PI3K- β 발현, PI3K- δ 발현, PI3K- γ 발현 또는 이의 조합을 위한 바이오마커이다. 다른 실시태양에서, 표적 바이오마커는

하나 이상의 특별한 PI3K 동형단백질의 DNA 변경(예를 들어, 돌연변이, 복사물 수 변화 또는 후성유전학적 변형)이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 IHC와 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 RNA(예를 들어, mRNA)(예를 들어, mRNA의 ISH)와 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 DNA, 예컨대 유전적 변화, 예컨대 체세포 돌연변이, 복사물 수 변화, 예컨대 증폭 또는 감소, 및 염색체 전좌, 뿐만 아니라 후성유전학적 변화, 예컨대 메틸화 및 히스톤 변형과 관련된다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 특별한 단백질 표적의 발현을 조절하는 miRNA와 관련된다.

[0979]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 신호발생 경로 바이오마커, 예컨대, PTEN 경로 바이오마커 및/또는 신호발생 경로 활성화의 바이오마커, 예컨대 pAKT, pS6 및/또는 pPRAS40(예를 들어, IHC 바이오마커, DNA 변경 바이오마커, DNA 결실 바이오마커, DNA 복사물 수 바이오마커 또는 DNA 돌연변이 바이오마커)이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는, 예컨대 단백질 돌연변이 바이오마커 또는 유전자 돌연변이 바이오마커로서, 하나 이상의 표적, 예컨대, CXCR4, IGH7, KRAS, NRAS, A20, CARD11, CD79B, TP53, CARD11, MYD88, GNA13, MEF2B, TNFRSF14, MLL2, BTG1, EZH2, NOTCH1, JAK1, JAK2, PTEN, FBW7, PHF6, IDH1, IDH2, TET2, FLT3, KIT, NPM1, CEBPA, DNMT3A, BAALC, RUNX1, ASXL1, IRF8, POU2F2, WIF1, ARID1A, MEF2B, TNFAIP3, PIK3R1, MTOR, PIK3CA, PI3K δ 및/또는 PI3K γ의 돌연변이를 평가하기 위한 돌연변이 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 하나 이상의 표적의 발현, 또는 경로의 상향조절 또는 하향 조절을 평가하기 위한 발현 바이오마커, 예컨대, 단백질 발현 바이오마커, 유전자 발현 바이오마커이고, 예컨대, RAS 또는 PI3K 경로 활성화를 평가하기 위한 pERK IHC 바이오마커 또는 pERK 발현 바이오마커이다.

[0980]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 사이토킨 바이오마커이고, 제한되지 않지만, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12(p40), IL-15, IL-16, IL-21, TNF α 및 TGF α가 포함된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 케모킨 바이오마커이고, 제한되지 않지만, CCL1, CXCL10, CXCL12, CXCL13, CCL2, 및 CCL3이 포함된다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 혈청 사이토킨 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 혈청 케모킨 바이오마커이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 하나 이상의 사이토킨, 사이토킨 수용체, 케모킨 및/또는 케모킨 수용체의 유전자 발현 패턴에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, IL-2, IFN-γ, GM-CSF 또는 TNF-α 또는 이의 조합중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상이다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 매트릭스 메탈로프로테이나제이다. 하나의 실시태양에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제는 MMP-9이다. 또다른 실시태양에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제는 MMP-12이다. 또다른 실시태양에서, 바이오마커는 CCL3 및/또는 CCL4이다.

[0981]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 식별하고, 진단하고, 효능을 예측하고, 장기간의 임상적 결과를 예측하고, 예후를 예측하고/하거나 본원에 기재된 치료를 위한 환자를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 상이한 예후적 인자, 예컨대, 라이(Rai) 단계, β2-미크로글로불린, 다양한 세포유전학, 예컨대 삼염색체 12, del11q, 17p, PTEN, 및 11q 돌연변이 또는 결실, ZAP-70 상태, CD38 상태, CD49d 상태 및/또는 IgHV 유전자 돌연변이를 갖는 환자의 소집단에 대해 사용될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커는 11q 결실이다. 또다른 실시태양에서, 바이오마커는 PTEN 결실 및/또는 감소된 PTEN 발현이다. 또다른 실시태양에서, 바이오마커는 17p 결실이다. 몇몇 실시태양에서, 개체로부터의 샘플중에 바이오마커의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 치료에 대한 개체의 감수성을 결정하는 방법이 개시된다. 몇몇 실시태양에서, 라이(Rai) 단계, β2-미크로글로불린, 다양한 세포유전학, 예컨대 삼염색체 12, del11q, 17p, PTEN, 및 11q 돌연변이 또는 결실, ZAP-70 상태, CD38 상태, CD49d 상태 및/또는 IgHV 유전자 돌연변이중 하나 이상의 존재는 개체가 PI3K 저해제에 의한 치료에 대해 증가된 감수성을 가짐을 지시한다. 몇몇 실시태양에서, 11q 결실의 존재는 개체가 PI3K 저해제에 의한 치료에 대해 증가된 감수성을 가짐을 지시한다. 몇몇 실시태양에서, 17p 결실의 존재는 개체가 PI3K 저해제에 의한 치료에 대해 증가된 감수성을 가짐을 지시한다. 몇몇 실시태양에서, PTEN 결실의 존재 및/또는 감소된 PTEN 발현은 개체가 PI3K 저해제에 의한 치료에 대해 증가된 감수성을 가짐을 지시한다. 몇몇 실시태양에서, pS6의 존재는 개체가 PI3K 저해제에 의한 치료에 대해 감소된 감수성을 가짐을 지시한다. 몇몇 실시태양에서, 이 방법은 치료에 대해 증가된 감수성을 갖는 것으로 식별된 환자에게 PI3K 저해제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시태양에서, PI3K 저해제는 화합물 292이다. 몇몇 실시태양에서, 이 방법은 치료에 대한 반응의 증가된 경향을 갖는 개체를 치료에 대한 반응의 감소된 경향을 갖는 개체로부터 계층화하는 정보를 사용하는 단계를 추가로 포함한다.

[0982]

하나의 실시태양에서, PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292)를 투여하는 단계를 포함하여 개체가 암을 치료하는 방법에 대해 치료학적으로 반응하는 경향을 예측하는 방법이 개시되고, 이러한 방법은, (a) 상기 개체의 생물학

적 암 샘플에서 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; (b) 상기 바이오마커의 예정된 수준에 대하여 상기 암 샘플에서의 바이오마커의 수준 또는 이의 존재를 결정하는 단계; (c) 상기 개체가 바이오마커를 갖는다면 암을 치료하는 상기 방법에 대해 치료학적으로 반응하는 증가되거나 감소된 경향을 갖는 상기 개체를 분류하는 단계; 및 (d) PI3K 저해제를 반응의 증가된 경향을 갖는 것으로 분류된 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 라이 단계, β 2-미크로글로불린, 다양한 세포유전학, 예컨대 삼염색체 12, del11q, 17p, PTEN, 및 11q 돌연변이 또는 결실, ZAP-70 상태, CD38 상태, CD49d 상태 및/또는 IgHV 유전자 돌연변이중 하나 이상의 검출은 반응의 증가된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 pS6의 검출은 반응의 감소된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 11q 결실의 검출은 반응의 증가된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 또다른 실시태양에서, 17p 결실의 검출은 반응의 증가된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 또다른 실시태양에서, PTEN 결실 및/또는 감소된 PTEN 발현의 검출은 반응의 증가된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 하나의 실시태양에서, PI3K 저해제는 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다.

[0983] 몇몇 실시태양에서, 반응의 증가된 경향을 갖는 환자(예를 들어, 검출에 기초하여 식별된 환자)에 의해 치료 시작되면, 치료의 실제 효능은 바이오마커, 예컨대 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF- α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12, 및 이의 조합의 제2 세트의 조절을 평가함으로써도 모니터링될 수 있다.

[0984] 하나의 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12 또는 이의 조합물중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상임); (c) 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 환자의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 환자의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 환자는 치료에 반응성임)를 포함하는, 11q 결실을 갖는 암 환자에서 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 혈액학적 암이다. 하나의 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 또다른 실시태양에서, 암은 T 세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암은 NHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CTCL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CLL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 SLL이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 반응성 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 투여 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0985] 또다른 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12 또는 이의 조합물중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상임); (c) 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 환자의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 환자의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 환자는 치료에 반응성임)를 포함하는, 17p 결실을 갖는 암 환자에서 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 혈액학적 암이다. 하나의 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 또다른 실시태양에서, 암은 T 세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암은 NHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CTCL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CLL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 SLL이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 반응성 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 투여 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0986] 또다른 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12 또는 이의 조합물중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상임); (c) 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적

샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 환자의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 환자의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 환자는 치료에 반응성임)를 포함하는, PTEN 결실 및/또는 감소된 PTEN 발현을 갖는 암 환자에서 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 혈액학적 암이다. 하나의 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 또다른 실시태양에서, 암은 T 세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암은 NHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CTCL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CLL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 SLL이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 반응성 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 투여 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0987]

또다른 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12 또는 이의 조합물중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상임); (c) 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 환자의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 환자의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 환자는 치료에 반응성임)를 포함하는, 13q 결실을 갖는 암 환자에서 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 혈액학적 암이다. 하나의 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 또다른 실시태양에서, 암은 T 세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암은 NHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CTCL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CLL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 SLL이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 반응성 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 투여 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0988]

또다른 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12 또는 이의 조합물중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상임); (c) 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 환자의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 환자의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 환자는 치료에 반응성임)를 포함하는, 삼염색체 12 결실을 갖는 암 환자에서 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 혈액학적 암이다. 하나의 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 또다른 실시태양에서, 암은 T 세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암은 NHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CTCL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CLL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 SLL이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 반응성 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 투여 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0989]

또다른 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 pAKT, c-MYC, NOTCH1, CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, IL-16, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1, CXCL10, MMP-12 또는 이의 조합물중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상임); (c) 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 환자의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 환자의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 환자는 치료에 반응성임)를 포함하는, IgHV 유전자 돌연변이를 갖는 암 환자에서 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)의 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 혈액학적 암이다. 하나의 실시태양에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 또다른 실시태양에서, 암은 T 세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암은 NHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 iNHL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CTCL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 CLL이다. 또다른 실시태양에서, 암은 SLL이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 반응성 환자에게 미리 결정된 투여량으로

미리 결정된 투여 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0990] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 암 세포(예를 들어, 특별한 암 세포주, 특별한 암 세포 유형, 특별한 세포 주기 프로파일)에 대한 바이오마커이다.
- [0991] 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는 예를 들어, PI3K δ 및/또는 PI3K γ 경로 활성화에 대한 예측용 바이오마커로서의 또는 본원에 기재된 치료에 대한 반응에 대한 예측용 바이오마커로서의, 환자의 군의 유전자 발현 프로파일링에 관련된다. 예시적인 실시태양에서, 본원에 제공된 바이오마커는, 예를 들어 PI3K δ 및/또는 PI3K γ 발현 또는 활성화[예를 들어, 산화적 인산화(Ox Phos), B-세포 수용체/증식(BCR), DLBCL의 숙주 반응(HR) 하위유형, GCB 또는 ABC에서의 차별적 발현 또는 활성화]에 대한 예측용 바이오마커로서의 유전자 발현 분류자에 관련된다.
- [0992] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 치료법의 효능을 확인하기 위하여 mRNA 또는 단백질을 사용함에 관한 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, mRNA 또는 단백질 수준은 특별한 제제가 특별한 암 또는 혈액학적 악성종양의 치료에서 성공적이기 쉬운지의 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0993] 본원에 사용될 경우, 달리 규정되지 않는 한, 생물학적 마커 또는 바이오마커는 이의 검출이 특별한 생물학적 상태, 예컨대, 예를 들면, 암 또는 혈액학적 악성종양의 존재를 지시하는 물질이다. 몇몇 실시태양에서, 바이오마커는 개별적으로 결정될 수 있거나, 수 개의 바이오마커가 동시에 측정될 수 있다.
- [0994] 몇몇 실시태양에서, 바이오마커는 질환의 위험 또는 진행, 또는 제공된 치료에 대한 질환의 감수성과 상관될 수 있는 mRNA의 수준에서의 변화를 지시한다. 몇몇 실시태양에서, 바이오마커는 핵산, 예컨대 mRNA, miRNA 또는 cDNA이다.
- [0995] 부가적 실시태양에서, 바이오마커는 질환의 위험, 치료에 대한 감수성 또는 진행과 상관될 수 있는 폴리펩티드 또는 단백질 발현의 수준에서의 변화를 지시한다. 몇몇 실시태양에서, 바이오마커는 폴리펩티드 또는 단백질, 또는 이의 단편일 수 있다. 특정 단백질의 상대적 수준은 당분야에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면, 항체에 기초한 방법, 예컨대 면역블롯, 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay) 또는 기타 방법들이 사용될 수 있다.
- [0996] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]에 의한 치료에 대해, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 환자를 선별하거나 식별하기 위한 방법을 내포한다. 하나의 실시태양에서, 이 방법은 생물학적 샘플을 개체로부터 수득하는 단계, 및 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 바이오마커의 비이상적 기전 수준(예를 들어, 대조군에서의 수준에 비해 더 높거나 낮은 수준)은, 개체가 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]에 의해 치료될 수 있는 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 경향이 더 높음을 지시한다. 하나의 실시태양에서, 이 방법은 임의적으로 mRNA를 생물학적 샘플로부터 단리하거나 정제하는 단계, mRNA 전사물을 증폭시키는 단계(예를 들어, RT-PCR에 의해)를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준은 mRNA 또는 단백질의 수준이다. 하나의 실시태양에서, 방법은 더 높은 경향을 갖는 환자에게 치료 화합물을 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0997] 몇몇 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]에 의한 치료에 대한 민감성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법은 생물학적 샘플을 개체로부터 수득하는 단계, 및 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 바이오마커의 비이상적 기전 수준(예를 들어, 대조군에서의 수준에 비해 더 높거나 낮은 수준)은, 환자가 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]에 의한 치료에 민감성인 경향이 더 높음을 지시한다. 하나의 실시태양에서, 이 방법은 임의적으로 mRNA를 생물학적 샘플로부터 단리하거나 정제하는 단계, mRNA 전사물을 증폭시키는 단계(예를 들어, RT-PCR에 의해)를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준은 mRNA 또는 단백질의 수준이다. 하나의 실시태양에서, 방법은 더 높은

경향을 갖는 환자에게 치료 화합물을 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0998] 하나의 실시태양에서, (i) 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하고 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계; 및 (ii) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 비이상적 기선 수준(예를 들어, 대조군에서의 수준에 비해 더 높거나 낮은 수준)을 갖는 환자에게 치료학적 효과량의 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 관리하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 단계 (i)은 임의적으로 mRNA를 생물학적 샘플로부터 분리하거나 정제하는 단계, mRNA 전사물을 증폭시키는 단계(예를 들어, RT-PCR에 의해)를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준은 mRNA 또는 단백질의 수준이다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다.

[0999] 또다른 실시태양에서, 암 또는 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]에 의한 치료에 대한 반응을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 이 방법은 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계, 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 측정하는 단계, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]을 환자에게 투여하는 단계, 이후 제2 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계, 바이오마커 수준을 제2 생물학적 샘플로부터 측정하는 단계, 및 바이오마커의 두 가지 수준을 비교하는 단계를 포함하고, 여기서 치료 후 변경된, 예를 들어 증가되거나 감소된 바이오마커의 수준은 효과적인 종양 반응의 경향을 지시한다. 하나의 실시태양에서, 치료 후 바이오마커의 감소된 수준은 효과적인 종양 반응의 경향을 지시한다. 또다른 실시태양에서, 치료 후 바이오마커의 증가된 수준은 효과적인 종양 반응의 경향을 지시한다. 바이오마커의 수준은, 예를 들면, mRNA 또는 단백질의 수준이다. 치료된 샘플에서의 발현은, 예를 들면, 약 1.5배, 2.0배, 3배, 5배 이상만큼 증가할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 효과적인 종양 반응의 경향을 갖는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1000] 또다른 실시태양에서, 약물 치료 프로토콜에 따른 환자 순응성을 모니터링하기 위한 방법이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 이 방법은 생물학적 샘플을 환자로부터 획득하는 단계, 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 샘플에서 측정하는 단계, 및 수준이 미치료된 대조 샘플에서의 수준에 비해 환자 샘플에서 증가되는지 감소되는지를 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 증가되거나 감소된 수준은 약물 치료 프로토콜에 따른 환자 순응성을 지시한다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 바이오마커의 수준은 증가된다. 모니터링된 바이오마커 수준은, 예를 들면, mRNA 수준 또는 단백질 수준이다. 치료된 샘플에서의 발현은, 예를 들면, 약 1.5배, 2.0배, 3배, 5배 이상만큼 증가할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1001] 또한, 특별한 유형의 암 또는 혈액학적 악성종양의 유전자 발현 특징이 평가될 수 있다. 유전자 발현 특징은 암 또는 혈액학적 악성종양에 관여된 하나 이상의 유전자의 수준(예를 들어, 발현)의 분석을 포함할 수 있다.

[1002] 또한, 특별한 유형의 암 또는 혈액학적 악성종양의 유전자 메틸화 특징이 평가될 수 있다. 유전자 메틸화 특징은 암 또는 혈액학적 악성종양에 관여된 하나 이상의 유전자의 수준(예를 들어, 발현)의 분석을 포함할 수 있다.

[1003] 본원에 제공된 바이오마커의 임의의 조합이 개체를 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[1004] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- δ 의 발현 수준이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- γ 의 발현 수준이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- β 의 발현 수준이다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- α 의 발현 수준이다.

[1005] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- δ 의 mRNA의 발현 수준이다. 하나의 실

실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- γ 의 mRNA의 발현 수준이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- β 의 mRNA의 발현 수준이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- α 의 mRNA의 발현 수준이다. 몇몇 실험실에서, PI3K 동형단백질에 대한 mRNA의 발현 수준은 개체로부터의 전혈 샘플로부터 결정된다. 하나의 실험실에서, PI3K 동형단백질에 대한 mRNA의 발현 수준은 당분야에 공지된 기법(예를 들어, RNA 발현)에 의해 결정된다.

[1006] 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- δ 단백질의 발현 수준이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- γ 단백질의 발현 수준이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- β 단백질의 발현 수준이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- α 단백질의 발현 수준이다.

[1007] 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- δ 의 높은 발현 수준, 증가된 DNA 증폭 및/또는 유전자 돌연변이의 검출이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- γ 의 높은 발현 수준, 증가된 DNA 증폭 및/또는 유전자 돌연변이의 검출이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- β 의 높은 발현 수준, 증가된 DNA 증폭 및/또는 유전자 돌연변이의 검출이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 PI3K- α 의 높은 발현 수준, 증가된 DNA 증폭 및/또는 유전자 돌연변이의 검출이다.

[1008] 특정 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 특정 세포 유형에서의 PI3K 동형단백질의 발현의 정상적인 수준의 검출이다. 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 정상 면역 세포에서의 PI3K- γ 및/또는 PI3K- δ 의 발현의 정상적 수준의 검출이다.

[1009] 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 생식계열 SNP이고, 이는 암 또는 혈액학적 악성종양에 대한 감수성과 이미 관련되었다.

[1010] 하나의 실험실에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 바이오마커는 생식계열 SNP이고, 이는 약물 대사작용 또는 수송 경로에 이미 관련되었다(예를 들어, CYP3A 계열 및/또는 본원에 제공된 화합물의 대사작용에 연관된 다른 약물 대사 효소).

[1011] 구체적인 실험실에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- β , PI3K- α 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 수준과 비교하는 단계[여기서, 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 수준과 비교하여 변경된다면(예를 들어, 높거나 낮다면) 개체는 치료에 반응성인 경향이 있음]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 반응성인 경향이 있는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실험실에서, 방법은 더 높은 경향을 갖는 환자에게 치료 화합물을 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1012] 몇몇 실험실에서, 개체가 PI3K 저해제(예를 들어, 화합물 292)를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법에 치료학적으로 반응하는 경향을 예측하기 위한 방법이 본원에 제공되고, 이러한 방법은 (a) PI3K 저해제를 투여하는 단계; (b) 바이오마커의 발현 수준을 상기 PI3K 저해제의 투여 후 8일째 상기 개체의 생물학적 암 샘플에서 측정하는 단계; (c) 상기 바이오마커의 수준을 상기 바이오마커의 예정된 수준에 비교하여 상기 암 샘플에서 결정하는 단계; (d) 상기 개체가 상기 PI3K 저해제의 투여 이후 상기 바이오마커의 감소된 수준을 갖는다면, 암을 치료하는 상기 방법에 치료학적으로 반응하는 경향이 증가된 것으로 상기 개체를 분류하는 단계; 및 (e) 반응하는 경향이 증가된 것으로 분류된 상기 환자에게 PI3K 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 치료 후 CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α , IL-12p40, MMP-9, CCL17, CCL22 및 CCL1중 하나 이상에서의 감소에 대한 검출은 CLL을 갖는 개체에서 치료에 반응하는 증가된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 예를 들면, 치료 후 CXCL13, MMP-9, TNF α , CCL22, CCL1, CCL17 및 MMP-12중 하나 이상에서의 감소에 대한 검출은 iNHL을 갖는 개체에서 치료에 반응하는 증가된 경향을 갖는 것으로 분류될 수 있다. 하나의 실험실에서, PI3K 저해제는 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다.

[1013] 구체적인 실험실에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; (b) 바이오마커의 수준을 대조

샘플에서 결정하는 단계; 및 (c) 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하여 변경된다면(예를 들어, 높거나 낮다면) 개체는 치료에 반응성인 경향이 있음]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양에 반응성인 경향이 있는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1014]

구체적인 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 수득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; 및 (c) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 수준과 비교하여 변경된다면(예를 들어, 높거나 낮다면) 개체는 치료에 반응성인 경향이 있음]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양에 반응성인 경향이 있는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1015]

구체적인 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 수득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; (c) 바이오마커의 수준을 대조 샘플에서 결정하는 단계; 및 (d) 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하여 변경된다면(예를 들어, 높거나 낮다면) 개체는 치료에 반응성인 경향이 있음]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양에 반응성인 경향이 있는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1016]

구체적인 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준 및 바이오마커의 기준 수준 사이의 차이(예를 들어, 높거나 낮음)는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1017]

구체적인 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; (b) 바이오마커의 수준을 대조 샘플에서 결정하는 단계; 및 (c) 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준 및 대조 샘플중의 바이오마커의 수준 사이의 차이(예를 들어, 높거나 낮음)는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1018]

구체적인 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 수득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; 및 (c) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준 및 바이오마커의 기준 수준 사이의 차이(예를 들어, 높거나 낮음)는 치료

에 대한 개체의 반응성과 상관됨]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1019]

구체적인 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; (c) 바이오마커의 수준을 대조 샘플에서 결정하는 단계; 및 (d) 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계[여기서, 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준 및 대조 샘플중의 바이오마커의 수준 사이의 차이(예를 들어, 높거나 낮음)는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨]를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1020]

구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; (c) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 개체의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 개체의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 변경(예를 들어 높거나 낮음)된다면 개체는 치료에 반응성임)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 치료된 개체에서 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1021]

구체적인 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계[여기서 바이오마커는 본원에 기재됨(예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커)]; 및 (c) 바이오마커의 수준을 개체로부터의 대조 샘플중의 바이오마커 수준과 비교하는 단계(여기서 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교된 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준의 변화(예를 들어, 높거나 낮음)는 치료에 따른 개체의 순응성을 지시함)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1022]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 있어서, 일정 기간의 시간에 따른 본원에 제공된 바이오마커의 수준의 변화는 표적화된 효과, 예컨대, 제한되지 않지만, 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 대해 반응성인 개체의 경향, 치료에 대한 개체의 반응성, 치료 효능 및 치료에 따른 개체의 순응성을 지시한다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준의 변화는 바이오마커의 수준의 감소이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준의 변화는 바이오마커의 혈청 농도의 감소이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준의 변화는 사이토킨/케모킨 바이오마커의 혈청 농도의 감소이다. 하나의 실시태양에서, 사이토킨/케모킨 바이오마커는 CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, TNF- α 또는 이의 조합물이다. 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 수준의 변화는 매트릭스 메탈로프로테이나제의 혈청 농도의 감소이다. 하나의 실시태양에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제는 MMP-9이다.

[1023]

하나의 실시태양에서, 시간의 기간은 출발 시점(예를 들어, 본원에 제공된 화합물을 개체에 투여한 시점) 이후 180일, 90일, 50일, 40일, 35일, 30일, 28일, 24일, 20일, 16일, 14일, 12일, 8일, 4일, 3일, 2일, 1일, 18시간, 12시간, 6시간, 3시간 또는 1시간이다. 하나의 실시태양에서, 시간의 기간은 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)을 개체에 투여한 후 28일이다. 또다른 실시태양에서, 시간의 기간은 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)을 개체에 투여한 후 14일이다. 또다른 실시태양에서, 시간의 기간은 본원에 제공된

화합물(예를 들어, 화합물 292)을 개체에 투여한 후 8일이다.

[1024]

하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 있어서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)을 개체에 투여한 후 28일에 따른 CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, TNF- α , MMP-9 또는 이의 조합물의 혈청 농도의 감소는 표적화된 효과, 예컨대, 제한되지 않지만, 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 따른 반응성인 개체의 경향, 치료에 대한 개체의 반응성, 치료 효능 및 치료에 따른 개체의 순응성을 지시한다. 또다른 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 있어서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 292)을 개체에 투여한 후 8일에 따른 CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, TNF- α , MMP-9 또는 이의 조합물의 혈청 농도의 감소는 표적화된 효과, 예컨대, 제한되지 않지만, 암 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 악성종양의 치료에 대해 반응성인 개체의 경향, 치료에 대한 개체의 반응성, 치료 효능 및 치료에 따른 개체의 순응성을 지시한다.

[1025]

하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 백혈병 또는 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 B-세포 악성종양, 예컨대 제한되지 않지만, 전구체 B 세포 신생물(예를 들어, 전구체 B-림프아구성 백혈병/림프종 및 전구체 B-세포 급성 림프아구성 백혈병), 및 성숙(말초) B-세포 신생물(예를 들어, B-세포 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종(SLL/CLL), B-세포 전구림프구성 백혈병, 혈장림프구성 림프종(LPL), 비장 변연부 B-세포 림프종(윙모 림프구 존재/부재), 모발 세포 백혈병, 혈장 세포 골수종/형질세포종, MALT 유형(MALT)의 결절 바깥쪽 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종(단핵구성 B-세포 존재/부재)(MZL), 소포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 확산 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 또는 버킷 림프종/버킷 세포 백혈병(BL))이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 T-세포/NK-세포 신생물, 예컨대 제한되지 않지만, 전구체 T-세포 신생물(예를 들어, 전구체 T-림프아구성 림프종/백혈병 및 전구체 T-세포 급성 림프아구성 백혈병), 및 성숙(말초) T-세포 신생물(예를 들어, T-세포 전구림프구성 백혈병, T-세포 대 과립 림프구성 백혈병, NK-세포 림프종/백혈병(NKL), 성인 T-세포 림프종/백혈병(HTLV-1 양성), 결절 바깥쪽 NK/T-세포 림프종 비측 유형, 장질환-유형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 균상식 육종/시자리 증후군, 미분화 대-세포 림프종 T/눌(nu11) 세포 1차 피부 유형, 달리 특징화되지 않은 말초 T-세포 림프종(PTL), 혈관면역아구성 T-세포 림프종 또는 미분화 대-세포 림프종 T/눌 세포 1차 전신 유형))이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 비-호지킨 림프종(NHL)이고, 예컨대 제한되지 않지만, B-세포 NHL(예를 들어, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종(CLL/SLL), 확산 거대 B-세포 림프종, 소포성 림프종, 면역아구성 대 세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종 또는 맨틀 세포 림프종) 및 T-세포 NHL(예를 들어, 균상식 육종, 미분화 대 세포 림프종 또는 전구체 T-림프아구성 림프종)이 포함된다. 또한, NHL은 공격성(급속-성장) 및 무통성(느린-성장)(iNHL) 유형으로 나눌 수 있다.

[1026]

하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 iNHL, MCL 또는 FL이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 T-세포 림프종이다. 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 CLL 또는 SLL이다.

[1027]

하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 CLL 또는 SLL이고, 바이오마커는 CCL1, IL-10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α , IL-12(p40), CXCL10, MMP-9 또는 이의 조합물이다. 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 CLL 또는 SLL이고, 바이오마커는 CCL1, IL-10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α , IL-12(p40), CXCL10, MMP-9 또는 이의 조합물이고, 추가로 CLL을 위한 다른 공지된 바이오마커, 예컨대 pAKT 및 Ki-67과 조합된다.

[1028]

구체적인 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, IL-10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α , IL-12(p40), CXCL10, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하여 감소된다면 개체는 치료에 반응성인 경향을 가짐)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 CLL 또는 SLL의 치료에 반응성인 경향을 갖는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1029]

구체적인 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, IL-10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α , IL-12(p40), CXCL10, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준과 바이오마커의

기준 또는 대조 수준 사이의 차이는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨)를 포함하는, 치료 화합물에 의한 CLL 또는 SLL의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1030] 구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, IL-10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α , IL-12(p40), CXCL10, MMP-9 또는 이의 조합물임); (c) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 개체의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 개체의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 개체는 치료에 반응성임)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 치료된 개체에서 CLL 또는 SLL의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1031] 구체적 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, IL-10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α , IL-12(p40), CXCL10, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (c) 바이오마커의 수준을 개체로부터의 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계(여기서 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교된 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준의 감소는 치료에 따른 개체의 순응성을 지시함)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 CLL 또는 SLL의 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1032] 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 림프종이고, 바이오마커는 CXCL13, CCL17, MMP-9 또는 이의 조합물이다.

[1033] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CXCL13, CCL17, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하여 감소된다면 개체는 치료에 반응성인 경향을 가짐)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 림프종의 치료에 반응성인 경향을 갖는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1034] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CXCL13, CCL17, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준과 바이오마커의 기준 또는 대조 수준 사이의 차이는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨)를 포함하는, 치료 화합물에 의한 림프종의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1035] 구체적 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CXCL13, CCL17, MMP-9 또는 이의 조합물임); (c) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 개체의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 개체의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 개체는 치료에 반응성임)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 치료된 개체에서 림프종의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된

투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [1036] 구체적 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CXCL13, CCL17, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (c) 바이오마커의 수준을 개체로부터의 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계(여기서 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교된 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준의 감소는 치료에 따른 개체의 순응성을 지시함)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 림프종의 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1037] 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 iNHL이고, 바이오마커는 CCL1, CCL17, CCL22, CXCL13, IL-12(p40), MMP-12, MMP-9, TNF α , IL-16 또는 이의 조합물이다.
- [1038] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, CCL17, CCL22, CXCL13, IL-12(p40), MMP-12, MMP-9, TNF α , IL-16 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하여 감소된다면 개체는 치료에 반응성인 경향을 가짐)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 iNHL의 치료에 반응성인 경향을 갖는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1039] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, CCL17, CCL22, CXCL13, IL-12(p40), MMP-12, MMP-9, TNF α , IL-16 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준과 바이오마커의 기준 또는 대조 수준 사이의 차이는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨)를 포함하는, 치료 화합물에 의한 iNHL의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1040] 구체적 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, CCL17, CCL22, CXCL13, IL-12(p40), MMP-12, MMP-9, TNF α , IL-16 또는 이의 조합물임); (c) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 개체의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 개체의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 개체는 치료에 반응성임)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 치료된 개체에서 iNHL의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1041] 구체적 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL1, CCL17, CCL22, CXCL13, IL-12(p40), MMP-12, MMP-9, TNF α , IL-16 또는 이의 조합물임); 및 (c) 바이오마커의 수준을 개체로부터의 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계(여기서 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교된 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준의 감소는 치료에 따른 개체의 순응성을 지시함)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 iNHL의 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1042] 하나의 실시태양에서, 암 또는 질환은 MCL이고, 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9 또는 이의 조합물이다.

- [1043] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하여 감소된다면 개체는 치료에 반응성인 경향을 가짐)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 MCL의 치료에 반응성인 경향을 갖는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1044] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준과 바이오마커의 기준 또는 대조 수준 사이의 차이는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨)를 포함하는, 치료 화합물에 의한 MCL의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1045] 구체적 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9 또는 이의 조합물임); (c) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 개체의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 개체의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 개체는 치료에 반응성인 경향을 가짐)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 치료된 개체에서 MCL의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1046] 구체적 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9 또는 이의 조합물임); 및 (c) 바이오마커의 수준을 개체로부터의 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계(여기서 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교된 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준의 감소는 치료에 따른 개체의 순응성을 지시함)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 MCL의 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1047] 또다른 실시태양에서, 암 또는 질환은 T-세포 림프종(예를 들어, CTCL)이고, 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9, GM-CSF, IL-12(p40), TNF α , TGF α , ERK(세포의 신호 조절된 키나아제), PRAS40, pS6 또는 이의 조합물이다.
- [1048] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9, GM-CSF, IL-12(p40), TNF α , TGF α , ERK, PRAS40, pS6 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준이 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하여 감소된다면 개체는 치료에 반응성인 경향을 가짐)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 T-세포 림프종의 치료에 반응성인 경향을 갖는 개체를 식별하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1049] 구체적 실시태양에서, (a) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 개체로부터의 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9, GM-CSF, IL-12(p40), TNF α , TGF α , ERK, PRAS40, pS6 또는 이의 조합물임); 및 (b) 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준을 바이오마커의 기준 또는 대조 수준과 비교하는 단계(여기서 개체로부터의 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준과 바이오

마커의 기준 또는 대조 수준 사이의 차이는 치료에 대한 개체의 반응성과 상관됨)를 포함하는, 치료 화합물에 의한 T-세포 림프종의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1050]

구체적인 실시태양에서, (a) 제1 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 제1 생물학적 샘플에서 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9, GM-CSF, IL-12(p40), TNF α , TGF α , ERK, PRAS40, pS6 또는 이의 조합물임); (c) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계; (d) 이후 제2 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (e) 제2 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 (f) 제1 및 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준을 비교하는 단계(여기서 개체의 제2 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준이 개체의 제1 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준에 비해 감소된다면 개체는 치료에 반응성임)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의해 치료된 개체에서 T-세포 림프종의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 치료 화합물은 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 더 높은 반응성인 경향이 있는 환자에게 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1051]

구체적인 실시태양에서, (a) 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계; (b) 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정하는 단계(여기서 바이오마커는 CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9, GM-CSF, IL-12(p40), TNF α , TGF α , ERK, PRAS40, pS6 또는 이의 조합물임); 및 (c) 바이오마커의 수준을 개체로부터의 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계(여기서 대조 샘플중의 바이오마커의 수준과 비교된 생물학적 샘플중의 바이오마커의 수준의 감소는 치료에 따른 개체의 순응성을 지시함)를 포함하는, 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 T-세포 림프종의 치료에 따른 개체의 순응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 방법은 치료 화합물을 환자의 순응성을 기반으로 미리 결정된 투여량으로 미리 결정된 기간 동안 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1052]

본원에 제공된 방법에 사용된 미리 결정된 투여량 및 미리 결정된 기간은 각각 독립적으로 본원 또는 다른 곳에 제공된 임의의 치료 투여량 및 치료 기간일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 1일 당 약 0.005 내지 약 500 mg, 1일 당 약 0.01 내지 약 250 mg, 1일 당 약 0.01 내지 약 100 mg, 1일 당 약 0.1 내지 약 100 mg, 1일 당 약 0.5 내지 약 100 mg, 1일 당 약 1 내지 약 100 mg, 1일 당 약 0.01 내지 약 50 mg, 1일 당 약 0.1 내지 약 50 mg, 1일 당 약 0.5 내지 약 50 mg, 1일 당 약 1 내지 약 50 mg, 1일 당 약 2 내지 약 25 mg 또는 1일 당 약 5 내지 약 10 mg이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 1일 당 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100 또는 약 150 mg이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 1일 당 약 0.5 mg 내지 약 100 mg 또는 1일 당 약 0.5 mg 내지 약 50 mg 범위이고, 바람직하게 1일 1회 단일 투여량 또는 1일에 걸친 분할 투여량으로 주어진다. 몇몇 실시태양에서, 투여량은 1일 당 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 1일 당 약 0.5 내지 약 25 mg이다. 구체적인 1일 당 투여량은 1일 당 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 75, 100 또는 150 mg을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 1일 당 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50 또는 100 mg이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 1일 당 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5 mg이다. 투여량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 또는 100 mg/일로 증가될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 투여량은 독립적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/일, 0.01 내지 약 8 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/일 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/일이다.

[1053]

몇몇 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 기간은 독립적으로 약 6일 초과, 약 10일, 약 14일, 약 28일, 약 2개월, 약 6개월 또는 약 1년이다. 몇몇 경우에서, 미리 결정된 기간은 필요한 만큼 길 수 있다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 기간은 독립적으로 약 1일 초과, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 14일, 약 21일 또는 약 28일이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 기간은 독립적으로 약 28

일 미만, 약 21일, 약 14일, 약 7일, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일 또는 약 1일이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 미리 결정된 기간은 독립적으로 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 14, 약 21 또는 약 28일이다.

[1054] 하나의 실시태양에서, 일정 기간의 시간에 따른 바이오마커 수준의 변화는 그 기간의 개시 및 그 기간의 종결시의 바이오마커의 수준을 비교함으로써 결정된다. 하나의 실시태양에서, 일정 기간에 따른 바이오마커 수준의 변화는 그 기간 내의 다수의 시점에서(포함적) 바이오마커의 수준을 비교함으로써 결정된다. 또다른 실시태양에서, 일정 기간에 따른 바이오마커 수준의 변화는 그 기간 내의 바이오마커 수준의 하나 이상의 변화를 포함한다. 또다른 실시태양에서, 일정 기간에 따른 바이오마커 수준의 변화는 참고 표준 수준에 바이오마커의 수준을 비교함으로써 결정된다.

[1055] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은, 일정 기간에 따른 바이오마커 수준의 변화에 기초하여 치료(예를 들어, 화합물 292 치료)의 투여량을 조정하는 단계를 추가로 포함한다.

[1056] 하나의 실시태양에서, 바이오마커를 폴리뉴클레오티드와 하이브리드화함으로써 샘플중의 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 탐침자가 본원에 제공되고, 여기서 바이오마커는 본원에 기재되어 있다[예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커]. 특정 실시태양에서, 바이오마커의 수준은 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 치료를 위한 개체를 선택하거나; 치료에 대한 개체의 반응성을 예측 또는 모니터링하거나; 또는 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하기 위해 사용된다. 특정 실시태양에서, 탐침자는 바이오마커의 폴리뉴클레오티드의 이어맞춤 접합(splice junction)에 의해 하이브리드화되는 것이다. 구체적인 실시태양에서, 탐침자는 PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)을 검출하거나 정량화하는데 특이적이다.

[1057] 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 mRNA와 하이브리드화함으로써 샘플중의 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 탐침자가 본원에 제공되고, 여기서 바이오마커는 본원에 기재되어 있다[예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커]. 특정 실시태양에서, 바이오마커의 수준은 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 치료를 위한 개체를 선택하거나; 치료에 대한 개체의 반응성을 예측 또는 모니터링하거나; 또는 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하기 위해 사용된다. 특정 실시태양에서, 탐침자는 바이오마커의 mRNA의 이어맞춤 접합에 의해 하이브리드화되는 것이다. 구체적인 실시태양에서, 탐침자는 PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)을 검출하거나 정량화하는데 특이적이다.

[1058] 하나의 실시태양에서, 샘플중의 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 항체가 본원에 제공되고, 여기서 바이오마커는 본원에 기재되어 있다[예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커]. 특정 실시태양에서, 바이오마커의 수준은 치료 화합물(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)에 의한 치료를 위한 개체를 선택하거나; 치료에 대한 개체의 반응성을 예측 또는 모니터링하거나; 또는 치료에 따른 개체의 순응성을 모니터링하기 위해 사용된다. 특정 실시태양에서, 항체는 바이오마커[예를 들어, PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)에 대한 바이오마커]의 이어맞춤 접합부에 결합하는 것이다. 구체적인 실시태양에서, 항체는 PI3K의 동형단백질(예를 들어, PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- α , PI3K- β 또는 이의 조합물)을 검출하거나 정량화하는데 특이적이다.

[1059] 하나의 실시태양에서, 바이오마커의 mRNA의 수준은 당분야에 공지된 방법에 의해 검출되거나 정량화될 수 있다. 예시적인 검출 또는 정량화 방법으로는, 제한되지 않지만, 노던 블롯, 리보뉴클레아제 보호 검정 및 PCR-기초된 방법이 포함된다. 바이오마커가 mRNA 분자인 경우, mRNA 서열 또는 이의 단편은 적어도 부분적으로 상보성인 탐침자를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이어서 탐침자는, 당분야에 공지된 방법, 예컨대, 제한되지 않지만 PCR-기초된 방법, 노던 블롯 또는 덤스틱(dipstick) 검정을 사용하여 샘플에서 mRNA 서열을 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[1060] 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 노던 블롯, 리보뉴클레아제 보호 검정 및 PCR-기초된 방법이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 노던 블롯이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 리보뉴클레아제 보호 검정이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 PCR-기초된 방법이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 qRT-PCR이다.

[1061] 하나의 실시태양에서, 임의의 적합한 검정 플랫폼(platform)은 샘플중의 mRNA의 존재를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 검정은 덤스틱, 막, 칩, 원반, 테스트 조각, 필터, 미소구체, 슬라이드, 멀티웰 플레이트

(multiwell plate) 또는 광섬유의 형태일 수 있다. 검정 시스템은 mRNA에 상응하는 핵산이 위해 부착된 고체 지지체를 가질 수 있다. 고체 지지체는, 예를 들면, 플라스틱, 실리콘, 금속, 수지, 유리, 막, 입자, 침전물, 겔, 중합체, 시이크, 구체(sphere), 다당류, 모세관, 필름, 플레이트 또는 슬라이드를 포함할 수 있다. 검정 성분이 제조되고 mRNA를 검출하기 위한 키트로서 함께 포장될 수 있다.

- [1062] mRNA는, 요망될 경우, 표지화되어, 표지화된 mRNA의 집단을 만들 수 있다. 일반적으로, 샘플은 당분야에 공지된 방법을 사용하여 표지화될 수 있다.[예를 들어, RNA 리가제(ligase) 또는 말단 전달효소를 사용하여, 또는 RNA 주쇄를 표지화함으로써]. 예를 들어, 문헌[Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3rd ed., Wiley & Sons 1995 and Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Third Edition, 2001 Cold Spring Harbor, N.Y.]을 참조한다. 특정 실시태양에서, 샘플은 형광 표지로 표지화된다. 예시적인 형광 염료로는, 제한되지 않지만, 잔텐 염료, 플루오레세인(fluorescein) 염료, 로다민 염료, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 6-카복시플루오레세인(FAM), 6-카복시-2',4',7',4,7-헥사클로로플루오레세인(HEX), 6-카복시-4',5'-다이클로로-2',7'-다이메톡시플루오레세인(JOE 또는 J), N,N,N',N'-테트라메틸-6-카복시로다민(TAMRA 또는 T), 6-카복시-X-로다민(ROX 또는 R), 5-카복시로다민 6G(R6G5 또는 G5), 6-카복시로다민 6G(R6G6 또는 G6), 로다민 110, 시아닌 염료(예를 들어, Cy3, Cy5 및 Cy7 염료), 알렉사(Alexa) 염료(예를 들어, 알렉사-플루오르-555), 쿠마린, 다이에틸아미노쿠마린, 움벨리페론(umbelliferone); 벤즈이미드 염료[예를 들어, 퀵스트(Hoechst) 33258], 페난트라이딘 염료[예를 들어, 텍사스 레드(Texas red)], 에티듐 염료, 아크리딘 염료, 카바졸 염료, 페녹사진 염료, 포르피린 염료, 폴리메틴 염료, BODIPY 염료, 퀴놀린 염료, 피렌, 플루오레신 클로로트라이아진일, R110, 예오신, JOE, R6G, 테트라메틸로다민, 리스사민(lissamine), ROX 및 나프토플루오레신 이 포함된다.
- [1063] 특정 실시태양에서, 핵산 탐침자는 고체 지지체 상에 특정한 다를 수 있는 위치에 존재할 수 있고; 각각은 바이오마커의 mRNA의 적어도 일부에 상응한다.
- [1064] 특정 실시태양에서, mRNA 검정은 1) 하나 이상의 바이오마커에 대한 표면-결합된 탐침자를 수득하는 단계; 2) 특정 결합을 제공하기에 충분한 조건하에 표면-결합된 탐침자에 mRNA의 집단을 하이브리드화시키는 단계; 3) 하이브리드화 단계에서 결합되지 않은 핵산을 제거하는 단계; 및 4) 하이브리드화된 mRNA를 검출하는 단계를 포함한다.
- [1065] 하이브리드화는 적합한 하이브리드화 조건하에 실행될 수 있고, 이러한 조건은 원할 경우 엄격한 기준내에서 변형될 수 있다. 전형적인 조건은 상보적인 결합 구성원 사이, 즉 표면-결합된 탐침자 및 샘플중 상보적 mRNA 사이의 고체 표면 상에 탐침자/표적 복합체를 생성하기에 충분하다.
- [1066] 특정 실시태양에서, 엄격한 하이브리드화 조건이 사용된다. 표준 하이브리드화 기법(예를 들어, 샘플중의 표적 mRNA의 탐침자로의 특이적 결합을 제공하기에 충분한 조건하에)이문헌[Kallioniemi et al., Science 258:818-821 (1992)] 및 WO 93/18186(이의 개시내용은 그의 전체가 본원에 참고로 인용됨)에 개시되어 있다. 일반적 기법에 대한 몇몇 지침이 사용가능하고, 예를 들어, 문헌[Tijssen, Hybridization with Nucleic Acid Probes, Parts I and II (Elsevier, Amsterdam 1993)]이다. 제자리 하이브리드화에 적합한 기법에 대한 설명을 위해, 문헌[Gall et al. Meth. Enzymol., 21:470-480 (1981)]; 및 [Angerer et al. in Genetic Engineering: Principles and Methods (Setlow and Hollaender, Eds.) Vol. 7, pages 43-65 (Plenum Press, New York 1985)]을 참조한다. 적절한 조건, 예컨대 온도, 염 농도, 폴리뉴클레오티드 농도, 하이브리드화 시간 및 세척 조건의 엄격성의 선택은, 샘플 공급원, 포획제의 실체, 예측된 상보성 정도 등을 비롯한 실험 고안에 좌우된다.
- [1067] mRNA 하이브리드화 절차 이후, 표면 결합된 폴리뉴클레오티드는 결합되지 않은 핵산을 제거하기 위해 세척된다. 세척은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 수행될 수 있다. 특정 실시태양에서, 세척 조건은 엄격하다. 이어서 표적 mRNA의 탐침자로의 하이브리드화는 표준 기법을 사용하여 검출된다.
- [1068] 특정 실시태양에서, 바이오마커의 mRNA 수준은 PCR-기초된 방법을 사용하여 결정된다. PCR 검정의 예는 미국 특허 제6,927,024호(이의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용됨)에서 찾아볼 수 있다. RT-PCR 방법의 예는 미국 특허 제7,122,799호(이의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용됨)에서 찾아볼 수 있다. 형광 제자리 PCR 방법의 예는 미국 특허 제7,186,507호(이의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용됨)에서 찾아볼 수 있다.
- [1069] 특정 실시태양에서, 실시간 역전사-PCR(qRT-PCR)은 mRNA의 검출 및 정량화 둘다를 위해 사용된다(문헌[Bustin et al., Clin. Sci., 2005, 109, 365-379]). qRT-PCR에 의해 수득된 정량적 결과는 정성적 데이터에 비해 일

반적으로 더 정보가 많다. qRT-PCR-기초된 방법의 예는 미국 특허 제7,101,663호(이의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용됨)에서 찾아볼 수 있다.

- [1070] 규칙적인 역 전사효소-PCR 및 아가로스 겔에 의한 분석과 대조적으로, 실시간 PCR은 정량적 결과를 제공한다. 실시간 PCR의 부가적인 이점은 상대적인 용이성 및 사용의 편의성이다. 실시간 PCR을 위한 기기, 예컨대 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems) 7500이 상업적으로 입수가능하다. 또한, 실시간 PCR을 위한 시약, 예컨대 타크만 서열 검출 케미스트리(TaqMan Sequence Detection chemistry)가 상업적으로 입수가능하다.
- [1071] 특별한 앰플리콘(amplicon) 추적과 연관된 형광 신호가 역치를 지나는 주기 수(CT로서 지칭됨)를 결정하기 위해, 데이터는, 예를 들면, 7500 실시간 PCR 시스템 서열 검출 소프트웨어 v1.3을 사용하여, 비교용 CT 상대 정량화 계산 방법에 의해 분석될 수 있다. 이러한 방법을 사용하여, 출력은 발현 수준에서 변화 배수로서 표시된다. 몇몇 실시태양에서, 역치 수준은 소프트웨어에 의해 자동적으로 결정되도록 선택될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 역치 수준은 기선 위로 설정되지만, 증폭 곡선의 지수 성장 영역내에 존재하도록 충분히 낮다.
- [1072] 본원에 제공된 단백질 바이오마커의 수준은 당분야에 공지된 임의의 방법에 의해 검출되거나 정량화될 수 있다. 특정 실시태양에서, 항체-기초한 방법이 사용된다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 면역블로팅(웨스턴 블롯), 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA), 면역조직화학법, 유세포분석, 세포계산 비이드 검정(cytometric bead array) 또는 질량 분광분석이다.
- [1073] 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 면역블로팅(웨스턴 블롯)이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA)이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 직접적 ELISA이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 간접적 ELISA이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 샌드위치형 ELISA이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 면역조직화학법이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 유세포분석이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 세포계산 비이드 검정이다. 특정 실시태양에서, 검출 또는 정량화 방법은 질량 분광분석이다.
- [1074] 특별한 이론에 제한되지 않고, 약 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 초과와 기선 절대 림프구 수(ALC)를 갖는 환자는 약 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 미만을 갖는 환자에 비해 시간에 대한 후-기선 ALC에서 일정 경향을 보여주었다. 예를 들면, 이러한 경향은 더 높은 기선 ALC를 갖는 환자가 화합물 292의 25 mg BID 투여 이후 CLL에서 임상적 활성의 신속한 개시를 나타내었고, 이에 따라 치료에 더욱 쉽게 반응성임을 보여주었다.
- [1075] 따라서, 또다른 실시태양에서, (1) 혈액 샘플을 환자로부터 수득하는 단계; 및 (2) 치료 화합물의 투여 전에 샘플 중의 절대 림프구 수(ALC)를 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 ALC가 약 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 초과인 경우 환자가 반응성인 경향을 갖는, 치료 화합물에 의한 암의 치료에 대한 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 암은 CLL 또는 SLL이다. 또다른 실시태양에서, 화합물은 화합물 292이다. 또한, 다른 실시태양에서, 상기 기재된 방법에 기초하여 결정될 경우 쉬운 반응자로서 식별된 환자에게 본원에 제공된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1076] 특별한 이론에 제한되지 않고, CD40L, IL-2 및 IL-10으로 이루어진 사이토킨 콕테일(cocktail)이 미세환경적 증식 신호를 모방하고 PI3K 신호발생 및 증식을 CLL 세포에서 유도할 수 있음이 밝혀졌다. 따라서, 이러한 콕테일은 암 행태를 연구하고 항암 화합물에 대해 선별함에 있어서 귀중한 시험관내 도구를 제공할 수 있다.
- [1077] 몇몇 실시태양에서, 암 세포를 CD40L, IL-2 및 IL-10으로 이루어진 사이토킨 콕테일과 접촉시키는 단계를 포함하는, 시험관내에서 암 세포에서 PI3K 신호발생을 유도하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시태양에서, 암 세포를 CD40L, IL-2 및 IL-10으로 이루어진 사이토킨 콕테일과 접촉시키는 단계를 포함하는, 시험관내에서 암 세포의 증식을 유도하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1078] 몇몇 실시태양에서, (a) 암 세포를 CD40L, IL-2 및 IL-10으로 이루어진 사이토킨 콕테일과 접촉시키는 단계; (b) PI3K 신호발생 및/또는 세포 증식의 정도를 결정하는 단계; (c) 사이토킨 콕테일 치료된 암 세포를 시험 화합물과 접촉시키는 단계; 및 (d) PI3K 신호발생 및/또는 세포 증식을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 단계 (b)에서 결정된 PI3K 신호발생 및/또는 세포 증식과 비교할 경우 단계 (d)에서 결정된 PI3K 신호발생 및/또는 세포 증식의 감소가 시험 화합물의 항암 활성을 지시하는, 시험 화합물의 항암 활성을 결정하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1079] **키트**

- [1080] 또한, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체]에 의한 효과적인 암 또는 혈액학적 악성종양 치료의 경향을 예측하거나, 이러한 치료의 효능을 모니터링하는데 유용한 키트가 본원에 제공된다.
- [1081] 하나의 실시태양에서, 키트는 생물학적 샘플에서 하나 이상의 바이오마커의 단백질 발현을 검출하기 위한 수단 및 고체 지지체를 포함한다. 이러한 키트는, 예를 들면, 덤스틱, 막, 칩, 원반, 테스트 조각, 필터, 미소구체, 슬라이드, 멀티웰 플레이트 또는 광섬유를 사용할 수 있다. 키트의 고체 지지체는, 예를 들면, 플라스틱, 실리콘, 금속, 수지, 유리, 막, 입자, 침전물, 겔, 중합체, 시이트, 구체, 다당류, 모세관, 필름, 플레이트 또는 슬라이드일 수 있다. 생물학적 샘플은, 예를 들면, 세포 배양액, 세포주, 조직, 구강 조직, 위장관 조직, 기관, 세포 기관, 생물학적 유체, 혈액 샘플, 뇨 샘플 또는 피부 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은, 예를 들면, 림프절 생검, 골수 생검 또는 말초 혈액 종양 세포의 샘플일 수 있다.
- [1082] 하나의 실시태양에서, 키트는 고체 지지체, 이러한 지지체와 접촉하는 하나 이상의 핵산(여기서 핵산은 바이오마커의 mRNA의 적어도 20개, 50개, 100개, 200개, 350개, 또는 그 이상의 염기에 상보성임), 및 생물학적 샘플 중의 mRNA의 발현을 검출하기 위한 수단을 포함한다.
- [1083] 특정 실시태양에서, 본원에 제공된 키트는 바이오마커의 발현을 정량적 실시간 PCR (QRT-PCR), 마이크로어레이, 유세포분석 또는 면역형광에 의해 검출하기 위한 수단을 사용한다. 다른 실시태양에서, 바이오마커의 발현은 ELISA-기초된 방법 또는 당분야에 공지된 다른 유사한 방법에 의해 측정된다.
- [1084] 특정 실시태양에서, 하나 이상의 바이오마커의 mRNA 수준을 검출하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시태양에서, 키트는 하나 이상의 바이오마커의 mRNA에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 탐침자를 포함한다. 특정 실시태양에서, 키트는 추가로 세척 용액을 포함한다. 특정 실시태양에서, 키트는 하이브리드화 검정을 수행하기 위한 시약, mRNA 단리 또는 정제 수단, 검정 수단, 뿐만 아니라 양성 및 음성 대조군을 추가로 포함한다. 특정 실시태양에서, 키트는 키트를 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 가정용 용도, 임상용 용도 또는 연구용 용도를 위해 조정될 수 있다.
- [1085] 특정 실시태양에서, 하나 이상의 바이오마커의 단백질 수준을 검출하기 위한 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시태양에서, 키트는 단백질 바이오마커를 인식하는 항체로 코팅된 덤스틱, 세척 용액, 검정을 수행하기 위한 시약, 단백질 단리 또는 정제 수단, 검출 수단, 뿐만 아니라 양성 및 음성 대조군을 포함한다. 특정 실시태양에서, 특정 실시태양에서, 키트는 키트를 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 가정용 용도, 임상용 용도 또는 연구용 용도를 위해 조정될 수 있다.
- [1086] 이러한 키트는, 예를 들면, 덤스틱, 막, 칩, 원반, 테스트 조각, 필터, 미소구체, 슬라이드, 멀티웰 플레이트 또는 광섬유를 사용할 수 있다. 키트의 고체 지지체는, 예를 들면, 플라스틱, 실리콘, 금속, 수지, 유리, 막, 입자, 침전물, 겔, 중합체, 시이트, 구체, 다당류, 모세관, 필름, 플레이트 또는 슬라이드일 수 있다. 생물학적 샘플은, 예를 들면, 세포 배양액, 세포주, 조직, 구강 조직, 위장관 조직, 기관, 세포 기관, 생물학적 유체, 혈액 샘플, 뇨 샘플 또는 피부 샘플일 수 있다.
- [1087] 또한, 투여 키트가 본원에 제공된다. 키트는 적합한 포장물중에 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체], 또는 이의 조성물, 및 기입된 자료를 포함한다. 기입된 자료는 임의의 하기 정보를 포함할 수 있다: 사용 설명, 임상적 연구에 관한 논의, 부작용 열거, 과학 문헌 참고, 포장 삽입 물질, 임상적 실험 결과 및/또는 이들의 요약 등. 기입된 자료는 조성물의 활성 및/또는 이점을 지시하거나 확립하고/하거나, 투여, 투여, 부작용, 약물 상호작용, 또는 의료인에게 유용한 다른 정보를 기재한다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예를 들면, 생체내 모델에 관여된 실험 동물을 사용한 연구 및/또는 인간의 임상적 실험에 기초한 연구의 결과에 기초할 수 있다. 키트는 또다른 치료법(예를 들어, 또다른 제제) 및/또는 예컨대 나머지 치료법(예를 들어, 나머지 제제)에 관한 정보를 제공하는 작용을 하는 상기 기재된 바와 같은 기입된 자료를 추가로 함유할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물[예를 들어, 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 292), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체] 및 제제는 키트내에 별도의 용기중에 별도의 조성물로서 제공된다. 몇몇 실시태양에서, 본원에 제공된 화합물 및 제제는 키트중의 하나의 용기내에 단일 조성물로서 제공된다. 적합한 포장 및 사용을 위한 부가적 물품(예를 들어, 액체 제제용 계량 컵, 공기로의 노출을 최소화시키는 호일 랩핑(foil wrapping) 등)은 당분야에 공지되어 있고, 키트에 포함

될 수 있다. 본원에 기재된 키트는 의료인, 예컨대 의사, 간호사, 약사, 처방 공무원 등에게 제공, 시판 및/또는 판촉될 수 있다. 또한, 키트는 몇몇 실시태양에서 소비자에게 직접 시판될 수 있다.

[1088] 실시예

[1089] 실시예 1: 선택된 PI3K 조절제에 대한 IC₅₀ 값

[1090] 선택된 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하고 표 3에 제공하였다. 이들 데이터는 이들 화합물이 PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ 저해제로서 작용할 수 있음을 입증한다.

[1091] [표 3]

선택된 화합물에 대한 시험관내 IC₅₀ 데이터

IC ₅₀ (nM)	+ (10 μM 이상)	++ (10 μM 미만)	+++ (1 μM 미만)	++++ (100 nM 미만)
PI3K δ	화합물 번호 197, 199, 241, 259, 261, 263, 280, 282, 283, 314, 315, 318, 321, 322	화합물 번호 1, 5, 22, 27, 38, 39, 40, 41, 46, 92, 117, 118, 120, 129, 132, 164, 165, 172, 188, 186, 193, 194, 195, 217, 242, 246, 281, 284, 305, 317, 325	화합물 번호 4, 14, 15, 17, 18, 21, 26, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 57, 69, 71, 85, 87, 94, 106, 107, 143, 175, 179, 181, 182, 183, 187, 189, 192, 225, 226, 228, 235, 236, 239, 248, 250, 258, 269, 274, 275, 285, 286, 297, 298, 299, 300, 307, 309, 313, 319,	화합물 번호 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 24, 25, 28, 30, 33, 37, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 123, 124, 125, 126, 128, 134, 135, 136, 137, 138, 139,

			141, 142, 1 44, 145, 146, 147, 148, 1 49, 150, 151. 152, 153, 1 54, 155, 156, 157, 158, 1 59, 160, 161, 162, 166, 1 67, 168, 169, 170, 171, 1 73, 174, 176, 177, 178, 1 80, 185, 188, 190, 191, 1 96, 198, 200, 201, 202, 2 03, 204, 205, 206, 207, 2 08, 209, 210, 211, 212, 2 13, 214, 215, 216, 218, 2 19, 220, 221, 222, 223, 2 24, 227, 229, 230, 231, 2 32, 233, 234, 237, 238, 2 40, 243, 244, 245, 247, 2 49, 251, 252, 253, 254, 2 55, 256, 257, 260, 262, 2 64, 265, 266, 267, 268, 2 70, 271, 272,
--	--	--	--

[1093]

				273, 276, 277, 278, 279, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 301, 302, 303, 306, 308, 310, 311, 312, 316, 320, 323, 324
PI3K γ	화합물 번호 1, 4, 5, 18, 38, 43, 60, 69, 169, 172, 192, 193, 194, 199, 227, 228, 233, 259, 263, 280, 281, 282, 283, 314, 315, 317, 318, 321, 322, 325	화합물 번호 17, 34, 35, 37, 38, 40, 42, 57, 61, 65, 91, 92, 94, 105, 107, 164, 170, 175, 179, 181, 183, 184, 186, 187, 189, 195, 197, 199, 221, 224, 232, 239, 241, 242, 246, 248, 258, 261, 274, 284, 285, 294, 299, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 319	화합물 번호 2, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 20, 22, 27, 28, 39, 41, 46, 47, 49, 51, 55, 58, 66, 70, 71, 73, 76, 78, 80, 93, 98, 99, 100, 103, 104, 106, 108, 109, 161, 162, 163, 165, 166, 180, 188, 202, 206, 209, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 229, 234, 236, 238, 250, 267, 268, 269, 271, 275, 279, 286, 293, 298, 300,	화합물 번호 3, 6, 7, 12, 13, 16, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 36, 44, 45, 48, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 62, 63, 64, 67, 68, 72, 74, 75, 77, 79, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 95, 96, 97, 101, 102, 142, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 160, 167, 168, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 182,

[1094]

			301, 308, 316	185, 190, 191, 196, 198, 200, 201, 203, 204, 205, 207, 208, 210, 211, 213, 215, 223, 230, 231, 235, 237, 240, 243, 244, 245, 247, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 260, 262, 264, 265, 266, 270, 272, 273, 276, 277, 278, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 295, 296, 302, 304, 306, 310, 311, 320, 323, 324
PI3K α	화합물 번호 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 3	화합물 번호 3, 7, 63, 66, 84, 86, 89, 90, 97, 108, 113, 115, 152, 168, 171, 173, 185, 190, 198, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 210, 213, 223,	화합물 번호 53, 95, 101, 102, 145, 147, 149, 151, 177, 208, 257, 260, 262, 264, 270, 272, 276, 277, 278, 287, 288, 289, 320, 323	화합물 번호 142, 148, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 176, 201, 252

[1095]

9, 40, 41, 4 2, 43, 44, 4 5, 46, 47, 4 8, 49, 50, 5 1, 52, 54, 5 5, 56, 57, 5 8, 59, 60, 6 1, 62, 64, 6 5, 67, 68, 6 9, 70, 71, 7 2, 73, 74, 7 9, 80, 81, 8 2, 83, 85, 8 7, 88, 91, 9 3, 96, 98, 9 9, 100, 103, 104, 105, 10 6, 107, 109, 110, 111, 11 2, 114, 146, 160, 161, 16 2, 163, 164, 165, 166, 16 7, 169, 170, 172, 174, 1 75, 179, 180, 181, 182, 1 83, 184, 186, 187, 188, 1 89, 191, 19 2, 193, 194, 197, 202, 21 1, 212, 214, 215, 216, 21 8, 219, 220, 221, 222, 22 4, 227, 228, 238, 239, 24	235, 237, 2 40, 243, 244, 245, 251, 2 53, 254, 255, 256, 269, 2 73, 279, 291, 292, 295, 2 96		
--	---	--	--

[1096]

	1, 242, 246, 247, 248, 249, 250, 258, 259, 261, 263, 265, 266, 267, 268, 271, 274, 275, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 290, 293, 294, 298, 299, 300, 304, 308, 309, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 324, 325			
PI3K β	화합물 번호 8, 9, 10, 11, 14, 21, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 52, 54, 56, 57, 59, 60, 64, 68, 69, 70, 73, 76, 78, 79, 80, 87, 88, 91, 93, 98, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 146,	화합물 번호 3, 12, 13, 23, 25, 53, 55, 58, 61, 63, 65, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 96, 99, 106, 108, 110, 111, 113, 114, 115, 145, 147, 149, 151, 154, 158, 160, 161, 167, 168, 171, 173, 174, 177, 178,	화합물 번호 7, 62, 66, 82, 89, 90, 95, 97, 100, 102, 150, 153, 159, 176, 185, 201, 204, 208, 213, 227, 237, 251, 252, 267, 276, 277, 290, 292, 293	화합물 번호 101, 142, 155, 156, 157, 200, 253, 254, 255, 256, 257, 260, 262, 264, 268, 270, 272, 273, 278, 279, 287, 288, 289, 291, 320, 323,

[1097]

	152, 162, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 172, 175, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 192, 193, 194, 197, 216, 217, 218, 221, 222, 224, 238, 248, 259, 261, 263, 266, 271, 275, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 294, 299, 304, 310, 311, 312, 315, 317, 321, 322, 325	190, 191, 198, 202, 203, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 219, 220, 223, 228, 235, 240, 243, 244, 247, 249, 265, 269, 274, 281, 295, 296, 298, 300, 308, 316, 324		
B 세포 증식 EC ₅₀ (nM)	화합물 번호 38, 162, 199	화합물 번호 1, 2, 5, 22, 26, 27, 39, 40, 43, 49, 57, 71, 87, 112, 197, 207, 235	화합물 번호 4, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 45, 46, 47, 50, 51, 61, 69, 70, 7	화합물 번호 3, 6, 7, 12, 13, 16, 17, 23, 33, 37, 44, 48, 53, 54, 55, 62, 63, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 9

[1098]

			6, 77, 78, 79, 80, 85, 86, 91, 98, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 119, 124, 133, 135, 145, 152, 161, 162, 163, 169, 195, 212, 243, 294, 312	3, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 108, 109, 113, 115, 123, 125, 126, 128, 134, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 166, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 187, 185, 188, 190, 191, 196, 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 216, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 237, 244, 245, 247, 248, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256,
--	--	--	---	---

[1099]

				257, 270, 276, 277, 278, 289, 290, 292, 295, 296, 298, 300, 301, 302, 303, 306, 308, 310, 311
--	--	--	--	---

[1100]

[1101]

[표 4]

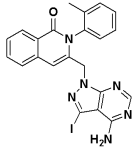
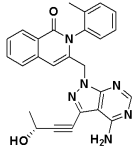
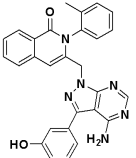
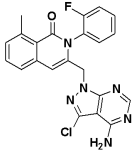
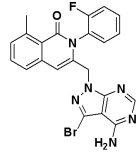
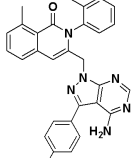
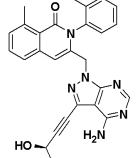
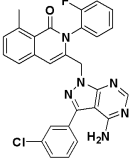
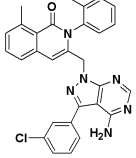
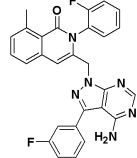
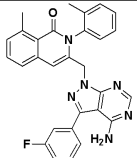
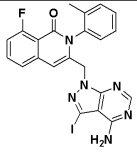
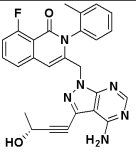
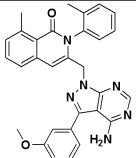
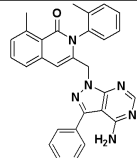
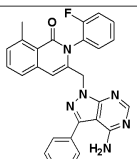
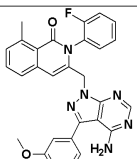
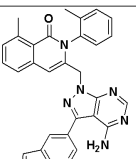
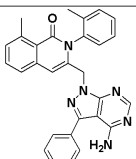
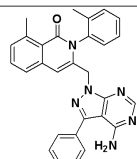
표 3에 기재된 IC₅₀ 결과에 대한 화합물의 구조

구조				
화합물 1	화합물 2	화합물 3	화합물 4	화합물 5
화합물 6	화합물 7	화합물 8	화합물 9	화합물 10

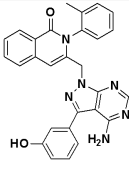
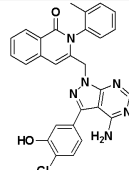
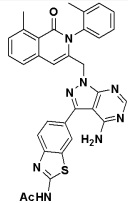
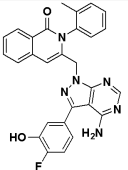
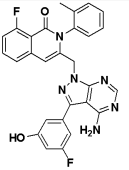
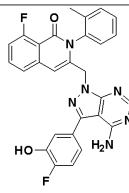
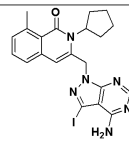
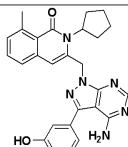
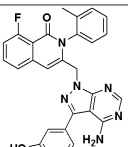
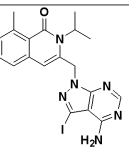
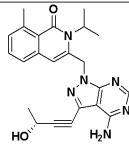
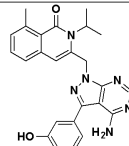
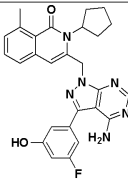
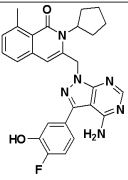
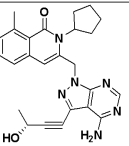
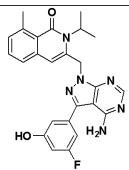
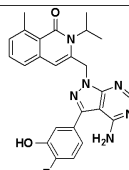
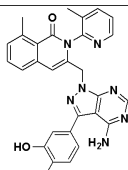
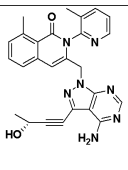
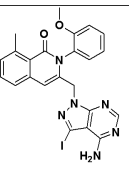
[1102]

구조				
화합물 11	화합물 12	화합물 13	화합물 14	화합물 15
화합물 16	화합물 17	화합물 18	화합물 19	화합물 20
화합물 21	화합물 22	화합물 23	화합물 24	화합물 25
화합물 26	화합물 27	화합물 28	화합물 29	화합물 30

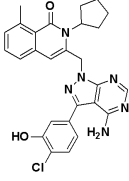
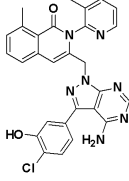
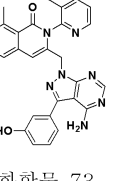
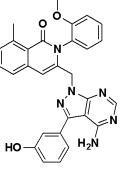
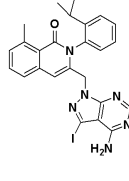
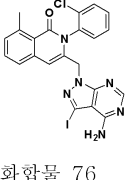
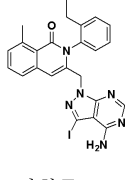
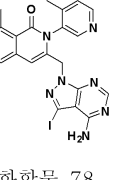
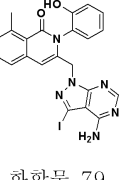
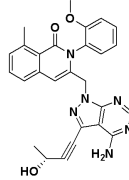
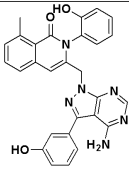
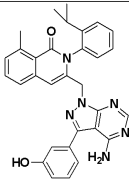
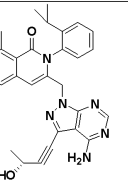
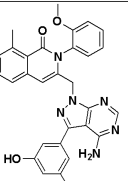
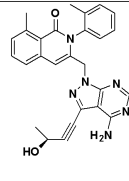
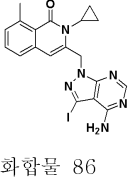
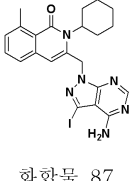
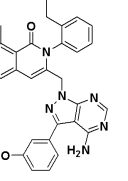
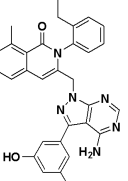
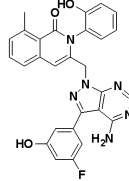
[1103]

구조				
 <p>화합물 31</p>	 <p>화합물 32</p>	 <p>화합물 33</p>	 <p>화합물 34</p>	 <p>화합물 35</p>
 <p>화합물 36</p>	 <p>화합물 37</p>	 <p>화합물 38</p>	 <p>화합물 39</p>	 <p>화합물 40</p>
 <p>화합물 41</p>	 <p>화합물 42</p>	 <p>화합물 43</p>	 <p>화합물 44</p>	 <p>화합물 45</p>
 <p>화합물 46</p>	 <p>화합물 47</p>	 <p>화합물 48</p>	 <p>화합물 49</p>	 <p>화합물 50</p>

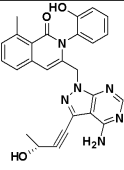
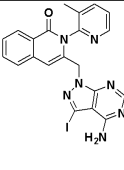
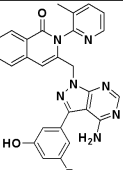
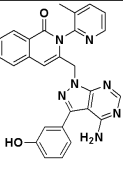
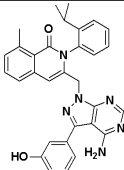
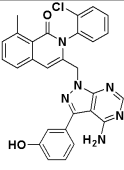
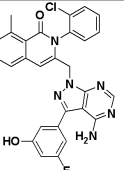
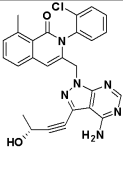
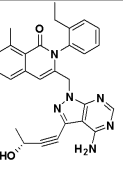
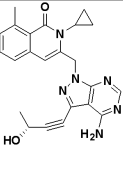
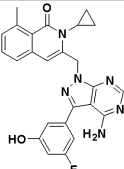
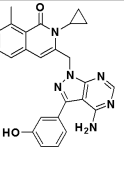
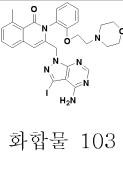
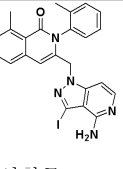
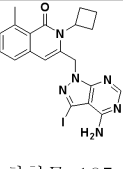
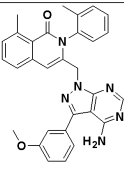
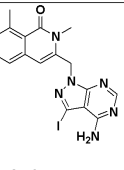
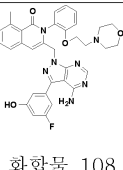
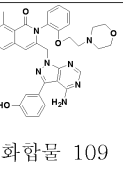
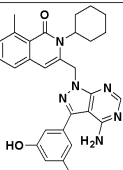
[1104]

구조				
 <p>화합물 51</p>	 <p>화합물 52</p>	 <p>화합물 53</p>	 <p>화합물 54</p>	 <p>화합물 55</p>
 <p>화합물 56</p>	 <p>화합물 57</p>	 <p>화합물 58</p>	 <p>화합물 59</p>	 <p>화합물 60</p>
 <p>화합물 61</p>	 <p>화합물 62</p>	 <p>화합물 63</p>	 <p>화합물 64</p>	 <p>화합물 65</p>
 <p>화합물 66</p>	 <p>화합물 67</p>	 <p>화합물 68</p>	 <p>화합물 69</p>	 <p>화합물 70</p>

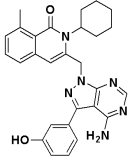
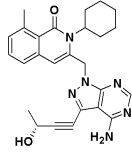
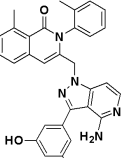
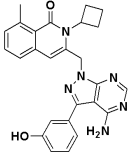
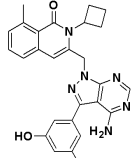
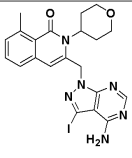
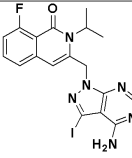
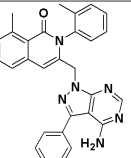
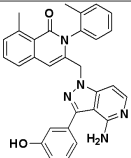
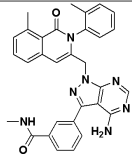
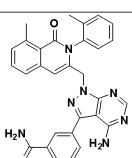
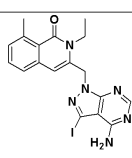
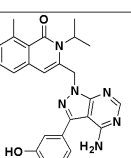
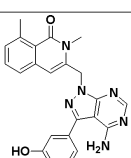
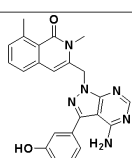
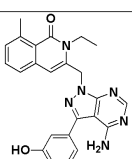
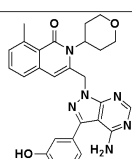
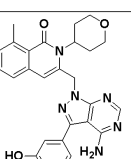
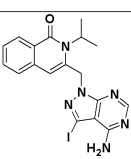
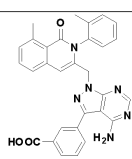
[1105]

구조				
 화합물 71	 화합물 72	 화합물 73	 화합물 74	 화합물 75
 화합물 76	 화합물 77	 화합물 78	 화합물 79	 화합물 80
 화합물 81	 화합물 82	 화합물 83	 화합물 84	 화합물 85
 화합물 86	 화합물 87	 화합물 88	 화합물 89	 화합물 90

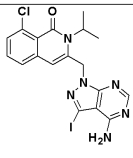
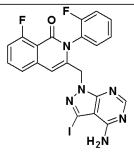
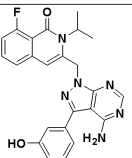
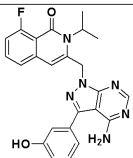
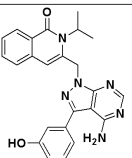
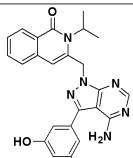
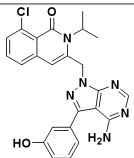
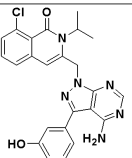
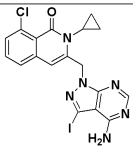
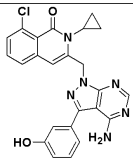
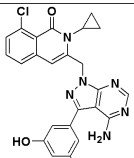
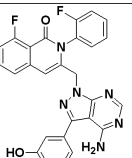
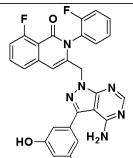
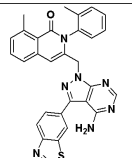
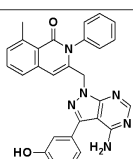
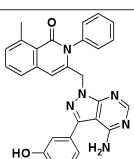
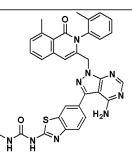
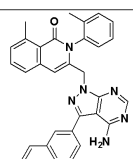
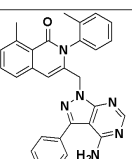
[1106]

구조				
 <p>화합물 91</p>	 <p>화합물 92</p>	 <p>화합물 93</p>	 <p>화합물 94</p>	 <p>화합물 95</p>
 <p>화합물 96</p>	 <p>화합물 97</p>	 <p>화합물 98</p>	 <p>화합물 99</p>	 <p>화합물 100</p>
 <p>화합물 101</p>	 <p>화합물 102</p>	 <p>화합물 103</p>	 <p>화합물 104</p>	 <p>화합물 105</p>
 <p>화합물 106</p>	 <p>화합물 107</p>	 <p>화합물 108</p>	 <p>화합물 109</p>	 <p>화합물 110</p>

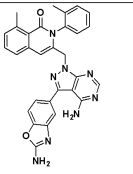
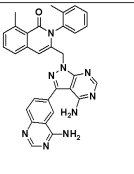
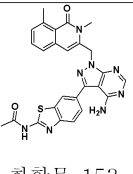
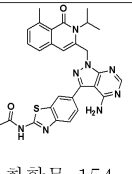
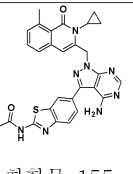
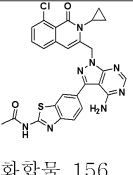
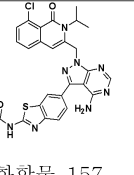
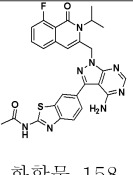
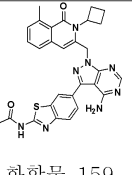
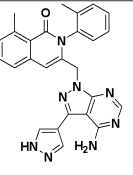
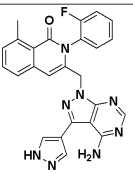
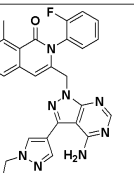
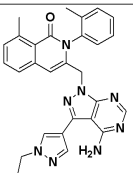
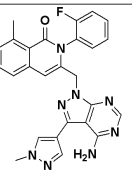
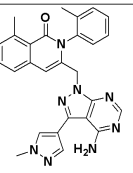
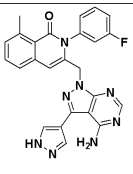
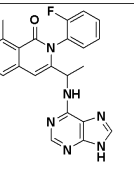
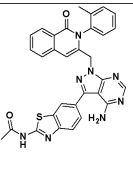
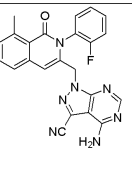
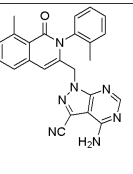
[1107]

구조				
 <p>화합물 111</p>	 <p>화합물 112</p>	 <p>화합물 113</p>	 <p>화합물 114</p>	 <p>화합물 115</p>
 <p>화합물 116</p>	 <p>화합물 117</p>	 <p>화합물 118</p>	 <p>화합물 119</p>	 <p>화합물 120</p>
 <p>화합물 121</p>	 <p>화합물 122</p>	 <p>화합물 123</p>	 <p>화합물 124</p>	 <p>화합물 125</p>
 <p>화합물 126</p>	 <p>화합물 127</p>	 <p>화합물 128</p>	 <p>화합물 129</p>	 <p>화합물 130</p>

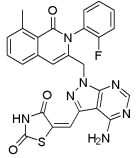
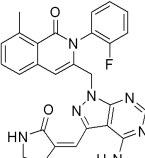
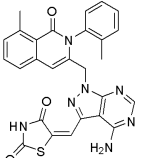
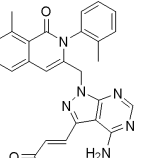
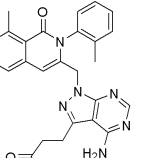
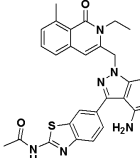
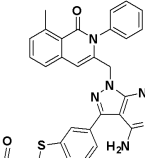
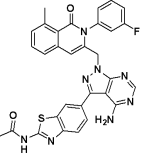
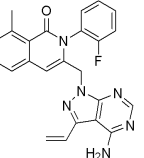
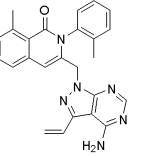
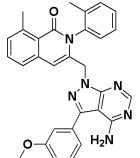
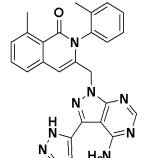
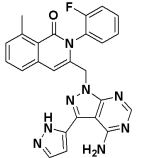
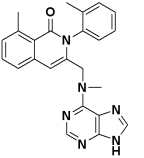
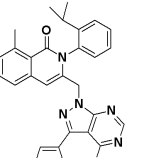
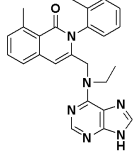
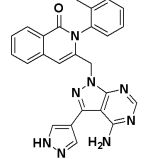
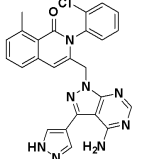
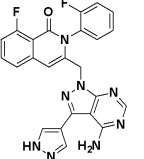
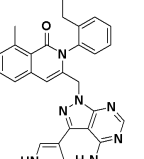
[1108]

구조				
 <p>화합물 131</p>	 <p>화합물 132</p>	 <p>화합물 133</p>	 <p>화합물 134</p>	 <p>화합물 135</p>
 <p>화합물 136</p>	 <p>화합물 137</p>	 <p>화합물 138</p>	 <p>화합물 139</p>	
 <p>화합물 141</p>	 <p>화합물 142</p>	 <p>화합물 143</p>	 <p>화합물 144</p>	 <p>화합물 145</p>
 <p>화합물 146</p>	 <p>화합물 147</p>	 <p>화합물 148</p>	 <p>화합물 149</p>	 <p>화합물 150</p>

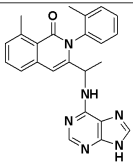
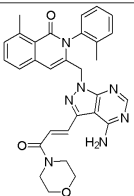
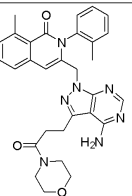
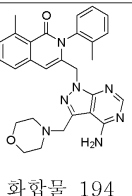
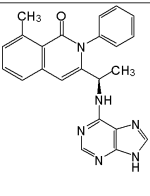
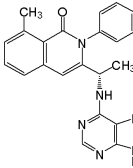
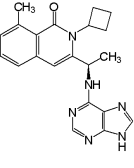
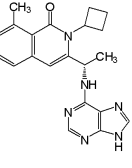
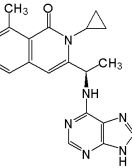
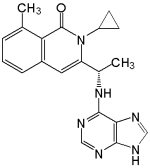
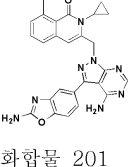
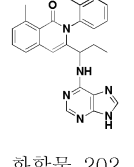
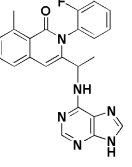
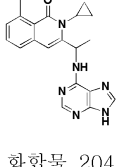
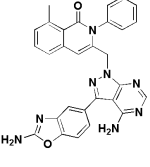
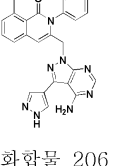
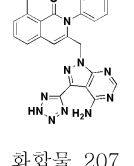
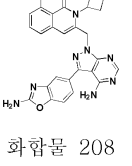
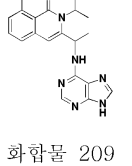
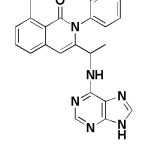
[1109]

구조				
 화합물 151	 화합물 152	 화합물 153	 화합물 154	 화합물 155
 화합물 156	 화합물 157	 화합물 158	 화합물 159	 화합물 160
 화합물 161	 화합물 162	 화합물 163	 화합물 164	 화합물 165
 화합물 166	 화합물 167	 화합물 168	 화합물 169	 화합물 170

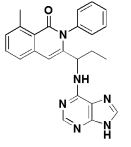
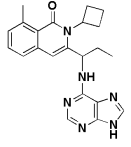
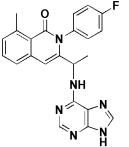
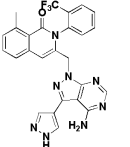
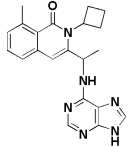
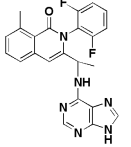
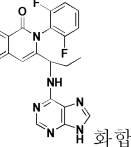
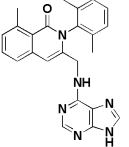
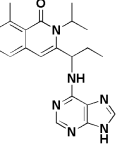
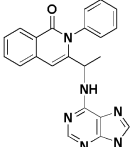
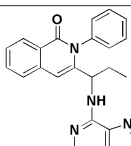
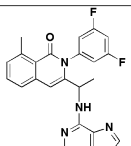
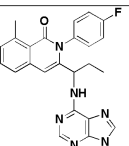
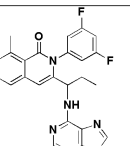
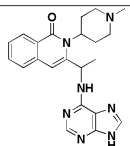
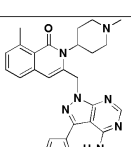
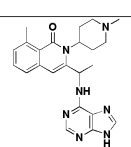
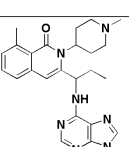
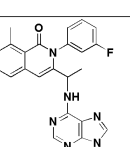
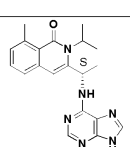
[1110]

구조				
 <p>화합물 171</p>	 <p>화합물 172</p>	 <p>화합물 173</p>	 <p>화합물 174</p>	 <p>화합물 175</p>
 <p>화합물 176</p>	 <p>화합물 177</p>	 <p>화합물 178</p>	 <p>화합물 179</p>	 <p>화합물 180</p>
 <p>화합물 181</p>	 <p>화합물 182</p>	 <p>화합물 183</p>	 <p>화합물 184</p>	 <p>화합물 185</p>
 <p>화합물 186</p>	 <p>화합물 187</p>	 <p>화합물 188</p>	 <p>화합물 189</p>	 <p>화합물 190</p>

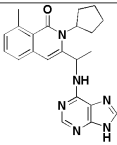
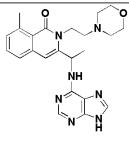
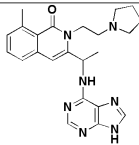
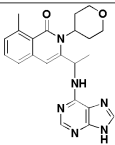
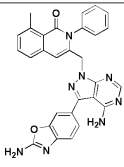
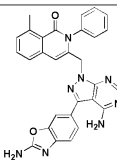
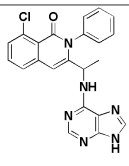
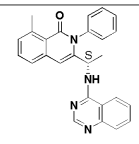
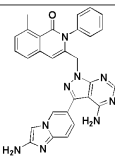
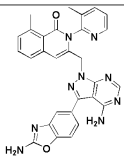
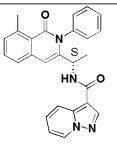
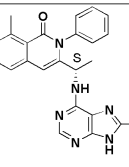
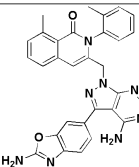
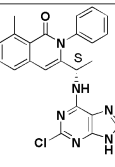
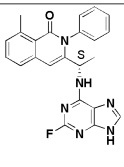
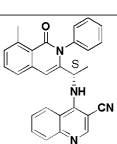
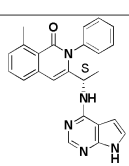
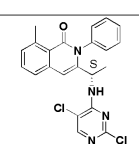
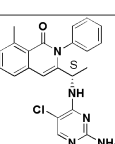
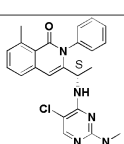
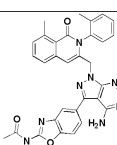
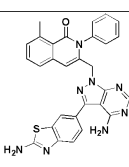
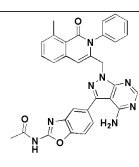
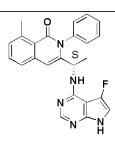
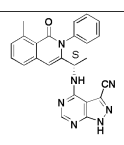
[1111]

구조				
 <p>화합물 191</p>	 <p>화합물 192</p>	 <p>화합물 193</p>	 <p>화합물 194</p>	 <p>화합물 195</p>
 <p>화합물 196</p>	 <p>화합물 197</p>	 <p>화합물 198</p>	 <p>화합물 199</p>	 <p>화합물 200</p>
 <p>화합물 201</p>	 <p>화합물 202</p>	 <p>화합물 203</p>	 <p>화합물 204</p>	 <p>화합물 205</p>
 <p>화합물 206</p>	 <p>화합물 207</p>	 <p>화합물 208</p>	 <p>화합물 209</p>	 <p>화합물 210</p>

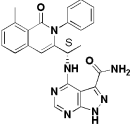
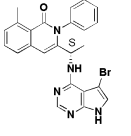
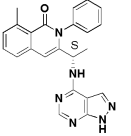
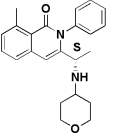
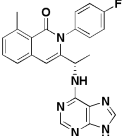
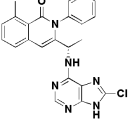
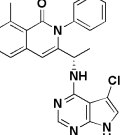
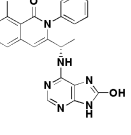
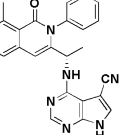
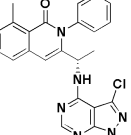
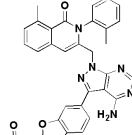
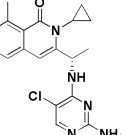
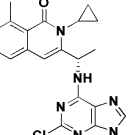
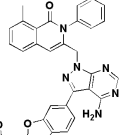
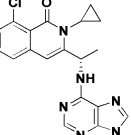
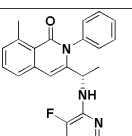
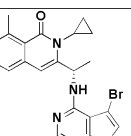
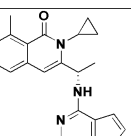
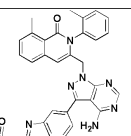
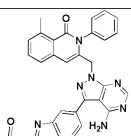
[1112]

구조				
 화합물 211	 화합물 212	 화합물 213	 화합물 214	 화합물 215
 화합물 216	 화합물 217	 화합물 218	 화합물 219	 화합물 220
 화합물 221	 화합물 222	 화합물 223	 화합물 224	 화합물 225
 화합물 226	 화합물 227	 화합물 228	 화합물 229	 화합물 230

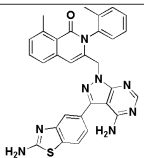
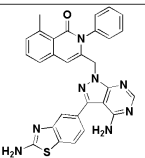
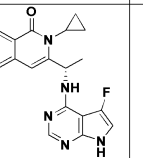
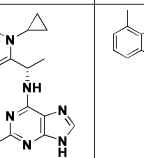
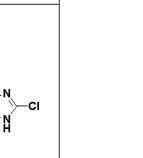
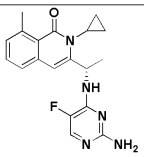
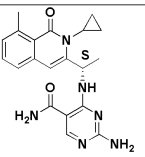
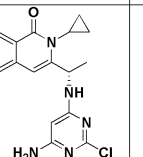
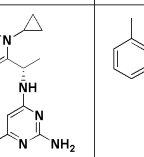
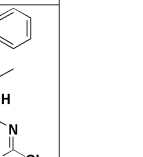
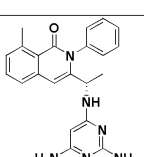
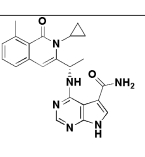
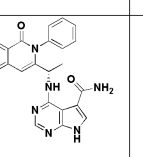
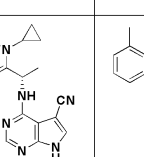
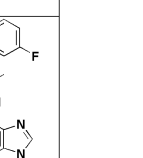
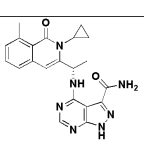
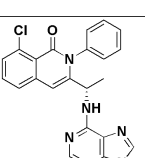
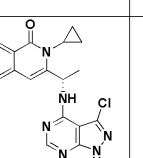
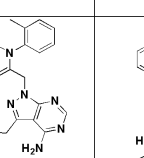
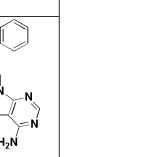
[1113]

구조				
				
화합물 231	화합물 232	화합물 233	화합물 234	화합물 235
				
화합물 236	화합물 237	화합물 238	화합물 239	화합물 240
				
화합물 241	화합물 242	화합물 243	화합물 244	화합물 245
				
화합물 246	화합물 247	화합물 248	화합물 249	화합물 250
				
화합물 251	화합물 252	화합물 253	화합물 254	화합물 255

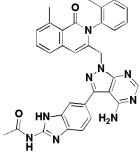
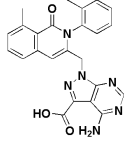
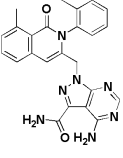
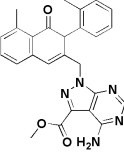
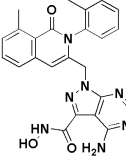
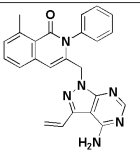
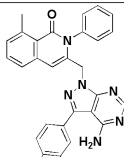
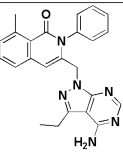
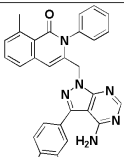
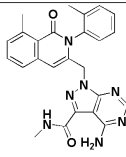
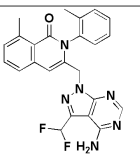
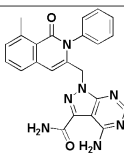
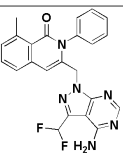
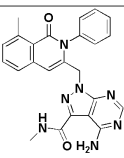
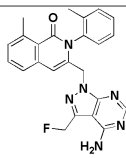
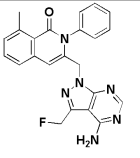
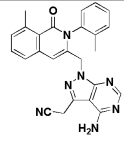
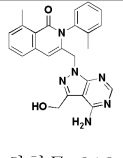
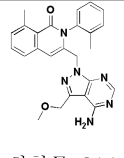
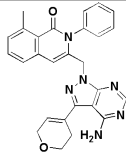
[1114]

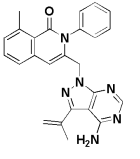
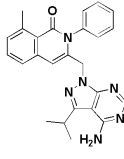
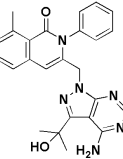
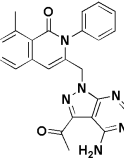
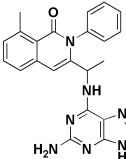
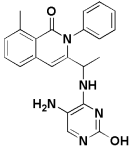
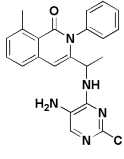
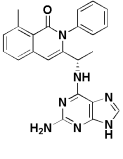
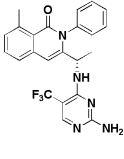
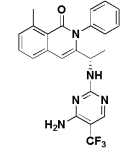
구조				
 화합물 256	 화합물 257	 화합물 258	 화합물 259	 화합물 260
 화합물 261	 화합물 262	 화합물 263	 화합물 264	 화합물 265
 화합물 266	 화합물 267	 화합물 268	 화합물 269	 화합물 270
 화합물 271	 화합물 272	 화합물 273	 화합물 274	 화합물 275

[1115]

구조				
 <p>화합물 276</p>	 <p>화합물 277</p>	 <p>화합물 278</p>	 <p>화합물 279</p>	 <p>화합물 280</p>
 <p>화합물 281</p>	 <p>화합물 282</p>	 <p>화합물 283</p>	 <p>화합물 284</p>	 <p>화합물 285</p>
 <p>화합물 286</p>	 <p>화합물 287</p>	 <p>화합물 288</p>	 <p>화합물 289</p>	 <p>화합물 290</p>
 <p>화합물 291</p>	 <p>화합물 292</p>	 <p>화합물 293</p>	 <p>화합물 294</p>	 <p>화합물 295</p>

[1116]

구조				
 화합물 296	 화합물 297	 화합물 298	 화합물 299	 화합물 300
 화합물 301	 화합물 302	 화합물 303	 화합물 304	 화합물 305
 화합물 306	 화합물 307	 화합물 308	 화합물 309	 화합물 310
 화합물 311	 화합물 312	 화합물 313	 화합물 314	 화합물 315

구조				
 화합물 316	 화합물 317	 화합물 318	 화합물 319	 화합물 320
 화합물 321	 화합물 322	 화합물 323	 화합물 324	 화합물 325

실시예 2: p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 δ /p85 α 및 p110 γ 의 발현, 및 저해 검정

부류 I PI3K는 구입될 수 있거나[업스테이트(Upstate)로부터의 p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 δ /p85 α , 및 시그마(Sigma)로부터의 p110 γ], 이전에 기재된 바와 같이 발현된다[나이트(Knight) 등, 2004]. 액체 키나아제 활성(아래에 기재됨)을 위한 표준 TLC 검정 또는 고-처리량 막 포획 검정을 사용하여 IC₅₀ 값을 측정한다. 키나아제, 본원에 제공된 화합물(2% DMSO 최종 농도), 완충액(25 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM MgCl₂), 및 신선하게 초

음과 처리된 포스포티딜이노시톨($100 \mu\text{g}/\text{ml}$)이 함유된 반응 혼합물을 제조함으로써 키나아제 반응을 수행한다. $10 \mu\text{Ci}$ 의 γ - ^{32}P -ATP를 함유하는 ATP를 최종 농도 10 또는 $100 \mu\text{M}$ 로 첨가하여 반응을 개시하고, 5분 동안 실온에서 진행을 허용한다. TLC 분석을 위해, 이어서 $105 \mu\text{l}$ 의 1N HCl을 첨가한 후 $160 \mu\text{l}$ 의 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}(1:1)$ 를 첨가함으로써 반응을 종결시킨다. 2상 혼합물을 와동시키고, 간단히 원심분리하고, CHCl_3 으로 예비코팅된 겔 적재 피펫 팁을 사용하여 유기 상을 새로운 관으로 옮긴다. 이러한 추출물을 TLC 플레이트 상에 적하하고, n-프로판올:1M 아세트산의 65:35 용액중에서 3 내지 4시간 동안 전개시킨다. 이어서 TLC 플레이트를 건조시키고, 포스포이미저(phosphorimager) 스크린[스톰(Storm), 애머샴]에 노출시키고, 정량화한다. 각각의 화합물에 대해, 키나아제 활성을 시험된 가장 높은 농도(전형적으로, $200 \mu\text{M}$)로부터 2-배 희석을 나타내는 10 내지 12개의 화합물의 농도에서 측정하였다. 상당한 활성을 나타내는 화합물에 대해, IC_{50} 결정을 2 내지 4회 반복하고, 보고된 값은 이들 비의존적 측정값의 평균이다.

[1121]

PI3K 활성을 검정하기 위한 다른 상업용 키트 또는 시스템이 사용가능하다. 상업적으로 사용가능한 키트 또는 시스템은 PI3K, 제한되지 않지만 PI3-키나아제 α , β , γ 및 δ 의 조절제, 예를 들어, 저해제 및/또는 작용물질에 대해 선별하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 시스템은 업스테이트로부터의 PI3-키나아제(인간) HTRF(상표) 검정이다. 검정은 제조업체에 의해 제안된 절차에 따라서 실행될 수 있다. 간단히, 검정은 PI3K의 활성화에 의해 형성된 PIP3 생성물을 간접적으로 측정하는 시간 분해된 FRET 검정이다. 키나아제 반응을 미량정량 플레이트(예를 들어, 384 웰 미량정량 플레이트)에서 수행한다. 총 반응 부피는 웰 당 대략 $20 \mu\text{l}$ 이다. 제1 단계에서, 각각의 웰은 20% 다이메틸설폭사이드중 $2 \mu\text{l}$ 의 시험 화합물을 수용하여, 2% DMSO 최종 농도를 생성한다. 그런 다음, 대략 $14.5 \mu\text{l}$ 의 키나아제/PIP2 혼합물(1배 반응 완충액에서 희석됨)을 웰 당 0.25 내지 $0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 키나아제 및 $10 \mu\text{M}$ PIP2의 최종 농도로 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 실온에서 15분 동안 항온처리하였다. 반응을 시작하기 위해, $3.5 \mu\text{l}$ 의 ATP(1배 반응 완충액에서 희석됨)를 웰 당 $10 \mu\text{M}$ ATP의 최종 농도를 위해 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 웰 당 $5 \mu\text{l}$ 의 정지 용액을 첨가함으로써 반응을 중단시키고, 이어서 $5 \mu\text{l}$ 의 검출 혼합물을 웰 마다 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하고, 이어서 적절한 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. 데이터를 분석하고, IC_{50} 을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism: 등록상표) 5에 의해 생성하였다.

[1122]

실시예 3: 화합물 292는 PI3K- δ , PI3K- γ , PI3K- β 및 PI3K- α 를 저해한다.

[1123]

화합물 292의 PI3K 저해 활성을 본원에 기재된 몇몇 검정에서 시험하였다. 결과는 하기 표 5에 제시되고, 이는 화합물 292가 PI3K- δ 및 PI3K- γ 의 강력한 저해제임을 지시한다. 이러한 검정에서, 화합물 292는 PI3K- δ 활성을 다른 PI3K에 비해 더 낮은 투여량(예를 들어, PI3K- γ , PI3K- β 또는 PI3K- α 에 비해 10배 이상 더 낮은 투여량)에서 저해한다.

[1124]

[표 5]

[1125]

화합물 292에 대한 생화학 및 세포 활성 데이터

화합물 292	PI3K- α	PI3K- β	PI3K- δ	PI3K- γ
K_i	> 10,000 pM	1,000 - 10,000 pM	< 100 pM	100 - 1,000 pM
TLC IC_{50}	1,000 - 10,000 nM	10 - 1000 nM	< 10 nM	10 - 1,000 nM
세포 IC_{50}	1,000 - 10,000 nM	10 - 1000 nM	< 10 nM	10 - 1,000 nM

[1126]

[1127]

실시예 4: 화합물 292의 기능적 세포 활성

[1128]

화합물 292의 기능적 세포 활성을 평가하였다. 결과는 하기 표 6에 제시된다. 화합물 292는 무린 B-세포 증식 및 인간 B-세포 증식을, 0.5 nM 의 EC_{50} 을 가지면서 나노몰 이하의 농도에서 억제하였다. 화합물 292는 인간 T-세포 증식을, 9.5 nM 의 EC_{50} 을 가지면서 나노몰의 농도에서 억제하였다.

[1129]

시험관내 PI3K- δ , γ 동형단백질 활성을 결정하기 위해, 화합물 292를 PI3K- δ 및 PI3K- γ 선택적 세포-기초된 검정에서 평가하였다. PI3K- δ 동형단백질을 저해하는 능력을 평가하기 위해, AKT 인산화(T308)를 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 항-IgM 항체-자극된 RAJI 세포, 인간 버킷 림프종 세포주에서, 화합물 292의 존재 또는 부재하에 측정하였다. 화합물 292는 2.0 nM 의 IC_{50} 값을 가지면서 AKT 인산화를 강력히 저해하였다.

PI3K- γ 동형단백질을 저해하는 능력을 평가하기 위해, 무린 대식세포-유사 세포주, RAW 264.7을 C5a로 자극하고, AKT 인산화(T308)의 수준을 ELISA에 의해 측정하였다. 화합물 292는, C5a 활성화된 RAW 264.7 세포에서 44.0 nM의 IC₅₀ 값을 가지면서 PI3K- γ 를 저해하였다. 화합물 292는 동형단백질-선택적 세포-기초된 검정에서 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘다의 강력한 저해제이다.

[표 6]

화합물 292 기능적 세포 활성

기능적 세포 활성	EC ₅₀
무린 B-세포 증식	< 5 nM
인간 B-세포 증식	< 5 nM
인간 T-세포 증식	5 내지 10 nM
PI3K- δ 선택적 검정(RAJI 세포, 인간 림프종 세포주)	< 5 nM
PI3K- γ 선택적 검정(RAW 264.7, 무린 대식세포-유사 세포주)	10 내지 100 nM
항-fCER1 BAT(델타)	10 내지 100 nM

시험된 하나의 예시적인 검정에서, 화합물 292는 78 nM의 IC₅₀을 가지면서 인간 전혈에서 PI3K- δ 특이적 호염구 활성화를 강력히 저해하였다.

실시예 5: 화합물 292의 안전성 약리학 연구

시험관내 hERG 검정

hERG 채널 흐름(channel current) 상에서의 화합물 292의 시험관내 효과를, 대용품으로서 I_{Kr}, 신속한 활성화, 지연된 정류기 심장 칼륨 흐름에 대하여 검사하였다. 화합물 292는 비히클 대조군에서의 0.9%와 비교하여 hERG 흐름을 10 μ M에서 11.9%만큼, 30 μ M에서 33.2%만큼, 100 μ M에서 71.1%만큼, 및 300 μ M에서 92.8%만큼 저해하였다. hERG 칼륨 흐름 상에서의 화합물 292의 저해 효과에 대한 IC₅₀ 값은 49.8 μ M이었다[힐(Hill) 계수 = 1.3].

화합물 292는 래트, 원숭이 및 인간을 비롯하여 시험된 모든 종의 혈장 성분에 시험관내에서 고도로 결합하였다. 래트, 원숭이 및 인간 혈장에서, 화합물 292는 100 μ M(41700 ng/ml)에서 각각 85.8, 76.8 및 85.9% 단백질 결합되었다. hERG 검정을 단백질-부재 용액에서 수행하였다. 따라서, 유리 분율(free fraction)에 기초하여, 결합되지 않은 화합물 292에 대하여 49.8 μ M(20800 ng/ml)의 IC₅₀ 값은, 래트, 원숭이 및 인간에서 각각 351 μ M(146200 ng/ml), 215 μ M(89500 ng/ml) 및 353 μ M(147200 ng/ml)의 총 혈장 농도에 해당한다. 이들 높은 농도는 인간에서 QT 연장에 대해 매우 낮은 잠재력을 시사한다.

스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에서의 신경기능 연구

수컷 래트에서 단일 경구 투여 후 중추 신경계 상에서의 화합물 292의 잠재적 효과를 평가하기 위해 본 연구를 수행하였다. 이러한 연구 동안, 투여 전, 및 화합물 292를 투여한 후 2, 6 및 24시간째 기능 관측 배터리(FOB: Functional Observation Battery) 시험 및 작업 능력(motor activity) 평가를 수행하였다.

350 mg/kg 이하의 단일 경구 투여량으로서 수컷 래트에 투여된 화합물 292는 투여 후 24시간까지 정성적 또는 정량적 FOB 매개변수에 변화를 초래하지 않았다. 운동 능력에서의 상당한 감소가 350 mg/kg의 투여 후 2시간째 시험된 동물에서 관찰되었다. 그러나, 운동 능력 및 각성에 대한 동시적 효과는 동일한 기간에 FOB 영역에서 주지되지 않았으므로, 화합물 292의 한정적 효과는 이들 평가 구간에서 확인할 수 없었다. 중추신경계에 대한 어떠한 효과도 \leq 50 mg/kg의 투여량에서 관찰되지 않았다.

스프라그-돌리 래트에서의 호흡 연구

수컷 래트에서 단일 경구 투여 후 호흡계 상에서의 화합물 292의 잠재적 효과를 평가하기 위해 본 연구를 수행하였다. 본 연구 동안, 동물을 "헤드 아웃(head out)" 체적변동 기록계에 위치시키고, 호흡 매개변수[일 호흡 용적(tidal volume), 호흡률 및 유도된 분 호흡 용적(minute volume)]를 투여 전 대략 30분의 기간 동안, 연속적으로 투여 후 1 내지 3시간, 및 투여 후 6 내지 24시간째 30분 동안의 간격으로 측정하였다.

350 mg/kg 이하의 투여량 수준에서 화합물 292의 단일 경구 투여는, 호흡률, 일 호흡 용적, 및 분 호흡 용적을

비롯한 호흡 매개변수에 대해 화합물 292-관련된 효과를 전혀 초래하지 않았다.

[1144] 계장화된(Instrumented) 사이노물구스 원숭이의 심혈관 연구

[1145] 원격측정을 통해 사이노물구스 원숭이에게 단일 경구 투여된 후 혈류역학 및 심전계 매개변수에 미치는 화합물 292의 잠재적 효과를 평가하기 위해 본 연구를 수행하였다. 전과 원격측정 송신기가 이식된 4마리의 비-고유의 수컷 원숭이를 본 연구의 수행 동안 사용하였다.

[1146] 화합물 292-관련된 영향은 수컷 사이노물구스 원숭이에서 5, 30, 및 150 mg/kg의 단일 경구 투여 이후 혈류역학 또는 심전계 매개변수[동맥 혈압(수축기, 확장기, 평균 및 맥동 압력), 심박동수 및 정량적 심전계 간격(PR, QRS, QT 및 QTc)]에 대해 전혀 관찰되지 않았다. 또한, 150 mg/kg 이하의 화합물 292의 투여와 관련된 어떠한 파형 비이상성 또는 부정맥이 주지되지 않았다.

[1147] 실시예 6: 동물에서 화합물 292의 약동력학

[1148] 화합물 292의 흡수 및 약동력학을 마우스, 래트, 개 및 원숭이에서 절대 생물사용성 연구에서 조사하였다. 이들 생물사용성 연구의 결과는 표 7에서 요약하였다. 데이터는 화합물 292가 현탁액 제형으로서 투여되는 경우 대다수의 비임상적 시험 중에서 쉽게 흡수됨을 입증하였고, 래트, 원숭이, 개 및 마우스에서 각각 57%, 40%, 40% 및 7%의 경구 생물사용성 값을 가졌다. 화합물 292의 반감기는 원숭이에서 5시간, 개에서 2시간, 래트 및 마우스에서 2시간 미만이었다. 화합물 292는 높은 부피의 분포를 달성하고, 원숭이 및 래트에서 낮은 내지 중간의 소거를 나타내었다. 혈장 단백질로의 화합물 292의 결합은 농도 및 종 의존적이다. 래트 및 원숭이 혈장에서 유리된 화합물 292의 퍼센트는 시험된 모든 농도하에 인간 혈장에서에 비해 일정하게 더 높았다. 래트 조직내로의 화합물 292의 분포는 대부분의 조직에 대해 1을 초과하는 혈액 대 조직 비에 기초하여 신속하고 연장된다. 조직으로부터 방사선표지된 화합물 292의 제거는, 24시간째 방사능의 정량가능한 수준없이 대부분의 조직에 의해 신속하였다.

[1149] [표 7]

정맥내 및 경구 투여 후 BALB/c 마우스, 스프라그-돌리 래트, 비이글 (beagle) 개, 사이노물구스 원숭이에서의 화합물 292 약동력학 매개변수

종 (보고 번호)	동물 수/성 별	경로	투 여 량 (mg /kg)	C _{max} (ng/ mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng*h /mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h /mL)	T _{1/2} (h)	Cl (L/h /kg)	V _{ss} (L/ kg)	F _{경구} (%)
마우스	27/M	IV ⁰	10	5563	0.083	1900	1903	0.22	5.25	1.14	--
	27/M	PO ⁰	10	390	0.083	136.8	NC	NC	---	--	7 ⁰
래트	3/M	IV ⁰	2	1519	0.083	1153	1157	0.73	1.83	1.66	--
	3/M	PO ⁰	10	785	1.2	2929	3298	2.4	---	--	57
개	3/M	IV ⁰	0.5	4413 ₀	NC	1173 ₈ ⁰	1192 ₁	2	0.05 ₁	0.1 ₃	--
	3/M	PO ⁰	5	9597	3.0 ₀	1050 ₆₈ ⁰	1070 ₆₂	3.9	---	--	97 ₀ ⁰
개	3/M	IV ⁰	1	1804 ₀	NC	5875 ₀ ⁰	6268	1.83	0.19 ₄	0.4 ₉₃	--

[1150]

	3/M	PO ⁰	5	2367	1.3 3	1094 2 ⁰	1380 5	3. 15	---	-- -	40 ⁰ .0
원숭이	4/(2 M, 2F)	IV ⁰	1	1545	0.0 83	2357	2379	5. 0	0.43	1.2 7	-- -
	4/(2 M, 2F)	PO ⁰	5	1327	1.5	4596	4685	5. 4	---	-- -	40

--- = 적용불가능
 NC = 계산되지 않음
 a. 보고된 값은 C₀이다
 b. AUC₀₋₂₄
 c. IV 제형(마우스, 래트, 원숭이) = 5% NMP, 10% 솔루톨(Solutol: 등록상표) HS 15, 30% PEG400, 3% 텍스트로즈를 갖는 55% 물
 d. PO 제형(마우스, 래트, 원숭이) = 초순수 중 0.5% (w/v) 저점도 CMC 및 0.05% (v/v) 트윈(TWEEN: 등록상표) 80
 e. IV 제형(개) = 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로텍스트린 중 5% 0.1N HCl, 5% PEG400, 또는 PBS 중 2.5% 1 N HCl, 20% PEG400
 f. PO 제형(개) = 5% NMP, 60% PEG400 및 35% 물의 용액(ADME-11-008) 또는 5% NMP 및 95% 물의 현탁액(ADME-11-009)
 g. F경구를 기준으로서 0.5 mg/kg IV 투여량을 사용하여 계산하였다.
 h. F경구를 기준으로서 1 mg/kg IV 투여량을 사용하여 계산하였다.
 i. F경구를 AUC_{0-최종}을 사용하여 계산하였다

[1151]

[1152]

인간 P-당단백질과 화합물 292의 상호작용 및 막 투과성을, 카코(Caco)-2 세포 단일층을 사용하여 시험관내 평가하였다. 화합물 292는 중간 세포 막 투과성을 갖고, P-gp 기질이고, 다른 P-gp 기질의 활성 수송을 저해하는 잠재력을 갖는 것으로 결정되었다.

[1153]

실시예 7: 동물에서 화합물 292의 독성학

[1154]

단일-투여량 독성 연구를 수행하여, 원숭이에서 화합물 292의 단일 경구 투여 후 최대 용인 투여량(MTD)을, 7일 반복 경구 투여 후 잠재적 독성을 결정하였다. 원숭이에서 화합물 292의 단일 경구 투여 후 MTD는 500 mg/kg인 것으로 결정되었다.

[1155]

4- 및 13-주 반복-투여 안전성 연구를 수행하였고, 여기서 래트 및 사이노몰구스 원숭이는 경구 위관영양에 의해 매일 화합물 292 투여량을 수여받았다. 13-주의 래트 연구에서의 관찰되지 않은 부작용 수준(NOAE: no observed adverse effect level)은 25 mg/kg/일(150 mg/m²/일)이었고, 13-주 원숭이 연구에서 NOAE는 5 mg/kg/일(60 mg/m²/일)이었다. 91일째, NOAE에서 조합된 성별에 대한 평균 AUC₀₋₂₄시간 값은 래트에서 14150 ng*h/mL이고, 원숭이에서 4015 ng*h/mL이었다. 건강한 개체에서 임상적 연구로부터의 PK 데이터에 기초하여, 5 mg BID 화합물 292(14일의 경구 투여 후 평균 AUC₀₋₂₄시간 = 2582 ng*h/mL)의 반복된 경구 투여 후 인간에서의 노출은 래트 또는 원숭이 NOAE에서의 노출에 비해 적다.

[1156]

시험관내 유전자 독성 연구에서 화합물 292와 연관된 유전적 독성은 존재하지 않았고, 화합물 292는 생체내 래트 소핵 검정에서 직접적 부작용을 갖지 않았다. 화합물 292의 재현성 독성을 래트 및 토끼에서 배아/태아 발달 독성 연구에서 평가하였다. 래트 및 토끼에서 화합물 292의 모 및 태아 NOAE는 각각 35 mg/kg/일(210 mg/m²/일) 및 75 mg/kg/일(900 mg/m²/일)이다. 투여의 최종일에, NOAE에서의 평균 AUC₀₋₂₄시간 값은 임신한 래트 및 토끼에서 각각 62200 ng*h/mL 및 66200 ng*h/mL이었다.

[1157]

실시예 8: 인간에서 임상적 연구

[1158]

건강한 성인 개체에서 랜덤화된 이중 맹검 플라세보(placebo)-대조된 임상 연구를 화합물 292로 수행하였다. 백 여섯(106)명 개체가 전체 등록하였고, 이는 단일 증진 투여량(SAD: 단일 증진 투여) 부분의 36명 개체(24명 활성 치료; 12명 플라세보), 다중 증진 투여량(MAD: 다중 증진 투여) 부분의 48명 개체(36명 활성 치료; 12명 플라세보), 음식 효과(FE: 음식 효과) 부분(순차적인 공복 및 단식과 함께 화합물 292의 투여로 구성됨)의 6명 개체, 및 DDI 부분[케토코나졸(ketoconazole)의 존재 및 부재하의 화합물 292 투여 기간으로 구성됨]의 16명 개체를 포함한다. 화합물 292로의 전체 개체의 노출은 표 8에 요약된다.

[1159]

[표 8]

[1160] 임상적 안전성 연구에서의 화합물 292의 개체 노출

부분	치료 노출	치료 기간	개체 당 총 노출(mg)	노출된 개체의 총 수
SAD	플라세보 SD	1일	0	12
	1 mg 화합물 292 SD	1일	1	4
	2 mg 화합물 292 SD	1일	2	4
	5 mg 화합물 292 SD	1일	5	4
	10 mg 화합물 292 SD	1일	10	4
	20 mg 화합물 292 SD	1일	20	4
MAD	30 mg 화합물 292 SD	1일	30	4
	플라세보 Q12h 또는 Q24h	14일	0	12
	1 mg 화합물 292 Q12h*	14일	26	9
	2 mg 화합물 292 Q12h*	14일	52	9
	5 mg 화합물 292 Q12h*	14일	130	9
FE	10 mg 화합물 292 Q24h	14일	140	9
	25 mg 화합물 292 공급-단식	2일	50	3
DDI	25 mg 화합물 292 공급-단식	2일	50	3
	10 mg 화합물 292 SD	2일	20	16

SD = 단일 투여; Q12h = 12시간 마다 1회; Q24h = 24시간 마다 1회; SAD = 단일 증진 투여; MAD = 다중 증진 투여; FE = 음식 효과; DDI = 약물-약물 상호작용. *는 제1일 및 제14일에 QD 투여를 포함한다.

[1161]

[1162] 화합물 292는 평가된 투여량에서 잘 용인되었다. 사멸이나 심각한 유해 사례(SAE: serious adverse event)는 없었다. 매일 화합물 292의 1 내지 30 mg의 단일 투여 범위 또는 2 내지 10 mg의 다중 투여 범위를 통한 AE에서의 투여-관련된 증가는 나타나지 않았다. 임상적으로 심각한 안전성 실험실 또는 심전도(ECG: electrocardiogram) 비이상성은 연구의 어느 부분에서도 관찰되지 않았다.

[1163] 약동력학적 평가는, 화합물 292가 단일 및 다중 경구 투여후 신속히 흡수됨을 입증하였고, 최대 혈장 농도는 전형적으로 투여 후 1시간째 관찰되었다. 평가되는 투여량 범위를 통해, 화합물 292 노출은 투여량에 비례적으로 증가하였다. 평균 제거 반감기는 반복 투여 후 6.5 내지 11.7시간 범위이고, 투여된 투여량 수준에 의존하지 않았다. 화합물 292 축적은 Q12시간 경구 투여의 14일 이후 2 배 미만이었다. 단일 투여 부분으로부터의 화합물 292 PK 매개변수의 요약은 하기 표 9에 제공된다. 다중 투여 부분으로부터의 화합물 292 PK 매개변수의 요약은 하기 표 10에 제공된다.

[1164] [표 9]

[1165] 단일 투여량 투여후 화합물 292 PK 매개변수의 요약(평균, %CV)

화합물 292 투여량	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)*	AUC _(0-t) (ng*hr/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng*hr/mL)	AUC _(0-무한) (ng*hr/mL)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	T _{1/2} (hr)
1 mg	43.4 (31)	1.00 (1.00-1.00)	148 (68)	149 (67)	151 (68)	8.39 (42)	38.8 (28)	3.52 (29)
2 mg	78.8 (16)	1.00 (0.50-2.00)	291 (45)	289 (43)	296 (44)	7.69 (37)	57.9 (38)	5.43 (25)
5 mg	246 (16)	1.00 (0.50-1.50)	735 (5)	733(5)	743 (5)	6.74 (5)	53.0 (15)	5.43 (10)
10 mg	454 (40)	0.50 (0.50-1.50)	905 (15)	891 (14)	914 (14)	11.1 (15)	147 (29)	9.47 (38)
20 mg	997 (32)	1.00 (1.00-1.00)	2243 (16)	2193 (16)	2250 (16)	9.09 (18)	99.1 (46)	7.79 (51)
30 mg	1140 (38)	1.00 (0.50-1.00)	3384 (38)	3263 (38)	3395 (38)	9.73 (33)	113 (31)	8.12 (18)

*중간(범위); h= 시간

[1166]

[1167] [표 10]

[1168] 다중 투여량 투여 후 화합물 292 PK 매개변수의 요약(평균, %CV)

화합물 292 투여 섭생	날짜	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)*	AUC _(0-τ) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	Racc
1 mg Q12h	1	49.1 (26)	0.52 (0.50-1.00)	124 (40)	3.46 (39)	—
	14	66.8 (36)	1.00 (0.50-1.50)	199 (39)	6.46 (20)	1.65 (19)
2 mg Q12h	1	101 (31)	1.00 (0.50-2.00)	290 (49)	6.34 (35)	—
	14	140 (36)	1.00 (0.50-2.00)	524 (47)	9.75 (37)	1.83 (22)
5 mg Q12h	1	257 (38)	1.00 (0.50-1.50)	774 (41)	5.76 (11)	—
	14	355 (37)	1.00 (0.50-2.02)	1291 (38)	8.32 (35)	1.71 (15)
10 mg Q24h	1	553 (27)	0.52 (0.50-1.52)	1527 (37)	6.00 (13)	—
	14	605 (16)	1.00 (0.50-1.55)	2232 (25)	11.7 (82)	1.54 (18)

h= 시간, CV = 변형 계수, Racc = 축적 비율, * 중간(범위)

[1169]

[1170]

음식 효과 부분으로부터의 데이터는 음식이 화합물 292로의 전신 노출을 그다지 변경시키지 않음을 지시한다. 고 지방 식사의 존재하에 투여될 경우, 화합물 292 농도는 대략 10%만큼 감소하였고, 중앙 T_{max}는 1시간(단식됨)에서 3시간(공급됨)으로 지연되었다. 전체 노출은, AUC_(0-최종) 및 AUC_(0-무한)에 의해 평가될 경우, 고 지방 식사의 존재하에 대략 9%만큼 증가하였다.

[1171]

DDI 부분으로부터의 데이터는 200 mg의 q12h 케토코나졸의 동시적 투여가 화합물 292로의 노출을 증가시킴을 지시하였다. 평균적으로, C_{max}, AUC_{0-최종} 및 AUC_{0-무한}은 단독으로 투여된 화합물 292와 비교하여 케토코나졸의 존재하에 각각 대략 66%, 285% 및 295%만큼 증가하였다.

[1172]

단일 및 다중 화합물 292를 투여한 이후, 호염구 활성화의 투여량-의존성 감소를 모든 투여량 수준에서 관찰하였고, 투여 후 1시간째 최대 감소되었으며; 플라세보에 의한 치료 후 유지할 만한 변화는 관찰되지 않았다. 단일 투여량 투여 후 PK/PD 요약은 도 1 내지 3에 도시되고, 이는 PD 반응이 신속하였고 최대 반응이 5 mg 투여시 달성되었음을 입증하였다. 관계는 호염구 활성화의 감소 및 화합물 292 혈장 농도 사이에서 분명하였고, 더 높은 화합물 292 혈장 농도에서 효과는 포화되었다.

[1173]

일련의 ECG를 모든 연구 군에서 투여 후 다수의 시점에서 수행하였다. 임의의 평가에서 어떠한 개체도 500 msec 초과인 QTcF를 갖지 않았고, 기선으로부터의 가장 큰 변화는 37 msec이었다.

[1174]

전체적으로, 화합물 292는 30 mg(시험된 가장 큰 투여량) 이하의 단일 투여량 내지 14일 동안의 10 mg(시험된 가장 큰 투여량; 5 mg BID 또는 10 mg QD) 이하의 총 1일 투여량에서 건강한 개체에서 잘 용인되었다. 건강한 개체에서, 화합물 292의 PK 프로파일은 신속한 흡수(피이크 혈장 농도는 0.5 내지 1시간 이내에 도달됨), 중간 속도 제거(단일 투여 후 반감기 3.5 내지 9.5시간, 반복 투여 후 6.5 내지 11.7시간) 및 전신 노출에서의 투여량 비례 증가(C_{max} 및 AUC)를 특징으로 한다. 최소 축적이 다중 투여량 투여 후 관찰되었다(축적 비는 BID 투여의 경우 1.65 내지 1.83, QD 투여의 경우 1.54). 단일 경구 투여량 투여 이후, 소거는 6.7 l/h 내지 11.1 l/h 범위이고, 분포의 부피는 38.8 l 내지 147 l 범위였다. 뇨에서 변화되지 않은 화합물 292의 배출은 투여된 투여량의 < 2% 였고, 이는 모 약물의 최소 신장 제거를 지시한다. 활성화된 CCR3⁺ 호염구의 표면 상에서의 CD63 발현은 모든 단일 및 다중 투여량 수준에서 투여량-의존성 방식으로 감소되었고, 투여 후 1시간째 최대 감소가 있었고, 이는 최대 화합물 292 혈장 농도의 시간에 상응한다. 호염구 활성화의 저해는 화합물 292-농도-시간 프로파일을 보여주었고, CD63 발현은 혈장 농도가 감소됨에 따라 기선 수준으로 회복된다. 5 mg의 BID의 투

여는 PI3K- δ 저해(EC_{50} = 48 ng/ml)를 12시간의 투여 간격 전체를 통해 유지시켰다. 고-지방, 고-칼로리 식사의 동시적 투여는 C_{max} 를 대략 10% 감소시켰고, 중앙 T_{max} 를 1시간에서 3시간으로 전이시켰으며, 전체 노출(AUC)을 대략 8 내지 9% 증가시켰다. 이들 데이터는 화합물 292가 식사와 무관하게 투여될 수 있음을 시사한다.

[1175] 이와 같이, 화합물 292는 단일 및 다중 투여 후 신속히 흡수되었다. 평균 전신 노출(C_{max} 및 AUC)은 투여량 비례적으로 증가하였고, 이는 선형 PK를 지시한다. 화합물 292를 투여한지 14일 후 평균 길보기 최종 제거 반감기($t_{1/2}$)는 6.5 내지 11.7시간 범위였다. 축적 비(14일/1일 AUC의 평균 비)는 QD 투여의 경우 1.54였고, BID 투여 범위에 대해 1.65 내지 1.83이었다. 고-지방, 고 칼로리 식사와 함께 투여한 후, $AUC_{0-\infty}$ 은 9%만큼 증가하였고, C_{max} 는 10%만큼 감소하였으며, 중앙 T_{max} 는 1시간에서 3시간으로 전이되었다. 이들 변화의 크기에 기초하여, 화합물 292는 식사와 무관하게 투여될 수 있다. 또한, 신속한 반응이 관찰되었고, 생체의 항-Fc ϵ R1 활성화 검정에서 CCR3⁺ 호염구 상에서 CD63⁺ 발현의 감소로서 평가하였다(도 1 내지 3). 최대 반응을 최대 혈장 농도의 시간, 즉 단일- 및 다중 투여 후 1시간째 관찰하였다. CD63⁺ 발현은 혈장 약물 농도가 감소됨에 따라 기선으로 회복되었다. 더욱이, 화합물 292는 연구된 모든 투여량에서 잘 용인되었다: 30 mg 이하의 단일 투여량, 및 14일 동안 매일 10 mg 이하의 다중 투여량. 2주 동안 화합물 292(n = 36)(PLB n = 12)의 다중 투여를 수여 받은 환자에서, 가장 흔한 유해 사례(AE)는 체혈 및 프로토콜-연관된 절차와 관련된다. 2명 이상의 개체에서 일어난 가장 흔한 비절차성 AE는 두통(8% 대 25% PLB), 근육통(6% 대 8% PLB), 및 코인두염(6% 대 0% PLB)이다. AE에서 투여량 관련된 경향은 관찰되지 않았다. ECG의 안전성 실험실 연구에서 임상적으로 심각한 결과는 관찰되지 않았다. 화합물 292에 관련된 IgE에서의 증가는 관찰되지 않았다.

[1176] 실시예 9: 후기 혈액학적 악성종양에서의 임상적 연구

[1177] 상 1 투여량-상승 연구는, T-세포 림프종/백혈병을 비롯하여, 후기 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 경구적으로 투여된 화합물 292의 안전성, 약동력학(PK) 및 활성을 평가하기 위해 고안되었다. 환자의 순차적 코호트(cohort)는 점진적으로 더 높은 투여량 수준에서 등록되었고, 선택된 혈액학적 악성종양을 앓는 환자의 확장 코호트를 갖는다. 화합물 292를 28-일 주기에서 연속적으로 1일 당(BID) 2회 경구적으로 투여하였다. 종양 반응을 질환-특이적 표준 범주에 기초하여 평가하였다.

[1178] 본 연구에는 20명(또는 그 이상)의 환자가 등록하였고; 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소 림프구성 림프종(SLL)을 앓는 5명의 환자, 무통성 비-호지킨 림프종(iNHL)을 앓는 4 명의 환자, 공격성 B-세포 NHL[확산 거대 B-세포 림프종(DLBCL) n = 2; 및 림프 증후군 n = 1 포함]을 앓는 3명의 환자, 다발성 골수종(MM)을 앓는 3명의 환자, 호지킨 림프종(HL)을 앓는 2명의 환자, T-세포 림프종[미분화 대 세포 림프종(ALCL) n = 2]을 앓는 2명의 환자 및 맨틀 세포 림프종(MCL)을 앓는 1 명의 환자이다. 이들 환자중, 11명은 남성이고 9명은 여성이고, 63세의 중간[범위] 연령을 갖고[30 내지 81], 36%는 가장 최근의 이전 전신 치료를 받은지 6개월 미만이다. 이전 치료법의 중간[범위] 수는 3[1 내지 8]이었다.

[1179] 투여된 화합물 292 투여량은 8 mg BID(n = 1), 15 mg BID(n = 6), 25 mg BID(n = 7), 35 mg BID(n = 3) 및 50 mg BID(n = 3)를 포함한다. 치료 주기의 중간[범위] 수는 2[1 내지 8]였고, 12명(60%)의 환자는 치료를 지속하였다. 유해 사례(AE)는 13명(65%)의 환자에서 일어났고, AE 등급 >3을 갖는 7명(35%)의 환자를 포함하였다. 치료-관련된 AE는 11명 환자(55%)에서 일어났고, 5명 환자(25%)에서 등급 >3이 발생되었다. 등급 4의 백혈구감소증은 이제까지 관찰된 독성을 제한하는 투여량이었다(15 mg 투여량 코호트). 신규한 등급 >3의 혈액학적 실험실 비이상성은 백혈구감소증[n = 6(30%)] 및 혈소판감소증[n = 1(5%)]을 포함하였다. 등급 3 ALT/AST 상승은 화합물 292의 투여 개시 이후 6주째 1명(5%)의 MM 환자에서 발생하였다.

[1180] 투여량 범위에 따른 AUC 및 혈장 C_{max} 에서의 PK 지시된 투여량-비례 증가를 연구하였다. 추가로, 처음 3개 코호트(825 mg BID)로부터의 PK 및 초기 약력학(PD) 데이터는 PI3K- δ 경로의 연속적 억제를 예측하였고, 25 mg BID 초과 투여량에 의해 PI3K- γ 경로의 저해를 증가시켰다.

[1181] 평가가능한 환자(n = 11)에서, 8, 15 및 25 mg BID 투여량 수준하에 반응을 관찰하였고, 예진대 CLL/SLL(0 CR/2 PR/1 SD)에서 2/3, iNHL(1 CR/0 PR/1 SD)에서 1/2, 및 MCL에서 1/1(1 PR)이었다. 투여된 제1 환자를 포함하여 2주기(n = 6) 후 적어도 SD를 갖는 모든 환자는 치료가 유지되었다.

[1182] PK 및 PD 마커를 제1 투여(예를 들어, 8 mg BID) 후 및 정상 상태에 평가하였다. 전혈중 PD 활성화(PI3K 저해)을, 생체의 자극 후 호염구의 표면 상에서 CD63 발현의 감소를 측정하는 호염구 활성화 검정을 사용하여

평가하였다.

[1183] 데이터는 신속한 약물 흡수 및 투여량-비례 PK를 입증하였다. 건강한 개체에서와 마찬가지로, 호염구 활성화의 최대 저해는 투여 후 1시간째 관찰되었다. 주기 2의 시작시(즉, BID 투여 28일 후) 투여량 투여 이전에, CD63 발현은 치료의 시작에 비해 45% 이상 감소하였다. 평균 정상 상태의 골짜기 농도는 ≥ 15 mg BID 투여 이후 PI3K- δ 저해에 충분한 수준 이상으로 유지되었다. 임상적 반응이 관찰되었다.

[1184] 이와 같이, 두 연구에서(건강한 개체 및 후기 혈액학적 악성종양에서), 화합물 292 약물 흡수는 신속하였고 노출은 투여에 비례하였다. 활성화된 호염구의 표면 상의 CD63 발현은 건강한 개체 및 종양발생 개체 둘다에서 화합물 292의 존재하에 감소하였고, 관찰은 PI3K- δ 저해와 일치하였다. 노출-반응 관계가 입증되었고, 이는 화합물 292에 대한 농도-의존성 약리학적 반응을 시사한다. 종양학 연구로부터의 PK/PD 데이터는 PI3K- δ 활성화의 저해를 입증하였고, 더 높은 투여량이 증가적으로 PI3K- γ 활성을 억제함을 시사하였다.

[1185] CLL(예를 들어, CLL/SLL), iNHL 및 MCL을 앓는 환자에서 관찰된 활성화 및 PK/PD에 기초하여, 화합물 292의 안전성 및 예비 활성을 추가로 평가하기 위한 확장 코호트는 25 mg BID에서 투여된 이들 선택 혈액학적 질환에서의 등록 환자였다. 투여량 상승은 T-세포 악성종양 및 DLBCL를 앓는 환자에 초점을 맞춰 지속하였고, 여기서 PI3K- γ 동형단백질의 억제를 증가시키는 효능 프로파일을 개선시킬 수 있다.

[1186] 추가의 확장 코호트는 T-세포 림프종, DLBCL, 골수증식성 신생물, 급성 백혈병, T-세포/공격성 NHL, 및 CLL/iNHL/MCL에서 공개되어 추가로 질환 특이적 활성을 규정할 수 있다.

[1187] 이와 같이, 경구의 강력한 PI3K- δ , γ 저해제 또는 조절제인 화합물 292는 8 mg BID 내지 50 mg BID 범위의 투여시 잘 용인되고, iNHL, MCL 및 CLL을 앓는 환자에서 임상적 활성을 보여주었다. 25 mg BID의 투여는 효과적으로 PI3K- δ 를 저해하고, 이는 CLL/iNHL/MCL에서 확장을 위한 합리적 이유를 제공한다.

[1188] **실시예 10: 혈액학적 악성종양에서의 임상적 연구: 추가의 데이터**

[1189] PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 백혈구 신호발생 및 B-세포, T-세포, 및 골수종 세포 기능, 예컨대 분화, 활성화, 증식 및 이동에 관여된다. PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 특정 B- 및 T-세포 악성종양의 성장 및 생존을 뒷받침한다. 본원에 예시된 바와 같이, 화합물 292는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 는 동형단백질의 강력한 경구 저해제이다(예를 들어, 표 11).

[1190] [표 11]

[1191] 화합물 292 시험관내 활성화에 대한 요약

PI3K 동형단백질*	PI3K- δ	PI3K- γ	PI3K- α	PI3K- β
발현	주로 백혈구	주로 백혈구	산재됨	산재됨
역할	B-세포 활성화 및 기능 T-세포 활성화 및 기능	천연 면역 기능 면역 세포 수송	혈소판 활성화 인슐린 신호발생	인슐린 신호발생 혈관형성
pAKT의 동형단백질 특이 세포 검정 저해(IC ₅₀)	1 nM	43 nM	171 nM	1547 nM
생화학적 활성(KD)	23 pM	243 pM	1564 pM	25900 pM
전혈 검정(IC ₅₀)(건강한 공여자)	69 nM 항-Fc ϵ R1	1200 nM fMLP	4700 nM 혈소판	—
* PI3K- α 및 PI3K- β (산재된 발현)는 제시되지 않음.				

[1192]

[1193] 건강한 개체에서의 상 I 연구에서, 화합물 292의 단일 및 다중 투여량은 5 mg BID를 통해 투여량-비례적 약동력에 의해 잘 용인되었고, 6.5 내지 11.7시간의 $t_{1/2}$ 및 약력학적 반응(항-Fc ϵ R1)은 혈장 농도를 반영하였고, 최대 효과는 최대 혈장 농도의 시간에 관찰되었다(예를 들어, 도 1 내지 3).

[1194] 연구 고안: 화합물 292의 하나의 임상적 연구는, 점진적으로 더 높은 투여량 수준하에 혈액학적 악성 종양을 갖는 투여량 수준 당 1 내지 6 명의 성인이 등록한 상 I, 개방-표지 연구이다. 투여는 28-일 주기 상에서 경구적으로 1일 2회(BID)이다. 1차 대상은 화합물 292에 대한 안전성 및 MTD를 결정하기 위한 것이었다. 최종점은 안정성, 효능, 약동력학(PK) 및 약력학(PD)을 포함하였다. 선택된 혈액학적 악성종양의 확장 코호트는 \leq MTD

에서 PI3K- δ , 및 PI3K- γ 저해에 대한 PK/PD/임상적 활성에 기초하여 허용된다. 주요 포함 범주는 다음을 포함한다: (1) 진행되는 기간, 확립된 치료법에 대해 난치성, 비용인성 또는 부적격성, 또는 확립되지 않은 치료법에 의한 질환을 앓음; (2) 적절한 간 및 신장 기능(\leq 등급 1); (3) 기선 ANC \geq 750 세포/ μ l, 혈소판 \geq 75 K/ μ l, 및 헤모글로빈 $>$ 8.0 g/dl을 갖는 적절한 조혈 기능(유일한 상승 상); (4) PI3K 저해제에 의한 치료가 이전에 없음(상승 상) 또는 화합물 292의 제1 투여의 4주 이내(확장 상). 투여량 상승 연구는 하기 투여량을 포함한다: 8 mg BID, 15 mg BID, 25 mg BID, 35 mg BID, 50 mg BID, 60 mg BID, 75 mg BID 및 100 mg BID(등록). \leq MTD에서의 코호트 확장은 혈액학적 악성종양에, 예컨대 확산 거대 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 골수증식성 신생물, CLL/SLL, iNHL 및 MCL에서 실행된다(예를 들면, 25 mg BID 확장이 CLL/SLL, iNHL 및 MCL에서 실행되었다). MTD를 결정하기 위해 사용된 주기 1 동안의 투여량-제한 독성(DLT)은 다음을 포함한다: (1) 사망; (2) $>$ 7일 지속된 등급 \geq 4의 혈액학적 독성, 또는 등급 3의 발열 백혈구감소증, 등급 3의 혈소판감소증(등급 \geq 2의 출혈을 가짐), 또는 수혈을 필요로 하는 임의의 기간의 등급 4의 혈소판감소증; (3) 의학 치료에도 불구하고 24시간 이상 지속되는 등급 3의 설사 또는 구역질, 또는 임의의 기간의 임의의 다른 등급 3의 비-혈액학적 독성.

[1195] 환자 통계자료 및 배치는 표 12 및 13에 요약되어 있다. 75 mg BID로의 투여량 상승 후, MTD는 여전히 도달되지 않았고, 투여량 상승을 지속하였다. 치료 관련된 AE에 기인하여 3회의 중단이 있었다: (1) 등급 3의 폐렴(15 mg BID); (2) 등급 4의 ALT 상승(25 mg BID); (3) AE 등급 및 데이터 중단시 보고되지 않은 병인(25 mg BID).

[1196] [표 12]

[1197] 환자 통계자료

평가가능한 환자(안전성), n	55명(28명 상승, 27명 확장, 25 mg BID에서)	
평가가능한 환자(효능), n	41명(24명 상승, 17명 확장, 25 mg BID에서)	
중간연령, 나이(범위)	67명(30 내지 86세)	
여성, n (%)	19명(35%)	
진단*	17명 iNHL; 4명 MCL; 16명 CLL/SLL; 3명 MM; 7명 T-세포 림프종; 3명 HL; 5명 공격성 B-세포 NHL(aNHL)	
ECOG 스코어 0-1 (%)	51명(93%)	
낮은/높은 위험의 림프종(IPI/FLIPI/MPI), n (%)	24명중 13명(54%)	
선행 전신치료법, 중간(범위)	4명(1 내지 13명)	
\geq 3의 선행 전신 치료법을 받은 환자	39명(72%)	
화합물 292의 제1 투여량에 대한 최종 치료법 이후의 개월 수, n (%)	$<$ 6개월 30명(58%)	\geq 6개월 22명(42%)
*iNHL(무통성 비-호지킨 림프종), MCL(맨틀 세포 림프종), CLL/SLL(만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종), MM(다발성 골수증), HL(호지킨 림프종)		

[1198]

[1199] [표 13]

[1200] 환자 배치

화합물 292 투여량	환자(n)	배치
8 mg BID	1	1명 연구 지속
15 mg BID	6	2명 연구 지속 / 4명 연구 중지(3명 PD / 1명 AE)
25 mg BID	7	5명 연구 지속 / 2명 연구 중지(PD)
25 mg BID(확장)	27	21명 연구 지속 / 6명 연구 중지(3명 PD, 2명 AE, 1명 부적격)
35 mg BID	3	3명 연구 중지(2명 PD, 1명 동의 철회)
50 mg BID	3	1명 연구 지속 / 2명 연구 중지(1명 PD/ 1명 CR \rightarrow 자가 이식)
60 mg BID	3	3명 연구 지속
75 mg BID	5	4명 연구 지속 / 1명 연구 중단(PD)
총*	55	37명 연구 지속 / 18명 연구 중단(12명 PD)

[1201]

[1202] 약동력학 및 약력학 데이터는 도 4 및 5에 요약된다. 화합물 292는 50 mg BID를 통한 선형 PK 프로파일을 갖고 신속히 흡수되었다(제거 $t_{1/2}$ 는 6 내지 10시간임). 데이터는, PI3K- δ 의 완전한 저해가 15 mg BID 이상의 투여

량에서 달성될 수 있고; 25 mg 이상의 BID의 투여가 증가적으로 PI3K- γ 를 억제함을 보여주었다(도 4). 또한, CLL/SLL 세포에서 화합물 292에 의한 AKT 인산화의 신속하고 지연적인 저해가 1회 투여(25 mg) 후 유세포분석에 의해 관찰되었다(도 5). 이들 PK/PD 결과는, 선택된 혈액학적 악성종양에서 화합물 292의 활성 및 용인성을 평가하기 위해 25 mg BID에서의 확장 코호트를 뒷받침하였다.

[1203]

B-세포 및 T-세포 악성종양에서의 화합물 292에 대한 임상적 효능 데이터는 표 14에 요약되고, 화합물 292에 의한 치료시 종양 크기에서의 최대 변화는 도 6에 도시된다. 종양에서의 감소는 모든 지표 및 평가된 모든 투여 수준에서 관찰되었다. CT 스캔에 의해 측정가능한 질환을 앓고 ≥ 1 의 치료중 CT 평가를 갖는 환자가 도 6에 도시되고, 이는 반응 평가를 받지 않은 환자(n = 2)도 포함된다. 제1 CT 평가 이전에 PD를 갖는 시험 중단 환자(n = 2) 또는 CT에 의해 평가되지 않은 질환을 앓는 환자(n = 4)는 도면에 도시되지 않는다.

[1204]

[표 14]

[1205]

B-세포 및 T-세포 혈액학적 악성종양에서의 임상적 반응

집단	환자(n)		관찰된 최적 반응(n) ^a				반응하기까지의 시간 중간값[개월](범위)
	처리됨	평가가능 환 ^b	CR	PR	SD	PD	
iNHL	17	13	1	7	4	1	1.8(1.7, 2.8)
CLL/SLL	16	11	0	6	4 ^c	1	2.9(1.8, 5.6)
T-세포 림프종	7	6	1	1	1	3	2.4(1.8, 3.1)
aNHL	5	3	0	0	1	2	N/A
MCL	4	3	0	2	0	1	1.9(1.9, 1.9)
MM	3	3	0	0	1	2	N/A
HL	3	2	1	0	0	1	1.7(1.7, 1.7)

a. 반응: 완전한 반응(CR), 부분적 반응(PR), 안정한 질환(SD), 진행성 질환(PD).
b. 하나 이상의 반응 평가 또는 진행성 질환(PD).
c. 4개의 결절 반응.

[1206]

[1207]

화합물 292의 임상적 활성의 신속한 개시를 CLL/SLL에서 관찰하였다(도 7). T-세포 림프종에서 화합물 292의 임상적 활성을 관찰하였고(도 8), 제1 반응은 화합물 292 치료법의 2주기 이후 평가하였다: 1명의 완전 반응(CR), 1명의 부분 반응(PR), 1명의 안정한 질환(SD), 3명의 진행성 질환(PD)(및 1명의 공지되지 않은 상태). 4명의 환자가 연구에 유지되었다. 또한, 장질환-연관된 T-세포 림프종을 앓는 72세 환자는, 화합물 292(60 mg BID)의 2주기 후, PET/CT에 의해 제시된 바와 같이, 폐 전이(백색 화살표)의 완전한 분해를 나타내었다(도 9).

[1208]

추가로, T 세포 림프종을 앓는 개체 사이에서, 화합물 292는 하기 표 15에 제시된 바와 같이, 말초 T 세포 림프종(PTCL) 및 피부의 T 세포 림프종(CTCL) 둘다를 치료하는데 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다:

[1209]

[표 15]

[1210]

TCL에서의 임상적 반응

집단	환자(n)		관찰된 최적 반응(n)				반응하기까지의 시간 중간값[개월](범위)
	T/E*		CR	PR	SD	PD	
TCL 총	17/9		1	2	2	4	1.9(1.7-2.7)
PTCL	7/5		1	1	0	3	2.3(1.9-2.7)
CTCL	10/4		0	1	2	1	1.7(—)

* 처리됨/평가가능함(평가가능함 = C3D1 반응 평가 전 1회 이상의 반응 평가또는 PD)
CR = 완전한 반응; PR = 부분적 반응; SD = 안정한 질환; PD = 진행성 질환

[1211]

[1212]

명시된 투여량(모두 BID)에서의 화합물 292의 투여 후 CT 스캔에 의해 평가될 경우 측정가능한 질환에서의 변화율(%)은 도 10에 도시된다. 도면에 도시된 바와 같이, 환자의 33%(2명 PTCL 및 1명 CTCL)는 50% 이상의 종양 반응을 나타내었다.

[1213]

다양한 B 세포 림프종 환자에서 관찰된 임상적 반응은 하기 표 16에 요약되어 있다:

[1214]

[표 16]

[1215] BCL에서의 임상적 반응

집단	환자(n)	관찰된 최적 반응(n)						반응하기까지의 시간 중간값[개 월](범위)
		T/E*	전체	CR	PR	MR	SD	PD
iNHL	26/19	13 (68)	3 (16)	10 (53)	1 (5)	3 (16)	2 (11)	1.8 (1.7-4.1)
MCL	9/6	4 (67)	1 (17)	3 (50)	N/A	1 (17)	1 (17)	1.8 (1.6-1.9)
HL	3/3	1 (33)	1 (33)	0	N/A	1 (33)	1 (33)	1.7
aNHL	13/10	0	0	0	N/A	4 (40)	6 (60)	N/A

* 처리됨/평가가능함
 CR = 완전한 반응; PR = 부분적 반응; MR = 발렌스트렘증에 대한 소수의 반응; SD = 안정한 질환; PD = 진행성 질환
 iNHL은 11명의 소포성 림프종, 2명의 발렌스트렘증, 1명의 변연부 림프종 림프종(MZL) 및 12명 iNHL을 포함하였다.

[1216]

[1217]

상기 볼 수 있듯이, 반응은 무통성, 맨틀 및 호지킨성 림프종에서 관찰되었다(CR 포함함). 반응은 약 2개월 이내에 제1 평가에 의해 18명의 반응자중 16명(89%)에서 초기에 일어났다. MCL, HL 및 NHL 환자에 대한 CT 스캔에 의해 평가된 측정가능한 질환에서 변화율(%)은 도 11에 제공되고, iNHL(소포성 림프종, 발렌스트렘 및 MZL)에 대한 변화율(%)은 도 12에 제공된다.

[1218]

화합물 292에 대한 임상적 안전성 데이터는 표 17 및 18에 요약되어 있다. 관련된 등급 3 또는 등급 4의 AE에서 투여량-관련된 경향은 관찰되지 않았다. DLT는 등급 4의 백혈구감소증(15 mg BID) 및 등급 3의 봉와직염(상처 감염, 75 mg BID)을 포함하였다.

[1219]

[표 17]

[1220]

화합물 292의 안전성

개체 안전성 결과	25 mg BID (n = 34)	안전성 집단 (n = 55)
연구시 사망, n (%)	0 (0%)	3 (5%)
중단을 유도하는 AE, n (%)	2 (6 %)	3 (5%)
SAE, n (%)	4 (12%)	11 (20%)
관련된 SAE, n (%)	1 (3%)	4 (7%)
모든 감염성 SAE, n (%)	1 (3%)	3 (5%)
임의의 AE	27 (79%)	46 (84%)
등급 3 / 4 (% / %)	7 / 5 (21% / 15%)	18 / 8 (33% / 15%)
관련된 AE	18 (53%)	31 (56%)
관련된 등급 3 / 4 (% / %)	4 / 4 (12% / 12%)	14 / 6 (25% / 11%)
신규한 등급 3 / 4 ANC (% / %)	2 / 4 (6% / 12%)	10 / 5 (18% / 9%)
투여량 감소, n (%)	2 (6%)	5 (9%)
신규한 등급 3 / 4 ALT (% / %)	3 / 1 (9% / 3%)	5 / 2 (9% / 4%)
투여량 감소, n (%)	3 (9%)	6 (11%)

* 사망 원인: 질환 진행에 기인한 모든 원인

[1221]

[1222]

[표 18]

[1223] 화합물 292의 안전성

AE에 관련된 등급 3 및 4	화합물 292 BID 투여량(n)						
	8 mg (n = 1)	15 mg (n = 6)	25 mg (n = 34)	35 mg (n = 3)	50 mg (n = 3)	60 mg (n = 3)	75 mg (n = 5)
백혈구감소증	1	3	3	1	0	0	0
열성 백혈구감소증	1	0	0	0	0	0	0
빈혈	0	1	0	0	0	0	0
혈소판감소증	0	1	0	0	0	0	0
ALT/AST 증가됨	0	1	3	0	0	1	1
발열(일반)	0	0	0	0	1	0	1
분위직염	0	0	0	0	0	0	1
폐렴	0	1	0	0	0	0	0
중양 용해/고칼륨 혈증	0	0	1	0	0	0	0
구역질	0	1	0	0	0	0	0
탈수	0	0	1	0	0	0	0
점막 염증	0	0	1	0	0	0	0
저인산혈증	0	0	1	0	0	0	0

[1224]

[1225] 도 13은 개제 및 진단에 의한 연구 진행의 개월을 도시한다. 연구 진행에서 시간의 초기 분석(중간값 2.2개월)은 모든 환자중 67%가 연구에 남아있음을 보여주었다. 화합물 292 치료의 2주기 이후 PD(진행성 질환)를 앓지 않는 환자중 90%(n = 26)가 연구에 남아있다.

[1226] 요약하면, 화합물 292는 PI3K- δ 및 PI3K- γ 의 강력한 경구 저해제이고, 잘 용인되며, 후기 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 임상적으로 활성이다. 75 mg의 BID를 통한 투여량 증가를 검사하였고; 단일 제제 화합물 292의 투여량 상승을 조사하였다. PK 프로파일은 PI3K- δ 의 완전한 저해가 ≥ 15 mg BID에서 화합물 292에 대해 달성될 수 있고, 투여량 ≥ 25 mg BID는 증가적으로 PI3K- γ 를 억제함을 지시한다. 선택된 악성종양에서 확장 코호트를 MTD 이하에서 실행하였다. SAE는 후기 혈액학적 중양 환자에서 공동-치사율과 일치하였다. 가장 흔한 관련된 등급 3 또는 등급 4의 AE는 혈구감소증 및 ALT/AST 상승이었다. 전체적으로, 이들 AE는 투여량-관련되지 않고, 투여 차단 및 투여 감소에 의해 처리되었다. 결과는 임상적 활성이 모든 투여량에서 관찰되었음을 지시한다. 반응은 iNHL, CLL/SLL, MCL에서 ≤ 50 mg BID하에 관찰되었다. 반응은 T-세포 림프종 및 호지킨 림프종에서 ≥ 50 mg BID하에 관찰되었고, 이는 B-세포 및 T-세포 악성종양이 PI3K- δ 및 PI3K- γ 저해에 민감함을 예시한다.

[1227] 실시예 11: 혈액학적 악성종양에서의 임상적 연구: 혈청 사이토킨/케모킨 생산

[1228] 화합물 292에 의해 회색된 전혈(1:1)을 24시간 동안 전처리한 결과 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 LPS로 자극된 사이토킨(예를 들어, TNF- α 및 IL-10) 생산의 저해를 유도함이 관찰되었다(도 14). 사이토킨/케모킨 생산에 대한 화합물 292의 효과를 추가로 조사하기 위해, 혈액학적 악성종양에 대한 화합물 292의 임상적 연구에 참여한 인간 개체로부터 혈청 샘플을 수집하였다. 인간 사이토킨/케모킨의 혈청 농도를 하기 기재된 바와 같이 밀리플렉스(Milliplex) 96-웰 면역-검정에 의해 결정하였다.

[1229] 샘플 수집 및 저장: 혈액을 1000 \times g에서 10분 동안 원심분리기 전에 30분 이상동안 응고시켰다. 혈청을 제거하고 즉시 검정하거나 분취하여 -20 $^{\circ}\text{C}$ 이하에서 저장하였다. 동결된 샘플을 사용할 경우, 샘플을 완전히 해동시키고 와동에 의해 잘 혼합하고, 미립자를 제거하기 위해 검정에 사용하기 전에 원심분리할 것이 권고된다.

[1230] 혈청 매트릭스의 제조: 1.0 ml의 탈염수를 동결건조된 혈청 매트릭스[밀리플렉스(MILLIPLEX: 등록상표) 맵(Map)으로부터의 카탈로그 번호 MX HSM]가 함유된 병에 첨가하고, 완전한 재구성을 위해 적어도 10분 동안 잘 혼합하도록 허용하였다.

[1231] 검정 절차: 200 μl 의 세척 완충액을 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 플레이트 진탕기 상에서 10분 동안 실온(20 내지 25 $^{\circ}\text{C}$)에서 혼합하였다. 세척 완충액을 따라 붓고, 플레이트를 역전시키고 이를 흡수 타월 상에 수 회 세척 두드려서 잔여량을 모든 웰로부터 제거하였다. 25 μl 의 각각의 표준물 또는 대조군을 적절한 웰에 첨가하였다. 검정 완충액을 0 pg/ml 표준물(배경)을 위해 사용하였다. 25 μl 의 검정 완충액을 샘플 웰에 첨가하였다. 25 μl 의 적절한 매트릭스 용액을 배경, 표준물 및 대조 웰에 첨가하였다. 25 μl 의 혈청 샘플을 적절한 웰에 첨가하였다. 시험된 사이토킨/케모킨을 위해 25 μl 의 혼합되거나 예비혼합된 비이드를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 플레이트 밀봉기로 밀봉하고, 호일로 싸고, 플레이트 진탕기 상에서 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 하룻밤 또는 실온(20 내지 25 $^{\circ}\text{C}$)에서 2시간 동안 진탕하에 항온처리하였다. 하룻밤 항온처리(16 내

지 18시간)는 몇몇 분석물에 대한 검정 민감성을 개선시킬 수 있다. 웰 내용물을 부드럽게 제거하고 플레이트를 2회 세척하였다. 25 μ l의 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서 플레이트를 밀봉하고, 호일로 덮고, 플레이트 진탕기 상에서 실온(20 내지 25℃)에서 1시간 동안 진탕하에 항온처리하였다. 25 μ l의 스트렙타비딘(Streptavidin)-파이코에리트린(Phycoerythrin)을 25 μ l의 검출 항체가 함유된 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서 플레이트를 밀봉하고, 호일로 덮고, 플레이트 진탕기 상에서 실온(20 내지 25℃)에서 30분 동안 진탕하에 항온처리하였다. 웰 내용물을 부드럽게 제거하고 플레이트를 2회 세척하였다. 150 μ l의 쉬이트 유체(Sheath Fluid)[또는 마그픽스(MAGPIX: 등록상표)를 사용한다면 구동 유체]를 모든 웰에 첨가하였다. 비이드를 5분 동안 플레이트 진탕기 상에서 재현탁시켰다.

[1232] 데이터 분석: 플레이트를 xPONENT 소프트웨어에 의해 루미넥스(Luminex 200)(상표), HTS, 플렉스맵(FLEXMAP 3D)(상표) 또는 MAGPIX(등록상표) 상에서 실행하였다. 중간 형광 강도(MFI: Median Fluorescent Intensity) 데이터를 저장하고, 샘플중의 사이토킨/케모킨 농도를 계산하기 위해 5-매개변수 로지스틱(logistic) 또는 스플라인(spline) 곡선-정합 방법을 사용하여 분석하였다.

[1233] 결과: 검사된 혈청 분석물은 다음을 포함하였다: (1) 인간 사이토킨/케모킨(EGF, CCL11, FGF-2, Flt-3 리간드, CX3CL1, G-CSF, GM-CSF, CXCL1, CXCL10, IFN α 2, IFN γ , IL- α , IL- β , IL-1ra, IL-2, sIL-2R α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, IL-1ra, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, CCL2, CCL7, CCL22, CCL3, CCL4, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, CCL5, sCD40L, sIL-2R α , TGF α , TNF α , TNF β , VEGF, CCL21, CXCL13, CCL27, CXCL5, CCL24, CCL26, CCL1, IL-16, IL-20, IL-21, IL-23, IL-28, IL-33, LIF, CCL8, CCL13, CCL15, SCF, CXCL12, CCL17, TPO, TRAIL 및 TSLP); 및 (2) 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-12, MMP-13, TIMP-1 및 TIMP-2). 분석물의 혈청 농도에서의 변화를, 치료 전 및 후의 혈청 샘플을 비교함으로써 결정하였다.

[1234] 하나의 예시적인 연구에서, 혈청 샘플을 혈액학적 악성종양을 앓는 환자로부터 주기 1의 1일(C1D1), 주기 1의 8일(C1D8 또는 8일), 주기 2의 1일(C2D1 또는 28일) 및 주기 3의 1일(C3D1)에 수집하였다. CXCL13(도 15), CCL4(도 16), CCL17(도 17), CCL22(도 18) 및 TNF- α (도 19)는 CLL/SLL 및 iNHL/MCL/FL 환자에서 화합물 292 치료에 의해 감소된 혈청 농도를 나타내었다. 감소하는 혈청 MMP9 농도에 대한 경향은 몇몇 비-CLL/iNHL 징후에서 화합물 292 치료에 의해 관찰되었다(도 20). 이들 데이터는, 환자에서 기선과 비교될 경우 28일에 CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, TNF- α 및/또는 MMP9의 감소된 혈청 농도가 B-세포 림프종, T-세포 림프종 및 백혈병에 대한 화합물 292 치료의 효과를 나타냄을 입증한다. CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, TNF- α 및/또는 MMP9의 혈청 농도의 증가는 주기 2 동안 화합물 292에 의한 치료로부터 차출된 특정 환자에 대해 C3D1에서 관찰되었고, 이는 추가로 CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, TNF- α 및/또는 MMP9의 혈청 농도가 실제로 화합물 292의 약리학 효과를 나타냄을 입증하였다. 임의의 특별한 이론에 제한되지 않지만, 혈액학적 악성종양을 앓는 환자에서 이들 케모킨에 대한 작용의 가능한 기작이 도 21에 도시된다.

[1235] 실시예 12: 혈액학적 질병에서의 PI3K 동형단백질 mRNA 발현

[1236] 혈액학적 악성종양(예를 들어, 혈액학적 악성종양의 세포주, 세포 유형 또는 조직 샘플)에서 PI3K 동형단백질(PI3K- α , β , δ 및/또는 γ)의 mRNA 발현을 분석하였다.

[1237] RNA 단리 및 정량적 실시간 PCR: 알엔아쿠오스(RNAqueous: 등록상표)-4PCR 키트[엠비온(Ambion)]를 사용하여 세포 펠렛으로부터, 또는 알엔이지(Rneasy) FFPE 키트[퀴아겐(Qiagen)]를 사용하여 FFPE 물질로부터 RNA를 단리하였다. 50 ng의 RNA를 1-단계 마스터 믹스(master mix)[라이프 테크놀로지스(Life technologies) #4392938]에서 각각의 25 μ l 반응물에 첨가하고, 7300RT 사이클러[어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)] 상에서 40주기 동안 실행하였다. 동형단백질 발현을 평가하는 모든 프라이머 및 탐침자 세트를 어플라이드 바이오시스템으로부터 구입하였다: 인간 PIK3CA(Hs00907957_m1), 인간 PIK3CB(Hs00927728_m1), 인간 PIK3CD(Hs00192399_m1), 인간 PIK3CG(Hs00277090_m1) 및 인간 GAPDH(4310884E). 시험된 모든 유전자를 GAPDH로 정규화하였다. 유전자 발현의 배수 변화의 계산을 위해 식 $2^{-\Delta\Delta CT}$ (여기서 CT는 역치 주기를 지칭함)을 적용하였다.

[1238] 포르말린 고착되고, 파라핀-함침된 조직 상에서의 PIK3CG 및 PIK3CD 제자리 RNA 검출:

[1239] PIK3CG 및 PIK3CD에 대한 알엔에이스코프(RNAscope: 삼품명) FFPE 검정 키트를 개발하였고, 어드밴스드 셀 디애그노스틱스 인코포레이티드(Advanced Cell Diagnostics, Inc)(ACD)로부터 구입하였다. 각각의 키트는 약 1 Kb 영역을 표적화하고, RNA 분자는 20개 탐침자 쌍에 의해 표적화되고, 각각 약 50개 뉴클레오티드(nt) 길이이다.

전사물 및 영역의 PIK3CG 및 PIK3CD 탐침자 차폐 영역은 표 19에 열거된다. 시험된 모든 조직을 24시간 동안 10% 중성 완충된 포르말린(NBF)에서 고정시키고, 가공하고, 파라핀-함침하고, 하전된 슬라이드 상으로 5 μ M 구획으로 절단하였다. 염색 전에, 모든 슬라이드를 60°C 오븐에 위치시키고 1시간 동안 베이킹하였다. 구획을 자일렌에서 파라핀제거하고(2×5분), 각각 3분 동안 등급화된 에탄올 시리즈(100%, 95%)를 통해 재수화시켰다. 슬라이드를 5분 동안 공기 건조시켰다. 예비처리 1-2 및 증폭 1-6 단계를 위해 ACD에 의해 권고된 표준 키트 프로토콜을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다(문헌[Fay Wang, et al., "RNAscope: A Novel in Situ RNA Analysis Platform for Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues." The Journal of Molecular Diagnostics, 2012, 14(1): 22-29])). 시험된 샘플-유형에 기초하여, 다음의 최적 희석을 전처리#3에 대해 결정하였다: 림프 조직 1:5, 림프종 조직 1:10 및 세포 펠렛 1:15. 염색을 시각화하기 위해, 슬라이드를 DAB-크로마젠(chromagen) 기질로 전개시키고, 헤마톡실린(hematoxylin) I으로 대비염색하였다. 병행하여, 슬라이드를 내생성 항존유전자, PPIB로 염색하여, 양호한 조직 품질을 확보하였다.

[1240] [표 19]

[1241] 전사물 및 영역의 PIK3CG 및 PIK3CD 탐침자 차폐

탐침자	차폐된 전사물	차폐된 영역	영역 위치
PIK3CG	NM_002649	2748-3708	mRNA 암호화 영역
PIK3CD	NM_005026	3714-5303	3'UTR

[1242]

[1243] 혈액학적 질병에서의 PI3K 동형단백질 mRNA 발현

[1244] 한 연구에서, B-ALL, MCL, CLL, B-세포 림프종, CTCL, AML, DLBCL, 버킷 림프종, T-ALL, CML(모세포 단계), 호지킨 림프종, CML, 골수종(예를 들어, 다발성 골수종) 및 ALCL의 세포주에서의 mRNA 발현을 분석하였다. CLL이 비교적 높은 델타 발현 및 비교적 낮은 감마 발현을 갖는 것으로 결정되었다. DLBCL 및 B-ALL은 높은 감마 발현을 가졌다. 골수종은 낮은 델타 발현 및 광범위한 감마 발현을 가졌다. AML 및 CML은 비교적 높은 베타 발현을 가졌다.

[1245] 또다른 연구에서 인간 백혈병에서 소아 B-ALL, 성인 B-ALL, CML, 버킷 림프종, 유아 B-ALL, CLL, MDS, AML 및 T-ALL, 및 비-백혈병/건강한 골수에서의 mRNA 발현을 분석하였다. 백혈병 유형 사이에서 델타 발현에서 그다지 변화가 존재하지 않는 것으로 결정되었다(세포주와 대조적임). CLL 및 T-ALL은 비교적 낮은 감마 발현을 가졌다. B-ALL은 비교적 높은 감마 발현을 가졌다. AML 및 CML은 비교적 높은 베타 발현을 가졌다. MDS는 비교적 높은 베타 발현을 가졌다.

[1246] 또다른 연구에서, DLBCL, FL 및 CTCL에서의 mRNA 발현을 분석하였고, 이는 메모리(memory) B-세포, 나이브(naive) B-세포, GC 중심세포(centrocyte), GC 중심아세포(centroblast), 림프아구성 세포주, 소포성 림프종(FL) 및 DLBCL에서의 mRNA 발현의 분석을 포함하였다. DLBCL 및 FL은 스펙트럼의 더 높은 말단으로 연장된 광범위한 감마 발현을 갖는 것으로 결정되었다. CTCL은 잠재적으로 종양 함량과 같은 인자에 기인하여 비교적 낮은 감마 발현을 가졌다.

[1247] 실시예 13: 화합물 292의 정상 상태 혈장 농도

[1248] 화합물 292의 28일 주기의 25 mg 또는 75 mg BID 투여 이후, 실시예 8에 기재된 바와 실질적으로 유사한 절차를 사용하여, 화합물 292의 정상 상태 농도를 주기 2의 1일(C2D1)에 결정하였다. 도 22에 도시된 바와 같이, 화합물 292는 신속히 흡수되었고, 최대 혈장 농도는 전형적으로 25 mg 및 75 mg 섭생 둘다에서 투여 후 약 1시간째 관찰되었다. AUC는 75 mg BID를 통해 투여량에 비례적으로 증가하지만, 제거 반감기는 투여량에 무관한 것으로 밝혀졌다. 25 mg BID 이후 평균 투여전 정상 상태 혈장 농도는 390 ng/mL인 것으로 결정되었고, 이는 투여 구간 전체를 통하여 PI3K- γ (IC₅₀ = 429 ng/mL)의 저해와 함께 PI3K- δ 의 완전한 저해(IC₉₀ = 361 ng/mL)를 지시한다.

[1249] 실시예 14: CLL 환자에서 감소된 혈청 바이오마커 수준

[1250] CLL을 앓는 환자에게 화합물 292를 28일 주기로 25 mg BID 투여한 이후, 실시예 11에 상기 기재된 바와 실질적으로 유사한 절차에 기초하여 밀리플렉스 플랫폼(Milliplex platform)을 사용하여 혈청중 다양한 사이토킨/케모킨의 수준을 결정하였다. 도 23에 도시된 바와 같이, 주기 1의 8일(C1D8) 및 주기 2의 1일(C2D1) 둘다에서, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, TNF α 및 IL-12(p40)의 수준은 주기 1의 1일(C1D1) 투여전 수준과 비교하여 실질적으로 감소하였다. 이들 사이토킨/케모킨은 림프구 수용 및 제공된 기능에서 중요한 것으로 공지되어

있다. 더욱이, CCL1 및 IL-10이 화합물 292의 28일 주기의 25 mg 또는 75 mg BID 투여 이후 유사한 감소를 나타낸 것으로 밝혀졌다.

[1251] 화합물 292의 CLL 환자로의 다양한 투여로부터의 분석물을 함께 모으고(8 mg BID에서 n = 1, 15 mg BID에서 n = 2, 25 mg BID에서 n = 15, 75 mg BID에서 n = 13) 기선과 비교된 C1D8 및/또는 C2D1에서의 혈청 수준에서 일정한 변화(감소 또는 증가)에 대해 평가할 경우, 72개 분석물중 10개는 화합물 292 치료 이후 기선과 비교하여 감소한 반면, 어느 것도 상당히 증가하지 않았다. 화합물 292 치료 이후 감소된 분석물은 CXCL13, CCL3, CCL4, IL-10, TNF α, IL-12p40, MMP-9, CCL17, CCL22, CCL1 및 CXCL10을 포함한다(도 24). 이들 분석물의 중간 혈청 수준은 C1D8에 의해 기선의 16% 내지 59% 범위로 감소하였다. 흥미롭게도, 화합물 292 치료에 의해 감소한 많은 분석물들은 악성-B-세포 및 미세환경 사이의 소통에 관여된다. CCL3, CCL4, CCL17 및 CCL22는 악성 B-세포에 의해 발현되고, T-세포 모집시 일정 역할을 하여 악성 B-세포와 상호작용한다. CXCL13은 기질 세포에 의해 분비되고 악성 B-세포를 림프절로 모집한다. 또한, IL-10은 많은 정상적인 면역 세포 뿐만 아니라 신생 B-세포에 의해 생산된다. IL-10은 B-세포 림프종 세포주에 대한 자기분비 성장 인자인 것으로 공지되어 있다.

[1252] 이 결과는 화합물 292의 투여가 이들 사이토킨/케모킨 수준을 감소시킴을 입증하고, CLL 환자에서 본원에 제공된 화합물에 대한 바이오마커로서의 이들 사이토킨/케모킨의 사용을 뒷받침한다.

[1253] **실시예 15: 기선 절대 림프구 수의 함수로서의 림프구증가증 반응**

[1254] 투여전 기선 절대 림프구 수(ALC)를 CLL을 앓는 환자의 풀(pool)에서 결정하였다. 초기 기선 ALC에 기초하여, 환자를 2개의 카테고리로 분리하였다: (1) $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상의 기선 ALC를 갖는 환자; 및 (2) $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 미만의 기선 ALC를 갖는 환자. 화합물 292의 투여(28일 주기, 25 mg BID)를 개시할 때, 혈액 샘플을 도 25에 지시된 바와 같은 주기에서 환자로부터 채취하고, 두 군 각각으로부터의 중간 ALC를 나머지 군과 별도로 결정하였다. 도 25에 도시된 바와 같이, 더 높은 기선 ALC를 갖는 환자는 더 낮은 기선 ALC를 갖는 환자에 비해 시간에 따라 후-기선 ALC에서 상이한 경향을 나타내었다. 데이터는 더 높은 기선 ALC를 갖는 환자가 화합물 292의 투여 후 훨씬 더 신속히 개시되기 쉽고, 중간 ALC에서의 안정한 감소가 수반될 것임을 시사하고, 이는 더 높은 기선 ALC를 갖는 환자가 더 낮은 기선 ALC를 갖는 환자에 비해 본원에 제공된 화합물에 의한 치료에 대해 더 쉽게 반응함을 지시한다. 도 26에 도시된 바와 같이, 더 높은 기선 ALC를 갖는 환자에 의해 나타난 프로파일과 유사한 신속한 림프구증가증(즉, 신속한 개시)은 중앙 측정시 신속한 감소에 잘 상응한다.

[1255] **실시예 16: 림프종 환자에서 감소된 혈청 바이오마커 수준**

[1256] 림프종을 앓는 환자에게 화합물 292를 28일 주기로 25 mg BID 투여한 이후, 실시예 11에 기재된 바와 실질적으로 유사한 절차에 기초하여 밀리플렉스 플랫폼을 사용하여 혈청중 CXCL13, CCL17 및 MMP-9의 수준을 결정하였다. 도 27a에 도시된 바와 같이, 주기 1의 8일(C1D8) 및 주기 2의 1일(C2D1) 둘다에서, CXCL13, CCL17 및 MMP-9의 수준은 주기 1의 1일(C1D1) 투여전 수준에 비해 실질적으로 감소하였다.

[1257] 추가로, 도 27b에 도시된 바와 같이, CXCL13, CCL17, CCL22 및 TNF α는 iNHL 환자에서 화합물 292를 28일 주기로 25 mg BID 투여한 이후 상당한 수준 감소를 나타내었다. 또한, CCL1, CCL17, CXCL13, IL-12(p40), MMP-12, MMP-9 및 TNF α가 iNHL 환자에서 화합물 292를 28일 주기로 25 mg 또는 75 mg BID 투여한 이후 유사한 감소를 나타냄을 밝혀내었다. 또한, CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13 및 MMP-9는 MCL 환자에서 화합물 292를 28일 주기로 25 mg 또는 75 mg BID 투여한 이후 유사한 감소를 나타내었고, CCL17, CCL22, CXCL10, CXCL13, MMP-9, CM-CSF 및 IL-12(p40)는 T-세포 림프종 환자에서 화합물 292를 28일 주기로 25 mg 또는 75 mg BID 투여한 이후 유사한 감소를 나타냈다. 또한, T 세포 림프종 환자에서, CXCL13, IL-12(p40), MMP-9, CCL17, CCL22, TNF α 및 TGF α가 28일 주기 이후 유사한 경향을 나타낸 것으로 보여졌다(도 28).

[1258] 화합물 292의 iNHL 환자로의 다양한 투여로부터의 분석물을 함께 모으고(15 mg BID에서 n = 1, 25 mg BID에서 n = 12, 50 mg BID에서 n = 1, 75 mg BID에서 n = 5) 기선과 비교된 C1D8 및/또는 C2D1에서의 혈청 수준에서 일정한 변화(감소 또는 증가)에 대해 평가할 경우, 7개 분석물의 중간 혈청 수준은 C1D8에 의해 감소한 반면(기선의 32% 내지 70% 범위), 어느 것도 상당히 증가하지 않았다. iNHL 개체에서 감소된 7개 분석물은 CXCL13, MMP-9, TNF α, CCL22, CCL1, CCL17 및 MMP-12였다(도 29).

[1259] 이 결과는 화합물 292의 투여가 상기 언급된 사이토킨/케모킨 수준을 감소시킴을 입증하고, 이는 림프종 환자에서 본원에 제공된 화합물에 대한 바이오마커로서의 이들 분자의 사용을 뒷받침한다.

[1260] **실시예 17: 시자리 증후군에서 화합물 292의 임상적 활성**

[1261] 시자리 증후군을 앓는 환자에게 화합물 292를 28일 주기로 60 mg BID 투여한 후, 하기 범주를 조사하여 시자리 증후군의 치료시 화합물 292의 임상적 효능을 평가하였다: (1) 말초 혈액에서의 시자리 세포의 수; (2) CT 반응; 및 mSWAT 스코어. 유세포분석기를 사용하여 종래의 절차를 수행함으로써 시자리 세포의 수를 결정하였다. 도 30a에 도시된 바와 같이, 시자리 세포의 수의 실질적 감소는 투여 주기의 진행에 따라 관찰되었다. CT 반응을 생성물 직경의 합(SPD: Sum of Product Diameter)에 대해 평가하였다. 도 30b에 도시된 바와 같이, 또한, SPD에서의 감소는 투여 주기의 진행에 따라 관찰되었다. 최종적으로, 당분야에 공지된 종래의 절차를 사용하여 mSWAT 스코어를 결정하였다[예를 들어, 문헌[Olsen et al., Journal of Clinical Oncology, available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200.JCO.2010.32.0630> (2011)]을 참조한다]. 도 30c에 도시된 바와 같이, mSWAT 스코어의 자발적 감소는 투여 주기의 진행에 따라 관찰되었다. 이들 결과는 본원에 제공된 화합물이 시자리 증후군의 치료에 효과적일 수 있음을 분명히 시사한다.

[1262] **실시예 18: PI3K 동형단백질 선택적 화합물에 의한 CLL 치료에 대한 바이오마커 연구**

[1263] PI3K δ는 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 비롯한 몇몇 B-세포 악성종양에서 과발현되는 반면, PI3K γ는 고형 종양에서 높게 발현되고 면역 세포 수송을 위한 역할을 수행한다. CLL B-세포는 PI3K 경로에 의해 조절되고, 다른 면역 세포와 상호작용하고, 화합물, 예컨대 화합물 292는 B 세포의 생존을 조절하는데 영향을 가질 수 있다. PI3K 경로 + 케모킨 분비와 연관된 잠재적 표적을 화합물, 예컨대 화합물 292에 의해 조작하면 CLL-B 세포에서의 세포자멸을 증진시킬 수 있다.

[1264] 재발성 유전적 병변 및 유해한 예후를 갖는 CLL에서의 화합물 292의 치료학적 반응(투여량 및 시간의 반응): CLL을 앓는 환자로부터 신선하게 수득된 CLL 백혈병 세포를 광범위한 농도의 화합물 292로 치료하고, 화합물 292에 대한 CLL 세포의 감작화를 아넥신(annexin)/PI 검정 및 MTS 검정으로 측정한다. 다양한 기간에서의 백혈병 세포의 항온처리하는 최적의 투여량 및 최적의 시간을 이끌어낼 수 있고, 여기서 화합물 292는 CLL 주요 세포에서 세포-독성을 유도한다. 세포자멸, 미토콘드리아 외막 투과, MTS 검정 및 PARP 단백질 분할을, 예를 들어, 문헌[Balakrishnan et al., 2010, "Influence of bone marrow stromal microenvironment on forodesine-induced responses in CLL primary cells," Blood 116, 1083-91]; [Balakrishnan et al., 2009, "AT-101 induces apoptosis in CLL B cells and overcomes stromal cell-mediated Mcl-1 induction and drug resistance," Blood 113, 149-53]에 기재된 확립된 방법을 사용하여 분석하고 정량화하였다. 화합물 292에 대한 치료학적 반응 및 CLL 환자의 임상적 특징 사이의 작용적 관계를 이끌어내기 위해, 상이한 예후적 인자, 예컨대, 라이 단계, β2-미크로글로불린, 뿐만 아니라 다양한 세포유전학, 예컨대 삼염색체 12, del11q, 17p 및 11q 돌연변이 또는 결실, ZAP-70 상태, CD38 상태, CD49d 상태, 및 IgHV 유전자 돌연변이를 갖는 환자의 소집단이 본 연구에 포함된다. 개별 키나아제 저해제의 선택성 및 민감성을 비교하기 위해 샘플의 동일한 코호트를 다른 PI3K 저해제와 병행하여 치료한다.

[1265] 기질 중재된 CLL 세포 생존: PI3K 및 이의 하류 표적은 종양 미세환경에 반응하여 활성화된다. 화합물, 예컨대 화합물 292는 CLL에서의 백혈병-기질 상호작용을 파괴할 수 있다. CLL 주요 세포를 기질 세포(골수 기질 세포; NKTert 세포 및 림프절 미세환경; 보모 유사 세포)[문헌[Balakrishnan et al., 2010, "Influence of bone marrow stromal microenvironment on forodesine-induced responses in CLL primary cells," Blood 116, 1083-91]; [Burger et al., 2000, "Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1," Blood 96, 2655-63]]와 함께, 또는 이들 없이, PI3K 저해제의 존재 또는 부재하에 공-배양하고, 세포자멸, 미토콘드리아 외막 투과, MTS 검정 및 PARP 단백질 분할을 측정한다[발라크리쉬난(Balakrishnan) 등의 상기 2010년 문헌, 발라크리쉬난 등의 상기 2009년 문헌]. 미세환경의 역할을 평가하기 위해, CLL-기질 공-배양 모델 시스템을 사용하는데[발라크리쉬난 등의 상기 2010년 문헌], 이는 CLL에 의해 확립되고 시험되었다[발라크리쉬난 등의 상기 2009년 문헌]. 이들 결과를 사용하여, 다양한 미세환경에 의한 CLL 세포에 대한 생존 이점의 기초 및 PI3K 저해제에 의한 이러한 보호의 무효화를 연구한다.

[1266] CLL 주요 세포에서의 화합물 292의 활성화에 관련된 분자 기작: PI3K는 CLL에서 주요 치료학적 표적인 하류 BCR 신호발생이다. PI3K의 활성화는 하류 표적, 예컨대 Akt 또는 Erk 키나아제 및 표적 기질에 영향을 줄 수 있다. PI3K 저해제 치료 동안 조절된 분자 사례를 평가하기 위해, 표적 단백질, 예컨대 Akt 및 Erk의 번역-후 변형, 하류 중재자, 예컨대 포스포-PRAS 및 S6과 함께, Ser473에서의 Akt의 인산화 및 Thr202/Tyr204에서의 Erk의 인산화를 검출할 수 있는 항체에 의해 탐침함으로써 평가한다. 또한, PI3K 동형단백질(예를 들어, 감마 및 델타)의 발현 수준은 시험되는 각각의 샘플, 및 저해제에 대한 세포 반응과 상관된 상대적 수준으로부터 프로파일링된다. 화합물 292는 면역계와 연관된 세포를 조작하여 케모킨 생산을 할 수 있다. CLL 발병에 역할을 하는

것으로 제시된 C-X 및 C-C 케모킨, 예컨대 CXCL12, CXCL13, CCL2 및 CCL3의 수준(문헌[Sivina et al., 2011, "CCL3 (MIP-1alpha) plasma levels and the risk for disease progression in chronic lymphocytic leukemia," Blood 117, 1662-69])을 측정한다. 또한, 이들 연구로부터의 용해물 및 조건화된 매질 둘다를 다른 잠재적 인자에 대해 분석하였다.

[1267] **실시예 19: DLBCL 세포주에서 성장 저해 및 PD 반응 사이의 상관관계**

[1268] 다양한 DLBCL 세포주를, 화합물 292에 의한 치료에 대한 민감성에 대해 72시간 CTG 검정을 사용하여 시험하였다. Ri-1(ABD 하위 유형) 및 DHL-4 및 DHL-6(둘다 GCB 하위 유형) 세포가 다른 DLBCL 세포주에 비해 더 민감한 것으로 밝혀졌다(데이터는 제시되지 않음). 이들 3가지 반응성 세포주 및 U2932 세포주(화합물 292에 비반응성)를 DMSO(대조군) 및 화합물 292에 의해 0.001, 0.01, 0.1 및 1 μ M 농도에서 치료하였다. 치료 1시간 후, 다양한 단백질의 수준을 웨스턴 블롯에 의해 평가하였고, 이 결과는 도 31에 도시된다. 도 31에 도시된 바와 같이, 모든 반응성 세포주(SU-DHL-6, SU-DHL-4 및 Ri-1)에서, pAKT, pPRAS40 및 pS6의 수준은 투여량 의존적 방식으로 화합물 292로 치료한 경우 감소한 것으로 보였지만, pPRAS40 및 pS6에 대한 반응은 강하지 않았다. 중요하게는, DHL 4 세포가 pBTK의 양호한 기선 수준을 갖는 반면, pBTK의 수준이 화합물 292의 투여에 의해 조절되지 않는 것으로 보였다. 또한, pERK는 반응성 세포주에서 다소 조절되었지만, 조절 정도는 다른 잘-조절된 단백질에 비해 다소 덜한 것으로 보였다. 이들 결과는, 화합물 292가 BTK 또는 MEK 경로를 통해 작용하지 않음을 시사하고, 따라서 본원에 제공된 화합물과 조합으로 BTK 또는 MEK의 저해제를 사용하는 치료법에 합리성을 제공한다.

[1269] **실시예 20: 화합물 292 및 BTK 저해제를 조합하는 상승 효과**

[1270] PI3K 경로의 활성화는 정상 B-세포 수용체(BCR) 신호발생의 중요한 성분이고 DLBCL의 발병에 연루되었다. 다양한 분자 프로파일의 DLBCL 세포주에서 PI3K 신호발생의 역할을 추가로 조사하기 위해, 10종 이상의 DLBCL 세포주의 패널을 화합물 292로 치료하였다. PI3K- δ 및 PI3K- γ 는, 분자 하위 유형과의 상관관계를 나타내지 않으면서, DLBCL 세포주 패널 전체에 걸쳐 다양한 수준으로 발현하는 것으로 밝혀졌다. 세포 성장 저해 검정에서, 2종의 GCB(SU-DHL-4, SU-DHL-6) 및 1종의 ABC(Ri-1) 하위 유형을 포함하는 3종의 세포주는 나노몰(nM) 범위로 화합물 292 치료에 민감성이었고, 또다른 2종의 GCB 세포주(OCI-LY-8 및 WSU-DLCL-2)는 낮은 마이크로몰(μ M) 범위의 IC₅₀을 가지면서 적당히 민감성이었다. 몇몇 세포주(OCI-LY3, Pfeiffer, Toledo 및 U2932)는 화합물 292에 민감하지 않았다(IC₅₀ > 50 μ M). 화합물 292 민감성 및 패널중의 COO(기원 세포) 또는 CC[컨센서스(concensus) 군집화] 분자 프로파일 사이에 상관관계는 없었다. 화합물 292 민감성은 포스포-AKT에서의 감소에 의해 측정될 경우 PI3K 경로 저해의 증거와 상관되었다. 경로 조절의 동력학을 더 잘 특징짓기 위해, AKT, PRAS40, 및 S6의 인산화를 선택된 세포주에서 화합물 292 치료의 시간-경과 후 검사하였다. 30분에 의해 포스포-AKT 및 포스포-PRAS40이 신속히 조절된 반면, 포스포-S6의 조절은 8시간 이후까지 검출되지 않았다. 항체-유도된 가교결합을 통한 BCR 자극시, 몇몇 세포주는 증진된 AKT 인산화를 나타내었고, 이는 화합물 292에 의해 저해될 수 있었다. GCB 세포주 OCI-LY-8은 BCR 가교결합 없이 화합물 292에 적당히 민감성이었고(낮은 μ M 범위), BCR 가교결합에 의해 화합물 292에 증진된 민감성을 나타내었다(nM 범위). 이들 결과는 고유의 BCR 경로 신호발생이 COO 또는 CC 하위 유형과 무관하게 DLBCL 세포주에서의 화합물 292 민감성에 기여함을 시사한다.

[1271] 또한, 화합물 292 활성을 브루톤(Bruton) 무감마글로불린혈증 티로신 키나아제(BTK)의 비가역성 저해제인 이브루티닙과 조합으로 조사하였다. 흥미롭게도, BCR 가교결합의 설정시, OCI-LY-8 세포는 화합물 292에 의해 완전히 저해되지만 이브루티닙에 의해 단지 부분적으로 저해되는 포스포-AKT에서 강력한 증가를 나타내었다. 다른 세포주, 예컨대 SU-DHL-4에서는, 포스포-BTK의 강력한 저해가 이브루티닙 치료에 의해 관찰되었지만 화합물 292에 의해서는 관찰되지 않았다. 이들 생화학적 발견은 PI3K- δ , γ 및 BTK 저해의 조합에 대한 기계론적 합리성을 지시한다. 또한, 상당한 조합 효과가 SU-DHL-4 세포주 및 OCI-LY-8 세포주(BCR 가교결합됨)에서 화합물 292 + 이브루티닙에 의한 세포 성장 저해 검정에서 관찰되었다.

[1272] 또다른 예시적인 연구에서, 다양한 DLBCL 세포주를 96-웰 플레이트에 3중으로 플레이팅하고, 플레이팅 후 4 내지 6시간째 시험 화합물(화합물 292 및 이브루티닙의 조합)을 첨가하였다. 약물-치료의 72시간 후, 세포를 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo) 시약[프로메가(Promega)]와 함께 항온처리하였다. 조합 지수(CI: Combination Index)를 결정하기 위해, 약물의 고정된 비를 사용하였고, CI 값을 CalcuSyn에 의해 계산하였다. 결과는 하기 표 20에 열거된다.

[1273] [표 20]

[1274] 화합물 292 및 이브루티닙 조합의 상승 효과

세포주	조정된 비(화합물 292/이브루티닙)	조합 지수 *
OCI-Ly8	1	0.06
OCI-Ly7	1.3	0.15
SU-DHL-4	1	0.34
SU-DHL-10	0.2	0.46
SU-DHL-6	0.5	0.76
* 첨가제: $0.5 < CI < 1.0$; 상승 $CI \leq 0.5$.		

[1275]

[1276] 실시예 21: 화합물 292에 대한 PTEN 결실 세포주의 민감성

[1277] PTEN 결실 세포주의 백 사십 오(145)개 소집합을 화합물 292로 치료하고, 화합물 292에 대한 민감성을 이들 소집합에 대해 결정하였다. 시험된 세포주는 화합물 292에 의한 치료에 차등적으로 감수성임이 밝혀졌다. 중요하게는, PTEN 야생형 세포가 화합물 292에 민감성이 이닌 것으로 밝혀졌고, 이는 PTEN 돌연변이가 세포를 화합물 292에 의한 치료에 감수성이도록 만드는데 일정 역할을 수행할 수 있음을 내포한다.

[1278] 실시예 22: 상이한 PI3K 저해제 및 독소루비신에 대한 T-ALL 세포의 민감성

[1279] PTEN 결실 세포주를 비롯한 다양한 인간 및 무린 ALL 세포주[라우시, 몰트(Molt)-4 luc, CCRF-CEM, p12 이키가와(Ichikawa), 카르파스(Karpas)-45 및 CEM/C2] 및 PTEN 야생형 세포주(몰트-13 및 몰트-16)를 화합물 292로 치료하고, 성장 저해를 평가하였다. 치료는 다양한 정도의 성장 저해를 일으켰고, PTEN 결손 라우시 세포주가 245 nM의 IC₅₀을 가지면서 가장 큰 민감성을 나타내었다. 시험된 세포주에서, 화합물 292에 의한 성장 저해는 단지 PTEN 결손 세포주에서만 볼 수 있었던 반면, 모든 PTEN 야생형 세포주는 화합물 292에 내성이었다(데이터는 제시되지 않음). 추가로, T-ALL의 PTEN 결손 형질감염 모델(즉, LPN049 및 LPN236)로부터 유래된 무린 세포주는 MTT 검정에 의해 측정될 경우 둘다 화합물 292의 치료에 민감성인 것으로 밝혀졌다.

[1280] T-ALL 세포 성장에 대한 다양한 PI3K 동형단백질의 개별적 기여를 추가로 조사하기 위해, 라우시 ALL 세포를 도 32에 도시된 바와 같이 독소루비신 및 다양한 PI3K 저해제에 의해 도면에 표지된 다양한 농도로 치료하였다. 도 32에 도시된 바와 같이, PI3K δ 또는 γ 동형단백질의 저해제는 투여량이 증가함에 따라 라우시 세포의 저해율의 점진적 증가를 보여주었다. 그러나, PI3K β 의 저해제는 다른 동형단백질의 저해제에 비해 라우시 세포를 저해하는데 있어서 덜 효과적인 것으로 보였다. 이 결과는, 화합물 292(및 PI3K δ 및/또는 γ 의 다른 저해제)에 대한 민감성이 PI3K의 δ 및/또는 γ 동형단백질의 저해에 기인하는 경향이 있지만, β 동형단백질에 관련되지 않음을 시사한다.

[1281] 더욱이, 도 32로부터 독소루비신에 대한 라우시 세포의 민감성이 PI3K 저해제에 대한 민감성과는 상이한 패턴을 나타냄을 알 수 있다. 이러한 차등적 민감성 프로파일은 독소루비신을 본원에 제공된 화합물과 조합하는 합리성을 뒷받침할 수 있다.

[1282] 실시예 23: 화합물 292에 대한 CTCL 세포의 민감성

[1283] 화합물 292에 의한 치료에 대한 CTCL 세포주의 민감성을 하기 세포주를 사용하여 평가하였다: 시자리 증후군-유도된 세포 HH; 시자리 증후군-유도된 세포 HuT78; 및 균상식 육종-유도된 세포 MJ. MJ 및 HuT78 세포를 IMDM 20% FBS에서 성장시키고, HH 세포를 RPMI 10% FBS에서 성장시켰다. 세포독성을 위해, 세포를 72시간 동안 화합물 292와 함께 항온처리하였다. 화합물 292의 존재 또는 부재하에 1 또는 2시간 항온처리한 후, 세포를 하기 일반적 절차에 기초하여 웨스턴 블로팅에 의해 단백질 분석하였다.

[1284] 세포를 신선한 매질로 세척하고, 1× SDS 샘플 완충액을 첨가하여 용해시키고, 이후 초음파 처리하였다. 샘플을 95 내지 100℃에서 5분 동안 가열하고 얼음 위에서 냉각시킨 후, 샘플을 마이크로원심분리하고 SDS-PAGE 상에서 실행하였다. 생성된 샘플을 니트로셀룰로스 또는 PVDF 막으로 전기전달하였다. 세척 후, 막을 차단 완충액중에서 1시간 동안 실온에서 항온처리한 후, TBS/T로 세척하였다. 이어서 막 및 1차 항체를 하룻밤 4℃에서 항온처리하였다. 막을 다시 TBS/T로 세척하고, 적절한 HRP-공액된 2차 항체와 함께 항온처리하였다. 비오틴일화된 1차 항체의 경우, 막을 밀크(milk) 중에서 HRP-스트렙타비딘과 함께 항온처리하였다. 항온처리가 완료되면, 막을 TBS/T로 세척하고, 루미글로(LumiGLO: 등록상표)에 의해 검출하였다.

[1285] 도 33에 도시된 바와 같이, pPRAS40의 수준은 시험된 세포에서 화합물 292에 의해 투여량 의존적으로 감소되는 것으로 관찰되었다. 또한, 세포독성 연구 결과, HH 세포는 MJ 또는 HuT78 세포에 비해 화합물 292에 의한 치료

에 더욱 민감성이었다. 실제로, MJ 세포는 화합물 292 또는 GS-1101에 의한 치료에 내성이었고, HuT78 세포는 중간 민감성을 보여주었다. pERK1/2의 수준은 MJ 또는 HuT78 세포와 비교하여 HH 세포에서 가장 낮은 것으로 관찰되었고, 이는 높은 수준의 ERK가 화합물 292에 의한 치료에 대해 비민감성의 마커일 수 있음을 시사한다. 더욱이, pS6은 내성 MJ 세포에서 조절되지 않음이 밝혀졌고, 이는 본원에 제공된 화합물에 의한 pS6의 조절이 암 세포를 사멸시키는 효능에 있어서 중요할 수 있음을 지시한다. 또한, 이러한 결과는 pS6의 조절이 본원에 제공된 화합물에 의한 치료의 효능을 예측하기 위한 바이오마커일 수 있음을 시사한다.

[1286] **실시예 24: 화합물 292는 림프절에서 CLL 세포의 증식을 저해한다**

[1287] 림프절 의사소포(pseudofollicle)의 증식 효과를 모방하기 위해, CLL 세포를 CD40L/IL-2/IL-10에 의해 자극하여 증식시키고 화합물 292의 효과를 측정하였다. 일반적으로, CLL 세포를 접종하고 증식 카테일(sCD40L, rH-IL 10 및 rH-IL 2 함유)과 함께 배지에서 항온처리하였다. 이어서, 4가지 색상의 FACS 분석을, pAKT, Ki-67, CD19 및 CD5에 대한 항체를 사용하여 수행하였다

[1288] 도 34에 도시된 바와 같이, CD40L/IL-2/IL-10의 사이토킨 카테일이 pAKT/Ki 67 양성 세포 집단의 백분위수를 상당히 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이는 사이토킨 카테일이 미세환경적 증식 신호를 모방하여 CLL 세포에서 PI3K 신호발생 및 증식을 유도할 수 있음을 지시한다.

[1289] pAKT 및 Ki-67 발현은 둘다 낮은 나노몰 범위에서($EC_{50} < 10$ nM; $n = 2$)의 화합물 292의 농도하에 주요 CLL 세포에서 현저히 저해되었고, 이는 결절 환경에서 CLL 세포 상에서의 화합물 292의 강력항 항-증식 효과를 지시한다(도 35 및 36). 따라서, 결과는 화합물 292가 림프절에서 CLL 세포의 증식을 저해할 수 있음을 지시한다. 또한, 림프절에서 CLL 세포에 대한 이러한 직접적 저해 효과는 암 환자에서 신속하고 연장된 반응을 유도할 수 있다. 따라서, 결과는 화합물 292가 CLL 환자에서의 신속한 반응 개시를 일으킬 수 있음도 지시한다. B-세포 지향된 이동에서 화학-유인제 SDF-1(CXCL13)의 중요한 역할이 제공되므로, 화학주성 검정은 화합물 292에 의한 CLL 세포의 이동에서의 감소를 입증하였다(대조군 감소율 - 중간값 23%; 범위 2 내지 42%; $n = 8$). 더욱이, 화합물 292 치료는 반응성 산소 종의 생산을 증진시켰다($n = 6$).

[1290] **실시예 25: CLL 환자에서 화합물 292에 의한 CD38/CD69 양성 세포의 선택적 감소**

[1291] 고-위험 질환과 연관된 CLL 세포(CD38/CD69 양성 CLL 세포)의 수에 대한 화합물 292의 효과를 인광체특이적(phosphospecific) 유세포분석기에 의해 평가하였다. 간단히, 8명의 CLL 환자를 화합물 292의 25 mg BID로 치료하고, 샘플을 주기 1의 1일, 및 주기 2의 1일(주기 1 이후 28일), 주기 3의 1일(주기 1 이후 56일), 및 주기 4의 1일(주기 1 이후 84일)에 치료 후 1, 2, 4 및 24시간째 수집하였다. CLL 환자에 존재하는 세포의 표면 표현형을 특징짓기 위해, 특히 CD38 및 CD69에 대한 항체를 패널에 포함시키고, 샘플을 인광체특이적 유세포분석하였다.

[1292] 샘플의 인광체특이적 유세포분석으로부터의 결과를 그래프화하고, 도 37에 도시한다. 도 37에 도시된 바와 같이, 화합물 292로 치료한 경우, CD38 양성 순환 CLL 세포, CD69 양성 순환 CLL 세포, CD38/CD69 2중 양성 순환 CLL 세포에서 상당한 감소가 존재하였음이 밝혀졌다. 이 결과는 화합물 292가 고-위험 질환과 연관된 CLL 세포를 선택적으로 감소시킬 수 있음을 지시한다.

[1293] **실시예 26: DLBCL 세포에 대한 이브루티닙과 조합된 화합물 292의 효과**

[1294] SU-DHL-4 GCB DLBCL 세포주를 다양한 양의 화합물 292, 또는 이브루티닙 단독으로, 또는 화합물 292(다양한 양)와 11 nM 또는 33 nM 이브루티닙을 조합으로 치료하였다. 72시간 후, 세포 생존성을 셀 타이터 글로(등록상표)에 의해 측정하였고, 결과는 도 38에 도시된다. 도면에 도시된 바와 같이, 단독 치료법 및 조합 치료법은 투여량 의존적으로 DLBCL 세포의 생존성을 저해한다. 더욱이, 조합 치료법, 특별히 33 nM 이브루티닙과의 조합 치료법은 단독 치료법에 비해 증가된 효능을 보여주었다.

[1295] **실시예 27: 이브루티닙에 대해 선행하여 진행한 CLL 환자에서 화합물 292의 효과**

[1296] 이브루티닙 치료에 대해 선행하여 진행한 7명의 환자를 25 mg BID 또는 75 mg BID로 화합물 292로 처리하였다. 혈액 샘플을 투여 전에, 제1주기 제1일(C1D1)에 제1투여되고 난 1, 2, 4 및 24시간 후에 수집하였다. Ser473에서 AKT 인산화의 수준을 유세포분석에 의해 결정하고, 그 결과를 도 39에 도시하고, 이는 이브루티닙에 대해 선행하여 진행한 CLL 환자에서 화합물 292가 pAKT를 저해함을 보여준다. 환자 1은 C481F BTK 돌연변이를 가졌고 PLC감마2 야생형이었다. 환자 3은 C481S BTK 돌연변이를 가졌고 PLC감마2 야생형이었다. 환자 4는 C481S BTK 돌연변이를 가졌고 PLC감마2 야생형이었다. 환자 5는 BTK 야생형이었고 H244R PLC감마2 돌연변이를

가졌다. 환자 6은 BTK 야생형 및 PLC감마2 야생형이었다. 환자 7은 M1141R 및 S707F PLC감마2 돌연변이를 가졌다.

실시에 28: 화합물 292 및 BTK 저해제의 조합 연구

본원에 제공된 화합물 및 다른 치료제의 상승 효과를 수행하였다. 방법은 하기에 기재된 바와 같다. 세포를 액체 질소 보존된 상태에서부터 해동시켰다. 세포를 확장시키고 예상된 배가 시간에서 분할한 후에, 선별을 시작하였다. 세포를 블랙 1536-웰 또는 384-웰 조직 배양 처리된 플레이트에서 성장 배지에 시딩하였다. 이어서, 처리 전에, 세포를 원심분리를 통해 검정 플레이트에서 평형화시키고 37℃에서 24시간 동안 투여 모듈(Dosing Module)에 부착된 항온처리기에 두었다. 처리시, 검정 플레이트의 세트(처리받지 않음)를 수집하고, ATP 수준을 ATP라이트(ATPLite)(펄킨 엘머(Perkin Elmer))를 첨가함으로써 수집하였다. T제로(T₀) 플레이트를 극민감성 발광을 사용하여 엔비전 플레이트 판독기(펄킨 엘머)상에 판독하였다. 처리된 검정 플레이트를 72시간 동안 화합물과 함께 항온처리하였다. 72시간 후에, 플레이트가 ATP라이트를 사용하여 최종점 분석을 위해 개발하였다. 모든 데이터 점을 자동화된 처리를 통해 수집하고, 품질을 제어하고 잘리커스(Zalikus) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 검정 플레이트는 하기 품질 제어 기준을 통과하는 경우 채택되었다: 상대적 루시페라제 값이 전체 실험에 걸쳐 일정하다, Z-인자 스코어가 0.6 초과이다, 미처리된/비히클 제어군이 플레이트 상에 일정하게 행동한다.

저해(I)는 하기와 같이 정의된다:

$$I = (1 - T/V) * 100\%$$

상기 식에서, T는 처리된 세포이고, V는 미처리된(비히클) 세포수이다(72시간에서). I 범위는 0%(T=V인 경우) 내지 100%(T=0인 경우)이다. IC₅₀ 값은 비히클 세포의 성장과 비교하여 세포 성장의 50%를 저해하는데 필요한 약물 농도로 정의된다(I = 50%일 때 약물 농도). 실험에서 효과의 표시는 미처리된 수준(비히클 단독)에 상대적인 세포 반응의 저해일 수 있다. 미처리된 비히클 및 처리된 수준 V 및 T에 대하여, 부분적 저해 $I = 1 - T/V$ 가 계산된다. 저해 범위는 0%(미처리된 수준에서) 내지 100%(T = 0인 경우)이다. 저해 수준은 실제 수준을 증가시키는 제제에 대하여 음성적이다. 다른 효과 표시, 예컨대 활성 비율 $r = T/V$ 이 일부 검정에 보다 적합할 수 있다. 활성 비율(예를 들어, 자극된 대조군에 대해 배가)이 사용되는 경우, 효과는 귀납 $I = \ln(T/V)$ 를 사용하여 계산될 수 있다. 이러한 정의로 인해, 모든 효과 식은 저해에 대한 것과 동일하다.

성장 저해(GI)는 세포 생존성의 표시로서 사용된다. 비히클의 세포 생존성은 투여의 시간(T₀) 및 72시간 후(T₇₂)에 측정된다. 0%의 GI는 성장 저해가 없음을 나타낸다 - T₇₂ 화합물-처리 및 T₇₂ 비히클 신호가 필적한다. 100%의 GI는 완전한 성장 저해를 나타낸다 - T₇₂ 화합물-처리 및 T₀ 비히클 신호가 필적한다. 세포 수는 GI 100%를 갖는 웰에서 처리 기간 동안 증가하지 않았고, 이러한 효과 수준에서 안정기에 도달시키는 화합물에 대한 세포 분열 저해 효과를 시사할 수 있다. 200%의 GI는 배양 웰에서 모든 세포의 완전한 자멸을 나타낸다. GI 200%의 활성 안정기에 도달시키는 화합물은 세포독성으로 간주된다. GI는 하기 시험 및 수학적식을 적용하여 계산된다:

$$T < V_0 \text{인 경우: } 100 * [1 - \{(T - V_0) / V_0\}]$$

$$T \geq V_0 \text{인 경우: } 100 * [1 - \{(T - V_0) / (V - V_0)\}]$$

상기 식에서, T는 시험 물품에 대한 신호 표시이고, V는 비히클-처리된 대조군 표시이고, V₀는 0시에서 비히클 대조군 표시이다. 이러한 수학적식은 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 NCI-60 고처리율 선별에 사용된 성장 저해 계산으로부터 유도된다.

조합 분석 데이터를 6x6 투여 매트릭스에서 수집하였다. 상승은 약물-자체 투여량-첨가제 기준 모델(drug-with-itself dose-additive reference model)과 비교하여, 조합의 반응을 이의 단일 화합물의 것과 비교함으로써 계산된다. 투여량 가성성으로부터의 유도는 이소볼로그래프에 대해 시각적으로 평가되거나 조합 지수(CI)를 사용하여 수치적으로 평가될 수 있다. 50% 저해에서 CI 및 50% 성장 저해에서 CI에 대해 하기 표 21을 참조한다. 첨가제 효과는 CI = 1.0이다. 상승 효과는 CI < 1이다. 길항성 효과는 CI > 1.0이다.

효능 이동을 이소볼로그래프를 사용하여 평가하였고, 이는 목적하는 효과 수준에 도달하는데 필요한 단일 제제 투여량과 비교했을 때 얼마나 적은 양의 약물이 목적하는 효과 수준을 달성하기 위해 조합에서 요구되는지에 대해

입증한다. 이소볼로그래프는 지시된 억제 수준을 넘는 것에 부합하는 농도의 위치를 식별함으로써 그려졌다. 이는 각각의 단일 제제 농도에 대한 교차 포인트를 다른 단일 제제의 농도 건너편의 투여량 매트릭스에서 찾음으로써 수행된다. 사실상, 양분 알고리즘이 반응 표면 $Z(C_X, C_Y)$ 에서 선택된 효과 수준을 제시하는 수직 투여량과 조합되어 수평의 농도 C_X 를 식별하는데 사용되는 반면에, 각각의 수직의 농도 C_Y 는 고정된 채로 유지된다. 이어서, 이들 농도는 전형 보간법에 의해 연장되어 이소볼로그래프 디스플레이를 생성한다. 상승 상호작용에 대하여, 이소볼로그래프 등고선은 가성성 한계점 미만으로 떨어지고 그 기점에 접근하고, 길항성 상호작용은 가성성 한계점 위로 놓일 것이다. 오차 바는 이소볼로그래프를 생성하는데 사용된 개별 데이터 점으로부터 생성된 불확실성을 나타낸다. 각각의 교차 점에 대한 불확실성은 $Z - \sigma_Z(C_X, C_Y)$ 및 $Z + \sigma_Z(C_X, C_Y)$ (여기서, σ_Z 는 효과 규모 상에 잔류 오차의 표준 편차임)가 I_{cut} 를 가로 지르는 농도를 찾기 위해 양분을 사용하여 응답 오차로부터 추정된다.

[1308] 과잉 퇴배(Loewe) 가성성에서 조합 효과를 측정하기 위해, 상승 상호작용의 강도(상승 스코어로 지칭됨)를 특징화하는 스칼라(scalar) 측정이 고안된다. 상승 스코어는 하기와 같이 계산된다:

[1309]
$$\text{상승 스코어} = \log f_X \log f_Y \sum \max(0, I_{\text{데이터}} - I_{\text{퇴배}})$$

[1310] 각각의 구성성분 제제 및 매트릭스에서 조합 점에 대한 부분적 저해를 모든 비히클-처리된 대조군 웰의 중앙값에 비교하여 계산한다. 상승 스코어 식은 가성성에 대한 퇴배 모델을 사용하여 구성성분 제제의 활성으로부터 수치적으로 유도된 과량의 모델 표면에서 매트릭스의 각각의 점에서의 실험적으로 관찰된 활성 부피를 적분한다. 상기 상승 스코어 식의 추가적 용어는 개별 제제에 대해 사용된 다양한 희석 인자에 대해 정규화시키는데 사용되고 전체 실험에 걸쳐 상승 스코어의 비교하는데 사용된다. 양성 저해 게이트의 포함 또는 $I_{\text{데이터}}$ 승수는 제로 효과 수준에 가까운 노이즈를 제거하고, 성향은 높은 활성 수준에서 발생하는 상승 상호작용에 대한 결과에 영향을 미친다.

[1311] 상승 스코어 표시는 자체-교차 분석을 위해 사용되었다. 자체-교차의 상승 스코어는 정의상 가산될 것으로 예상되어, 0의 상승 스코어를 유지한다. 그러나, 일부 자체-교차 상승 스코어가 0에 가까운 반면에, 다수가 보다 크고, 이는 단일 제제 투여량 반응의 실험적 노이즈 또는 비-최적 곡선 정합이 스코어의 약간의 섭동에 기여함을 시사한다. 이러한 전략은 세포주 판넬 활성의 전체적 검토에 비하여 각각의 세포주의 자체-교차 행동에 집중하는 세포주-중심적이다. 상승 스코어가 평균 자체-교차 + 2개의 표준 편차 또는 3개의 표준 편차보다 큰 경우 조합은 각각 95% 및 99% 신뢰 수준에서 지원자 상승으로 고려된다. 가성성은 0의 상승 스코어를 유지해야 하고, 2 또는 3개의 표준 편차의 상승 스코어는 조합이 95% 및 99%의 통계적 유의 수준에서 상승적임을 지시한다.

[1312] 퇴배 부피(퇴배 Vol)는 과잉의 퇴배 가성성 모델에서 조합 상호작용의 전체 등급을 평가하는데 사용된다. 퇴배 부피는 상승적 길항작용(음성적 퇴배 부피)에 비하여 표현형 활성의 상승적 증가(양성적 퇴배 부피)를 구별할 때 특히 유용하다. 길항작용이 관찰되는 경우, 현재의 데이터세트에서와 같이, 길항작용과 특정 약물 표적-활성 또는 세포 유전자형 사이의 임의의 상관관계가 존재하는 경우, 퇴배 부피는 시험을 위해 평가되어야 한다. 이러한 모델은 조합 투여량 매트릭스 표면이 각각의 자체 교차 약물로부터 구별가능하지 않아야 하는 경우 비-상승적 조합 상호작용으로서 가성성을 정의한다. 퇴배 가성성에 대한 계산은 하기와 같다:

[1313] $I_{\text{퇴배}}$ 는 하기 수학식을 만족한다:

[1314]
$$(X/X_1) + (Y/Y_1) = 1$$

[1315] 상기 식에서, X_1 및 Y_1 는 관찰된 조합 효과 I에 대한 단일 제제 효과 농도이다.

[1316] 예를 들어, 50% 저해가 1 μM 의 약물 A 또는 1 μM 의 약물 B에 의해 개별적으로 달성되는 경우, 0.5 μM 의 A 및 0.5 μM 의 B의 조합은 50%만큼 저해해야 한다.

[1317] 결과

[1318] 하기 표 21의 성장 저해 및 저해에 대한 CI_{50} 값은 하기와 같이 분류된다: S = 0.01 내지 <0.5, T = 0.5 내지 <0.7, U = 0.7 내지 <1 및 W = ≥ 1 . CI_{50} 값은 화합물 292 단독의 양과 비교하여 조합에서 화합물 292의 양의 5-배 감소를 기준으로 계산된다

[1319] 성장 저해 및 저해에 대한 상승 스코어 값은 하기와 같이 분류된다: A1 = 0.0001 내지 <1, A2 = 1 내지 <3 및 A3 = >3.

[1320] [표 21]

제2 치료제	세포주	세포주 유형	상승 스코어(성장 저해)	CI ₅₀ (성장 저해)	상승 스코어(저해)	CI ₅₀ (저해)
AVL-292	HBL-1	DLBCL ABC	A2	T	A1	W
이브루티닙	HBL-1	DLBCL ABC	A3	S	A1	
이브루티닙	OCI-Ly3	DLBCL ABC	A1		A1	
AVL-292	OCI-Ly3	DLBCL ABC	A1	U	A1	

[1321]

AVL-292	TMD8	DLBCL ABC	A3	S	A2	S
이브루티닙	TMD8	DLBCL ABC	A3	S	A3	S
AVL-292	U-2932	DLBCL ABC	A2	T	A1	W
이브루티닙	U-2932	DLBCL ABC	A2	S	A1	T
AVL-292	DOHH-2	DLBCL GCB	A3	T	A2	T
이브루티닙	DOHH-2	DLBCL GCB	A3	S	A3	S
AVL-292	Farage	DLBCL GCB	A3	S	A2	S
이브루티닙	Farage	DLBCL GCB	A3	S	A3	S
AVL-292	OCI-Ly7	DLBCL GCB	A1	W	A1	
이브루티닙	OCI-Ly7	DLBCL GCB	A1		A1	
AVL-292	SU-DHL-10-epst	DLBCL GCB	A3	T	A2	T
이브루티닙	SU-DHL-10-epst	DLBCL GCB	A3	S	A3	S
AVL-292	SU-DHL-4-epst	DLBCL GCB	A2	T	A2	S
이브루티닙	SU-DHL-4-epst	DLBCL GCB	A3	S	A3	S
AVL-292	KARPAS-422	소포성 림프종	A2	U	A1	T
이브루티닙	KARPAS-422	소포성 림프종	A2	S	A2	S

[1322]

AVL-292	RL	소포성 림프종	A1		A1	
이브루티닙	RL	소포성 림프종	A2	U	A2	W
AVL-292	WSU-NHL	소포성 림프종	A3	T	A2	S
이브루티닙	WSU-NHL	소포성 림프종	A3	T	A3	S
AVL-292	GRANTA-519	맨틀 세포 림프종	A1	W	A1	
이브루티닙	GRANTA-519	맨틀 세포 림프종	A2	S	A1	
AVL-292	Jeko-1	맨틀 세포 림프종	A1	U	A1	U
이브루티닙	Jeko-1	맨틀 세포 림프종	A2	S	A2	T
AVL-292	Mino	맨틀 세포 림프종	A3	S	A2	S
이브루티닙	Mino	맨틀 세포 림프종	A3	T	A2	S
이브루티닙	NCI-H929	다발성 골수종	A2	U	A1	S
AVL-292	NCI-H929	다발성 골수종	A2	U	A1	U
이브루티닙	OPM-2	다발성 골수종	A1		A1	
AVL-292	OPM-2	다발성 골수종	A2	T	A1	U
AVL-292	RPMI-8226	다발성 골수종	A1	U	A1	W
이브루티닙	RPMI-8226	다발성 골수종				

[1323]

AVL-292	HH	T 세포 림프종	A2	T	A2	U
이브루티닙	HH	T 세포 림프종	A2	S	A2	S
이브루티닙	KARPAS-299	T 세포 림프종	A1		A1	
AVL-292	KARPAS-299	T 세포 림프종	A1	U	A1	

[1324]

[1325]

시험된 세포주의 유형은 확산 거대 B-세포 림프종(DBCL) 활성화된 B-세포-유사(ABC), DBCL 배중심 B-세포-유사(GCB), 소포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 다발성 골수종 및 T-세포 림프종이다. 이러한 세포주는 상이한 계능 프로파일을 가질 수 있고, 따라서 화합물 292 및 치료제의 조합은 이들 세포주에 대해 상이한 상승 효과를 가질 수 있다. 데이터는 화합물 292 및 치료제의 조합이 다양한 유형의 세포주에서 상승 효과를 제공함을 보여준다.

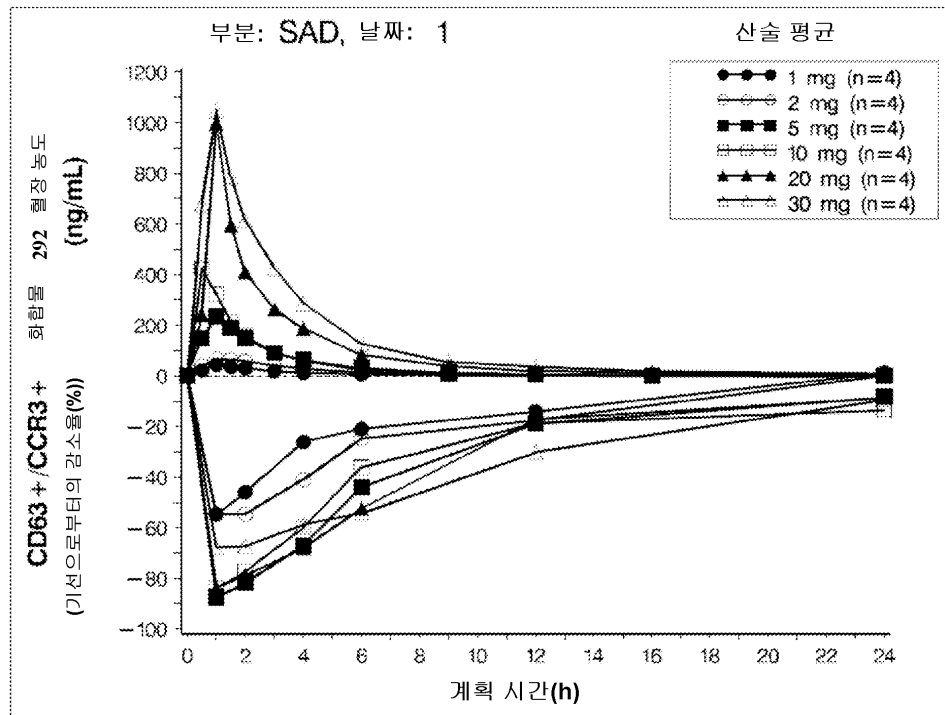
[1326]

본원의 예시적인 실시태양이 본원에 제시되고 기재되었지만, 당업자라면 이러한 실시태양은 단지 예로서 제공됨

을 잘 알 것이다. 수치 변화, 변형 및 치환이 본원을 벗어나지 않고 당업자에 의해 일어날 수 있다. 본원에 기재된 실시태양에 대한 다양한 변형이 본원의 주제를 실행하는데 있어서 사용될 수 있음을 알아야 한다. 하기 특허청구범위는 본 발명의 범주를 규정하고, 이들 특허청구범위의 범주내의 방법 및 구조물 및 이의 등가물은 본원에 포함되고자 한다.

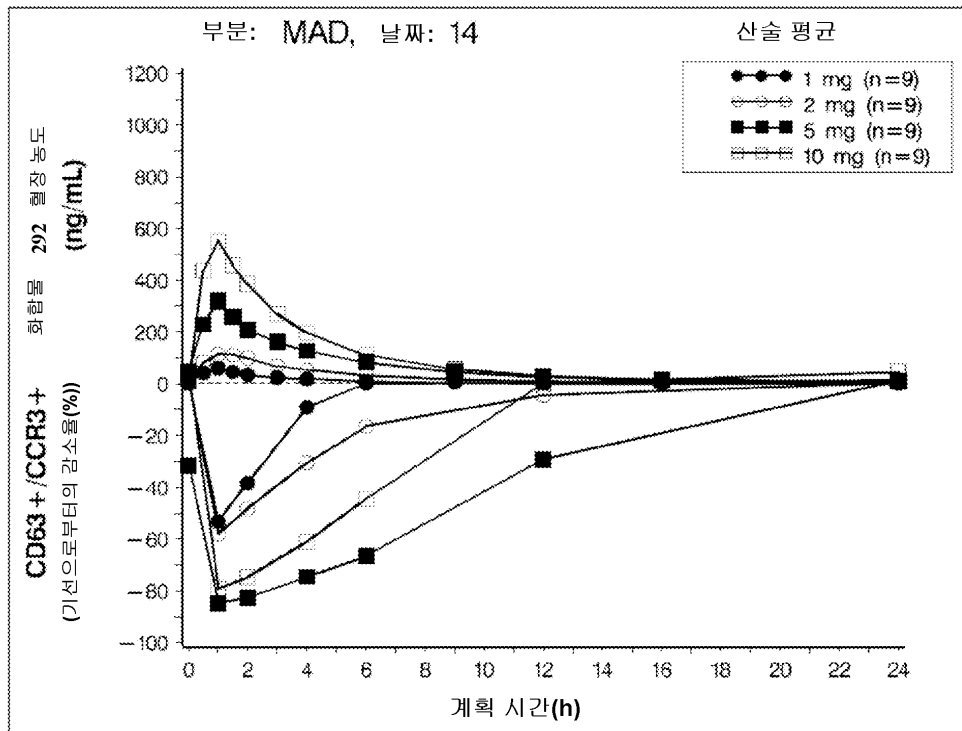
도면

도면1



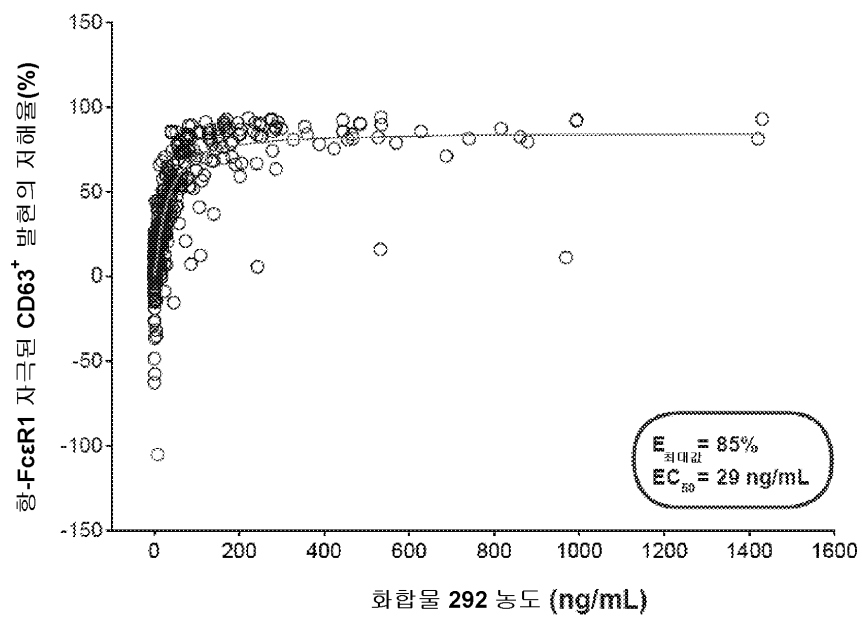
SAD 부분, 단일 투여 QD

도면2



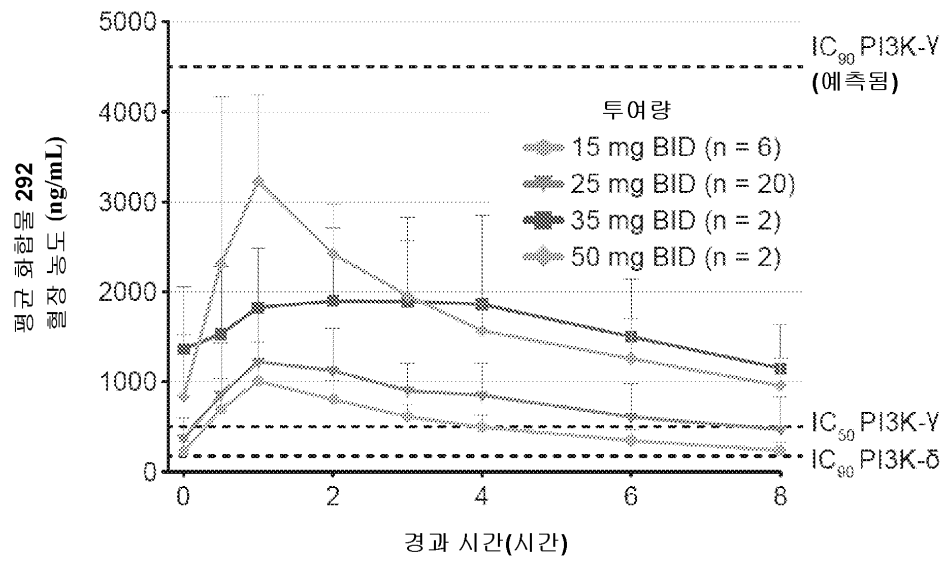
MAD 부분, 다중 투여, BID (1, 2, 5 mg) 또는 QD (10 mg)

도면3

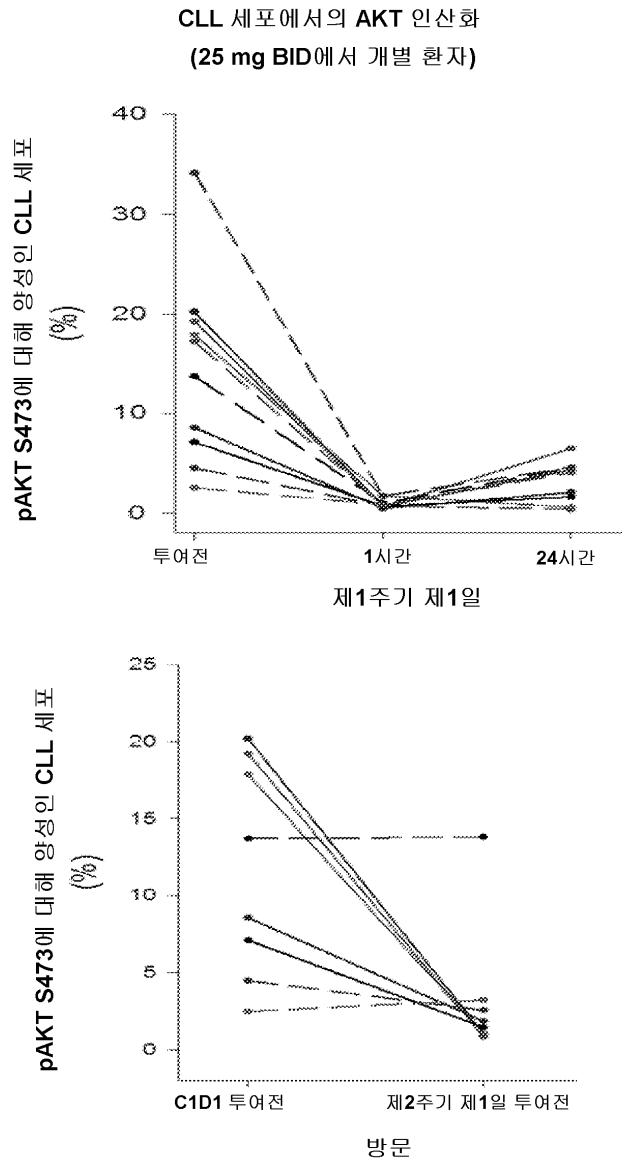


도면4

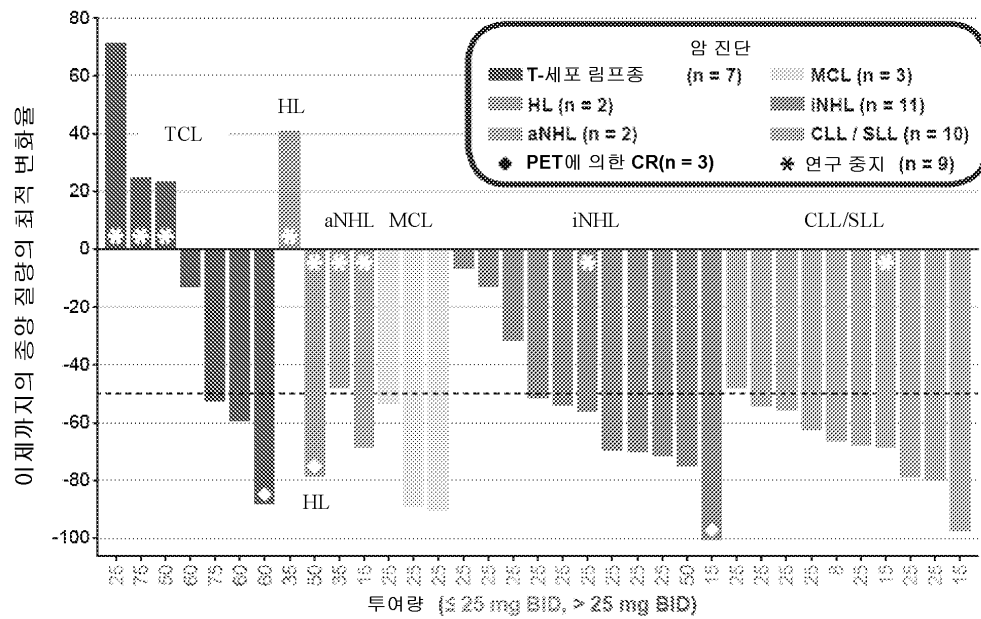
정상 상태 (C2D1) 혈장 농도



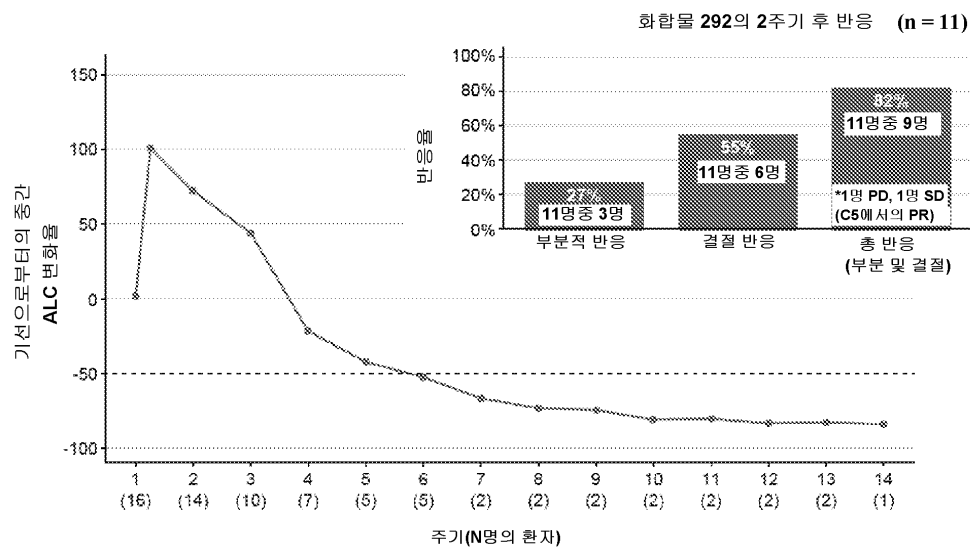
도면5



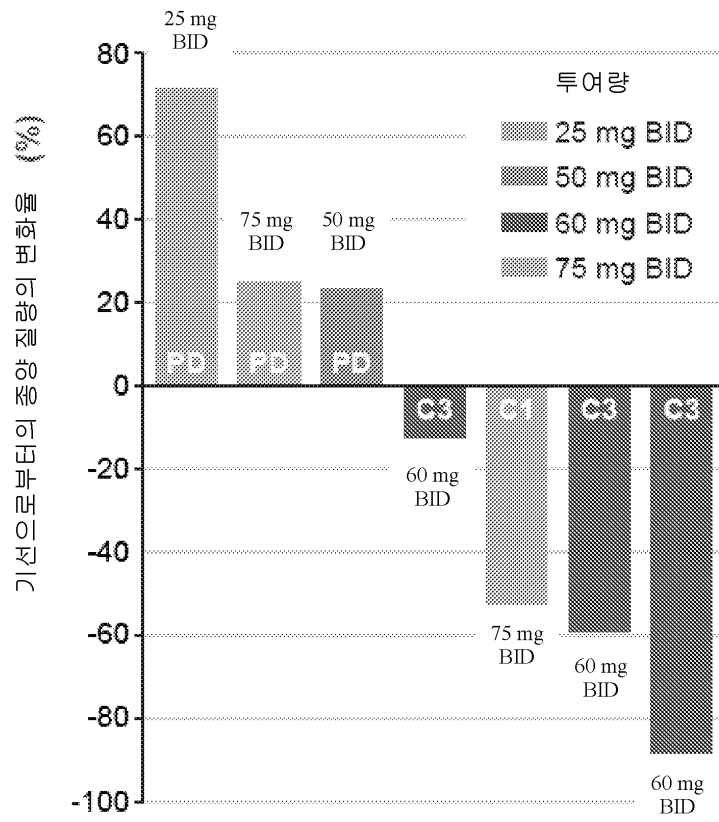
도면6



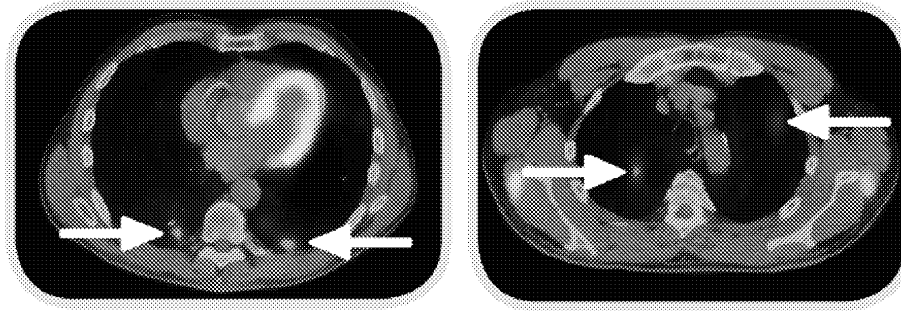
도면7



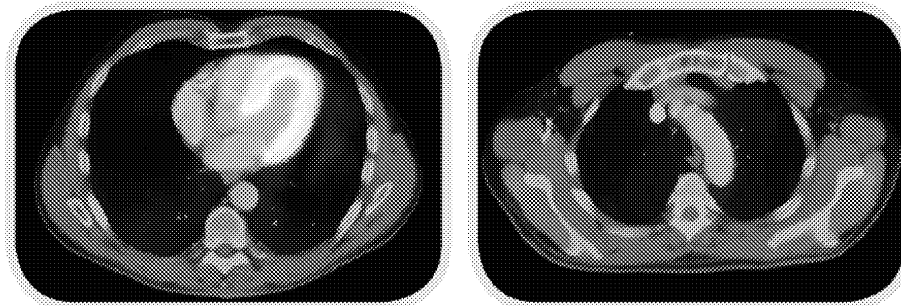
도면8



도면9

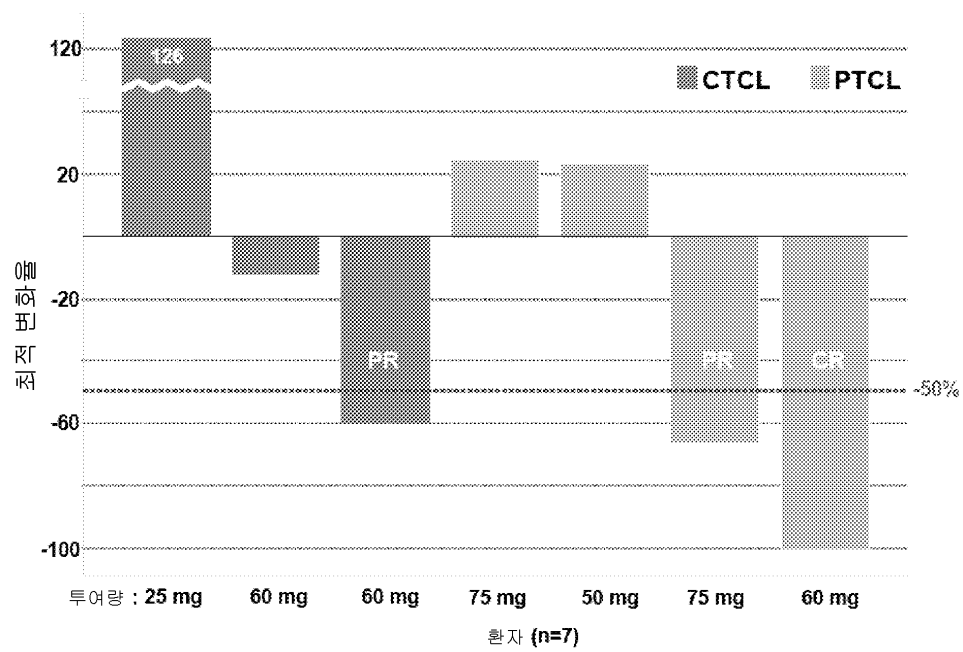


화합물 292 치료법 이전 PET/CT

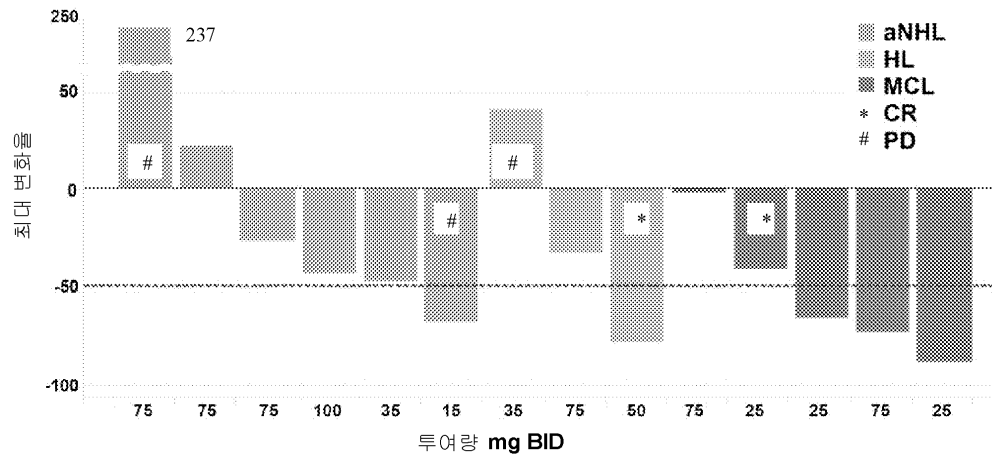


화합물 292 치료법의 2주기 후 PET/CT

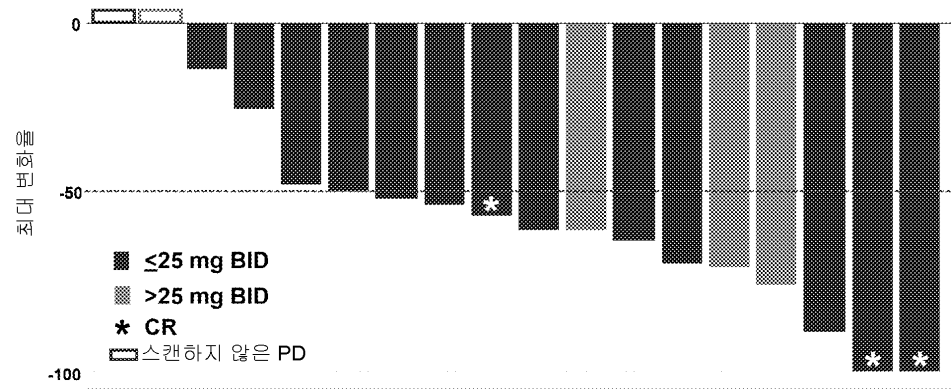
도면10



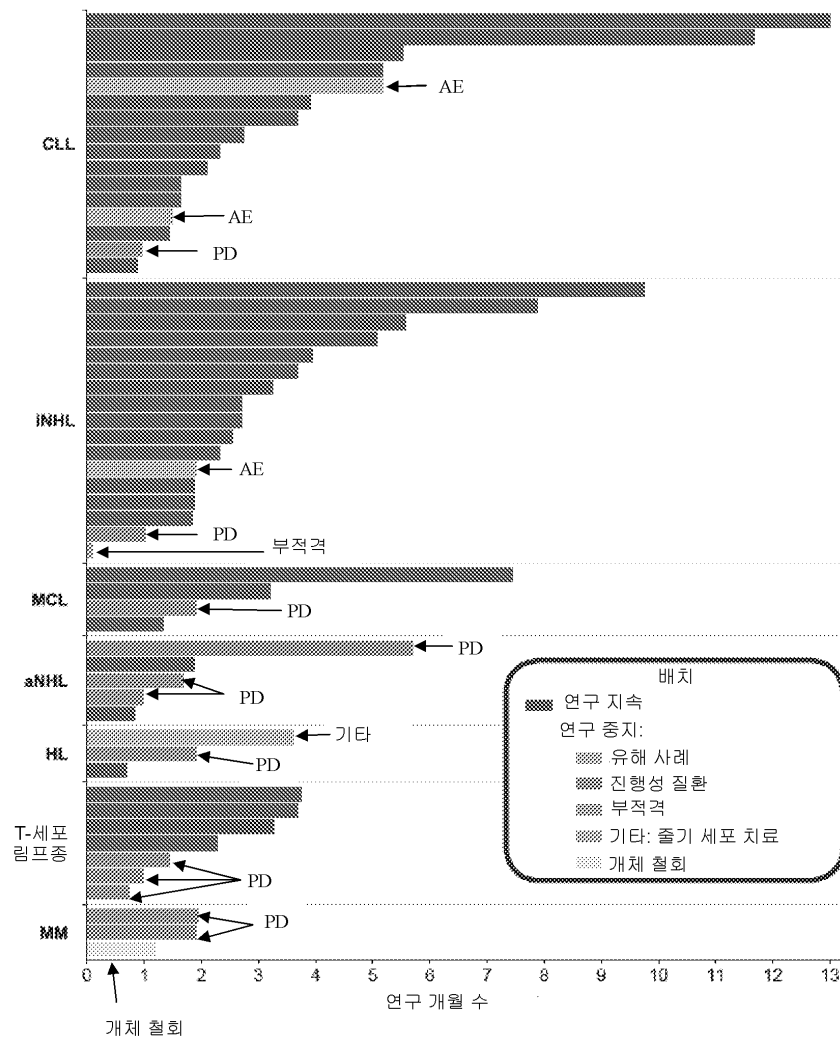
도면11



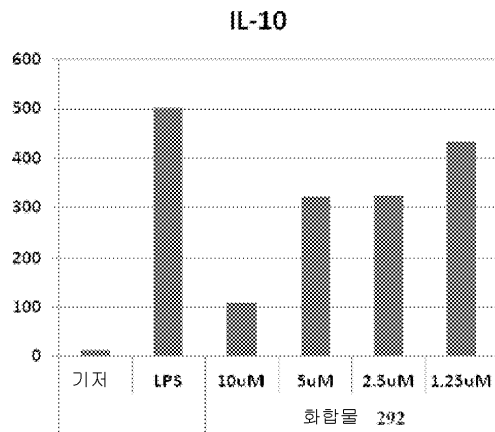
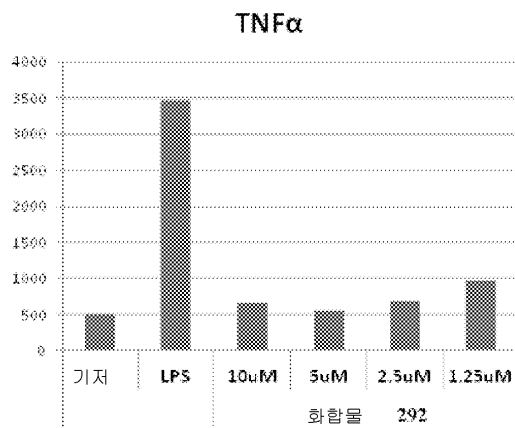
도면12



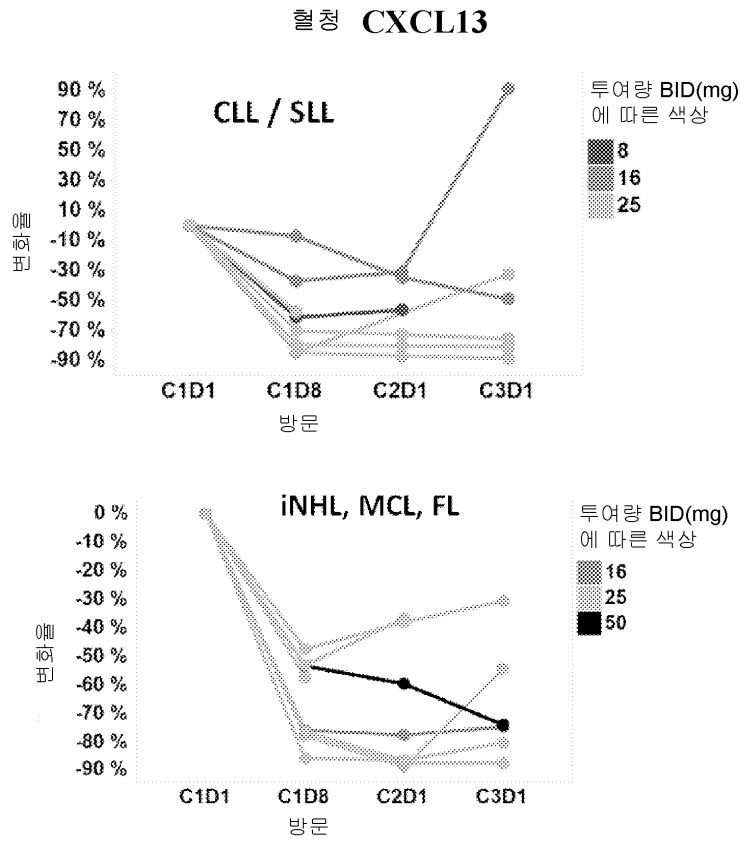
도면13



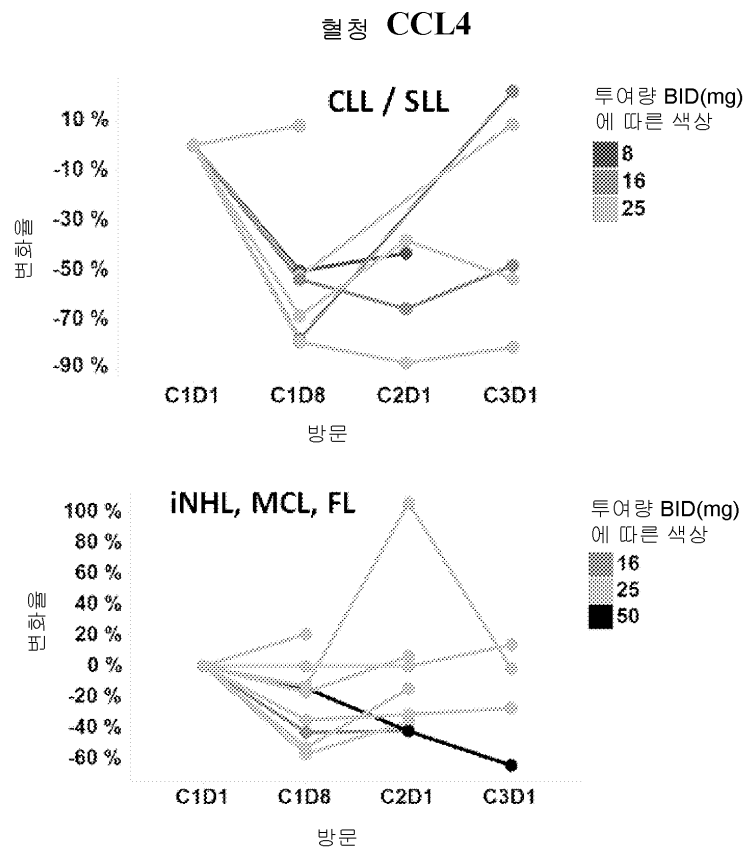
도면14



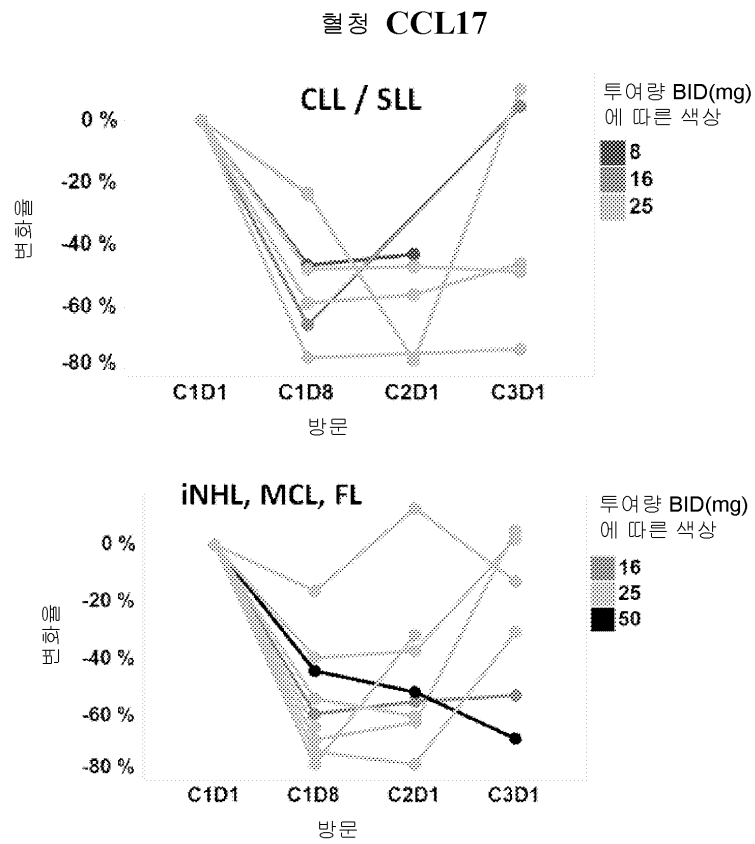
도면15



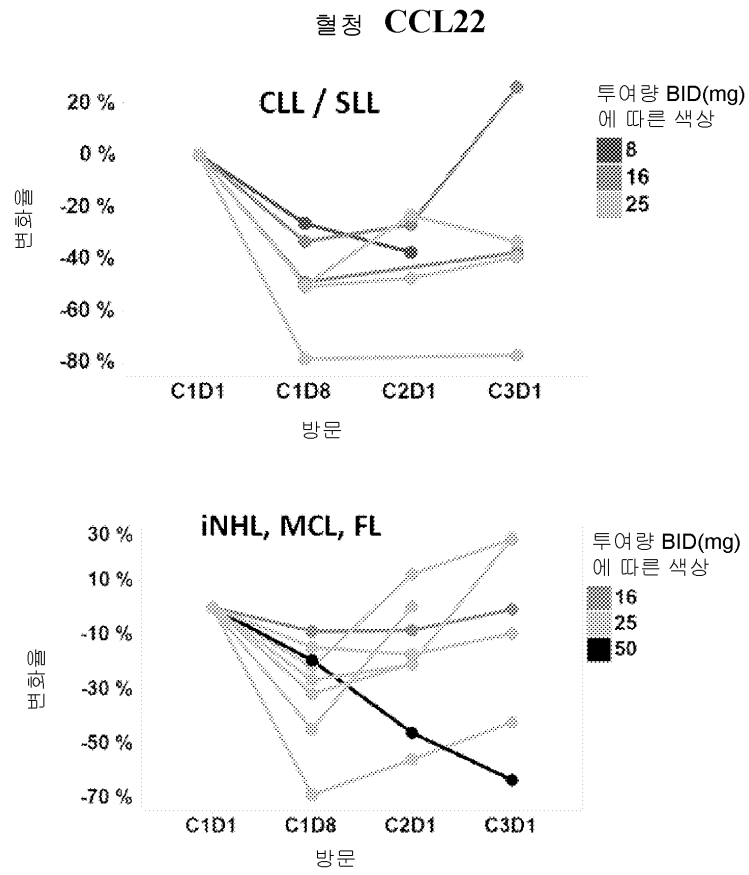
도면16



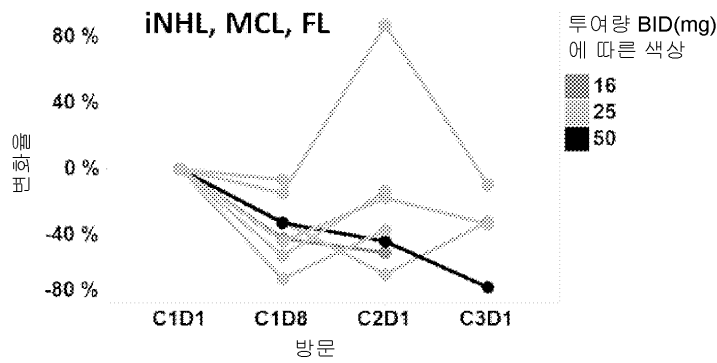
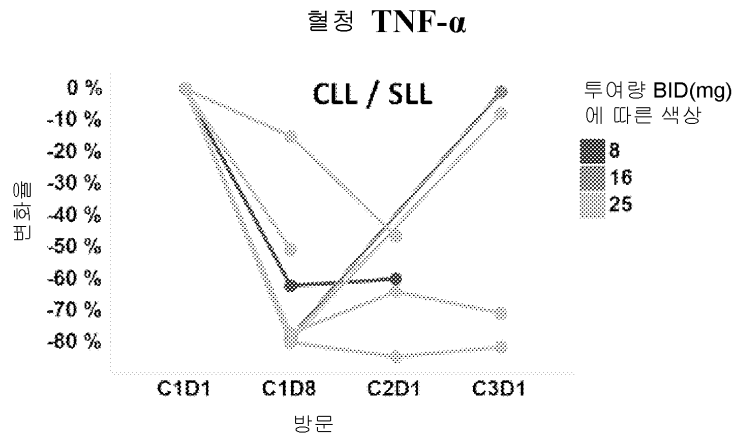
도면17



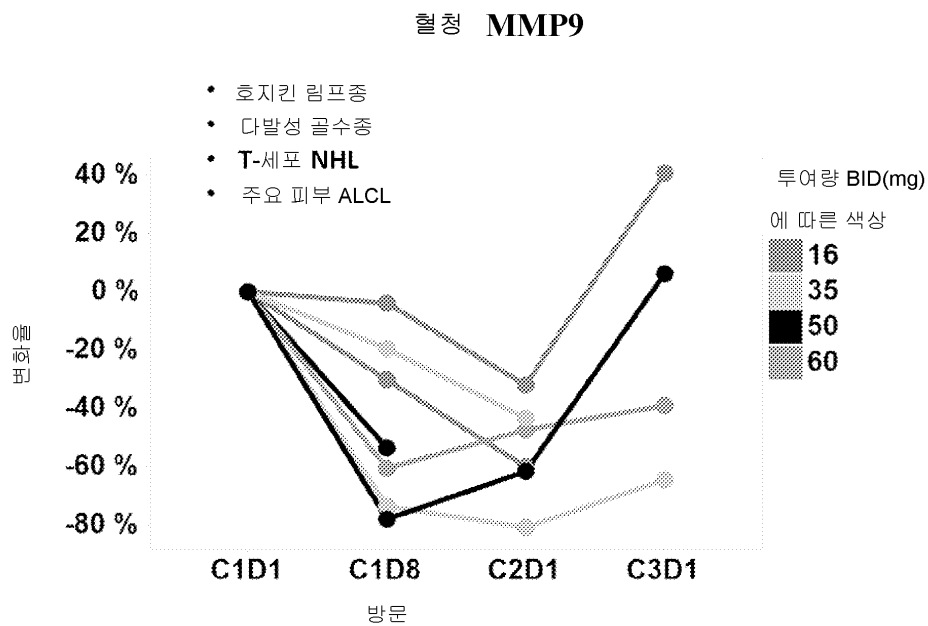
도면18



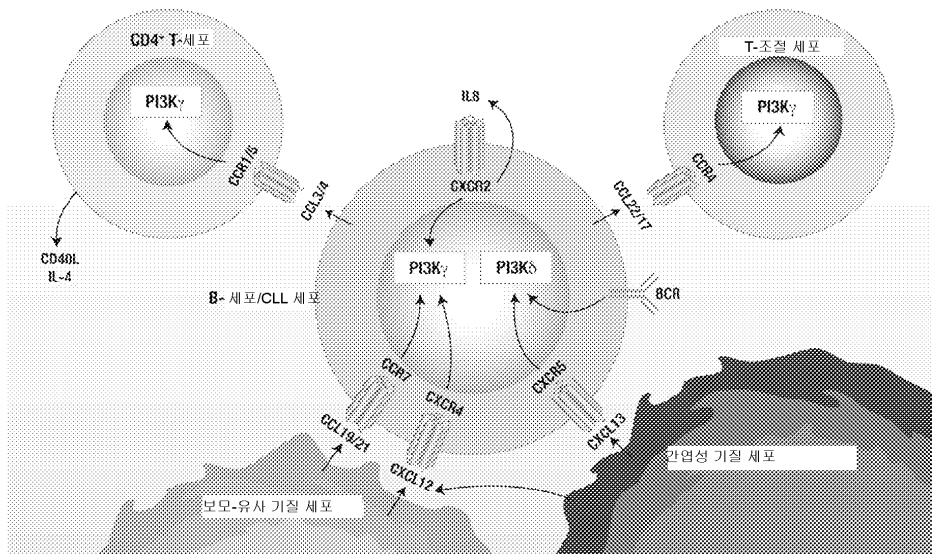
도면19



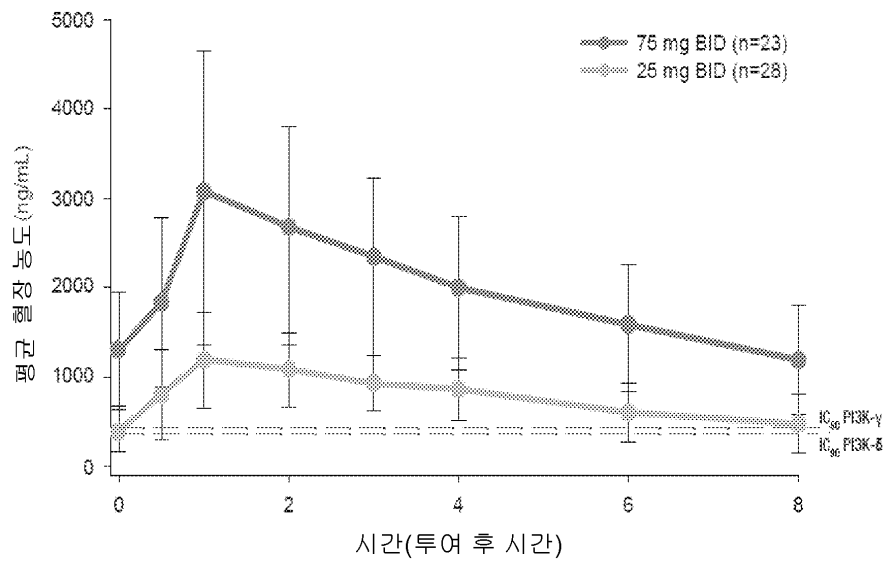
도면20



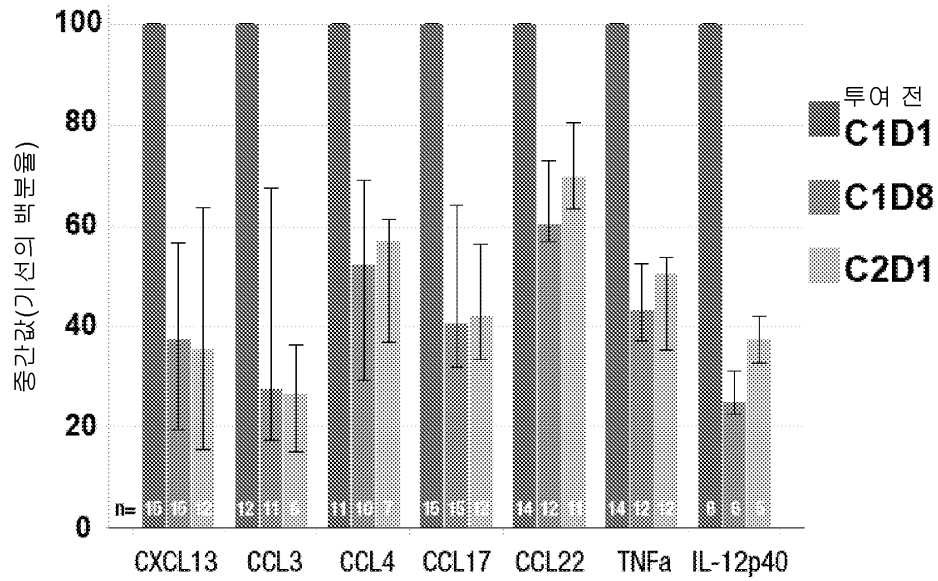
도면21



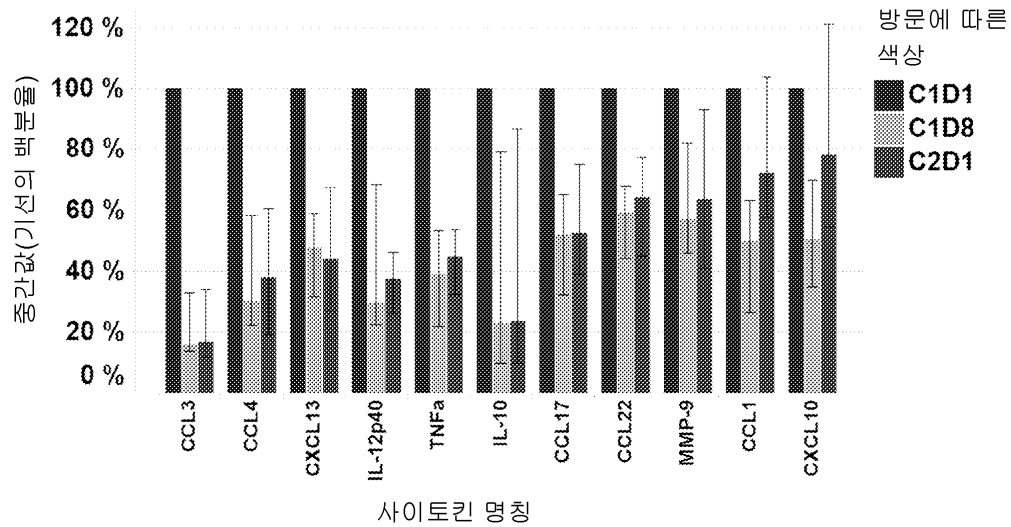
도면22



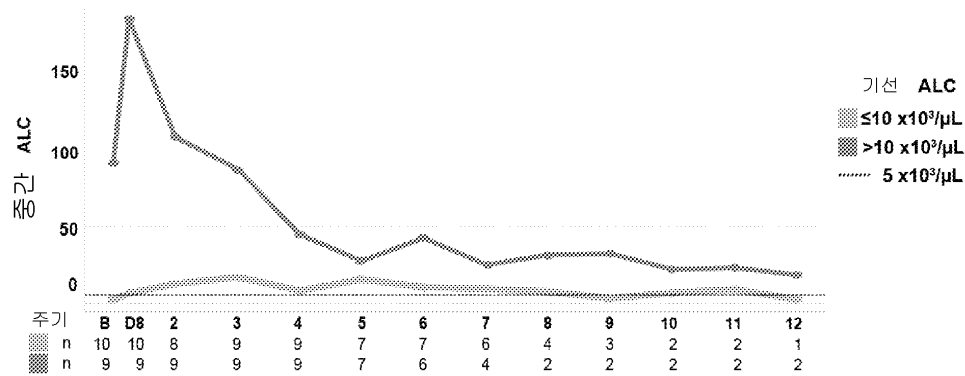
도면23



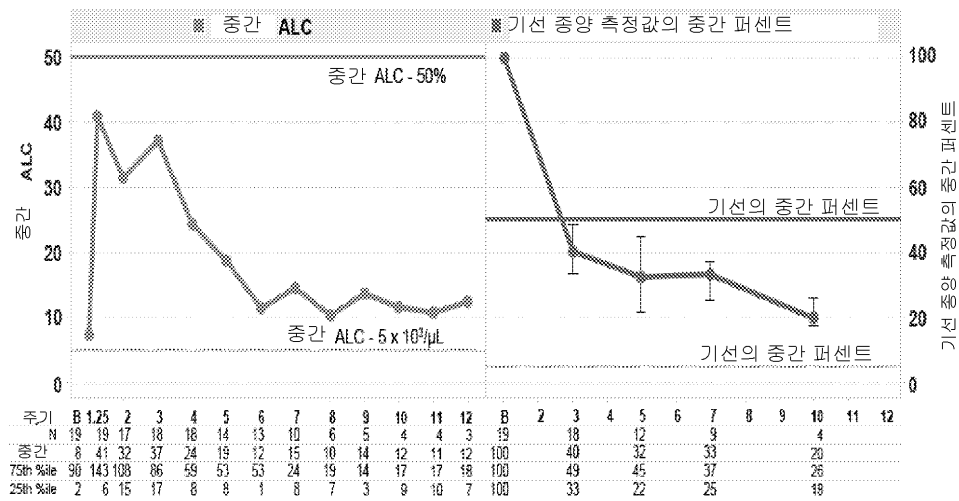
도면24



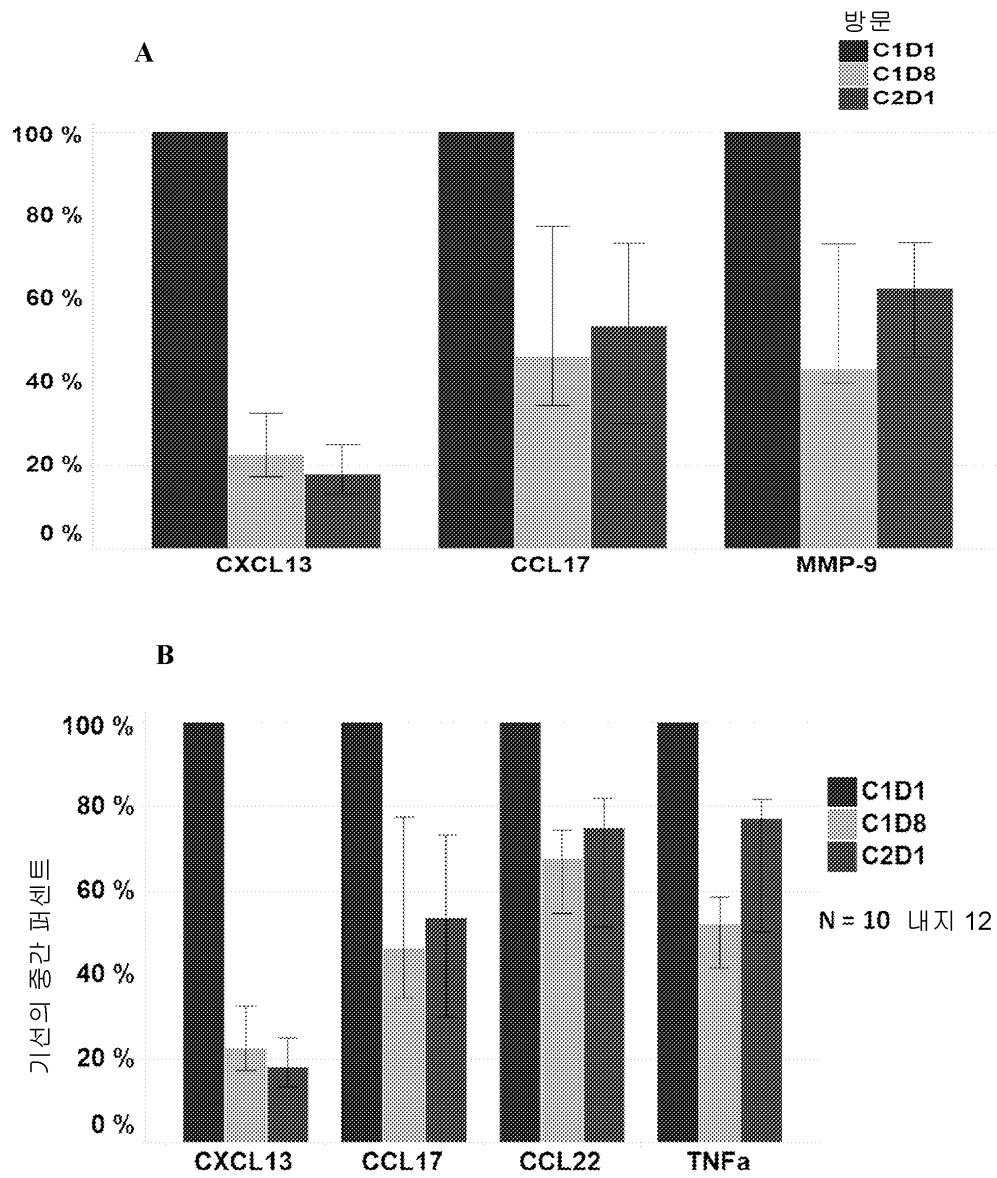
도면25



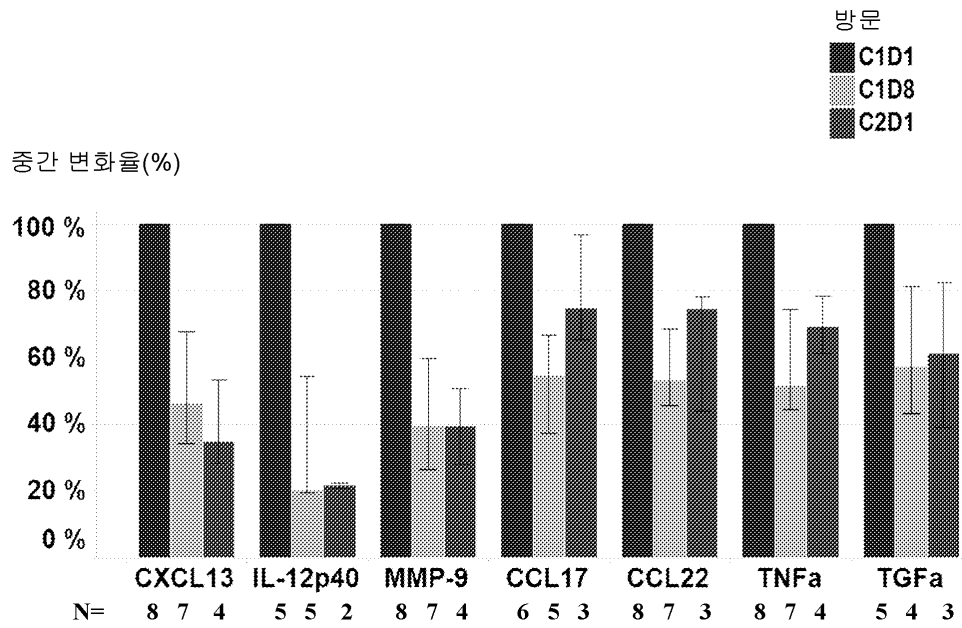
도면26



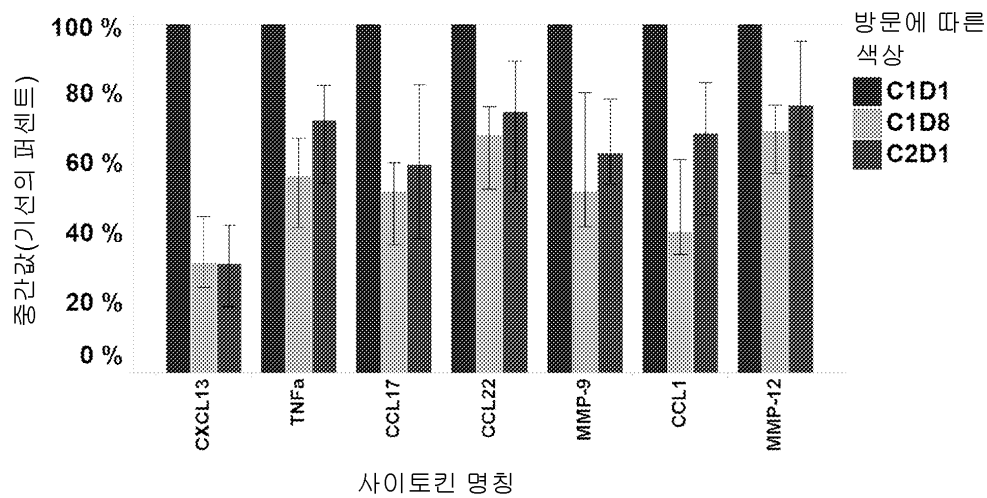
도면27



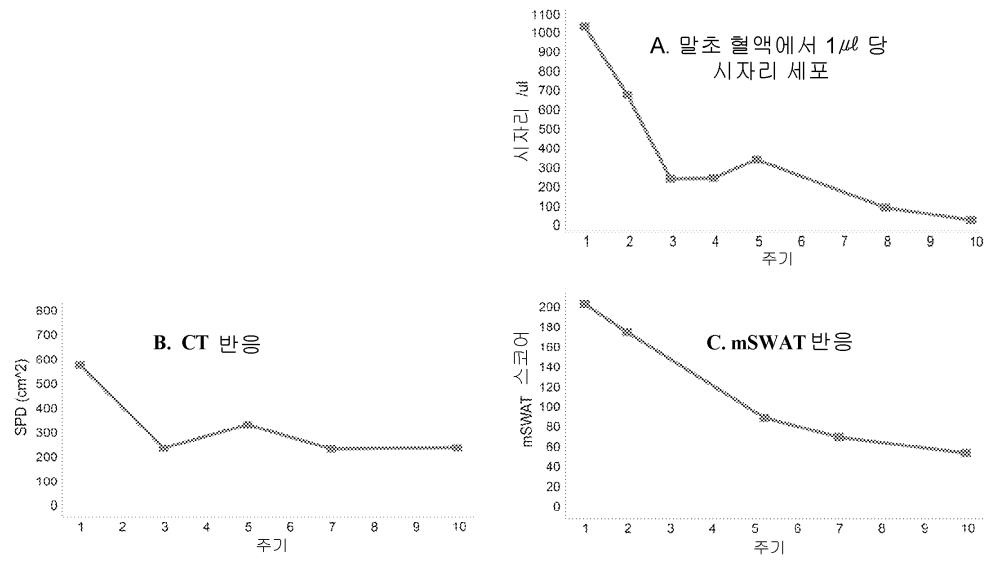
도면28



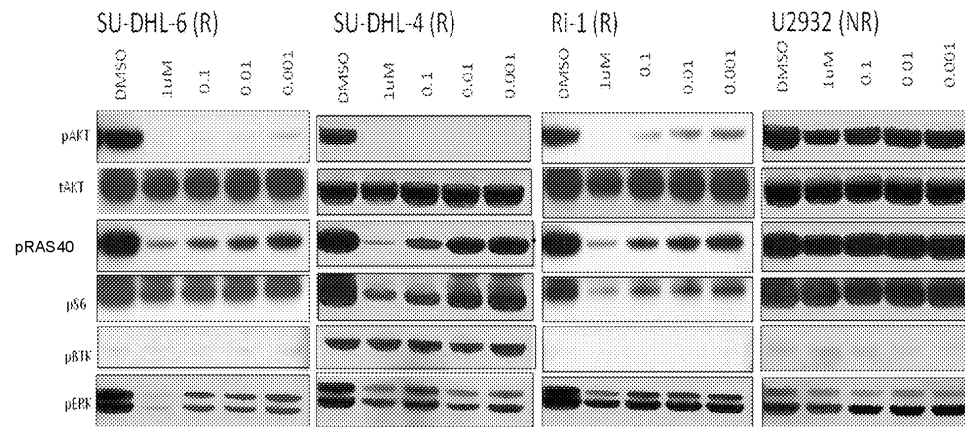
도면29



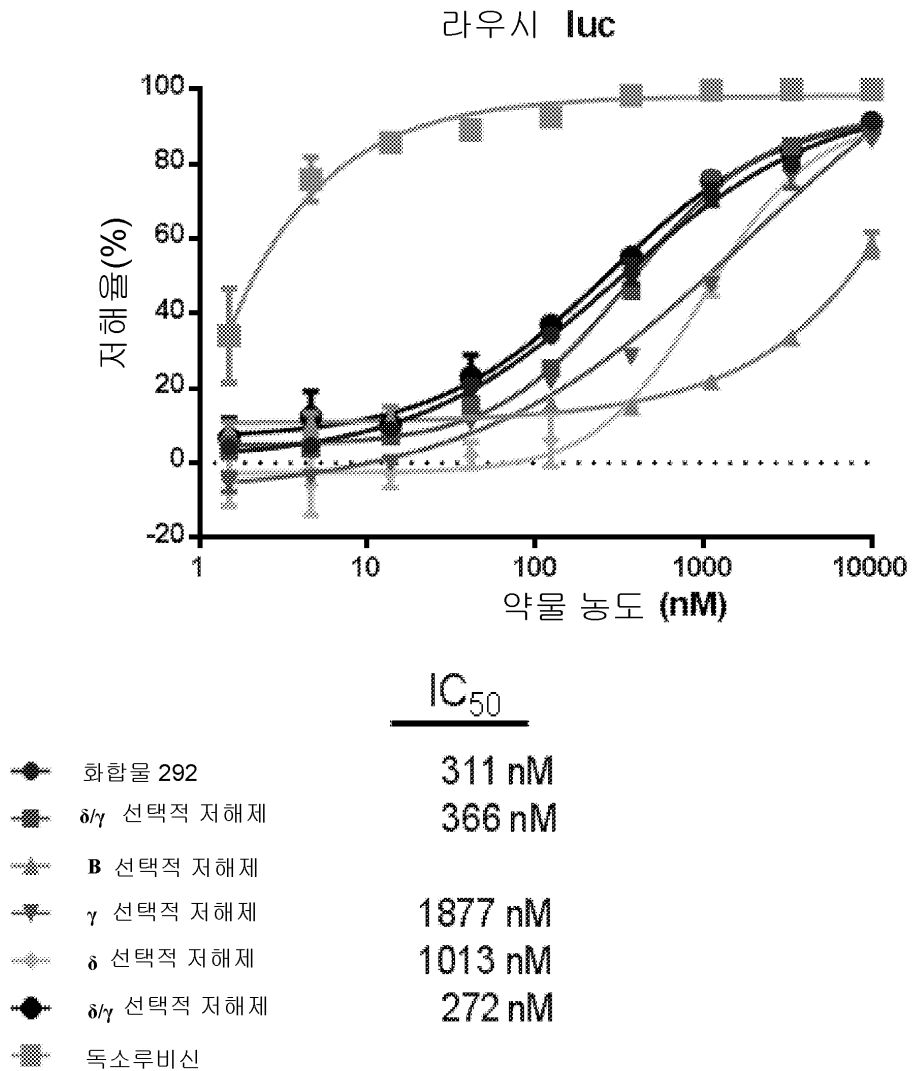
도면30



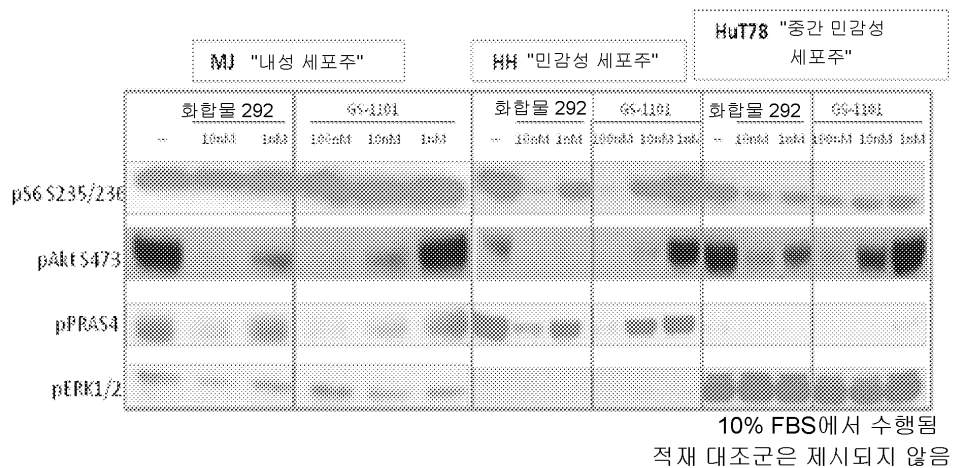
도면31



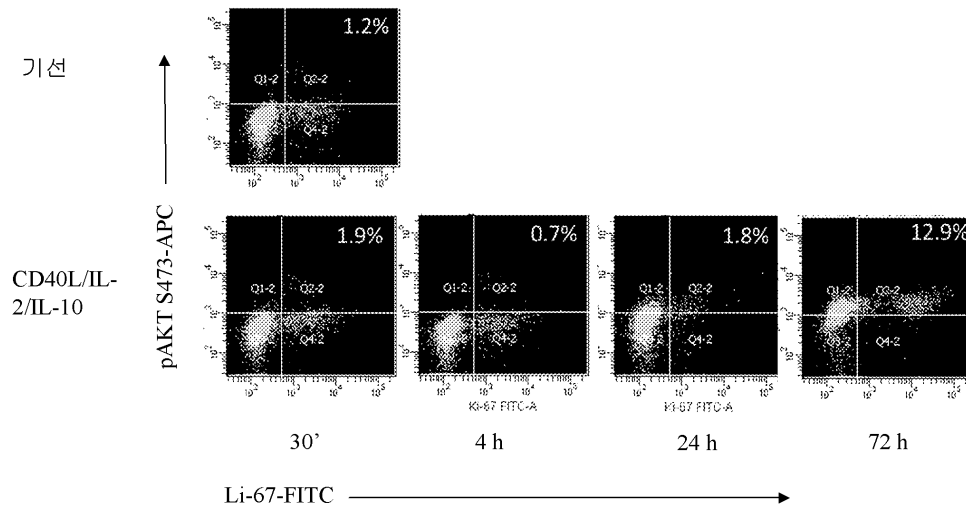
도면32



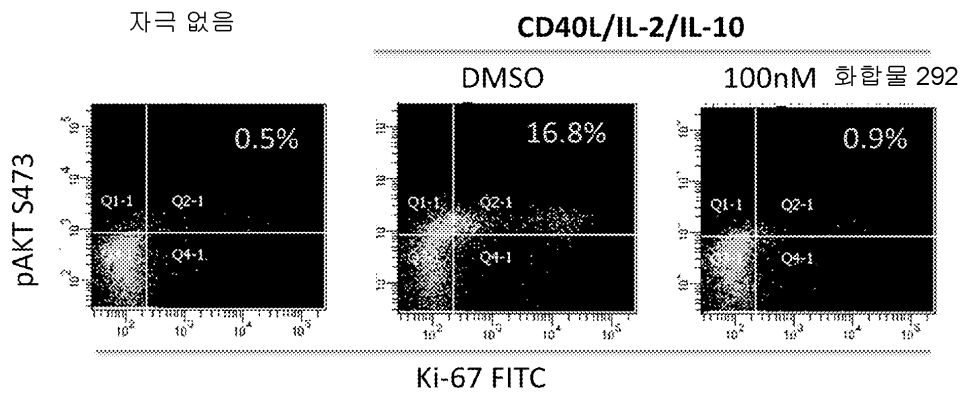
도면33



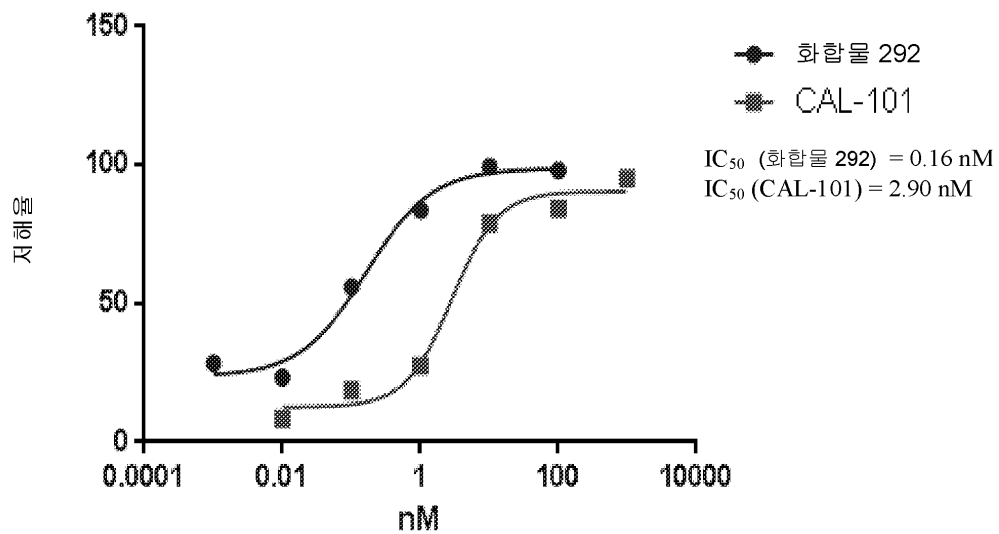
도면34



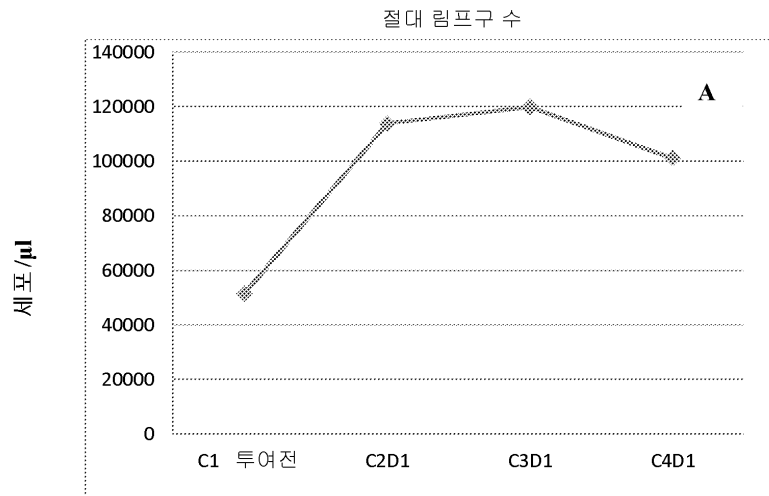
도면35



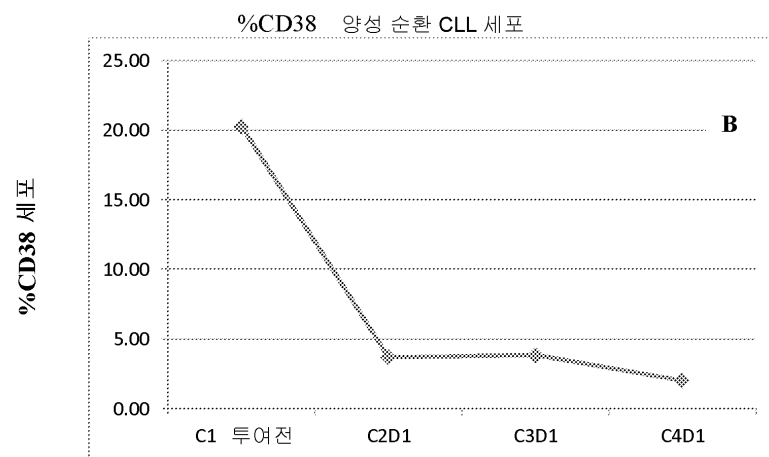
도면36



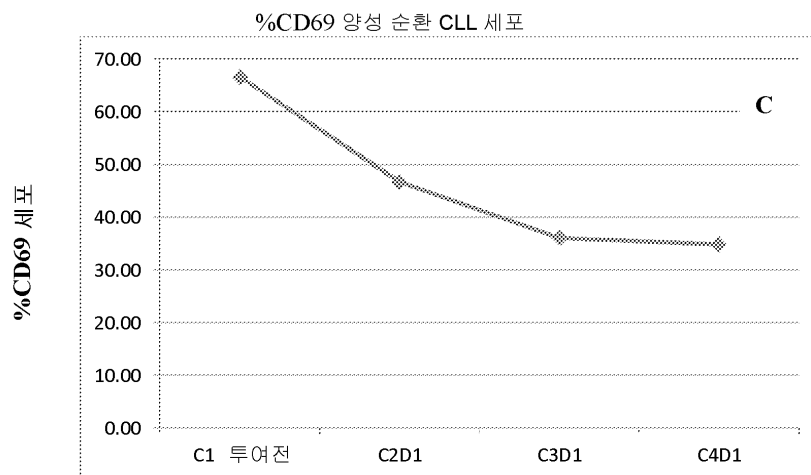
도면37a



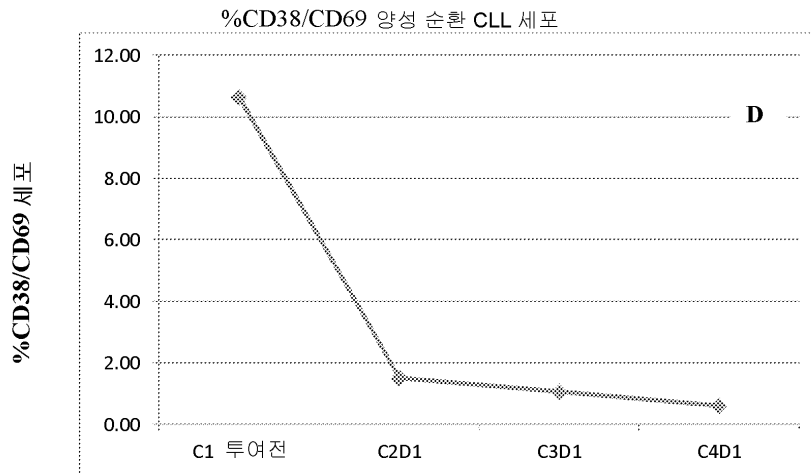
도면37b



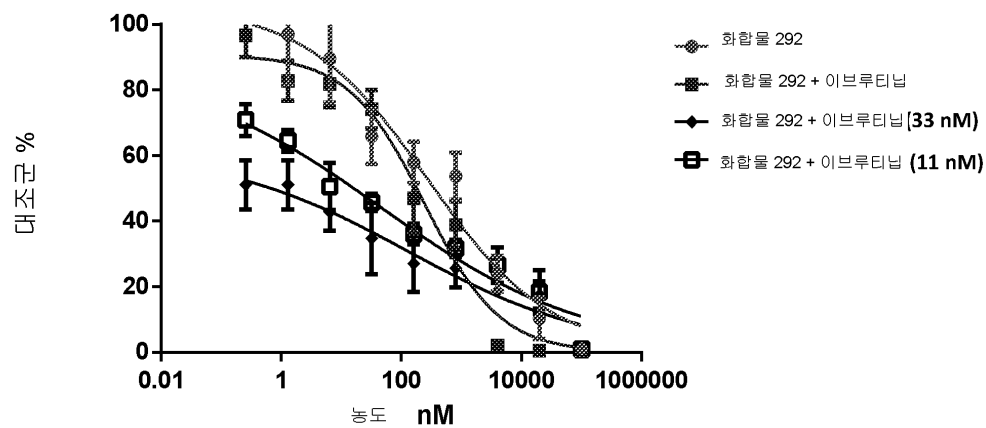
도면37c



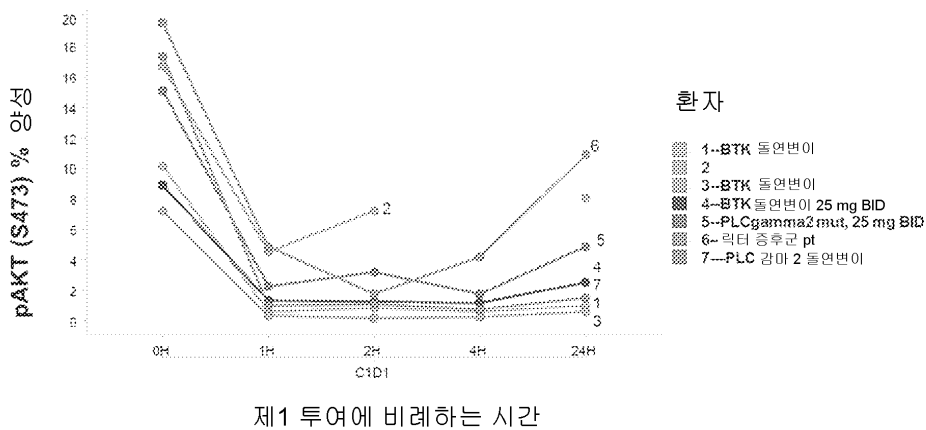
도면37d



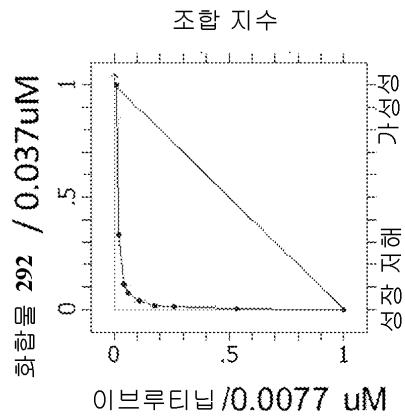
도면38



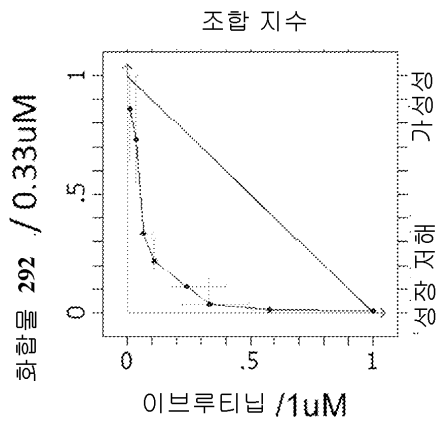
도면39



도면40



도면41



도면42

