



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월26일

(11) 등록번호 10-2221029

(24) 등록일자 2021년02월22일

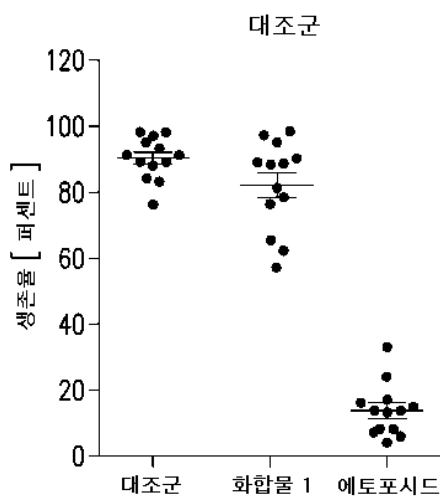
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7030053
(22) 출원일자(국제) 2014년04월16일
심사청구일자 2019년04월02일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월16일
(65) 공개번호 10-2016-0002790
(43) 공개일자 2016년01월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/034306
(87) 국제공개번호 WO 2014/172426
국제공개일자 2014년10월23일
- (30) 우선권주장
61/813,031 2013년04월17일 미국(US)
61/815,492 2013년04월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02010062571 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
시그날 파마소티칼 엘엘씨
미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 스위트 100 캠퍼스 포인트 드라이브 10300
- (72) 발명자
레이먼, 해더
미국 캘리포니아주 92117 샌디에이고 비스타 테라 오리야 3520
쉬, 수산
미국 캘리포니아주 92127 샌디에이고 디어 트레일 플래스 9650
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 **디하이드로피라지노-피라진을 사용한 암의 치료****(57) 요약**

만성 림프구성 백혈병을 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 만성 림프구성 백혈병을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6886 (2018.05)

(72) 발명자

로페스-히로나, 안토니아

미국 캘리포니아주 92122 샌디에이고 재뉴어리 플
레이스 8959

쥘지, 토시아

미국 캘리포니아주 92122 샌디에이고 카길 애비뉴
8155 #34

해게, 크리스틴, 메이

미국 캘리포니아주 94010 벨링게임 하워드 애비뉴
616

필바로프, 엘렌

미국 캘리포니아주 94121 샌프란시스코 18번가 538

명세서

청구범위

청구항 1

만성 림프구성 백혈병(Chronic lymphocytic leukemia, CLL) 또는 T-세포 전림프구성 백혈병(T-cell prolymphocytic leukemia, T-PLL)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 유효량의 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 입체이성질체(stereoisomer), 또는 호변이성질체(tautomer)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 CLL 또는 T-PLL이 염색체 11q의 전부 또는 일부 결실(deletion), 유전자 암호화 ATM(gene encoding ATM)의 손실(loss) 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애(dysfunctional) p53 또는 Zap-70 양성성(Positivity) 중의 하나 이상에 의해 특징지어지는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, CLL 또는 T-PLL은 PI3K/mTOR 경로가 활성화되어 있는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 CLL 또는 T-PLL이 염색체 11q의 전부 또는 일부 결실, 또는 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어지는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 CLL이 소림프구 림프종(small lymphocytic lymphoma, SLL)인, 약제학적 조성물.

청구항 6

CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응(complete response), 골수가 완전히 회복되지 않은 완전 반응(complete response with incomplete marrow recovery), 부분 반응(partial response) 또는 안정 질환(stable disease)의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크숍(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 약제학적 조성물로서, 유효량의 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 골수가 완전히 회복되지 않은 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 작업 그룹(National Cancer Institute-sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia, NCI-WG CLL) 반응 정의를 달성하기 위한 약제학적 조성물로서, 유효량의 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

CLL 또는 T-PLL을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 유효량의 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하고,

상기 치료가 질환 진행의 억제, 진행까지의 시간(Time To Progression, TTP) 증가, 전체 생존율(Overall

Survival, OS) 증가, 무진행 생존율(Progression-free Survival, PFS) 증가, 무사례 생존율(Event-free Survival) 증가, 무질환 생존율(Disease-free Survival) 증가, 반응 지속기간(Response Duration) 증가, 림프종-특이적 생존율(Lymphoma-specific survival) 증가, 및/또는 후속 치료까지의 시간(Time To Next Treatment) 증가 중의 하나 이상을 초래하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항, 제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 CLL 또는 T-PLL이 염색체 11q의 전부 또는 일부 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제6항, 제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 CLL 또는 T-PLL은 PI3K/mTOR 경로가 활성화되어 있는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제6항, 제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 CLL 또는 T-PLL이 염색체 11q의 전부 또는 일부 결실, 또는 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어지는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제6항, 제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 CLL이 SLL인, 약제학적 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체, 및 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체의 투여에 대한 환자 반응을 모니터링하기 위한 수단을 포함하는 키트로서, 상기 환자는 CLL 또는 T-PLL을 갖는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 4월 17일에 출원된 미국 가출원 제61/813,031호 및 2013년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 제 61/815,492호를 기초로 우선권 주장하고, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 1. 분야

[0003] 만성 림프구성 백혈병(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 만성 림프구성 백혈병을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 또는 T-세포 전 림프구성 백혈병(T-cell prolymphocytic leukemia, T-PLL)을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 제공된

다.

배경 기술

2. 배경

비정상적 단백질 인산화 및 질환의 원인 또는 결과 사이의 연관성은 20년 넘는 동안 알려져 왔다. 따라서, 단백질 키나제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다(문헌 [Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)] 참조). 다양한 단백질 키나제 억제제는 다양한 질환, 예컨대 암 및 만성 염증성 질환 (당뇨병 및 뇌졸중 포함)의 치료에서 임상적으로 사용되어 왔다(문헌 [Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001)], [*Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)] 참조).

단백질 키나제는 단백질 인산화를 촉매하는 효소의 크고 다양한 패밀리에 세포 신호전달(signaling)에서 중대한 역할을 한다. 단백질 키나제는 그의 표적 단백질에 따라 양성 또는 음성 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나제는 세포 기능, 예를 들어 대사, 세포 주기 진행, 세포 부착, 혈관 기능, 아포토시스, 및 혈관신생(이에 제한되지는 않음)을 조절하는 특이적 신호전달 경로에 관여한다. 세포 신호전달의 기능부전은 많은 질환과 연관되어 있고, 그의 가장 특징적인 것은 암 및 당뇨병을 포함한다. 사이토카인에 의한 신호 전달(signal transduction)의 조절 및 원종양유전자 및 종양 억제 유전자와 신호 분자의 관련성은 잘 기록되어 있다. 유사하게, 당뇨병 및 관련 병태와 조절되지 않는 단백질 키나제 수준 사이의 연관성이 입증되었다(예를 들어, 문헌 [Sridhar *et al. Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000)] 참조). 바이러스 감염 및 그와 관련된 병태는 또한 단백질 키나제의 조절과 연관이 있어 왔다 (문헌 [Park *et al. Cell* 101 (7): 777-787 (2000)] 참조).

단백질 키나제는 대사, 세포 증식, 세포 분화, 및 세포 생존을 비롯한 거의 모든 세포 과정을 조절하기 때문에, 이들은 다양한 질환 상태를 위한 치료 개입에 매력적인 표적이다. 예를 들어, 단백질 키나제가 중추적인 역할을 하는, 세포 주기 조절 및 혈관 신생은 수많은 질환 병태, 예컨대 암, 염증성 질환, 비정상적 혈관 신생 및 그와 관련된 질환, 아테롬성동맥경화증, 황반 변성, 당뇨병, 비만, 및 통증(이에 제한되지는 않음)과 연관된 세포 과정이다.

단백질 키나제는 암 치료에 있어 매력적인 표적이 되어 왔다 (문헌 [Fabbro *et al., Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)]). 인간 악성종양의 발달에서 단백질 키나제의 관여는 (1) 게놈 재배열 (예를 들어, 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL), (2) 구조적으로 활성인 키나제 활성을 야기하는 돌연변이체, 예컨대 급성 골수성 백혈병 및 소화관 종양, (3) 예컨대 종양유전자 RAS를 갖는 암에서, 종양유전자의 활성화나 종양 억제자 기능의 상실에 의한 키나제 활성의 조절장애(deregulation), (4) EGFR의 경우에서와 같이, 과발현에 의한 키나제 활성의 조절장애 및 (5) 신생 표현형의 발달 및 유지의 한 원인이 될 수 있는 성장 인자의 이소성 발현에 의해 일어날 수 있는 것으로 제시되어 있다. (문헌 [Fabbro *et al., Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)]).

단백질 키나제 경로의 복잡한 사항 및 다양한 단백질 키나제와 키나제 경로 사이의 관련성 및 상호작용의 복잡성의 설명은 다수의 키나제 또는 다수의 키나제 경로에 유익한 활성을 갖는 단백질 키나제 조절제, 조절인자 또는 억제제로서 작용할 수 있는 약제 개발의 중요성을 강조한다. 따라서 새로운 키나제 조절제에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

FRAP, RAFTI 또는 RAPT1로도 칭해지는, mTOR(라파마이신의 포유동물 표적)로 명명된 단백질은, 2549-아미노산 Ser/Thr 단백질 키나제이고, 이는 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중대한 단백질 중 하나로 확인되어 있다(문헌 [Georgakis and Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006)]). mTOR은 2종의 복합체인 mTORC1 및 mTORC2 내에 존재한다. mTORC1은 라파마이신 유사체(예를 들어 템시롤리무스 또는 에베롤리무스)에 민감성이며, 한편 mTORC2는 대체로 라파마이신-비민감성이다. 특히, 라파마이신은 TOR 키나제 억제제가 아니다. 몇몇 mTOR 억제제는 암 치료를 위한 임상적인 시도에서 평가되어 왔거나 평가되고 있다. 템시롤리무스는 2007년에 신장 세포 암종에서 사용이 승인되었고 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부반응의 예방용으로 승인되었다. 에베롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제제에 진행된 신장 세포 암종 환자용으로 승인되었고, 2010년에 치료를 요하지만 외과적 절제의 후보는 아닌 환자에서 결정성 경화증(TS)과 연관된 상의하세포성 거대세포 성상세포종(SEGA)용으로 승인되었고, 2011년에 절제불가능의 국소 진행성 또는

전이성 질환을 갖는 환자에서 해당 기원의 진행성 신경내분비 종양(PNET)용으로 승인되었다. 추가 TOR 키나제 억제제에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

- [0011] DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK)는 DNA 이중쇄 절단(double strand break; DSB)의 복구에 연관된 세린/트레오닌 키나제이다. DSB는 가장 치명적인 DNA 병변으로 간주되고 내생적으로 또는 이온화 방사선 및 화학요법에 대한 반응으로 일어난다(리뷰를 위해 [Jackson, S. P., Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature Rev* 2009; 461:1071-1078] 참조). DSB가 복구되지 않은 채로 남아 있으면, DSB는 세포 주기 정지(cell cycle arrest) 및/또는 세포 사멸(cell death)을 초래할 것이다(문헌 [Hoeijmakers, J. H. J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374]; 문헌 [van Gent, D. C., Hoeijmakers, J. H., Kanaar, R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 196-206]) 참조. 상기 손상에 대한 반응으로, 세포는 이러한 절단을 복구하기 위해 복잡한 메커니즘을 진행하고 이러한 메커니즘은 치료적 내성의 기초를 형성할 수 있다. DSB를 복구하는 데 사용되는 2개의 주요 경로가 있는데, 비상동 말단 결합(non-homologous end joining; NHEJ) 및 상동 재조합(homologous recombination; HR)이다. NHEJ는 제2 템플릿과 관계없이 DNA의 절단된 말단을 함께 모으고 재결합시킨다(문헌 [Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961] 참조). 대조적으로, HR은 충실한 복구를 중재하기 위해 템플릿을 제공하는 자매 염색분체의 근접성에 좌우된다(문헌 [Takata, M., Sasaki, M. S., Sonoda, E., Morrison, C., Hashimoto, M., Utsumi, H., et al. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *EMBO J* 1998; 17: 5497-5508]; 문헌 [Haber, J. E. Partners and pathways repairing a double-strand break. *Trends Genet* 2000; 16: 259-264] 참조). NHEJ는 대다수의 DSB를 복구한다. NHEJ에서, DSB는 DNA-PK의 촉매적 서브유닛을 결합시킨 다음 활성화시키는 Ku 단백질에 의해 인식된다. 이는 말단 처리 효소, 폴리머라제 및 DNA 리가제 IV의 보충 및 활성화를 야기한다(문헌 [Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961] 참조). NHEJ는 주로 DNA-PK에 의해 조절되고, 따라서 DNA-PK의 억제는 외인성으로 유도된 DSB에 대한 복구 반응을 조절하기 위한 매력적인 접근법이다. NHEJ 경로의 성분들이 부족한 세포는 DSB 복구가 불량하고 이온화 방사선 및 국소이성화효소(topoisomerase) 중독에 고도로 민감하다(문헌 [Smith, G. C. M., Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934]; 문헌 [Jeggo, P.A., Caldecott, K., Pidsley, S., Banks, G.R. Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors. *Cancer Res* 1989; 49: 7057-7063]에서 리뷰됨). DNA-PK 억제제는 암세포를 감작화(sensitizing)하는 데 치료적으로 유도된 DSB와 동일한 효과를 갖는 것으로 보고되었다(문헌 [Smith, G. C. M., Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934] 참조).

- [0012] 본원의 섹션 2에서 임의의 참조문헌에 대한 인용 또는 확인은 그 참조문헌이 본원에 대한 선행기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

발명의 내용

- [0013] 3. 요약
- [0014] 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 T-세포 전립프구성 백혈병(T-PLL)을 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0015] 특정 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응(complete response, CR), 골수가 완전히 회복되지 않은 완전 반응(complete response with incomplete marrow recovery, CRi), 부분 반응(partial response, PR) 또는 안정 질환(stable disease, SD)의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크숍(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0016] 특정 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응(CR), 골수가 완전히 회복되지 않은 완전 반응(CRi), 부분 반응(PR) 또는 안정 질환(SD)의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 작업 그룹(National Cancer Institute-sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia, NCI-WG CLL) 반응

정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0017] 특정 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL을 치료하기 위한 방법으로서, CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 치료로 인해 질환 진행의 억제, 진행까지의 시간(Time To Progression, TTP) 증가, 전체 생존율(Overall Survival, OS) 증가, 무진행 생존율(Progression-free Survival, PFS) 증가, 무사례 생존율(Event-free Survival) 증가, 무질환 생존율(Disease-free Survival) 증가, 반응 지속기간(Response Duration) 증가, 림프종-특이적 생존율(Lymphoma-specific survival) 증가, 및/또는 후속 치료까지의 시간(Time To Next Treatment) 증가 중의 하나 이상의 결과를 얻는 방법이 본원에 제공된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 본원에 기재된 화합물이다.

[0019] 본 발명의 실시양태는, 비제한적 실시양태로 예시하고자 하는, 상세한 설명 및 실시예를 참조함으로써 보다 충분히 이해될 수 있다.

[0020] 4. 상세한 설명

[0021] 4.1 정의

[0022] "알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 또는, 일부 실시양태에서, 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화, 부분 포화, 또는 불포화 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기의 예는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하며; 한편 포화 분지형 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 불포화 알킬 기의 예는, 그 중에서도, 비닐, 알릴, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우에, 이들은 본원에 개시된 예시적 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들과 같은 임의의 치환기 또는 치환기들뿐만 아니라, 할로젠(클로로, 아이오도, 브로모, 또는 플루오로); 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설페닐; 설페논; 설페논아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; $\text{B}(\text{OH})_2$, 또는 $\text{O}(\text{알킬})$ 아미노카보닐로 치환될 수 있다.

[0023] "알케닐" 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 직쇄 및 분지형 (C_2 - C_8)알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐 등을 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 또 다른 불포화 기에 공액되지 않거나 공액될 수 있다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0024] "사이클로알킬" 기는 1 내지 3개의 알킬 기로 임의로 치환될 수 있는 단일 사이클릭 고리 또는 다중 축합된 또는 가교된 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화, 또는 부분 포화 사이클릭 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리원(ring member)을 가지며, 한편, 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5개, 3 내지 6개, 또는 3 내지 7개의 범위이다. 상기 사이클로알킬 기는, 예로서, 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등, 또는 다중 또는 가교된 고리 구조, 예를 들어 아다만틸 등을 포함한다. 불포화 사이클로알킬 기의 예는, 그 중에서도, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐을 포함한다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 상기 치환 사이클로알킬기는, 예로서, 사이클로헥사논 등을 포함한다.

[0025] "아릴" 기는 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합된 고리(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내

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

[0026] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리계에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리계이며, 여기서 원자의 나머지는 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 기의 고리 부분에 5 내지 6개의 고리 원자, 및 다른 실시양태에서, 6 내지 9개 또는 심지어 6 내지 10개의 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리계는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 비제한적 예는 기, 예를 들어 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리디, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오펜, 벤조티오펜, 푸라닐, 벤조푸라닐(예를 들어, 이소벤조푸란-1,3-다이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들어, 피롤로피리디 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리디), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리디(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리디 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리디), 피라조로피리디, 트리아조로피리디, 벤조트리아졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이속사조로피리디, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0027] "헤테로사이클릴"은 고리 탄소 원자 중 1 내지 4개가 독립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 헤테로원자로 대체되는 것인 방향족(또한 헤테로아릴로도 지칭됨) 또는 비-방향족 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 10개의 고리원을 포함하며, 한편 다른 상기 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 8개의 고리원을 갖는다. 헤테로사이클릴은 또한 임의의 고리 원자(즉, 헤테로사이클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자)에서 다른 기에 결합될 수 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화, 부분 포화 및 포화 고리계, 예를 들어 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐 기 등을 포함한다. 어구 헤테로사이클릴은 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 것들을 비롯한 융합된 고리 중, 예를 들어 벤조트리아졸릴, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐, 및 벤조[1,3]디옥솔릴 등을 포함한다. 상기 어구는 또한 헤테로원자를 함유하는 가교된 폴리사이클릭 고리계, 예를 들어 퀴누클리디를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클릴 기의 대표적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디, 이미다졸리디닐, 피라조리디닐, 티아조리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라조릴, 피라조리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아조릴, 티아조리닐, 이소티아조릴, 티아디아조릴, 옥사디아조릴, 피페리디, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐(예를 들어, 테트라하이드로-2H-피라닐), 테트라하이드로티오피라닐, 옥사티안, 디옥실, 디티아닐, 피라닐, 피리디, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 디하이드로피리디, 디하이드로디티이닐, 디하이드로디티오닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리디, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리디), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아조릴, 벤조사디아조릴, 벤조사지닐, 벤조디티이닐, 벤조사티이닐, 벤조티아지닐, 벤조사조릴, 벤조티아조릴, 벤조티아디아조릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 피라조로피리디, 이미다조피리디(아자벤즈이미다졸릴; 예를 들어, 1H-이미다조[4,5-b]피리디, 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐), 트리아조로피리디, 이속사조로피리디, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나조리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 티아나프탈레닐, 디하이드로벤조티아지닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로인돌릴, 디하이드로벤조디옥시닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다조릴, 테트라하이드로벤즈이미다조릴, 테트라하이드로벤조트리아조릴, 테트라하이드로피롤로피리디, 테트라하이드로피라조로피리디, 테트라하이드로이미다조피리디, 테트라하이드로트리아조로피리디, 및 테트라하이드로퀴놀리닐 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환 헤테로사이클릴 기는 일치환될 수 있거나 1회 초과 치환될 수 있고, 예를 들어 이에 제한되지는 않지만, 다양한 치환기, 예를 들어 하기 열거된 것들로 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환, 또는 이치환된(disubstituted), 피리디 또는 모르폴리닐 기일 수 있다.

[0028] "사이클로알킬알킬" 기는 화학식: -알킬-사이클로알킬의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 사이클로알킬은 상기 정의된 바와 같다. 치환 사이클로알킬알킬 기는 알킬, 사이클로알킬, 또는 기의 알킬 및 사이클로알킬 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 및 사이클로헥실프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환 사이클로알킬알

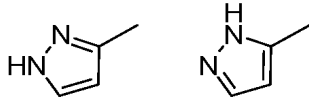
킬 기는 일치환되거나 1회 초과 치환될 수 있다.

- [0029] "아르알킬" 기는 화학식: -알킬-아릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 아릴은 상기 정의된다. 치환 아르알킬 기는 알킬, 아릴, 또는 기의 알킬 및 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 기는 벤질 및 페네틸 기 및 융합된(사이클로알킬아릴)알킬 기, 예를 들어 4-에틸-인다닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0030] "헤테로사이클릴알킬" 기는 화학식: -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴은 상기 정의된다. 치환 헤테로사이클릴알킬 기는 알킬, 헤테로사이클릴, 또는 기의 알킬 및 헤테로사이클릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 4-에틸-모르폴리닐, 4-프로필모르폴리닐, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라하이드로푸란-2-일 메틸, 테트라하이드로푸란-2-일 에틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0031] "할로겐"은 클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로이다.
- [0032] "하이드록시알킬" 기는 1개 이상의 하이드록시 기로 치환된 상기 기재된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0033] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 상기에 정의되어 있다.
- [0034] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 상기에 정의되어 있다.
- [0035] "아민" 기는 식 $-NH_2$ 의 라디칼이다.
- [0036] "하이드록실 아민" 기는 식 $-N(R^{\#})OH$ 또는 $-NHOH$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 본원에 정의한 바와 같은 치환 또는 비치환 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬 기이다.
- [0037] "알콕시아민" 기는 식 $-N(R^{\#})O$ -알킬 또는 $-NHO$ -알킬의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0038] "아르알콕시아민" 기는 식 $-N(R^{\#})O$ -아릴 또는 $-NHO$ -아릴의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0039] "알킬아민" 기는 식 $-NH$ -알킬 또는 $-N(알킬)_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0040] "아미노카보닐" 기는 식 $-C(=O)N(R^{\#})_2$, $-C(=O)NH(R^{\#})$ 또는 $-C(=O)NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0041] "아실아미노" 기는 식 $-NHC(=O)(R^{\#})$ 또는 $-N(알킬)C(=O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0042] "O(알킬)아미노카보닐" 기는 식 $-O(알킬)C(=O)N(R^{\#})_2$, $-O(알킬)C(=O)NH(R^{\#})$ 또는 $-O(알킬)C(=O)NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0043] "N-옥사이드" 기는 식 $-N^+-O^-$ 의 라디칼이다.
- [0044] "카복시" 기는 식 $-C(=O)OH$ 의 라디칼이다.
- [0045] "케톤" 기는 식 $-C(=O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0046] "알데히드" 기는 식 $-CH(=O)$ 의 라디칼이다.
- [0047] "에스테르" 기는 식 $-C(=O)O(R^{\#})$ 또는 $-OC(=O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0048] "우레아" 기는 식 $-N(알킬)C(=O)N(R^{\#})_2$, $-N(알킬)C(=O)NH(R^{\#})$, $-N(알킬)C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{\#})$ 또는 $-NHC(=O)NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.

- [0049] "이민" 기는 식 $-N=C(R^{\#})_2$ 또는 $-C(R^{\#})=N(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0050] "이미드" 기는 식 $-C(=O)N(R^{\#})C(=O)(R^{\#})$ 또는 $-N((C=O)(R^{\#}))_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0051] "우레탄" 기는 식 $-OC(=O)N(R^{\#})_2$, $-OC(=O)NH(R^{\#})$, $-N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$ 또는 $-NHC(=O)O(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0052] "아미딘" 기는 식 $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$, $-C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$, $-C(=N(R^{\#}))NH_2$, $-C(=NH)N(R^{\#})_2$, $-C(=NH)NH(R^{\#})$, $-C(=NH)NH_2$, $-N=C(R^{\#})N(R^{\#})_2$, $-N=C(R^{\#})NH(R^{\#})$, $-N=C(R^{\#})NH_2$, $-N(R^{\#})C(R^{\#})=N(R^{\#})$, $-NHC(R^{\#})=N(R^{\#})$, $-N(R^{\#})C(R^{\#})=NH$ 또는 $-NHC(R^{\#})=NH$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0053] "구아니딘" 기는 식 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$, $-NHC(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})C(=NH)N(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$, $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH_2$, $-NHC(=NH)N(R^{\#})_2$, $-NHC(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$, $-NHC(=N(R^{\#}))NH_2$, $-NHC(=NH)NH(R^{\#})$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-N=C(N(R^{\#})_2)_2$, $-N=C(NH(R^{\#}))_2$ 또는 $-N=C(NH_2)_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0054] "엔아민" 기는 식 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=C(R^{\#})_2$, $-NHC(R^{\#})=C(R^{\#})_2$, $-C(N(R^{\#})_2)=C(R^{\#})_2$, $-C(NH(R^{\#}))=C(R^{\#})_2$, $-C(NH_2)=C(R^{\#})_2$, $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(N(R^{\#})_2)$, $C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH(R^{\#}))$ 또는 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0055] "옥심" 기는 식 $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$, $-C(=NOH)(R^{\#})$, $-CH(=NO(R^{\#}))$ 또는 $-CH(=NOH)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0056] "하이드라지드" 기는 식 $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$, $-C(=O)NHN(R^{\#})_2$, $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$, $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$, $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 또는 $-C(=O)NHNH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0057] "하이드라진" 기는 식 $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$, $-NHN(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$, $-N(R^{\#})NH_2$, $-NHNH(R^{\#})_2$ 또는 $-NHNH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0058] "하이드라존" 기는 식 $-C(=N-N(R^{\#})_2)(R^{\#})_2$, $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$, $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#})_2)$ 또는 $-NH(N=C(R^{\#})_2)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0059] "아지드" 기는 식 $-N_3$ 의 라디칼이다.
- [0060] "이소시아네이트" 기는 식 $-N=C=O$ 의 라디칼이다.
- [0061] "이소티오시아네이트" 기는 식 $-N=C=S$ 의 라디칼이다.
- [0062] "시아네이트" 기는 식 $-OCN$ 의 라디칼이다.
- [0063] "티오시아네이트" 기는 식 $-SCN$ 의 라디칼이다.
- [0064] "티오에테르" 기는 식 $-S(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0065] "티오카보닐" 기는 식 $-C(=S)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.

- [0066] "설퍼닐" 기는 식 $-S(=O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0067] "설펜" 기는 식 $-S(=O)_2(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0068] "설퍼닐아미노" 기는 식 $-NHSO_2(R^{\#})$ 또는 $-N(\text{알킬})SO_2(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0069] "설펜아미드" 기는 식 $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$, $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 또는 $-S(=O)_2NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0070] "포스포네이트" 기는 식 $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 또는 $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0071] "포스핀" 기는 식 $-P(R^{\#})_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.
- [0072] 알킬 기를 제외한 본원에 기재된 기가 "치환된"으로 언급되는 경우, 이들은 임의의 적절한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 예시적인 예는 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들 뿐만 아니라, 할로젠(클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설퍼닐; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); $B(OH)_2$, $O(\text{알킬})$ 아미노카보닐; 모노사이클릭이거나 융합된 또는 비-융합된 폴리사이클릭일 수 있는 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실), 또는 모노사이클릭이거나 융합된 또는 비-융합된 폴리사이클릭일 수 있는 헤테로사이클릴(예를 들어, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티아지닐); 모노사이클릭이거나 융합된 또는 비-융합된 폴리사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜일, 또는 벤조푸라닐) 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릴옥시; 및 헤테로사이클릴알콕시이다.
- [0073] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(들)"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 비롯한 약제학적으로 허용가능한 비-독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 비-독성 산은 무기 및 유기 산, 예를 들어 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설퍼닐산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔설폰산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 비-독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 메탄설폰산을 포함한다. 따라서 구체적인 염의 예는 하이드로클로라이드 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 것들은 당업계, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 또는 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)]에 주지되어 있다.
- [0074] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "포접화합물(clathrate)"는 내부에 포획된 게스트 분자(예를 들어, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들어, 채널)을 함유하는 결정 격자 또는 디하이드로피라지노-피라진 화합물이 게스트 분자인 결정 격자의 형태의 디하이드로피라지노-피라진 화합물, 또는 그의 염을 의미한다.

- [0075] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 디하이드로피라지노-피라진 화합물, 또는 그의 염을 의미한다. 한 실시양태에서 용매화물은 수화물이다.
- [0076] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "수화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 추가로 포함하는 디하이드로피라지노-피라진 화합물, 또는 그의 염을 의미한다.
- [0077] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에 가수분해되거나, 산화되거나, 달리 반응하여 활성 화합물, 특히 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 제공할 수 있는 디하이드로피라지노-피라진 화합물 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생가수분해성 모이어티, 예를 들어 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카바메이트, 생가수분해성 카보네이트, 생가수분해성 우레이드, 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 유도체 및 대사산물(metabolite)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 카복실 관능기를 갖는 화합물의 전구약물은 카복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카복실레이트 에스테르는 편리하게는 분자 상에 존재하는 카복실산 모이어티 중 어느 하나를 에스테르화함으로써 형성된다. 전구약물은 전형적으로 주지된 방법, 예를 들어 문헌 [*Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)] 및 [*Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH)]에 기재된 방법들을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0078] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 하나의 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 상기 화합물의 하나의 입체이성질체 약 80 중량% 초과 및 상기 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 20 중량% 미만, 상기 화합물의 하나의 입체이성질체 약 90 중량% 초과 및 상기 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 10 중량% 미만, 상기 화합물의 하나의 입체이성질체 약 95 중량% 초과 및 상기 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 5 중량% 미만, 또는 상기 화합물의 하나의 입체이성질체 약 97 중량% 초과 및 상기 화합물의 다른 하나의 입체이성질체 약 3 중량% 미만을 포함한다. 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있고, 라세미체, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 상기 모든 이성질체 형태는 그의 혼합물을 비롯하여 본원에 개시된 실시양태 내에 포함된다. 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 사용뿐만 아니라, 그러한 형태의 혼합물의 사용은 본원에 개시된 실시양태에 의해 포함된다. 예를 들어, 특정한 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 거울상이성질체의 등량 또는 비-등량을 포함하는 혼합물은 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 비대칭적으로 합성되거나 표준 기술, 예를 들어 키랄 칼럼 또는 키랄 분할제를 사용하여 분할될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)]; Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977)]; [Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 [Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]을 참조한다.
- [0079] 또한 디하이드로피라지노-피라진 화합물이 E 및 Z 이성질체, 또는 그의 혼합물 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다는 점을 주목해야 한다. 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 시스 또는 트랜스 이성질체로서 단리된다. 다른 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물이다.
- [0080] "호변이성질체"는 서로 평형 상태인 화합물의 이성질체 형태를 지칭한다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 따라 달라질 것이며, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 용액 또는 수용액 중에 있는지에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 수용액 중에서, 피라졸은 서로의 호변이성질체로서 지칭되는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



[0081]

[0082]

당업자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, 다양한 관능기 및 다른 구조는 호변이성질현상을 나타낼 수 있고, 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0083]

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

[0084]

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

[0085]

B-세포 장애들 만성 림프구성 백혈병/소림프구 림프종(CLL/SLL)이 혈액/골수 관여(CLL) 대 림프절 관여(SLL)의 정도를 달리하는 동일 질환 과정의 스펙트럼의 양 말단을 나타낸다. 만성 림프구성 백혈병이 미국에서 가장 흔한 백혈병이고 면역표현형적으로 CD5+, CD23+, CD10-, CD19+, CD20 dim, sIg dim, 및 사이클린 D1으로 일반적으로 특징지어진다(마지막 요점이 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma)과 구별되는 특징이다).

[0086]

T-세포-전림프구성 백혈병(T-PLL)은 공격적 행동 및 혈액, 골수, 림프절, 간, 비장, 및 피부 관여에 대한 선호를 갖는 성숙 T-세포 백혈병이다. T-PLL은 매우 드문 백혈병으로서, 주로 30세 이상의 성인에게 영향을 미친다. 이는 성인의 모든 소림프구성 백혈병 중 2%를 나타낸다. T-PLL은 성숙 (후-흉선) T-림프구의 면역표현형을 갖고, 신생물 세포는 일반적으로 pan-T 항원들 CD2, CD3, 및 CD7에 대해 양성이고 TdT 및 CD1a에 대해 음성이다. 면역표현형 CD4+/CD8-는 사례들의 60%에 존재하고, CD4+/CD8+ 면역표현형은 25%에 존재하고, CD4-/CD8+ 면역표현형은 사례들의 15%에 존재한다.

[0087]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "ATM"은, DNA 이중체 절단에 의해 모집되고 활성화되는 세린/트레오닌 단백질 키나제인, 변이혈관확장성 운동실조증(Ataxia Telangiectasia Mutated, ATM)을 지칭한다. ATM은 DNA 손상 체크포인트의 활성화를 개시하는 몇몇 핵심 단백질을 인산화하여 세포 주기 정지, DNA 복구 또는 아포토시스(apoptosis)에 이르게 한다. p53, CHK2 및 H2AX를 포함한 이러한 표적들의 몇몇은 종양 억제제이다. ATM 유전자는 3056개의 아미노산으로 이루어진 350kDa 단백질을 암호화한다.

[0088]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "11q의 결실" 또는 "del11q22"는 종양 세포 내에 ATM 유전자를 함유하는 11번 염색체의 장완(long arm)의 전부 또는 일부의 결실을 지칭한다.

[0089]

본원에 사용된 바와 같은 "치료"는, 전체적으로 또는 부분적으로, CLL 또는 T-PLL, 또는 이의 증상의 완화(alleviation), 또는 CLL 또는 T-PLL 또는 이의 증상의 추가 진행 또는 악화의 저속화(slowing), 또는 중단(halting)을 의미한다. 일부 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM(gene encoding ATM)의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이(biallelic ATM mutations)를 포함), ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애(dysfunctional) p53 또는 Zap-70 양성성(Positivity)에 의해 특징지어지는 CLL이다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 CLL의 소림프구 림프종(SLL) 변종(variant)으로 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q22의 결실에 의

해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이를 포함), ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같은 "예방"은, 전체적으로 또는 부분적으로, CLL 또는 T-PLL의 발병, 재발 또는 확산의 예방을 의미한다. 일부 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이를 포함), ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL이다. 일부 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이를 포함), ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다.

[0091] 디하이드로피라지노-피라진 화합물과 관련된 용어 "유효량"은, 전체적으로 또는 부분적으로, CLL 또는 T-PLL과 연관된 증상을 완화시키거나, 그러한 증상의 추가 진행 또는 악화를 저속화 또는 중단시키거나, CLL 또는 T-PLL을 치료 또는 예방할 수 있는 양을 의미한다. 예를 들어 약제학적 조성물 중 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 유효량은 목적하는 효과를 발휘할 수준; 예를 들어, 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위해 약 0.005 mg/kg 대상체 체중 내지 약 100 mg/kg 환자 체중의 단위 투여량일 수 있다. 당업자에게 명백하게 되는 바와 같이, 본원에 개시된 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 유효량은 치료될 적응증의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이를 포함)에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이를 포함)에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자" 및 "대상체"는 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 또는 기니 피그와 같은 동물을 비롯한 동물을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 한 실시양태에서, 포유동물, 또 다른 실시양태에서, 인간을 포함한다. 한 실시양태에서, "환자" 또는 "대상체"는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 한 실시양태에서, 환자는 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이고, 표준 항암 치료에 진전이 있었거나 (또는 상기 치료를 용인할 수 없었던) 또는 이들을 위한 어떤 표준 항암 치료도 존재하지 않는 대상체를 포함한다. 한 실시양태에서, 환자는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 한 실시양태에서, 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL 또는 T-PLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL 또는 T-PLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 ATM 돌연변이를 포함)에 의해 특징지어진다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 CLL 또는 T-PLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다. 한 실시양태에서, 상기 환자는 형광체자리부합법(fluorescence in situ hybridization, FISH) 또는 유전자 염기서열분석(gene sequencing)에 의해 측정되는, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 환자는 FISH에 의해 측정되는 유전자 암호화 ATM의 손실에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 환자는 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 유전자 암호화 ATM의 돌연변이에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-

PLL을 갖는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 환자는 면역조직화학검사법(immunohistochemistry, IHC) 또는 웨스턴 블롯법(Western Blot)에 의해 측정되는 ATM 발현의 손실에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 환자는 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 돌연변이에 의한 ATM 기능 손실에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다. 한 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이(쌍대립 돌연변이를 포함), ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 인간이다.

[0093] 특정 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료는 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 사용한 치료 전, 동안 및/또는 후에 순환 혈액 세포 및/또는 피부 생검(biopsy)에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제에 의해 평가될 수 있다. 다른 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료는 디하이드로피라지노-피라진 화합물 치료 전, 동안 및/또는 후에 DNA 손상 경로를 위한 바이오마커로서 pDNA-PK S2056의 양의 평가에 의함과 같은, 피부 샘플 및/또는 중앙 생검/흡인물(aspirates)에서 DNA-PK 활성의 억제에 의해 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다. 극단적으로, 완전 억제(complete inhibition)는 본원에서 예방 또는 화학예방(chemoprevention)으로 지칭된다. 이 문맥에서, 용어 "예방"은 임상적으로 분명한 CLL 또는 T-PLL 모두의 발병을 예방하거나 전임상적으로 분명한 CLL 또는 T-PLL 단계 모두의 발병을 예방하거나 전임상적으로 분명한 CLL 또는 T-PLL 단계의 발병을 예방함을 포함한다.

[0094] 특정 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료는, 하기에 나타낸 반응 및 엔드포인트(endpoint) 정의를 사용하여, 악성 림프종에 관한 국제 워크샵 기준(International Workshop Criteria, IWC)에 의해 평가될 수 있다 (참조: Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586):

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

[0095]

[0096] 약어: CR, 완전 관해(complete remission); FDG, [18 F]플루오로데옥시글루코스; PET, 양전자(positron) 방출 단층촬영; CT, 컴퓨터 단층촬영; PR, 부분 관해(partial remission); SPD, 생성물 직경의 합; SD, 안정 질환; PD, 진행성 질환.

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

[0097]

[0098]

[0099]

약어: CR: 완전 관해; PR: 부분 관해

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

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

[0100]

[0101]

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

테고리와 무관하다.

- [0102] 한 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL에 대한 엔드포인트는 임상적 이점의 증거이다. 임상적 이점은 삶의 질의 개선, 또는 환자 증상, 수혈 요구, 빈번한 감염 또는 다른 매개변수들의 감소를 반영할 수 있다. CLL- 또는 T-PLL-관련 증상의 재발 또는 진행까지의 시간이 또한 상기 엔드포인트에서 사용될 수 있다.
- [0103] 특정 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료는 TOR 키나제 억제제, 예를 들면, 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 사용한 치료 전, 동안 및/또는 후에 순환 혈액 및/또는 종양 세포, 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡인물에서 S6RP, 4E-BP1, AKT 및/또는 DNA-PK의 인산화의 억제에 의해 평가될 수 있다. 예를 들면, S6RP, 4E-BP1, AKT 및/또는 DNA-PK의 인산화의 억제는 B-세포, T-세포 및/또는 단핵구에서 평가된다.
- [0104] 다른 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료는 TOR 키나제 억제제, 예를 들면, 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 사용한 치료 전, 동안 및/또는 후에 DNA 손상 경로를 위한 바이오마커로서 pDNA-PK S2056의 양의 평가에 의함과 같은, 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡인물에서 DNA-PK 활성의 억제에 의해 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다.
- [0105] 극단적으로, 완전 억제는 본원에서 예방 또는 화학예방(chemoprevention)으로 지칭된다. 이 문맥에서, 용어 "예방"은 임상적으로 분명한 CLL 또는 T-PLL 모두의 발병을 예방하거나 전임상적으로 분명한 CLL 또는 T-PLL 단계의 발병을 예방함을 포함한다. 악성 세포로의 형질전환의 예방 또는 전암성 세포의 악성 세포로의 진행을 정지 또는 역전시키는 것이 이러한 정의에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 이는 CLL 또는 T-PLL의 발달의 위험이 있는 대상들의 예방을 위한 치료를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0106] 4.2 도면의 간단한 설명

- 도 1a는 CLL 세포에 대한 화합물 1 및 에토포시드(etoposide)의 독성을 제공한다.
- 도 1b는 ATM-결핍 CLL 세포에 대한 화합물 1 및 에토포시드의 독성을 제공한다.
- 도 2a는 IgVH-변이형 CLL에 대한 아포토시스(apoptosis)의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2b는 IgVH-비변이형 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2c는 p53 기능장애 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2d는 ATM 변이형 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2e는 IgVH-변이형 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2f는 IgVH-비변이형 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2g는 ATM 변이형 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 2h는 p53 기능장애 CLL에 대한 아포토시스의 유도에 의해 측정된 화합물 1의 독성을 제공한다.
- 도 3: 화합물 1-유도된 세포독성은 p53 비의존적이고 카스파제 의존적이다. a) 24시간 동안 1 μ M 화합물 1을 사용하거나 사용하지 않고 처리한 CLL 세포에서의 전구-/항-아포토시스 매개인자(mediator)의 mRNA 수준을 RT-MLPA로 측정하였다(우측 패널). 양성 대조군으로서, CLL 세포를 5Gy로 조사(irradiate)하였다(좌측 패널). b) CLL 세포를 20 μ M QvD 또는 5mM NAC와 함께 48시간 동안 화합물 1의 농도를 증가시키면서 배양하였다. 아포토시스 수준을 DiOC6/PI 염색을 사용하여 플로우(Flow)로 측정하였고 비(比) 아포토시스(specific apoptosis)를 계산하였다. 결과는 평균 $\pm$ SEM으로 나타나 있다.
- 도 4: 1 μ M 화합물 1로 전처리된 CLL 세포를 α IgM으로 자극하였고 피브로넥틴(fibronectin)-코팅된 표면에 부착하게 하였다(n=5). 그래프는 정규화된 평균 $\pm$ SEM으로 제시된다(100%= 억제제 없이 자극된 세포). *0.01 $\leq$ P < 0.05; **0.001 $\leq$ P < 0.01 (대응 일 표본 T-검정(paired one sample T test))(n=5).
- 도 5: 화합물 1에 의한 mTOR 경로의 차단. a) CLL 세포를 2시간 동안 1 μ M 화합물 1의 존재 또는 부재 하에 배양하였다. 단백질 용해물을 포스포-S6 및 로딩 대조군(loading control)으로서 액틴으로 분석하였다(Protein lysates were probed for phospho-S6 and actin for loading control). 분석된 총 다섯 개 중 세 개의 대표적인 CLL 샘플로부터의 블롯이 나타나 있다. b) CLL 세포를 72시간 동안 100, 500 또는 1000nM 화합물 1의 존재

또는 부재 하에 3T3 또는 CD40L-발현 3T3 세포 상에서 배양하였다. 블롯을 p-Akt(Thr308), p-Akt(Ser473), p-S6, p-4EBP1 및 로딩 대조군으로서 액틴으로 분석하였다. 분석된 총 네 개 중 두 개의 대표적인 CLL 샘플로부터의 블롯이 나타나 있다.

도 6: 화합물 1은 CLL 세포의 CD40-매개된 활성을 차단한다. CLL 세포를 3일 동안 1 μ M의 화합물 1의 부재 또는 존재 하에 섬유아세포(fibroblast) 발현 CD40L 상에 배양하였다. a,b) 아세포(blast cell) 형성을 FACS 분석으로 평가하였고 결과는 평균 $\pm$ SEM으로 나타나 있다. *0.01 $\leq$ P<0.05; **0.001 $\leq$ P<0.01; ***P<0.001 (대응 일표본 T 검정). c) CLL 세포를 유동세포분석(flow cytometry)으로 CD95 (Fas), CD44, CD54 (ICAM) 및 CD58 (LFA-3)의 표면 발현에 대해 분석하였다. 결과는 평균 $\pm$ SEM으로 나타나 있다(n=6).

도 7: CLL 세포를 섬유아세포 발현 CD40L 상에서 배양하였고 3일 동안 1 μ M 화합물 1로 공동-처리하였다(co-treated). a) 아포토시스를 DiOC6/PI 염색으로 평가하였고 결과는 평균 $\pm$ SEM으로 나타나 있다(n=7). *0.01 $\leq$ P<0.05; **0.001 $\leq$ P<0.01; ***P<0.001 (대응 T 검정(paired T test)). b) 3일 후에, 플루다라빈 민감성 검정을 수행하였다. 아포토시스를 DiOC6/PI 염색으로 평가하였고 비(比) 아포토시스가 평균 $\pm$ SEM으로 나타나 있다(n=7). *0.01 $\leq$ P<0.05; **0.001 $\leq$ P<0.01 (대응 T 검정) c) CLL 세포 중의 전구-/항-아포토시스 매개인자의 mRNA 수준을 RT-MLPA로 측정하였다(n=6). d) 단백질 용해물을 Bim 및 로딩 대조군으로서 액틴으로 분석하였다. 분석된 총 네 개 중 두 개의 대표적인 CLL 샘플로부터의 블롯이 나타나 있다.

도 8: 화합물 1은 CLL 세포의 증식을 완전히 차단한다. a) CFSE 표지된 CLL 세포를 섬유아세포 발현 CD40L 상에서 IL-21과 함께(청색 선) 또는 IL-21 없이(적색 선) 배양하였고 1 μ M 화합물 1로 공동-처리하였다(녹색 선). 4일 후에, CFSE를 FACS로 측정하였다. 결과는 두 환자에 대한 대표적인 히스토그램으로 나타나 있다. b) 분열 지수(division index)가 플로우조(FlowJo) 프로그램으로 계산되었다. 결과는 평균 $\pm$ SEM으로 나타나 있다(n=11). *0.01 $\leq$ P<0.05; **0.001 $\leq$ P<0.01 (대응 T 검정).

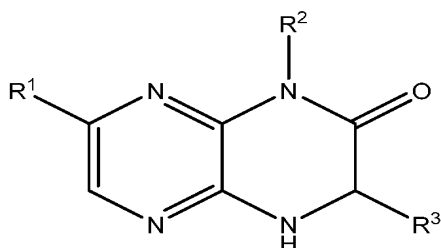
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

4.3 디하이드로피라지노-피라진 화합물

본원에 제공된 화합물은 TOR 키나제 억제제로서, 일반적으로 "디하이드로피라지노-피라진" 또는 "디하이드로피라지노-피라진 화합물(들)"로 지칭된다. 한 측면에서, 상기 TOR 키나제 억제제는 라파마이신 또는 라파마이신 유사체(라파로그, rapalog)를 포함하지 않는다.

한 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 전구약물, 대사산물 및 동위원소체를 포함한다:

화학식 I



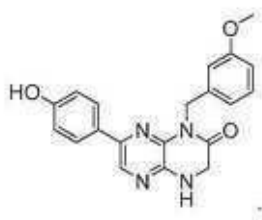
상기 화학식 I에서,

R¹은 치환 또는 비치환 C₁₋₈ 알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴알킬이고,

R²는 H, 치환 또는 비치환 C₁₋₈ 알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴알킬, 치환 또는 비치환 아르알킬, 또는 치환 또는 비치환 사이클로알킬알킬이며,

R³는 H, 또는 치환 또는 비치환 C₁₋₈ 알킬이고,

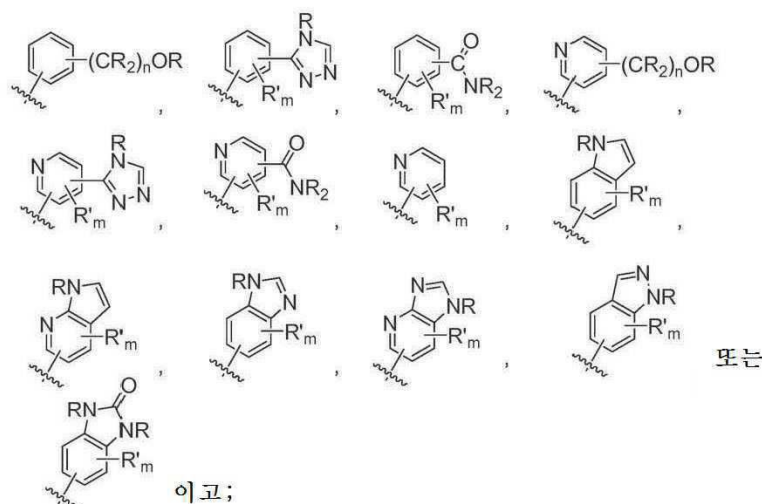
[0116] 특정 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 하기에 도시한 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 포함하지 않는다:



[0117]

[0118] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. 예를 들면, R^1 은 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서 R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬(예를 들면, 메틸), 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 아미노카보닐, 할로겐(예를 들면, 플루오린), 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬(예를 들면, 메틸), 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴), 할로겐, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들면, 하이드록시프로필), -OR 및 -NR₂(여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리딜이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬 및 -NR₂(여기서, R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

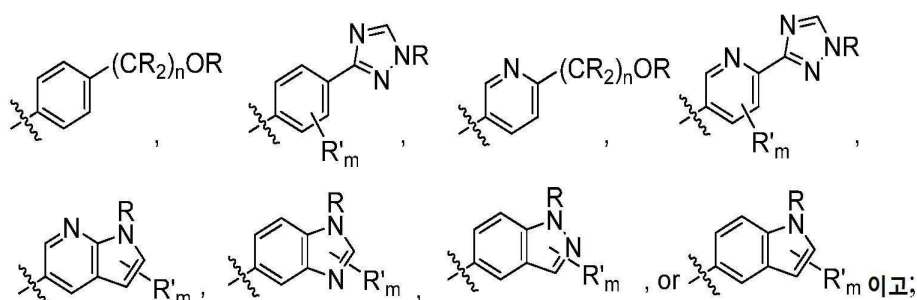
[0119] 일부 실시양태에서, R^1 은



[0120]

[0121] 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸), 할로겐(예를 들면, 플루오린), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 당해 분야의 숙련가는 치환체 R' 중 임의의 것이 융합 고리 시스템의 임의의 고리들의 임의의 적합한 원자에 결합할 수 있음을 이해할 것이다.

[0122] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은

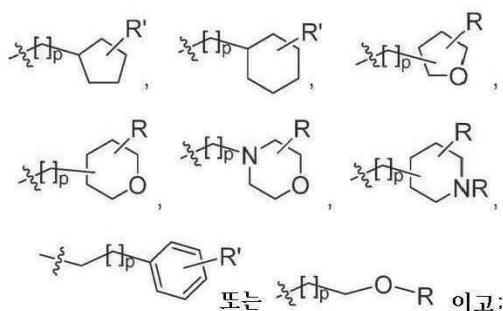


[0123]

[0124] 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이고; R'는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0125] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들면, R^2 는 각각 임의로 치환된 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, (C_{1-4} 알킬)-페닐, (C_{1-4} 알킬)-사이클로프로필, (C_{1-4} 알킬)-사이클로부틸, (C_{1-4} 알킬)-사이클로펜틸, (C_{1-4} 알킬)-사이클로헥실, (C_{1-4} 알킬)-피롤리딜, (C_{1-4} 알킬)-피페리딜, (C_{1-4} 알킬)-피페라지닐, (C_{1-4} 알킬)-모르폴리닐, (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로푸라닐 또는 (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로피라닐이다.

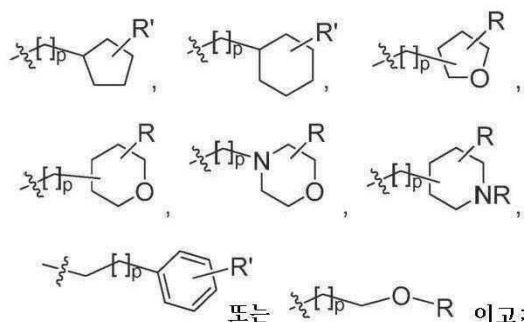
[0126] 다른 실시양태에서, R^2 는 H, C_{1-4} 알킬, (C_{1-4} 알킬)(OR),



[0127]

[0128] 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'는 각각 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[0129] 화학식 I의 화합물의 다른 실시양태에서, R^2 는 H, C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬)(OR),



[0130]

[0131] 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-2} 알킬이고; R' 는 각각 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-2} 알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[0132] 화학식 I의 화합물의 다른 실시양태에서, R^3 는 H이다.

[0133] 본원에 기재된 이러한 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. 예를 들면, R^1 은 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 아미노카보닐, 할로젠, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 $-NR_2$ (여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리딜이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬 및 $-NR_2$ (여기서, R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

[0134] 화학식 I의 화합물의 한 실시양태에서, R^1 은 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴 또는 인돌릴이다. 이러한 일부 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴) 또는 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐이다. 이러한 일부 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴), 할로젠, 아미노카보닐, 하이드록시알킬, -OR 및 $-NR_2$ (여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리딜이다. 이러한 일부 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬 및 $-NR_2$ (여기서, R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

[0135] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 치환 또는 비치환 C_{1-8} 알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 이러한 일부 실시양태에서, R^2 는 각각 임의로 치환된 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로

헥실, (C₁₋₄ 알킬)-페닐, (C₁₋₄ 알킬)-사이클로헥실 또는 (C₁₋₄ 알킬)-테트라하이드로피라닐이다.

- [0136] R²의 이러한 일부 실시양태에서, R¹은 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로 [2,3-b]피리딜, 인다졸릴 또는 인돌릴이다. 예를 들면, R¹은 치환 또는 비치환 C₁₋₈ 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴) 또는 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐이다. 이러한 일부 다른 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환 C₁₋₈ 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환 또는 비치환 트리아졸릴), 할로겐, 아미노카보닐, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR₂(여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C₁₋₄ 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리딜이다.
- [0137] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 본원에 기재된 R¹ 기 및 본원에 기재된 R² 기를 갖는다.
- [0138] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 TOR 키나제를 억제한다. 화학식 I의 화합물의 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 DNA-PK를 억제한다. 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 TOR 키나제 및 DNA-PK 둘 다를 억제한다.
- [0139] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 10 μM 농도의 상기 화합물은 TOR 키나제, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합을 적어도 약 50% 억제한다. 화학식 I의 화합물들은 임의의 적합한 검정 시스템으로 상기 키나제들의 억제제인 것으로 증명되어질 수 있다.
- [0140] 화학식 I의 대표적인 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 다음 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 전구약물, 대사산물 및 동위원소체를 포함한다:
- [0141] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0142] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0143] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0144] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0145] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0146] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0147] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0148] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0149] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0150] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0151] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0152] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0153] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-

b]피라진-2(1H)-온;

- [0154] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0155] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0156] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0157] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0158] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0159] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0160] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0161] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0162] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0163] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0164] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0165] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0166] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0167] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0168] 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0169] 7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0170] 1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0171] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0172] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0173] 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0174] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0175] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0176] 7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0177] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0178] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0179] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0180] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0181] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0182] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0183] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0184] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0185] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0186] 7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0187] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0188] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0189] 2-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘-1-옥사이드;
- [0190] 4-메틸-5-(7-옥소-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피롤린아미드;
- [0191] 5-(8-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [0192] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0193] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0194] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0195] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0196] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0197] 5-(8-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [0198] 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0199] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0200] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0201] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0202] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0203] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0204] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0205] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0206] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0207] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0208] 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0209] 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0210] 1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0211] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0212] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0213] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0214] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0215] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0216] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0217] 1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0218] 1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0219] 1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0220] 1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0221] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0222] 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0223] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0224] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0225] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0226] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0227] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0228] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0229] 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0230] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0231] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0232] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0233] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0234] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0235] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0236] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0237] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0238] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0239] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0240] 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0241] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0242] 1-(사이클로헥틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0243] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0244] (S)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0245] (R)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노

[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0246] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0247] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0248] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0249] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0250] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0251] 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0252] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0253] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0254] 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0255] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0256] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0257] (R)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0258] (S)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0259] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0260] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0261] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0262] 7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0263] 7-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0264] 1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [0265] 1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[0266] 4.4 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 제조방법

[0267] 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 널리 공지된 표준 합성 방법을 통해 수득할 수 있다(예를 들면, 문헌 [March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992] 참조). 화학식 I의 화합물 및 이의 중간체를 제조하는 데 유용한 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 공지된 합성 방법들 및 시약들을 사용하여 상업적으로 입수가능 물질로부터 제조할 수 있다.

[0268] 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 특정한 방법은 2012년 2월 7일에 발행된 미국 특허 제8,110,578호 및 2013년 10월 29일에 발행된 미국 특허 제8,569,494호에 기재되어 있으며, 이들 특허 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0269] 4.5 사용 방법

[0270] 특정 실시양태에서, CLL의 치료 또는 관리를 위한 방법이 본원에 제공된다. 다른 실시양태에서, T-PLL의 치료 또는 관리를 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0271] 한 실시양태에서, 상기 CLL은 화학요법-내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 에토포시드-내성이다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 CLL의 소립프구 림프종(SLL) 변종으로 특징지어진다.

[0272] 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 화학요법-내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 에토포시드-내성이다.

[0273] 한 실시양태에서, 상기 CLL은 IgVH-변이된 CLL이다. 한 실시양태에서, 상기 CLL은 IgVH-비변이된 CLL이다. 한 실시양태에서, 상기 CLL은 p53/ATM 야생형 CLL이다. 한 실시양태에서, 상기 CLL은 p53 변이된 CLL이다. 한 실시양태에서, 상기 CLL은 p53 기능장애 CLL이다.

[0274] 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 IgVH-변이된 T-PLL이다. 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 IgVH-비변이된 T-PLL이다. 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 p53/ATM 야생형 T-PLL이다. 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 p53 변이된 T-PLL이다. 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 p53 기능장애 T-PLL이다.

[0275] 특정 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어진다. 한 실시양태에서, 상기 CLL은 Zap-70 양성성에 의해 특징지어진다.

[0276] 특정 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어진다. 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 Zap-70 양성성에 의해 특징지어진다.

[0277] 한 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어진다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 돌연변이는 쌍대립이다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다. 한 실시양태에서, 상기 CLL은 형광제자리부합법(FISH) 또는 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 FISH에 의해 측정되는 유전자 암호화 ATM의 손실에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 유전자 암호화 ATM의 돌연변이에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 면역조직화학검사법(IHC) 또는 웨스턴 블롯법에 의해 측정되는 ATM 발현의 손실에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 CLL은 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 돌연변이에 의한 ATM 기능 손실에 의해 특징지어진다.

[0278] 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 염색체 11q22의 결실에 의해 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이에 의해 특징지어진다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 돌연변이는 쌍대립이다. 또한 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어진다. 한 실시양태에서, 상기 T-PLL은 형광제자리부합법(FISH) 또는 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 FISH에 의해 측정되는 유전자 암호화 ATM의 손실에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 유전자 암호화 ATM의 돌연변이에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 면역조직화학검사법(IHC) 또는 웨스

턴 블롯법에 의해 측정되는 ATM 발현의 손실에 의해 특징지어진다. 또 다른 실시양태에서, 상기 T-PLL은 유전자 염기서열분석에 의해 측정되는 돌연변이에 의한 ATM 기능 손실에 의해 특징지어진다.

[0279] 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 국소적으로 진행된, 재발성(recurrent) 또는 전이성의, 재발된(relapsed) 또는 난치성의 CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 이전 라인의 치료를 받은 적이 있는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에게 투여된다.

[0280] 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은, 치유력 있는 외과적 절제(curative surgical resection)에 부합하지 않고, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 국소적으로 진행된, 재발성 또는 전이성의 CLL을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은, 적어도 하나의 이전 라인의 백금 기반 화학요법을 받은 적이 있고 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은, DNA-PK 과발현을 나타내고 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에게 투여된다.

[0281] 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은, 치유력 있는 외과적 절제에 부합하지 않고, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 국소적으로 진행된, 재발성 또는 전이성의 T-PLL을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은, 적어도 하나의 이전 라인의 백금 기반 화학요법을 받은 적이 있고 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은, DNA-PK 과발현을 나타내고 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에게 투여된다.

[0282] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자에서 완전 반응(complete response), 부분 반응(partial response) 또는 안정 질환(stable disease)의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크샵(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응(complete response), 부분 반응(partial response) 또는 안정 질환(stable disease)의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크샵(IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0283] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크샵(IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크샵(IWCLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0284] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 작업 그룹(National Cancer Institute-sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia, NCI-WG CLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자에서 완

전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 작업 그룹(NCI-WG CLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0285] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 작업 그룹(NCI-WG CLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0286] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소 후원 작업 그룹(NCI-WG CLL) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0287] 특정 실시양태에서, CLL을 치료하기 위한 방법으로서, CLL을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 치료로 인해 질환 진행의 억제, 진행까지의 시간(Time To Progression, TTP) 증가, 전체 생존율(Overall Survival, OS) 증가, 무진행 생존율(Progression-free Survival, PFS) 증가, 무사례 생존율(Event-free Survival) 증가, 무질환 생존율(Disease-free Survival) 증가, 반응 지속기간(Response Duration) 증가, 림프종-특이적 생존율(Lymphoma-specific survival) 증가, 및/또는 후속 치료까지의 시간(Time To Next Treatment) 증가 중의 하나 이상의 결과를 얻는 방법이 본원에 제공된다.

[0288] 특정 실시양태에서, T-PLL을 치료하기 위한 방법으로서, T-PLL을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 치료로 인해 질환 진행의 억제, 진행까지의 시간(TTP) 증가, 전체 생존율(OS) 증가, 무진행 생존율(PFS) 증가, 무사례 생존율 증가, 무질환 생존율 증가, 반응 지속기간 증가, 림프종-특이적 생존율 증가, 및/또는 후속 치료까지의 시간 증가 중의 하나 이상의 결과를 얻는 방법이 본원에 제공된다.

[0289] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 CLL을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 치료로 인해 질환 진행의 억제, 진행까지의 시간(TTP) 증가, 전체 생존율(OS) 증가, 무진행 생존율(PFS) 증가, 무사례 생존율 증가, 무질환 생존율 증가, 반응 지속기간 증가, 림프종-특이적 생존율 증가, 및/또는 후속 치료까지의 시간 증가 중의 하나 이상의 결과를 얻는 방법이 본원에 제공된다.

[0290] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 T-PLL을 갖는 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 치료로 인해 질환 진행의 억제, 진행까지의 시간(TTP) 증가, 전체 생존율(OS) 증가, 무진행 생존율(PFS) 증가, 무사례 생존율 증가, 무질환 생존율 증가, 반응 지속기간 증가, 림프종-특이적 생존율 증가, 및/또는 후속 치료까지의 시간 증가 중의 하나 이상의 결과를 얻는 방법이 본원에 제공된다.

[0291] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 진행된 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(International Workshop Criteria, IWC) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0292] 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 진행된 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0293] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-

70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 진행된 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0294] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 진행된 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC) 반응 정의를 달성하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0295] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0296] 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0297] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0298] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0299] 일부 이러한 실시양태에서, 상기 인산화의 억제는 상기 환자의 생물학적 샘플, 예를 들어, 순환 혈액 세포, 피부 생검(biopsy)에서 평가된다. 이러한 실시양태에서, 인산화 억제량은 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 후에 포스포-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교함으로써 평가된다.

[0300] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하고, 상기 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전의 상기 환자의 양과 비교하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0301] 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하고, 상기 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전의 상기 환자의 양과 비교하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0302] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하고, 상기 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전의 상기 환자의 양과 비교하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0303] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하고, 상기 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전의 상기 환자의 양과 비교하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0304] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0305] 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0308] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0309] 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0312] 특정 실시양태에서, DNA-PK 억제가 환자의 피부에서, 하나의 예로서, 상기 환자의 UV 광-조사된 피부 샘플에서 평가된다. 한 실시양태에서, 억제는 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 후에 인산화된 DNA-PK S2056(pDNA-PK S2056으로도 알려짐)의 양을 측정함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 환자의 피부 샘플에서

DNA-PK S2056의 인산화의 억제를 측정하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고, 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하고, 상기 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 상기 환자로부터의 피부 샘플에서의 양과 비교하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 피부 샘플은 UV 광으로 조사된다.

[0313] 특정 실시양태에서, CLL을 갖는 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 DNA-PK가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[0314] 특정 실시양태에서, T-PLL을 갖는 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 DNA-PK가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[0315] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 DNA-PK가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[0316] 일부 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK 활성을 억제하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전 및 투여 후에 얻은 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 후에 얻은 상기 생물학적 샘플에서의 더 적은 인산화된 DNA-PK가 억제를 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[0317] 일부 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물이다. 한 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 화합물 1(분자식 $C_{16}H_{16}N_6O$ 를 갖는 본원에 기재된 디하이드로피라지노-피라진 화합물)이다. 한 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 화합물 2(분자식 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 를 갖는 본원에 기재된 디하이드로피라지노-피라진 화합물)이다. 한 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 화합물 3(분자식 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 를 갖는 본원에 기재된 디하이드로피라지노-피라진 화합물)이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 호변이성질체, 예를 들면, 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,4R)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노-[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 다른 명칭으로는 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 또는 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R*,4R*)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 3은 1-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 다른 명칭으로는 1-((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 한 실시양태에서, 화합물

3은 화합물 2의 대사산물이다.

- [0318] CLL에 대해 이전에 치료를 받았지만, 표준 치료법에 비반응성인 환자뿐만 아니라, 이전에 치료받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. T-PLL에 대해 이전에 치료를 받았지만, 표준 치료법에 비반응성인 환자뿐만 아니라, 이전에 치료받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0319] 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL에 대해 이전에 치료를 받았지만, 표준 치료법에 비반응성인 환자뿐만 아니라, 이전에 치료받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL에 대해 이전에 치료를 받았지만, 표준 치료법에 비반응성인 환자뿐만 아니라, 이전에 치료받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0320] 생점이 되는 병태를 치료할 시도로 수술을 받은 환자뿐만 아니라, 수술을 받지 않은 환자도 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자는 이종의(heterogenous) 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 가질 수 있기 때문에, 환자에게 제공된 치료는 환자의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상가는 과도한 실험 없이 CLL 또는 T-PLL을 갖는 개별 환자를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있는, 구체적인 보조 작용제, 수술의 유형, 및 무약물(non-drug)을 기반으로 한 표준 치료법의 유형을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- [0321] 한 실시양태에서, 상기 CLL은 PI3K/mTOR 경로가 활성화된 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 T-PLL은 PI3K/mTOR 경로가 활성화된 것이다.
- [0322] 한 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 상기 CLL은 PI3K/mTOR 경로가 활성화된 것이다. 특정 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 상기 T-PLL은 PI3K/mTOR 경로가 활성화된 것이다.
- [0323] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 유효량의 플루다라빈의 투여를 추가로 포함한다.
- [0324] 4.6 약제학적 조성물 및 투여 경로
- [0325] 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 포함하는 조성물 및 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.
- [0326] 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 제제의 통상의 형태, 예를 들면, 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키, 환제, 좌제, 주사, 현탁액 및 시럽으로 경구로 또는 비경구로 환자에게 투여될 수 있다. 적합한 제형은 통상의 유기 또는 무기 첨가제, 예를 들면, 부형제(예를 들어, 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘 또는 탄산칼슘), 결합제(예를 들어, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제(예를 들면, 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저 치환 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산칼슘), 윤활제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 경(light) 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 향미제(예를 들면, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예를 들면, 벤조산나트륨, 중아황산나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들면, 시트르산, 시트르산나트륨 또는 아세트산), 현탁화제(예를 들면, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리클론 또는 스테아르산 알루미늄), 분산화제(예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들면, 물) 및 베이스 왁스(예를 들면, 코코아 버터, 백색 페트롤라툼(white petrolatum) 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 통상적으로 사용하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물 중 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 유효량은 목적하는 효과를 발휘할 수준; 예를 들면, 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위한 약 0.005 mg/kg 환자 체중 내지 약 10 mg/kg 환자 체중의 단위 투여량일 수 있다.
- [0327] 환자에게 투여되는 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 용량은 다소 폭넓게 가변적이고, 건강-관리 의사의 판

단에 따를 수 있다. 일반적으로, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 약 0.005 mg/kg 환자 체중 내지 약 10 mg/kg 환자 체중의 용량으로 1일 1 내지 4회 투여될 수 있으나, 상기 투여량은 환자의 연령, 체중 및 의학적 병태, 및 투여 유형에 따라 적절히 달리할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 0.01 mg/kg 환자 체중 내지 약 5 mg/kg 환자 체중, 약 0.05 mg/kg 환자 체중 내지 약 1 mg/kg 환자 체중, 약 0.1 mg/kg 환자 체중 내지 약 0.75 mg/kg 환자 체중, 약 0.25 mg/kg 환자 체중 내지 약 0.5 mg/kg 환자 체중 또는 0.007 mg/kg 환자 체중 내지 약 1.7 mg/kg 환자 체중이다. 한 실시양태에서, 1회 용량이 하루 단위로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 2회 용량이 하루 단위로 제공된다. 임의의 소정의 경우에, 투여되는 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 양은 활성 성분의 용해도, 사용되는 제형 및 투여 경로와 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0328] 한 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 약 0.375 mg/일 내지 약 750 mg/일, 약 0.75 mg/일 내지 약 375 mg/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 7.5 mg/일 내지 약 55 mg/일, 약 18 mg/일 내지 약 37 mg/일, 약 0.5 mg/일 내지 약 60 mg/일 또는 약 0.5 mg/일 내지 약 128 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, CLL 또는 T-PLL의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 약 0.5 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 600 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 800 mg/일 또는 약 600 mg/일 내지 약 800 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 0.5 mg/일, 1 mg/일, 2 mg/일, 2.5 mg/일, 4 mg/일, 8 mg/일, 10 mg/일, 15 mg/일, 16 mg/일, 20 mg/일, 25 mg/일, 30 mg/일, 45 mg/일, 60 mg/일, 90 mg/일, 120 mg/일 또는 128 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 20 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 하루에 두 번(BID) 10 mg의 단위 용량으로 투여된다.

[0329] 또 다른 실시양태에서, 약 0.1 mg 내지 약 2,000 mg, 약 1 mg 내지 200 mg, 약 35 mg 내지 약 1,400 mg, 약 125 mg 내지 약 1,000 mg, 약 250 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1,000 mg의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본원에 제공된다.

[0330] 특정한 실시양태에서, 약 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 560 mg, 600 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 1,000 mg 또는 1,400 mg의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 8 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg 또는 100 mg의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 5 mg, 7.5 mg 또는 10 mg의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본원에 제공된다.

[0331] 또 다른 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 약 0.375 mg/일 내지 약 750 mg/일, 약 0.75 mg/일 내지 약 375 mg/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 7.5 mg/일 내지 약 55 mg/일, 약 18 mg/일 내지 약 37 mg/일, 약 0.5 mg/일 내지 약 60 mg/일 또는 약 0.5 mg/일 내지 약 128 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 약 0.5 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 600 mg/일 내지 약 1,200 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 800 mg/일 또는 약 600 mg/일 내지 약 800 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 0.5 mg/일, 1 mg/일, 2 mg/일, 4 mg/일, 8 mg/일, 10 mg/일, 15 mg/일, 16 mg/일, 20 mg/일, 25 mg/일, 30 mg/일, 45 mg/일, 60 mg/일, 90 mg/일, 120 mg/일 또는 128 mg/일의 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0332] 한 실시양태에서, 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또

는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 약 2.5 mg/일 내지 약 50 mg/일 (예를 들어, 하루에 약 2.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 30 mg 또는 약 45 mg)의 디하이드로 피라지노-피라진 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0333] 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 이를 초과하여 투여될 수 있다.

[0334] 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기적 요법은 일정 기간 동안의 활성제의 투여, 뒤이은 일정 기간 동안의 휴약(rest) 및 이러한 순차적 투여의 반복을 포함한다. 주기적 요법은 내성의 발달을 저하시킬 수 있고/거나 부작용을 방지하거나 저하시킬 수 있고/거나 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

[0335] 한 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 약 3일, 약 5일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주(예를 들면, 28일), 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 10주, 약 15주 또는 약 20주 동안 단일 또는 분할 용량으로 투여되고, 이후 약 1일 내지 약 10주의 휴약 기간이 뒤따른다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 15주 또는 약 20주의 주기적 치료를 고려한다. 일부 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 약 3일, 약 5일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주(예를 들면, 28일), 약 5주 또는 약 6주 동안 단일 또는 분할 용량으로 투여되고, 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 12일, 14일, 16일, 18일, 20일, 22일, 24일, 26일, 28일, 29일 또는 30일의 휴약 기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 1일이다. 일부 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 3일이다. 일부 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 7일이다. 일부 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 14일이다. 일부 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 28일이다. 투여 주기의 빈도, 횟수 및 기간은 증가되거나 감소될 수 있다.

[0336] 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 편의성의 이유로 경구로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 식사 및 물과 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 물 또는 주스 (예를 들면, 사과 주스 또는 오렌지 주스) 중에 분산되고, 현탁액으로서 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 절식 상태에서 투여된다.

[0337] 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 또한 피부내로, 근육내로, 복강내로, 경피로(percutaneously), 정맥내로, 피하로, 비강내로, 경막외로, 설하로, 뇌내로, 질내로, 경피적으로(transdermally), 직장으로, 점막으로, 흡입에 의해, 또는 귀, 코, 눈 또는 피부에 국소적으로 투여될 수 있다. 투여 방식은 건강-관리 의사의 판단에 따르고, 부분적으로 의학적 병태의 부위에 좌우될 수 있다.

[0338] 한 실시양태에서, 추가의 담체, 부형제 또는 비히클 없이 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 함유하는 캡슐이 본원에 제공된다.

[0339] 다른 실시양태에서, 유효량의 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하며, 여기서 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클이 부형제, 희석제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있는 것인 조성물이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다.

[0340] 상기 조성물은 정제, 저작성(chewable) 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키, 좌제 및 현탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물은 단일 정제 또는 캡슐 또는 편리한 부피의 액체일 수 있는 투여 단위에 1일 용량, 또는 1일 용량의 편리한 분획을 함유하도록 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용액은 수용성 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 염으로부터 제조된다. 일반적으로, 모든 조성물은 제약 화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은, 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고 적절한 양의 혼합물을 캡슐에 채움으로써 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 불활성 분말화 물질, 예를 들면, 많은 다양한 종류의 전분, 분말화 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예를 들면, 프럭토스, 만니톨 및 수크로스, 곡물 가루 및 유사한 식용 분말을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0341] 정제는 직접 압축에 의해, 습식 과립화에 의해 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 정제의 제형화는 보통 희석제, 결합제, 윤활제 및 붕해제뿐만 아니라 화합물을 혼입한다. 전형적 희석제는, 예를 들면, 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산칼슘 또는 황산칼슘, 무기 염, 예를 들면, 염화나트륨 및 분말화 당을 포함한다. 분말화 셀룰로스 유도체가 또한 유용하다. 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 무락토스(lactose-free)이다. 전형적인 정제 결합제는, 예를 들면, 전분, 젤라틴, 및 당, 예컨대 락토스, 프럭토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등을 포함한, 천연 및 합성 검이 또

한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 또한 결합제로서의 역할을 할 수 있다.

[0342] 윤활제는 정제 및 펀치가 다이(die) 중에 점착되는 것을 방지하기 위해 정제 제형화에서 필요할 수 있다. 윤활제는 미끈거리는 고체, 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산칼슘, 스테아르산 및 수소화 식물성 오일로부터 선택될 수 있다. 정제 봉해제는 습윤화시 팽윤되어 정제를 붕괴시켜 화합물을 방출하는 물질이다. 이들은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 보다 구체적으로, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 목재 셀룰로스, 분말화 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프 및 카복시메틸 셀룰로스 뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트가 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 실란트로서의 당으로, 또는 정제의 용해 특성을 개질시키기 위한 필름-형성 보호제로 코팅될 수 있다. 상기 조성물은 또한, 예를 들어 제형화에 만니톨과 같은 물질을 사용함으로써 저작성 정제로서 제형화될 수 있다.

[0343] 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 좌제로서 투여하는 것이 바람직한 경우에, 전형적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 통상의 좌제 베이스이며, 이는 왁스의 첨가에 의해 개질되어 그의 용점을 약간 상승시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수산화성 좌제 베이스가 폭넓게 사용된다.

[0344] 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 효과는 적절한 제형에 의해 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어, 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 저속 가용성 펠릿을 제조하고 정제 또는 캡슐에, 또는 서방성(slow-release) 이식가능한 장치로서 혼입시킬 수 있다. 상기 기술은 또한 여러 다양한 용해 속도의 펠릿을 제조하고 캡슐을 펠릿의 혼합물로 채우는 것을 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측가능한 기간의 시간 동안 용해를 방지하는 필름으로 코팅될 수 있다. 심지어 비경구 제제는 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 혈청 중에서 서서히 분산되게 하는 유성 또는 에멀전화 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써, 장시간-작용성이 되게 할 수 있다.

[0345] 특정 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 2013년 6월 6일에 공개된 미국 공개특허공보 제 2013-0142873호에 제시된 제형으로 투여되고, 상기 공보는 그 전문이 본원에 포함된다(특히 단락 [0323] 내지 단락 [0424] 및 단락 [0636] 내지 단락 [0655] 참조). 다른 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 2013년 5월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 61/828,506에 제시된 제형으로 투여되고, 상기 가출원은 그 전문이 본원에 포함된다(특히 단락 [0246] 내지 단락 [0403] 및 단락 [0571] 내지 단락 [0586] 참조).

[0346] 특정 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 2013년 4월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 61/813,064에 제시된 제형으로 투여되고, 상기 가출원은 그 전문이 본원에 포함된다(특히 단락 [0168] 내지 단락 [0189] 및 단락 [0262] 내지 단락 [0294] 참조). 다른 실시양태에서, 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 2013년 12월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 61/911,201에 제시된 제형으로 투여되고, 상기 가출원은 그 전문이 본원에 포함된다(특히 단락 [0170] 내지 단락 [0190] 및 단락 [0264] 내지 단락 [0296] 참조).

[0347] 4.7 키트

[0348] 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0349] 다른 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여에 대한 환자 반응을 모니터링하기 위한 수단을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 CLL 또는 T-PLL을 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 측정된 환자 반응은 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 원발성 및/또는 속발성 종양(들)의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 삶의 질의 향상, 원발성 및/또는 속발성 종양들의 지연된 출현, 원발성 및/또는 속발성 종양들의 저속화된 발달, 원발성 및/또는 속발성 종양들의 감소된 발생, 질환의 부차적 영향의 저속화 또는 감소된 증중도, 정지된 종양 성장 또는 종양의 퇴행이다.

[0350] 다른 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 순환 혈액 또는 종양 세포 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡입물에서의 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 수단을 포함한다. 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후 포스포-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양의 비교에 의해 평가되는 인산화 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서,

상기 환자는 CLL 또는 T-PLL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 CLL은 SLL이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는다.

[0351] 다른 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 환자에서의 DNA-PK 활성의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡인물에서의 DNA-PK 활성의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡인물에서의 pDNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 피부 샘플은 UV 광으로 조사된다. 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후 DNA-PK 활성의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 디하이드로피라지노-피라진 화합물 및 상기 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 CLL 또는 T-PLL을 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 갖는다.

[0352] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 CLL 또는 T-PLL을 치료 또는 예방하는데 효과적인 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 치료 또는 예방하는데 효과적인 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 T-PLL을 치료 또는 예방하는데 효과적인 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 유효량을 포함한다.

[0353] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는, 예를 들어 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 투여하고/거나 디하이드로피라지노-피라진 화합물의 투여에 대한 환자 반응을 모니터링하기 위한 사용 지침서를 추가로 포함한다.

[0354] 5. 실시예

[0355] 5.1 화합물 제형

[0356] 본원에 제공된 방법에 유용한 화합물 1의 예시적 제형을 하기 표 1에 제시하였다.

표 1

예시적인 정제 제형

배치#	%w/w(mg)			
	1	2	3	4
성분				
화합물 1 (유효 성분)	10	10	10	10
만니톨 (Mannogem E2)	적당량(qs)	적당량(qs)	적당량(qs)	적당량(qs)
미세결정성 셀룰로스 (PH112)	25	25	25	25
나트륨 전분 글리콜레이트	3	3	3	3
이산화규소	1	1	1	1
스테아르산	0.5	0.5	0.5	0.5
이소트롬 EDTA			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
스테아르산 마그네슘	0.65	0.65	0.65	0.65
총합	100	100	100	100
색상	황색	황색	황색	황색

본원에 제공된 방법에 유용한 화합물 2의 예시적 제형을 하기 표 2 내지 5에 제시하였다.

표 2

성분	양	
	mg	% w/w
화합물 2	20.0	15.38
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
미세결정성 셀룰로스, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
스테아르산, NF	0.52	0.40
스테아르산마그네슘, NF	1.30	1.00
총합	130.0	100
오파드라이 옐로우(Opadry yellow) 03K12429	5.2	4.0

표 3

성분	양	
	mg	% w/w
화합물 2	5.0	3.80
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
미세결정성 셀룰로스, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
스테아르산, NF	0.52	0.40
스테아르산마그네슘, NF	1.30	1.00
총합	130.0	100
오파드라이 II 핑크(Opadry II pink) 85F94211	5.2	4% 중량 증가

표 4

성분	양			
	mg			% w/w
화합물 2	15.0	20.0	30.0	15.38
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
미세결정성 셀룰로스, NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
스테아르산마그네슘, NF	0.975	1.30	1.95	1.00

총합	97.50	130.0	195.00	100
오파드라이 옐로우 03K12429	3.9			4.0
오파드라이 II 핑크 85F94211		5.2		4.0
오파드라이 핑크 03K140004			7.8	4.0

표 5

성분	양	
	mg	% w/w
화합물 2	45.00	15.38
락토스 일수화물, NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
미세결정성 셀룰로스, NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
크로스카멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
스테아르산, NF	1.170	0.40
스테아르산마그네슘, NF	2.925	1.00
총합	292.50	100
오파드라이 핑크 03K140004	11.70	4.0

[0362] 5.2 생물학적 실시예

[0364] 5.2.1 생화학적 검정

[0365] **mTOR HTR-FRET 검정.** 다음은 시험 화합물의 TOR 키나제 억제 활성을 측정하는데 사용될 수 있는 검정의 예이다. TOR 키나제 억제제를 DMSO에 용해시키고 10mM 스톡(stock)으로서 제조하고 실험 동안 적절히 희석하였다. 시약을 다음과 같이 제조하였다:

[0366] "단순 TOR 완충제" (고농도의 글리세롤 TOR 분획을 희석하기 위해 사용됨): 10mM 트리스 pH 7.4, 100mM NaCl, 0.1% 트윈-20(Tween-20), 1mM DTT. 인비트로젠(Invitrogen) mTOR(카탈로그 번호 PV4753)을 0.200 μ g/mL의 검정 농도로 상기 완충제에서 희석하였다.

[0367] ATP/기질 용액: 0.075mM ATP, 12.5mM MnCl₂, 50mM 헤페스(Hepes), pH 7.4, 50mM β -GOP, 250nM 마이크로시스틴(Microcystin) LR, 0.25mM EDTA, 5mM DTT 및 3.5 μ g/mL GST-p70S6.

[0368] 검출 시약 용액: 50mM 헤페스, pH 7.4, 0.01% 트리톤(Triton) X-100, 0.01% BSA, 0.1mM EDTA, 12.7 μ g/mL Cy5- α GST 아머샴(Amersham)(카탈로그 번호 PA92002V), 9ng/mL α -포스포 p70S6(Thr389)(세포 신호전달 마우스 모노클로날(Cell Signaling Mouse Monoclonal) 번호 9206L), 627ng/mL α -마우스 란스 에우(Lance Eu)(퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 카탈로그 번호 AD0077).

[0369] 20 μ L의 단순 TOR 완충제에 DMSO 중의 시험 화합물 0.5 μ L를 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해 5 μ L의 ATP/기질 용액을 20 μ L의 단순 TOR 완충제 용액(대조군) 및 상기에서 제조된 화합물 용액에 첨가하였다. 60mM EDTA 용액 5 μ L를 첨가하여 60분 후에 검정을 중단한 다음; 10 μ L의 검출 시약 용액을 첨가하고 혼합물을 란스 에우 TR-FRET(320nm에서 여기(excitation) 및 495/520nm에서 방출(emission))을 검출하기 위해 설정된 퍼킨-엘머 엔비전 마이크로플레이트 리더(Perkin-Elmer Envision Microplate Reader) 상에서 판독하기 전에 2시간 이상 동안 놓아두었다.

[0370] 디하이드로피라지노-피라진 화합물을 mTOR HTR-FRET 검정으로 시험하고 검정에서 특정 화합물이 10 μ M 미만의 IC₅₀, 일부 화합물이 0.005nM내지 250nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 250nM 내지 500nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 500nM 내지 1 μ M의 IC₅₀, 다른 화합물이 1 μ M 내지 10 μ M의 IC₅₀을 갖는 활성이 있는 것으로 밝혀졌다.

[0371] **DNA-PK 검정.** DNA-PK 검정을 프로메가(Promega) DNA-PK 검정 키트(카탈로그 번호 V7870)에서 공급된 절차를 사용하여 수행하였다. DNA-PK 효소는 프로메가(프로메가 카탈로그 번호 V5811)로부터 구매할 수 있다.

[0372] 선택된 본원에 기재된 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 이 검정에서 10 μ M 미만의 IC₅₀, 일부 본원에 기재된 디하이드로피라지노-피라진 화합물은 1 μ M 미만의 IC₅₀, 다른 화합물은 0.10 μ M 미만의 IC₅₀을 갖거나 갖는 것으로 예상된다.

[0373] 5.2.2 세포 기반 검정

[0374] **CLL 환자 세포에 대한 성장 억제 검정.** 화합물을 다음과 같이 시험할 수 있다: 시험 화합물(본원에 기재된 디하이드로피라지노-피라진 화합물(DHPP))을 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시켜 10mM 스톱 용액을 제조한다. 일련의 적정을 수행하여 1.5 μ M 내지 10mM의 작업 농도 범위를 만든다. 1.5nM 내지 10 μ M의 최종 농도를 만들기 위한 분취액(aliquot)을 어쿠스틱 디스펜서(acoustic dispenser)(EDC ATS-100)를 통해 비어 있는 384-웰 플레이트 내로 스폿팅(spotting)한다. 시험 화합물을 10-포인트 일련 희석 방식(3배 희석)으로 플레이트 내 이중으로(in duplicate) 스폿팅한다. DMSO 농도를 0.1% DMSO의 최종 검정 농도로 일정하게 유지한다. 다양한 세포주 및 시험 기간으로 사용하기 위해 플레이트를 복제한다. 화합물 플레이트 복제 후, 모든 플레이트를 밀폐시키고(애질런트 써모록(Agilent ThermoLoc)), 1개월 이하 동안 -20°C에서 보관한다. 시험 준비가 되었을 때, 냉동고로부터 플레이트를 제거하고, 해동시키고, 시험 세포의 첨가 바로 전에 개봉한다. 그 다음, 세포를 적절한 밀도로 희석하고 시험 화합물 스폿팅된 384-웰 플레이트에 직접 첨가한다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 72시간 동안 성장시킨다. 시험 화합물 첨가시(t₀), 초기 세포수를 생존 세포에 존재하는 ATP에 의해 발생된 형광의 수준을 정량함으로써 생존여부 검정(viability assay, 셀 타이터-글로(Cell Titer-Glo))을 통해 평가한다. 72시간 후, 시험 화합물 처리된 세포의 세포 생존 여부를 셀 타이터-글로 및 형광 측정을 통해 평가한다. 적어도 3회의 독립 시험으로 시험 화합물에 의한 증가된 세포 사멸에 대해 세포를 검정한다. 대조 세포주를 검정 각각에 포함시킨다. 이러한 대조 세포주에 대한 시험 화합물 반응을 면밀히 모니터링하여 검정 기간에 걸쳐 생성된 데이터의 비교가 가능하도록 한다. 모든 데이터를 정규화하고 DMSO 처리된 세포의 백분율로서 제시한다. 그 다음, 결과를 IC₅₀ 값으로서 표기한다. 0IC₅₀ 값은 타임 제로에서의 세포 계수(cell count)로 보정한다.

[0375] **CLL 세포에 대한 아포토시스 검정.** 세포를 그의 목적하는 밀도로 희석하고 시험 화합물 스폿팅된 384-웰 플레이트에 직접 첨가한다. 세포를 37°C에서 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 24-시간 시점에서 처리된 세포 및 대조군 세포에서의 카스파제 3 및 카스파제 7(카스파제 3/7-글로)의 활성을 정량함으로써 아포토시스 반응을 평가한다. 모든 데이터를 정규화하고 DMSO 처리된 세포에 대해 상대적인 값으로서 나타낸다. 그 다음, 결과를 CaIX로서 표기하고, 이는 세포의 처리 기간 동안 DMSO 처리된 세포와 비교하여 카스파제 3/7의 수준을 2배로 하는데 필요한 최소 시험 화합물 농도이다.

[0376] **CLL-공배양(coculture) 검정. 물질 및 방법.** 세포 및 배양 배지: 공-배양 시스템에는 두 유형의 세포가 있다: CD40 리간드(CD40L)(Laura Corral- Celgene- San Diego에 의해 공급됨)로 안정적으로 감염시킨 L929 마우스 섬유아세포인 영양 세포(feeder cell); 및 상업원(AliCells; Conversant Bio)으로부터 획득한 CLL 환자로부터의 프라이머리(primary) PBMC(CLL-PBMC). 영양 세포는 통상적으로 37°C에서 5% CO₂로 20% 소태아혈청(fetal bovine serum)을 함유하는 DMEM에서 유지시킨다. 공-배양 전에, 영양 세포는 미토마이신으로 처리하여 이의 증식을 방지하고 24-웰 플레이트에서 밤새 플레이트링한다. 상기 프라이머리 CLL-PBMC 세포를 액체 질소 증기-상에서 필요할 때까지 냉동된 상태로 저장하고; 해동시키고; 영양 세포와의 공-배양 바로 직전에 CFSE 염료 (Invitrogen)로 상동 형광(homogeneous fluorescence)으로 라벨링한다. 공-배양 배지는 10% 소태아혈청 및 사이토카인 IL-4(5ng/ml) 및 IL-10(15ng/ml)로 보충된 RPMI 1640으로 구성된다.

[0377] **프라이머리 CLL-PBMC에 대한 화합물의 항-증식 효과 측정.** CLL-PBMC 공-배양 검정은 CLL-PBMC의 증식에서 화합물의 효과를 측정하기 위해 수행한다. 상기 검정은 이미 플레이트링된 미토마이신-처리된 영양 세포의 표면 상에 CFSE-라벨링된 CLL-PBMC를 배양하는 것으로 구성된다. (DMSO 스톱 용액 중의) 화합물은 0.01%의 최종 DMSO 농도까지 다양한 농도로 이중으로(in duplicate) 배양물에 첨가한다. 플레이트를 37°C에서 5% CO₂로 12일 이하 동안 인큐베이션하였다. 3 내지 6일 간격으로, CLL-PBMC를 피펫팅을 반복하여 조심히 수집하고 96 웰 플레이트로 옮긴다. 세포를 유동세포분석기로 획득하고 데이터를 플로우조 소프트웨어(Tree Star Inc.)로 불러온다. CFSE 형광 강도는 세포가 인큐베이션 기간 동안 배양에서 겪은 세포 분열 횟수에 상응하는 것으로 분석되었다. 이러한 방식으로, 분열한 세포의 백분율이 계산될 수 있다. 화합물 처리에 의해 영향을 받은 세포수를 DMSO 대조군에 대해 정규화하고 데이터는 엑셀 또는 그래프프리즘(GraphPrism)으로 불러온다. IC₅₀은 DMSO 대조군에 대해 정규화한, 증식의 50% 억제가 달성된 화합물 용량이다.

[0378] **CLL 환자 세포에 대한 화합물 독성 검정.** 임상 등급 FISH 분석에 의해 야생형 또는 del(11q)인 것으로 계층화된 프라이머리 CLL 환자 세포를 화합물 1, 에토포시드 또는 두 화합물의 조합으로 처리하기 전에 CD40 리간드-발현

NIH 3T3 세포의 영양 층 상에 시딩(seeding)하였다. 야생형 CLL 세포는 에토포시드에 매우 민감성이었으나 화합물 1에 내성이었다. 에토포시드 요법에 대한 화합물 1의 첨가가 ATM-숙련(ATM-proficient) CLL 세포의 반응을 현저히 증가시키지 않았다(도 1a). 그에 반하여, del(11q)CLL 세포는 화합물 1에 배타적으로 민감성이었으나, 에토포시드에 대체로(largely) 내성이었다(도 1b). 이러한 데이터는 DNA-PK 억제제가 화학요법-내성, ATM-결함(ATM-defective) CLL의 치료에 유용한 전략일 수 있음을 시사한다.

[0379] **CLL 환자 세포 아폽토시스 검정.** 환자 물질 (말초 혈액)을 암스테르담 대학 의료 기관(Academic Medical Center Amsterdam)의 혈액학과에서 통상적인 팔로우-업 또는 진단 과정 후에 (상기 NCI-WG 가이드라인에 따라 진단된) CLL 환자로부터 획득하였다. 10% DMSO를 함유하는 열-비활성화(heat inactivated) 우태아혈청(fetal calf serum) 중의 세포 현탁액과 같이, 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)를 피콜(Ficoll) 밀도 구배 원심분리로 분리하고 액체 질소에 저장하였다. 모든 시험관내(in-vitro) 실험 동안, 세포를 배양 배지(10% 열-비활성화 FCS, 100U/mL 페니실린, 100 µg/mL 젠타마이신 및 0.00036% β-머캅토에탄올로 보충된 이스코브 개질된 돌베코 배지(Iscove's modified Dulbecco medium, IMDM))에 유지시켰다. 모든 샘플은 유동 세포분석을 통해 평가된 바와 같이 적어도 90%의 CD5+/CD19+ 세포를 함유하였다. B-CLL 세포를 해동시키고 상기와 같은 배양물이 첨가된 IMDM 중의 1.10^6 세포/mL의 농도로 희석하였다. 100 µL의 CLL 세포를 96-웰 플레이트에 배치하였고 48시간 동안 화합물 1의 수준을 증가시키면서 처리하였다. DioC6(Molecular probes)를 사용한 미토콘드리아막 전위의 평가에 의해 아폽토시스를 분석하였다. 세포를 10nM DioC6로 30분 동안 37°C에서 인큐베이션하였고 20 µg/mL 요오드화 프로피디움을 첨가하여 세포 사멸을 측정하였다. DioC6의 발현은 FACS칼리부르(FACSCalibur) 유동세포분석기를 사용하여 측정하였고 데이터 획득을 위해 셀퀘스트(CellQuest) 소프트웨어를 사용하였다. 데이터는 플로우조 소프트웨어(TreeStar, 미국 캘리포니아주 샌 카를로스 소재)로 분석하였다. 비(比) 아폽토시스(specific apoptosis)는 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism) 소프트웨어(Graphpad Prism 5.0, La Jolla, USA)를 사용하여 화합물 1 처리된 세포 중의 세포 사멸 % - 배지 대조군 중의 세포 사멸 %로 정의된다. 결과는 도 2a 내지 2h에 제시된다.

[0380] **CLL 세포에서 화합물 1에 의한 아폽토시스의 유도.** 역전사 효소 다중 결찰-의존 조사 증폭 검정(Reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification assay, RT-MLPA)을 수행하여 전구- 및 항-아폽토시스 조절자의 mRNA 발현 수준에 대한 화합물 1의 영향을 측정하였다.

[0381] **세포 배양 및 아폽토시스의 검출.** CLL 환자로부터의 PBMC를 해동시키고 48시간 동안 화합물 1의 다양한 농도로 인큐베이션하였다. 명기된 경우, CLL 세포를 20 µM의 판카스파제 억제제 QvD 또는 5mM N-아세틸-L-시스테인(NAC)의 존재/부재 하에 공동-배양하였다. CLL 세포 생존 여부를 FACS Calibur 유동세포분석기를 사용하여 요오드화 프로피디움(PI; Sigma Aldrich)에 대한 세포막 투과율 및 3,3-디헥실옥소카보시아닌 아이오딘(DiOC6; Invitrogen/Molecular Probes)에 의한 미토콘드리아막 전위의 분석에 의해 측정하였다. 비(比) 아폽토시스(specific apoptosis)는 그래프패드 프리즘 소프트웨어(Graphpad Prism 5.0, La Jolla, USA)를 사용하여 [약물 처리된 세포 중의 세포 사멸 %] - [배지 대조군 중의 세포 사멸 %]/[배지 대조군 중의 생존 세포 %]×100으로 정의된다.

[0382] **역전사 효소-다중 결찰(multiplex ligation)-의존 조사 증폭 검정.** CLL 세포를 자극에 대하여 수확하고, PBS로 세척하고, RNA 용해 완충액(Qiagen, 네델란드 펜로 소재)으로 재현탁시키고 -80°C에서 저장하였다. RNA를 젤 매트릭스 매달리안 토탈 RNA 미니프렙 키트(GenElute Mammalian Total RNA Miniprep kit, Sigma-aldrich)를 사용하여 분리하였다. 상기 RNA의 농도 및 순도를 나노드롭(NanoDrop) 분광광도계 ND-1000(NanoDrop Technologies, 미국 코네티컷주 윌링턴 소재)를 사용하여 측정하였다. 역전사효소-다중 결찰-의존 조사 증폭 검정(RT-MLPA) 과정을 문헌[Eldering *et al. Nucleic Acids Res.* 2003;31:e153]에 의해 이전에 기재한 바와 같이 수행하였다. 간략히, 샘플의 총 RNA의 40 내지 60ng을 먼저 유전자-특이적 프로브 믹스(gene-specific probe mix)(R016-X2)를 사용하여 역전사시켰다. 수득한 cDNA를 MLPA 프로브에 대해 60°C에서 밤새 어닐링시켰다. 어닐링된 올리고뉴클레오타이드를 54°C에서 리가아제-65(MRC, 네델란드 암스테르담 소재)로 공유 결합시켰다. 결찰 생성물을 라벨링되지 않은 것 하나 및 6-카복시-플루오레신(fluorescein)-라벨링된 프라이머(10pM) 하나를 사용하여 증합효소 연쇄 반응법(PCR; 33 사이클, 95°C에서 30초, 60°C에서 30초 및 72°C에서 1분)으로 증폭시켰다. PCR 생성물을 1pM ROX 500 사이즈 표준과 함께 혼합하고 ABI3100 모세관 시퀀서(capillary sequencer)(Applied Biosystems, 영국 윌링턴 소재) 상에서 유전자스캔 방식(Genescan mode)으로 분리시켰다. 결과를 유전자스캔 분석(Genescan analysis) 및 유전자형(Genotypes) 프로그램(Applied Biosystems)을 사용하여 분석하였다. 데이터를 추가로 마이크로소프트 엑셀 스프레드시트 소프트웨어로 분석하였다. 각 샘플의 모든 데이터의 합을 100%로

설정하여 정규화를 수행하였고 개별 피크를 100% 값에 대해 계산하였다.

- [0383] **결과.** 야생형 CLL 세포는 에토포시드에 대해 매우 민감성이었으나 화합물 1에 대해 내성이었다. 에토포시드 요법에 대한 화합물 1의 첨가가 ATM-숙련(ATM-proficient) CLL 세포의 반응을 현저히 증가시키지 않았다(도 1a). 그에 반하여, del(11q)CLL 세포는 화합물 1에 배타적으로 민감성이었으나, 에토포시드에 대해 대체로 내성이었다(도 1b). 이러한 데이터는 DNA-PK 억제제 화합물-내성, ATM-결함(ATM-defective) CLL의 치료에 유용한 전략일 수 있음을 시사한다.
- [0384] 화합물 1은 4개의 뚜렷한 예후 그룹에 속하는 환자로부터의 세포에서 아폽토시스를 유도하였다. 화합물 1은 IGVH 변이형 CLL 세포(도 2a, 도 2e), IGVH 비변이형 CLL 세포(도 2b, 도 2f), ATM 변이형 CLL 세포(도 2d, 도 2g) 및 P53 변이형 CLL 세포(도 2c, 도 2h)에서 아폽토시스를 유도하였다.
- [0385] 화합물 1-유도된 아폽토시스는 p53 비의존적이었다(도 3). 상기 언급된 p53-표적 유전자를 포함하는, RNA 수준에서 전구- 및 아폽토시스 조절자의 수준은 화합물 1의 처리로 변하지 않았다. 화합물 1에 의한 세포 사멸의 유도가 카스파제 의존적이었는지 연구하기 위하여, 세포를 판-카스파제 억제제 QvD를 사용하여 전인큐베이션(preincubation)하였다. 도 3에 나타난 바와 같이, QvD는 키나제 억제제의 세포 독성을 완전히 차단할 수 있었다. 다양한 화학요법 약물이 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 발생에 의해 CLL 세포에서 아폽토시스를 유도한다. 관찰된 세포 독성이 ROS 형성에 의존적인지를 알아보기 위해, 키나제-유도된 세포 사멸의 억제를 야기하지 않는 NAC로 CLL 세포를 공동-처리(co-treat)하였다(도 3).
- [0386] **CLL 세포의 피브로넥틴에 대한 부착이 화합물 1에 의해 억제된다.** 프라이머리 CLL 세포의 BCR-매개된 부착을 시험하였다(도 4). 대부분의 변이형 샘플이 시험관내 BCR-활성화에 대해 무력하기(anergic) 때문에 오직 IGVH 비변이형 샘플만을 사용하였다. 1 μ M 화합물 1로 전처리된 CLL 세포를 α IgM 또는 PMA로 자극하였고 피브로넥틴-코팅된 표면에 부착하게 하였다(n=5). 화합물 1은 피브로넥틴에 대한 항-IgM-자극된 인테그린-매개된 부착을 강하게 억제하였다.
- [0387] **화합물 1은 CLL 세포의 CD40-매개된 활성화를 차단한다.** 표준 기법을 사용하여 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다[Hallaert *et al.* *Blood* 2008;(112);5141-5149]. 샘플(50 μ g 단백질)을 13% SDS-PAGE 겔 전기영동법으로 분리하였다. 막을 로딩 대조군으로서 β -액틴(Santa Cruz Biotechnology)에 대해 항-p-S6, p-4EBP1, p-Akt(Thr308), p-Akt(Ser473)(세포 신호전달), Bim(Stressgen Bioreagents Canada) 및 항혈청으로 분석하였다. 후속적으로 블롯을 IRDye 680 또는 800 라벨링된 이차 항체로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 제조원의 프로토콜에 따라 검출 방법으로서 오디세이 이미지 장치(Odyssey Imager, Li-Cor Biosciences)를 사용하였다. p-DNA-PK 웨스턴 블롯을 위해, 세포를 RIPA 샘플 완충액에서 용해하였고 초음파처리(sonificate)하였다. 샘플(50 μ g 단백질을 미니 프로테안 TGX 겔(mini protean TGX gel, Biorad)로 분리하였다. 밤새 4 $^{\circ}$ C에서 30볼트로 20% MeOH, 1x 전달 완충액(transfer buffer) 중에서 이모빌론-FL 전달 막(Immobilon-FL transfer membrane, Millipore)으로 전달한다. 하기 항체를 사용하였다: p-DNA-PK(Ser2056) (Abcam), KAP(TIF1 β), 인산화된-KAP(포스포-TIF1 β -ser824; 세포 신호전달) 및 β -액틴(Santa Cruz).
- [0388] **세포 표면 마커의 발현.** 세포를 세척하고 염색 배지(0.5%(wt/vol) 소혈청알부민(bovine serum albumin, BSA)을 함유하는 인산-완충된 염수(phosphate-buffered saline, PBS)에 재현탁시켰다. 세포 표면 마커의 발현을 분석하기 위해, 다양한 조합의 항체를 사용하였다. 파밍겐(Pharmingen)으로부터 CD54-PE 및 CD95-FITC를 구입하였다. CD44-알렉사 플루오르 700(CD44-Alexa Fluor 700)을 이바이오사이언시스(eBiosciences)로부터 획득하였고 CD58을 이뮤노테크(Immunotech)로부터 획득하였다. 빛으로부터 보호된 4 $^{\circ}$ C에서 30분 동안의 인큐베이션 후에, 세포를 PBS/0.5% BSA에서 두 번 세척하였고 FACS칼리부르(FACSCalibur) 유동세포분석을 사용하여 세포 표면 마커의 발현을 분석하였다. 비(比) 상향조절(specific upregulation)은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 $[MFI\ 3T40\ 대조군 - MFI\ 약물\ 처리\ 된\ 세포] / [MFI\ 3T40\ 대조군 - MFI\ 3T3\ 대조군] \times 100$ 으로 정의된다.
- [0389] **결과.** 자극되지 않은 CLL 세포에서, mTORC1(raptor)의 하향 반응자(downstream effector)인, S6의 인산화는 화합물 1에 의해 완전히 차단될 수 있다(도 5). 림프절 미세환경에서 CLL 세포는 주변 세포의 전구-생존 신호를 수신하고, 우리는 이전에, CD40L을 사용한 연장된 시험관내 자극이 NF- κ B 매개된 전구-생존 신호의 유도에 대한 림프절 미세환경과 유사하다는 것을 보여주었다(Tromp JM, *et al.* *Oncogene* 2010;29(36):5071-82). mTORC1의 하향 반응자인, p-S6 및 p-4EBP1, 및 mTORC2의 하향 반응자인, p-Akt(Ser473)는 활성화된 CLL 세포에서 상향조절되고 화합물 1에 의해 완전히 차단될 수 있다(도 6). CLL 세포의 CD40-매개된 활성화에 대한 화합물 1의 효과를 추가 조사하기 위해서, 아세포 형성의 수준을 평가하였다. CD40L로 공-배양된 CLL 세포는 화합물 1에 의해 완전히 차단된 배아-유사(blast-like) 외관의 증가를 나타내었다(도 6). 더욱이, CD40 유발(triggering)이 사멸

수용체(CD95) 및 부착 수용체(CD54, CD58, CD44)와 같은 다양한 면역 보조 분자의 발현을 증가시킨다. 화합물 1은 면역 보조 분자의 3T4OL-유도된 상향조절의 현저한 억제를 나타내었다(도 6).

[0390] **화합물 1이 CD40-유도된 화학내성을 복귀시킨다.** CD40 자극은 이전에 보고된 바와 같이 자발적인 세포 사멸을 억제한다[Burger *et al. Blood* 2009;(114):2560-2561]. 이전에 기재된 바와 같이 CLL 환자의 림프구를 음성 대조군 플라스미드(3T3) 또는 인간 CD40L로 안정적으로 감염된 NIH3T3 섬유아세포와 함께 공배양하여 자극하였다[Pascutti *et al Blood* 2013 2013;122(17):3010-9]. CLL 세포를 표기된 농도에서 화합물 1의 존재/부재하에 공배양하였다. 72시간의 배양 후에, CLL 세포를 분리하였고 유동세포분석을 위해 사용하거나 추가 48시간 동안 플루다라빈(Sigma)과 함께 또는 플루다라빈(Sigma) 없이 이어서 인큐베이션하였다. CLL 세포 생존 여부를 상기 기재된 바와 같이 DiOC6/PI 염색에 의해 측정하였다. 화합물 1은 CD40L-유도된 생존을 억제하였다(도 7). CD40L 자극은 플루다라빈을 포함한, 세포독성제에 대한 내성을 유도한다[Kater *et al. Brit J Haematology* 2004;127:404-415]. 화합물 1은 플루다라빈 민감성을 부분적으로 역전시켰다. 화합물 1과의 공동-처리하는 CD40-유도된 플루다라빈 내성을 완전히 없앴다(도 7).

[0391] **결과.** 림프절로부터 유래하는 CLL 세포는 Bcl-XL, Bfl-1 및 Bid의 발현 증가 및 Bim의 발현 감소를 포함하는 아포토시스 유전자 발현의 변경을 보인다. 동시에, 이러한 변경은 다양한 약물에 대한 내성을 야기한다. 화합물 1이 항- 및 전구아포토시스 유전자의 발현 수준에서 CD40-매개된 변경을 변화시키는지 분석하기 위해서, CD40L 유발된 CLL 세포에서의 RT-MLPA에 의한 전구 및 항-아포토시스 분자의 발현 수준을 연구하였다. 화합물 1이 BIM의 CD40-매개된 억제를 차단하였고 BID의 상향조절을 감소시켰다(도 7). 다음으로, 우리는 BIM의 RNA 발현 수준에서의 유도된 변화가 BIM 단백질 수준 변경도 야기하는지 측정하였다. CD40-매개된 Bim 발현의 감소는 화합물 1과의 공배양에 의해 차단되었다(도 7).

[0392] **화합물 1은 CLL 세포의 증식을 완전히 차단한다.** LN에 존재하는 활성화된 T 세포 및 여포성 헬퍼 T 세포는 막-결합된 CD40L을 발현시키고 BCR-비의존적 증식을 유도하는 IL-21과 같은 사이토카인을 분비할 수 있다.

[0393] 이전에 기재된 바와 같이 PBMC(1.0×10^7 개/mL)를 $0.5 \mu\text{M}$ 카복시플루오레세인 디아세테이트 석신아미드 에스테르(CFSE, Molecular Probes)로 라벨링하였다[Pascutti *et al Blood* 2013 2013;122(17):3010-9]. 세포를, $1 \mu\text{M}$ 의 화합물 1과 함께 또는 $1 \mu\text{M}$ 의 화합물 1 없이, 재조합 인간 IL-21(25ng/ml, Gibco, Invitrogen)의 부재 또는 존재 하에, 3T4OL 세포 상에서 배양하였다. 4일 후에, 증식을 FACS 칸토(FACS Canto, BD Biosciences)에서 평가하였고 플로우조 소프트웨어(TreeStar, 미국 오리건주 애쉬랜드 소재)로 분석하였다.

[0394] **결과.** 도 8a 및 8b로부터 알 수 있듯이, 증식은 CD40 활성화 및 IL-21 자극의 조합에 의해 실제로 강하게 유도된다. CLL 세포의 증식은 화합물 1에 의해 완전히 차단된다.

[0395] 5.2.3 임상 연구 A

[0396] **염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, 또는 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 대상체에 경구 투여되는 화합물 1의 안전성, 내약성(tolerability), 약동학 및 예비 효능(preliminary efficacy)을 평가하기 위한 제1B상(Phase 1B), 다중-중심(Multi-center), 비맹검(Open-Label), 용량 설정 연구**

[0397] 연구 목적

[0398] 본 연구의 일차 목적은 화합물 1이 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, 또는 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에게 경구 투여되는 경우 (1) 화합물 1의 안전성 및 내약성; (2) 화합물 1의 비-내약 용량(non-tolerated dose, NTD); (3) 화합물 1의 최대 내약 용량(maximum tolerated dose, MTD); 및 (4) 화합물 1의 약동학(pharmacokinetics, PK)을 결정하는 것이다.

[0399] 본 연구의 이차 목적은 (1) 가능한 경우 화합물 1과의 치료 전 및 치료 동안의 혈액, 피부 및/또는 종양 생검/흡인물에서 mTORC1 활성을 위한 S6RP 및/또는 4E-BP1 및 mTORC2 활성을 위한 AKT 및/또는 다른 관련 바이오마커의 인산화의 억제 정도를 평가하고; (2) 화합물 1 치료 전 및 치료 동안 DNA 손상 경로를 위한 pDNA-PK S2056 및/또는 다른 관련 바이오마커를 사용하여 UV 광으로 조사된 피부 샘플, 순환 CLL 세포, 및/또는 종양 생검/흡인물에서의 DNA-의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제를 평가하고; 및 (3) 화합물 1의 효능을 평가하는 것이다.

[0400] **연구 설계**

[0401] 본 연구에서, 화합물 1은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는 Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에게 경구 투여된다.

[0402] 성인 대상체는 화합물 1을 10mg BID에서 시작할 것이다. 대상체는 안전성 및 항종양 활성에 대해 주기적으로 평가될 것이다.

[0403] **연구 인구**

[0404] 표준 항암 치료를 진행하였거나(또는 이러한 치료를 용인할 수 없었던), 또는 어떠한 다른 승인된 치료도 존재하지 않는 대상체를 포함한, CLL을 갖는 18세 이상의 남성 및 여성.

[0405] **포함 기준**

[0406] 포함 기준은 다음과 같다: (1) 임의의 연구 관련 평가/절차를 수행하기 전에 고지에 입각한 동의서를 이해하고 자발적으로 서명, (2) 표준 항암 치료를 진행하였거나(또는 이러한 치료를 용인할 수 없었던), 또는 어떠한 다른 종래 치료도 존재하지 않는 대상체를 포함한, CLL이 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 18세 이상의 남성 및 여성, (3) 선별 종양 생검에 동의, (4) 0 또는 1의 ECOG PS, (5) 다음의 실험값: (i) 절대 호중구수(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$; (ii) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 9g/dl$; (iii) 혈소판(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$; (ii) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 9g/dl$; (iii) 혈소판(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (iv) 정상 범위 내의 또는 보충물로 보정가능한 칼륨; (v) AST/SGOT 및 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN) 또는 $\leq 5.0 \times$ ULN(간 종양이 존재하는 경우); (vi) 혈청 전체 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN; (vii) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN, 또는 24-시간 클리어런스 $\geq 50mL/분$; 및 (viii) 임신 능력이 있는 여성에서 연구 치료 개시 전 72시간 내에 음성 혈청 또는 뇨 임신 검사, (6) 연구 방문 일정 및 다른 프로토콜 요건에 대해 준수 가능성, (7) 혈액 샘플의 회수(retrieval)에 대한 대상체의 동의, (8) 조직학적으로 확인된 CLL (적어도 하나의 이전 라인의 전신 치료 실패에 뒤따른, 소림프구 림프종(SLL) 변종을 포함한, 재발된 또는 난치성의 CLL); (9) 후원자에 의해 승인된 CLL 세포에서의 염색체 11q22(ATM)의 결실의 실험적 확인; (10) 증상을 보이는(symptomatic) 진행 또는 치료에 대한 다른 징후; (11) 조혈모세포 이식 이후 적어도 3개월; (12) 혈액, 림프절 또는 골수에서 CLL 세포를 포함한 바이오마커 분석을 위한 대응(paired) CLL 샘플(스크리닝 및 연구)의 수집에 동의; (9) 후원자에 의해 승인된 CLL 세포에서의 염색체 11q22(ATM)의 결실의 실험적 확인; (10) 증상을 보이는 진행 또는 치료에 대한 다른 징후; (11) 조혈모세포 이식 이후 적어도 3개월; (12) 혈액, 림프절 또는 골수에서 CLL 세포를 포함한 바이오마커 분석을 위한 대응(paired) CLL 샘플(스크리닝 및 연구)의 수집에 동의.

[0407] 코호트(Cohort)는 DNA-PK 과발현을 갖는 종양을 갖는 대상체를 최소 5명 등록하기 위해 확대될 수 있다.

[0408] **연구 기간**

[0409] 대상체는 화합물 1을 10mg BID에서 시작하고, 28일 주기로 매일 치료를 받는다. 종양 진행의 증거가 있는 경우 화합물 1을 중단할 수 있으나, 조사자가 유익하다고 판단하는 한 대상체는 연구 약물을 계속 투여받을 수 있다. 허용불가능한 독성이 있거나 대상체가 연구에서 철수할 것을 결정한 경우 치료를 중단한다.

[0410] 등록은 완료되는 데 약 30개월이 걸릴 것으로 예상된다. 반응하는 대상체에 대한 연장된 치료 및 팔로우-업은 추가의 3 내지 6개월 동안 지속될 수 있다.

[0411] **연구 치료**

[0412] 화합물 1이 경구 투여용 캡슐로서 제공될 것이다. 대부분의 대상체들은 화합물 1을 10mg BID에서 시작할 것이다.

[0413] **효능 평가의 개요**

[0414] 모든 치료된 대상체들은 효능 분석에 포함될 것이다. 주요 효능 변수는 만성 림프구성 백혈병에 관한 국제 워크샵(IWCLL)의 기준인 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소-후원 작업 그룹(NCI-WG CLL)의 CLL을 위한 업데이트된 기준을 사용한 조사자 평가를 기반으로 한 종양 반응이다. 보충적인 효능 변수(예를 들면, CTC 정량화)도 조사될 것이다.

[0415] **안전성 평가의 개요**

[0416] 본 연구의 주요 및 탐색적 안전성 변수는 AE, 임상 실험실 변수의 포괄적 패널(혈액학, 화학, 면역학 및 갑상선 기능, 및 글루코스 항상성을 평가하는 분석물질 포함), 12-리드 삼중 심전도(ECG)를 중심으로 분석된 좌심실 박출률(left ventricle ejection fraction: LVEF) 평가, 신체 검사, ECOG 성능 상태(ECOG PS) 및 바이탈 사인을 포함한다.

[0417] 안전성 평가 위원회(SRC)가 적합한 용량, 용량들 또는 일정을 결정할 것이다. SRC는 안전성 데이터를 계속 정기적으로 검토하고, 타당하다면 연구를 지속할지에 대해 권유할 것이다.

[0418] **약동학적 평가의 개요**

[0419] 화합물 1의 PK 프로파일 및 검출된 임의의 주요 대사산물이, 가능한 경우 종양 조직을 포함한, 일련의 혈액 및 뇨 수집물로부터 측정될 것이고, 가능하다면 PD 결과와 관련될 것이다.

[0420] **약력학적 평가의 개요**

[0421] 탐색적 엔드포인트(exploratory endpoint)는, 가능한 경우, 순환 혈액 세포, 및 기타 종양 세포 및/또는 조직 및 흡인물에서의 mTOR 및 DNA-PK 바이오마커 억제, 피부에서의 UV-자극된 DNA-PK 활성화, 병리조직학적 반응 및 계층약학적 소견과의 연관성을 포함한다. 대응(paired) (치료 전 및 치료 동안) 종양 생검은, 생검으로 할 수 있다고 조사자가 결정한 종양 병변을 갖는 대부분의 대상체에서 수행된다. 분석은 또한 가능한 경우 혈액, 피부 및/또는 종양 샘플에서의 아픏토시스 및 증식 바이오마커도 포함할 것이다. 가능하다면, mTOR 및 DNA-PK의 억제가 순환 CLL 세포에서 탐색될 것이다.

[0422] **평가 개요**

[0423] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상 프로토콜을 수행하는 환자는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 CLL에 관한 국제 워크샵(IWCCLL) 반응 정의의 달성을 나타낸다.

[0424] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상 프로토콜을 수행하는 환자는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 CLL에 관한 국립 암 연구소-후원 작업 그룹(NCI-WG CLL) 반응 정의의 달성을 나타낸다.

[0425] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상 프로토콜을 수행하는 환자는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 악성 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC) 반응 정의의 달성을 나타낸다.

[0426] **5.2.4 임상 연구 B**

[0427] 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, 또는 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 대상체에 경구 투여되는 화합물 1의 안전성, 내약성, 약동학 및 예비 효능을 평가하기 위한 제1a/1b상(Phase 1a/1b), 다중-중심, 비맹검, 용량 설정 연구

[0428] **연구 목적**

[0429] 본 연구의 일차 목적은 화합물 1이 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, 또는 ATM 발현 또는 기능의 손실에 의해 특징지어지는 CLL을 갖는 환자에게 투여되는 경우, (1) 경구 투여되는 경우 화합물 1의 안전성 및 내약성을 결정하고; (2) 화합물 1의 비-내약 용량(NTD)을 정의하고; (3) 화합물 1의 최대 내약 용량(MTD)을 정의하고; (4) 화합물 1의 약동학(PK)을 결정하는 것이다.

[0430] 본 연구의 이차 목적은 (1) 가능한 경우 화합물 1과의 치료 전 및 치료 동안 혈액, 피부 및/또는 종양 생검/흡인물에서 mTORC1 활성을 위한 S6RP 및/또는 4E-BP1 및 mTORC2 활성을 위한 AKT 및/또는 기타 관련 바이오마커의 인산화의 억제 정도를 평가하고; (2) 화합물 1 치료 전 및 치료 동안 DNA 손상 경로를 위한 pDNA-PK S2056 및/또는 기타 관련 바이오마커를 사용하여 UV 광으로 조사된 피부 샘플, 순환 백혈병 또는 기타 종양 세포, 및/또는 종양 생검/흡인물에서의 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제를 평가하고; 및 (3) 화합물 1의 효능을 평가하는 것이다.

[0431] **연구 설계**

[0432] 본 연구에서, 화합물 1은 염색체 11q의 전부 또는 일부의 결실, 유전자 암호화 ATM의 손실 또는 돌연변이, ATM 발현 또는 기능의 손실, IgVH의 돌연변이, 야생형 IgVH, 야생형 p53/ATM, p53의 돌연변이, 기능장애 p53 또는

Zap-70 양성성에 의해 특징지어지는 CLL 또는 T-PLL을 갖는 환자에게 경구 투여된다.

- [0433] 본 제1a/1b상 연구는 두 개의 파트, 용량의 단계적 증가(escalation) (파트 A) 및 용량 확대(expansion) (파트 B)를 갖는다.
- [0434] 파트 A에서, 대상체의 코호트는 PK를 측정하고 MTD를 확인하기 위해 초기에 화합물 1의 상승하는 용량을 1일 1회(QD) 받을 것이다. 개질된 가속된 적정 설계(문헌[Simon, R. *et al.* *J Nat Canc Institute* 1997;89(15):1138-1147])를 사용하여 초기 독성을 확인할 것이다. 가속된 단계 동안, 한 대상체의 초기 코호트에는 약물-관련된 것으로 의심되는 1주기 등급 2 또는 그 이상의 독성의 첫번째 사례까지 100%의 용량 증가로 화합물 1이 주워지되, 그 지점에서 가속된 단계가 중단되고 이 특정한 코호트는 총 6명의 대상체로 확장될 것이다. 이어서, 약 50% 용량 증가를 갖는 표준 단계적 증가 일정 및 6-대상체 코호트가 MTD 및 MTD를 확립하기 위해 개시될 것이다. 필요한 경우, 용량 코호트 내의 더 작은 증가가 평가될 수 있다. 또한, 코호트는 종양 생검으로부터의 조사 결과 뿐만 아니라 PK 및 약력학(pharmacodynamic, PD) 데이터의 검토에 기초한 독성 이외의 이유로 인해 확대될 수 있다.
- [0435] 초기 용량 코호트로부터의 중간(interim) PK 및 PD 결과에 기초하여, 1일 2회(BID) 투여 요법이 또한 파트 A에서 평가될 것이다. 이는 이미 허용될 수 있는 것으로 나타난 총 1일 용량 수준 이하로, 약 12시간 떨어져 투여되는 2개의 동일한 용량으로 나뉘어, 6명 대상체의 코호트에서 개시될 것이다. 이후, QD 및 BID 투여 코호트에 대한 용량의 단계적 증가는 독립적으로 일어날 수 있다. 또한, 지속적인 1일 투여보다 낮은 용량 강도의 또는 필적할만한 간헐적인 투여 일정이 평가를 위해 고려될 수 있다.
- [0436] 코호트 내 6명의 평가가능한 대상체 중 2명 이상이 주기 1 동안 약물-관련 용량-제한 독성(dose-limiting toxicity, DLT)을 경험하는 경우 용량이 MTD로 간주될 것이다. MTD가 확립된 경우, 용량의 단계적 증가는 중단될 것이다. MTD는 주기 1 동안 6명의 평가가능한 대상체 중 0 또는 한 명이 DLT를 경험하는, MTD 미만의 마지막 용량수준으로서 정의된다. 중간 용량(즉, MTD와 MTD 전 마지막 용량 수준 사이의 하나) 또는 임의의 용량 코호트 내의 추가 대상체가 MTD를 더 정확하게 결정하기 위해 필요할 수 있고, 생겨난 PK-PD 결과가 교대(alternate) 요법이 적합할 수 있음을 시사하는 경우 교대 요법이 가능할 수 있다.
- [0437] 파트 B에서, 성인 대상체는 화합물 1을 10mg BID에서 시작할 것이다. 총 약 100명의 대상체가 안전성 및 항종양 활성에 대해 주기적으로 평가될 것이다. 코호트당 20명 이하의 대상체인 코호트들이 포함될 것이다.
- [0438] 임상적 약리학 소연구가 12명의 평가가능한 대상체에서 미국에서 수행될 것이다. 이는 현재 캡슐 및 최근 제형화된 정제에 대해 대상체내 PK 비교를 제공하고, 화합물 1 투여에 대한 절식 제한이 해제될 수 있는지를 결정하기 위한 화합물 1 생체이용률에 대한 음식의 효과를 평가하도록 구체적으로 설계된다.
- [0439] **연구 인구**
- [0440] 표준 항암 치료를 진행하였거나(또는 이러한 치료를 용인할 수 없었던), 또는 어떠한 다른 승인된 치료도 존재하지 않는 대상체를 포함한, CLL을 갖는 18세 이상의 남성 및 여성.
- [0441] **포함 기준**
- [0442] 포함 기준은 다음과 같다: (1) 임의의 연구 관련 평가/절차를 수행하기 전에 고지에 입각한 동의서를 이해하고 자발적으로 서명, (2) 표준 항암 치료를 진행하였거나(또는 이러한 치료를 용인할 수 없었던), 또는 어떠한 다른 종래 치료도 존재하지 않는 대상체를 포함한, CLL이 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 18세 이상의 남성 및 여성, (3) 선별 종양 생검에 동의, (4) 0 또는 1의 ECOG PS, (5) 다음의 실험값: (i) 절대 호중구수(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$; (ii) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 9g/dl$; (iii) 혈소판(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$; (iv) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 9g/dl$; (v) 혈소판(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (vi) 정상 범위 내의 또는 보충물로 보정가능한 칼륨; (v) AST/SGOT 및 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 정상의 상한치(ULN) 또는 $\leq 5.0 \times$ ULN(간 중량이 존재하는 경우); (vi) 혈청 전체 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN; (vii) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN, 또는 24-시간 클리어런스 $\geq 50mL/분$; 및 (viii) 임신 능력이 있는 여성에서 연구 치료 개시 전 72시간 내에 음성 혈청 또는 뇨 임신 검사, (6) 연구 방문 일정 및 다른 프로토콜 요건에 대해 준수 가능함, (7) 혈액 샘플의 회수(retrieval)에 대한 대상체의 동의, (8) 조직학적으로 확인된 CLL (적어도 하나의 이전 라인의 전신 치료 실패에 뒤따른, 소림프구 림프종(SLL) 변종을 포함한, 재발된 또는 난치성의 CLL 및 T-세포 전립프구성 백혈병(T-PLL)); (9) 후원자에 의해 승인된 실험실에서, CLL/SLL/T-PLL 세포에서의 염색체 11q22 (ATM)의 결실, 또는 쌍대립 ATM 돌연변이의 확인; (10) 증상을 보이는 진행 또는 치료에 대한 다른 징후; (11) 조혈모세포 이식 이후 적어도 3개월; (12) 혈액,

림프절 또는 골수에서 CLL 세포를 포함한 바이오마커 분석을 위한 대응(paired) CLL 샘플(스크리닝 및 연구)의 수집에 동의; (9) 후원자에 의해 승인된 CLL 세포에서의 염색체 11q22 (ATM)의 결실의 실험적 확인; (10) 증상을 보이는 진행 또는 치료에 대한 다른 징후; (11) 조혈모세포 이식 이후 적어도 3개월; (12) 혈액, 림프절 또는 골수에서 CLL 세포를 포함한 바이오마커 분석을 위한 대응(paired) CLL/SLL/T-PLL 샘플(스크리닝 및 연구)의 수집에 동의.

[0443] 코호트는 DNA-PK 과발현을 갖는 종양을 갖는 대상체를 최소 5명 등록하기 위해 확대될 수 있다.

[0444] 배제 기준

[0445] 배제 기준은: (1) 증상을 보이는 중추 신경계 전이, (2) 공지의 급성 또는 만성 체장염; (3) 임의의 말초 신경 병증 $\geq$ NCI CTCAE 등급 2; (3) 의학적 관리에도 불구하고, 지속적인 설사 또는 흡수장애 $\geq$ NCI CTCAE 등급 2. 삼키는 능력의 손상; (4) 심장 기능 손상 또는 임상적으로 유의한 심장 질환으로서 다음 중 임의의 것을 포함: MUGA 스캔 또는 ECHO에 의해 결정된 LVEF $< 45\%$; 완전 좌각 차단 또는 이속 차단; 선천적 긴 QT 증후군 (congenital long QT syndrome); 지속적인 또는 임상적으로 의미있는 심실 부정맥 또는 심방세동 병력; ECG 스크리닝 상 QTcF > 460 msec (삼중 기록의 평균); 불안정 협심증 또는 심근 경색 $\leq$ 화합물 1 개시 전 3개월; 또는 치료를 요하는 울혈성 심부전 또는 비조절성 고혈압(혈압 $\geq 160/95$ mmHg)과 같은 기타 임상적으로 유의한 심장 질환; (6) 활성 치료 중인 당뇨병, 또는 다음 중 어떤 것을 갖는 대상체: 공복 혈당(fasting blood glucose, FBG) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 또는 HbA1c $\geq 6.5\%$; (7) 허용될 수 없는 안전성 위험을 야기하거나 프로토콜의 준수를 위태롭게 할 수 있는 기타 공존하는(concurrent) 중증의 및/또는 조절되지 않고 수반되는(concomitant) 의학적 병태(예를 들어, 활성 또는 조절되지 않은 감염) (8) 이전의 전신 암-직접 치료 또는 조사 양상 $\leq$ 연구 약물의 개시 전 반감기 5회 또는 4주(중 더 짧은 기간), 또는 이러한 치료법의 부작용으로부터 회복되지 않은 사람; (9) 대수술 $\leq$ 연구 약물 개시 2주 전, 또는 이러한 치료법의 부작용으로부터 회복되지 않은 사람; 대상체는 연구 약물의 안전성 평가를 혼동시킬 수 있는 최근의 방사선치료법의 임의의 효과로부터 회복했어야 한다. 조혈모세포 이식 $\leq$ 연구 약물 개시 전 3개월 (10) 임신 또는 모유 수유 중; (11) 산아제한의 두 형태를 사용하지 않는 번식 능력의 성인: 임신 능력이 있는 여성은 고지에 입각한 동의를 제공한 시간부터 화합물 1의 마지막 투여 후 28일까지 동시에 두 가지 적절한 형태의 피임 방법(한 가지 형태는 반드시 비-호르몬성이어야 한다)을 사용하는 것에 동의해야만 한다. 자궁절제술 또는 쌍방 난소 적출을 받은 적 없는 성적으로 성숙한 여성으로 정의되는, 임신 능력이 있는 여성, 또는 $>$ 연속 24 개월 동안 자연적으로 폐경(즉, 전혀 생리를 하지 않은)되지 않은 여성; 임신 능력이 있는 여성 파트너를 갖는 남성은 고지에 입각한 동의를 시점부터 연구 내내 번식의 성적 활동에 관여하는 경우 그 및/또는 그의 파트너가 적어도 두 가지의 효과적인 피임 방법(하나의 차단 피임법 포함)을 사용하고, 화합물 1의 마지막 투여 후 28일 동안 임신을 피할 것에 동의해야만 한다; (12) 알려진 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염; (13) HCC를 갖는 대상체에 공존이환(comorbidity)이 없는 한, 공지의 만성 B형 또는 C형 간염 바이러스(HBV/HCV) 감염; (14) 위/공장 급식 튜브(feeding tube) 없이 캡슐을 삼키지 못하는 것을 포함한, 대상체가 연구에 참가하지 못하도록 할 임의의 중대한 의학적 병태, 검사소견의 이상(laboratory abnormality), 또는 정신병; (15) 대상체가 연구에 참가할 경우 대상체를 허용되지 않는 위험에 처하게 하는, 검사소견 이상의 존재를 포함한 임의의 병태; (16) 연구데이터를 해석하는 능력을 혼동시키는 임의의 병태; 및 (17) 비-흑색종 피부 암 또는 자궁 경부 상피 내 암종을 제외한, 치료를 받고 있는 대상체에 대한 공존하는(concurrent) 활성 제2 악성종양; (18) 오직 파트 B만: mTOR 복합체 둘 다(이중 TORC1+TORC2 억제제)를 표적으로 하는 약제를 사용한 이전 치료. 그러나, 단리된 TORC1 억제제(예를 들어, 라파로그) 및 기타 관련된 경로 억제제(예를 들어, PI3K/AKT)를 사용한 이전 치료는 본 연구의 두 파트 모두에서 허용된다.

[0446] 연구 기간

[0447] 대상체는 파트 A에서 주기 1의 1일째에 화합물 1을 QD 또는 BID 투여로 시작하고, 파트 B에서 성인 대상체는 10mg, BID로, 모든 대상체는 28일 주기로 치료를 받는다. 종양 진행의 증거가 있는 경우 화합물 1을 중단할 수 있으나, 조사자가 유익하다고 판단하는 한 대상체는 연구 약물을 계속 투여받을 수 있다. 허용불가능한 독성이 있거나 대상체가 연구에서 철수할 것을 결정한 경우 치료를 중단한다.

[0448] 연구의 종료는, 프로토콜 및/또는 통계 분석 계획에 이미 특정된 바와 같이, 마지막 대상체가 연구를 완료하기 위한 마지막 방문일, 또는 일차, 이차 및/또는 탐색적 분석이 요구되는 마지막 대상체로부터의 마지막 데이터 포인트의 접수일 중의 늦은 날로 정의된다.

[0449] 등록은 완료되는 데 약 30개월이 걸릴 것으로 예상된다. 반응하는 대상체에 대한 연장된 치료 및 팔로우-업은 추가 3 내지 6개월 동안 지속될 수 있다.

[0450] **연구 치료**

[0451] 파트 A에서, 용량 수준은 0.5mg QD에서 시작할 것이다. 임의의 코호트에서 제1투여량을 투여한 후에, 대상체는 다음으로 높은 프로토콜-특정된 용량 코호트가 시작할 수 있기 전 적어도 28일 동안 관찰될 것이다. 파트 A에서의 대상체의 총 수는 MTD를 확립하는데 필요한 용량 코호트의 수에 의존하고, 약 30 내지 50명의 대상체가 파트 A에서 등록될 것으로 추정된다.

[0452] QD 및 BID 투여 둘 다 파트 A에서 평가될 것이다. 1일 2회 투여는 이미 허용가능한 것으로 나타난 총 일일 용량 수준 이하로, 두 개의 동일한 용량으로 나누어, 6명의 대상체의 코호트에서 개시될 것이다. 이후, QD 및 BID 투여에 대한 용량의 단계적 증가는 독립적으로 일어날 수 있다. 또한, 지속적인 1일 투여보다 낮은 용량 강도 또는 필적할만한 간헐적인 투여 일정, 및 파트 A에서 이미 평가된 두 용량 수준 사이의 중간 용량이 파트 B에서 조사될 수 있다. 파트 B에서, 성인 대상체는 화합물 1을 10mg BID에서 시작할 것이다. 약 100명의 대상체가 안전성 및 항종양 효과에 대해 평가될 것이다.

[0453] 화합물 1이 경구 투여용 캡슐로서 제공될 것이다. 대부분의 대상체들은 화합물 1을 10mg BID에서 시작할 것이다.

[0454] **효능 평가의 개요**

[0455] 모든 치료된 대상체들은 효능 분석에 포함될 것이다. 주요 효능 변수는 만성 림프구성 백혈병에 관한 국립 암 연구소-후원 작업 그룹(NCI-WG CLL, 2008)의 업데이트된 기준을 사용한 조사자 평가를 기반으로 한 종양 반응이다. 보충적인 효능 변수(예를 들면, CTC 정량화)도 조사될 것이다.

[0456] **안전성 평가의 개요**

[0457] 본 연구의 주요 및 탐색적 안전성 변수는 AE, 임상 실험실 변수의 포괄적 패널(혈액학, 화학, 면역학 및 갑상선 기능, 및 글루코스 항상성을 평가하는 분석물질 포함), 12-리드 삼중 심전도(ECG)를 중심으로 분석된 좌심실 박출률(LVEF) 평가, 신체 검사, ECOG 성능 상태(ECOG PS) 및 바이탈 사인을 포함한다.

[0458] 파트 A에서, 주어진 코호트에 대한 임상적 및 실험적 안전성 데이터가 검토하기에 가능할 때마다, 보다 높은 용량 수준을 평가할지 또는 MTD를 선언할지에 대한 결정이 안전성 평가 위원회(SRC)에 의해 결정될 것이다. 또한, 안전성 평가 위원회(SRC)가 파트 B에 적합한 용량, 용량들 또는 일정을 결정할 것이다. 파트 B 동안, SRC는 안전성 데이터를 계속 정기적으로 검토하고, 타당하다면 연구를 지속할지에 대해 권유할 것이다.

[0459] **약동학적 평가의 개요**

[0460] 화합물 1의 PK 프로파일 및 검출된 임의의 주요 대사산물이, 가능한 경우 종양 조직을 포함한, 일련의 혈액 및 뇨 수집물로부터 측정될 것이고, 가능하다면 PD 결과와 관련될 것이다.

[0461] **약력학적 평가의 개요**

[0462] 탐색적 엔드포인트는, 가능한 경우, 순환 혈액 세포, CTC, 기타 종양 세포 및/또는 조직 및 흡인물에서의 mTOR 및 DNA-PK 바이오마커 억제, 피부에서의 UV-자극된 DNA-PK 활성화, 병리조직학적 반응 및 계놈약학적 소견과의 연관성을 포함한다. 대응(paired) (치료 전 및 치료 동안) 종양 생검은, 생검할 수 있다고 조사자가 결정한 종양 병변을 갖는 대부분의 대상체에서 수행된다. 분석은 또한 가능한 경우 혈액, 피부 및/또는 종양 샘플에서의 아포토시스 및 증식 바이오마커도 포함할 것이다. 파트 B에서, mTOR 및 DNA-PK의 억제는 가능한 경우, 순환 백혈병 세포에서 탐색될 것이다.

[0463] **평가 개요**

[0464] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상 프로토콜을 수행하는 환자는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 CLL에 관한 국제 워크샵(IWCLL) 반응 정의의 달성을 나타낸다.

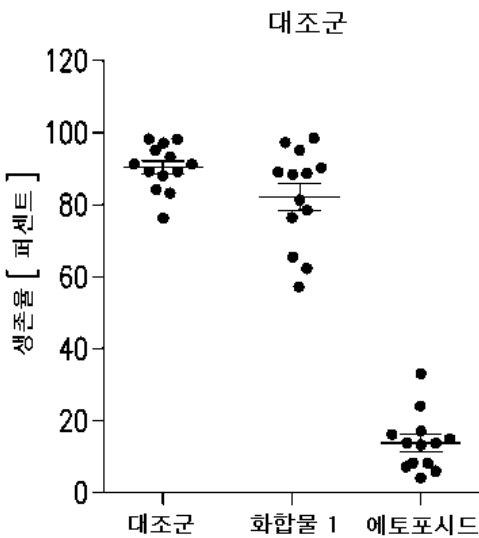
[0465] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상 프로토콜을 수행하는 환자는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 CLL에 관한 국립 암 연구소-후원 작업 그룹(NCI-WG CLL) 반응 정의의 달성을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상 프로토콜을 수행하는 환자는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 악성 림프종에 대한 국제 워크샵 기준(IWC) 반응 정의의 달성을 나타낸다.

[0466] 삭제

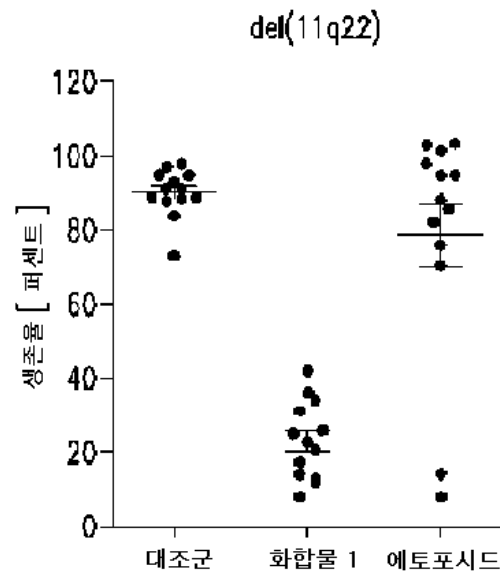
[0467] 다수의 참고문헌이 인용되었고, 이들 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 개시된 실시양태는 개시된 실시양태의 몇몇 측면의 예시로서 의도된 실시예에 개시된 구체적 실시양태들로 범주가 한정되지 않고, 기능적으로 균등한 임의의 실시양태들도 본 개시내용에 의해 포함된다. 사실상, 본원에 도시되고 개시된 실시양태들 외에도, 본원에 개시된 실시양태의 다양한 변형이 당업자에게 명백할 것이고, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

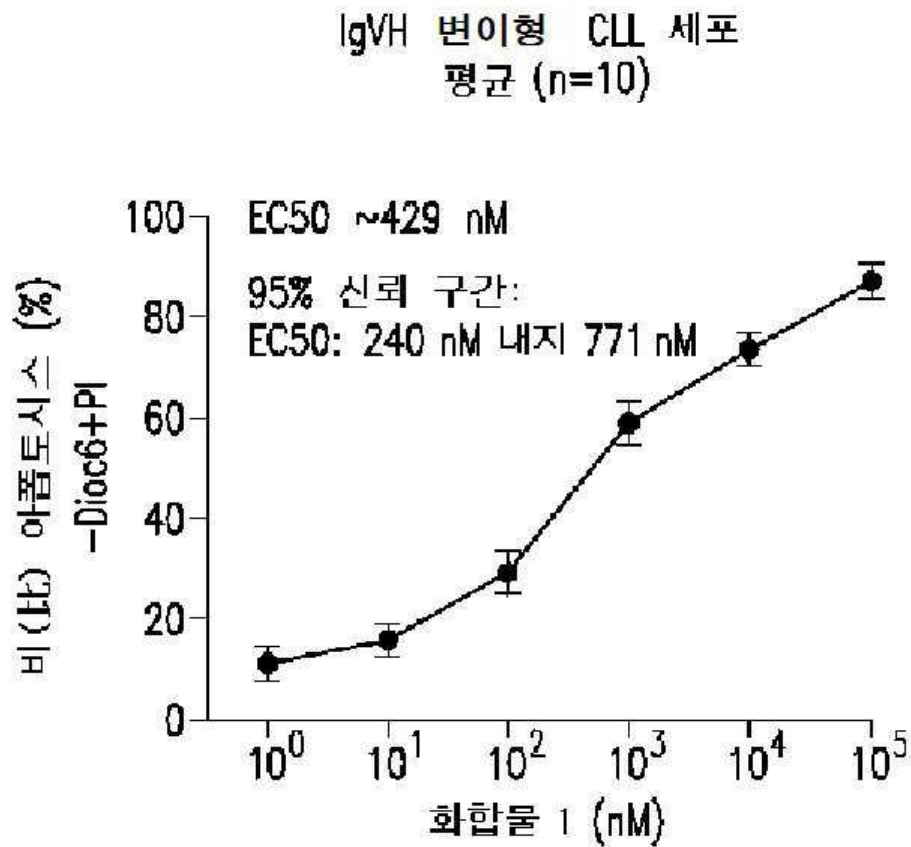
도면1a



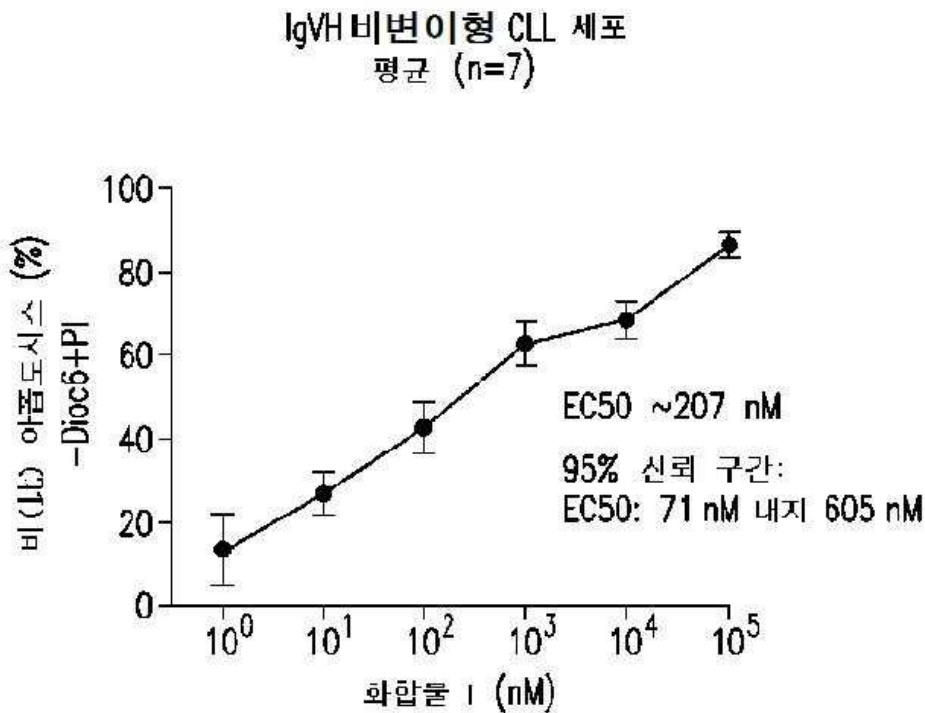
도면1b



도면2a

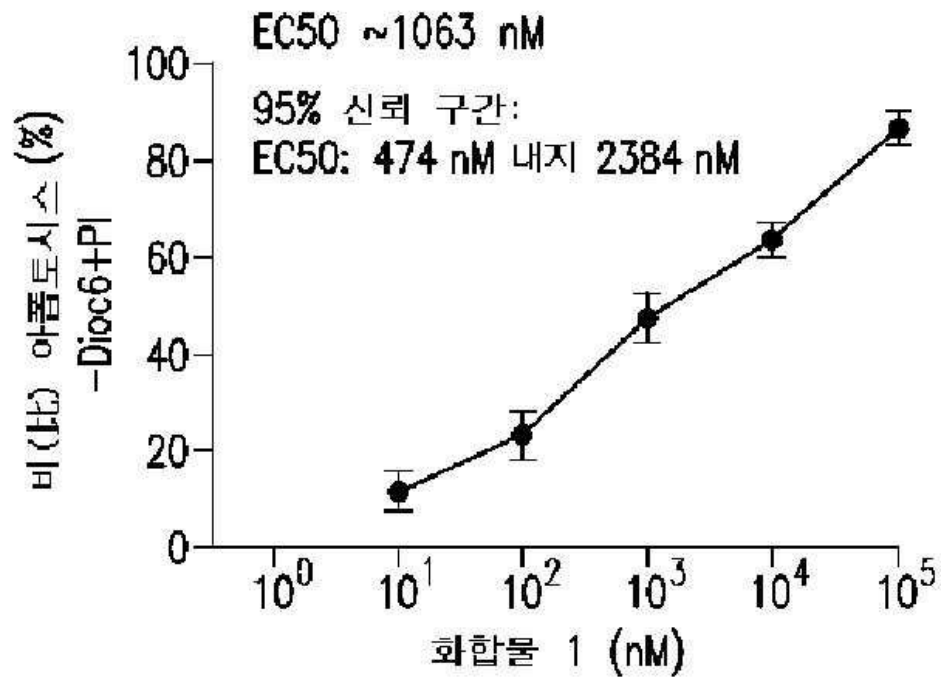


도면2b

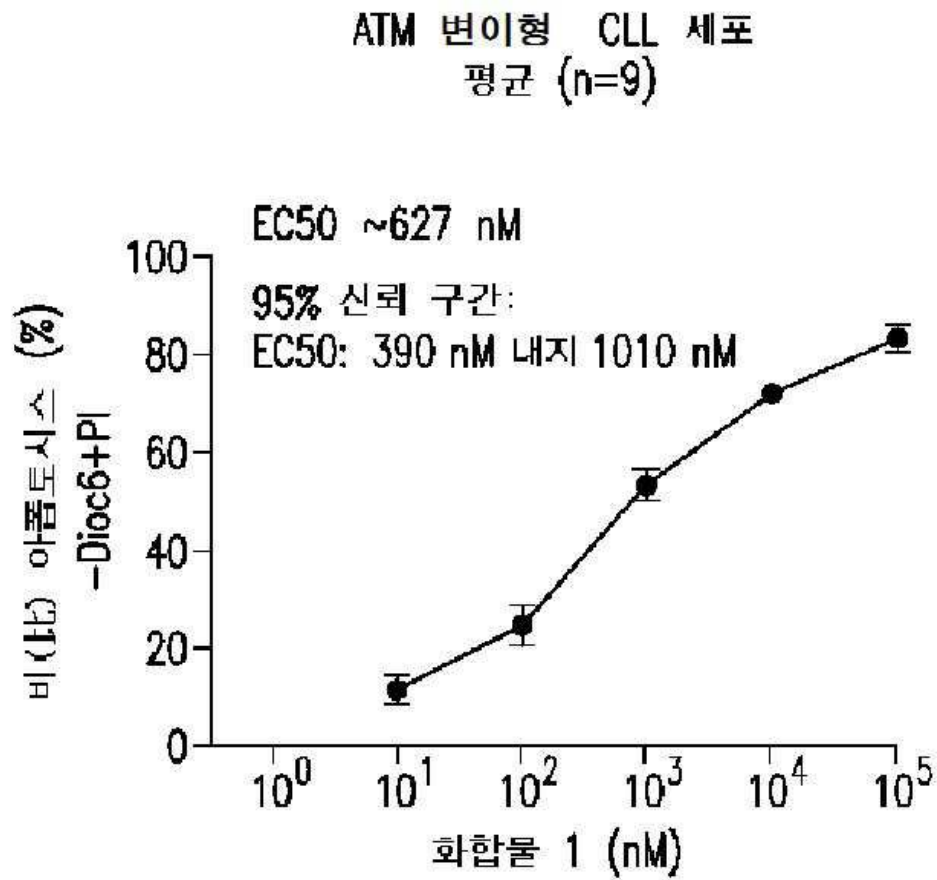


도면2c

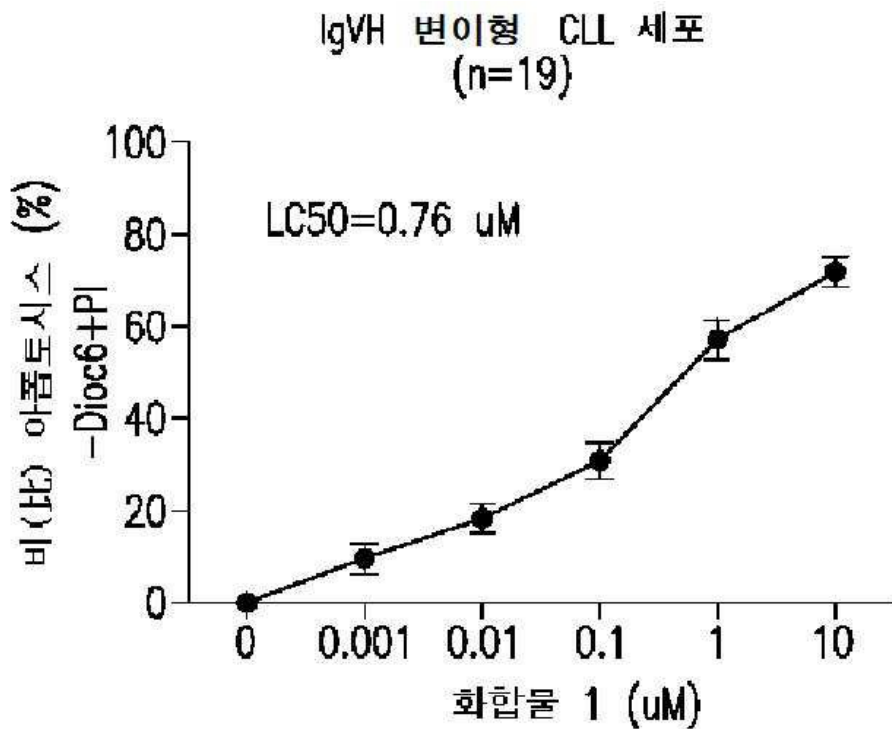
P53 변이형 CLL 세포
평균 (n=5)



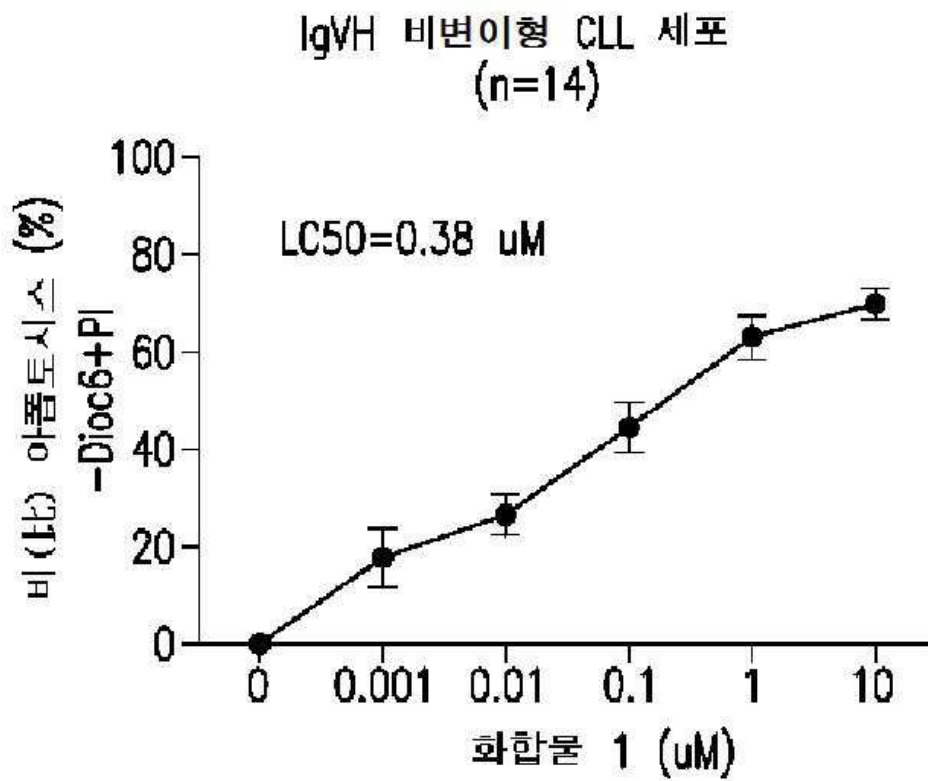
도면2d



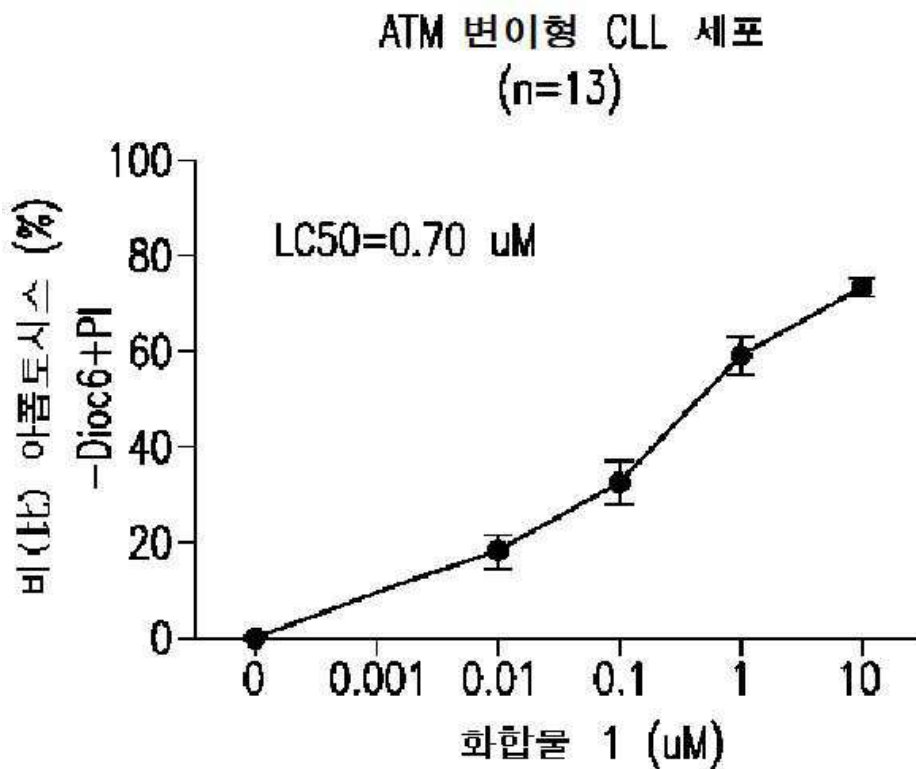
도면2e



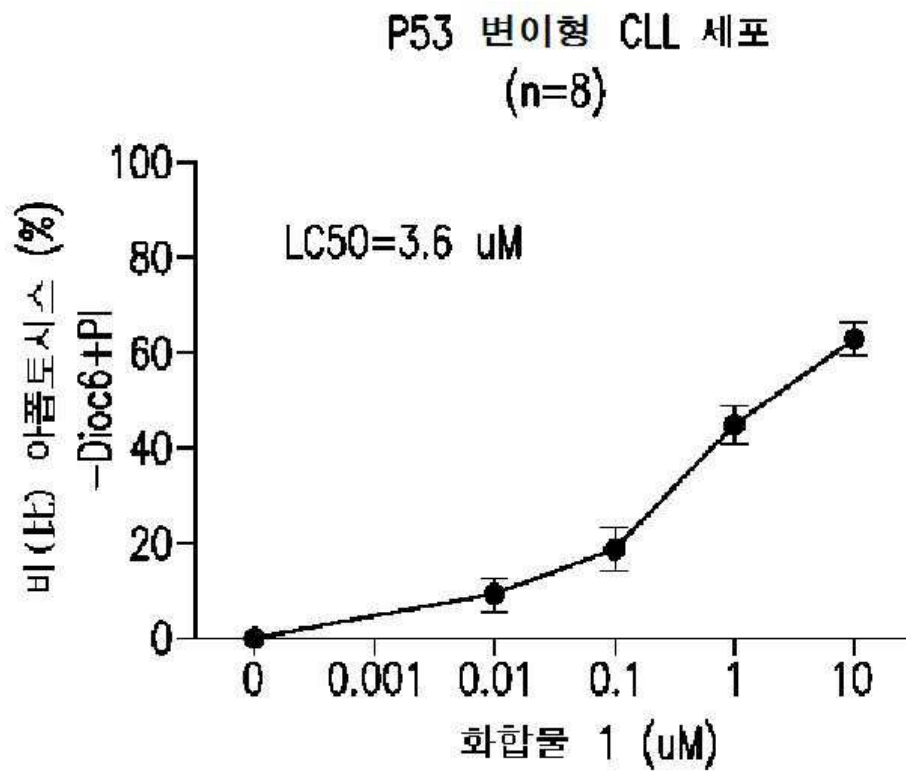
도면2f



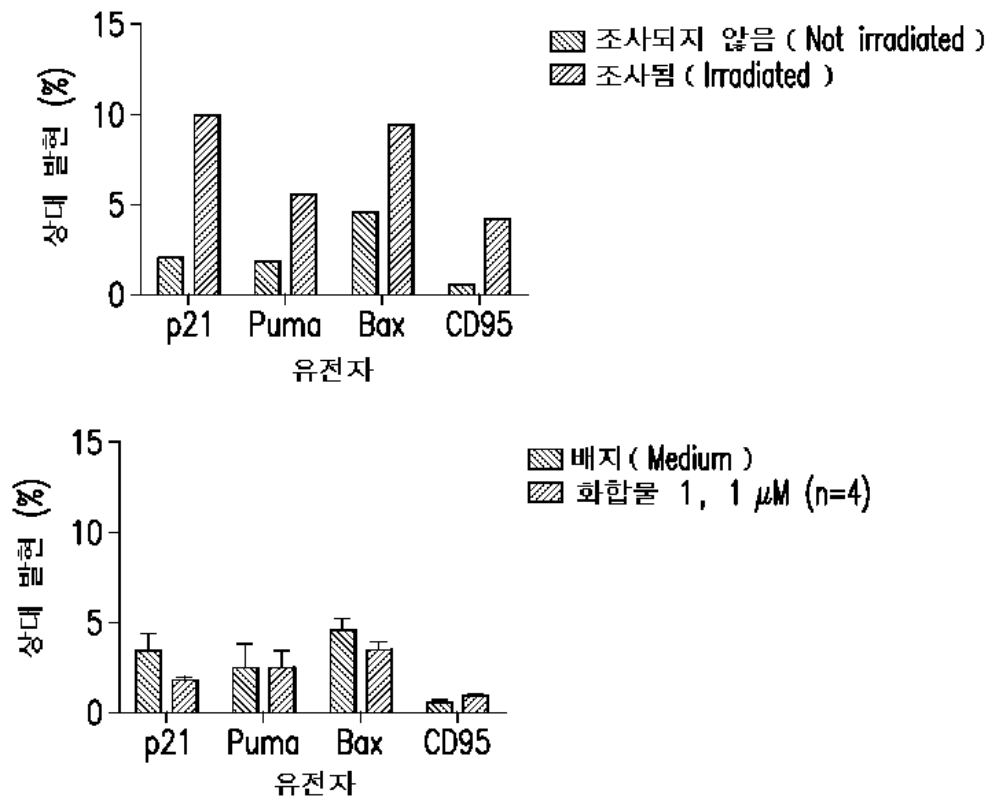
도면2g



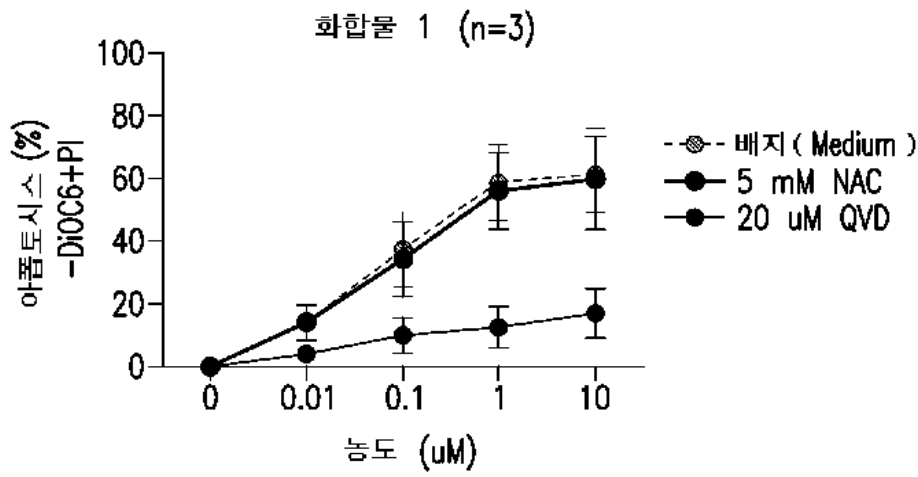
도면2h



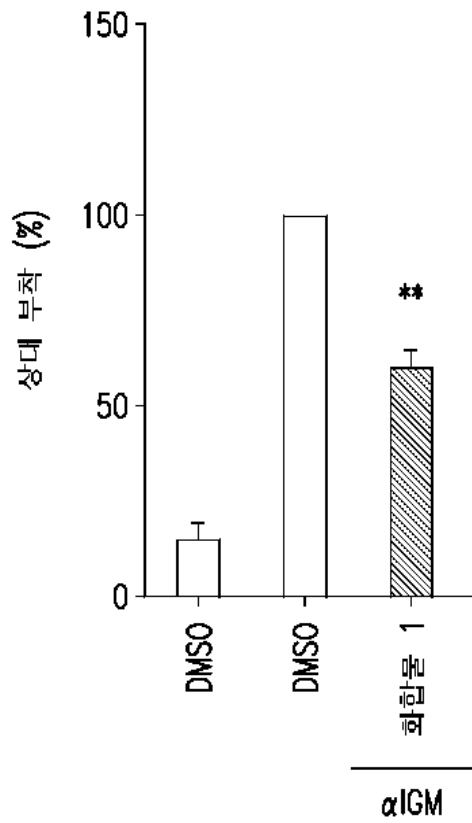
도면3a



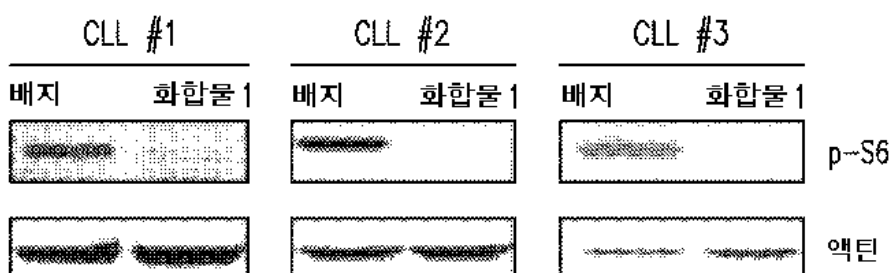
도면3b



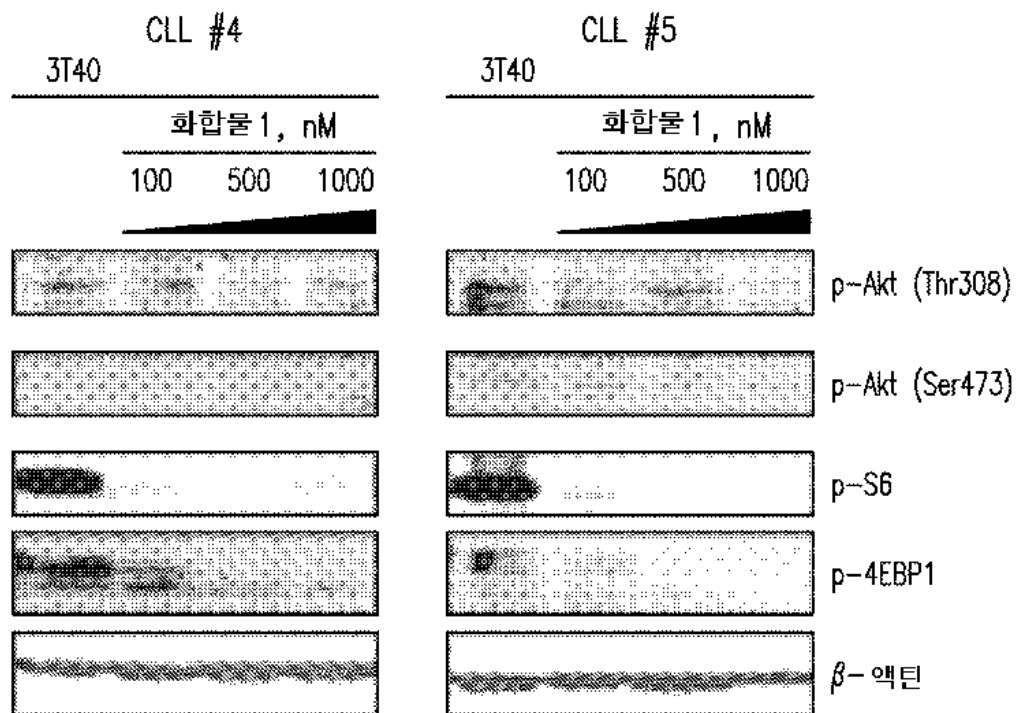
도면4



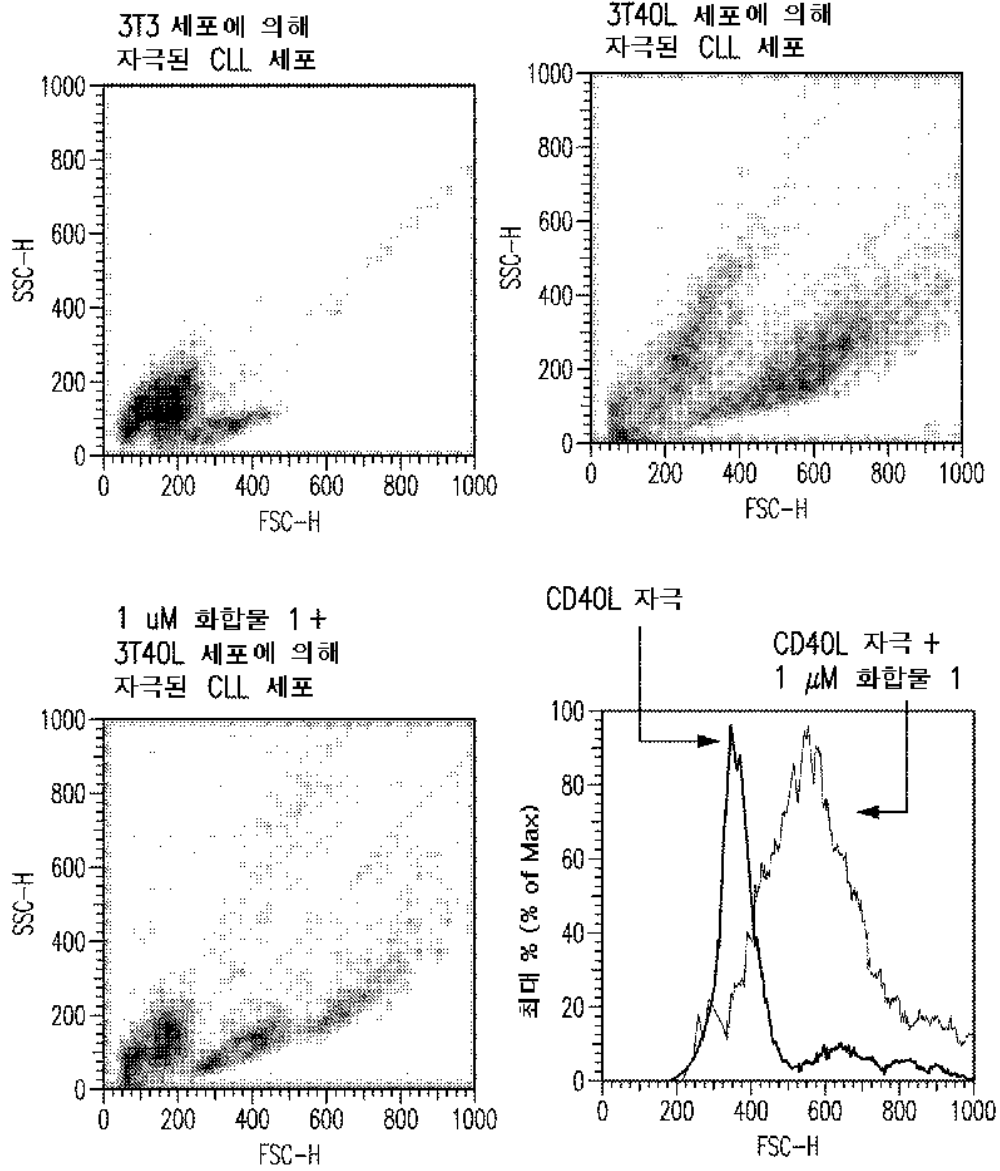
도면5a



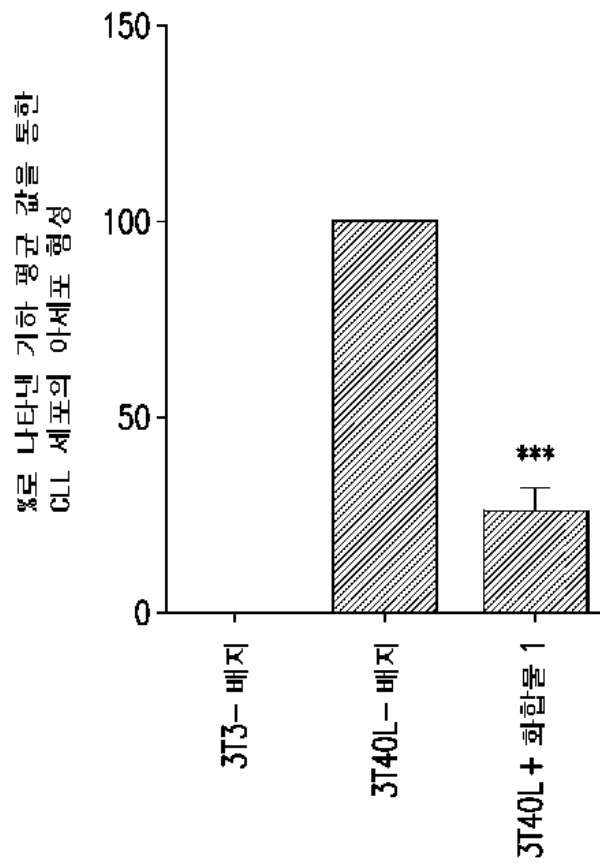
도면5b



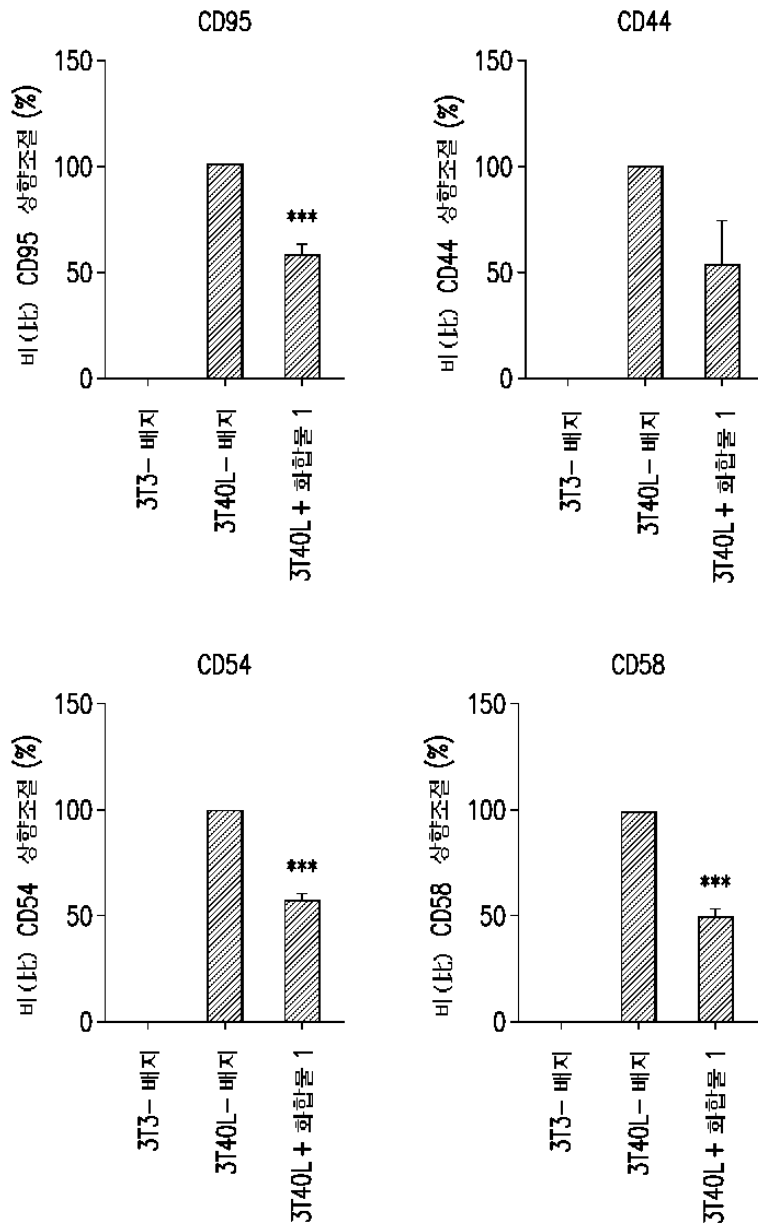
도면6a



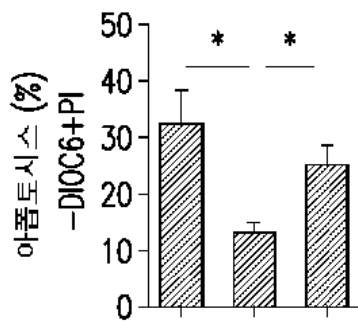
도면6b



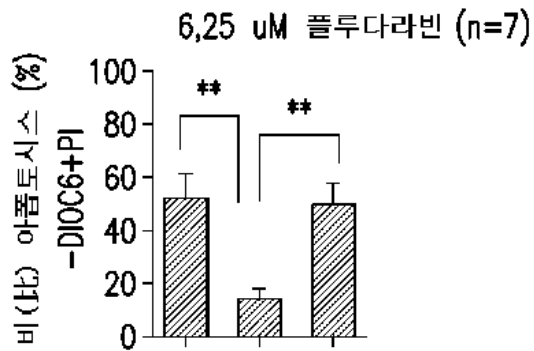
도면6c



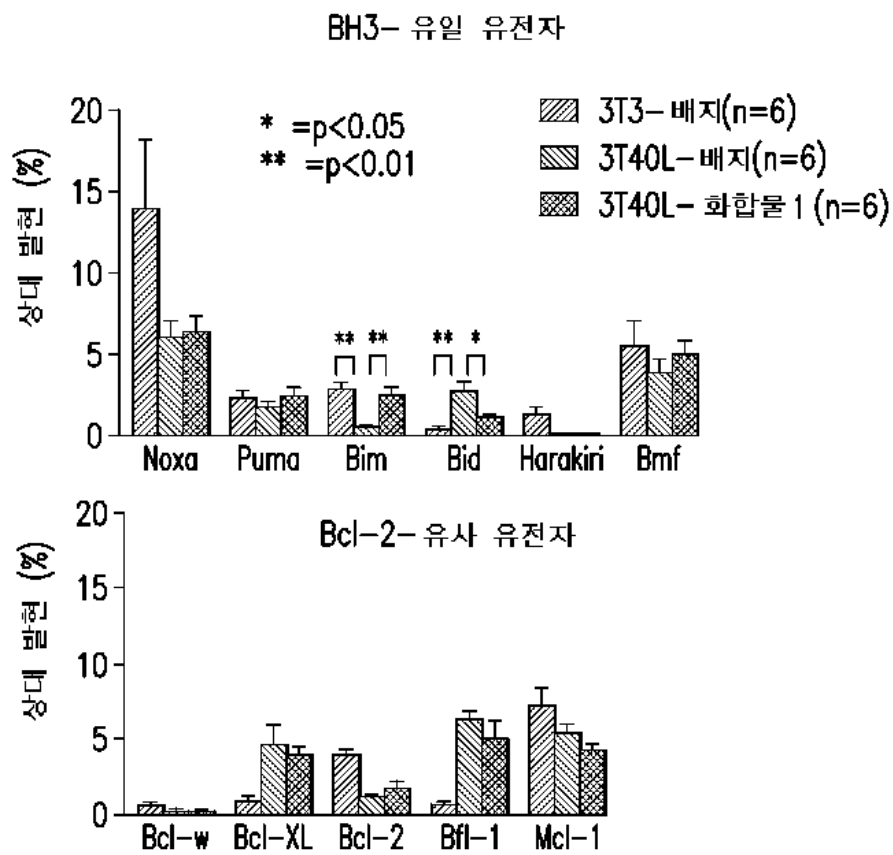
도면7a



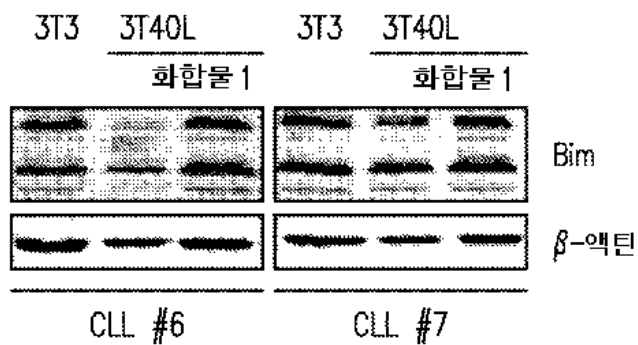
도면7b



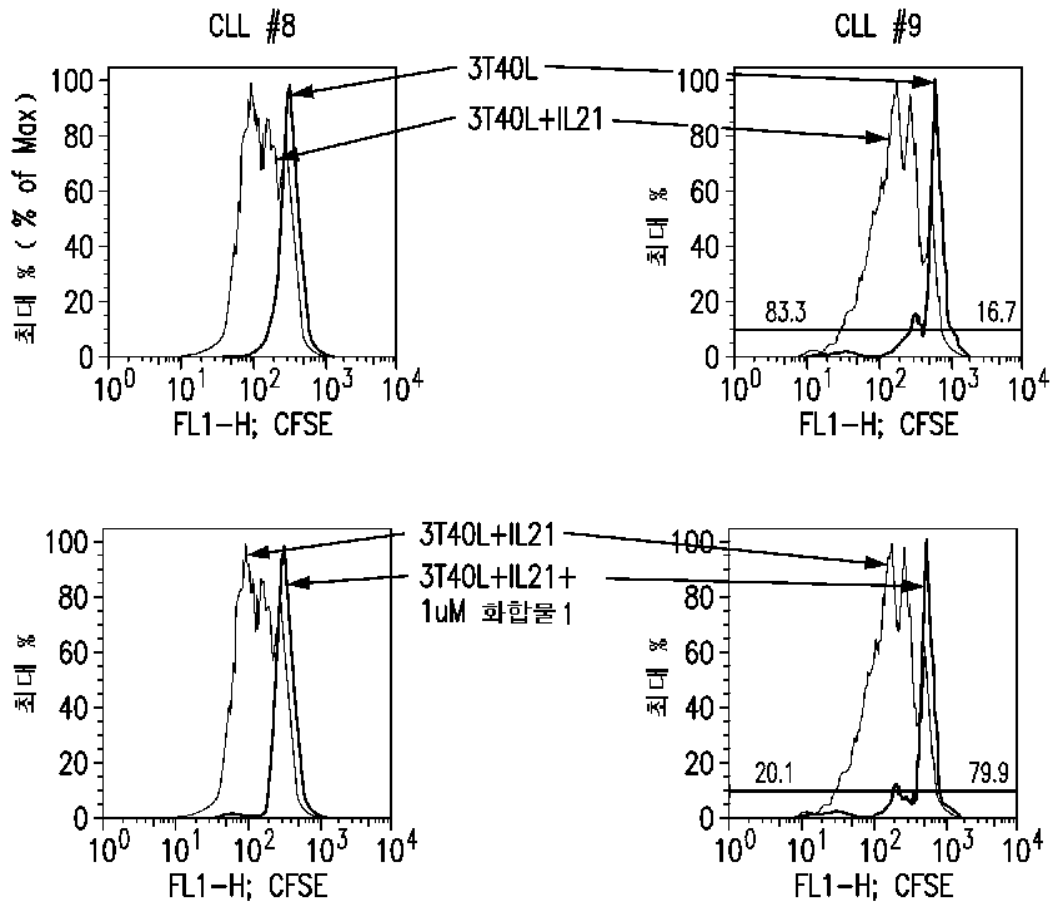
도면7c



도면7d



도면8a



도면8b

