



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0110494
(43) 공개일자 2022년08월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7018468
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년05월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/058789
- (87) 국제공개번호 WO 2021/091946
국제공개일자 2021년05월14일
- (30) 우선권주장
62/931,040 2019년11월05일 미국(US)

- (71) 출원인
셀진 코퍼레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
- (72) 발명자
부호홀츠, 토니아 제이.
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 오웬스 스트리트 1500 스위트 600
판, 진홍
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 오웬스 스트리트 1500 스위트 600
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

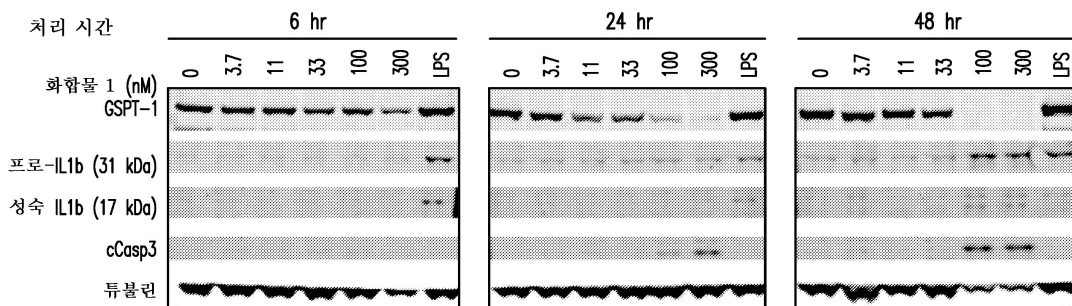
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 사용한 조합 요법

(57) 요약

2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1β 차단제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체의 투여와 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/245 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

피어스, 다니엘, 더블유.

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 오웬스 스트리트 1500 스위트 600

푸르데나드, 마이클

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 오웬스 스트리트 1500 스위트 600

야오, 춘-웬

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 오웬스 스트리트 1500 스위트 600

명세서

청구범위

청구항 1

암 환자에게 치료 유효량의 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체 (화합물 1), 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법.

청구항 2

암 환자에게 치료 유효량의 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체 (화합물 1), 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 인터류킨-1 β 유도를 억제하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제가 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제가 텍사메타손인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 인터류킨-1 수용체 길항제가 아나킨라인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 인터류킨-1 β 차단제가 카나키누맙인 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 인터류킨-1 β 유도가 약 10% 이상 억제되는 것인 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 인터류킨-1 β 유도가 약 10% 내지 90% 억제되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백혈병인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 백혈병이 급성 골수성 백혈병인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 급성 골수성 백혈병이 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 치료 유효량이 약 0.1 mg 내지 약 10 mg인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 치료 유효량이 1일에 약 0.3 mg, 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, 3 mg, 3.6 mg, 4.5 mg, 5.4 mg 또는 8.1 mg인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 28일 치료 주기의 제1일 내지 제5일에 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 치료 주기가 23일의 휴약기를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 42일 치료 주기의 제1일 내지 제5일에 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 28일 치료 주기의 제1일 내지 제3일에 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 28일 치료 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 주기가 적어도 1회 반복되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 치료 주기가 2 내지 4회 반복되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 칼슘, 칼시트리올 또는 비타민 D 보충물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 전에 칼슘, 칼시트리올 또는 비타민 D 보충물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 주기의 제1일에 화합물 1을 투여하기 적어도 3일 전에 칼슘, 칼시트리올 또는 비타민 D 보충물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 정상 칼슘 항상성을 파괴하거나 또는 칼슘 보충을 방지하는 장애를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 또 다른 추가의 활성제 또는 지지적 관리 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 다른 추가의 활성제가 조혈 성장 인자, 시토카인, 항암제, 항생제, cox-2 억제제, 면역조절제, 면역억제제, 코르티코스테로이드 또는 그의 약리학적 활성 돌연변이체 또는 유도체, 및 암 항원에 특이적으로 결합하는 치료 항체로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

암 환자에서 화합물과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며, 여기서 화합물은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체 (화합물 1)이고, 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는 것인 화합물.

청구항 28

암 환자에서 화합물과 관련된 인터류킨-1 β 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며, 여기서 화합물은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트, 또는 다형체 (화합물 1)이고, 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제, 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는 것인 화합물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제가 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손인 화합물.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제가 텍사메타손인 화합물.

청구항 31

제27항 또는 제28항에 있어서, 인터류킨-1 수용체 길항제가 아나킨라인 화합물.

청구항 32

제27항 또는 제28항에 있어서, 인터류킨-1 β 차단제가 카나키누맙인 화합물.

청구항 33

제28항에 있어서, 인터류킨-1 β 유도가 약 10% 이상 억제되는 것인 화합물.

청구항 34

제28항에 있어서, 인터류킨-1 β 유도가 약 10% 내지 90% 억제되는 것인 화합물.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백혈병인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, 백혈병이 급성 골수성 백혈병인 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 급성 골수성 백혈병이 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병인 화합물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 치료 유효량이 약 0.1 mg 내지 약 10 mg인 화합물.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 치료 유효량이 1일에 약 0.3 mg, 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, 3 mg, 3.6 mg, 4.5 mg, 5.4 mg 또는 8.1 mg인 화합물.

청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 28일 치료 주기의 제1일 내지 제5일에 투여되는 것인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, 치료 주기가 23일의 휴약기를 포함하는 것인 화합물.

청구항 42

제27항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 42일 치료 주기의 제1일 내지 제5일에 투여되는 것인 화합물.

청구항 43

제27항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 28일 치료 주기의 제1일 내지 제3일에 투여되는 것인 화합물.

청구항 44

제27항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 28일 치료 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 투여되는 것인 화합물.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 주기가 적어도 1회 반복되는 것인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 치료 주기가 2 내지 4회 반복되는 것인 화합물.

청구항 47

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 칼슘, 칼시트리올 또는 비타민 D 보충물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 것인 화합물.

청구항 48

제27항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 화합물 1 전에 칼슘, 칼시트리올 또는 비타민 D 보충물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 것인 화합물.

청구항 49

제27항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 주기의 제1일에 화합물 1을 투여하기 적어도 3일 전에 칼슘, 칼시트리올 또는 비타민 D 보충물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 것인 화합물.

청구항 50

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 정상 칼슘 항상성을 파괴하거나 또는 칼슘 보충을 방지하는 장애를 갖지 않는 것인 화합물.

청구항 51

제27항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 또 다른 추가의 활성제 또는 지지적 관리 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, 다른 추가의 활성제가 조혈 성장 인자, 시토카인, 항암제, 항생제, cox-2 억제제, 면역조절제, 면역억제제, 코르티코스테로이드 또는 그의 약리학적 활성 돌연변이체 또는 유도체, 및 암 항원에 특이적으로 결합하는 치료 항체로부터 선택되는 것인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 출원은 2019년 11월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 62/931,040을 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 그 본문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 치료 유효량의 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체, 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체의 투여와 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드가 본원에 개시된다.

배경 기술

[0005] 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체는 항암 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물, 그의 사용 방법 및 그를 포함하는 제약 조성물은 미국 특허 번호 9,499,514; 9,808,451; 9,968,596; 10,189,808; 10,449,187; 10,052,315; 및 10,245,258; 및 미국 공개 번호 US 2018/0221361 A1; US 2019/0106405 A1; US 2019/0175573 A1; 및 US 2019/003018 A1에 개시되어 있다.

[0006] 암을 치료하는 데 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체를 사용하는 효율적인 방법에 대한 필요성이 계속 존재한다.

발명의 내용

[0007] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체 (집합적으로 화합물 1), 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1의 투여와 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드

수용체 효능제는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, IL-1 수용체 길항제는 아나킨라이다. 한 실시양태에서, IL-1 β 차단제는 카나키누맙이다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

[0008] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, IL-1 β 수용체 길항제 또는 IL-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 관련 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, IL-1 수용체 길항제는 아나킨라이다. 한 실시양태에서, IL-1 β 차단제는 카나키누맙이다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

[0009] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에게 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 환자에게 단일 저용량 혈관수축제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 환자에게 하나 이상의 고용량 혈관수축제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 혈관수축제의 비제한적 예는 에피네프린, 이소프로테레놀, 페닐에프린, 노르에피네프린, 도부타민, 에페드린, 드록시도파, 도파민, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 것을 포함한다.

[0010] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에게 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 추가의 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0011] 본원의 방법에 사용된 화합물 1 및 그를 포함하는 제약 조성물은 미국 특허 번호 9,499,514; 9,808,451; 9,968,596; 10,189,808; 10,449,187; 10,052,315; 및 10,245,258; 및 미국 공개 번호 US 2018/0221361 A1; US 2019/0106405 A1; US 2019/0175573 A1; 및 US 2019/003018 A1 (이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0012] 특정 실시양태에서, 저혈압을 치료, 예방, 개선 및/또는 관리하는 데 사용하기에 적합한, 화합물 1 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 포함하는 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 관련 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기에 적합한, 화합물 1 및 글루코코르티코이드를 포함하는 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 텍사메타손이다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물은 화합물 1 및 텍사메타손을 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-1 수용체 길항제는 아나킨라이다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물은 화합물 1 및 아나킨라를, 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 포함한다. 한 실시양태에서, IL-1 β 차단제는 카나키누맙이다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물은 화합물 1 및 카나키누맙을, 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 포함한다.

[0013] 또한, 암 환자에게 치료 유효량의 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체 (화합물 1), 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 화합물 1이 본원에 제공된다.

[0014] 또한, 암 환자에게 치료 유효량의 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체 (화합물 1), 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함

하는, 암 환자에서 인터류킨-1 β 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다.

[0015] 본원에 기재된 대상의 이들 및 다른 측면은 하기 상세한 설명을 참조하여 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a-1c는 시험관내 AML 세포주 및 생체의 원발성 AML 골수 단핵 세포에서의 화합물 1에 의한 IL-1 조정을 나타낸다. 도 1a는 ML-2 세포에서 표적 단백질에 대한 화합물 1 또는 리포폴리사카라이드 (LPS) 처리의 효과를 도시한다: ML-2 세포에서 화합물 1 또는 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS로 6, 24 및 48시간 동안 처리한 후의 GSPT1, IL-1 β 및 절단된 카스파제 3이 도시된다. 도 1b는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 바와 같은 화합물 1 처리된 ML-2 세포 배양 상청액 중 IL-1 β , IL-1 α , IL-1RA 및 IL-18의 수준 (pg/mL)을 도시한다. 도 1c는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 바와 같은 9명의 AML 대상체 및 2명의 정상 공여자로부터의 골수 단핵 세포에서 24 및 48시간 동안 화합물 1로 처리한 후의 분비 IL-1 β 를 도시한다. 회색은 FAB 상태에 의해 M0/M1/M2로 분류된 대상체를 나타낸다. 흑색 원은 M4/M5로 분류된 대상체를 나타낸다. 열린 원은 정상 공여자를 나타낸다.

도 2a-2d는 ML-2 세포주에서 IL-1 β 수준에 대한 카스파제 1 또는 카스파제 8 활성의 유전적 및 약리학적 억제 효과의 효과를 나타낸다. 도 2a는 1000 nM 화합물 1 및 1, 10, 100 μM 범-카스파제 (Z-VAD-FMK), 카스파제 8 (Z-VAD-FMK) 또는 카스파제 1 억제제 (Z-VAD-IETD 또는 Z-YVAD)의 조합물로 처리된 ML-2 세포에서 전기화학발광 검정에 의해 측정된 IL-1 β 수준을 도시한다. 도 2b는 비히클 또는 1 μM 화합물 1로 처리 시 (처리 48시간 후) ML-2 세포에서 카스파제 1 또는 카스파제 8의 CRISPR/Cas9 녹아웃에서의 GSPT1, 프로-IL-1 β , 카스파제 1, 절단된 카스파제 8 및 절단된 카스파제 3의 수준을 이뮤노블롯 검정으로 제공한다. 도 2c는 처리 72시간 후 전기화학발광 검정에 의해 측정된, ML-2 세포 배양 상청액 중 카스파제 1 또는 카스파제 8의 CRISPR/Cas9 녹아웃에서의 IL-1 β 수준을 제공한다. 도 2d는 화합물 1과 유사하지만 상이한 메카니즘을 갖는 1 μM 의 시험 화합물로 처리된 ML-2 세포에서 72시간에 분비 IL-1 β 수준을 나타낸다. 카스파제 8 활성화 수준을 카스파제 8/FLICE 활성화 비색 검정에 의해 정량화하고, DMSO 처리군과 비교하여 정규화된 값으로서 제시하였다. 분비 IL-1 β 수준과 카스파제 8 활성화 수준의 정도 사이의 관계를 도트 플롯으로 가시화하였다.

도 3a-3d는 MV4-11 및 ML-2 세포주에서 IL-1 β 수준에 대한 카스파제 억제제 및 아포토시스 유도제의 효과를 나타낸다. 도 3a는 1000 nM 화합물 1 및 10 μM 범-카스파제 (Z-VAD-FMK), 카스파제 8 (Z-VAD-FMK) 또는 카스파제 1 억제제 (Z-VAD-IETD 또는 Z-YVAD)의 조합물로 처리된 MV411 세포에서 전기화학발광 검정에 의해 측정된 IL-1 β 수준을 도시한다. 도 3b는 전기화학발광 검정에 의해 72시간에 측정된 분비 IL-1 β 수준을 제공하고; 카스파제 8 활성화 수준은 카스파제 8/FLICE 활성화 비색 검정에 의해 정량화되고, 화합물 1과 유사하지만 상이한 메카니즘을 갖는 1 μM 의 화합물의 패널로 처리된 MV4-11 세포에서 DMSO 처리군과 비교하여 정규화된 값으로서 제시된다. 도 3c는 1 μM 의 메카니즘 화합물의 패널로 처리된 ML-2 세포에서의 카스파제 8 활성화 수준의 시간 경과를 나타낸다. 도 3d는 1 μM 의 메카니즘 화합물의 패널로 처리된 MV4-11 세포에서의 카스파제 8 활성화 수준의 시간 경과를 나타낸다.

도 4a-4c는 ML-2 세포주에서 IL-1 β 유도 및 아포토시스에 대한 화합물의 효과를 도시한다. 도 4a는 전장 프로-IL-1 β 및 GSPT1 수준에 대한 이뮤노블롯 분석을 위해 화합물 처리 24, 48 및 72시간 후에 수거된 세포에 대한 시험 화합물의 효과를 나타낸다. 도 4b는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 바와 같은 화합물 처리 24, 48 및 72시간 후 세포 배양 상청액 중 IL-1 β 수준을 도시한다. 도 4c는 카스파제 3/7 활성화 수준 대 IL-1 β 유도의 상관관계 플롯을 제공한다.

도 5a는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 MV4-11 세포주에서의 IL-1 β 유도에 대한 시험 화합물의 효과를 나타낸다. 도 5b는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 MOLM13 세포주에서의 IL-1 β 유도에 대한 시험 화합물의 효과를 나타낸다.

도 6a-6b는 ML-2 세포주에서의 아포토시스 및 생존율에 대한 시험 화합물의 효과를 나타낸다. 도 6a는 인큐사이트 줌(IncuCyte Zoom) 영상화 시스템을 사용하여 68시간 기간에 걸쳐 화합물 처리 후 4시간마다 카스파제 3/7 활성화의 정도에 의해 측정된 아포토시스의 속도 및 깊이를 도시한다. 도 6b는 셀타이터-글로 검정에 의해 화합물 처리 3일 후에 측정된 세포 생존율을 제공한다.

도 7은 전기화학발광 검정에 의해 측정된, ML-2, MV4-11 및 MOLM13 세포주에서의 VEGF 및 TNF α 수준에 대한 시험 화합물의 효과를 나타낸다.

도 8a-8d는 내인성 GSPT1을 발현하거나 또는 GSPT1 G575N의 비-분해성 형태를 과다발현하는 동질유전자 MOLM13

세포 쌍에서 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도에 대한 GSPT1 분해의 효과를 나타낸다. 도 8a는 이뮤노블롯 분석을 위해 수거된 세포에서 프로-IL-1 β , GSPT1, HA 태그, 절단된 카스파제 3 및 GAPDH의 수준을 도시한다. 도 8b는 셀타이터-글로 생존을 검정에 의해 처리 3일 후에 측정된 화합물 1에 대한 단일 작용제 용량 반응을 나타낸다. 오차 막대는 이중 검정 플레이트로부터의 표준 편차이다. 도 8c는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 세포내 IL-1 β 수준을 도시한다. 도 8d는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 분비 (D) IL-1 β 수준을 도시한다.

도 9a-9c는 야생형 GCN2 또는 GCN2의 CRISPR/cas9 녹다운을 발현하는 동질유전자 MOLM13 세포 쌍에서 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도에 대한 GCN2 경로의 효과를 도시한다. 도 9a는 이뮤노블롯 분석을 위해 수거된 세포에서의 다양한 바이오마커를 도시한다. 도 9b는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 세포 용해물 중 IL-1 β 수준을 도시한다. 도 9c는 전기화학발광 검정에 의해 측정된 상청액 중 IL-1 β 수준을 도시한다.

도 10a-10c는 화합물 1 매개 IL-1 β 유도, 아포토시스 및 생존을 손실에 대한 텍사메타손의 효과를 나타낸다. 도 10a는 세포 배양 상청액에서 전기화학발광 검정에 의해 측정된, 텍사메타손 (0, 100, 1000 nM)과 조합한 화합물 1 (0, 100, 1000 nM)의 적정으로 48시간 동안 처리 시 ML-2, MV4-11, MOLM13 및 KG1 세포에서의 IL-1 β 수준을 도시한다. 도 10b는 인큐사이트 검정에 의해 측정된, 0, 12, 111, 1000 nM 텍사메타손과 조합한 333 nM의 화합물 1로 처리된 ML-2 세포에서 72시간 기간에 걸쳐 6시간마다 절단된 카스파제 3/7 수준을 도시한다. 삼각형, 닫힌 원, 회색 사각형 및 열린 원은 각각 0, 12, 111, 1000 nM 텍사메타손을 나타낸다. 도 10c는 72시간 동안 텍사메타손 (0-1 μ M)의 적정과 조합한 0-1 μ M 화합물 1로 처리된 ML-2 세포에 대한 셀타이터-글로 검정에 의해 측정된 세포 생존율을 도시한다. 오차 막대는 이중 검정 플레이트로부터의 표준 편차이다.

도 11은 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도 메카니즘의 개략도를 제공한다.

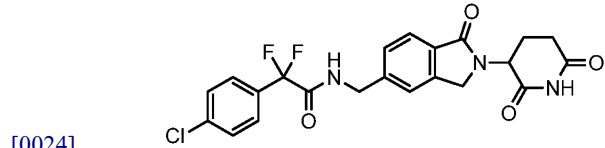
도 12는 화합물 1 유도된 IL-1 β 가 ML-2 세포주에서 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 코르티솔, 코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 텍사메타손에 의해 억제될 수 있다는 것을 도시한다.

도 13은 화합물 1 유도된 IL-1 β 가 MOLM13 세포주에서 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 코르티솔, 코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 텍사메타손에 의해 억제될 수 있다는 것을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 정의
- [0018] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학 및 약리학에서의 실험실 절차는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 통상적으로 사용되는 것들이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 기술분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 한 실시양태의 기술적 교시는 본원에 제공된 다른 실시양태에 개시된 것과 조합할 수 있다.
- [0019] 청구항 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 함께 사용될 때 단수형 단어의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, 이는 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와 일치한다.
- [0020] 본원에 사용된 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 지칭되는 바와 같은 언급된 특색 또는 구성성분의 존재를 명시하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특색 또는 구성성분, 또는 그의 균의 존재 또는 부가를 배제하지는 않는다. 추가로, 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 용어 "이루어진"에 의해 포괄되는 예를 포함하는 것으로 의도된다. 결과적으로, 용어 "이루어진"은 본 발명의 보다 구체적인 실시양태를 제공하기 위해 용어 "포함하는" 및 "비롯한" 대신에 사용될 수 있다.
- [0021] 용어 "이루어진"은 대상이 그것이 이루어진 언급된 특색 또는 구성성분의 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%를 갖는다는 것을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "이루어진"은 달성하고자 하는 기술적 효과에 필수적이지 않은 것들을 제외한 임의의 다른 특색 또는 구성성분을 임의의 후속 언급의 범주로부터 배제한다.
- [0022] 본원에 사용된 용어 "또는"은 어느 하나 또는 임의의 조합을 의미하는 포괄적 "또는"으로 해석되어야 한다. 따라서 "A, B 또는 C"는 다음 중 임의의 것을 의미한다: "A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C". 이러한 정의에 대한 예외는 요소, 기능, 단계 또는 동작의 조합이 어떤 방식으로든 본질적으로 상호 배타적인 경우에만 발생할 것이다. 예를 들어, "치료, 예방 또는 관리하는" 또는 유사한 목록은 "치료하는; 예방하는; 관리하는; 치료 및 예방하는; 치료 및 관리하는; 예방 및 관리하는; 치료, 예방 및 관리하는"을 의미한다.

[0023] 용어 "화합물 1"은 하기 구조를 갖는 "2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드", 및 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체를 지칭한다:



[0024] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드 및 그의 호변이성질체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 다형체, 예컨대 형태 A, B, C, D 또는 E, 또는 그의 혼합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 다형체 형태 C를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 무정형 형태를 지칭한다. 한 실시양태에서, 입체이성질체는 거울상이성질체이다.

[0025] 본원에 사용된 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는, 달리 나타내지 않는 한, 그의 통상의 용법, 인식된 약어, 또는 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회에 따른다 (문헌 [Biochem. 1972, 11:942-944]).

[0026] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0027] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 표현 "단위 용량"은 치료될 대상체에 적절한 제제의 물리적 이산 단위 (예를 들어, 단일 용량에 대해)를 지칭하며; 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하기 위해 선택된 미리 결정된 양의 활성제를 (목적하는 또는 최적 효과를 달성하기 위해 다중 용량이 요구될 수 있음이 이해됨) 임의로 미리 결정된 양으로 제공될 수 있는 제약상 허용되는 담체와 함께 함유한다. 단위 용량은, 예를 들어 미리 결정된 양의 1종 이상의 치료제를 함유하는 소정 부피의 액체 (예를 들어, 허용되는 담체), 고체 형태의 미리 결정된 양의 1종 이상의 치료제, 미리 결정된 양의 1종 이상의 치료제를 함유하는 지속 방출 제제 또는 약물 전달 장치 등일 수 있다. 단위 용량은 치료제(들)에 추가로 다양한 성분을 함유할 수 있다는 것을 알 것이다. 예를 들어, 허용되는 담체 (예를 들어, 제약상 허용되는 담체), 희석제, 안정화제, 완충제, 보존제 등이 하기 기재된 바와 같이 포함될 수 있다. 그러나, 본 개시내용의 제제의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체 또는 유기체에 대한 구체적 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적 활성 화합물의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 및 사용되는 구체적 활성 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 화합물(들)과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물 및/또는 추가의 요법, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "고체 형태"는 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체의 결정 형태 또는 무정형 형태 또는 그의 혼합물을 지칭한다.

[0029] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 화합물 1의 산성 또는 염기성 모이어티의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 염기성 모이어티는 다양한 무기 및 유기 산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염을 제조하는 데 사용될 수 있는 산은 비-독성 산 부가염, 예를 들어 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다. 적합한 유기 산은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 아세트산, 포름산, 옥살산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 올레산, 탄닌산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산, 글루콘산, 글루카론산, 사카르산, 이소니코틴산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산 또는 파모산 (예를 들어, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트))을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 무기 산은 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 인산 또는 질산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 아민 모이어티를 포함하는 화합물은 상기 언급된 산 이외에 다양한 아미노산과 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 사실상 산성인 화학적 모이어티는 다양한 약리학상 허용되는 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마

그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 또는 철 염이다.

- [0030] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.
- [0031] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "전구약물"은 생물학적 조건 (시험관내 또는 생체내) 하에 가수분해되거나, 산화되거나 또는 달리 반응하여 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생가수분해성 모이어티, 예컨대 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화합물 1)의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0032] "제약상 허용되는 부형제"는, 예를 들어 활성제의 안정성을 변형시키거나 또는 투여 시 대상체에 의한 흡수를 변형시킴으로써 대상체에게 활성제를 투여하는 것을 보조하는 물질을 지칭한다. 제약상 허용되는 부형제는 전형적으로 환자에 대해 유의한 독성학적 유해 효과를 갖지 않는다. 제약상 허용되는 부형제의 예는, 예를 들어 물, NaCl (염 용액 포함), 생리 염수 용액, 1/2 생리 염수, 수크로스, 글루코스, 벌킹제, 완충제, 결합제, 충전제, 붕해제, 율활제, 코팅, 감미제, 향미제, 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘 및 착색제 등을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에 공지된 다른 제약 부형제가 본 발명에 유용하고, 예를 들어 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009)]에 열거된 것들을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 용어 "벌킹제" 및 "완충제"는 관련 기술분야 내의 평범하고 통상적인 의미에 따라 사용된다.
- [0033] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 용량, 양 또는 중량%와 관련하여 사용되는 경우, 명시된 용량, 양 또는 중량%로부터 얻어지는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 중량%가 포괄되는 것을 의미한다. 구체적으로, 용어 "약"은 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 내의 용량, 양 또는 중량 퍼센트가 포괄되는 것을 고려한다.
- [0034] 본원에 사용된 "투여하다" 또는 "투여"는 물질이 신체 외부에 존재할 때 이를 대상체 내로 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다. 투여는 국소, 점막, 주사, 피내, 정맥내, 근육내 전달 또는 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 물리적 전달 방법 (예를 들어, 느린-방출 장치, 예컨대 미니-삼투 펌프의 대상체로의 이식; 리포솜 제제; 협착; 설하; 구개; 치은; 비강; 질; 직장; 세동맥내; 복강내; 뇌실내; 두개내; 또는 경피)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 치료제를 전달하기 위한 관련 기술분야에 공지된 모든 형태를 포함한다.
- [0035] "항암제"는 항대사물 (예를 들어, 5-플루오로 -우라실, 메토트렉세이트, 플루다라빈), 항미세관제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리стин, 빈블라스틴; 탁산, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀), 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 멜팔란, 카르무스틴, 니트로소우레아, 예컨대 비스클로로에틸니트로소우레아 및 히드록시우레아), 백금 작용제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, JM-216 또는 사트라플라틴, CI-973), 안트라시클린 (예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신), 항종양 항생제 (예를 들어, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신), 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에토포시드, 캄프토테신), 항혈관신생제 (예를 들어, 수텐트(SUTENT)[®], 수니티닙 말레이트 및 베바시주맵) 또는 임의의 다른 세포독성제 (에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴), 호르몬 또는 호르몬 효능제, 길항제, 부분 효능제 또는 부분 길항제, 키나제 억제제, 체크포인트 억제제 및 방사선 치료를 지칭한다.
- [0036] "공-투여하다"는 본원에 기재된 화합물, 조성물 또는 작용제가, 예를 들어 항암제를 비롯한 1종 이상의 추가의 화합물, 조성물 또는 작용제의 투여와 동시에, 그 직전에, 또는 그 직후에 투여되는 것을 의미한다. 공-투여는 화합물, 조성물 또는 작용제를 개별적으로 또는 조합하여 (1종 초과 화합물 또는 작용제) 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는 것으로 의도된다. 공-투여는 2종의 화합물, 조성물 또는 작용제를 동시에, 대략 동시에 (예를 들어, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20 또는 30분 이내), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 공-투여는 하나의 활성제 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 추가의 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24시간 이내에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 공-투여는 또한 공동-제제화에 의해, 예를 들어 활성제 둘 다를 포함하는 단일 투여 형태를 제조함으로써 달성될 수 있다. 활성제는 개별적으로 제제화될 수 있다. 이러한 경우, 활성제는 혼합되고, 투여 단위의 최종 형태로 함께 포함된다. 대안적으로, 본원에 기재된 바와 같은 공-투여는 적어도 2종의 개별 활성제 (예를 들어, 화합물 1 및 본원에 기재

된 추가의 활성제)의 2개의 개별 단위 투여 형태를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

- [0037] 본원에 사용된 용어 "매일"은 치료 화합물, 예컨대 화합물 1이 일정 기간 동안 매일 1회 또는 1회 초과로 투여되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "연속적"은 치료 화합물, 예컨대 화합물 1이 적어도 10일 내지 52주의 비중단 기간 동안 매일 투여되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙적 간격으로 중당하고 시작하는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물 1의 간헐적 투여는 주당 1 내지 6일 동안 투여, 주기로 투여 (예를 들어, 28일 주기 중 연속 1일에서 10일 동안 매일 투여한 후 28일 주기의 나머지 동안 투여하지 않는 휴약기, 또는 연속 2 내지 8주 동안 매일 투여한 후 최대 1주 동안 투여하지 않는 휴약기), 또는 격일 투여이다. 본원에 사용된 용어 "주기"는 치료 화합물, 예컨대 화합물 1이 매일 또는 연속적으로 투여되거나 휴약기를 갖는 것을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0038] "주기 요법"은 본원에 기재된 바와 같은 투여 기간 및 본원에 기재된 바와 같은 휴약기를 포함하는 요법 또는 치료법을 지칭한다.
- [0039] 본원에 사용된 용어 "투여 기간"은 대상체가 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 연속적으로 또는 적극적으로 투여받는 기간을 지칭한다.
- [0040] 본원에 사용된 용어 "휴약기"은 대상체가 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 투여받지 않는 (예를 들어, 치료의 중단), 종종 투여 기간 후의 기간을 지칭한다. 특정 실시양태에서, "휴약기"은 단일 작용제가 대상체에게 투여되지 않거나 또는 특정한 화합물을 사용하는 치료가 중단되는 기간을 지칭한다. 이러한 실시양태에서, 추가의 치료제 (예를 들어, 이전 투여 기간에 투여된 화합물 또는 조성물과 상이한 작용제)가 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0041] "유효량"은 투여되는 효과를 달성하기에 (예를 들어, 질환을 치료하거나 또는 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 감소시키기에) 충분한 양이다. 따라서, 대상체에 대한 본원에 기재된 화합물의 "소정량"의 투여는 목적하는 치료 결과를 달성하기 위한 "유효량"의 투여를 지칭한다. 따라서, 본원에 기재된 화합물의 "치료 유효량"은 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 고려사항에 의해 결정된다. 본원에서 화합물의 "치료 유효량"이라는 용어는 투여되었을 때 본원에 기재된 질환의 증상 중 하나 이상을 치료하는 데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물의 투여는, 예를 들어 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자에 따라 결정될 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료상 유의한 효과가 화합물 1의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 것을 지칭한다.
- [0042] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 또는 장애, 또는 질환 또는 장애와 연관된 1종 이상의 증상의 근절 또는 개선을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 용어들은 이러한 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 1종 이상의 예방제 또는 치료제를 투여함으로써 질환 또는 장애의 확산 또는 악화를 최소화하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 용어들은 특정한 질환의 증상의 발병 후, 다른 추가의 활성제와 함께 또는 없이 본원에 제공된 화합물의 투여를 지칭한다.
- [0043] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애, 또는 그의 1종 이상의 증상의 발병, 재발 또는 확산의 예방을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 용어들은 증상의 발병 전에, 특히 본원에 제공된 질환 또는 장애의 위험이 있는 환자에게 다른 추가의 활성 화합물의 존재 또는 부재 하에 본원에 제공된 화합물을 투여하거나 이들 화합물로 치료하는 것을 지칭한다. 상기 용어는 특정 질환의 증상의 억제 또는 감소를 포괄한다. 특히 질환의 가족력을 갖는 환자는 특정 실시양태에서 예방 요법에 대한 후보이다. 또한, 증상의 재발 이력이 있는 환자 또한 예방을 위한 잠재적 후보자이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방적 치료"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0044] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 질환 또는 장애, 또는 그의 1종 이상의 증상의 진행, 확산 또는 악화를 예방하거나 둔화시키는 것을 지칭한다. 종종, 환자가 예방제 및/또는 치료제로부터 얻는 유의한 효과가 질환 또는 장애를 치유하지는 않는다. 이와 관련하여, 용어 "관리하는"은 특정 질환을 앓았던 환자를 질환의 재발을 예방 또는 최소화하려는 시도로 치료하거나, 또는 상기 질환이 완회 상태로 유지되는 시간을 연장시키는 것을 포괄한다.
- [0045] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 특정한 화합물 또는 화합물들의 투여에 의한 특정한 장애의 증상을 "개선하다", "개선하는" 및 "개선"은 다른 추가의 활성 화합물의 존재 또는 부재 하에 화합물 또는 화합물들의 투여에 기인하거나 또는 그와 연관될 수 있는, 영구적이든 또는 일시적이든, 지속적이든 또는 일시적이든, 임의의 경감을 지칭한다.

- [0046] 본원에 사용된 "유도 요법"은 질환에 대해 제공되는 제1 치료, 또는 질환, 예컨대 암에서 완전 완화를 유도할 의도로 제공되는 제1 치료를 지칭한다. 단독으로 사용될 때, 유도 요법은 이용가능한 최상의 치료로서 허용되는 것이다. 예를 들어, AML에 대한 유도 요법은 7일 동안의 시타라빈으로의 치료 + 3일 동안의 안트라시클린, 예컨대 다우노루비신 또는 이다루비신으로의 치료를 포함한다. 잔류 백혈병이 검출되면, 환자를 재유도라 불리는 또 다른 화학요법 과정으로 치료한다. 환자가 유도 요법 후 완전 완화 상태이면, 완화를 연장시키거나 또는 잠재적으로 환자를 치유하기 위해 추가의 강화 및/또는 유지 요법이 제공된다.
- [0047] 본원에 사용된 "강화 요법"은 완화가 먼저 달성된 후에 질환에 대해 제공되는 치료를 지칭한다. 예를 들어, 암에 대한 강화 요법은 암이 초기 요법 후 사라진 후에 제공되는 치료이다. 강화 요법은 방사선 요법, 줄기 세포 이식, 또는 암 약물 요법을 이용한 치료를 포함할 수 있다. 강화 요법은 또한 증강 요법 및 완화 후 요법으로 지칭된다.
- [0048] 본원에 사용된 "유지 요법"은 재발을 방지 또는 지연시키기 위해 완화 또는 최상의 반응이 달성된 후에 질환에 대해 제공되는 치료를 지칭한다. 유지 요법은 화학요법, 호르몬 요법 또는 표적화 요법을 포함할 수 있다.
- [0049] 용어 "대상체", "환자", "그를 필요로 하는 대상체" 및 "그를 필요로 하는 환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 본원에 기재된 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 본원에 기재된 질환 중 하나 이상을 앓고 있는 살아있는 유기체를 지칭한다. 유기체의 비제한적 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴 및 다른 비-포유동물 동물을 포함한다. 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 인간 대상체는 약 1세 내지 약 100세일 수 있다. 실시양태에서, 본원의 대상체는 치료될 질환을 특징으로 할 수 있다 (예를 들어, "AML 대상체", "암 대상체" 또는 "백혈병 대상체").
- [0050] 본원에 사용된 용어 "종양"은 악성이든 양성이든 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 본원에 사용된 "신생물성"은 비정상적 조직 성장을 유발하는, 악성이든 양성이든 조절 이상 또는 비조절된 세포 성장의 임의의 형태를 지칭한다. 따라서, "신생물성 세포"는 조절이상 또는 비조절된 세포 성장을 갖는 악성 및 양성 세포를 포함한다.
- [0051] 본원에 사용된 "혈액 악성종양" 또는 "혈액암"은 신체의 혈액-형성 및 면역계-골수 및 림프 조직의 암을 지칭한다. 이러한 악성종양은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨병 (또한 호지킨 림프종으로 불림) 및 골수종을 포함한다. 한 실시양태에서, 골수종은 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은, 예를 들어 급성 골수 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 T-세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 털세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애 또는 골수증식성 신생물 (MPN), 만성 골수 백혈병 (CML), 골수이형성증후군 (MDS), 인간 림프친화성 바이러스-유형 1 (HTLV 1) 백혈병, 비만세포증 또는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 림프종은, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), B-세포 면역모세포성 림프종, 소 비분할 세포 림프종, 인간 림프친화성 바이러스-유형 1 (HTLV-1) 백혈병/림프종, 성인 T-세포 림프종, 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), AIDS-관련 림프종, 여포성 림프종, 소림프구성 림프종, T-세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종, 형질전환된 림프종, 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 리히터 형질전환, 결절성 변연부 림프종, 또는 ALK-양성 대 B-세포 림프종이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종 또는 변연부 림프종을 비롯한 무통성 림프종이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 AML이다. 또 다른 실시양태에서, 혈액 악성종양은 MDS이다.
- [0052] 용어 "백혈병"은 혈액-형성 조직의 악성 신생물을 지칭한다. 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 백혈병은 적어도 하나의 항암 요법에 재발성, 불응성 또는 저항성일 수 있다.
- [0053] 한 실시양태에서, 대상체는 급성 골수 또는 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어 하기 하위유형의 AML을 갖는다. 용어 "급성 골수 또는 골수성 백혈병"은 골수에서 주로 미분화된 또는 최소로 분화된 골수 세포의 증식 및 축적을 특징으로 하는 혈액 상태를 지칭하고, FAB (프랑스, 미국, 영국) 또는 WHO 분류 체계에 의해 카테고리화되는 하위유형을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, AML은 FAB 분류에 기초하여 하기 하위유형을 포함한다: M0 (최소로 분화된 AML); M1 (최소 성숙을 동반한 AML); M2 (성숙을 동반한 AML); M3 (급성 전골수구성 백혈병); M4 (급성 골수단핵구성 백혈병); M4 (호산구증가증을 동반한 급성 골수단핵구성 백혈병); M5 (급성 단핵구성 백혈병); M6 (급성 적백혈병); 및 M7 (급성 거핵모구성 백혈병). 본원에 기재된 바와 같이, AML은 WHO 분류에 기초한 하기 하위유형을 포함한다: 재발성 유전 이상을 동반한 AML (염색체 8과 21 사이의 전위를 동반한 AML); 염색체 16에서 전위 또는 역위를 동반한 AML; 염색체 9와 11 사이의 전위를 동반한 AML; 염색체 15와 17 사이의

전위를 동반한 APL (M3); 염색체 6과 9 사이의 전위를 동반한 AML; 염색체 3에서 전위 또는 역위를 동반한 AML); 염색체 1과 22 사이의 전위를 동반한 AML (거핵모구성); 골수이형성증-관련 변화를 동반한 AML; 이전 화학요법 또는 방사선과 관련된 AML (알킬화제-관련 AML; 토포이소머라제 II 억제제-관련 AML); 달리 카테고리화되지 않은 AML (상기 카테고리에 속하지 않는 AML, 즉 최소로 분화된 AML (M0); 최소 성숙을 동반한 AML (M1); 성숙을 동반한 AML (M2); 급성 골수단핵구성 백혈병 (M4); 급성 단핵구성 백혈병 (M5); 급성 적백혈병 (M6); 급성 거핵모구성 백혈병 (M7); 급성 호염기구성 백혈병; 섬유증을 동반한 급성 범골수증); 골수성 육종 (또한 과립구육종, 녹색종 또는 골수의 골수모세포종으로도 공지됨); 및 미분화 및 이중표현형 급성 백혈병 (또한 혼합표현형 급성 백혈병으로도 공지됨) (<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>, last accessed May 25, 2017 참조).

[0054] 한 실시양태에서, 대상체는 예를 들어 하기 하위유형의 골수이형성 증후군 (MDS)을 포함한 MDS를 갖는다. 용어 "골수이형성 증후군"은 혈액의 세포 성분 (적혈구, 백혈구 (림프구 이외의 것) 및 혈소판 (또는 그의 전구 세포, 거핵구)) 중 하나 이상의 생산에서의 이상을 특징으로 하는 혈액 상태를 지칭한다. 골수 (BM)에서의 비효과적인 조절 및 MDS에서의 말초 혈액 혈구감소증은 다양한 빈도 및 중증도의 빈혈, 호중구감소증 및/또는 혈소판감소증으로서 임상적으로 나타난다. 빈혈은 가장 빈번한 실험실 발견이고, 종종 적혈구 (RBC) 수혈 의존성으로 진행된다. 혈구감소증과 관련된 다른 덜 흔한 제시 임상 특색은 감염 및/또는 출혈의 증가된 위험 및 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 진행되는 경향이다 (문헌 [Catenacci, et al. Blood Rev 2005;19:301-319]).

[0055] MDS는 하기 장애를 포함한다: 불응성 빈혈 (RA); 환상 철적모구를 동반한 RA (RARS); 모세포 과잉을 동반한 RA (RAEB); 다계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증 (RCMD), 단계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증 (RCUD); 미분류성 골수이형성 증후군 (MDS-U), 단리된 del(5q) 염색체 이상과 연관된 골수이형성 증후군, 요법-관련 골수성 신생물 및 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML). 본원에 사용된 MDS는 또한 매우 낮은 위험, 낮은 위험, 중간 위험, 높은 위험 및 매우 높은 위험 MDS를 포함한다. 일부 실시양태에서, MDS는 원발성 또는 신생 MDS이다. 다른 실시양태에서, MDS는 속발성이다.

[0056] 본원에 사용된 "전골수구성 백혈병" 또는 "급성 전골수구성 백혈병"은 골수 세포주의 세포에서 성숙 혈액 세포의 결핍 및 전골수세포로 불리는 미성숙 세포의 과량이 존재하는 골수의 악성종양을 지칭한다. 이는 통상적으로 염색체 15 및 17의 영역의 교환에 의해 표시된다.

[0057] 본원에 사용된 "급성 림프구성 백혈병 (ALL)" ("급성 림프모구성 백혈병"으로도 공지됨)은 초기 비과립 백혈구 또는 림프구의 비정상적 성장 및 발육으로 인한 악성 질환을 지칭한다.

[0058] 본원에 사용된 "T-세포 백혈병"은 T 림프구 또는 T 세포로 불리는 림프계의 특정 세포가 악성인 질환을 지칭한다. T 세포는 정상적으로 바이러스-감염된 세포, 외래 세포 및 암 세포를 공격하고 면역 반응을 조절하는 물질을 생산할 수 있는 백혈구이다.

[0059] 용어 "재발성"은 요법 후에 백혈병의 완화를 가졌던 환자가 골수에서 백혈병 세포의 복귀 및 정상 혈액 세포의 감소를 갖는 상황을 지칭한다.

[0060] 용어 "불응성 또는 저항성"은 집중 치료 후에도 환자가 그의 골수 내에 잔류 백혈병 세포를 갖는 상황을 지칭한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "저혈압"은 비정상적으로 낮은 혈압을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, "저혈압성"을 특징으로 하는 혈압은 개체마다 다를 수 있다. 그러나, 저혈압은 일반적으로 90 mmHg 미만의 수축기 압력 및/또는 50 mmHg 미만의 확장기 압력으로서 정의된다. 특정 실시양태에서, 저혈압은 표 I에 기재된 바와 같이 등급화된다 (문헌 [Lee et al. Blood 2014;124(2): 188-195]):

[0062] 표 I: 저혈압에 대한 등급화

수축기 혈압 < 90 mm Hg	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
연구 특이적 등급화	무증상, 개입이 지시되지 않음	정맥내 (IV) 유체 및/또는 항시토키인 요법 (예를 들어, 아나킨라, 스테로이드)에 반응함	IV 혈관수축제(들) 필요	생명-위협

[0063]

[0064] 용어 "약물 저항성"은 질환이 특정 약물 또는 약물들의 치료에 반응하지 않는 경우의 상태를 지칭한다. 약물 저항성은 내인성일 수 있거나 (이는 질환이 특정한 약물 또는 약물들에 대해 전혀 반응하지 않았음을 의미함) 또는 후천성일 수 있다 (이는 질환이 이전에 반응한 특정한 약물 또는 약물들에 대한 반응을 중단함을 의미함). 특정 실시양태에서, 약물 저항성은 내인성이다. 특정 실시양태에서, 약물 저항성은 후천성이다.

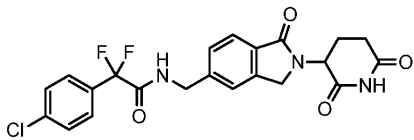
[0065] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료 이익을 제공하거나, 또는 질환 또는 장애와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0066] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환 또는 장애를 예방하거나, 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환의 예방에서 예방적 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0067] 하기에서, 본원에 제시된 특정 실시양태의 모든 가능한 조합을 포함하는 실시양태가 본원에 제공된다.

[0068] 화합물 1

[0069] 본원에 제공된 방법 및 제제에 사용하기에 적합한 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물 1: 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드, 또는 그의 입체이성질체, 또는 그의 입체이성질체, 동위원소체, 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체의 혼합물이다:



[0070] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 지칭한다.

[0071] 화합물 1은 본원에 제공된 실시예에 기재된 방법에 따라 또는 미국 특허 번호 9,499,514 (그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물은 또한 본원의 교시에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 다른 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0072] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 고체이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 수화물이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 용매화된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 무수이다.

[0073] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 무정형이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 2017년 1월 6일에 출원된 미국 공개 번호 2017-0197934에 기재된 결정질 형태이며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 고체 형태는 페이지 번호 86-101에 기재되어 있다.

[0074] 화합물 1의 고체 형태는 2017년 1월 6일에 출원된 미국 공개 번호 2017-0197934의 개시내용에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 페이지 번호 86-101을 참조한다. 고체 형태는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 다른 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0075] 한 실시양태에서, 화합물 1은 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 다형체 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E 또는 무정형 형태이다. 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 다형체는 본원에 간략하게 기재되어 있다.

[0076] 글루코코르티코이드 수용체 효능제

[0077] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는, 예를 들어 각각의 글루코코르티코이드에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 글루코코르티코이드 수용체 효능제 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드

드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 텍사메타손이다.

- [0078] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 텍사메타손은, 예를 들어 텍사메타손 인산나트륨에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 텍사메타손 인산나트륨-텍사메타손 인산나트륨 주사액, 용액, 프레세니우스 카비 유에스에이, 엘엘씨(Fresenius Kabi USA, LLC), 및 데카드론 (DECADRON)[®] (텍사메타손 정제, USP), 머크 앤 컴퍼니, 인크.(Merck & Co., Inc.)에 대한 패키지 삽입물을 참조한다. 텍사메타손 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 정맥내, 근육내, 관절내, 병변내 또는 연부 조직 주사로서 1일에 약 0.5 mg 내지 약 20 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 정맥내, 근육내, 관절내, 병변내 또는 연부 조직 주사로서 1일에 약 0.5 mg 내지 약 15 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 정맥내, 근육내, 관절내, 병변내 또는 연부 조직 주사로서 1일에 약 0.5 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 정맥내, 근육내, 관절내, 병변내 또는 연부 조직 주사로서 1일에 약 0.5 mg 내지 약 9 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 정맥내 주사로서 1일에 약 10 mg의 양으로 투여된다.
- [0080] 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 12시간마다 약 10 mg의 용량으로 정맥내로 투여된다.
- [0081] 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 20 mg의 용량으로 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 15 mg의 용량으로 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 10 mg의 용량으로 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 9 mg의 용량으로 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 10 mg의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 20 mg의 용량으로 경구 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 15 mg의 용량으로 경구 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 10 mg의 용량으로 경구 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 0.75 내지 9 mg의 용량으로 경구 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 1일에 약 10 mg의 용량으로 경구 정제로서 투여된다.
- [0083] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 프레드니솔론은, 예를 들어 프레드니솔론에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 프레드니솔론 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 특정 실시양태에서, 프레드니솔론은 정제 또는 경구 용액으로서 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 프레드니솔론은 1일에 약 10 내지 60 mg의 양으로 경구 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 프레드니솔론은 1일에 약 5 내지 60 mg의 양으로 경구 용액으로서 투여된다.
- [0084] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 프레드니손은 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라, 예를 들어 프레드니손에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이 투여된다. 프레드니손 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 특정 실시양태에서, 프레드니손은 정제 또는 경구 용액으로서 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 프레드니손은 1일에 약 5 내지 60 mg의 양으로 정제 또는 경구 용액으로서 투여된다.
- [0085] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 메틸프레드니솔론은, 예를 들어 메틸프레드니솔론에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 메틸프레드니솔론 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 특정 실시양태에서, 메틸프레드니솔론은 정맥내 주사, 정맥내 주입, 근육내 주사 또는 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 메틸프레드니솔론은 약 5 내지 50 mg 또는 10 내지 40 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 메틸프레드니솔론은 1일에 약 5 내지 50 mg 또는 1일에 10 내지 40 mg의 양으로 투여된다.
- [0086] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 히드로코르티손은, 예를 들어 히드로코르티손에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 솔루-코르테프(SOLU-CORTEF)[®]에 대한 패키지 삽입물을 참조한다. 히드로코르티손 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 특정 실시양태에서, 히드로코르티손은 정맥내 주사, 정맥내 주입, 근육내 주

사 또는 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 히드로코르티손은 약 100 내지 500 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 2, 4, 또는 6시간의 간격으로 반복될 수 있다. 특정 실시양태에서, 히드로코르티손은 1주 동안 약 800 mg의 양으로 투여되고, 이어서 1개월 동안 격일로 320 mg 투여된다.

- [0087] 특정 실시양태에서, 소아과 환자에서의 히드로코르티손의 초기 용량은 3 또는 4회의 분할 용량으로 0.56 내지 8 mg/kg/일 (20 내지 240 mg/m²bsa/일)이다.
- [0088] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은, 예를 들어 트리암시놀론에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 케날로그 (KENALOG)®-40 주사액에 대한 포장 삽입물을 참조한다. 트리암시놀론 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은 정맥내 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은 약 2.5 내지 100 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은 1일에 약 20 mg 이하의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은 1일에 약 40 mg 내지 80 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은 1일에 약 40 mg 내지 100 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 트리암시놀론은 1일에 약 60 mg의 양으로 투여된다.
- [0089] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 베타메타손은 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 셀레스톤 (CELESTONE)® 솔루션 (SOLUSPAN)®에 대한 포장 삽입물을 참조한다. 베타메타손 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다.
- [0090] 특정 실시양태에서, 베타메타손은 1일에 약 0.25 mg 내지 약 9.0 mg의 양으로 비경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 베타메타손은 1일에 약 0.25 mg 내지 약 9.0 mg의 양으로 근육내 주사로서 투여된다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 베타메타손은 1주 동안 30 mg의 1일 용량으로 투여되고, 이어서 1개월 동안 격일로 12 mg 투여된다.
- [0092] 특정 실시양태에서, 베타메타손은 소아과 환자에서 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여되는 0.02 내지 0.3 mg/kg/일 (0.6 내지 9 mg/m²bsa/일)의 초기 용량으로 투여된다.
- [0093] IL-1 수용체 길항제
- [0094] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, IL-1β 수용체 길항제는 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라, 예를 들어 아나킨라에 대한 포장 삽입물에 기록된 바와 같이 투여된다. IL-1β 수용체 길항제 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 한 실시양태에서, IL-1β 수용체 길항제는 아나킨라, 예를 들어 키네레트 (KINERET)® (암젠 (Amgen))이다.
- [0095] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 아나킨라는, 예를 들어 아나킨라에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 피하 사용을 위한 키네레트® (아나킨라) 주사액 (암젠)에 대한 패키지 삽입물을 참조한다. 아나킨라 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다.
- [0096] 특정 실시양태에서, 아나킨라는 피하 주사로서 1일에 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 아나킨라는 피하 주사로서 약 100 mg의 양으로 매일 투여된다. 다른 실시양태에서, 아나킨라는 피하 주사로서 약 100 mg의 양으로 격일로 투여된다.
- [0097] IL-1β 차단제
- [0098] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, IL-1β 차단제는, 예를 들어 카나키누맙에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. IL-1β 차단제 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다. 한 실시양태에서, IL-1β 차단제는 카나키누맙, 예를 들어 일라리스 (ILARIS)® (노파르티스)이다.
- [0099] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 카나키누맙은, 예를 들어 카나키누맙에 대한 패키지 삽입물에 기록된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 투여량 및 투여 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 피하 사용을 위한 일라리스® (카나키누맙) (노파르티스)에 대한 포장 삽입물을 참조한다. 카나키누맙 투여의 빈도 및/또는 용량은 환자의 평가에 기초하여 변형될 수 있다.
- [0100] 특정 실시양태에서, 카나키누맙은 피하 주사로서 4주마다 약 150 mg 내지 약 300 mg의 양으로 투여된다. 일부

실시양태에서, 카나키누말은 피하 주사로서 8주마다 약 150 mg 내지 약 300 mg의 양으로 투여된다.

[0101] 방법

[0102] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, IL-1 수용체 길항제는 아나킨라이다. 한 실시양태에서, IL-1 β 차단제는 카나키누말이다.

[0103] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다.

[0106] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 저혈압을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에게 단일 저용량 혈관수축제를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에게 하나 이상의 고용량 혈관수축제를 투여하는 것을 포함한다. 혈관수축제의 비제한적 예는 에피네프린, 이소프로테레놀, 페닐에프린, 노르에피네프린, 도부타민, 에페드린, 드록시도파, 도파민, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 것을 포함한다. 예시적인 고용량의 혈관수축제가 표 II에 제공된다:

[0107] 표 II: 고용량 혈관수축제 (모든 용량은 ≥ 3시간 동안 요구됨)

혈관수축제	용량
노르에피네프린 단독요법	≥ 20 µg/분
도파민 단독요법	≥ 10 µg/kg/분
페닐에프린 단독요법	≥ 200 µg/분
에피네프린 단독요법	≥ 10 µg/분
바소프레신을 사용하는 경우	바소프레신 + ≥10 µg/분*의 노르에피네프린 당량
조합 혈관수축제 (바소프레신 아님)를 사용하는 경우	≥20 µg/분*의 노르에피네프린 당량

[0108]

[0109] *바스트(VASST) 시험 혈관수축제 증가 방정식: 노르에피네프린 증가 용량 = [노르에피네프린 (µg/분)/2] + [도파민 (µg/kg/분)/2] + [에피네프린 (µg/분)] + [페닐에프린 (µg/분)/10]. 문헌 [Lee et al. Blood 2014;124(2): 188-195].

[0110] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 등급 2 저혈압인 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 등급 ≥ 3 저혈압인 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 것을 포함한다.

[0111] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 2 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 2 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 2 저혈압을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 2 저혈압을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 2 저혈압을 관리하는 방법에 사용하기 위한

화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 2 저혈압을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 방법은 텍사메타손을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0112] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 ≥ 3 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 ≥ 3 저혈압을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 ≥ 3 저혈압을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 ≥ 3 저혈압을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 ≥ 3 저혈압을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 치료 유효량의 아나킨라 및 치료 유효량의 혈관수축제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 등급 ≥ 3 저혈압을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에게 단일 저용량 혈관수축제를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에게 하나 이상의 고용량 혈관수축제를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 혈관수축제는 에피네프린, 이소프로테레놀, 페닐에프린, 노르에피네프린, 도부타민, 에페드린, 드록시도파, 도파민, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 것으로부터 선택된다.

[0113] 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

[0114] 화합물 1은 단백질 번역 종결 인자인 G1에서 S로의 상 전이 1 (GSPT 1)의 유비퀴틴화 및 분해를 촉진하여, 통합 스트레스 반응 (ISR)의 활성화, 넌센스 매개된 붕괴의 억제, 및 아포토시스의 유도를 유발하는 것으로 공지되어 있다. 어떠한 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 화합물 1에 의한 GSPT-1 분해는 프로-인터류킨-1 β (프로-IL-1 β) 상향조절 및 카스파제 8 활성화로 이어지는 일반적 제어 비-억제성 2 (GCN2) 경로 활성화를 유도한다. 활성화된 카스파제 8은 카스파제 1과 독립적으로 프로-IL-1 β 를 프로세싱하여, 저혈압을 비롯한 인터류킨-1 β (IL-1 β) 방출 및 후속 염증 반응을 유발한다.

[0115] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 인터류킨-1 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손이다. 한 실시양태에서, IL-1 수용체 길항제는 아나킨라이다. 한 실시양태에서, IL-1 β 차단제는 카나키누맙이다.

[0116] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 텍사메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암

환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1 매개 인터류킨-1 β (IL-1 β) 유도를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 매개 IL-1 β 유도를 약 10% 이상 억제한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 매개 IL-1 β 유도를 약 10% 내지 약 90% 이상 억제한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 매개 IL-1 β 유도를 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 억제한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1에 의한 암 세포 사멸의 속도 또는 깊이를 변경시키지 않으면서 화합물 1 매개 IL-1 β 유도를 억제한다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 AML이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

[0117] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손, 또는 덱사메타손이다. 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손, 또는 덱사메타손이다.

[0118] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 IL-1 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 IL-1 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 IL-1 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료하는

타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 다른 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

[0121] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 아나킨라를 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

[0122] 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 치료, 예방, 관리 및/또는 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 카나키누맙을 투여하는 것을 포함하는, 암 환자에서 화합물 1과 관련된 염증 반응을 개선하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다.

- [0123] 또한, 환자에게 치료 유효량의 화합물 1 및 치료 유효량의 본원에 개시된 임의의 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 1과 관련된 본원에 제공된 임의의 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다.
- [0124] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방제, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 추가의 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0125] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 암 환자는 암에 대해 이전에 치료받았지만 암 요법에 비-반응성인 환자뿐만 아니라, 이전에 치료받은 적이 없는 환자이다. 또한, 일부 질환 또는 장애가 특정 연령군에서 더 흔할지라도 환자의 연령과 무관하게 환자를 치료하는 방법이 포괄된다. 추가로, 쟁점이 되는 암을 치료하기 위한 시도로 수술을 받은 환자뿐만 아니라, 수술을 받지 않은 환자도 치료하는 방법이 포괄된다. 암 환자는 이질적인 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 환자에게 제공되는 치료법은 개개인의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상가는 과도한 실험 없이도 암을 갖는 개별 환자를 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있는 특정 2차 작용제, 수술의 유형, 및 비-약물 기반 표준 요법의 유형을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- [0126] 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양 또는 혈액암이다. 특정 실시양태에서, 암은 인터류킨-3 (IL-3) 비의존성이다. 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 특정 실시양태에서, 고형 종양은 전이성이다. 특정 실시양태에서, 고형 종양은 약물-저항성이다.
- [0127] 특정 실시양태에서, 암은 피부 조직, 기관, 혈액 및 혈관의 질환을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 암은 방광, 골, 혈액, 뇌, 유방, 자궁경부, 흉부, 결장, 자궁내막, 식도, 눈, 두부, 신장, 간, 림프절, 폐, 구강, 경부, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 위, 고환, 인후 및 자궁의 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고형 종양이다. 구체적 암은 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌 전이, 다형성 교모세포종, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 불량한 예후의 악성 뇌 종양, 악성 신경교종, 재발성 악성 신경교종, 역형성 성상세포종, 역형성 핍지교종, 신경내분비 종양, 직장 선암종, 결장직장암, 예컨대 단계 3 및 단계 4, 절제 불가능한 결장직장 암종, 전이성 간세포성 암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모구성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종, 저등급 여포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 악성 흉막 삼출 증피종 증후군, 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 부인과 육종, 연부 조직 육종, 경피증, 피부 혈관염, 랑게르한스 세포 조직구증, 평활근육종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 호르몬 불응성 전립선암, 절제된 고위험 연부 조직 육종, 절제불가능한 간세포성 암종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 무증상 골수종, 무통성 골수종, 난관암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 단계 IV 비-전이성 전립선암, 호르몬-비감수성 전립선암, 화학요법-비감수성 전립선암, 암종, 예컨대 유두상 갑상선 암종, 여포성 갑상선 암종 및 수질성 갑상선 암종, 및 평활근종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0128] 특정 실시양태에서, 암은 피부, 중추 신경계, 연부 조직, 타액선, 난소, 신장, 폐, 골, 위, 자궁내막, 췌장, 요로, 갑상선, 상부 호흡 소화관, 유방, 대장, 식도, 전립선, 간, 자율 신경절, 및 악성 흉막 증피종의 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고형 종양이다.
- [0129] 특정 실시양태에서, 고형 종양은 간세포성 암종, 전립선암, 난소암 또는 교모세포종이다.
- [0130] 특정 실시양태에서, 고형 종양은 유방암, 신장암, 췌장암, 위장암, 폐암, 신경내분비 종양 (NET) 또는 신세포암종 (RCC)이다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 특정 실시양태에서, 혈액암은 전이성이다. 특정 실시양태에서, 혈액암은 적어도 하나의 항암 요법에 약물 저항성이다. 특정 실시양태에서, 혈액암은 적어도 하나의 항암 요법에 대해 재발성 또는 불응성이다.
- [0132] 한 실시양태에서, 혈액암은 다발성 골수종 (MM)이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 재발성/불응성 (R/R) MM이다. 한 실시양태에서, R/R MM을 갖는 환자는 신장 기능 장애를 갖는다.
- [0133] 한 실시양태에서, 혈액암은 급성 골수 백혈병 (AML)이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL)이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 성인 T-세포 백혈병이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 털세포백혈병이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 골수이형성증이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 골수증식성 장애 또는 골수증식성 신생물 (MPN)이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 만성 골수 백혈병 (CML)이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 골수이형성 증후군 (MDS)이다. 한 실시양태에서

서, 혈액암은 인간 림프친화성 바이러스-유형 1 (HTLV-1) 백혈병이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 비만세포증이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 B-세포 급성 림프모구성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 CLL이다.

[0134] 한 실시양태에서, 혈액암은 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), B-세포 면역모세포성 림프종, 소 비분할 세포 림프종, 인간 림프친화성 바이러스-유형 1 (HTLV-1) 백혈병/림프종, 성인 T-세포 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), AIDS-관련 림프종, 여포성 림프종, 소림프구성 림프종, T-세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종, 형질전환된 림프종, 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 리히터 형질전환, 결절성 변연부 림프종, 및 ALK-양성 대 B-세포 림프종으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 혈액암은 HL이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 NHL이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종 및 변연부 림프종을 포함하는 무통성 림프종이다.

[0135] 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 한 실시양태에서, AML은 재발성 또는 불응성 AML이다. 한 실시양태에서, AML은 새로 진단된 AML이다. 또 다른 실시양태에서, AML은 FAB 분류 M0/1을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, AML은 FAB 분류 M2를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, AML은 FAB 분류 M3을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, AML은 FAB 분류 M4를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, AML은 FAB 분류 M5를 갖는다. 한 실시양태에서, AML은 적어도 하나의 재발성 유전 이상을 동반한 AML (예를 들어, 염색체 8과 21 사이의 전위를 동반한 AML; 염색체 16에서 전위 또는 역위를 동반한 AML; 염색체 9와 11 사이의 전위를 동반한 AML; 염색체 15와 17 사이의 전위를 동반한 APL (M3); 염색체 6과 9 사이의 전위를 동반한 AML; 염색체 3에서 전위 또는 역위를 동반한 AML); 염색체 1과 22 사이의 전위를 동반한 AML (거핵모구성); 골수이형성증-관련 변화를 동반한 AML; 이전 화학요법 또는 방사선과 관련된 AML (예를 들어, 알킬화제-관련 AML; 또는 토포이소머라제 II 억제제-관련 AML); 달리 카테고리화되지 않은 AML (예를 들어, 상기 카테고리에 속하지 않는 AML, 즉 최소로 분화된 AML (M0); 최소 성숙을 동반한 AML (M1); 성숙을 동반한 AML (M2); 급성 골수단핵구성 백혈병 (M4); 급성 단핵구성 백혈병 (M5); 급성 적백혈병 (M6); 급성 거핵모구성 백혈병 (M7); 급성 호염기구성 백혈병; 또는 섬유증을 동반한 급성 범골수증); 골수성 육종 (또한 과립구육종, 녹색종 또는 골수의 골수모세포종으로도 공지됨); 또는 미분화 및 이중표현형 급성 백혈병 (또한 혼합 표현형 급성 백혈병으로도 공지됨)이다. 한 실시양태에서, AML은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자를 특징으로 한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, IDH2의 돌연변이체 대립유전자는 R140X 돌연변이를 갖는다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, IDH2의 돌연변이체 대립유전자는 R172X 돌연변이를 갖는다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다.

[0136] 한 실시양태에서, AML은 동종 HSCT 후 재발성 AML이다. 한 실시양태에서, AML은 제2 또는 후기 재발성 AML이다. 한 실시양태에서, AML은 초기 유도 또는 재유도 치료에 대해 불응성이다. 특정 실시양태에서, AML은 적어도 하나의 유도/재유도 또는 강화 요법에 대해 불응성이다. 한 실시양태에서, AML은 저메틸화제 (HMA)에 대해 불응성이거나 또는 HMA 후 재발성이다. 본원에 사용된 HMA 실패는 최소 6 주기 후의 1차 진행 또는 임상 이익의 결여, 또는 독성으로 인해 HMA를 견딜 수 없는 것으로 정의된다. 한 실시양태에서, AML은 초기 치료의 1년 이내에 재발한다 (유리한-위험 상태를 동반한 AML 제외).

[0137] 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 화합물 1 및 텍사메타손을 추가의 활성제와 조합하여 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0138] 한 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL)이다. 일부 실시양태에서, ALL은 골수 (B-세포), 흉선 (T-세포), 및 림프절의 모세포에서 기원하는 백혈병을 포함한다. ALL은 프랑스-미국-영국 (FAB) 형태학적 분류 체계에 따라 L1-성숙-외관 림프모구 (T-세포 또는 전-B-세포), L2-미성숙 및 다형성 (다양한 형상의) 림프모구 (T-세포 또는 전-B-세포), 및 L3-림프모구 (B-세포; 버킷 세포)로서 카테고리화될 수 있다. 한 실시양태에서, ALL은 골수의 모세포 (B-세포)에서 기원한다. 한 실시양태에서, ALL은 흉선 (T-세포)에서 기원한다. 한 실시양태에서, ALL은 림프절에서 기원한다. 한 실시양태에서, ALL은 성숙-외관 림프모구 (T-세포 또는 전-B-세포)를 특징으로 하는 L1 유형이다. 한 실시양태에서, ALL은 미성숙 및 다형성 (다양한 형상의) 림프모구 (T-세포 또는 전-B-세포)를 특징으로 하는 L2 유형이다. 한 실시양태에서, ALL은 림프모구 (B-세포; 버킷 세포)를 특징으로 하는 L3 유형이다. 특정 실시양태에서, ALL은 T-세포 백혈병이다. 한 실시양태에서, T-세포 백혈병은 말초 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 T-세포 림프모구성 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 피부 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 성인 T-세포 백

가의 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 카나키누말을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 화합물 1 및 카나키누말을 CLL을 치료, 예방 및/또는 관리하는 데 효과적인 양의 추가의 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[0143]

한 실시양태에서, 혈액암은 골수이형성 증후군 (MDS)이다. 한 실시양태에서, MDS는 재발성, 저항성 또는 불응성 MDS이다. 한 실시양태에서, MDS는 불응성 빈혈 (RA); 환상 철적모구를 동반한 RA (RARS); 모세포 과잉을 동반한 RA (RAEB); 다계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증 (RCMD), 단계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증 (RCUD); 미분류성 골수이형성 증후군 (MDS-U), 단리된 del(5q) 염색체 이상과 연관된 골수이형성 증후군, 요법-관련 골수성 신생물 또는 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML)이다. 일부 실시양태에서, MDS는 매우 낮은 위험, 낮은 위험, 중간 위험, 높은 위험 또는 매우 높은 위험 MDS이다. 한 실시양태에서, MDS는 매우 낮은 위험이다. 또 다른 실시양태에서, MDS는 낮은 위험이다. 또 다른 실시양태에서, MDS는 중간 위험이다. 또 다른 실시양태에서, MDS는 높은 위험이다. 또 다른 실시양태에서, MDS는 매우 높은 위험 MDS이다. 한 실시양태에서, MDS는 재발성 또는 불응성 고위험 MDS이다. 한 실시양태에서, MDS는 개정된 국제 예후 점수화 시스템 (IPSS-R)에서 점수 > 3.5점 (예를 들어, IPSS-R 중간 위험 (10% 초과)의 골수 모세포 또는 불량하거나 매우 불량한 IPSS-R 세포유전 위험과 조합됨), IPSS-R 높은 및 IPSS-R 매우 높은 위험)을 갖는다. 한 실시양태에서, MDS는 다른 확립된 요법 (예를 들어, 이식 또는 저메틸화제)에 적합하지 않다. 일부 실시양태에서, MDS는 원발성 또는 신생 MDS이다. 다른 실시양태에서, MDS는 속발성 MDS이다. 한 실시양태에서, MDS는 초기 유도 또는 재유도 치료에 대해 불응성이다. 특정 실시양태에서, MDS는 적어도 하나의 유도/재유도 또는 강화 요법에 대해 불응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1, 및 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론 또는 베타메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 아나킨라를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 아나킨라를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 아나킨라를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효

량의 화합물 1 및 아나킨라를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 아나킨라를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 카나키누맙을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 카나키누맙을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 카나키누맙을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 1 및 카나키누맙을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDS를 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다.

[0144] 한 실시양태에서, 혈액암은 골수증식성 신생물이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 진성 다혈구혈증, 원발성 또는 본태성 혈소판혈증, 골수섬유증, 만성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 소아 골수단핵구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병 또는 과다 호산구성 증후군이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 진성 다혈구혈증, 원발성 또는 본태성 혈소판혈증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 속발성 골수섬유증, 진성 다혈구혈증 후 골수섬유증, 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증, 만성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 소아 골수단핵구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 또는 과다 호산구성 증후군이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 진성 다혈구혈증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 원발성 또는 본태성 혈소판혈증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 원발성 또는 특발성 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 속발성 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 진성 다혈구혈증 후 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 본태성 혈소판혈증 후 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 만성 골수 백혈병이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 만성 호중구성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 소아 골수단핵구성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 만성 호산구성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 과다 호산구성 증후군이다. 특정 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 인터류킨-3 (IL-3) 비의존성이다. 일부 실시양태에서, 골수증식성 신생물은 JAK 돌연변이, 예를 들어 V617 돌연변이, 예컨대 V617F를 특징으로 한다.

[0145] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1의 정맥내 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 제제는 본원에 제공된 방법에서 정맥내 투여를 위한 수용액을 형성하기 위해 물 중에 용해된다.

[0146] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 신장 기능 장애를 갖는 환자에게 화합물 1 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환, 노화 또는 다른 환자 인자로 인한, 그러나 이에 제한되지는 않는 신장 기능 장애를 갖는 환자에 대한 적절한 용량 조절을 제공하는 방법이 본원에 제공된다.

[0147] 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량의 화합물 1은 1일에 약 0.005 내지 약 20 mg, 1일에 약 0.05 내지 20 mg, 1일에 약 0.01 내지 약 10 mg, 1일에 약 0.01 내지 약 7 mg, 1일에 약 0.01 내지 약 5 mg, 1일에 약 0.01 내지 약 3 mg, 1일에 약 0.05 내지 약 10 mg, 1일에 약 0.05 내지 약 7 mg, 1일에 약 0.05 내지 약 5 mg, 1일에 약 0.05 내지 약 3 mg, 1일에 약 0.1 내지 약 15 mg, 1일에 약 0.1 내지 약 10 mg, 1일에 약 0.1 내지 약 7 mg, 1일에 약 0.1 내지 약 5 mg, 1일에 약 0.1 내지 약 3 mg, 1일에 약 0.5 내지 약 10 mg, 1일에 약 0.05 내지 약 5 mg, 1일에 약 0.5 내지 약 3 mg, 1일에 약 0.5 내지 약 2 mg, 1일에 약 0.3 내지 약 10 mg, 1일에 약 0.3 내지 약 8.5 mg, 1일에 약 0.3 내지 약 8.1 mg, 1일에 약 0.6 내지 약 10 mg 또는 1일에 약 0.6 내지 약 5 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.005 내지 약 20 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.05 내지 20 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.01 내지 약 10 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.01 내지 약 7 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.01 내지 약 5 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.01 내지 약 3 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.05 내지 약 10 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.05 내지 약 7 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.05 내지 약 5 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효

량은 1일에 약 0.05 내지 약 3 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1 내지 약 15 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1 내지 약 10 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1 내지 약 7 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1 내지 약 5 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1 내지 약 3 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.5 내지 약 10 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.5 내지 약 5 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.5 내지 약 3 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.5 내지 약 2 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.3 내지 약 10 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.3 내지 약 8.5 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.3 내지 약 8.1 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.6 내지 약 10 mg 또는 1일에 약 0.6 내지 약 5 mg이다.

[0148] 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10 mg이다. 일부 이러한 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.5, 약 0.6, 약 0.75, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6 또는 약 7 mg이다. 일부 이러한 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.6, 약 1.2, 약 1.8, 약 2.4, 약 3, 약 3.6 mg 또는 약 4.5 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.1 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.2 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 0.5 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 1 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 2 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 3 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 4 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 4.5 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 5 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 6 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 7 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 8 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 9 mg이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 1일에 약 10 mg이다.

[0149] 한 실시양태에서, 화합물 1의 권장 1일 용량 범위는, 본원에 기재된 상태의 경우 1일에 약 0.01 mg 내지 약 10 mg의 범위 내에 있으며, 바람직하게는 1일 1회 단일 용량으로서 또는 1일에 걸쳐 분할 용량으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 투여량은 1일에 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 범위이다. 다른 실시양태에서, 투여량은 1일에 약 0.5 내지 약 5 mg의 범위이다. 구체적인 1일 용량은 1일에 0.1, 0.2, 0.5, 0.6, 1, 1.2, 1.5, 1.8, 2, 2.4, 2.5, 3, 3.5, 3.6, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 mg의 범위이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 0.1 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 0.2 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 0.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 0.6 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 1 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 1.2 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 1.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 1.8 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 2 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 2.4 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 2.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 3 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 3.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 3.6 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 4 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 4.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 5.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 6 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 6.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 7 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 7.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 8 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 8.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 9 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 9.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 1일에 10 mg이다.

[0150] 구체적 실시양태에서, 권장 시작 투여량은 1일에 0.1, 0.5, 0.6, 0.7, 1, 1.2, 1.5, 1.8, 2, 2.4, 2.5, 3, 3.5, 3.6, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 또는 7 mg일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 권장 시작 투여량은 1일에 0.1, 0.5, 0.6, 1, 1.2, 1.8, 2, 2.4, 3, 3.6, 4, 4.5, 또는 5 mg일 수 있다. 용량은 7, 8, 9 또는 10 mg/일로 증량될 수 있다.

[0151] 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.001 내지 약 20 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/일, 0.01 내지 약 8 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7

mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/일, 또는 약 0.01 내지 약 0.05 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.001 내지 약 20 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 15 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 0.01 내지 약 8 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 7 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/일이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량은 약 0.01 내지 약 0.05 mg/kg/일이다.

[0152] 투여된 용량은 또한 mg/kg/일 이외의 단위로 표현될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여의 용량은 mg/m²/일로서 표시될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 용량을 mg/kg/일에서 mg/m²/일로 변환하여 대상체의 키 또는 체중 또는 둘 다를 제공하는 방법을 쉽게 알 것이다 (www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm 참조). 예를 들어, 65 kg 인간의 경우 1 mg/kg/일의 용량은 대략 38 mg/m²/일과 같다.

[0153] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM, 또는 약 1 내지 약 20 μM 범위의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM, 또는 약 1 내지 약 20 μM 범위의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0154] 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 5 내지 약 100 nM, 약 5 내지 약 50 nM, 약 10 내지 약 100 nM, 약 10 내지 약 50 nM 또는 약 50 내지 약 100 nM의 범위의, 정상 상태에서 상기 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 5 내지 약 100 nM의 범위의, 정상 상태에서 상기 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 5 내지 약 50 nM의 범위의, 정상 상태에서 상기 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 10 내지 약 100 nM의 범위의, 정상 상태에서 상기 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 10 내지 약 50 nM의 범위의, 정상 상태에서 상기 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다. 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 50 내지 약 100 nM의 범위의, 정상 상태에서 상기 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0155] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 본원에 제공된 제제의 투여 기간 후에 도달된 농도이다. 일단 정상 상태에 도달하면, 고체 형태의 혈장 농도의 시간 종속 곡선 상에 작은 피크 및 트로프가 있다.

[0156] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM, 또는 약 1 내지 약 20 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.002 내지 약 200 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.005 내지 약 100 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.01 내지 약 50 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 1 내지 약 50 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.02 내지 약 25 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.05 내지 약 20 μM의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공

하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.1 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.5 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 1 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최대 혈장 농도 (피크 농도)를 제공하기에 충분하다.

[0157] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM , 약 0.002 내지 약 200 μM , 약 0.005 내지 약 100 μM , 약 0.01 내지 약 50 μM , 약 1 내지 약 50 μM , 약 0.01 내지 약 25 μM , 약 0.01 내지 약 20 μM , 약 0.02 내지 약 20 μM , 약 0.02 내지 약 20 μM , 또는 약 0.01 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.002 내지 약 200 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.005 내지 약 100 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.01 내지 약 50 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 1 내지 약 50 μM , 약 0.01 내지 약 25 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.01 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.02 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.02 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 0.01 내지 약 20 μM 의 범위의, 상기 화합물의 최소 혈장 농도 (트로프 농도)를 제공하기에 충분하다.

[0158] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 100 내지 약 100,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 1,000 내지 약 50,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 5,000 내지 약 25,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 또는 약 5,000 내지 약 10,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의, 상기 화합물의 곡선하 면적 (AUC)을 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 100 내지 약 100,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의, 상기 화합물의 곡선하 면적 (AUC)을 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 1,000 내지 약 50,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의, 상기 화합물의 곡선하 면적 (AUC)을 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 5,000 내지 약 25,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의, 상기 화합물의 곡선하 면적 (AUC)을 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 1의 양은 약 5,000 내지 약 10,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의, 상기 화합물의 곡선하 면적 (AUC)을 제공하기에 충분하다.

[0159] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료될 환자는 화합물 1의 투여 전에 항암 요법으로 치료받은 적이 없다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료될 환자는 화합물 1의 투여 전에 항암 요법으로 치료받았다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료될 환자는 항암 요법에 대한 약물 내성이 발생하였다.

[0160] 본원에 제공된 방법은 일부 질환 또는 장애가 특정 연령 군에서 더 일반적이긴 하지만, 환자의 연령에 관계없이 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

[0161] 화합물 1은 1일 1회 (QD) 투여되거나, 다중 1일 용량 예컨대 1일 2회 (BID), 1일 3회 (TID), 및 1일 4회 (QID)로 분할될 수 있다. 게다가, 투여는 연속적 (즉, 연속적인 날 동안 매일 또는 매일), 예를 들어 주기로 (즉, 약물 없이 쉬는 일, 주 또는 개월을 포함) 간헐적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "매일"은 치료 화합물이, 예를 들어, 일정 기간 동안 매일 1회 또는 1회 초과 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "연속적인"은 치료 화합물이 적어도 10일 내지 52주의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "간헐적인" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙적 간격으로 중단 및 시작하는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 화합물 1의 간헐적 투여는 주당 1 내지 6일 동안 투여, 주기로 투여 (예를 들어, 28일 주기 중 연속 1일에서 10일 동안 매일 투여한 후 28일 주기의 나머지 동안 투여하지 않는 휴약기, 또는 연속 2 내지 8주 동안 매일 투여한 후 최대 1주 동안 투여하지 않는 휴약기), 또는 격일 투여이다. 화합물 1을 사용한 주기 요법은 본원에 다른 곳에서 논의된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 약 1일 용량 내지 약 1개월 용량의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격일로 1회, 1주 2회, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1

회이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 1은 1일 3회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 1은 1일 4회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 1은 격일로 1회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 1은 1주 2회 투여된다.

[0163] 또 다른 구체적 실시양태에서, 화합물 1은 매주 1회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 화합물 1은 2주마다 1회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 화합물 1은 3주마다 1회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 화합물 1은 4주마다 1회 투여된다.

[0164] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 1일에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 1주, 2주, 3주, 또는 4주 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 1일 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 2일 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 3일 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 4일 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 5일 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 6일 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 1주 동안 1일에 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 최대 10일 동안 1일에 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 2주 동안 1일에 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 3주 동안 1일에 1회 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 화합물 1은 4주 동안 1일에 1회 투여된다.

[0165] 조합 요법

[0166] 한 실시양태에서, 화합물 1 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), IL-1 β 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)는 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여, 및 임의로 방사선 요법, 수혈 또는 수술과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), IL-1 β 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)는 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여, 및 임의로 방사선 요법, 수혈 또는 수술과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여된다. 추가의 활성제의 예는 본원에 개시되어 있다.

[0167] 한 실시양태에서, 화합물 1 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), IL-1 β 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)는 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여, 및 임의로 방사선 요법, 수혈 또는 수술과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여된다. 추가의 활성제의 예는 본원에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), IL-1 β 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)는 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여, 및 임의로 방사선 요법, 수혈 또는 수술과 조합하여 암을 갖는 환자에게 투여된다. 추가의 활성제의 예는 본원에 개시되어 있다.

[0168] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합하여"는 하나 초과 의 요법 (예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합하여"의 사용은 요법 (예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 예를 들어, "조합하여"는 혼합물로서의 투여, 별도의 제제를 사용한 동시 투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함할 수 있다. "연속적인"은 활성제의 투여 사이에 구체적 시간이 경과하였음을 의미한다. 예를 들어, "연속적인"은 개별 활성제의 투여 사이에 10분 초과가 경과하였음을 의미한다. 기간은 이어서 10분 초과, 30분 초과, 1시간 초과, 3시간 초과, 6시간 초과 또는 12시간 초과일 수 있다. 예를 들어, 제1 요법 (예를 들어, 본원에 제공된 화합물 1과 같은 예방제 또는 치

료제)은 추가의 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 전에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전), 그와 공동으로, 또는 그 후에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후) 대상체에 투여될 수 있다. 삼중 요법이 또한 본원에서 고려된다.

[0169] 한 실시양태에서, 환자에게 화합물 1, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), IL-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙) 및 1종 이상의 추가의 활성제를 투여하는 것은 동시에 또는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 순차적으로 일어날 수 있다. 한 실시양태에서, 환자에게 화합물 1, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손, 또는 텍사메타손), IL-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라), 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙), 및 1종 이상의 추가의 활성제를 투여하는 것은 동시에 또는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 순차적으로 일어날 수 있다. 특정한 활성제에 사용되는 특정한 투여 경로의 적합성은 활성제 자체 (예를 들어, 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구로 투여될 수 있는지 여부) 및 치료될 암에 따라 달라질 것이다.

[0170] 한 실시양태에서, 환자에게 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)를 투여하는 것은 동시에 또는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 순차적으로 일어날 수 있다. 한 실시양태에서, 환자에게 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)를 투여하는 것은 동시에 또는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 순차적으로 일어날 수 있다. 특정한 활성제에 사용되는 특정한 투여 경로의 적합성은 활성제 자체 (예를 들어, 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구로 투여될 수 있는지 여부) 및 치료될 암에 따라 달라질 것이다.

[0171] 화합물 1의 투여 경로는 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손, 또는 텍사메타손), 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라), 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙), 및 추가의 요법의 투여 경로와 독립적이다. 화합물 1의 투여 경로는 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손, 또는 텍사메타손), 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라), 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙), 및 추가의 요법의 투여 경로와 독립적이다. 따라서, 한 실시양태에서, 화합물 1은 정맥내로 투여되고, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손, 또는 텍사메타손), 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라), 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)는 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장으로, 경협측으로, 비강내로, 리포솜으로, 흡입을 통해, 질로, 안내로, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척수강내로, 또는 느린 방출 투여 형태로 투여될 수 있고, 추가의 요법은 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장으로, 경협측으로, 비강내로, 리포솜으로, 흡입을 통해, 질로, 안내로, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척수강내로, 또는 느린 방출 투여 형태로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 1, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙) 및 추가의 요법은 동일한 투여 방식에 의해, 즉 IV에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 하나의 투여 방식에 의해, 예를 들어 IV에 의해 투여되고, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 코르티손, 코르티솔, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손)는 또 다른 투여 방식에 의해, 예를 들어 경구로 투여되고, 추가의 작용제 (항암제)는 또 다른 투여 방식에 의해, 예를 들어 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 하나의 투여 방식에 의해, 예를 들어 IV에 의해 투여되고, 인터류킨-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라) 또는 인터류킨-1 β 차단제 (예를 들어, 카나키누맙)는 또 다른 투여 방식에 의해, 예를 들어

어 피하로 투여되고, 추가의 작용제 (항암제)는 또 다른 투여 방식에 의해, 예를 들어 경구로 투여된다.

- [0172] 한 실시양태에서, 추가의 활성제는 정맥내 또는 피하로 및 1일 1회 또는 2회 약 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 추가의 활성제의 구체적 양은 사용된 구체적 작용제, 치료 및/또는 관리되는 질환의 유형, 질환의 중증도 및 병기, 및 화합물 1 및 환자에게 공동으로 투여되는 임의의 추가의 활성제의 양에 따라 달라질 것이다.
- [0173] 1종 이상의 추가의 활성 성분 또는 작용제는 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 화합물 1 및 글루코코르티코이드와 함께 사용될 수 있다. 추가의 활성제는 대분자 (예를 들어, 단백질) 또는 소분자 (예를 들어, 합성 무기, 유기금속, 또는 유기 분자)일 수 있다.
- [0174] 대분자 활성제의 예는 조혈 성장 인자, 시토카인, 및 모노클로날 및 폴리클로날 항체, 특히 암 항원에 대한 치료 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전형적인 대분자 활성제는 생물학적 분자, 예컨대 자연 발생 또는 합성 또는 재조합 단백질이다. 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 특히 유용한 단백질은 시험관내 또는 생체내에서 조혈 전구체 세포 및 면역 활성 형성 세포의 생존 및/또는 증식을 자극하는 단백질을 포함한다. 다른 유용한 단백질은 시험관내 또는 생체내 세포에서 수인 적혈구계 전구세포의 분열 및 분화를 자극한다. 특정한 단백질은, 인터류킨, 예컨대 IL-2 (재조합 IL-II ("rIL2")) 및 카나리폭스 IL-2 포함), IL-10, IL-12, 및 IL-18; 인터페론, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-I a, 및 인터페론 감마-I b; GM-CSF 및 GM-CSF; 및 EPO를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0175] 특정 실시양태에서, GM-CSF, G-CSF, SCF 또는 EPO는 약 1 내지 약 750 mg/m²/일, 약 25 내지 약 500 mg/m²/일, 약 50 내지 약 250 mg/m²/일, 또는 약 50 내지 약 200 mg/m²/일 범위의 양으로 4주 또는 6주 주기로 약 5일 동안 피하 투여된다. 특정 실시양태에서, GM-CSF는 약 60 내지 약 500 mcg/m²의 양으로 2시간에 걸쳐 정맥내로 또는 약 5 내지 약 12 mcg/m²/일의 양으로 피하 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, G-CSF는 초기에 약 1 mcg/kg/일의 양으로 피하 투여될 수 있고 총 과립구 수의 상승에 따라 조정될 수 있다. G-CSF의 유지 용량은 약 300 (작은 환자의 경우) 또는 480 mcg의 양으로 피하 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, EPO는 주당 3회 10,000 유닛의 양으로 피하 투여될 수 있다.
- [0176] 방법 및 조성물에서 사용될 수 있는 특정한 단백질은 미국에서 상표명 뉴포겐(NEUPOGEN)® (암젠, 캘리포니아주 사우전드 오크스)으로 판매되는 필그라스티; 미국에서 상표명 류킨(LEUKINE)® (이뮤넥스(Immunex), 워싱턴주 시애틀)으로 판매되는 사그라모스틴; 및 미국에서 상표명 에포겐(EPOGEN)® (암젠, 캘리포니아주 사우전드 오크스)으로 판매되는 재조합 EPO를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0177] GM-CSF의 재조합 및 돌연변이된 형태는 미국 특허 번호 5,391,485; 5,393,870; 및 5,229,496에 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 이들 특허 모두는 본원에 참조로 포함된다. G-CSF의 재조합 및 돌연변이된 형태는 미국 특허 번호 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; 및 5,580,755에 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 이들 특허 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0178] 또한, 화합물 1과 조합하여 사용하기 위해 또한 고유, 자연 발생, 및 재조합 단백질이 제공된다. 생체내에서 이들이 기반으로 하는 단백질의 약리학적 활성의 적어도 일부를 나타내는 자연 발생 단백질의 돌연변이체 및 유도체 (예를 들어, 변형된 형태)가 추가로 포함된다. 돌연변이체의 예는 단백질의 자연 발생 형태에서 상응하는 잔기와 상이한 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는 단백질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 용어 "돌연변이체"는 그의 자연 발생 형태 (예를 들어, 글리코실화되지 않은 형태)로 정상적으로 존재하는 탄수화물 모이어티가 결핍된 단백질을 포함한다. 유도체의 예는 폐기화된 유도체 및 융합 단백질, 예컨대 IgG1 또는 IgG3을 단백질 또는 관심 단백질의 활성 부분에 융합시킴으로써 형성된 단백질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)]을 참조한다.
- [0179] 화합물 1과 조합하여 사용될 수 있는 항체는 모노클로날 및 폴리클로날 항체를 포함한다. 항체의 예는 트라스 투주맵 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 리툭시맵 (리툭산(RITUXAN)®), 베바시주맵 (아바스틴(AVASTIN)™), 퍼투주맵 (옵니타르그(OMNITARG)™), 토시투모맵 (벡사르(BEXXAR)®), 에드레콜로맵 (파노렉스(PANOREX)®), 및 G250을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 항-TNF-α 항체, 및/또는 항-EGFR 항체, 예컨대, 예를 들어, 에르비투스(ERBITUX)® 또는 파니투무맵과 조합되거나 조합하여 사용된다.
- [0180] 대분자 활성제는 항암 백신의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 시토카인 예컨대 IL-2, G-CSF, 및 GM-CSF를

분비하거나, 그의 분비를 야기하는 백신이 제공된 방법 및 제약 조성물에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Emens, L.A., et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001)]을 참조한다.

[0181] 소분자인 추가의 활성제는 또한 화합물 1의 투여와 연관된 유해 효과를 완화하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 일부 대분자와 같이, 다수는 화합물 1과 함께 (예를 들어, 전, 후, 또는 동시에) 투여될 때 상승 효과를 제공할 수 있는 것으로 믿어진다. 소분자 추가의 활성제의 예는 항암제, 항생제, 면역억제제, 및 스테로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0182] 특정 실시양태에서, 추가의 작용제는 HSP 억제제, 프로테아좀 억제제, FLT3 억제제 또는 mTOR 억제제이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다.

[0183] 본원에 기재된 방법에서 사용되는 항암제의 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암모마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스펠린; 아자티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스타피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부술판; 각티노마이신; 칼로스테론; 카라세미드; 카베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데펩골; 셀레룩시브 (COX-2 억제제); 클로람부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; Ara-C; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르볼로졸; 예소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스키돈; 포스트리에신 소듐; 켈시타빈; 켈시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜레게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스피; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오마세탁신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피록산트론 히드로클로라이드; 폴리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 사핑골; 사핑골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 소라페닙; 스파르포세이트 소듐; 스파소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 탁소테레; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 튜블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레티드; 베르테포프린; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈졸리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 히드로클로라이드.

[0184] 본원의 방법에 포함될 기타 항암제는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-등쪽화결정 형태발생 단백질-1; 항안드로젠, 전립선 암종; 항에스트로젠; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조정제; 아포토시스 조절제; 아퓨린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 트리무스틴; 약시나스타틴 1; 약시나스타틴 2; 약시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스 포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비

스아지리디닐스페르민; 비스타피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌
 솔폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캠프토테신 유도체; 카페시타빈; 카복시아미드-아미노-트리아졸; 카르
 복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나제 억제제 (ICOS); 카스
 타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로롤린; 클로로퀴녹살린 솔폰아미드; 시카프로스트;
 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리사마이신 A; 콜리사마이신 B; 콤프레타스타틴
 A4; 콤프레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라
 신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; Ara-C 옥포페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클리
 시맙; 데시타빈; 데히드로디렘닌 B; 데슬로렐린; 텍스포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디이지쿠온; 디렘
 닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무
 스티; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신
 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로맘; 에플로르니틴; 엘레텐; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테
 리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 효능제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑
 세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루스테
 론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니벡스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스
 틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제;
 헬솔팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세티아미드; 히페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤;
 일모포신; 일로마스타트; 이마티닙 (예를 들어, 글리벡(GLEEVEC®)); 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린-유
 사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터류킨; 아이오벤구안; 아이오도독소루비신; 이
 포메아놀, 4-; 이로플렉트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드;
 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 솔레이트; 렘톨스
 타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린;
 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 디사카라이드 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드
 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테탐 텍사피린; 리소필
 린; 용해성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마조프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스
 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미
 페프리스톤; 밀테포신; 미리모스틴; 미토구아존; 미톨락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세
 포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스틴; 에르비투스, 인간 옴모막 성선 자극 호르몬; 모노
 포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 머스타드 항암제; 미카피옥사이드 B; 마이코박테리아 세포
 벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스티프; 날록손+펜타조신; 나파
 빈; 나프테르핀; 나르토그라스티프; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조
 정제; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; 오블리메르센 (게나센스(GENASENSE®)); O⁶-벤질구아닌; 옥트레오티드;
 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 시토키인 유도체; 오르마
 플라틴; 오스테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우
 아민; 팔미토일리코신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펜데신; 펜
 토산 폴리술페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페틸릴 알콜; 페나지노마이신; 페
 닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴
 A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 소듐;
 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-기반 면
 역 조정제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨
 린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접
 합체; raf 길항제; 랄티트렉시드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP
 억제제; 탈메틸화된 레텔립틴; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로히투킨; 로
 무르티드; 로퀴니벡스; 루비기논 B1; 루복실; 사핑골; 세인트핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스틴; Sdi 1
 모방체; 세무스틴; 노쇠 유래된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 시조피란; 소부족산;
 소듐 보로캡테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베몰; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마
 이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스펀지스타틴 1; 스쿠알라민; 스티피아미드; 스트로렐리신 억제제; 솔피
 노신; 초활성 혈관활성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드;
 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피틸륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀;
 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴
 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 효능제; 티모트리탄; 갑상선 자극 호르몬; 틴 에틸 에티오프루핀; 티

라파자민; 티타노센 비클로라이드; 탐센틴; 토레미펜; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텔린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 비뇨생식동-유래 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벨라레졸; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티말라머.

[0185] 특정 실시양태에서, 추가의 작용제는 1종 이상의 체크포인트 억제제로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 1종의 체크포인트 억제제는 본원에 제공된 방법에서 화합물 1과 조합하여 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 2종의 체크포인트 억제제가 본원에 제공된 방법에서 화합물 1과 조합하여 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 3종 이상의 체크포인트 억제제가 본원에 제공된 방법에서 화합물 1과 조합하여 사용된다.

[0186] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역 체크포인트 억제제" 또는 "체크포인트 억제제"는 1종 이상의 체크포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소, 억제, 간섭 또는 조정하는 분자를 지칭한다. 특정한 이론에 의해 제한됨이 없이, 체크포인트 단백질은 T-세포 활성화 또는 기능을 조절한다. 수많은 체크포인트 단백질, 예컨대 CTLA-4 및 그의 리간드 CD80 및 CD86; PD-1과 그의 리간드 PD-L1 및 PD-L2가 공지되어 있다 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). 이들 단백질은 T-세포 반응의 공동-자극 또는 억제 상호작용을 담당하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 단백질은 자기-관용 및 생리적 면역 반응의 지속기간 및 진폭을 조절하고 유지하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 억제제는 항체를 포함하거나 항체로부터 유래된다.

[0187] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 한 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 항-CTLA-4 항체의 예는 미국 특허 번호: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720; 및 7,605,238에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 이들 특허 모두는 그의 전문이 본원에 포함된다. 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 (MDX-010 또는 MDX-101로도 공지됨)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하는 완전한 인간 모노클로날 IgG 항체이다. 이필리무맙은 상표명 예르보이 (YERVOY)®로 판매된다.

[0188] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1/PD-L1 억제제이다. PD-1/PD-L1 억제제의 예는 미국 특허 번호 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, 및 PCT 특허출원 공개번호 W02003042402, W02008156712, W02010089411, W02010036959, W02011066342, W02011159877, W02011082400, 및 W02011161699에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 상기 문헌 모두는 그의 전문이 본원에 포함된다.

[0189] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙 (ONO-4538, BMS-936558, 또는 MDX1106으로도 공지됨) 또는 웹브롤리주맙 (MK-3475, SCH 900475, 또는 람브롤리주맙으로도 공지됨)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 인간 IgG4 항-PD-1 모노클로날 항체이며, 상표명 오피디보(OPDIVO)®로 판매된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 웹브롤리주맙이다. 웹브롤리주맙은 인간화 모노클로날 IgG4 항체이며 상표명 케이트루다(KEYTRUDA)®로 판매된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체인 CT-011이다. 단독 투여된 CT-011은 재발 시 급성 골수성 백혈병 (AML) 치료에서 반응을 나타내지 못하였다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 모노클로날 항체이며 여기서 Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특이적으로 조작되며, PD-1에 고유한 결합 시그니처를 높은 친화도 및 탁월한 표적 특이성과 함께 갖는다.

[0190] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 억제제이다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736 (두르발루맙)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (MDX-1105-01로도 공지됨)이다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 (MPDL3280A, 및 테센트릭(TECENTRIQ)®으로도 공지됨)이다.

[0191] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-L2 억제제이다. 한 실시양태에서, PD-L2 억제제는 항-PD-L2 항체이다. 한 실시양태에서, 항-PD-L2 항체는 rHIGM12B7A이다.

[0192] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3) 억제제이다. 한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다 (Brignone et al., *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). 또 다른 실시양태에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.

[0193] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 B7 억제제이다. 한 실시양태에서, B7 억제제는 B7-H3 억제제 또는 B7-

H4 억제제이다. 한 실시양태에서, B7-H3 억제제는 MGA271, 항-B7-H3 항체이다 (Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834).

- [0194] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 TIM3 (T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3) 억제제이다 (Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94).
- [0195] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 OX40 (CD134) 효능제이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-OX40 항체이다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 항-OX-40이다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 MEDI6469이다.
- [0196] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 GITR 효능제이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-GITR 항체이다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체는 TRX518이다.
- [0197] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CD137 효능제이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-CD137 항체이다. 한 실시양태에서, 항-CD137 항체는 우렐루마이다. 또 다른 실시양태에서, 항-CD137 항체는 PF-05082566이다.
- [0198] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CD40 효능제이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-CD40 항체이다. 한 실시양태에서, 항-CD40 항체는 CF-870,893이다.
- [0199] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 재조합 인간 인터류킨-15 (rhIL-15)이다.
- [0200] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 IDO 억제제이다. 한 실시양태에서, IDO 억제제는 INCB024360이다. 또 다른 실시양태에서, IDO 억제제는 인독시모드이다.
- [0201] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조합 요법은 본원에 기재된 체크포인트 억제제 (동일하거나 상이한 부류의 체크포인트 억제제 포함) 중 2종 이상을 포함한다. 게다가, 본원에 기재된 조합 요법은 본원에 기재되고 관련 기술분야에서 이해되는 질환을 치료하는데 적절한 경우 본원에 기재된 바와 같은 추가의 활성제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0202] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 그의 표면 (예를 들어, 변형된 면역 세포) 상에 하나 이상의 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 하나 이상의 면역 세포와 조합하여 사용될 수 있다. 일반적으로, CAR은 제1 단백질 (예를 들어, 항원-결합 단백질)로부터의 세포의 도메인, 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 일단 세포의 도메인이 표적 단백질 예컨대 종양-연관 항원 (TAA) 또는 종양-특이적 항원 (TSA)에 결합하면, 예를 들어, 표적 단백질을 발현하는 세포를 표적으로 하고 사멸시키기 위해, 면역 세포를 활성화시키는 세포내 신호전달 도메인을 통해 신호가 생성된다.
- [0203] 세포의 도메인: CAR의 세포의 도메인은 관심 항원에 결합한다. 특정 실시양태에서, CAR의 세포의 도메인은 상기 항원에 결합하는 수용체, 또는 수용체의 일부를 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포의 도메인은 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 포함하거나, 항체 또는 그의 항원-결합 부분이다. 구체적 실시양태에서, 세포의 도메인은 단일쇄 Fv (scFv) 도메인을 포함하거나, scFv 도메인이다. 단일-쇄 Fv 도메인은, 예를 들어, 가요성 링커에 의해 VH에 연결된 VL을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 VL 및 VH는 상기 항원에 결합하는 항체로부터 유래된 것이다.
- [0204] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩티드의 세포의 도메인에 의해 인식되는 항원은 종양-연관 항원 (TAA) 또는 종양-특이적 항원 (TSA)이다. 다양한 구체적 실시양태에서, 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원은, 제한 없이, Her2, 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 알파-태아단백 (AFP), 암종배아 항원 (CEA), 암 항원-125 (CA-125), CA19-9, 칼레티닌, MUC-1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 상피막 단백질 (EMA), 상피 종양 항원 (ETA), 티로시나제, 흑색종-24 연관 항원 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (표피 성장 인자 변이체 III), 메조텔린, PAP (전립선 산 포스파타제), 프로스테인, TARP (T 세포 수용체 감마 대체 판독 프레임 단백질), Trp-p8, STEAPI (전립선 1의 6-관통 상피 항원), 크로모그라닌, 시토케라틴, 테스민, 신경교 섬유질 산성 단백질 (GFAP), 총 남성 질환 유체 단백질 (GCDFP-15), HMB-45 항원, 단백질 멜란-A (T 림프구에 의해 인식되는 흑색종 항원; MART-I), myo-D1, 근육-특이적 액틴 (MSA), 신경필라멘트, 뉴런-특이적 에놀라제 (NSE), 태반 알칼리성 포스파타제, 시냅토포시스, 티로글로불린, 갑상선 전사 인자-1, 퍼루베이트 키나제 동종효소 유형 M2의 이량체 형태 (종양 M2-PK), 비정상 ras 단백질, 또는 비정상 p53 단백질이다. 특정 다른 실시양태에서, CAR의 세포의 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 인테그린 $\alpha\beta3$ (CD61), 갈락

틴, 또는 Ral-B이다.

- [0205] 특정 실시양태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 암/고환 (CT) 항원, 예를 들어, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ESO-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI, 또는 TPTE이다.
- [0206] 특정 다른 실시양태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 탄수화물 또는 강글리오시드, 예를 들어 fuc-GMI, GM2 (종양태아 항원-면역원-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 등이다.
- [0207] 특정 다른 실시양태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 알파-액티닌-4, Bage-1, BCR-ABL, Bcr-Abl 융합 단백질, 베타-카테닌, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29WBCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, dek-can 융합 단백질, EBNA, EF2, 엡스타인 바르 바이러스 항원, ETV6-AML1 융합 단백질, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2, 및 3, neo-PAP, 미오신 클래스 I, OS-9, pml-RAR α 융합 단백질, PTPRK, K-ras, N-ras, 트리오세포스페이트 이소머라제, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), 티로시나제, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, 인간 유두종바이러스 (HPV) 항원 E6 및 E7, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-카테닌, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, 텔로머라제, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68WKP1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NBW70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP, 또는 TPS이다.
- [0208] 다양한 구체적 실시양태에서, 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원은 문헌 [S. Anguille et al., Leukemia (2012), 26, 2186-2196]에 기재된 바와 같은 AML-연관 종양 항원이다.
- [0209] 다른 종양-연관 및 종양-특이적 항원이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.
- [0210] 키메라 항원 수용체를 구축하는데 유용한, TSA 및 TAA에 결합하는 수용체, 항체, 및 scFv는 이들을 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 마찬가지로 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0211] 특정 구체적 실시양태에서, 키메라 항원 수용체의 세포외 도메인에 의해 인식되는 항원은 일반적으로 TSA 또는 TAA로 간주되지 않는 항원이나, 이는 그럼에도 불구하고 종양 세포, 또는 종양에 의해 야기된 손상과 연관되어 있다. 특정 실시양태에서, 예를 들어 항원은, 예를 들어, 성장 인자, 시토카인, 또는 인터류킨, 예를 들어, 혈관신생 또는 맥관신생과 연관된 성장 인자이다. 이러한 성장 인자, 시토카인, 또는 인터류킨은, 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), 간세포 성장 인자 (HGF), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF), 또는 인터류킨-8 (IL-8)을 포함할 수 있다. 종양은 또한 종양에 국소적인 저산소 환경을 생성할 수 있다. 이와 같이, 다른 구체적 실시양태에서, 항원은 저산소증-연관 인자, 예를 들어, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α , 또는 HIF-3 β 이다. 종양은 또한 정상 조직에 국부적 손상을 야기하여, 손상 연관 분자 패턴 분자 (DAMP, 알람민으로도 공지됨)로 공지된 분자의 방출을 야기할 수 있다. 따라서, 특정 다른 구체적 실시양태에서, 항원은 DAMP, 예를 들어 열 충격 단백질, 염색질-연관 단백질 고이동성 그룹 박스 1 (HMGB 1), S100A8 (MRP8, 칼그래놀린 A), S100A9 (MRP14, 칼그래놀린 B), 혈청 아밀로이드 A (SAA)이거나, 테옥시리보핵산, 아데노신 트리포스페이트, 요산, 또는 헤파린 술페이트일 수 있다.
- [0212] 막횡단 도메인: 특정 실시양태에서, CAR의 세포외 도메인은 링커, 스페이서 또는 힌지 폴리펩티드 서열, 예를 들어 CD28로부터의 서열 또는 CTLA4로부터의 서열에 의해 폴리펩티드의 막횡단 도메인에 연결된다. 막횡단 도메인은 임의의 막횡단 단백질의 막횡단 도메인으로부터 획득되거나 유래될 수 있고, 이러한 막횡단 도메인의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 막횡단 도메인은 예를 들어 CD8, CD16, 시토카인 수용체, 및 인터류킨 수용체, 또는 성장 인자 수용체 등으로부터 획득되거나 유래될 수 있다.
- [0213] 세포내 신호전달 도메인: 특정 실시양태에서, CAR의 세포내 도메인은 T 세포의 표면 상에서 발현되고 상기 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 촉발하는 단백질의 세포내 도메인 또는 모티프이거나 이를 포함한다. 이러한 도메인 또는 모티프는 CAR의 세포외 부분에 대한 항원의 결합에 대한 반응으로 T 림프구의 활성화에 필요한 1차 항원-결합 신호를 전달할 수 있다. 전형적으로, 이 도메인 또는 모티프는 ITAM (면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프)을 포함하거나, ITAM이다. CAR에 적합한 ITAM-함유 폴리펩티드는, 예를 들어, 제타 CD3 쇠 (CD3 ζ) 또는 그의 ITAM-함유 부분을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 세포내 도메인은 CD3 ζ 세포내 신호전달 도메인이다. 다른 구체적 실시양태에서, 세포내 도메인은 림프구 수용체 쇠, TCR/CD3 복합체 단백질, Fe 수용체 서브유

닛 또는 IL-2 수용체 서브유닛으로부터의 것이다. 특정 실시양태에서, CAR은 예를 들어 폴리펩티드의 세포내 도메인의 일부로서 하나 이상의 공동-자극 도메인 또는 모티프를 추가로 포함한다. 하나 이상의 공동-자극 도메인 또는 모티프는 공동-자극 CD27 폴리펩티드 서열, 공동-자극 CD28 폴리펩티드 서열, 공동-자극 OX40 (CD134) 폴리펩티드 서열, 공동-자극 4-1BB (CD137) 폴리펩티드 서열, 또는 공동-자극 유도성 T-세포 공동자극 (ICOS) 폴리펩티드 서열, 또는 다른 공동자극 도메인 또는 모티프, 또는 그의 임의의 조합 중 하나 이상일 수 있거나, 이를 포함할 수 있다.

[0214] CAR은 또한 T 세포 생존 모티프를 포함할 수 있다. T 세포 생존 모티프는 항원에 의한 자극 후 T 림프구의 생존을 용이하게 하는 임의의 폴리펩티드 서열 또는 모티프일 수 있다. 특정 실시양태에서, T 세포 생존 모티프는 CD3, CD28, IL-7 수용체 (IL-7R)의 세포내 신호전달 도메인, IL-12 수용체의 세포내 신호전달 도메인, IL-15 수용체의 세포내 신호전달 도메인, IL-21 수용체의 세포내 신호전달 도메인, 또는 형질전환 성장인자 β (TGF β) 수용체의 세포내 신호전달 도메인이거나, 이로부터 유래된다.

[0215] CAR을 발현하는 변형된 면역 세포는, 예를 들어, T 림프구 (T 세포, 예를 들어, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포), 세포독성 림프구 (CTL) 또는 자연 살해 (NK) 세포일 수 있다. 본원에 제공된 조성물 및 방법에서 사용된 T 림프구는 나이브 T 림프구 또는 MHC-제한 T 림프구일 수 있다. 특정 실시양태에서, T 림프구는 중앙 침윤 림프구 (TIL)이다. 특정 실시양태에서, T 림프구는 중앙 생검으로부터 단리되었거나, 중앙 생검으로부터 단리된 T 림프구로부터 확장되었다. 특정 다른 실시양태에서, T 세포는 말초 혈액, 제대혈, 또는 림프구로부터 단리된 T 림프구로부터 단리되거나, 이로부터 확장된다. CAR을 발현하는 변형된 면역 세포를 생성하기 위해 사용되는 면역 세포는 관련 기술분야에서 허용되는 일상적인 방법, 예를 들어 혈액 수집 후 성분채집술 및 임의로 항체-매개 세포 단리 또는 분류를 사용하여 단리될 수 있다.

[0216] 변형된 면역 세포는 바람직하게는 변형된 면역 세포가 투여될 개체에 자가조직이다. 특정 다른 실시양태에서, 변형된 면역 세포는 변형된 면역 세포가 투여될 개체에 대해 동종이계이다. 동종이계 T 림프구 또는 NK 세포를 사용하여 변형된 T 림프구를 제조하는 경우, 개체에서 이식편-대-숙주 질환 (GVHD)의 가능성을 감소시키는 T 림프구 또는 NK 세포를 선택하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 바이러스-특이적 T 림프구가 변형된 T 림프구의 제조를 위해 선택되고; 이러한 림프구는 결합하는 고유 능력이 크게 감소하여, 임의의 수령자 항원에 의해 활성화될 것으로 예상된다. 특정 실시양태에서, 동종이계 T 림프구의 수령자-매개 거부는 하나 이상의 면역억제제, 예를 들어, 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 시클로포스파미드 등을 숙주에 공동-투여함으로써 감소될 수 있다.

[0217] T 림프구, 예를 들어, 비변형 T 림프구, 또는 CD3 및 CD28을 발현하거나 CD3 ζ 신호전달 도메인 및 CD28 공동자극 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 T 림프구는 CD3 및 CD28에 대한 항체, 예를 들어, 비드에 부착된 항체를 사용하여 확장될 수 있으며; 예를 들어, 미국 특허 번호 5,948,893; 6,534,055; 6,352,694; 6,692,964; 6,887,466; 및 6,905,681을 참조한다.

[0218] 변형된 면역 세포, 예를 들어, 변형된 T 림프구는 원하는 경우 실질적으로 모든 변형된 면역 세포의 사멸을 가능하게 하는 "자살 유전자" 또는 "안전 스위치"를 임의로 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 T 림프구는, 특정 실시양태에서, HSV 티미딘 키나제 유전자 (HSV-TK)를 포함할 수 있으며, 이는 간시클로비르와 접촉 시 변형된 T 림프구의 사멸을 야기한다. 또 다른 실시양태에서, 변형된 T 림프구는 유도성 카스파제, 예를 들어 유도성 카스파제 9 (i카스파제9), 예를 들어 구체적 소분자 약제를 사용하여 이량체화를 허용하는 카스파제 9와 인간 FK506 결합 단백질 사이의 융합 단백질을 포함한다. 문헌 [Straathof et al., Blood 105(11):4247-4254 (2005)]을 참조한다.

[0219] 방법에서 유용한 구체적 추가의 활성제는 리톡시맵, 오블리머센 (게나센스®), 레미케이드, 도세탁셀, 셀레코시브, 멜팔란, 스테로이드, 겐시타빈, 시스플라틴, 테모졸로미드, 에토포시드, 에토포시드, 시클로포스파미드, 데모다르, 카르보플라틴, 프로카르바진, 글리아델(GLIADEL)®, 타목시펜, 토포테칸, 메토티렉세이트, 아리사 (ARISA)®, 탁솔, 탁소테레, 플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸, 크셀로다, 인터페론 알파, 폐결핵화된 인터페론 알파 (예를 들어, PEG 인트론(INTRON)-A), 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카르보플라틴, 리포솜 다우노루비신, Ara-C, 독세탁셀, 파실리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 바이악신, 부술판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신 (독실(DOXIL)®), 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 에스트라무스틴 소듐 포스페이트 (엠시트(EMCYT)®), 술린다, 및 에토포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0220] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 화합물 1과 조합된 추가의 활성제의 사용은 관련 기술분야의 통상의

기술자에 의해 적절하다고 간주되는 바와 같이, 화합물 1의 투여 동안 또는 투여 직후에 변형되거나 지연될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여 투여되는 대상체는 적절한 경우 항구도제, 골수 성장 인자, 및 혈소판 수혈을 포함한 지지적 치료를 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 1이 투여되는 대상체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 판단에 따라 추가의 활성제로서 성장 인자를 투여받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 에리트로포이에틴 또는 다르베포에틴 (아라네스프(Aranesp))과 조합된 화합물 1의 투여가 제공된다.

[0221] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 국부 진행성 또는 전이성 이행 세포 방광암을 갖는 환자에서 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 겐시타빈, 시스플라티늄, 5-플루오로우라실, 미토마이신, 메토틱세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 카르보플라틴, 티오테파, 파클리탁셀, 도세탁셀, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵, 키트루다® (렘브롤리주맵) 및/또는 니볼루맵과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0222] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 다음과 같은 추가의 활성 성분과 조합하여 투여하는 것을 포함한다: 재발성 또는 진행성 뇌종양 또는 재발성 신경모세포종을 갖는 환자에게는 테모졸로미드; 재발성 또는 진행성 CNS 암의 경우 셀레콕시브, 에토포시드 및 시클로포스파미드; 재발성 또는 진행성 수막종, 악성 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌 전이, 재발성 뇌종양, 또는 새로 진단된 다형 교모세포종 환자에게는 테모다르; 재발성 교모세포종 환자에게는 이리노테칸; 뇌간 신경교종을 갖는 소아 환자에게는 카르보플라틴; 진행성 악성 신경교종을 갖는 소아 환자에는 프로카르바진; 예후가 좋지 않은 악성 뇌종양, 새로 진단되거나 재발성 다형 교모세포종을 갖는 환자에게는 시클로포스파미드; 고등급 재발성 악성 신경교종의 경우 글리아텔®; 역형성 성상세포종의 경우 테모졸로미드 및 타목시펜; 또는 신경교종, 교모세포종, 역형성 성상세포종 또는 역형성 희소돌기신경교종의 경우 토포테칸.

[0223] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 메토틱세이트, 시클로포스파미드, 카페시타빈, 5-플루오로우라실, 탁산, 템시롤리무스, 아브락산(ABRAXANE)® (주사용 현탁액용 파클리탁셀 단백질-결합 입자) (알부민-결합), 라파티닙, 헤르셉틴, 파미드르네이트 디소듐, 에리블린 메실레이트, 에베롤리무스, 겐시타빈, 팔보시클립, 익사베필론, 카드실라, 퍼투주맵, 테오테파, 아나스트로졸, 도세탁셀, 독소루비신 히드로클로라이드, 에피루비신 히드로클로라이드, 토레미펜, 폴베스트란트, 고세렐린 아세테이트, 리보시클립, 메게스트롤 아세테이트, 빈블라스틴, 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸, 엑세메스탄, 선택적 에스트로겐 조정제, 에스트로겐 수용체 길항제, 안트라시클린, 엠탄신, 및/또는 펙시다르티닙과 조합하여 전이성 유방암을 갖는 환자에게 투여한다.

[0224] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 에베롤리무스, 아벨루맵, 수니티닙, 넥사바르, 류코보린, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 카페시타빈, 베바시주맵, 독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)), 플루오로우라실 (아드루실, 5-플루오로우라실), 스트렙토조신 (자노사르(Zanosar)), 다카르바진, 산도스타틴, 란레오티드 및/또는 파시레오티드 중 적어도 1종과 조합하여 신경내분비 종양을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0225] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 메토틱세이트, 겐시타빈, 시스플라틴, 세특시맵, 5-플루오로우라실, 블레오마이신, 도세탁셀, 카르보플라틴, 히드록시우레아, 펙브롤리주맵 및/또는 니볼루맵과 조합하여 재발성 또는 전이성 두경부암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0226] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 겐시타빈, 아브락산®, 5-플루오로우라실, 아피니토르, 이리노테칸, 미토마이신 C, 수니티닙, 수니티닙말레이트 및/또는 타르세바와 조합하여 췌장암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0227] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 아리사(ARISA)®, 아바스타틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 이리노테칸, 카페시타빈, 세특시맵, 라무시루맵, 파니투맵, 베바시주맵, 류코보린 칼슘, 룬서프, 레고라페닙, 지브-아폴리베르셉트, 탁솔 및/또는 탁소테레와 조합하여 결장암 또는 직장암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0228] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 카페시타빈 및/또는 베무라페닙과 조합하여 불응성 결장직장암을 갖는 환자, 또

는 1차 요법에 실패했거나 결장 또는 직장 선암중에서 좋지 않은 성능을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0229] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 플루오로우라실, 류코보린, 및/또는 이리노테칸과 조합하여 병기 3 및 병기 4를 포함한 결장직장암을 갖는 환자에게, 또는 이전에 전이성 결장직장암 치료를 받았던 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0230] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 카페시타빈, 크셀로다 및/또는 이리노테칸과 조합하여 불응성 결장직장암을 갖는 환자에게 또는 절제불가능한 또는 전이성 결장직장 암증을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0231] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 인터페론 알파 또는 카페시타빈과 조합하여 절제불가능한 또는 전이성 간세포 암증을 갖는 환자에게; 또는 시스플라틴과 티오테파와 조합하여, 또는 소라페닙 토실레이트와 조합하여 원발성 또는 전이성 간암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0232] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 독소루비신, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 폐길화된 인터페론 알파 및/또는 재조합 인터페론 알파-2b와 조합하여 카포시 육종을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0233] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 에나시데닙, 삼산화비스, 플루다라빈, 카르보플라틴, 다우노루비신, 시클로포스파미드, 시타라빈, 독소루비신, 이다루비신, 미톡산트론 히드로클로라이드, 미도스트아우크리린, 티오구아닌, 빈크리스틴, 미도스타우린 및/또는 토포테칸 중 적어도 1종과 조합하여 불응성 또는 재발성 또는 고위험 급성 골수성 백혈병을 포함한, 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0234] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 에나시데닙, 리포솜 다우노루비신, 토포테칸 및/또는 시타라빈 중 적어도 1종과 조합하여 불리한 핵형 급성 골수모구성 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0235] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 IDH2 억제제와 조합하여 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 백혈병은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 예시적인 IDH2 억제제는 미국 특허 번호 9,732,062; 9,724,350; 9,738,625; 및 9,579,324; 및 미국 공개 번호 2016-0159771 및 US 2016-0158230 A1에 개시되어 있다. 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 및 텍사메타손을 에나시데닙과 조합하여 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 백혈병은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 및 IDH2 억제제의 조합은 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에서 분화된 세포 (CD34-/CD38) 및 적혈구모세포를 증가시키며, 여기서 급성 골수성 백혈병은 IDH2 R140Q의 존재를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 및 IDH2 억제제의 조합은 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에서 전구체 세포 (CD34+/CD38+) 및 HSC를 감소시키며, 여기서 급성 골수성 백혈병은 IDH2 R140Q의 존재를 특징으로 한다.
- [0236] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 에나시데닙과 조합하여 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 급성 골수성 백혈병은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이체 대립유전자는 IDH2 R140Q 또는 R172K이다.
- [0237] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 에나시데닙과 조합하여 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 백혈병은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 및 텍사메타손을 에나시데닙과 조합하여 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 급성 골수성 백혈병은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이체 대립유전자는 IDH2 R140Q 또는 R172K이다.
- [0238] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 메트트렉세이트, 메클로레타민 히드로클로라이드, 아파티닙 디말레이트, 페메트렉세드, 베바시주맵, 카르보플라틴, 시스플라틴, 세리티닙, 크리조티닙, 라무시루맵, 랩브롤리주맵,

도세탁셀, 비노렐빈 타르트레이트, 겐시타빈, 아브락산®, 엘로티닙, 게프티닙, 이리노테칸, 에베롤리무스, 알렉티닙, 브리가티닙, 니볼루맵, 오시머티닙, 아테졸리주맵, 네시투무맵과 조합하여 및/또는 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0239] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 카르보플라틴 및 리노테칸과 조합하여 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0240] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 텍삼, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제 에다손을 독세탁셀과 조합하여 이전에 카르보/에토포시드 및 방사선요법으로 치료받았던 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0241] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 카르보플라틴 및/또는 탁스테레와 조합하거나, 또는 카르보플라틴, 과실리탁셀 및/또는 흉부 방사선요법과 조합하여 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0242] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 탁스테레와 조합하여 병기 IIIB 또는 IV 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0243] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 오블리메르센 (게나센스®), 메토티렉세이트, 메클로레타민 히드로클로라이드, 에토포시드, 토포테칸 및/또는 독소루비신과 조합하여 소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0244] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 베네토클락스, ABT-737 (에보트 래보러토리즈(Abbott Laboratories)) 및/또는 오바토클락스 (GX15-070)와 조합하여 림프종 및 기타 혈액암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0245] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 추가의 활성 성분, 예컨대 빈블라스틴 또는 플루다라빈 애드세트리스, 암보클로린, 베세늄, 블레오마이신, 브렌텍시맵 베도틴, 카르무스티넴 클로람부실, 시클로포스파미드, 다카르바진, 독소루비신, 로무스틴, 마톨란, 메클로레타민 히드로클로라이드, 프레드니손, 프로카라비진 히드로클로라이드, 빈크리스틴, 메토티렉세이트, 벨라라빈, 벨리노스타트, 벤다무스틴 HCl, 토시투모맵, 및 아이오딘 131 토시투모맵, 데닐류킨 디프티톡스, 텍사메타손, 프랄라트렉세이트, 프렐릭사포르, 오비누투주맵, 이브리투모맵, 티옥세판, 이브리티닙, 이멜라십, 인트론® A, 로미렘신, 레날리도미드, 리톡시맵 및/또는 보리노스타트와 조합하여 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 재발성 또는 불응성 경도 여포 림프종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 유형의 림프종을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0246] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 탁스테레, 다브라페닙, 임리직, 이필리무맵, 팜브롤리주맵, 니볼루맵, 트라메티닙, 베무라페닙, 탈리모젠 라헤르파렘백, IL-2, IFN, GM-CSF, 및/또는 다카르바진, 알델스류킨, 코비메티닙, 인트론 A®, 페그인터페론 알파-2b, 및/또는 트라메티닙과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 흑색종을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0247] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 비노렐빈 또는 페메트렉세드 디소듐과 조합하여 악성 중피종, 또는 흉막 임플란트를 가진 병기 IIIB 비소세포 폐암 또는 악성 흉막 삼출 중피종 증후군을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0248] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 줄레드론산, 팔미트로네이트, GM-CSF, 비악신, 빈블라스틴, 멜팔란, 부술판, 시클로포스파미드, IFN, 프레드니손, 비스포스포네이트, 셀레콕시브, 삼산화비소, PEG 인트론-A, 빈크리스틴, 베센, 보르테조밍, 카르필조밍, 독소루비신, 파노비노스타트, 레날리도미드, 포말리도미드, 탈리도미드, 모조빌, 카르무스틴, 다라투무맵, 엘로투주맵, 익사조밍 시트레이트, 플렐릭사포르 또는 그의 조합과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0249] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포와 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물 중의 CAR T 세포는 B 세포 성숙 항원 (BCMA)을 표적화하고, 보다 구체적인 실시양태에서, CAR T 세포는 bb2121 또는 bb21217이다. 일부 실시양태에서, CAR T 세포는 JCARH125이다.
- [0250] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제 엑사메타손을 독소루비신 (독실(DOXIL)®) 및/또는 빈크리스틴과 조합하여 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0251] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 탁솔, 카르보플라틴, 독소루비신, 겐시타빈, 시스플라틴, 크셀로다, 파클리탁셀, 아바스틴, 시클로포스파미드, 토포테칸, 올라파립, 티오테파, 멜팔란, 니라파립 토실레이트 1수화물, 루브라카 또는 그의 조합과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 난소암, 예컨대 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 불응성 난소암 또는 재발성 난소암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0252] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 크셀로다, 5 FU/LV, 겐시타빈, 이리노테칸 + 겐시타빈, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, GM-CSF, 셀레콕시브, 탁소테레, 간시클로비르, 파클리탁셀, 아드리아마이신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 엠사이트, 덴테론, 지티가, 비칼루타미드, 카바지탁셀, 데가렐릭스, 엔잘루타미드, 졸라텍스, 류프롤리드 아세테이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 프레드니손, 시푸류셀-T, 라툼 223 디클로라이드 또는 그의 조합과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0253] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 카페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 셀레브렉스(CELEBREX)®, 플루타미드, 고세렐린 아세테이트, 닐루타미드 또는 그의 조합과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 신세포암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0254] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 IFN, 닥티노마이신, 독소루비신, 이마티닙 메실레이트, 파조파닙, 히드로클로라이드, 트라벡테딘, 에리블린 메실레이트, 올라라투맵, COX-2 억제제, 예컨대 셀레콕시브 및/또는 술린탁과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 부인과, 자궁 또는 연부 조직 육종 암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0255] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 셀레콕시브, 에토포시드, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 그의 조합과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 고형 종양을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0256] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 셀레브렉스, 에토포시드, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 그의 조합과 조합하여 경피증 또는 피부 혈관염을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0257] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 아자시티딘, 시타라빈, 다우노루비신, 데시타빈, 이다루비신, 레날리도미드, 에나시테닙 또는 그의 조합과 조합하여 MDS를 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0258] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 혈액암을 갖는 환자에게 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0259] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 백혈병을 갖는 환자에게 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방체, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억

제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0260] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 AML 환자에게 JAK 억제제, FLT3 억제제, mTOR 억제제, 스플라이세오솜 억제제, BET 억제제, SMG1 억제제, ERK 억제제, LSD1 억제제, BH3 모방제, 토포이소머라제 억제제 및 RTK 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0261] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 mTOR 억제제와 조합하여 백혈병을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베롤리무스, MLN-0128 및 AZD8055로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, mTOR 키나제 억제제는 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223) 및 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115)으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223)과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115)과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 MLN-0128과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 AZD8055와 조합하여 투여된다.

[0262] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 AML을 갖는 환자에게 mTOR 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베롤리무스, MLN-0128 및 AZD8055로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, mTOR 키나제 억제제는 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223) 및 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115)으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 에베롤리무스는 화합물 1 및 텍사메타손의 투여 전에 AML을 갖는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 MLN-0128과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 AZD8055와 조합하여 투여된다.

[0263] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 MPN을 갖는 환자에게 JAK 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, JAK 억제제는 JAK1 억제제, JAK2 억제제 및 JAK3 억제제로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 토파시티닙, 모렐로티닙, 필고티닙, 데세르노티닙, 바르시티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 토파시티닙, 모렐로티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 토파시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 모렐로티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 필고티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 데세르노티닙과 조합하여

투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 바르시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 록솔리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 페드라티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 NS-018과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 MPN을 갖는 환자에게 파크리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, MPN은 IL-3 비의존성이다. 특정 실시양태에서, MPN은 JAK2 돌연변이, 예를 들어 JAK2^{V617F} 돌연변이를 특징으로 한다.

[0264] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 골수섬유증을 갖는 환자에게 JAK 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, JAK 억제제는 JAK1 억제제, JAK2 억제제 및 JAK3 억제제로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 토파시티닙, 모멜로티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 골수섬유증을 갖는 환자에게 토파시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 골수섬유증을 갖는 환자에게 모멜로티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 골수섬유증을 갖는 환자에게 록솔리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 골수섬유증을 갖는 환자에게 페드라티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 골수섬유증을 갖는 환자에게 NS-018과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 골수섬유증을 갖는 환자에게 파크리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 골수섬유증은 JAK2 돌연변이, 예를 들어 JAK2V617F 돌연변이를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 골수섬유증은 원발성 골수섬유증이다. 다른 실시양태에서, 골수섬유증은 속발성 골수섬유증이다. 일부 이러한 실시양태에서, 속발성 골수섬유증은 진성 다혈구혈증 후 골수섬유증이다. 다른 실시양태에서, 속발성 골수섬유증은 본태성 혈소판혈증 후 골수섬유증이다.

[0265] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 백혈병을 갖는 환자에게 JAK 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, JAK 억제제는 JAK1 억제제, JAK2 억제제 및 JAK3 억제제로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 토파시티닙, 모멜로티닙, 필고티닙, 데세르노티닙, 바르시티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 모멜로티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 토파시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 모멜로티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 필고티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 데세르노티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 바르시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 록솔리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 페드라티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 NS-018과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 파크리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, MPN은 JAK2 돌연변이, 예를 들어 JAK2V617F 돌연변이를

특징으로 한다.

[0266]

한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 AML 환자에게 JAK 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, JAK 억제제는 JAK1 억제제, JAK2 억제제 및 JAK3 억제제로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 토파시티닙, 모벨로티닙, 필고티닙, 데세르노티닙, 바르시티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, JAK 억제제는 모벨로티닙, 록솔리티닙, 페드라티닙, NS-018 및 파크리티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 토파시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML 환자에게 모벨로티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML 환자에게 필고티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 데세르노티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 바르시티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 텍사메타 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 록솔리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 페드라티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 NS-018과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 파크리티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, MPN은 JAK2 돌연변이, 예를 들어 JAK2V617F 돌연변이를 특징으로 한다.

[0267]

한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 백혈병을 갖는 환자에게 FLT3 키나제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, FLT3 키나제 억제제는 퀴자르티닙, 수니티닙, 수니티닙 말레이트, 미도스타우린, 펙시다르티닙, 레스타우르티닙, 탄두티닙 및 크레놀라닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 퀴자르티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 수니티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 미도스타우린과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 펙시다르티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 레스타우르티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 탄두티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 크레놀라닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 환자는 FLT3-ITD 돌연변이를 보유한다.

[0268]

한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 AML을 갖는 환자에게 FLT3 키나제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, FLT3 키나제 억제제는 퀴자르티닙, 수니티닙, 수니티닙 말레이트, 미도스타우린, 펙시다르티닙, 레스타우르티닙, 탄두티닙, 퀴자르티닙 및 크레놀라닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 퀴자르티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 텍사메타 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 수니티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 미도스타우린과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 펙시다르티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 레스타우르티닙과 조합하여

투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 탄두티닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 크레놀라닙과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 환자는 FLT3-ITD 돌연변이를 보유한다.

[0269] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 스플라이세오솜 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 스플라이세오솜 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 스플라이세오솜 억제제는 플라디에놀리드 B, 6-데옥시플라디에놀리드 D 또는 H3B-8800이다.

[0270] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 백혈병을 갖는 환자에게 SMG1 키나제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 AML을 갖는 환자에게 SMG1 키나제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, SMG1 억제제는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 클로로-N,N-디에틸-5-((4-(2-(4-(3-메틸우레이도)페닐)피리딘-4-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠술폰아미드 (화합물 Ii), 또는 문헌 [A. Gopalsamy et al., Bioorg. Med Chem Lett. 2012, 22:6636-66412]에 개시된 화합물 (예를 들어, 클로로-N,N-디에틸-5-((4-(2-(4-(3-메틸우레이도)페닐)피리딘-4-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠술폰아미드)이다.

[0271] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 텍삼 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제 에타손을 백혈병을 갖는 환자에게 BCL2 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제 메타손은 AML을 갖는 환자에게 BCL2 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 BCL2 억제제, 예를 들어 베네토클락스 또는 나비토클락스와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, BCL2 억제제는 베네토클락스이다.

[0272] 한 실시양태에서, AML은 BCL2 억제제로의 치료에 저항성이다. 한 실시양태에서, AML은 베네토클락스 치료에 획득 저항성을 갖는다. 한 실시양태에서, 화합물 1, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제, 또는 인터류킨-1 β 차단제 및 BCL2 억제제의 조합물을 베네토클락스 치료에 획득 저항성을 갖는 AML을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제, 또는 인터류킨-1 β 차단제 및 베네토클락스의 조합물을 베네토클락스 치료에 획득 저항성을 갖는 AML을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0273] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 백혈병을 갖는 환자에게 토포이소머라제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 토포이소머라제 억제제, 예를 들어 이리노테칸, 토포테칸, 캄프토테신, 라멜라린 D, 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산 또는 HU-331과 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸이다.

[0274] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 BET 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 BET 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, BET 억제제는 GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, C90010, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX 208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(시클로프로필메톡시)-5-(메탄술폰닐)페닐]-2-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 (화합물 A), EP11313 및 EP11336으로부터 선택된다.

[0275] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 백혈병을 갖는 환자에게 LSD1 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및

글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 AML을 갖는 환자에게 LSD1 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 실시양태에서, LSD1 억제제는 ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, INCB 054329, IMG-7289, TAK 418, GSK-2879552, 및 4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-5-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조트릴 또는 그의 염 (예를 들어, 베실레이트 염, 화합물 B)으로부터 선택된다.

[0276] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 백혈병을 갖는 환자에게 트립톨리드, 레타스피마이신, 알베스피마이신, 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223), 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115), 라파마이신, MLN-0128, 에베롤리무스, AZD8055, 플라디에놀리드 B, 토포테칸, 티오구아닌, 미톡산트론, 에토포시드, 데시타빈, 다우노루비신, 클로파라빈, 클라드리빈, 6-메르캅토피린, 클로로-N,N-디에틸-5-((4-(2-(4-(3-메틸우레이도)페닐)피리딘-4-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠술폰아미드 (화합물 Ii), 페드라티닙, 수니티닙, 펙시다르티닙, 미도스타우린, 레스타우르티닙, 모멜로티닙, 퀴자르티닙, 및 크레놀라닙과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0277] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 AML을 갖는 환자에게 트립톨리드, 레타스피마이신, 알베스피마이신, 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223), 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115), 라파마이신, MLN-0128, 에베롤리무스, AZD8055, 플라디에놀리드 B, 토포테칸, 티오구아닌, 미톡산트론, 에토포시드, 데시타빈, 다우노루비신, 클로파라빈, 클라드리빈, 6-메르캅토피린, 클로로-N,N-디에틸-5-((4-(2-(4-(3-메틸우레이도)페닐)피리딘-4-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠술폰아미드 (화합물 Ii), 페드라티닙, 수니티닙, 펙시다르티닙, 미도스타우린, 레스타우르티닙, 모멜로티닙, 퀴자르티닙, 및 크레놀라닙과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0278] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 암을 갖는 환자에게 mTOR 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 암은 유방암, 신장암, 췌장암, 위장관암, 폐암, 신경내분비 종양 (NET), 및 신장 세포 암종 (RCC)으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베롤리무스, MLN-0128 및 AZD8055로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, mTOR 키나제 억제제는 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223) 및 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115)으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, mTOR 키나제 억제제는 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-223)이다. 한 실시양태에서, mTOR 키나제 억제제는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (CC-115)이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베롤리무스이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 템시롤리무스이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 MLN-0128이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 AZD8055이다.

[0279] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 유방암 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.

[0280] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제 메타손은 신장암 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.

[0281] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 췌장암 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.

[0282] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 위장암 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.

[0283] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 폐암 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.

[0284] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨

-1 β 차단제는 신경내분비 중양 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.

- [0285] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 신세포 암종 환자에게 에베롤리무스와 조합하여 투여된다.
- [0286] 한 실시양태에서, 화합물 1은 약 0.1 내지 약 20 mg, 약 1 내지 약 15 mg, 약 1 내지 약 10 mg, 또는 약 1 내지 약 15 mg 범위의 양으로 환자에게 항암 약물의 투여와 연관된 유해 효과의 발생 전, 발생 동안, 또는 발생 후에 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 구체적 작용제 예컨대 헤파린, 아스피린, 쿠마딘, 또는 G-CSF와 조합하여 투여되어 호중구감소증 또는 혈소판감소증과 같으나 이에 제한되지는 않는 항암 약물과 연관된 유해 효과를 피한다.
- [0287] 한 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나 이를 특징으로 하는 질환 및 장애를 갖는 환자에게 항암 약물, 항염증제, 항히스타민제, 항생제, 및 스테로이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 추가의 활성 성분과 조합하여 투여된다.
- [0288] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1과 함께 칼슘, 칼시트리올, 또는 비타민 D 보충제 중 하나 이상을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1로 치료하기 전에 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 각각의 주기에서 화합물 1의 제1 용량을 투여하기 전에 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제를 화합물 1로 치료하기 적어도 최대 3일 전에 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 각각의 주기에서 화합물 1의 제1 용량을 투여하기 전에 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 각각의 주기에서 화합물 1의 제1 용량을 투여하기 적어도 최대 3일 전에 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 각각의 주기에서 화합물 1의 제1 용량을 투여하기 적어도 최대 3일 전에 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제를 투여하는 것을 포함하며 각각의 주기에서 화합물 1의 마지막 용량을 투여한 후에 계속된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제의 투여를 각각의 주기에서 화합물 1의 제1 용량을 투여하기 적어도 최대 3일 전에 투여하는 것을 포함하며, 각각의 주기에서 화합물 1의 마지막 용량을 투여한 후 적어도 최대 3일까지 (예를 들어, 화합물 1이 제1-5일에 투여되는 경우 적어도 최대 8일까지) 계속된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 칼슘, 칼시트리올, 및 비타민 D 보충제의 투여를 각각의 주기의 제1일의 투여하기 적어도 최대 3일 전에 투여하고 각각의 주기에서 화합물 1의 마지막 용량 후 \geq 3일까지 계속되는 것을 포함한다 (예를 들어, 화합물 1이 제1-5일에 투여되는 경우 \geq 제8일, 화합물 1이 제1-3일 및 제8-10일에 투여되는 경우 \geq 제13일).
- [0289] 특정 실시양태에서, 칼슘 보충제는 분할 용량으로 제공되는 1일에 적어도 1200 mg의 원소 칼슘을 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 칼슘 보충제는 경구 (PO)당 1일 3회 투여되는 500 mg의 용량으로 탄산칼슘으로서 투여된다.
- [0290] 특정 실시양태에서, 칼시트리올 보충제는 0.25 μ g 칼시트리올 (PO)을 1일 1회 전달하기 위해 투여된다.
- [0291] 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 1일 1회 약 50,000 IU 내지 약 50,000 IU 비타민 D를 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 1일 1회 약 1000 IU 비타민 D를 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 매주 약 50,000 IU 비타민 D를 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 1일 1회 약 1000 IU 비타민 D2 또는 D3을 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 1일 1회 약 500 IU 비타민 D를 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 매주 약 50,000 IU 비타민 D를 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 매주 약 20,000 IU 비타민 D를 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 1일 1회 약 1000 IU 비타민 D2 또는 D3을 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 비타민 D 보충제가 매주 약 50,000 IU 비타민 D2 또는 D3을 전달하기 위해 투여된다.
- [0292] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 이전에 카르보/VP 16 및 방사선요법으로 치료받았던 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 독세탁솔과 조합하여 투여된다.

- [0293] 이식 요법의 사용
- [0294] 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 이식 편 대 숙주 질환 (GVHD)의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 이식 요법과 함께 투여된다.
- [0295] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 알고 있는 바와 같이, 암의 치료는 종종 질환의 병기 및 메커니즘을 기반으로 한다. 예를 들어, 암의 특정 병기에서 불가피한 백혈병 형질전환이 진행됨에 따라, 말초혈액 줄기세포 이식, 조혈 줄기 세포 제제 또는 골수가 필요할 수 있다. 본원에 제공된 화합물 1 및 이식 요법의 조합 사용은 고유하고 예상치 못한 상승작용을 제공한다. 특히, 화합물 1은 암을 갖는 환자에서 이식 요법과 공동으로 제공될 때 부가적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 면역조정 활성을 나타낸다.
- [0296] 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 이식 요법과 조합하여 이식의 침습적 절차와 연관된 합병증 및 GVHD의 위험을 감소시킬 수 있다. 제대혈, 태반혈, 말초 혈액 줄기 세포, 조형 줄기 세포 제제, 또는 골수의 이식 전애, 이식 동안, 또는 이식 후에 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 환자 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 포함된다. 본원에 제공된 방법에 사용하기에 적합한 줄기 세포의 일부 예는 미국 특허 번호 7,498,171에 개시되어 있으며, 이 특허의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0297] 한 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에게 이식 전에, 이식 동안, 또는 이식 후에 투여된다.
- [0298] 한 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 자가조직 말초 혈액 전구체 세포의 이식 전에, 이식 동안, 또는 이식 후에 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여된다.
- [0299] 한 실시양태에서, 화합물 1, 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제는 자가조직 말초 혈액 전구체 세포의 이식 전에, 이식 동안, 또는 이식 후에 NHL (예를 들어, DLBCL)을 갖는 환자에게 투여된다.
- [0300] 주기 요법
- [0301] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 환자에게 치료되는 암과 무관하게 주기적으로 투여된다. 주기 요법은 일정 기간 동안 활성제를 투여한 후 일정 기간 동안 휴식을 취하고, 이러한 순차적 투여를 반복하는 것을 수반한다. 주기 요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성 발달을 감소시키고, 요법 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키고/거나, 치료의 효능을 개선할 수 있다.
- [0302] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 1주 또는 2주의 휴약기와 함께 4주 내지 6주 주기로 단일 또는 분할 용량으로 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 연속 1일 내지 10일 동안 단일 또는 분할 용량으로 매일 투여된 후 28일 주기의 나머지 동안 투여하지 않는 휴약기이다. 주기 방법은 추가로 투약 주기의 빈도, 횟수, 및 길이를 증가시킬 수 있게 한다. 따라서, 특정 실시양태에서 화합물 1이 단독으로 투여되는 경우 전형적인 것보다 더 많은 주기 동안 투여하는 것이 본원에 포함된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 추가의 활성 성분이 또한 투여되고 있지 않은 환자에서 전형적으로 용량-제한 독성을 야기할 더 많은 주기 동안 투여된다.
- [0303] 한 실시양태에서, 화합물 1은 약 0.1 내지 약 20 mg/d의 화합물 1 용량을 투여하기 위해 3 또는 4주 동안 매일 연속적으로 투여된 후 1 또는 2주 휴약한다.
- [0304] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 정맥내 투여되고, 추가의 활성 성분은 화합물 1의 투여와 함께 경구 투여되며, 4 내지 6주의 주기 동안 추가의 활성 성분 전 30 내지 60분에 발생한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1과 추가의 활성 성분의 조합은 매 주기마다 약 90분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 한 주기는 약 0.1 내지 약 150 mg/일의 화합물 1, 및 약 50 내지 약 200 mg/m²/일의 추가의 활성 성분의 3 내지 4주 동안 매일 투여에 이어서 1 또는 2주 휴약한다. 특정 실시양태에서, 조합 치료가 환자에게 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 24 주기, 약 2 내지 약 16 주기, 또는 약 4 내지 약 3 주기의 범위이다.
- [0305] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 주기 요법은 화합물 1을 최대 3일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함하는 치

료 주기로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 3일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 주기 요법은 화합물 1을 최대 5일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 5일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 7일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간, 이어서 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 휴약기는 약 10일 내지 최대 약 40일이다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간, 이어서 약 10일 내지 최대 약 40일의 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간, 이어서 약 23일 내지 최대 약 37일의 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 휴약기는 약 23일 내지 최대 약 37일이다. 한 실시양태에서, 휴약기는 23일이다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간, 23일의 휴약기를 포함한다. 한 실시양태에서, 휴약기는 37일이다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간, 37일의 휴약기를 포함한다.

[0306] 한 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제3일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1-7일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1-10일에 화합물 1의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 42일 주기의 제1일 내지 제5일에 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 42일 주기의 제1-10일에 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1-5일 및 제15-19일의 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1-3일 및 제8-10일의 투여를 포함한다.

[0307] 한 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제21일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 7일 주기의 제1일 내지 제5일에 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 주기는 7일 주기의 제1일 내지 제7일에 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 21일 주기의 제1일 내지 제5일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 21일 주기의 제1일 내지 제7일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다.

[0308] 본원에 기재된 임의의 치료 주기는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 그 초과와 같은 주기 동안 반복될 수 있다. 특정 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 치료 주기는 1 내지 약 24 주기, 약 2 내지 약 16 주기, 또는 약 2 내지 약 4 주기를 포함한다. 특정 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 치료 주기는 1 내지 약 4 주기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 주기 1 내지 4는 모두 28일 주기이다. 특정 실시양태에서, 주기 1은 42일 주기이고 주기 2 내지 4는 28일 주기이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 28일의 1 내지 13 주기 (예를 들어, 약 1년) 동안 투여된다. 특정 경우에, 주기 요법이 주기 수에 제한되지 않고 질환이 진행될 때까지 요법이 계속된다. 주기는, 특정 경우에, 본원에 기재된 투여 기간의 지속기간 및/또는 휴약기를 변화시키는 것을 포함할 수 있다.

[0309] 한 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 1일에 1회 투여되는 약 0.3 mg/일, 0.6 mg/일, 1.2 mg/일, 1.8 mg/일, 2.4 mg/일, 3 mg/일, 3.6 mg/일, 4.5 mg/일, 5.4 mg/일, 7.2 mg/일, 8.1 mg/일, 9.0 mg/일, 10.0 mg/일, 10.8 mg/일, 또는 12.2 mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 1일에 1회 투여되는 약 0.3 mg/일, 0.6 mg/일, 1.2 mg/일, 1.8 mg/일, 2.4 mg/일, 3 mg/일, 3.6 mg/일, 4.5 mg/일, 5.4 mg/일, 7.2 mg/일, 8.1 mg/일, 9.0 mg/일, 10.0 mg/일, 10.8 mg/일, 12.2 mg/일, 또는 20 mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 1일에 1회 투여되는, 약 0.6 mg/일, 1.2 mg/일, 1.8 mg/일, 2.4 mg/일, 3 mg/일 또는 3.6 mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제3일에 화합물 1을 약 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, 3 mg/일 또는 3.6 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 화합물 1을 약 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, 3 mg/일 또는 3.6 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 화합물 1을 약 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, 3 mg/일, 3.6 mg, 4.5 mg/일, 5.4 mg/일, 7.2 mg/일, 8.1 mg/일, 9.0 mg/일, 또는 10.0 mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0310] 일부 이러한 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 약 2.4 mg의 투여량으로 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 약 3.6 mg의 투여량으로 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 투여하는 것을 포함한다.

[0311] 화합물 1은 치료 주기의 모든 투여 기간 동안 동일한 양으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 한 실시양태에서,

화합물은 투여 기간에 상이한 용량으로 투여된다.

- [0312] 일부 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 28일 주기의 제1일 내지 제3일에 제1 투여량으로, 및 제8일 내지 제10일에 제2 투여량으로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 투여량은 동일하거나 상이하다. 일부 이러한 실시양태에서, 치료 주기는 화합물 1을 28일 주기의 제1일 내지 제3일에 약 2.4 mg의 투여량으로, 및 제8일 내지 제10일에 약 3.6 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0313] 한 실시양태에서, 화합물 1은 대상체에게 주기로 투여되며, 여기서 주기는 28일 주기에서 적어도 5일 동안 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 대상체에게 주기로 투여되며, 여기서 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제5일에 약 0.5 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 대상체에게 주기로 투여되며, 여기서 주기는 28일 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 약 0.5 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다.
- [0314] 환자 집단
- [0315] 본원에 제공된 방법의 특정 실시양태에서, 대상체는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 비-인간 영장류이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성 대상체일 수 있다.
- [0316] 본원에 제공된 방법에 특히 유용한 대상체는 인간 암 환자, 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병 및 만성 골수 백혈병을 비롯한 백혈병으로 진단되었던 환자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 급성 전골수구성 백혈병으로 진단된 적이 없다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 대상체는 정상 모세포 집단보다 더 높은 집단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 10%의 모세포 집단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 10 내지 15%의 모세포 집단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 15%의 모세포 집단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 15 내지 20%의 모세포 집단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 20%의 모세포 집단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 10-15%, 약 15-20%, 또는 약 20-25%의 모세포 집단을 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 10% 미만의 모세포 집단을 갖는다. 본원에 기재된 방법과 관련하여, 10% 미만의 모세포 집단을 갖는 유용한 대상체는, 관련 기술분야의 통상의 기술자의 판단에 따른 임의의 이유로, 본원에 제공된 화합물을 단독으로 또는 추가의 활성제와 조합하여 사용한 치료를 필요로 하는 대상체를 포함한다.
- [0318] 일부 실시양태에서, 대상체는 백혈병에 대한 대상체의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 점수에 기초하여 치료된다. ECOG 수행 상태는 0 내지 5의 척도로 점수화될 수 있으며, 여기서 0은 무증상을 나타내고; 1은 증상이 있지만 완전히 보행함을 나타내고; 2는 증상이 있으며 하루 동안 병상에서 <50%를 나타내고; 3은 증상이 있으며 병상에서 >50%를 나타내지만, 병상에 누워만 있지는 않고; 4는 병상에 누워만 있음을 나타내고; 5는 사망을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0 또는 1의 ECOG 수행 상태 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 ECOG 수행 상태 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 수행 상태 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 2의 ECOG 수행 상태 점수를 갖는다.
- [0319] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 백혈병에 대해 이전에 치료받은 적이 없는 대상체의 치료를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 동종 골수 이식을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 줄기 세포 이식을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 히드록시우레아 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 백혈병에 대한 임의의 임상시험용 제품으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전신 글루코코르티코이드로 치료받은 적이 없다.
- [0320] 다른 실시양태에서, 방법은 백혈병에 대해 이전에 치료받았거나 또는 현재 치료받고 있는 대상체를 치료하는 것을 포괄한다. 예를 들어, 대상체는 백혈병에 대한 표준 치료 요법으로 이전에 치료받았을 수 있거나 또는 현재 치료받고 있다. 대상체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 표준 백혈병 치료 요법으로 치료받았을 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 이전에 적어도 1종의 유도/유도 또는 강화 AML 요법으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 강화 요법의 일부로서 자가 골수 이식 또는 줄기 세포 이식을 받았다. 일

부 실시양태에서, 골수 또는 줄기 세포 이식은 본원에 제공된 방법에 따른 치료 적어도 3개월 전에 발생하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 히드록시우레아 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 히드록시우레아 치료는 본원에 제공된 방법에 따른 치료 전 24시간 이내에 발생하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 시타라빈 (Ara-C)을 사용한 선행 유도 또는 강화 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전신 글루코코르티코스테로이드를 사용한 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 글루코코르티코스테로이드 치료는 본원에 기재된 방법에 따른 치료 전 24시간 이내에 발생하였다. 다른 실시양태에서, 방법은 암에 대해 이전에 치료받았지만 표준 요법에 비-반응성인 대상체를 치료하는 것을 포괄한다.

- [0321] 일부 실시양태에서, 대상체는 세계 보건 기구 (WHO)에 의해 규정된 바와 같은 재발성 또는 불응성 AML 하위유형으로 진단되었다. 재발성 또는 불응성 질환은 신생 AML 또는 속발성 AML, 예를 들어 요법-관련 AML (t-AML)일 수 있다.
- [0322] 일부 실시양태에서, 대상체는 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 백혈병으로 진단되었다. 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이체 대립유전자는 IDH2 R140Q 또는 R172K이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, 대상체는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML로 진단되었다. 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이체 대립유전자는 IDH2 R140Q 또는 R172K이다.
- [0324] 따라서, 화합물 1, 및 본원에 제공된 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 사용한 치료는 다른 치료 방법에 반응하지 않는 환자에 대한 대안을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 다른 치료 방법은 글리백® (이마티닙 메실레이트)을 사용한 치료를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수 백혈병 (Ph+CML)의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수 백혈병 (Ph+CML)의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 글리백® (이마티닙 메실레이트) 저항성 필라델피아 염색체 양성 만성 골수 백혈병 (Ph+CML)의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 글리백® (이마티닙 메실레이트) 저항성 필라델피아 염색체 양성 만성 골수 백혈병 (Ph+CML)의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 대상체는 약물 저항성 백혈병, 예컨대 CML로 진단되었다. 따라서, 화합물 1, 및 본원에 제공된 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 인터류킨-1 수용체 길항제 또는 인터류킨-1 β 차단제를 사용한 치료는 다른 치료 방법에 반응하지 않는 환자에 대한 대안을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 다른 치료 방법은 글리백® (이마티닙 메실레이트)을 사용한 치료를 포괄한다. 일부 실시양태에서, Ph+CML의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 글리백® (이마티닙 메실레이트) 저항성 Ph+CML의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, Ph+CML의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 글리백® (이마티닙 메실레이트) 저항성 Ph+CML의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1이 본원에 제공된다.
- [0326] 또한, 일부 질환 또는 장애가 특정 연령군에서 더 흔할지라도 대상체의 연령과 무관하게 대상체를 치료하는 방법이 포괄된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 18세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70세 초과이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18, 15, 12, 10, 9, 8 또는 7세 미만이다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 50세의 대상체에서 용도를 발견할 수 있지만, 더 어린 대상체가 또한 방법으로부터 이익을 얻을 수 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 및 적어도 70세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 유해 세포유전을 동반한 암을 갖는다. "유해 세포유전"은 임의의 비이배체 핵형, 또는 3개 이상의 염색체 이상으로 정의된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 적어도 60세이고, 유해 세포유전을 동반한 암을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 60-65세이고, 유해 세포유전을 동반한 암을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 65-70세이고, 유해 세포유전을 동반한 암을 갖는다.
- [0328] 특정 실시양태에서, 치료되는 대상체는 본원에 제공된 방법에 따른 치료 3개월 이내에 심근경색의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 제공된 방법에 따른 치료 3개월 이내에 뇌혈관 사고 또는 일과성 허혈 발작의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 제공된 방법에 따른 치료 28일 이내에 심부 정맥 혈전증 또는 폐 색전증을 포함한 혈전색전성 사건을 앓지 않았다. 다른 실시양태에서, 대상체는 비제어된 과중성 혈관내 응고를 경험하지 않았거나 또는 경험하고 있지 않다.
- [0329] 암을 갖는 대상체는 이질적인 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 환자에게 제공되는 치료법은 개개인의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상적의는 과도한 실험 없이도 암을 갖는 개별 대상체를 치료하는 데

효과적으로 사용될 수 있는 특정 2차 작용제, 수술의 유형, 및 비-약물 기반 표준 요법의 유형을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

- [0330] 본원에 제공된 화합물과 상기 언급된 화합물 중 1종 이상 및 임의로 1종 이상의 추가의 약리학적 활성 물질의 모든 적합한 조합이 본원에서 고려된다는 것이 인지될 것이다.
- [0331] 화합물 1의 제제
- [0332] 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한, 화합물 1을 포함하는 예시적인 제제는 미국 특허 번호 10,052,315 및 미국 공개 번호 US-2019-003018-A1 (그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0333] 한 실시양태에서, 화합물 1의 제제는 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 고체 형태를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 제제는 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 무정형 형태를 포함한다.
- [0334] 특정 실시양태에서, 제제는 공용매 또는 공정 보조제로서 디메틸술폭시드를 사용하여 제조된다. 특정 실시양태에서, 제제는 공용매 또는 공정 보조제로서 포름산을 사용하여 제조된다. 특정 실시양태에서, 제제는 임의의 공용매 또는 공정 보조제 없이 제조된다.
- [0335] 특정 실시양태에서, 제제는 공용매 또는 공정 보조제로서 디메틸술폭시드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제는 공용매 또는 공정 보조제로서 포름산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제는 어떤 공용매 또는 공정 보조제도 포함하지 않는다.
- [0336] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 동결건조된 제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 제약상 허용되는 용액을 생성하기 위해 제약상 허용되는 용매 중에서 수득된 재구성된 제제이다.
- [0337] 제제 Ia
- [0338] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 92-98%의 양의 히드록시프로필 β-시클로덱스트린 (HPBCD)을 포함한다.
- [0339] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 92-98%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린을 포함한다.
- [0340] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 약 92-98%의 양의 HPBCD, 및 약 1% 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다.
- [0341] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 약 92-98%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린, 및 약 1% 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다.
- [0342] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 94-96%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0343] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 94-96%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린을 포함한다.
- [0344] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 약 94-96%의 양의 HPBCD, 및 약 1% 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다.
- [0345] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 약 94-96%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린, 및 약 1% 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다.
- [0346] 한 측면에서, 본원에 제공된 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08 내지 약 0.15%의 양의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.09 내지 약 0.15%, 약 0.1% 내지 약 0.13% 또는 약 0.11% 내지 약 0.12%이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.11%, 0.12%, 0.13%, 또는 0.15%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.12%이다.

- [0347] 또 다른 측면에서, 20 cc 바이알 내에 화합물 1을 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 양으로 포함하는 제제가 본원에서 제공된다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 화합물 1을 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg, 약 0.75 mg 내지 약 1.25 mg, 또는 약 0.8 mg 내지 약 1.1 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 한 측면에서 화합물 1은 20 cc 바이알 내에 약 0.7, 0.75, 0.76, 0.8, 0.9, 1.0, 1.05 또는 1.2 mg의 양으로 존재한다. 한 측면에서 화합물 1은 20 cc 바이알 내에 약 1.05 mg의 양으로 존재한다.
- [0348] 한 측면에서, 본원에 제공된 제제는 시트레이트 완충제를 함유한다. 한 측면에서, 본원에 제공된 제제 중 시트레이트 완충제의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 3% 내지 약 6%이다. 한 측면에서, 본원에 제공된 제제 중 시트레이트 완충제의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 3%, 3.5%, 4%, 4.2%, 4.5% 또는 5%이다. 한 측면에서, 본원에 제공된 제제 중 시트레이트 완충제의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 4.2%이다. 한 측면에서, 본원에 제공된 제제 중 시트레이트 완충제의 양은 20 cc 바이알 내에 약 37 mg이다.
- [0349] 한 실시양태에서, 시트레이트 완충제는 무수 시트르산 및 무수 시트르산나트륨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 무수 시트르산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 1.5% 내지 약 3%, 약 1.75% 내지 약 2.75%, 또는 약 2% 내지 약 2.5%이다. 특정 실시양태에서, 제제 중 무수 시트르산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 1.5%, 1.75%, 2%, 2.1%, 또는 2.5%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 무수 시트르산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 2%, 2.1%, 2.22% 또는 2.3%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 무수 시트르산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 2.10%이다.
- [0350] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 무수 시트르산을 약 16 mg 내지 약 20 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 한 실시양태에서, 무수 시트르산의 양은 20 cc 바이알 내에 약 16, 17, 18, 18.2, 18.4, 18.6, 18.8, 19 또는 20 mg이다. 한 실시양태에서, 무수 시트르산의 양은 20 cc 바이알 내에 약 18.6 mg이다.
- [0351] 특정 실시양태에서, 무수 시트르산나트륨의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 1.5% 내지 약 3%, 약 1.75% 내지 약 2.75%, 또는 약 2% 내지 약 2.5%이다. 특정 실시양태에서, 제제 중 무수 시트르산나트륨의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 1.5%, 1.75%, 2%, 2.1%, 또는 2.5%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 무수 시트르산나트륨의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 2%, 2.05%, 2.08% 또는 2.1%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 무수 시트르산나트륨의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 2.08%이다.
- [0352] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 무수 시트르산나트륨을 약 16 mg 내지 약 20 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 한 실시양태에서, 무수 시트르산나트륨의 양은 20 cc 바이알 내에 약 16, 17, 18, 18.2, 18.4, 18.6, 18.8, 19 또는 20 mg이다. 한 실시양태에서, 무수 시트르산나트륨의 양은 20 cc 바이알 내에 약 18.4 mg이다.
- [0353] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 94 내지 약 97%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 94.5%, 95%, 95.5%, 또는 96%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 95%이다.
- [0354] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 94 내지 약 97%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 94.5%, 95%, 95.5%, 또는 96%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 95%이다.
- [0355] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 HPBCD를 약 800-900 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 HPBCD를 약 810-880 mg, 820-860 mg 또는 830-850 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 HPBCD를 약 840 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0356] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린을 약 800-900 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린을 약 810-880 mg, 820-860 mg 또는 830-850 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린을 약 840 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0357] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 클렙토스(KLEPTOSE)®HPB를 약 840 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0358] 한 실시양태에서, 제제는 디메틸 술포시드를 제제의 총 중량을 기준으로 약 1.5% 이하의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 디메틸 술포시드를 제제의 총 중량을 기준으로 최대 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.1%,

0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1% 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 디메틸 술폭시드를 제제의 총 중량을 기준으로 최대 약 0.1 내지 약 1.5%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 디메틸 술폭시드의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 1.3%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 디메틸 술폭시드의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 임의의 디메틸 술폭시드를 함유하지 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 디메틸 술폭시드의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.4% 내지 0.8%이다.

- [0359] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 디메틸 술폭시드를 약 4 내지 7 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 디메틸 술폭시드를 약 4.5-6.5 mg, 또는 5 내지 6 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0360] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 동결건조되고, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 4 내지 5의 pH를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 제제는 약 4.2 내지 4.4의 pH를 갖는다. 한 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 또는 5의 pH를 갖는다.
- [0361] 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 250-290 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 260-280 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다.
- [0362] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제를 포함하는 용기가 본원에 제공된다. 한 측면에서, 용기는 유리 바이알이다. 한 측면에서, 용기는 20 cc 유리 바이알이다.
- [0363] 한 측면에서 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1 및 본원에 기재된 바와 같은 완충제 및 벌킹제를 포함하는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 20 cc 바이알 내의 제제가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 7 mg 이하의 디메틸 술폭시드를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 6 mg 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 5 mg 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 4 mg 이하의 디메틸 술폭시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 3 mg 내지 약 7 mg, 약 4 mg 내지 약 6 mg, 약 4 mg 내지 약 5 mg 또는 약 5 mg 내지 약 6 mg의 디메틸 술폭시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 4, 4.5, 5, 5.3, 5.5, 5.7, 6 또는 6.5 mg의 디메틸 술폭시드를 포함한다.
- [0364] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 92-98%의 양의 HPBCD로 본질적으로 이루어진다.
- [0365] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 92-98%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린으로 본질적으로 이루어진다.
- [0366] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 약 92-98%의 양의 HPBCD, 및 약 1% 이하의 디메틸 술폭시드로 본질적으로 이루어진다.
- [0367] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 약 92-98%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로덱스트린, 및 약 1% 이하의 디메틸 술폭시드로 본질적으로 이루어진다.
- [0368] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 완충제 및 벌킹제를 포함하는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드를 포함하는 20 cc 바이알 내에 있다. 완충제 및 벌킹제는 본원에 기재된 바와 같은 양으로 존재할 수 있다.
- [0369] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 18.6 mg 무수 시트르산, 18.4 mg 무수 시트르산나트륨, 840 mg HPBCD, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드를 포함하는 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 3.8 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0370] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 18.6 mg 무수 시트르산,

18.4 mg 무수 시트르산나트륨, 840 mg HPBCD, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드로 본질적으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 3.8 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.

- [0371] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 18.6 mg 무수 시트르산, 18.4 mg 무수 시트르산나트륨, 840 mg HPBCD, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 3.8 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0372] 한 실시양태에서, 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 고체의 총 중량을 기준으로 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 고체의 총 중량을 기준으로 약 92-98%의 양의 HPBCD, 및 희석제를 포함하는 수성 제제가 본원에 제공된다.
- [0373] 한 실시양태에서, 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.2%의 양의 화합물 1, 고체의 총 중량을 기준으로 약 3%-6%의 양의 시트레이트 완충제, 고체의 총 중량을 기준으로 약 92-98%의 양의 HPBCD, 및 희석제로 이루어진 수성 제제가 본원에 제공된다.
- [0374] 한 측면에서 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 18.6 mg 무수 시트르산, 18.4 mg 무수 시트르산나트륨, 840 mg HPBCD, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드 및 약 3.8 mL 희석제를 포함하는 수성 제제가 본원에 제공된다.
- [0375] 한 측면에서 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 18.6 mg 무수 시트르산, 18.4 mg 무수 시트르산나트륨, 840 mg HPBCD, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드 및 약 3.8 mL 희석제로 본질적으로 이루어진 수성 제제가 본원에 제공된다.
- [0376] 한 측면에서 1.05 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 18.6 mg 무수 시트르산, 18.4 mg 무수 시트르산나트륨, 840 mg HPBCD, 및 잔류 용매로서 약 5 mg 내지 약 6 mg 디메틸 술폭시드 및 약 3.8 mL 희석제로 이루어진 수성 제제가 본원에 제공된다.
- [0377] 특정 실시양태에서, 제제는 표 A에 기재된 바와 같은 조성을 갖는다.
- [0378] 제제 1b
- [0379] 한 실시양태에서, 제제는 약 0.01-0.15%의 양의 화합물 1, 약 99.1-99.99%의 양의 히드록시프로필 β-시클로덱스트린을 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.01-0.15%의 양의 화합물 1, 약 99.1-99.99%의 양의 히드록시프로필 β-시클로덱스트린, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0380] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1 및 약 99.1-99.9%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0381] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 약 99.1-99.9%의 양의 HPBCD, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0382] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1 및 약 99.75-99.9%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0383] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 약 99.75-99.9%의 양의 HPBCD, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0384] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 약 99.75-99.9%의 양의 HPBCD, 및 약 0.2% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0385] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1 및 약 99.8-99.9%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0386] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 99.8-99.9%의 양의

HPBCD, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.

- [0387] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 99.8-99.9%의 양의 HPBCD, 및 약 0.12% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0388] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.12%의 양의 화합물 1 및 약 99.88%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0389] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 약 99.1-99.9%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 포함한다.
- [0390] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 약 99.1-99.9%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0391] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 약 99.75-99.9%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 포함한다.
- [0392] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 및 약 99.8-99.9%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 포함한다.
- [0393] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08-0.15%의 양의 화합물 1, 약 99.8-99.9%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0394] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.12%의 양의 화합물 1, 및 약 99.88%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 포함한다.
- [0395] 한 측면에서, 본원에 제공된 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.08 내지 약 0.15%의 양의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.09% 내지 약 0.15%, 약 0.1% 내지 약 0.13% 또는 약 0.11% 내지 약 0.12%이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.11%, 0.12%, 0.13%, 또는 0.15%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.12%이다.
- [0396] 또 다른 측면에서, 제제는 20 cc 바이알 내에 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 양의 화합물 1을 포함한다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg, 약 0.75 mg 내지 약 1.25 mg, 또는 약 0.8 mg 내지 약 1.1 mg의 양의 화합물 1을 포함하는 제제가 있다. 한 측면에서, 화합물 1은 20 cc 바이알 내에 약 0.7, 0.75, 0.76, 0.8, 0.9, 1.0, 1.05 또는 1.2 mg의 양으로 존재한다. 한 측면에서, 화합물 1은 20 cc 바이알 내에 약 1 mg의 양으로 존재한다.
- [0397] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 97 내지 약 99.9%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 98 내지 약 99.9%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 99.1%, 99.3%, 99.5%, 99.7% 또는 99.9%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 99.5%이다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 HPBCD를 약 750-850 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 HPBCD를 약 790-840 mg, 780-830 mg 또는 790-810 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 HPBCD를 약 800 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0398] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 클렙토스®HPB를 약 800 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0399] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 97 내지 약 99.9%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 98 내지 약 99.9%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 99.1%, 99.3%, 99.5%, 99.7% 또는 99.9%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 99.5%이다.
- [0400] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 약 750-850 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 약 790-840 mg, 780-830 mg 또는 790-810 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 약 800 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.

- [0401] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 클렙토스®HPB를 약 800 mg의 양으로 포함하는 제제가 있다.
- [0402] 한 실시양태에서, 제제는 포름산을 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.5% 이하로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 포름산을 제제의 총 중량을 기준으로 최대 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 포름산을 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5% 이하로 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05 내지 약 0.5%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05 내지 약 0.1%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 어떠한 포름산도 함유하지 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05% 내지 0.09%이다.
- [0403] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 1 mg 이하의 양으로 포름산을 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 최대 약 0.2, 0.5, 0.7, 0.9 mg 또는 1 mg의 양으로 포름산을 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 0.3-0.9 mg, 또는 0.4 내지 0.8 mg의 양으로 포름산을 포함하는 제제가 있다.
- [0404] 또 다른 측면에서, 제제는 20 cc 바이알 내에 약 1 mg의 양의 화합물 1, 및 약 800 mg의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0405] 또 다른 측면에서, 제제는 20 cc 바이알 내에 약 1 mg의 양의 화합물 1, 약 800 mg의 양의 HPBCD 및 약 0.9 mg의 양의 포름산을 포함한다.
- [0406] 특정 실시양태에서, 제제는 표 A에 기재된 바와 같은 조성을 갖는다.
- [0407] 표 A: 제제 Ia 및 Ib의 조성

	제제 Ia*	제제 Ib
화합물 1	1.05 mg/바이알	1.0 mg/바이알
무수 시트르산, USP	18.6 mg/바이알	-
무수 시트르산나트륨, USP	18.4 mg/바이알	-
클렙토스® HPB (HP-β-CD), 비경구 등급	840 mg/바이알	800 mg/바이알
디메틸 술폭시드 (공정 보조제)	건조 시 부분적으로 제거됨	-
포름산 (공정 보조제)	-	건조 시 부분적으로 제거됨
주사용수 (공정 보조제)	건조 시 제거됨	건조 시 제거됨

- [0408]
- [0409] * 5% 과충전됨
- [0410] 제제 Ic
- [0411] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.01-0.08%의 양의 화합물 1 및 약 99.40-99.99%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0412] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.01-0.08%의 양의 화합물 1, 약 99.40-99.99%의 양의 HPBCD, 및 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다.
- [0413] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.03-0.06%의 양의 화합물 1 및 약 99.60-99.99%의 양의 HPBCD를 포함한다.
- [0414] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.01 내지 약 0.08%의 화합물 1, 약 99.40% 내지 약 99.99%의 히드록시프로필 β-시클로덱스트린, 및 약 0.1 내지 약 0.3%의 포름산을 포함한다.
- [0415] 한 측면에서, 본원에 제공된 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.02 내지 약 0.06%의 양의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.03% 내지 약 0.06%, 또는 약 0.04% 내지 약 0.06%이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.03%, 0.04%,

0.05% 또는 0.06%이다. 한 실시양태에서, 제제 중 화합물 1의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%이다.

[0416] 또 다른 측면에서, 20 cc 바이알 내에 약 0.75 mg 내지 약 1.5 mg의 양의 화합물 1을 포함하는 제제가 본원에 제공된다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 0.75 mg 내지 약 1.25 mg의 양의 화합물 1을 포함하는 제제가 있다. 한 측면에서, 화합물 1은 20 cc 바이알 내에 약 0.75, 0.8, 0.9, 1.0, 1.05 또는 1.2 mg의 양으로 존재한다. 한 측면에서, 화합물 1은 20 cc 바이알 내에 약 1 mg의 양으로 존재한다.

[0417] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 99.40 내지 약 99.99%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 HPBCD의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9, 99.95 또는 99.99%이다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 1800-1900 mg의 양으로 HPBCD를 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 1850-1900 mg의 양으로 HPBCD를 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 1875 mg의 양으로 HPBCD를 포함하는 제제가 있다.

[0418] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.5% 이하의 포름산을 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 최대 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%의 양으로 포름산을 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5% 이하의 포름산을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05 내지 약 0.3%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05 내지 약 0.25%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05%, 0.07%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 또는 0.3%이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 어떤 포름산도 함유하지 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 중 포름산의 양은 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.11% 내지 0.3%이다.

[0419] 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 4 mg 이하의 양으로 포름산을 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 최대 약 1, 1.8, 2, 2.1, 2.5, 3, 3.5, 3.8, 3.9, 4, 4.5, 4.9 mg 또는 5 mg의 양으로 포름산을 포함하는 제제가 있다. 또 다른 측면에서 20 cc 바이알 내에 약 1-1.8 mg, 2.1-3.8 mg, 또는 3.9-4.9 mg의 양으로 포름산을 포함하는 제제가 있다.

[0420] 또 다른 측면에서, 20 cc 바이알 내에 약 1 mg의 양의 화합물 1, 및 약 1875 mg의 양의 HPBCD를 포함하는 제제가 본원에 제공된다.

[0421] 또 다른 측면에서, 20 cc 바이알 내에 약 1 mg의 양의 화합물 1, 약 1875 mg의 양의 HPBCD 및 약 2.1-3.8 mg의 양의 포름산을 포함하는 제제가 본원에 제공된다.

[0422] 특정 실시양태에서, 제제는 하기 표 B에 기재된 바와 같은 조성을 갖는다:

[0423] 표 B

	제제 Ic
화합물 1	1.0 mg/바이알
클렙토스® HPB (HP-β-CD), 비경구 등급	1875 mg/바이알
포름산 (공정 용매 중)	건조 시 부분적으로 제거됨
주사용수 (공정 매질 중)	건조 시 제거됨

[0424]

[0425] 공용매가 없는 제제

[0426] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.15-0.5%의 양의 화합물 1, 약 15% 내지 약 35%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 92% 내지 약 98%의 양의 HPBCD를 포함한다. 한 실시양태에서, 시트레이트 완충제는 무수 시트르산 및 무수 시트르산나트륨을 포함한다.

[0427] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.25-0.30%의 양의 화합물 1, 약 30-32%의 양의 시트레이트 완충제, 및 약 67-69%의 양의 HPBCD를 포함한다.

[0428] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.30-0.33%의 양의 화합물 1, 약 17-18%의 양의 시트레

이트 완충제, 및 약 80-85%의 양의 HPBCD를 포함한다.

- [0429] 화합물 1의 예시적인 제제
- [0430] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 약 99.75-99.95%의 양의 HPBCD로 본질적으로 이루어진다.
- [0431] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 약 99.75-99.99%의 양의 HPBCD로 본질적으로 이루어진다.
- [0432] 한 실시양태에서, 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 약 99.75-99.95%의 양의 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린으로 본질적으로 이루어진다.
- [0433] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 및 약 0.6 mg 포름산을 포함하는 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 4.5 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0434] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 및 약 0.6 mg 포름산으로 본질적으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 4.5 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0435] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 및 약 0.6 mg 포름산으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 4.5 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0436] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린 및 약 0.6 mg 포름산을 포함하는 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 4.5 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0437] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린, 및 약 0.6 mg 포름산으로 본질적으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 4.5 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0438] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg 술포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린, 및 약 0.6 mg 포름산으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 4.5 mL 멸균 주사용수로 재구성된다.
- [0439] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 1875 mg HPBCD 및 약 2.1-3.8 mg 포름산을 포함하는 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 12.5 ml 주사용 생리 염수로 재구성된다.
- [0440] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 1875 mg HPBCD, 및 약 2.1-3.8 mg 포름산으로 본질적으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 12.5 ml 주사용 생리 염수로 재구성된다.
- [0441] 한 측면에서, 제제는 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 1875 mg HPBCD, 및 약 2.1-3.8 mg 포름산으로 이루어진 20 cc 바이알 내에 있다. 한 실시양태에서, 20 cc 바이알 내의 제제는 12.5 ml 주사용 생리 염수로 재구성된다.
- [0442] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 고체의

총 중량을 기준으로 약 99.1-99.9%의 양의 HPBCD, 및 희석제를 포함하는 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.

- [0443] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 고체의 총 중량을 기준으로 약 99.75-99.95%의 양의 HPBCD, 및 희석제를 포함하는 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0444] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.05-0.25%의 양의 화합물 1, 및 고체의 총 중량을 기준으로 약 99.75-99.95%의 양의 HPBCD, 및 희석제로 본질적으로 이루어진 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0445] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 약 0.6 mg 포름산 및 약 4.5 mL 희석제를 포함하는 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0446] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 약 0.6 mg 포름산 및 약 4.5 mL 희석제로 이루어진 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0447] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.01-0.08%의 양의 화합물 1, 및 고체의 총 중량을 기준으로 약 99.50-99.99%의 양의 HPBCD, 및 희석제를 포함하는 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0448] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.01-0.08%의 양의 화합물 1, 및 고체의 총 중량을 기준으로 약 99.50-99.99%의 양의 HPBCD, 및 희석제를 포함하는 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0449] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 고체의 총 중량을 기준으로 약 0.01-0.08%의 양의 화합물 1, 및 고체의 총 중량을 기준으로 약 99.50-99.99%의 양의 HPBCD, 및 희석제로 본질적으로 이루어진 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0450] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 약 0.6 mg 포름산 및 약 4.5 mL 희석제를 포함하는 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0451] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 800 mg HPBCD, 약 0.6 mg 포름산 및 약 4.5 mL 희석제로 이루어진 수성 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0452] 특정 실시양태에서, 제제는 표 A에 기재된 바와 같은 조성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 제제는 표 B에 기재된 바와 같은 조성을 갖는다.
- [0453] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 동결건조된 제제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 재구성 시 동결건조된 제제는 약 2.5 내지 4의 pH를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 2.5 내지 3.5의 pH를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 3.0 내지 3.6의 pH를 갖는다. 한 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 2.5, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8 또는 4의 pH를 갖는다. 한 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 2.5, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8 또는 4의 pH를 갖는다.
- [0454] 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 260-290 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 280 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 260-370 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 360 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 350-450 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 재구성 시 동결건조된 제제는 약 416 mOsm의 오스몰랄농도를 갖는다.
- [0455] 특정 실시양태에서, 동결건조된 제제는 절반 생리 식염수 (주사용 0.45% 염화나트륨 멸균 용액)로 재구성되고 재구성 시 약 280-320 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 제제는 절반 생리 식염수 (주사용 0.45% 염화나트륨 멸균 용액)로 재구성되고, 재구성 시 3.0-3.2의 pH 및 약 280-320 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 제제는 4.5 mL의 절반 생리식염수 (주사용 0.45% 염화

나트륨 멸균 용액)로 재구성되고, 재구성 시 3.0-3.2의 pH 및 약 280-320 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 한 실시양태에서, 필요한 용량의 재구성된 용액은 30분 정맥내 투여를 위해 주입 백에서 생리 식염수 (주사용 0.9% 염화나트륨 멸균 용액)로 50 mL의 부피로 희석된다.

[0456] 특정 실시양태에서, 동결건조된 제제는 생리 식염수로 재구성되고 재구성 시 약 440 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는다. 한 실시양태에서, 필요한 용량의 재구성된 용액은 약 310-380 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는 투약 용액을 획득하기 위해 생리 식염수로 50 mL의 부피로 희석된다. 한 실시양태에서, 필요한 용량의 재구성된 용액은 약 310-355 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는 투약 용액을 획득하기 위해 생리 식염수로 50 mL의 부피로 희석된다. 한 실시양태에서, 필요한 용량의 재구성된 용액은 약 317-371 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는 투약 용액을 획득하기 위해 생리 식염수로 50 mL의 부피로 희석된다. 한 실시양태에서, 필요한 용량의 재구성된 용액은 약 317 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는 투약 용액을 획득하기 위해 생리 식염수로 50 mL의 부피로 희석된다. 한 실시양태에서, 필요한 용량의 재구성된 용액은 약 371 mOsm/kg의 오스몰랄농도를 갖는 투약 용액을 획득하기 위해 생리 식염수로 50 mL의 부피로 희석된다. 한 실시양태에서, 투약 용액의 오스몰랄농도는 352 mOsm/kg 이하이다. 한 실시양태에서, 4.8 mg 화합물 1의 용량을 갖는 투약 용액의 오스몰랄농도는 352 mOsm/kg이다.

[0457] 특정 실시양태에서, 제제는 유리 바이알, 예를 들어 20 cc 유리 바이알로 제공된다.

[0458] 한 측면에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 기재된 바와 같은 1 mg 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드를 제공하는 양의 화합물 1, 및 벌킹제를 포함하는 20 cc 바이알 내의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 5 mg 이하의 포름산을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 4 mg 이하의 포름산을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 3 mg 이하의 포름산을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 2 mg 이하의 포름산을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 1.5 mg 이하의 포름산을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 0.8 mg 이하의 포름산을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 0.4 mg 내지 약 1.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 0.9 mg의 포름산을 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 잔류 용매로서 약 0.4 mg, 약 0.6 mg, 약 0.8 mg, 약 1 mg 또는 약 1.5 mg의 포름산을 포함한다. 한 실시양태에서, 제제는 약 1.0 mg/mg의 화합물 1 내지 약 1.8 mg/mg의 화합물 1, 약 2.1 mg/mg의 화합물 1 내지 약 3.8 mg/mg의 화합물 1, 또는 약 3.9 mg/mg의 화합물 1 내지 약 4.9 mg/mg의 화합물 1의 양으로 잔류 용매로서 포름산을 포함한다.

[0459] 화합물 1의 제제는 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 방법을 포함하나 이에 제한되지 않는, 화합물 1을 전달하기 위한 표준 치료 방법을 사용하여 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 제제는 제약상 허용되는 용매에서 재구성되어 제약상 허용되는 용액을 생성하며, 여기서 용액은 (예컨대 정맥내 주사에 의해) 환자에게 투여된다.

[0460] 한 측면에서, 제제는 동결건조되고, 동결건조된 제제는 투여 전에 적절한 농도로 적합한 희석제를 사용하여 재구성하기에 적합하다. 한 실시양태에서, 동결건조된 제제는 실온에서 안정하다. 한 실시양태에서, 동결건조된 제제는 실온에서 최대 약 24개월 동안 안정하다. 한 실시양태에서, 동결건조된 제제는 실온에서 최대 약 24개월, 최대 약 18개월, 최대 약 12개월, 최대 약 6개월, 최대 약 3개월 또는 최대 약 1개월 동안 안정하다. 한 실시양태에서, 동결건조된 제제는 최대 약 12개월, 최대 약 6개월 또는 최대 약 3개월 동안 40°C/75% RH의 가속 조건 하에 저장 시 안정하다.

[0461] 동결건조된 제제는 임의의 제약상 허용되는 희석제를 사용하여 환자에 대한 비경구 투여를 위해 재구성될 수 있다. 이러한 희석제는 멸균 주사용수 (SWFI), 수중 텍스트로스 5% (D5W) 또는 공용매 시스템을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 주사에 적합한 용액이 제조되도록 동결건조된 제제를 재구성하기 위해 임의의 양의 희석제가 사용될 수 있다. 따라서 희석제의 양은 동결건조된 제제를 용해시키기에 충분해야 한다. 한 실시양태에서, 1-5 mL 또는 1 내지 4 mL의 희석제를 사용하여 약 0.05-0.3 mg/mL 또는 약 0.15-0.25 mg/mL의 화합물 1의 최종 농도를 산출하도록 동결건조된 제제를 재구성한다. 특정 실시양태에서, 재구성된 용액 중 화합물 1의 최종 농도는 약 0.25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 재구성된 용액 중 화합물 1의 최종 농도는 약 0.20 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 재구성 희석제의 부피는 3 ml 내지 5 ml로 변하여 0.15-0.3 mg/mL의 최종 농도를 산출한다. 특정 실시양태에서, 필요한 용량에 따라, 재구성을 위해 다중 바이알을 사용할 수 있다.

[0462] 동결건조된 제제의 재구성된 용액은 최대 약 24시간, 약 12시간 또는 약 8시간 이내에 저장 및 사용할 수 있다. 한 실시양태에서, 재구성된 수성 용액은 재구성 시 실온에서 약 1-24시간, 2-20시간, 2-15시간, 2-10시간 안정

하다. 한 실시양태에서, 재구성된 수성 용액은 재구성 시 실온에서 최대 약 20, 15, 12, 10, 8, 6, 4 또는 2시간 동안 안정하다. 일부 실시양태에서, 용액은 제조 후 8시간 이내에 사용된다. 일부 실시양태에서, 용액은 제조 5시간 이내에 사용된다. 일부 실시양태에서, 용액은 제조 1시간 이내에 사용된다.

- [0463] 활성의 평가
- [0464] 표준 생리학적, 약리학적 및 생화학적 절차가 목적하는 활성을 보유하는 화합물을 확인하기 위해 화합물을 시험하는 데 이용가능하다.
- [0465] 이러한 검정은, 예를 들어 실시예 섹션에 기재된 검정을 포함한 세포 기반 검정을 포함한다.
- [0466] 본원에 제공된 실시양태는 하기 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 수 있다. 이들 실시예는 본원에 제공된 제약 조성물 및 투여 형태의 예시인 것으로 의도되지만, 어떠한 방식으로든 제한하는 것은 아니다.
- [0467] <실시예>
- [0468] 하기 실시예는 제한이 아닌 예시로서 제시된다. 하기 약어가 설명 및 실시예에서 사용된다.

약어 또는 전문 용어	설명 또는 정의
AML	급성 골수성 백혈병
ATF4	활성화 진사 인자 4
BMMC	골수 단핵 세포
cCasp3/7	절단된 카스파제 3 및 7
CHOP	CCAAT/인핸서-결합 단백질 상동 단백질
CK1a	카세인 키나제 1
CRBN	세레블론
CTG	셀 타이터-글로(CELL TITER-GLO) [®]
DMSO	디메틸설폭시드
D5W	물 중 덱스트로스 5%
EC ₅₀	50% 활성을 생성하는 농도
eRF3	진행 번역 종결 인자 3
FAB	프랑스-미국-영국
GSPT1	G1에서 S로의 상전이 1
HPβCD 또는 HPBCD	히드록시프로필-베타-시클로덱스트린
IC ₅₀	50% 억제를 유발하는 농도
IL	인터류킨
ISR	통합 스트레스 반응
Log ₂ FC	log ₂ 배수 변화
LPS	리포폴리사카라이드
MSD	메소 스케일 디스커버리
NA	적용가능하지 않음
NLRP3	NACHT, LRR 및 PYD 도메인-함유 단백질 3

[0469]

약어 또는 전문 용어	설명 또는 정의
NMD	넌센스-매개 mRNA 붕괴
PABP	폴리(A)-결합 단백질
PARP	PARP = 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제
PBS	포스페이트 완충 염수
rh-IL	재조합 인간-인터류킨
RLU	상대적 발광 단위
RNAseq	RNA 서열분석
RPM	분당 회전수
SBEβCD	술포부틸에테르-β-시클로덱스트린 나트륨 염
SDS PAGE	소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동
SoC	표준 관리
SWFI	평균 주사용수
TKI	티로신 키나제 억제제
tRNA	전달 리보핵산
Ub	유비퀴틴
UPR	언폴딩된 단백질 반응
WFI	주사용수

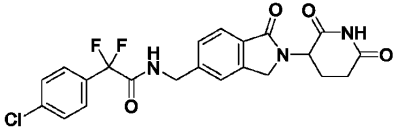
[0470]

[0471]

본원 실시예에서 "화합물 1, 형태 C" 또는 "형태 C" 또는 "API"는 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 다형체 형태 C를 지칭한다. 본원 실시예에서 "화합물 1, 형태 A" 또는 "형태 A"는 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 다형체 형태 A를 지칭한다. 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 물리적 및 화학적 특성을 표 1에 요약하였다.

[0472]

표 1: 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 물리적 및 화학적 특성의 요약

구조	
분자식	C ₂₂ H ₁₈ ClF ₂ N ₃ O ₄
분자량	461.85
Log D	cLogP = 2.18 (Log D는 용해도로 인해 측정되지 않음)
pKa	cpKa = 10.66 (pH 7 초과에서 낮은 안정성으로 인해 측정되지 않음)
용점	234°C (형태 C)
외형	백색 분말
용해도	사실상 물에 불용성 (1-8의 pH 범위에 걸쳐 ≤1 µg/ml)
고체 상태 안정성	DS는 모든 저장 조건 하에 물리적으로 안정함.
용액 안정성	DS는 pH 5.0 이상의 용액에서 안정하지 않음. 가수분해가 주요 분해 경로임.
흡습성	흡습성이 아님
제약 형태	결정질; 무수; 5종의 다형체 형태

[0473]

[0474]

화합물 및 처리 절차

[0475]

셀 타이타-글로® (CTG; 프로메가) 및 인큐사이트 검정을 위해, 세포를 mL당 0.1x10⁶ 개, 코닝 블랙 384-웰 플레이트의 웰당 50 µL로 시딩하고, 밤새 설정되도록 하였다. 다음날, 테칸(Tecan) D300e 디지털 분배기를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 시험 화합물을 분배하였다.

[0476]

AML 세포주에 대한 시토카인 검정을 위해, 세포를 mL당 1x10⁶ 개, 6-웰 플레이트의 웰당 3 mL로 시딩하고, 밤새 설정되도록 하였다. 다음날, 세포를 관심 화합물의 3 µL 1000x 작업 스톱으로 처리하였다.

[0477]

원발성 AML 및 건강한 골수 세포에 대한 시토카인 검정을 위해, 세포를 초저 부착 96-웰 플레이트의 웰당 150 µL 배지 중 0.2x10⁶ 개로 이중으로 시딩하였다. 세포 배양 배지를 화합물 1, 및/또는 LPS로의 처리 24 및 48시간 후에 수집하였다. 세포를 펠릿화하고, 1.6% PFA 중에 고정시키고, 유동 세포측정법 분석을 위해 동결시켰다.

[0478]

시험 물품은 다음을 포함하였다: 화합물 1, 탐시가르긴 (시그마, 카탈로그 번호 T9033-5MG), 보르테조미 (셀렉캠 카탈로그 번호 S1013), 시클로헥사미드 (압캠, 카탈로그 번호 ab120093), 시타라빈 (시그마, 카탈로그 번호 C1768), 다우노루비신 HCl (셀렉캠 카탈로그 번호 S3035), 길테리티닙 (셀렉캠 카탈로그 번호 S7754), 페드라티닙 (메드캠 익스프레스, 카탈로그 번호 HY-10409), 호모해팅토닌 (압캠, 카탈로그 번호 ab142580), 베네토클락스 (셀렉캠 카탈로그 번호 S8048), 텍사메타손 (셀렉캠 카탈로그 번호 S1322), Z-VAD-FMK (셀렉캠 카탈로그 번호 S7023), Z-IETD-FMK (셀렉캠 카탈로그 번호 S7023), Y-YAD-FMK (압캠 카탈로그 번호 ab141388), VRT-043198 (메드쿠 바이오사이언스, 카탈로그 번호 205941).

[0479]

세포 배양 및 물질

[0480]

인간 AML 세포주, HL-60 (CCL-240), KG-1 (CCL-246), ML-2 (ACC-15), MOLM-13 (ACC-554), MV-4-11 (CRL-9591), NOMO-1 (ACC-542), TF-1 (CRL-2003), THP-1 (TIB-202) 및 U937 (CRL-1593)을 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC; 버지니아주 마나사스) 또는 도이체 체 랍퐁 폰 마이크로오르가니스텐 운트 쉐콜투렌 (DSMZ, 독일) 세포 은행으로부터 입수하였다. 급성 골수성 백혈병 세포주를 20% 태아 소 혈청 (FBS) (코닝 카탈로그 번호 35-010-CV)을 함유하는 RPMI-1640 (ATCC 카탈로그 번호 30-2001)에서 유지하고, 5% 이산화탄소의 가습 인큐베이터에서 유지하였다.

[0481]

정상 PBMC는 올셀즈 (카탈로그 번호 PB006F)로부터 구입하였다. 원발성 AML BMMC는 컨버선트 (SKU ID: BBM1000-E1110036458110215SH) 또는 피텔리스 리서치 (AML55, AML57, AML73, AML74, AML76, AML79, AML80,

AML81, AML84, AML95)로부터 구입하였다. 건강한 공여자로부터의 골수는 스템셀 테크놀로지스 (카탈로그 번호 70001.2)로부터 구입하였다.

- [0482] 정상 PBMC를 20% 태아 소 혈청 (코닝 카탈로그 번호 35-010-CV)을 함유하는 RPMI-1640 (ATCC 카탈로그 번호 30-2001)에서 배양하였다. 원발성 AML 및 골수를 완전 배지 시토카인 1X: 50 ng/mL 줄기 세포 인자 (페프로테크 카탈로그 번호 300-07), 50 ng/mL 재조합 인간 FLT3-리간드 (페프로테크 카탈로그 번호 300-19), 20 ng/mL 재조합 인간-인터류킨-3 (페프로테크 카탈로그 번호 200-03), 20 ng/μL 재조합 인간-인터류킨-6 (페프로테크 카탈로그 번호 200-06), 1 μM 스템레게닌 (스스템셀 테크놀로지스 카탈로그 번호 72342), 페니실린/스트렙토마이신 (인비트로젠 카탈로그 번호 15140122)으로 보충된 스템스팜(StemSpam)TM 무혈청 확장 배지 (스스템셀 테크놀로지스 카탈로그 번호 09650)에서 배양하였다.
- [0483] 세포 증식 및 아포토시스 검정
- [0484] AML 세포주 및 원발성 AML을 384-웰 플레이트에서 3일 동안 DMSO 또는 시험 화합물로 이중 또는 삼중으로 처리하였다. 세포 생존율을 제조업체의 지침에 따라 셀 타이터-글로® (CTG; 프로메가) 검정 키트에 의해 측정하였다. 아포토시스를 카스파제 3/7 그린 시약 (에센 바이오사이언시스 카탈로그 번호 4440)을 사용하여 모니터링하였다. 카스파제-3/7 활성화 수준을 인큐사이트TM 줍 기본 분석기를 사용하여 정량화하였다.
- [0485] 이뮤노블롯 분석
- [0486] 세포를 빙냉 1X PBS 중에서 2회 세척한 후, 1x 홀트 프로테아제 억제제 각테일 (써모피셔 카탈로그 번호 78429)로 보충된 세포 추출 완충제 (써모피셔 카탈로그 번호 FNN0011) 중에서 수거하였다. 14,000 g에서 10분 동안 원심분리한 후 전세포 추출물을 수집하고, 4-12% 비스-트리스 노벡스 프리캐스트 겔 (써모피셔 카탈로그 번호 WG1403A) 상에서 분해하고, 터보블롯 터보 트랜스퍼 시스템(Turboblot Turbo Transfer System) (바이오-라드)을 사용하여 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 지시된 1차 항체로 프로빙하였다. 결합된 항체를 LI-COR 스캐너를 사용하여 IRDye-680 또는 -800 접합된 2차 항체로 검출하였다.
- [0487] 이뮤노블롯에 사용된 항체: AL647과 접합된 마우스 항-인간 GSPT-1 mAb (클론 번호 GSPT1-164-17G9-G6, 셀진, 캘리포니아주 샌디에고), IL-1β (알앤디 시스템즈, 카탈로그 번호 AF-201-NA), 절단된 카스파제 3 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 9664S), 알파-튜블린 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 3873S), 절단된 카스파제-8 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 9748S), 카스파제-1 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 3866S), HA 태그 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 3724), 포스포-eIF2a (셀 시그널링, 카탈로그 번호 9721), 총 eIF2a (셀 시그널링, 카탈로그 번호 9722), ATF4 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 11815S), CHOP (암캠, 카탈로그 번호 11419), GAPDH (셀 시그널링, 카탈로그 번호 5174), 토끼 항-마우스 800 항체 (LI-COR 바이오사이언시스), 토끼 항-마우스 680 항체 (LI-COR 바이오사이언시스), 마우스 항-토끼 680 항체 (LI-COR 바이오사이언시스), 마우스 항-토끼 800 항체 (LI-COR 바이오사이언시스)
- [0488] 유동 세포측정법 분석
- [0489] 유동 세포측정법을 위한 샘플 가공을 96 웰 플레이트에서 수행하였다. 웰당 1x10⁶ 개 세포를 300 μL 빙냉 염색 완충제 (BD, 카탈로그 번호 554723)로 세척하고, 150 μL Fc 차단 완충제 (밀테니, 카탈로그 번호 130-059-901)로 실온에서 10분 동안 차단하였다. 차단 후, 세포를 투과화/세척 완충제 (BD, 카탈로그 번호 554723)로 1회 세척하고, 투과화/세척 완충제 중에 희석된 100 μL 1차 항체로 암실에서 얼음 상에서 20분 동안 염색하였다. 염색 후, 세포를 300 μL 염색 완충제 중에서 세척한 다음, 300 μL 염색 완충제 중에 재현탁시킨 후, BD 포르테사(Fortessa) 기계를 사용하여 분석하였다.
- [0490] 유동 세포측정법에 사용된 항체: 마우스 항-인간 GSPT-1 mAb (클론 번호 GSPT1-164-17G9-G6, 셀진, 캘리포니아주 샌디에고), CD14-BUV737 (비디 바이오사이언시스, 카탈로그 번호 564445), CD3 (비디 바이오사이언시스, 카탈로그 번호 564000), CD34 (비디 바이오사이언시스, 카탈로그 번호 348791), CD45 (비디 바이오사이언시스, 카탈로그 번호 340953), 절단된 카스파제-8 (셀 시그널링, 카탈로그 번호 12602S), 절단된 카스파제-3 (비디 바이오사이언시스, 카탈로그 번호 564094), 인간 IL-1β (알앤디 시스템즈, 카탈로그 번호 IC201S), 인간 IL-1β (알앤디 시스템즈, 카탈로그 번호 IC8406A)
- [0491] 전기화학발광 검정
- [0492] IL-1α (메소 스케일 디스그노스틱스, 카탈로그 번호 K151RBD), IL-1β (메소 스케일 디스그노스틱스, 카탈로그 번호 K151QPD), IL-1RA (메소 스케일 디스그노스틱스, 카탈로그 번호 K151WTD), IL-18 (메소 스케일 디스그노스

틱스, 카탈로그 번호 K151VJK), TNFa (메소 스케일 디스그노스틱스, 카탈로그 번호 K151QWD), VEGF (메소 스케일 디스그노스틱스, 카탈로그 번호 K151RHD) 수준을 제조업체의 지침에 따라 메소 스케일 디스그노스틱스 검증 키트에 의해 측정하였다. 메소(MESO)TM 섹터 S 600 플레이트 판독기 (메소 스케일 디스그노스틱스) 상에서 측정을 수행하였다.

- [0493] 데이터 분석
- [0494] 세포 증식 (CTG) 및 카스파제 3/7 활성화 (인큐사이트)를 그래프패드 프리즘을 사용하여 분석하였다. 전기화학 발광 데이터를 MSD 디스커버리 워크벤치 플랫폼을 사용하여 분석하였다.
- [0495] 실시예 1: 화합물 1에 의한 인터류킨-1 β 유도
- [0496] 48시간 기간에 걸쳐 화합물 1의 적정으로 처리된 8종의 AML 세포주 및 정상 PBMC에서 세포내 프로 IL-1 β 및 방출된 IL-1 β 의 수준을 평가하였다 (도 1a-1c, 표 2 참조). DMSO와 비교하여 화합물 1 처리 시 8종의 AML 세포주 및 정상 PBMC 중 6종에서 상청액 IL-1 β 수준이 5배 초과로 유도되었다 (도 1a, 1b, 및 1c, 표 2). 이러한 유도는 GSPT1 분해 및 카스파제 3 활성화 후에 발생하였으며 (도 1a), 이는 세포 사멸 연관 현상을 시사한다. ML-2 세포에서, 예를 들어 절단된 카스파제 3의 동시 유도 (도 1a)와 함께, 24시간에 화합물 1의 2개의 고용량에서 GSPT1의 유의한 감소가 발생하였다 (도 1a). 그러나, 세포내 프로- 및 분비 IL-1 β 유도는 처리 후 48시간까지 관찰되지 않았다 (도 1a, 및 1b). 아포토시스와 IL-1 β 사이의 시간적 관계는 IL-1 β 유도가 관찰된 모든 세포주에서 관찰되었다.
- [0497] IL-1 β 는 단핵구 세포에서 선천성 면역 반응의 일부로서 유도될 수 있다 (문헌 [Gaidt et al. *Immunity*. 2016, 44(4):833-46, Carta et al. *J Biol Chem*. 2011, 286(31):27069-80, Netea et al. *Blood*. 2009, 113(10):2324-35]). 시험관내 (표 2)에서, 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도를 나타내는 대부분의 세포주 (ML-2, MV4-11, NOMO-1, MOLM13)는 한 가지 예외 (KG-1)를 제외하고는 단핵구성 계통 (FAB4/5 상태)이다. 세포주 연구를 확장하기 위해, 5종의 단핵구성 (FAB M4/M5) 및 4종의 비-단핵구성 (FAB M0/M1/M2) AML을 포함한 9명의 원발성 AML 환자로부터의 골수 단핵 세포 (BMMC)에서 화합물 1에 반응한 IL-1 β 수준을 시험하였다 (도 1c). 2명의 건강한 공여자로부터의 BMMC를 참조물로서 포함시켰다. 정상 및 AML BMMC를 화합물 1의 용량 범위로 처리하고, 세포 배양 상청액 중 IL-1 β 를 처리 후 24시간 및 48시간에 측정하였다. M4/M5 분류로부터의 5개의 샘플 중 2개는 처리 후 24 및 48시간 둘 다에서 화합물 1에 반응하여 IL-1 β 의 현저한 유도를 나타냈다. 대조적으로, 화합물 1은 4개의 M0/M1/M2 샘플 중 어느 것에서도 IL-1 β 를 유도할 수 없었다.
- [0498] IL-1 β 의 성숙은 전형적 카스파제-1 인플라마솜 경로, 또는 카스파제-8 의존성 비-정규 인플라마솜 신호전달을 통해 매개될 수 있다 (문헌 [Antonopoulos et al. *J Biol Chem*. 2015, 290(33):20167-84; Chauhan et al. *Cell Rep*. 2018, 25(9):2354-2368; and Schneider et al. *Cell Rep*. 2017, 21(13):3846-3859]). 고전적 카스파제-1 매개 인플라마솜 경로가 화합물 1에 의해 활성화되었는지를 이해하기 위해, 화합물 1에 반응하는 인플라마솜 마커인 IL-18의 수준을, 공지된 인플라마솜 자극제 리포폴리사카라이드 (LPS)를 양성 대조군으로 사용하여 시험하였다 (도 1b, 표 2). 화합물 1은 시험된 대부분의 세포주에서 IL-18의 수준을 유의하게 증가시키지 않으면서 아포토시스 후 IL-1 α , IL-1 β 및 IL-1RA를 유도하였다. 대조적으로, LPS는 초기 시점 (6시간)에 현저한 IL-18 유도를 부여하였고, 이어서 후기 시점에 IL-1 β , IL-1 α 및 IL-1RA 유도를 부여하였다 (도 1b). 이들 결과는 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도가 LPS의 것과 별개의 메커니즘을 통한다는 것을 시사한다.
- [0499] 표 2: 8종의 급성 골수성 백혈병 세포주 및 정상 말초 혈액 단핵 세포로부터의 인터류킨-1 β 및 인터류킨-18 유도의 요약

세포주	세포 유형	FAB	M4/5	화합물 1 IC50	IL-1β		IL-18	
					LPS	화합물 1	LPS	화합물 1
KG-1	골수모세포	M0	N	8.9	17.67	27.17	3.47	0.38
ML-2	단핵구성	M4	Y	15.12	8.70	3.48	1.21	0.00
MV4-11	대식세포	M5	Y	17.27	65.19	16.46	24.45	0.00
NOMO-1	대식세포	M5a	Y	57.82	3.11	1.34	1.77	0.24
MOLM-13	단핵구성	M5a	Y	76.24	0.00	0.00	NA	NA
TF-1	적모구	M6	N	104.9	1.12	1.41	1.41	0.64
THP-1	단핵구성	M5	Y	ND	96.62	12.13	12.13	2.46
U937	단핵구성	M5	Y	ND	1.44	1.28	1.28	0.41
PBMC	-	-	-	-	174.15	1.88	1.88	0.90

[0500]

[0501]

FAB = 프랑스-미국-영국 분류; IL = 인터류킨; LPS = 리포폴리사카라이드; NA = 이용가능하지 않음; ND = 결정 가능하지 않음; PBMC = 말초 혈액 단핵 세포.

[0502]

실시예 2: 화합물 1 유도된 IL-1β에 대한 카스파제 억제제의 효과

[0503]

IL-1β 방출이 카스파제 1 및/또는 카스파제 8에 의해 매개되는지 여부를 평가함으로써 ML-2 및 MV4-11 세포주에서 화합물 1 유도된 IL-1β에 대한 카스파제 억제제의 효과를 연구하였다. 도 2a는 1000 nM 화합물 1 및 1, 10, 100 μM 범-카스파제 (Z-VAD-FMK), 카스파제 8 (Z-VAD-FMK) 또는 카스파제 1 억제제 (Z-VAD-IETD 또는 Z-YVAD)의 조합물로 처리된 ML-2 세포에서 전기화학발광 검정에 의해 측정된 IL-1β 수준을 도시한다. 도 3a는 1000 nM 화합물 1, 및 10 μM 범-카스파제 (Z-VAD-FMK), 카스파제 8 (Z-VAD-FMK) 또는 카스파제 1 억제제 (Z-VAD-IETD 또는 Z-YVAD)의 조합물로 처리된 MV411 세포에서 전기화학발광 검정에 의해 측정된 IL-1β 수준을 도시한다. 각각 범-카스파제 및 카스파제-8 억제제, Z-VAD-FMK 및 Z-VAD-IETD는 화합물 1에 의한 분비 IL-1β 유도를 유의하게 차단하였으며, 이는 IL-1β 유도가 카스파제 8 의존성이었음을 시사한다. 대조적으로, Z-YVAD 또는 VRT043198에 의한 카스파제 1 억제는 IL-1β 유도를 범- 또는 카스파제 8 억제제와 거의 동일한 정도로 억제하지 않았으며, 이는 카스파제 1이 아닌 카스파제 8이 화합물 1 유도된 IL-1β 방출에 대한 주요 기여자임을 시사한다.

[0504]

카스파제 8이 화합물 1 유도된 IL-1β 상향조절 및/또는 방출에 필요한지를 추가로 확인하기 위해, 녹아웃 연구를 수행하였다. 카스파제 1 또는 카스파제 8을 ML-2 세포에서 CRISPR/Cas9에 의해 녹아웃시키고, 세포내 및 분비 IL-1β 수준에 대한 화합물 1의 효과를 조사하였다. 모, 카스파제 1 및 카스파제 8 녹아웃 세포를 1 μM 화합물 1로 처리하거나 처리하지 않았다. IL-1β 수준을 세포 용해물 및 배양 상청액에서 화합물 처리 48 및 72 시간 후에 분석하였다. 프로-IL-1β의 상향조절 및 증가된 분비 IL-1β가 화합물 1로 처리된 모 및 카스파제 1 녹아웃 세포에서 명백하였다 (도 2b 및 2c 참조). 대조적으로, 화합물 1에 의한 프로-IL 상향조절은 무손상으로 남아있지만 (도 2b), 화합물 1에 의한 IL-1 방출의 유도는 카스파제 8 녹아웃 세포에서 손상되었다 (도 2c). 이들 데이터는 화합물 1에 의한 IL-1β 방출 (프로-IL-1β 상향조절은 아님)이 카스파제 8 활성화의 하류이고 (도 7a 및 7b), 카스파제 1과 독립적임을 나타낸다.

[0505]

다음으로, 카스파제 8 활성화 단독이 IL-1β 유도를 매개하는 데 충분한지를 알아보는 시험을 수행하였다. 화합물 1과 유사하지만 동일하지는 않은 작용 메커니즘을 갖는 화합물의 패널을 사용하여, 화합물 1보다 더 높은 정도의 카스파제 8 활성화를 도출하는 작용제, 예컨대 호모하링토닌, 다우노루비신 및 페드라티닙이 ML-2 (도 2d) 및 MV4-11 (도 3b) 세포주에서 화합물 1만큼 효율적으로 분비 IL-1β를 유도할 수 없다는 것을 관찰하였으며, 이는 카스파제 8 활성화 자체가 IL-1β 방출을 유도하기에 충분하지 않다는 것을 시사한다. 카스파제 8 활성이 적절한 시간 프레임에서 포획되는 것을 확인하기 위해, 24, 48 및 72시간에서의 카스파제 8 활성화 수준을 카스파제 8/FLICE 활성 비색 검정을 사용하여 측정하였다 (도 3c 및 3d). 화합물 1은 시험된 모든 시점에 걸쳐 가장 효율적인 카스파제 8 활성화 화합물은 아니었지만, 시험된 모든 다른 화합물에 비해 현저히 더 많은 분비 IL-1β를 생성하였다. 집합적으로, 이들 결과는 카스파제 8 활성화가 화합물 1 매개 IL-1β 유도에 필요하지만, 충분하지는 않다는 것을 시사한다.

- [0506] 실시예 3: IL-1 β 유도에 대한 화합물 1의 효과
- [0507] 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도의 기초가 되는 메카니즘을 추가로 조사하기 위해, 화합물 1과 상이하지만 관련된 메카니즘을 갖는 화합물을 3종의 AML 세포주, 즉 ML-2, MV4-11 및 MOLM-13에서 시험하였다 (도 4 및 도 5). 화합물 1은 세레블론 매개 단백질 분해를 통해 GSPT1을 분해하며, 이는 전반적 번역 억제, ISR의 활성화 및 후속적 아폽토시스로 이어진다. 화합물 1은 세포내 프로-IL-1 β 및 분비 IL-1 β 둘 다의 유도를 부여하였다. 대조적으로, 언폴딩된 단백질 반응 유도제 (탐시가르긴 및 보르테조밌), 번역 억제제 (시클로헥시미드 및 HHT), 키나제 억제제 (FLT3의 경우 길테리티닙, JAK2의 경우 페드라티닙), 및 아폽토시스 유도제 (BCL-2의 경우 베네토클락스)는 유사한 정도의 카스파제3/7 활성화 및 생존율 손실을 부여하는 용량 (도 4c; 도 6)에서 높은 수준의 세포내 프로-IL-1 β (도 4a) 또는 분비 IL-1 β (도 4b)를 유도할 수 없었으며, 이는 IL-1 β 유도 및 방출이 아폽토시스와 관련되고 GSPT1 손실과 연관되기는 하지만, 빠른 세포 사멸의 일반적인 현상이 아니었음을 시사한다. 상이한 표적 단백질을 갖는 세레블론-조정제인 CK1 α 또한 세포내 프로-IL 1 β 또는 분비 IL-1 β 를 유도하는 능력을 입증하는 데 실패하였으며, 이는 IL-1 β 유도가 일반적인 세레블론-조정제-매개 효과가 아님을 시사한다. 낮은 수준의 IL-1 β 는 탐시가르긴 및 보르테조밌에 의해 유도되었고, 이는 ER 스트레스가 카스파제 8 활성화 및 IL-1 β 생산을 유도할 수 있다는 문헌 보고와 일치한다 (문헌 [Shenderov et al. J Immunol. 2014 Mar 1; 192(5): 2029-2033]). 유사한 결과가 2종의 다른 AML 세포주, 즉 MV4-11 및 MOLM-13에서 관찰되었다 (각각 도 5a 및 5b). GSPT1 분해가 범-세포인 유도로 이어지는지 또는 IL-1 β 에 특이적인지를 평가하기 위해, 화합물 효과를 2종의 다른 공지된 저혈압 유도 세포인, 즉 TNF α 및 VEGF의 수준에 대해 비교하였다 (도 7). IL-1 β 와 대조적으로, 화합물 1은 다른 메카니즘 작용제와 비교하여 더 많은 VEGF 또는 TNF α 를 유도하지는 않았다. 집합적으로, 이들 데이터는 IL-1 β 유도에 대한 GSPT1 분해의 고유한 효과를 지지한다.
- [0508] 실시예 4: IL-1 β 유도에 대한 GSPT1 분해의 효과
- [0509] IL-1 β 유도가 GSPT1 분해의 온-타겟 효과인지를 추가로 확인하기 위해, 화합물 1 처리에 반응한 세포내 프로-IL-1 β 및 분비 IL-1 β 수준을 내인성 야생형 GSPT1을 발현하거나 또는 GSPT1 G575N의 비-분해성 형태를 과다발현하는 동질유전자 MOLM13 세포 쌍에서 비교하였다. GSPT1 G575N은 화합물 1 매개 GSPT1 분해, 카스파제 3 활성화 및 생존율 손실에 대한 완전한 저항성을 부여하였다 (도 8a 및 8b). 중요하게는, 프로-IL-1 (도 8a), 세포내 및 상청액 IL-1 β 유도 (도 8c 및 8d)가 GSPT1 G575N의 과다발현에 의해 완전히 차단되었으며, 이는 프로-IL-1 β 상향조절 및 성숙 IL-1 β 유도 둘 다가 GSPT1 분해의 하류에서 온-타겟 효과임을 입증한다.
- [0510] 실시예 5: IL-1 β 유도에 대한 GCN2 경로 활성화의 효과
- [0511] 특히 GCN2 경로를 통한 ISR은 GSPT1 매개 세포 사멸에 기여하는 주요 경로 중 하나이다. GCN2 녹다운은 화합물 1에 의한 ATF4 및 CHOP 유도를 차단하였고, 카스파제 3 및 카스파제 8 활성화를 억제하였다. GCN2는 IL-1 β 생산에 연루되었다. GCN2 활성화는 장 세포에서 고전적 카스파제 1 매개 인플라마솜 활성화를 억제하고, CD11c+ 항원 제시 세포 또는 장 상피 세포에서의 GCN2 녹다운은 인플라마솜 활성화 및 IL-1 β 생산을 증진시킨다 (문헌 [Ravindran et al. Nature. 2016, 531(7595):523-527]). 화합물 1 매개 IL-1 β 유도가 GCN2 경로의 하류인지를 이해하기 위해, 내인성 야생형 GCN2를 발현하거나 또는 유전자가 결실된 동질유전자 MV4-11 Cas9 세포 쌍을 사용하였다. GCN2 녹다운은 화합물 1에 의한 포스포-eIF2 α , ATF4, CHOP 및 절단된 카스파제 8의 유도를 억제하였다 (도 9a). 특히, 화합물 1 매개 프로-IL-1 β 상향조절은 GCN2의 부재 하에 무효화되었다 (도 9a). 유사하게, 화합물 1에 의한 세포내 및 상청액 IL-1 β 유도 (각각 도 9b 및 9c)는 모 세포와 비교하여 GCN2 녹아웃 세포에서 현저하게 억제되었다. 이들 증거는 프로-IL-1 β 상향-조절 및 분비 IL-1 β 유도가 둘 다 GCN2 경로 활성화의 하류 효과이고, 장 세포에서 보고된 GCN2 매개된 전형적 인플라마솜 경로 억제 (문헌 [Ravindran et al. Nature. 2016, 531(7595):523-527])와 구별된다는 것을 지적하였다.
- [0512] 실시예 6: 화합물 1 매개 IL-1 β 유도에 대한 텍사메타손의 효과
- [0513] AML 세포주에서 화합물 1에 의해 유도된 IL-1 β 수준에 대한 텍사메타손의 효과를 시험하였다. 도 10a는 100 및 1000 nM 텍사메타손이 4종의 AML 세포주, 즉 ML-2, MV4-11, MOLM13 및 KG1에서 화합물 1에 의해 유도된 분비 IL-1 β 수준을 현저하게 감소시켰음을 나타낸다.
- [0514] 다음으로, 텍사메타손의 공-치료의 효과를 AML 세포에서 화합물 1의 효능 프로파일에 대해 시험하였다. 세포 사멸의 증가된 수준이 세포인 방출 증후군으로 이어질 수 있는 반면에, 아폽토시스의 감소된 속도 또는 깊이는 불충분한 증양 사멸로 이어지고 폭풍 반동(blast rebound)의 위험을 일으킬 수 있기 때문에 이는 중요하다. 텍사메타손 조합물은 화합물 1 단일 작용제 처리와 비교하여 카스파제3/7 활성화의 속도 또는 깊이를 변경시키

지 않는 것으로 관찰되었다 (도 10b). 일관되게, 셀타이터-글로 검정에 의해 측정된 총 세포 생존율은 텍사메타손이 화합물 1의 EC₅₀을 변경시키지 않았음을 나타냈다 (도 10c). 이들 결과는 텍사메타손 투여가 AML 세포에 대한 화합물 1의 사멸 동역학을 방해하지 않음을 시사하며, 이는 저혈압을 예방하는 데 있어서 텍사메타손의 임상 적용을 지지한다.

[0515] 도 11은 화합물 1에 의한 IL-1 β 유도 메커니즘의 개략도를 제공한다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 화합물 1 처리 시 GSPT1 분해는 GCN2 경로를 켜고, 이는 프로-IL-1을 상향조절하고 카스파제 8을 활성화시킨다. 활성화된 카스파제 8은 프로-IL-1을 성숙 IL-1 β 로 프로세싱하고, 이는 후속적으로 세포 밖으로 방출되어, 염증 반응 및 잠재적 저혈압을 유발한다.

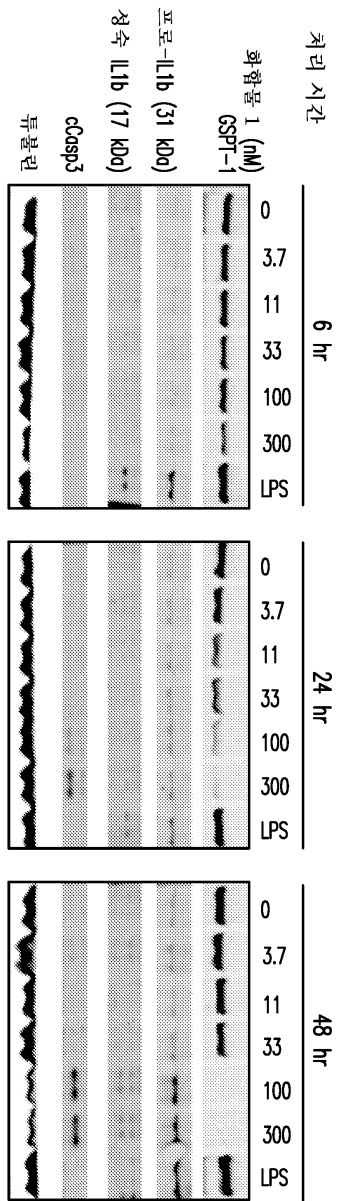
[0516] 실시예 7: 화합물 1 매개 IL-1 β 유도에 대한 제2 작용제의 효과

[0517] 2종의 AML 세포주, 즉 ML-2 및 MOLM13에서 화합물 1에 의해 유도된 IL-1 β 수준에 대한 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 코르티솔, 코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 텍사메타손의 효과를 시험하였다. 도 12 및 13은 화합물 1 유도된 IL-1 β 가 각각 ML-2 및 MOLM13 세포주에서 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 코르티솔, 코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 텍사메타손에 의해 억제될 수 있음을 도시한다.

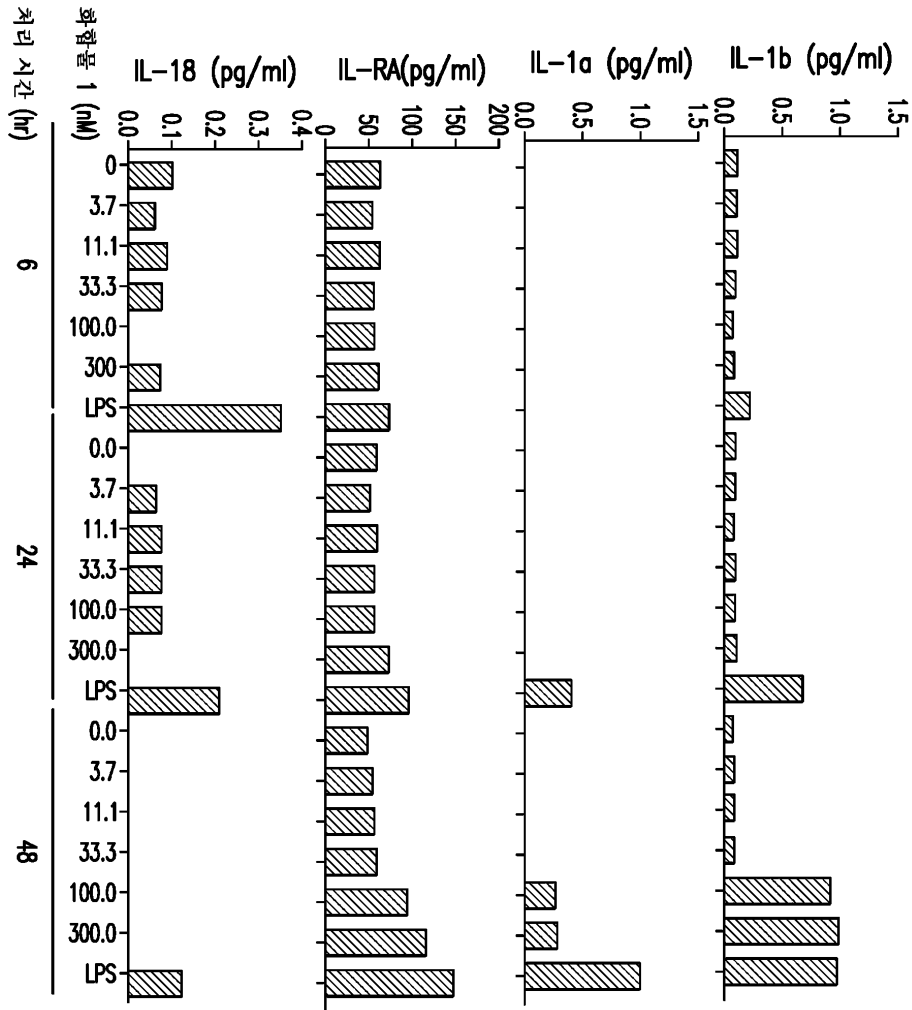
[0518] 상기 기재된 실시양태는 단지 예시적인 것으로 의도되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용 실험을 사용하여 구체적 화합물, 물질 및 절차의 수많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 모든 등가물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주되며, 첨부된 청구범위에 의해 포괄된다.

도면

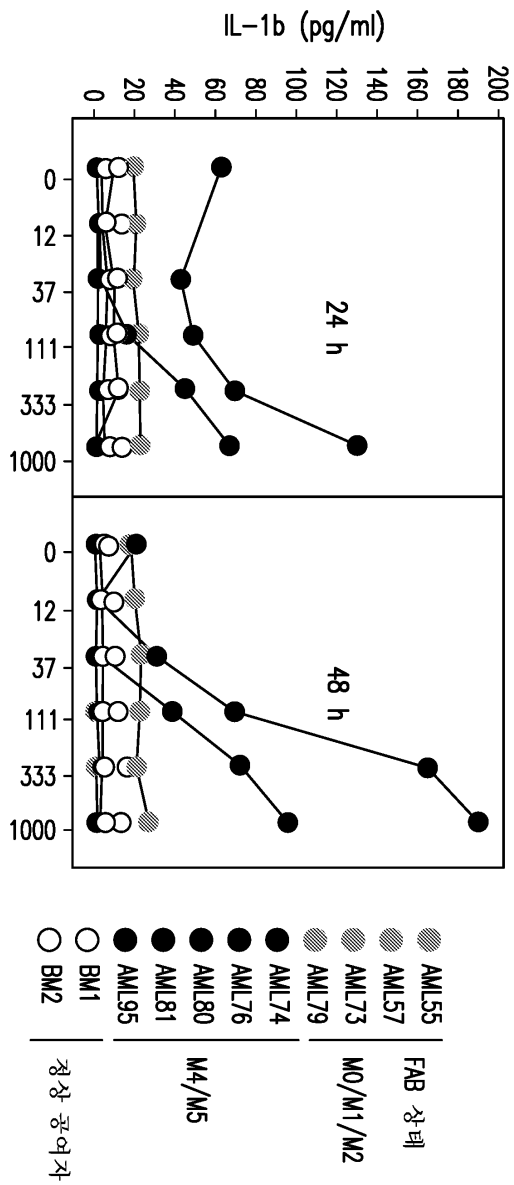
도면1a



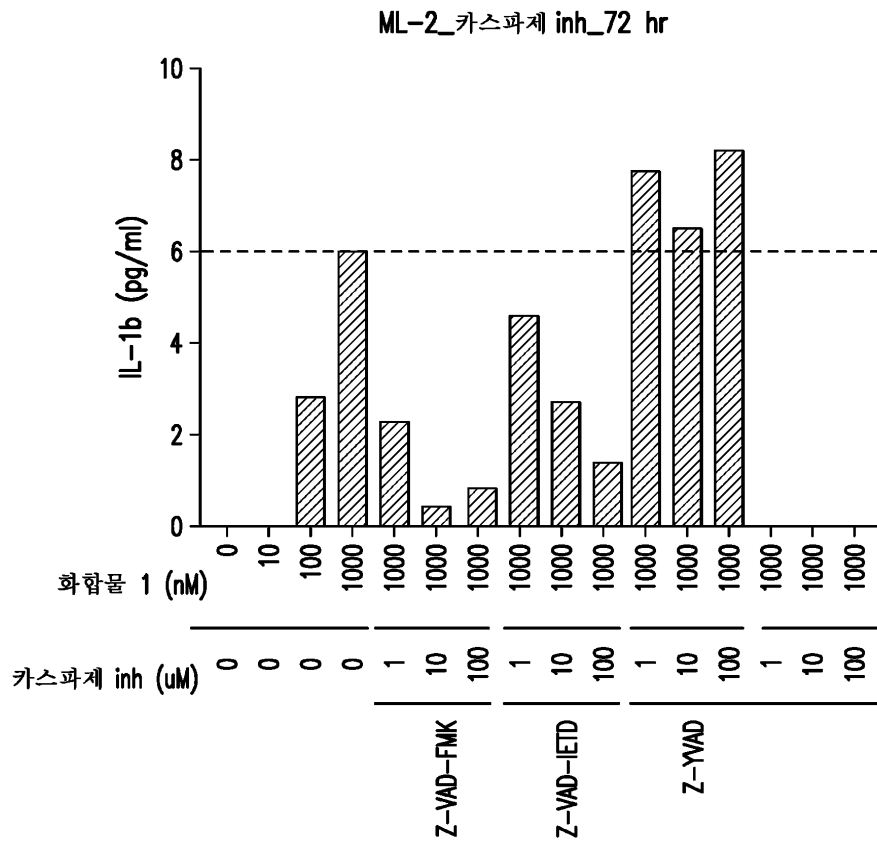
도면1b



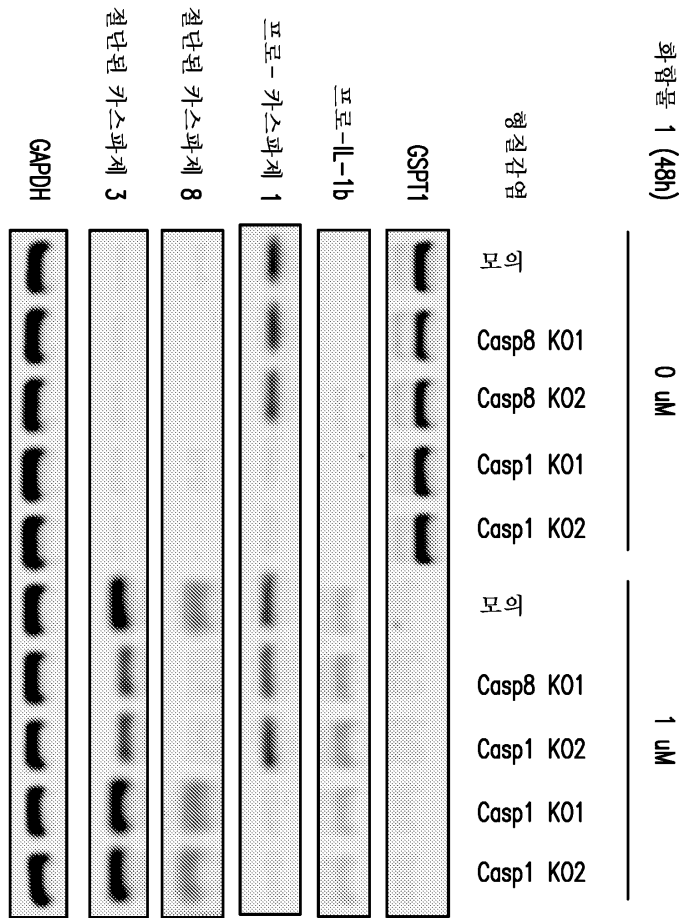
도면1c



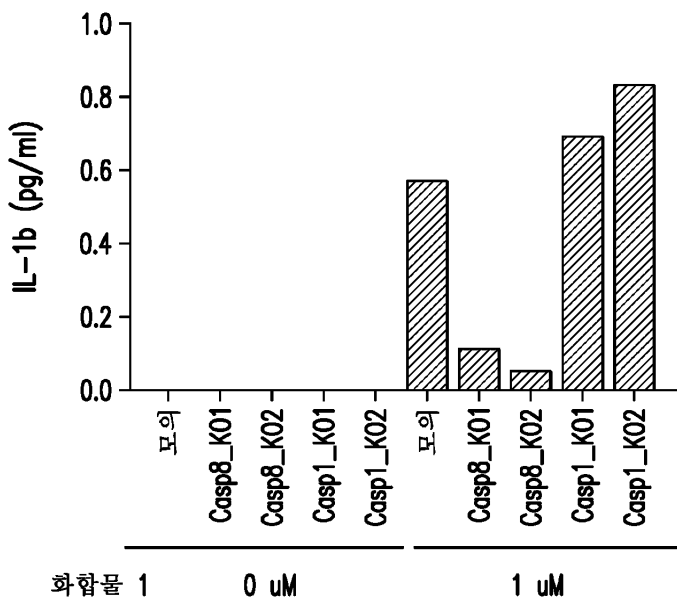
도면2a



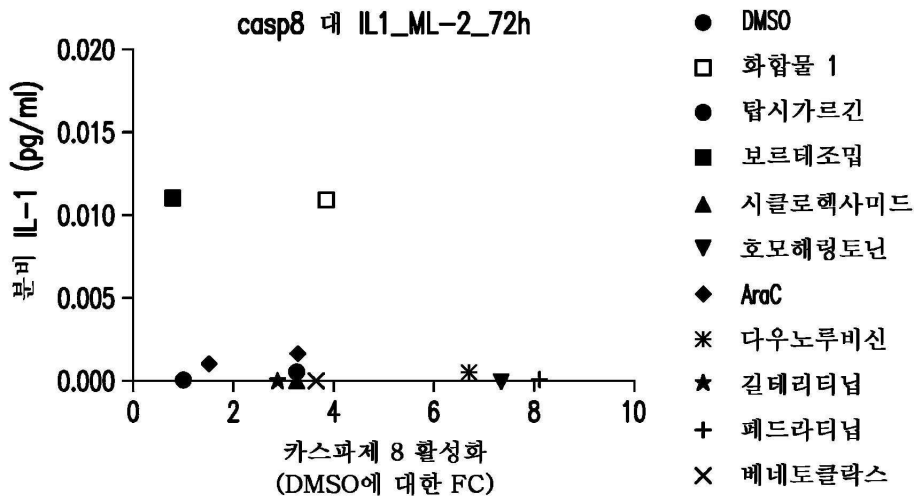
도면2b



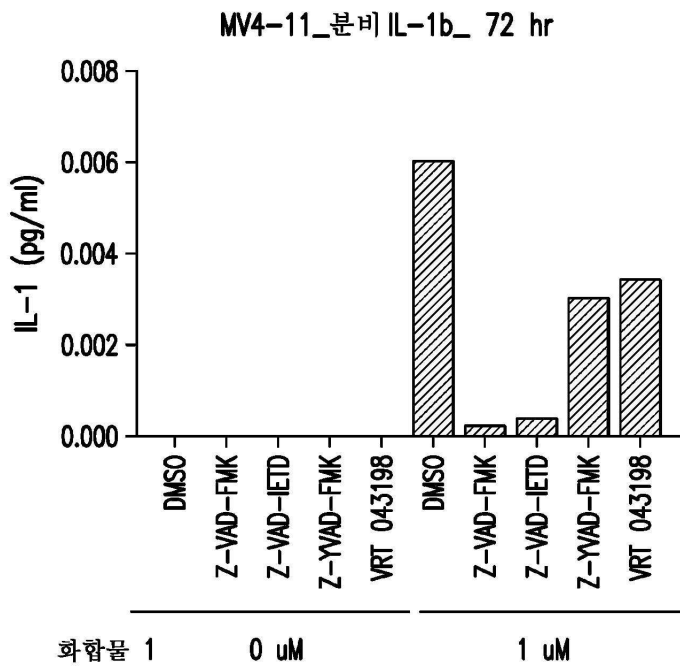
도면2c



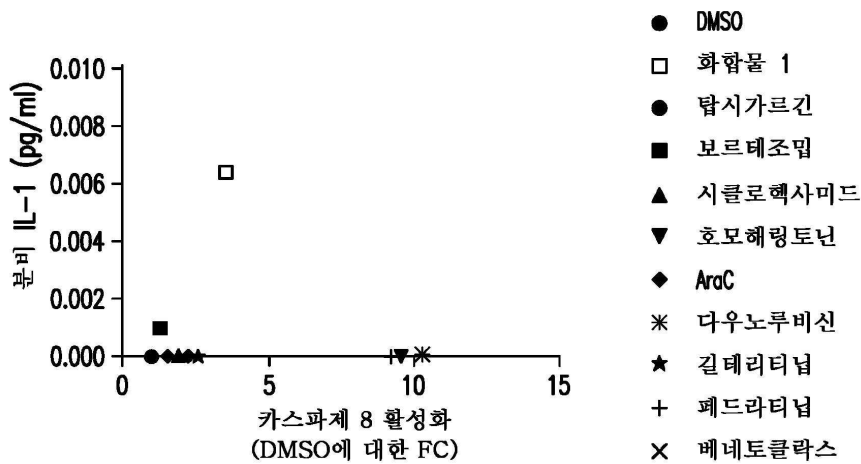
도면2d



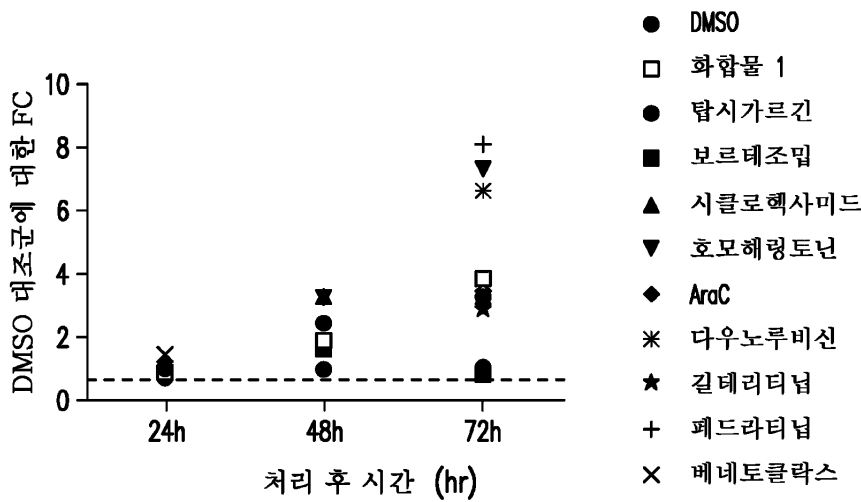
도면3a



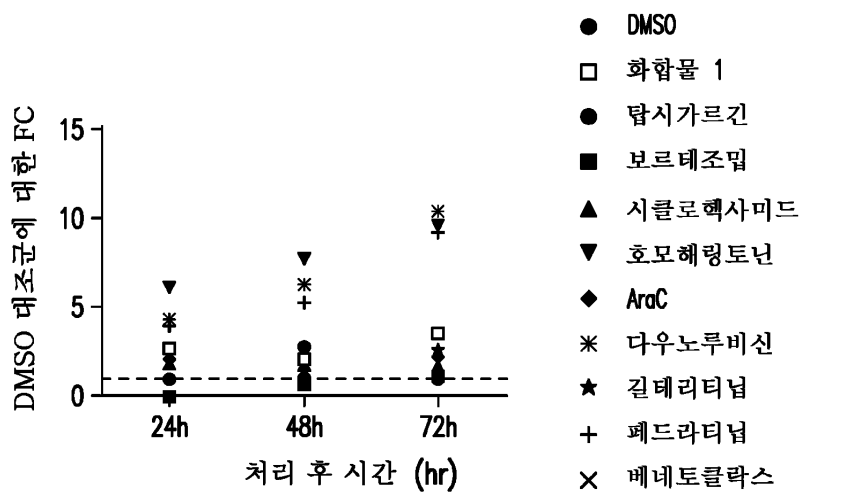
도면3b



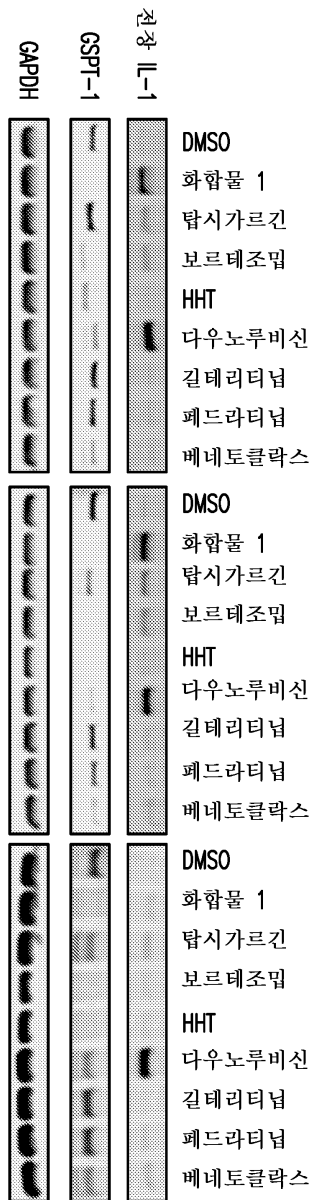
도면3c



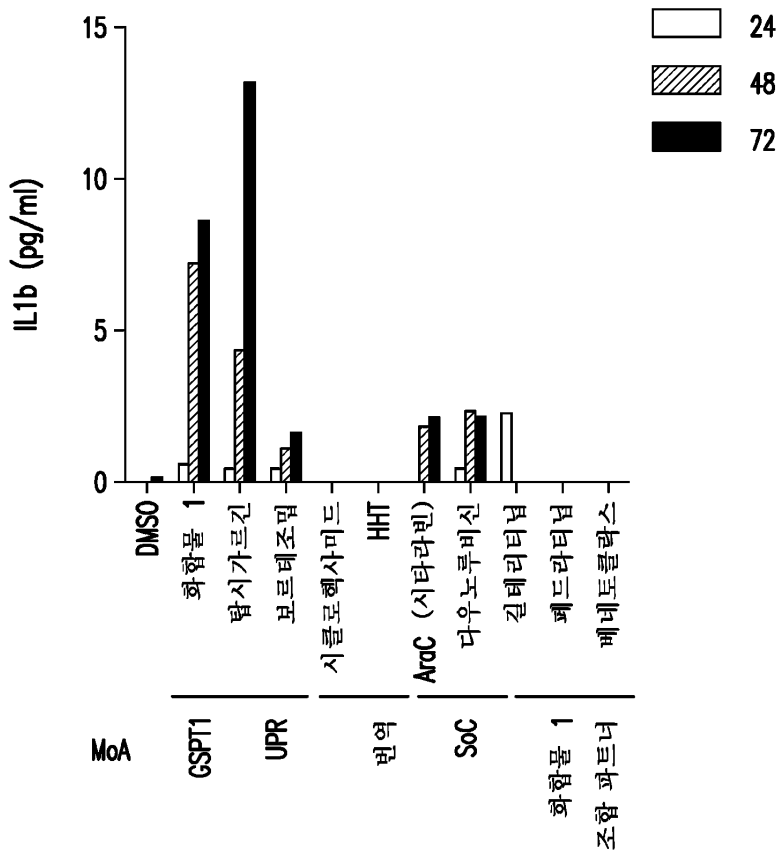
도면3d



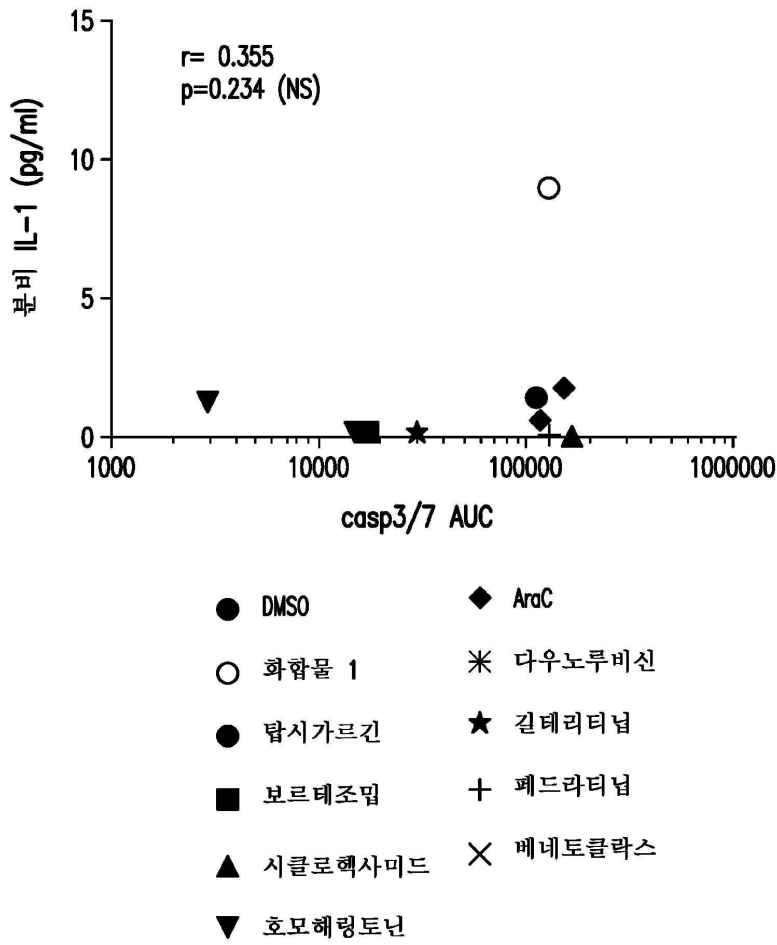
도면4a



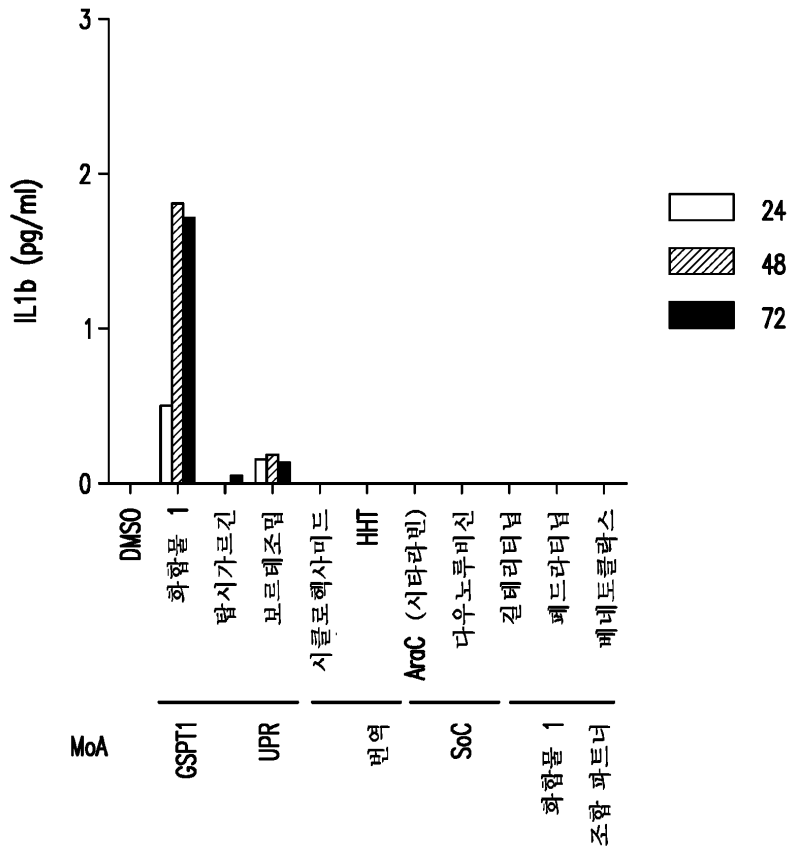
도면4b



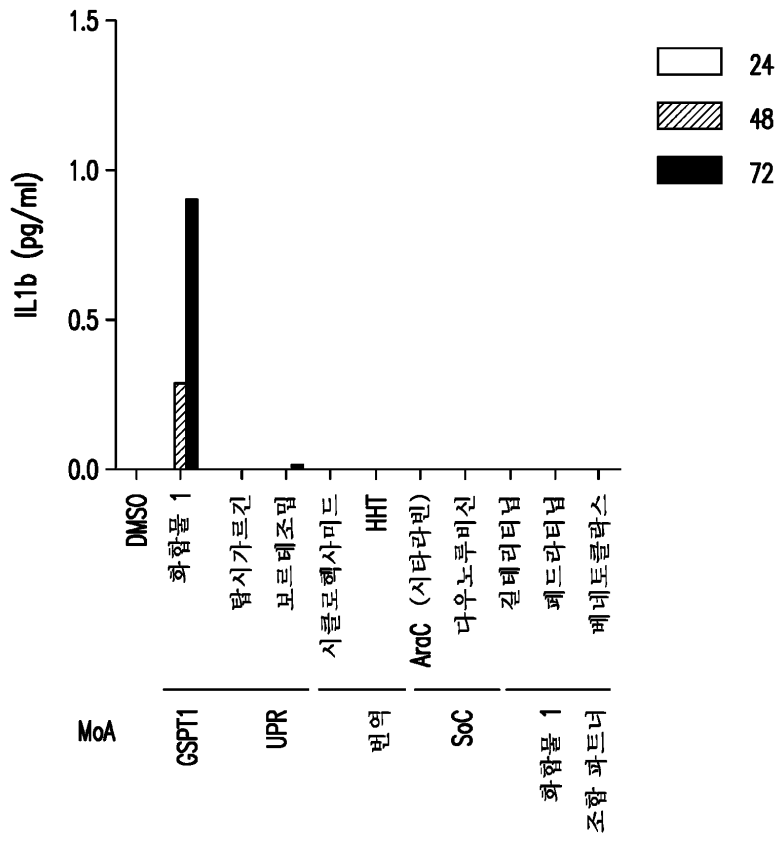
도면4c



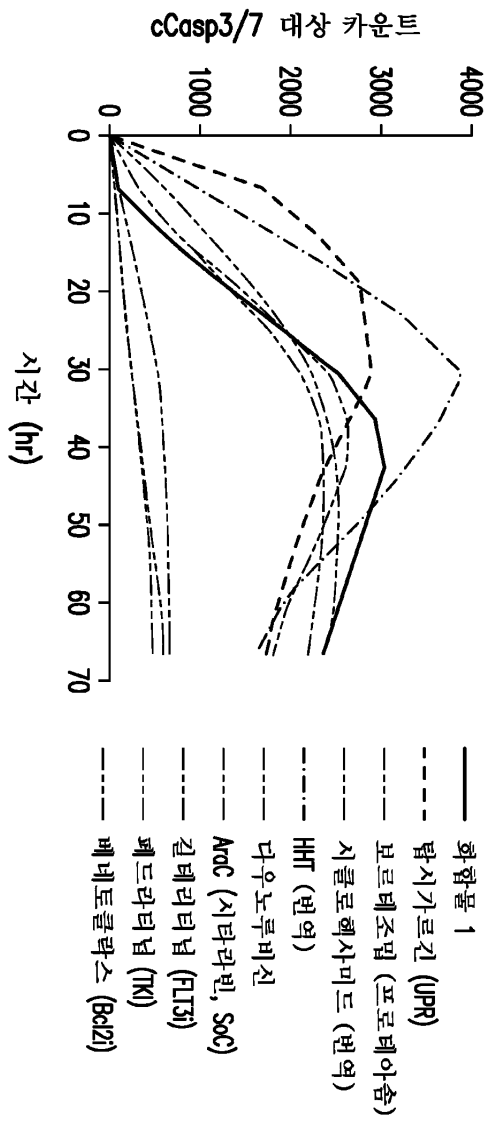
도면5a



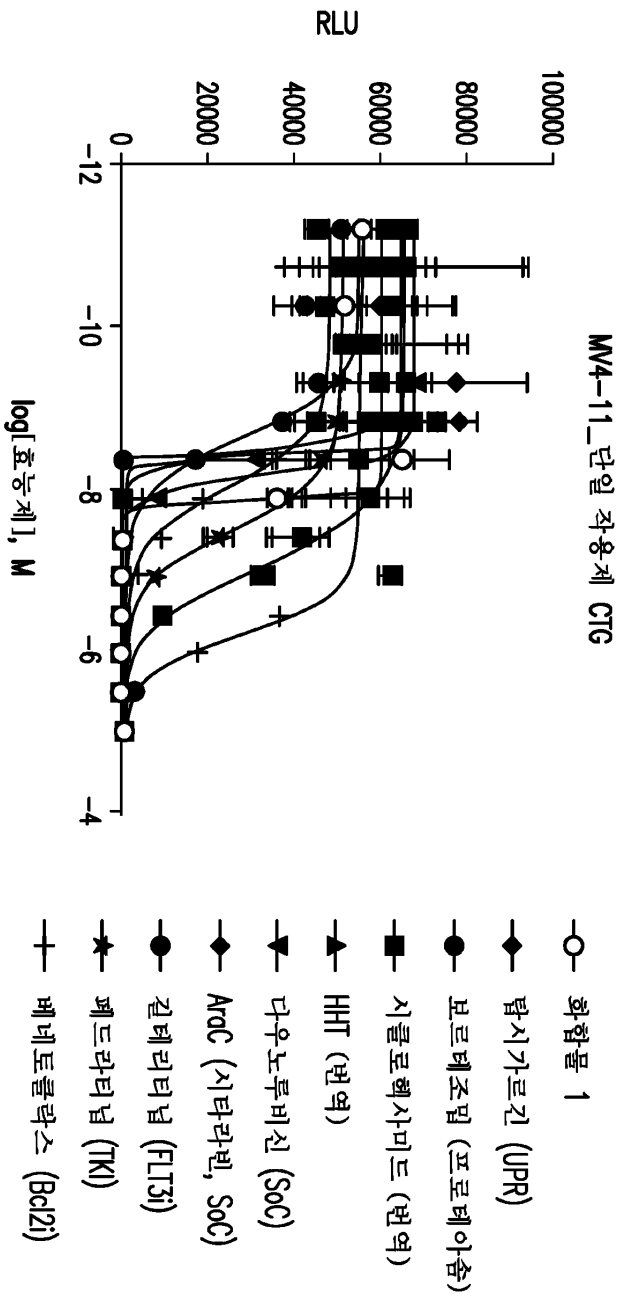
도면5b



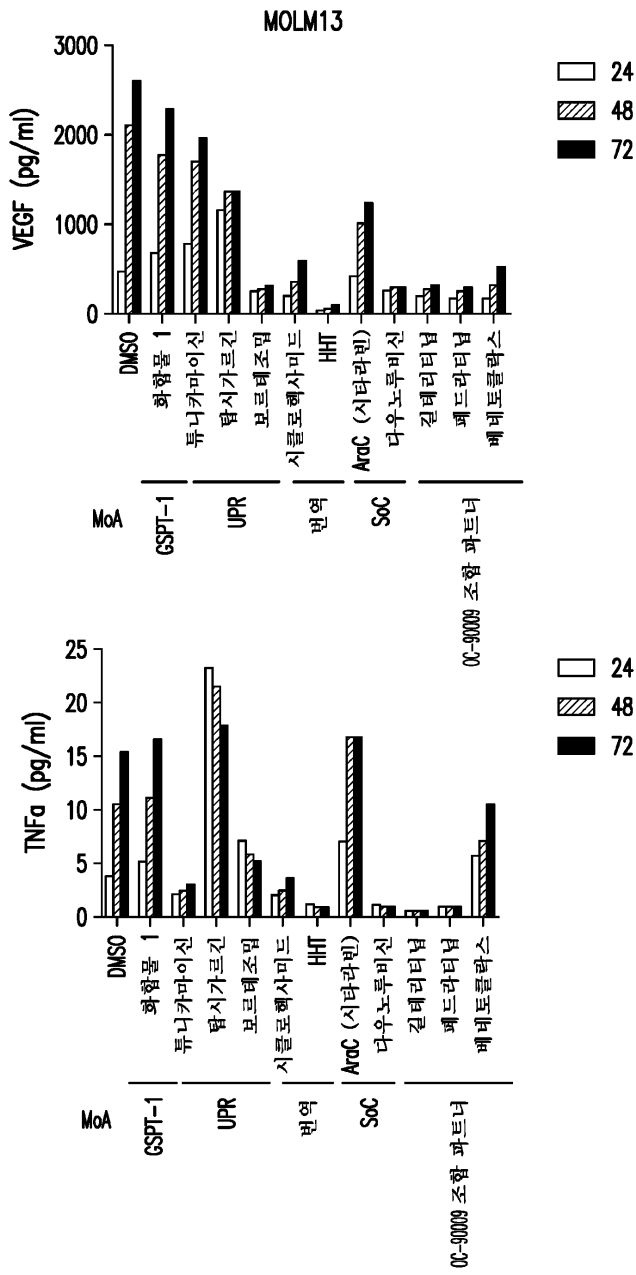
도면6a



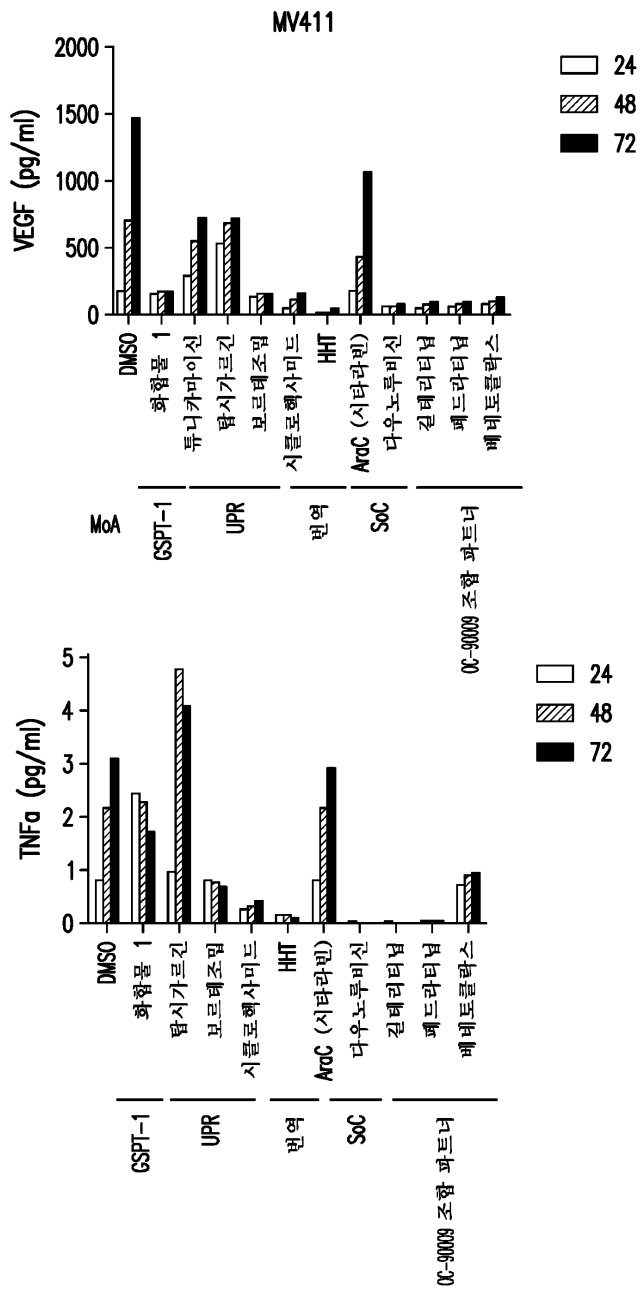
도면6b



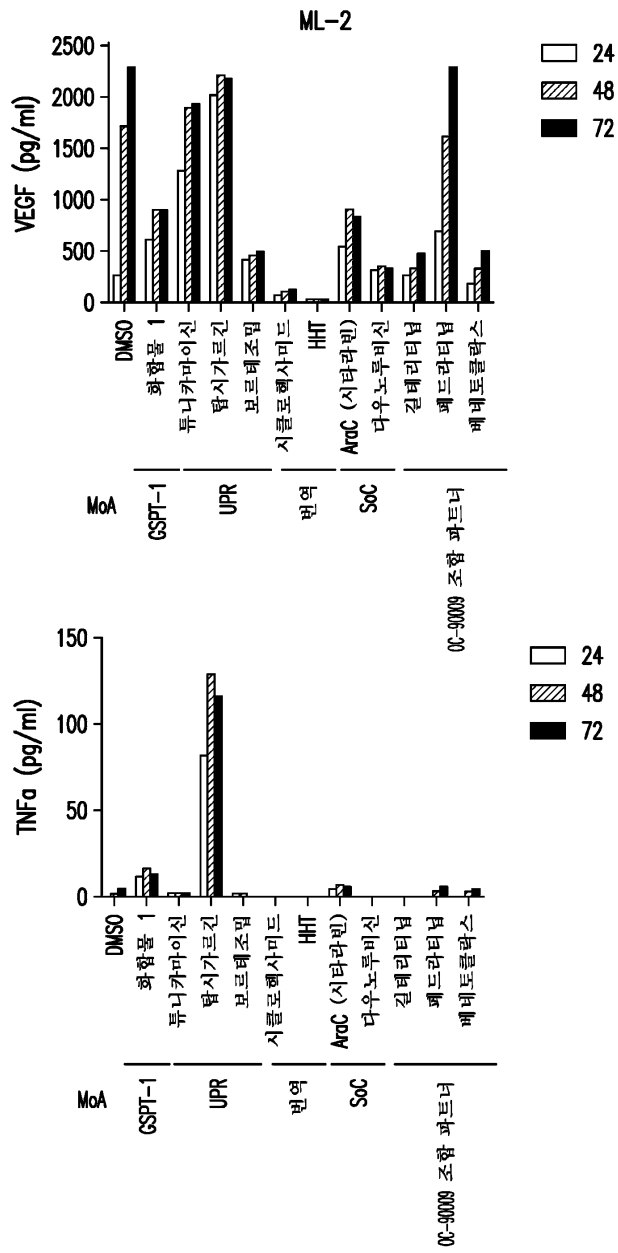
도면7i



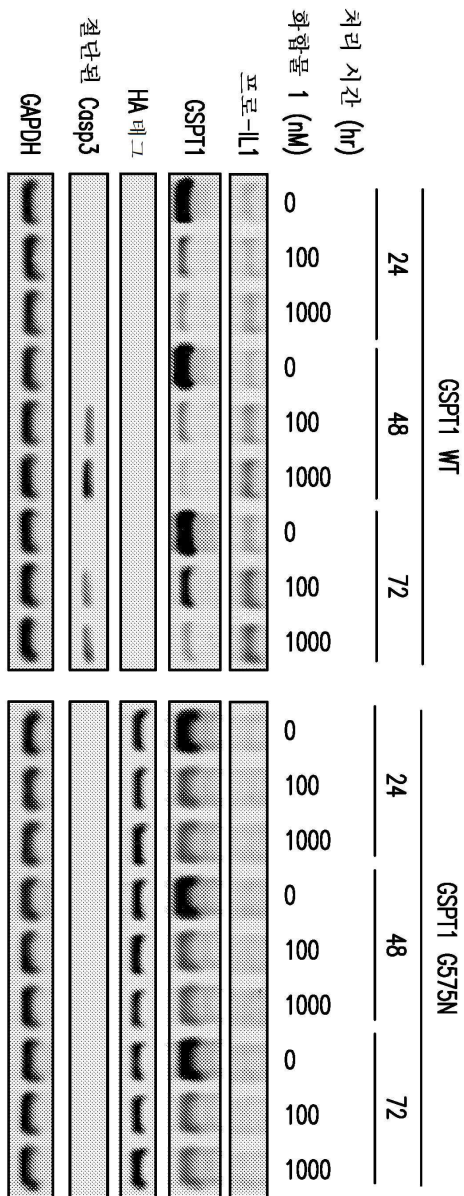
도면7ii



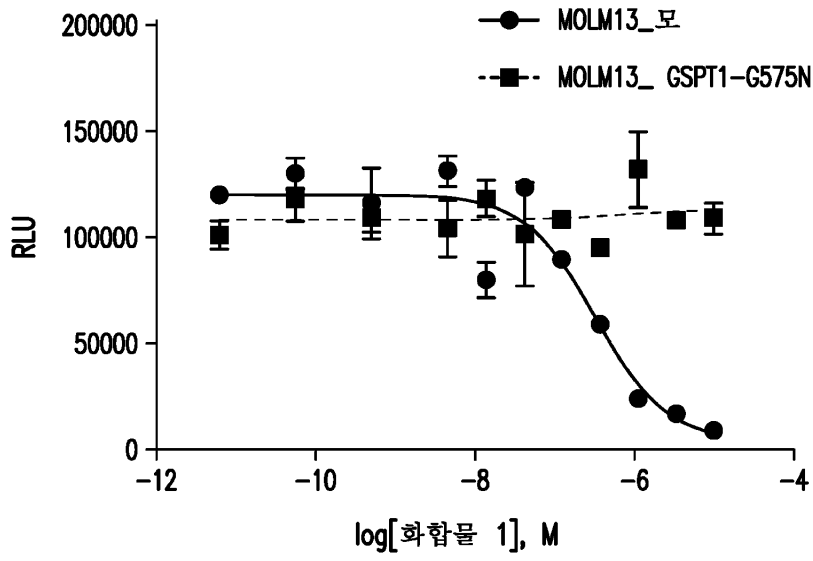
도면7iii



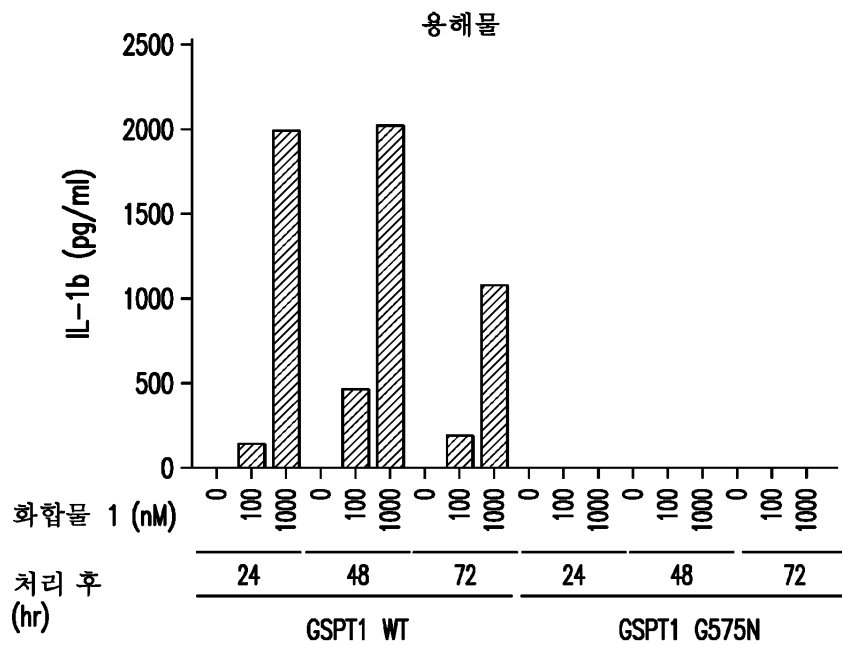
도면8a



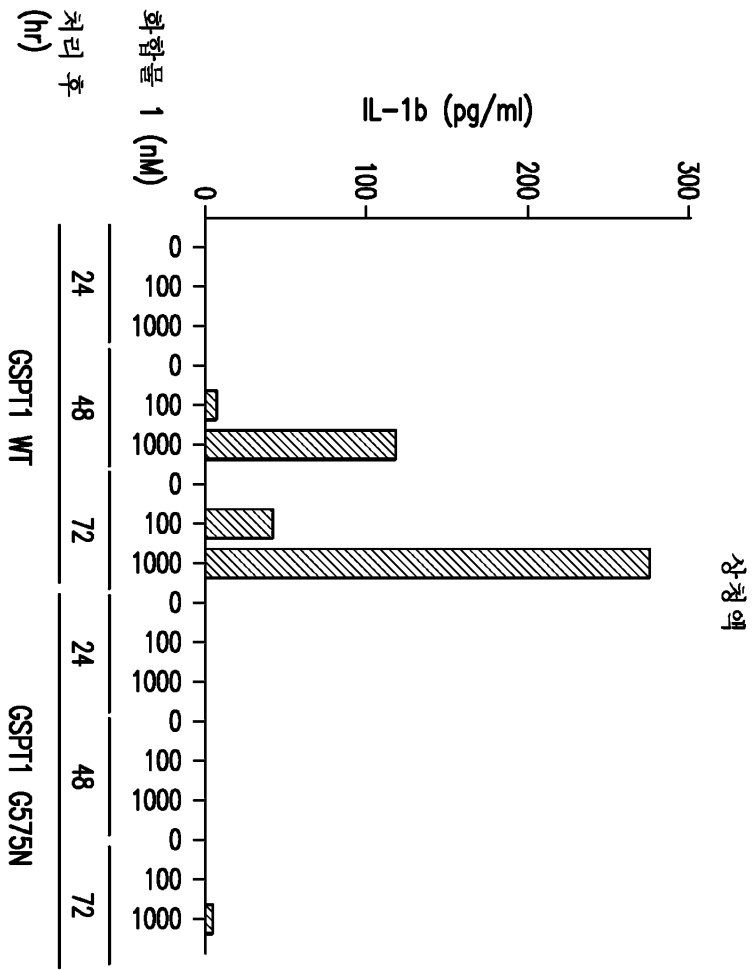
도면8b



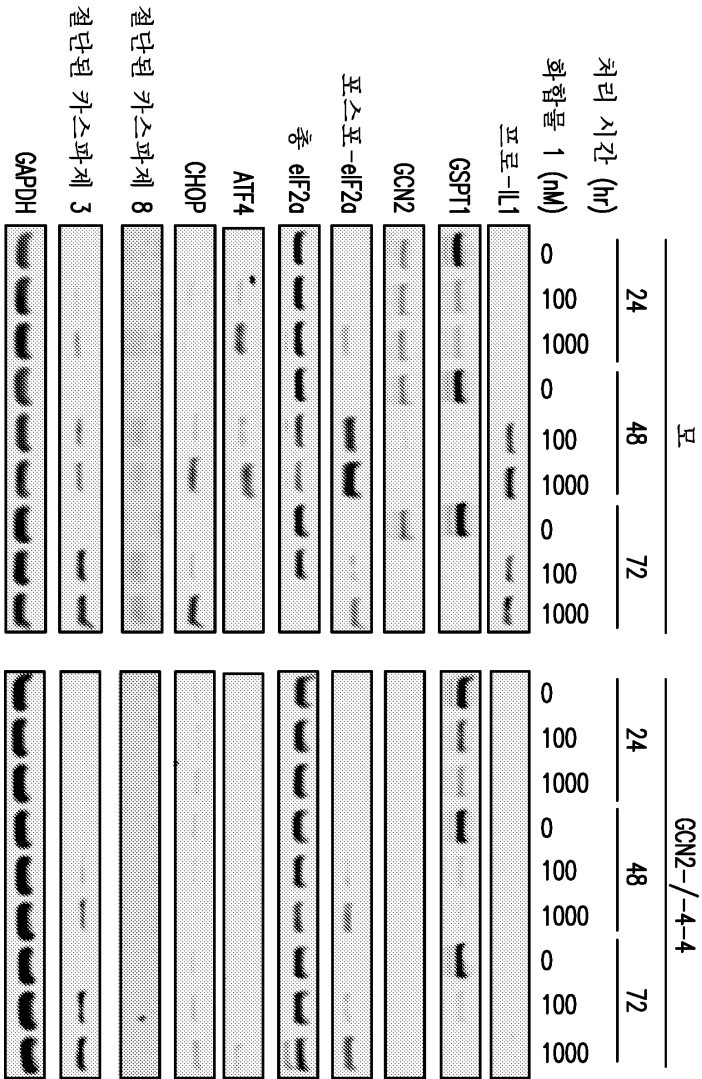
도면8c



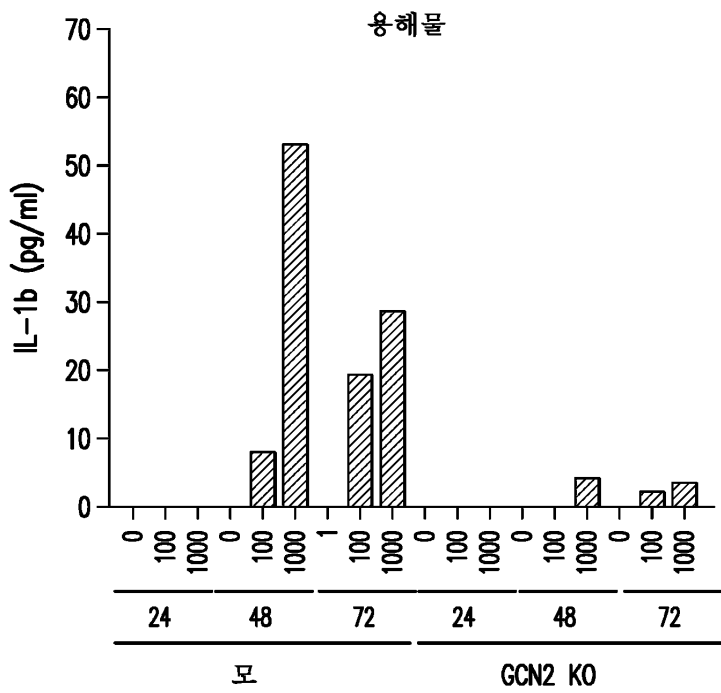
도면8d



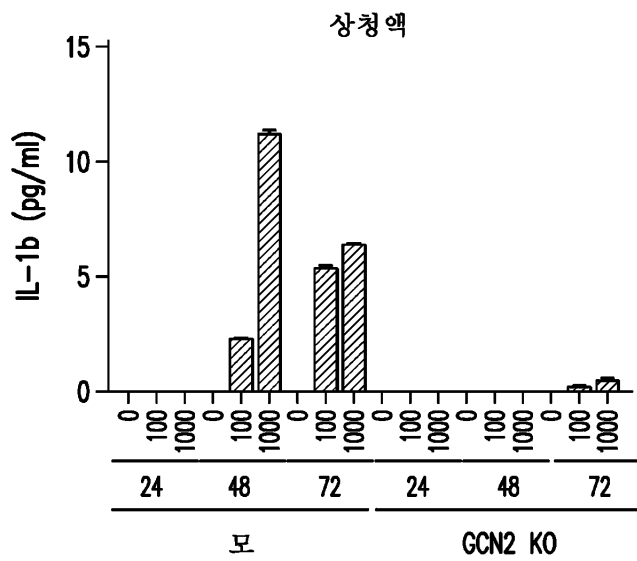
도면9a



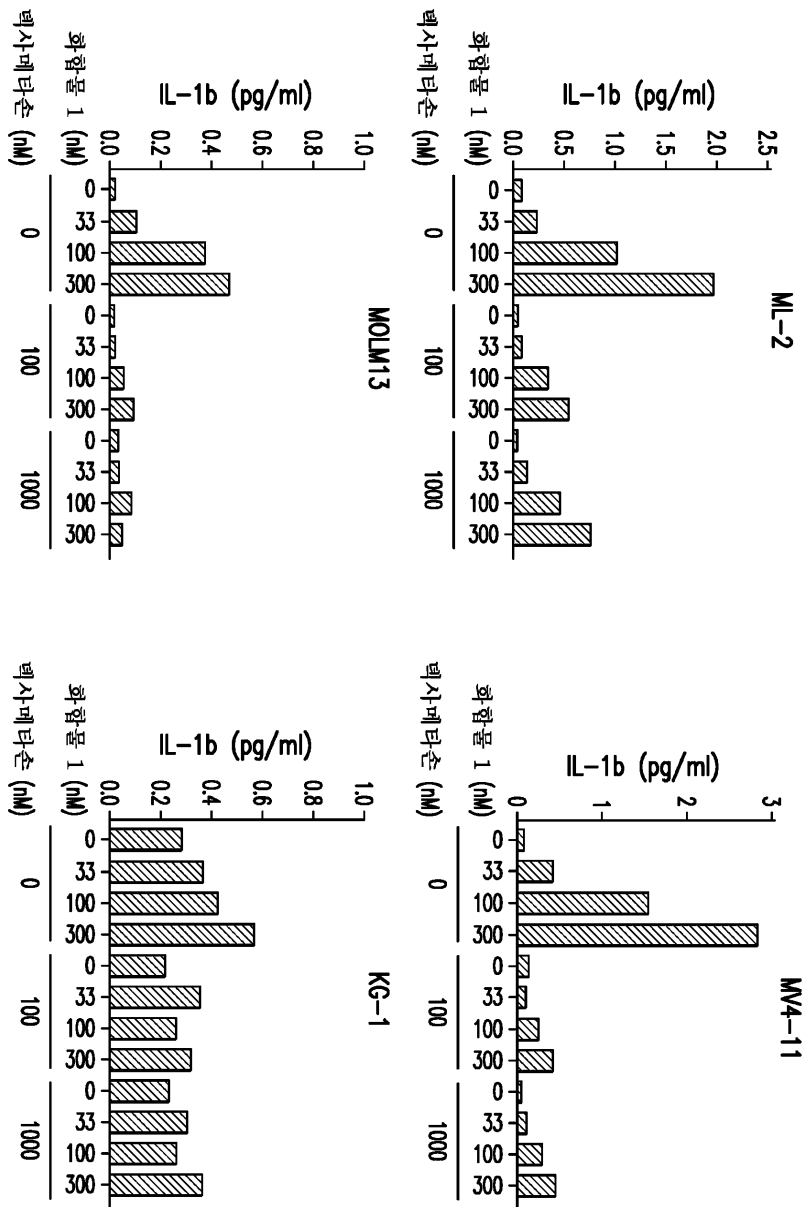
도면9b



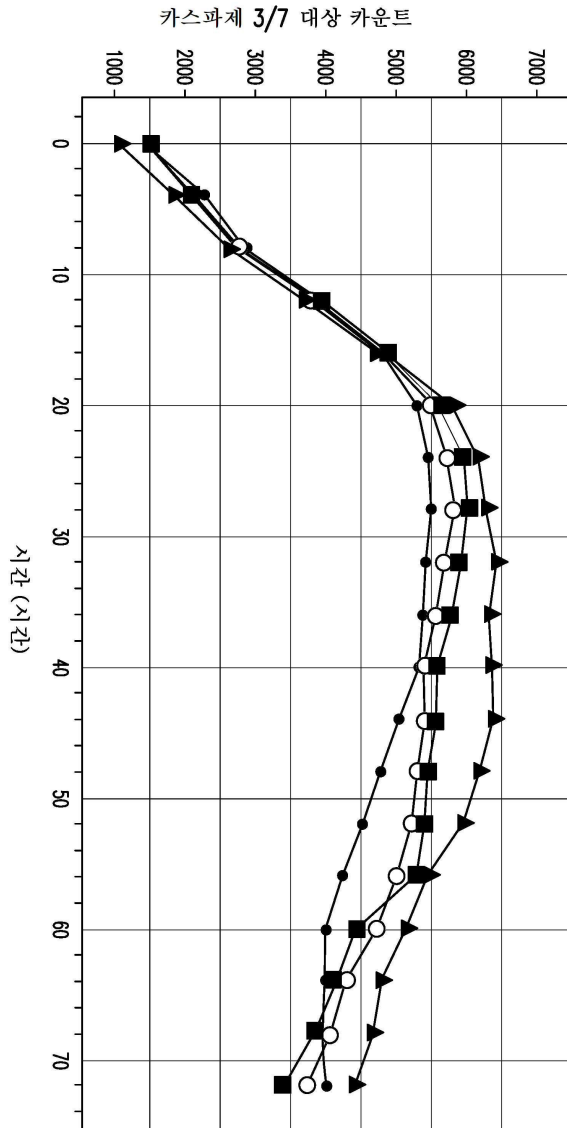
도면9c



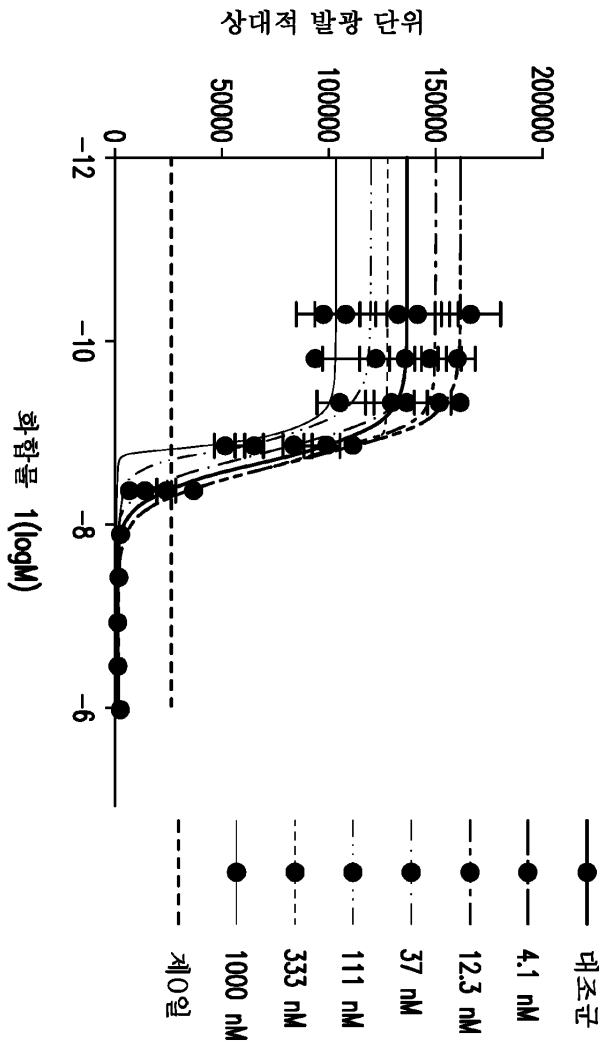
도면10a



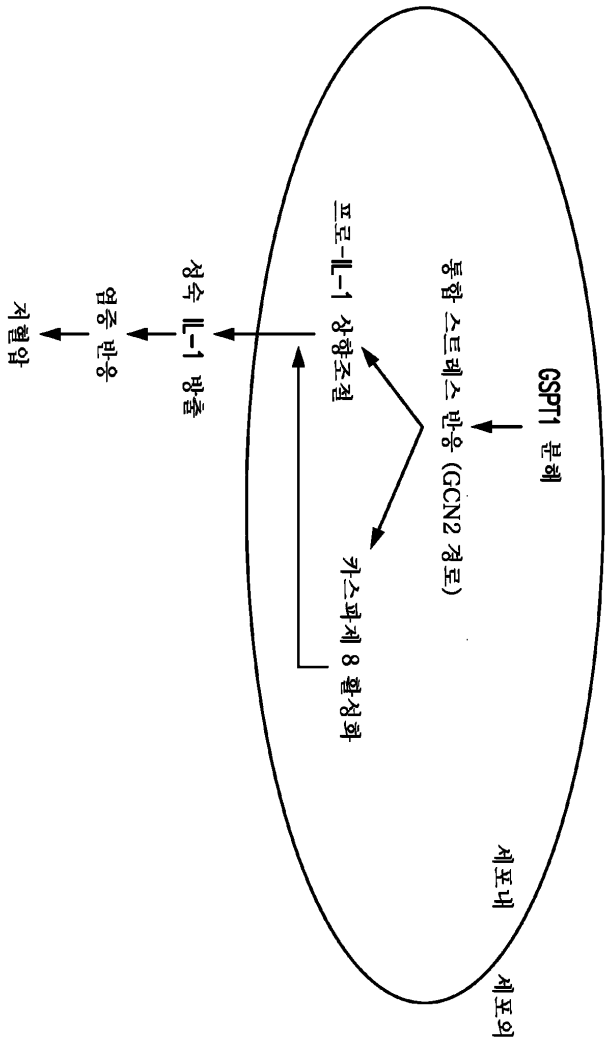
도면10b



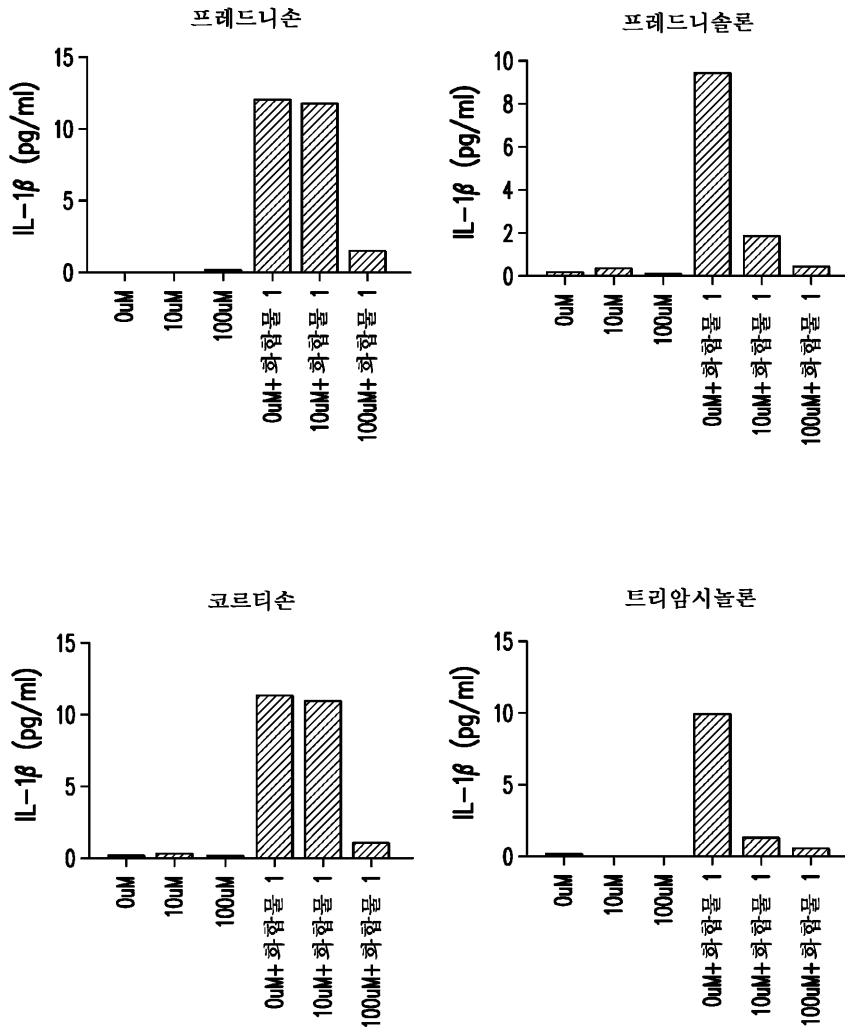
도면10c



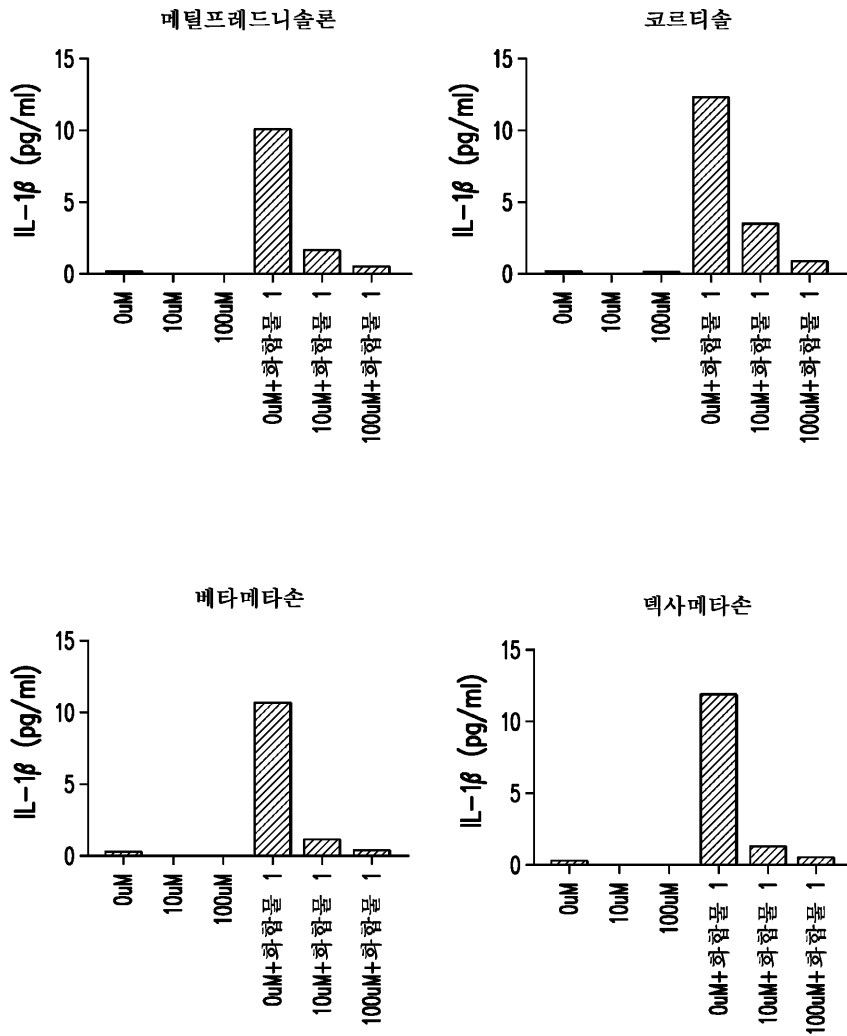
도면11



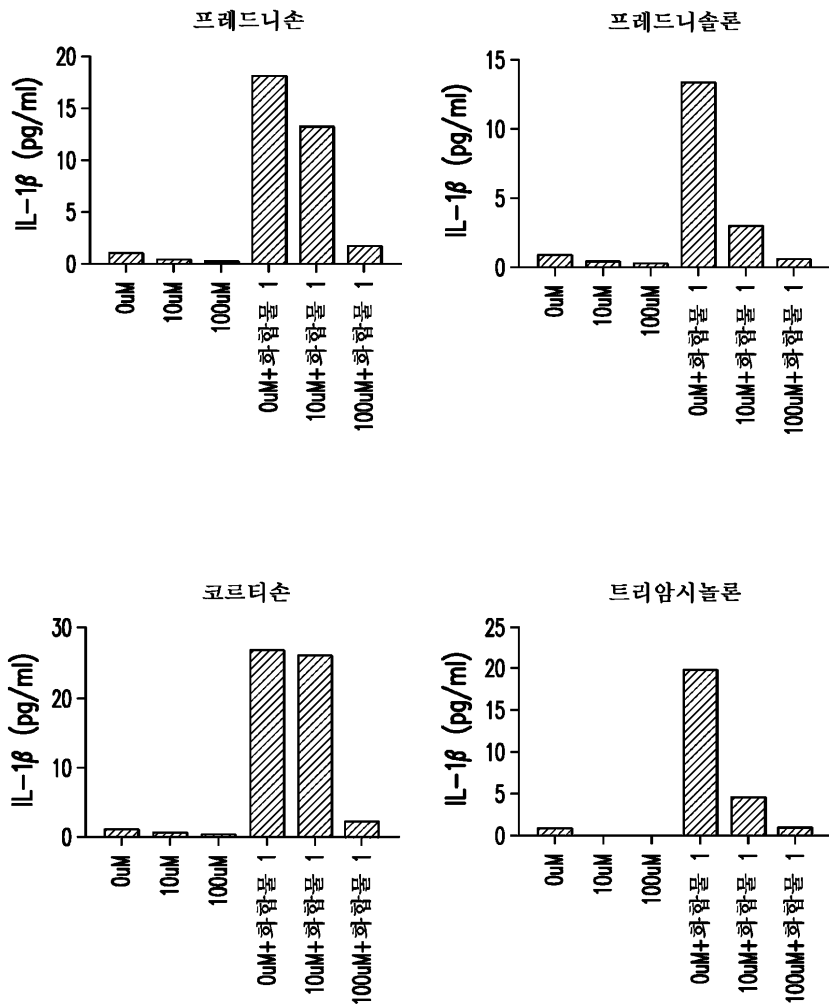
도면12i



도면12i



도면13i



도면13ii

