



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0003789  
(43) 공개일자 2021년01월12일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/506 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)<br/>A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)<br/>C07K 16/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/506 (2013.01)<br/>A61K 39/3955 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7032288</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년05월03일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년11월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/030690</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/213589<br/>국제공개일자 2019년11월07일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/667,249 2018년05월04일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>포틀라 파마슈티컬스, 인코포레이티드<br/>미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 슈트 22 그<br/>랜드 애비뉴 270 이. (우편번호: 94080)</p> <p>(72) 발명자<br/>코피 그레고리<br/>미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이<br/>스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포틀라 파마슈<br/>티컬스, 인코포레이티드 씨/오</p> <p>버렐 매튜<br/>미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이<br/>스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포틀라 파마슈<br/>티컬스, 인코포레이티드 씨/오<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인코리아나</p> |
|---|--|

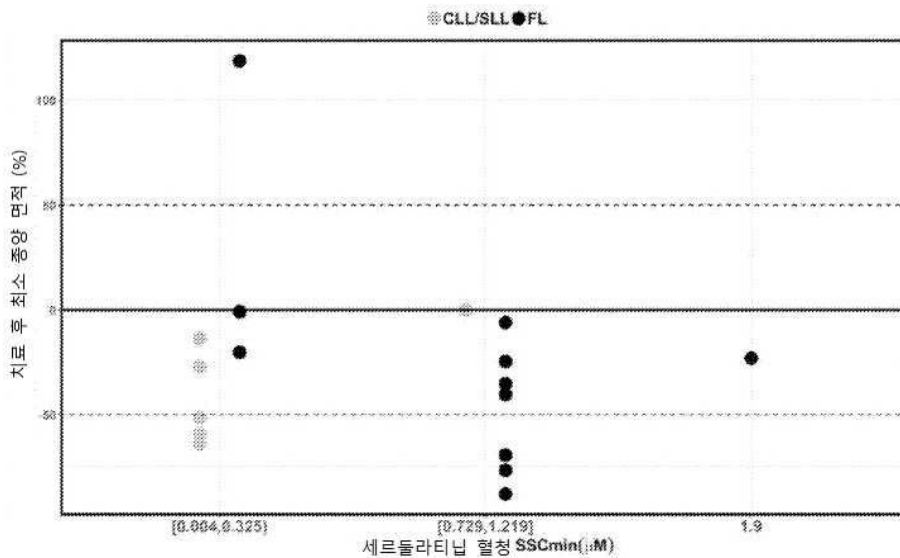
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **림프종을 치료하는 방법**

(57) 요약

림프종, 특히, 인간환자에서의 T-세포 림프종 및 여포성 림프종을 치료하는 조성물 및 방법이 제공된다. 본방법은 효과적인 양의 세르둘라티닙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 35/02* (2018.01)  
*C07K 16/2887* (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)  
*C07K 2317/24* (2013.01)

(72) 발명자

**콘리 파멜라 비**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포톨라 파마슈티컬스, 인코포레이티드 씨/오

**커넛 존 티**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포톨라 파마슈티컬스, 인코포레이티드 씨/오

**판데이 안잘리**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포톨라 파마슈티컬스, 인코포레이티드 씨/오

**스틸 앤드류**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포톨라 파마슈티컬스, 인코포레이티드 씨/오

**미켈슨 글렌**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 270 스위트 22 포톨라 파마슈티컬스, 인코포레이티드 씨/오

(30) 우선권주장

62/678,934 2018년05월31일 미국(US)  
62/736,047 2018년09월25일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 T-세포 림프종을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 T-세포 림프종인 방법.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, T-세포 림프종은 T-세포 림프종을 치료하기 위한 약물로 이전에 치료되지 않은 방법.

#### 청구항 4

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 말초 T-세포 림프종, 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종, 혈관 면역 모세포 T-세포 림프종, 여포성 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 장병증-관련 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, T-세포 백혈병, 비장 NK/T-세포 림프종, 간 비장 T-세포 림프종, 및 피부 (피부) T-세포 림프종으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 말초 T-세포 림프종인 방법.

#### 청구항 6

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종인 방법.

#### 청구항 7

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 혈관 면역 모세포 림프종인 방법.

#### 청구항 8

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 역형성 대세포 림프종인 방법.

#### 청구항 9

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 간 비장 T-세포 림프종인 방법.

**청구항 10**

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 장병증-관련 T-세포 림프종인 방법.

**청구항 11**

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 림프종은 피부 T-세포 림프종인 방법.

**청구항 12**

제 11항에 있어서, 여기서 피부 T-세포 림프종은 균상식육종 또는 세자리 증후군인 방법.

**청구항 13**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 또한 FAT4, CCND3, MYOM2, ZMYM3, NOTCH1, KMT2D, TCF3, ARID1A, AXIN1, SYK, JAK1, JAK3, 및/또는 TYK2에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 14**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 또한 ZMYM3, KMT2D, FAT4, SYK, JAK1, JAK3, 및/또는 TYK2에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 15**

제 13 또는 14항에 있어서, 환자는 BCL2, 및/또는 BCL6에서 하나 이상의 돌연변이를 추가로 가지는 방법.

**청구항 16**

제13-15항 중 어느 한 항에 있어서, 림프종은 재발성 또는 불응성 림프종인 방법.

**청구항 17**

제 13-16항 중 어느 한 항에 있어서, 림프종은 무통성 림프종 또는 B 세포 급성 림프구 백혈병인 방법.

**청구항 18**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 또한 NOTCH1, SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2, MK167, FAT3, KRAS, REL, HIST1H1E, KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 19**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하

는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 또한 SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2, MK167, FAT3, KRAS, REL, HIST1H1E, KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 20**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 또한 TET2, MK167, FAT3, KRAS, HIST1H1E, KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 21**

제 18-20항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 SYK, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, TP53, 스타트, A20 및/또는 ATM에서 하나 이상의 돌연변이를 추가로 가지는 방법.

**청구항 22**

환자에서 약 0.05 μM 내지 약 3 μM 사이의 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 여포성 림프종 또는 무통성 비-호지킨성 림프종 (iNHL)을 치료하는 방법.

**청구항 23**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 약 0.05 μM 내지 약 3 μM 사이의 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 만성 림프구 백혈병 또는 소림프구 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 24**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 진행성 만성 림프구 백혈병인 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 25**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, Mc1-1, GABA1, FoxP1, SOCS1, 및 SOCS3로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 정상 기준선을 초과하여 발현시키는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 26**

제 1-25항 중 어느 한 항에 있어서, 리투시맙의 효과적인 양을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 27**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 효과적인 양의 리투시맙을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법.

**청구항 28**

제 27항에 있어서, 림프종은 재발성 또는 불응성 림프종인 방법.

**청구항 29**

제 27-28항 중 어느 한 항에 있어서, 림프종은 B-세포 림프종인 방법.

**청구항 30**

제 27-29항 중 어느 한 항에 있어서, 림프종은 비-호지킨성 림프종 (NHL), 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 여포성 림프종 (FL), 변형된 여포성 림프종 (tFL), 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 및 맨틀 세포 림프종 (MCL)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 31**

제 1-30항 중 어느 한 항에 있어서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 약 10 mg 내지 약 45 mg인 방법.

**청구항 32**

제 1-31항 중 어느 한 항에 있어서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 15 mg 내지 약 30 mg인 방법.

**청구항 33**

제 1-31항 중 어느 한 항에 있어서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 15 mg, 20mg, 25mg, 또는 30 mg 인 방법.

**청구항 34**

효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 효과적인 양의 리투시맙을 포함하는 조성물.

**청구항 35**

제 34항에 있어서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 약 10 mg 내지 약 45 mg인 조성물.

**청구항 36**

제 34항에 있어서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 약 15 mg 내지 약 30 mg인 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본출원은 2018년 5월 4일에 출원된 미국가출원 62/667,249, 2018년 5월 31일에 출원된 62/678,934, 및 2018년 9월 25일에 출원된 62/736,047에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이익을 주장하고, 이들 각각은 그 전체가 참고로서 여기에 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본개시물은 일반적으로 혈액 암, 특히 림프종의 치료에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] **배경**

[0006] 림프종은 림프계라고하는 면역계 일부의 암이다. 많은 종류의 림프종이 있다. 한 유형은 호지킨성 질환이다. 나머지는 비-호지킨성 림프종이라고 한다. 비-호지킨성 림프종 (NHL)은 일반적으로 기원이 B 세포 (B 세포 림프종)인지 T 세포 (T 세포 림프종)인지에 따라 두 가지 주요 유형으로 나뉜다.

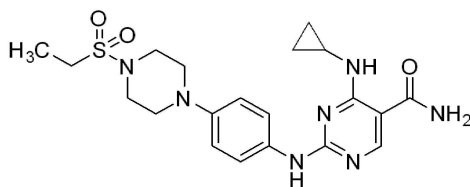
[0007] 그룹으로서의 림프종은 모든 암의 3 ~ 4 %를 차지하는 일곱 번째로 흔한 암 형태이다. 전 세계적으로 림프종은 2012 년에 약 566,000 명에서 발생하여 약 305,000 명이 사망했다. 미국에서 모든 호지킨성 림프종 아형에 대한 5 년 생존율은 85 %인 반면 비-호지킨성 림프종의 경우 69 %이다. 따라서 림프종, 특히 비-호지킨성 림프종에 대한 새로운 치료법이 여전히 필요하다.

**발명의 내용**

[0008] **요약**

[0009] 본개시물은 림프종의 치료에서의 세르둘라티닙의 사용에 관한 것이다.

[0010] 세르둘라티닙은 SYK 및 JAK 패밀리 구성원 둘 다의 소분자, ATP-경쟁적, 가역적 억제제이고 미국 특허 8,138,339 및 미국 특허 8,501,944에 기술되어 있다. 세르둘라티닙은 4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카복사미드의 화학적 명칭, 및 식 I의 구조를 가진다:



[0011]

[0012] I.

[0013] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 T-세포 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

[0014] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 T-세포 림프종을 치료하는 물질로 이전에 치료되지 않았다 (즉, 최초 치료). 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 비-호지킨성 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 비-호지킨성 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 말초 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 말초 T-세포 림프종이다.

[0015] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 Mc1-1, FoxP1, GAB1, SOCS1, 또는 SOCS3 중 하나 이상을 정상 기준선보다 위로 발현시키는 또는 FAT4, CCND3, MYOM2, ZMYM3, NOTCH1, KMT2D, TCF3, ARID1A, AXIN1, NOTCH1, SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, REL (예를 들어, REL<sup>I354T</sup>), HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

[0016] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화

물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 ZMYM3, KMT2D, 및 FAT4에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

- [0017] 일부 실시 양태에서, 환자는 추가로 BCL2, 및/또는 BCL6에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다.
- [0018] 일부 실시 양태에서, 림프종은 여포성 림프종 (FL), 변형된 여포성 림프종 (tFL), 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), T-세포 림프종, 또는 맨틀 세포 림프종 (MCL)이다.
- [0019] 일부 실시 양태에서, 림프종은 무통성 림프종 또는 B 세포 급성 림프구 백혈병이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 무통성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 무통성 림프종은 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 무통성 림프종은 발덴스트롬 거대글로불린혈종이다. 일부 실시 양태에서, 무통성 림프종은 변연부 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 B 세포 급성 림프구 백혈병이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 변형된 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 변형된 여포성 림프종이다.
- [0020] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 진행성 만성 림프구 백혈병 (U-CLL) 또는 무통성 만성 림프구 백혈병 (M-CLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0021] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 NOTCH1, SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, REL (예를 들어, REL<sup>I354T</sup>), HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 만성 림프구 백혈병 (CLL) 또는 소림프구 림프종 (SLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0022] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, REL (예를 들어, REL<sup>I354T</sup>), HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 만성 림프구 백혈병 (CLL) 또는 소림프구 림프종 (SLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0023] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 만성 림프구 백혈병 (CLL) 또는 소림프구 림프종 (SLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0024] 일부 실시 양태에서, 환자는 SYK, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, TP53, 스타트 (예를 들어, STAT6<sup>S86A</sup>), A20 (예를 들어, A20<sup>Q150R</sup>) 및/또는 ATM에서 하나 이상의 돌연변이를 추가로 가진다.
- [0025] 일부 실시 양태에서, 환자는 EP300, TP53 및/또는 BTK에서의 돌연변이를 가지지 않는다. 일부 실시 양태에서, 환자는 EP300<sup>S697R</sup>, EP300<sup>C1247F</sup>, TP53<sup>N285K</sup>, TP53<sup>R273C</sup> 및/또는 BTK<sup>C481S</sup>을 가지지 않는다.
- [0026] 일부 실시 양태에서, 환자에서 약 0.05 μM 내지 약 3 μM 사이의 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 여포성 림프종 또는 무통성 비-호지킨성 림프종 (iNHL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0027] 일부 실시 양태에서, 환자에서 약 0.05 μM 내지 약 3 μM 사이의 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 림프구 백혈병 또는 소림프구 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0028] 일부 실시 양태에서, 환자에서 약 0.05 μM 내지 약 3 μM 사이의 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 변연부 림프종, 발덴스트롬 거대글로

불린혈증, 만성 림프구 백혈병 또는 소림프구 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

- [0029] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 효과적인 양의 Mc1-1 억제제 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 인간 환자에서 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0030] 일부 실시 양태에서, 여기서 기술된 치료 방법에서 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물의 용도가 여기서 제공된다.
- [0031] 일부 실시 양태에서, 여기서 기술된 치료 방법에서의 사용을 위한 약제의 제조에서의, 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물의 용도가 여기서 제공된다.
- [0032] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리톡시맙의 효과적인 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0033] 일부 실시 양태에서, 여기서 기술된 치료 방법에서 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리톡시맙의 용도가 여기서 제공된다.
- [0034] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리톡시맙의 효과적인 양을 포함하는 조성물이 여기서 제공된다.
- [0035] 일부 실시 양태에서, 여기서 기술된 치료 방법에서의 사용을 위한 약제의 제조에서의, 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리톡시맙의 용도가 여기서 제공된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0036] 도 1은 세르둘라티닙에 대한 종양 반응 및 CLL/SLL 및 FL 환자에서의 노출과의 관련성을 나타낸다.
- 도 2은 SYK/JAK 저해에 관한 것인 종양 반응을 나타낸다.
- 도 3은 CLL/SLL 환자에서 염증 혈청 마커저해는 종양 반응과 상당히 상관관계가 있음을 나타낸다.
- 도 4은 FL 환자에서 염증 혈청 마커저해는 종양 반응과 상당히 상관관계가 있음을 나타낸다.
- 도 5A은 세르둘라티닙을 사용한 치료 이후 CLL/SLL 환자에서 염증혈청 마커의 상당한 저해를 나타낸다. 도 5B은 세르둘라티닙을 사용한 치료 이후 FL 환자에서 염증혈청 마커의 상당한 저해를 나타낸다.
- 도 6A 및 6B은 CLL/SLL 및 FL 환자, 각각에서 발생된 혈액 절대 림프구 수 (ALC)의 세르둘라티닙 치료-관련 증가를 나타낸다.
- 도 7A 및 7B은 52 % 결절 감소를 갖는 CLL 환자 및 59 % 결절 감소를 갖는 CLL 환자, 각각에서 종양 세포 표면 활성화 및 호밍 마커의 세르둘라티닙 치료-관련 변화를 나타낸다.
- 도 8은 실시예 1에서 투여된 환자 각각에 대한 세르둘라티닙의 지속 시간을 나타낸다.
- 도 9A 및 9B은 세르둘라티닙의 존재 또는 부재 하 IL-4을 사용한 및 없이 치료 이후 진행성 (U-CLL) 및 무통성 CLL (M-CLL) 세포주, 각각 중의 단백질 발현을 입증하는 면역블롯을 나타낸다.
- 도 10A-10G는 대조구와 비교한 1 $\mu$ M 세르둘라티닙의 존재 또는 부재 하 IL-4을 사용한 및 없이 치료 이후 CLL 세포 내 FOXP1, GAB1, SOCS1, PTPN22, SOCS3, CD79b, 및 pSTAT6, 각각의 발현변화를 나타내는 면역블롯 농도측정의 요약이다. 도 10A-10G 각각에서, 왼쪽부터 오른쪽 막대는 대조구, IL-4 치료 단독, 세르둘라티닙 치료 단독 및 IL-4 + 세르둘라티닙, 각각을 나타낸다.
- 도 11A-11G는 대조구와 비교한 1 $\mu$ M 세르둘라티닙의 존재 또는 부재 하 IL-4을 사용한 및 없이 치료 이후 진행성 CLL 세포 내 FOXP1, GAB1, SOCS1, PTPN22, SOCS3, CD79b, 및 pSTAT6, 각각의 발현변화를 나타내는 면역블롯 농도측정의 요약이다. 도 11A-11G 각각에서, 왼쪽부터 오른쪽 막대는 대조구, IL-4 치료 단독, 세르둘라티닙 치료 단독 및 IL-4 + 세르둘라티닙, 각각을 나타낸다.
- 도 12A-12G는 대조구와 비교한 1 $\mu$ M 세르둘라티닙의 존재 또는 부재 하 IL-4을 사용한 및 없이 치료 이후 무통성 CLL 세포 내 FOXP1, GAB1, SOCS1, PTPN22, SOCS3, CD79b, 및 pSTAT6, 각각의 발현변화를 나타내는 면역블롯 농도측정의 요약이다. 도 12A-12G 각각에서, 왼쪽부터 오른쪽 막대는 대조구, IL-4 치료 단독, 세르둘라티닙

치료 단독 및 IL-4 + 세르둘라티닙, 각각을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0037] **상세한 설명**
- [0038] 본개시물은 기술된 특정 실시 양태에 제한되지 않고 물론 변할 수 있음이 이해되어야 한다. 또한 여기서 사용된 용어는 단지 특정의 실시 양태를 기술하기 위한 목적이고 제한적으로 의도되지 않는데, 본개시물의 범위는 단지 첨부된 청구범위에 의해 제한됨이 이해되어야 한다.
- [0039] **1. 정의**
- [0040] 다르게 정의되지 않는다면, 여기서 사용된 모든 기술적 과학적 용어는 본발명이 속하는 분야에서의 숙련자에게 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 여기서 사용된 이후의 용어는 다음의 의미를 가진다.
- [0041] 여기서 및 청구범위에서 사용된, 단일 형태 "a," "an," 및 "the"는 문맥상 명백히 다르게 언급되지 않는 한 복수의 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "한 물질"에 대한 언급은 복수의 물질을 포함한다.
- [0042] 여기서 사용된, 용어 "포함하는" 또는 "포함한다"은 조성물 및 방법이 언급된 요소를 포함하지만, 다른 것을 배제시키지 않음을 의미하는 의도이다. 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용된 때 "필수로 하여 구성된"은 언급된 목적에 대해 조합에 대해 어느 필수적 유의성의, 다른 요소를 배제시키는 것을 의미한다. 따라서, 여기서 정의된 요소를 필수로 하여 구성된 조성물은 청구된 기본적인 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 물질 또는 단계를 배제하지 않는다. "로 구성된"은 흔적 요소 이상의 다른 성분 및 실질적인 방법 단계를 배제시키는 것을 의미한다. 이들 전이 용어 각각에 의해 정의된 실시 양태는 본개시물의 범위 이내이다.
- [0043] 범위를 포함하는 수치, 예를 들어, 양, 및 농도 앞에 사용된 용어 "약"은 (+) 또는 (-) 10%, 5% 또는 1%로 변할 수 있는 근사치를 나타낸다.
- [0044] 여기서 사용된, 용어 "치료하는"은 종양 성장, 확대, 전이 또는 진행을 예방, 치료, 반전, 약화, 경감, 최소화, 억제 또는 중지를 지칭한다.
- [0045] 여기서 사용된, 용어 "환자"는 양성 또는 음성일 수 있는 암 또는 종양을 갖는 개체를 지칭한다. 특정의 실시 양태에서, 환자는 인간 또는 동물이다.
- [0046] 여기서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 표시된 물질이, 치료될 질환 또는 병태 및 각각의 투여 경로를 고려하여, 합리적으로 신중한 실무자가 환자에게 물질 투여 회피를 유발하는 특성을 가지지 않음을 나타낸다. 예를 들어, 그러한 물질은 필수적으로 무균인 것이 통상 요구된다.
- [0047] 여기서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 보충제 또는 조성물, 또는 그의 성분을, 신체의 한 장기, 또는 부분에서 신체의 다른 장기, 또는 부분으로 운반 또는 이동, 또는 물질을 암 조직 또는 암 조직에 인접한 조직으로 전달하기에 수반된 약제학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 가령 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화제를 지칭한다.
- [0048] 여기서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 반대 이온이 그러한 염의 약제학적 투여량에서 환자에게 비-독성인 산 또는 염기 부가 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 호스트는 약제학적 분야에서 널리 공지되어 있다. 본개시물의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이 이들 조성물에서 이용되면, 그러한 염은 바람직하게는 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래된다. 그러한 산 염에 포함된 것은 다음과 같다: 아세트레이트, 아티페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비셀페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캠포이트, 캠퍼 설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트, 하이드로할라이드 (예를 들어, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드), 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설파메이트, 말로네이트, 살리실레이트, 메틸렌-비스-b-하이드록시나프토에이트, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 에탄설포네이트, 시클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 등. 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은, 비제한적으로, 알칼리 또는 알칼리토 금속 염기

또는 종래 유기 염기로부터 유래된 것, 가령 트리에틸아민, 피리딘, 피페리딘, 모르폴린, N-메틸모르폴린, 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 가령 소듐 및 포타슘 염, 알칼리토 금속 염, 가령 칼슘 및 마그네슘 염, 유기 염기, 가령 디시클로헥실아민 염, N-메틸-D-글루카민와의 염, 및 아미노 산 가령 아르기닌, 라이신과의 염 등을 포함한다.

[0049] 여기서 사용된, 용어 "제형화된" 또는 "제형화"는 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 포함하는 상이한 화학 물질이 조합되어 투여 형태를 생성하는 공정을 지칭한다. 특정의 실시 양태에서, 2 개 이상의 약제학적 활성 성분은 단일 투여 형태 또는 조합된 투여 단위로 공-제형화될 수 있거나, 개별적으로 제제화되고 이어서 조합된 투여 단위로 조합될 수 있다. 서방성 제제는 장기간에 걸쳐 치료제를 체내에 서서히 방출하도록 고안된 제제인 반면, 즉시 방출 제제는 짧은 기간에 걸쳐 치료제를 체내에 빠르게 방출하도록 설계된 제제이다.

[0050] 여기서 사용된, 용어 "전달"은 원하는 치료 효과를 안전하게 달성하기 위해 필요한 경우 신체에서 약제학적 조성물을 수송하기 위한 접근법, 제형, 기술 및 시스템을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 유효량의 조성물은 환자의 혈류로 전달하기 위해 제제화된다.

[0051] 약어:

- ABVD 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카바진
- AUC 곡선 하 면적
- BEAM 카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 및 멜팔란
- BID: 일일 1 회
- CHOP 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손
- C<sub>max</sub> 최대 (또는 피크) 농도
- C<sub>min</sub> 최소 (또는 최저) 농도
- CR: 완전 반응
- EPOCH 에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드 및 독소루비신
- IC<sub>50</sub> 절반 최대 저해 농도
- mg 밀리그램
- mL 밀리리터
- ORR: 전체 반응 속도
- PD 진행성 질환
- pg 피코그램
- PR: 부분 반응
- QD: 일일 2 회
- SD 안정한 질환
- SSC<sub>min</sub> 정상 상태 C<sub>min</sub>
- μL 마이크로리터
- μM 마이크로몰

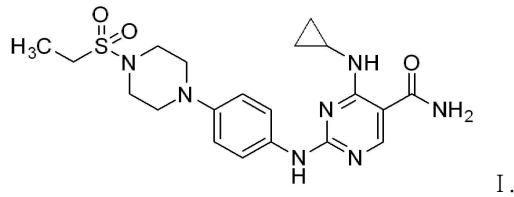
[0052]

[0053] **2. 치료 방법**

[0054] 세르둘라티닙으로 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

[0055] 세르둘라티닙은 SYK 및 JAK 패밀리를 구성원 둘 다의 소분자, ATP-경쟁적, 가역적 억제제이다. 세르둘라티닙은 4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카복사미드 또는 4-(시클로

프로필아미노)-2-((4-[4-(에탄설폰닐)피페라진-1-일]페닐)아미노)피리미딘-5-카복사미드의 화학적 명칭, 및 식 I의 화학적 구조를 가진다:



[0056]

[0057]

**T-세포 림프종의 치료**

[0058]

일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리튬시말의 효과적인 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 T-세포 림프종 (TCL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

[0059]

다양한 형태의 T 세포-림프종이 있으며, 그중 일부는 공격적 (빠르게 성장)이고 일부는 무통성 (느리게 성장)이다. T-세포 림프종은 미성숙 T-세포 림프종, 가령 T-세포 림프아구림프종 (T-LBL), 및 성숙 T-세포 림프종, 가령 말초 T-세포 림프종 (PTCL)을 포함한다.

[0060]

T-세포라고 하는 성숙한 백혈구에서 발생하는 말초 T-세포 림프종 (PTCL)은 평균 생존 기간이 5 년 미만인 공격적인 유형의 비호지킨성 림프종 (NHL)이며 일반적으로 B 세포 대응물에 비해 예후가 더 나쁘다. O'Connor, O.A., et al., *Changing the Paradigms of Treatment in Peripheral T-cell Lymphoma: From Biology to Clinical Practice*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(20):5240-5254; Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20):2375-2390; Gaulard, P., and de Leval, L., *Pathology of Peripheral T-Cell Lymphomas: Where Do We Stand?* Seminars in Hematology, 2014. **51**(1):5-16. 일반적으로 PTCL 환자는 B-세포 NHL 환자에 비해 생존율이 낮다. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20):2375-2390; Vose, J.M., et.al, *International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(25):4124-4130; Gisselbrecht, C., et.al, *Prognostic Significance of T-Cell Phenotype in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas*. Blood, 1998. **92**(1):76-82.

[0061]

PTCL에 대한 최전선 요법은 일반적으로 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손) 또는 에토포시드가 포함된 CHO (E) P 또는 기타 강렬한 화학 요법이지만 B-세포 악성 종양에 설명된 것보다 결과가 열등하다. 대부분의 환자는 표준 요법 후 재발하고 전체 생존율 (OS)은 낮다. 최전선 요법 후 재발하거나 불응성인 PTCL 환자 (ALCL 제외)의 경우 OS 중앙값은 6 개월이다. Mak, V., et.al., *Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first 재발 or progression: spectrum of 질환 and rare long-term survivors*. J Clin Oncol, 2013. **31**(16):1970-1976.

[0062]

최전선 화학 요법에 실패한 환자에게는 제한된 수의 옵션이 있다. 미국에서 벨리노스타트 (HDAC 억제제), 프랄라트렉세이트 (항-엽산) 및 로미렙신은 재발성 또는 불응성 PTCL 환자에게 승인되었고 전체 반응률 (ORR)이 약 25 %로 불량하고 8 ~ 15 %의 완전 반응 (CR) 비율이 및 최대 12 개월의 평균 반응 기간 (DOR)을 가진다, 표 1 참조.

표 1

표 1: 재발성/불응성 PTCL 에 대해 승인된 약물에 대한 임상 데이터

	프랄라트렉세이트 <sup>a</sup>	로미덱신 <sup>b</sup>	벨리노스타트	브렌톡시맵 <sup>c</sup>
작용기전	항-엽산	HDAC 억제제	HDAC 억제제	CD30-지향 항체-약물 건유게이트
승인년도	2009	2011	2014	2011
용량 및 투여	7 주 주기로 6 주 동안 매주 3 ~ 5 분에 걸쳐 30mg/m <sup>2</sup> IV 주입.	28 일 주기로 1 일, 8 일 및 15 일에 4 시간 동안 14mg/m <sup>2</sup> IV 주입.	1,000mg/m <sup>2</sup> , 1 ~ 5 일, q3w (21 일주기에 30 분 IV 주입).	3 주마다 30 분 이상 IV 주입. 1.8mg/kg, 최대 180mg.
임상 시험 환자 번호	115	131	129	58
효능 결과	ORR: 27% (6% CR)  DOR: 9.4 개월	ORR: 26% (13% CR)  DOR: 11-15 개월	ORR: 26% (11% CR)  DOR: 8.4 개월	ORR: 86% (57% CR)  DOR: 12.6 개월
안전성 (등급 3/4 AEs)	혈소판감소증: 33% 점막염: 21% 호중구 감소증: 20% 빈혈: 17% 피로: 7%	혈소판감소증: 21% 피로: 13% 구역질: 4%	빈혈: 11% 혈소판감소증: 7% 피로: 5%	호중구 감소증: 21% 말초 감각 신경병증: 10% 혈소판감소증: 10%

a: FOLOTYN® (프랄라트렉세이트 주사제) 패키지 삽입; Westminster, CO; Allos 치료제, Inc. 2016;

b: ISTODAX® 및 (로미덱신) 패키지 삽입; Summit, NJ; Cellegene Corporation, 2016;

c: 단지 역형성 대세포 림프종에 대해서만 승인.

[0063]

[0064]

이에 비해, 임상 시험에서 세르둘라티닙 치료 (예를 들어, 30mg BID)는 47 % ORR을 달성했으며 평가 가능한 환자 5/15 (33 %)에서 CR이 관찰되었으며, 이는 PTCL의 다양한 아형을 나타낸다. 중요한 것은 부분 반응 (PR) 및 CR이 프랄라트렉세이트, 로미덱신, 벨리노스타트, 및 임상 시험용 PI3K 억제제를 포함한 여러 요법에 불응하는 환자에서 발생했다는 것이다.

[0065]

세르둘라티닙의 안전성 프로파일은 예측 가능하고 관리 가능하다. PTCL (n = 16)에 대한 안전성 데이터에는 치료 응급 이상 반응 (TEAE)으로 인한 PTCL 환자에서 사망 또는 중단이 없는 8 명의 환자 중 3 ~ 4 등급인 4 개의 연구 약물 관련 심각한 이상 반응 (SAE)이 포함된다. 표 2는 PTCL 특허에서 세르둘라티닙과 FDA 승인 약물의 안전성 데이터를 비교한 것이다.

표 2

표 2: r/r PTCL 에 대한 승인 물질 대 세르둘라티닙에서의 독성 ≥ 등급 3

	로미덱신 N=121	벨리노스 타트 N=139	프랄라트렉 세이트 N=115	브렌톡시맵 N=58	세르둘라티 닙 N=16
점막염	-	-	23%	-	-
감염	19%	8.5%	-	-	18.8%
부패	5%	-	5%	-	-
무력증/피로	8-19%	5%	8%	4%	6.3%
발열	6-17%	2%	2%	2%	-
혈소판감소증	24-36%	7%	33%	10%	-
호중구 감소증	20-47%	-	20%	21%	6.3%
빈혈	11-28%	11%	17%	2%	-
백혈구 감소증	6-45%	-	7%	-	-
설사/대장염	-	-	-	3%	6.3%

[0066]

[0067]

말초 T-세포 림프종은 다양한 아형, 가령 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종 (PTCL-NOS), 혈관 면역 모세포 T-세포 림프종 (AITL), 여포성 T-세포 림프종 (FTCL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 장병증-관련 T-세포 림프종 (EATL), 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL), 비장 NK/T-세포 림프종, 간 비장 T-세포 림프종, 피부 (피부) T-세포 림프종 (CTCL)을 포함하고, 세 가지 범주로 분류된다: 결절, 결절외 및 백혈병.

[0068]

달리 명시되지 않은 말초 T 세포 림프종 (PTCL-NOS)은 PTCL의 다른 하위 유형에 맞지 않는 공격적인 질병 그룹을 의미한다. PTCL-NOS는 가장 일반적인 PTCL 하위 유형으로 전체 PTCL의 약 1/4을 차지한다. 대부분의 PTCL-NOS 환자는 림프절에 국한된 질병으로 진단된다. 간, 골수, 위장관 및 피부와 같은 림프절 외부 부위도 관련될 수 있다.

[0069]

역형성 대세포 림프종 (ALCL)은 성인의 모든 T 세포 림프종의 약 12% ~ 15%, 어린이의 모든 림프종의 10 ~ 30%를 차지하는 공격적인 T 세포 림프종이다.

[0070]

그것은 세 가지 유형으로 나눌 수 있다: 2 개의 전신 (림프절 또는 기관에 존재) 하위 유형과 하나의 비 전신 유형. 전신 아형은 역형성 림프종 키나아제 (ALK) 양성 역형성 대세포 림프종 (ALK 단백질의 비정상적인 형태가 림프종 세포 표면에 존재) 또는 ALK 음성 역형성 대세포 림프종 (ALK 단백질의 비정상적인 형태가 림프종 세포의 표면에 없음)이다. 비 전신 유형은 피부에만 나타나며 원발성 피부 역형성 대세포 림프종이라고 한다. 전신 유형은 일반적으로 빠르게 성장하는 반면 비 전신 유형은 일반적으로 더 느리게 성장한다.

[0071]

혈관 면역 모세포 림프종 (AITL)은 미국 전체 T 세포 림프종의 15 ~ 18%를 차지하는 공격적인 T 세포 림프종이다. AITL의 증상으로는 고열, 피부 발진, 식은 땀, 자가 면역 용혈성 빈혈 (AIHA) 및 면역 혈소판 감소증 (ITP)과 같은 자가 면역 질환이 있다. 이러한 자가 면역 질환의 결과로 신체의 면역 체계는 적혈구 (AIHA의 경우) 또는 혈소판 (ITP의 경우)과 같은 자신의 세포와 조직을 인식하지 못하고 결과적으로 파괴한다. I 기 AITL은 국소화되어 있으며 종양을 넘어 퍼지지 않았다. II 기는 인근 림프절에만 영향을 미친다. III 기에서, 영향을 받은 림프절은 횡격막 위와 아래 모두에서 발견된다. IV 기에서, 뼈, 골수, 피부 또는 간과 같은 림프절 외의 하나 이상의 기관이 영향을 받는다.

[0072]

피부 T 세포 림프종 (CTCL)은 일반적으로 느리게 성장하는 암의 그룹으로, 피부에 가장 자주 발생한다. 피부 T 세포 림프종의 가장 흔한 유형은 균상 식균으로, 피부 패치 또는 플라크로 나타난다. 다른 유형으로는 세자리 증후군, 원발성 피부 역형성 대세포 림프종 및 림프종성 구진증이 있다.

[0073]

성인 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL)은 인간 T 세포 림프성 바이러스 1형 (HTLV-1) 바이러스에 의한 감염과 관련된 희귀한 형태의 T 세포 림프종이다. 바이러스를 가지고 있는 약 2%는 림프종에 걸릴 것이다. ATLL에는 4개의 아형이 있다: 2개의 공격적인 아형, 림프종-유형 ATLL 및 급성 ATLL, 일반적으로 더 느리게 성장하는 만

성 ATLL, 가장 느리게 성장하는 유형인 불완전연소(smouldering) ATLL.

- [0074] 장병증-유형 T-세포 림프종 (EATL)은 장에서 나타나는 극히 드문 아형의 T-세포 림프종으로, 체강 질병과 강하게 연관된다. EATL에는 2 가지 유형이 있다: 1 형, 고전적 EATL 및 2 형, 단형 EATL (단형 상피성 장 T 세포 림프종이라고도 함).
- [0075] 간 비장 T-세포 림프종 (HSTL)은 세포 독성 T-세포에서 파생된 드문 림프절 외 및 전신 신생물이다. HSTL에는 감마-델타 ( $\gamma \delta$ ) T-세포 수용체 유형과 알파-베타 ( $\alpha \beta$ ) 유형의 두 가지 유형이 있다. 또 다른  $\gamma \delta$  T 세포 림프종, 원발성 피부  $\gamma \delta$  T 세포 림프종 (PCGD-TCL)이 있다. 이 림프종은 대부분의 다른 TCL과 공격적인 경로와 나쁜 예후를 공유한다.
- [0076] T-세포 림프 모세포 림프종 (T-LBL)은 빠르게 성장하며 대부분 소아에서 진단된다.
- [0077] 비장 NK/T 세포 림프종은 일반적으로 코 또는 상기도의 내벽에서 발생하는 빠르게 성장하는 림프종이다.
- [0078] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 공격적 T-세포 림프종이다.
- [0079] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 무통성 T-세포 림프종이다.
- [0080] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 미성숙 T-세포 림프종이다.
- [0081] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 성숙 T-세포 림프종이다.
- [0082] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 결절 T-세포 림프종이다.
- [0083] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 결절외 T-세포 림프종이다.
- [0084] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 백혈병 T-세포 림프종이다.
- [0085] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 말초 T-세포 림프종, 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종, 혈관 면역 모세포 T-세포 림프종, 여포성 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 장병증-관련 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, T-세포 백혈병, 비장 NK/T-세포 림프종, 간 비장 T-세포 림프종, 및 피부 (피부) T-세포 림프종 으로부터 선택된다.
- [0086] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 말초 T-세포 림프종이다.
- [0087] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종이다.
- [0088] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 혈관 면역 모세포 T-세포 림프종이다.
- [0089] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 여포성 T-세포 림프종이다.
- [0090] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 역형성 대세포 림프종이다.
- [0091] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 장병증-관련 T-세포 림프종이다.
- [0092] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 성인 T-세포 백혈병/림프종이다.
- [0093] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 피부 (피부) T-세포 림프종이다.
- [0094] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 비장 NK/T-세포 림프종이다.
- [0095] 일부 실시 양태에서, T 세포 림프종은 재발성 또는 불응성 T 세포 림프종 또는 본원에 기재된 임의의 하위 유형 이다. 일부 실시 양태에서, T 세포 림프종은 BTK 억제제, Bcl-2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스) 및/또는 포 스파티딜 이노시톨 3 키나제 억제제 (예를 들어, 테날리십)로 치료한 후 재발하거나 불응성이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 알킬화제, 안트라사이클린, 항-CD20 항체, B-세포 수용체 (BCR) 경로 억제제, 벤다 무스틴, 벨리노스타트, 블레오마이신, 보수티닙, 브렌톡시맙, 카르무스틴, 시타라빈, 시클로포스파미드, 다카바 진, 독소루비신, 에토포시드, 잼시타빈, 옥시플라틴, 고-투여량 스테로이드, 레날리도미드, 멜팔란, 익사조밋, 플루다라빈, 퀘레티니드, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, R-CHEP, 리톡시맙, 로미렙신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 RP-6530 중 하나 이상으로 치료한 후 재발하거나 불응성이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림 프종은 CHOP, 브렌톡시맙 + 리톡시맙, 리톡시맙 + CHOP, 잼시타빈 + 옥시플라틴, 잼시타빈, 고-투여량 스테로이 드, BEAM, BEAM/R-CHEP, EPOCH, ABVD, 레날리도미드, 익사조밋, 보수티닙, 퀘레티니드, 프랄라트렉세이트, 로미 렙신, 벨리노스타트, 및 PI3K 억제제, 가령 테날리십 중 하나 이상으로 치료한 후 재발하거나 불응성이다. 일 부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 벨리노스타트, 브렌톡시맙 베도틴, 프랄라트렉세이트, 로미렙신, 및 PI3K

억제제 중 하나 이상으로 치료한 후 재발하거나 불응성이다.

- [0096] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 2 차 치료, 3 차 치료, 4 차 치료, 5 차 치료, 6 차 치료, 7 차 치료, 8 차 치료, 9 차 치료, 10 차 치료 또는 11 차 치료로 투여된다.
- [0097] 일부 실시 양태에서, T 세포 림프종은 이전에 T 세포 림프종 치료제 (즉, 최초 치료)로 치료된 적이 없다.
- [0098] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 T-세포 비-호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 비-호지킨성 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 말초 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, T 세포 림프종은 본원에 기재된 바와 같은 T 세포 림프종의 재발성 또는 불응성 아형이다.
- [0099] 일부 실시 양태에서, 환자는 여포 침범이 있는 T 세포 림프종을 갖는다. 일부 실시 양태에서, T 세포 림프종은 여포 침범이 있는 본원에 기재된 바와 같은 T 세포 림프종의 아형이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 여포 침범이 있는 AITL을 갖는다. 일부 실시 양태에서, 환자는 여포 침범이 있는 PTCL-NOS를 갖는다. 일부 실시 양태에서, T 세포 림프종은 여포 침범이 있는 본원에 기재된 바와 같은 재발성 또는 불응성 T 세포 림프종이다.
- [0100] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 치료 후 기준선으로부터 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 또는 적어도 약 90% 감소된 질환을 가진다.
- [0101] 일부 실시 양태에서, 환자는 세르둘라티닙 치료 후 적어도 안정한 질환을 가진다. "안정한 질병"은 림프종이 정도 또는 중증도에서 감소하거나 증가하지 않는 (예를 들어, 실질적으로) 세르둘라티닙 치료 (단독으로 또는 리툭시매팩과 같은 다른 작용제와 조합)에 대한 반응을 지칭할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 환자는 세르둘라티닙 치료 후 적어도 부분 반응을 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 세르둘라티닙 치료 후 완전 반응을 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 9 개월 또는 적어도 약 12 개월의 세르둘라티닙에 대한 반응지속을 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 9 개월 또는 적어도 약 12 개월의 세르둘라티닙에 대한 반응지속을 갖는 적어도 부분 반응을 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 9 개월 또는 적어도 약 12 개월의 세르둘라티닙에 대한 반응지속을 갖는 완전 반응을 가진다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙으로 치료되는 환자의 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%는 적어도 안정한 질환을 가진다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙으로 치료되는 환자의 적어도 약 30% 또는 적어도 약 40%는 적어도 부분 반응을 가진다.
- [0102] 일부 실시 양태에서, T-세포 림프종은 단일형 상피성 장 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 단일형 상피성 장 T-세포 림프종은 치료 후 기준 질환이 약 30 % 이상, 약 40 % 이상, 약 50 % 이상, 또는 약 60 % 이상, 또는 약 90 % 감소한다.
- [0103] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 약 30 mg 내지 약 90 mg의 일일 투여량이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은, 1회 또는 일일 2회 투여된 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 또는 약 70 mg의 일일 투여량이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 35 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 30 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 25 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 20 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 약 30 mg 일일 2회이고, 약 25 mg 일일 2회 감소된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 20 mg로 추가로 감소된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 15 mg로 추가로 감소된다.
- [0104] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 T-세포 림프종을 치료하는 방법 (예를 들어, PTCL, PTCL-NOS, ALCL, AITL, CTCL, ATLL, EATL, HSTL, T-LBL, 또는 비강 NK/T-세포 림프종)이 제공되고, 여기서 효과적인 양은 일일 세르둘라티닙의 약 40 mg 내지 약 80 mg 또는 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다.
- [0105] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 T-세포 림프종을 치료하는 방법 (예를 들어, PTCL, PTCL-NOS, ALCL, AITL, CTCL, ATLL, EATL, HSTL, T-LBL, 또는 비강 NK/T-세포 림프종)이 제공되고, 여기서 효과적인 양은 일일 2회 투여량 당 세르둘라티닙의 약 20 mg 내지 약 40 mg 또는 세르둘라티

님의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다. 일부 실시 양태에서, 효과적인 양은 일일 2회 투여량 당 세르둘라티닙의 약 30 mg 또는 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다. 일부 실시 양태에서, 효과적인 양은 일일 2회 투여량 당 세르둘라티닙의 약 35 mg 또는 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다.

[0106] 일부 실시 양태에서, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 T-세포 림프종을 치료하는 방법 (예를 들어, PTCL, PTCL-NOS, ALCL, AITL, CTCL, ATLL, EATL, HSTL, T-LBL, 또는 비강 NK/T-세포 림프종)이 제공되고, 여기서 환자는 BTK 억제제, Bcl-2 억제제, 및/또는 포스파티딜이노시톨 3 키나제 억제제를 사용한 치료 후 재발성 또는 불응성이고, 여기서 상기 방법은 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 효과적인 양은 일일 2회 투여량 당 세르둘라티닙의 약 20 mg 내지 약 40 mg 또는 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다. 일부 실시 양태에서, 효과적인 양은 일일 2회 투여량 당 세르둘라티닙의 약 30 mg 또는 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다. 일부 실시 양태에서, 효과적인 양은 일일 2회 투여량 당 세르둘라티닙의 약 35 mg 또는 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양이다. 일부 구체예에서, 환자는 알킬화제, 안트라싸이클린, 항-CD20 항체, B-세포 수용체 (BCR) 경로 억제제, 벤다무스틴, 벨리노스타트, 블레오마이신, 보수티닙, 브렌투시맙, 카르무스틴, 시타라빈, 시클로포스파미드, 다카바진, 독소루비신, 에토포시드, 젬시타빈, 옥시플라틴, 고-투여량 스테로이드, 레날리도미드, 멜팔란, 익사조립, 플루다라빈, 펜레티니드, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, R-CHOP, 리툽시맙, 로미렙신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 RP-6530 중 하나 이상으로 치료한 후 재발하거나 불응성이다. 일부 구체예에서, 환자는 CHOP, 브렌투시맙 + 리툽시맙, 리툽시맙 + CHOP, 젬시타빈 + 옥시플라틴, 젬시타빈, 고-투여량 스테로이드, BEAM, BEAM/R-CHOP, EPOCH, ABVD, 레날리도미드, 익사조립, 보수티닙, 펜레티니드, 프랄라트렉세이트, 로미렙신, 벨리노스타트, 및 PI3K 억제제, 가령 테날리십 중 하나 이상으로 치료한 후 재발하거나 불응성이다. 일부 구체예에서, 환자는 벨리노스타트, 브렌투시맙 베도틴, 프랄라트렉세이트, 로미렙신, 및 PI3K 억제제 중 하나 이상으로 치료한 후 재발하거나 불응성이다.

[0107] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 음식과 함께 또는 없이 투여된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 프로톤 펌프 억제제, 가령 에소메프라졸, 오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸, 텍스란소프라졸, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 투여된다.

[0108] **림프종의 치료**

[0109] 일부 구체예에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리툽시맙의 효과적인 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공되고, 여기서 림프종은 Mc1-1, FOXP1, GAB1, SOCS1, 및 SOCS3 중 하나 이상을 발현시킨다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 기준선 위로 Mc1-1, FOXP1, GAB1, SOCS1, 및 SOCS3 중 하나 이상을 발현시킨다. 일부 실시 양태에서, 기준선은 림프종을 가지지 않는 인간에서의 발현 수준이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 B-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 비-호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 여포성 림프종 (FL), 변형된 여포성 림프종 (tFL), 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), B-세포 비-호지킨성 림프종 (NHL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 변연부 림프종, 점막-관련 림프계 조직 (MALT), 또는 발덴스트롬 거대글로불린혈증 (WM)이다.

[0110] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고, FAT4, CCND3, MYOM2, ZMYM3, NOTCH1, KMT2D, TCF3, ARID1A, AXIN1, SYK, JAK1, JAK3, 및/또는 TYK2에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 B-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 비-호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 여포성 림프종 (FL), 변형된 여포성 림프종 (tFL), 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), B-세포 비-호지킨성 림프종 (NHL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 변연부 림프종, 점막-관련 림프계 조직 (MALT), 또는 발덴스트롬 거대글로불린혈증 (WM)이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 PTCL, FL, CLL 또는 SLL이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 FAT4, CCND3, MYOM2, ZMYM3, KMT2D, TCF3, ARID1A, 및/또는 AXIN1에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는

는 ZMYM3, KMT2D, 및 FAT4에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다.

- [0111] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고, FAT4, CCND3, MYOM2, ZMYM3, NOTCH1, KMT2D, TCF3, ARID1A, AXIN1, SYK, JAK1, JAK3, 및/또는 TYK2에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 여포성 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0112] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고, FAT4, CCND3, MYOM2, ZMYM3, KMT2D, TCF3, ARID1A, AXIN1, SYK, JAK1, JAK3, 및/또는 TYK2에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 여포성 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0113] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고, ZMYM3, KMT2D, FAT4, SYK, JAK1, JAK3, 및/또는 TYK2에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 여포성 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0114] 일부 실시 양태에서, 환자는 추가로 BCL2, 및/또는 BCL6에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다.
- [0115] 일부 실시 양태에서, 여포성 림프종은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 여포성 림프종은 변형된 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 여포성 림프종은 재발성 또는 불응성 변형된 여포성 림프종이다.
- [0116] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고, NOTCH1, SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, REL (예를 들어, REL<sup>I354T</sup>), HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 B-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 T-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 비-호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 여포성 림프종 (FL), 변형된 여포성 림프종 (tFL), 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), B-세포 비-호지킨성 림프종 (NHL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 변연부 림프종, 점막-관련 림프계 조직 (MALT), 또는 발덴스트롬 거대글로불린혈증 (WM)이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 PTCL, FL, CLL 또는 SLL이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 SYK, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, TP53, 스타트 (예를 들어, STAT6<sup>S86A</sup>), A20 (예를 들어, A20<sup>Q150R</sup>) 및/또는 ATM에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다.
- [0117] 일부 구체예에서, 효과적인 양의 세둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 NOTCH1, SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, REL (예를 들어, REL<sup>I354T</sup>), HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 만성 림프구 백혈병 (CLL) 또는 소림프구 림프종 (SLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0118] 일부 구체예에서, 효과적인 양의 세둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 SETD2, SIGLEC10, SPEN, PCLO, TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, KRAS, REL (예를 들어, REL<sup>I354T</sup>), HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서 만성 림프구 백혈병 (CLL) 또는 소림프구 림프종 (SLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0119] 일부 구체예에서, 효과적인 양의 세둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하고 TET2 (예를 들어, TET2<sup>M66L</sup>), MK167, FAT3, HIST1H1E (예를 들어, HIST1H1E<sup>A47V</sup>), KMT2C, KMT2D, 및/또는 SF3B1에서 돌연변이를 갖는(또는 갖는다고 공지된) 인간 환자에서

만성 림프구 백혈병 (CLL) 또는 소림프구 림프종 (SLL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.

- [0120] 일부 실시 양태에서, 환자는 SYK, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, TP53, 스타트 (예를 들어, STAT6<sup>S86A</sup>), A20 (예를 들어, A20<sup>Q150R</sup>) 및/또는 ATM에서 하나 이상의 돌연변이를 추가로 가진다.
- [0121] 일부 실시 양태에서, 환자는 EP300, TP53 및/또는 BTK에서의 돌연변이를 가지지 않는다. 일부 실시 양태에서, 환자는 EP300<sup>S697R</sup>, EP300<sup>C1247F</sup>, TP53<sup>N285K</sup>, TP53<sup>R273C</sup> 및/또는 BTK<sup>C481S</sup>을 가지지 않는다.
- [0122] 일부 실시 양태에서, CLL 또는 SLL는 재발성 또는 불응성 CLL 또는 SLL이다.
- [0123] 일부 구체예에서, 효과적인 양의 세틀라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 효과적인 양의 Mcl-1 억제제 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 인간 환자에서 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 림프종 (여기서 기술된 바와 같은)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0124] 일부 실시 양태에서, Mcl-1 억제제는 S63845, MIK665, 483-LM, AZD5991, AMG 176, 또는 Structure-Guided Design of a Series of MCL-1 Inhibitors with High Affinity and Selectivity, Bruncko, et al., J. Med. Chem., 2015, 58 (5):2180-2194, Small Molecule Mcl-1 Inhibitors for the Treatment of Cancer, Belmar, et al., Pharmacol. Ther., 2015, 145:76-84, 또는 Small-Molecule Inhibitors of the Mcl-1 Oncoprotein, Chen, et al., Austin J. Anal. Pharm. Chem., 2014, 1(3)에 기술된 화합물이고, 이들은 그 전체가 여기에 참고로서 포함된다.
- [0125] 일부 실시 양태에서, Mcl-1 억제제의 효과적인 양은 약 0.01 및 200 mg/kg 사이이다. 일부 실시 양태에서, 약 0.01 및 150 mg/kg가 투여될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 0.05 및 100 mg/kg사이의 투여량이 투여될 수 있다. 일일 투여량은 일일투여된 Mcl-1 억제제의 총량으로 기술된다. Mcl-1 억제제의 일일 투여량은 약 0.1 mg 및 2,000 mg/일 사이, 약 1 내지 2,000 mg/일 사이, 약 1 내지 1,000 mg/일 사이, 약 1 내지 500 mg/일 사이, 약 10 내지 150 mg/일 사이, 약 1 내지 100 mg/일 사이, 약 1 내지 50 mg/일 사이, 약 5 내지 100 mg/일 사이, 약 10 내지 125 mg/일 사이, 약 10 내지 100 mg/일 사이, 또는 약 5 내지 200 mg/일 사이일 수 있다. Mcl-1 억제제의 일일 투여량은 하루를 통해 한번 (1일1회) 또는 여러번, 가령 2회, 3회, 4회, 5회 이상 투여될 수 있다.
- [0126] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양의 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물 및 리투시맙의 효과적인 양 (예를 들어, RITUXAN®, 맵THERA®, ZYTUX®)을 이를 필요로 하는 인간 환자에서 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 림프종 (여기서 기술된 바와 같은)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0127] 일부 실시 양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 B-세포 림프종이다. 일부 실시 양태에서, B-세포 림프종은 호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, B-세포 림프종은 비-호지킨성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 B-세포 만성 림프구 백혈병 (B-CLL) (또한 만성 림프계 백혈병 (CLL)로서 공지된)이다. 일부 실시 양태에서, B-세포 림프종은 소림프구 림프종 (SLL)이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL 또는 DLBL)이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 비-호지킨성 림프종 (NHL), 만성 림프구 백혈병 (CLL), 소림프구 림프종 (SLL), 여포성 림프종 (FL), 변형된 여포성 림프종 (tFL), 광범위 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 및 맨틀 세포 림프종 (MCL)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0128] 일부 실시 양태에서, 림프종은 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 림프종은 PTCL이다. 일부 실시 양태에서, 리투시맙은 PTCL에 걸린 인간 환자에서 바이러스 감염을 관리하기 위해 공-투여된다.
- [0129] 일부 실시 양태에서, 리투시맙의 효과적인 양은 약 0.01 및 200 mg/kg 사이이다. 일부 실시 양태에서, 약 0.01 및 150 mg/kg의 리투시맙이 투여될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 0.05 및 100 mg/kg 사이의 투여량의 리투시맙이 투여될 수 있다. 투여량은 기간 당 투여된 리투시맙의 총량으로서 기술된다. 리투시맙의 투여량은 약 0.1 mg 및 2,000 mg/기간 사이, 약 1 내지 2,000 mg/기간 사이, 약 1 내지 1,000 mg/기간 사이, 약 1 내지 500 mg/기간 사이, 약 10 내지 150 mg/기간 사이, 약 1 내지 100 mg/기간 사이, 약 사이의 약 1 내지 50 mg/기간 사이, 약 5 내지 100 mg/기간 사이, 약 10 내지 125 mg/기간 사이, 약 10 내지 100 mg/기간 사이, 또는 약 5 내지 200 mg/기간 사이일 수 있다. 리투시맙의 일일 투여량은 기간을 통해 한번 (기간 당1회) 또는 여러번, 가령 2회, 3회, 4회, 5회 이상 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 기간은 매일, 2 일마다, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다, 매주, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 1 개월마다, 2 개월마다, 3 개월마다, 4 개월

마다, 5 개월마다, 6 개월마다, 7 개월마다, 8 개월마다, 9 개월마다, 10 개월마다, 11 개월마다, 매년 또는 두 값 사이의 숫자 또는 범위이다.

**[0130] 투여량**

**[0131]** 세르둘라티닙을 투여하기위한 다양한 요법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 세르둘라티닙은 1 일 단일 용량으로 또는 다중 용량 일일 요법으로 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 1 일 1 회, 2 회, 3 회 또는 4 회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 1 일 1 회 또는 1 일 2 회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 경구로 투여된다.

**[0132]** 본 명세서에 기재된 세르둘라티닙의 특정량은 세르둘라티닙 유리 염기, 즉 화학식 I의 화합물의 양을 지칭한다. 그러나, 명시된 양의 세르둘라티닙을 제공하는 양으로 세르둘라티닙의 제약상 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물이 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 세르둘라티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 예시는 무기 또는 유기 산으로부터 유래된 것들, 가령 세르둘라티닙 아세트이트, 아티페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포이트, 캄퍼 설포네이트, 시클로펜타프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 에디실레이트, 푸마레이트, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 비스-하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 비스-메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 나프탈렌 디설페이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트, 하이드로할라이드 (예를 들어, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드), 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설파메이트, 말로네이트, 살리실레이트, 메틸렌-비스-b-하이드록시나프토에이트, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 에탄설포네이트, 시클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 등을 포함한다.

**[0133]** 세르둘라티닙 또는 그의 염은, 수화된 형태, 또는 또다른 화합물과의 공-결정형태를 포함하는 비용매화된 형태 그리고 용매화된 형태로 투여될 수 있다. “수화물”은 용질의 분자 또는 이온과 물 분자의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. “용매화물”은 용질의 분자 또는 이온과 용매 분자의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 용매화물은 수화물, 반-수화물, 채널 수화물 등을 포함하는 의도이다. 용매의 일부 예시는, 비제한적으로, 메탄올, *N,N*-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 및 물을 포함한다.

**[0134]** 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 하이드로클로라이드 염 (세르둘라티닙 HCl)으로서 투여된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙 HCl은 결정성 형태이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙 HCl은 Cu-K $\alpha$  방사선을 사용하여 회절계 상에서 결정된 8.7, 15.9, 및 20.0 ° 2 $\theta$ , 각각  $\pm$  0.2 ° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절을 특징으로 하는 결정성 형태이다(세르둘라티닙 HCl 형태 I). 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙 HCl 형태 I은 추가로 11.5, 22.5, 및 25.5 ° 2 $\theta$ , 각각  $\pm$  0.2 ° 2 $\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 특징으로 한다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙 HCl 형태 I는 추가로 약 288 ° C에서 온셋을 갖는 흡열을 포함하는 시차주사 열량측정법 곡선을 특징으로 한다.

**[0135]** 세르둘라티닙의 정상 상태 혈장 최소 농도 (SSC<sub>min</sub>)는 더 나은 효능을 달성하기 위해 중요한 것으로 발견되었다. 본원에 기재된 투여량과 같은 주어진 투여량은 상이한 환자에서 상이한 SSC<sub>min</sub>을 생성하는 것으로 밝혀졌고, 상이한 질환에서 더 나은 효능을 달성하기 위해 필요한 SSC<sub>min</sub>도 상이한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 특정 질병에 맞는 개별 환자에서 충분하지만 과도하지 않은 SSC<sub>min</sub>을 달성하는 개인화된 용량은 최소한의 부작용으로 반응을 극대화할 것이다.

**[0136]** 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 일일 적어도 약 5 mg의 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 일일 적어도 약 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 100 mg 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 투여량 당 적어도 약 10, 20, 30, 40, 또는 50 mg 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 투여량 당 적어도 약 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 또는 35 mg의 세르둘라티닙이고 일일 2회 투여된다.

**[0137]** 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 일일 최대 약 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 또는 75

mg의 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 투여량 당 최대 약 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 55 mg 또는 50 mg의 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 투여량 당 최대 45 mg, 40 mg, 35 mg, 또는 30 mg의 세르둘라티닙이고 일일 2회 투여된다.

- [0138] 일부 실시 양태에서, 치료적으로 효과적인 양은 일일 약 10 mg 내지
- [0139] 200 mg, 약 10 mg 내지 150 mg, 약 25 mg 내지 150 mg, 약 25 내지 120 mg, from 30 mg 내지 110 mg, 약 50 내지 120 mg, 약 30 to 80 mg, from 50 mg to 80 mg, 약 40 to 50 mg 또는 약 80 내지 100 mg의 세르둘라티닙이다.
- [0140] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 일일 투여량은 약 30 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 또는 150 mg이다.
- [0141] 일부 실시 양태에서, 일일 1회 투여된 약 30 mg 내지 약 80 mg의 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 효과적인 양은 일일 1회 투여된 약 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 또는 70 mg의 세르둘라티닙이다.
- [0142] 일부 실시 양태에서, 효과적인 양은 일일 2회 투여된 투여량 당 약 15 mg 내지 약 65 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 25 mg 내지 약 40 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg 또는 약 40 mg 내지 약 50 mg의 세르둘라티닙이다. 일부 실시 양태에서, 약 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg 또는 60 mg의 세르둘라티닙이 일일 2회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 약 45 mg의 세르둘라티닙이 일일 2회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 약 35 mg의 세르둘라티닙이 일일 2회 투여된다.
- [0143] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 약 10 mg 내지 약 45 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 15 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙의 효과적인 양은 일일 2회 약 15 mg, 20mg, 25mg, 또는 30 mg이다.
- [0144] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 5 회, 6 회, 7 회, 8 회, 9 회, 10 회, 20 회, 30 회, 40 회, 50 회, 60 회, 70 회, 80 회, 90 회, 100 회, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위로 투여되거나, 대략 투여되거나, 적어도 투여되거나 최대 투여된다.
- [0145] 일부 구체예에서, 환자에서 약 0.05  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$  사이의 정상 상태 최소 혈장 세둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 효과적인 양의 세둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 여포성 림프종 또는 비-호지킨성 림프종 (iNHL)을 치료하는 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시 양태에서, 상기 방법은 치료되는 환자에서 적어도 부분 반응을 달성한다.
- [0146] 일부 실시 양태에서, 여포성 림프종은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 여포성 림프종은 변형된 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 여포성 림프종은 재발성 또는 불응성 변형된 여포성 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물은 적어도 30 주, 또는 적어도 40 주, 또는 적어도 50 주 동안 FL 환자에게 투여된다.
- [0147] 일부 구체예에서, 환자에서 약 0.05  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$  사이의 정상 상태 최소 혈장 세둘라티닙 농도를 달성 및 유지하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 효과적인 양의 세둘라티닙 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 변연부 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 만성 림프구 백혈병 또는 소림프구 림프종을 치료하는 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시 양태에서, 상기 방법은 치료되는 환자에서 적어도 부분 반응을 달성한다. 일부 실시 양태에서, 변연부 림프종은 재발성 또는 불응성 변연부 림프종이다. 일부 실시 양태에서, 발덴스트롬 거대글로불린혈증은 재발성 또는 불응성 발덴스트롬 거대글로불린혈증이다. 일부 실시 양태에서, 만성 림프구 백혈병 또는 소림프구 림프종은 재발성 또는 불응성 만성 림프구 백혈병 또는 소림프구 림프종이다.
- [0148] 일부 실시 양태에서, 인간 환자에서 달성 및 유지된 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도는 약 0.7  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 이다. 일부 실시 양태에서, 인간 환자에서 달성 및 유지된 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도는 약 0.05  $\mu\text{M}$  내지 약 0.5  $\mu\text{M}$ 이다. 일부 실시 양태에서, 인간 환자에서 달성되는 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도는 0.001  $\mu\text{M}$ , 0.002  $\mu\text{M}$ , 0.003  $\mu\text{M}$ , 0.004  $\mu\text{M}$ , 0.005  $\mu\text{M}$ , 0.006  $\mu\text{M}$ , 0.007  $\mu\text{M}$ , 0.008  $\mu\text{M}$ , 0.009  $\mu\text{M}$ , 0.01  $\mu\text{M}$ , 0.02  $\mu\text{M}$ , 0.03  $\mu\text{M}$ , 0.04  $\mu\text{M}$ , 0.05  $\mu\text{M}$ , 0.06  $\mu\text{M}$ , 0.07  $\mu\text{M}$ , 0.08  $\mu\text{M}$ , 0.09  $\mu\text{M}$ , 0.1  $\mu\text{M}$ , 0.1  $\mu\text{M}$ , 0.2  $\mu\text{M}$ , 0.3  $\mu\text{M}$ , 0.4  $\mu\text{M}$ , 0.5  $\mu\text{M}$ , 0.6  $\mu\text{M}$ , 0.7  $\mu\text{M}$ , 0.8  $\mu\text{M}$ , 0.9  $\mu\text{M}$ , 1.0  $\mu\text{M}$ , 1.1  $\mu\text{M}$ , 1.2  $\mu\text{M}$ , 1.3  $\mu\text{M}$ , 1.4  $\mu\text{M}$ , 1.5  $\mu\text{M}$ , 1.6  $\mu\text{M}$ , 1.7  $\mu\text{M}$ , 1.8  $\mu\text{M}$ , 1.9  $\mu\text{M}$ , 2.0  $\mu\text{M}$ ,

2.1  $\mu\text{M}$ , 2.2  $\mu\text{M}$ , 2.3  $\mu\text{M}$ , 2.4  $\mu\text{M}$ , 2.5  $\mu\text{M}$ , 2.6  $\mu\text{M}$ , 2.7  $\mu\text{M}$ , 2.8  $\mu\text{M}$ , 2.9  $\mu\text{M}$ , 3.0  $\mu\text{M}$ , 3.1  $\mu\text{M}$ , 3.2  $\mu\text{M}$ , 3.3  $\mu\text{M}$ , 3.4  $\mu\text{M}$ , 3.5  $\mu\text{M}$ , 3.6  $\mu\text{M}$ , 3.7  $\mu\text{M}$ , 3.8  $\mu\text{M}$ , 3.9  $\mu\text{M}$ , 4.0  $\mu\text{M}$ , 4.1  $\mu\text{M}$ , 4.2  $\mu\text{M}$ , 4.3  $\mu\text{M}$ , 4.4  $\mu\text{M}$ , 4.5  $\mu\text{M}$ , 4.6  $\mu\text{M}$ , 4.7  $\mu\text{M}$ , 4.8  $\mu\text{M}$ , 4.9  $\mu\text{M}$ , 5.0  $\mu\text{M}$ , 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나, 대략, 최대, 또는 적어도 이들 값이다.

[0149] 일부 실시 양태에서, 상기 방법은 치료되는 환자에서 적어도 30% 결절 감소를 달성한다. 일부 실시 양태에서, 상기 방법은 치료되는 환자에서 적어도 40% 결절 감소를 달성한다. 일부 실시 양태에서, 상기 방법은 치료되는 환자에서 적어도 50% 결절 감소를 달성한다.

[0150] 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도는 여기서 기술된 또는 본업계에서 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 환자의 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도는 환자에게 1일, 2일, 3일 또는 1주 동안 세르둘라티닙을 투여 후 결정된다. 일부 실시 양태에서, 환자에게 투여된 투여량은 정상 상태 최소 혈장 세르둘라티닙 농도가 소정의 범위 내가 되도록 조정된다.

[0151] **환자**

[0152] 여기서 기술된 방법의 일부 실시 양태에서, 환자는 세르둘라티닙이 아닌 약물에 대해 내성을 가진다. 이들 약물의 비-제한적 예시는 항-CD20 항체, BCL-2 억제제, BTK 억제제, P13K  $\delta$  억제제, 리툽시맙, 백금-기초 약물, 항대사제, 이브루티닙, 이델랄리십, 플루다라빈 (플루다라빈 포스페이트, FLUDARA®), 안트라사이클린, BCR 경로 억제제, ABT-199 (베네토클락스), 토파시티닙, 또는 혈액 암을 치료하기 위해 사용된 또다른 화학요법제이다. 화학요법제의 다른 비-제한적 예시는 알킬화제, 세포 골격 파괴제, 에포티올론, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 뉴클레오타이드 유사체 및 전구체 유사체, 항생제, 백금 기반 제제, 레티노이드, 빈카 알칼로이드 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0153] 여기서 기술된 방법의 일부 실시 양태에서, 환자는 항-CD20 항체, BCL-2 억제제, BTK 억제제, P13K  $\delta$  억제제, 백금-기초 약물, 항대사제, 안트라사이클린, BCR 경로 억제제, 또는 혈액 암을 치료하기 위해 사용된 또다른 화학요법제에 대해 내성을 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 이브루티닙, 이델랄리십, 토파시티닙, 플루다라빈 (플루다라빈 포스페이트, FLUDARA®), 또는 ABT-199 (베네토클락스)로 구성된 그룹으로부터 선택된 약물에 대해 내성을 가진다. 일부 실시 양태에서, 환자는 이브루티닙에 대해 내성을 가진다.

[0154] 일부 실시 양태에서, 환자는 혈액암을 치료하기 위한 약물이 이전에 투여되었다. 약물의 비-제한적 예시는 알킬화제, 항-CD20 항체, BCL-2 억제제, BTK 억제제, P13K  $\delta$  억제제, 리툽시맙, 백금-기초 약물, 항대사제, 이브루티닙, 이델랄리십, 토파시티닙, 플루다라빈 (플루다라빈 포스페이트, FLUDARA®) 안트라사이클린, BCR 경로 억제제, ABT-199 (베네토클락스), 및 혈액 암을 치료하기 위해 사용된 다른 약물을 포함한다.

[0155] 화학요법제의 다른 비-제한적 예시는 세포 골격 파괴제, 에포티올론, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 뉴클레오타이드 유사체 및 전구체 유사체, 항생제, 백금 기반 제제, 레티노이드, 빈카 알칼로이드 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0156] 일부 실시 양태에서, 환자는 알킬화제, 항-CD20 항체, BCL-2 억제제, BTK 억제제, P13K  $\delta$  억제제, 백금-기초 약물, 항대사제, 안트라사이클린, BCR 경로 억제제, 및 혈액 암을 치료하기 위해 사용된 다른 약물로 구성된 그룹으로부터 선택된 약물이 투여되었다. 일부 실시 양태에서, 약물은 리툽시맙, 이브루티닙, 이델랄리십, 토파시티닙, 플루다라빈 (플루다라빈 포스페이트, FLUDARA®), 또는 ABT-199 (베네토클락스)이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 R-CHOP (리툽시맙; 시클로포스파미드; 독소루비신 하이드로클로라이드; (빈크리스틴); 프레드니손)이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 R-CVP (리툽시맙; 시클로포스파미드; 빈크리스틴; 프레드니손)이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 베바시주맙이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 플루다라빈 및 리툽시맙의 조합, 벤다무스틴 및 리툽시맙의 조합, 또는 베바시주맙 및 리툽시맙의 조합이다.

[0157] 특정의 실시 양태에서, 환자는 60 세 이상이고 제 1 라인 암 치료법 후 재발성이다. 특정의 실시 양태에서, 환자는 18 세 이상이고 제 2 라인 암 치료법 후 재발성 또는 불응성이다. 특정의 실시 양태에서, 환자는 60 세 이상이고 제 1 라인 암 치료법 후 1차 불응성이다. 특정의 실시 양태에서, 환자는 70 세 이상이고 이전에 비 치료되었다. 특정의 실시 양태에서, 환자는 70 세 이상이고 암 치료법에 부적격 및/또는 도움을 받을 가능성이 작다.

[0158] **3.조합 치료**

[0159] 한 실시 양태에서, 치료 방법은 효과적인 양의 또다른 약물, 가령 암치료에 유용한 화학요법제 투여를 추가로

포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 또다른 약물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물의 효과적인 양과 함께 공-투여된다(동시 또는 순차). 일부 실시 양태에서, 또다른 약물은 화학요법제이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물은 Mc1-1 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물은 리톡시맙이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 동시 또는 순차적으로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다.

[0160] 본개시물의 화합물은 질환, 가령 암의 치료를 위한 하나 이상의 다른 효소/단백질/수용체 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 암의 예시는 고체 종양 및 액체 종양, 가령 혈액 암을 포함한다. 예를 들어, 본개시물의 화합물은 암의 치료를 위한 다음 키나제의 하나 이상의 억제제와 조합될 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, TGFβR, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포티라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf.

[0161] 일부 실시 양태에서, 본개시물의 화합물은 암의 치료를 위한 다음 억제제 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 암의 치료를 위한 본개시물의 화합물과 조합될 수 있는 억제제의 비-제한적 예시는 FGFR 억제제 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4, 예를 들어, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TK1258, 루시타닙, 도비티닙, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 및 INCB63904), JAK 억제제 (JAK1 및/또는 JAK2, 예를 들어, 루솔리티닙, 바리시티닙 또는 INCB39110), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트 및 NLG919), LSD1 억제제 (예를 들어, GSK2979552, INCB59872 및 INCB60003), TDO 억제제, PI3K-델타 억제제 (예를 들어, INCB50797 및 INCB50465), PI3K-감마 억제제 가령 PI3K-감마 선택적 억제제, CSF1R 억제제 (예를 들어, PLX3397 및 LY3022855), TAM 수용체 티로신 키나제 (Tyro-3, Ax1, 및 Mer), 혈관신생 억제제, 인터루킨 수용체 억제제, 브로모 및 엑스트라 말단 패밀리 구성원 억제제 (예를 들어, 브로모도메인 억제제 또는 BET 억제제 가령 OTX015, CPI-0610, INCB54329 및 INCB57643) 및 아테노신 수용체 길항제 또는 그의 조합을 포함한다. HDAC의 억제제 가령 파노비노스타트 및 보리노스타트. c-Met의 억제제 가령 오나르툼주맙, 티반트닙, 및 INC-280. BTK의 억제제 가령 이브루티닙. mTOR의 억제제 가령 라파시이신, 시롤리무스, 템시롤리무스, 및 에베롤리무스. Raf의 억제제, 가령 베무라페닙 및 다브라페닙. MEK의 억제제 가령 트라메티닙, 셀루메티닙 및 GDC-0973. Hsp90의 억제제 (예를 들어, 타네스피마이신), 싸이클린 의존성 키나제 (예를 들어, 팔보시클립), PARP (예를 들어, 올라파립) 및 Pim 키나제 (LGH447, INCB053914 및 SGI-1776) 도 또한 본개시물의 화합물과 조합될 수 있다.

[0162] 본개시물의 화합물은 하나 이상의 면역 확인점 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 예시적 면역 확인점 억제제는 면역 확인점 분자 가령 CD20, CD27, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137 (또한 4-1BB로서 공지된), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2에 대한 억제제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137로부터 선택된 자극성 확인점 분자이다. 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, 및 VISTA 로부터 선택된 자극성 확인점 분자이다. 일부 실시 양태에서, 여기서 제공된 화합물은 KIR 억제제, TIGIT 억제제, LAIR1 억제제, CD160 억제제, 2B4 억제제 및 TGFR 베타 억제제로부터 선택된 하나 이상의 약물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0163] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-CTLA-4 항체이다.

[0164] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 PD-1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙 (또한 MK-3475로서 공지된), 피딜리주맙, SHR-1210, PDR001, 또는 AMP-224이다. 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이다. 일부 실시 양태에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 SHR-1210이다.

[0165] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-L1 모노클로날 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (또한 RG7446로서 공지된), 또는 MSB0010718C이다. 일부 실시 양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.

[0166] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

- [0167] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 CSF1R의 억제제, 예를 들어, 항-CSF1R 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-CSF1R 항체는 IMC-CS4 또는 RG7155이다.
- [0168] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 LAG3의 억제제, 예를 들어, 항-LAG3 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016, LAG525, IMP321 또는 GSK2831781이다.
- [0169] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 GITR의 억제제, 예를 들어, 항-GITR 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-GITR 항체는 TRX518, MK-4166, MK1248, BMS-986156, MEDI1873 또는 GWN323이다.
- [0170] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 OX40의 억제제, 예를 들어, 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 일부 실시 양태에서, 항-OX40 항체는 MEDI0562, MEDI6469, MOXR0916, PF-04518600 또는 GSK3174998이다. 일부 실시 양태에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.
- [0171] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 TIM3의 억제제, 예를 들어, 항-TIM3 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-TIM3 항체는 MBG-453이다.
- [0172] 일부 실시 양태에서, 면역 확인점 분자의 억제제는 CD20의 억제제, 예를 들어, 항-CD20 항체이다. 일부 실시 양태에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙 또는 리톡시맙이다.
- [0173] 일부 실시 양태에서, 본발명의 화합물은 하나 이상의 대사 효소 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 대사 효소 억제제는 IDO1, TDO, 또는 아르기나제의 억제제이다. IDO1 억제제의 예는 에파카도스타트 및 NGL919을 포함한다. 아르기나제 억제제의 예는 CB-1158이다.
- [0174] 본개시물의 화합물은 2중특이성 항체와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 2중특이성 항체의 도메인 중 하나는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 또는 TGF $\beta$  수용체를 표적화한다.
- [0175] 본개시물의 화합물 질환 가령 암의 치료를 위한 하나 이상의 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 약물은 알킬화제, 프로테아좀 억제제, 코르티코스테로이드 또는 면역 조절제이다. 알킬화제의 예는 벤다무스틴, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소 우레아 및 트리아제, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 주기로 포스파미드 (Cytosan.TM.), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌 티오 포스포라민, 트리에틸렌 티오포스포라민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 및 테모졸로미드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로테아좀 억제제는 카르필조밍이다. 일부 실시 양태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손 (DEX)이다. 일부 실시 양태에서, 면역 조절제는 레날리도마이드 (LEN) 또는 포말리도마이드 (POM)이다.
- [0176] 본개시물의 화합물은 추가로 암을 치료하는 다른 방법, 예를 들어 화학요법, 방사선 치료법, 종양-표적화 치료법, 보조 치료법, 면역요법 또는 수술과 조합하여 사용될 수 있다. 면역요법의 예는 시토킨 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 모노클로날 항체, 입양T 세포 전달, 종양 용해 바이러스 요법 및 탈리도미드 또는 JAK1/2 억제제 등을 포함하는 면역조절 소분자를 포함한다. 화합물은 하나 이상의 항-암 약물, 가령 화학요법제와 조합하여 투여될 수 있다. 예시 화학요법제는 다음 중 어느 것을 포함한다: 아바렐릭스, 아비라테론, 아 파티닙, 애플리버셉트, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 악시티닙, 아자시티딘, 베바시주맙, 벡사로텐, 바리시티닙, 비칼루타미드, 블레오마이신, 보르테조밍, 보르테조밍, 브리마닙, 부파를리십, 부술판 정맥, 부술판 경구, 갈루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세디라닙, 세톡시맙, 클루람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 다코미티닙, 닥티노마이신, 델테파린 소듐, 다사티닙, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데가렐릭스, 데닐류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 데옥시코포르마이신, 텍스라조산, 도세탁셀, 독소루비신, 드록사핀, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에컬리주맙, 엔잘루타마이드, 에피도필로톡신, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스탐, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 플루타미드, 플베스트란트, 게피티닙, 쟈시타빈, 쟈투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티우 세탄, 이다루비신, 이텔라리십, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라프리카니닙, 류프로실레이트, 레날리도마이드, 로무스틴, 레날리도마이드, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토포린, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론펜 프로피오네이트, 나벨, 네시투무맙, 네라라빈, 네라티닙, 닐로티닙, 팔라티닙, 닐로티닙, 닐루타마이드, 노페투모맙, 오세렐린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투모맙, 파조파딘,

페가스파르가제, 페그필그라스티, 페메트렉시드 디소듐, 펜토스타틴, 필라라리십, 피포브로만, 폴리카마이신, 포나티닙, 프레드니손, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 레고라페닙, 릴록사핀, 리톡시닙, 록솔리티닙, 소라페닙, 타모미티닙, 소라 페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테가푸르, 테모졸로미드, 테니포사이드, 테스토라톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 트립토텐린, 우라실 머스타드, 발루비신, 반데타닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 졸레드로네이트.

- [0177] 다른 항-암 약물(들)은 항체 치료제 가령 트라스투주맵 (Herceptin), 공자극성 분자 가령 CTLA-4에 대한 항체 (예를 들어, 이필리무맵 또는 트레멜리무맵), 4-1BB, PD-1 및 PD-L1에 대한 항체, 또는 시토킨 (IL-10, TGF- $\beta$ , 등)에 대한 항체를 포함한다. 암 또는 감염 가령 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 감염의 치료를 위한 본개시물의 화합물과 조합될 수 있는 PD-1 및/또는 PD-L1에 대한 항체의 예시는, 비제한적으로, 니볼루맵, 켈브롤리주맵, MPDL3280A, MEDI-4736 및 SHR-1210을 포함한다.
- [0178] 다른 항-암 약물은 키나제 관련 세포 증식성 장애의 억제제를 포함한다. 이들 키나제는 비제한적으로 Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, 에프린 수용체 키나제, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk 및 SGK을 포함한다.
- [0179] 다른 항암제는 또한 CCR2 및 CCR4를 포함하여 케모카인 수용체에 대한 길항제와 같은 면역 세포 이동을 차단하는 것을 포함한다.
- [0180] 본 개시 내용의 화합물은 추가로 하나 이상의 항염증제, 스테로이드, 면역 억제제 또는 치료용 항체와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0181] 화학식 (I)의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 화학식, 청구항 중 어느 하나에 기재되고 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 염은 다른 면역원성 제제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자를 포함하는), 세포 및 면역 자극 사이트 카인을 암호화하는 유전자로 형질 감염된 세포와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색 종 항원의 펩티드, 예를 들어 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MARTI 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 사이트 카인 GM-CSF를 발현하도록 형질 감염된 종양 세포를 포함한다.
- [0182] 화학식 I의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 화학식, 청구항 중 임의의 항에 기재되고 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 염은 암 치료를 위한 백신 접종 프로토콜과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 종양 세포는 GM-CSF를 발현하도록 형질 도입된다. 일부 실시 양태에서, 종양 백신은 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스 (KHSV)와 같은 인간 암과 관련된 바이러스의 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 종양 조직 자체로부터 분리된 열 충격 단백질과 같은 종양 특이적 항원과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 화학식, 청구항 중 임의의 항에 기재되고 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 염은 강력한 항-종양 반응을 활성화하기 위해 수지상 세포 면역화와 조합될 수 있다.
- [0183] 본 개시 내용의 화합물은 Fe 알파 또는 Fe 감마 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중 특이적 거대 고리 펩티드와 조합하여 사용될 수 있다. 본 개시 내용의 화합물은 또한 숙주 면역 반응성을 활성화하는 거대 고리 펩티드와 조합될 수 있다.
- [0184] 본 개시 내용의 화합물은 조혈 기원의 다양한 종양의 치료를 위해 골수 이식과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0185] 본 개시 내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항-바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 역전사 효소 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 기타 항-바이러스 약물을 포함할 수 있다.
- [0186] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스 (POM) -PMEA]; 로부카비르 (BMS-180194); BCH-10652; 에미트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타 -L-FD4 (베타 -L-D4D라고도하며 베타-L-2', 3'- 디클레옥시-5- 플루오로-시티덴으로 명명됨); DAPD, ((-)-베타 -D-2,6,-디아미노-퓨린 디옥 솔란); 및 로데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1- (에톡시-메틸) -5- (1- 메틸에틸) -6- (페닐메틸)-(2,4 (1H, 3H)-피리미드-인디온); 및 (+)-칼라놀리드 A (NSC -675451) 및 B을 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 넬프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르 (BMS-

234475)); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; AG-1 549을 포함한다. 기타 항바이러스제는 하이드록시 우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸사이드 및 이섬 프로젝트 번호 (Yissum Project No.) 11607을 포함한다.

- [0187] 하나 이상의 약제가 환자에게 투여되는 경우, 이들은 동시에, 개별적으로, 순차적으로 또는 조합하여 (예를 들어, 2 개 이상의 약제에 대해) 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 다른 약제는 아래에 자세히 설명되어 있는 부류 중 하나에서 선택될 수 있다.
- [0188] 다기능성 알킬화제, 예를 들어 시클로포스포미드 (사이복산), 메클로레타민, 멜팔란 (알케란), 클로람부실 (루케란), 티오페타 (티오플렉스), 부숭판 (밀레란);
- [0189] 알킬화제, 예를 들어 프로카르바진 (마툴란), 다카르바진 (dtic), 알트레타민 (헥사렌), 클로람부실, 시스플라틴 (플라 티놀), 카르보플라틴, 이포사파미드, 옥살리플라틴;
- [0190] 항대사제, 예를 들어 메토틱세이트 (MTX), 6- 티오피린 (메르캅토피린 [6-mp], 티오구아닌 [6-TG]), 머캅토피린 (퓨린톨), 티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 클라드리빈: (류스타틴), 펜토스타틴, 플루로우라실 (5-Fu), 시타라빈 (ara-C), 아자시티딘;
- [0191] 식물 알칼로이드, 테르페노이드 및 토포이소머라제 억제제, 예를 들어 빈블라스틴 (벨반), 빈크리스틴 (온코빈), 빈테신, 비노렐빈, 포도필로톡신 (에토포시드 (VP-16) 및 테니포시드 (VM-26), 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸)), 탁산 가령 파클리탁셀 (탁솔) 및 도세탁셀 (탁소테레);
- [0192] 항생제, 예를 들어 독소루비신 (아드리아마이신, 루벡스, 독실), 다우노루비신, 이다루비신, 닥티노마이신 (코스메젠), 플리카마이신 (미트라마이신), 미토마이신: (뮤타마이신), 블레오마이신 (블레녹산);
- [0193] 호르몬 약물, 예를 들어 에스트로겐 및 안드로겐 억제제 (타목시펜 및 플루타마이드), 성선 자극 호르몬 방출 호르몬 작용제 (류프롤리드 및 고세렐린 (줄라렉스)), 아로마타제 억제제 (아미노글루테티미드 및 아나스트로졸 (아리미렉스));
- [0194] 기타 항암 약물, 예를 들어 암사크린, 아스파라기나제 (E1-spar), 하이드록시우레아, 미톡산트론 (노반트론), 미토탄 (리소드렌), 레티노산 유도제, 골수 성장 인자 (사르그라모텀 및 필그라스티프), 아미포스틴;
- [0195] 엽산 대사를 방해하는 약물, 예를 들어, 페메트렉시드;
- [0196] DNA 저 메틸화제, 예를 들어 아자시티딘, 데시타빈;
- [0197] 폴리 (아데노신 디포스페이트 [ADP]-리보스) 폴리머라제 (PARP) 경로 억제제, 예를 들어 이니파립, 올라파립, 벨리파립;
- [0198] PI3K/Akt/mTOR 경로 억제제, 예를 들어 에베로리무스;
- [0199] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 예를 들어, 보리노스타트, 엔티노스타트 (SNDX-275), 모세티노스타트 (MGCD0103), 파노비노스타트 (LBH589), 로미렙신, 발프로산;
- [0200] 싸이클린 의존성 키나제 (CDK) 억제제, 예를 들어 플라보피리돌, 울로무신, 로스코비틴, 켄폴론, AG-024322 (화이자), 파스카플라이신, 류비딘, 푸르발라놀 A, NU2058, BML-259, SU 9516, PD-0332991, P276-00;
- [0201] 열 충격 단백질 (HSP90) 억제제, 예를 들어 켈다나마이신, 타네스피마이신, 알베피마이신, 라디시콜, 데겔린, BIIB021;
- [0202] 류린 2 분 2 (MDM2) 억제제, 예를 들어 시스-이미다졸린, 벤조디아제핀디온, 스피로-옥신들, 이소퀴놀리논, 티오펜, 5- 데아자플라빈, 트립타민;
- [0203] 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제, 예를 들어 아미노피리딘, 디아미노피리미딘, 피리도이소퀴놀린, 피롤로피라졸, 인돌로카르바졸, 피롤로피리미딘, 디아닐리노피리미딘;
- [0204] 벤즈아미드, 프탈라지논, 삼환 인돌, 벤즈이미다졸, 인다졸, 피롤로카르바졸, 프탈라지논 또는 이소인돌리논으로 예시되는 폴리 [ADPribose] 중합 효소 (PARP) 억제제;
- [0205] 백금 기반 약물, 항대사 물질, BCL-2 억제제, BTK 억제제, P13K δ 억제제, 리톡시맙, 오비누투주맙, 이브리투모맙 티우세탄, 토시투모맙 또는 벨투주맙과 같은 항-CD20 항체, 또는 이들의 조합; 또는
- [0206] ABT-199 (Venetoclax), 리톡시맙 (RITUXAN®, MABTHERA®, ZYTUX®), 이브루티닙 (IMBRUVICA®), 이델라리십

(ZYDELIG®), 토파시티닙 또는 이들의 조합.

- [0207] 일부 실시 양태에서, 다른 화학요법제는 p90RSK 억제제, 가령 Cohen et al., “A clickable inhibitor reveals context-dependent autoactivation of p90 RSK,” Nat Chem Biol. 2007 Mar; 3(3): 156-160, 및 미국 특허 제 7605241호에 기술된 것들이다. 한 양상에서, p90RSK 억제제는 텍사메타손, 멜팔란, 독소루비신, 보르테조미드, 레날리도미드, 프레드니손, 카르무스탄, 에토포시드, 시스플라틴, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, BI-D1870, 및 탈리도미드 중 하나 이상이다.
- [0208] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물은 프로톤 펌프 저해제, 가령 에소메프라졸, 오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸, 텍스란소프라졸, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 투여된다.
- [0209] 여기서 기술된 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 특정량은 유리 염기로서 공동 투여되는 제제의 양을 지칭한다. 그러나, 세르둘라티닙 또는 이들의 혼합물과 함께 투여되는 약제의 약제학적으로 허용되는 염, 공-결정 또는 용매화물은 명시된 양의 공동 투여되는 약제를 제공하는 양으로 투여될 수 있음이 이해된다. 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 약제학적으로 허용가능한 염의 예시는 무기 또는 유기 산으로부터 유래된 것들, 가령 아세테이트, 아티페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포이트, 캄퍼 설포네이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루쿠네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 에디실레이트, 푸마레이트, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 비스-하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 비스-메탄설포네이트, 2-나프탈렌 설포네이트, 나프탈렌 디설페이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트, 하이드로할라이드 (예를 들어, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드), 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설파메이트, 말로네이트, 살리실레이트, 메틸렌-비스-b-하이드록시나프토에이트, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 에탄설포네이트, 시클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 등을 포함한다.
- [0210] 공-투여된 약물 또는 그의 염은 수화된 형태, 또는 또다른 화합물과의 공-결정형태를 포함하는 비용매화된 형태 그리고 용매화된 형태로 투여될 수 있다. “수화물”은 용질의 분자 또는 이온과 물 분자의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. “용매화물”은 용질의 분자 또는 이온과 용매 분자의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 용매화물은 수화물, 반-수화물, 채널 수화물 등을 포함하는 의도이다. 용매의 일부 예시는, 비제한적으로, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 및 물을 포함한다.
- [0211] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물 (예를 들어, 리톡시맵)의 효과적인 양은 일일 적어도 약 5 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 적어도 약 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 100 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 투여량 당 적어도 약 10, 20, 30, 40, 또는 50 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 투여량 당 적어도 약 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 또는 35 mg이고 일일 2회 투여된다.
- [0212] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 최대 약 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 또는 75 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 투여량 당 최대 약 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 55 mg 또는 50 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 투여량 당 최대 45 mg, 40 mg, 35 mg, 또는 30 mg이고 일일 2회 투여된다.
- [0213] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 약 10 mg 내지 200 mg, 약 10 mg 내지 150 mg, 약 25 mg 내지 150 mg, 약 25 내지 120 mg, from 30 mg 내지 110 mg, 약 50 내지 120 mg, 약 30 to 80 mg, from 50 mg to 80 mg, 약 40 to 50 mg 또는 약 80 내지 100 mg이다.
- [0214] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 일일 투여량은 약 30 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 또는

150 mg이다.

- [0215] 일부 실시 양태에서, 약 30 mg 내지 약 80 mg의 약물이 1일 1회 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 1회 약 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 또는 70 mg이다.
- [0216] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 2회 투여된 투여량 당 약 15 mg 내지 약 65 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 25 mg 내지 약 40 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg 또는 약 40 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시 양태에서, 약 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg 또는 60 mg의 약물이 세르둘라티닙과 함께 일일 2회 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 약 45 mg의 약물이 세르둘라티닙과 함께 일일 2회 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 약 35 mg의 약물 과 함께 일일 2회 공-투여된다.
- [0217] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 약 30 mg 내지 약 90 mg의 일일 투여량이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 1회 또는 2회 투여된 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 또는 약 70 mg의 일일 투여량이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙 과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 2회 약 35 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 일일 2회 약 30 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여 되는 약물의 효과적인 양은 일일 2회 약 25 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약 물의 효과적인 양은 일일 2회 약 20 mg이다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효 과적인 양은 일일 2회 약 30 mg이고, 약 25 mg 일일 2회 감소된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 약 20 mg 일일 2회로 추가로 감소된다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 약 15 mg 일일 2회로 추가로 감소된다.
- [0218] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 효과적인 양은 약 0.01 및 200 mg/kg 사이이다. 일부 실시 양태에서, 약 0.01 및 150 mg/kg의 약물이 세르둘라티닙과 함께 공-투여될 수 있다. 다른 실시 양태 에서, 0.05 및 100 mg/kg 사이의 투여량의 리툭시맵이 세르둘라티닙과 함께 공-투여될 수 있다. 투여량은 기간 당 투여된 리툭시맵의 총량으로서 기술된다. 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물의 투여량은 약 0.1 mg 및 2,000 mg/기간 사이, 약 1 내지 2,000 mg/기간 사이, 약 1 내지 1,000 mg/기간 사이, 약 1 내지 500 mg/기간 사이, 약 10 내지 150 mg/기간 사이, 약 1 내지 100 mg/기간 사이, 약 사이의 약 1 내지 50 mg/기간 사이, 약 5 내지 100 mg/기간 사이, 약 10 내지 125 mg/기간 사이, 약 10 내지 100 mg/기간 사이, 또는 약 5 내지 200 mg/기간 사이일 수 있다. 리툭시맵의 일일 투여량은 기간을 통해 한번 (기간 당 1회) 또는 여러번, 가령 2회, 3회, 4회, 5회 이상 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 기간은 매주, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 1 개 월마다, 2 개월마다, 3 개월마다, 4 개월마다, 5 개월마다, 6 개월마다, 7 개월마다, 8 개월마다, 9 개월마다, 10 개월마다, 11 개월마다, 매년 또는 두 값 사이의 숫자 또는 범위이다.
- [0219] 일부 실시 양태에서, 리툭시맵은 그의 패키지 삽입에 따라서 공-투여된다 일부 실시 양태에서, 리툭시맵은 주입, 가령 정맥 주사제에 의해 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툭시맵의 효과적인 양은, 예를 들어, 비-호지 킨성 림프종 (NHL) 환자를 치료하기 위해  $375 \text{ mg/m}^2$  이다. 일부 실시 양태에서, NHL은 재발성 또는 불응성, 저 급 또는 여포성, CD20-양성B-세포 NHL이다. 일부 실시 양태에서, NHL은 예를 들어, 제 1 라인 화학요법과 조합 하여 이전에 비치료된 여포성, CD20-양성, B-세포 NHL이다. 일부 실시 양태에서, 환자는, 예를 들어, 유지 치료 법을 위해 사용될 수 있는 화학요법과 조합한 리툭시맵, 및, 예를 들어 세르둘라티닙과 조합한 리툭시맵에 대해 완전 또는 부분 반응을 달성하였다. 일부 실시 양태에서, NHL은 예를 들어, 제 1-라인 시클로포스파미드, 빈크 리스틴, 및 프레드니손 (CVP) 화학요법 후 비-진행성 (안정한 질환을 포함하는), 저-등급, CD20-양성, B-세포 NHL이다. 일부 실시 양태에서, NHL은 예를 들어, (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손) (CHOP) 또는 다른 안트라사이클린-기초 화학요법 투여계획과 조합하여 이전에 비치료된 광범위 큰 B-세포, CD20-양성NHL이다. 일부 실시 양태에서, 리툭시맵의 효과적인 양은 예를 들어, 만성 림프구 백혈병 (CLL) 환자를 치료하기 위해 매 28 일 투여된 플루다라빈 및 시클로포스파미드 (FC)와 조합하여, 제 1 주기에서  $375 \text{ mg/m}^2$  및 2-6 주기에서  $500 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 실시 양태에서, 리툭시맵의 효과적인 양은, 예를 들어, 이브리투모맵 티 옥세탄과 조합하여  $250 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 실시 양태에서, 예를 들어 메토티렉세이트와 조합하여 리툭시맵의 효과 적인 양은 매 24 주 또는 임상 평가에 기초하여, 매 16 주 이상으로 2 주 (1 코스) 분리된 2 -1000 mg 정맥 주 입이다. 일부 실시 양태에서, 리툭시맵의 효과적인 양은 예를 들어, 질환 제어를 달성한 환자를 치료하기 위해 4 주 동안 매주 1회  $375 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 글루코코르티코이드와 조합하여) 및, 2 주 분리된 두 번의 500 mg 정

맥 주입, 이후 임상 평가에 기초하여 그 후 매 6 개월 500 mg 정맥 주입이다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양은 글루코코르티코이드의 테이퍼링 코스와 조합하여 2 주 분리된 두 번의-1000 mg 정맥 주입, 이후 12 개월 및 매 6 개월에서 500 mg 정맥 주입 이후 또는 임상 평가에 기초하여, 및 재발에 의해 1000 mg 정맥 주입, 이전 주입 후 16 주 이상에서 연이은 주입이다.

[0220] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 예를 들어, 단일-투여량 바이알 내 100 mg/10 mL (10 mg/mL) 및 500 mg/50 mL (10 mg/mL) 용액의 투여 형태 및 강도로 투여된다.

[0221] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 정맥 주입으로서 375 mg/m<sup>2</sup>의 투여량에서 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 예를 들어, 재발성 또는 불응성, 저-등급 또는 여포성, CD20-양성, B-세포 NHL 환자를 치료하기 위해 4 또는 8 투여량에 대해 매주 1회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 예를 들어, 재발성 또는 불응성, 저-등급 또는 여포성, CD20-양성, B-세포 NHL 환자를 치료하기 위해 4 투여량에 대해 매주 1회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은, 예를 들어, 이전에 비치료된, 여포성, CD20-양성, B-세포 NHL 환자를 치료하기 위해 최대 8 투여량에 대해 화학요법의 각각의 주기의 1 일에 투여된다. 일부 실시 양태에서, 완전 또는 부분 반응이 달성되면, 리툽시맙 유지는, 예를 들어, 화학요법과 조합하여 리툽시맙 투여 완료 이후 8 주에 개시된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙 유지는 12 투여량에 대해 매 8 주 세르둘라티닙과 함께 리툽시맙을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은, 예를 들어, 비-진행성, 저-등급, CD20-양성, B-세포 NHL (예를 들어, 제 1-라인 CVP 화학요법 후) 환자를 치료하기 위해 최대 16 투여량에 대해 6-개월 간격에서 4 투여량에 대해 매주 1회 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은, 예를 들어, 광범위 큰 B-세포 NHL 환자를 치료하기 위해 최대 8 주입에 대해 화학요법의 각각의 주기 1 일에 투여된다.

[0222] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 예를 들어, 만성 림프구 백혈병 (CLL) 환자를 치료하기 위해 FC 화학요법 개시 전날 375 mg/m<sup>2</sup>, 이후 주기 2-6의 1일 (매 28 일)에 500 mg/m<sup>2</sup>의 투여량에서 투여된다.

[0223] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 예를 들어, NHL 환자를 치료하기 위해 250 mg/m<sup>2</sup>의 투여량에서 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙은 인툽-111-(In-111-) Zevalin 투여 이전 4시간 및 이트륨-90- (Y-90-) Zevalin 투여 이전 4시간 이내에 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙 및 In-111-Zevalin은 RITUXAN 및 Y-90- Zevalin 투여 이전 7-9 일에 투여된다.

[0224] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양은 질환 또는 적응증의 치료를 위해 의료 종사자에 의해 결정된 양이다.

[0225] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양 (예를 들어, 제 1 주기의 투여량에 대한 및 연이은 주기의 투여량에 대한)은 투여량 또는 다수의 횟수 또는 주기에 대한 기간 당 100 mg/m<sup>2</sup>, 110 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 140 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 170 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 190 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 230 mg/m<sup>2</sup>, 240 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 270 mg/m<sup>2</sup>, 280 mg/m<sup>2</sup>, 290 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 310 mg/m<sup>2</sup>, 320 mg/m<sup>2</sup>, 330 mg/m<sup>2</sup>, 340 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 360 mg/m<sup>2</sup>, 370 mg/m<sup>2</sup>, 375 mg/m<sup>2</sup>, 380 mg/m<sup>2</sup>, 390 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 410 mg/m<sup>2</sup>, 420 mg/m<sup>2</sup>, 430 mg/m<sup>2</sup>, 440 mg/m<sup>2</sup>, 450 mg/m<sup>2</sup>, 460 mg/m<sup>2</sup>, 470 mg/m<sup>2</sup>, 480 mg/m<sup>2</sup>, 490 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 510 mg/m<sup>2</sup>, 520 mg/m<sup>2</sup>, 530 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 550 mg/m<sup>2</sup>, 560 mg/m<sup>2</sup>, 570 mg/m<sup>2</sup>, 580 mg/m<sup>2</sup>, 590 mg/m<sup>2</sup>, 600 mg/m<sup>2</sup>, 610 mg/m<sup>2</sup>, 620 mg/m<sup>2</sup>, 630 mg/m<sup>2</sup>, 640 mg/m<sup>2</sup>, 650 mg/m<sup>2</sup>, 660 mg/m<sup>2</sup>, 670 mg/m<sup>2</sup>, 680 mg/m<sup>2</sup>, 690 mg/m<sup>2</sup>, 700 mg/m<sup>2</sup>, 710 mg/m<sup>2</sup>, 720 mg/m<sup>2</sup>, 730 mg/m<sup>2</sup>, 740 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 760 mg/m<sup>2</sup>, 770 mg/m<sup>2</sup>, 780 mg/m<sup>2</sup>, 790 mg/m<sup>2</sup>, 800 mg/m<sup>2</sup>, 810 mg/m<sup>2</sup>, 820 mg/m<sup>2</sup>, 830 mg/m<sup>2</sup>, 840 mg/m<sup>2</sup>, 850 mg/m<sup>2</sup>, 860 mg/m<sup>2</sup>, 870 mg/m<sup>2</sup>, 880 mg/m<sup>2</sup>, 890 mg/m<sup>2</sup>, 900 mg/m<sup>2</sup>, 910 mg/m<sup>2</sup>, 920 mg/m<sup>2</sup>, 930 mg/m<sup>2</sup>, 940 mg/m<sup>2</sup>, 950 mg/m<sup>2</sup>, 960 mg/m<sup>2</sup>, 970 mg/m<sup>2</sup>, 980 mg/m<sup>2</sup>, 990 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다.

[0226] 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양은 투여량 당 매 3 내지 5 주 최대 5 내지 7 회 약 50 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양은 매 3 내지 5 주 최대 6 회 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양은 매 28 일 최대 6 회 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 실시 양태에서, 리툽시맙의 효과적인 양 (예를 들어, 제 1 주기의 투여량에 대한 및 연이은 주기의 투여량에 대한)은 투여량 또는 다수의 횟수 또는 주기에 대한 기간 당 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg,

350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다.

[0227] 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 4 또는 8 투여량에 대해 매주 1회이다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 4 투여량에 대해 매주 1회이다. 일부 실시 양태에서, 두 연속 투여량 사이의 기간은 매 일, 매 2 일, 매 3 일, 매 4 일, 매 5 일, 매 6 일, 매 주, 매 두 주, 매 3 주, 매 4 주, 매 1 개월, 매 두 개월, 매 3 개월, 매 4 개월, 매 5 개월, 매 6 개월, 매 7 개월, 매 8 개월, 매 9 개월, 매 10 개월, 매 11 개월, 매 12 개월, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다. 일부 실시 양태에서, 횟수 또는 주기의 숫자는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇거나 최대 이렇다.

[0228] 일부 실시 양태에서, 제 1 주기에 대한 투여량 및 연이은 주기의 투여량은 동일하다. 일부 실시 양태에서, 제 1 주기에 대한 투여량 및 연이은 주기의 투여량은 상이하다.

[0229] 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 2주 분리된 두 초기 투여량 및 이후 매 6 개월 연이은 투여량을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 2주 분리된 두 초기 투여량 및 이후 12개월에서 및 매 6 개월 연이은 투여량을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 다수의 초기 투여량, 가령 1 투여량, 2 투여량, 3 투여량, 4 투여량, 5 투여량, 6 투여량, 7 투여량, 8 투여량, 9 투여량, 또는 10 투여량을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 두 연속 초기 투여량은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이 만큼에 의해 분리된다. 일부 실시 양태에서, 연이은 투여량은 약, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 13 개월, 14 개월, 15 개월, 16 개월, 17 개월, 18 개월, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이 때 시작하여 투여된다. 일부 실시 양태에서, 연이은 투여량은 매 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 13 주, 14 주, 15 주, 16 주, 17 주, 18 주, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이 때 투여된다. 일부 실시 양태에서, 연이은 투여량의 횟수는 1 투여량, 2 투여량, 3 투여량, 4 투여량, 5 투여량, 6 투여량, 7 투여량, 8 투여량, 9 투여량, 10 투여량, 11 투여량, 12 투여량, 13 투여량, 14 투여량, 15 투여량, 16 투여량, 17 투여량, 19 투여량, 19 투여량, 20 투여량, 또는 이들 두 값 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다.

[0230] 일부 실시 양태에서, 리톡시맙 (예를 들어, 세르둘라티닙과 조합하여)은 리톡시맙 제품 완료 이후 약 8 주에 완전 또는 부분 반응이 시작한 후 유지를 위해 사용된다. 일부 실시 양태에서, 유지에 사용된 리톡시맙은 12 투여량에 대해 매 8 주 투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙은 리톡시맙 제품완료 이후 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 13 주, 14 주, 15 주, 16 주, 17 주, 18 주, 19 주, 20 주, 또는 이들 두 값 사이의 숫자 또는 범위 이후, 또는 약 이들 기간 이후 완전 또는 부분 반응이 시작한 후 유지를 위해 사용된다. 일부 실시 양태에서, 유지에 사용된 리톡시맙은, 매 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 13 주, 14 주, 15 주, 16 주, 17 주, 18 주, 19 주, 20 주, 또는 이들 두 값 사이의 숫자 또는 범위에 또는 대략 이 때 투여된다. 일부 실시 양태에서, 유지에 사용된 리톡시맙은 1 투여량, 2 투여량, 3 투여량, 4 투여량, 5 투여량, 6 투여량, 7 투여량, 8 투여량, 9 투여량, 10 투여량, 11 투여량, 12 투여량, 13 투여량, 14 투여량, 15 투여량, 16 투여량, 17 투여량, 19 투여량, 19 투여량, 20 투여량, 또는 이들 두 값 사이의 숫자 또는 범위로 또는 대략 이렇게 투여된다.

[0231] 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 100 mg/10 mL 내지 약 500 mg/50mL에서 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 100 mg/10 mL 내지 약 200 mg/20mL에서 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 200 mg/20 mL 내지 약 300 mg/30mL에서 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 300 mg/30 mL 내지 약 400 mg/40mL에서 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 400 mg/40 mL 내지 약 500 mg/50mL에서 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다.

[0232] 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 5 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 10 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양이 약 15 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-

투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 10 mg/mL 내지 약 15 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양은 약 15 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다. 일부 실시 양태에서, 리톡시맙의 효과적인 양 (또는 또다른 약물)이 약 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 15 mg/mL, 16 mg/mL, 17 mg/mL, 18 mg/mL, 19 mg/mL, 20 mg/mL, 21 mg/mL, 22 mg/mL, 23 mg/mL, 24 mg/mL, 25 mg/mL, 26 mg/mL, 27 mg/mL, 28 mg/mL, 29 mg/mL, 30 mg/mL. 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다.

[0233] 일부 실시 양태에서 세르둘라티닙 및 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물 (예를 들어, 리톡시맙)을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시 양태에서, 공-투여된 약물에 세르둘라티닙의 몰비는 약 300:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 세르둘라티닙 및 약 9:1 내지 약 1:9의 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 세르둘라티닙 및 약 2:1 내지 약 1:2의 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 세르둘라티닙 및 약 2:1 내지 약 1:5의 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 세르둘라티닙 및 약 1:1의 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 약 1:1, 약 1:2, 약 1:9, 약 2:1, 또는 약 9:1의 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 100:1, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위의 몰비로, 적어도, 또는 최대 이러한 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위의 몰비로, 적어도, 또는 최대 이러한 몰비로 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물을 포함한다.

[0234] 일부 실시 양태에서, 제 1 주기의 투여량에 대한 및 연이은 주기의 투여량에 대한 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물(예를 들어, 리톡시맙)의 효과적인 양은 투여량 또는 다수의 횟수 또는 주기에 대한 기간 당 100 mg/m<sup>2</sup>, 110 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 140 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 170 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 190 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 230 mg/m<sup>2</sup>, 240 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 270 mg/m<sup>2</sup>, 280 mg/m<sup>2</sup>, 290 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 310 mg/m<sup>2</sup>, 320 mg/m<sup>2</sup>, 330 mg/m<sup>2</sup>, 340 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 360 mg/m<sup>2</sup>, 370 mg/m<sup>2</sup>, 375 mg/m<sup>2</sup>, 380 mg/m<sup>2</sup>, 390 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 410 mg/m<sup>2</sup>, 420 mg/m<sup>2</sup>, 430 mg/m<sup>2</sup>, 440 mg/m<sup>2</sup>, 450 mg/m<sup>2</sup>, 460 mg/m<sup>2</sup>, 470 mg/m<sup>2</sup>, 480 mg/m<sup>2</sup>, 490 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 510 mg/m<sup>2</sup>, 520 mg/m<sup>2</sup>, 530 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 550 mg/m<sup>2</sup>, 560 mg/m<sup>2</sup>, 570 mg/m<sup>2</sup>, 580 mg/m<sup>2</sup>, 590 mg/m<sup>2</sup>, 600 mg/m<sup>2</sup>, 610 mg/m<sup>2</sup>, 620 mg/m<sup>2</sup>, 630 mg/m<sup>2</sup>, 640 mg/m<sup>2</sup>, 650 mg/m<sup>2</sup>, 660 mg/m<sup>2</sup>, 670 mg/m<sup>2</sup>, 680 mg/m<sup>2</sup>, 690 mg/m<sup>2</sup>, 700 mg/m<sup>2</sup>, 710 mg/m<sup>2</sup>, 720 mg/m<sup>2</sup>, 730 mg/m<sup>2</sup>, 740 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 760 mg/m<sup>2</sup>, 770 mg/m<sup>2</sup>, 780 mg/m<sup>2</sup>, 790 mg/m<sup>2</sup>, 800 mg/m<sup>2</sup>, 810 mg/m<sup>2</sup>, 820 mg/m<sup>2</sup>, 830 mg/m<sup>2</sup>, 840 mg/m<sup>2</sup>, 850 mg/m<sup>2</sup>, 860 mg/m<sup>2</sup>, 870 mg/m<sup>2</sup>, 880 mg/m<sup>2</sup>, 890 mg/m<sup>2</sup>, 900 mg/m<sup>2</sup>, 910 mg/m<sup>2</sup>, 920 mg/m<sup>2</sup>, 930 mg/m<sup>2</sup>, 940 mg/m<sup>2</sup>, 950 mg/m<sup>2</sup>, 960 mg/m<sup>2</sup>, 970 mg/m<sup>2</sup>, 980 mg/m<sup>2</sup>, 990 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다.

[0235] 일부 실시 양태에서, 제 1 주기의 투여량에 대한 및 연이은 주기의 투여량에 대한 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물(예를 들어, 리톡시맙)의 효과적인 양은 투여량 또는 다수의 횟수 또는 주기에 대한 기간 당 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg 1000 mg, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다.

[0236] 일부 실시 양태에서, 두 연속 투여량 사이의 기간은 매 일, 매 2 일, 매 3 일, 매 4 일, 매 5 일, 매 6 일, 매 주, 매 두 주, 매 3 주, 매 4 주, 매 1 개월, 매 두 개월, 매 3 개월, 매 4 개월, 매 5 개월, 매 6 개월, 매 7 개월, 매 8 개월, 매 9 개월, 매 10 개월, 매 11 개월, 매 12 개월, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇다. 일부 실시 양태에서, 횟수 또는 주기의 숫자는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위이거나 또는 대략 이렇거나 최대 이렇다.

- [0237] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물 (예를 들어, 리톡시맵)의 효과적인 양은 약 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 15 mg/mL, 16 mg/mL, 17 mg/mL, 18 mg/mL, 19 mg/mL, 20 mg/mL, 21 mg/mL, 22 mg/mL, 23 mg/mL, 24 mg/mL, 25 mg/mL, 26 mg/mL, 27 mg/mL, 28 mg/mL, 29 mg/mL, 30 mg/mL. 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위의 농도로 세르둘라티닙과 함께 공-투여된다.
- [0238] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙과 함께 공-투여되는 약물 (예를 들어, 리톡시맵)은, 5 회, 6 회, 7 회, 8 회, 9 회, 10 회, 20 회, 30 회, 40 회, 50 회, 60 회, 70 회, 80 회, 90 회, 100 회, 또는 이들 값 중 어느 둘 사이의 숫자 또는 범위로 투여되거나 적어도, 또는 최대 이렇게 투여된다.
- [0239] **4. 투여 및 조성물**
- [0240] 세르둘라티닙은 효과적인 양의 세르둘라티닙 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.
- [0241] 담체의 예로는 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당, 예컨대 락토스, 글루코스 또는 수크로스, 또는 여러 종류의 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 생리학적으로 상용성인 용매가 포함된다. 생리학적으로 상용성인 용매의 예로는 주사 용수(WFI), 식염수 및 텍스트로스의 멸균 용액이 포함된다.
- [0242] 적합한 투여 형태는 부분적으로 투여 용도 또는 투여 경로, 예를 들어 경구, 경피, 경점막, 흡입제 또는 주사 (비경구)에 의존한다. 이러한 투여 형태는 세르둘라티닙이 표적 세포에 도달할 수 있게 해야 한다. 다른 인자는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 화합물 또는 조성물이 그 효과를 발휘하는 것을 지연시키는 독성 및 투여 형태와 같은 고려 사항을 포함한다.
- [0243] 세르둘라티닙은 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경구, 경점막, 직장, 경피 또는 흡입제를 포함하는 상이한 경로로 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙은 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 예를 들어, 세르둘라티닙은 캡슐, 정제 및 액체 제제, 예컨대 시럽, 엘릭서 및 농축액과 같은 통상적인 경구 투여 형태로 제형화될 수 있다.
- [0244] 흡입제의 경우 세르둘라티닙은 건조 분말 또는 적합한 용액, 현탁액 또는 에어로졸로 제형화될 수 있다. 분말 및 용액은 당 분야에 공지된 적합한 첨가제로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 분말은 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스를 포함할 수 있으며, 용액은 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올, 염화나트륨 및 다른 첨가제, 예컨대 산, 알칼리 및 완충 염을 포함할 수 있다. 이러한 용액 또는 현탁액은 스프레이, 펌프, 애틀마이저 또는 네블라이저 등을 통해 흡입함으로써 투여될 수 있다. 세르둘라티닙은 또한 다른 흡입 치료법, 예를 들어 코르티코스테로이드, 예컨대 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토니드, 부데소니드 및 모메타손 푸로에이트; 베타 작용제, 예컨대 알부테롤, 살메테롤 및 포르모테롤; 항콜린성 제제, 예컨대 이프라트로퓜 브로마이드 또는 티오토로퓜; 혈관 확장제, 예컨대 트레프로스티날 및 일로프로스트; 효소, 예컨대 DNA분해효소; 치료용 단백질; 면역글로불린 항체; 단일 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA, siRNA와 같은 올리고뉴클레오티드; 항생제, 예컨대 토브라마이신(tobramycin); 무스카린 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 사이토카인 길항제; 프로테아제 억제제; 크로몰린 나트륨; 네도크릴 나트륨; 및 나트륨 크로모글리케이트(cromoglycate)와 함께 조합하여 사용될 수 있다.
- [0245] 경구 사용을 위한 약학적 제제는 예를 들어 세르둘라티닙을 고체 부형제와 배합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 원한다면 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 가공하여, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스(CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP: 포비돈)이다. 원한다면, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산, 또는 이의 염, 예컨대 알긴산 나트륨과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다.
- [0246] 경구로 사용될 수 있는 약학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐("겔캡") 뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연질의, 밀봉 캡슐 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 유효 성분을 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 세르둘라티닙은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0247] 대안적으로, 주사(비경구 투여), 예를 들어, 근육내, 정맥내, 복강내 및/또는 피하 주사가 사용될 수 있다. 주사의 경우, 세르둘라티닙은 멸균 용액, 예를 들어 생리 식염수, 탱크 용액 또는 링거 용액과 같은 생리학적으로 적합한 완충액 또는 용액으로 제형화된다. 또한, 세르둘라티닙은 고체 형태로 제형화될 수 있으며, 사용 직전에 재용해 또는 현탁될 수 있다. 동결건조된 형태도 생산될 수 있다.

[0248] 투여는 또한 경점막, 국소, 경피 또는 흡입 수단에 의해 수행될 수 있다. 경점막, 국소 또는 경피 투여의 경우, 침투되는 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당 분야에 일반적으로 공지되어 있으며, 예를 들어, 경점막 투여, 담즙산염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 또한, 세제는 침투를 촉진시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 경점막 투여는 비강 분무 또는 좌약(직장 또는 질)을 통해 이루어질 수 있다.

[0249] 국소 조성물은 당 분야에 공지된 적절한 담체의 선택에 의해 오일, 크림, 로션, 연고 등으로 제형화된다. 적합한 담체는 식물성 오일 또는 광유, 백색 바셀린(백색 연질 파라핀), 분지쇄 지방 또는 오일, 동물성 지방 및 고분자량 알콜(C<sub>12</sub>이상)을 포함한다. 또 다른 실시 양태에서, 담체는 유효 성분이 가용성인 것들이다. 원한다면 유화제, 안정화제, 보습제 및 산화방지제 뿐만 아니라 색상 또는 향료를 부여하는 제제도 포함될 수 있다. 국소 도포용 크림은 미네랄 오일, 자기-유화 밀랍 및, 소량의 용매(예를 들어, 오일)에 용해된 유효 성분의 혼합물을 혼합한 물의 혼합물로부터 제형화된다. 또한, 경피 수단에 의한 투여는 경피 패치 또는 드레싱, 예컨대 유효 성분 및 임의로 당 분야에 공지된 하나 이상의 담체 또는 희석제가 함유된 붕대를 포함할 수 있다.

[0250] 일부 실시 양태에서, 세르둘라티닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 공-결정 또는 용매화물은, 음식 섭취에 대한 제한 없이 경구로 투여되고, 예를 들어, 세르둘라티닙은 음식과 함께 또는 없이 투여될 수 있다.

[0251] **실시예**

[0252] **실시예 1**

[0253] 재발성/불응성 B 세포 악성 종양이 있는 성인을 대상으로 한 1 상 용량 증량 연구에서, 세르둘라티닙은 1 일 1 회 (QD) 및 1 일 2 회 (BID) 일정을 사용하여 순차적 용량 증량 코호트에 경구 투여되었다. 반복 CT 스캔은 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 또는 소림프구성 림프종 (SLL) 환자 6 명, 여포성 림프종 (FL) 환자 13 명, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL) 환자 12 명, 맨틀 세포 림프종 (MCL) 환자 6 명에게서 얻었다. 종양 반응과 PD 마커의 상관 관계는 의미있는 임상 반응이 관찰된 CLL/SLL 및 FL 환자에서 결정되었다.

[0254] 세르둘라티닙은 최대 허용 용량 (MTD)이 확인될 때까지 증가하는 용량 수준으로 순차적 용량 코호트에 투여되었다. 시작 용량 수준은 단일 용량 약동학 (PK) 평가가 수행된 주기 1의 2 일 및 3 일을 제외하고 28 일 (주기 1) 동안 15 mg PO QD였다. 세르둘라티닙에 대한 내약성이 좋은 경우 환자는 중단 기준이 충족될 때까지 조사자의 재량에 따라 치료를 계속 받았다.

[0255] **약리학 분석용 시약**

[0256] 세포 신호 전달 이벤트를 유도하기 위해 다음과 같은 시약이 조달되었다. 염소 항-인간 IgD (IgG 분획; Bethyl Laboratories Inc., Montgomery, TX), 당나귀 항-인간 IgM F (ab) '2 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) 및 재조합 인간 IL-2, IL-4, IL-6 및 GM-CSF (R & D Systems, Minneapolis, MN). Lyse/Fix 버퍼 및 BD FACS/Lyse 버퍼 (BD Biosciences, San Jose, CA)를 사용하여 각각 세포 내 및 표면 항체 염색을 위한 전혈을 준비했다. 다음 항체를 사용하여 유동 세포 분석법에 의해 세포 계통을 확인했다: 마우스 항-인간 CD3 APC-Cy7 및 Alexafluor PE-CF594 접합체, CD5 Alexafluor 700, CD14 APC, CD16 APC-Cy7, CD19 FITC 및 PerCP 접합체, CD20 PE-Cy7, 및 CD56 FITC (BD Biosciences). 토끼 항-인간 pSYK Y525/526 PE 및 pERK Y204 APC (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA) 및 마우스 항-인간 pAKT S473 PE-CF594, pSTAT3 Y705 PE, pSTAT5 Y695 PE 및 pSTAT6 Y641 PE 접합체 (BD Biosciences)을 사용하여 세포 내 인산화 이벤트를 검출했다. CLL 표면 표현형은 마우스 항-인간 CD69 PE, CD86 PE-CF594, CD5 Alexafluor 700 및 CXCR4 PerCP (BD Biosciences)와 결합된 세포 계통 마커를 사용하여 모니터링되었다.

[0257] **생물 분석, 약동학 및 약리학**

[0258] 투여 전 1 일 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 12 시간; 투여 전 8 일 및 투여 후 2 시간; 투약 전 15 일; 및 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 12 시간에 28 일 (첫 번째 치료주기의 끝)에 총 세르둘라티닙 혈장 농도를 측정하기 위해 K2EDTA에서 혈액 샘플을 수집하였다. 액체 크로마토 그래피-탠덤 질량 분석법 (LC-MS/MS) 방법은 인간 혈장에서 세르둘라티닙 농도 측정을 위해 Alturas Analytics, Inc. (Moscow, ID)에 의해 개발되고 검증되었다. 혈장 PK 분석 방법은 Coffey, G., et al., *The novel kinase inhibitor*

*PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer.* J Pharmacol Exp Ther, 2014. 351(3): p. 538-48에 기술되어 있다. 크로마토 그래피 분리는 Phenomenex Synergi Polar-RP 컬럼 (50 x 2.0mm, 4 $\mu$ m) (Phenomenex, Torrance, CA, USA)에서 수행되었다. MS/MS 분석은 TurboSpray 이온 소스 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)가 있는 Sciex API-4000 삼중 사중 극자 질량 분석기를 사용하여 수행되었다. m/z 394 →360 세르둘라티닙 생성물 이온의 피크 면적은 m/z 397 →363 내부 표준 생성물 이온의 피크 면적에 대해 측정되었다. 분석 내 정밀도 (% CV) 및 정확도 (% 편향)는 각각 0.8 % ~ 4.5 % 및 -10.1 % ~ 7.8 % 이내였으며 분석 간 정밀도 (% CV) 및 정확도 (% 편향)는 2.0 %에서 각각 3.8 % 및 -7.3 % ~ 6.0 %였다.

[0259] PD 평가를 위해, 연속 혈액 샘플을 투여 전 1 일 및 투여 후 0.5, 1, 2 및 4 시간; 투여 전 8 일 및 투여 후 2 시간; 및 투여 전 28 일. 1 일 및 8 일에 리튬-헤파린 진공관으로 채취하였다. PD 샘플을 사용하여 다중 분석을 수행하였다. 전혈에서 SYK 매개 BCR 신호 전달은 100  $\mu$ L 전혈을 2  $\mu$ L의 항-인간 IgD (IgG 분획) 및 10  $\mu$ g의 항-인간 IgM으로 10 분 동안 37 ° C에서 자극하여 투여 전 및 후 측정하고, pSYK Y525/526, pAKT S473 및 pERK Y204의 유도를 측정했다. 유사하게, 전혈은 10 ng/mL의 IL-2 (JAK1/3 의존성), IL-4 (JAK1/3 의존성), IL-6 (JAK1/TYK2 의존성) 또는 GM-CSF (JAK2 -의존적)로 20분 동안 자극하고, T-세포 및 NK 세포에서 pSTAT5 Y694의 유도, B 세포, T-세포, NK 세포 및 단핵구에서 pSTAT6 Y641의 유도, 단핵구, B 세포 및 T 세포에서 pSTAT3 Y705의 유도, 그리고 단핵구에서 pSTAT5 Y694의 유도를 각각 측정했다. 이러한 분석에 대한 기술적 세부 사항은 Coffey, G., et al., J Pharmacol Exp Ther, 2014. 351 (3): p. 538-48에 기술된다. CLL 환자의 혈액 샘플만을 사용하여 1 일 및 28 일에 투여 전 CD5, CD69, CD86 및 CXCR4의 중앙 세포 표면 발현을 모니터링했다. 권장 부피의 항체를 100  $\mu$ L 전혈에 직접 적용하고 실온에서 1 시간 동안 배양했다. 이후 혈액에 BD Lyse/Fix 시약 4mL를 첨가하여 적혈구를 용해하고 남은 백혈구를 고정된 후 세척 및 FACS 분석을 수행했다. 각 분석에 대해 LSR II 기기 (BD Bioscience, San Jose, CA)를 사용하여 데이터를 수집하고 Flowjo 소프트웨어 (Flowjo LLC, Ashland, OR)를 사용하여 분석했다. 데이터는 투여 후 퍼센트 억제 생성하기 위해 1 일에 투여하기 전에 각 매개 변수의 유도에 대해 정규화되었다.

[0260] 혈청 분리를 위한 전혈은 염증 및 면역 기능의 단백질 마커의 변화를 측정하기 위해 투여전 1, 8 및 28 일에 수집되었다. 혈청 샘플은 분리 직후 드라이 아이스에서 급속 냉동되었고 -80 ° C에 보관되었다. 샘플은 ImmunoMap (40 개의 분석물) 및 InflammationMap (45 개의 분석물) 플랫폼을 사용하여 다중 luminex 기반 기술 (Myriad RBM, Austin, TX)을 사용하여 분석되었다. 건강한 기증자의 혈청을 대조군으로 사용했다.

[0261] RosetteSep B 세포 분리 키트를 사용하여 CLL 환자로부터 기준선에서 말초 혈액 B 세포를 제조업체의 프로토콜 (Stem Cell Technologies, Vancouver, Canada)에 따라 분리했다. 세포를 인산염 완충 식염수로 2 회 세척하고 드라이 아이스에서 펠렛으로 급속 냉동시켰다. 세포 펠렛은 포르말린 고정, 파라핀 내장 보관 중앙 절편과 함께 시카고 대학 의료 센터의 계놈 및 분자 병리학과의 전달되었으며, 여기서 DNA는 표준 방법을 사용하여 분리되고 차세대 시퀀싱 (NGS)을 거쳤다. Hi-Seq 2500 사용, Kadri, S. 등, 확립된 Amplicon 시퀀싱 분석에 대한 교차 플랫폼 벤치마킹을 통한 차세대 시퀀싱 계놈 중앙학 패널의 임상 검증 참조. J Mol Diagn, 2017. 19 (1): p. 43-56.

[0262] **통계 분석**

[0263] 데이터는 통계 언어 R 및 액세서리 패키지 ggplot2 (Wickham, H., Elegant Graphics for Data Analysis. 2016: Springer-Verlag.) 및 drc (Ritz, C., et al., Dose-Response Analysis Using R. PLoS One, 2015. 10 (12): p. e0146021)를 사용하여 분석했다. 세포 신호 전달 분석의 경우, 수용체 유도 인산화 이벤트 평균 형광 강도 (MFI)를 투여 전 수용체 유도 MFI의 강도로 표준화하여 억제율을 결정했다. 결과적 상대 활동은 상한과 하한이 100 %와 0 %로 설정된 3- 파라미터 로그-로지스틱 함수에 대한 비선형 회귀 분석에 의해 분석되었다. 혈청의 면역 및 염증 마커 분석을 위해 다양한 농도 단위를 pg/mL의 공통 척도로 변환했다. 검출 한계 이하와 초과 값은 각각 검출 한계의 절반과 상한으로 대체되었다. 결측값의 경우 처리 그룹의 각 마커에 대한 중앙값이 대체되었다. 모든 주기 (1 주기 1일, 1 주기 8일, 및 2 주기 1 일)에서 건강한 혈청 마커와 환자 혈청 마커 사이의 통계적으로 유의한 차이가 대응표본 t 검정에 의해 검출되었다. 건강 및 환자 혈청에서 바이오마커 발현의 차원 감소는 R에서 구현된 바와 같이 선형 판별 분석을 사용하여 수행되었다. 바이오 마커 및 중앙 반응의 경우 치료 후 바이오 마커의 감소는 치료 전의 감소로 정규화되었으며 최대 중앙과 상관 관계가 있어서, 반응 (성장 또는 감소)은 치료 후 최소 중앙 면적과 치료 전 중앙 면적의 비율을 나타낸다. Spearman-Rank-correlation 및 p 값을 사용하여 최대 중앙 반응과 특정 바이오 마커의 변화 사이의 관계의 중요성을 평가했다.

[0264] 정상 상태  $C_{max}$  및 AUC는 종양 반응에 명확하게 영향을 미치지 않지만 예비 분석은 정상 상태  $C_{min}$  ( $SSC_{min}$ ) 이 영향을 미친다는 것을 시사했다. 용량 증가 연구는 최대 1  $\mu M$ 의  $SSC_{min}$  이 내약성이 좋은 것으로 나타났다. 대부분의 CLL/SLL 환자는 저용량 코호트에 있었고, 0.004-0.325  $\mu M$ 의  $SSC_{min}$ 을 달성했다 (도 1). 이 노출에서 5명의 환자 중 3명은 > 50 % 결절 감소를 달성했다. 더 높은 노출을 달성한 한 명의 CLL 환자는 이브루티닙에 대한 공격적인 재발 후 연구에 참여했으며 세르둘라티닙에 반응하지 않았다. FL 환자들은 세르둘라티닙에 대해 다른 반응을 보이는 것으로 보였고, 종양 반응은 0.729-1.219  $\mu M$  범위의  $SSC_{min}$  노출에서 더 분명했다 (도 1). 이 높은 노출 범위에서 6명의 환자 중 3명은 부분 반응 (변형된 FL 환자, 등급 3B 포함)을 달성한 반면, 낮은  $SSC_{min}$ 은 2개의 안정된 질병과 1개의 진행성 질병을 초래했다.

[0265] **종양 반응과 SYK/JAK 억제의 관계**

[0266] 다양한 전혈 분석을 사용하여 환자의 경구 투여 후 표적 억제에 대한 효능 및 선택성을 측정했다. BCR- 유도된 SYK자가-인산화 (pSYK Y525/526) 및 ERK (pERK Y204) 및 AKT (pAKT S473)에 대한 다운 스트림 신호의 높은 수준의 억제는 허용 노출에서 관찰되었다. 유사하게, IL-2, IL-4 및 IL-6 신호 전달 (JAK1, JAK3 및 TYK2의 존성)은 농도 의존적 방식으로 강력하게 억제되었다. JAK 계열 내에서 특이성을 입증하기 위해 환자 샘플에 GM-CSF 자극을 추가로 수행하여 JAK2 의존적 STAT5 인산화를 유도했다. 전임상 데이터와 일치하여 세르둘라티닙은 JAK2를 아끼면서 SYK 및 JAK 가족 구성원의 강력한 억제를 보여주었다. PMA 매개 B 세포 pERK Y204의 억제는 관찰되지 않았으며, 다시 한 번 작용의 특이성을 입증했다.

[0267] 수행된 모든 분석에 대한 PK/PD 관계를 평가하여  $IC_{50}$ 을 추정했다. BCR 신호 측정은 0.33-0.73  $\mu M$  범위의  $IC_{50}$ 으로 억제되었다. 세포 계통에 따라 0.19-1.11  $\mu M$  범위의  $IC_{50}$ 으로 JAK/STAT 신호 전달 측정이 억제되었다.

전혈 분석에서 종양 부피의 최대 % 변화와 SYK 및 JAK 신호 전달 경로의 억제 % 사이의 관계가 도 2에 제시되어 있다. BCR-유도 SYK자가-인산화 (pSYK Y525/526)의 억제는 R이 -0.79 ( $p = 0.02$ )인 종양 반응과 유의한 상관 관계가 있었다. pSYK Y525/526이 50 % 이상 억제된 5명의 환자 중 4명이 부분 반응을 얻었다. B 세포 및 단핵구 (데이터 결합) IL-4의 억제는 또한 종양 반응 (-0.61의 R;  $p = 0.004$ )과 유의한 상관 관계가 있었지만, IL-4 억제 수준이 높은 몇몇 환자는 종양 크기가 약간 감소했다. 이것은 또한 T-세포 IL-2 신호 전달의 억제와 함께 관찰되었고, 경로의 > 50 % 억제가 달성된 몇몇 환자가 변연부 종양 반응을 가졌음에도 불구하고, 종양 반응 (-0.53;  $p = 0.05$ )과 유의한 상관 관계가 있었다. IL-6 신호 전달 억제와 종양 반응 사이에는 관계가 없었다.

[0268] 기준선에서 상승했지만 두 환자 그룹에서 세르둘라티닙의 영향을 받지 않은 혈청 마커는 HCC4, IL18 및 MIG였다. 또한 CLL/SLL 환자의 경우에만 트롬보스폰딘, BDNF, DKK1, MPO (myeloperoxidase), CD40, RANTES, MMP9 및 ENA78이 건강한 대조군과 비교할 때 기준선에서 현저하게 감소했다. 이 중 MPO 및 CD40 혈청 수준은 세르둘라티닙 치료로 정상화되었다. FL 환자의 경우에만 CD40과 BDNF가 건강에 비해 기준선에서 감소했으며 후자는 세르둘라티닙 치료로 정상화되었다.

[0269] 공격성 림프종 (DLBCL/MCL)에서 혈청 염증 마커의 제한된 억제가 관찰되었다.

[0270] 다음으로, 종양 반응은 2 주기 1 일 (C2D1)에 염증의 혈청 마커의 % 억제와 관련이 있었다. CLL/SLL 환자의 종양 반응과 혈청 CRP 및 IP10의 감소 사이에 유의한 상관 관계가 관찰되었다 (도 3). FL 환자에서 종양 반응과 MIP3  $\beta$ MDC, IP10,  $\beta$ 2M 및 APRIL의 억제 사이에 유의한 상관 관계가 존재했다 (도 4). 이러한 단백질의 기준 혈청 농도는 치료에 대한 종양 반응을 예측하지 못했다. 이러한 데이터는 세르둘라티닙이 전신 염증을 조절할 수 있음을 보여 주며, 이는 여러 단백질의 경우 종양 반응과 관련이 있다.

[0271] **염증 마커와 종양 반응의 관계**

[0272] 암 환자는 종종 혈청 단백질 프로파일링으로 발견할 수 있는 기저 염증을 가지고 있다. 이를 평가하고 전신 염증에 대한 세르둘라티닙의 효과를 확인하기 위해 환자로부터 수집한 일련의 혈청 샘플을 염증 및 일반 면역 기능과 관련된 혈청 단백질에 대해 분석했다. 90 개 단백질의 혈청 농도가 결정되었으며, 그중 31 개는 일관되게 검출 한계 미만이었다. 도 5A 및 도 5B는 측정이 가능한 나머지 59 개 단백질의 분석을 나타낸다. 기준선에서 CLL/SLL 및 FL 환자의 염증 프로파일은 매우 다양했으며 클러스터 분석을 통해 서로 구별할 수 있고 건강한 대조군과 구별되어 데이터의 타당성에 대한 신뢰를 얻을 수 있었다.

[0273] CLL/SLL 및 FL 환자 모두에서 기준선 (1 주기 1 일, C1D1)에서 유의하게 상승한 일반적인 혈청 마커는 vWF,

MIP3β, CRP, HCC4, β2M, VCAM1, IL18, TNFR2, IP10 및 MIG였다 (도 5A 및 5B). 1 주기 8 일 (C1D8) 및 2 주기 1 일 (C2D1)까지 이러한 마커 중 일부는 건강인에 비해 유의성을 잃어 세르둘라티닙 치료로 염증이 정상화되었음을 나타낸다. 대부분의 경우, 세르둘라티닙으로 치료 한 첫 8 일 이내에, 1 주기 8 일 (C1D8)까지 혈청 염증 마커 감소가 발생했다. 세르둘라티닙은 CLL/SLL 및 FL 환자 모두에서 MIP3β, CRP 및 VCAM1을 유의하게 감소시켰다.

[0274] **임상 반응**

[0275] 혈액 절대 림프구 수 (ALC)의 치료 관련 증가는 CLL/SLL 및 FL 환자 모두에서 발생했다 (도 6A 및 6B). 세르둘라티닙으로 치료받은 6 명의 CLL/SLL 환자 중 5 명은 ALC를 모니터링하기에 충분한 시간 동안 약물에 남아 있었으며, 이는 전처리에 비해 0.3-10 배 증가했다. 이들 환자 중 2 명에 대해 종양 세포 표면 활성화 및 호밍 마커의 치료 관련 변화가 추가로 평가되었다 (도 7A 및 7B). 시간 경과에 따른 ALC 플롯 (도 6A 및 6B)에 나타난 바와 같이, 두 번째 치료주기 (2 주기 1일 (Cycle 2 Day 1); C2D1)가 시작될 때까지 종양 세포가 말초 혈액으로 상당히 동원되었다. 치료 전 (1 주기 1일; C1D1) 그리고 다시 2 주기 1 일 (C2D1)에서 이들 세포의 FACS 분석은 표면 활성화 마커 CD69 및 CD86의 감소된 발현뿐만 아니라 감소된 CD5 발현 (BCR 신호 전달의 음성 조절제) 및 향상된 CXCR4 발현 (림프 조직으로의 세포 귀소에 책임 있음)을 나타낸다. 이러한 데이터는 세르둘라티닙이 종양 세포를 말초로 동원하고 2 차 림프 기관으로의 복귀를 방지함을 시사한다.

[0276] 1,212 개의 암 관련 유전자 패널인 OncoPlus를 사용한 차세대 DNA 시퀀싱으로 유전적 이상을 모니터링했다 (Kadri, S., et al., *Clinical Validation of a Next-Generation Sequencing Genomic Oncology Panel via Cross-Platform Benchmarking against Established Amplicon Sequencing Assays*. J Mol Diagn, 2017. 19(1): p. 43-56). 세르둘라티닙을 투여하기 전에 6 명의 CLL 환자의 말초 혈액에서 신선한 종양 샘플을 얻었으며, 4 명의 FL 환자와 1 명의 MCL 환자로부터 얻은 아카이브 종양 생검을 얻었다. 관찰된 돌연변이 목록은 표 3에 자세히 나와 있다.

**표 3**

환자	질환	종양 % 변화 (CT)	관련 돌연변이
1	이브루티닙 재발성 CLL	100	EP300, P53, BTK <sup>C481</sup> , NOTCH1, SPEN, PIK3R1, PCDHGA2, MYOM2, KMT2D
2	이브루티닙 재발성 CLL	100	EP300, TP53, BTK <sup>C481</sup> , XPO1, WHSC1, MED12
3	MCL	42	ID3, SETD2, WHSC1, KMT2C, ATM, KMT2D, SOCS1, MED12
4	FL	1	NOTCH2, FAT3, FAT4, EGR2, CREBBP, KLHL14, ASXL1
5	FL	-6	FAT4, CCND3, MYOM2, KMT2D, BCL2, ZMYM3
6	FL	-12	BCL6, FAT4, NOTCH1, KMT2D, BCL2, TCF3
7	CLL	-14	NOTCH1, TP53, SETD2, SIGLEC10
8	FL	-20	ARID1A, STAT6 <sup>S86A</sup> , AXIN1, CD79B, ZMYM3
9	CLL	-27	SPEN, PCLO
10	CLL	-52	TET2, A20, MK167, FAT3, ATM, KRAS
11	CLL	-59	NOTCH1, REL, HIST1H1E, KMT2C
12	CLL	-64	KMT2D, MK167, TP53, SF3B1

[0277]

[0278] NOTCH1, ATM, TP53 및 KRAS에 대한 돌연변이가 있는 CLL 환자에서 임상 활성이 관찰되었다. 반응하는 환자 중 한 명은 TP53 유전자좌를 포함하는 17p 결실을 보였다. 중요하게도 세르둘라티닙 치료의 첫 번째 주기 내에 진행된 이브루티닙 재발성 CLL 환자 2 명이 TP53, EP300 및 BTK<sup>C481S</sup> 라는 공통된 3 가지 돌연변이를 공유하게 공유했다. FL의 유전적 상관 관계는 4 명의 환자에 대한 데이터로 더 제한적이었고 이 중 3 명은 치료에 대한 최선의 반응으로 안정적인 질병을 보였고 1 명은 진행되었다. 노출은 2 상 용량 (30mg BID, SSC<sub>min</sub>~ 0.8μM)으로 얻은 것보다 훨씬 낮지만, 유전 정보가 있는 가장 잘 반응하는 두 환자는 ZMYM3, KMT2D, FAT4, BCL2, BCL6 및 STAT6에 대한 돌연변이를 보였다. 마지막으로 면역 조직 화학 ("삼중유전자이상(triple-hit)"림프종)에 의

해 증가된 MYC, BCL2 및 BCL6 발현을 보이는 형질 전환된 FL 환자에서 강력한 임상 활성이 관찰되었다.

- [0279] FL 환자는 각각 11.2 주와 7.9 주인 CLL/SLL 및 aNHL과 비교하여 33.9 주로 가장 긴 노출 기간을 가졌다. 각각의 투약된 환자에 대한 세르둘라티닙에 대한 지속시간이 도 8에 도시되어 있다.
- [0280] BCR에 더 멀리 떨어져 있는 인산화 이벤트, 즉 pERK Y204 및 pAKT S473은 SYK Y525/526 자가 인산화 부위에 비해 더 강력하게 억제되는 것으로 보이며, 아마도 신호 전달 경로가 차단되는 SYK 억제의 역치를 반영할 수 있다. BCR 신호에 대한 세르둘라티닙의 IC<sub>50</sub>은 ERK 및 AKT에 대한 하한 및 상한 신뢰 구간을 반영하는 경구 투여 후 0.17 ~ 0.74 μM 범위에 있는 것으로 추정되었다. B 세포에서 JAK/STAT 경로 활성화를 모니터링한 두 가지 분석은 각각 IL-4 및 IL-6 유도 pSTAT6 Y641 및 pSTAT3 Y705였다. IL-4 신호 전달의 억제는 평균 IC<sub>50</sub>이 1.08 μM (CI; 0.36-1.79 μM)로 환자들 사이에서 매우 다양했다. IL-6 신호 전달은 평균 IC<sub>50</sub>이 0.22 μM (CI; 0.14-0.61)인 환자에서보다 일관된 효능으로 억제되었다. 중요한 것은 BCR- 매개 SYK Y525/526 및 IL-4 매개 pSTAT6 Y641의 억제 모두 종양 반응과 유의한 상관 관계가 있다는 것이다. 이러한 상관 관계는 세르둘라티닙 항-종양 활성의 제안된 메커니즘을 뒷받침한다.
- [0281] 용량 증량 연구 동안 대부분의 SYK 및 JAK 신호 분석의 완전한 억제를 허용 노출에서 달성할 수 있었다. 30mg의 선택된 2 상 용량은 1 일 2 회 약 0.8 μM의 SSC<sub>min</sub>을 목표로 하며, 이는 하루 종일 대부분의 전혈 분석에서 SYK 및 JAK의 > 50 % 억제를 유지할 것으로 예상된다. 말초 혈액에서 측정된 최대 노출은 환자에서 약 2: 1이며, 이는 2 상 용량이 하루 종일 SYK/JAK 신호 전달 네트워크를 거의 완전히 억제할 것임을 나타낸다. 그러나 실제 종양 미세 환경에서 표적 억제의 노출 및 정도는 알려지지 않았으므로 전혈 분석에서 추정된 것보다 높거나 낮을 수 있다.
- [0282] 이 시험에 등록된 환자들은 다양한 정도의 염증을 나타냈다. 염증 반응의 특성은 질병 하위 그룹과 건강한 정상 피험자간에 충분히 차이가 있어 클러스터링 분석이 그들을 구별할 수 있었다. 종양에 대한 면역 반응이 실패하여 현재 종양 성장과 생존을 지원하는 염증 환경이 발생했다고 가정하면 이러한 염증 신호를 억제하면 종양에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 세르둘라티닙은 빠르게 (치료 첫 주 이내) 염증의 여러 단백질 마커의 혈청 농도를 현저하게 감소시켰다. 더욱이, 치료 시간에 따른 이러한 혈청 단백질의 일부 감소는 종양 반응과 유의한 상관 관계가 있었다. FL에서는 APRIL, β2M, IP10, MDC 및 MIP3β였다. 이러한 데이터는 세르둘라티닙이 항-종양 활성을 발휘할 수 있는 한 가지 메커니즘이 종양 미세 환경의 조직을 담당하는 주요 신호의 파괴에 의한 것임을 시사한다.
- [0283] DNA는 전혈에서 순환하는 CLL 종양의 전처리 분리에 추가하여 FL 환자 4 명과 MCL 환자 1 명의 포르말린 고정 보관 종양 절편에서 준비하고 차세대 시퀀싱을 거쳤다. 이 제한된 데이터 세트는 약물 유전체학 관계에 대한 힌트를 제공했다. 세르둘라티닙에 반응하지 않은 2 명의 CLL 환자는 연구 시작 전에 이브루티닙으로 재발했으며 공격적인 질병을 나타냈다. 이 두 환자 모두 EP300 (한쪽은 Ser697Arg, 다른 쪽은 Cys1247Phe), TP53 (한쪽은 Glu285Lys, 다른 쪽은 Arg273Cys), BTK (둘 다 Cys481Ser)에 미스센스 돌연변이를 가지고 있었다. 흥미롭게도, 벤다무스틴/리툽시맵에 대한 진행성 질환, 이브루티닙에 대한 진행성 질환 및 마지막 세 가지 치료법으로서 R-CHOP에 대한 4 개월 미만의 반응을 포함하여 5 개의 이전 치료 후 재발한 FL 환자 한 명은 STAT 이량체화 도메인 내에 포함되는 STAT6에 대한 새로운 돌연변이를 포함했다 (Ser86A1a). 이 환자는 SSC<sub>min</sub>대 SSC<sub>max</sub> 세르둘라티닙 혈청 농도 0.32-0.38 μM을 달성했는데, 이는 우리의 2 상 노출보다 상당히 낮았지만, 6 개월 이상의 반응 지속 시간으로 종양 부피가 20 % 감소했다. 가장 큰 결절 감소를 보이는 3 명의 CLL 환자와 관련된 추가 돌연변이는 REL (I1e354Thr), NFκB2의 성분, TET2 (Met66Leu), DNA 메틸화 상태를 조절하는 디옥시메타제, A20 (Gln150Arg), NFκB의 억제제 및 HIST1H1E (A1a47Val)이다.
- [0284] 요약하면, 1 상 용량 증량 연구의 데이터는 내약성이 좋은 2 상 용량을 확인하고 약물 수준을 달성하여 SYK 및 JAK 신호 전달 경로를 높은 수준으로 억제하고 항-종양 활성의 증거를 입증했다. CLL/SLL 및 FL 환자에서 세르둘라티닙의 안전성과 효능을 확립하기 위해 2 상 연구가 진행 중이다.
- [0285] **실시예 2**
- [0286] 이 연구는 재발성/불응성 (r/r) B 세포 및 T 세포 림프종 환자에서 30mg 경구 BID 투여된 세르둘라티닙의 안전성과 효능을 확인하기 위한 것이다. 용량 감소는 최소 15mg BID로 허용되었다. 반응은 Lugano 분류 기준에 의해 평가되었다.
- [0287] 등록된 99 명의 환자 (FL: 36, CLL/SLL: 28, PTCL: 18, 변연부 림프종: 8, 공격적: 5, 발덴스트롬 거대세포)

린혈증: 4) (표 4). 평균 연령은 68 세 (42-93)이고 이전 치료의 중앙값은 3 (1-13)이다 (표 5). 30 명의 환자는 이전에 BTK, PI3K 또는 BCL-2 억제제 요법을 받았다. 모든 등급에서 가장 흔한 이상 반응은 설사 (42 %), 피로 (36 %) 및 메스꺼움 (32 %)이다. 5 % 이상의 환자에서 발생하는 3 등급 이상의 이상 반응은 호중구 감소증 (18 %), 리파아제 증가 (15 %), 폐렴 (12 %), 설사 (10 %) 및 피로 (7 %)이다. 5 명의 환자가 연구 약물과 관련된 것으로 간주되는 5 등급 감염을 앓았다 (CLL 코호트에서 5 명 중 3 명). 목표 PK 범위는 ~ 0.8 μM의 평균 SSC<sub>min</sub>으로 달성되었다.

[0288] CLL/SLL에서 61 % ORR, FL에서 49 %, PTCL에서 47 % (15 명의 환자에서 CR 5 개, PR 2 개)가 나타났다 (표 6). 첫 번째 PTCL 환자는 CR을 달성했으며 11 개월에 약물을 복용 중이다. 반응은 일반적으로 치료 2주기 후에 발생했다. BTK 억제제 (CLL, 5 개월 이상, WM, 7 개월 이상, FL, 12 개월), 베네토클락스 (SLL, 18 개월 이상) 및 테날리십 (PTCL, 3 개월 이상) 요법으로 재발한 환자에서 지속적인 PR이 발생했다. 업데이트된 PK/PD, 안전성 및 효능이 제공된다.

[0289] 환자 중 18 명은 PTCL-NOS (7), AITL (6), ALCL (2), HSTCL (1), 감마-델타 TCL (1) 및 EITL (1)을 포함한 재발/불응성 PTCL 환자이고; 중앙값 70 세 [48-84]; 이전 이식 28 %; 그리고 44 %는 마지막 치료에 불응성이다. 11 명의 환자가 임상 반응에 대해 평가되었고, 3 명은 평가 전에 중단되었으며 (2 명은 진행으로 인해 1 명은 동의를 철회했다), 4 명의 환자는 아직 평가되지 않았다. 7 명의 환자가 응답했다 (ORR 47 %). 이 중 5 명은 2주기 후에 CR을, 2 명은 PR을, 2 명은 SD를 달성했다. 대부분의 반응은 PTCL-NOS 및 AITL에서 관찰되었다.

[0290] PTCL에서 세르둘라티닙 반응의 지속성은 아직 보류 중이지만 반응을 달성 한 처음 두 환자 (두 CR)는 각각 10 개월과 6 개월 (각각 치료 상 12 개월과 8 개월에 해당)의 반응 기간으로 약물을 복용하고 있다. CR이있는 환자는 동중 이식 이식을 의뢰하고 2주기 후에 검사되었다. 추가 환자는 표적 병변이 완전히 완화되었지만 새로운 병변으로 인해 치료를 중단했다.

[0291] 중요한 것은 CHOP, 브렌투시맙 + 리툽시맙, 리툽시맙 + CHOP, 젠시타빈 + 옥시플라틴, 젠시타빈, 고-투여량 스테로이드, 레날리도미드, EPOCH, BEAM, BEAM/R-CHEP, ABVD, 역사조립, 보수티닙, 펜레티니드, 프랄라트렉세이트, 로미렙신, 벨리노스타트, 및 연구주인 PI3K 억제제, RP-6530을 포함하는 다수 라인의 치료에 실패한 환자에서 CR 및 PR이 발생했다. 세르둘라티닙으로 CR을 달성한 한 AITL 환자는 이전에 10 가지 다른 치료를 받았으며 미렙신, 보수티닙, 브렌투시맙, 및 젠시타빈 + 옥시플라틴 치료에서 PD를 경험했다.

[0292] 모든 등급에서 가장 흔한 이상 반응은 설사 (33 %), 피로 (22 %), 리파아제 증가 (17 %) 및 메스꺼움 (17 %)이었다. 2 명 이상의 환자에서 발생하는 3 등급 이상 이상 반응은 호중구 감소증 (4), 설사 (3), 리파아제 증가 (2) 및 폐렴 (2)이다. 목표 PK 범위는 ~ 0.8 μM의 평균 SSC<sub>min</sub>으로 달성되었다.

표 4

초기 투여량	CLL/SLL	FL	다른 iNHL*	PTCL	aNHL**	총
35 mg BID	6	2	4	0	5	17
30 mg BID	22	34	8	18	0	72
총	28	36	12	18	5	99

\*무통성 림프종

\*\*공격적 림프종

[0293]

표 5

	CLL/SLL n = 28	FL n = 36	다른 iNHL n = 12	PTCL n = 18	aNHL n = 5	All N = 99
남성, n (%)	16 (57)	19 (68)	8 (67)	8 (73)	4 (80)	55 (65)
중간 나이, 세 [범위]	70 [52 - 93]	64 [42 - 81]	65 [45 - 88]	70 [48- 84]	78 [61 - 93]	68 [42 - 93]
이전 투여계획의 중간 # [범위]	3 [1 - 13]	3 [1 - 8]	3 [1 - 5]	3 [1 - 9]	3 [1 - 4]	3 [1 - 13]
이전 치료법, n (%)	27 (96)	35 (97)				82 (83)
항-CD20 항체	10 (36)	19 (53)	12 (100)	3 (17)	5 (100)	37 (37)
벤다무스틴			5 (42)	16 (89)	1 (20)	83 (84)
임의의 알킬화제	21 (75)	31 (86)	10 (83)	0	5 (100)	83 (9)
플루다라빈	9 (32)	0	0	14	0	9 (9)
안트라사이클린	5 (18)	17 (47)	3 (25)	(78)	3 (60)	42 (42)
임의의 BCR 경로 억제제	13 (46)	10 (28)	3 (25)	2 (11)	1 (20)	29 (29)
불응성 질환, n (%)	11 (39)	11 (39)	6 (50)	8 (44)	0	36 (36)

[0294]

표 6

반응	CLL/ SLL	FL	다른 무통성 림프종	DLBCL, tFL, 및 MCL	PTCL
N:	28	31	12	5	15
<b>ORR</b>	<b>61%</b>	<b>49%</b>	<b>42%</b>	<b>20%</b>	<b>47%</b>
CR	1 (4)	3 (10)	0	0	5 (33)
(%)	16 (57)	12 (39)	5 (42)	1 (20)	2 (13)
FR	2 (7)	8 (26)	2 (17)	1 (20)	2 (13)
(%)	1 (4)	3 (10)	4 (33)	3 (60)	5 (33)
SD					
(%)					
PD					
(%)					
NE/안전성	8	5	1	0	1

[0295]

표 7

표 7. CR 을 갖는 PTCL 환자에 대한 이전 치료법

질환	이전 치료법
PTCL-NOS	CHOP, 벤다무스틴-리톡시맙, 벤다무스틴, 로미덱신
AITL	CHOEP BEAM/ASCR
PTCL-NOS	EPOCH, 프랄라트렉세이트
AITL	BEAM
AITL	ABVD, 로미덱신, 로미덱신, 벨리노스타트, RP-6530, 펜레티니드
AITL	ABVD, CHOP, 로미덱신, 익사조밋, 보수티닙, 브렌톡시맙, 겐시타빈-옥살리플라틴, HD-스테로이드, 레날리도미드, RP-6530
AITL	R-CHOP, 겐시타빈

[0296]

[0297]

[0298]

[0299]

[0300]

[0301]

[0302]

[0303]

[0304]

[0305]

[0306]

PTCL-NOS의 두 완전한 반응은 여포 관련성이 있다.

30 mg BID의 세르둘라티닙 용량은 PTCL을 포함하여 전처리된 r/r B 및 T 세포 NHL에서 우수한 내약성과 효능을 보여준다.

**실시예 3**

CellTiter Glo, Edu 및 카스파제 3 분석을 사용하여 세르둘라티닙 단독 및 베네토클락스와 조합의 효과를 조사했다. 비히클 대조구에 대한 억제율을 결정했다. 96- 웰 블랙 플레이트에서 FACS 기반 분석 및 CellTiter Glo를 사용하여 Edu 혼입 및 카스파 제 3 절단을 수행했다.

여포성 림프종 (FL) 세포주 SU-DHL6, DOHH2 또는 WSU-FSCCL을 표시된 농도의 베네토클락스 존재 또는 부재하에 24-72 시간 동안 세르둘라티닙으로 처리하고 Edu, CellTiter-Glo, Annexin V/PI 및 CellTiter-Glo에 의해 분석했다).

전체 세포 용해물을 12 % 겔에서 면역 블롯팅하고 확립된 프로토콜을 사용하여 표시된 항체로 프로브했다. 4 % PFA에 세포를 고정하고 50 % 메탄올로 투과화한 후 LSRII에서 포스포유동 세포 분석을 수행했다. 인-항체 염색은 실온에서 1 시간 동안 수행했다.

세르둘라티닙은 FL 세포주에서 기능적이었으며 포스포 (p) AKT 및 pERK의 기초 발현뿐만 아니라 항-IgM 및 항-IgG 매개 신호 전달을 억제할 수 있었다.

세르둘라티닙은 베네토클락스와 시너지화되어 부분적으로 MCL-1의 하향 조절에 의해 CLL 세포에서 세포 사멸을 유도했다. 이것은 MCL-1의 상향 조절이 베네토클락스에 대한 주요 저항 메커니즘이라는 점을 고려할 때 중요하다.

사용된 분석에 관계없이, 세르둘라티닙과 베네토클락스의 조합은 변함없이 이러한 FL 계통에서 더 강력한 성장 억제 및 세포 사멸을 초래했다.

세르둘라티닙은 FL 계통에서 Bcl-2 발현에 최소한의 영향을 미쳤지만, 다른 계통에서는 최소한의 영향으로 WSU-FSCCL 세포에서 가장 두드러진 Mc1-1의 하향 조절을 초래했다. Bim은 WSU 및 DHL6 세포 모두에서 RNA 수준에서 증가한 반면, Mc1-1 RNA 수준은 세르둘라티닙 단독 및 베네토클락스와 조합으로 변하지 않았다.

[0307] 세르둘라티닙과 베네토클락스를 조합하여 평가하기 위해 누드 마우스에서 이중 이식 연구를 수행했다. 누드 마우스에 106 개의 SU-DHL6 세포를 피하로 접종하였다. 종양이 200 mm<sup>3</sup>에 도달하면 마우스를 비히클, 세르둘라티닙 단독, 베네토클락스 단독 또는 세르둘라티닙과 베네토클락스의 조합의 4 개 그룹으로 무작위로 분류했다. 베네토클락스와 조합된 세르둘라티닙은 다른 치료법에 비해 종양 성장이 훨씬 감소했다. 세르둘라티닙으로 치료한 종양에서 Bim 발현의 증가가 MCL-1의 변화없이 관찰되었으며, 이는 우리의 시험관 내 데이터와 일치한다.

[0308] **실시예 4**

[0309] 1 차 CLL 사례는 이브루티닙, 이텔라리십, 엔토스플레티닙, PRT062607 또는 세르둘라티닙 (모두 1 μM)의 존재 또는 부재하에 IL-4/CD40의 유무에 관계없이 치료되었다. 조합 연구는 10 또는 100 nM 베네토클락스 또는 300 및 1000 nM S63846으로 수행되었다. 세포 생존력은 유세포 분석을 사용하여 아넥신 V/PI로 평가하고 면역 블롯팅에 의한 단백질 발현의 변화를 평가했다.

[0310] CLL 세포는 IL-4/CD40L 또는 Bcl-2 패밀리를 단백질 발현을 위해 수행된 비히클 대조군 및 면역 블롯팅으로 처리되었다. 기초 Mcl-1, Bcl-XL 및 Bim 단백질은 Bcl-2에 비해 상대적으로 낮은 수준으로 발현되었다. 그러나 IL-4/CD40L 처리는 비히클 대조군과 비교하여 Mcl-1 및 Bcl-XL의 실질적이고 유의한 증가를 유도한 반면 Bcl-2 및 Bim 발현은 상대적으로 안정적으로 유지되었다. 이브루티닙, 이텔라리십, 엔토스플레티닙, PRT062607 또는 세르둘라티닙으로 전처리된 CLL 세포는 IL-4/CD40L 유도 Mcl-1 및 Bcl-XL 발현을 현저하게 감소시켰지만, 모든 경우에 세르둘라티닙은 다른 키나제 억제제에 비해 이러한 단백질의 더 강력한 억제를 생성했다. 흥미롭게도 모든 BCR 키나제 억제제를 사용한 치료는 RNA 및 단백질 수준 모두에서 Bim 발현을 증가시켰다. 그러나 동등한 약물 농도에서 Bim은 이텔라리십 및 이브루티닙에 비해 세르둘라티닙 치료 후 더 높은 수준으로 유도되었다. Bcl-2 및 Mcl-1 단백질과의 Bim co-국소화는 면역침전을 사용하여 조사되었다. Bim은 시험관 내 모든 CLL 사례에서 Bcl-2와 거의 공동 국소화되었고 Mcl-1과 더 적은 범위를 나타냈다. 베네토클락스 및 S63846은 세르둘라티닙을 포함한 모든 BCR 키나제 억제제와 시너지화되어 Bim을 대체하여 더 높은 수준의 CLL 세포 사멸을 유도했다.

[0311] **실시예 5**

[0312] 공개 라벨, 무작위, 3-기간 교차 연구에서 건강한 피험자는 30mg의 세르둘라티닙을 경구로 투여 받았다. 3-기간 치료는 단식, 고-지방식, 양성자 펌프 억제제 (PPI) 에소마프라졸이였으며, 치료 사이에 14 일의 휴약이 있었다. 세르둘라티닙 치료 후 최대 72 시간까지 혈액 샘플을 수집했다. PK 종점은 곡선 아래 면적 (AUC), 최대 농도 (C<sub>max</sub>), C<sub>max</sub>까지의 시간 (T<sub>max</sub>) 및 반감기 (T<sub>1/2</sub>)였다.

[0313] 단식, 급식 및 PPI 그룹에는 각각 22, 24 및 21 명의 피험자가 있었다. 단식 군에 비해 음식과 PPI는 세르둘라티닙의 AUC 및 C<sub>max</sub>에 유의한 영향을 미치지 않았으며 T<sub>1/2</sub>는 유사했다 (표 8). 세르둘라티닙을 음식과 함께 복용 한 후 중앙값 T<sub>max</sub>에 약간의 지연이 있었다.

[0314] 세르둘라티닙 노출은 음식이나 PPI에 약간의 증가가 있었지만 세르둘라티닙의 PK에 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 이러한 예비 결과는 세르둘라티닙이 음식이나 PPI에 관계 없이 투여될 수 있음을 시사한다.

표 8

표 8. 예비 세르둘라티닙 PK 매개 변수

치료		T <sub>max</sub> 중간 (h)	T <sub>1/2</sub> 평균 (h)	C <sub>max</sub> 평균 (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> 평균 (hr*ng/mL)
절식	기하학적 평균	4.0	14.5	168	3460
	%CV	(3.0-6.0)	15.2	36.5	38.2
섭식	기하학적 평균	6.00	13.6	187	4060
	%CV	(4.0-12.0)	18.4	26.0	36.1
PPI	기하학적 평균	4.0	14.5	170	3680
	%CV	(3.0-6.0)	16.9	37.4	36.8
섭식/절식 비 (90% CI)				1.11 (1.01-1.22)	1.16 (1.10-1.22)
PPI/절식 비 (90% CI)				1.02 (0.92-1.12)	1.06 (1.01-1.12)

[0315]

[0316] 실시예 6

[0317] U-CLL 세포와 M-CLL 세포는 1 μM 세르둘라티닙의 존재 또는 부재하에 24 시간 동안 10ng/mL IL-4를 포함하거나 포함하지 않고 처리되었다. 면역블롯팅은 다양한 치료법 사이에서 단백질 발현에 사용되었다. 도 9A 및 9B는 IL-4가 GABA1, FOXP1, SOCS1 및 SOCS3의 단백질 발현을 상당히 증가시키는 반면, 세르둘라티닙으로 처리하면 이 효과를 억제함을 보여준다. 도 10A-10G, 11A-11G 및 12A-12G는 단백질 발현의 배수 변화를 보여준다.

[0318] 실시예 7

[0319] 이중 SYK/JAK 억제제인 세르둘라티닙은 재발성/불응성 여포성 림프종 환자를 대상으로 한 임상 2 상 연구에서 신속하고 지속적인 종양 반응을 보여준다.

[0320] 배경:

[0321] 여포성 B 세포 림프종 (FL)은 가장 흔한 무통성 림프종으로, 현재 항-CD20 단일 클론 항체를 단일 제제로 사용하거나 화학 요법 (예: CHOP, 벤다무스틴)과 함께 사용하여 최전선에서 관리되고 있다. 질병 병리에 대한 현재의 이해를 바탕으로, PI3K 억제를 통한 B 세포 항원 수용체 신호 전달을 표적으로 하는 이렐랄리십, 코관리십, 두벨리십의 최근 승인에 의해 강조된 몇 가지 표적 제제가 재발성/불응성 (r/r) 환경에서 조사 중이다. 최근의 발전에도 불구하고 r/r FL 환자를 위한 잘 견디고 효과적인 치료 옵션이 여전히 필요하다.

[0322] SYK는 BCR 신호 전달 (BTK 및 PI3K의 상위)의 주요 조절자이며 엔토스플레티닙을 사용한 억제제는 B 세포 악성 종양에서 임상 활성을 입증했다 (Sharman et al, 2013 및 2014; Walker et al, 2016). 중요한 것은 FL 성장이 자가 분비 또는 미세 환경 유래 사이토카인에 의해 추가로 지원될 수 있다는 것이다. FL 종양 미세 환경에 대한 연구는 생존에 중요한 중요한 IL-4 신호 축을 시사한다. 영향을 받지 않은 노드와 비교하여 FL 환자의 림프절은 JAK1/3 경로 활성화를 통해 종양을 지원하는 것으로 보이는 높은 수준의 IL-4를 발현하는 더 많은 수의 난포 도우미 T 세포를 가지고 있다 (Pangault et al, 2010).

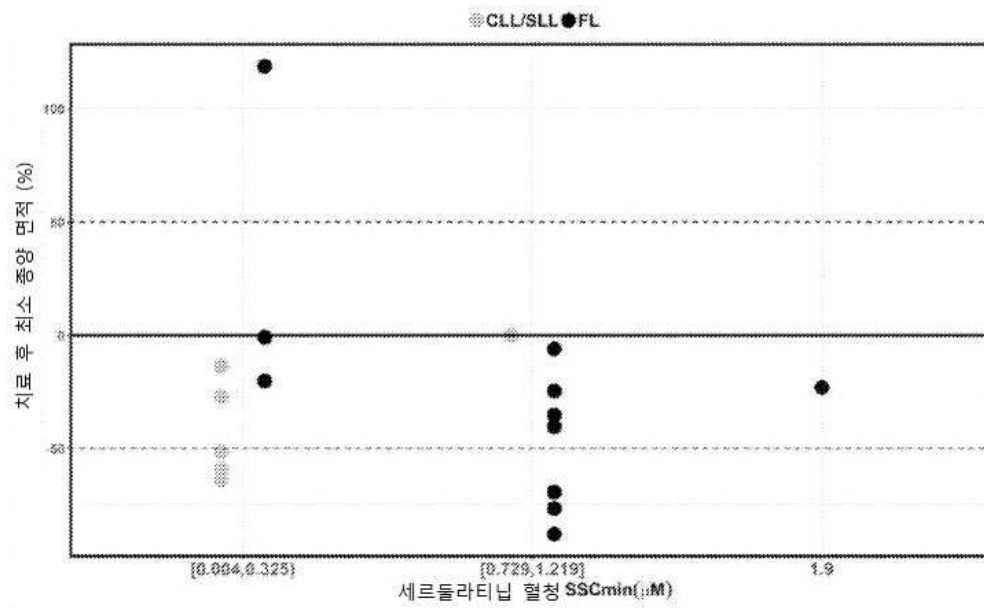
[0323] 세르둘라티닙은 r/r FL 치료를 위한 SYK 및 JAK 계열 키나제 (JAK1, JAK3 및 TYK2)의 경구, 가역성 ATP 경쟁 이중 억제제이며, 이전에 단일 물질로 사용할 경우 r/r FL에서 ~ 45 % ORR을 보고했다. 전임상 데이터는 또한 베네토클락스와 시너지 효과를 시사하는데, 아마도 세르둘라티닙 매개 MCL-1 발현 손실 및 종양에 의한 BIM 유도의 결과이다. 더욱이, 이중 이식 연구는 세르둘라티닙이 리톡시맙의 항-종양 활성을 방해하지 않음을 나타내며, 이 두 제제가 임상적으로 잘 결합하여 항-종양 활성을 향상시킬 수 있음을 시사한다. 우리는 여기에

서 세르둘라티닙이 단일 제제로 평가된 2a 상 용량 확장 연구의 결과를 보고하고 r/r FL에서 리톡시맙과 함께 세르둘라티닙을 사용한 초기 결과를 보고한다.

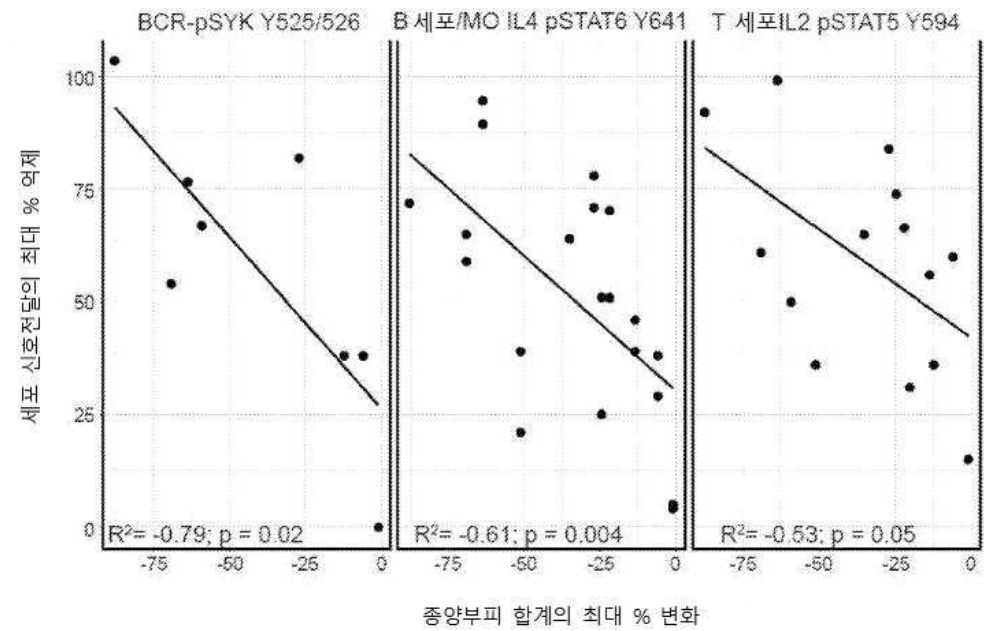
- [0324] **방법:** 이것은 재발성/불응성 (r/r) B 세포 림프종 환자를 대상으로 30mg 경구 BID를 투여한 세르둘라티닙으로 수행된 2a 상 용량 확장 연구이다. 용량 감소는 최소 15mg BID로 허용되었다. 세르둘라티닙 치료 및 세르둘라티닙 리톡시맙 병용 치료에 대한 환자의 반응은 루가노 분류 기준에 의해 평가되었다.
- [0325] 총 40 명의 환자가 단일 군, 세르둘라티닙 치료 코호트에 등록되었고 11 명의 환자가 세르둘라티닙 리톡시맙 조합 코호트에 등록되었다. 평균 연령은 64 세 (42-81) 였고 이전 치료의 중앙값은 3 (1-8)이었다. 50 명 (98 %)의 환자는 이전에 항-CD20 요법을 받았으며 8 명 (16 %)의 환자는 이전에 PI3K 또는 BTK 억제제를 투여받았다. 모든 등급에서 가장 흔한 부작용 (AE)은 설사 (47 %), 메스꺼움 (37 %), 리파아제 증가 (29 %) 및 아밀라아제 증가 (22 %)였다. 5 % 이상의 환자에서 발생하는 3 등급 이상의 이상 반응은 리파아제 증가 (24 %), 설사 (12 %), 아밀라아제 증가 (10 %), 메스꺼움 (8 %), 고혈압 (8 %) 및 호중구 감소증 (6 %)이다. 환자 중 6 명 (12 %)에서 3 등급 이상의 감염이 발생했다. 한 환자는 연구 약물과 잠재적으로 관련된 5 등급 다기관 부전이 있었다. 아밀라아제 및 리파아제 상승은 일반적으로 복통이나 체장염과 관련이 없다. 조합 코호트의 안전성 프로파일은 단일-제제 세르둘라티닙에서 관찰되는 것과 유사한 것으로 나타났다.
- [0326] 두 코호트에 대해 관찰된 반응에는 단일 군 코호트에서 46 %의 ORR (40 명의 환자 중 5 개 CR 및 13 개의 PR) 및 조합 코호트에서 67 %의 ORR (6 명의 환자 중 4 개 PR)이 포함되었다. 반응은 일반적으로 치료 2주기 후에 발생했다. 단일 군 코호트에서 반응이 지속되었고 10 명의 환자가 1 년 이상 약물을 복용했다. 조합 코호트의 모든 환자는 약물을 계속 복용했다 (최대 6 개월).
- [0327] 요약하면, 2a상에서 얻은 데이터는 확장 연구를 통해 30mg BID의 권장 세르둘라티닙 2 상 용량이 전처리된 r/r FL에서 우수한 내성과 효능을 가짐을 보여주었다. 세르둘라티닙과 리톡시맙의 조합은 내약성이 우수했으며 평가된 모든 환자에서 중앙 감소로 이어졌으며, SD를 달성한 두 환자 모두 첫 번째 재-스캔에서 기준선 표적 중앙이 40 % 이상 감소한 것으로 나타났다.
- [0328] \* \* \*
- [0329] 본 개시는 본 명세서에서 광범위하고 일반적으로 설명되었다. 일반 개시에 속하는 보다 좁은 종 및 하위 그룹 각각은 또한 개시의 일부를 형성한다. 여기에는 절제된 자료가 여기에서 구체적으로 언급되는지 여부에 관계 없이 속으로부터 모든 주제를 제거하는 단 서적 또는 부정적 제한이있는 일반적인 설명이 포함된다.
- [0330] 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 각각 개별적으로 참조로 포함된 것과 동일한 정도로 참조로 전체적으로 명확하게 포함된다. 충돌이 있는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다.
- [0331] 본 발명은 상기 실시 양태들과 관련하여 설명되었지만, 상기 설명 및 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것이 지 본 발명의 범주를 제한하지 않는 것으로 간주되어야 한다. 본 발명의 범주 내의 다른 양태, 이점 및 변형은 본 개시 내용과 관련된 당업자에게 명백할 것이다.

도면

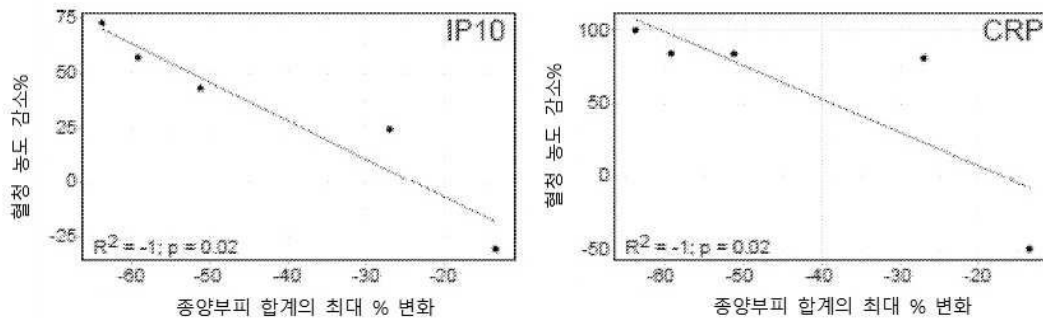
도면1



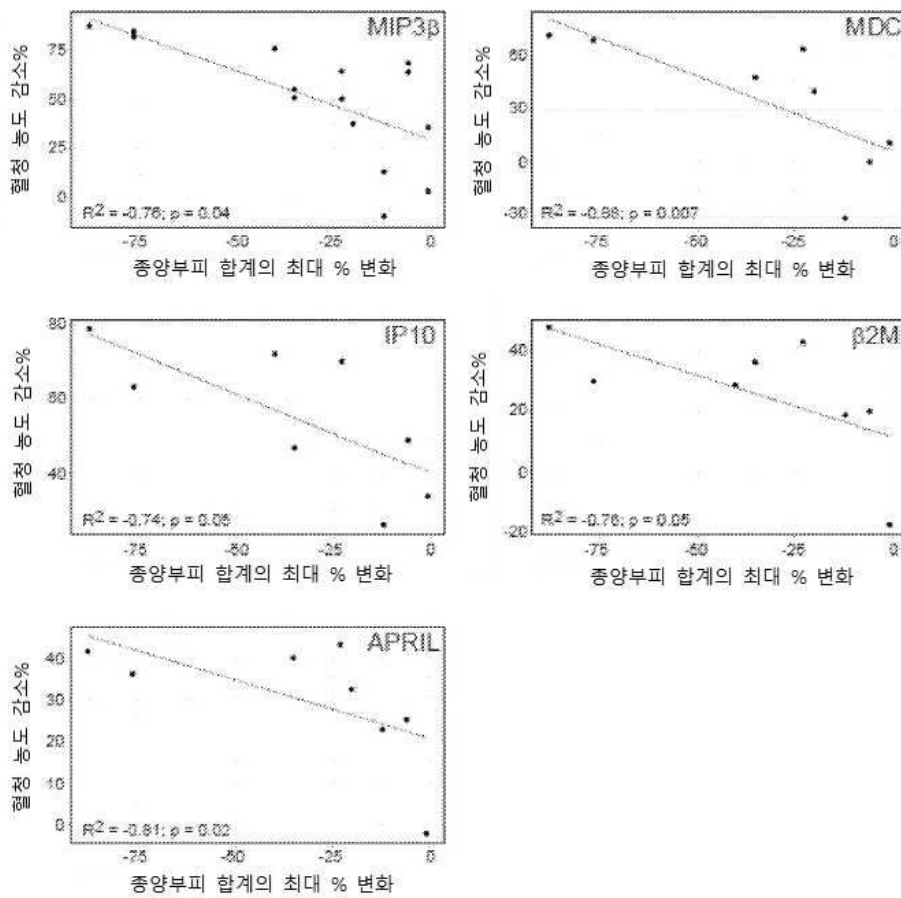
도면2



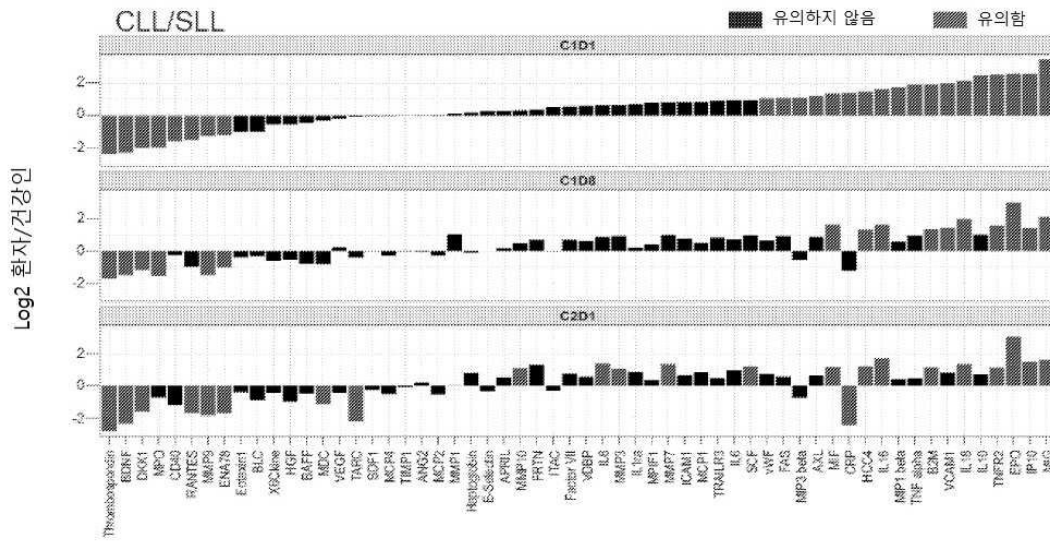
도면3



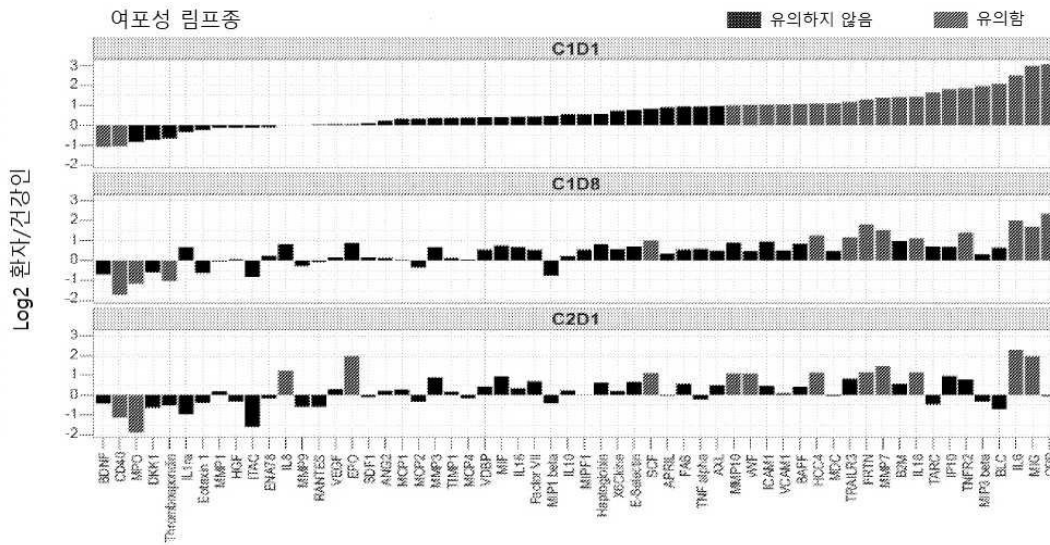
도면4



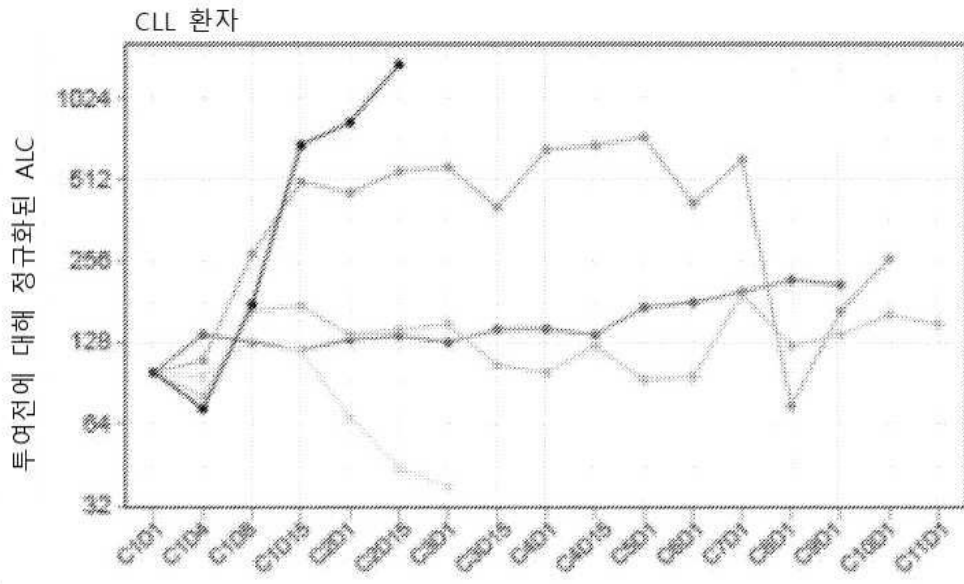
도면5a



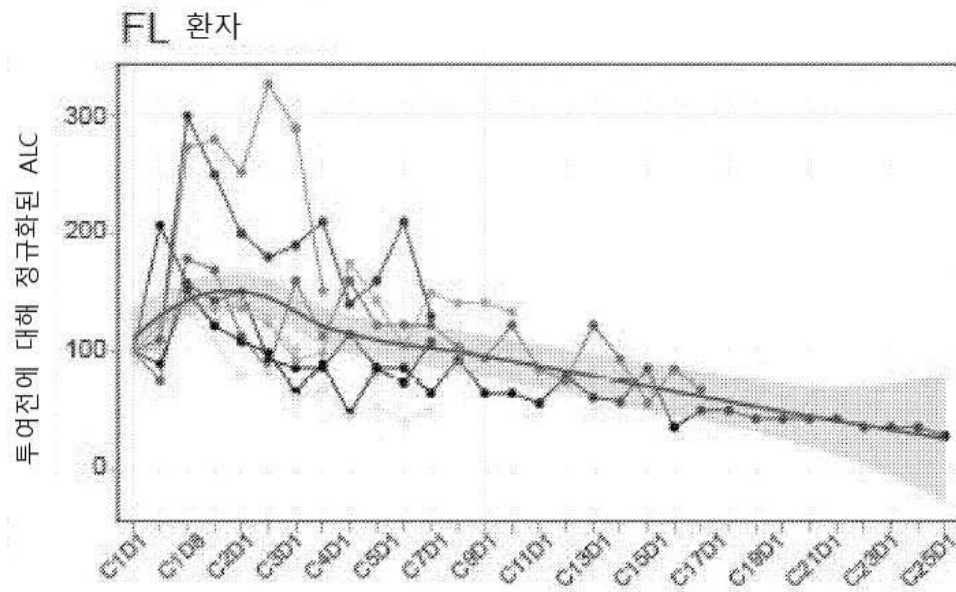
도면5b



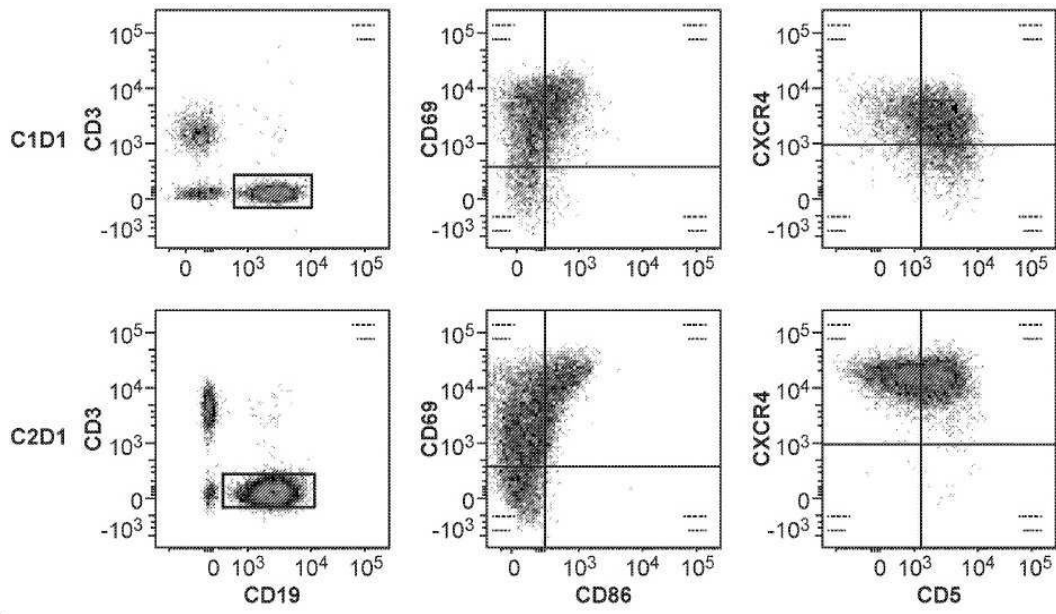
도면6a



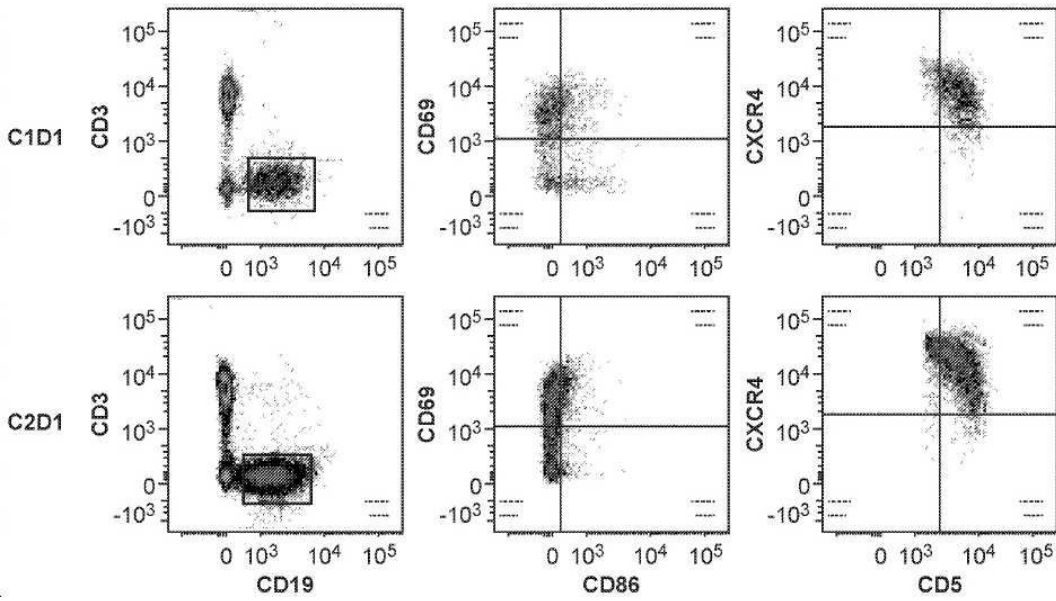
도면6b



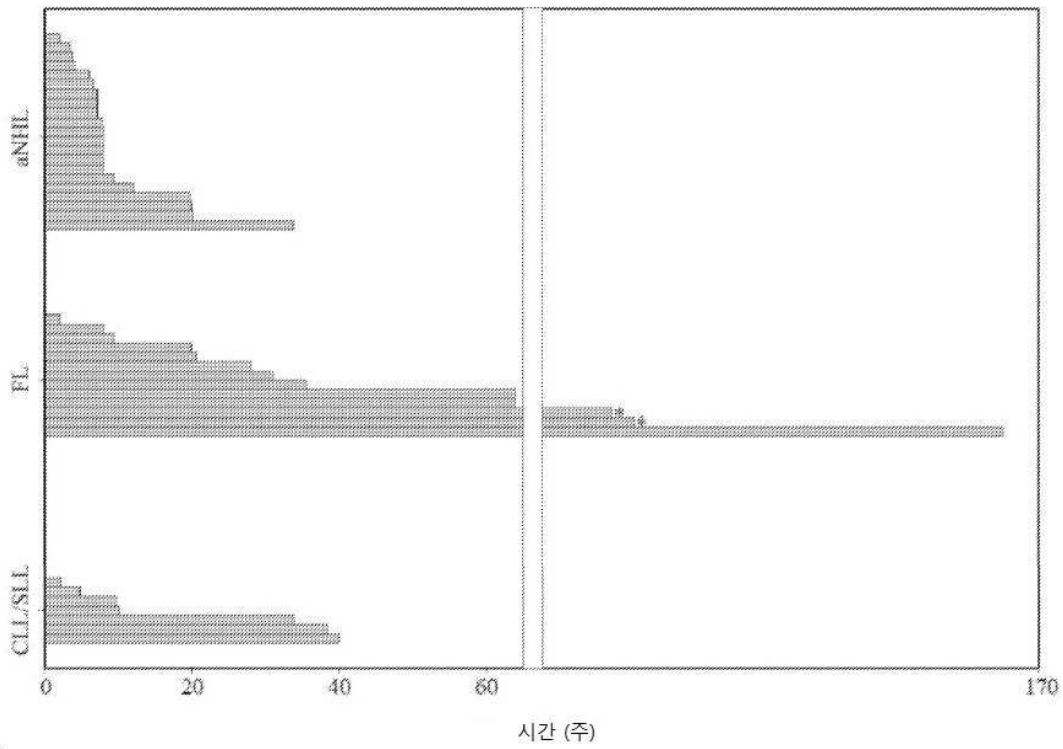
도면7a



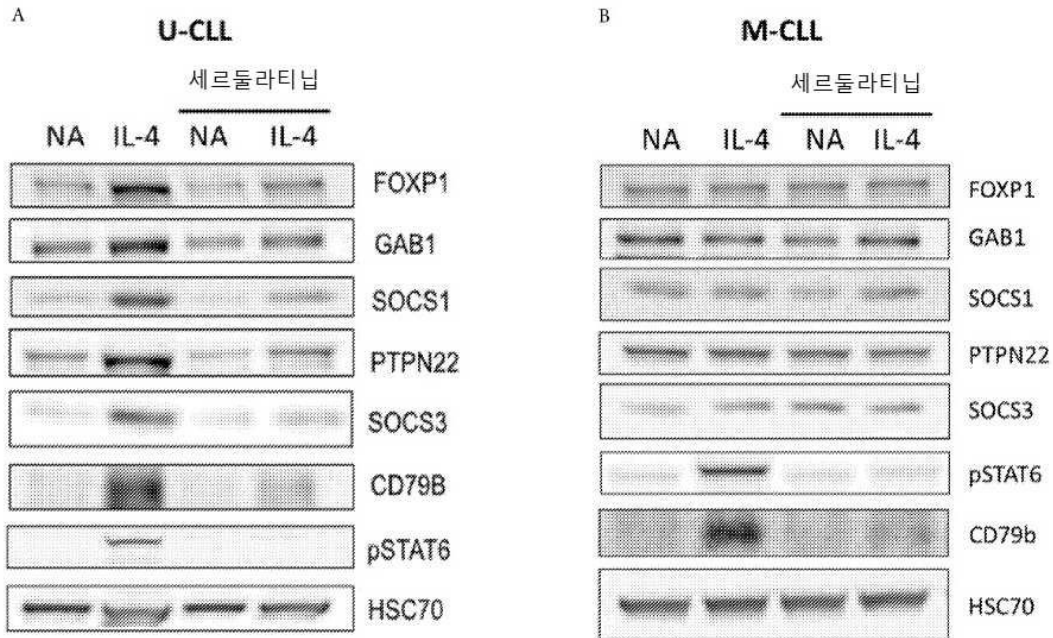
도면7b



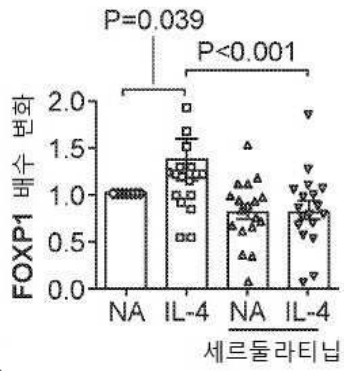
도면8



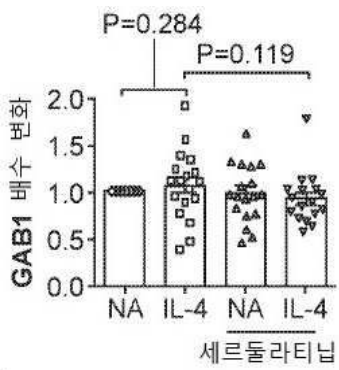
도면9



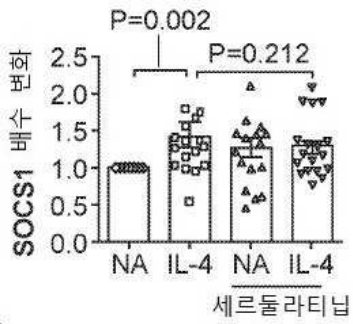
도면10a



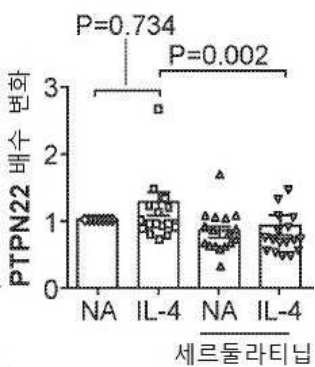
도면10b



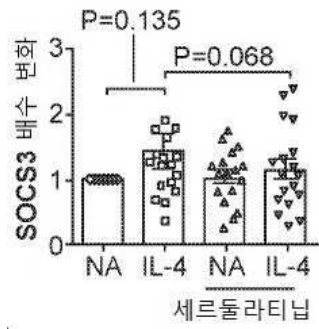
도면10c



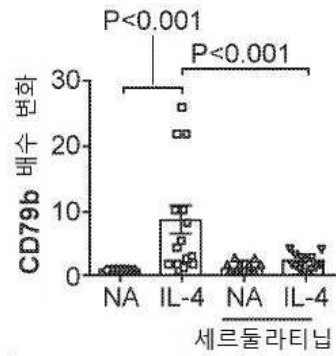
도면10d



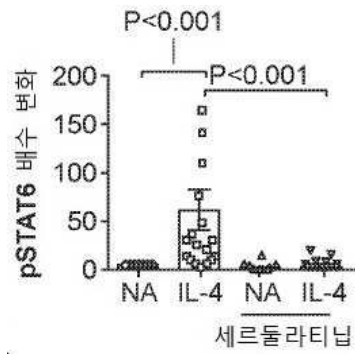
도면10e



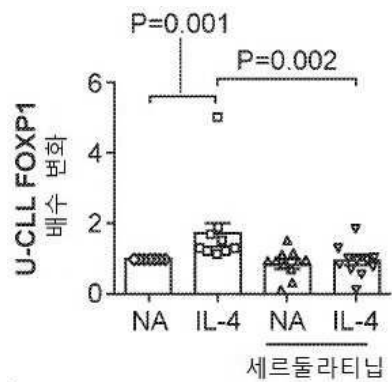
도면10f



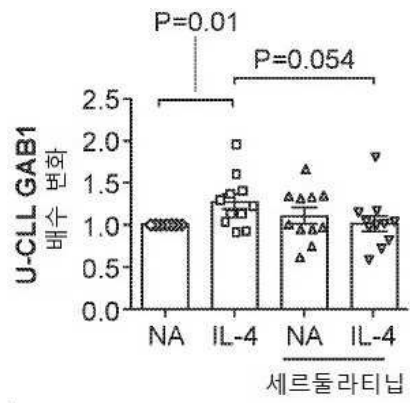
도면10g



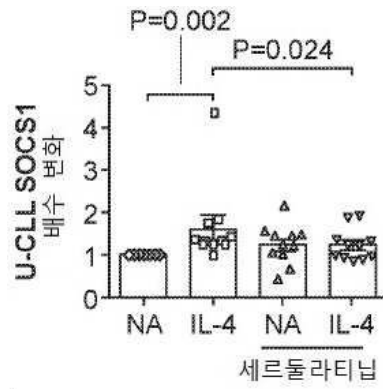
도면11a



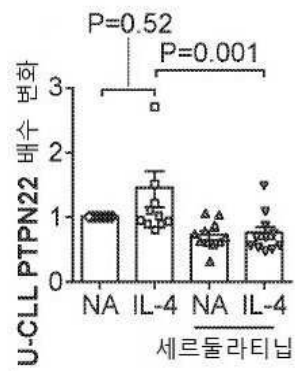
도면11b



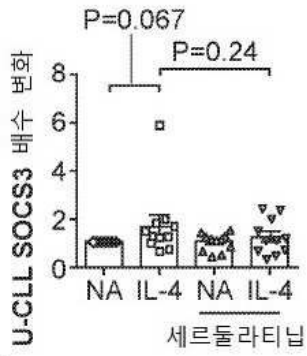
도면11c



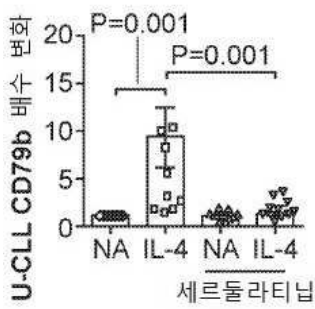
도면11d



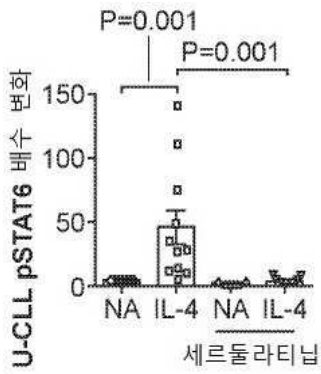
도면11e



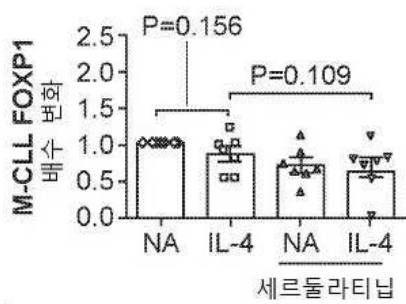
도면11f



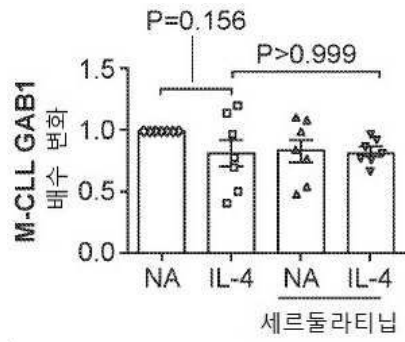
도면11g



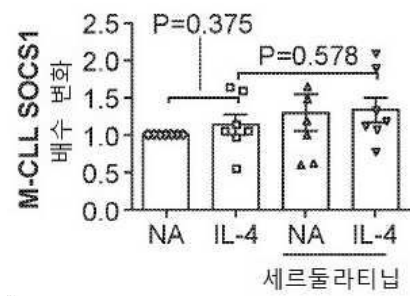
도면12a



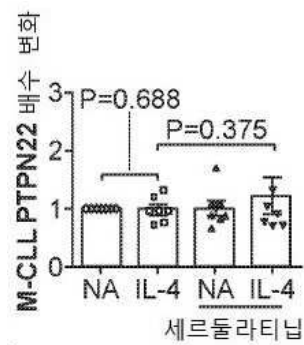
도면12b



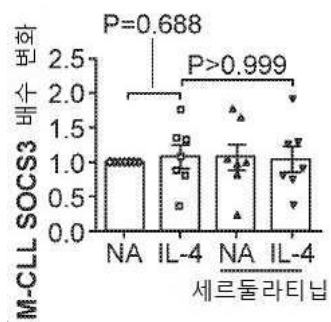
도면12c



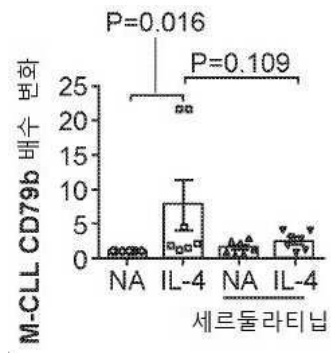
도면12d



도면12e



도면12f



도면12g

