



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0006625
(43) 공개일자 2024년01월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
 - A61K 31/635 (2014.01) A61K 31/706 (2006.01)
 - A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 - A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - A61K 31/513 (2013.01)
 - A61K 31/497 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7042364
- (22) 출원일자(국제) 2022년05월12일
 - 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년12월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/029002
- (87) 국제공개번호 WO 2022/241122
 - 국제공개일자 2022년11월17일
- (30) 우선권주장
 - 63/187,753 2021년05월12일 미국(US)
- (71) 출원인
 - 신다스 파마슈티컬스, 인크.
 - 미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라이브 35 빌딩 디 플로어 3
 - 보드 오브 리전츠, 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
 - 미국 78701 텍사스주 오스틴 웨스트 7번 스트리트 210
- (72) 발명자
 - 맥기한, 제라드, 엠.
 - 미국, 펜실베니아 19073, 뉴타운 스퀘어, 로즈먼트 패스 3741
 - 오넨틀리치, 피터
 - 미국, 매사추세츠 02421, 렉싱턴, 슬로컴 로드 28
 - (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 - 특허법인씨엔에스

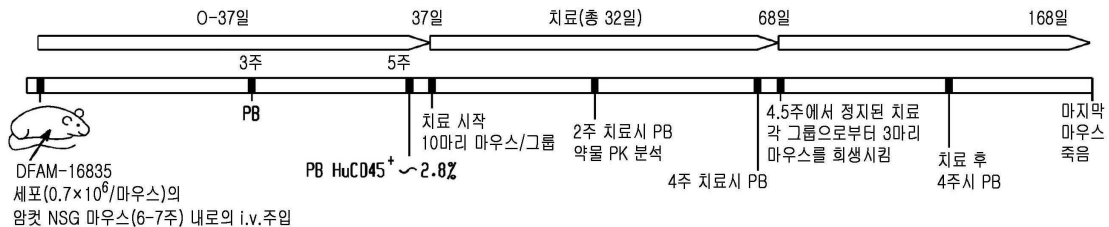
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 조합물

(57) 요약

본 개시내용은 암 치료를 위한 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제의 조합물, 선택적으로 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제와의 추가 조합물에 관한 것이다. 특히, 베네토클락스와 결합된(combined) 메닌 억제제는 급성 골수성 백혈병과 같은 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암 치료에 시너지 효과가 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/635 (2020.08)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

카터, 빙

미국, 텍사스 77030, 휴스턴, 홀콤브 블러바드
1515, 더 유니버시티 오브 텍사스 엠디 앤더슨 캔
서 센터

안드리프, 마이클

미국, 텍사스 77030, 휴스턴, 홀콤브 블러바드
1515, 더 유니버시티 오브 텍사스 엠디 앤더슨 캔
서 센터

명세서

청구범위

청구항 1

치료 유효량의 메닌 억제제와 치료 유효량의 Bcl-2 억제제의 상승적 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

메닌 억제제와 Bcl-2 억제제를 동시에 또는 순차적으로 경구 투여하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

치료 유효량의 메닌 억제제와 치료 유효량의 Bcl-2 억제제의 상승적 조합물이 골수에서 백혈병 CD34⁺CD38⁺/CD34⁺CD38⁻ 줄기/전구 세포를 상승적으로 감소시키거나, 벌크 백혈병 세포를 상승적으로 감소시키거나, 항아포토시스 Bcl-2 단백질을 상승적으로 감소시키거나, 메닌 억제제 또는 Bcl-2 억제제 단독에 비해 효능을 향상시키거나, 대상체의 생존을 상승적으로 연장시키거나, 또는 이의 조합을 나타내는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

치료 유효량의 메닌 억제제와 치료 유효량의 Bcl-2 억제제의 상승적 조합물이 대상체의 생존을 상승적으로 연장시키고, 여기서 대상체는 이상 세포질 국소화를 갖는 뉴클레오스민 1 돌연변이(NPM1c), FLT3 내부 직렬(tandem) 중복(FLT3-ITD) 및/또는 FLT3 티로신 키나아제 도메인 돌연변이(TKD)로부터 선택된 하나 이상의 AML 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병을 갖는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 유효량의 메닌 억제제, 치료 유효량의 Bcl-2 억제제, 또는 둘 모두가 단일 제제로서의 투여를 위한 치료 유효량에 비해 감소되는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

메닌 억제제가 5-플루오로-N,N-디소프로필-2-((4-(7-((트랜스-4-(메틸설포아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)벤즈아미드, N-에틸-2-((4-(7-((트랜스-4-(메틸설포아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)-5-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, JNJ-75276617, KO-539, DS-1594, DSP-5336, 약학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이의 조합인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

메닌 억제제가 5-플루오로-N,N-디이소프로필-2-((4-(7-((트랜스-4-(메틸설폰아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)벤즈아미드, 또는 N-에틸-2-((4-(7-((트랜스-4-(에틸설폰아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)-5-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드이며, 1일 1회 또는 2회 200mg~600mg의 1일 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

Bcl-2 억제제가 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, 서바토클락스, 마리토클락스, S64315, 오블리머슨, 또는 이의 조합인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

Bcl-2 억제제가 첫 번째 주 동안 20mg의 1일 투여량, 두 번째 주 동안 50mg의 1일 투여량, 세 번째 주 동안 100mg의 1일 투여량, 네 번째 주 동안 200mg의 1일 투여량 200mg, 그리고 다섯 번째 주와 그 이후 주 동안에는 400mg의 1일 투여량으로 투여되는 베네토클락스인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

CYP3A 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

FLT3 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

FLT3 억제제가 미도스타우린, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, 탄두티닙, 길테리티닙, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 이의 조합인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

저메틸화제(hypomethylating agent)를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제11항에 있어서,
저메틸화제가 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈, 또는 이의 조합인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
FLT3 억제제 및 저메틸화제 둘 다를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
추가 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,
추가적인 화학요법제가 시타라빈, 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 카페시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 젤시타빈, 히드록시카바마이드, 메토티렉세이트, 페메트렉시드, 포토트렉세이트, 또는 이의 조합을 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체가 이전에 암에 대한 베네토클락스로 치료받았고 대상체가 이전의 베네토클락스 치료로 진행된 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체가 이전에 베네토클락스로 치료받았고 베네토클락스에 대한 저항성이 발생한 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
암이 혈액학적 악성종양인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,
혈액학적 악성종양이 림프종, 백혈병 또는 다발성 골수종인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서,

혈액학적 악성종양이 백혈병인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

백혈병이 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수이형성증후군, 만성 골수성 백혈병, 또는 만성 림프구성 백혈병인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

백혈병이 급성 골수성 백혈병인 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

백혈병이 혼합 계통 백혈병(MLL) 재배열로 특징지어지는 방법.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

백혈병이 뉴클레오포스민(NPM1) 돌연변이로 특징지어지는 방법.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

백혈병이 FLT3 돌연변이로 추가로 특징지어지는 방법.

청구항 28

제1항에 있어서,

HOX 유전자 시그니처를 갖는 암은 유방암, 다발성 골수종, 난소암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 전립선암, 위암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁경부암, 연골육종, 골육종, 또는 신경모세포종인 방법.

청구항 29

치료 유효량의 메닌 억제제 및 치료 유효량의 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료 조합물.

청구항 30

제29항에 있어서,

CYP3A 억제제, FLT3 억제제, 저메틸화제, 또는 이의 조합을 추가로 포함하는 치료 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2021년 5월 12일에 출원된 미국 가출원 제63/187,753호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 그 전체 내용이 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 개시내용은 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하는 조합물을 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 주로 핵소체(nucleolar)에 국한된 다기능 단백질을 코딩하는 뉴클레오포스민(nucleophosmin)(NPM1)은 성인 급성 골수성 백혈병(AML)에서 가장 흔하게 돌연변이가 발생하는 유전자이다(약 30%). NPM1의 돌연변이로 인해 비정상적인 세포질 국소화(NPM1c)가 발생한다. NPM1 돌연변이 AML에서 혼합 계통 백혈병(MLL1)과 메닌의 상호 작용은 메닌과 MLL 재배열(MLL1-r)의 것과 마찬가지로 공통 HOX 유전자 특징 및 종속성을 공유한다. 메닌의 억제는 NPM1c와 MLL-r AML 모두에서 항백혈병 활성을 입증했다. AML의 NPM1 돌연변이는 FLT3-ITD 및 FLT3 티로신 키나아제 도메인(TKD) 돌연변이와 같은 다른 돌연변이가 있는 환자에서 자주 발생한다. 메닌과 FLT3의 공동 억제는 MLL-r/FLT3- 및 NPM1c/FLT3-돌연변이 AML에서 향상된 항백혈병 활성을 입증했다.

[0004] AML 세포 및 AML 줄기/전구 세포 생존에 중요한 인자인 B세포 림프종 2(Bcl-2)를 표적으로 삼는 것이 AML을 가진 환자에게 유망한 치료 옵션으로 떠올랐다. 그러나, Bcl-2 억제제인 베네토클락스(venetoclax)와 저메틸화제(hypomethylating agent)를 병용하면 큰 개선이 이루어졌음에도 불구하고, 대부분의 환자는 저항성이 생기고 결국 재발하게 된다. 본 개시내용은 이러한 충족되지 않은 임상적 요구를 다룬다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0005] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 상승적 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 메닌 억제제와 치료 유효량의 Bcl-2 억제제의 상승적 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 선택적으로 CYP3A 억제제, FLT3 억제제, 저메틸화제, 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0006] 일부 측면에서, 본 개시내용은 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 선택적으로 CYP3A 억제제, FLT3 억제제, 저메틸화제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0007] 일부 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 메닌 억제제 및 치료 유효량의 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 선택적으로 CYP3A 억제제, FLT3 억제제, 저메틸화제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1a-1h: 도 1a는 마우스 모델 및 치료의 실험 스킴이다; 도 1b-e: 2주(도 1b) 및 4주(도 1c)에서 말초 혈액 내 및 치료 종료 시 골수(BM)(도 1d) 및 비장(도 1e)에서의 % huCD45⁺, 유세포측정법에 의해 결정됨; 도 1f: 치료 종료 시 비장의 무게와 크기; 도 1g: 생존 곡선; 도 1H: 치료 종료 시 각 치료 그룹에서의 BM 및 비장의 H&E 염색(배율 40x). 메닌 억제제인 SNDX(SNDX-50469)는 화합물(I)이고; VEN은 베네토클락스이다.

도 2a-2f: 도 2a: 다양한 치료 그룹에서 HuCD45⁺ 세포; 2b: 백혈병 세포 및 백혈병 줄기/전구 세포의 클러스터; 도 2c: 각 치료 그룹에서 생존 백혈병 세포 및 백혈병 줄기/전구 세포(%); 도 2d: 다양한 치료 그룹에서 huCD45⁺ 세포의 단백질 발현; 도 2e: 각 치료 그룹에서 % HuCD11b⁺CD45⁺ 세포; 도 2f: 각 치료 그룹에서

CD34⁺CD38⁺ 및 CD34⁺CD38⁻ 백혈병 줄기/전구 세포의 단백질 수준. 마우스 BM으로부터 치료의 종료시 세포를 수집하고 CyTOF 분석에 의해 단백질 수준을 결정했다. SNDX는 화합물(I)이고; VEN은 베네토클락스이다.

도 3은 2주 치료 후 마우스 혈장 내 화합물 (I) 수준을 보여준다. SNDX는 화합물(I)이고; VEN은 베네토클락스이다.

도 4는 마우스 체중을 나타낸다. SNDX는 화합물(I)이고; VEN은 베네토클락스이다.

도 5는 타임 오브 플라이트(CyTOF) 분석에 의한 세포 계측법(cytometry)에 사용되는 금속 태그 항체를 도시한다.

도 6a-g는 메닌, BCL-2 및 FLT3의 조합된 억제제가 강력한 항백혈병 활성을 가지며 *NPM1c/FLT3-ITD/TKD* PDX 모델에서 생존을 연장한다는 것을 보여준다. (6a) 실험 스킴. (b-e) 2주(6b) 및 4주(6c)에서 말초 혈액 내, 및 치료 종료 시 비장(6d) 및 BM(6e)에서 HuCD45⁺ 세포의 유세포측정에 의해 결정된 바와 같은 백분율이다. 치료 종료 시 거둔 비장도 (6D)에 표시되어 있다. (6f) 치료 유형별 생존. 마우스 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정하였고, 생존 데이터는 로그순위 검정을 사용하여 분석하였다. (6g) HuCD45에 대한 면역조직화학적 염색. 좌측, PDX 함유 NSG 마우스의 BM 세포(양성 대조군) 및 비PDX 함유 NSG 마우스(음성 대조군)의 BM 세포에서 HuCD45에 대한 면역조직화학적 염색. 우측, 4가지 약물 조합으로 치료한 마우스의 폐, 간 및 심장 조직에서 HuCD45에 대한 면역조직화학적 염색([F]에 * 표시). 그룹 간의 차이는 Student *t*-text를 사용하여 결정되었다. P 값 ≤ 0.05는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. *P ≤ 0.05; **P ≤ 0.01; ***P ≤ 0.001; ****P ≤ 0.0001. d, 일; wk, 주; PB, 말초 혈액; SNDX, SNDX-50469; Gil, 길테리티닙(gilteritinib); VEN, 베네토클락스(venetoclax); 5-AZA, 5-아자시티딘.

도 7a-d는 메닌, FLT3 및/또는 BCL-2 억제제가 백혈병 세포 및 줄기/전구 세포를 표적화하고 BM에서 HOX 표적 및 BCL-2 단백질 수준을 조절함을 보여준다. PhenoGraph는 세포 표면 마커 발현에 따라 세포 집단을 클러스터링하는 데 사용되었다. 시스플라틴(Cisplatin)이 낮은 생존 단일 세포는 FlowJo 소프트웨어(버전 10.7, FlowJo LLC)로 게이팅되고(gated) Cytokit에서 후속 분석을 위해 유세포측정 표준(FCS) 데이터로 내보내졌다. "Cytokit_analyzedFCS" 파일에서 PhenoGraph에 의해 식별되고 엠베딩된 세포 집단은 FlowJo에서 게이팅되어 마커 발현을 정량화했다. 원하는 세포 집단의 각 단백질 발현에 대한 ArcSinh 변환 수를 히트 맵으로 시각화했다. (7a) 백혈병 세포 및 백혈병 줄기/전구 세포의 클러스터. (7b) 각 치료 그룹에서 생존 백혈병 세포 및 백혈병 줄기/전구 세포의 백분율. (7c) 치료 그룹에서의 HuCD45 세포. (7d) 치료 그룹에서 huCD45+ 세포의 단백질 발현. CON, 대조군, SNDX, SNDX-50469; Gil, 길테리티닙(gilteritinib); VEN, 베네토클락스(venetoclax).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하고, 선택적으로 FLT3 억제제, 저메틸화제, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 치료 조합물 및 조성물이 본원에서 제공된다. 암, 특히 HOX 유전자 시그너처를 갖는 암의 치료를 위해 이러한 조합물 및 조성물을 투여하는 방법이 추가로 제공된다.
- [0010] 일 측면에서, 메닌 억제제 및 저메틸화제를 추가로 포함하는 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료 조합물 및 조성물. 여기에 나타난 바와 같이, 저메틸화제인 5-아자시티딘을 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제에 첨가하면 생존 기간이 연장되었으며, 이 조합물은 해당 분야에서 허용된 마우스 모델에서 잠재적으로 백혈병을 제거했다.
- [0011] 추가 측면에서, 상기 조합물 및 조성물에 길테리티닙과 같은 FLT3 억제제를 추가로 추가하면 해당 분야에 허용되는 AML 마우스 모델의 생존 기간이 추가로 연장되었다.
- [0012] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 청구된 대상이 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 다음의 상세한 설명은 예시적이고 설명적일 뿐이며 청구된 어떠한 대상도 제한하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 달리 명시하지 않는 한 복수형을 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수형을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 본 출원에서 "또는"의 사용은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다.
- [0013] 또한, "포함하다(include 및 includes)", 및 "포함된"과 같은 다른 형태뿐만 아니라 "포함하는(including)"이라는 용어의 사용은 제한되지 않는다.
- [0014] 본원에 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 설명된 대상을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 특

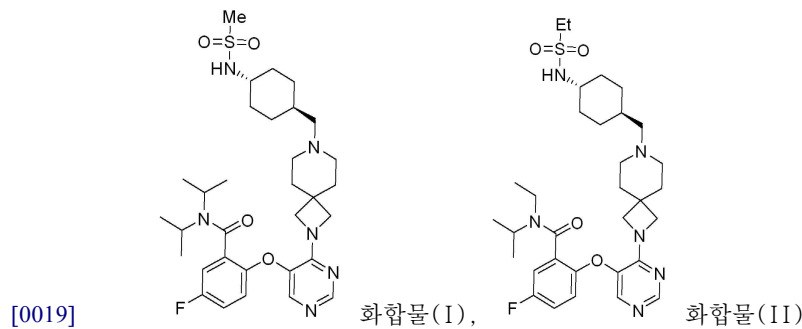
허, 특허출원, 기사, 서적, 매뉴얼 및 논문을 포함하되 이에 국한되지 않고 출원에 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 어떤 목적으로든 그 전체가 참조로 명시적으로 통합된다.

[0015] **치료 조합**

[0016] 일 측면에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하고, 선택적으로 FLT3 억제제, 저메틸화제, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 치료 조합물이 본원에서 제공된다. 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, FLT3 억제제 및 저메틸화제는 하나 이상의 약학 조성물에 존재할 수 있다.

[0017] 메닌 억제제에는 5-플루오로-N,N-디소프로필-2-((4-(7-((트랜스-4-(메틸설포아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)벤즈아미드, N-에틸-2-((4-(7-((트랜스-4-(에틸설포아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)-5-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, JNJ-75276617, KO-539, DS-1594b, DSP-5336, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조합이 포함된다. .

[0018] 예시적인 메닌 억제제는 5-플루오로-N,N-디소프로필-2-((4-(7-(((1r,4r)-4-(메틸설포아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)벤즈아미드(화합물 I; SNDX-50469), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 기하이성질체 또는 호변이성질체이다. 또 다른 예시적인 메닌 억제제는 N-에틸-2-((4-(7-(((1r,4r)-4-(에틸설포아미도)시클로헥실)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리미딘-5-일)옥시)-5-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드(화합물 II; SNDX-5613), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 기하이성질체 또는 호변이성질체이다. 일부 구현에서, 화합물(I) 또는 화합물(II)의 메닌 억제제는 입체이성질체, 기하이성질체 및/또는 호변이성질체를 구현한다. 일부 구현에서, 본원에 제공된 치료 조합물에 사용되는 메닌 억제제는 화합물(I) 및 화합물(II):



[0020] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 기하이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0021] 일부 구현에서, 화합물(I) 또는 화합물(II)의 약학적으로 허용되는 염은 비스-메탄설포산 염이다. 일부 구현에서, 약학적으로 허용되는 염은 비스염산 염이다. 일부 구현에서, 약학적으로 허용되는 염은 세스퀴푸마르산 염이다.

[0022] 일부 구현에서, 화합물(I) 또는 화합물(II)의 메닌 억제제는 강력한 CYP3A4 억제제 없이는 276mg/일, 강력한 CYP3A4 억제제와 함께라면 163mg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 화합물(I) 또는 화합물(II)의 메닌 억제제는 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

[0023] 당업계에서 공지된 추가적인 메닌 억제제에는 JNJ-75276617, KO-539, BMF-219, DSP-5336, ISC-30, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories에서 시판), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, ML-227 및 DS-1594가 포함된다. 메닌 억제제는 미국특허번호 11,220,517; 10,174,041; 10,752,639; 및 11,236,106, 미국특허출원공개 번호 US 2021/0115018, US 2019/0307750, US 2016/0339035, 및 PCT 출원공개번호 WO 2017/112768, WO 2017/214367, WO 2018/053267, WO 2020/069027, WO 2021/207335(메닌 억제제의 개시에 대해 참조로 본원에 포함됨)에 기재되어 있다.

[0024] 다양한 약학적으로 허용되는 염이 메닌 억제제로부터 형성될 수 있으며, 메닌 억제제를 지방족 모노카르복실산 및 디카르복실산, 페닐 치환 알칸산, 히드록실 알칸산, 알칸디오산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설포산, 아미노산 등을 포함하는 유기산과 반응시켜 형성된 산 부가염을 포함하며, 그리고 예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 살리실산 등; 메닌 억제제를 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 불화수소산, 아인산 등을 포함하는 무기산과 반응시켜 형성된 산

부가염을 포함한다.

- [0025] 메닌 억제제와 관련하여 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 투여되는 포유동물에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 실질적으로 저해하지 않는 메닌 억제제의 염을 의미한다.
- [0026] 또한, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 용매화물도 본원에 포함된다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고 있으며, 물, 에탄올, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE), 디이소프로필 에테르(DIPE), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소프로필 알코올, 메틸 이소부틸 케톤(MIBK), 메틸 에틸 케톤(MEK), 아세톤, 니트로메탄, 테트라히드로푸란(THF), 디클로로메탄(DCM), 디옥산, 헵탄, 톨루엔, 아니솔, 아세토니트릴 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매를 사용하여 제품 형성 또는 분리 과정에서 형성된다. 용매가 물이면 수화물이 형성되고, 용매가 알코올이면 알코올화물이 형성된다.
- [0027] 또 다른 구현에서, 메닌 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 이에 한정하는 것은 아니나, 무정형 상, 결정질 형태, 밀링된 형태 및 나노미립자 형태를 포함하는 다양한 형태로 제조된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 무정형이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 무정형 및 무수성이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 결정질이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 결정질이고 무수성이다.
- [0028] 본원에 기재된 상승적 조합물에는 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제가 포함된다. 예시적인 Bcl-2 억제제에는 베네토클락스(venetoclax), 나비토클락스(navitoclax), 오바토클락스(obatoclax), 서바토클락스(subatoclax), 마리로클락스(maritoclax), S64315, 오블리머센(oblimersen), 또는 항아포토시스성 Bcl-2 계열 단백질을 표적으로 하는 기타 제제, 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제는 베네토클락스이다.
- [0029] 일부 구현에서, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 암, 특히 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암에 대해 상승적으로 작용한다. 예를 들어, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 대상체의 혈액, 비장 및/또는 골수 내 백혈병 세포 수를 메닌 억제제 또는 Bcl-2 억제제 단독보다 더 큰 정도로 감소시킬 수 있다. 일부 구현에서, 메닌 억제제 또는 Bcl-2 억제제 단독은 대상체의 혈액, 비장 및/또는 골수 내 백혈병 세포의 양을 실질적으로 감소시키지 않지만, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 대상체의 혈액, 비장 및/또는 골수에 있는 백혈병 세포의 수를 실질적으로 감소시킨다. 임상적 종말점(예: 혈액 내 백혈병 세포 수 또는 단백질 발현)의 변화(예: 증가 또는 감소)와 관련하여 "상당한"이란 임상적으로 관련이 있거나 통계적으로 유의미한 변화(예: 적어도 5%의 변화)를 의미한다. 조직(예를 들어, 혈액, 비장 또는 골수) 내 백혈병 세포의 수는 예를 들어 유세포분석을 사용하여 상기 조직 내 인간 CD45⁺ 세포의 수를 측정함으로써 결정될 수 있다. 일부 구현에서, 대상체는 본원에 기술된 방법에 따라 치료를 받은 인간 대상체이다. 일부 구현에서, 대상체는 하나 이상의 AML 돌연변이(예를 들어, NPM1c, FLT3-ITD 및/또는 FLT3-TKD)를 갖는다.
- [0030] 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 또한 암, 특히 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암(예를 들어, 암이 하나 이상의 AML 돌연변이, NPM1c, FLT3-ITD 및/또는 FLT3-TKD를 갖는 암)에 걸린 대상체의 생존을 상승적으로 연장할 수 있다. 예를 들어, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 암 환자(예: NPM1c, FLT3-ITD 및/또는 FLT3-TKD)의 생존을 메닌 억제제 또는 Bcl-2 억제제 단독보다 더 큰 정도로 연장할 수 있다. 일부 구현에서, 메닌 억제제 또는 Bcl-2 억제제 단독은 하나 이상의 AML 돌연변이(예를 들어, NPM1c, FLT3-ITD 및/또는 FLT3-TKD)가 있는 대상체의 생존을 실질적으로 연장시키지 않지만, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제의 조합물은 하나 이상의 AML 돌연변이(예: NPM1c, FLT3-ITD 및/또는 FLT3-TKD)가 있는 대상체의 생존을 실질적으로 연장한다.
- [0031] 일부 구현에서, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 대상체(예를 들어, 대상체의 CD34⁺CD38⁺ 세포)에서 프로-아포토시스 단백질(예를 들어, Bim)의 발현을 상승적으로 증가시킨다. 일부 구현에서, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 대상체(예를 들어, 대상체의 CD34⁺CD38⁺ 세포)에서 항아포토시스 단백질(예를 들어, Bcl-2 및/또는 Bcl-xL)의 발현을 상승적으로 감소시킨다. 일부 구현에서, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 대상체(예를 들어 인간 CD45⁺ 세포)에서 Bcl-2 억제제(예를 들어 Bcl-2A1)를 이용한 치료에 대한 저항성과 연관된 단백질의 발현을 상승적으로 감소시킨다. 단백질의 발현은 예를 들어 유세포분석법, 면역조직화학 또는 웨스턴 블롯팅을 포함하여 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 임의의 적합한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 단백질 발현을 분석할 수 있는 적합한 샘플에는 이에 한정하는 것은 아니나 혈액, 골수 및 비장이 포함된다. 일부 구현에서, 대상체는 본원에 기재된 방법에 따라 치료를 받은 인간 대상체이다. 일부 구현에서, 대상체는 하나 이상의 AML 돌연변이(예를 들어, FLT3-ITD 및/또는 TKD가 있거나 없는 NPM1c)를 갖는 암을 갖는다. 일부 구

현에서, 프로-아포토시스 단백질의 상승적 증가, 항아포토시스 단백질의 상승적 감소, 및/또는 Bcl-2 억제제 치료에 대한 저항성과 연관된 단백질의 상승적 감소가 CD34⁺CD38⁺ 대상체에서 측정된다. 일부 구현에서, 프로-아포토시스 단백질의 상승적 증가, 항아포토시스 단백질의 상승적 감소, 및/또는 Bcl-2 억제제를 사용한 치료에 대한 저항성과 연관된 단백질의 상승적 감소는 대상체 내의 CD34⁺CD38⁻ 세포에 비해 대상체 내의 CD34⁺CD38⁺ 세포에서 보다 두드러진다.

- [0032] 일부 구현에서, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 메닌 억제제의 치료 효과의 효능 또는 지속 기간을 강화, 증가 또는 연장시킨다.
- [0033] 일 측면에서, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제의 조합물은 저메틸화제를 추가로 포함한다. 예시적인 저메틸화제에는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 및 이들의 조합이 포함된다. 저메틸화제는 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0034] 일 측면에서, 메닌 억제제와 BCL-2 억제제의 조합물은 FLT3 억제제를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제 및 저메틸화제의 조합물은 FLT3 억제제를 추가로 포함한다. 예시적인 FLT3 억제제에는 미도스타우린, 소라페닙, 수니티닙, 레스타우르티닙, 탄두티닙, 길테리티닙, 퀴자르티닙, 크레놀라닙 및 이들의 조합이 포함된다.
- [0035] FLT3 억제제는 메닌 억제제 및 BCL-2 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0036] 일부 구현에서, 본원에 제공된 치료 조합물로 치료된 대상체에는 시토크롬 P450 3A(CYP3A) 억제제, 예를 들어 CYP3A4 억제제가 추가로 투여된다. 시토크롬 P450 효소는 다양한 기질을 변형한다. 변형에는 수산화, 에폭시화, 방향족 산화, 헤테로원자 산화, N- 및 O-탈알킬화, 알데히드 산화 및 탈수소화가 포함된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제 및 CYP3A4 억제제의 조합물은 암을 치료하는데 상승적으로 작용한다.
- [0037] 이론에 구애됨이 없이, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 대사를 늦추는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 혈장 수준을 증가시킨다. 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 경구 생체이용률을 증가시킨다. 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 C_{max}를 증가시킨다. 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 AUC를 증가시킨다. 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 T_{1/2}를 증가시킨다.
- [0038] 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 다양한 질환을 치료하기 위한 메닌 억제제 및/또는 Bcl-2 억제제의 효능을 향상시킨다. 일부 구현에서, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 투여는 메닌 억제제의 치료 효과 및/또는 Bcl-2 억제제의 치료 효과의 효능 또는 지속 기간을 향상, 증가 및/또는 연장시킨다.
- [0039] 일부 구현에서, 상기 CYP3A 억제제는 CYP3A4 억제제이다. 일부 구현에서, 상기 CYP3A 억제제는 CYP3A5 억제제이다. 일부 구현에서, 상기 CYP3A 억제제는 CYP3A7 억제제이다.
- [0040] 일부 구현에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료 조합물은 CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)와 조합될 때 더 낮은 용량에서 치료적으로 효과적이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료 조합물은 CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)와 조합하여 더욱 효과적이다.
- [0041] 일부 구현에서, CYP3A4 억제제는 항부정맥제; 항히스타민제; 아졸 항진균제; 벤조디아제핀; 칼슘 채널 차단제; HIV 항바이러스제; HMG CoA 리덕타아제 억제제; 마크로라이드 항생제; 프로키네틱(prokinetic); 프로테아제 억제제; 또는 이들의 조합이다. 일부 구현에서, CYP3A4 억제제는 알프라졸람; 아미오다론; 암로디핀; 아프로피탄트(aprepitant); 아리피프라졸; 아스테미졸; 아토르바스타틴; 보세프레비르; 부스피론; 클로람페니콜; 클로르페니라민; 시메티딘; 시프로플록사신; 시사프라이드; 클라리스로마이신; 코비시스타트(GS-9350); 코비시스타트(GS-9350)의 유사체 또는 유도체; 시클로스포린; 텔라비리딘; 디아제팜→3-OH; 디에틸-디티오키아메이트; 딜티아젠프; 에리스로마이신; 펠로디핀; 플루코나졸; 플루복사민; 게스토덴; 글리벡; 자몽 주스; 할로페리돌; 이마티닙; 인디나비르; 이트라코나졸; 케토코나졸; 로바스타틴; 메타돈; 미베프라딜; 미다졸람; 미페프리스톤; 네파조돈; 벨피나비르; 니페디핀; 니솔디핀; 니트렌디핀; 노르플록사신; 노르플루옥세틴; 피모자이드; 퀴닌; 퀴니딘→

3-OH; 리토나비르; 사퀴나비르; 실테나필; 심바스타틴; 스타프루트; 타크로리무스(FK506); 타목시펜; 텔라프레비르; 텔리스로마이신; 트라조돈; 트리아졸람; 트롤레안드로마이신, 베라과밀; 텔라프레비르; 빈크리스틴; 보리코나졸; 또는 이들의 조합이다. 일부 구현에서, CYP3A4 억제제는 코비시스타트(GS-9350) 또는 코비시스타트의 유사체 또는 유도체(GS-9350)이다. 일부 구현에서, CYP3A4 억제제는 케토코나졸이다. 일부 구현에서, CYP3A4 억제제는 리토나비르이다.

- [0042] 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물(I)이고, CYP3A4 억제제는 아졸 항진균제이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물 (II)이고, CYP3A4 억제제는 아졸 항진균제이다.
- [0043] 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물(I)이고, CYP3A4 억제제는 포사코나졸이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물 (II)이고, CYP3A4 억제제는 포사코나졸이다.
- [0044] 일부 구현에서, 메닌 억제제는 CYP3A4 유도체와 조합하여 투여된다. 일부 구현에서, CYP3A4 유도체는 이에 한정하는 것은 아니나, 아바시미브, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀, 엔잘루타마이드 및 세인트 존스 워트 중 하나 이상을 포함한다.
- [0045] **투여량 및 투여**
- [0046] 본원에 제공된 치료 조합의 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제는 동일한 조성물로 또는 별도의 조성물로 투여될 수 있다.
- [0047] 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구현에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제는 시간적으로 근접하게 투여된다.
- [0048] 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제는 동일한 빈도로 투여되거나 다른 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구현에서, 메닌 억제제의 1차 투여 및 Bcl-2 억제제의 1차 투여는 시간적으로 근접하여 발생한다.
- [0049] 일부 구현에서, "시간적 근접성"은 하나의 치료제의 투여가 또 다른 치료제의 투여 전 또는 후의 기간 내에 발생하여, 하나의 치료제와 다른 치료제 사이(예를 들어, 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제 사이)에 상승 효과가 있음을 의미한다. "시간적 근접성"은 치료제가 투여될 대상의 연령, 성별, 체중, 유전적 배경, 의학적 상태, 질병 이력 및 치료 이력; 치료 또는 개선될 질병 또는 병태; 달성할 치료 결과; 치료제의 투여량, 투여 빈도 및 투여 기간; 치료제의 약동학 및 약력학; 및 치료제가 투여되는 경로(들)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현에서, "시간적 근접성"은 15분 이내, 30분 이내, 1시간 이내, 2시간 이내, 4시간 이내, 6시간 이내, 8시간 이내, 12시간 이내, 18시간 이내, 24시간 이내, 36시간 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 1주 이내, 2주 이내, 3주 이내, 4주 이내, 6주 이내, 또는 8주 이내를 의미한다. 일부 구현에서, 하나의 치료제의 다중 투여는 또 다른 치료제의 단일 투여에 시간적으로 근접하여 발생할 수 있다. 일부 구현에서, 시간적 근접성은 치료 주기 동안 또는 투여 요법 내에서 변할 수 있다.
- [0050] 일부 구현에서, 메닌 억제제는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 또는 매주 투여된다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 또는 매주 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 1일 1회 초과, 예를 들어 4시간마다, 6시간마다 또는 12시간마다 투여된다.
- [0051] 일부 구현에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제는 동시에 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제는 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서 투여된다.
- [0052] 일부 구현에서, 메닌 억제제의 1일 투여량은 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg; 약 250mg 내지 약 300mg; 약 300mg 내지 약 350mg; 약 350mg 내지 약 400mg; 약 400mg 내지 약 450mg; 약 450mg 내지 약 500mg; 약 500mg 내지 약 550mg; 약 550mg 내지 약 600mg; I 약 600mg 내지 약 650mg; 또는 약 650mg 내지 약 700mg이다.
- [0053] 일부 구현에서, 메닌 억제제의 1일 투여량은 약 226 mg, 452 mg, 113 mg, 326 mg 또는 552 mg이다.
- [0054] 일부 구현에서, 투여량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 투여하여 1일 투여량과 동일하게 제공된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 12시간마다 제공된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 113 mg의 단위 투여량으로 투여된다. 일부 구현에서, 단위 투여량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 제공된다. 일부 구현에서, 1일 1단위 투여량이 제공되고, 1일 2단위 투여량이 제공되고, 1일 3단위 투여량이 제공되고, 1일 4단위 투여량이 제공된다. 일부 구현에서, 2단위 투여량은 1일 2회 제공된다.
- [0055] 일부 구현에서, 투여되는 메닌 억제제의 양은 약 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250,

260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 670, 680, 690 또는 700mg/일이다. 일부 구현에서, 1일 투여량은 다중 투여로 나누어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 1일 2회 투여된다.

[0056] 일부 구현에서, 메닌 억제제는 50 mg QD, 113 mg QD, 113 mg q12h, 163 mg q12h, 226 mg q12h, 276 mg q12h, 339 mg q12h, 452 mg q12h, 또는 565 mg q12h로 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물 I이고, 50 mg QD, 113 mg QD, 113 mg q12h, 163 mg q12h, 226 mg q12h, 276 mg q12h, 339 mg q12h, 452 mg q12h, 또는 565 mg q12h로 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물 II의 화합물이고, 50 mg QD, 113 mg QD, 113 mg q12h, 163 mg q12h, 226 mg q12h, 276 mg q12h, 339 mg q12h, 452 mg q12h, 또는 565mg q12h로 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물 II를 포함하는 약학 제형이고, 50 mg QD, 113 mg QD, 113 mg q12h, 163 mg q12h, 226 mg q12h, 276 mg q212h, 339 mg q12h, 452 mg q12h, 또는 565 mg q12h로 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 화합물 II를 포함하는 캡슐이고, 50 mg QD, 113 mg QD, 113 mg q12h, 163 mg q12h, 226 mg q12h, 276 mg q12h, 339 mg q12h, 452 mg q12h, 또는 565 mg q12h로 투여된다. 특정 구현에서, 메닌 억제제는 113 mg의 투여량으로 12시간마다(q12h) 투여된다. 특정 구현에서, 메닌 억제제는 163 mg의 투여량으로 12시간마다(q12h) 투여된다. 특정 구현에서, 메닌 억제제는 276 mg의 투여량으로 12시간마다(q12h) 투여된다.

[0057] 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 10mg 내지 약 20mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 20mg 내지 약 30mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 30mg 내지 약 40mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 40mg 내지 약 50mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 50mg 내지 약 60mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 60mg 내지 약 70mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 70mg 내지 약 80mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 80mg 내지 약 90mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 90mg 내지 약 100mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 100mg 내지 약 150mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 150mg 내지 약 200mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 200mg 내지 약 250mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 250mg 내지 약 300mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 300mg 내지 약 350mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 350mg 내지 약 400mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 400mg 내지 약 450mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 450mg 내지 약 500mg이다.

[0058] 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 20mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 50mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 100mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 200mg이다. 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 1일 투여량은 약 400mg이다.

[0059] 일부 구현에서, Bcl-2 억제제의 일 투여량은 첫 번째 주 동안 20 mg, 두 번째 주 동안 50 mg, 세 번째 주 동안 100 mg, 네 번째 주 동안 200 mg 및 다섯 번째 주 및 후속 주 동안 400 mg의 용량이다.

[0060] 일부 구현에서, 본원에 제공된 치료 조합물로 치료된 대상체에는 CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)가 추가로 투여된다. CYP3A4 억제제의 임의의 적합한 1일 투여량은 본원에 개시된 조성물, 투여 형태 및 방법과 함께 사용하기 위해 고려된다. 예를 들어, CYP3A4 억제제의 1일 투여량은 CYP3A4 억제제의 강도에 따라 달라진다. 약한 CYP3A4 억제제(예: 시메티딘)는 중등도 CYP3A4 억제제(예: 에리스로마이신, 자몽 주스, 베라파밀, 딜티아젠프)보다 더 높은 1일 투여량이 필요하며, 중등도 CYP3A4 억제제는 강력한 CYP3A4 억제제(예: 인디나비르, 넬프마비르, 리토나비르, 클라리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈)보다 더 높은 1일 투여량이 필요하다.

[0061] 메닌 억제제, Bcl-2 억제제 및 CYP3A 억제제(예: CYP3A4 억제제)는 동일한 조성물, 별도의 조성물로 동시에, 순차적으로, 시간적으로 근접하게, 동일한 빈도로 또는 다른 빈도로 투여될 수 있다.

[0062] 일부 구현에서, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하는 치료학적 조합물과 병용하여 투여되는 CYP3A4 억제제의 1일 투여량은 50mg/일 내지 최대 1000mg/일을 포함하는 것이다. 일부 구현에서, 각각의 투여량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 제공된다. 일부 구현에서, CYP3A4 투여량은 특정 CYP3A4 억제제에 따라 달라진다. 일부 구현에서, 각각의 CYP3A4 억제제의 일일 투여량은 다른 적응증에 대해 승인된 표지에 따라 투여된다. 일부 구현에서, 투여되는 CYP3A4 억제제의 양은 약 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360,

370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 670, 680, 690 또는 700 mg/일이다. 일부 구현에서, 1일 투여량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 나누어 제공된다.

- [0063] 일부 구현에서, 본원에 제공된 치료학적 조합물로 치료된 대상체에는 FLT3 억제제가 추가로 투여된다. FLT3 억제제의 임의의 적합한 1일 투여량은 본원에 개시된 조성물, 투여 형태 및 방법과 함께 사용하기 위해 고려된다.
- [0064] 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예: CYP3A4 억제제) 및 FLT3 억제제는 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 투여될 수 있다.
- [0065] 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예: CYP3A4 억제제) 및 FLT3 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 및 FLT3 억제제는 시간적으로 근접하게 투여된다.
- [0066] 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예: CYP3A4 억제제) 및 FLT3 억제제는 동일한 빈도로 또는 다른 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구현에서, 메닌 억제제의 1차 투여, Bcl-2 억제제의 1차 투여, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)의 1차 투여, 및 FLT3 억제제의 1차 투여는 시간적으로 근접하여 발생한다.
- [0067] 일부 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제 및 선택적으로 CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)를 포함하는 치료 조합물과 병용하여 투여되는 FLT3 억제제 또는 저메틸화제의 1일 투여량은 50 mg/일 내지 최대 1000mg/일을 포함하는 것이다. 일부 구현에서, 각각의 용량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 제공된다. 일부 구현에서, FLT3 억제제 투여량은 특정 FLT3 억제제에 따라 달라진다. 일부 구현에서, 저메틸화제 투여량은 특정 저메틸화제에 따라 달라진다. 일부 구현에서, 각각의 FLT3 억제제의 1일 투여량은 다른 적응증에 대해 승인된 표지에 따라 투여된다. 일부 구현에서, 투여되는 FLT3 억제제의 양은 약 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390 또는 400mg/일이다. 일부 구현에서, FLT3 억제제 및/또는 저메틸화제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 제공된다.
- [0068] 일부 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 및/또는 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제는 하루에 한 번 공동 투여된다(예를 들어, 단일 투여 형태 또는 별도 투여 형태로). 일부 구현에서, 메닌 억제제는 1일 2회 투여되고, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 및/또는 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제는 (예를 들어, 단일 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로) 하루 4회 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 1일 2회 투여되고, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 및/또는 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제는 (예를 들어, 단일 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로), 하루에 두 번 투여된다. 일부 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 및/또는 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제는 유지 요법이다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 유지 요법이다.
- [0069] 일부 구현에서, 본원에 개시된 조성물은 예방적, 치료적, 또는 유지 치료를 위해 투여된다. 일부 구현에서, 본원에 개시된 조성물은 치료 적용을 위해 투여된다. 일부 구현에서, 본원에 개시된 조성물은 예를 들어 차도가 있는 환자에 대한 유지 요법으로 투여된다.
- [0070] 환자의 병태가 호전되지 않는 경우, 화합물의 투여는 지속적으로 제공될 수 있으며; 대안적으로 투여되는 약물의 투여량을 일정 기간 동안 늘릴 수도 있다. 약물 증가 기간은 단지 예시적으로 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함하여 2일에서 1년 사이로 다양할 수 있다. 투여량 증가는 단지 예시적으로 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195% 또는 200%를 포함하여, 10%-200%일 수 있다.
- [0071] 환자의 병태가 호전되지 않은 경우, 증상에 따라 개선된 질병, 장애 또는 병태가 달성되는 수준까지 투여량이나 투여 빈도 또는 둘 다를 증가시킬 수 있다.
- [0072] 환자의 병태가 호전되는 경우, 투여되는 약물의 투여량을 일시적으로 줄이거나 일정 기간 동안 일시적으로 중단할 수 있다(즉, "약물 휴약"). 약물 휴약 기간은 단지 예시적으로 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함하여 2일에서 1년까지 다양할 수 있다. 약물 휴약 동안 투여량 감소는 단지 예시적으로 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를

포함하여 10% - 100%일 수 있다.

- [0073] 일단 환자의 병태가 호전되면 필요하다면 유지 투여량을 투여한다. 이어서, 증상에 따라 개선된 질병, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 투여량이나 투여 빈도 또는 둘 다를 줄일 수 있다. 그러나, 환자는 증상이 재발할 경우 장기적으로 간헐적인 치료가 필요할 수 있다.
- [0074] 그러한 양에 해당하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질병의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 아이덴티티(예: 체중)와 같은 요인에 따라 달라질 수 있지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어, 투여되는 특정 제제, 투여 경로 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하여 그 케이스를 둘러싼 특정 상황에 따라 당업계에 공지된 방식으로 일상적으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로 성인 인간 치료에 사용되는 투여량은 일반적으로 1일 0.02~5000mg, 또는 1일 약 1~1500mg 범위일 것이다. 원하는 투여량은 단일 용량으로 편리하게 제공되거나 동시에(또는 짧은 기간에 걸쳐) 투여되는 분할 용량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 하루에 2, 3, 4개 이상의 하위 투여량으로 제공될 수 있다.
- [0075] 개별 치료 방식에 관한 변수의 수가 많고 이러한 권장 값에서 상당한 차이가 나는 경우가 드물지 않기 때문에, 위의 범위는 단지 암시적(suggestive)일 뿐이다. 이러한 투여량은 이에 한정하는 것은 아니나, 사용되는 화합물의 활성, 치료할 질병 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요구사항, 치료할 질병 또는 병태의 중증도 및 의사의 판단을 포함하는 다양한 변수에 따라 변경될 수 있다.
- [0076] 본원에 기술된 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 이에 한정하는 것은 아니나, LD₅₀(집단의 50%에 대한 치사량) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 투여량)의 결정을 포함하는 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이며 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 연구에서 얻은 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 독성이 최소화된 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0077] **약학 조성물**
- [0078] 일 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, 선택적으로 FLT3 억제제, 선택적으로 저메틸화제 및 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현에서, 메닌 억제제 및 CYP3A4 억제제 및 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 또 다른 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제), 선택적으로 FLT3 억제제, 선택적으로 저메틸화제, 및 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 본원의 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 본원의 치료 유효량의 화합물(예를 들어, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제 및/또는 CYP3A4 억제제, 및/또는 FLT3 억제제, 및/또는 저메틸화제)을 포함한다.
- [0079] 유리 형태 또는 약학적으로 허용되는 염 형태의 본원에 기술된 치료 조합물의 개별 화합물을 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학 조성물은 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 통상적인 방식으로 제조될 수 있다.
- [0080] 본원에 기술된 약학 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제형은 적절한 양의 하나 이상의 화합물을 함유하는 단위 투여량으로 나누어진다. 단위 투여량은 개별 양의 제형을 함유하는 패키지 형태일 수 있다. 비제한적인 예로는 포장된 정제 또는 캡슐, 그리고 바이알 또는 앰플에 담긴 분말이 있다. 수성 현탁액 조성물은 단일 투여량의 재밀폐 불가능한 용기에 포장될 수 있다.
- [0081] 대안적으로, 다중 투여량의 재밀폐 가능한 용기를 사용할 수 있으며, 이 경우 조성물에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다. 단지 예로서, 비경구 주사용 제형은 앰플을 포함하지만 이에 국한되지 않는 단위 투여량 형태로 제공되거나, 보존제가 첨가된 다중 투여량 용기로 제공될 수 있다.
- [0082] 본원의 치료 조합물은 임의의 통상적인 경로, 특히 장내로, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태로, 또는 비경구적으로, 예를 들어 주사 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 국소적으로, 예를 들어 로션, 젤, 연고 또는 크림 형태로, 또는 비강 또는 좌약 형태로, 약학 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0083] 예를 들어, 경구 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼

습 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우 또한 c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우 d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 소듐 염 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미료와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 주사용 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액일 수 있고, 좌제는 지방 유제 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/거나 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 다른 치료적으로 가치 있는 물질도 포함할 수 있다.

[0084] 본원의 약학 조성물은 경구, 직장, 비경구, 수조내(intracisternally), 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적제와 같이), 구강 또는 경구 또는 비강 스프레이로 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 무독성, 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 모든 유형의 제형 보조제를 의미한다. 약학적으로 허용되는 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예에는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 또는 포타슘 소르베이트, 디소듐 히드로젠 포스페이트, 포타슘 히드로젠 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연염과 같은 염 또는 전해질의 부분 글리세라이드 혼합물, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌폴리옥시 프로필렌-블록 폴리머, 양모 지방, 락토오스, 글로코오스 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분, 감자 전분과 같은 전분; 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 이의 유도체; 분말 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제, 땅콩유, 면실유와 같은 오일; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸올레이트 및 에틸라우레이트와 같은 에스테르, 한천; 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드와 같은 완충제; 알긴산; 발열원이 없는 물, 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸알코올, 및 포스페이트 버퍼 용액, 및 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 무독성 호환 윤활제를 포함하며, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향수제, 보존제 및 항산화제가 제형화자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0086] 경구 투여용 액체 투여 형태에는 약학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 포함될 수 있다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 에틸알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 목화씨, 땅콩, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드포푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르와 같은 유화제, 및 이들의 혼합물과 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구용 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 향수제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0087] 주사용 제조물, 예를 들어 멸균 주사용 수성, 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비이클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 일반적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 순한 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 주사제 제조에는 올레산과 같은 지방산이 사용된다.

[0088] 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사 시 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 낮은 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 그러면 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 달라지며, 결과적으로 결정 크기와 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 흡수 지연은 약물을 오일 비이클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0089] 일부 구현에서, 메닌 억제제, Bcl-2 억제제 및/또는 CYP3A4 억제제를 포함하는 투여 형태가 본원에 추가로 개시된다. 일부 구현에서, 투여 형태는 조합된 투여 형태이다. 일부 구현에서, 투여 형태는 고체 경구 투여 형태이다. 일부 구현에서, 투여 형태는 정제, 알약 또는 캡슐이다. 일부 구현에서, 투여 형태는 제어 방출 투여 형태, 지연 방출 투여 형태, 연장 방출 투여 형태, 박동성(pulsatile) 방출 투여 형태, 다중미립자 투여 형태, 또는 혼합 즉시 방출 및 제어 방출 제형이다. 일부 구현에서, 투여 형태는 제어 방출 코팅을 포함한다. 일부 구현에서, 투여 형태는 메닌 억제제의 방출을 제어하는 제1 제어 방출 코팅 및 CYP3A4 억제제의 방출을 제어하는 제2

제어 방출 코팅을 포함한다.

[0090] 활성 화합물은 또한 상기 언급한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정(dragee), 캡슐, 알약(pill) 및 과립의 고휘 투여 형태는 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약학 제형 분야에 잘 알려진 기타 코팅과 같은 코팅 및 셸을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고휘 투여 형태에서 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 일반적인 관행과 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어 정제 윤활제 및 기타 정제 보조제(예: 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로오스)를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0091] **치료 방법**

[0092] 또 다른 측면에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 본원에 기술된 치료 조합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "대상체"에는 인간 및 인간이 아닌 동물뿐만 아니라 세포주, 세포 배양물, 조직 및 기관이 포함된다. 일부 구현에서, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 예를 들어 인간 또는 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지와 같은 적절한 비인간 포유동물일 수 있다. 대상체는 새나 가금(fowl)일 수도 있다. 일부 구현에서, 대상체는 인간이다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 질병을 앓고 있거나 질병이 발생할 위험이 증가된 대상체를 의미한다. 이를 필요로 하는 대상체는 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 이전에 진단되었거나 확인된 대상체일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 전체 집단에 비해 그러한 질병 또는 장애가 발생할 위험이 증가된 대상체(즉, 전체 집단에 비해 그러한 장애가 발생할 경향이 있는 대상체)일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 불응성 또는 저항성(resistant)을 가질 수 있다(즉, 치료에 반응하지 않거나 아직 반응하지 않은 본원에 개시된 질환 또는 장애). 대상체는 치료 시작 시 저항성을 가질 수도 있고, 치료 중에 저항성을 갖게 될 수도 있다. 일부 구현에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대해 알려진 모든 효과적인 치료법을 받았으나 실패하였다. 일부 구현에서, 이를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 사전 요법을 받았다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질병, 병태 또는 장애를 퇴치할 목적으로 환자의 관리 및 보살핌을 설명하고, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 투여하여 질병, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화하거나 질병, 병태 또는 장애를 제거하는 것을 포함한다. "치료"라는 용어는 시험관 내 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수도 있다. "치료하는" 또는 "치료"에 대한 언급은 병태의 확립된 증상의 완화를 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "대해 보호하는"은 그러한 질병, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 의미한다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질병 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내기 위한 약제의 양을 의미한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강 상태; 병태의 성격과 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라진다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상적 기술과 판단 범위 내에서 일상적인 실험을 통해 결정될 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질병 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내기 위한 약제의 양을 의미한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강 상태; 병태의 성격과 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라진다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상적 기술과 판단 범위 내에서 일상적인 실험을 통해 결정될 수 있다.

[0099] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 예를 들어 신생물 세포의 세포 배양 분석에서 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정하기 위해 동물 모델을 사용할 수도 있다. 그런 다음 이러한 정보를 사용하여 인간에게 투여하는 데 유용한 투여량과 경로를 결정할 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약학 절차, 예를 들어 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 유효한 투여량) 및 LD50(집단의 50%에 대한 치사 투여량)

에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이며, LD50/ED50 비율로 표시할 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용된 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

- [0100] 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하기 위해 투여량 및 투여를 조정한다. 고려할 수 있는 요인에는 질병 상태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강 상태, 대상체의 나이, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합, 반응 민감성 및 치료에 대한 내성(tolerance)/반응이 포함된다. 지속성 약학 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3~4일마다, 매주 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0101] 이를 필요로 하는 대상체에서 HOX 유전자 시그니처를 갖는 암을 치료하는 방법은 대상체에게 치료 유효량의 메닌 억제제와 치료 유효량의 Bcl-2 억제제의 상승적 조합물, 및 선택적으로 치료 유효량의 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, HOX 유전자 시그니처는 암의 시작, 발생, 진행 또는 이들의 조합에 영향을 미치는 변경된 HOX 유전자 발현에 의해 발현이 변경 - 유도되는 유전자 세트이다. HOX 유전자 시그니처는 해당 분야에 잘 알려져 있다. 일부 구현에서, 조합물은 메닌 억제제, Bcl-2 억제제, CYP3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 및 선택적으로 치료 유효량의 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제를 포함한다. 메닌 억제제와 Bcl-2 억제제 및 선택적으로 CYP3A4 억제제의 조합물은 선택적으로 치료 유효량의 저메틸화제, 치료 유효량의 FLT3 억제제, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 2개, 3개, 4개 또는 5개의 제제 조합물은 동시에 또는 순차적으로, 동일하거나 다른 투여 방식, 예를 들어 경구, 비경구 등에 의해 투여될 수 있다.
- [0102] Homeobox(HOX) 전사 인자는 보존된 전사 인자 계열이다. HOX 유전자의 돌연변이 또는 활성화는 암 발생 위험을 증가시킬 뿐만 아니라 암 발생 및/또는 진행에 영향을 미칠 수 있다. HOX 유전자 변형은 혈관신생, 자가포식, 분화, 아폽토시스, 증식, 침입, 전이 및 대사에 역할을 한다. HOX 유전자 시그니처가 있는 암에는 유방암, 다발성 골수종, 난소암, 신장암, 결장암, 대장암, 전립선암, 위암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁경부암, 연골육종, 골육종, 신경모세포종 및 백혈병과 같은 혈액학적 악성종양이 포함된다.
- [0103] 혈액학적 악성종양이라는 용어에는 림프종(예: 비호지킨 림프종), 백혈병(예: AML) 및 다발성 골수종이 포함된다. 백혈병에는 AML, 골수성 이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 질환, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)이 포함된다. 본원에 기술된 조합물 및 조성물은 혈액학적 악성종양을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0104] 본원에 기술된 조합물에 의해 치료될 수 있는 예시적인 백혈병 및 림프종에는 MLL 재배열 또는 MLL 유전자의 재배열과 연관된 백혈병, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 무통성 백혈병, 림프모구(lymphoblastic) 백혈병, 림프구성 백혈병, 골수성 백혈병, 골수형성(myelogenous) 백혈병, 소아 백혈병, ALL(급성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프성 백혈병이라고도 함), AML(급성 골수형성 백혈병 또는 급성 골수모구(myeloblastic) 백혈병이라고도 함), 급성 과립구 백혈병, 급성 비립구성 백혈병, CLL(만성 림프구성 백혈병이라고도 함), CML(만성 골수성 백혈병이라고도 함), 치료 관련 백혈병, MDS, 골수 증식성 질환(MPD)(예: 원발성 골수 섬유증(PMF)), 골수 증식성 신생물(MPN), 형질 세포 신생물, 다발성 골수종, 골수 이형성증, 피부 T세포 림프종, 뉴클레포스민(NPM1) AML, 림프성 신생물, AIDS 관련 림프종, 흉선종, 흉선암종, 균상 식육종, 알리베르-바쟁 증후군, 육아종 식육종, 세자리 증후군, 털상세포 백혈병, T세포 전립구성 백혈병(T-PLL), 대형 과립성 림프구성 백혈병, 수막 백혈병, 백혈병성 연수막염, 백혈병성 수막염, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(악성 림프종), 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 다중 유전자 융합, 재배열 또는 돌연변이에 의해 유발되는 악성 종양이 포함된다(Issam, G.C. et al. Therapeutic implications of menin inhibitors in acute leukemias, Leukemia 2021, 35, pp. 2482-2495). 일부 구현에서, AML은 엽스트랙 뉴클레포스민(NPM1) 돌연변이 AML(즉, NPM1^{mut} 급성 골수성 백혈병)이다.
- [0105] 특정 구현에서, 본원에 기술된 조합물은 MLL 재배열과 관련된 백혈병, MLL 재배열과 관련된 급성 림프구성 백혈병, MLL 재배열과 관련된 급성 림프모구(lymphoblastic) 백혈병, MLL 재배열과 관련된 급성 림프성(lymphoid) 백혈병, MLL 재배열과 관련된 급성 골수성 백혈병, MLL 재배열과 관련된 급성 골수형성(myelogenous) 백혈병, 또는 MLL 재배열과 관련된 급성 골수모구(myeloblastic) 백혈병을 치료하는 데 사용된다. 본원에서 사용된 "MLL 재배열"은 MLL 유전자의 재배열을 의미한다.
- [0106] 급성 백혈병은 일반적으로 조혈 줄기/전구 세포의 후천적 돌연변이로 인해 발생한다. 염색체 이상은 종종 백혈병에서 별개의 돌연변이 특징이다. 이러한 염색체 이상 중 다수는 종양 형성 및 종양 발달의 원동력이 되는 융합 유전자의 형성을 초래하는 특정 전위로 인해 발생한다. 구체적인 예는 MLL1 유전자와 관련이 있다. MLL1 유

전자좌(11q23)에서의 전위는 MLL-r 급성 백혈병을 특징으로 하는 발암성 유전자 융합의 형성으로 이어질 수 있다. MLL1 단백질은 발달의 핵심 조절자이며 초과리 트리토락스(*Drosophila trithorax*)의 포유류 상동체이다. 이는 HOX 유전자 발현의 중요한 후생적 조절인자이다. MLL1 유전자좌에서의 전좌는 MLL1의 N 말단을 다른 전좌 파트너로부터 유래된 가변 C 말단 도메인에 융합시키는 키메라 단백질을 생성한다. 현재 90개가 넘는 서로 다른 융합 파트너가 알려져 있다. 이러한 융합의 발현은 HOX 및 기타 발달 유전자의 과발현을 특징으로 하는 비정상적인 전사 프로그램을 가능하게 한다. 이 전사 프로그램은 분화를 억제하고 증식을 강화하여 MLL-r 급성 백혈병을 유발한다. MLL1 유전자좌(11q23)와 관련된 전좌는 형광 인 시추 혼성화(FISH)를 사용하여 일상적으로 진단된다. 오리진의 전구 세포에 따라 MLL-r은 표현형적으로 ALL, AML 또는 혼합 표현형 급성 백혈병(MPAL)으로 나타날 수 있다. 이러한 전좌는 드물며 MLL-r은 미국(미국), 유럽 및 일본에서 1년에 최대 4000건의 콤바인드 연간 발생률을 갖는다. 모든 백혈병의 약 10%는 MLL1 전좌를 가지고 있다.

- [0107] 본 조합물은 *MLL/KMT2A* 유전자 재배열이 있는 백혈병 환자의 치료에 추가로 유용하다.
- [0108] MLL-r 환자의 재발 위험은 기존 화학요법 및 줄기세포 이식 후에 높으며 전체 5년 생존율은 약 35%에 불과하다. 현재 MLL-r 백혈병을 구체적으로 표적으로 하는 치료법은 없다. CYP3A4 억제제와 조합된 메닌 억제제(예를 들어, 화합물 I 또는 화합물 II)는 MLL-r 급성 백혈병에 대한 신규한 표적 치료를 제공할 수 있다.
- [0109] MLL1 융합 단백질과 메닌의 상호작용은 MLL-r 급성 백혈병의 주요 동인(driver)이다. MLL1과 MLL-r 융합체는 모두 염색질 관련 단백질 메닌의 잘 특성화된 고친화성 부위에 결합한다. MLL1 융합체와 메닌의 결합은 MLL1의 N-말단에서 발견되는 아미노산 잔기 9-13(FPARP)에 의해 매개된다. 메닌에 결합하면 이러한 융합이 염색질에 국한되어 *HOXA* 유전자좌 및 *MEIS1* 유전자의 상향 조절을 포함하는 백혈병 전사 프로그램이 가능해진다. 이러한 전사 프로그램을 유지하려면 융합 단백질과 메닌 사이의 상호작용이 필요하다.
- [0110] 메닌 억제제인 화합물(I) 및 화합물(II)는 메닌상의 MLL1 결합 포켓에 높은 친화도로 결합하고, MLL-r 융합을 보유하는 다양한 세포에 걸쳐 활성을 나타낸다. 메닌 억제제 화합물(I) 및 화합물(II)는 백혈병 유발 활성에 필요한 메닌과 MLL1 융합 단백질 간의 상호작용을 방해하여, 중요한 종양유전자의 발현을 손상시켜, 성장 정지 및 세포 증식 억제를 유발한다. 메닌 MLL 상호작용의 소분자 억제제가 보고되었다. 이들 억제제는 MLL-r 세포주에 대한 항증식 활성을 입증했으며, MLL-r 백혈병의 마우스 모델에서 단일 제제 생존 이점을 보여주었다.
- [0111] 유사하게, 메닌 억제제(예를 들어, 화합물(I) 또는 화합물(II)) II를 CYP3A4 억제제와 조합하면, 효능이 증가하고, 다중 백혈병 이중이식 모델에서 강력한 활성이 입증되었으며, 비임상 모델에서 경구 투여 후 상당한 생존 이점을 제공했다. 전반적으로, 이들 데이터는 메닌-MLL 상호작용의 약리학적 억제가 MLL-r 급성 백혈병 치료를 위한 잠재적인 표적 전략을 나타낸다는 것을 나타낸다.
- [0112] 일 측면에서, 백혈병은 돌연변이된 뉴클레오포스민 1(NPM1)이다.
- [0113] 일부 구현에서, 본 발명의 조합물은 NPM1-돌연변이 백혈병, 예를 들어 AML의 치료에 관한 것이다. 주로 핵소체에 국한된 다기능 단백질을 코딩하는 NPM1 유전자는 성인 AML에서 가장 흔하게 돌연변이가 발생하는 유전자이다 (케이스들 중 약 30%). 상기 돌연변이(NPM1c)는 비정상적인 세포질 위치를 초래한다. 흥미롭게도, NPM1c AML에서 MLL1과 메닌의 상호작용은 MLL1-r과 메닌의 상호작용과 마찬가지로 공통 HOX 유전자 시그니처 및 의존성을 공유한다. 실제로, 메닌의 억제는 NPM1c와 MLL-r AML 모두에서 항백혈병 활성을 입증했다. AML의 NPM1 돌연변이는 FLT3와 같은 다른 돌연변이를 보유한 환자에게서 자주 발생한다. NPM1c는 FLT3-ITD 및 티로신 키나아제 도메인(TKD) 돌연변이와 협력하여 AML 발달을 촉진한다. 메닌과 FLT3의 공동 억제는 MLL-r/FLT3- 및 NPM1c/FLT3-돌연변이 AML에서 향상된 항백혈병 활성을 입증했다.
- [0114] 일부 구현에서, 본 발명은 메닌 억제제 및 CYP3A4 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 NPM1 AML의 치료에 관한 것이다. 일부 추가 구현에서, 본 발명은 메닌 억제제를 포함하는 약학 조성물 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 NPM1 AML의 치료에 관한 것이다. 일부 추가 구현에서, 본 발명은 메닌 억제제(예를 들어, 화합물 (I) 또는 화합물 (II))를 포함하는 약학 조성물 및 아졸 항진균제 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학 조성물물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 NPM1 AML의 치료에 관한 것이다.
- [0115] 추가 측면에서, MLL-r이 있거나 없거나, NPM1 돌연변이가 있거나 없는 암은 또한 FLT3 돌연변이를 가질 수 있다. 예를 들어, FLT3의 돌연변이는 새로 진단된 AML 환자의 약 1/3에서 진단된다. FLT3 내부 탠덤 중복은 재발 증가 및 전반적인 생존을 저하와 관련이 있다.
- [0116] AML의 중요한 생존 인자인 Bcl-2를 표적으로 삼는 것이 AML 환자에게 유망한 치료 옵션으로 떠올랐다. 그러나,

Bcl-2 억제제인 베네토클락스(venetoclax)와 저메틸화제를 병용하면 CR/CRi가 크게 증가함에도 불구하고, 대부분의 환자는 저항성이 생기고 궁극적으로 재발한다. Bcl-2는 범항아포토시스 단백질이고 이의 억제가 아포토시스 역치를 낮추기 때문에, 베네토클락스는 조합 요법의 주류가 되었다.

- [0117] 일부 구현에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전에 Bcl-2 억제제로 치료받은 적이 있다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전에 Bcl-2 억제제로 치료를 받았으며, Bcl-2 억제제에 대한 저항성이 발생한 대상체이다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전에 암에 대해 Bcl-2 억제제로 치료를 받았고, 이전 Bcl-2 억제제 치료에서 암이 진행된 대상체이다.
- [0118] 일부 구현에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전에 베네토클락스로 치료받은 적이 있다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전에 베네토클락스로 치료받았으며 베네토클락스에 대한 저항성이 발생한 대상체이다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전에 암 때문에 베네토클락스로 치료를 받았고 암은 이전 베네토클락스 치료로 진행된 대상체이다.
- [0119] 본원에 기술된 치료 방법의 효능은 당업계에 공지되어 있거나 본원에 기술된 임의의 적합한 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 치료 방법의 효능은 유세포측정법을 사용하여 대상체의 혈액, 비장 또는 골수 내 백혈병 세포(예를 들어, 인간 CD45⁺ 세포)의 수를 측정함으로써 평가된다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 치료 방법의 효능은 대상체의 비장의 크기를 측정함으로써 평가된다. 베네토클락스/저메틸화제로 치료받은 많은 환자들은 궁극적으로 베네토클락스 기반 치료법에 대한 저항성이 진행되거나 발생한다. 그러나, 본 발명자들은 베네토클락스에 대해 획득된 저항성을 갖는 MV4-11 세포(MLL-r 및 FLT3-ITD 보유)가 화학물 I과 같은 메닌 억제제에 민감하다는 것을 발견했다.
- [0120] 일부 구현에서, 본 개시내용의 조합물은 강력한 항백혈병 활성 및 현저히 연장된 생존을 나타냈지만, 베네토클락스 단독으로는 최소한의 효과를 나타내었다. 일부 구현에서, 메닌 억제제는 CD34⁺CD38⁺ 세포를 우선적으로 표적화하였다. 일부 구현에서, 베네토클락스는 CD34⁺CD38⁻ 세포를 표적으로 삼았다. 일부 구현에서, 메닌과 Bcl-2의 조합된 억제제는 벌크 세포 및 CD34⁺CD38⁺/CD34⁺CD38⁻ 줄기/전구 세포를 효과적으로 제거하였다. 일부 구현에서, 조합물의 투여는 CD11b⁺ 골수 세포 집단을 증가시켰다. 일부 구현에서, 메닌 억제제와 베네토클락스의 조합 투여는 CD11b⁺ 골수 세포 집단을 상승적으로 증가시켰다. 일 측면에서, 치료 유효량의 메닌 억제제와 치료 유효량의 Bcl-2 억제제의 조합물은 골수에서 백혈병 CD34⁺CD38⁺/CD34⁺CD38⁻ 줄기/전구 세포를 상승적으로 감소시킨다.
- [0121] 일부 구현에서, 본원에 기재된 치료 방법의 효능은 대상체에서(예를 들어, 대상체의 CD34⁺CD38⁺ 세포에서) 프로-아포토시스 단백질(예를 들어, Bim)의 발현을 측정함으로써 결정된다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 치료 방법의 효능은 대상체에서(예를 들어, 대상체의 CD34⁺CD38⁺ 세포에서) 항아포토시스 단백질(예를 들어, Bcl-2 및/또는 Bcl-xL)의 발현을 측정함으로써 결정된다. 일부 구현에서, 본원에 기술된 치료 방법의 효능은 대상체에서(예를 들어, 대상체의 인간 CD45 세포에서) Bcl-2 억제제(예를 들어, Bcl-2A1) 치료에 대한 저항성과 연관된 단백질의 발현을 측정함으로써 결정된다. 단백질의 발현은 예를 들어 유세포측정법, 면역조직화학 또는 웨스턴 블롯팅을 포함하여 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 임의의 적합한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 단백질 발현을 분석할 수 있는 적합한 샘플에는 이에 한정하는 것은 아니나 혈액, 골수 및 비장이 포함된다.
- [0122] 일부 구현에서, 본원에 기술된 치료 방법의 효능은 치료 후 적절한 시점(예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년, 4년, 5년, 10년 또는 15년)에 대상체의 전체 생존 및/또는 무진행 생존을 측정함으로써 평가된다.
- [0123] 암을 치료하면 종양의 크기가 줄어들 수 있다. 종양 크기의 감소는 "종양 퇴행"으로도 지칭될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 종양 크기는 치료 전 크기에 비해 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75% 이상 감소한다. 종양의 크기는 어느 재현 가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 종양의 크기는 종양의 직경으로 측정할 수 있다.
- [0124] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 종양 부피가 감소될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 종양 부피는 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75% 이상 감소한다. 종양 부피는 재현 가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다.
- [0125] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 종양 수가 감소할 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 종양 수는 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75% 이상 감소한다. 종양의 수는 어느 재현 가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다.

다. 종양의 수는 육안으로 보이거나 특정 배율로 볼 수 있는 종양의 수를 세어 측정할 수 있다. 바람직하게는, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x 또는 50x이다.

- [0126] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 원발성 종양 부위에서 멀리 떨어진 다른 조직 또는 기관의 전이성 병변 수가 감소할 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 전이성 병변의 수가 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75% 감소한다. 전이성 병변의 수는 어느 재현 가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 전이성 병변의 수는 육안으로 보이거나 특정 배율로 볼 수 있는 전이성 병변을 세어 측정할 수 있다. 바람직하게는, 특정 배율은 2x, 3x, 4x, 5x, 10x 또는 50x이다.
- [0127] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 담체(carrier) 단독을 받는 집단과 비교하여 치료 대상체 집단의 평균 생존 시간이 증가될 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과 증가하고; 더욱 바람직하게는 60일 초과; 더 바람직하게는 90일 초과; 그리고 가장 바람직하게는 120일 초과 증가한다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 어느 재현 가능한 수단으로 측정할 수 있다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 예를 들어, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 또한, 예를 들어 활성 화합물을 사용한 제1차 치료 라운드 완료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0128] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 치료받지 않은 대상체 집단과 비교하여 치료된 대상체 집단의 평균 생존 시간이 증가될 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과 증가하고; 더욱 바람직하게는 60일 초과; 더 바람직하게는 90일 초과; 그리고 가장 바람직하게는 120일 초과 증가한다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 어느 재현 가능한 수단으로 측정할 수 있다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 예를 들어, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 또한, 예를 들어 활성 화합물을 사용한 제1차 치료 라운드 완료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0129] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 본 발명의 화합물이 아닌 약물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 대사산물, 유사체 또는 유도체를 사용한 단일요법을 받는 집단과 비교하여 치료 대상 집단의 평균 생존 시간이 증가될 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과 증가하고; 더욱 바람직하게는 60일 초과; 더 바람직하게는 90일 초과; 그리고 가장 바람직하게는 120일 초과 증가한다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 어느 재현 가능한 수단으로 측정할 수 있다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 예를 들어, 활성 화합물을 사용한 치료 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간 증가는 또한, 예를 들어 활성 화합물을 사용한 제1차 치료 라운드 완료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0130] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 담체 단독을 받는 집단과 비교하여 치료 대상체 집단의 사망률이 감소될 수 있다. 암을 치료하면 치료받지 않은 집단에 비해 치료받은 대상 집단의 사망률이 감소할 수 있다. 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 본 발명의 화합물이 아닌 약물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 대사산물, 유사체 또는 이의 유도체를 이용한 단일요법을 받는 집단과 비교하여 치료 대상 집단의 사망률이 감소될 수 있다. 바람직하게는 사망률은 2% 초과; 더 바람직하게는 5% 초과; 더 바람직하게는 10% 초과; 그리고 가장 바람직하게는 25% 초과 감소한다. 치료 대상 집단의 사망률 감소는 어느 재현 가능한 수단으로 측정할 수 있다. 집단의 사망률 감소는 예를 들어, 활성 화합물로 치료를 시작한 후 단위 시간당 질병 관련 사망의 평균 수를 집단에 대해 계산함으로써 측정할 수 있다. 집단의 사망률 감소는 예를 들어 활성 화합물을 사용한 제1차 치료 라운드 완료 후 단위 시간당 질병 관련 사망의 평균 수를 집단에 대해 계산함으로써 측정할 수도 있다.
- [0131] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 종양 성장 속도가 감소될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 종양 성장 속도는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75% 감소한다. 종양 성장률은 어느 재현 가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 종양 성장 속도는 단위 시간당 종양 직경의 변화에 따라 측정할 수 있다.
- [0132] 본원에 기술된 방법에 따라 암을 치료하면 종양 재성장이 감소될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 종양 재성장은 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75% 미만이다. 종양 재성장은 어느 재현 가능한 측정 수단으로 측정할 수 있다. 종양 재성장은 예를 들어 치료 후 이전 종양 수축 후 종양 직경의 증가를 측정함으로써 측정된다. 종양 재성장의 감소는 치료가 중단된 후 종양이 재발하지 않는 것으로 나타난다.
- [0133] 본원에 기술된 방법에 따라 암 또는 세포 증식성 장애를 치료하면 세포 사멸이 발생할 수 있으며, 바람직하게는

세포 사멸은 집단 내 세포 수의 적어도 10% 감소를 초래한다. 보다 바람직하게는, 세포 사멸은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 75%의 감소를 의미한다. 집단의 세포 수는 어느 제한 가능한 수단으로 측정할 수 있다. 집단 내 세포 수는 형광 활성화 세포 분류(FACS), 면역형광 현미경 및 광학 현미경으로 측정할 수 있다. 세포 사멸을 측정하는 방법은 Li et al., Proc Natl Acad Sci USA. 100(5): 2674-8, 2003에 제시된 바와 같다. 일 측면에서, 세포 사멸은 아폽토시스에 의해 발생한다.

[0134] 본원에 제공된 치료 조합물은 질병 또는 암 치료에 시너지 효과를 가져올 수 있다. "상승작용 효과"는 치료 조합의 제제(예를 들어, 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제)의 조합의 효능이 단독으로 제공된 임의의 제제의 효과의 합보다 더 큰 것으로 정의된다. 시너지 효과는 단일 제제로서 임의의 제제를 투여함으로써 달성될 수 없는 효과일 수도 있다. 시너지 효과는 이에 한정하는 것은 아니나 종양 크기 감소, 종양 성장 억제, 또는 대상체의 생존율 증가를 통한 암 치료 효과를 포함할 수 있다. 시너지 효과에는 또한 암세포 생존력 감소, 암세포 사멸 유도, 및 암세포 성장 억제 또는 지연이 포함될 수 있다.

[0135] 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 치료 조합물을 사용한 치료는 상승적 항증식 반응, 상승적 백혈병 세포의 아폽토시스 유도, 상승적 백혈병 세포 분화 유도 및 상승적 생존 연장을 초래한다.

[0136] **병용 요법**

[0137] 본원에 제공된 바와 같이, "병용 요법"은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비약물 요법(예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합하여 본원에 기술된 치료 조합물의 투여를 포함한다. 병용 요법이 비약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 비약물 치료는 치료 조합물과 비약물 치료의 조합의 공동 작용으로 인한 유의한 효과가 달성되는 한 임의의 적절한 시기에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 비약물 치료가 치료 조합물의 투여로부터 일시적으로, 아마도 며칠 또는 심지어 몇 주까지 제거될 때 유의한 효과가 여전히 달성된다.

[0138] 또 다른 측면에서, 본 발명의 치료 조합물은 방사선 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 방사선 요법은 또한 다중 제제 요법의 일부로서 본 발명의 조성물 및 본원에 기술된 또 다른 화학요법제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0139] 특정 예에서, 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4 억제제, 저메틸화제, FLT3 억제제, 또는 이의 조합)를 포함하는 치료 조합물을 추가 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다.

[0140] 치료되는 병태에 대한 특별한 유용성에 따라 추가적인 치료제가 선택될 수 있다. 일반적으로, 추가 치료제는 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4 억제제, 저메틸화제, FLT3 억제제, 또는 둘다)를 포함하는 치료 조합물로서 동시에 또는 동일한 경로를 통해, 동일한 약학 조성물에 투여될 필요는 없다. 일부 구현에서, 추가 치료제의 초기 투여는 확립된 프로토콜에 따라 이루어진 후, 관찰된 효과에 기초하여, 투여량, 투여 방식 및 투여 시간이 추가로 변경된다.

[0141] 일부 구현에서, 추가 치료제는 질병의 성격, 환자의 병태 및 사용되는 화합물의 실제 선택에 따라, 동시에(예를 들어, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여된다. 특정 구현에서, 치료 프로토콜 동안 각 치료제의 투여 순서, 및 투여 반복 횟수의 결정은 치료되는 질병 및 환자의 병태의 평가에 기초한다.

[0142] 추가 치료제의 투여량은 추가 치료제, 치료되는 질병 또는 병태 등에 따라 달라진다.

[0143] 일부 구현에서, 추가 치료제는 화학요법제, 스테로이드, 면역요법제, 표적 요법, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현에서, 추가 치료제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKCP 억제제, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현에서, 추가 치료제는 항체, B 세포 수용체 신호 전달 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 프로테오솜 억제제, 히스톤 데아세틸라아제 억제제, 단백질 키나아제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라아제 억제제, Jak $_{1/2}$ 억제제, 프로테아제 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, 또는 이들의 조합이다.

[0144] 일부 구현에서, 추가 치료제는 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시플리무스, 에베롤리무스, 플루다라빈, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 리톡시맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조미드, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 또는 이들의 조합이다.

[0145] 일부 구현에서, 추가 치료제는 시클로포스파미드, 히드록시다우노루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손, 및 선택적으로 리톡시맙이다. 일부 구현에서, 추가 치료제는 벤다무스틴 및 리톡시맙이다. 일부 구현에서, 추가 치료제

는 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리톡시맙이다.

[0146] 일부 구현에서, 추가 치료제는 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손, 및 선택적으로 리톡시맙이다. 일부 구현에서, 추가 치료제는 에토포시드, 독소루비신, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 프레드니솔론, 및 선택적으로 리톡시맙이다.

[0147] 일부 구현에서, 추가 치료제는 텍사메타손 및 레날리도마이드이다.

[0148] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 예를 들어, 벤다무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 프레드니무스틴, 트로포스파미드와 같은 질소 머스타드; 예를 들어 부솔판, 만노솔판, 트레오솔판과 같은 알킬 설포네이트; 예를 들어 카르보쿠온, 티오테파, 트리아지코판과 같은 에틸렌 이민; 예를 들어 카르무스틴, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신과 같은 니트로소우레아; 예를 들어, 에토글루시드(etoglud)와 같은 에폭시드; 예를 들어 다카르바진, 미토브로니톨, 피포브로만, 테모졸로미드와 같은 또 다른 알킬화제; 예를 들어 메토티렉세이트, 퍼메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 랄티트렉세드와 같은 엽산 유사체; 예를 들어 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 메르캅토피린, 벨라라빈, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 예를 들어 아자티딘, 카페시타빈, 카르모푸르, 시타라빈, 데시타빈, 플루오로우라실, 쟈시타빈, 테가푸르와 같은 피리미딘 유사체; 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드; 예를 들어 에토포사이드, 테니포사이드와 같은 포도필로톡신 유도체; 예를 들어 데메콜신과 같은 콜히친 유도체; 예를 들어 도세탁셀, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루백스와 같은 타산; 예를 들어 트라벡테딘(trabectedin)과 같은 또 다른 식물 알칼로이드 또는 천연물; 예를 들어 닥티노마이신과 같은 악티노마이신; 예를 들어 아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신, 발루비신, 조루빈신과 같은 안트라사이클린; 예를 들어 블레오마이신, 익사비펠론, 미토마이신, 플리카마이신과 같은 다른 세포독성 항생제; 예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴과 같은 백금 화합물; 예를 들어 프로카르바진과 같은 메틸히드라진; 예를 들어 아미노레볼린산, 에파프록시랄, 메틸 아미노레볼리네이트, 포르피머 소듐, 테모포르프민과 같은 증감제; 예를 들어 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시플리무스와 같은 단백질 키나아제 억제제; 예를 들어 알리트레티노인, 알트레타민, 암자크린, 아나그렐리드, 아르세닉 트리옥사이드, 아스파라기나아제, 백사로텐, 보르테조미, 셀레코시브, 데닐류킨 디프티톡스, 에스트라무스틴, 히드록시카르바미드, 이리노테칸, 로니다민, 마소프로콜, 밀테포세인, 미토구아존, 미토탄, 오블리메르센, 페가스파르가아아제, 펜토스타틴, 로미렙신, 시티마진 세라데노백, 티아조푸린, 토포테칸, 트레티노인, 보리노스타트와 같은 또 다른 항종양제(Antineoplastic Agent); 예를 들어 디에틸stil벤올, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤, 폴리에스트라디올 포스페이트와 같은 에스트로겐; 예를 들어 게스토노론, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤과 같은 프로게스토겐; 예를 들어 부세렐린, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토텐린과 같은 성선 자극 호르몬 방출 호르몬 유사체; 예를 들어 폴베스트란트, 타목시펜, 토레미펜과 같은 항에스트로겐; 비갈루타미드, 플루타미드, 닐루타미드와 같은 항안드로겐, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸, 보로졸과 같은 효소 억제제; 예를 들어 아바렐릭스(abarelix), 데가렐릭스(degarelix)와 같은 다른 호르몬 안타고니스트; 예를 들어 히스타민 디히드로클로라이드, 미파무르티드, 피도티모드, 플레릭사포르, 로קי니맥스, 티모펜틴과 같은 면역자극제; 예를 들어 에베롤리무스, 구스페리무스, 레플루노미드, 마이코페놀산, 시롤리무스와 같은 면역억제제; 예를 들어 시클로스포린, 타크로리무스와 같은 칼시뉴린 억제제; 예를 들어 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토티렉세이트, 탈리도마이드와 같은 다른 면역억제제; 및 예를 들어 이오벤구안(iobenguane)과 같은 방사성 의약품이 포함된다.

[0149] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나 인터페론, 인터루킨, 종양 괴사 인자 및 성장 인자가 포함된다.

[0150] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 안세스탐(ancestim), 펠그라스탐, 레노그라스탐, 몰그라모스탐, 페그필그라스탐, 사르그라모스탐과 같은 면역자극제; 인터페론 알파 내추럴, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 인터페론 베타 내추럴, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b와 같은 인터페론; 예를 들어 알데스류킨, 오프렐베킨과 같은 인터류킨; 예를 들어 BCG 백신, 글라티라머 아세테이트, 히스타민 디히드로클로라이드, 면역시아닌, 렌티난, 흑색종 백신, 미파무르타이드, 페가데마제, 피도티모드, 플레릭사포, 폴리

I:C, 폴리 ICLC, 로퀴니멕스, 타소네르민, 티모펜틴과 같은 또 다른 면역자극제; 예를 들어 아바타셉트, 아베티무스, 알레파셉트, 항립프구 면역글로불린(말), 항흉선세포 면역글로불린(토끼), 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에베롤리무스, 구스페리무스, 레플루노미드, 무로맙-CD3, 마이코페놀산, 나탈리주맙, 시플리무스와 같은 면역억제제; 예를 들어 아달리주맙, 아펠리모맙, 세르톨리주맙 페골, 에타네르셉트, 골리주맙, 인플릭시맙과 같은 TNF 알파 억제제; 예를 들어 아나킨라, 바실릭시맙, 카나키누맙, 다클리주맙, 메폴리주맙, 킬로나셉트, 토실리주맙, 우스테키누맙과 같은 인터루킨 억제제; 예를 들어 시클로스포린, 타크로리무스와 같은 칼시뉴린 억제제; 예를 들어 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토티렉세이트, 탈리도마이드와 같은 다른 면역억제제가 포함된다.

[0151] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 아달리주맙, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 세르톨리주맙 페골, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 켈투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 인플릭시맙, 무로모나브-CD3, 나탈리주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙 또는 이의 조합이 포함된다.

[0152] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 예를 들어 알렘투주맙, 베바시주맙, 카투막소맙(catu_{max}omab), 세톡시맙, 에드레콜로맙, 켈투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리톡시맙, 트라스투주맙과 같은 단일클론 항체, 예를 들어 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 무로맙-CD3, 나탈리주맙과 같은 면역억제제; 예를 들어 아달리주맙, 아펠리모맙, 세르톨리주맙 페골, 골리주맙, 인플릭시맙, 인터루킨 억제제, 바실릭시맙, 카나키누맙, 다클리주맙, 메폴리주맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 방사성의약품, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙과 같은 TNF 알파 억제제; 예를 들어 아바고보맙, 아데카투무맙, 알렘투주맙, 항-CD30 단일클론 항체 Xmab2513, 항-MET 단일클론 항체 MetMab, 아폴리주맙, 아포맙, 아르시투모맙, 바실릭시맙, 이중특이적 항체 2B1, 블리나투모맙, 브렌톡시맙 베도틴, 카프로맙 펜데타이드, 식수투무맙, 클라우딕시맙, 코나투무맙, 다세투주맙, 데노수맙, 에쿨리주맙, 에프라투주맙, 에프라투주맙, 에르투막소맙(ertu_{max}omab), 에타라시주맙, 피기투무맙, 프레솔리무맙, 갈릭시맙, 가니투무맙, 켈투주맙 오조가미신, 글렘바투무맙, 이브리투모맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리주맙, 렉사투무맙, 린투주맙, 린투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 단일클론 항체 CC49, 네시투무맙, 니모투주맙, 오파투무맙, 오레고보맙, 페르투주맙, 라마쿠리맙, 라니비주맙, 시플리주맙, 소네프시주맙, 타네주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레멜리주맙, 투코투주맙 셀몰류킨, 벨투주맙, 비실리주맙, 블로시시맙, 잘루투무맙과 같은 또 다른 단일클론 항체가 포함된다.

[0153] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 세포 신호 전달 네트워크(예: 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K) 신호 전달 경로, B 세포 수용체 및 IgE 수용체로부터의 신호 전달)와 같은 종양 미세 환경에 영향을 미치는 제제가 포함된다. 일부 구현에서, 제2 제제는 PI3K 신호 전달 억제제 또는 syk 키나아제 억제제이다. 일부 구현에서, syk 억제제는 R788이다. 또 다른 구현에서, 제2 제제는 단지 예로서 엔자스타우린과 같은 PKCy 억제제이다.

[0154] 종양 미세 환경에 영향을 미치는 제제의 예에는 PI3K 신호 전달 억제제, syk 키나아제 억제제, 단백질 키나아제 억제제, 예를 들어 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스; 예를 들어 GT-111, JI-101, R1530과 같은 또 다른 혈관신생 억제제; 예를 들어 AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, 악시티닙(axitinib), AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, 베페티닙(bafetinib), BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, 디나시클립, 도비티닙 락테이트, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, 포스타마티닙 디소듐, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, 리니파닙, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, 프로게니포이에틴, R547, R763, 라무시루맙, 레고라페닙, R05185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281R05126766, XL418, XL765와 같은 다른 키나아제 억제제가 포함된다.

[0155] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료

조합물과 조합하여 사용하기 위한 치료제의 추가 예에는 이에 한정하는 것은 아니나, 예를 들어 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌 또는 LY294002와 같은 미토겐-활성화 단백질 키나아제 신호 전달의 억제제; Syk 억제제; mTOR 억제제; 및 항체(예: 리툭산)가 포함된다.

[0156]

본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 제제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스피린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부셀판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카비타이머(carbetimer); 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핑골(cedefmgol); 클로람부실; 시클레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르맵(dexormap) 라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿤(diaziquone); 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르블로졸; 예소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜테티나이드; 플록수리딘; 피우다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 쟈시타빈; 쟈시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 리모포신; 인터루킨 II(재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가틸; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 소듐; 메토프린; 메추레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스파; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다조이; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 퍼포스파미드; 피포브로만; 피포셀판; 피록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사프골(safmgol); 사프골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파포세이트 소듐; 스파소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르프(tmeporf); 테니포시드; 테록시론; 테스토라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스토론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토헤린; 튜블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레타이드; 베르테포르프(verteporfm); 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 바네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드가 포함된다.

[0157]

본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 20-에피-1, 25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실플렌; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 억제제; 안타고니스트 D; 안타고니스트 G; 안타렐릭스; 안티-도살라이징(anti-dorsalizing) 형태발생 단백질-1; 항안드로젠, 전립선 암중; 항에스트로젠; 안티네오플라스토(antineoplaston); 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절제; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린스; 벤조일스타우로스포린; 베타락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타마이드; 비산트렌; 비사자리디닐스페르민; 비나파이드; 비스트라

텐 A; 비젤레신; 브리플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 솔폭시민; 칼시포르티올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복시아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카세인 키나아제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로르헨스(chlorins); 클로로퀴녹살린 설폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤레타스타틴 A4; 콤레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크랩베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 사이페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클리시맙; 데시타빈; 데히드로디렘닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍스포스포미드; 텍스라죽산; 텍스베라파밀; 디아지콘; 디렘닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레렌; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 아고니스트; 에스트로겐 안타고니스트; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레켈라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니맥스(forfenimex); 폼스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나아제 억제제; 쟈시타빈; 글루타티온 억제제; 헬설팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이피리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린 수용체 억제제; 인터페론 아고니스트; 인터페론; 인터페킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 4-이포메아놀; 이로프락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스탐; 렌티난 설페이트; 램플스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 디사카라이드 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나아제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니아아제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스매치 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토라톨; 미토마이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐(molgramostim); 인간 용모성 성선 자극 호르몬; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다물; 다중 약물 저항성 유전자 억제제; 다중종양 억제인자 1 기반 치료법; 머스타드 항암제; 마이카퍼옥사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스팁(nagrestip); 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르펜; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다아제; 닐루타마이드; 니사마이신; 니트릭 옥사이드 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트롤린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구용 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오스테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리퀴신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파가아제; 펠레신; 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타아제 억제제; 피시마닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A 기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 억제제; 단백질 키나아제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타아제 억제제; 퓨린 뉴클레오티드 포스포릴라아제 억제제; 퍼푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸레리 접합체; raf 안타고니스트; 란티트렉시드; 라모세트론; ras 파네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 디메틸레이티드(retelliptine demethylated); 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로머타이드; 로퀴니맥스; 루비기논 B1; 루복실; 사프골(safmgol); 상토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유래 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 변환 변조기; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부죽산; 소듐 보로캡테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스펀지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로렐리신 억제제; 설피노신; 초활성 혈관활성 장 펩티드 안타고니스트; 수라디스타; 수라민; 스웨인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라아제 억제제; 테모포르폼(temopofm); 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥사이드; 테

트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 아고니스트; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능성 줄기세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텔린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 유베니멕스; 비노생식동(urogenital sinus) 유래 성장 억제 인자; 유로키나아제 수용체 안타고니스트; 바프레타이드; 바리올린 B; 백터 시스템, 적혈구 유전자 치료; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르폼(verteporfm); 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티맬라머가 포함된다.

[0158] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물과 함께 투여될 수 있는 다른 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 또 다른 CYP3A4 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 천연 생물물 또는 호르몬, 질소 머스타드(예: 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬 설포네이트(예: 부설판), 니트로소우레아(예: 카르무스틴, 로무시트네(lomusitne) 등), 또는 트리아젠(데카르바진 등)이 포함된다. 항대사물질의 예에는 이에 한정하는 것은 아니나, 엽산 유사체(예: 메토틱세이트) 또는 피리미딘 유사체(예: 시타라빈), 퓨린 유사체(예: 메르캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)가 포함된다.

[0159] 알킬화제의 예에는 이에 한정하는 것은 아니나, 질소 머스타드(예: 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 마이팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예: 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예: 부설판), 니트로소우레아(예: 카르무스틴, 로무시트네, 세무스틴, 스트랩토조신 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등)이 포함된다. 항대사물질의 예에는 이에 한정하는 것은 아니나, 엽산 유사체(예: 메토틱세이트) 또는 피리미딘 유사체(예: 플루오로우라실, 플록소우리딘, 사이타라빈), 퓨린 유사체(예: 메르캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)가 포함된다.

[0160] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제, 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합과 함께 투여될 수 있는 추가 치료제에는 이에 한정하는 것은 아니나, 에르볼로졸(R-55104로도 알려짐), 돌라스타틴(Dolastatin) 10(DLS-10 및 NSC-376128로도 알려짐), 미보불린 이세티오네이트(Mivobulin isethionate)(CI-980으로도 알려짐), 빈크리스틴(Vincristine), NSC-639829, 디스코데르몰리드(Discodermolide)(NVP-XX-A-296으로도 알려짐), ABT-751(Abbott, E-7010으로도 알려짐), 알토리르틴(Altorhyrtins)(예: 알토리르틴 A 및 알토리르틴 C), 스폰지스타틴(Spongistatins)(예: 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴(Cemadotin) 히드로클로라이드(LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 알려짐), 에포틸론(Epotilone)(예: 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데스옥시에포틸론(desoxyepothilone) A 또는 dEpoA로도 알려짐), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데스옥시에포틸론(desoxyepotilone) B라고도 함), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-산화물, 에포틸론 A N-산화물, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(또한 BMS-310705로도 알려짐), 21-히드록시에포틸론 D(데스옥시에포틸론 F 및 dEpoF로도 알려짐), 26-플루오로에포틸론), 아우리스타틴(Auristatin) PE(NSC-654663으로도 알려짐), 솔블리도틴(Soblidotin)(TZT-1027로도 알려짐), LS-4559- P(Pharmacia, LS-4577로도 알려짐), LS-4578(Pharmacia, LS-477-P로도 알려짐), LS-4477(Pharmacia), LS-4559(Pharmacia), RPR-112378(Aventis), 빈크리스틴(Vincristine) 설페이트, DZ-3358(Daiichi), FR-182877(Fujisawa, WS-9885B라고도 함), GS-164(Takeda), GS-198(Takeda), KAR-2(Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, ILX-651 및 LU-223651로도 알려짐), SAH-49960(Lilly/Novartis), SDZ-268970(Lilly/Novartis), AM-97(Armad/Kyowa Hakko), AM-132(Armad), AM-138(Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005(Indena), 크립토피신(Cryptophycin) 52(LY-355703이라고도 함), AC-7739(Ajinomoto, AVE-8063A 및 CS-39.HCI라고도 함), AC- 7700(Ajinomoto, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCI 및 RPR-258062A로도 알려짐), 비틸레부아미드(Vitilevuamide), 튜블리신(Tubulysin) A, 카나덴솔(Canadensol), 센타우레이딘(Centaureidin)(NSC-106969로도 알려짐), T- 138067(Tularik, T-67, TL-138067 및 TI-138067로도 알려짐), COBRA-1(Parker Hughes Institute, DDE-261 및 WHI-261로도 알려짐), H10(Kansas State University), H16(Kansas State University), 온코시딘(Oncocidin) A1(BTO-956 및 DIME이라고도 함), DDE-313(Parker Hughes Institute), 피지아놀리드(Fijianolide) B, 라울리말리드(Laulimalide), SPA-2(Parker Hughes Institute), SPA-1(Parker Hughes Institute, SPIKET-P로도 알려짐), 3-IAABU(사이토스켈레톤/Mt. Sinai School of Medicine, MF-569로도 알려짐), 나르코신(Narcosine)(NSC-5366으로도 알려짐), 나스카핀(Nascapine), D-24851(Asta Medica), A-105972(Abbott), 헤미아스텔린(Hemiasterlin), 3-BAABU(사이토스켈레톤/Mt. Sinai School of Medicine, MF-191로도 알려짐), TMPN(Arizona State University), 바나도센(Vanadocene) 아세틸아세토네이트, T-138026(Tularik), 몬사트롤(Monsatrol), Inanocine(NSC-698666으로도 알려짐), 3-1AABE(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197(Abbott), T-607(Tularik, T-900607로

도 알려짐), RPR-115781(Aventis), 엘레우테로빈(Eleutherobins)(예: 데스메틸엘레우테로빈(Desmethyleleutherobin), 데사아세틸엘레우테로빈(Desaetyeleutherobin), 이소엘레우테로빈(Isoeleutherobin) A 및 Z-엘레우테로빈(Eleutherobin), 카리바오사이드, 카리베오린, 할리콘드린 B, D-64131(Asta Medica), D-68144(Asta Medica), 디아조아미드 A, A-293620(Abbott), NPI-2350(Nereus), Taccalonolide A, TUB-245(Aventis), A-259754(Abbott), 디오조스테인(Diozostatin), (-)-페닐라히스틴(NSCL-96F037로도 알려짐), D-68838(Asta Medica), D-68836(Asta Medica), 미오세베린(Myoseverin) B, D-43411(Zentaris, 또한 D-81862로 알려짐), A-289099(Abbott), A-318315(Abbott), HTI-286(SPA-110, 트리플루오로아세트산염이라고도 알려짐)(Wyeth), D-82317(Zentaris), D-82318(Zentaris), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴 포스페이트 소듐, BPR-OY-007(국립보건연구원) 및 SSR-250411(Sanofi)이 포함된다.

[0161] 본원에 제공된 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제(및 선택적으로 CYP3A4, FLT3 억제제 또는 둘 다)를 포함하는 치료 조합물은 면역억제제(예: 타크로리무스, 시클로스포린, 라파미신, 메토틱세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토피린, 마이코페놀레이트 또는 FTY720), 글루코코르티코이드(예: 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론), 비스테로이드성 항염증 약물(예를 들어 살리실레이트, 아릴알칸산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시암, 콕시브 또는 설펜아닐리드), Cox-2 특이적 억제제(예: 발데록시브, 셀레록시브 또는 로페록시브), 레플루노마이드, 골드 티오글루코오스, 골드 티오말레이트, 아우로폼(aurofm), 셀파살라진, 히드록시클로로퀸, 미노사이클린, TNF- α 결합 단백질(예: 인플릭시맵, 에타네르셉트 또는 아달리무맵), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- β , 인터페론- γ , 인터루킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민제, 안티류코트리엔, 베타 아고니스트 테오필린 및/또는 항콜린제과 조합하여 사용될 수 있다.

[0162] **키트 및 제조 물품**

[0163] 본원에 기술된 치료 방법에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품도 본원에 기술되어 있다. 이러한 키트에는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지 또는 용기가 포함되며, 각각의 용기(들)는 본원에 설명된 방법에 사용되는 별도의 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기에는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관이 포함된다. 일 구현에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

[0164] 본원에 제공된 제조 물품에는 포장 재료가 포함되어 있다. 의약품 포장 재료의 예에는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 그리고 선택된 제형과 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0165] 예를 들어, 용기(들)는 본원에 개시된 바와 같은 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제 및 선택적으로 CYP3A4 억제제, 저메틸화제, FLT3 억제제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 메닌 억제제 및 Bcl-2 억제제, CYP3A4 억제제, 저메틸화제 및/또는 FLT3 억제제는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 용기에 제공될 수 있다. 이러한 키트에는 선택적으로 본원에 설명된 방법에서의 사용과 관련된 식별 설명, 라벨 또는 지침이 포함된다.

[0166] 키트에는 전형적으로 내용물 및/또는 사용 지침이 나열된 라벨과 사용 지침이 포함된 패키지 삽입물이 포함된다. 전형적으로 일련의 지침도 포함된다.

[0167] 일부 구현에서, 라벨은 용기에 부착되어 있거나 용기와 연관되어 있다. 일부 구현에서, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 문자가 용기 자체에 부착되거나, 성형되거나, 에칭될 때 라벨은 용기 위에 있으며; 라벨은 용기를 담는 용기 또는 캐리어(예: 포장 삽입물) 내에 존재할 때 용기와 연관된다. 일부 구현에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용된다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한 본원에 설명된 방법과 같이 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낸다.

[0168] 특정 구현에서, 약학 조성물(예를 들어, 본원에 제공된 약학 조성물)은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공된다. 예를 들어, 팩에는 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일이 포함되어 있다. 일부 구현에서, 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침이 수반된다. 일부 구현에서, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형식의 용기와 관련된 공지가 함께 수반되며, 이 공지는 인간 또는 수의학 투여용 약물 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 예를 들어, 그러한 공지는 미국 식품의약국(FDA)이 승인한 처방약에 대한 표시 또는 승인된 제품 삽입물이다. 일부 구현에서, 적합한 제약 담체에 제형화된 본원에서 제공되는 화합물을 함유하는 조성물도 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시된 병태의 치료를 위해 라벨이 붙는다.

- [0169] 실시예
- [0170] 이 섹션의 실시예는 설명을 위해서만 제공되며 제한하려는 것이 아니다.
- [0171] 실시예 1. 베네토클락스와 조합된 메닌 억제제(화합물 (I); SNDX-50469)
- [0172] 메닌-MLL1 억제제 화합물(I), 화합물(II)의 등가 대체물 및 베네토클락스의 조합물의 항백혈병 활성 및 잠재적 상승작용 및 메커니즘을 NPM1c/FLT3-ITD/TKD 환자-유래 이종이식(PDX) 모델에서 생체 내 조사했다.
- [0173] 마우스 실험은 하기 기관의 동물 관리 및 사용 위원회 승인 프로토콜에 따라 수행되었다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 마우스 생존율을 추정하고 로그 순위 테스트를 사용하여 생존 데이터를 분석했다. 그룹 간의 차이는 Student t-test를 사용하여 결정되었다. $P \leq 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. PDX(DFAM-16835)는 PROXe 보관소에서 구입했다. 이식된 NSG 마우스를 0.05 또는 0.1% 화합물(I)(SNDX) - 스파이크 차우, 베네토클락스(VEN), 또는 0.1% 화합물(I) + 베네토클락스로 처리했다(도 1a). 2주째에, 0.05 또는 0.1%($P < 0.0001$)의 화합물(I) 또는 베네토클락스($P = 0.0012$)은 인간 CD45⁺(huCD45⁺) 세포의 유세포 측정으로 평가한 바와 같이 순환 블라스트를 유의하게 감소시켰다. 이와 관련하여 더 높은 용량이 더 효과적이었고($P = 0.05$), 조합물은 0.1% 화합물(I) 또는 베네토클락스보다 훨씬 더 효과적이었다($P < 0.0001$)(도 1b). 4주째에, 화합물 (I) 및 베네토클락스와의 조합물은 순환 백혈병 세포를 유의하게($P < 0.0001$) 감소시켰으나, 베네토클락스 단독으로는 효과가 없었다(도 1c).
- [0174] 유세포측정 결과, 치료 종료 시 0.05%($P = 0.05$) 또는 0.1%($P = 0.02$)의 화합물(I)이 BM 백혈병 세포를 부분적으로 감소시키는 것으로 나타났다. 더 높은 투여량이 더 효과적인 경향이 있었지만 통계적 유의성은 도달하지 못했다. 베네토클락스 단독으로는 활성이 나타나지 않았지만, 0.1% 화합물 I과 결합했을 때 BM 백혈병 부담이 현저히 감소했다($P = 0.0035$ 대 0.1% 화합물 I)(도 1d). 베네토클락스 단독은 또한 비장에서 활성이 부족한 반면, 화합물 I 단독 또는 베네토클락스와의 조합물은 높은 블라스트 및 확장된 비장을 보인 0.1% 화합물 I 처리 마우스 한 마리를 제외하고는 비장 huCD45⁺ 세포(도 1e) 및 비장 무게 또는 크기(도 1f)를 크게 감소시켰다. 이 동일한 마우스는 또한 상대적으로 더 높은 BM huCD45⁺ 세포를 보여주었다(도 1d). 결과는 H&E 염색과 일치했다(도 1h).
- [0175] 도 1a-1h에 도시된 바와 같이, 메닌 억제는 NPM1c/FLT3-ITD/TKD PDX 모델에서 Bcl-2 억제에 의해 더욱 강화된 항백혈병 활성 및 마우스 생존 연장을 입증했다. 따라서, 0.05% 또는 0.1%의 화합물(I)은 마우스 생존을 현저히 연장시켰으며(대조군의 61일에 비해 중앙값은 각각 125일 및 131일; $P = 0.0001$), 더 높은 투여량은 증가된 이점을 나타냈다($P = 0.008$). 베네토클락스 단독으로는 대조군에 비해 생존 기간이 최소로 연장되었다(중앙값 69일, $P = 0.026$). 그러나, 0.1% 화합물 (I) + 베네토클락스로 처리된 마우스는 처리되지 않은($P = 0.0003$) 또는 베네토클락스($P = 0.0008$) 처리된 마우스에 비해 생존율이 두 배 초과 증가했고(중앙값 143일), 0.1% 화합물(I) 처리된 마우스를 넘어 생존 기간이 추가로 연장되었다($P = 0.0005$).
- [0176] 치료 종료 시, BM 백혈병 세포의 단백질 발현과 함께 백혈병 블라스트 및 표현형적으로 정의된 백혈병 줄기/전구 세포에 대한 치료 효과를 당업계에 공지된 방법에 의한 CyTOF 분석으로 평가했다. CyTOF 패널은 도 5에 표시된다.
- [0177] 도 2a-2e에 도시된 바와 같이, 메닌 및 Bcl-2 억제는 백혈병 세포 및 줄기/전구 세포를 표적으로 삼았고, 치료 종료 시 BM 세포에서 CyTOF 분석에 의해 Bcl-2 단백질 수준을 조절했다. 세포 집단은 세포 표면 마커를 기반으로 클러스터링된 PhenoGraph였다. 시스플라틴이 낮은 생존 단일 세포를 FlowJo(소프트웨어 v10.7, FlowJo LLC)로 게이팅하고 Cytokit에서 후속 분석을 위해 유세포측정 표준(FCS) 데이터로 내보냈다. PhenoGraph에 의해 식별되고 "Cytokit_analyzedFCS" 파일에 임베딩된 세포 집단은 FlowJo에서 게이팅되어 마커 발현을 정량화했다. 원하는 세포 집단의 각 단백질 발현에 대한 ArcSinh 변환 카운트를 히트 맵으로 시각화했다. huCD45⁺ 세포 분석에 따르면 화합물 I은 세포 구성을 변경했으며, 베네토클락스는 백혈병 세포에 최소한의 영향만 미치는 반면, 조합물은 백혈병 세포를 효과적으로 제거했다(도 2a). 세포 표면 마커 발현을 기반으로 한 PhenoGraph 클러스터링은 huCD45⁺ 세포를 CD34⁺CD38⁺, CD34⁺CD38⁺CD123⁺, CD34⁺CD38⁺CD123⁺Tim3⁺, CD34⁺CD38⁻, CD34⁺CD38⁻CD123⁺ 및 CD34⁺CD38⁻CD123⁺Tim3⁺ 집단으로 그룹화되었다(도 2b). 0.05% 이상의 화합물 (I) 및 0.1%의 경우 벌크 백혈병 세포를 부분적으로 억제하고 CD34⁺CD38⁺/CD34⁺CD38⁺CD123⁺/CD34⁺CD38⁺CD123⁺Tim3 세포를 효과적

으로 표적화했다. 0.1%에서만 화합물 (I)은 $CD34^+CD38^-/CD34^+CD38^-CD123^+$ 를 감소시킬 수 있었지만, $CD34^+CD38^-CD123^+Tim3^+$ 세포는 감소시키지 못했다. 베네토클락스는 벌크 백혈병에 대한 활성이 없었으며, in $CD34^+CD38^+/CD34^+CD38^+CD123^+/CD34^+CD38^+CD123^+Tim3$ 세포에서는 부분 활성이 있었지만, $CD34^+CD38^-/CD34^+CD38^-CD123^+/CD34^+CD38^-CD123^+Tim3^+$ 집단에서는 활성이 있었다. 0.1% 화합물(I)과 베네토클락스 조합물은 백혈병 줄기/전구 세포를 포함한 모든 세포 유형을 제거하는 데 가장 효과적이었다(도 2c). 백혈병 세포의 단백질 분석(도 2d)은 화합물(I) 및 더 나아가 조합물이 Bcl-2 및 Bcl-xL을 감소시키고 Bim을 증가시키는 것을 입증했다. 또한, 이 조합물은 Bcl-2 억제에 대한 저항 인자인 Bcl-2A1을 감소시켰다. $CD34^+CD38^+$ 및 $CD34^+CD38^-$ 세포의 단백질 분석(도 2f)은 화합물(I)이 다중 프로-아포토시스 단백질을 증가시키는 것으로 나타났다. 화합물 (I)은 $CD34^+CD38^+$ 에서 Bcl-2를 감소시켰지만 특히 $CD34^+CD38^-$ 세포에서는 그렇지 않았으며, 이는 $CD34^+CD38^-$ 세포 집단보다는 $CD34^+CD38^+$ 에서 이의 효과를 부분적으로 설명할 수 있다. $CD34^+CD38^+$ 및 $CD34^+CD38^-$ 세포 수는 조합물-처리된 그룹에서 매우 낮았다.

[0178] NPM1c/FLT3-돌연변이 AML에서 메닌 억제제 FLT3을 표적으로 한다는 보고와는 반대로, p-FLT3은 화합물(I) 처리 세포, 특히 조합물 그룹에서 증가했다. FLT3 발현 감소는 짧은 시간 동안 메닌 억제제를 처리한 후 세포주에서 시험관 내에서 관찰되었으며, 이러한 결과는 1개월 동안 처리된 마우스의 생체 내에서 얻어졌으며 생존 세포의 단일 세포 단백질체학을 반영한다. p-FLT3의 증가는 BM 환경 요인에 의해 유발되거나 생존 세포의 저항 메커니즘일 수 있다. pFAK 및 CD44의 수준이 높을수록 생존을 향상시키기 위해 활성화된 기질(stromal) 상호작용을 나타낼 수 있다. 추가로, 증가된 huCD11b 수준(도 2d) 및 huCD11b⁺ 집단이 화합물(I) 처리된 마우스 BM 세포에서 관찰되었다(도 2e).

[0179] 적절한 약물 섭취를 보장하기 위해, 화합물(I)-스파이킹된 먹이를 먹인 마우스에서 혈액 샘플을 채취하고 혈장에서 약물 수준을 결정했다(n = 5). 화합물(I)의 투여량 의존적 혈장 수준이 관찰되었으며, 이는 베네토클락스 처리에 의해 영향을 받지 않았다(도 3). 그러나, 조합 치료는 체중 감소를 유발하여 잠재적으로 조합 치료 효능이 과소 평가될 수 있다. 마우스는 치료가 끝난 후 체중이 증가하기 시작했다(도 4).

[0180] 종합적으로, 이들 데이터는 메닌 억제제가 강력한 항백혈병 활성을 나타내고 마우스 생존을 유의하게 연장하며, 이는 NPM1c/FLT3-ITD/TKD AML PDX 모델에서 베네토클락스와 조합하여 더욱 향상되었음을 입증한다. 메닌 억제는 $CD34^+CD38^+$ 세포를 우선적으로 표적으로 한 반면, 베네토클락스는 $CD34^+CD38^-$ 세포를 표적으로 삼았다. 메닌과 Bcl-2의 결합 억제만이 벌크 및 $CD34^+CD38^+/CD34^+CD38^-$ 줄기/전구 세포를 효과적으로 제거했다. 기계적으로, 메닌 억제는 다수의 항아포토시스 Bcl-2 단백질을 감소시켰고, 동시에 Bcl-2 억제제인 베네토클락스의 활성을 강화시키는 것으로 보이는 프로-아포토시스 Bcl-2 단백질을 증가시켰다. 연장된 치료가 이 조합의 추가 강화된 이점을 입증할지는 알려지지 않았습니다. 이 연구는 메닌이 치료 표적임을 추가로 검증하고 메닌 억제제 NPM1/FLT3 돌연변이 AML에서 베네토클락스와 시너지 효과를 발휘한다는 것을 보여 주므로 추가 임상 평가가 필요하다. 이론에 구애됨이 없이, 치료 종료 시 pFLT3의 높은 활성 및 보고된 메닌 및 FLT3 억제제의 상승작용을 고려할 때, 삼중 약물 조합은 FLT3 돌연변이 AML에서 메닌 억제 활성을 추가로 향상시킬 수 있다.

[0181] NPM1c/FLT3-ITD/TKD 환자 유래 이종이식(PDX) 모델에서 생체 내에서 메닌-MLL1 억제제 화합물(I)과 베네토클락스의 조합물의 항백혈병 활성 및 잠재적 상승작용 및 메커니즘에 대한 조사가 수행되었다.

[0182] PDX 세포 이식된 NSG 마우스를 0.05 또는 0.1% 화합물(I)-스파이킹된 먹이, 베네토클락스(50mg/kg), 또는 0.1% 화합물(I) + 베네토클락스로 1개월 동안 처리했다. 마우스 말초 혈액에서 인간 CD45⁺ 세포의 유세포 측정을 통해 생착 및 질병 진행을 평가했다. 생존이 모니터링되었다. 다양한 백혈병 세포 집단에 대한 치료 효과 및 단백질 발현 수준은 CyTOF 질량 세포 계측법으로 결정되었다.

[0183] 메닌 억제는 강력한 항백혈병 활성을 나타냈고, 마우스 생존 기간을 현저히 연장시켰으며, 이는 베네토클락스와 병용했을 때 더욱 강화되었지만 베네토클락스 단독으로는 최소한의 효과만 나타났다. 조합물은 마우스 생존 연장에 가장 효과적이었다(0.1% 화합물 (I) + 베네토클락스의 경우 143일, P = 0.0003; 0.1% 또는 0.5% 화합물 (I)의 경우 각각 131일 및 125일, 둘 다의 경우 P = 0.0001; 베네토클락스의 경우 69일, P = 0.025; 이에 비해 대조군의 경우 61일). 치료가 끝나면 골수 세포를 수집하고 CyTOF 분석을 통해 메닌 억제는 $CD34^+CD38^+$ 세포를

우선적으로 표적으로 삼는 반면 베네토클락스는 CD34⁺CD38⁻ 세포를 표적으로 삼는 것으로 나타났다. 메닌과 Bcl-2의 결합 억제만이 벌크 및 CD34⁺CD38⁺/CD34⁺CD38⁻ 줄기/전구 세포를 효과적으로 제거했다. 메닌 억제는 또한 CD11b⁺ 골수 세포 집단을 증가시켰다. 기계적으로, 메닌 억제는 Bcl-2 및 Bcl-xL을 포함하는 다중 항아포토시스 Bcl-2 단백질질을 감소시켰고, 동시에 베네토클락스에 의한 Bcl-2 억제 활성을 강화시키는 것으로 보이는 Bax와 같은 프로-아포토시스 Bcl-2 단백질질을 증가시켰다. 그러나, 생존 백혈병 세포에서 p-FLT3의 증가는 치료 종료 시, 특히 병용 치료 그룹에서 관찰되었다. 이론에 얽매이지 않고, 이는 백혈병 세포의 재성장에 기여할 수 있다. NPM1/FLT3 매개 AML에서 베네토클락스와 화합물 (I)의 상승적 억제가 입증되었다.

[0184] 실시예 2: *NPM1/FLT3* 돌연변이 AML에서 메닌, Bcl-2, 및 FLT3 결합((combined) 억제와 저메틸화제의 항백혈병 활성

[0185] 실시예 1은 메닌 억제제 SNDX-50469(화합물(I))가 BCL-2 억제제 베네토클락스(venetoclax)와 상승작용을 했지만, 생존 백혈병 세포가 치료 종료 시 FLT3 신호 전달을 증가시켰음을 보여준다. 이론에 얽매이지 않고, p-FLT3의 이러한 증가는 MCL-1을 증가시키고 백혈병 증식에 기여한 것으로 여겨진다. 동일한 PDX 모델을 사용하여, 길테리티닙을 이용한 FLT3 억제제 메닌과 Bcl-2의 공동 표적화 효능을 향상시킬 수 있는지 조사했다.

[0186] 실시예 1에서 사용한 것과 동일한 PDX 모델(*NPM1c/FLT3*-ITD/TKD, DFAM-16835)을 사용했다. 순환 인간 CD45(huCD45) 양성률이 2.6%에 도달했을 때, PDX 보유 NSG 마우스를 SNDX-50469(음식 중 0.1%), 길테리티닙(35mg/kg), SNDX-50469/길테리티닙, 베네토클락스(50mg/kg)/길테리티닙, SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스, 또는 SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스/5-아자시티딘(2.5mg/kg)으로 치료했다(도 6a). 3가지 약물 조합(치료 8일에 1마리의 마우스 사망 및 4가지 약물 조합(치료 7일에 2마리의 마우스 사망)으로 치료한 마우스의 급격한 체중 감소(독성을 나타냄)로 인해(후속 분석에서는 제외), 치료 10일부터 이 두 그룹에서 길테리티닙 투여량을 35mg/kg에서 25mg/kg으로, 그리고 베네토클락스 투여량을 50mg/kg에서 35mg/kg으로 줄였다. 베네토클락스와 길테리티닙의 투여량을 줄여 추가 체중 감소를 예방하였다(데이터는 표시되지 않음).

[0187] 질병 진행 및 치료 반응은 치료 종료 시 또는 빈사 상태에서 수집된 말초 혈액 또는 조직의 huCD45⁺ 세포의 유세포 측정 측정 및/또는 면역조직화학적 염색에 의해 평가되었다. BM 백혈병 세포 집단에서 백혈병 블라스트 및 표현형으로 정의된 백혈병 줄기/전구 세포 및 단백질에 대한 치료 효과를 평가하기 위해, 이전에 설명했지만 HOXA9, MEIS1 및 PBX3도 포함된 항체 패널을 사용하여 치료 후 CyTOF 단일 세포 단백질체학을 수행했다.

[0188] 2주째에 모든 치료는 치료되지 않은 대조군에 비해 순환 huCD45⁺ 세포를 현저히 낮추었고, 길테리티닙과 길테리티닙/베네토클락스는 SNDX-50469 활성을 크게 향상시켰다(도 6b). 4주째에 모든 치료는 대조군에 비해 순환 블라스트를 현저히 감소시켰다. 치료 그룹 간에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(도 6c). 치료 후 평가에서는 모든 치료 그룹이 대조군보다 비장 백혈병 부담이 현저히 낮은 것으로 나타났으며; SNDX-50469, SNDX-50469/길테리티닙, 및 SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스는 길테리티닙보다 현저히 더 활성적이었으며; 그리고 SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스는 SNDX-50469 및 SNDX-50469/길테리티닙보다 효과적이었지만 통계적 유의성에 도달하지 못했다(도 6d). 이러한 결과는 비장 크기의 감소와 일치했다. 또한 모든 치료 그룹은 대조군보다 BM 백혈병 부담이 현저히 낮았으며; 치료 그룹 중 길테리티닙은 효과가 가장 낮았으며, SNDX-50469의 활성을 향상시키지 못하였으며, 이는 길테리티닙보다 현저히 더 활성적이었다. SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스 그룹에서 BM 백혈병 세포의 비율은 다른 모든 치료 그룹의 비율보다 현저히 낮았다(도 6e).

[0189] 모든 치료는 대조군(중앙값 62일)에 비해 생존 기간을 현저히 연장했다(도 6g). SNDX-50469(128일)는 길테리티닙보다 현저히 더 효과적이었다(90.5일; P = 0.0001). 대조군과 SNDX-50469 치료 마우스의 생존 기간은 이전 연구와 유사했다. SNDX-50469/길테리티닙(119일)은 SNDX-50469 단독에 비해 생존율을 더 이상 향상시키지 못했으며, 이는 아마도 두 제제가 FLT3 신호 전달에 중복되는 효과를 갖기 때문일 수 있다. 길테리티닙/베네토클락스 그룹(121일)과 SNDX-50469 그룹의 생존기간은 유의한 차이가 없었다. 그러나, 길테리티닙과 베네토클락스 투여량을 줄였음에도 불구하고, SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스 조합물은 SNDX-50469, 길테리티닙, SNDX-50469/길테리티닙, 또는 베네토클락스/길테리티닙보다 생존 기간을 현저히 연장시켰으며, 이는 HMA를 이용하여 더욱 개선되었다. 3가지 약물 또는 4가지 약물 조합으로 달성한 생존 기간은 SNDX-50469/베네토클락스로 달성한 것보다 훨씬 길었고 두 그룹 모두에서 여러 마리의 마우스가 1년 넘게 여전히 생존하였다.

[0190] 베네토클락스 단독으로는 저항성/재발성 AML에 대한 임상 활성이 제한적이며, 노인 AML 환자는 베네토클락스와 저메틸화제의 조합물에 대한 반응률이 높다. 따라서, 우리는 또한 SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스 + 5-아

자시티딘으로 마우스를 치료했다. 4가지 약물 조합으로 치료한 마우스의 중앙 생존 기간(3가지 약물 조합물로 치료한 마우스보다 길었다(도 6f, 두 그룹 모두에서 여러 마우스가 1년 후에도 여전히 생존함). 4가지 약물 조합물로 치료한 1마리 마우스는 258일 동안 생존했으며(도 6f에서 *로 표시), BM(0.06%)과 비장(0.15%)에서 백혈병 부담이 최소화되었으며 폐, 간 또는 심장에는 huCD45⁺ 세포가 없었으며(도 6g), 이는 질병 치료를 나타낸다. 3가지 및 4가지 약물 조합물 그룹의 여러 마리의 마우스는 정상적인 NSG 마우스의 기대 수명에 가깝게 살았다.

[0191] CyTOF 분석에서, 백혈병 세포는 세포 표면 마커 발현에 따라 클러스터링되었다(도 7a). 처리 그룹의 생존 백혈병 블라스트 및 줄기/전구 세포의 백분율과 각 그룹의 대표적인 마우스의 세포 집단이 각각 도 7b 및 7c에 표시되어 있다. 이전에 보고한 바와 같이, SNDX-50469는 CD34⁺CD38⁺ 및 CD34⁺CD38⁺CD123⁺ 집단에 대해, CD34⁺CD38⁺CD123⁺Tim3⁺ 세포를 제외하고, 길테리티닙에 더 민감한 CD34⁺CD38⁻, CD34⁺CD38⁻CD123⁺ 또는 CD34⁺CD38⁻CD123⁺Tim3⁺ 집단 보다 더 활성적이었다. SNDX-50469/길테리티닙 조합물은 두 제제 단독에 비해 향상된 활성을 나타내지 않았으며, 3가지 약물 조합물은 백혈병 블라스트 및 백혈병 줄기/전구 세포를 크게 감소시켰다.

[0192] 단백질 발현 데이터는 도 7d에 나와 있다. MoIm13 세포의 RNA 수준에 대한 SNDX-50469의 효과를 보여주는 연구와 일관되게, CyTOF 분석에서는 SNDX-50469와 SNDX-50469/길테리티닙 모두 MEIS1 및 PBX3 단백질 수준을 크게 감소시켰으나, 생체내에서 HOXA9에 대한 영향은 적다는 것이 밝혀졌다. SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스도 HOXA9를 감소시켰으며, SNDX-50469 단독보다 더 근본적으로 MEIS1 및 PBX3을 감소시키고 BCL-2, BCL-2A1 및 BCL-XL을 억제했는데, 이는 3-약물 조합의 효과와 일치한다. 예상대로 SNDX-50469는 CD11b를 증가시켰다.

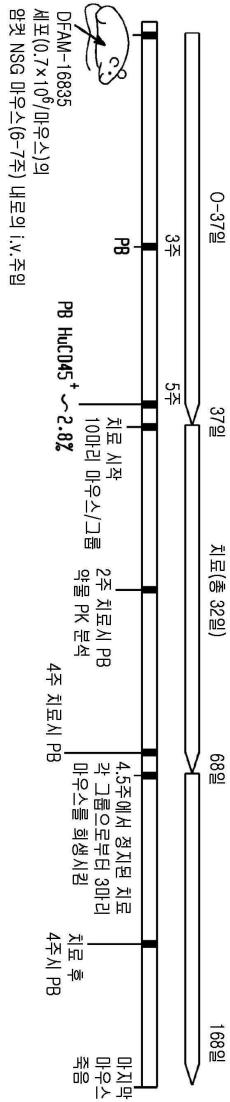
[0193] 우리의 연구 결과는 메닌, BCL-2 및 FLT3의 결합 억제가 AML 세포 및 줄기 전구 세포에 대해 강력한 활성을 갖고, HOX 하류 표적 및 항아포토시스 BCL-2 단백질을 감소시켜, *NPM1c/FLT3-ITD/TKD* AML PDX 모델에서의 단일 또는 2-제제 치료보다 감소된 투여량에서도 더 큰 생존 이점을 제공한다는 것을 보여준다.

[0194] 3-약물 조합 그룹에서는 FLT3 수준이 감소했지만 잔여 백혈병 세포에서는 pFLT3/MCL-1이 증가했다. 4-약물 조합 그룹에서 pFLT3/MCL-1이 억제되는지 여부는 결정되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 3-약물 조합에 5-아자시티딘을 추가하면 생존 기간이 현저히 연장되었다. 우리의 데이터는 *NPM1/FLT3* 돌연변이 AML에서 저메틸화제와 함께 메닌, BCL-2 및 FLT3의 결합 억제에 대한 임상적 평가를 강력하게 뒷받침한다.

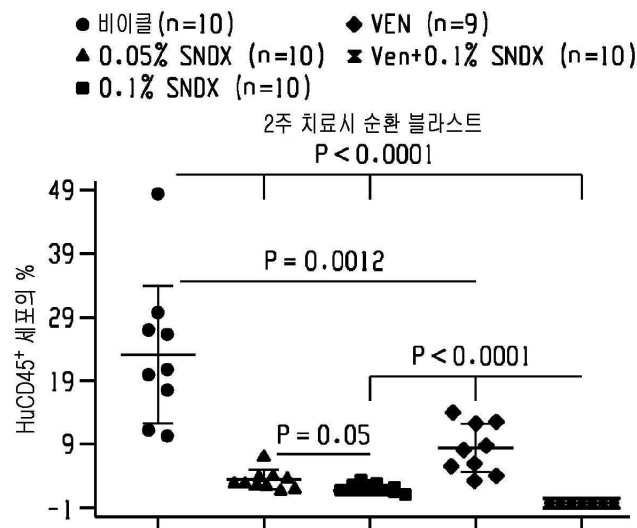
[0195] 본원에 나타난 바와 같이, SNDX-50469/길테리티닙/베네토클락스 조합물은 백혈병 세포 및 AML 줄기/전구 세포에 대해 우수한 활성을 나타냈으며 생존 기간을 현저히 연장시켰으며(도 6f; 1년이 지난 후에도 여전히 생존을 추적하고 있다), 이는 SNDX-50469/베네토클락스 조합물로 달성한 것보다 생존 지속 시간이 훨씬 길었다(도 1g). CyTOF 분석에 따르면 BCL-2 외에도 SNDX-50469는 생체내에서 MEIS1 및 PBX3 단백질을 감소시켰으며 3-약물 조합물이 이들 단백질을 더욱 감소시키는 것으로 나타났다. 3-부분 조합물에 저메틸화제인 5-아자시티딘을 첨가하면 생존 기간이 더욱 연장되었으며(도 6f; 1년이 넘는 후에도 여전히 생존을 추적하고 있다), 이 조합물은 일부 마우스에서 잠재적으로 백혈병을 제거했다. 이 데이터는 *NPM1/FLT3* 돌연변이 AML에서 메닌, BCL-2 및 FLT3의 저메틸화제와의 결합 억제의 임상적 평가를 뒷받침한다.

도면

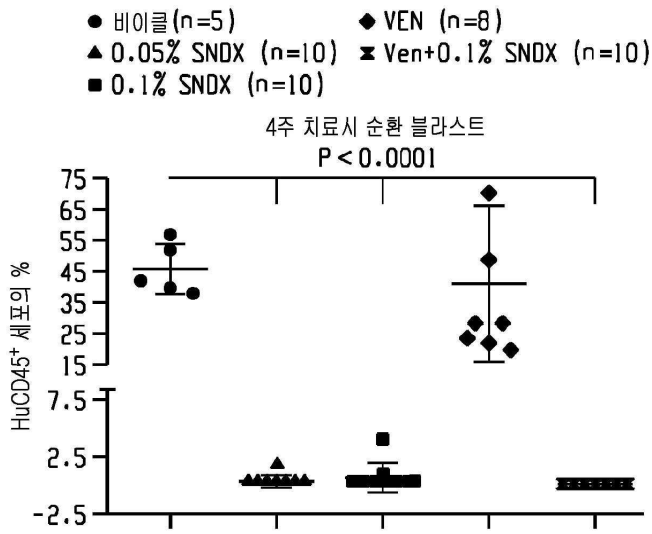
도면1a



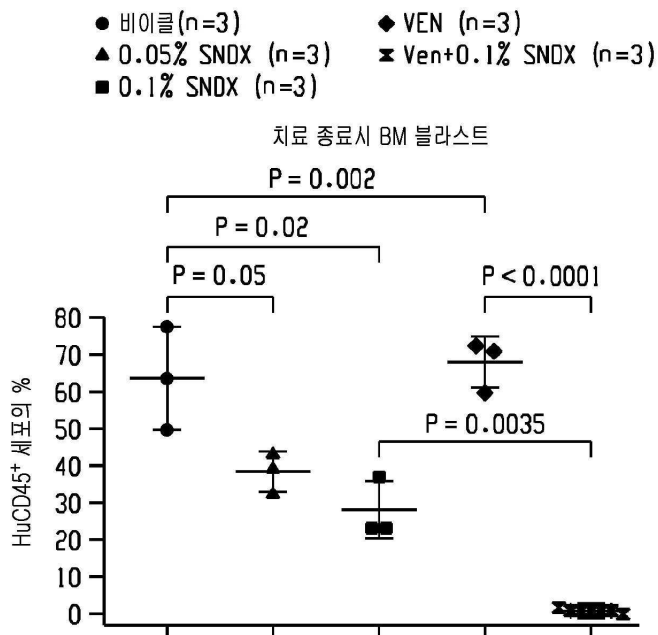
도면1b



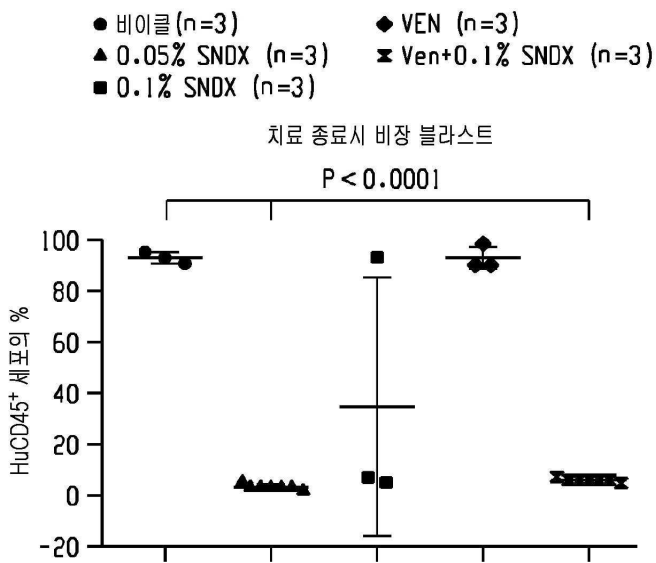
도면1c



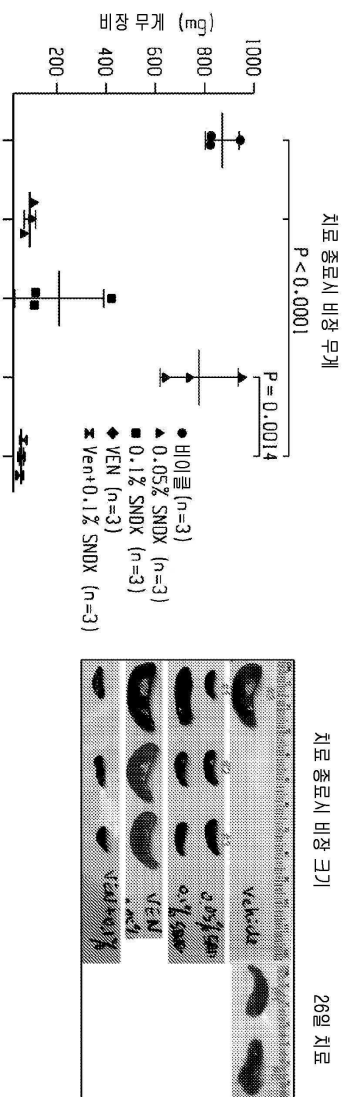
도면1d



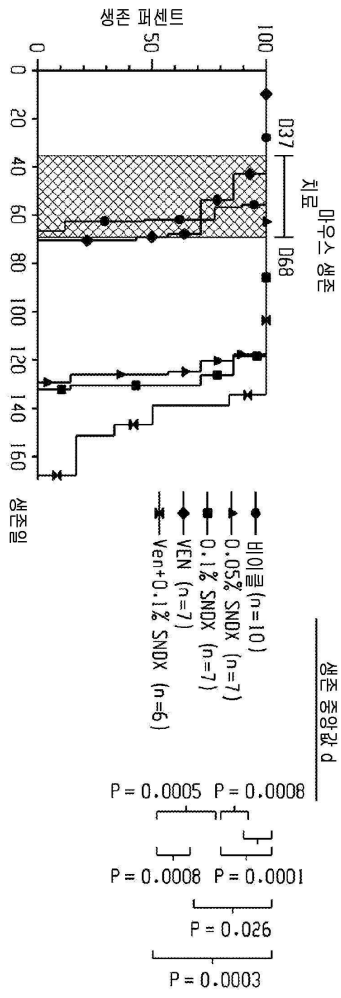
도면1e



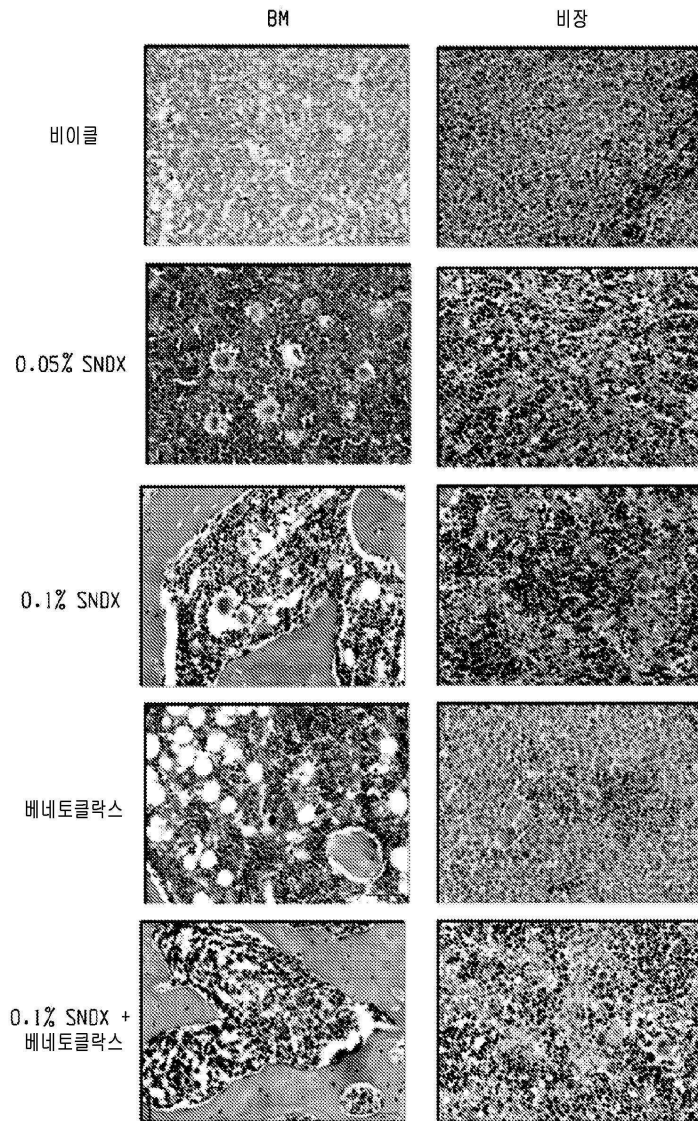
도면1f



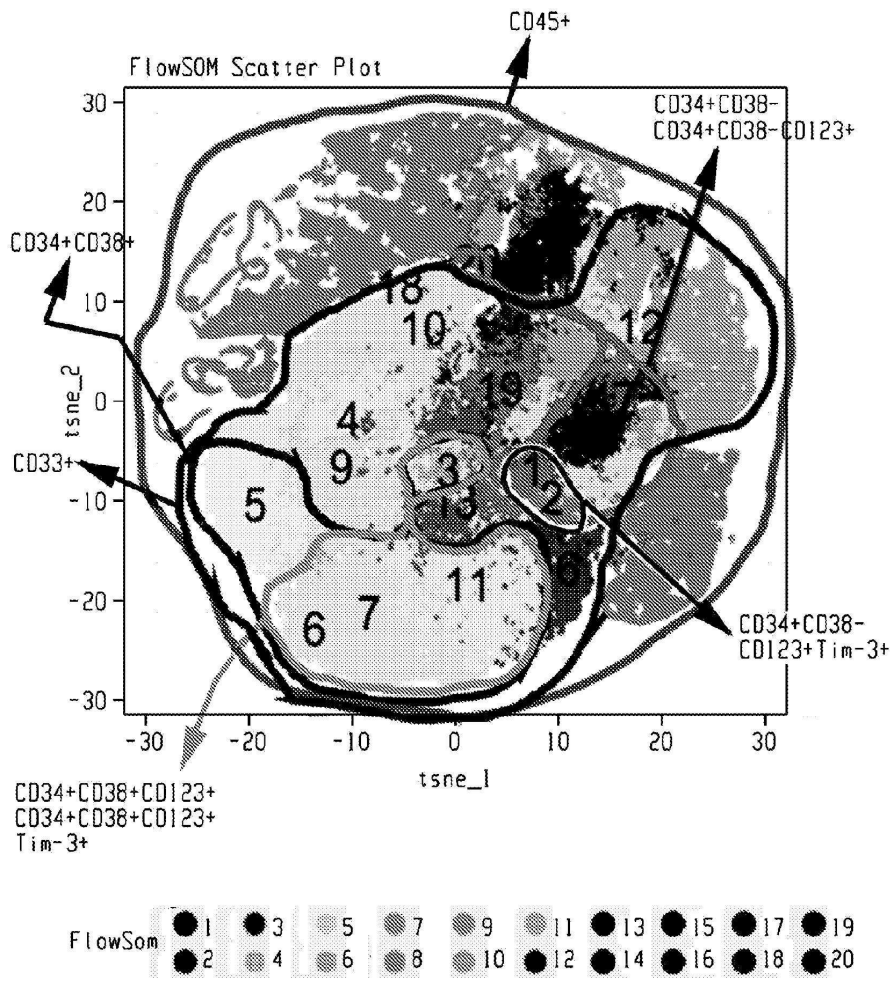
도면1g



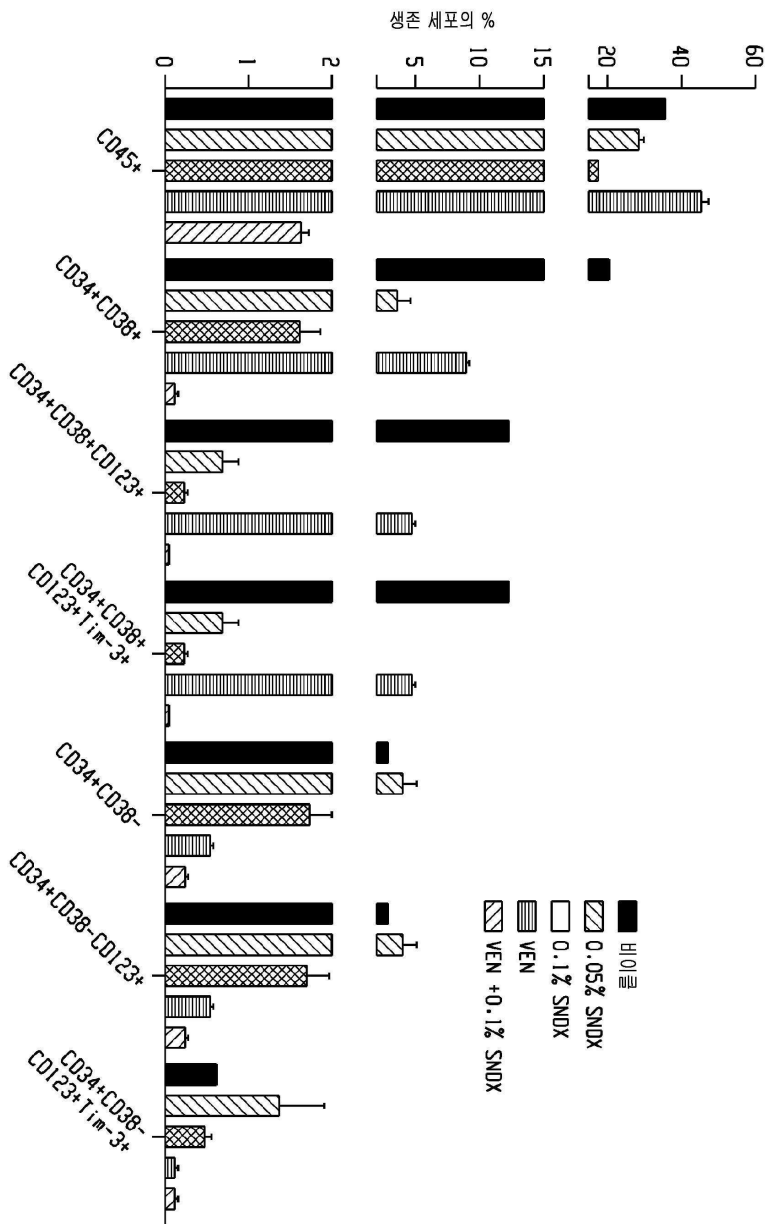
도면 1h



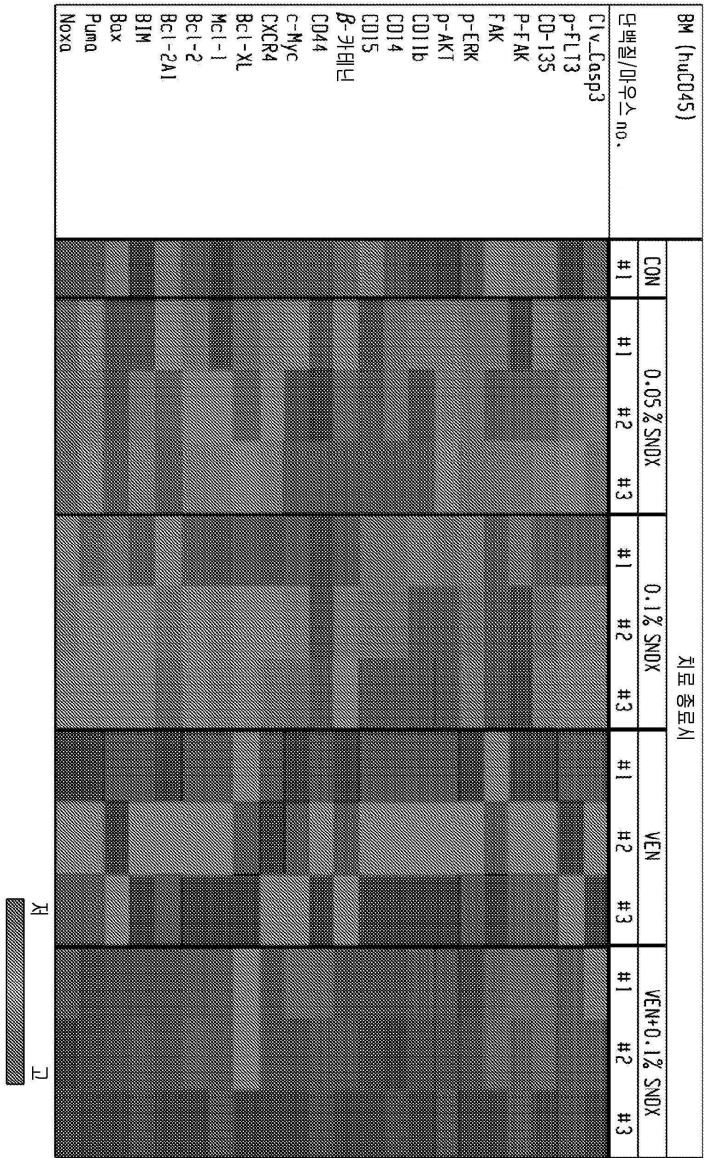
도면2b



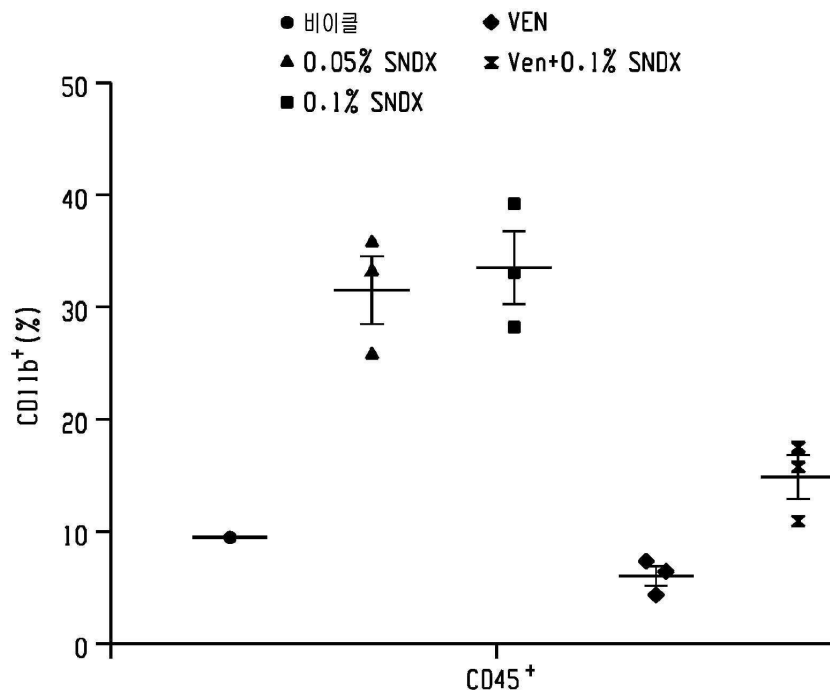
도면2c



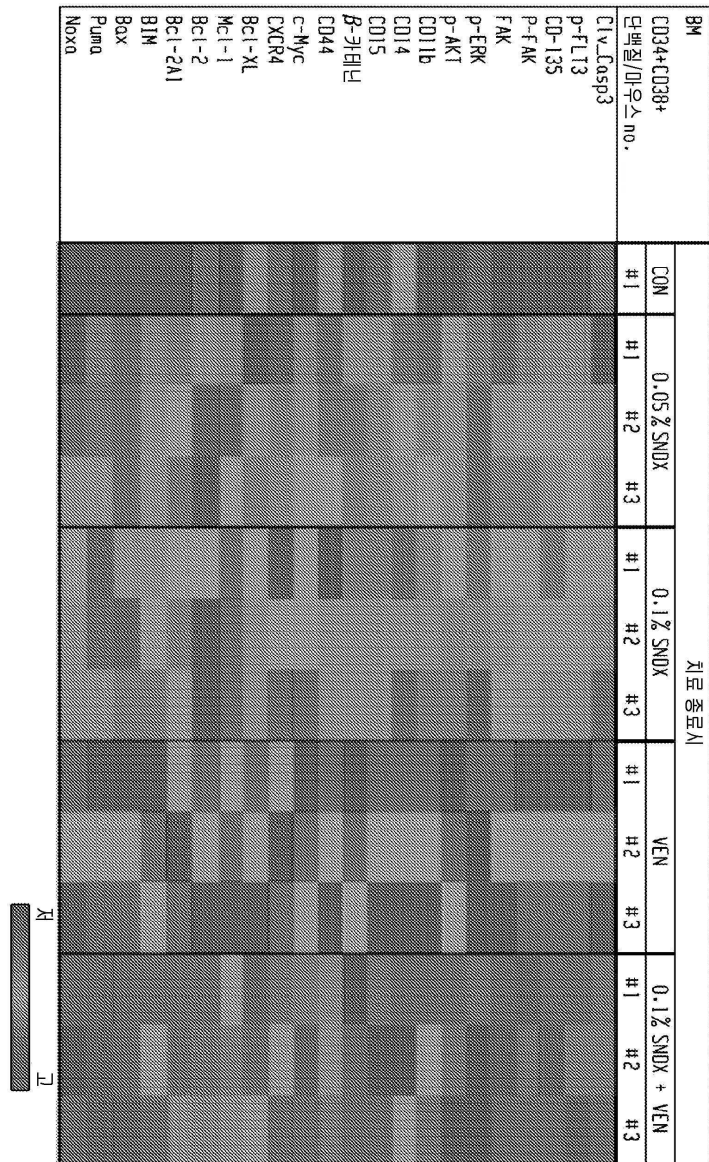
도면2d



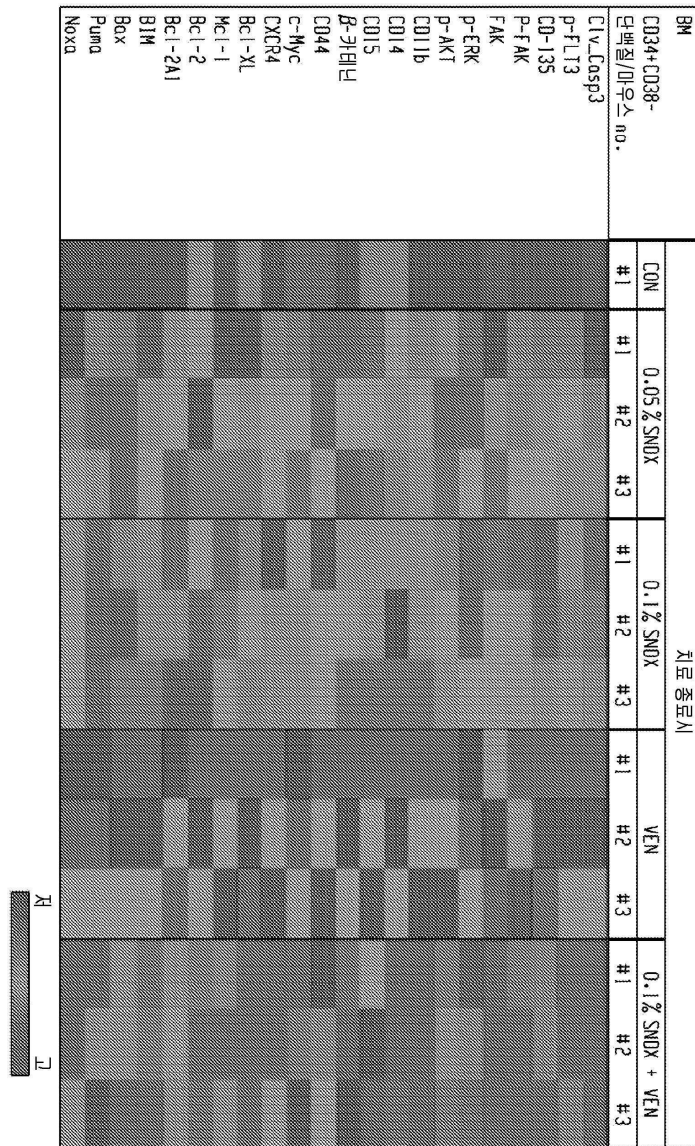
도면2e



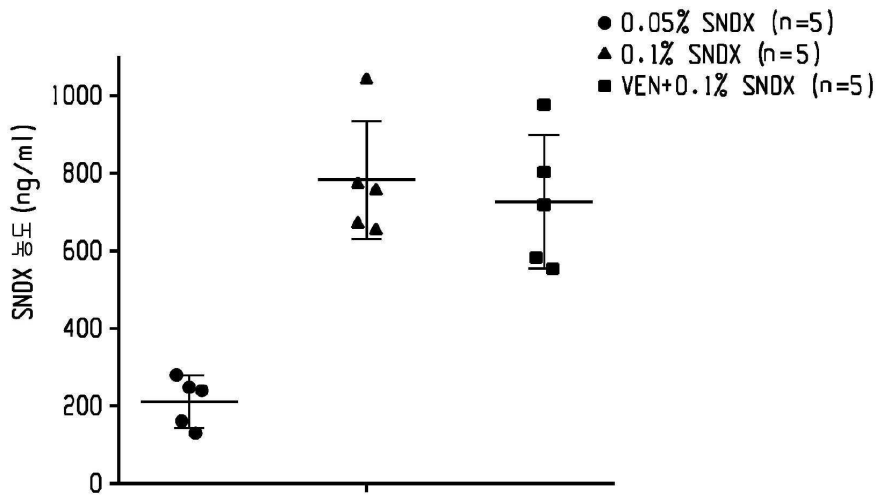
도면2fa



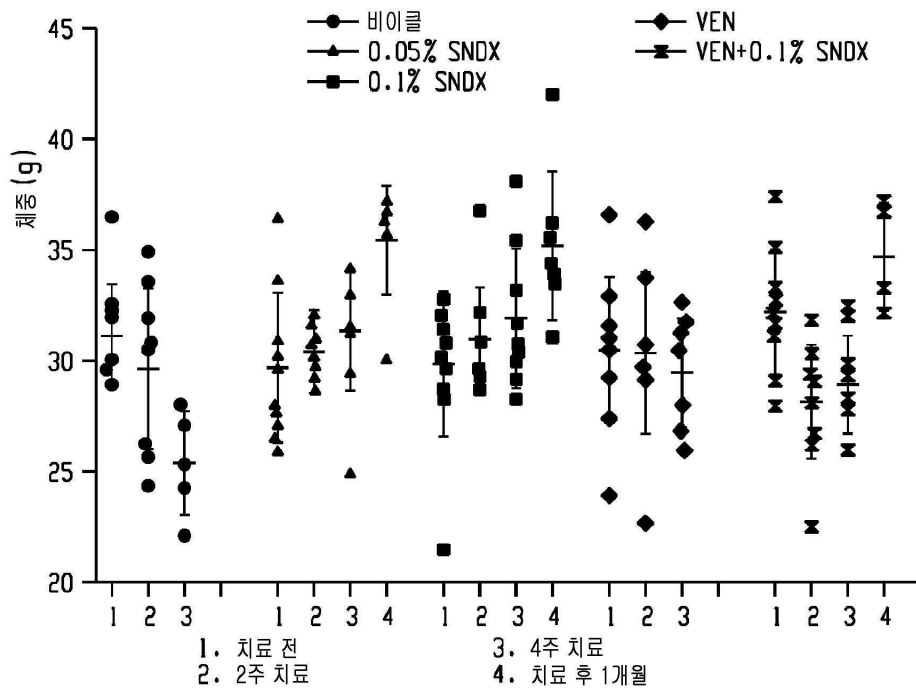
도면2fb



도면3



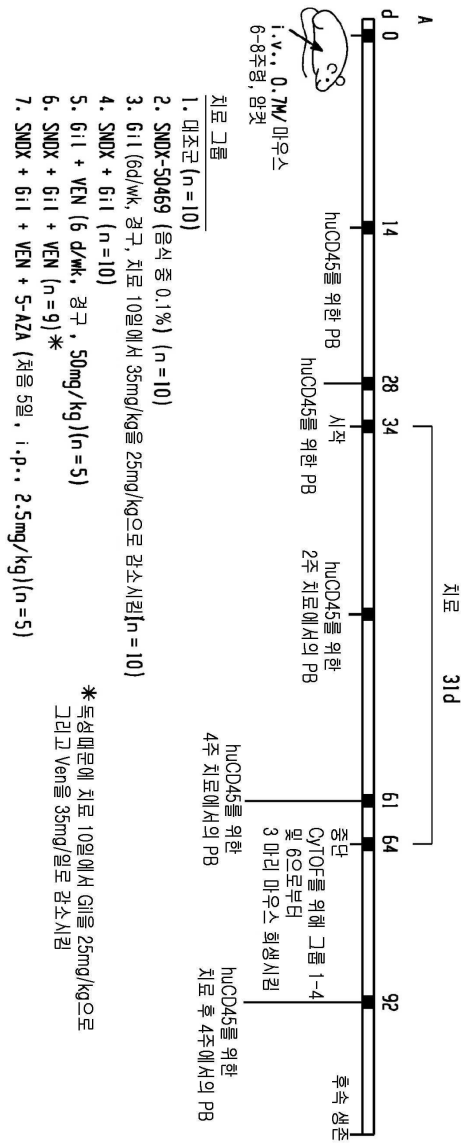
도면4



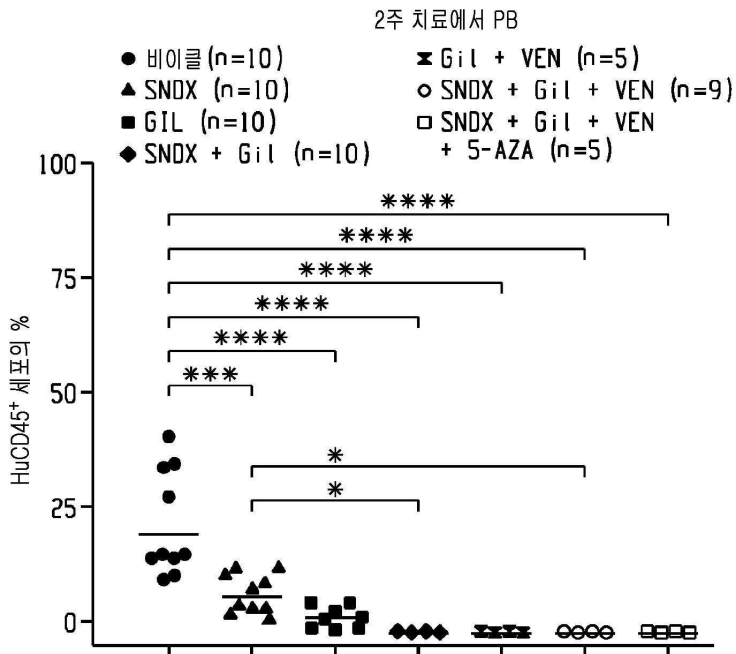
도면5

금속 질량	항체	금속 태그 항체
139La	FAK	FAK 139La
141Pr	Bcl-xL	Bcl-xL 141Pr
142Nd	카스파아제 3(분열된) 142Nd	분열된 카스파아제 3
144Nd	Bcl-2	Bcl-2 144Nd
144Nd	CD123	CD123 145Nd
146Nd	Bim (EL, L, S)	Bim 146Nd
147Sm	β -카테닌	β -카테닌 147Sm
148Nd	CD34	CD34 148Nd
151Eu	CD14	CD14 151Eu
152Sm	Bcl-2A1, Bfl-1	Bcl-2A1 152Sm
153Eu	CD11b	CD11b 153Eu
156Gd	TIM-3	TIM-3 156Gd
158Gd	CD33	CD33 158Gd
159Tb	p-AKT	p-AKT 159Tb
160Gd	CD44	CD44 160Gd
163Dy	c-Myc	c-Myc 163Dy
165Ho	p-FAK	p-FAK 165Ho
166Er	p-ERK1/2, p44/42 MAPK	p-ERK 166Er
167Er	CD38	CD38 167Er (MDA)
168Er	Noxa	Noxa 168Er
169Tm	CD15	CD15 169Tm
170Er	Puma	Puma 170Er
171Yb	CD90	CD90 171Yb
172Yb	CXCR4	CXCR4 172Yb
173Yb	Bax	Bax 173Yb
174Yb	p-FLT3	p-FLT3 174Yb
175Lu	CD135, Flt-3	CD135 175Lu
176Yb	Mcl-1	Mcl-1 176Yb
89Y	CD45	CD45-89Y

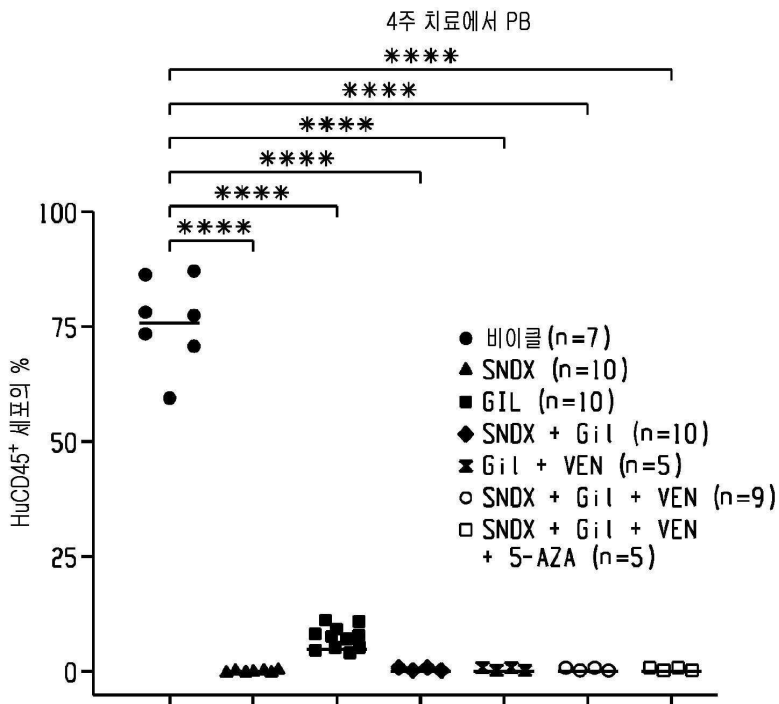
도면6a



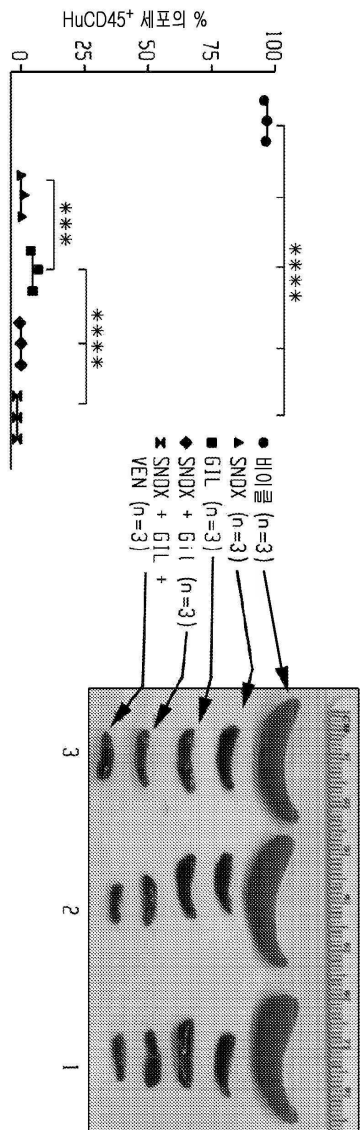
도면6b



도면6c

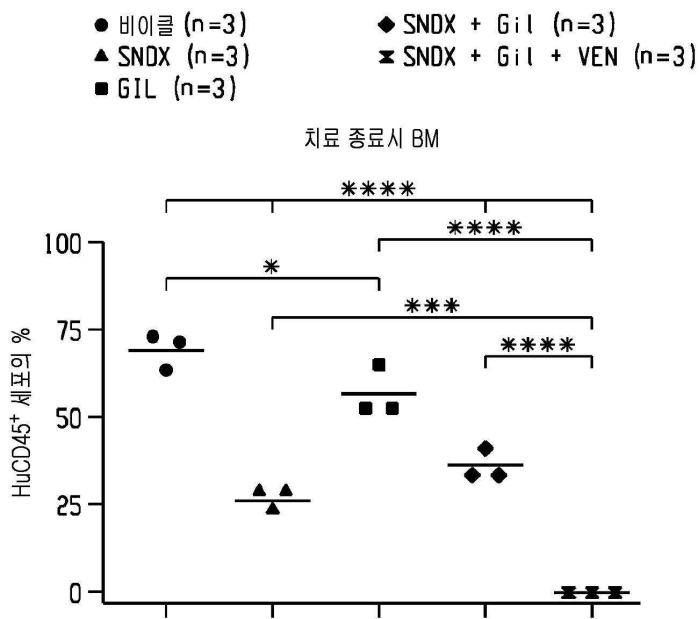


도면6d

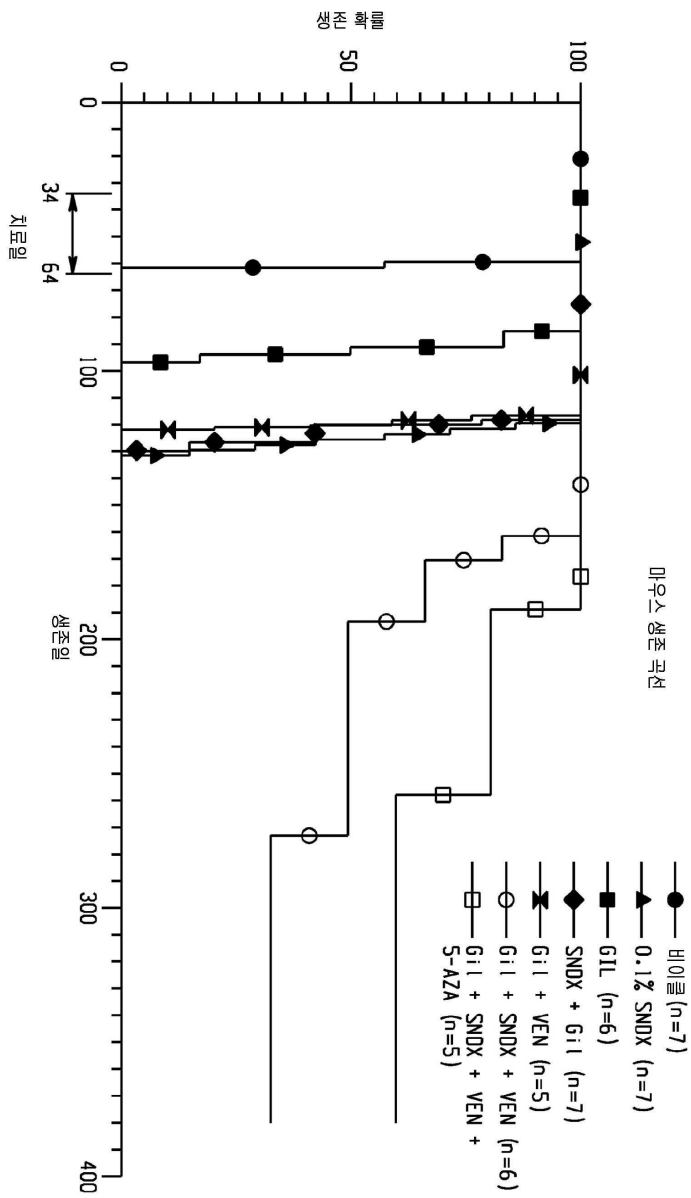


치료 종료시 측정

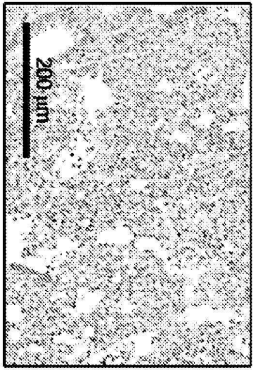
도면6e



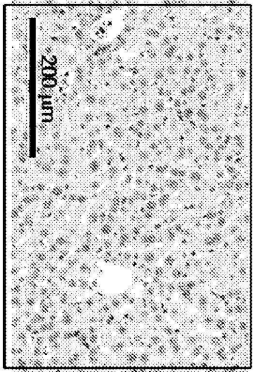
도면6f



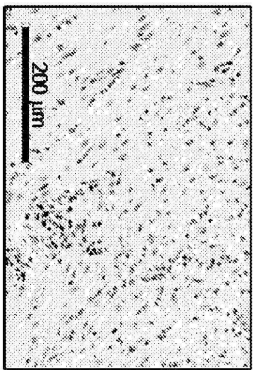
도면6g



뼈

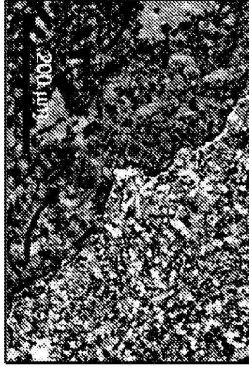


간

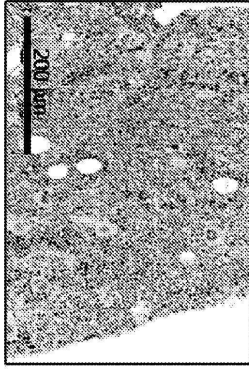


선경

빈사 상태에서 4가지 약물 조합으로 치료된 PDX 함유 NSG 마우스의 조직

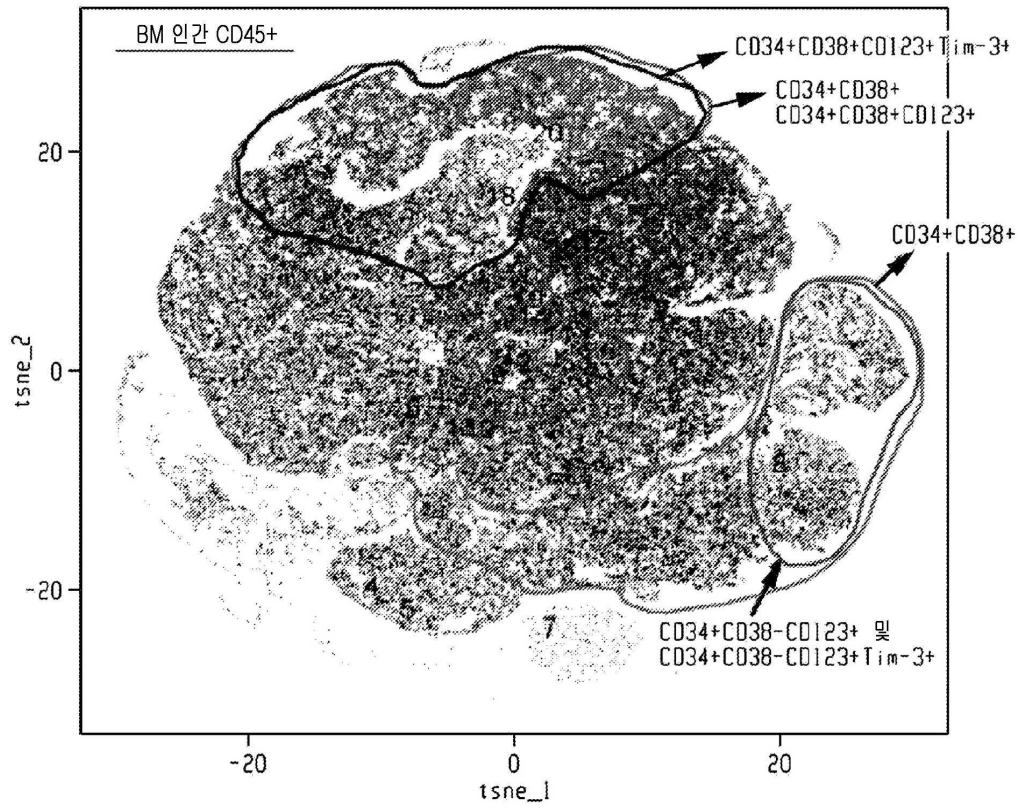


PDX 함유 NSG 마우스의 BM

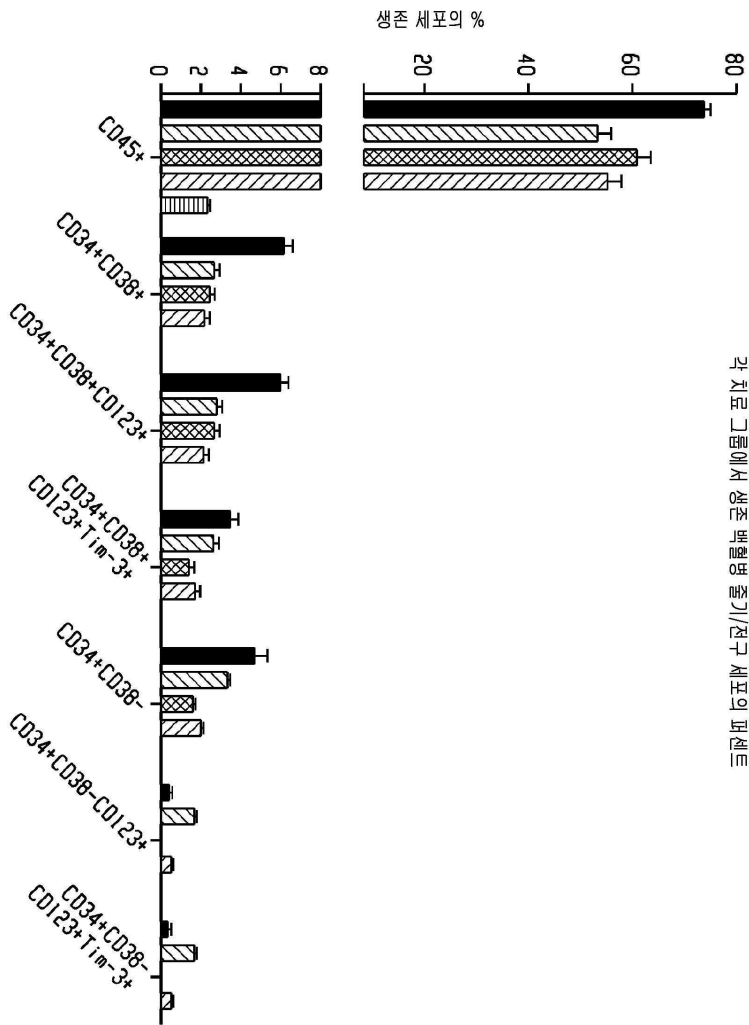


PDX를 함유하지 않는 NSG 마우스의 BM

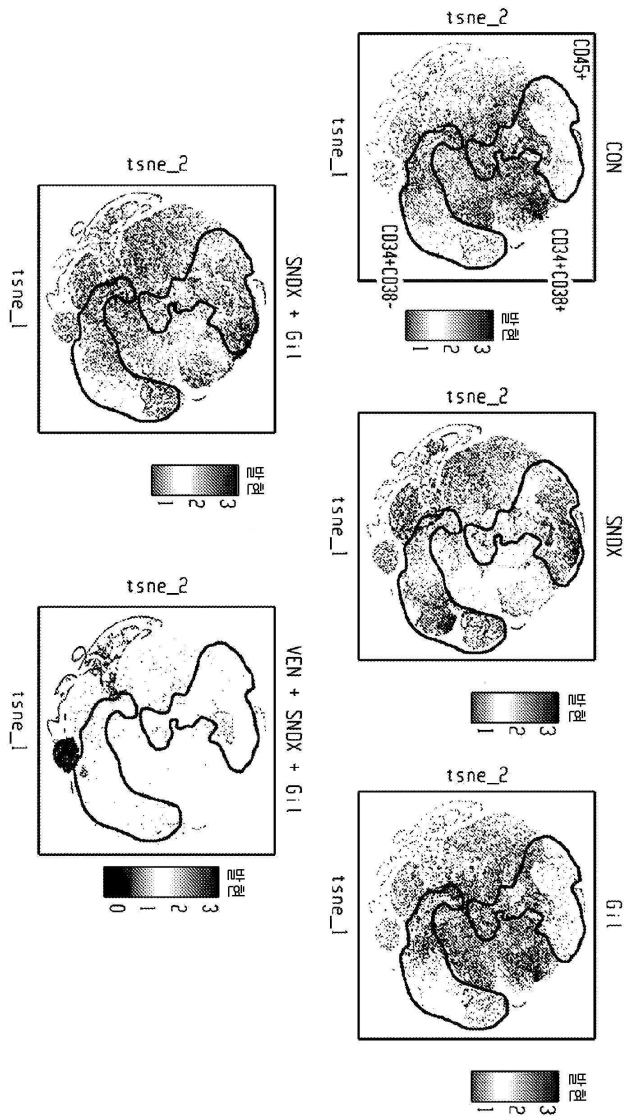
도면7a



도면7b



도면7c



도면7d

BM	32일 치문의 종문시														
	Vehicle			SNDX			G:i l			SNDX + G:i l			SNDX + G:i l + VEN		
CD45+ 마우스 no.	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3
C1v.Cosp3															
HOXA9															
Meis 1															
PBX3															
P-FL3T3															
FLT3															
P-FAK															
FAK															
P-ERK															
P-Akt															
CD11b															
CD14															
CD15															
B-카페인															
CD44															
C-Myc															
CXCR4															
Bcl-XL															
Mcl-1															
Bcl-2															
Bcl-2A1															
B1M															
Box															
NOXA															

저 고