(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월12일
(11) 등록번호 10-2612513
(24) 등록일자 2023년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/38 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 231/38 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020208(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년07월29일
심사청구일자 2023년06월15일
(85) 번역문제출일자 2023년06월15일
(65) 공개번호 10-2023-0093527
(43) 공개일자 2023년06월27일
(62) 원출원 특허 10-2021-7002772
원출원일자(국제) 2019년07월29일
심사청구일자 2021년01월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/043937
(87) 국제공개번호 WO 2020/028258
국제공개일자 2020년02월06일
(30) 우선권주장
62/712,861 2018년07월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2017103611 A1*
KR1020170033358 A
US20160038496 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
록쏘 온콜로지, 인코포레이티드
미국 06901 코네티컷 스탬포드 트레서 불러바드 281
(72) 발명자
브랜드후버, 바바라 제이.
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
브렌트, 로렌 티.
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 여호섭, 김유정, 김영

전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 최홍석

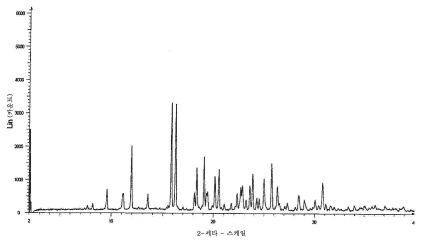
(54) 발명의 명칭 **(S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드의 분무-건조된 분산물 및 제제**

(57) 요 약

(S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 분무-건조된 분산물 및 제약 조성물, 및 암 및 자가면역 및 염증성 질환의 치료에서의 분무-건조된 분산물 및 제약 조성물의 용도가 개시된다. 암 및 자가면역

(뒷면에 계속)

대 표 도



및 염증성 질환의 치료에 또한 유용한 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드의 결정질 형태가 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/729,855 2018년09월11일 미국(US)
62/769,308 2018년11월19일 미국(US)

(72) 발명자
이어리, 찰스 토드
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
켄나, 앤드류
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
칸, 피라스
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
렌쇼우, 비비안 에프. 에이치.
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
스펜서, 스테이시 르네
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
기소, 니콜라
영국 에스케이10 4티쥐 첼셔 앨더리 파크 메러사이드 블록 33 레드엑스 파마 피엘씨 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

11.9±0.2, 15.8±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2 및 19.0±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 화합물의 결정질 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의해 측정시 185-195℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 결정질 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 측정시 가열 개시로부터 150℃까지 0.14%의 중량 손실을 나타내는 결정질 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 90% 초과의 순도를 갖는 결정질 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 95% 초과의 순도를 갖는 결정질 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 및 제약 부형제를 포함하는, BTK-연관 암의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 BTK-연관 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 밀리그램의 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드를 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 1일 1 내지 4회의 요법으로 또는 단일 1일 용량으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서,

(i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제의 투여 동안 재발하였고/거나;

(ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제에 비-반응성이고/거나;

(iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 제약 조성물이며,

여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, ARQ 531, 베카브루티닙, GDC-0853, RN486, 다사티닙, CGI-1746, CGI-560, LFM A13 및 CNX-774로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 사용되는 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 및 제약 부형제를 포함하는, 자가면역 또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 자가면역 또는 염증성 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 만성 두드러기, 중증 근무력증 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 (SDD) 또는 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, BTK-연관 질환 및 장애를 포함한, BTK 억제제로 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 화학식 I의 화합물의 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] BTK는 Tec 패밀리 키나제에 속하는 세포질, 비-수용체 티로신 키나제이다 (Herman, S.E.M. et al., Blood. 2011, 117(23): 6287-6296). BTK의 구조는 여러 도메인: N-말단 플렉스트린 상동성 (PH) 도메인, 프롤린-풍부 TEC 상동성 도메인, 2개의 SRC 상동성 도메인 (SH3에 이어서 SH2) 및 C-말단 키나제 도메인 (BTK-KD)을 갖는다

(Marcotte, D.J. et al., Protein Sci. 2010, 19(3): 429-439).

[0003] BTK는 T 세포 및 형질 세포를 제외한 조혈 세포에서 발현되고, 증식, 성숙, 분화, 아폽토시스 및 세포 이동을 포함한 B-세포 발생의 모든 측면에 수반된다 (Wu J., et al., J Hematol Oncol. 2016; 9: 80). BTK는 또한 단핵구/대식세포, 호중구 및 비만 세포를 포함한 특정 골수 세포에서 발현된다. 이들 골수 세포에서, BTK는 류마티스 관절염의 발병기전에 기여할 수 있는 FcγR 및 FcεR의 면역 복합체 매개된 활성화 시에 나타났다 (Whang 2014). BTK는 또한 파골 세포의 성숙에 요구되므로, BTK의 억제는 류마티스 관절염과 연관된 골 미란을 방지할 수 있다.

[0004] PIP3 (포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리포스페이트) 생성 및 BTK의 PH 도메인에의 결합 및 Src 패밀리 키나제에 의한 BTK의 Tyr-551의 인산화는 BTK의 막 국재화 및 활성화를 자극한다. BTK의 활성화는 Ca^{2+} 동원 및 NF-κB 및 MAP (미토겐-활성화 단백질) 키나제 경로의 활성화를 유도한다 (Honigberg et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2010 Jul 20; 107(29): 13075-13080).

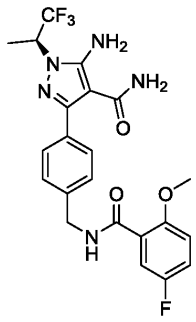
[0005] 이상 BTK 발현 및/또는 활성은 상이한 암 및 자가면역 장애에서 입증되었다.

[0006] BTK 억제제의 예는 WO17/103661에 개시되어 있다.

[0007] BTK 억제제, 특히 낮은 용해도를 나타내는 BTK 억제제를 위한 개선된 제제를 제공할 필요가 있다. 추가로, BTK 억제제의 혈장 농도를 증가시키고/거나 일관된 혈장 농도를 제공하는 제제를 제공할 필요가 있다. 본 발명은 이들 필요 중 1가지 이상을 해결하는 다양한 제제를 제공한다.

발명의 내용

[0008] 한 형태에서, 본 발명은 약 5% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 5% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 30% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 10% w/w 내지 약 60% w/w의 총량으로 존재하는 만니톨 또는 락토스 1수화물 또는 그의 조합; 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w의 총량으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 소듐 또는 그의 조합; 및 약 0.05% w/w 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘; 및 임의로, 존재하는 경우에, 약 0.3% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 이산화규소를 포함하며, 여기서 총계는 100% 이하인 제약 조성물을 제공한다.



I

[0009]

[0010] 한 형태에서, 본 발명은 약 5% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 5% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 30% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 10% w/w 내지 약 60% w/w의 총량으로 존재하는 만니톨 또는 락토스 1수화물 또는 그의 조합; 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w의 총량으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 소듐 또는 그의 조합; 및 약 0.05% w/w 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘; 및 임의로, 존재하는 경우에, 약 0.3% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 이산화규소를 포함하며, 여기서 총계는 100% 이하인 제약 조성물을 제공한다.

[0011] 한 형태에서, 본 발명은 약 5% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 5% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 30% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 10% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 락토스 1수화물; 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w의 총량으로 존재하는 크로스카르멜로스 소듐; 및 약 0.05% w/w 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘; 및

존재하는 경우에, 약 0.3% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 이산화규소를 포함하며, 여기서 총계는 100% 이하인 제약 조성물을 제공한다.

[0012] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다.

[0013] 또 다른 형태에서, 본 발명은 약 21% w/w 내지 약 23% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 21% w/w 내지 약 23% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 38% w/w 내지 약 39% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 12% w/w 내지 약 13% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 약 4% w/w 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 약 0.4% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 총계는 100% w/w 이하인 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 또 다른 형태에서, 본 발명은 약 21% w/w 내지 약 23% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 21% w/w 내지 약 23% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 33% w/w 내지 약 34% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 16% w/w 내지 약 17% w/w의 양으로 존재하는 락토스 1수화물; 약 2% w/w 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하는 크로스카르멜로스 소듐; 약 0.4% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘; 및 약 0.4% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 이산화규소를 포함하며, 여기서 총계는 100% 이하인 제약 조성물을 제공한다.

[0015] 또 다른 형태에서, 본 발명은 약 21% w/w 내지 약 23% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 21% w/w 내지 약 23% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 25% w/w 내지 약 26% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 25% w/w 내지 약 26% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 약 4% w/w 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 약 0.4% w/w 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 총계는 100% w/w 이하인 제약 조성물을 제공한다.

[0016] 또 다른 형태에서, 본 발명은 약 8% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물; 약 8% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 약 40% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 약 40% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 약 3.5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 약 0.3% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0017] 한 실시양태에서, 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25 mg 내지 약 220 mg의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 하기: 약 25 mg, 약 50 mg 및 약 100 mg 중 하나로부터 선택된 양의 화학식 I의 화합물을 포함한다.

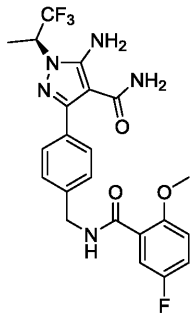
[0018] 또 다른 형태에서, 본 발명은 BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, BTK 연관 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로부터 선택된다.

[0019] 또 다른 형태에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물을 약 20 mg 내지 약 120 mg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 암은 하기 암: 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 용량은 하기: 약 25 mg, 약 50 mg 및 약 100 mg 중 하나로부터 선택된다.

[0020] 또 다른 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물이 약 20 mg 내지 120 mg의 용량으로 투여되는, 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로부터 선택된 BTK-연관 암의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 투여되는 용량은 하기: 약 25 mg, 약 50 mg 및 약 100 mg으로부터 선택된다.

[0021] 또 다른 형태에서, 본 발명은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로부터 선택된 BTK-연관 암의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기: 약 25 mg, 약 50 mg 및 약 100 mg 중 하나로부터 선택된 용량으로 투여된다.

[0022] 다른 형태에서, 본 발명은 BTK-연관 질환 및 장애를 포함한, BTK 억제제로 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 중 화학식 I의 화합물을 제공한다.



I

[0023]

[0024] 따라서, 화학식 I의 화합물 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 중합체를 포함하는 분무-건조된 분산물이 본원에 제공된다.

[0025] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0026] 화학식 I의 화합물을 1종 이상의 유기 용매 중에 용해시킨 후에 분무-건조시키는, 분무-건조된 분산물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 디클로로메탄:메탄올 중에, 바람직하게는 약 80:20 wt/wt 비의 디클로로메탄:메탄올 중에 용해시킨 후에 분무-건조시킨다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 메탄올 중에 용해된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태 A는 1종 이상의 유기 용매 중에 용해된다.

[0027] 분무-건조된 분산물 및 1종 이상의 제약 부형제를 포함하는 제1 조성물을 포함하며, 여기서 분무-건조된 분산물은 HPMCAS 중합체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하는 것인 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0028] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0029] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 40% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 45% w/w의 양으로 존재한다.

[0030] 일부 실시양태에서, 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 일부 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 25% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 45% 내지 약 65% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 55% w/w의 양으로 존재한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 충전제는 사카라이드, 젤라틴, 합성 중합체 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 충전제는 수크로스, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 전분, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 폴록사머, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물의 약 30% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물

의 약 52% w/w의 양으로 존재한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 그의 조합이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 5% 내지 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 10% 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 26% w/w의 양으로 존재한다.

[0038] 일부 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 5% 내지 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 10% 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 26% w/w의 양으로 존재한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 1.5% 내지 약 3.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 크로스카르멜로스 소듐, 이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.25% w/w의 양으로 존재한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재하고, 충전제는 제1 조성물의 약 25% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 45% w/w의 양으로 존재하고, 충전제는 제1 조성물의 약 55% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.25% w/w의 양으로 존재한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 40% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물과 제약 부형제는 블렌딩된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 과립화된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 롤러 압착에 의해 과립화된다.

[0047] 제1 조성물 및 1종 이상의 제약 부형제를 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0048] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0050] 일부 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1.0% w/w의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 0.8% w/w의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.4% 내지 약 0.6% w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0052] 일부 실시양태에서, 충전제는 총 조성물의 약 1% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 충전제는 수크로스, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 전분, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 폴록사머, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 크로스카르멜로스 소듐 음이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 90% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 97% w/w의 양으로 존재한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 30% 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 35% w/w의 양으로 존재한다.

[0059] 일부 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 55% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 그의 조합이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 25% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 31% w/w의 양으로 존재한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 만니톨은 총 조성물의 약 25% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 총 조성물의 약 31% w/w의 양으로 존재한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제약 부형제와 블렌딩된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 공동-밀링된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 약 25 mg 내지 약

220 mg의 양으로, 보다 바람직하게는 약 50 mg 내지 약 150 mg의 양으로, 보다 더 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 120 mg의 양으로, 보다 더 바람직한 실시양태에서는 약 100 mg의 양으로 존재한다.

[0066] 하기를 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다:

[0067] (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

[0068] HPMCAS 중합체; 및

[0069] 1종 이상의 제약 부형제.

[0070] 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] 일부 실시양태에서, 충전제는 수크로스, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 전분, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0074] 일부 실시양태에서, 조성물은 하기를 포함한다:

[0075] (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

[0076] HPMCAS 중합체;

[0077] 미세결정질 셀룰로스;

[0078] 만니톨;

[0079] 소듐 스타치 글리콜레이트; 및

[0080] 스테아르산마그네슘.

[0081] 일부 실시양태에서, 조성물은 하기를 포함한다:

[0082] 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

[0083] 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체;

[0084] 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스;

[0085] 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 만니톨;

[0086] 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및

[0087] 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘.

[0088] 일부 실시양태에서, 조성물은 하기를 포함한다:

[0089] 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

[0090] 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체;

[0091] 조성물의 약 40% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스;

[0092] 조성물의 약 40% w/w의 양으로 존재하는 만니톨;

[0093] 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및

[0094] 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘.

[0095] 일부 실시양태에서, 조성물은 하기를 포함한다:

[0096] 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

[0097] 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체;

[0098] 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스;

[0099] 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 만니톨;

[0100] 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및

[0101] 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘.

[0102] 일부 실시양태에서, 본원의 조성물은 하기를 포함한다:

[0103] 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

[0104] 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체;

[0105] 조성물의 약 25% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스;

[0106] 조성물의 약 25% w/w의 양으로 존재하는 만니톨;

[0107] 조성물의 약 5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및

[0108] 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘.

[0109] 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅된다.

[0111] 하기를 포함하는, 제약 조성물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0112] (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, HPMCAS 중합체 및 유기 용매를 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계;

[0113] 혼합물을 분무-건조시켜 분무-건조된 분산물을 형성하는 단계; 및

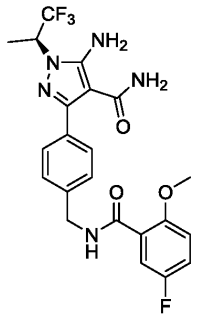
[0114] 분무-건조된 분산물을 과립화하여 제1 조성물을 형성하는 단계.

[0115] 일부 실시양태에서, 유기 용매는 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 80:20 디클로로메탄:메탄올이다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된 후에 과립화된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 오븐에서 건조된 후에 과립화된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된 후에 과립화된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 롤러 압착에 의해 과립화된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 공동-밀링된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 정제로 가압된다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅된다. 일부 실시양태에서, 코팅은 중합체, 가소제, 안료 또는 그의 조합을 포함한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일

부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0117] 하기 화학식을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태가 또한 본원에 제공된다.



[0118] I

[0119] 15.8±0.2, 16.2±0.2 및 11.9±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0120] 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2 및 18.3±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0121] 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2, 18.3±0.2, 23.8±0.2 및 20.5±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0122] 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2, 18.3±0.2, 23.8±0.2, 20.5±0.2, 25.7±0.2, 20.1±0.2 및 9.5±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0123] 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2, 18.3±0.2, 23.8±0.2, 20.5±0.2, 25.7±0.2, 20.1±0.2, 9.5±0.2, 25.0±0.2 및 11.1±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0124] 실질적으로 도 4a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0125] 약 185℃의 개시 온도를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 갖는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0126] 실질적으로 도 4c에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 화학식 I의 화합물의 형태 A가 또한 본원에 제공된다.

[0127] 제약 부형제 및 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 고체 경구 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0128] 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 제약 부형제를 혼합함으로써 제조된 고체 경구 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0129] 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 제약 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는, 고체 경구 제약 조성물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0130] 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다.

[0131] 하기를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0132] (a) BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및

[0133] (b) 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계.

[0134] BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0135] 하기를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0136] BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및

[0137] BTK-연관 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계.

[0138] 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0139] 암의 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암의 전이를 억제하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다.

[0141] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 또 다른 화학요법제와 조합되어 사용된다.

[0142] BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0143] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0144] 대상체에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및

[0145] 대상체를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 단계.

[0146] 하기를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0147] BTK-연관 암을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및

[0148] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계.

[0149] 하기를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0150] 대상체에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및

[0151] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계.

[0152] 일부 실시양태에서, 대상체에서의 암이 BTK-연관 암인지를 결정하는 단계는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상을 검출하는 검정을 수행하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체로부터 샘플을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 생검 샘플이다. 일부 실시양태에서, 검정은 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯, 효소-연결 면역흡착 검정 및 형광 계내 혼성화 (FISH)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실

시양태에서, FISH는 분해형 FISH 분석이다. 일부 실시양태에서, 서열분석은 파이로시퀀싱 또는 차세대 서열분석이다.

[0153] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR (절단점 클러스터 단백질) 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상의 결과이다.

[0154] 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 또는 BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 유전자 변경의 결과이다.

[0156] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 염색체 전위 t(11;14)(q13;q32), 염색체 영역 17p13의 결실, 염색체 영역 11q23의 결실, 염색체 영역 13q14의 결실 및 염색체 12의 삼염색체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0157] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다.

[0158] 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발하며, 여기서 BCR 신호전달 경로 단백질은 CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: $MYD88^{L265}$ 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 $MYD88^{L265P}$이다.

[0159] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: 117, 316, 474, 481, 528, 560, 562 및 601 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 치환: T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L 중 1개 이상을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다.

[0160] 하기를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0161] (a) BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및

[0162] (b) 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계.

[0163] 대상체가 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0164] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 또는 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0165] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨병 및 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, 3계열 골수이형성증 동반 AML (AML/TMDS), 혼합 계열 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 역형성 대세포 림프종, MALT 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종 및 다발성 골수종 (MM)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0167] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병 또는 모발상 세포 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0168] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0169] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 형질전환을 겪지 않았다. BTK-연관 암에서의 형질전환의 비제한적 예는 리히터 형질전환, 전림프구성 형질전환 (예를 들어, CLL의 전림프구성 형질전환), 형질전환된 비-호지킨 림프종 및 모세포양 림프종 (예를 들어, 모세포양 변이형 외투 세포 림프종)을 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 림프종에 의한 기지의 중추 신경계 침범이 동반된 암은 아니다.

[0171] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 고형 종양이다.

[0172] 일부 실시양태에서, 고형 종양은 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 및 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 경구로 투여된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 추가의 요법 또는 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 추가의 요법 또는 치료제는 방사선요법, 세포독성 화학요법제, 키나제-표적화 치료제, 아폽토시스 조정제, 신호 전달 억제제, 면역-표적화 요법, 전사 조절 억제제 및 혈관신생-표적화 요법으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 1종 이상의 키나제-표적화 치료제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 키나제-표적화 치료제는 JAK, Src, IRAK 및 그의 조합으로부터 선택된 키나제 패밀리로부터의 키나제를 표적화한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 1종 이상의 단백질 억제제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 단백질 억제제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 단백질 억제제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 2종의 추가의 치료제 (예를 들어, mTOR의 억제제 및 BCL-2의 억제제)가 투여된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택

된 단백질을 억제한다.

[0179] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제는 개별 투여량으로서 동시에 투여된다.

[0180] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제는 개별 투여량으로서 임의의 순서로 순차적으로 투여된다.

[0181] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0182] (a) 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계;

[0183] (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0184] (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는

[0185] (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계.

[0186] 일부 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 1종 이상의 키나제-표적화 치료제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 키나제-표적화 치료제는 JAK, Src, IRAK 및 그의 조합으로부터 선택된 키나제 패밀리로부터의 키나제를 표적화한다.

[0189] 일부 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제하는 단백질 억제제이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제하는 1종 이상의 단백질 억제제로부터 선택된다.

[0191] 일부 실시양태에서, 단백질 억제제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 대상체는 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (e) 대상체에게 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0193] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다.

[0194] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이다.

[0195] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0196] (a) 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계;

[0197] (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0198] (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는

적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는

[0199] (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하며, 여기서 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G 및 C481R인 단계.

[0200] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 대상체는 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (e) 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제약 조성물이다.

[0204] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0205] (a) 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계;

[0206] (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0207] (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 따른 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는

[0208] (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하며, 여기서 돌연변이는 PLCγ2의 1개 이상의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환인 단계.

[0209] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0210] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0211] (b) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는

[0212] (c) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계.

[0213] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0214] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0215] (b) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하는 단계; 또는

[0216] (c) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종

양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계.

[0217] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0218] (a) 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 소정 기간 동안 투여하는 단계;

[0219] (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0220] (c) 단계 (a)의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 분무-건조된 분산물 또는 제7항 내지 제93항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는

[0221] (d) 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계.

[0222] 하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0223] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 이전에 대상체에게 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계;

[0224] (b) 이전에 대상체에게 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는

[0225] (c) 이전에 대상체에게 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계.

[0226] 하기를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0227] (a) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하는 단계;

[0228] (b) 단계 (a) 후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계; 및

[0229] (c) 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 단계.

[0230] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제, 수술 및 1종 이상의 제2 키나제 억제제 중 1종 이상을 포함한다.

[0231] 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 단계 (a) 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다.

[0232] (i) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고, (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 단독요법으로서 투여되고, (ii) 1회 이상의

용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 단독요법으로서 투여된 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0233] 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다.

[0234] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제, 수술 및 1종 이상의 제2 단백질 억제제 중 1종 이상을 포함한다.

[0235] (i) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고, (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제가 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0236] (i) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고, (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 단독요법으로서 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 및 추가의 치유적 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0237] 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치유적 치료는 제2 BTK 키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치유적 치료는 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제 및 1종 이상의 제2 단백질 억제제 중 1종 이상을 포함한다.

[0238] 하기를 포함하는, 대상체에서 치료의 효능을 결정하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0239] (a) 제1 시점에 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하는 단계;

[0240] (b) 제1 시점 후 및 제2 시점 전에, 대상체에게 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계;

[0241] (c) 제2 시점에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하는 단계; 및

[0242] (d) 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 결정된 대상체에서 치료가 효과적이라는 것을 확인하거나; 또는 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 결정된 대상체에서 치료가 효과적이지 않다는 것을 확인하는 단계.

[0243] 하기를 포함하는, 대상체가 치료에 대한 내성이 발생하였는지 여부를 결정하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0244] (a) 제1 시점에 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하는 단계;

[0245] (b) 제1 시점 후 및 제2 시점 전에, 대상체에게 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계;

[0246] (c) 제2 시점에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하는 단계; 및

[0247] (d) 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 대상체는 치료에 대한 내성

이 발생하지 않았다는 것을 결정하거나; 또는 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 대상체는 치료에 대한 내성이 발생한 것으로 결정하는 단계.

[0248] 임의의 상기 실시양태 중 일부에서, 대상체는 활동성 비제어된 자가면역 혈구감소증을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 자가면역 혈구감소증으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 치료를 시작한 지 6개월 이내에 임상적으로 유의한 비제어된 심장, 심혈관 질환 또는 심근경색의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심장 또는 심혈관 질환으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심근경색을 갖지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임상적으로 유의한 활성 흡수장애 증후군을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 흡수장애 증후군으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 치료 동안 강한 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 억제제 (예를 들어, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 클로람페니콜, 케토코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 네파조돈 및 코비시스타트) 또는 유도제 (예를 들어, 카르바마제핀, 덱사메타손, 에토숙시미드, 글루코코르티코이드, 그리세오풀빈, 페니토인, 프리미돈, 프로게스테론, 리팜핀, 나프실린, 넬피나비르, 네비라핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페닐부타존, 로페콕시브 (마일드), 세인트존스워트, 술파디미딘, 술핀피라존 및 트로글리타존)로 치료되고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 치료를 시작한 지 7일 이내에 양성자 펌프 억제제 (예를 들어, 오메프라졸, 란소프라졸, 덱슬란소프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 일라프라졸)로 치료되고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 활성 제2 악성종양을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 관해 상태인 활성 제2 악성종양을 갖고, 대상체의 기대 수명은 > 2년이다.

[0249] 포유동물 세포를 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 다형체 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유동물 세포에서 BTK 키나제 활성을 억제하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0250] 자가면역 또는 염증성 질환을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0251] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에 사용하기 위한 방법 및 물질은 본원에 기재되어 있고; 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시하는 것이며, 제한하려는 것이 아니다. 본원에 언급된 모든 공개문헌, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 엔트리 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 상충하는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0252] 본 발명의 1개 이상의 실시양태의 세부사항은 첨부 도면 및 하기 상세한 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구범위로부터 분명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0253] 도 1은 화학식 I의 화합물 (유리 염기)의 형태 A의 X선 분말 회절 스캔이다.

도 2a-2b는 화학식 I의 화합물의 형태 A 및 B의 혼합물의 스캔이다. 도 2a는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A 및 형태 B의 혼합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 스캔이다. 도 2b는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A 및 형태 B의 혼합물의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 3a-3b는 화학식 I의 화합물의 형태 C의 스캔이다. 도 3a는 화학식 I의 화합물의 형태 C의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다. 도 3b는 화학식 I의 화합물 (헤미-1,4-디옥산 용매화물)의 형태 C의 시차 주사 열량측정 스캔이다.

도 4a-4c는 화학식 I의 화합물의 형태 A의 스캔이다. 도 4a는 화학식 I의 화합물의 형태 A의 X선 분말 회절 스캔이다. 도 4b는 화학식 I의 화합물의 형태 A의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다. 도 4c는 화학식 I의 화합물의 형태 A의 시차 주사 열량측정 스캔이다.

도 5는 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 원형의 조정된 DSC 스캔이다.

도 6은 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 원형의 X선 분말 회절 스캔이다.

도 7은 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 원형의 열중량측정 분석 (TGA) 스캔이다.

도 8은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체의 분무-건조된 분산물을 포함하는 정제의 용해를 보여준다.

도 9는 생체내 개 생체이용률 및 약동학적 연구의 시간 경과에 걸친 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 보여준다.

도 10a-10d는 BTK 및 BTK C481S를 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서의 Y223 자가인산화에 대한 용량 반응 효과를 보여준다. 도 10a 및 10b는 BTK (tBTK; 총 BTK를 지칭함) (도 10a) 및 BTK C481S (도 10b)를 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서의 Y223 자가인산화에 대한 화학식 I의 화합물 및 이브루티닙 용량 반응 효과를 보여주는 웨스턴 블롯이다. 도 10c 및 10d는 BTK (도 10c) 및 BTK C481S (도 10d)를 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서의 Y223 자가인산화에 대한 웨스턴 블롯 데이터로부터 생성된 용량 반응 곡선이다. 화학식 I의 화합물은 야생형 및 C481S 돌연변이 단백질 둘 다에서 각각 8.6 ± 0.3 nM 및 8.8 ± 1.8 nM의 IC50 값으로 BTK Y223의 자가인산화를 억제하였다. 이브루티닙은 BTK 야생형을 5.7 ± 0.5 nM의 IC50으로 억제하였고, C481S 돌연변이체에 대한 그의 활성은 IC50 곡선에 피팅될 수 없었다.

도 11a는 라모스 RA1 세포에서 BTK Y223 및 PLCγ2 Y1217 인산화에 대한 화학식 I의 화합물 용량 반응을 보여주는 웨스턴 블롯이다. 도 11b 및 11c는 라모스 RA1 세포에서의 BTK Y223 (도 11b) 및 PLCγ2 Y1217 인산화 (도 11c)에 대한 웨스턴 블롯 데이터의 플롯이다. 화학식 I의 화합물은 BTK Y223의 자가인산화를 3.2 ± 0.6 nM의 IC_{50}으로 억제하였고, PLCγ2 Y1217의 인산화를 8.2 nM ± 4.3의 IC_{50}으로 억제하였다.

도 12a는 TMD8 증식에 대한 화학식 I의 화합물의 용량 반응 억제를 보여주는 플롯이다. 도 12b는 도 12a로부터의 억제제 농도 대 곡선하 면적 (AUC) (평균 ± SD)을 보여주는 플롯이다. 각각의 개별 곡선에 대한 곡선하 면적 (AUC)의 정량화는 TMD8 증식에 대한 화학식 I의 화합물의 IC_{50} 2.33 nM의 결정을 가능하게 하였다.

도 13a-c는 OCI-Ly10 인간 B-세포 림프종 세포주 이종이식 종양 마우스 모델에서의 종양 성장의 용량-의존성 억제를 보여준다. 도 13a는 표시된 비히클 또는 억제제가 투여된 인간 B-세포 림프종 세포주 이종이식 종양 마우스 모델에 대한 평균 ± SEM으로서 나타낸 종양 부피를 갖는 종양 성장을 보여준다. 도 13b는 인간 B-세포 림프종 세포주 이종이식 종양 마우스 모델에서 처리가 정지된 후의 종양 성장을 보여준다. 도 13c는 처리 과정 동안 마우스의 평균 ± SEM으로서 나타낸 정규화된 체중 값을 보여준다.

도 14a-c는 TMD8 인간 B-세포 림프종 세포주 이종이식 종양 마우스 모델에서의 종양 성장의 용량-의존성 억제를 보여준다. 도 14a는 표시된 비히클 또는 억제제가 투여된 TMD8 인간 B-세포 림프종 세포주 이종이식 종양 마우스 모델에 대한 평균 ± SEM으로서 나타낸 종양 부피를 갖는 종양 성장을 보여준다. 도 14b는 TMD8 인간 B-세포 림프종 세포주 이종이식 종양 마우스 모델에서 화학식 I의 화합물의 투여 14일 후의 종양 중량을 보여준다. 도 14c는 처리 과정 동안 마우스에 대한 평균 ± SEM으로서 나타낸 정규화된 체중 값을 보여준다.

도 15a-b는 개에서 48시간에 걸친 혈장 중 화학식 I의 화합물 농도를 보여준다. 도 15a는 현탁액 중의 화학식 I의 결정질 화합물이 투여된 개인 섭식 또는 공복 개에 대한 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 보여준다. 도 15b는 화학식 I의 화합물 50% SDI가 투여된 개인 섭식 또는 공복 개에 대한 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 보여준다.

다양한 도면에 있어서 유사한 참조 기호는 유사한 요소를 표시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0254] 정의

[0255] 본원에 사용된 용어 "다형체"는 결정 격자 내 분자의 순서의 결과로서 상이한 물리적 특성을 갖는 동일한 화합물의 결정을 지칭한다. 단일 화합물의 상이한 다형체는 하나 이상의 서로 상이한 화학적, 물리적, 기계적, 전기적, 열역학적 및/또는 생물학적 특성을 갖는다. 다형체에 의해 나타나는 물리적 특성의 차이는 제약 파라미터, 예컨대 저장 안정성, 압축성, 밀도 (조성물 및 생성물 제조에 중요함), 용해 속도 (생체이용률 결정에 중요한 인자), 용해도, 융점, 화학적 안정성, 물리적 안정성, 분말 유동성, 물 수착, 압착 및 입자 형태에 영향을 미칠 수 있다. 안정성에서의 차이는 화학적 반응성에서의 변화 (예를 들어, 투여 형태가 한 다형체로 구성될 때 또 다른 다형체로 구성될 때에 비해 더욱 급속하게 변색되도록 하는 차등 산화) 또는 기계적 변화 (예를 들어, 동역학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 더욱 안정한 다형체로 전환됨에 따라 결정이 저장시에 변화함) 또는 이들 둘 다 (예를 들어, 한 다형체가 다른 것에 비해 더욱 흡습성임)로부터 유발될 수 있다. 용해도/

용해 차이의 결과로서, 일부 전이는 효력 및/또는 독성에 영향을 미친다. 추가로, 결정의 물리적 특성은 가공에서 중요할 수 있으며; 예를 들어, 한 다형체는 용매화물을 형성할 가능성이 더 클 수 있거나 또는 불순물 없이 여과 및 세척하기 어려울 수 있다 (즉, 입자 형상 및 크기 분포는 한 다형체와 다른 것 대비 사이에서 상이할 수 있음). 본원에 사용된 "다형체"는 화합물의 무정형 형태를 포함하지 않는다. 본원에 사용된 "무정형"은 화합물의 고체 상태 형태 또는 화합물의 가용화된 형태일 수 있는 화합물의 비결정질 형태를 지칭한다. 예를 들어, "무정형"은 분자 또는 외부 대면의 규칙적으로 반복되는 정렬이 없는 화합물 (예를 들어, 화합물의 고체 형태)을 지칭한다.

[0256] 본원에 사용된 용어 "무수"는 1 중량% 이하의 물, 예를 들어 0.5 중량% 이하, 0.25 중량% 이하 또는 0.1 중량% 이하의 물을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태를 지칭한다.

[0258] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 결정 격자가 1종 이상의 결정화 용매를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태, 예컨대 화합물의 다형체 형태를 지칭한다.

[0259] "순도"는, 화학식 I의 화합물의 다형체를 포함하는 조성물과 관련하여 사용되는 경우에, 언급된 조성물 중 화학식 I의 화합물의 하나의 특정 다형체 형태의 또 다른 다형체 형태 또는 무정형 형태에 대한 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 90%의 순도를 갖는 다형체 형태 1을 포함하는 조성물은 형태 1 90 중량부 및 화학식 I의 화합물의 다른 다형체 및/또는 무정형 형태 10 중량부를 포함할 것이다.

[0260] 본원에 사용된 화합물 또는 조성물은 화합물 또는 조성물이 유의한 양의 1종 이상의 다른 성분을 함유하지 않는 경우에 이러한 다른 성분을 "실질적으로 함유하지 않는다". 예를 들어, 조성물은 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량% 또는 1 중량% 미만의 다른 성분을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 출발 물질, 잔류 용매, 또는 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 제조 및/또는 단리로부터 생성될 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체 형태는 다른 다형체 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 특정한 다형체는 특정한 다형체가 존재하는 화학식 I의 화합물의 적어도 약 95 중량%를 구성하는 경우에 다른 다형체를 "실질적으로 함유하지 않는다". 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 특정한 다형체는 특정한 다형체가 존재하는 화학식 I의 화합물의 적어도 약 97 중량%, 약 98 중량%, 약 99 중량% 또는 약 99.5 중량%를 구성하는 경우에 다른 다형체를 "실질적으로 함유하지 않는다". 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 특정한 다형체는 물의 양이 다형체의 약 2 중량%, 약 1 중량% 또는 약 0.5 중량% 이하를 구성하는 경우에 물을 "실질적으로 함유하지 않는다".

[0261] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태에 관하여 사용되는 경우에, 화합물의 중량을 기준으로 화합물을 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 및 99% 초과로 포함하고 또한 약 100%와 동등하게 포함하는, 90% 초과의 순도를 갖는 화합물의 다형체 형태의 샘플을 의미한다. 나머지 물질은 화합물의 다른 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 그의 제조로부터 발생하는 가공 불순물을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 현재 공지되고 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 수단에 의해 측정시 90% 초과 순도의 화학식 I의 화합물의 다형체 형태를 갖는다는 점에서 실질적으로 순수한 것으로 고려될 수 있고, 나머지 10% 미만의 물질은 화학식 I의 화합물의 다른 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 가공 불순물을 포함한다. 반응 불순물 및/또는 가공 불순물의 존재는 관련 기술분야에 공지된 분석 기술, 예컨대, 예를 들어 크로마토그래피, 핵 자기 공명 분광분석법, 질량 분광측정법 또는 적외선 분광분석법 등에 의해 결정될 수 있다.

[0262] 섭씨 온도로 보고된 DSC, TGA, TG, (유리 전이 온도) 또는 DTA (시차 열 분석)의 값에 선행하는 용어 "약"은 ±5℃의 허용가능한 변동을 갖는다.

[0263] 더욱 정확한 기재를 제공하기 위해, 본원에서 일부 정량적인 표현은 약 양 X 내지 약 양 Y의 범위로서 기재된다. 범위가 기재될 때, 상기 범위는 기재된 상한계 및 하한계로 제한되지 않고, 오히려 약 양 X 내지 약 양 Y의 전체 범위 또는 그 안의 임의의 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0264] "실온" 또는 "RT"는 전형적으로 약 25℃인 전형적인 실험실의 주위 온도를 지칭한다.

[0265] "분무-건조"는 용액 또는 슬러리로부터 건조 분말을 제조하는 방법을 지칭한다. 용액 또는 슬러리는 고온 기체, 예를 들어 공기 또는 질소로 분무화되거나 급속하게 건조되어, 용매가 신속하게 및 균일하게 증발되도록 한다. "분무-건조된 분산물"은 분무-건조 공정으로부터 수득된 분말을 지칭한다.

[0266] 용어 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 임의의 및 모든 용매, 공-용매, 착화제, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수

지연제 등을 포함한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본원에 제공된 치료 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다. 추가로, 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 부형제가 포함될 수 있다. 이들 및 다른 이러한 화합물은, 예를 들어 문헌 [Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ]에 기재되어 있다. 제약 조성물 중 다양한 성분의 포함에 대한 고려사항은, 예를 들어 문헌 [Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies]에 기재되어 있다.

[0267] 본원에 사용된 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 상호교환가능하게 사용되며, 임의의 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 및/또는 예방될 질환 또는 장애의 적어도 1종의 증상을 경험하고/거나 나타냈다. 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 암 (BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정시). 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양을 갖는다 (예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정시). 대상체는 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성인 것으로 확인됨). 대상체는 그의 종양이 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 대상체일 수 있다 (예를 들어, 여기서 종양은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 확인됨). 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 혈액암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 B-세포 악성종양을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 종양을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다 (및 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 어느 것으로 치료되어야 한다는 것을 나타냄). 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 환자이다.

[0269] 본원에 사용된 용어 "소아 환자"는 진단 또는 치료 시에 21세 미만의 환자를 지칭한다. 용어 "소아"는 신생아 (출생시부터 제1 개월까지); 영아 (1개월부터 2세까지); 어린이 (2세부터 12세까지); 및 청소년 (12세부터 21세까지 (22세 생일까지이나 이를 포함하지는 않음))을 포함한 다양한 하위집단으로 추가로 나뉠 수 있다. 문헌 [Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al., Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR, Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994]. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 출생시부터 생애 첫 28일까지, 29일부터 2세 미만까지, 2세부터 12세 미만까지, 또는 12세부터 21세까지 (22세 생일까지이나 이를 포함하지는 않음)이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 출생시부터 생애 첫 28일까지, 29일부터 1세 미만까지, 1개월부터 4개월 미만까지, 3개월부터 7개월 미만까지, 6개월부터 1세 미만까지, 1세부터 2세 미만까지, 2세부터 3세 미만까지, 2세부터 7세 미만까지, 3세부터 5세 미만까지, 5세부터 10세 미만까지, 6세부터 13세 미만까지, 10세부터 15세 미만까지, 또는 15세부터 22세 미만까지이다.

[0270] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 또는 완화적 조치를 지칭한다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 검출가능하든 또는 검출가능하지 않든, 질환 또는 장애 또는 상태와 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태 (예를 들어, 질환의 1종 이상의 증상)의 호전 또는 완화, 및 관해 (부분적이든 또는 전체적이든)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않은 경우에 예상되는 생존에 비해 연장된 생존을 의미할 수 있다.

[0271] 용어 "요법"은 치료 요법의 일부로서 대상체에게 1회 이상의 용량의 활성 화합물 또는 제약 작용제를 투여하는 것을 지칭한다.

[0272] 한 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태 (예를 들어, 염증성 통증, 신경병증성 통증 및 암, 수술 및 골절과 연관된 통증을 포함한 다수의 유형의 통증) 또는 그의 증상의

전체적 또는 부분적 발병, 재발생 또는 확산의 예방을 의미한다.

[0273] 용어 "진행"은 국립 암 연구소 (NCI 암 용어 사전)에 의해 정의된 바와 같이, 신체 내에서 악화되거나 확산되는 암을 지칭한다. 예를 들어, 진행은 대상체에서 암 세포 수의 증가, 대상체에서 1개 이상의 종양의 크기의 증가, 종양 부담의 증가, 전이의 속도 또는 정도의 증가, 암과 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 악화, 질환의 정도의 증가 및/또는 질환 진행의 가속화를 포함할 수 있다. "진행"은 또한 요법을 받지 않은 경우에 예상되는 생존과 비교하여 단축된 생존을 의미할 수 있다. 일부 실시양태에서, 진행은 모세포의 백분율의 증가, 골수 대 적혈구 비의 증가, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 증가, 골수 형질 세포의 백분율의 증가, 및 골수 림프구의 백분율의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sever, et al., Arch Pathol Lab Med. 2016 Sep;140(9):932-49] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 참조). 일부 실시양태에서, 진행은 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 증가, 혈소판 수의 감소 및 말초 혈액 내의 헤모글로빈의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양 부담은 RECIST (예를 들어, RECIST 버전 1 또는 버전 1.1)를 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Eisenhauer et al., Eur. J. Cancer. 2009, 45(2):228-47] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 일부 실시양태에서, 종양 부담은 PERCIST를 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Wahl, et al. J. nucl. med. 2009, 50:122S-150S] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.

[0274] 용어 "재발"은 국립 암 연구소 (NCI 암 용어 사전)에 의해 정의된 바와 같이, 개선 기간 후에 질환의 복귀 또는 질환의 징후 및 증상을 지칭한다. 예를 들어, 재발은 개선 기간 후에 대상체에서 암 세포 수의 증가, 대상체에서 1개 이상의 종양의 크기의 증가, 종양 부담의 증가, 전이의 속도 또는 정도의 증가, 암과 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 악화, 질환의 정도의 증가 및/또는 질환 진행의 가속화를 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 암의 진행을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선 기간은 대상체에서 암 세포 수의 감소, 대상체에서 1개 이상의 종양의 크기의 감소, 종양 부담의 감소, 전이의 속도 또는 정도의 감소, 암과 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 개선, 질환 정도의 감소 및/또는 질환 진행의 저속화를 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 모세포의 백분율의 증가, 골수 대 적혈구 비의 증가, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 증가, 골수 형질 세포의 백분율의 증가 및 골수 림프구의 백분율의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선 기간은 모세포의 백분율의 감소, 골수 대 적혈구 비의 감소, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 감소, 골수 형질 세포의 백분율의 감소 및 골수의 백분율의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 증가, 혈소판 수의 감소 및 말초 혈액 내의 헤모글로빈의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선 기간은 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 감소, 혈소판 수의 증가 및 말초 혈액 내의 헤모글로빈의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0275] "재발"은 또한 "재발생"을 포함할 수 있으며, 이는 통상적으로 암이 검출될 수 없는 기간 후에 재발생한 암으로 국립 암 연구소에 의해 정의된다. 암은 원래의 (원발성) 종양과 동일한 신체 내 위치 또는 또 다른 신체 내 위치로 돌아올 수 있다 (NCI 암 용어 사전). 일부 실시양태에서, 암을 검출하지 않는 것은 대상체에서 암 세포를 검출하지 않는 것, 대상체에서 종양을 검출하지 않는 것, 및/또는 암과 연관된 증상이 전체적으로 또는 부분적으로 없는 것을 포함할 수 있다.

[0276] 본원에 사용된 용어 "불내성" 및 "불내성인"은 중증, 장애초래 또는 생명-위협 유해 사건의 발생으로 요법 동안 계획되지 않은 입원, 요법 중단 및/또는 요법 용량 감소, 요법에 기인한 기능적 감소 및/또는 수행 상태의 감소로 이어지는 것을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수행 상태의 감소는 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 척도를 사용하여 평가될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Oken et al. Am. J. Clin. Oncol. 5:649-655 (1982)] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)참조). 일부 실시양태에서, 수행 상태의 감소는 카르노프스키 수행 상태를 사용하여 평가될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Peus et al., BMC Med. Inform. Decis. Mak. 13: 72 (2013)] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 참조). 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 환자이고, 수행 상태는 란스키 수행 점수에 의해 평가된다 (예를 들어, 문헌 [Lansky et al., Cancer. 60(7):1651-6 (1987)] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 참조).

[0277] 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태 또는 그의 증상의 전체적 또는 부분적 발병, 재발생 또는 확산의 예방을 의미한다.

[0278] 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 포유동물, 조류, 어류 또는 양서류를 포함한 척추동물 또는 무척추동물에게 화

합물 또는 제약 조성물의 투여량을 제공하는 방법을 지칭한다. 바람직한 투여 방법은 다양한 인자, 예를 들어 제약 조성물의 성분, 질환의 부위 및 질환의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

[0279] 본원에 제공된 화합물의 "치료 유효량" 또는 "제약 유효량"은 목적하는 효과를 달성하기에 충분하고 질환 상태의 성질 및 중증도 및 화합물의 효력에 따라 달라질 수 있는 양이다. 치료 효과는 질환의 증상 중 1종 이상의 어느 정도까지의 경감이고, 질환의 치유를 포함할 수 있다. "치유"는 활성 질환의 증상이 제거된다는 것을 의미한다. 그러나, 치유가 얻어진 후에도 질환의 특정 장기간 또는 영구적 영향 (예컨대, 예를 들어, 광범위한 조직 손상)가 존재할 수 있다.

[0280] 어구 "유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은 유전자 돌연변이 (예를 들어, 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함한 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위, 야생형 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이, 야생형 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이, 야생형 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이, 세포 내 증가된 수준의 단백질을 생성하는 유전자 중복, 또는 세포 내 증가된 수준의 단백질을 생성하는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서) 내의 돌연변이), 야생형 단백질과 비교하여 단백질 내의 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 단백질을 생성하는 mRNA의 대안적 스플라이싱된 버전), 또는 이상 세포 신호전달 및/또는 조절이상 자가분비/주변분비 신호전달로 인한 포유동물 세포 내의 야생형 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준) (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여)을 지칭한다. 또 다른 예로서, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖거나 구성적으로 활성인 단백질을 코딩하는 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 기능성 키나제 도메인을 포함하는 단백질의 제1 부분 및 파트너 단백질 (즉, 1차 단백질이 아닌 것)의 제2 부분을 함유하는 융합 단백질의 발현을 유발하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 유전자의 상이한 유전자로의 유전자 전위의 결과일 수 있다.

[0281] 어구 "BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"는 BTK 키나제의 증가된 발현, BTK 유전자의 증가된 전사, 또는 BTK 키나제의 증가된 활성화 또는 인산화를 지칭한다. 예로서, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은, 유전자 돌연변이 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 유발하는 BTK 유전자 전위, 야생형 BTK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 BTK 단백질의 발현을 유발하는 BTK 유전자 내의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 BTK 단백질의 발현을 유발하는 BTK 유전자 내의 돌연변이), 또는 세포에서 BTK 단백질의 과다발현 또는 BTK 유전자의 과다발현으로부터 생성되는 자가분비 활성을 유발하여, 세포에서 BTK 단백질의 키나제 도메인 (예를 들어, BTK 단백질의 구성적으로 활성인 키나제 도메인)의 활성의 병원성 증가를 유발하는 BTK 유전자 증폭일 수 있다. 또 다른 예로서, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BTK mRNA와 비교하여 대안적 프로모터에서 출발하여 전사된 BTK mRNA 또는 BTK mRNA의 대안적으로 스플라이싱된 버전일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK mRNA의 대안적으로 스플라이싱된 버전은 야생형 BTK 단백질과 비교하여 BTK 단백질 내 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 BTK를 생성한다. 일부 실시양태에서, 야생형 BTK 키나제와 비교하여 대안적 프로모터로부터 전사된 BTK mRNA는 야생형 BTK 키나제와 비교하여 BTK 키나제의 N-말단에 적어도 1개의 아미노산이 부가된 BTK 키나제를 생성한다. 또 다른 예로서, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 BTK 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖거나 구성적으로 활성인 BTK 단백질을 코딩하는 BTK 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 추가의 예는 BTK 억제제 내성 돌연변이이다. BTK 억제제 내성 돌연변이의 비제한적 예는 표 2에 기재되어 있다.

[0282] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 복합체 또는 하류 신호전달 성분 내의 1개 이상의 활성화 돌연변이, 조직 미세환경에 존재하는 미생물 항원 또는 자가항원에 의한 연속 BCR 자극, 또는 BTK 단백질의 발현 또는 활성화의 병원성 증가를 유발하는 리간드-비의존성 긴장성 BCR 신호전달이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호

전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1종 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질의 과다발현 또는 과다-활성화이다. 예를 들어, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 유전자 돌연변이의 결과일 수 있다 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 전위, 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 돌연변이, 또는 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 적어도 1개의 아미노산의 결실을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질을 생성하는 BCR 신호전달 경로 단백질 mRNA의 대안적 스플라이싱된 버전). BCR 신호전달 경로 돌연변이의 비제한적 예는 표 4에 기재되어 있다. BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 추가의 예는 BTK 억제제 내성 돌연변이이다. BCR 신호전달 경로 단백질 내의 BTK 억제제 내성 돌연변이의 비제한적 예는 표 3에 기재되어 있다.

[0283] 본원에 사용된 용어 "BTK-연관 질환 또는 장애"는 BTK 유전자, BTK 키나제 (본원에서 BTK 키나제 단백질 또는 BTK 키나제로도 불림), 또는 이들 중 어느 것 (예를 들어, 1종 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예를 들어, 본원에 기재된 BTK 유전자, BTK 키나제, BTK 키나제 도메인, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 임의의 유형)과 연관되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. BTK-연관 질환 또는 장애의 비제한적 예는, 예를 들어 암 및 자가면역 장애, 예컨대 관절염 또는 루푸스를 포함한다.

[0284] 본원에 사용된 용어 "BTK-연관 암"은 BTK 유전자, BTK 키나제 (본원에서 BTK 키나제 단백질 또는 BTK 키나제로도 불림), 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. BTK-연관 암의 비제한적 예는 본원에 기재된다.

[0285] 용어 "활성화 돌연변이"는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖는 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이를 기재한다. 예를 들어, 활성화 돌연변이는 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발할 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 단백질과 비교하여 증가된 단백질 활성을 갖는 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 치환 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 아미노산 치환의 임의의 조합)을 갖는 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 단백질과 비교하여 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산이 결실된 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때 야생형 단백질과 비교하여 적어도 1개 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18 또는 적어도 20개)의 아미노산이 삽입된 단백질의 발현을 유발하는 유전자 내의 돌연변이일 수 있다.

[0286] 일부 실시양태에서, "활성화 돌연변이"는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 BTK 키나제와 비교하여 증가된 키나제 활성을 갖는 BTK 키나제의 발현을 유발하는 BTK 키나제 유전자 내의 돌연변이를 기재한다. 예를 들어, 활성화 돌연변이는 BTK 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발할 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 BTK 키나제와 비교하여 증가된 키나제 활성을 갖는 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 치환 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 아미노산 치환의 임의의 조합)을 갖는 BTK 키나제의 발현을 유발하는 BTK 키나제 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 BTK 키나제와 비교하여 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산이 결실된 BTK 키나제의 발현을 유발하는 BTK 키나제 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 BTK 키나제, 예를 들어 본원에 기재된 예시적인 야생형 BTK 키나제와 비교하여 적어도 1개 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18 또는 적어도 20개)의 아미노산이 삽입된 BTK 키나제의 발현을 유발하는 BTK 키나제 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 활성화 돌연변이의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0287] 일부 실시양태에서, "활성화 돌연변이"는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질 유전자 내의 돌연변이를 기재한다. 예를 들어, 활성화 돌연변이는 BCR 신호전달 경로 단백질 도메

인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발할 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정할 때, 예를 들어 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖는 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 치환 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 아미노산 치환의 임의의 조합)을 갖는 BTK 키나제의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때, 예를 들어 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산이 결실된 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는, 예를 들어 동일한 조건 하에 검정될 때 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 적어도 1개 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18 또는 적어도 20개)의 아미노산이 삽입된 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. 활성화 돌연변이의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0288] 용어 "야생형" 또는 "야생형"은 BTK-연관 질환, 예를 들어 BTK-연관 암을 갖지 않는 (임의로 또한 BTK-연관 질환이 발생할 증가된 위험을 갖지 않고/거나 BTK-연관 질환을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나, 또는 BTK-연관 질환, 예를 들어 BTK-연관 암을 갖지 않는 (임의로 또한 BTK-연관 질환이 발생할 증가된 위험을 갖지 않고/거나 BTK-연관 질환을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체로부터의 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 (예를 들어, BTK 유전자 또는 BTK mRNA) 또는 단백질 (예를 들어, BTK 단백질)을 기재한다.

[0289] 용어 "규제 기관"은 국가에 의한 제약 작용제의 의학적 사용의 승인을 위한 국가의 기관을 지칭한다. 예를 들어, 규제 기관의 비제한적 예는 미국 식품 의약품국 (FDA)이다.

[0290] 본원에 정의된 "BTK 키나제 억제제"는 BTK 억제 활성을 나타내는 임의의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제 억제제는 BTK 키나제에 선택적이다. 예시적인 BTK 키나제 억제제는 본원에 기재된 바와 같은 검정에서 측정시, 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 BTK 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제 억제제는 본원에 제공된 바와 같은 검정에서 측정시, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 BTK 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다.

[0291] 본원에 사용된 "제1 BTK 키나제 억제제" 또는 "제1 BTK 억제제"는 본원에 정의된 바와 같은 BTK 키나제 억제제이지만, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 포함하지 않는다. 본원에 사용된 "제2 BTK 키나제 억제제" 또는 "제2 BTK 억제제"는 본원에 정의된 바와 같은 BTK 키나제 억제제이지만, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 포함하지 않는다. 제1 및 제2 BTK 억제제 둘 다가 본원에 제공된 방법에 존재하는 경우에, 제1 및 제2 BTK 키나제 억제제는 상이하다.

[0292] 용어 "면역요법"은 면역계를 조정하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역계의 조절제의 발현 및/또는 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역계의 조절제의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 세포를 동원하고/거나 그의 활성을 증진시킬 수 있다.

[0293] 본원에 사용된 용어 "제약 조합물"은, 1종 초과의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 제약 요법을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다.

[0294] 용어 "고정 조합물"은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 화학요법제)가 둘 다 대상체에게 단일 조성물 또는 투여형으로 동시에 투여되는 것을 의미한다.

[0295] 용어 "비-고정 조합물"은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 화학요법제)가 그를 필요로 하는 대상체에게 가변적인 개입 시간 제한 하에서 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있도록 하는 개별 조성물 또는 투여형으로 제제화되며, 여기서 이러한 투여는 대상체의 신체 내에 유효 수준의 2종 이상의 화합물을 제공하는 것을 의미한다. 이들은 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0296] 용어 "전이"는 관련 기술분야에 공지된 용어이고, 대상체 또는 대상체에서 원발성 종양으로부터 떨어진 부위에서의 추가의 종양 (예를 들어, 고형 종양)의 형성을 의미하며, 여기서 추가의 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함한다.

[0297] 어구 "전이가 발생할 위험"은 원발성 종양을 갖는 대상체 또는 대상체가 정해진 기간에 걸쳐 대상체 또는 대상체에서 원발성 종양으로부터 떨어진 부위에서의 추가의 종양 (예를 들어, 고형 종양)을 발생시킬 위험을 의미하며, 여기서 추가의 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함한다. 암을 갖는 대상체 또는 대상체에서 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 기재된다.

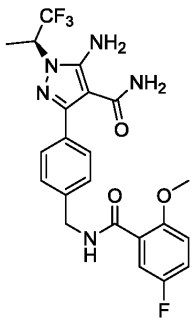
[0298] 어구 "추가의 전이가 발생할 위험"은 원발성 종양 및 원발성 종양으로부터 떨어진 부위에서의 1개 이상의 추가의 종양 (여기서 1개 이상의 추가의 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함함)을 갖는 대상체 또는 대상체가 원발성 종양으로부터 떨어진 1개 이상의 추가의 종양 (여기서 추가의 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함함)을 발생시킬 위험을 의미한다. 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 기재된다.

[0299] 본원에 사용된 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 나타낸 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, BTK 키나제를 본원에 제공된 화합물과 "접촉시키는" 것은 BTK 키나제를 갖는 개체 또는 대상체, 예컨대 인간에게 본원에 제공된 화합물을 투여하는 것뿐만 아니라, 예를 들어 BTK 키나제를 함유하는 세포성 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 본원에 제공된 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0300] 어구 "유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우에 (i) BTK 키나제-연관 질환 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정한 질환, 상태 또는 장애의 1종 이상의 증상을 약화, 호전 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정한 질환, 상태 또는 장애의 1종 이상의 증상의 발병을 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양에 상응할 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 양은 특정한 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체의 정체 (예를 들어, 체중)와 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다.

[0301] 1. 화학식 I의 화합물의 제약 조성물

[0302] 본 개시내용은 중합체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다:



[0303]

[0304] 보다 구체적으로, BTK-연관 질환 및 장애를 포함한, BTK 키나제 억제제로 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태의 분무-건조된 분산물 또는 경구 제약 조성물에 관한 것이다.

[0305] 분무-건조된 분산물

[0306] 화학식 I의 화합물 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 중합체를 포함하는 분무-건조된 분산물이 본원에 제공된다. HPMCAS 중합체의 비제한적 예는 HPMCAS-MG, HPMCAS-LF, HPMCAS-LG, HPMCAS-MF, HMPCAS-HF 및 HPMCAS-HG를 포함한다. HPMCAS 유형 L은 높은 숙시노일 치환 대 아세틸 치환 비 (S/A 비)를 갖는 중합체인 반면, 유형 H HPMCAS는 낮은 S/A 비를 갖는 중합체이고, 유형 M HPMCAS 중합체는 중간 S/A 비를 갖는다. HPMCAS 유형 F 및 G는 각각 미세 및 과립 입자 크기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 4:1, 약 3:1, 약 7:3, 약 13:7, 약 3:2, 약 11:9, 약 1:1, 약 9:11, 약 2:3, 약 7:13, 약 3:7, 약 1:3

또는 약 1:4이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-LF, HPMCAS-LG, HPMCAS-MF, HMPCAS-HF, HPMCAS-HG 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0307] 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 방법은 HPMCAS 중합체를 화학식 I의 화합물에 첨가하는 단계 및 혼합물을 분무-건조시켜 분무-건조된 분산물을 형성하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 4:1, 약 3:1, 약 7:3, 약 13:7, 약 3:2, 약 11:9, 약 1:1, 약 9:11, 약 2:3, 약 7:13, 약 3:7, 약 1:3 또는 약 1:4이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0308] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1종 이상의 용매 중에 용해되어 용액을 형성한 후에 분무-건조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 1종 이상의 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매와 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란과 물의 혼합물이다. 예를 들어, 유기 용매는 95:5 테트라히드로푸란:물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물이다. 예를 들어, 유기 용매는 80:20 w/w% 부피의 디클로로메탄:메탄올일 수 있다. 다른 예에서 용매는 100% 메탄올이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 형태 A는 1종 이상의 유기 용매 중에 용해된다.

[0309] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 용액은 연마-여과된 후에 HPMCAS 중합체가 첨가된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체의 용액은 연마-여과된 후에 분무-건조된다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0310] 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 유기 용매 중에 용해된다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0311] 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 1종 이상의 용매 중에 용해된다. 일부 실시양태에서, 용매는 1종 이상의 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매와 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란과 물의 혼합물이다. 예를 들어, 유기 용매는 95:5 테트라히드로푸란:물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물이다. 예를 들어, 유기 용매는 80:20 w/w% 디클로로메탄:메탄올일 수 있다. 다른 예에서 용매는 100% 메탄올이다. 이어서 화학식 I의 화합물이 첨가하고 용해된다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0312] 방법은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체의 용액을 분무-건조시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0313] 일부 실시양태에서, 방법은 분무-건조된 분산물을 건조시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은, 예를 들어 잔류 용매를 제거하기 위해 건조된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 오븐에서 건조된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 약 30℃ 내지 약 50℃의 온도에서 건조된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 약 35℃ 내지 약 45℃, 예를 들어 약 40℃의 온도에서 건조된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 N_2 퍼지 하에 진공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 약 10 내지 약 40시간, 약 30 내지 약 60시간, 약 50 내지 약 80, 약 70 내지 약 100시간, 약 40시간, 약 50시간, 약 60시간, 약 70시간, 약 80시간, 약 90시간 또는 약 100시간의 기간 동안 건조된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조된 분산물은 약 40,000 ppm 미만의 용매가 남아있거나, 약 20,000 ppm 미만의 용매가 남아있거나, 약 10,000 ppm 미만의 용매가 남아있거나, 약 5,000 ppm 미만의 용매가 남아있거나, 약 2,500 ppm 미만의 용매가 남아있거나, 약 1,000 ppm 미만의 용매가 남아있거나, 또는 약 600 ppm 미만의 용매가 남아있을 때까지 건조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물이고, 분무-건조된 분산물은 약 2,000 ppm 미만의 디클로로메탄 및 약 15,000 ppm 미만의 메탄올이 남아있거나, 약 1,500 ppm 미만의 디클로로메탄 및 약 10,000 ppm 미만의 메탄올이 남아있거나, 또는 약 600 ppm 미만의 디클로로메탄 및 약 3,000 ppm 미만의 메탄올이 남아있을 때까지 건조된다. 용매로서 100% 메탄올을 사용하는 일부 실시양태에서, 분무 건조된 분산물은 약 3,000 ppm 미만의 메탄올이 남아있을 때까지 건조된다.

[0314] 제약 조성물

[0315] 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 및 HPMCAS 중합체를 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0316] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 분무-건조된 분산물 및 1종 이상의 제약 부형제를 갖는 제1 조성물을 포함하며, 여기서 분무-건조된 분산물은 HPMCAS 중합체 및 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0317] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 75% w/w, 또는 약 30% 내지 약 60% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 20% 내지 약 40% w/w, 약 30% 내지 약 50% w/w, 약 40% 내지 약 60% w/w, 또는 약 50 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 조성물의 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 60% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 약 55% w/w, 또는 약 60% w/w의 양으로 존재한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 제1 조성물의 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제1 조성물은 충전제를 포함할 수 있다. 충전제는 제약 조성물에 첨가되는 결합제, 희석제, 붕해제, 활택제 및 계면활성제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 충전제는 사카라이드 (예를 들어, 당, 전분 및 셀룰로스), 젤라틴 및 합성 중합체 [예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴록사머 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체인 폴록사머 188)]를 포함한다. 예시적인 충전제는 글루코스, 수크로스, 락토스 (예를 들어 포어모스트 패스트 플로(Foremost Fast Flo) 316 락토스 1수화물), 전분 [변형된 전분, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트 (예를 들어, 엑스플로탑(EXPLOTAB)®) 포함], 크실리톨, 덱스트린, 사카로스, 소르비톨, 만니톨 [예를 들어, 파르텍(PARTECK)® M 200 (약 50 μm 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨) 또는 파르텍® M 100 (212 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨)] 또는 만노젬 EZ 분무 건조된 만니톨, 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 이염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소 (예를 들어, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨, 알긴산, 알기네이트 (예를 들어, 실로이드 244FP), 알긴산나트륨, 규산칼슘, 및 이온 교환 수지를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 셀룰로스 충전제는 미세결정질 셀룰로스 [예를 들어, 아비셀(AVICEL)® PH-101 (대략 50 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스) 또는 아비셀® PH200 (대략 180 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스)] 또는 아비셀® PH 102 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐 (예를 들어, AC-디 졸(AC-Di Sol)®), 히드록시프로필 셀룰로스, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 예시적인 폴리비닐피롤리돈 충전제는 가교 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 콜리돈(KOLLIDON)® CL (90 μm 내지 130 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈) 또는 콜리돈® CL-SF (10 μm 내지 30 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈)를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 충전제가 본원에 기재된 조성물 중에 제제화될 때 유용한 것으로 또한 고려된다.

[0320] 일부 실시양태에서, 충전제는 글루코스, 수크로스, 락토스, 전분 [변형된 전분, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®) 포함], 크실리톨, 덱스트린, 사카로스, 소르비톨, 만니톨 [예를 들어, 파르텍® M 200 (약 50 μm 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨) 또는 파르텍® M 100 (212 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨)], 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 이염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨, 알긴산, 알기네이트 (예를 들어, 알긴산나트륨), 규산칼슘, 이온 교환 수지, 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 셀룰로스는 미세결정질 셀룰로스 [예를 들어, 아비셀® PH-101 (대략 50 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스) 또는 아비셀® PH 200 (대략 180 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스)], 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈은 가교 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 콜리돈® CL (90 μm 내지 130 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈), 콜리돈® CL-SF (10 μm 내지 30 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈) 또는 그의 조합이다.

[0321] 일부 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 25% 내지 약 80% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 25% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 80% w/w, 약 40% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 30% 내지 약 50% w/w, 약 45% 내지 약 65% w/w, 약 55% 내지 약 75% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 약 55% w/w, 약 60% w/w, 약 65% w/w, 또는 약 70% w/w의 양으로 존재한다.

[0322] 일부 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0323] 결합제는 활성 제약 성분 및 불활성 성분을 함께 응집 혼합물로 보유하는 작용제를 포함한다. 예시적인 결합제는 글루코스, 수크로스, 락토스, 전분 [변형된 전분, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®) 포함], 크실리톨, 덱스트린, 사카로스, 소르비톨, 만니톨 [예를 들어, 파르텍® M 200 (약 50 μm 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨), 파르텍® M 100 (212 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨)], 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 소듐 스타치 글리콜레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 셀룰로스 충전제는 미세결정질 셀룰로스 [예를 들어, 아비셀® PH-101 (대략 50 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스) 또는 아비셀® PH 200 (대략 180 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스)], 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 예시적인 폴리비닐피롤리돈 충전제는 가교 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 콜리돈® CL (90 μm 내지 130 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈) 또는 콜리돈® CL-SF (10 μm 내지 30 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈)를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 결합제가 본원에 기재된 조성물 중에 제제화될 때 유용한 것으로 또한 고려된다.

[0324] 일부 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물의 약 30% 내지 약 80% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 30% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 80% w/w, 약 40% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 30% 내지 약 50% w/w, 약 35% 내지 약 55% w/w, 약 40% 내지 약 60% w/w, 약 45% 내지 약 65% w/w, 약 55% 내지 약 75% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 약 52% w/w, 약 55% w/w, 약 60% w/w, 약 65% w/w, 또는 약 70% w/w의 양으로 존재한다.

[0325] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0326] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 5% 내지 약 80% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 5% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 80% w/w, 약 20% 내지 약 60% w/w, 약 5% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 55% w/w, 약 10% 내지 약 40% w/w, 또는 약 15% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 10% 내지 약 20% w/w, 약 20% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 60% w/w, 또는 약 60% 내지 약 70% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 또는 약 60% w/w의 양으로 존재한다.

[0327] 일부 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 5% 내지 약 80% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 5% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 80% w/w, 약 20% 내지 약 60% w/w, 약 5% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 55% w/w, 약 10% 내지 약 40% w/w, 또는 약 15% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 10% 내지 약 20% w/w, 약 20% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 60% w/w, 또는 약 60% 내지 약 70% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 또는 약 60% w/w의 양으로 존재한다.

[0328] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스와 만니톨의 조합이다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 5% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 75% w/w, 약 20% 내지 약 60% w/w, 약 5% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 55% w/w, 약 10% 내지 약 40% w/w, 또는 약 15% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 제1 조성물의 약 5% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 75% w/w, 약 20% 내지 약 60% w/w, 약 5% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 55% w/w, 약 10% 내지 약 40% w/w, 또는 약 15% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 10% 내지 약 20% w/w, 약 20% 내지 약

30% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 60% w/w, 또는 약 60% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 제1 조성물의 약 10% 내지 약 20% w/w, 약 20% 내지 약 30% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 40% 내지 약 50% w/w, 약 50% 내지 약 60% w/w, 또는 약 60% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 또는 약 60% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 제1 조성물의 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 약 50% w/w, 또는 약 60% w/w의 양으로 존재한다.

[0329] 붕해제는 수성 환경에서 제제의 파괴를 촉진하여, 예를 들어 활성 제약 성분의 보다 급속한 방출을 촉진하는 임의의 작용제를 포함한다. 예시적인 붕해제는 전분 및 변형된 전분, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 알긴산, 알기네이트, 예컨대 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 규산칼슘 및 이온 교환 수지를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트 및 크로스카르멜로스 소듐으로부터 선택된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 붕해제는 본원에 기재된 조성물 중에 제제화될 때 유용한 것으로 또한 고려된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 5% w/w, 또는 약 1.5% 내지 약 3.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 2% w/w, 약 1% 내지 약 3% w/w, 약 2% 내지 약 4% w/w, 또는 약 3% 내지 약 5% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 또는 약 4% w/w의 양으로 존재한다.

[0331] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 크로스카르멜로스 소듐, 이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트 및 크로스카르멜로스 소듐으로부터 선택된다.

[0332] 일부 실시양태에서, 소듐 스타치 글리콜레이트는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 5% w/w, 또는 약 1.5% 내지 약 3.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 소듐 스타치 글리콜레이트는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 2% w/w, 약 1% 내지 약 3% w/w, 약 2% 내지 약 4% w/w, 또는 약 3% 내지 약 5% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 또는 약 4% w/w의 양으로 존재한다.

[0333] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제1 조성물은 윤활제를 포함할 수 있다. 윤활제는 가공 동안 마찰을 감소시키기 위해 제약 제제에 첨가되는 작용제이다. 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨 및 아세트산나트륨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 윤활제가 본원에 기재된 조성물 중에 제제화될 때 유용한 것으로 또한 고려된다.

[0334] 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2.5% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 0.05% w/w 내지 약 1.25% w/w, 약 1.25% 내지 약 2.5% w/w, 또는 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 0.15% w/w, 약 0.15% 내지 약 0.25% w/w, 약 0.25% 내지 약 0.35% w/w, 약 0.35% 내지 약 0.45% w/w, 약 0.45% 내지 약 0.55% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.2% 내지 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.35% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.45% w/w, 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 또는 약 2% w/w의 양으로 존재한다.

[0335] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘 및/또는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2.5% w/w, 예를 들어 제1 조성물의 약 0.05% w/w 내지 약 1.25% w/w, 약 1.25% 내지 약 2.5% w/w, 또는 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 0.15% w/w, 약 0.15% 내지 약 0.25% w/w, 약 0.25% 내지 약 0.35% w/w, 약 0.35% 내지 약 0.45% w/w, 약 0.45% 내지 약 0.55% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 제1 조성물의 약 0.2% 내지 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 제1 조성물의 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.35% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.45% w/w, 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 또는 약 2% w/w의 양으로 존재한다.

[0336] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 및 제약 부형제는 블렌딩되어 제1 조성물을 형성한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 과립화된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 롤러 압착에 의해 과립화된다.

[0337] 제1 조성물을 포함하는 제약 조성물

[0338] 본원에 기재된 바와 같은 제1 조성물 및 1종 이상의 추가의 제약 부형제를 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재한다.

[0339] 일부 실시양태에서, 추가의 제약 부형제는 충전제, 윤활제, 활택제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0340] 일부 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 1% w/w, 약 1% 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 0.5% w/w, 약 0.1% 내지 약 0.8% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 1% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 또는 약 0.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0342] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘 및/또는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 1% w/w, 약 1% 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 0.5% w/w, 약 0.1% 내지 약 0.8% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 1% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 또는 약 0.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0343] 일부 실시양태에서, 충전제는 총 조성물의 약 1% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 글루코스, 수크로스, 락토스, 전분 [변형된 전분, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®) 포함], 크실리톨, 덱스트린, 사카로스, 소르비톨, 만니톨 [예를 들어, 파르텍® M 200 (약 50 μm 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨) 또는 파르텍® M 100 (212 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨)], 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 이염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨, 알긴산, 알기네이트 (예를 들어, 알긴산나트륨), 규산칼슘, 이온 교환 수지, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 셀룰로스는 미세결정질 셀룰로스 [예를 들어, 아비셀® PH-101 (대략 50 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스) 또는 아비셀® PH 200 (대략 180 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스)], 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈은 가교 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 콜리돈® CL (90 μm 내지 130 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈) 또는 콜리돈® CL-SF (10 μm 내지 30 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈)이다. 일부 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합이다.

[0344] 일부 실시양태에서, 충전제는 붕해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2.5% 내지 약 5% w/w, 또는 약 1% 내지 약 4% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 1% 내지 약 2% w/w, 약 1.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2% 내지 약 3% w/w, 약 2.5% 내지 약 3.5% w/w, 또는 약 3% 내지 약 4% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 또는 약 3.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0345] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0346] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 소듐이다. 일부 실시양태에서, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 0.5% 내지 약

2.5% w/w, 약 2.5% 내지 약 5% w/w, 또는 약 1% 내지 약 4% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 1% 내지 약 2% w/w, 약 1.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2% 내지 약 3% w/w, 약 2.5% 내지 약 3.5% w/w, 또는 약 3% 내지 약 4% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 또는 약 3.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0347] 일부 실시양태에서 조성물은 스테아르산마그네슘인 활택제를 포함한다. 활택제는 총 조성물의 중량의 약 0.1% 내지 약 1% wt/wt로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 활택제는 총 조성물의 약 0.25% 내지 0.75% wt/wt의 양으로, 보다 바람직하게는 약 0.5% wt/wt의 양으로 존재한다.

[0348] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 90% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 제1 조성물, 붕해제 및 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 90% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 97% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 2.5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.25% w/w의 양으로 존재한다.

[0349] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이고, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2.5% 내지 약 5% w/w, 또는 약 1% 내지 약 4% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 1% w/w, 약 1% 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 1% 내지 약 2% w/w, 약 1.5% 내지 약 2.5% w/w, 약 2% 내지 약 3% w/w, 약 2.5% 내지 약 3.5% w/w, 또는 약 3% 내지 약 4% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 0.5% w/w, 약 0.1% 내지 약 0.8% w/w, 또는 약 0.5% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 또는 약 3.5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 또는 약 0.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0350] 다른 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 60% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 15% 내지 약 35% w/w, 약 35% 내지 약 60% w/w, 또는 약 25% 내지 약 45% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w, 약 25% 내지 약 35% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 35% 내지 약 45% w/w, 또는 약 40% 내지 약 50% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 약 45% w/w, 또는 약 50% w/w의 양으로 존재한다.

[0351] 일부 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 85% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 40% w/w 내지 약 60% w/w, 약 60% 내지 약 85% w/w, 또는 약 55% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 50% w/w, 약 45% 내지 약 55% w/w, 약 50% 내지 약 60% w/w, 약 55% 내지 약 65% w/w, 약 60% 내지 약 70% w/w, 약 65% 내지 약 75% w/w, 또는 약 70% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 45% w/w, 약 50% w/w, 약 55% w/w, 약 60% w/w, 약 62% w/w, 약 65% w/w, 약 70% w/w, 약 75% w/w, 또는 약 80% w/w의 양으로 존재한다.

[0352] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0353] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 10% 내지 약 85% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 10% 내지 약 45% w/w, 약 45% 내지 약 85%, 또는 약 20% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 10% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 35% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 35% 내지 약 45% w/w, 또는 약 40% 내지 약 50% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 또는 약 45% w/w의 양으로 존재한다.

[0354] 일부 실시양태에서, 만니톨은 총 조성물의 약 10% 내지 약 85% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 10% 내지 약 45% w/w, 약 45% 내지 약 85%, 또는 약 20% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 총

조성물의 약 10% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 35% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 35% 내지 약 45% w/w, 또는 약 40% 내지 약 50% w/w, 예를 들어 총 조성물의 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 또는 약 45% w/w의 양으로 존재한다.

[0355] 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨은 총 조성물의 약 10% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 10% 내지 약 45% w/w, 약 45% 내지 약 85%, 또는 약 20% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 총 조성물의 약 10% 내지 약 45% w/w, 약 45% 내지 약 85%, 또는 약 20% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 10% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 35% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 35% 내지 약 45% w/w, 또는 약 40% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 총 조성물의 약 10% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 35% w/w, 약 30% 내지 약 40% w/w, 약 35% 내지 약 45% w/w, 또는 약 40% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 또는 약 45% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 총 조성물의 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w, 또는 약 45% w/w의 양으로 존재한다.

[0356] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 공동-밀링된다.

[0357] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 정제로서 제제화된 제약 조성물 중에 약 10 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 15 mg 내지 약 35 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 정제로서 제제화된 제약 조성물 중에 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 15 mg 내지 약 25 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg, 약 35 mg 내지 약 45 mg, 또는 약 40 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 또는 약 50 mg의 양으로 존재한다.

[0358] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 정제로서 제제화된 제약 조성물 중에 약 25 mg 내지 약 220 mg, 예를 들어 약 25 mg 내지 약 120 mg, 약 120 mg 내지 약 220 mg, 또는 약 70 mg 내지 약 170 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 정제로서 제제화된 제약 조성물 중에 약 25 mg 내지 약 75 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 75 mg 내지 약 125 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 125 mg 내지 약 175 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 175 mg 내지 약 220 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 70 mg, 약 70 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 90 mg, 약 85 mg 내지 약 95 mg, 약 90 mg 내지 약 100 mg, 80 mg 내지 약 120 mg, 약 95 mg 내지 약 105 mg, 약 100 mg 내지 약 110 mg, 약 105 mg 내지 약 115 mg, 약 120 mg 내지 약 130 mg, 약 130 mg 내지 약 140 mg, 약 140 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 160 mg, 약 160 mg 내지 약 170 mg, 또는 약 170 mg 내지 약 180 mg, 예를 들어 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 또는 약 180 mg의 양으로 존재한다.

[0359] 일부 실시양태에서, 정제는 코팅된다.

[0360] 화학식 I의 화합물, HPMCAS 중합체 및 1종 이상의 제약 부형제를 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0361] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0362] 일부 실시양태에서, 충전제는 글루코스, 수크로스, 락토스, 전분 [변형된 전분, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®) 포함], 크실리톨, 텍스트린, 사카로스, 소르비톨, 만니톨 [예를 들어, 파르텍® M 200 (약 50 μm 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨) 또는 파르텍® M 100 (212 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 만니톨)], 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 이염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨, 알긴산, 알기네이트 (예를 들어, 알긴산나트륨), 규산칼슘, 이온 교환 수지, 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선

택된다. 일부 실시양태에서, 셀룰로스는 미세결정질 셀룰로스 [예를 들어, 아비셀® PH-101 (대략 50 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스) 또는 아비셀® PH 200 (대략 180 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스)], 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈은 가교 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 콜리돈® CL (90 μm 내지 130 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈) 또는 콜리돈® CL-SF (10 μm 내지 30 μm의 평균 입자 크기를 갖는 크로스포비돈)이다.

[0363] 일부 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0364] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0365] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 I의 화합물, HPMCAS 중합체, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함한다.

[0366] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체, 총 조성물의 약 10% 내지 약 90% w/w의 양으로 존재하는 결합제, 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 붕해제, 및 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 70% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 2.5% 내지 약 4.5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 80% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0367] 일부 실시양태에서, 결합제는 만니톨과 미세결정질 셀룰로스의 조합이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 10% 내지 약 90% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨은 총 조성물의 약 70% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 2.5% 내지 약 4.5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 80% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스는 약 4:1, 약 3:2, 약 1:1, 약 2:3 또는 약 1:4 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0368] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 10% 내지 약 90% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 70% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 2.5% 내지 약 4.5% w/w의 양으

로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 80% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0369] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 10% 내지 약 90% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 5% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 70% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 2.5% 내지 약 4.5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 80% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0370] 일부 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스와 만니톨의 조합이고, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이고, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 총 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체, 총 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스, 총 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 만니톨, 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트, 및 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 40% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 총 조성물의 약 40% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0371] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체, 총 조성물의 약 35% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 결합제, 총 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하는 붕해제, 및 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0372] 일부 실시양태에서, 결합제는 만니톨과 미세결정질 셀룰로스의 조합이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 35% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체, 총 조성물의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스, 총 조성물의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하는 붕해제, 및 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재하는 윤활제를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨은 총 조성물의 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존

재한다. 일부 실시양태에서, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스는 약 4:1, 약 3:2, 약 1:1, 약 2:3 또는 약 1:4 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0373] 일부 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 35% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 총 조성물의 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 총 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0374] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 35% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, HPMCAS 중합체는 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하고, 결합제는 총 조성물의 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 붕해제는 총 조성물의 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 총 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0375] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 총 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체, 총 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스, 총 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 만니톨, 총 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트, 및 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0376] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 총 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체, 총 조성물의 약 25% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스, 총 조성물의 약 25% w/w의 양으로 존재하는 만니톨, 총 조성물의 약 5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트, 및 총 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0377] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅된다.

[0378] 하기를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0379] 화학식 I의 화합물, HPMCAS 중합체 및 용매를 혼합하여 용액을 형성하는 단계;

[0380] 용액을 분무-건조시켜 분무-건조된 분산물을 형성하는 단계; 및

[0381] 분무-건조된 분산물을 과립화하여 제1 조성물을 형성하는 단계.

[0382] 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0383] 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매와 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란과 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 혼합

물은 95:5 테트라히드로푸란:물이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 80:20 디클로로메탄:메탄올이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된 후에 과립화된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 오븐에서 건조된 후에 과립화된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된 후에 과립화된다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 롤러 압착에 의해 과립화된다.

[0385] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 공동-밀링된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 정제로 가압된다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅된다. 일부 실시양태에서, 코팅은 중합체, 가소제, 안료 또는 그의 조합을 포함한다.

[0386] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 4:1, 약 3:1, 약 7:3, 약 13:7, 약 3:2, 약 11:9, 약 1:1, 약 9:11, 약 2:3, 약 7:13, 약 3:7, 약 1:3 또는 약 1:4이다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0387] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 1일 투여량은 1일에 성인 인간당 1.0 내지 10,000 mg 또는 그 초과의 넓은 범위 또는 그 안의 임의의 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 바람직하게는 치료될 대상체에 대한 투여량의 대증적 조정을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 통상적으로 1일에 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 범위의 투여량 수준으로 공급된다. 범위는 1일에 약 0.5 내지 약 500 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 범위일 수 있다. 범위는 1일에 약 1.0 내지 약 250 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 범위일 수 있다. 범위는 1일에 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 범위일 수 있다. 한 예에서, 범위는 1일에 약 0.1 내지 약 50.0 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 범위는 1일에 약 0.1 내지 약 15.0 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 범위는 1일에 약 0.5 내지 약 7.5 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 양 내지 범위일 수 있다. 본원에 제공된 바와 같은 제약 조성물은 1일에 1 내지 4회의 요법 또는 단일 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0388] 투여될 최적 투여량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 투여 방식, 제제의 강도, 투여 방식 및 질환 상태의 진행에 따라 달라질 것이다. 추가로, 대상체 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포함한, 치료될 특정한 대상체와 연관된 인자는 투여량을 조정할 필요를 유발할 것이다.

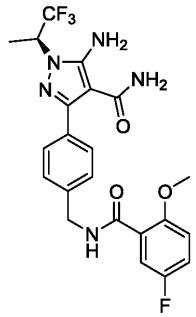
[0389] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적합한 공지의 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 사용하는 생체내 및 시험관내 시험 둘 다가 주어진 장애를 치료하거나 예방하는 시험 화합물의 능력을 예측해준다는 것을 인식할 것이다.

[0390] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 건강한 대상체 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 대상체에서의 최초-인간 용량 범위설정 및 효능 시험을 포함한 인간 임상 시험이 임상 및 의학 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 완료될 수 있다는 것을 추가로 인식할 것이다. 예를 들어, 소아 환자에 대한 적절한 투여량을 결정하는 것은 체중, 연령 및 모델, 예컨대 환자 연령, 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 클리어런스 경로의 온톨로지, 및 체표면적 (BSA)을 고려하는 투여를 위한 약동학적 접근법을 확립하는데 사용될 수 있는 심시프(Simcyp)® 소아 시뮬레이션 모델링 (세르타라(CERTARA), 뉴저지주 프린스턴)을 포함한 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0391] 2. 다형체

[0392] 본 개시내용은 또한 화학식 I을 갖는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드의 결정질 형태 및 그의 제약상 허용되는 염, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 제약 조성물, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법, 및 BTK-연관 질환 및 장애를 포함한, BTK 키나제 억제제로 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에서의 화학식 I

의 화합물의 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.



[0393]

[0394] 화학식 I의 화합물의 다형체가 본원에 제공된다. 형태는, 예를 들어 다형체 형태 A를 포함한, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 유리 염기, 용매화물, 수화물, 염 및 비-용매화 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 제약상 허용되는 염이다.

[0395] 형태 A

[0396] 하나의 이러한 다형체는 형태 A로 공지된 화학식 I의 화합물의 다형체이다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 11.9±0.2, 15.8±0.2 및 16.2±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득된 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 11.9±0.2, 15.8±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2 및 19.0±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 11.9±0.2, 15.8±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.0±0.2, 20.5±0.2 및 23.8±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 9.5±0.2, 11.9±0.2, 15.8±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.0±0.2, 20.1±0.2, 20.5±0.2, 23.8±0.2 및 25.7±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 9.5±0.2, 11.1±0.2, 11.9±0.2, 15.8±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.0±0.2, 20.1±0.2, 20.5±0.2, 23.8±0.2, 25.0±0.2 및 25.7±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0397] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 A를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만으로 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만으로 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 무정형 형태를 약 15% 미만으로 함유할 수 있다.

[0398] 일부 실시양태에서, 흡수된 물에 관한 DSC에 의해 측정시 약 185-195℃, 예를 들어 약 189.9℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 A가 본원에 제공된다.

[0399] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A는 TGA에 의해 측정시 가열 개시로부터 약 150℃까지 약 0.14%의 중량 손실을 나타낸다.

[0400] 다형체 형태 A를 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A는 화학식 I의 화합물을 극성 양성자성 용매 중에 용해시켜 화학식 I의 화합물의 용액을 형성함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 극성 양성자성 용매는 메탄올이다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 용액을 약 55℃로 가열하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 5 mL/분의 속도로 약 2시간에 걸쳐 화학식 I의 화합물의 용액에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용액으로부터 석출되어 용매 중에 현탁된 화학식 I의 화합물의 고체를 포함하는 현탁액을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 현탁액을 약 10℃/시간의 속도로 약 15℃로 냉각시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 냉각된 현탁액을 실온에서 약 10-20시간, 예를 들어 약 15시간 동안 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 고체를 현탁액으로부터 여과를 통해 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 건조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 진

공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체는 약 55℃에서 건조된다.

[0401] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A는 화학식 I의 화합물을 극성 양성자성 용매에 첨가하여 혼합물을 형성함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 용액이 형성될 때까지 가열된다. 일부 실시양태에서, 극성 양성자성 용매는 이소프로판올, 에탄올, 물 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, 극성 양성자성 용매는 이소프로판올이다. 일부 실시양태에서, 용액은 실온으로 천천히 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용액은 연마 여과된 후에 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용액은 물을 함유하는 반응기에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 용액은 연마 여과된 후에 반응기에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용액으로부터 석출되어 용매 중에 현탁된 화학식 I의 화합물의 고체를 포함하는 현탁액을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 고체를 현탁액으로부터 여과를 통해 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 건조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 진공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체는 약 55℃에서 건조된다.

[0402] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 극성 양성자성 및 비극성 용매, 예를 들어 에탄올 또는 에틸 아세테이트 및 헵탄을 사용하여 결정화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A는 화학식 I의 화합물을 극성 양성자성 용매에 첨가하여 혼합물을 형성함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 용액이 형성될 때까지 가열된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 약 70℃로 가열된다. 일부 실시양태에서, 극성 양성자성 용매는 에탄올이다. 일부 실시양태에서, 용액은 냉각되고, 화학식 I의 화합물의 형태 A 시드로 충전되어 하전된 용액을 형성한다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 59℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용액은 연마 여과된 후에 냉각된다. 일부 실시양태에서, 하전된 용액은 약 55℃로 냉각되고, 헵탄이 하전된 용액에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 헵탄은 적가된다. 일부 실시양태에서, 헵탄은 약 4시간에 걸쳐 적가된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하전된 용액으로부터 석출되어 용매 중에 현탁된 화학식 I의 화합물의 고체를 포함하는 현탁액을 제공한다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 약 15℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 약 1시간에 걸쳐 약 15℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 고체를 현탁액으로부터 여과를 통해 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 건조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 진공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체는 약 55℃에서 건조된다.

[0403] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 극성 양성자성 및 비극성 용매, 예를 들어 에탄올 또는 에틸 아세테이트 및 헵탄을 사용하여 결정화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A는 화학식 I의 화합물을 극성 양성자성 용매에 첨가하여 혼합물을 형성함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 용액이 형성될 때까지 가열된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 약 75℃로 가열된다. 일부 실시양태에서, 극성 양성자성 용매는 에틸 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 용액은 냉각되고, 화학식 I의 화합물의 형태 A 시드로 충전되어 하전된 용액을 형성한다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 45℃로 냉각된 후에 충전된다. 일부 실시양태에서, 용액은 연마 여과된 후에 냉각된다. 일부 실시양태에서, 헵탄이 하전된 용액에 천천히 첨가된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용액으로부터 석출되어 용매 중에 현탁된 화학식 I의 화합물의 고체를 포함하는 현탁액을 제공한다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 인큐베이션되어 인큐베이션된 현탁액을 형성한다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 45℃에서 인큐베이션된다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 밤새 인큐베이션된다. 일부 실시양태에서, 인큐베이션된 현탁액은 냉각된다. 일부 실시양태에서, 인큐베이션된 현탁액은 약 24℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 고체를 인큐베이션된 현탁액으로부터 여과를 통해 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 건조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 진공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체는 약 55℃에서 건조된다.

[0404] 형태 B 및 C

[0405] 형태 A에 추가로, 화학식 I의 화합물의 다른 형태가 관찰되었다. 형태 B는 형태 A와의 혼합물로서 관찰된다. 형태 A 및 B의 혼합물의 DSC는 대략 120℃의 개시 온도 및 대략 145℃에서의 용융물 (아마도 형태 B의 용융물)의 개시 온도를 갖는 적은 발열을 나타낸다. 대략 145℃에서의 용융물에 이어, 용융물의 형태 A로의 전환에 기인하는 발열 사건이 존재한다. 개시 온도 180℃의 흡열 사건은 형태 A의 용융물에 기인한다. 그러나, 형태 B에 대한 DSC 곡선을 결정하는데 형태 B의 순수한 샘플이 요구된다.

[0406] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태 B는 1) 화학식 I의 화합물을 메탄올 중에 용해시켜 화학식 I의 화합물의 용액을 형성하고 2) 용액을 교반함으로써 형태 A와의 혼합물로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 20℃내지 약 30℃의 온도에서 교반된다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 25℃의 온도에서 교반된다. 일

부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용액으로부터 석출되어 용매 중에 현탁된 화학식 I의 화합물의 고체를 포함하는 현탁액을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 여과를 통해 화학식 I의 화합물의 고체를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 건조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 진공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체는 약 55℃에서 건조된다.

[0407] 형태 C는 1,4-디옥산 중 화학식 I의 화합물의 결정화로부터 형성된 헤미-1,4-디옥산 용매화물이다. 형태 C의 DSC 곡선은 1,4-디옥산의 손실과 연관된 40-110℃에서의 흡열을 나타낸다. 흡열 사건 후 적은 발열 사건이 이어지고, 후속적으로 형태 A의 용융에 기인한 용융물 흡열이 이어진다. 탈용매화가 일어나 동형 탈용매화물 또는 상이한 물리적 형태를 제공한 후에 다형체 형태 A로 전환될 수 있다.

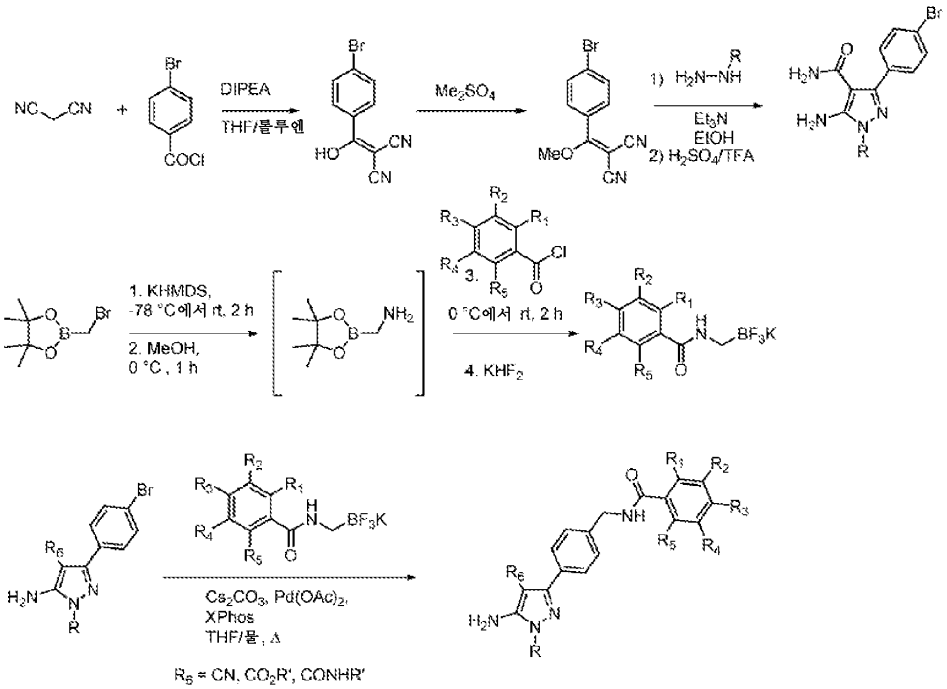
[0408] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태 C는 1) 화학식 I의 화합물을 1,4-디옥산 중에 용해시켜 화학식 I의 화합물의 용액을 형성하고 2) 용액을 교반함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 20℃내지 약 30℃의 온도에서 교반된다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 25℃의 온도에서 교반된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용액으로부터 석출되어 용매 중에 현탁된 화학식 I의 화합물의 고체를 포함하는 현탁액을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 여과를 통해 화학식 I의 화합물의 고체를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 건조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 고체는 진공 하에 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체는 약 55℃에서 건조된다.

[0409] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴의 2-세타 값은 기기마다 및 또한 샘플 제제에서의 변동 및 배치 대 배치 변동에 따라 약간 달라질 수 있으므로, 인용된 값은 절대값으로 해석되어서는 안되는 것으로 이해될 것이다. XRPD 패턴에서 피크 위치는 ±0.2° 2Θ의 허용가능한 변동을 갖는 각도 위치 (2 세타)의 관점에서 보고되는 것으로 이해될 것이다. ±0.2° 2Θ의 변동은 2개의 분말 XRPD 패턴을 비교할 때 사용되는 것으로 의도된다. 실제로, 하나의 패턴으로부터의 회절 패턴 피크가 측정된 피크 위치 ±0.2° 인 각도 위치 (2 세타)의 범위로 배정되는 경우 및 피크 위치의 이들 범위가 중첩되는 경우에는, 2개의 피크가 동일한 각도 위치를 갖는 것으로 간주된다. 예를 들어, 하나의 패턴으로부터의 피크가 11.0° 2Θ의 위치를 갖는 것으로 결정되는 경우에, 비교의 목적을 위해 허용가능한 변동은 피크가 10.8° -11.2° 2Θ의 범위의 위치로 배정되게 한다. 본원에 포함된 XRPD 트레이스에 제시된 강도가 예시적인 것이며 절대 비교를 위해 사용되는 것으로 의도되지 않도록 피크의 상대 강도가 배향 효과에 따라 달라질 수 있다는 것이 또한 이해될 것이다. 추가로, 비교 목적을 위해 XRPD 트레이스에 제시된 것으로부터의 피크 강도의 일부 변동이 허용된다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 따라서, 어구 "도 1에 제시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴"은 비교 목적을 위해 도 1에 제시된 피크의 적어도 90%가 존재함을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0410] 본원에 제공된 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 즉, 원자는, 특히 화학식 I의 화합물과 관련하여 언급되는 경우에, 그 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물, 예컨대 천연 존재비를 갖는 자연 발생 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 수소가 언급되는 경우에, 이는 ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H 또는 그의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 탄소가 언급되는 경우에, 이는 ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C 또는 그의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 질소가 언급되는 경우에, 이는 ^{14}N, ^{15}N 또는 그의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 산소가 언급되는 경우에, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O 또는 그의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 본원에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범주 내에 포괄되는 것으로 의도된다.

[0411] 예시적 목적을 위해, 반응식 1은 본원에 제공된 화합물뿐만 아니라 주요 중간체를 제조하는 일반적 방법을 보여준다. 개별 반응 단계의 보다 상세한 설명에 대해서는, 예를 들어 국제 특허 공개 번호 WO 2017/103611 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물을 합성하는데 다른 합성 경로가 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 하기 반응식에 도시되고 논의되어 있을지라도, 다른 출발 물질 및 시약으로 용이하게 대체하여 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다.

[0412] 반응식 1



[0413]

[0414] 반응식 1은 화학식 I의 화합물의 합성에 대한 반응식을 보여준다.

[0415] 3. 치료 방법

[0416] BTK 억제제로서 작용하는 화학식 I의 화합물, 그의 다형체 형태 및 제약상 허용되는 염의 능력은 국제 특허 출원 공개 WO 2017/103611뿐만 아니라 실시예 1에 기재된 검정에 의해 입증될 수 있다.

[0417] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물은 강력하고 선택적인 BTK 억제를 나타낸다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 야생형 BTK 및 예를 들어 C481S 포함한 BTK 키나제 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 BTK 유전자에 의해 코딩되는 BTK 키나제에 대해 나노몰 효력을 나타낸다. 일부 실시양태에서, C481S의 억제는 야생형 BTK에 대해 관찰된 것과 유사하다.

[0418] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 BTK 키나제를 선택적으로 표적화한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제 또는 비-키나제 표적에 비해 BTK 키나제를 선택적으로 표적화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 BRK, CSK, ERBB4, FYN, MEK1, MEK2, TEC, TXK, YES1, BMX, BLK, EGFR, ITK, SRC, JAK1, JAK2 및 JAK3 중 1종 이상에 비해 BTK 키나제를 선택적으로 표적화한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 TEC 키나제에 비해 BTK 키나제를 선택적으로 표적화한다.

[0419] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제에 비해 BTK 키나제에 대해 적어도 30배 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제에 비해 BTK 키나제에 대해 적어도 40배 선택성; 적어도 50배 선택성; 적어도 60배 선택성; 적어도 70배 선택성; 적어도 80배 선택성; 적어도 90배 선택성; 적어도 100배 선택성; 적어도 200배 선택성; 적어도 300배 선택성; 적어도 400배 선택성; 적어도 500배 선택성; 적어도 600배 선택성; 적어도 700배 선택성; 적어도 800배 선택성; 적어도 900배 선택성; 또는 적어도 1000배 선택성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제에 비해 BTK 키나제에 대해 적어도 100배 선택성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 또 다른 키나제에 비해 BTK 키나제에 대한 선택성은 세포 검정 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 세포 검정)에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제에 비해 BTK 키나제에 대한 그의 선택성으로 인해 보다 낮은 오프-타겟 독성을 나타낸다.

[0420] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그

의 제약 조성물은 BTK 키나제 억제제로 치료될 수 있는 질환 및 장애, 예컨대 BTK-연관 질환 및 장애, 예를 들어 증식성 장애, 예컨대 암, 예를 들어 혈액암 및 고형 종양, 및 염증성 및 자가면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 또는 루푸스를 치료하는데 유용하다.

[0421] 암 (예를 들어, BTK-연관 암)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 b) 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0422] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK 키나제의 증가된 발현, BTK 유전자의 증가된 전사, 또는 BTK 키나제의 증가된 활성화 또는 인산화를 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 유전자 돌연변이 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 유발하는 BTK 유전자 전위, 야생형 BTK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 BTK 단백질의 발현을 유발하는 BTK 유전자 내의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 BTK 단백질의 발현을 유발하는 BTK 유전자 내의 돌연변이, 또는 야생형 BTK 단백질과 비교하여 BTK 단백질 내의 적어도 1개의 아미노산의 결실을 유발하는 BTK 단백질을 생성하는 BTK mRNA의 대안적 스플라이싱된 버전), 또는 세포에서 BTK 단백질의 과다발현 또는 BTK 유전자의 과다발현으로부터 생성되는 자가분비 활성을 유발하여, 세포에서 BTK 단백질의 키나제 도메인 (예를 들어, BTK 단백질의 구성적으로 활성인 키나제 도메인)의 활성의 병원성 증가를 유발하는 BTK 유전자 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 BTK 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖거나 구성적으로 활성인 BTK 단백질을 코딩하는 BTK 유전자 내의 돌연변이일 수 있다. BTK 돌연변이 (및 융합체)의 비제한적 예는 표 1에 기재되어 있다. BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 추가의 예는 BTK 억제제 내성 돌연변이이다. BTK 내성 돌연변이의 비제한적 예는 표 2 및 3에 기재되어 있다.

[0423] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 복합체 또는 하류 신호전달 성분 내의 활성화 돌연변이, 조직 미세환경에 존재하는 미생물 항원 또는 자가항원에 의한 연속 BCR 자극, 또는 BTK 단백질의 발현 또는 활성화의 병원성 증가를 유발하는 리간드-비의존성 긴장성 BCR 신호전달의 결과이다. 예를 들어, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 유전자 돌연변이의 결과일 수 있다 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 전위, 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 돌연변이, 또는 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 적어도 1개의 아미노산의 결실을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질을 생성하는 BCR 신호전달 경로 단백질 mRNA의 대안적 스플라이싱된 버전). BCR 신호전달 경로 돌연변이의 비제한적 예는 표 4에 기재되어 있다.

[0424] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다형체 형태 A이다.

[0425] 일부 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체의 분무-건조된 분산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0426] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 또한 BTK-연관 암을 치료하는데 유용하다.

[0427] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)은 혈액암이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)은 고형 종양이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)은 B-세포 악성종양이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투

세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 또는 신경교종이다.

[0428] 일부 실시양태에서, 혈액암 (예를 들어, BTK-연관 암인 혈액암)은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨병 (또한 호지킨 림프종으로도 불림), 및 골수종, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, 3계열 골수이형성증 동반 AML (AML/TMDS), 혼합 계열 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 역형성 대세포 림프종, MALT 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종 및 다발성 골수종 (MM)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 혈액암의 추가의 예는 골수증식성 장애 (MPD), 예컨대 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판감소증 (ET) 및 특발성 원발성 골수섬유증 (IMF/IPF/PMF)을 포함한다. 한 실시양태에서, 혈액암 (예를 들어, BTK-연관 암인 혈액암)은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 또는 변연부 림프종이다.

[0429] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 형질전환을 겪지 않았다. BTK-연관 암에서의 형질전환의 비제한적 예는 리히터 형질전환, 전림프구성 형질전환 (예를 들어, CLL의 전림프구성 형질전환), 형질전환된 비-호지킨 림프종 및 모세포양 림프종 (예를 들어, 모세포양 변이형 외투 세포 림프종)을 포함한다.

[0430] 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 림프종에 의한 기지의 중추 신경계 침범이 동반된 암은 아니다.

[0431] 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)은 고형 종양이다. 고형 종양 (예를 들어, BTK-연관 암인 고형 종양)의 예는, 예를 들어 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 및 신경교종을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Campbell, et al., Journal of Clinical Medicine, 2018, 7(4): 62 및 Zucha et al., Oncotarget. 6(15):13255-68, 2015] (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.

[0432] 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 B-세포 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종 또는 B-세포 백혈병이다. 일부 실시양태에서, B-세포 악성종양은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병 또는 모발상 세포 백혈병이다.

[0433] 일부 실시양태에서, 대상체는 활동성 비제어된 자가면역 혈구감소증을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 자가면역 혈구감소증으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 치료를 시작한 지 6개월 이내에 임상적으로 유의한 비제어된 심장, 심혈관 질환 또는 심근경색의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심장 또는 심혈관 질환으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심근경색을 갖지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임상적으로 유의한 활성 흡수장애 증후군을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 흡수장애 증후군으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 치료 동안 강한 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 억제제 또는 유도제로 치료되고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 치료를 시작한 지 7일 이내에 양성자 펌프 억제제로 치료되고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 활성 제2 악성종양을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 관해 상태인 활성 제2 악성종양을 갖고, 대상체의 기대 수명은 > 2년이다.

[0434] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK-억제제 나이브이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 다른 실시양태에서, 대상체는 BTK-억제제 나이브가 아니다.

[0435] 따라서, BTK-연관 암, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 예시적인 BTK-연관 암으로 진단되거나 이를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0436] BTK 키나제, BTK 유전자, 또는 이들 중 어느 것 (예를 들어, 1종 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 종양발생에 기여할 수 있다. 예를 들어, BTK 키나제, BTK 유전자, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK 키나제, BTK 유전자 또는 BTK 키나제 도메인의 과다발현, 활성화, 증폭, 돌연변이 또는 전위일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제의 조절이상은 이상 세포 신호전달 및/또는 조절이상 자가분비/주변분비 신호전달로 인한 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 포유동물 세포에서의 야생형 BTK 키나제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준) 또는 증가된 활성화 (예를 들어, 증가된 인산화)일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제의 증가된 발현은 BTK 유전자의 증가된 전사로 인한 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제의 조절이상은, 예를 들어 이상 세포 신호전달 및/또는 조절이상 자가분비/주변분비 신호전달로 인한 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 포유동물 세포에서의 야생형 BTK 키나제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제의 조절이상은 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 과다-활성화일 수 있다. 일부 실시양태에서, 과다-활성화는 BTK의 증가된 인산화로 인한 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자 내의 돌연변이는 BTK 리간드-결합 부위, 세포외 도메인, 키나제 도메인, 및 단백질:단백질 상호작용 및 하류 신호전달에 수반되는 영역 내의 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자 내의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 키나제 도메인에 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 치환 (예를 들어, 1개 이상의 아미노산 치환)을 갖는 BTK 키나제의 발현을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 BTK 유전자의 유전자 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자 내의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 야생형 BTK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45 또는 적어도 50개의 아미노산)이 결여된 BTK 키나제 또는 BTK 수용체의 발현을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자 내의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 야생형 BTK 단백질과 비교하여 삽입된 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45 또는 적어도 50개의 아미노산)을 갖는 BTK 키나제의 발현을 유발할 수 있다. 전위는 BTK 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발하는 유전자 전위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 야생형 BTK 단백질과 비교하여 증가된 키나제 활성을 가질 수 있다. 다른 조절이상은 BTK mRNA 스플라이스 변이체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 BTK 단백질은 본원에 기재된 예시적인 야생형 BTK 단백질이다.

[0437] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BTK 키나제의 과다발현을 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK 유전자 또는 그의 부분, 예를 들어 키나제 도메인 부분 또는 키나제 활성을 나타낼 수 있는 부분을 포함하는 염색체 절편에서의 과다발현, 활성화, 증폭 또는 돌연변이를 포함한다.

[0438] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK 키나제 내의 1개 이상의 결실 (예를 들어, 위치 4에서의 아미노산의 결실), 삽입 또는 점 돌연변이(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK 키나제 도메인의 구성적 활성을 유발하는 BTK 키나제로부터 1개 이상의 잔기의 결실을 포함한다.

[0439] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BTK 키나제와 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 BTK 키나제의 생산을 유발하는 BTK 유전자 내의 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다 (예를 들어, 표 1에 열거된 점 돌연변이 참조).

[0440] 표 1. BTK 키나제 단백질 아미노산 치환/삽입/결실[A]

예시적인 **BTK** 치환/삽입/결실
아미노산 위치 117 (예를 들어, T117P)
E301 인 프레임 결실
아미노산 위치 316 (예를 들어, T316A)
아미노산 위치 474 (예를 들어, T474I, T474M, T474S)
아미노산 위치 481 (예를 들어, C481S, C481F, C481Y, C481R, C481T, C481G, C481W)
아미노산 위치 527 (예를 들어, C527fs)
아미노산 위치 528 (예를 들어, L528W)
아미노산 위치 544 (예를 들어, R544M, R544W, R544S)
아미노산 위치 560 (예를 들어, P560L)
아미노산 위치 562 (예를 들어, R562W, R562G)
아미노산 위치 601 (예를 들어, F601L)
Y627 넌센스 돌연변이

[0441]

[0442] [A] 제시된 BTK 키나제 돌연변이는 활성화 돌연변이일 수 있고/거나, 예를 들어 야생형 BTK 키나제와 비교하여 BTK 키나제 억제제 및/또는 다중-키나제 억제제 (MKI)에 대한 BTK 키나제의 증가된 내성을 부여할 수 있다.

[0443] [1] 문헌 [Krysiak et al., Blood. 129(4):473-483, 2017].

[0444] [2] 문헌 [Johnson et al., A.C.S. Chem. Biol. 11(10):2897-2907, 2016].

[0445] [3] 문헌 [Maddocks et al., JAMA Oncol. 1(1):80-7, 2015].

[0446] [4] 문헌 [Chang et al., J. Clin. Oncol. 31(15): 7014-7014, 2013].

[0447] [5] 문헌 [Xu et al. Blood. 129(18):2519-2525, 2017].

[0448] [6] 문헌 [Xu et al. Blood. Abstract Number: 756. Meeting Info: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States, 2016].

[0449] [7] 문헌 [Scherer et al., Abstract Number: 1752. Meeting Info: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States, 2016].

[0450] [8] 문헌 [Sharma et al., Oncotarget. 7(42): 68833-68841, 2016].

[0452] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK 유전자 융합체를 생성하는 1개 이상의 염색체 전위 또는 역위를 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 발현된 단백질이 비-BTK 파트너 단백질로부터의 잔기를 함유하는 융합 단백질이고 최소의 기능적 BTK 키나제 도메인을 포함하는 유전자 전위의 결과이다.

[0453] BTK 융합 단백질의 비제한적 예가 표 1a에 제시되어 있다.

[0454] 표 1a. 예시적인 BTK 융합 파트너 및 암.

융합 파트너	비제한적인 예시적인 **BTK-**연관 암(들)
TSC22D2	유방 침습성 관 암종
ARMCX4	간세포성 암종
LOC442459	폐 선암종
BTK-유전자내 융합체	방광 요로상피 암종

[0455]

[0456] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK mRNA의 대안적으로 스플라이싱된 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대안적으로 스플라이싱된 BTK mRNA는 (야생형 BTK 키나제와 비교하여) 적어도 1개의 잔기가 결실된 BTK 키나제를 생성하여 BTK 키나제 도메인의 구성적 활성을 유발한다. 야생형 BTK 키나제의 대안적으로 스플라이싱된 변이체인 BTK 키나제의 예는 야생형 BTK 키나제와 상이한 제1 엑손을 함유하는 p65BTK이고, p65BTK의 번역은 야생형 BTK 키나제에서와 같은 엑손 2 대신 엑손 4 내의 추정 개시 코돈에서 시작할 가능성이 있다 (문헌 [Grassilli et al., Oncogene. 35(33):4368-78, 2016] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)). 일부 실시양태에서, p65BTK는 결장암에서 발현된다.

[0457] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BTK 키나제와 비교하여 대안적 프로모터로부터 전사된 BTK mRNA를 포함하며, 이는 야생형 BTK 키나제와 비교하여 BTK 키나제의 N-말단에 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50개의 아미노산 또는 적어도 100개의 아미노산)이 부가된 BTK 키나제를 생성한다. 대안적 프로모터로부터 번역된 BTK 키나제의 예는 야생형 BTK 키나제와 비교하여 대안적-스플라이싱으로 인해 상이한 제1 엑손 및 야생형 BTK 키나제와 비교하여 34개 아미노산의 N-말단 연장을 갖는 BTK 키나제를 유도하는 상이한 개시 코돈을 갖는 BTK-C를 포함한다 (문헌 [Eifert et al., Genes Chromosomes Cancer. 52(10):961-75, 2013 및 Kokabee et al. Cancer Biol. Ther. 16(11):1604-15, 2015] (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)). 일부 실시양태에서, BTK-C는 전립선암 또는 유방암에서 발현된다.

[0458] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BTK 키나제와 비교하여 1개 이상의 아미노산이 삽입 또는 제거된 BTK 키나제의 생산을 유발하는 BTK 유전자 내의 1개 이상의 아미노산 치환 또는 삽입 또는 결실을 갖는 BTK 키나제의 생산을 유발하는 BTK 유전자 내의 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 생성된 BTK 키나제는 야생형 BTK 키나제 또는 동일한 돌연변이를 포함하지 않는 BTK 키나제와 비교하여 1종 이상의 제1 BTK 키나제 억제제(들)에 의한 그의 포스포트랜스퍼라제 활성의 억제에 대해 보다 내성이다. 이러한 돌연변이는 임의로 (예를 들어, 특정한 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함하지 않는 암 세포 또는 종양과 비교하여) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용한 치료에 대한, BTK 키나제를 갖는 암 세포 또는 종양의 감수성을 감소시키지 않는다. 이러한 실시양태에서, BTK 억제제 내성 돌연변이는, 제1 BTK 키나제 억제제의 존재 하에 있을 때, 야생형 BTK 키나제 또는 동일한 제1 BTK 키나제 억제제의 존재 하에 동일한 돌연변이를 갖지 않는 BTK 키나제와 비교하여, 증가된 V_{max}, ATP에 대한 감소된 K_m, 및 제1 BTK 키나제 억제제에 대한 증가된 K_D 중 1종 이상을 갖는 BTK 키나제를 유발할 수 있다. 다른 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BTK 키나제와 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환을 갖고 야생형 BTK 키나제 또는 동일한 돌연변이를 포함하지 않는 BTK 키나제와 비교하여 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대한 증가된 내성을 갖는 BTK 키나제의 생산을 유발하는 BTK 유전자 내의 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다. 이러한 실시양태에서, BTK 억제제 내성 돌연변이는 야생형 BTK 키나제 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태의 존재 하에 동일한 돌연변이를 갖지 않는 BTK 키나제와 비교하여, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태의 존재 하에 증가된 V_{max}, 감소된 K_m, 및 감소된 K_D 중 1종 이상을 갖는 BTK 키나제를 유발할 수 있다.

[0459] BTK 억제제 내성 돌연변이의 예는, 예를 들어 게이트키퍼 잔기 (예를 들어, 야생형 BTK 키나제 내의 아미노산

위치 474), P-루프 잔기, DFG 모티프 내 또는 근처의 잔기, 및 ATP 틈새 용매 전면 아미노산 잔기를 포함하나 이에 제한되지는 않는, BTK 키나제의 3차 구조에서 ATP 결합 부위 내 및 근처의 점 돌연변이, 삽입 또는 결실을 포함할 수 있다. 이들 유형의 돌연변이의 추가의 예는 활성화 루프 내의 잔기, 활성화 루프 근처의 또는 그와 상호작용하는 잔기, 활성 또는 불활성 효소 입체형태에 기여하는 잔기를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 효소 활성 및/또는 약물 결합에 영향을 미칠 수 있는 잔기의 변화, C-헬릭스를 진행하는 루프 내 및 C-헬릭스 내의 돌연변이, 결실 및 삽입을 포함한 변화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 야생형 BTK 단백질은 본원에 기재된 예시적인 야생형 BTK 키나제이다. 변화될 수 있는 (그리고 BTK 억제제 내성 돌연변이인) 특정 잔기 또는 잔기 영역은 표 2에 열거된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 넘버링은 인간 야생형 BTK 단백질 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 1)에 기초한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지할 수 있는 바와 같이, 서열식별번호: 1 내의 특정 아미노산 위치에 상응하는 참조 단백질 서열 내의 아미노산 위치는 참조 단백질 서열을 서열식별번호: 1과 정렬함으로써 (예를 들어, ClustalW2와 같은 소프트웨어 프로그램을 사용하여) 결정될 수 있다. 이들 잔기에 대한 변화는 단일 또는 다중 아미노산 변화, 서열 내의 또는 서열에 플랭킹되는 삽입, 및 서열 내의 또는 서열에 플랭킹되는 결실을 포함할 수 있다. 또한, 문헌 [J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res., vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, 2016] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.

[0460] 성숙 인간 BTK 단백질의 예시적인 서열 (서열식별번호: 1)

```
MAAVILESIF LKRSQQKKKT SPLNFKKRLF LLTVHKLSYY EYDFERGRRG SKKGSIDVEK ITCVETVVPE
KNPPPERQIP RRGEESSEME QISIIERFPY PFQVVYDEGP LYVFSPTEEL RKRWIHQLKN VIRYNSDLVQ
KYHPCFWIDG QYLCCSQTAK NAMGCQILEN RNGSLKPGSS HRKTKKPLPP TPEEDQILKK PLPPEPAAAP
VSTSELKKVV ALYDYMPMNA NDLQLRKGDE YFILEESNLP WWRARDKNGQ EGYIPSNYVT EAEDSIEMYE
WYSKHMTRSQ AEQLLKQEGK EGGFIVRDSS KAGKYTVSVF AKSTGDPQGV IRHYVVCSTP QSQYYLAEKH
LFSTIPELIN YHQHNSAGLI SRLKYPVSQQ NKNAPSTAGL GYGSWEIDPK DLTFLKELGT GQFGVVKYGK
WRGQYDVAIK MIKEGSMSED EFIEEAKVMM NLSHEKLVQL YGVCTKQRPI FIITEYMANG CLLNYLREMR
HRFQTQQLLE MCKDVCEAME YLESKQFLHR DLAARNCLVN DQGVVKVSDF GLSRYVLDDE YTSSVGSKFP
VRWSPPEVLM YSKFSSKSDI WAFGVLMWEI YSLGKMPYER FTNSETAEHI AQGLRLYRPH
LASEKVYTIM YSCWHEKADE RPTFKILLSN ILDVMDEES
```

[0461]

[0462] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 기존 약물 치료 (예를 들어, 다른 BTK 키나제 억제제; 예를 들어, 제1 및/또는 제2 BTK 키나제 억제제)에 대한 조합으로의 투여 또는 후속 또는 추가의 (예를 들어, 추적) 요법으로서의 투여에 의해 BTK 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 제1 BTK 억제제에 대한 증가된 내성을 유발하는 것, 예를 들어 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481T, C481R, C481G 및/또는 표 2 및 3에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이)를 갖는 암이 발생하는 대상체를 치료하는데 유용하다. 예시적인 제1 및 제2 BTK 키나제 억제제는 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제1 또는 제2 BTK 키나제 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, 다사티닙, GNE-504, GNE-309, BCB-311, BTK Max, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 또는 제2 BTK 키나제 억제제는 공유 억제제이다. BTK 키나제의 예시적인 공유 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 및 티라브루티닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제1 또는 제2 BTK 키나제 억제제는 비-공유 억제제이다. BTK 키나제의 예시적인 비-공유 억제제는 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 및 다사티닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0463] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이 (제1 또는 제2 BTK 억제제에 대한 증가된 내성을 유발하는 것, 예를 들어 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481T, C481R 및 C481R, 또는 예를 들어 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 및 T474S)를 갖는 것으로 확인된 암을 치료하는데 유용하다. BTK 억제제 내성 돌연변이의 비제한적 예는 표 2에 열거되어 있다.

[0464] 표 2. 예시적인 BTK 내성 돌연변이

예시적인 BTK 내성 돌연변이	예시적인 BTK-연관 암(들)
아미노산 위치 117 (예를 들어, T117P)	여포성 림프종[1]
E301 인 프레임 결실	여포성 림프종[1]
아미노산 위치 316 (예를 들어, T316A)	만성 림프구성 백혈병 (CLL)[8]
아미노산 위치 474 (예를 들어, T474I, T474M, T474S)	이브루티닙-내성 B-세포 악성종양[1], CLL[3]
아미노산 위치 481 (예를 들어, C481S, C481F, C481Y, C481R, C481T, C481G, C481W)	만성 림프구성 백혈병 (CLL)[4], 발덴스트롬 마크로글로불린혈증[5], 외투 세포 림프종[6], 비-호지킨 림프종 (여포성 림프종)[7]
아미노산 위치 527 (예를 들어, C527fs)	여포성 림프종[1]
아미노산 위치 528 (예를 들어, L528W)	여포성 림프종[1]
아미노산 위치 560 (예를 들어, P560L)	여포성 림프종[1]
아미노산 위치 562 (예를 들어, R562W, R562G)	여포성 림프종[1]
아미노산 위치 601 (예를 들어, F601L)	여포성 림프종[1]
Y627 넌센스 돌연변이	여포성 림프종[1]

[0465]

[0466] [1] 문헌 [Krysiak et al., Blood. 129(4):473-483, 2017].

[0467] [2] 문헌 [Johnson et al., A.C.S. Chem. Biol. 11(10):2897-2907, 2016].

[0468] [3] 문헌 [Maddocks et al., JAMA Oncol. 1(1):80-7, 2015].

[0469] [4] 문헌 [Chang et al., J. Clin. Oncol. 31(15): 7014-7014, 2013].

[0470] [5] 문헌 [Xu et al. Blood. 129(18):2519-2525, 2017].

[0471] [6] 문헌 [Xu et al. Blood. Abstract Number: 756. Meeting Info: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States, 2016].

[0472] [7] 문헌 [Scherer et al., Abstract Number: 1752. Meeting Info: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States, 2016].

[0473] [8] 문헌 [Sharma et al., Oncotarget. 7(42): 68833-68841, 2016].

[0475] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이 (제1 또는 제2 BTK 억제제에 대한 증가된 내성을 유발하는 것, 예를 들어 PLCγ2 내 아미노산 위치 707에서의 치환, 예를 들어 S707Y, S707P 및 S707F, 또는 예를 들어 CARD11 내 아미노산 위치 251에서의 치환, 예를 들어 L251P)를 갖는 것으로 확인된 암을 치료하는데 유용하다. BTK 억제제 내성 돌연변이의 비제한적 예는 표 3에 열거되어 있다.

[0476] 표 3. 예시적인 BTK 내성 돌연변이

예시적인 내성 돌연변이	예시적인 **BTK**-연관 암(들)
PLCγ2 돌연변이	
아미노산 위치 244 (예를 들어, H244R[4])	CLL[4]
아미노산 위치 257 (예를 들어, H257L[4])	
아미노산 위치 334 (예를 들어, D334H[1])	CLL[1]
아미노산 위치 495 (예를 들어, Y495H)	CLL[3]
아미노산 위치 664 (예를 들어, P664S[1], P644L[1])	CLL[1]
아미노산 위치 665 (예를 들어, R665W[1])	발덴스트롬 마크로글로불린혈증[2]
아미노산 위치 707 (예를 들어, S707Y[1], S707P[1], S707F[1], S707_A708del, Ser707TyrdelAlaTyr (6NT 결실))	CLL[1]
아미노산 위치 708 (예를 들어, A708P[5])	CLL[5]
아미노산 위치 742 (예를 들어, R742P[1, 6])	CLL[1]
아미노산 위치 845 (예를 들어, L845F[1, 6], L845fs[1])	CLL[1]
아미노산 위치 848 (예를 들어, L848R[1])	CLL[1]
아미노산 위치 993 (예를 들어, D993G, D993H[1])	CLL[1]
아미노산 위치 1139 (예를 들어, E1139del[1])	CLL[1]
아미노산 위치 1140 (예를 들어, D1140G[1, 6])	CLL[1]
아미노산 위치 1141 (예를 들어, M1141K[1], M1141R[4])	CLL[1]
TNFAIP3 돌연변이	
아미노산 위치 143 (예를 들어, Q143*[7])	TMD8 세포주 (활성화된 B-세포-유사 미만성 대 B-세포 림프종 모델)[7]

[0477]

[0478] [1] 문헌 [Landau et al., Nat. Commun. 8: 2185, 2017].

[0479] [2] 문헌 [Xu et al., Blood. 129:2519-2525, 2017].

[0480] [3] 문헌 [Woyach et al. N. Engl. J. Med. 370(24):2286-94, 2014].

[0481] [4] 미국 특허 출원 공개 번호 2017/0360795A1.

[0482] [5] 문헌 [Jones et al., Abstract Number: 3150. Meeting Info: American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017, Washington, DC, United States, 2017].

[0483] [6] 미국 특허 번호 9,885,086

[0484] [7] 문헌 [Yahiaoui et al., PLoS One. 12(2): e0171221, 2017].

[0485] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 복합체 또는 하류 신호전달 성분 내의 활성화 돌연변이, 조직 미세환경에 존재하는 미생물 항원 또는 자가 항원에 의한 연속 BCR 자극, 또는 BTK 단백질의 발현 또는 활성화의 병원성 증가를 유발하는 리간드-비의존성 긴장성 BCR 신호전달의 결과이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달

경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 복합체 또는 하류 신호전달 성분 내의 1개 이상의 활성화 돌연변이, 조직 미세환경에 존재하는 미생물 항원 또는 자가항원에 의한 연속 BCR 자극, 또는 BTK 단백질의 발현 또는 활성화의 병원성 증가를 유발하는 리간드-비의존성 긴장성 BCR 신호전달이다. 예를 들어, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 유전자 돌연변이의 결과일 수 있다 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 전위, 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 돌연변이, 또는 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 적어도 1개의 아미노산의 결실을 유발하는 BCR 신호전달 경로 단백질을 생성하는 BCR 신호전달 경로 단백질 mRNA의 대안적 스플라이싱된 버전).

[0486] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 1개 이상의 아미노산이 삽입되거나 제거된 BCR 신호전달 경로 단백질의 생산을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 1개 이상의 아미노산 치환 또는 삽입 또는 결실을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 생산을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 내의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 키나제 도메인에 1개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 치환 (예를 들어, 1개 이상의 아미노산 치환)을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 BCR 신호전달 경로 유전자의 유전자 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 내의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45 또는 적어도 50개의 아미노산)이 결여된 BCR 신호전달 경로 단백질 또는 BCR 신호전달 경로 수용체의 발현을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 내의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45 또는 적어도 50개의 아미노산)이 삽입된 BCR 신호전달 경로 단백질의 발현을 유발할 수 있다. 다른 조절이상은 BCR 신호전달 경로 mRNA 스플라이스 변이체가 포함될 수 있다. BCR 신호전달 경로 돌연변이의 비제한적 예는 표 4에 기재되어 있다.

[0487] 표 4. 예시적인 BCR 신호전달 경로 돌연변이

질환	연관 돌연변이(들)
외투 세포 림프종	t(11;14)(q13;q32), 이는 세포 주기 단백질인 시클린-D1의 이상 발현을 유발함[1] 외투 세포 림프종 (MCL)은 RB1, ATM, p53의 돌연변이 또는 결실, INK4a/ARF의 결실, 뿐만 아니라 MYC, CDK4 및 BCL2의 카피수 획득을 나타냄
ABC DLBCL	돌연변이체 CARD11 이소형 (이는 NF-kB를 활성화시킴)[2] CD79B 내의 체세포 돌연변이 (예를 들어, Y197N)[2] CD79A 내의 체세포 돌연변이[2]
발덴스트롬 마크로글로불린혈증	*MYD88*^{L265P}; 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 인산화를 증진시킴[3]
만성 림프구성 백혈병	염색체 영역 17p13 (TP53 종양 억제 유전자 함유); 11q23 (DNA 손상 체크포인트 단백질 ATM 함유); 또는 13q14 (miR-15a, miR-16-1)의 결실; 및 염색체 12의 삼염색체[4]
	SYK 돌연변이 FGD3-SYK 융합체 MDM2-SYK 융합체 P85-Y91 결실 아미노산 위치 17 (예를 들어, F17L, F17Y) 아미노산 위치 42 (예를 들어, R42H, R42C) 아미노산 위치 45 (예를 들어, R45H, R45C) 아미노산 위치 52 (예를 들어, A52T)

[0488]

[0489] [1] 문헌 [Cinar et al., Leukemia Research 37 (2013) 1271-1277].

[0490] [2] 문헌 [Davis et al., Nature. 2010 Jan 7; 463(7277): 88-92].

[0491] [3] 문헌 [Chin et al. Int J Mol Sci. 2017 Oct; 18(10): 2038].

[0492] [4] 문헌 [Singh et al., Mol Cancer. 2018; 17: 57].

[0493] [5] 문헌 [Sun et al., Blood, Vol. 128, No. 22, pp. 1058, Meeting Info. 58th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology. San Diego, CA, USA. 2016].

[0494] 다른 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환을 갖고 야생형 BCR 신호전달 경로 단백질 또는 동일한 돌연변이를 포함하지 않는 BCR 신호전달 경로 단백질과 비교하여 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 증가된 내성을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 생산을 유발하는 BCR 신호전달 경로 유전자 내의 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다.

[0495] 따라서, 암으로 진단된 (또는 암을 갖는 것으로 확인된) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그

의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하기 위한 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 시험 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비제한적 예 중 어느 것을 수행함으로써 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다. 일부 실시양태에서, 시험 또는 검정은 키트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 예를 들어, BTK-연관 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다.

[0496] (a) 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 BTK-연관 암을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제 또는 면역요법)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 제1 BTK 억제제로 치료되거나 또는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어 종양의 적어도 부분적 절제 또는 방사선 요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하기 위한 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 시험 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비제한적 예 중 어느 것을 수행함으로써 BTK-연관 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 시험 또는 검정은 키트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 예를 들어, BTK-연관 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0497] 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여 (예를 들어, 특이적으로 또는 선택적으로 투여)하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제 또는 면역요법)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 제1 BTK 억제제로 치료되거나 또는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어 종양의 적어도 부분적 절제 또는 방사선 요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, BTK-연관 암의 1종 이상의 증상을 제시하는 대상체, 또는 BTK-연관 암이 발생할 상승된 위험을 갖는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 이들 방법에 사용될 수 있는 추가의 비제한적 검정이 본원에 기재된다. 추가의 검정은 또한 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다.

[0498] 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정 (예를 들어, 시험관내 검정)을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계이며, 여기서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 존재로 대상체가 BTK-연관 암을 갖는다는 것이 확인되는 것인 단계를 통해 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계이며, 여기서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 존재로 대상체가 BTK-연관 암을 갖는다는 것이 확인되는 것인 단계를 통해 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 그의 분무-건조된 분산물의 용

도가 또한 제공된다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태는 검정의 수행을 통해 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여되어야 한다는 것을 대상체의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0499] 암의 치료를 필요로 하는 대상체 또는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에서 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 또한 제공된다. BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 분무-건조된 분산물의 용도가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암, 예를 들어 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 샘플로부터의 생검 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하기 위한 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트의 사용을 통해 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된다. 본원에 제공된 바와 같이, BTK-연관 암은 본원에 기재되고 관련 기술분야에 공지된 것을 포함한다.

[0500] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 그의 종양이 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK-연관 암 (예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암)을 갖는 것으로 의심된다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK-억제제 나이브이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 다른 실시양태에서, 대상체는 BTK-억제제 나이브가 아니다. 일부 실시양태에서, a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 b) 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다. BTK 유전자 융합 단백질의 비제한적 예는 표 1a에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다. BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비제한적 예는 표 1에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실은 T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481S, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. BTK 억제제 내성 돌연변이의 비제한적 예는 표 2 및 3에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, BTK 내성 돌연변이는 BTK의 아미노산 481에서의 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, BTK 억제제 내성 돌연변이는 C481S이다. 일부 실시양태에서, BTK 억제제 내성 돌연변이는 C481F이다. 일부 실시양태에서, BTK 억제제 내성 돌연변이는 T474I이다. 일부 실시양태에서, BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2 내의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 돌연변이)이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느

것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 암은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이에 대해 양성인 종양이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 종양은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.

[0501] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 종양 (예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 종양)을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 일부 실시양태에서, 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물로 치료되어야 한다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 암은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이에 대해 양성인 종양이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 종양은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.

[0502] 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 분무-건조된 분산물의 용도가 또한 제공된다. 이들 방법 및 용도의 일부 실시양태는 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정 (예를 들어, 시험관내 검정)을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 확인되었다는 정보를 대상체의 임상 파일 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 검정은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 수행된 검정을 통해 대상체가 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함한다. 이러한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질 또는 그의 발현 또는 활성에서의 조절이상은 BTK 융합 단백질 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 BTK 융합 단백질)의 발현을 유발하는 유전자 또는 염색체 전위이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의

발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 BTK 점 돌연변이 중 임의의 1개 이상)이다. BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는, 예를 들어 하기 아미노산 치환: T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L 중 1개 이상을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이의 임의의 조합)이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제 또는 면역요법)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0503] BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 (예를 들어, 시험관내 방법)이 또한 제공된다. 일부 실시양태는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 선택된 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 선택된 치료는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정된 대상체를 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인하고 진단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하기 위한 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트의 사용을 통해 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다. 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 암이다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 검정은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다.

[0504] 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이)을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정된 대상체를 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인하거나 진단하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 선택된 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 선택된 치료는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에 대한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 검정은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다.

[0505] BTK-연관 암을 갖는 대상체를 선택하거나, 확인하거나 또는 진단하는 단계, 및 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함한 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체를 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인하거나 진단하는 것은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 결정된 대상체를 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인하거나 진단하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법은 BTK-연관 암의 다양한 치료의 투여를 포함하는 임상 연구의 일부로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암이다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를

들어, 검정은 차세대 서열분석, 면역조직화학 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 내의 1개 이상의 돌연변이의 결과이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0506] a) 암 (예를 들어, BTK-연관 암)의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 b) 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정 (예를 들어, 시험관내 검정)을 수행하여 대상체가 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 대상체가 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 확인되었다는 정보를 대상체의 임상 파일 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 검정은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0507] 대상체가 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정 (예를 들어, 시험관내 검정)을 수행하여 대상체가 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 대상체가 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 것으로 확인되었다는 정보를 대상체의 임상 파일 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 검정은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯 또는 분해 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0508] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 샘플을 사용하여 대상체가 BTK 유전자 또는 BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는지 여부를 결정하는데 사용되는 검정은, 예를 들어 차세대 서열분석, 면역조직화학, 형광 현미경검사, 분해 FISH 분석, 서던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS (형광-활성화 세포 분류) 분석, 노던 블롯팅 및 PCR-기반 증폭 (예를 들어, RT-PCR (리버스 트랜스크립타제-폴리머라제 연쇄 반응) 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함할 수 있다. 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, 검정은 전형적으로, 예를 들어 적어도 1개의 표지된 핵산 프로브 또는 적어도 1개의 표지된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 수행된다. 검정은 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위한 관련 기술분야에 공지된 다른 검출 방법을 이용할 수 있다 (예를 들어, 본원에 인용된 참고문헌 참조). 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 대상체로부터의 생물학적 샘플 또는 생검 샘플 (예를 들어, 파라핀-포매 생검 샘플)이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 BTK-연관 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, BTK-연관 암의 1종 이상의 증상을 갖는 대상체, 및/또는 BTK-연관 암이 발생할 증가된 위험을 갖는 대상체이다.

[0509] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 액체 생검 (유체 생검 또는 유체 상 생검으로 다양하게 지칭됨)을 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Karachialiou et al., "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016]을 참조한다. 액체 생검 방법은 총 종양 부담 및/또는 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이

들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는데 사용될 수 있다. 액체 생검은 대상체로부터 비교적 용이하게 (예를 들어, 간단한 채혈을 통해) 수득된 생물학적 샘플에 대해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 전통적인 방법보다 더 이른 단계에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 존재를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검에 사용될 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 소변, 뇌척수액, 타액, 객담, 기관지-폐포 세척액, 담즙, 림프액, 낭액, 대변, 복수 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 순환 종양 세포 (CTC)를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 무세포 DNA를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 사용하여 검출된 무세포 DNA는 종양 세포로부터 유래된 순환 종양 DNA (ctDNA)이다. ctDNA의 분석 (예를 들어, 비제한적으로 차세대 서열분석 (NGS), 전통적인 PCR, 디지털 PCR 또는 마이크로어레이 분석과 같은 민감한 검출 기술을 사용함)이 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하는데 사용될 수 있다.

[0510] 일부 실시양태에서, 단일 유전자로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 유전자 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100개 또는 그 초과 또는 이들 수 사이의 임의의 수의 유전자)로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 유전자로부터 유래된 ctDNA는 임의의 다양한 상업적으로 입수가능한 시험 패널 (예를 들어, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위해 설계된 상업적으로 입수가능한 시험 패널)을 사용하여 검출될 수 있다. 액체 생검은 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상, 예를 들어, 비제한적으로 점 돌연변이 또는 단일 뉴클레오티드 변이체 (SNV), 카피수 변이체 (CNV), 유전자 융합체 (예를 들어, 전위 또는 재배열), 삽입, 결실 또는 그의 임의의 조합을 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 배선 돌연변이를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 체세포 돌연변이를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 1차 유전자 돌연변이 (예를 들어, 질환, 예를 들어 암의 초기 발생과 연관된 1차 돌연변이 또는 1차 융합체)를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 1차 유전자 돌연변이의 발생 후에 발생하는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 대상체에게 투여된 치료에 반응하여 발생하는 내성 돌연변이)를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 사용하여 확인된 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 또한 대상체에 존재하는 암 세포 (예를 들어, 종양)에 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 임의의 유형은 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 통해 확인된 유전자 돌연변이는 대상체를 특정한 치료를 위한 후보로서 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 검출은 대상체가 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료에 반응성일 것임을 나타낼 수 있다.

[0511] 액체 생검은 대상체에게 치료를 투여한 후에 질환의 진행, 치료의 효능 또는 내성 돌연변이의 발생을 비제한적으로 포함하는 1종 이상의 임상적으로 유의미한 파라미터를 결정하기 위해 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 치료 과정 동안 다수회 수행될 수 있다. 예를 들어, 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 치료 과정 동안 제1 액체 생검은 제1 시점에 수행될 수 있고, 제2 액체 생검은 제2 시점에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 제2 시점은 대상체에서 질환이 발생한 후의 시점일 수 있다 (예를 들어, 제2 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단하는데 사용될 수 있음). 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 이 후에 대상체가 모니터링되고, 제2 시점은 대상체를 모니터링한 후의 시점일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단한 후의 시점일 수 있으며, 이 후에 치료가 대상체에게 투여되고, 제2 시점은 치료가 투여된 후의 시점일 수 있으며; 이러한 경우에, 제2 시점은 치료의 효능을 평가하는데 사용될 수 있거나 (예를 들어, 제1 시점에 검출된 유전자 돌연변이(들)가 풍부하게 감소되거나 검출가능하지 않은 경우) 또는 치료의 결과로서 발생한 내성 돌연변이의 존재를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여될 치료는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함할 수 있다.

[0512] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 효능은 상이한 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA, 예를 들어 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA 및 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 BTK 유전자의 조절이상의 대립유전

자 빈도를 평가함으로써 결정될 수 있으며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 적어도 1회의 용량은 제1 시점과 제2 시점 사이에 대상체에게 투여된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 제1 시점과 제2 시점 사이에 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 적어도 1회의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 BTK 유전자의 조절이상의 대립유전자 빈도 (AF)와 비교하여 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 BTK 유전자의 조절이상의 대립유전자 빈도 (AF)의 감소 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소)는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 대상체에서 효과적이라는 것을 나타낸다. 대안적으로, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 BTK 유전자의 조절이상의 대립유전자 빈도 (AF)와 비교하여 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 BTK 유전자의 조절이상의 대립유전자 빈도 (AF)의 증가는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 대상체에서 효과적이지 않다는 것을 나타낸다 (예를 들어, 대상체는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 내성 돌연변이가 발생하였음). 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 효과적인 것으로 결정된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 효과적이지 않은 것으로 결정된 대상체에게 상이한 치료 (예를 들어, 화학식 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 단독요법으로서 포함하지 않는 치료)를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0513] 이들 방법의 일부 예에서, 제1 시점과 제2 시점 사이의 시간 차이는 약 1일 내지 약 1년, 약 1일 내지 약 11개월, 약 1일 내지 약 10개월, 약 1일 내지 약 9개월, 약 1일 내지 약 8개월, 약 1일 내지 약 7개월, 약 1일 내지 약 6개월, 약 1일 내지 약 5개월, 약 1일 내지 약 4개월, 약 1일 내지 약 3개월, 약 1일 내지 약 10주, 약 1일 내지 약 2개월, 약 1일 내지 약 6주, 약 1일 내지 약 1개월, 약 1일 내지 약 25일, 약 1일 내지 약 20일, 약 1일 내지 약 15일, 약 1일 내지 약 10일, 약 1일 내지 약 5일, 약 2일 내지 약 1년, 약 5일 내지 약 1년, 약 10일 내지 약 1년, 약 15일 내지 약 1년, 약 20일 내지 약 1년, 약 25일 내지 약 1년, 약 1개월 내지 약 1년, 약 6주 내지 약 1년, 약 2개월 내지 약 1년, 약 3개월 내지 약 1년, 약 4개월 내지 약 1년, 약 5개월 내지 약 1년, 약 6개월 내지 약 1년, 약 7개월 내지 약 1년, 약 8개월 내지 약 1년, 약 9개월 내지 약 1년, 약 10개월 내지 약 1년, 약 11개월 내지 약 1년, 약 1일 내지 약 7일, 약 1일 내지 약 14일, 약 5일 내지 약 10일, 약 5일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 20일, 약 15일 내지 약 1개월, 약 15일 내지 약 2개월, 약 1주 내지 약 1개월, 약 2주 내지 약 1개월, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 3개월 내지 약 6개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 5개월 내지 약 8개월, 또는 약 7개월 내지 약 9개월일 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 조절이상 BTK 유전자 (예를 들어, 본원에 기재된 조절이상 BTK 유전자의 임의의 예)를 갖는 암을 갖는 것으로 확인될 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 본원에 기재된 임의의 유형의 암을 갖는 것으로 진단되었을 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 1개 이상의 전이 (예를 들어, 1개 이상의 골 전이)를 가질 수 있다.

[0514] 상기 실시양태의 일부에서, cfDNA는 ctDNA, 예컨대 BTK-연관 ctDNA를 포함한다. 예를 들어, cfDNA는 ctDNA,

예컨대 BTK-연관 ctDNA이다. 일부 실시양태에서, cfDNA의 적어도 일부 부분은 BTK-연관 ctDNA인 것으로 결정되고, 예를 들어 총 cfDNA의 서열분석 및/또는 정량화된 양은 BTK 융합체 및/또는 BTK 내성 돌연변이를 갖는 것으로 결정된다.

[0515] 의학 종양학 분야에서, 각각의 암 대상체를 치료하기 위한 상이한 형태의 치료의 조합을 사용하는 것이 통상적 관행이다. 의학 종양학에서, 본원에 제공된 조성물에 추가로 이러한 합동 치료 또는 요법의 다른 성분 (들)은, 예를 들어 수술, 방사선요법 및 화학요법제, 예컨대 다른 키나제 억제제, 신호 전달 억제제 및/또는 모노클로날 항체일 수 있다. 예를 들어, 수술은 개방 수술 또는 최소 침습 수술일 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또한 암 치료에 대한 아주반트로서 유용할 수 있고, 즉, 이들은 1종 이상의 추가의 요법 또는 치료제, 예를 들어 동일하거나 상이한 작용 메카니즘에 의해 작용하는 화학요법제와 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 추가의 치료제 또는 추가의 요법의 투여 전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 그를 필요로 하는 대상체는 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-분산물 또는 그의 제약 조성물이 소정 기간 동안 투여된 다음, 종양의 적어도 부분적 절제를 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료는 종양의 적어도 부분적 절제 전에 종양의 크기 (예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다.

[0516] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-분산물 또는 그의 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 요법 또는 치료제 (예를 들어, 화학요법제)로부터 선택된 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0517] 추가의 치료제의 비제한적 예는 다른 BTK-표적화 치료제 (즉, 제1 또는 제2 BTK 키나제 억제제), 다른 키나제-표적화 치료제 (예를 들어, JAK, Src 또는 IRAK 패밀리 키나제-표적화 치료제, 예컨대 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, IRAK1, IRAK4, Src, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn 또는 Frk 억제제), 신호 전달 경로 억제제, 체크포인트 억제제, 아폽토시스 경로의 조정제 (예를 들어 오바토클락스); 다른 단백질 억제제 (예를 들어, 항아폽토시스 단백질 억제제, 열 쇼크 단백질 억제제, 핵 유출 단백질 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, E3 유비퀴틴 리가제 억제제, 또는 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 억제제); 세포독성 화학요법제, 혈관신생-표적화 요법, 면역요법을 포함한 면역-표적화 작용제, 및 방사선요법을 포함한다.

[0518] 일부 실시양태에서, 다른 BTK-표적화 치료제는 BTK 억제 활성을 나타내는 멀티키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 BTK-표적화 치료 억제제는 BTK 키나제에 대해 선택적이다. 예시적인 BTK 키나제 억제제는 본원에 기재된 바와 같은 검정에서 측정시, 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 BTK 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK 키나제 억제제는 본원에 제공된 바와 같은 검정에서 측정시, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 BTK 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다.

[0519] BTK-표적화 치료제 (예를 들어, 제1 BTK 억제제 또는 제2 BTK 억제제)의 비제한적 예는 이브루티닙 (PCI-32675, 임브루비카(Imbruvica)®) (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온); ACO058 (ACO058TA); N-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드; 아칼라브루티닙 (ACP-196, 칼퀴엔스(Calquence)®, rINN) (4-[8-아미노-3-[(2S)-1-부트-2-일노일피롤리딘-2-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-N-피리딘-2-일벤즈아미드); 자누브루티닙 (BGB-3111) ((7R)-2-(4-페녹시페닐)-7-(1-프로프-2-에노일피페리딘-4-일)-1,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드); 스페브루티닙 (AVL-292, 1202757-89-8, Cc-292) (N-[3-[[5-플루오로-2-[4-(2-메톡시에톡시)아닐리노]피리미딘-4-일]아미노]페닐]프로프-2-엔아미드); 포셀티닙 (HM71224, LY3337641) (N-[3-[2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일]옥시페닐]프로프-2-엔아미드); 에보브루티닙 (MSC 2364447, M-2951) (1-[4-[[[6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일]아미노]메틸]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온); 티라브루티닙 (ONO-4059, GS-4059, ONO/GS-4059, ONO-WG-307) (1-[4-[[[6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일]아미노]메틸]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온); 베카브루티닙 (SNS-062) ((3R,4S)-1-(6-아미노-5-플루오로피리미딘-4-일)-3-[(3R)-3-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)아닐리노]-2-옥소피페리딘-1-일]피페리딘-4-카르복스아미드); 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®; BMS-354825) (N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[[6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드); PRN1008, PRN473, ABBV-105, CG'806, ARQ

531, BIIB068, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774, 및 LOU064를 포함한다. BTK 억제제는 공유 억제제 (예를 들어, BTK의 C481에 결합하는 화합물) 또는 비-공유 억제제일 수 있다. BTK 키나제의 예시적인 공유 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 및 티라브루티닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. BTK 키나제의 예시적인 비-공유 억제제는 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 및 다사티닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0520] 다른 BTK 키나제 억제제의 추가의 예는, 예를 들어 미국 특허 번호 9,150,517; 9,149,464, 10,023,534; 10,005,784; 9,994,576; 9,951,056; 9,944,622; 9,926,299; 9,920,031; 및 9,908,872; 미국 공개 번호 2018/0194762; 2018/0194739; 2018/0186780; 2018/0179210; 2018/0162861; 2018/0141962; 2018/0134719; 2018/0127411; 2018/0118766; 2018/0093973; 2018/0085372; 2018/0079758; 2018/0057500; 2018/0055846; 2018/0051024; 2018/0051036; 2018/0037583; 2018/0030037; 및 2018/0030027; 및 국제 공개 번호 WO 2014/075035; 2018/130213; 2018/113085; 2017/134685; 2018/103060; 2018/095398; 2018/092047; 2018/088780; 2018/035080; 2018/035072; 2018/032104; 및 2018/022911에 기재된 것을 포함하고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0521] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK 상류의 단백질, 예를 들어 Syk, Lyn, BCR, PI3K, CD19 또는 BCAP의 억제제이다.

[0522] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK 하류의 단백질, 예를 들어 PLCγ2, SOS, Ras, c-Raf, MEK1, MEK2, Erk1, Erk2, PKC, MALT1, IKK, NF-κB 또는 IP_3R의 억제제이다.

[0523] JAK 패밀리 (예를 들어, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2) 표적화 치료제의 비제한적 예는 토파시티닙, 룩솔리티닙, 오클라시티닙, 바리시티닙 (올루미언트(OLUMIANT)®; LY-3009104, INCB-28050), 필고티닙 (G-146034, GLPG-0634), 간도티닙 (LY-2784544), 레스타우르티닙 (CEP-701), 모멜로티닙 (GS-0387, CYT-387), 파크리티닙 (SB1518), PF-04965842, 우파다시티닙 (ABT-494), 페피시티닙 (ASP015K, JNJ-54781532) 및 페드라티닙 (SAR302503)을 포함한다. 추가의 JAK 패밀리 표적화 치료제는 미국 특허 번호 8,604,043, 7,834,022, 8,486,902, 8,530,485, 7,598,257, 8,541,425, 8,410,265, 9,987,276 및 9,949,971, 및 미국 특허 출원 공개 번호 2018/0051036 A1, 2010/0298355 A1, 2008/0312258 A1, 2011/0082159 A1, 2011/0086810 A1, 2013/0345157 A1, 2014/0018374 A1, 2014/0005210 A1, 2011/0223210 A1, 2011/0224157 A1, 2007/0135461 A1, 2010/0022522 A1, 2013/0253193 A1, 2013/0253191 A1, 2013/0253190 A1, 2010/0190981 A1, 2013/0338134 A1, 2008/0312259 A1, 2014/0094477 A1 및 2014/0094476 A1에 기재된 것을 포함하며, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0524] Src, 패밀리 (Src, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn 또는 Frk) 표적화 치료제의 비제한적 예는 다사티닙 (스프리셀®), INNO-406, LCB03-0110, KX2-391, 보수티닙, 사라카티닙, PP1, PP2 및 퀘르세틴을 포함한다. 추가의 Src 패밀리 표적화 치료제는 P.C.T. 공개 번호 WO 2018/049127, WO 2018/035072 및 WO 2007/026720에 기재된 것을 포함한다.

[0525] IRAK (IRAK1, IRAK2, IRAK3 또는 IRAK4) 패밀리 억제제의 비제한적 예는 ND-2158 및 ND-2110을 포함한다. 추가의 IRAK 패밀리 표적화 치료제는 미국 특허 번호 9,982,000, 9,969,749, 9,969,710, 9,890,145, 9,862,715, 9,815,836, 9,790,234, 9,732,095 및 9,617,282, 및 미국 특허 출원 공개 번호 2017/0035881 및 P.C.T. 공개 번호 WO 2016/174183 및 WO 2017/205769 (이들 모두는 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0526] 일부 실시양태에서, 키나제 억제제는 PI3K, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, BMX, TAK1, Src, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn, Frk, PIM, mTOR, ROR-1, Syk, PKC 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제를 억제한다.

[0527] 수용체 티로신 키나제 (예를 들어, Trk) 표적화 치료제의 비제한적 예는 아파티닙, 카보잔티닙, 세툭시맙, 크리조티닙, 다브라페닙, 엔트렉티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 파니투무맙, 페르투주맙, 수니티닙, 트라스투주맙, 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Goe 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, 록소-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005, 및 TSR-011을 포함한다. 추가의 Trk 표적화 치료제는 미국 특허 번호

8,450,322; 8,513,263; 8,933,084; 8,791,123; 8,946,226; 8,450,322; 8,299,057; 및 8,912,194; 미국 공개 번호 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; 및 2015/0306086; 국제 공개 번호 WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; 및 WO 2013/074518 (이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0528] Trk 억제제의 추가의 예는 미국 특허 번호 8,637,516, 국제 공개 번호 WO 2012/034091, 미국 특허 번호 9,102,671, 국제 공개 번호 WO 2012/116217, 미국 공개 번호 2010/0297115, 국제 공개 번호 WO 2009/053442, 미국 특허 번호 8,642,035, 국제 공개 번호 WO 2009092049, 미국 특허 번호 8,691,221, 국제 공개 번호 WO2006131952 (이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다. 예시적인 Trk 억제제는 문헌 [Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015]에 기재된 GNF-4256; 및 문헌 [ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012]에 기재된 GNF-5837 (N-[3-[[2,3-디히드로-2-옥소-3-(1H-피롤-2-일메틸렌)-1H-인돌-6-일]아미노]-4-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아)를 포함하며, 상기 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0529] Trk 억제제의 추가의 예는 미국 공개 번호 2010/0152219, 미국 특허 번호 8,114,989 및 국제 공개 번호 WO 2006/123113 (이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것을 포함한다. 예시적인 Trk 억제제는 문헌 [Cancer 117(6):1321-1391, 2011]에 기재된 AZ623; 문헌 [Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015]에 기재된 AZD6918; 문헌 [Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012]에 기재된 AZ64; 문헌 [Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009]에 기재된 AZ-23 ((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민); 및 AZD7451을 포함하며, 상기 문헌 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0530] Trk 억제제는 미국 특허 번호 7,615,383; 7,384,632; 6,153,189; 6,027,927; 6,025,166; 5,910,574; 5,877,016; 및 5,844,092 (이들 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함할 수 있다.

[0531] Trk 억제제의 추가의 예는 문헌 [Int. J. Cancer 72:672-679, 1997]에 기재된 CEP-751; 문헌 [Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015]에 기재된 CT327; 국제 공개 번호 WO 2012/034095에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,673,347 및 국제 공개 번호 WO 2007/022999에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,338,417에 기재된 화합물; 국제 공개 번호 WO 2016/027754에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 9,242,977에 기재된 화합물; 미국 공개 번호 2016/0000783에 기재된 화합물; 문헌 [PLoS One 9:e95628, 2014]에 기재된 바와 같은 수니티닙 (N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복스아미드); 국제 공개 번호 WO 2011/133637에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,637,256에 기재된 화합물; 문헌 [Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014]에 기재된 화합물; 문헌 [Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009]에 기재된 화합물; (R)-2-페닐피롤리딘 치환된 이미다조피리다진, 예를 들어 문헌 [ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015]에 기재된 바와 같은 GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)피페리딘-4-올; 문헌 [PLoS One 8(12):e83380, 2013]에 기재된 바와 같은 GTx-186 등; 문헌 [Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010]에 기재된 바와 같은 K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-헥사히드로-10-히드록시-10-(메톡시카르보닐)-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온); 4-아미노피라졸릴피리미딘, 예를 들어 문헌 [J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008]에 기재된 바와 같은 AZ-23 (((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민)); 문헌 [Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007]에 기재된 바와 같은 PHA-739358 (다누세르팁); 문헌 [J. Neurochem. 72:919-924, 1999]에 기재된 바와 같은 Goe 6976 (5,6,7,13-테트라히드로-13-메틸-5-옥소-12H-인돌로[2,3-a]피롤로[3,4-c]카르바졸-12-프로판니트릴); 문헌 [IJAE 115:117, 2010]에 기재된 바와 같은 GW441756 ((3Z)-3-[(1-메틸인돌-3-일)메틸리덴]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-온); 문헌 [J. Carcinog. 12:22, 2013]에 기재된 밀시클립 (PHA-848125AC); AG-879 ((2E)-3-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]-2-시아노-2-프로펜티오아미드); 알티라티닙 (N-(4-((2-(시클로프로판카르복스아미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복스아미드); 카보잔티닙 (N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복스아미드); 레스타우르티닙 ((5S,6S,8R)-6-히드록시-6-(히드록시메틸)-5-메틸-7,8,14,15-테트라히드로-5H-16-옥사-4b,8a,14-트리아자-5,8-메타노디벤조[b,h]시클로옥타[jkl]시클로펜타[e]-as-인다센-13(6H)-

온); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-히드록시프로파노에이트 수화물); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복스아미드); ONO-5390556; 레고라페닙 (4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드 수화물); 및 VSR-902A를 포함하며; 상기 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0532] TrkA, TrkB 및/또는 Trk C 억제제로서 작용하는 Trk 억제제의 능력은 미국 특허 번호 8,513,263 (이는 본원에 참조로 포함됨)의 실시예 A 및 B에 기재된 검정을 사용하여 시험될 수 있다.

[0533] 일부 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제 억제제는 표피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 패밀리 억제제 (EGFR)이다. 예를 들어, EGFR 패밀리 억제제는 오시메르티닙 (AZD9291, 메렐렉티닙, 타그리소(TAGRISSO)™), 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®), 게피티닙 (이레사(IRESSA)®), 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®), 네시투무맙 (포르트라자(PORTRAZZA)™, IMC-11F8), 네라티닙 (HKI-272, 네르링스(NERLYNX)®), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)®), 파니투무맙 (ABX-EGF, 벡티빅스(VECTIBIX)®), 반데타닙 (카프렐사(CAPRELSA)®), 로실레티닙 (CO-1686), 올무티닙 (올리타(OLITA)™, HM61713, BI-1482694), 나쿠오티닙 (ASP8273), 나자르티닙 (EGF816, NVS-816), PF-06747775, 이코티닙 (BPI-2009H), 아파티닙 (BIBW 2992, 글리오트리프(GILOTRIF)®), 다코미티닙 (PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), 아비티닙 (AC0010), AC0010MA EAI045, 마투주맙 (EMD-7200), 니모투주맙 (h-R3, BIOMAb EGFR®), 잘루투맙, MDX447, 데파툭시주맙 (인간화 mAb 806, ABT-806), 데파툭시주맙 마포도틴 (ABT-414), ABT-806, mAb 806, 카네르티닙 (CI-1033), 쉬코닌, 쉬코닌 유도체 (예를 들어, 데옥시쉬코닌, 이소부티릴쉬코닌, 아세틸쉬코닌, β,β-디메틸아크릴쉬코닌 및 아세틸알칸닌), 포지오티닙 (NOV120101, HM781-36B), AV-412, 이브루티닙, WZ4002, 브리가티닙 (AP26113, 알룬브리그(ALUNBRIG)®), 펠리티닙 (EKB-569), 타를록소티닙 (TH-4000, PR610), BPI-15086, Hemay022, ZN-e4, 테세바티닙 (KD019, XL647), YH25448, 에피티닙 (HMPL-813), CK-101, MM-151, AZD3759, ZD6474, PF-06459988, 바를리티닙 (ASLAN001, ARRY-334543), AP32788, HLX07, D-0316, AEE788, HS-10296, 아비티닙, GW572016, 피로티닙 (SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004, MAb-425, 모도툭시맙 (TAB-H49), 푸툭시맙 (992 DS), 잘루투무맙, KL-140, RO5083945, IMGN289, JNJ-61186372, LY3164530, Sym013, AMG 595, AZD8931, AST1306, CP724714, CUDC101, TAK285, 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 페르투주맙 (페르제타(PERJETA)®), 트라스투주맙-dkst (오기브리(OGIVRI)®), DXL-702, E-75, PX-104.1, ZW25, 이르비니티닙 (ARRY-380, ONT-380), TAS0728, 페를리티닙 (EKB-569), PKI-166, D-69491, HKI-357, AC-480 (BMS-599626), RB-200h, 에모딘, IDM-1, 아도-트라스트주맙 엠탄신 (카드실라(KADCYLA)®), 제맙, DS-8201a, T-DM1을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, EGFR 패밀리 억제제는 오시메르티닙이다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK-C의 발현을 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK-C는 전립선암 또는 유방암에서 발현된다.

[0534] 일부 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 Ras-Raf-MEK-ERK 경로 억제제 (예를 들어, 비니메티닙, 셀루메티닙, 엔코라페닙, 소라페닙, 트라메티닙 및 베무라페닙), PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스, 라파마이신, 페리포신, 템시롤리무스), 및 다른 키나제 억제제, 예컨대 바리시티닙, 브리가티닙, 캅마티닙, 다누세르팁, 이브루티닙, 밀시클립, 퀘르세틴, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 세막사닙, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-아미노-N-[5,6-디히드로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1H피롤로[4,3,2-ef][2,3]벤조디아제핀-8-일]-시클로헥산아세트아미드), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, 및 TG101209 (N-tert-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, Ras-Raf-MEK-ERK 경로 억제제는 BRAF 억제제, MEK 억제제 및 ERK 억제제 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, BRAF 억제제는 베무라페닙 (젤보라프(ZELBORAF)®), 다브라페닙 (타핀라(TAFINLAR)®) 및 엔코라페닙 (브라프토비(BRAFTOVI)™), BMS-908662 (XL281), 소라페닙, LGX818, PLX3603, RAF265, RO5185426, GSK2118436, ARQ 736, GDC-0879, PLX-4720, AZ304, PLX-8394, HM95573, RO5126766 및 LXH254 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙 (메키니스트(MEKINIST)®, GSK1120212), 코비메티닙 (코텔릭(COTELLIC)®), 비니메티닙 (멕토비(MEKTOVI)®, MEK162), 셀루메티닙 (AZD6244), PD0325901, MSC1936369B, SHR7390, TAK-733, RO5126766, CS3006, WX-554, PD98059, CI1040 (PD184352) 및 하이포테마이신 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, ERK 억제제는 FRI-20 (ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE (B3CD, 브로모아세톡시칼시디올), FR-180204, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-

136, AZ-13767370, BL-EI-001, LY-3214996, LTT-462, KO-947, KO-947, MK-8353 (SCH900353), SCH772984, 울리세르티닙 (BVD-523), CC-90003, GDC-0994 (RG-7482), ASN007, FR148083, 5-7-옥소제아에놀, 5-아이오도투베르시딘, GDC0994 및 ONC201 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제는 AKT 억제제이다. AKT 억제제의 비제한적 예는 밀테포신 (임파디보(IMPADIVO)®), 워트만닌, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363, 이파타세르팁 (GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, 우프로세르팁, 아푸레세르팁, DC120, 2-[4-(2-아미노프로프-2-일)페닐]-3-페닐퀴녹살린, MK-2206, 에델포신, 밀테포신, 페리포신, 에루실포스포콜린, 에루포신, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, 트리시리빈 (트리시리빈 포스페이트 1수화물), API-1, N-(4-(5-(3-아세트아미도페닐)-2-(2-아미노피리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)벤질)-3-플루오로벤즈아미드, ARQ092, BAY 1125976, 3-옥소-티루칼산, 락토퀴노마이신, boc-Phe-비닐 케톤, 페리포신 (D-21266), TCN, TCN-P, GSK2141795 및 ONC201을 포함한다. 일부 실시양태에서, PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제는 PI3K 억제제, AKT 억제제 및 mTOR 억제제 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제는 PI3K 억제제이다. PI3K 억제제의 비제한적 예는 부파를리십 (BKM120), 알펠리십 (BYL719), WX-037, 코판리십 (알리코파(ALIQOPA)™, BAY80-6946), 닥톨리십 (NVP-BEZ235, BEZ-235), 타셀리십 (GDC-0032, RG7604), 소놀리십 (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, 픽틸리십 (GDC-0941), 필라랄리십 (XL147, SAR245408), 게다톨리십 (PF-05212384, PKI-587), 세라벨리십 (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, 아피톨리십 (GDC-0980), 오미팔리십 (GSK2126458, GSK458), 복스탈리십 (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, 워트만닌, LY294002, PI-103, 리고세르팁, XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319 및 GSK2636771을 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BTK-C의 발현을 포함한다. 일부 실시양태에서, BTK-C는 전립선암 또는 유방암에서 발현된다. 일부 실시양태에서, PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제는 AKT 억제제이다. AKT 억제제의 비제한적 예는 밀테포신 (임파디보(IMPADIVO)®), 워트만닌, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363, 이파타세르팁 (GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, 우프로세르팁, 아푸레세르팁, DC120, 2-[4-(2-아미노프로프-2-일)페닐]-3-페닐퀴녹살린, MK-2206, 에델포신, 밀테포신, 페리포신, 에루실포스포콜린, 에루포신, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, 트리시리빈 (트리시리빈 포스페이트 1수화물), API-1, N-(4-(5-(3-아세트아미도페닐)-2-(2-아미노피리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)벤질)-3-플루오로벤즈아미드, ARQ092, BAY 1125976, 3-옥소-티루칼산, 락토퀴노마이신, boc-Phe-비닐 케톤, 페리포신 (D-21266), TCN, TCN-P, GSK2141795 및 ONC201을 포함한다. 일부 실시양태에서, PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제의 비제한적 예는 MLN0128, AZD-2014, CC-223, AZD2014, CC-115, 에베롤리무스 (RAD001), 템시롤리무스 (CCI-779), 리다포롤리무스 (AP-23573) 및 시롤리무스 (라파마이신)를 포함한다.

[0535] 체크포인트 억제제의 비제한적 예는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 및 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0536] 일부 실시양태에서, 단백질 억제제는 항아폽토시스 단백질 (예를 들어, Bcl 패밀리, 예컨대 BCL-2, BCL-X_L, BCL-W, BCL-B, 및 MCL1), 열 쇼크 단백질 (예를 들어, Hsp10, Hsp27, HspB6, HspB1, Hsp40, Hsp60, Hsp71, Hsp70, Hsp72, Grp78 (BiP), Hsx70, Hsp90, Grp94, Hsp104, Hsp110), 핵 유출 단백질 (예를 들어, XPO1), 히스톤 데아세틸라제 (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC6, HDAC10, SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7, 및 HDAC11), E3 유비퀴틴 리가제 (예를 들어, E3A, MDM2, 후기-프로모팅 복합체 (APC), UBR5 (EDD1), SOCS/ BC-box/ eloBC/ CUL5/ RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HERC5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, WWP1, WWP2, 및 파르킨), 및 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 (예를 들어, ASH1L, DOT1L, EHMT1, EHMT2, EZH1, EZH2, EHMT2, MLL, MLL2, MLL3, MLL4, MLL5, NSD1, PRDM2, SET, SETBP1, SETD1A, SETD1B, SETD2, SETD3, SETD4, SETD5, SETD6, SETD7, SETD8, SETD9, SETDB1, SETDB2, SETMAR, SMYD1, SMYD2, SMYD3, SMYD4, SMYD5, SUV39H1, SUV39H2, SUV420H1, 및 SUV420H2)를 억제하는 작용제를 포함한다.

[0537] 일부 실시양태에서, 단백질 억제제는 Bcl-2를 억제하는 작용제이다. Bcl-2 억제제의 비제한적 예는 베네토클락스 (ABT-199, RG7601, GDC-0199), 나비토클락스 (ABT-263), ABT-737, TW-37, 사부토클락스 및 오바토클락스를 포함한다. Bcl-2 억제제의 추가의 예는 국제 공개 번호 WO 2018/195450에 기재된 화합물을 포함한다.

[0538] 일부 실시양태에서, 단백질 억제제는 EHMT2를 억제하는 작용제이다. EHMT2 억제제의 비제한적 예는 BIX-01294 (BIX), UNC0638, A-366, UNC0642, DCG066, UNC0321, BRD 4770, UNC 0224, UNC 0646, UNC0631, BIX-01338 및 EZM8266을 포함한다.

[0539] 일부 실시양태에서, 단백질 억제제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, HSP90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다.

[0540] 일부 실시양태에서, 세포독성 화학요법제는 삼산화비소, 블레오마이신, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 플루오로우라실, 겜시타빈, 이리노테칸, 로무스틴, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테모졸로미드 및 빈크리스틴으로부터 선택된다.

[0541] 혈관신생-표적화 요법의 비제한적 예는 아플리베르셉트 및 베바시주맙을 포함한다.

[0542] 일부 실시양태에서, 면역요법은 세포 면역요법 (예를 들어, 입양 T-세포 요법, 수지상 세포 요법, 자연 킬러 세포 요법)이다. 일부 실시양태에서, 세포 면역요법은 시푸류셀-T (APC8015; 프로벤지(PROVENGE)™; 문헌 [Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108])이다. 일부 실시양태에서, 세포 면역요법은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포 면역요법은 CAR-T 세포 요법이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법은 티사젠렉류셀 (킴리아(KYMRIAH)™)이다.

[0543] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체 요법 (예를 들어, 모노클로날 항체, 접합된 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항체 요법은 베바시주맙 (MVASTI™, 아바스틴(AVASTIN)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 아벨루맙 (바벤시오(BAVENCIO)®), 리툭시맙 (맙테라(MABTHERA)™, 리툭산(RITUXAN)®), 에드레콜로맙 (파노렉스(Panorex)), 다라투무맙 (다르잘렉스(DARZALEX)®), 올라라투맙 (라르트루보(LARTRUVO)™), 오파투무맙 (아르제라(ARZERRA)®), 알렘투주맙 (캄파트(CAMPATH)®), 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®), 오레고보맙, 펨브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)®), 디누툭시맙 (유니툭신(UNITUXIN)®), 오비누투주맙 (가지바(GAZYVA)®), 트레멜리무맙 (CP-675,206), 라무시루맙 (시람자(CYRAMZA)®), 우블리툭시맙 (TG-1101), 파니투무맙 (벡티빅스(VECTIBIX)®), 엘로투주맙 (엠플리시티(EMPLICITI)™), 아벨루맙 (바벤시오(BAVENCIO)®), 네시투무맙 (포르트라자(PORTRAZZA)™), 시름투주맙 (UC-961), 이브리투모맙 (제발린(ZEVALIN)®), 이사툭시맙 (SAR650984), 니모투주맙, 프레솔리무맙 (GC1008), 리릴루맙 (INN), 모가물리주맙 (포텔리게오(POTELIGEO)®), 피클라투주맙 (AV-299), 데노수맙 (엑스제바(XGEVA)®), 가니투맙, 우렐루맙, 피딜리주맙, 또는 아마툭시맙이다.

[0544] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체-약물 접합체이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 겜투주맙 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG)™), 이노투주맙 오조가미신 (베스폰사(BESPONSA)®), 브렌툭시맙 베도틴 (애드세트리스(ADCETRIS)®), 아도-트라스투주맙 엠탄신 (TDM-1; 카드실라(KADCYLA)®), 미르베툭시맙 소라브탄신 (IMGN853) 또는 아네투맙 라브탄신이다.

[0545] 일부 실시양태에서, 면역요법은 블리나투모맙 (AMG103; 블린사이토(BLINCYTO)®) 또는 미도스타우린 (리답트(Rydapt))을 포함한다.

[0546] 일부 실시양태에서, 면역요법은 독소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 데니류킨 디프티톡스 (온탁(ONTAK)®)이다.

[0547] 일부 실시양태에서, 면역요법은 시토카인 요법이다. 일부 실시양태에서, 시토카인 요법은 인터류킨 2 (IL-2) 요법, 인터페론 알파 (IFNα) 요법, 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF) 요법, 인터류킨 12 (IL-12) 요법, 인터류킨 15 (IL-15) 요법, 인터류킨 7 (IL-7) 요법 또는 에리트로포이에틴-알파 (EPO) 요법이다. 일부 실시양태에서, IL-2 요법은 알데스류킨 (프로류킨(PROLEUKIN)®)이다. 일부 실시양태에서, IFNα 요법은 인트로나(Introna)® (로페론-A(ROFERON-A)®)이다. 일부 실시양태에서, G-CSF 요법은 필그라스팀 (뉴포젠(NEUPOGEN)®)이다.

[0548] 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 1종 이상의 면역 체크포인트 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®) 또는 트레멜리무맙 (CP-675,206)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)®) 또는 니볼루맙 (옵디보(OPDIVO)®)이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 (테센트릭(TECENTRIQ)®), 아벨루

맙 (바벤시오(BAVENCIO)®) 또는 두르발루맙 (임핀지(IMFINZI)™)이다.

[0549] 일부 실시양태에서, 면역요법은 mRNA-기반 면역요법이다. 일부 실시양태에서, mRNA-기반 면역요법은 CV9104이다 (예를 들어, 문헌 [Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; 및 Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26] 참조).

[0550] 일부 실시양태에서, 면역요법은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 요법이다.

[0551] 일부 실시양태에서, 면역요법은 종양용해 바이러스 요법이다. 일부 실시양태에서, 종양용해 바이러스 요법은 탈리모겐 라허파렙벡 (T-VEC; 임리직(IMLYGIC)®)이다.

[0552] 일부 실시양태에서, 면역요법은 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 인간 유두종바이러스 (HPV) 백신이다. 일부 실시양태에서, HPV 백신은 가르다실(GARDASIL)®, 가르다실9® 또는 서바릭스(CERVARIX)®이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 B형 간염 바이러스 (HBV) 백신이다. 일부 실시양태에서, HBV 백신은 엔게릭스-B(ENGERIX-B)®, 레콤비박스 HB(RECOMBIVAX HB)® 또는 GI-13020 (타르모겐(TARMOGEN)®)이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 트윈릭스(TWINRIX)® 또는 페디아릭스(PEDIARIX)®이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 바이오박시드(BIOVAXID)®, 온코파지(ONCOPHAGE)®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, 프로스트박(PROSTVAC)®, 린도페피무트(RINDOPEPIMUT)®, 시마박스-EGF, 라푸류셀-T (APC8024; 뉴벤지(NEUVENGE)™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, 헵코르테스펜리시무트-L (헵코-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, 프로스타탁(PROSTATAK)®, DPX-서바이박, 또는 비아겐푸마투셀-L (HS-110)이다.

[0553] 일부 실시양태에서, 면역요법은 펩티드 백신이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 백신은 넬리페피무트-S (E75) (뉴박스(NEUVAX)™), IMA901 또는 서박스M (SVN53-67)이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 면역원성 개인 신생항원 백신이다 (예를 들어, 문헌 [Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226] 참조). 일부 실시양태에서, 암 백신은 RGSH4K 또는 NEO-PV-01이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 DNA-기반 백신이다. 일부 실시양태에서, DNA-기반 백신은 맘마글로빈-A DNA 백신이다 (예를 들어, 문헌 [Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940] 참조).

[0554] 일부 실시양태에서, 면역-표적화제는 알데스류킨, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 람브롤리주맙, 니볼루맙, 프레드니손 및 시푸류셀-T로부터 선택된다.

[0555] 방사선요법의 비제한적 예는 방사성아이오다이드 요법, 외부-빔 방사선 및 라듐 223 요법을 포함한다.

[0556] 추가의 키나제 억제제는, 예를 들어 미국 특허 번호 7,514,446; 7,863,289; 8,026,247; 8,501,756; 8,552,002; 8,815,901; 8,912,204; 9,260,437; 9,273,051; 미국 공개 번호 US 2015/0018336; 국제 공개 번호 WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; 및 WO 2016/075224 (이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0557] 키나제 억제제의 추가의 예는, 예를 들어 WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; 및 WO 2014/011900 (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0558] 키나제 억제제의 추가의 예는 루미네스피브 (AUY-922, NVP-AUY922) (5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)이속사졸-3-카르복스아미드) 및 도라마피모드 (BIRB-796) (1-[5-tert-부틸-2-(4-메틸페닐)피라졸-3-일]-3-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)나프탈렌-1-일]우레아)를 포함한다.

[0559] 따라서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 암 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, (b) 추가의 치료제 및 (c) 임의로 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또

는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적인 것인, 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0560] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제(들)는 BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는 암에서의 표준 관리인 상기 열거된 요법 또는 치료제 중 어느 하나를 포함한다.

[0561] 이들 추가의 치료제는 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물과 함께, 동일한 또는 개별 투여 형태의 일부로서, 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해, 및/또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 제약 실시에 따른 동일한 또는 상이한 투여 스케줄로 투여될 수 있다.

[0562] (i) 암의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, (b) 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 추가의 치료제) 및 (c) 임의로 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적인 것인, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조합물; (ii) 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물; (iii) 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 이러한 조합물의 용도; 및 (iv) 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 이러한 조합물을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품; 및 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 예를 들어, BTK-연관 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는다.

[0563] 따라서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 암 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, (b) 추가의 치료제 및 (c) 임의로 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조합물 및 추가의 치료제의 양은 함께 암을 치료하는데 효과적인 것인, 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조합물 및 추가의 치료제는 개별 투여량으로서 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제는 개별 투여량으로서 임의의 순서로 순차적으로, 연합 치료 유효량으로, 예를 들어 매일 또는 간헐적 투여량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조합물 및 추가의 치료제는 조합 투여량으로서 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 예를 들어, BTK-연관 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 이브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 아칼라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여되었다.

[0564] BTK에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, BTK에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이다. 예를 들어, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. BTK에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 과다발현 및/또는 비정상적 활성 수준을 포함한, BTK의 발현 또는 활성과 직접 또는 간접적으로 연관된 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 질환은 암 (예를 들어, BTK-연관 암)이다. 한 실시양태에서, 암은 본원에 기재된 임의의 암 또는 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 이브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 아칼라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여되었다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암 (예를 들어, BTK-연관 혈액암)이다.

[0565] 따라서, 암 전이의 증상의 억제, 예방, 예방 보조 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 전이의 증상을 억제, 예방, 예방 보조 또는 감소시키는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이러한 방법은 본원에 기재된 암 중 하나 이상의 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 추가의 요법 또는 또 다른 치료제, 예를 들어 화학요법제, 예컨대 키나제 억제제, 예를 들어 제1 또는 제2 BTK 키나제 억제제와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 이브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 아칼라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여되었다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, BTK-연관 폐암)이다.

[0566] BTK-연관 암을 갖는 대상체를 선택, 확인 또는 진단하는 단계 및 BTK-연관 암을 갖는 것으로 선택, 확인 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, BTK-연관 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 또한 제공된다. BTK-연관 암을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, BTK-연관 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 또한 제공된다. BTK-연관 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 전의 대상체에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험과 비교될 수 있거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 BTK-연관 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 이브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 아칼라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여되었다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, BTK-연관 폐암)이다.

[0567] 일부 실시양태에서, 종양 내 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이의 존재는 종양이 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 더욱 내성을 갖게 한다. BTK 억제제 내성 돌연변이가 종양이 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 더욱 내성을 갖도록 하는 경우에 유용한 방법은 하기에 기재된다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 제1 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 제1 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2 및 3에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G 및 C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 및 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2 내의 치환 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제하는 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제하는 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제하는 추가의 치료제, 예컨대 PLCγ2 억제제와 조합되

어 투여되며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0568] 예를 들어, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 공유 억제제, 예를 들어 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 또는 티라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 비-공유 억제제, 예를 들어 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 또는 다사티닙이다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0569] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 공유 억제제, 예를 들어 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 또는 티라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 비-공유 억제제, 예를 들어 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 또는 다사티닙이다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0570] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 분무 건조된 분산물은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체를 약 1:4 내지 약 4:1의 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분무 건조된 분산물은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체를 약 1:1의 화학식 I의 화합물 대 HPMCAS 중합체의 비로 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0571] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 1 및 4의 1개 이상의 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 공유 억제제, 예를 들어 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙,

포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 또는 티라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 비-공유 억제제, 예를 들어 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 또는 다사티닙이다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 1 또는 4의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0572] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 분무 건조된 분산물은 본원에 기재된 바와 같다.

[0573] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, ACO058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 공유 억제제, 예를 들어 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, ACO058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 또는 티라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 비-공유 억제제, 예를 들어 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 또는 다사티닙이다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 BTK 억제제 내성 돌연변이 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, T474I, T474M 또는 T474S를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0574] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 분무 건조된 분산물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, HPMCAS 중합체는 HPMCAS-MG이다.

[0575] 또 다른 예로서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하며, 여기서 제2 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, ACO058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b)

후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하며, 여기서 제2 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0576] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하며, 여기서 제2 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 $MYD88^{L265P}$를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 BTK 억제제 내성 돌연변이 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, T474I, T474M 또는 T474S를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하며, 여기서 제2 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0577] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 1 및 4의 1개 이상의 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하며, 여기서 제2 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을

투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0578] 또 다른 예로서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 치료제를 단독요법으로서 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물과 함께 투여하며, 여기서 제2 치료제는 이브루티닙 및 아칼라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 1개 이상의 BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입, 표 1a의 BTK 융합체, p65BTK, BTK-C, 또는 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 유전자 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 BTK 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 치료제를 단독요법으로서 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물과 함께 투여하며, 여기서 제2 치료제는 이브루티닙 및 아칼라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 치료제를 단독요법으로서 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물과 함께 투여하며, 여기서 제2 치료제는 이브루티닙 및 아칼라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 B-세포 악성종양이다.

[0579] 일부 실시양태에서, 종양 내 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이의 존재는 종양이 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 더욱 내성을 갖게 한다. BTK 억제제 내성 돌연변이가 종양이 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 더욱 내성을 갖도록 하는 경우에 유용한 방법은 하기에 기재된다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 제1 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 제1 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의

BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G 및 C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제하는 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제하는 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제하는 추가의 치료제, 예컨대 PLCγ2 억제제와 조합되어 투여되며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0580] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 단백질 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, ACO058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0581] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, ACO058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0582] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, ACO058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의

BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0583] 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 1개 이상의 BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입, 표 1a의 BTK 융합체, p65BTK, BTK-C, 또는 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 유전자 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 BTK 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (e) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0584] 본원에 제공된 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA는 특정한 요법 (예를 들어, 제1 BTK 억제제, 제2 BTK 억제제, 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)에 대한 대상체의 반응성을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 제1 BTK 억제제, 제2 BTK 억제제, 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)을 사용한 치료를 시작하기 전에, 생물학적 샘플이 대상체로부터 수득될 수 있고, 순환 종양 DNA의 수준이 생물학적 샘플에서 결정될 수 있다. 이 샘플은 기준선 샘플로 간주될 수 있다. 이어서, 대상체는 1회 이상의 용량의 본원에 기재된 바와 같은 요법 (예를 들어, 제1 BTK 억제제, 제2 BTK 억제제, 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이 투여될 수 있고, 순환 종양 DNA의 수준이 모니터링될 수 있다 (예를 들어, 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량 등 후에 또는 1주, 2주, 3주, 4주 등 후에). 순환 종양 DNA의 수준이 기준선 샘플보다 더 낮은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (n) 내의 순환 종양 DNA의 수준은 바로 이전에 취한 샘플 (n-1)과 비교된다. n 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 더 낮은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40%

내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 요법에 대해 반응성인 경우에, 대상체는 1회 이상의 용량의 요법이 투여될 수 있고, 순환 종양 DNA는 계속 모니터링될 수 있다.

[0585] 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 기준선보다 더 높은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 요법에 대한 내성을 나타낼 수 있다. n 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 더 높은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 요법에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 요법에 대한 내성이 의심되는 경우에, 대상체는 영상화, 생검, 수술 또는 다른 진단 시험 중 1종 이상을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 요법에 대한 내성이 의심되는 경우에, 대상체는 BTK 억제제 내성을 치료할 수 있는 화합물 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이 (단독요법으로서 또는 이전 요법과 조합되어) 투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Cancer Discov; 7(12); 1368-70 (2017); 및 Cancer Discov; 7(12); 1394-403 (2017)]을 참조한다.

[0586] (a) BTK-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 방법을 사용하여 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된) 대상체에게 제1 BTK 키나제 억제제의 1회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상)의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플) 내의 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계; (c) 순환 종양 DNA의 참조 수준 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 순환 종양 DNA의 참조 수준)과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 제2 BTK 억제제 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 단계 (a) 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 단계 (a) 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계를 추가로

포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 한계 수준 (예를 들어, 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서의 순환 종양 DNA의 평균 수준 또는 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체에서의 순환 종양 DNA의 수준)이다. 이들 방법의 일부 예에서, 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064의 군으로부터 선택된다. 이들 방법의 다른 예에서, 제1 BTK 억제제는 공유 억제제 또는 비-공유 억제제이다. 일부 실시양태에서, 공유 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 및 티라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 및 다사티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0587] (i) BTK-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 방법을 사용하여 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고), (ii) 이전에 1회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상)의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제가 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 이전 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 순환 종양 DNA의 참조 수준)과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈장 또는 혈청을 포함하는 생물학적 샘플) 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 한계 수준 (예를 들어, 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서의 순환 종양 DNA의 평균 수준 또는 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체에서의 순환 종양 DNA의 수준)이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제2 BTK 키나제 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 방법의 다른 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 공유 억제제 또는 비-공유 억제제이다. 일부 실시양태에서, 공유 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 및 티라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 및 다사티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0588] (a) BTK-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체)에게 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계; (c) 순환 종양 DNA의 참조 수준 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 순환 종양 DNA의 참조 수준)과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 BTK-연관 암의 임의의 추가의 치료제 또는 치료)를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제 (예를 들어, 공유 BTK 억제제 또는 비-공유 BTK 억

제제, 또는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064의 군으로부터 선택된 BTK 키나제 억제제)이다. 임의의 이들 방법의 일부 예에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 화학요법제), 체크포인트 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 체크포인트 억제제), 수술 (예를 들어, 종양의 적어도 부분적 절제), 및 1종 이상의 다른 키나제 또는 단백질 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 키나제 또는 단백질 억제제) 중 1종 이상을 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 단계 (a) 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플) 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 한계 수준 (예를 들어, 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서의 순환 종양 DNA의 평균 수준 또는 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체에서의 순환 종양 DNA의 수준)이다.

[0589] (i) BTK-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체), (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 단독요법으로서 투여되고, (ii) 1회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상)의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 단독요법으로서 투여된 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 예시적인 순환 종양 DNA의 참조 수준)과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상)의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 한계 수준 (예를 들어, 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서의 순환 종양 DNA의 평균 수준 또는 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체에서의 순환 종양 DNA의 수준)이다. 이러한 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제 (예를 들어, 공유 BTK 억제제 또는 비-공유 BTK 억제제, 또는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064의 군으로부터 선택된 제2 BTK 키나제 억제제)이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 화학요법제), 체크포인트 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 체크포인트 억제제), 수술 (예를 들어, 종양의 적어도 부분적 절제), 및 1종 이상의 다른 키나제 또는 단백질 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 키나제 또는 단백질 억제제) 중 1종 이상을 포함한다.

[0590] (i) BTK-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 방법을 사용하여 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체), (ii) 이전에 1회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상)의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된

임의의 BTK 키나제 억제제)가 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 임의의 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플) 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 한계 수준 (예를 들어, 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서의 순환 종양 DNA의 평균 수준 또는 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체에서의 순환 종양 DNA의 수준)이다. 임의의 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제2 BTK 키나제 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 공유 억제제 또는 비-공유 억제제이다. 일부 실시양태에서, 공유 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 및 티라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 및 다사티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0591] (i) BTK-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 유형의 BTK-연관 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 방법을 사용하여 BTK-연관 암을 갖는 것으로 진단되거나 확인된 대상체), (ii) 이전에 1회 이상의 용량 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 단독요법으로서 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플) 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 일부 실시양태는 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 순환 종양 DNA의 한계 수준 (예를 들어, 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서의 순환 종양 DNA의 평균 수준 또는 유사한 BTK-연관 암을 갖고 유사한 병기의 BTK-연관 암을 갖지만, 비-효과적인 치료 또는 위약을 받거나 아직 치유적 치료를 받지 않은 대상체에서의 순환 종양 DNA의 수준)이다. 임의의 이들 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제 (예를 들어, 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064의 군으로부터 선택된 제2 BTK 키나제 억제제)이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 공유 억제제 또는 비-공유 억제제이다. 일부 실시양태에서, 공유 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 및 티라브루티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 및 다사티닙으로 이루어진

군으로부터 선택된다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 화학요법제의 임의의 예), 체크포인트 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 체크포인트 억제제), 수술 (예를 들어, 종양의 적어도 부분적 절제), 및 1종 이상의 다른 키나제 또는 단백질 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 키나제 또는 다른 단백질 억제제) 중 1종 이상을 포함한다.

[0592] (a) 제1 시점에 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하는 단계; (b) 제1 시점 후 및 제2 시점 전에, 대상체에게 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계; (c) 제2 시점에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하는 단계; 및 (d) 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적임을 확인하거나; 또는 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적이지 않음을 확인하는 단계를 포함하는, 대상체에서 치료의 효능을 결정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시점 및 제2 시점은 약 1주 내지 약 1년 (예를 들어, 약 1주 내지 약 10개월, 약 1주 내지 약 8개월, 약 1주 내지 약 6개월, 약 1주 내지 약 4개월, 약 1주 내지 약 3개월, 약 1주 내지 약 2개월, 약 1주 내지 약 1개월 또는 약 1주 내지 약 2주) 떨어져 있다.

[0593] (a) 제1 시점에 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하는 단계; (b) 제1 시점 후 및 제2 시점 전에, 대상체에게 1회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상 또는 10회 이상) 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계; (c) 제2 시점에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하는 단계; 및 (d) 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 대상체는 치료에 대한 내성이 발생하지 않은 것으로 결정하거나; 또는 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 대상체는 치료에 대한 내성이 발생한 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 대상체가 치료에 대한 내성이 발생하였는지 여부를 결정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시점 및 제2 시점은 약 1주 내지 약 1년 (예를 들어, 약 1주 내지 약 10개월, 약 1주 내지 약 8개월, 약 1주 내지 약 6개월, 약 1주 내지 약 4개월, 약 1주 내지 약 3개월, 약 1주 내지 약 2개월, 약 1주 내지 약 1개월 또는 약 1주 내지 약 2주) 떨어져 있다.

[0594] 순환 종양 DNA를 검출하는 예시적인 방법은 문헌 [Moati et al., Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. April 4, 2018; Oussalah et al., EBioMedicine March 28, 2018; Moon et al., Adv. Drug Deliv. Rev. April 4, 2018; Solassaol et al., Clin. Chem. Lab. Med. April 7, 2018; Arriola et al., Clin. Transl. Oncol. April 5, 2018; Song et al., J. Circ. Biomark. March 25, 2018; Aslibekyan et al., JAMA Cardiol. April 4, 2018; Isbell et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. March 13, 2018; Boeckx et al., Clin. Colorectal Cancer February 22, 2018; Anunobi et al., J. Surg. Res. March 28, 2018; Tan et al., Medicine 97(13):e0197, 2018; Reithdorf et al., Transl. Androl. Urol. 6(6):1090-1110, 2017; Volckmar et al., Genes Chromosomes Cancer 57(3):123-139, 2018; 및 Lu et al., Chronic Dis. Transl. Med. 2(4):223-230, 2016]에 기재되어 있다. 순환 종양 DNA를 검출하는 추가의 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0595] (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는

대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 1개 이상의 BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입, 표 1a의 BTK 융합체, p65BTK, BTK-C, 또는 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 유전자 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 BTK 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 BTK 억제제는 단계 (d)에서 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 $MYD88^{L265P}$를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 BTK 억제제 내성 돌연변이 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, T474I, T474M 또는 T474S를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 BTK 억제제는 단계 (d)에서 투여된다.

[0596] (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포에서 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (d) 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염,

무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) BTK-연관 암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포에서 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (d) 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포에서 표 1의 1개 이상의 BTK 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입, 표 1a의 BTK 융합체, p65BTK, BTK-C, 또는 표 4의 1개 이상의 BCR 신호전달 경로 유전자 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 BTK 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포에서 표 2의 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 검출하는 단계; 및 (d) 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774, LOU064 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 BTK 억제제는 단계 (d)에서 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 ((b) 후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포에서 BTK 억제제 내성 돌연변이 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, T474I, T474M 또는 T474S를 검출하는 단계; 및 (d) 대상체에게 단계 (b)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 BTK 억제제는 단계 (d)에서 투여된다.

[0597] 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 제1 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는

그의 제약 조성물을 포함하는 치료를 위한 확인된 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G 및 C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 및 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제하는 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제하는 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물은 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제하는 추가의 치료제, 예컨대 PLCγ2 억제제와 조합되어 투여되며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0598] 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 감소된 가능성 (즉, 음성 반응을 가질 증가된 가능성)을 갖는지 결정하는 단계를 포함하는, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 갖는 대상체가 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖지 않는 대상체가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체와 비교하여 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 증가된 가능성을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 갖는 대상체가 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 더 적은지를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료의 효능을 예측하는 방법이 또한 제공된다. 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 더 적은지를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 사용한 치료의 효능을 예측하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V 및 G810D를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다.

[0599] (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단

계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되는 경우에, 대상체는 또한 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제, 또는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법)가 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (c)의 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V 및 G810D를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0600] (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되는 경우에, 대상체는 또 다른 항암제가 또한 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V 및 G810D를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0601] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (c) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암 (예를 들어, BTK-연관 암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되는 경우에, 대상체는 또 다른 항암제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법)가 또한 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는

V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V 및 G810D를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (b)의 일부 실시양태에서, 또 다른 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0602] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (c) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되는 경우에, 대상체는 또 다른 항암제가 또한 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V 및 G810D를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. (b)의 일부 실시양태에서, 또 다른 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0603] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BTK-연관 암은 또 다른 유전자, 또 다른 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 함께 대상체에서 발생할 수 있다.

[0604] 예를 들어, BTK 유전자, BTK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 나타내는 BTK-연관 암은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예를 들어, BCR 신호전달 유전자의 증폭), 또는 MYC 유전자, MYC 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예를 들어, MYC 유전자의 증폭) 중 1종 이상과 함께 대상체에서 발생할 수 있다.

[0605] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 MYC 유전자, MYC 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예를 들어, MYC 유전자의 증폭)을 검출하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 MYC의 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0606] MYC의 예시적인 억제제는 10058-F4, 10074-G5 및 KSI-3716을 포함한다.

[0607] 일부 실시양태에서, MYC 유전자, MYC 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예를 들어, MYC 유전자의 증폭)을 나타내는 BTK-연관 암은 식도암이다 (예를 들어, 문헌 [Chong et al., Gut. pii: gutjnl-2017-314408, 2017] 참조).

[0608] (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 대상체가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 화

학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 선택하는 단계; 또는 (d) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에, 방법은 대상체를 위한 또 다른 항암제의 용량을 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G 또는 C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (c)의 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0609] (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 대상체가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 선택하는 단계; 또는 (d) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에, 방법은 대상체를 위한 또 다른 항암제의 용량을 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0610] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (b) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 선택하는 단계; 또는 (c) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에, 방법은 대상체를 위한 또 다른 항암제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의

제약 조성물, 또는 면역요법)의 용량을 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (c)의 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0611] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (b) 대상체가 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 선택하는 단계; 또는 (c) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에, 방법은 대상체를 위한 또 다른 항암제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, 또는 면역요법)의 용량을 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 상류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 하류 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 PLCγ2 억제제이며, 여기서 1개 이상의 내성 돌연변이는 PLCγ2 내 (예를 들어, 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서)의 치환을 포함한다.

[0612] 대상체로부터 수득된 샘플 내의 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 대상체를, 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 증가된 가능성을 갖는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 대상체의 위험을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 대상체를, 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 증가된 가능성을 갖는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 대상체의 위험을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 제1 BTK 억제제에 대한 일부 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또

는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다.

[0613] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 3 또는 4에 열거된 임의의 BTK 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, 또는 아미노산 위치 474에서의 치환, 예를 들어 T474I, T474M 또는 T474S)일 수 있다. 또 다른 예로서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 PLCγ2의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환을 포함할 수 있다.

[0614] 일부 실시양태에서, 종양 내의 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이의 존재는 종양이 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대해 더욱 내성을 갖도록 한다. BTK 억제제 내성 돌연변이가 종양이 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대해 더욱 내성을 갖도록 하는 경우에 유용한 방법은 하기에 기재된다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 확인된 대상체에게 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다.

[0615] 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 확인된 대상체를 위한 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 위한 확인된 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료를 위한 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 제2 BTK 키나제 억제제)를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다.

[0616] 암을 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결

정하는 단계; 및 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 감소된 가능성을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체가 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 감소된 가능성을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체가 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 더 적은지를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료의 효능을 예측하는 방법이 또한 제공된다. 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 더 적은지를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료의 효능을 예측하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다.

[0617] (a) 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 제2 BTK 억제제 또는 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량이 투여되는 경우에, 대상체는 또 다른 항암제 또는 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 또한 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물일 수 있다.

[0618] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (b) 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 제2 BTK 억제제 또는 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (c) BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는

방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량이 투여되는 경우에, 대상체는 또 다른 항암제가 또한 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물일 수 있다.

[0619] (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 제2 BTK 억제제 또는 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 선택하는 단계; 또는 (d) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체를 위한 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에, 방법은 또한 또 다른 항암제를 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물일 수 있다.

[0620] (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (b) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에 대상체를 위한 제2 BTK 억제제 또는 제2 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 선택하는 단계; 또는 (c) 대상체가 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량을 선택하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에, 방법은 또한 또 다른 항암제를 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 BTK 억제제 (예를 들어, 제2 BTK 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 BTK는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물일 수 있다.

[0621] 대상체로부터 수득된 샘플 내의 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 대상체가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 경우에, 대상체를 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 증가된 가능성을 갖는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에

대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 대상체의 위험을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 대상체를, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 증가된 가능성을 갖는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암이 발생할 대상체의 위험을 결정하는 방법이 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법이 또한 제공된다. 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암을 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물에 대한 일부 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여한다.

[0622] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이는 표 2에 열거된 BTK 억제제 내성 돌연변이 중 어느 것일 수 있다. BTK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 BTK 억제제)에 대한 암 세포 또는 종양의 내성 수준을 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, BTK 억제제에 대한 암 세포의 내성 수준은 암 세포의 생존율에 대한 BTK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 BTK 억제제)의 IC_{50}을 결정함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, BTK 억제제에 대한 암 세포의 내성 수준은 BTK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 BTK 억제제)의 존재 하에 암 세포의 성장 속도를 결정함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, BTK 억제제에 대한 종양의 내성 수준은 BTK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 BTK 억제제)를 사용한 치료 동안 시간 경과에 따른 대상체에서의 1개 이상의 종양의 질량 또는 크기를 결정함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, BTK 억제제에 대한 암 세포 또는 종양의 내성 수준은 BTK 억제제 내성 돌연변이 중 1개 이상을 포함하는 BTK 키나제 (즉, 대상체 내 암 세포 또는 종양에서 발현된 동일한 BTK 키나제)의 활성을 결정함으로써 간접적으로 평가될 수 있다. BTK 억제제에 대한 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포 또는 종양의 내성 수준은 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양 (예를 들어, 동일한 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 어떠한 BTK 억제제 내성 돌연변이도 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 또는 야생형 BTK 단백질을 발현하는 암 세포 또는 종양)에서의 내성 수준에 대한 것이다. 예를 들어, 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포 또는 종양의 결정된 내성 수준은 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양 (예를 들어, 동일한 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 어떠한 BTK 억제제 내성 돌연변이도 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 또는 야생형 BTK 단백질을 발현하는 암 세포 또는 종양)에서의 내성 수준의 약 1% 초과, 약 2% 초과, 약 3% 초과, 약 4% 초과, 약 5% 초과, 약 6% 초과, 약 7% 초과, 약 8% 초과, 약 9% 초과, 약 10% 초과, 약 11% 초과, 약 12% 초과, 약 13% 초과, 약 14% 초과, 약 15% 초과, 약 20% 초과, 약 25% 초과, 약 30% 초과, 약 35% 초과, 약 40% 초과, 약 45% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 110% 초과, 약 120% 초과, 약 130% 초과, 약 140% 초과, 약 150% 초과, 약 160% 초과, 약 170% 초과, 약 180% 초과, 약 190% 초과, 약 200% 초과, 약 210% 초과, 약 220% 초과, 약 230% 초과, 약 240% 초과, 약 250% 초과, 약 260% 초과, 약 270% 초과, 약 280% 초과, 약 290% 초과, 또는 약 300% 초과일 수 있다.

[0623] 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 대상체이며 (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 단독요법으로서 제1 BTK 억제제 (예를 들어, 제1 BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙 또는 아칼라브루티닙)를 포함하지 않는 치료 (예를 들어, 본원에 기재된 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료)를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대

상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 또는 치료 (예를 들어, 제1 BTK 억제제)와 조합하여 투여할 수 있다.

[0624] (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성임을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 단독요법으로서 제1 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제 또는 치료 (예를 들어, 제1 BTK 억제제)와 조합하여 투여할 수 있다.

[0625] (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체를 확인하는 단계; 및 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0626] (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체를 확인하는 단계; 및 확인된 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 또 다른 항암제 (예를 들어, 본원에 기재된 항암제 중 어느 1종 이상) 또는 항암 요법 (예를 들어, 본원에 제공된 항암 요법 중 어느 1종 이상)을 포함하는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0627] 암을 갖는 것으로 확인된 대상체이며 (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0628] 암을 갖는 것으로 확인된 대상체이며 (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 또 다른 항암제 (예를 들어, 본원에 기재된 또 다른 항암제 중 어느 1종 이상) 또는 항암 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 항암 요법 중 어느 1종 이상)을 포함하는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0629] (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성임을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 치료의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0630] (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성임을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 또 다른 항암제 (예를 들어, 본원에 기재된 항암제 중 어느 1종 이상) 또는 항암 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 항암 요법 중 어느 1종 이상)을 포함하는 치료의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0631] (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대

해 불내성인 이러한 대상체에게 단독요법으로서 단계 (a)의 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제2 BTK 억제제를 투여하는 단계; 또는 (d) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 본원에 개시된 바와 같은 배합제 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 제약 조성물이다. 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다.

[0632] (a) (i) 암을 갖는 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 단독요법으로서 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제2 BTK 억제제를 투여하는 단계; 또는 (c) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이다.

[0633] 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, BTK 연관 암은 표 1, 1a 및 4에 기재된 바와 같은 점 돌연변이/삽입/결실 및/또는 융합체 중 적어도 1종을 나타낸다. 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 BTK 내성 돌연변이, 예를 들어 표 2 및 3에 기재된 임의의 돌연변이를 나타내지 않는다.

[0634] (a) BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; (b) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (c) (a) 및 (b) 후에, (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 단독요법으로서 단계 (b)의 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제2 BTK 억제제를 투여하는 단계; 또는 (e) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이다.

[0635] 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 단계 (b) 전에 수행된다.

[0636] 일부 실시양태에서, 단계 (b)는 단계 (a) 전에 수행된다.

[0637] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 것은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 형광 현미경검사, 분해 FISH 분석, 및 PCR-기반 증폭 (예를 들어, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함한다.

[0638] (a) BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; (b) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (c) (a) 및 (b) 후에, (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 1회 이상의 용량의 제2 BTK 억제제를 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또

는 (e) (i) 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이다.

[0639] (a) BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; (b) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (c) (a) 및 (b) 후에, (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물를 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또는 (e) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0640] (a) BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; (b) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (c) (a) 및 (b) 후에, (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 또 다른 항암제 또는 항암 요법을 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또는 (e) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0641] 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 단계 (b) 전에 수행된다.

[0642] 일부 실시양태에서, 단계 (b)는 단계 (a) 전에 수행된다.

[0643] 일부 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 것은 차세대 서열분석, 면역조직화학, 형광 현미경검사, 분해 FISH 분석, 및 PCR-기반 증폭 (예를 들어, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함한다.

[0644] (a) (i) 암을 갖는 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 1회 이상의 용량의 제2 BTK 억제제를 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또는 (c) (i) 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이다.

[0645] (a) (i) 암을 갖는 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1

BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또는 (c) (i) 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0646] (a) (i) 암을 갖는 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) (i) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 또 다른 항암제 또는 항암 요법을 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또는 (c) (i) 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체에서의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 이러한 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0647] 일부 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, BTK 연관 암은 표 1, 1a 또는 4에 기재된 바와 같은 점 돌연변이/삽입/결실 중 적어도 1종을 나타낸다. 일부 실시양태에서, BTK-연관 암은 BTK 내성 돌연변이, 예를 들어 표 2 및 3에 기재된 임의의 돌연변이를 나타내지 않는다.

[0648] 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, 티라브루티닙, CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486, GNE-504, GNE-309, BTK Max, 다사티닙, CT-1530, CGI-1746, CGI-560, LFM A13, TP-0158, dtrmwxhs-12, CNX-774 및 LOU064로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 공유 억제제, 예를 들어 이브루티닙, PRN1008, PRN473, ABBV-105, AC0058, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 스페브루티닙, 포셀티닙, 에보브루티닙, M7583 또는 티라브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제는 비-공유 억제제, 예를 들어 CG'806, ARQ 531, BIIB068, 베카브루티닙, AS871, CB1763, CB988, GDC-0853, RN486 또는 다사티닙이다.

[0649] 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 대상체에서 암 세포 수의 증가, 대상체에서 1개 이상의 종양의 크기의 증가, 종양 부담의 증가, 전이의 속도 또는 정도의 증가, 암과 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 악화, 질환 정도의 증가, 및 질환 진행의 가속화의 검출 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 암의 진행이다. 일부 실시양태에서, 개선 기간은 대상체에서 암 세포 수의 감소, 대상체에서 1개 이상의 종양의 크기의 감소, 종양 부담의 감소, 전이의 속도 또는 정도의 감소, 암과 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 개선, 질환 정도의 감소, 및 질환 진행의 저속화 중 1종 이상이다.

[0650] 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않는 암은 진행중인 암이다. 일부 실시양태에서, 암의 진행은 대상체에서 암 세포 수의 증가, 대상체에서 1개 이상의 종양의 크기의 증가, 종양 부담의 증가, 전이의 속도 또는 정도의 증가, 암과 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 악화, 질환의 정도의 증가, 및 질환 진행의 가속화 중 1종 이상이다.

[0651] 일부 실시양태에서, 골수 생검, 예를 들어 골수 핵 생검 또는 골수 흡인물 시편은 암, 예를 들어 혈액암의 진행 또는 재발을 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 골수 생검은 모세포의 백분율, 이형성증 (예를 들어, 비정상적 세포), 림프구의 백분율, 형질 세포의 백분율, 섬유증, 세포충실성, 조혈 요소의 분포 패턴, 림프성 요소의 형태, 및 림프성 요소 및 형질 세포의 계수 중 1종 이상을 검출하는데 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sever, et al., Arch Pathol Lab Med. 2016 Sep;140(9):932-49] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 참조). 골수 생검은 대상체에게 요법을 투여한 후에 질환의 진행 및 요법의 효능, 질환의 재발 또는 내성 돌연변이의 발생을 비제한적으로 포함하는 1종 이상의 임상적으로 유의미한 파라미터를 결정하기 위해 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 요법 과정 동안 다수회 수행될 수 있다. 예를 들어, 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 요법 과정 동안 제1 골수 생검은 제1 시점에 수행될 수 있고, 제2 골수 생검은 제2 시점에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 제2 시점은 대상체에서 질환이 발생한 후의 시점일 수 있다 (예를 들어, 제2 시점은 질환을 갖

는 대상체를 진단하는데 사용될 수 있음). 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 이 후에 대상체가 모니터링되고, 제2 시점은 대상체를 모니터링한 후의 시점일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단한 후의 시점일 수 있으며, 이 후에 요법이 대상체에게 투여되고, 제2 시점은 요법이 투여된 후의 시점일 수 있으며; 이러한 경우에, 제2 시점은 요법의 효능을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0652] 일부 실시양태에서, 진행은 모세포의 백분율의 증가, 골수 대 적혈구 비의 증가, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 증가, 골수 형질 세포의 백분율의 증가 및 골수 림프구의 백분율의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 진행은 제1 시점과 비교하여 제2 시점에 모세포의 백분율의 증가, 골수 대 적혈구 비의 증가, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 증가, 골수 형질 세포의 백분율의 증가 및 골수 림프구의 백분율의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0653] 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 모세포의 백분율의 증가, 골수 대 적혈구 비의 증가, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 증가, 골수 형질 세포의 백분율의 증가 및 골수 림프구의 백분율의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선 기간은 모세포의 백분율의 감소, 골수 대 적혈구 비의 감소, 이형성증 (예를 들어, 백혈구 이형성증)의 감소, 골수 형질 세포의 백분율의 감소 및 골수 림프구의 백분율의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0654] 일부 실시양태에서, 전혈구 계수는 암, 예를 들어 혈액암의 진행 또는 재발을 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전혈구 계수는 말초 혈액 중 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율, 혈소판 수의 감소 및 헤모글로빈의 감소 중 1종 이상을 검출하는데 사용될 수 있다. 전혈구 계수는 대상체에게 요법을 투여한 후에 질환의 진행 및 요법의 효능, 질환의 재발 또는 내성 돌연변이의 발생을 비제한적으로 포함하는 1종 이상의 임상적으로 유의미한 파라미터를 결정하기 위해 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 요법 과정 동안 다수회 수행될 수 있다. 예를 들어, 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 요법 과정 동안 제1 전혈구 계수는 제1 시점에 수행될 수 있고, 제2 전혈구 계수는 제2 시점에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 제2 시점은 대상체에서 질환이 발생한 후의 시점일 수 있다 (예를 들어, 제2 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단하는데 사용될 수 있음). 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 이 후에 대상체가 모니터링되고, 제2 시점은 대상체를 모니터링한 후의 시점일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단한 후의 시점일 수 있으며, 이 후에 요법이 대상체에게 투여되고, 제2 시점은 요법이 투여된 후의 시점일 수 있으며; 이러한 경우에, 제2 시점은 요법의 효능을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0655] 일부 실시양태에서, 진행은 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 증가, 혈소판 수의 감소 및 말초 혈액 내의 헤모글로빈의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 진행은 제1 시점과 비교하여 제2 시점에 말초 혈액 중 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 증가, 혈소판 수의 감소 및 헤모글로빈의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0656] 일부 실시양태에서, 재발은 개선 기간 후에 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 증가, 혈소판 수의 감소 및 말초 혈액 내의 헤모글로빈의 감소 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선 기간은 백혈구 (예를 들어, 다형핵 백혈구)의 백분율의 감소, 혈소판 수의 증가 및 말초 혈액 내의 헤모글로빈의 증가 중 1종 이상을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0657] 일부 실시양태에서, 종양 부담은 PERCIST를 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양 부담은 RECIST 버전 1.1을 사용하여 평가된다.

[0658] 일부 실시양태에서, 암은 림프종이고, 림프종의 치료는 문헌 [Cheson et al. J Clin Oncol. 2007, 25:579-86; Cheson et al., Blood. 2016, 128:2489-2496; 및 Cheson et al., Clin Oncol. 2014, 32(27):3059-3068] (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 중 1종 이상에 기재된 바와 같은 방법 중 1종 이상에 의해 평가된다.

[0659] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 예를 들어 CLL이고, 백혈병의 치료는 문헌 [Hallek et al., Blood. 2008, 111(12):5446-56] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 방법 중 1종 이상에 의해 평가된다.

[0660] 일부 실시양태에서, 암은 골수종이고, 골수종의 치료는 문헌 [Fujino et al., J Clin Exp Hematop. 2018, 58(2):61-67] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 방법 중 1종 이상에 의해 평가된다.

[0661] 일부 실시양태에서, 액체 생검은 암의 진행을 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검에 사용될 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 소변, 뇌척수액, 타액, 객담, 기관지-폐포 세척액, 담즙, 림프액, 낭액, 대변, 복수 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 순환 종양 세포 (CTC)를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 무세포 DNA를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 사용하여 검출된 무세포 DNA는 종양 세포로부터 유래된 순환 종양 DNA (ctDNA)이다. ctDNA의 분석 (예를 들어, 비제한적으로 차세대 서열분석 (NGS), 전통적인 PCR, 디지털 PCR 또는 마이크로어레이 분석과 같은 민감한 검출 기술을 사용함)이 암의 진행을 확인하는데 사용될 수 있다.

[0662] 액체 생검은 대상체에게 요법을 투여한 후에 질환의 진행, 요법의 효능 또는 내성 돌연변이의 발생을 비제한적으로 포함하는 1종 이상의 임상적으로 유의미한 파라미터를 결정하기 위해 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 요법 과정 동안 다수회 수행될 수 있다. 예를 들어, 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 요법 과정 동안 제1 액체 생검은 제1 시점에 수행될 수 있고, 제2 액체 생검은 제2 시점에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 제2 시점은 대상체에서 질환이 발생한 후의 시점일 수 있다 (예를 들어, 제2 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단하는데 사용될 수 있음). 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 이 후에 대상체가 모니터링되고, 제2 시점은 대상체를 모니터링한 후의 시점일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단한 후의 시점일 수 있으며, 이 후에 요법이 대상체에게 투여되고, 제2 시점은 요법이 투여된 후의 시점일 수 있으며; 이러한 경우에, 제2 시점은 요법의 효능을 평가하는데 사용될 수 있거나 (예를 들어, 제1 시점에 검출된 유전자 돌연변이(들)가 풍부하게 감소되거나 검출가능하지 않은 경우) 또는 요법의 결과로서 발생한 내성 돌연변이의 존재를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0663] 본원에 제공된 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA는 특정한 요법 (예를 들어, 제1 BTK 억제제 또는 제2 BTK 억제제, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)에 대한 환자의 반응성을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 제1 BTK 억제제 또는 제2 BTK 억제제, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)을 시작하기 전에, 생물학적 샘플이 대상체로부터 수득될 수 있고, 순환 종양 DNA의 수준이 생물학적 샘플에서 결정될 수 있다. 이 샘플은 기준선 샘플로 간주될 수 있다. 이어서, 대상체는 1회 이상의 용량의 본원에 기재된 바와 같은 요법 (예를 들어, 제1 BTK 억제제 또는 제2 BTK 억제제, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물)이 투여될 수 있고, 순환 종양 DNA의 수준이 모니터링될 수 있다 (예를 들어, 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량 등 후에 또는 1주, 2주, 3주, 4주 등 후에). 순환 종양 DNA의 수준이 기준선 샘플보다 더 낮은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 환자로부터 수득된 생물학적 샘플 (n) 내의 순환 종양 DNA의 수준은 바로 이전에 취한 샘플 (n-1)과 비교된다. n 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 더 낮은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지

약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 요법에 대해 반응성인 경우에, 대상체는 1회 이상의 용량의 요법이 투여될 수 있고, 순환 종양 DNA는 계속 모니터링될 수 있다.

[0664] 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 기준선보다 더 높은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 암의 진행을 나타낼 수 있다. n 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 더 높은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 암의 진행을 나타낼 수 있다. 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 암의 진행이 의심되는 경우에, 대상체는 영상화, 생검, 수술 또는 다른 진단 시험 중 1종 이상을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 암의 진행이 의심되는 경우에, 대상체는 제2 BTK 억제제, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 (단독요법으로서 또는 이전 요법과 조합되어) 투여될 수 있다.

[0665] 개선 기간, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 요법에 대한 반응성의 기간 후에, 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 개선 기간 동안 수득된 수준보다 더 높은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약

55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 암의 재발을 나타낼 수 있다. n 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 더 높은 경우에 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 암의 재발을 나타낼 수 있다. 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 암의 재발이 의심되는 경우에, 대상체는 영상화, 생검, 수술 또는 다른 진단 시험 중 1종 이상을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 암의 재발이 의심되는 경우에, 대상체는 제2 BTK 억제제, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물이 (단독요법으로서 또는 이전 요법과 조합되어) 투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Cancer Discov; 7(12); 1368-70 (2017); 및 Cancer Discov; 7(12); 1394-403 (2017)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, BTK 내성 돌연변이, 예를 들어 표 2 및 3에 기재된 돌연변이 중 어느 것도 검출되지 않는다.

[0666] 일부 실시양태에서, 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 대상체는 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 중증, 장애 초래 또는 생명-위협 유해 사건, 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 계획되지 않은 입원, 제1 BTK 억제제를 사용한 요법의 중단, 제1 BTK 억제제의 용량 감소, 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 기인한 기능적 감소 및 수행 상태의 감소 중 1종 이상을 가졌다.

[0667] 일부 실시양태에서, 수행 상태는 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 척도를 사용하여 평가된다.

[0668] 일부 실시양태에서, 수행 상태는 카르노프스키 수행 상태를 사용하여 평가된다.

[0669] 일부 실시양태에서, 수행 상태는 란스키 수행 점수에 의해 평가된다.

[0670] 일부 실시양태에서, (i) 대상체의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 경우, BTK 내성 돌연변이, 예를 들어 표 2 및 3에 기재된 돌연변이 중 어느 것도 검출되지 않는다.

[0671] 일부 실시양태에서, (i) 대상체의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법 동안 재발되었고/거나; (ii) 대상체의 암이 제1 BTK 억제제를 사용한 요법에 반응하지 않고 있고/거나; (iii) 대상체가 제1 BTK 억제제에 대해 불내성인 경우, BTK 내성 돌연변이, 예를 들어 표 2 및 3에 기재된 돌연변이 중 어느 것도 검출되지 않는다.

[0672] 이들 방법의 일부 예는 대상체에게 향후 단독요법으로서 단계 (a)에서의 제1 BTK 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 상이한 BTK 억제제가 투여되어야 한다는 것을 대상체의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.

[0673] 임의의 상기 실시양태 중 일부에서, 대상체는 활동성 비제어된 자가면역 혈구감소증을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 자가면역 혈구감소증으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 치료를 시작한 지 6개월 이내에 임상적으로 유의한 비제어된 심장, 심혈관 질환 또는 심근경색의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심장 또는 심혈관 질환으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심근경색을 갖지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임상적으로 유의한 활성 흡수장애 증후군을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 흡수장애 증후군으로 진단되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 치료 동안 강한 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 억제제 (예를 들어, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 클로람페니콜, 케토코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 네파조돈 및 코비시스타트) 또는 유도제 (예를 들어, 카르바마제핀, 덱사메타손, 에토숙시미드, 글루코코르티코이드, 그리세오풀빈, 페니토인, 프리미돈, 프로게스테론,

리팜핀, 나프실린, 넬피나비르, 네비라핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페닐부타존, 로페콕시브 (마일드), 세인트존스워트, 술파디미딘, 술핀피라존 및 트로글리타존)로 치료되고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 치료를 시작한 지 7일 이내에 양성자 펌프 억제제 (예를 들어, 오메프라졸, 란소프라졸, 덱슬란소프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 일라프라졸)로 치료되고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 활성 제2 악성종양을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 관해 상태인 활성 제2 악성종양을 갖고, 대상체의 기대 수명은 > 2년이다.

[0674] 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환, 예를 들어 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염), 다발성 경화증, 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 만성 두드러기, 중증 근무력증 및 루푸스 (예를 들어, 홍반성 루푸스)로 진단된 (또는 이를 갖는 것으로 확인된) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0675] BTK-연관 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체 (예를 들어, 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하기 위한 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트의 사용을 통해 BTK-연관 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체)에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0676] (a) 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환이 BTK-연관 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환인지 여부를 결정하는 단계 (예를 들어, 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 확인하기 위한 규제-기관 승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트를 사용하거나, 또는 본원에 기재된 검정의 비제한적 예 중 어느 것을 수행함으로써); 및 (b) 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환이 BTK-연관 IBS인 것으로 결정되는 경우에, 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0677] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 동일한 또는 상이한 작용 메카니즘에 의해 작용하는, 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는데 효과적인 1종 이상의 추가의 치료제 또는 요법과 조합하여 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는데 유용하다. 적어도 1종의 추가의 치료제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물과 함께, 동일한 또는 개별 투여 형태의 일부로서, 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해, 및 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 제약 실시에 따른 동일한 또는 상이한 투여 스케줄로 투여될 수 있다.

[0678] 따라서, 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, (b) 추가의 치료제 및 (c) 임의로 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제의 양은 함께 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는데 효과적인 것인, 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제는 개별 투여량으로서 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제는 개별 투여량으로서 임의의 순서로 순차적으로, 연합 치료 유효량으로, 예를 들어 매일 또는 간헐적 투여량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제는 조합 투여량으로서 동시에 투여된다.

[0679] (i) 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a)

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물, (b) 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 추가의 치료제) 및 (c) 임의로 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제의 양은 함께 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는데 효과적인 것인, 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 제약 조합물; (ii) 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물; (iii) 류마티스 관절염 또는 과민성 장 증후군의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 이러한 조합물의 용도; 및 (iv) 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 이러한 조합물을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품; 및 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0680] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물 및 추가의 치료제는 개별 단위 투여 형태로서 제제화되며, 여기서 개별 투여 형태는 순차적 또는 동시 투여에 적합하다. 이들은 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0681] 세포를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 BTK 키나제 활성을 억제하는 방법이 또한 제공된다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관내 접촉이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내 접촉이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내 접촉이며, 여기서 방법은 BTK 키나제 활성을 갖는 세포를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다. 한 실시양태에서, 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 암 세포는 BTK-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 B-세포이다.

[0682] 세포를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유동물 세포에서 BTK 키나제 활성을 억제하는 방법이 또한 제공된다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관내 접촉이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내 접촉이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내 접촉이며, 여기서 방법은 BTK 키나제 활성을 갖는 세포를 갖는 포유동물에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 한 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 BTK-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 B-세포이다.

[0683] 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태, 그의 분무-건조된 분산물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0684] 4. 키트

[0685] 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는, 예를 들어 BTK-연관 질환 또는 장애, 예컨대 암 또는 특발성 폐 섬유증 또는 자가면역 또는 염증성 장애의 치료에 유용한 제약 키트가 본원에 제공된다. 이러한 키트는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에는 자명할 것인 바, 원하는 경우, 다양한 통상의 제약 키트 성분 중 1종 이상, 예컨대, 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 갖는 용기, 추가의 용기 등을 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 가이드라인 및/또는 성분 혼합을 위한 가이드라인을 표시하는 삽입물 또는 라벨로서의 지침서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0686] 실시예

[0687] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다.

[0688] 실시예 1: BTK 활성 검정

[0689] A. BTK의 돌연변이체에 대한 BTK 활성 검정

[0690] 전장 야생형 (WT) 및 돌연변이 인간 BTK 효소에 대한 화학식 I의 화합물의 활성을 [γ-^{33}P]-ATP로부터의 [^{33}P]-PO_4의 폴리-글루탐산-티로신 (폴리-EY) 펩티드 기질 내로의 혼입을 모니터링함으로써 결정하였다. 반응 혼합물

은 각각 폴리히스티딘-태그부착된 BTK 효소, 폴리-EY 및 BTK 억제제를 적절한 농도로 함유하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 후, [[γ-^{33}P]-ATP (방사화학적 농도 10 μCi/μL)를 10 μM 농도 또는 각각의 효소에 대한 ATP K_m 농도로 첨가하였다. 실온에서 2시간 인큐베이션한 후, 방사성표지된 펩티드 기질을 포획하고, 혼입된 방사능을 정량화하였다. 화학식 I의 화합물을 환자에서 확인된 이브루티닙 및 아칼라브루티닙 내성 돌연변이인 BTK WT, BTK C481S, 전임상 구성적 활성 BTK 돌연변이체인 BTK E41K, 및 임상적으로 관찰된 폐암 돌연변이인 BTK P190K에 대해 시험하였다. 10 μM ATP에서, 화학식 I의 화합물에 대한 IC50 값은 BTK 및 BTK C481S에 대해 각각 0.95 nM 및 0.29 nM이었다. K_m ATP 농도에서, 화학식 I의 화합물은 각각 3.15, 1.42, 7.85 및 2.14 nM의 IC50 값으로 BTK WT, BTK C481S, BTK E41K 및 BTK P190K를 억제하였다.

[0691] B. 키나제 선택성 검정

[0692] 화학식 I의 화합물을 방사성표지된 ATP 활성 검정 (반응 생물학 야생형 키나제 프로파일러)을 사용하여 371종의 키나제의 억제에 대해 시험하였다. 각각의 검정을 각각의 효소에 대한 K_m에 근접한 ATP 농도에서 수행하였다. 인간 야생형 BTK 효소에 대한 IC_{50} 보다 대략 320배 더 크고, BTK C481S 돌연변이 효소에 대한 IC_{50} 보다 대략 700배 더 큰, 1.0 μM의 화학식 I의 화합물 농도에서, BTK 이외에 371종의 키나제 중 단지 8종만: BRK, CSK, ERBB4, FYN, MEK1, MEK2, TXK 및 YES1이 50 미만의 퍼센트 제어 (POC) 값 (50% 초과의 억제와 등가)을 나타냈다. 이들 키나제 및 TEC의 효소적 활성에 대한 화학식 I의 화합물의 억제 활성을, 각각의 효소에 대한 ATP K_m 근처의 ATP 농도로 수행되는 방사성표지된 ATP 활성 검정을 사용하여 결정하였다. 화학식 I의 화합물의 연속 희석물과 공동-인큐베이션한 후, 펩티드 기질 내로 혼입된 ^{33}P의 양을 측정하고, 표준 곡선 피팅 방법을 사용하여 데이터를 분석하였다. 결과는 표 5에 제시되어 있다.

[0693] 표 5. IC_{50} 값의 비교

효소	**IC_{50} 값 (nM)**
BTK	3.15
BTK C481S	1.42
BRK	54.25
CSK	552
ERBB4	13.25
FYN	1710
MEK1	147
MEK2	82.7
TEC	1234.08
TXK	209
YES1	157

[0695]

[0696] 실시예 2: 화학식 I의 화합물에 대한 다형체 스크린

[0697] A. 기기 및 분석 방법

[0698] 하기 본 실시예에 기재된 다형체 스크린에 사용된 분석 기기 및 방법은 하기와 같다.

[0699] X선 분말 회절 (XRPD)

[0700] 브래그-브렌타노 구성의 브루커 D5000 회절계 상에서 XRPD 분석을 수행하였다. 분석을 위해 대략 1 mg의 각각의 샘플을 규소 베이스 상에 탑재하였다. 푸리에 알고리즘을 사용하여 데이터를 평활화하고, 각각의 회절도로부터 배경을 차감하였다. 하기 실험 파라미터를 사용하였다.

[0701] ● 공급원: CuKα

[0702] ● 파장: 1.5406 Å

[0703] ● 스캔 범위: 2 - 40° (2Θ)

[0704] ● 스텝 크기: 0.01° (2Θ)

[0705] ● 스텝당 시간: 4.0초

[0706] ● 소스 전압: 40 kV

[0707] ● 소스 전류: 30 mA

[0708] ● 발산 슬릿 폭: 2 mm

[0709] ● 산란방지 슬릿 폭: 2 mm

[0710] ● 검출기 슬릿 폭: 0.2 mm

[0711] ● 샘플 회전: 없음

[0712] 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법

[0713] 5 mm ^{1}H-광대역 정상 기하구조 프로브헤드가 장착되어 있고 양성자에 대해 500.13MHz에서 작동하는 브루커 DRX500 분광계 상에서 NMR 실험을 수행하였다.

[0714] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0715] 천공된 뚜껑이 구비된 알루미늄 DSC 내로 샘플을 패킹하였다. 이어서 샘플 팬을 TA8000 워크스테이션과 접속되는 메틀러 톨레도 823 열량계 내로 로딩하였다.

[0716] B. 초기 특징화

[0717] 화학식 I의 화합물에 대한 많은 결정화 조건을 스크리닝하고, 관찰된 고체를 XRPD에 의해 분석하여 형태 및 결정화도를 결정하였다. 결과는 하기 표 6에 제시되어 있다.

[0718] 표 6. 다형성 스크리닝

샘플	용매	조건	교반 또는 정지	형태
1	메탄올	비-포화 상태로부터 25℃에서 증발	교반	무정형
2	아세토니트릴	25℃에서 증발	교반	형태 A
3	2-프로판올	25℃에서 증발	교반	형태 A
4	에탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A
5	메탄올	비등 하에 급속 용매 제거	적용가능하지 않음	형태 A
6	아세톤	비등 하에 급속 용매 제거	적용가능하지 않음	무정형
7	메탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A + 형태 B
8	메탄올	25℃에서 증발	정지	형태 A
9	아세토니트릴	25℃에서 증발	교반	형태 A
10	아세토니트릴	25℃에서 증발	정지	형태 A
11	1,4-디옥산	25℃에서 증발	교반	형태 C
12	에탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A
13	에탄올	25℃에서 증발	정지	형태 A
14	테트라히드로푸란	25℃에서 증발	교반	형태 A
15	테트라히드로푸란	25℃에서 증발	정지	형태 A
16	메탄올	-20℃로 냉각	교반	결정화 부재
17	메탄올	-20℃로 냉각	정지	결정화 부재
18	에탄올	-20℃로 냉각	교반	결정화 부재
19	에탄올	-20℃로 냉각	정지	결정화 부재
20	아세톤	-20℃로 냉각	교반	결정화 부재
21	아세톤	-20℃로 냉각	정지	결정화 부재
22	테트라히드로푸란	-20℃로 냉각	교반	결정화 부재
23	테트라히드로푸란	-20℃로 냉각	정지	결정화 부재
24	1-부탄올	50℃에서 증발	교반	형태 A
25	1-부탄올	50℃에서 증발	정지	형태 A
26	tert-부틸-메틸 에테르	적용가능하지 않음	적용가능하지 않음	불량한 용해도,

[0719]

				불충분한 샘플
27	1:1 물:1,4 디옥산	25℃에서 증발	교반	형태 A
28	1:1 물:1,4 디옥산	25℃에서 증발	정지	형태 A
29	메탄올	25℃에서 물 역용매의 첨가, 결정화 동반	교반	형태 A
30	메탄올	25℃에서 물 역용매의 첨가, 침전 동반	적용가능하지 않음	무정형
31	메탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A (샘플 7의 반복)
32	1,4-디옥산	25℃에서 증발	교반	형태 C (샘플 11의 반복, 규모 확대)
33	메탄올	-20℃로 냉각	교반	형태 A
34	메탄올	-20℃로 냉각	정지	형태 A
35	에탄올	-20℃로 냉각	교반	결정화 부재
36	에탄올	-20℃로 냉각	정지	형태 A
37	아세토니트릴	-30℃로 냉각	교반	형태 A
38	아세토니트릴	-30℃로 냉각	정지	형태 A
39	메탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A
40	메탄올	25℃에서 증발	정지	무정형
41	메탄올	50℃에서 증발	교반	형태 A
42	테트라히드로푸란	25℃에서 증발	교반	형태 A
43	테트라히드로푸란	25℃에서 증발	정지	무정형
44	테트라히드로푸란	50℃에서 증발	교반	형태 A
45	아세톤	25℃에서 증발	교반	형태 A
46	아세톤	50℃에서 증발	교반	형태 A
47	1,4-디옥산	25℃에서 증발	교반	형태 A
48	1,4-디옥산	25℃에서 증발	정지	형태 A
49	1,4-디옥산	50℃에서 증발	교반	형태 A (약한 신호)
50	1,4-디옥산	50℃에서 증발	정지	무정형
51	1-프로판올	25℃에서 증발	교반	형태 A
52	1-프로판올	25℃에서 증발	정지	형태 A

[0720]

53	1-프로판올	50℃에서 증발	교반	형태 A
54	1-프로판올	50℃에서 증발	정지	형태 A
55	아세토니트릴	50℃에서 증발	교반	형태 A
56	메탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A (샘플 7의 반복, 규모 확대)
57	아세토니트릴	50℃에서 증발	정지	형태 A
58	에탄올	50℃에서 증발	교반	형태 A
59	에탄올	50℃에서 증발	정지	형태 A
60	1-부탄올	50℃에서 증발	교반	형태 A
61	1-부탄올	50℃에서 증발	정지	형태 A
62	2-부타논	50℃에서 증발	교반	형태 A
63	2-부타논	50℃에서 증발	정지	형태 A
64	에틸아세테이트	50℃에서 증발	교반	형태 A
65	에틸아세테이트	50℃에서 증발	정지	형태 A
66	에탄올	25℃에서 증발	정지	형태 A
67	메탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A (샘플 7의 반복, 규모 확대)
68	1,4-디옥산	25℃에서 증발	교반	형태 C (샘플 11의 반복, 규모 확대)
69	메탄올	25℃에서 증발	교반	형태 A (샘플 7의 반복, 규모 확대)
70	1,4-디옥산	25℃에서 증발	교반	형태 C (샘플 11의 반복, 규모 확대)
71	메탄올:물 (3:1)	25℃에서 증발	교반	형태 A
72	메탄올	50℃에서 증발	교반	형태 A
73	1,4-디옥산	50℃에서 증발	교반	형태 A
74	메탄올:물 (3:1)	50℃에서 증발	교반	형태 A

[0721]

[0722] C. 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A

[0723] 샘플 67의 경우, 대략 10 mg의 화학식 I의 화합물을 유리 바이알 내로 칭량하고, 메탄올 중에 용해시켜 포화 용매를 수득하였다. 이어서 용매를 교반하면서 25℃에서 증발시켰다. 화학식 I의 화합물이 용액으로부터 석출된 후에, 여과를 통해 결정을 수집하였다. 화학식 I의 화합물을 XRPD에 의해 분석하고 (도 1), 형태 A로 확인하였다.

[0724] D. 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 B

[0725] 샘플 7의 경우, 대략 10 mg의 화학식 I의 화합물을 유리 바이알 내로 칭량하고, 메탄올 중에 용해시켜 포화 용매를 수득하였다. 이어서 용매를 교반하면서 25℃에서 증발시키고, 결정을 수집하였다. 형태 B를 메탄올 중 형태 A와의 혼합물로서 결정화하였다. 형태 A 및 B의 혼합물의 DSC는 대략 120℃의 개시 온도 및 대략 145℃에서의 용융물 (아마도 형태 B의 용융물)의 개시 온도를 갖는 적은 발열을 나타냈다 (도 2a). 대략 145℃에서의 용융물에 이어, 용융물의 형태 A로의 전환에 기인하는 발열 사건이 발생하였다. 개시 온도 180℃의 흡열 사건은 형태 A의 용융물에 기인하였다. 형태 B에 대한 DSC 곡선을 결정하는데 형태 B의 순수한 샘플이 요구되었다. 도 2b는 형태 A 및 형태 B 혼합물의 ^{1}H 스펙트럼을 보여준다.

[0726] E. 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C

[0727] 샘플 32의 경우, 대략 10 mg의 화학식 I의 화합물을 유리 바이알 내로 칭량하고, 1,4-디옥산 중에 용해시켜 포화 용매를 수득하였다. 이어서 용매를 교반하면서 25℃에서 증발시키고, 결정을 수집하였다. ^{1}H NMR 스펙트럼에 기초하여, 형태 C는 헤미-1,4-디옥산 용매화물이었다 (도 3a). 형태 C의 DSC 곡선은 1,4-디옥산의 손실과 연관된 40-110℃에서의 흡열을 나타냈다 (도 3b). 흡열 사건 후 적은 발열 사건이 이어지고, 후속적으로 형태 A의 용융에 기인한 용융물 흡열이 이어졌다. 탈용매화가 일어나 동형 탈용매화물 또는 상이한 물리적 형태를

제공한 후에 다형체 형태 A로 전환될 수 있다.

[0728] F. 화학식 I의 화합물의 형태 A를 제조하는 다른 방법

[0729] 약 10 g의 화학식 I의 화합물을 이소프로판올 (50 mL, 5 mL/g) 중에 현탁시키고, 가열하여 용해시켰다. 따뜻한 용액을 연마 여과하고, 실온으로 천천히 냉각되도록 하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 XRPD에 의해 형태 A로서 화학식 I의 화합물 8.57 g (86%)을 수득하였다.

[0730] 약 20 g의 화학식 I의 화합물을 이소프로판올 (50 mL, 5 mL/g) 중에 현탁시키고, 가열하여 용해시켰다. 따뜻한 용액을 연마 여과하고, 물 (70 mL, 7 vol)을 함유하는 반응기에 첨가하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 XRPD에 의해 형태 A로서 화학식 I의 화합물 18.47 g (92%)을 수득하였다.

[0731] 약 15.1 g의 화학식 I의 화합물을 에탄올 (76 mL, 5 mL/g) 중에 현탁시키고, 가열하여 용해시켰다 (약 70℃). 따뜻한 용액을 재킷 용기 내로 연마 여과하고, ~59℃로 냉각되도록 하였으며, 여기에 화학식 I의 화합물 형태 A 시드 (15 mg)를 충전하였다. 반응기를 55℃로 냉각시키고, 헵탄 (91 mL, 6 mL/g)을 4시간에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 1시간에 걸쳐 15℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에탄올:헵탄 (5:6 비, 30 mL, 2 mL/g)으로 세척하고, 건조시켜 XRPD에 의해 형태 A로서 화학식 I의 화합물 10.3 g (68%)을 수득하였다.

[0732] 약 2.5 g의 화학식 I의 화합물을 에틸 아세테이트 (25 mL, 10 mL/g) 중에 현탁시키고, 가열하여 용해시켰다 (~75℃). 이어서 이를 ~45℃로 냉각되도록 하고, 화학식 I의 화합물 형태 A로 시딩한 후, 헵탄 (22.5 mL, 9 mL/g)을 천천히 첨가하였다. 현탁액을 45℃에서 밤새 유지한 다음, 24℃로 냉각되도록 하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 XRPD에 의해 형태 A로서 화학식 I의 화합물 1.6 g (64%)을 수득하였다.

[0733] 실시예 3: 화학식 I의 화합물의 형태 A의 대규모 제조

[0734] A. 실험 절차

[0735] 1 L 원통형 반응기에 화학식 I의 화합물 [비-형태 A 중간체 등급 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드] (80.0 g, 167 mmol, 1.0 당량)을 충전하였다. 메탄올 (600 mL, 7.5 부피)을 첨가하고, 현탁액을 모든 고체가 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 용액을 연마 여과하고, 여과물을 깨끗한 건조 5 L 원통형 재킷 반응기로 옮겼다. 메탄올 (40 mL, 0.5 부피)을 사용하여 유기물이 반응기로 전달되는 것을 보조하였다. 용액을 55 ± 5℃로 가열하였다. 물 (640 mL, 8 부피)을 ~5.33 mL/분의 속도로 2시간의 과정에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 충전하였다. 현탁액이 형성되었다. 반응기를 10℃/시간의 속도로 15 ± 5℃로 냉각시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 폴리프로필렌 클로쓰 (부흐너 깔때기 내) 상에서 여과하고, 1:1 물:메탄올 (2 x 80 mL, 2 x 1 부피)로 세척하고, 빼내어 필터 케이크 상에서 ~10분 동안 건조시켰다. 고체를 일정한 질량이 달성될 때까지 55℃의 진공 오븐에서 건조시켜, 100 면적% HPLC 순도를 나타내는 화학식 I의 화합물의 황갈색 결정질/모래형 고체 74.0 g을 수득하였다.

[0736] B. 화학식 I의 화합물의 형태 A

[0737] 실시예 3A에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 I의 화합물을 XRPD, ^{1}H NMR 및 DSC/TGA에 의해 분석하고, 형태 A로서 확인하였다. 형태 A의 X선 분말 회절 스캔은 도 4a에 제시되어 있다. 형태 A의 X선 분말 회절 피크는 표 7에 제시되어 있다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 도 4b에 제시되어 있다. DCS에 의해 대략 185℃의 개시 온도에서 흡열 사건이 관찰되었다 (도 4c).

[0738] 표 7. 화학식 I의 화합물의 형태 A의 XRPD 피크

2-세타	d(Å)	순 강도	총 강도	H%
7.30	12.10	569	1176	1.5
7.60	11.62	2089	2675	5.4
9.50	9.30	10102	10619	25.9
11.05	8.00	8776	9290	22.5
11.85	7.46	29569	30085	75.9
12.56	7.04	863	1379	2.2
12.80	6.91	285	802	0.7
13.46	6.58	5918	6436	15.2
15.46	5.73	1560	2085	4.0
15.76	5.62	38951	39477	100.0
16.21	5.46	38698	39227	99.4
16.93	5.23	1097	1629	2.8
18.06	4.91	5979	6515	15.3
18.31	4.84	13762	14300	35.3
18.55	4.78	1349	1887	3.5
19.01	4.67	16646	17186	42.7
19.26	4.60	6157	6698	15.8
19.36	4.58	6825	7367	17.5
19.86	4.47	1744	2287	4.5
20.06	4.42	10380	10923	26.6
20.46	4.34	12770	13315	32.8
20.71	4.29	921	1467	2.4
21.01	4.23	1996	2542	5.1
21.66	4.10	2278	2827	5.8
22.04	4.03	1484	2033	3.8
22.21	4.00	5032	5581	12.9
22.61	3.93	7156	7706	18.4
22.76	3.90	7386	7936	19.0
23.16	3.84	3379	3931	8.7
23.51	3.78	7098	7650	18.2
23.81	3.73	12827	13380	32.9
24.21	3.67	3621	4174	9.3
24.46	3.64	3586	4140	9.2
24.91	3.57	8919	9473	22.9
25.71	3.46	12725	13280	32.7

[0739]

26.27	3.39	6504	7059	16.7
26.46	3.37	2248	2803	5.8
26.74	3.33	620	1176	1.6
27.02	3.30	1158	1714	3.0
27.26	3.27	2105	2661	5.4
28.06	3.18	839	1395	2.2
28.41	3.14	4360	4916	11.2
28.96	3.08	2596	3152	6.7
29.57	3.02	753	1309	1.9
29.81	2.99	1115	1671	2.9
30.01	2.98	2826	3381	7.3
30.39	2.94	1269	1824	3.3
30.76	2.90	6239	6794	16.0
31.12	2.87	1636	2191	4.2
31.61	2.83	1196	1749	3.1
31.94	2.80	773	1326	2.0
32.29	2.77	481	1034	1.2
32.61	2.74	284	836	0.7
33.11	2.70	311	864	0.8
33.32	2.69	829	1382	2.1
33.92	2.64	989	1543	2.5
34.53	2.60	571	1127	1.5
34.66	2.59	599	1155	1.5
35.02	2.56	884	1441	2.3
35.44	2.53	433	990	1.1
35.74	2.51	685	1243	1.8
36.07	2.49	1106	1665	2.8
37.07	2.42	709	1272	1.8
37.52	2.40	273	841	0.7
37.97	2.37	367	939	0.9
38.12	2.36	470	1044	1.2
38.52	2.34	447	1024	1.1
38.77	2.32	565	1144	1.4
38.92	2.31	772	1353	2.0

[0740]

[0741] 실시예 4: 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 (SDI/SDD)의 제조

[0742] A. 용해도 스크리닝

[0743] 화학식 I의 화합물의 용해도를 표 8에 제시된 바와 같이 수용액 중에서 상이한 pH 값에서 시험하였다.

[0744] 표 8. 상이한 pH 값에서의 화학식 I의 화합물의 수용해도

	실제 매질 pH	용해도 (μg/mL)	최종 여과물 pH	XRPD
(0.1N HCl) pH 1	1.09	17	1.03	형태 A
pH 1.5	1.49	15	1.43	형태 A
pH 2	2.06	15	2	형태 A
pH 3	3.03	14	3.02	형태 A
pH 4	4.04	14	4.04	형태 A
pH 6	6.04	14	5.99	형태 A
pH 8	8.02	14	7.95	형태 A
pH 10	9.98	14	9.88	형태 A

[0745]

[0746] 화학식 I의 화합물의 용해도는 pH 1 내지 pH 10에서 14-17 μg/mL이었다.

[0747] 화학식 I의 화합물의 용해도를 또한 표 9에 제시된 바와 같이 장액을 모의하는 조건 (공복 상태 인공 장액 [FaSSIF], 섭식 상태 인공 장액 [FeSSIF] 및 공복 상태 인공 위액 [FaSSGF]) 하에 시험하였다.

[0748] 표 9. FaSSGF, FaSSIF 및 FeSSIF 매질 중에서의 화학식 I의 화합물의 동역학적 용해도

완충제 조건	4 시간, μg/mL	24 시간, μg/mL	최종 pH	XRPD
pH 1.6 FaSSGF	22	24	1.66	형태 A
pH 6.5 FaSSIF	23	20	6.5	형태 A
pH 6.5 FeSSIF	44	47	5.83	형태 A

[0749]

[0750] 지질 비히클 중 화학식 I의 화합물의 용해도를 또한 조사하였다. 화학식 I의 화합물 형태 A를 투명한 20 mL 유리 바이알 내로 첨가하고, 이어서 상응하는 부형제, 예를 들어 미글리올(MIGLYOL)® 812 (포화 코코넛 및 팜핵 오일-유래 카프릴산 및 카프르산 지방산 및 글리세린, 예를 들어 C8 및 C10 트리글리세리드), 카프물(CAPMUL)® MCM EP (글리세릴 모노카프릴로카프레이트 유형 I (EP)), 페세올(PECEOL)™ (글리세롤 모노올레에이트 (유형 40) EP, 글리세릴 모노올레에이트 (유형 40) NF), 라브라필(LABRAFIL)® M2125CS (리놀레오일 폴리옥실-6 글리세리드), 라우로글리콜(LAUROGLYCOL)™ FCC (프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (유형 I)), 스팬(Span)® 80 (소르비탄 모노올레에이트), 포살(PHOSAL)® 53 MCT (카프릴산/카프르산 트리글리세리드 중 레시틴, 알콜, 글리세릴 스테아레이트, 올레산 및 아스코르빌 팔미테이트), 또는 카프물 PG-8 (프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트)을 첨가하였다. 이어서 샘플을 핸드헬드 균질화기로 10분 동안 화학식 I의 화합물이 가시적으로 용해될 때까지 균질화시켰다. 샘플을 주위 조건에서 밤새 혼합하였다. 한 세트의 매칭 대조군 제제를 또한 제조하였다. 지질-기반 제제에 대한 부형제 스크린은 화학식 I의 화합물의 용해도가 PEG 400, 라브라솔(LABRASOL)® ALF (예를 들어, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드), 콜리포르(KOLLIPHOR)® EL (예를 들어, 폴리옥실 피마자 오일), 트윈 80 및 비타민 E TPGS에서 가장 우수하다는 것을 보여주었다.

[0751] 표 10. 지질 비히클에서의 용해도 스크리닝의 요약

비히클	인큐베이션 온도, ˚C	HPLC 용해도 (mg API / g 혼합물)	잔류물의 XRPD
장쇄 트리글리세리드/장쇄 지질 소화 생성물	25	0.02	형태 A
중쇄 트리글리세리드/중쇄 지질 소화 생성물	25	0.02	형태 A
미글리올® 812	25	0.62	형태 A
참깨 오일	25	0.07	형태 A
카프물® MCM EP	40	33.3	형태 A
올레산	25	1.2	형태 A
프로필렌 글리콜	25	29.4	형태 A
PEG-400 (마크로골 400)	25	168.9	형태 A
라브라솔® ALF	25	104.1	형태 A
페세올™	40	6.6	형태 A
콜리포르® EL	25	46.2	형태 A
라브라필® M2125CS	25	3.2	형태 A
비타민 E-TPGS NF	40	43.1	비타민 E TPGS와 일치함; 화학식 I의 결정질 화합물은 검출되지 않음
글리세린	25	0.5	형태 A
폴리소르베이트 80/트윈-80	25	43.6	형태 A
라우로글리콜™ FCC	25	5.1	형태 A
스팬® 80	25	6.2	형태 A
포살® 53 MCT	25	11.3	형태 A
카프물 PG-8	25	30.3	형태 A

[0752]

[0753] API는 활성 제약 성분을 지칭한다.

[0754] 시험된 부형제 중에서, 화학식 I의 화합물은 라브라솔® ALF 및 PEG-400 중에서 가장 가용성이다.

[0755] B. 화학식 I의 화합물의 분무-건조에 의한 고체 분산물

[0756] 유기 용매에서의 용해도 스크리닝은 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 95:5 테트라히드로푸란:물 및 80:20 디클로로메탄:메탄올이 분무-건조에 적절한 용매라는 것을 보여주었다. 화학식 I의 화합물 및 HPMCAS-MG (약 7% 내지 약 11%의 아세틸 함량 및 약 10% 내지 약 14%의 숙시노일 함량을 갖는 과립화된 히프로멜로스 아세테이트), HPMC E3 (29% 메톡실 기 및 10% 히드록시프로필 기의 평균 함량을 갖는 히프로멜로스), 콜리돈® VA64 (약 50 μm 내지 약 250 50 μm의 평균 입자 크기를 갖는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체) 또는 PVPK30 (44,000 내지 54,000 g/mol의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈 중합체)을 포함하는 4종의 분무-건조된 분산물 (SDD)을 제조하였다. 개발된 제제의 조성은 표 11 및 표 12에 제시되어 있다.

[0757] 표 11. 화학식 I의 화합물의 후보 분무-건조된 분산물 제제

샘플	성분	API 함량 (w/w%)
1	HPMCAS-MG 중 화학식 I의 화합물	20
2	HPMC E3 중 화학식 I의 화합물	20
3	콜리돈® VA64 중 화학식 I의 화합물	20
4	PVPK30 중 화학식 I의 화합물	20

[0758]

[0759] 표 12. 후보 분무 용액 조성

성분	샘플 1	샘플 2	샘플 3	샘플 4
화학식 I의 화합물 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
중합체 (g)	4.0	4.0	4.0	4.0
용매계 - 80:20 디클로로메탄:메탄올 (g)	95	95	95	95

[0760]

[0761] 제조된 분무-건조된 분산물 원형을 mDSC (도 5), XRPD (도 6) 및 TGA (도 7)에 의해 평가하였다. 주요 결과는 표 13에 요약되어 있다.

[0762] 표 13. 건조후 분석

샘플	mDSC	XRPD	TGA
1	단일 Tg = 98.9 °C; 용융물 흡열 부재	무정형 할로	0.56%
2	단일 Tg = 117.1 °C; 용융물 흡열 부재	무정형 할로	1.29%
3	단일 Tg = 108.4 °C; 용융물 흡열 부재	무정형 할로	2.34%
4	단일 Tg = 145.5 °C; 용융물 흡열 부재	무정형 할로	7.10%

[0763]

[0764] XRPD 및 mDSC 데이터 둘 다는 4종의 원형이 무정형이고 임의의 검출가능한 수준의 결정질 물질이 없다는 것을 확인시켜 주었다. 모든 4종의 SDI는 순도 및 무정형 형태와 관련하여 40℃에서 2주 동안 안정하였다.

[0765] C. 분무 용액 및 분무

[0767] 디클로로메탄 (14.3 kg) 및 메탄올 (3.6 kg)을 36 L 스테인레스 스틸 혼합 용기에 첨가함으로써 분무 용액을 제조하였다. HPMCAS-MG (984 g)를 중합체가 완전히 가용화될 때까지 미디엄 볼텍스에서 탑 다운 혼합기로 혼합하면서 용매계에 첨가하였다. 이어서 화학식 I의 화합물 (995 g, 98.8 중량%에 대해 보정됨)을 미디엄 볼텍스에서 용액에 첨가하고, 완전히 가용화될 때까지 혼합되도록 두었다 (표 14 참조). 분무 용액을 분무 동안 140 μm 인라인 필터에 통과시켰다. 분무 용액의 점도는 23.86 cP로 측정되었다.

[0768] 표 14. 화학식 I의 화합물 용액 제제 중량

성분	성분 유형	제제 (%)	총 표적 중량 (g)
화학식 I의 화합물	약물 물질	5.00	995
HPMCAS-MG	중합체 (히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트)	4.95	983.6
디클로로메탄	용매	72.04	14328
메탄올	용매	18.01	3582
총		**100.00**	**19888.6**

[0769]

[0770] 모바일 마이너 분무기 건조기를 이용하였으며, 이를 표 15에 따라 설정하고, 분무 전 대략 1시간 동안 가온시켰다. 활성 용액 전에 세척 용액 (80:20 디클로로메탄:메탄올)을 분무하여 노즐이 평형화되도록 하였다. 화학식 I의 화합물 활성 용액을 또한 표 15의 설정에 따라 분무하였다.

[0771] 표 15. 모바일 마이너 설정/설정점

파라미터	설정점
인라인 필터	스웨즈락 140 μm 스테인레스 스틸
노즐	0.3 mm, 60° 각도
입구 공기 유량	80 kg/hr
입구 공기 온도	90°C
펌프 스트로크 길이	4.65 mm
노즐 압력	500 psi
공급 속도 (g/분)	165 g/분
출구 온도 (°C)	35
설정 응축기 공기 온도 (°C)	-10
실제 응축기 공기 온도 (°C)	-3
냉각기 온도 (°C)	-3
공급 온도	주위

[0772]

[0773] 대략 20 kg의 용액을 분무하여 1840.54 g의 '습윤' 분무-건조된 중간체 (SDI)를 수득하였다. 분무 후에, SDI를 10 scfh로 쉘 진공 오븐 내 40℃ 및 -25 (Hg) 진공에서 질소 퍼지 하에 건조시켰다 (4일). SDI를 오븐에 넣기 전 및 건조 후에 샘플을 취하여 GC 분석을 통해 잔류 용매에 대해 분석함으로써 SDI가 건조된 것임을 확인하였다. 4일의 건조 후의 GC 결과는 디클로로메탄 (<600 ppm, 실제 65 ppm) 및 메탄올 (<3000 ppm, 실제 9 ppm) 둘 다에 대한 목표 한계 내에 있었다. SDI를 총 86시간 동안 건조시켰다. 건조된 SDI를 벌크/탭 밀도 및 입자 크기 분포에 대해 분석하였다. SDI를 이중 저밀도 폴리에틸렌 백에 패키징하고, 건조시키고, 이어서 마일라 백에 밀봉하였다. 1742.90 g의 화학식 I의 화합물 SDI를 수집하여 88% 수율을 얻었다.

[0774] D. 분무 용액 및 분무

[0775] 메탄올 (62.0 kg)을 용액 제조 용기에 첨가함으로써 분무 용액을 제조하였다. 화학식 I의 화합물 (5.9 kg)을 혼합하면서 첨가하였다. HPMCAS-MG (5.9 kg)를 중합체 및 화학식 I의 화합물이 완전히 가용화될 때까지 혼합하면서 용액 제조 용기에 첨가하였다. 약간 흐린 외관은 허용되었다. 표 16을 참조한다.

[0776] 표 16. 화학식 I의 화합물 용액 제제 중량

성분	성분 유형	제제 (%)	총 표적 중량 (kg)
화학식 I의 화합물	약물 물질	8.0	5.9
HPMCAS-MG	중합체 (히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트)	8.0	5.9
메탄올	용매	84.0	62.0
총		**100.00**	**73.8**

[0777]

[0778] BLD-200 분무기 건조기를 이용하였으며, 이를 표 17에 따라 설정하였다. 활성 용액 전에 세척 용액 (메탄올)을 분무하여 노즐이 평형화되도록 하고, 가공 동안 분무 건조기 뚜껑에 냉각수를 통과시켰다. 화학식 I의 화합물 활성 용액을 표 17의 설정에 따라 분무하였다.

[0779] 표 17. BLD-200 및 건조기 설정점

파라미터	값
압력 스월 노즐	SK 80-16
건조 기체 유량	3300 g/분
건조 기체 입구 온도	125°C
건조기 출구 온도	45°C
용액 공급 속도	225 g/분
노즐 압력	315 psi
계산된 건조기 상대 포화도	10 wt%
용액 공급 필터	≤ 250 μm

[0780]

[0781] 분무 후에, SDI를 40℃/15% 상대 습도의 오븐에서 건조시켰다 (21시간). 19시간의 건조 후의 GC 결과는 메탄올에 대한 목표 한계 내에 있었으며 (≤ 0.3 중량%, 실제는 정량화 한계 미만임), 9.96 kg의 화학식 I의 화합물 SDI를 수집하여 84% 수율을 얻었다.

[0782] 실시예 5: 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물을 함유하는 제약 조성물

[0783] A. 화학식 I의 화합물을 함유하는 과립내 조성물의 제조

[0784] 하기 성분들을 하기 순서로 칭량하고, 적절한 크기의 유리 병에 첨가하였다: 미세결정질 셀룰로스의 약 절반, 만니톨 또는 락토스의 약 절반, SDI 및 붕해제 모두, 만니톨 또는 락토스의 나머지 절반 및 미세결정질 셀룰로스의 나머지 절반. 성분을 터뷸라 상에서 혼합한 다음, 850 μm 스크린을 통해 체질하였다. 성분을 다시 터뷸라 상에서 혼합하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 혼합물을 터뷸라 상에서 혼합하였다. 대규모 실행을 위해, 터뷸라 대신에 V-블렌더를 사용하였다.

[0785] B. 과립내 조성물의 과립화

[0786] 제1 조성물로도 지칭되는 과립내 조성물을 단일 스테이션 정제 프레스 상에서 나톨리 0.7" 편평면 도구를 사용하여 2200 PSI의 압축력으로 슬러깅하였다. 슬러깅 절차를 제1 조성물이 고갈될 때까지 반복하였다. 막자 사발을 사용하여 슬러그를 가볍게 분쇄하고, 조성물을 1 mm 체 스크린, 이어서 850 μm 체 스크린에 통과시켰다. 1 mm 또는 850 μm 체 스크린을 통과하기에 너무 큰 과립 조각을 막자 사발에서 추가로 분쇄하였다. 모든 조각이 850 μm 체 스크린을 통과할 때까지 상기 공정을 반복하였다.

[0787] C. 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물의 실시예

[0788] 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같이 제조된 과립내 조성물을 표 18에 열거된 바와 같은 구성요소, 활택제 및 윤활제를 포함하는 과립외 성분과 합하여 제약 조성물을 제공함으로써 제조될 수 있으며, 이는 하기 실시예 6-8에 추가로 기재된 바와 같은 다양한 용량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 정제를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0789] 표 18

[0790] 화학식 I 제약 조성물

과립내 조성					
		제제 참조			
		A*	B	C	D
기능	과립내 성분	블렌드의 % w/w			
활성제	50/50 록소-305/HPMCAS-MG	45.00	43.76	43.76	43.76
충전제	미세결정질 셀룰로스 (아비셀® PH-101)	26.13	25.41	-	-
충전제	미세결정질 셀룰로스 (아비셀® PH-102)	-	-	38.11	33.50
충전제	만니톨 (파르텍® M100)	26.13	25.41	-	-
충전제	만니톨 (만노젬 EZ 분무 건조)	-	-	12.71	-
충전제	락토스 1수화물 (포어모스트 패스트 플로 316	-	-	-	16.74
붕해제	소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®)	2.50	2.43	2.43	-
붕해제	크로스카르멜로스 소듐 (Ac-디-졸)		-	-	5.00
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25	0.24	0.25	0.25
과립외 조성					
기능	과립외 성분	블렌드의 % w/w			
붕해제	소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®)		2.50	2.50	-
활택제	이산화규소 (실로이드 244 FP)		-	-	0.50
윤활제	스테아르산마그네슘		0.25	0.25	0.25
	총:	100.0	100.0	100.0	100.0

[0791]

[0792] A는 제1 조성물 (과립내 블렌드)이다.

[0793] 실시예 6: 25 mg의 화학식 I의 화합물 제약 조성물의 제조

[0794] 성분들을 하기 순서로 칭량하고, 적절한 크기의 용기에 첨가하였다: 아비셀® PH 200의 절반; 파르텍® M200의 절반; 실시예 4에서 제조된 바와 같은 과립내 조성물의 모든 과립; 엑스플로탑®; 파르텍® M200; 및 아비셀® PH 200. 이를 터뷸라 상에서 32 RPM으로 5분 동안 혼합한 다음, 850 μm 스크린을 통해 체질하였다. 혼합물을 터뷸라 상에서 32 RPM으로 5분 동안 추가로 혼합하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 혼합물을 터뷸라 상에서 32 RPM으로 2분 동안 혼합하였다. 대규모 실행을 위해, 터뷸라 대신에 V-블렌더를 사용하였다.

[0795] 표 19. 25 mg 투여 형태

기능	성분	블렌드의 % w/w	양 (g)
과립	과립내 조성물*	35.00	30.0
충전제	미세결정질 셀룰로스, 200 um 아비셀® PH 200	31.13	26.7
충전제	만니톨 파르텍® M200	31.13	26.7
붕해제	소듐 스타치 글리콜레이트 엑스플로탑®	2.50	2.1
윤활제	스테아르산 Mg	0.25	0.2
	총	**100.00**	**85.7**

[0796]

[0797] 25 mg 투여 형태의 총 중량을 기준으로 8% w/w 록소-305 및 8% w/w HPMCAS-MG를 함유함.

[0798] 실시예 7: 100 mg 투여 형태의 제조

[0799] 성분들을 하기 순서로 칭량하고, 적절한 크기의 용기에 첨가하였다: 제1 조성물의 과립의 약 절반; 모든 엑스플로탑® 또는 실로이드 244FP®; 및 실시예 4에서 제조된 바와 같은 제1 조성물의 과립의 나머지 절반. 이를 터뷸라 상에서 32 RPM으로 5분 동안 혼합한 다음, 850 μm 스크린을 통해 체질하였다. 이를 터뷸라 상에서 32 RPM으로 5분 동안 추가로 혼합하였다. 스테아르산마그네슘을 용기에 첨가하고, 혼합물을 터뷸라 상에서 32 RPM으로 2분 동안 혼합하였다. 대규모 실행을 위해, 터뷸라 대신에 V-블렌더를 사용하였다.

[0800] 표 20. 100 mg 화학식 I의 화합물 제약 조성물

		제제 참조		
		B	**C**	**D**
기능	**성분**	블렌드의 % w/w		
과립	과립내 조성물	97.25	97.25	99.25
붕해제	소듐 스타치 글리콜레이트 엑스플로탑®	2.50	2.50	
활택제	이산화규소 실로이드 244 FP	-	-	0.50
윤활제	스테아르산 Mg	0.25	0.25	0.25
	총	**100.00**	**100.00**	**100.00**

[0801]

[0802] 실시예 8: 코팅된 정제의 제조

[0803] 25 mg 화학식 I의 화합물 제약 조성물을 정제 프레스 상에서 프레싱하고, 이에 15% 오파드라이/85% 멸균 주사용수 (SWFI) 혼합물을 분무하여 최종 코팅된 정제를 제조하였다. 25 mg 정제는 0.3437" 라운드 (나톨리)였다.

[0804] 100 mg 화학식 I의 화합물 제약 조성물을 정제 프레스 상에서 프레싱하고, 이에 15% 오파드라이/85% 멸균 주사용수 (SWFI) 혼합물을 분무하여 최종 코팅된 정제를 제조하였다. 100 mg 정제는 0.3750" 라운드 (나톨리)였다.

[0805] 표 21의 조건을 사용하여 화학식 I의 화합물 분무-건조된 중간체 및 화학식 I의 결정질 화합물과 비교한 정제의 용해를 측정하였다. 결과는 도 8에 제시되어 있다.

[0806] 표 21. 용해 조건

파라미터	조건
용해 매질	50 mM 시트르산 완충제, pH 4.0 중 0.25% SLS
장치	USP 장치 2 (패들)
용기 크기	1000 mL
매질 부피	900 mL
시점	5, 15, 30, 60분
온도	37.0 ± 0.5°C
패들 속도	0-60분: 75 ± 5 RPM 60-90분: 200 ± 8 RPM
공칭 농도	25 mg: 27.7778 μg/mL 100 mg: 111.1111 μg/mL
샘플링 절차	각각의 시점에서, 13 mm 0.45 μm 나일론 필터를 통해 3 mL를 여과하고, 처음 2 mL를 폐기물로 폐기한 후에, 분석을 위해 HPLC 바이알에 나머지 1 mL를 수집함.

[0807]

[0808] 실시예 9: 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물의 생체내 약동학적 파라미터 및 생체이용률의 비교

[0809] A. 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물 중 상이한 중합체를 사용한 비교

[0810] 생체내 래트 생체이용률 및 약동학적 연구를 수행하여 실시예 4, 표 11로부터의 샘플 1, 샘플 2 및 샘플 3의 현탁액의 생체이용률에서의 차이를 조사하였다.

[0811] 각각의 제제를 0.5% HPMC 중에 현탁시키고, 3마리 내지 5마리의 수컷 스프라그 돌리 래트에게 400 mg/kg의 용량으로 제공하였다. 투여 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72시간 후에 약동학적 (PK) 분석을 위한 샘플을 수집하였다. 혈액 샘플을 혈장으로 가공하고, 화학식 I의 화합물의 농도를 분석할 때까지 -70℃에서 동결 저장하였다. 질량 분광측정법 검출을 동반한 역상 HPLC에 의해 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 결정하였다. 연구의 시간 경과에 걸쳐 사다리꼴 방법에 의해 화학식 I의 화합물 곡선하 면적 (AUC)을 계산하였다. 다중 비교를 위한 던넷 보정을 동반한 ANOVA를 사용하여 참조 제제와의 통계적 유의차를 결정하였다. 표 22에 AUC 및 최대 농도 (Cmax)의 값이 각각의 래트 군에 대한 평균 ± 표준 편차로서 보고되어 있다.

[0812] 표 22. 스프라그 돌리 래트의 혈장 중 화학식 I의 화합물 농도

제제	용량 (mg/kg)	N	AUC (ng*h/mL)		Cmax (ng/mL)	
			값	p-값 vs 참조	값	p-값 vs 참조
샘플 1	400	5	239369 ± 86083	0.0015	18260 ± 6342	0.0011
샘플 2	400	3	138427 ± 63422	0.3938	10260 ± 4164	0.3748
샘플 3	400	5	136119 ± 81206	0.3047	13680 ± 6915	0.0298

[0813]

[0814] B. 화학식 I의 화합물의 상이한 약물 로드를 사용한 비교

[0815] 생체내 래트 생체이용률 및 약동학적 연구를 수행하여 400 mg/kg의 용량의 30%, 40% 또는 50% 약물 로드 (각각 7:3, 3:2 또는 1:1 HPMCAS-MG:화학식 I의 화합물의 SDD) 또는 100 mg/kg의 용량의 50% 약물 로드 (1:1 HPMCAS-MG:화학식 I의 화합물의 SDD)의 현탁액의 생체이용률의 증가를 조사하였다. 각각의 제제를 0.5% HPMC 중에 현탁시키고 5마리의 수컷 스프라그 돌리 래트에게 제공하였다. 투여 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72시간 후에 약동학적 (PK) 분석을 위한 샘플을 수집하였다. 혈액 샘플을 혈장으로 가공하고, 화학식 I의 화합물 농도의 분석

시까지 -70℃에서 동결 저장하였다. 질량 분광측정법 검출을 동반한 역상 HPLC에 의해 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 결정하였다. 연구의 시간 경과에 걸쳐 사다리꼴 방법에 의해 화학식 I의 화합물 곡선하 면적(AUC)을 계산하였다. 표 23에 AUC 및 Cmax의 값이 각각의 래트 군에 대한 평균 ± 표준 편차로서 보고되어 있다.

[0816] 표 23. 스프라그 돌리 래트의 혈장 중 화학식 I의 화합물 농도

제제	용량 (mg/kg)	N	AUC(ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
30% 약물 로드 (SDD - 7:3 HPMCAS-MG: 화학식 I의 화합물)	400	5	127561 ± 44138	14180 ± 3284
40% 약물 로드 (SDD - 3:2 HPMCAS-MG: 화학식 I의 화합물)	400	5	112534 ± 28799	18300 ± 4356
50% 약물 로드 (SDD - 1:1 HPMCAS-MG: 화학식 I의 화합물)	400	5	112778 ± 49956	13816 ± 7385
50% (100 mg/kg) 약물 로드 (SDD - 1:1 HPMCAS-MG: 화학식 I의 화합물)	100	5	32346 ± 11341	3936 ± 2682

[0817]

[0818] C. 생체내 개 생체이용률 및 약동학적 연구

[0819] 생체내 개 생체이용률 및 약동학적 연구를 수행하여 참조 형태 (화학식 I의 마이크로화된 화합물) 및 화학식 I의 화합물의 SDD 제제 (1:1 HPMCAS-MG:화학식 I의 화합물)의 생체이용률의 차이를 조사하였다. 참조 및 SDD 형태를 물 중 0.5% HPMC 중에 현탁시키고, 7 또는 8마리의 개에게 30 mg/kg의 용량으로 제공하였다. 개를 투여 전에 밤새 금식시키거나 (공복) 또는 투여 45분 전에 통조림 음식물을 급식하였다 (섭식). 투여 30분, 1, 2, 4, 8, 24 및 48시간 후에 약동학적 (PK) 분석을 위한 샘플을 수집하였다. 혈액 샘플을 혈장으로 가공하고, 화학식 I의 화합물 농도의 분석시까지 -70℃에서 동결 저장하였다. 질량 분광측정법 검출을 동반한 역상 HPLC에 의해 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 결정하였다. 연구의 시간 경과에 걸쳐 사다리꼴 방법에 의해 화학식 I의 화합물 곡선하 면적을 계산하였다. 다중 비교를 위한 던넷 보정을 동반한 ANOVA를 사용하여 참조 제제와의 통계적 유의차를 결정하였다. 표 24에 AUC 및 Cmax의 값이 각각의 개 군에 대한 평균 ± 표준 편차로서 보고되어 있다.

[0820] 표 24. 개의 혈장 중 화학식 I의 화합물 농도

음식물 조건	제제	용량 (mg/kg)	N	AUC(ng*h/mL)		Cmax (ng/mL)	
				값	p-값	값	p-값
공복	참조	30	7	11260 ± 6801	<0.0001	597 ± 197	<0.0001
	SDD	30	8	162384 ± 63966		18121 ± 5585	
섭식	참조	30	8	47836 ± 21323	0.0089	2370 ± 679	0.0003
	SDD	30	8	104739 ± 24490		9998 ± 3864	

[0821]

[0822] 실시예 10: BTK 및 BTK C481S를 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 Y223 자가인산화에 대한 화학식 I의 화합물 및 이브루티닙 용량 반응 효과

[0823] 표준 형질감염 방법을 사용하여 BTK 야생형 및 돌연변이 형태 C481S를 안정하게 발현하는 HEK293 세포주를 생성하였다. 세포 억제 효력의 평가를 위해, 세포를 CO_2 인큐베이터 내 37℃에서 DMEM + 10% 태아 소 혈청 (FBS) + 1 μg/ml 퓨로마이신 (완전 성장 배지) 중에서 성장시켰다. 세포를 트리플(TRYPLE)™ (깁코(Gibco)#12604-

013)을 사용하여 표준 프로토콜에 따라 수거하고, 계수하고, 완전 성장 배지 중에 재현탁시키고, 6 웰 검정 플레이트에 4 x 10^5개 세포/웰로 2 mL로 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2 하에 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날, 세포를 300 nM의 최대 농도에서 시작하는 최종 농도 및 0.5% (v/v)의 일정한 DMSO 농도를 갖는 6-포인트 용량 곡선의 1:3 연속 희석물로서 제조된 화학식 I의 화합물 또는 이브루티닙으로 2시간 동안 처리하였다. 대조군 웰은 0.5% (v/v) DMSO 단독을 함유하였다 (억제 부재 대조군). 모든 샘플을 삼중으로 시험하였다. 화합물 인큐베이션 후, 성장 배지를 폐기하고, 세포를 DPBS (1X) (깁코#14190-144)로 세척하고, 1x 홀트 포스파타제 및 프로테아제 억제제 칵테일 (피어스(Pierce) # 78442)을 함유하는 1 mL의 셀리틱(CELLYTIC)™ M (시그마(Sigma) # C2978) 중에 용해시켰다. 플레이트를 완만히 교반하면서 1시간 동안 얼음 상에 놓고, -80℃에서 밤새 저장하였다. 다음 날, 세포 용해물을 1.5 mL 튜브에 넣고, 4℃에서 10분 동안 16,000 xg로 원심분리하여 정화하였다. 상청액을 BCA (피어스 # 23225)에 의해 정량화하고, -80℃에서 저장하였다. 샘플을 항-포스포-BTK (Y223) (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies) (CST) # 5082) 및 항-BTK (CST # 8547)를 사용하여 심플 웨스턴 (프로테인 심플(Protein Simple))에 의해 분석하였다 (도 10a 및 10b). β-액틴을 로딩 대조군으로서 사용하고, 항-β-액틴 항체 (CST # 4970)를 사용한 정규 웨스턴 블롯에 의해 검출하였다. 심플 웨스턴 결과를 콤파스 소프트웨어 (프로테인 심플)로 분석하였다. BTK Y223 인산화 신호를 총 BTK에 대해 정규화하고, 그래프패드 프리즘 7.04 소프트웨어에서 4-파라미터 피트를 사용하여 IC_{50} 값을 계산하였다. 도 10c 및 10d는 3개의 독립적인 검정에 대한 표준 편차와 함께 억제제 농도 대 평균 BTK Y223 인산화 신호를 보여준다. 화학식 I의 화합물은 야생형 및 C481S 돌연변이 단백질 둘 다에서 각각 8.6 ± 0.3 nM 및 8.8 ± 1.8 nM의 IC_{50} 값으로 BTK Y223의 자가인산화를 억제하였다. 이브루티닙은 5.7 ± 0.5 nM의 IC_{50}으로 BTK 야생형을 억제하였으며, C481S 돌연변이체에 대한 그의 활성은 IC_{50} 곡선에 피팅될 수 없었다.

[0824] 실시예 11: 라모스 RA1 세포에서의 BTK Y223 자가인산화 및 PLCγ2 Y1217 인산화에 대한 화학식 I의 화합물의 억제 활성

[0825] ATCC (CRL-1596)로부터 입수한 라모스 RA1 세포를 CO2 인큐베이터 내 37℃에서 RPMI 1640 + 10% 태아 소 혈청 (FBS) 중에서 성장시켰다. 세포를 수거하고, FBS 없는 RPMI 1640으로 세척하고, 1.2x10^7개 세포/mL의 농도로 재현탁시켰다. 900 μL의 세포/웰을 24웰 플레이트에 첨가하고, 100 uL의 10x 억제제 스톡을 첨가하였다. 10x 화학식 I의 화합물 스톡을 1% DMSO 중에서 웰 내 900 nM 내지 0.41 nM 범위의 최종 농도로 1:3 연속 희석을 수행하여 제조하였다. 이브루티닙을 100 및 300 nM에서 시험하였으며, 대조군 웰은 0.01% DMSO 최종 농도를 가졌다. 모든 샘플을 삼중으로 시험하였다. 2시간 (고갈 및 투여) 후, 오르토바나듐산나트륨을 200 μM의 최종 농도로 첨가하고, 30분 더 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 4 uL의 염소 F(ab')2 항-인간 IgM (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch) # 109-006-129)으로 실온에서 5분 동안 자극하고, 스핀 다운시키고, 5x 홀트 포스파타제 및 프로테아제 억제제 칵테일 (피어스 # 78442)을 함유하는 100 uL의 셀리틱™ M (시그마 # C2978) 중에 재현탁시키고, -80℃에서 저장하였다. 용해물을 BCA (피어스 # 23225)에 의해 정량화하고, 하기 항체를 사용하여 심플 웨스턴 (프로테인 심플)에 의해 분석하였다: 항-포스포-BTK (Y223) (셀 시그널링 테크놀로지스 (CST) # 5082), 항-BTK (CST # 8547), 항-포스포-PLCγ2 (Y1217) (CST 3871), 항-PLCγ2 (CST 3872) 및 항-GAPDH (GAPDH는 글리세르알데히드 3-포스페이트 데히드로게나제를 지칭함) (노부스(Novus) # MAB5718-SP). GAPDH를 로딩 대조군으로서 사용하였다. 도 11a는 대표적인 웨스턴 블롯을 보여준다. 결과를 콤파스 소프트웨어 (프로테인 심플)로 분석하고, IC_{50} 값을 그래프패드 프리즘 7.04 소프트웨어로 계산하였다. BTK Y223 인산화 신호를 총 BTK에 대해 정규화하고, PLCγ2 Y1217 인산화를 총 PLCγ2에 대해 정규화하였다. 도 11b는 BTK Y223 인산화 신호 대 억제제 농도를 보여주고, 도 11c는 PLCγ2 Y1217 인산화 신호 대 억제제 농도를 보여준다. 화학식 I의 화합물은 3.2 ± 0.6 nM의 IC_{50}으로 BTK Y223의 자가인산화를 억제하고, 8.2 nM ± 4.3의 IC_{50}으로 PLCγ2 Y1217의 인산화를 억제하였다.

[0826] 실시예 12: 인간 TMD8 미만성 대 B-세포 림프종 세포주에서의 BTK-의존성 세포 증식에 대한 화학식 I의 화합물의 효과

[0827] TMD8 세포를 10% 태아 소 혈청 (FCS), 1% 글루타맥스(GLUTAMAX)™, 비-필수 아미노산 및 1 mM 피루브산나트륨 함유 RPMI 1640 (깁코 카탈로그 #31870-025) 중에서 유지하였다. 세포를 3x10^6개 세포/mL의 농도에 도달하기 전에 원심분리 (5분, 1200 rpm)에 의해 수거하였다. 배지를 제거하고, 세포 펠릿을 신선한 배지 중에 재현탁시킨 후, 셀로미터 (넥셀롬(Nexcelom))로 계수하였다. TMD8 세포를 T75 배양 플라스크 내 20 mL의 배양 배지 중

에 $5x10^4$개 세포/mL로 시딩하고, 5% CO_2 하에 37℃에서 유지하였다.

[0828] TMD8 세포에 의한 화학식 I의 화합물의 항증식 활성을 0.1에서 1,000 nM로의 증가하는 농도의 억제제의 첨가에 의해 평가하였다. TMD8 전면생장률의 실시간 평가에 의해 용량-의존성 억제가 관찰되었다. 각각의 화학식 I의 화합물 농도에 대한 개별 곡선이 도 12a에 나타나 있다. 각각의 개별 곡선에 대한 곡선하 면적 (AUC)의 정량화는 TMD8 증식에 대한 화학식 I의 화합물의 IC_{50} 2.33 nM의 결정을 가능하게 하였다 (도 12b). 이들 데이터는 화학식 I의 화합물이 용량 의존성 방식으로 TMD8 세포의 증식을 억제하였다는 것을 나타낸다.

[0829] 실시예 13: OCI-Ly10 이종이식편이 이식된 수컷 NOD SCID 마우스에서의 화학식 I의 화합물의 종양 성장 억제

[0830] 총 65마리의 수컷 NOD-SCIO 마우스를 연구에 사용하였다. 연구 개시시에, 동물은 6-8주령이고, 대략 21-27 g으로 칭량되었다. 동물을 IVC 케이지에 수용하고 (케이지당 최대 5마리), 개별 마우스를 꼬리 표시에 의해 확인하였다. 모든 동물을 연구 동안 표준 인증 상업용 식이 및 위생수에 자유롭게 접근하도록 하였다. 유지실을 표준 조건: 20-24℃, 40-70% 습도 및 12시간 명/암 주기 하에 유지하였다. 동물을 처리군으로 무작위로 배정하였다. OCI-Ly10 세포를 수컷 NOD SCID 마우스의 측복부 내로 피하 이식하고, 대략 150-200 mm^3의 부피로 성장하도록 하였다. 화학식 I의 화합물 또는 이브루티닙을 습윤될 때까지 교반하고, 30분 동안 초음파처리하고, 투여 기간 사이에 실온에서 밤새 교반하여 투여량을 제조하였다. 사용된 제제는 0.5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스였다. 투여 부피는 10 mL/kg이었다. 개별 동물의 용량을 투여일에 기록된 체중으로부터 계산하였다. 동물에게 28일 동안 투여하였다. 동물의 체중 및 건강 관찰을 투여 지속기간 동안 매일 기록하였다.

[0831] 종양 부피를 연구 동안 1주에 3회 측정하였다. 10 mg/kg 및 50 mg/kg BID 둘 다의 화학식 I의 화합물은 투여 기간 동안 종양 성장의 억제를 유발하였다. 도 13a는 표시된 비히클 또는 억제제가 경구 투여된 마우스에 대한 평균 ± SEM으로서 나타낸 종양 부피를 갖는 종양 성장을 보여준다. 화학식 I의 화합물을 사용한 종양 성장의 억제는 투여가 정지된 후에도 유지되었다 (도 13b). 10 및 50 mg/kg BID 둘 다의 화학식 I의 화합물로의 처리는 이브루티닙으로 처리된 동물로부터의 종양보다 유의하게 더 작은 종양을 생성하였다 (각각 p=0.0008 및 <0.0001, 터키 사후 검정을 동반한 ANOVA). 도 13c는 평균 ± SEM으로서 나타낸 치료 과정 동안의 정규화된 체중 값을 보여준다.

[0832] 실시예 14: SCID 마우스의 인간 이종이식 미만성 대 B 세포 림프종 모델에서의 종양 성장

[0833] 세포 배양

[0834] 인간 미만성 대 B 세포 림프종 TMD8 세포를 10% 태아 소 혈청 (FCS) 및 1%의 글루타맥스를 함유하는 RPMI 1640 중 현탁액으로 유지하였다. 세포를 50 mL 팔콘 튜브로 옮기고, 1200 rpm으로 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 세포 펠릿을 PBS 중에 재현탁시킨 후, 매트리겔 (1/1, v/v)과 혼합하였다. 세포 현탁액:매트리겔 혼합물을 $40x10^6$개 세포/mL의 최종 표적 세포 농도로 s.c. 주사 (250 μL/마우스)시까지 얼음 상에서 보관하여 매트리겔 용액을 액체 상태로 유지하였다.

[0835] 동물 계통

[0836] 동물은 주사일에 9주령의 암컷 BalB/c 마우스였다. 마우스를 HEPA 여과된 공기가 공급되는 개별 환기 케이지 랙에 수용하고, 면역결핍 동물과 접촉하는 모든 물질을 스팀 멸균하였다. 이는 케이지, 침구, 물 및 사료를 포함하였다. 동물 실내 조건은 하기와 같이 설정하였다. 온도는 22 ± 2℃이고, 상대 습도는 50 ± 10%였다. 명/암 주기는 12시간/12시간이고, 공기 변화율은 12 내지 15주기/시간의 여과된 100% 신선한 공기였다. 모든 동물은 멸균수 및 방사선조사된 제어 음식물에 자유롭게 접근하였다 (레퍼런스 A04CSafe, 프랑스 아우기).

[0837] 화학식 I의 화합물의 제조

[0838] 화학식 I의 화합물을 메틸셀룰로스/트윈80/물 (0.6%/0.5%/98.5%; w/w/v) 중에 제제화하였다. 대조군의 투여를 위한 비히클은 메틸셀룰로스/트윈 80/물 (0.6%/0.5%/98.5%; w/w/v), 10 mL/kg이었다. 151.4 mg의 화학식 I의 화합물을 칭량하고, 50.4 mL의 비히클과 함께 제제화하여 3 mg/mL의 유리 염기의 용액을 수득하였다. 1 mg/mL 현탁액 제조를 위해, 50.1 mg의 화학식 I의 화합물을 칭량하고, 50.1 mL의 비히클 중에 가용화시켰다.

[0839] 종양 세포 주사 및 종양 성장 모니터링

[0840] 암컷 SCID 마우스를 이소플루란(ISOFLURANE)® (5%, O_2/공기와 혼합, 2L/분)의 흡입에 의해 마취시켰다. 주사

영역 (하부 측복부)을 면도하였다. 피부를 세정하고, 클로르헥시딘으로 소독한 후에, TMD8 세포 현탁액을 주사하였다. 250 μL 부피의 세포 현탁액 ($10x10^6$개 세포에 상응하는, 매트리겔®과 혼합된 PBS 중의 세포)을 30-게이지 바늘을 사용하여 s.c 주사하였다. 수초 후에, 바늘을 제거하고, 주사 영역을 클로르헥시딘으로 세정하였다. 이어서 마우스를 수술후 챔버 내 28℃에서 완전한 회복시까지 보관하였다.

[0841] 종양 폭 및 길이를 디지털 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피 (mm^3)를 하기 식에 의해 계산하였다: 부피 = 0.52 x (폭)^2 x 길이/2 (폭 및 길이는 mm 단위로 측정됨). 종양의 부피가 평균 크기 150 mm^3에 도달하였을 때 (본 연구에서는 세포 주사 14일 후), 근접한 평균 종양 부피 ± SEM을 갖는 균질한 군을 만들기 위해 마우스를 3개의 개별 실험군으로 분할하였다. 마우스 체중을 매일 검사하고, 종양 부피를 2-3회/주 검사하였다. 처리를 위한 연구 군의 요약은 표 25에 기재되어 있다. 도 14a는 3개의 군에 대한 세포 주사 후 일수 대 평균 ± SEM으로서 나타낸 종양 부피를 보여준다. 만성 투여의 14일 기간에 상응하는 세포 주사 후 제28일에 마지막 투여를 수행하였다.

[0842] 표 25. 처리를 위한 연구 군의 요약

군	화합물	동물 수	투여 빈도	각각의 투여에 대한 최종 화합물 농도
1	비히클	N=12	BID	0 mg/kg
2	화학식 I의 화합물	N=12	BID	10 mg/kg
3	화학식 I의 화합물	N=12	BID	30 mg/kg

[0843]

[0844] 세포 주사 후 제28일에 각각의 마우스로부터 종양을 수집하였다. 마우스를 이소플루란® (5%, O_2/공기와 혼합, 2L/분)의 흡입에 의해 마취시켰다. 종양을 칭량하였다. 도 14b는 3개의 군에 대한 평균 ± SEM으로서 나타낸 연구 종료시의 종양 중량을 보여준다. 각각의 군 사이의 종양 중량 통계적 분석을 1원 ANOVA에 의해, 및 마우스 중량 및 종양 부피 모니터링에 대한 반복 측정을 동반한 2원 ANOVA에 의해, 이어서 던넷 검정에 의해 결정하였다. P 값 <0.05로 차이가 유의한 것으로 간주되었다. 도 14c는 3개의 군에 대한 평균 ± SEM으로서 나타낸 세포 주사 후 일수 대 마우스 체중을 보여준다.

[0845] 14일 동안 10 및 30 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 만성 경구 BID 투여는 내약성이 우수하였다. 보다 높은 용량에서, 처리는 SCID 마우스에서 TMD8 종양 이종이식편의 성장을 유의하게 감소시켰다 (비히클 처리군 대비 각각 35% 및 87%의 TGI). 종점에서 종양 중량에 의해 30 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 1일 2회 처리에 의한 종양 성장의 강한 억제 효과를 확인하였다.

[0846] 실시예 15: 현탁액 중 화학식 I의 결정질 화합물 및 현탁액 중 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물의 개에서의 생체이용률 및 약동학의 비교

[0847] A. 현탁액 중 화학식 I의 결정질 화합물로서 투여된 화학식 I의 화합물의 약동학

[0848] 화학식 I의 결정질 화합물을 30 mg/kg의 투여를 위해 6 mg/mL의 0.5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 중의 현탁액으로서 제조하였으며; 투여 제제에 대한 보정 인자는 사용하지 않았다. 3마리의 수컷 및 5마리의 암컷 비글 개에게 0.5% HPMC 중의 현탁액으로서 제제화된 화학식 I의 화합물 30 mg/kg의 단일 PO 위관영양 용량을 투여하였다. 투여 기간/급식 조건 사이의 7-일 휴약 기간 후에, 모든 동물에게 섭식 및 공복 상태에서 화학식 I의 결정질 화합물의 현탁액을 투여하였다. 둘 다의 급식 조건에 대해, 용량 투여 적어도 12시간 전에 음식물에 대한 접근을 제거하였다. 교차 #1에서, 6마리의 개에게 용량 투여 대략 45분 전에 통조림 및 건조 음식물의 혼합물을 급식하고 (군 1), 2마리의 개에게 공복 상태에서 화학식 I의 화합물을 투여하고, 투여 4시간 후에 급식하였다 (군 2). 교차 #2에서, 교차 #1에서의 공복 상태에서 화학식 I의 화합물이 투여된 2마리의 개에게 용량 투여 대략 45분 전에 통조림 및 건조 음식물의 혼합물을 급식하고 (군 3), 교차 #1에서의 섭식 상태에서 화학식 I의 화합물이 투여된 5마리의 개에게 공복 상태에서 화학식 I의 화합물을 투여하고, 투여 4시간 후에 급식하였다 (군 4) (표 26). 동일한 3마리의 수컷 및 3마리의 암컷을 군 1 및 4에 배정하고 (예외로 1마리의 암컷은 군 1에는 배정하지만 군 4에는 포함시키지 않음), 동일한 2마리의 암컷을 군 2 및 3에 배정하였다.

[0849] 표 26. 연구 설계의 요약

교차	군	동물 수	섭식/공복	화학식 I의 화합물의 용량 (mg/kg)	투여 용액 농도 (mg/mL)	용량 부피 (mL/kg)	PO 투여된 일수
1	1	6	섭식	30	6	5	제0일
	2	2	공복	30	6	5	제0일
2	3	12	섭식	30	6	5	제7일
	4	5*	공복	30	6	5	제7일

[0850]

[0851] 혈액 샘플을 0 (투여전), 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 및 48시간에서의 PO 투여 후 경정맥을 통해 EDTA 혈액 수집 튜브 내로 수집하였다. 샘플을 4-8℃에서 10분 동안 3500 rpm으로 원심분리하고, 혈장 분획을 생분석적 분석 전에 -70℃에서 동결 저장하였다. 아세토니트릴을 사용한 단백질 침전 후 LC-MS/MS에 의해 개 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 결정하였다. 시간에 따른 개별 혈장 농도 프로파일 및 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 통상적인 방법에 의해 화학식 I의 화합물의 비-구획 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[0852] B. 현탁액 중 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물으로서 투여된 화학식 I의 화합물의 약동학

[0853] 화학식 I의 화합물 (1:1 HPMCAS-MG:화학식 I의 화합물)의 분무-건조된 중간체 (SDI)를 30 mg/kg의 투여를 위해 6 mg/mL의 0.5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 중의 현탁액으로서 제조하였다. 4마리의 수컷 및 4마리의 암컷 비글 개에게 0.5% HPMC 중의 현탁액으로서 제제화된 화학식 I의 화합물 50% SDI 30 mg/kg의 단일 PO 위관영양 용량을 투여하였다. 투여 기간/급식 조건 사이의 7-일 휴약 기간 후에, 모든 동물에게 섭식 및 공복 상태에서 시험 물품을 투여하였다. 둘 다의 급식 조건에 대해, 용량 투여 적어도 12시간 전에 음식물에 대한 접근을 제거하였다. 교차 #1에서, 4마리의 개에게 용량 투여 대략 45분 전에 통조림 및 건조 음식물의 혼합물을 급식하고 (군 1), 4마리의 개에게 공복 상태에서 화학식 I의 화합물을 투여하고, 투여 4시간 후에 급식하였다 (군 2). 교차 #2에서, 교차 #1에서의 공복인 4마리의 개에게 용량 투여 대략 45분 전에 통조림 및 건조 음식물의 혼합물을 급식하고 (군 4), 교차 #1에서의 공복인 4마리의 개에게 공복 상태에서 화학식 I의 화합물을 투여하고, 투여 4시간 후에 급식하였다 (군 3) (표 27). 동일한 2마리의 수컷 및 2마리의 암컷을 군 1 및 3에 배정하고, 동일한 2마리의 수컷 및 2마리의 암컷을 군 2 및 4에 배정하였다.

[0854] 표 27. 연구 설계의 요약

교차	군	동물 수	섭식/공복	화학식 I의 화합물의 용량 (mg/kg)	투여 용액 농도 (mg/mL)	용량 부피 (mL/kg)	PO 투여된 일수
1	1	4	섭식	30	6	5	제0일
	2	4	공복	30	6	5	제0일
2	3	4	섭식	30	6	5	제7일
	4	4	공복	30	6	5	제7일

[0855]

[0856] 혈액 샘플을 0 (투여전), 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 및 48시간에서의 PO 투여 후 경정맥을 통해 EDTA 혈액 수집 튜브 내로 수집하였다. 샘플을 4-8℃에서 10분 동안 3500 rpm으로 원심분리하고, 혈장 분획을 생분석적 분석 전에 -70℃에서 동결 저장하였다. 아세토니트릴을 사용한 단백질 침전 후 LC-MS/MS에 의해 개 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 결정하였다. 시간에 따른 개별 혈장 농도 프로파일 및 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 통상적인 방법에 의해 화학식 I의 화합물의 비-구획 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[0857] C. 화학식 I의 화합물의 분무-건조된 분산물의 정제로서 투여된 화학식 I의 화합물의 약동학

[0858] 각각의 동물에게 300 mg/개 (대략 30 mg/kg)의 투여를 위한 3개의 정제를 투여하였다. 정제는 화학식 I의 화합물 50% SDI를 포함하였다. 4마리의 수컷 및 4마리의 암컷 비글 개에게 3개의 100-mg 화학식 I의 화합물 정제의 단일 PO 위관영양 용량을 투여하였다. 투여 기간/급식 조건 사이의 7-일 휴약 기간 후에, 모든 동물에게 섭식 및 공복 상태에서 시험 물품을 투여하였다. 둘 다의 급식 조건에 대해, 용량 투여 적어도 12시간 전에 음식물

에 대한 접근을 제거하였다. 교차 #1에서, 4마리의 개에게 용량 투여 대략 45분 전에 통조림 및 건조 음식물의 혼합물을 급식하고 (군 1), 4마리의 개에게 공복 상태에서 화학식 I의 화합물을 투여하고, 투여 4시간 후에 급식하였다 (군 2). 교차 #2에서, 교차 #1에서의 공복 조건 하에 투여된 4마리의 개에게 용량 투여 대략 45분 전에 통조림 및 건조 음식물의 혼합물을 급식하고 (군 4), 교차 #1에서의 공복 조건 하에 투여된 4마리의 개에게 공복 상태에서 화학식 I의 화합물을 투여하고, 투여 4시간 후에 급식하였다 (군 3) (표 28). 동일한 2마리의 수컷 및 2마리의 암컷을 군 1 및 3에 배정하고, 동일한 2마리의 수컷 및 2마리의 암컷을 군 2 및 4에 배정하였다.

[0859] 표 28. 연구 설계의 요약

교차	군	동물 수	섭식/공복	화학식 I의 화합물의 용량 (mg/정제/개)	PO 투여된 일수
1	1	4	섭식	3 x 100mg 정제 (300 mg/개)	제0일
	2	4	공복	3 x 100mg 정제 (300 mg/개)	제0일
2	3	4	섭식	3 x 100mg 정제 (300 mg/개)	제7일
	4	4	공복	3 x 100mg 정제 (300 mg/개)	제7일

[0860]

[0861] 혈액 샘플을 0 (투여전), 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 및 48시간에서의 PO 투여 후 경정맥을 통해 EDTA 혈액 수집 튜브 내로 수집하였다. 샘플을 4-8℃에서 10분 동안 3500 rpm으로 원심분리하고, 혈장 분획을 생분석적 분석 전에 -70℃에서 동결 저장하였다. 아세토니트릴을 사용한 단백질 침전 후 LC-MS/MS에 의해 개 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 결정하였다. 시간에 따른 개별 혈장 농도 프로파일 및 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 통상적인 방법에 의해 화학식 I의 화합물의 비-구획 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[0862] D. 파트 A, B 및 C의 결과의 요약

[0863] 표 29. 파트 A, B 및 C의 결과의 요약

연구 (실시예 15로부터)	제제	급식 상태	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	F** (%)
파트 A	화학식 I의 결정질 화합물	공복	597 ± 197	8180 ± 3680	5.09
		섭식	2370 ± 679	47800 ± 21300	29.7
		배수 변화 *	**4.8 ± 2.1**	**7.5 ± 3.3**	-
파트 B	화학식 I의 화합물 50% SDI 현탁액	공복	18100 ± 5580	162000 ± 64000	101
		섭식	10000 ± 3860	105000 ± 24500	65.3
		배수 변화 *	**0.7 ± 0.5**	**0.7 ± 0.3**	-
파트 C	화학식 I의 화합물 50% SDI 정제	공복	12900 ± 3400	136000 ± 49300	84.6
		섭식	16500 ± 8020	133000 ± 27100	82.8
		배수 변화 *	**1.4 ± 0.9**	**1.1 ± 0.5**	-

[0864]

[0865] *배수 변화는 섭식/공복 비이다.

[0866] **생체이용률 (F)은 화학식 I의 안정한-표지된 화합물의 2-mg/kg IV 용량이 제공된 개에서의 AUC_{0-inf} 10700 ng*h/mL에 기초한다. 생체이용률은 경구 투여 후 AUC_{0-t}에 기초하여 계산된다.

[0867] 도 15a는 파트 A에서 현탁액 중의 화학식 I의 결정질 화합물이 투여된 개인 섭식 또는 공복 개에 대한 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 보여준다. 평균 화학식 I의 화합물 노출 (Cmax 및 AUC0-t)은 공복 동물과 비교하여 섭식 동물에서 5배 내지 7배 더 컸다.

[0868] 도 15b는 파트 B에서 화학식 I의 화합물 50% SDI가 투여된 개인 섭식 또는 공복 개에 대한 혈장 중 화학식 I의 화합물의 농도를 보여준다. 섭식 또는 공복 동물에 대한 화학식 I의 화합물 50% SDI의 투여 후 화학식 I의 화합물의 노출에서의 분명한 차이는 존재하지 않았다.

[0869] 본 발명의 다른 측면이 하기에 기재된다.

[0870] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 중합체를 포함하는 분무-건조된 분산물을 제공한다. 한 실시양태에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 또 다른 실시양태에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다.

[0871] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 분무-건조시키기 전에 1종 이상의 유기 용매 중에 용해시키는, 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물을 제조하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 분무-건조시키기 전에 80:20 디클로로메탄:메탄올 중에 용해시킨다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 화학식 I의 화합물의 형태 A이다.

[0872] 본 발명은 분무-건조된 분산물 및 1종 이상의 제약 부형제를 포함하는 제1 조성물을 포함하며, 여기서 분무-건조된 분산물은 HPMCAS 중합체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하는 것인 제약 조성물을 제공한다. 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 대안적으로, 분무-건조된 분산물 중 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 40% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 45% w/w의 양으로 존재한다.

[0873] 한 실시양태에서, 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 충전제는 제1 조성물의 약 25% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 45% 내지 약 65% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 충전제는 제1 조성물의 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 충전제는 사카라이드, 젤라틴, 합성 중합체 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 충전제는 수크로스, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 전분, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 폴록사머, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0874] 한 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물의 약 30% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 결합제는 제1 조성물의 약 52% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 그의

조합이다. 한 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 5% 내지 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 10% 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 26% w/w의 양으로 존재한다.

[0875] 한 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 5% 내지 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 10% 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 만니톨은 제1 조성물의 약 26% w/w의 양으로 존재한다.

[0876] 한 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 1.5% 내지 약 3.5% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 붕해제는 제1 조성물의 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다.

[0877] 한 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.25% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0878] 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재하고, 충전제는 제1 조성물의 약 25% 내지 약 80% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 45% w/w의 양으로 존재하고, 충전제는 제1 조성물의 약 55% w/w의 양으로 존재하고, 윤활제는 제1 조성물의 약 0.25% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 제1 조성물의 약 40% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재하고, 미세결정질 셀룰로스는 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 만니톨은 제1 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 소듐 스타치 글리콜레이트는 제1 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하고, 스테아르산마그네슘은 제1 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 및 제약 부형제는 블렌딩된다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 과립화된다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 롤러 압착에 의해 과립화된다.

[0879] 한 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 0.8% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 총 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 한 실시양태에서, 충전제는 총 조성물의 약 1% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 충전제는 수크로스, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 전분, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 폴록사머, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 충전제는 결합제, 붕해제 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 붕해제는 총 조성물의 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 알긴산, 알긴산나트륨, 이온 교환 수지 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 90% 내지 약 99% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 97% w/w

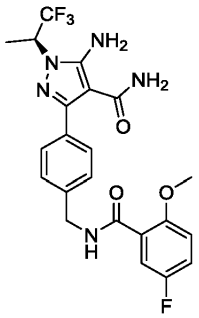
의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 15% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 30% 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 총 조성물의 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 40% 내지 약 85% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 결합제는 총 조성물의 약 55% 내지 약 75% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스 스타치, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 25% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로스는 총 조성물의 약 31% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 만니톨은 총 조성물의 약 25% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 만니톨은 총 조성물의 약 31% w/w의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 제약 부형제와 블렌딩된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 공동-밀링된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 무정형 또는 다형체 형태는 약 25 mg 내지 약 220 mg의 양으로 존재한다.

[0880] 본 발명은 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드; HPMCAS 중합체; 및 1종 이상의 제약 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제83항의 제약 조성물에서, 1종 이상의 제약 부형제는 충전제, 윤활제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 충전제는 수크로스, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 전분, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 벤조산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 콜로이드성 이산화규소, 벤조산나트륨, 올레산나트륨, 아세트산나트륨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 조성물은 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드; HPMCAS 중합체; 미세결정질 셀룰로스; 만니톨; 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드; 조성물의 약 5% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 약 30% 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 조성물의 약 0.5% 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드; 조성물의 약 8% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 조성물의 약 40% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 약 40% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 조성물의 약 3.5% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 조성물의 약 0.3% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드; 조성물의 약 10% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 약 20% 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 조성물의 약 2% 내지 약 8% w/w의 양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 조성물의 약 0.05% 내지 약 2% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하는 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드; 조성물의 약 22% w/w의 양으로 존재하는 HPMCAS 중합체; 조성물의 약 25% w/w의 양으로 존재하는 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 약 25% w/w의 양으로 존재하는 만니톨; 조성물의 약 5% w/w의

양으로 존재하는 소듐 스타치 글리콜레이트; 및 조성물의 약 0.5% w/w의 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정제로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 정제는 코팅된다.

[0881] 본 발명은 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, HPMCAS 중합체 및 유기 용매를 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 혼합물을 분무-건조시켜 분무-건조된 분산물을 형성하는 단계; 및 분무-건조된 분산물을 과립화하여 제1 조성물을 형성하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 디클로로메탄과 메탄올의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 80:20 디클로로메탄:메탄올이다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된 후에 과립화된다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 오븐에서 건조된 후에 과립화된다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된 후에 과립화된다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물은 롤러 압착에 의해 과립화된다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 1종 이상의 제약 부형제와 블렌딩된다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 공동-밀링된다. 한 실시양태에서, 제1 조성물은 정제로 압착된다. 한 실시양태에서, 정제는 코팅된다. 한 실시양태에서, 코팅은 중합체, 가소제, 안료 또는 그의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 한 실시양태에서, 분무-건조된 분산물 중 (S)-5-아미노-3-(4-((5-플루오로-2-메톡시벤즈아미도)메틸)페닐)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 대 HPMCAS 중합체의 비는 약 1:1이다.

[0882] 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 제공한다.



I

[0883]

[0884] 한 실시양태에서, 결정질 형태는 15.8±0.2, 16.2±0.2 및 11.9±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 형태 A이다.

[0885] 한 실시양태에서, 결정질 형태는 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2 및 18.3±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 형태 A이다. 한 실시양태에서, 결정질 형태는 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2, 18.3±0.2, 23.8±0.2 및 20.5±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 형태 A이다. 한 실시양태에서, 결정질 형태는 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2, 18.3±0.2, 23.8±0.2, 20.5±0.2, 25.7±0.2, 20.1±0.2 및 9.5±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 형태 A이다. 한 실시양태에서, 결정질 형태는 15.8±0.2, 16.2±0.2, 11.9±0.2, 19.0±0.2, 18.3±0.2, 23.8±0.2, 20.5±0.2, 25.7±0.2, 20.1±0.2, 9.5±0.2, 25.0±0.2 및 11.1±0.2의 ° 2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 형태 A이다. 한 실시양태에서, 결정질 형태는 형태 A이고, 실질적으로 도 4a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 한 실시양태에서, 결정질 형태는 형태 A이고, 약 185℃의 개시 온도를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 갖는다. 한 실시양태에서, 결정질 형태는 형태 A이고, 실질적으로 도 4c에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0886] 본 발명은 제약 부형제 및 결정질 형태를 포함하는 고체 경구 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 결정질 형태 및 제약 부형제를 혼합함으로써 제조된다.

[0887] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 및 제약 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는, 고체 경구 제약 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 및 제약 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 한 실시양태에서, 방법은 결정질 형태 및 제약 부형제를 혼합

하는 단계를 포함한다.

[0888] 본 발명은 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다. 한 실시양태에서, 방법은 (a) BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물, 또는 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 BTK-연관 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체가 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0889] 한 실시양태에서, 방법은 암의 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암의 전이를 억제하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 BTK-연관 암이다.

[0890] 본 발명은 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에 대한 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식의 화합물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 투여를 포함하는 대상체를 위한 치료를 선택하는 단계를 포함한다.

[0891] 한 실시양태에서, 방법은 BTK-연관 암을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 치료를 위한 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 암을 갖는 대상체에서 BTK 유전자, BTK 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체에서의 암이 BTK-연관 암인지 여부를 결정하는 단계를 포함하고, 이는 대상체로부터의 샘플에서 BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상을 검출하는 검정을 수행하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체로부터 샘플을 수득하는 단계를 포함한다. 샘플은 생검 샘플일 수 있다. 한 실시양태에서, 검정은 서열분석, 면역조직화학, 이뮤노블롯, 효소-연결 면역흡착 검정 및 형광 계내 혼성화 (FISH)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, FISH는 분해 FISH 분석이다. 한 실시양태에서, 서열분석은 파이로시퀀싱 또는 차세대 서열분석이다.

[0892] 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상의 결과이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 또는 BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 유전자 변경의 결과이다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 염색체 전위 t(11;14)(q13;q32), 염색체 영역 17p13의 결실, 염색체 영역 11q23의 결실, 염색체 영역 13q14의 결실 및 염색체 12의 삼염색체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발하며, 여기서 BCR 신호전달 경로 단백질은 CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: $MYD88^{L265}$ 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 $MYD88^{L265P}$이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은

BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: 117, 316, 474, 481, 528, 560, 562 및 601 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 치환: T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L 중 1개 이상을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다.

[0893] 본 발명은 (a) BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 (b) 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 분무-건조된 분산물, 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체는 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체에서의 암이 BTK-연관 암인지 여부를 결정하는 단계는 대상체로부터의 샘플에서 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 검정을 수행하는 단계를 포함하고, 대상체로부터 샘플을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 샘플은 생검 샘플이다. 한 실시양태에서, 검정은 서열분석, 면역조직화학, 효소-연결 면역흡착 검정 및 형광 계내 혼성화(FISH)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, FISH는 분해 FISH 분석이다. 한 실시양태에서, 서열분석은 파이로시퀀싱 또는 차세대 서열분석이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 또는 BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 유전자 변경의 결과이다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 염색체 전위 t(11;14)(q13;q32), 염색체 영역 17p13의 결실, 염색체 영역 11q23의 결실, 염색체 영역 13q14의 결실 및 염색체 12의 삼염색체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발하며, 여기서 BCR 신호전달 경로 단백질은 CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: $MYD88^{L265}$ 중 1개 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 $MYD88^{L265P}$이다.

[0894] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 또는 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0895] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨병 및 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, 3계열 골수이형성증 동반 AML (AML/TMDS), 혼합 계열 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 역형성 대세포 림프종, MALT 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종 및 다발성 골수종 (MM)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0896] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 B-세포 악성종양이다. 한 실시양태에서, B-세포 악성종양은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외

투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병 또는 모발상 세포 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0897] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 고형 종양이다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 및 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0898] 본 발명은 대상체에게 추가의 요법 또는 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 추가의 요법 또는 치료제는 방사선요법, 세포독성 화학요법제, 키나제-표적화 치료제, 아폽토시스 조정제, 신호 전달 억제제, 면역-표적화 요법, 전사 조절 억제제 및 혈관신생-표적화 요법으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 1종 이상의 키나제-표적화 치료제로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 키나제-표적화 치료제는 JAK, Src, IRAK 및 그의 조합으로부터 선택된 키나제 패밀리로부터의 키나제를 표적화한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제(들)는 개별 투여량으로서 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제(들)는 개별 투여량으로서 임의의 순서로 순차적으로 투여된다.

[0899] 본 발명은 (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제이다. 한 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 1종 이상의 키나제-표적화 치료제로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 키나제-표적화 치료제는 JAK, Src, IRAK 및 그의 조합으로부터 선택된 키나제 패밀리로부터의 키나제를 표적화한다. 한 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제하는 단백질 억제제이다. 한 실시양태에서, 단백질 억제제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다. 한 실시양태에서, 대상체는 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (e) 대상체에게 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이다.

[0900] 본 발명은 (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 돌연변이는 아미노산 위치 481에서의 치환, 예를 들어 C481S, C481F, C481T, C481G 및 C481R인, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (c)의 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 BTK 억제제이다. 한

실시양태에서, 대상체는 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (e) 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0901] 본 발명은 (a) 암을 갖는 대상체에게 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제를 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 단계 (a)의 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 돌연변이는 PLCγ2의 1개 이상의 아미노산 위치 244, 257, 334, 495, 664, 665, 707, 708, 742, 845, 848, 993, 1140 또는 1141에서의 치환인, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (c)의 항암제는 1종 이상의 키나제-표적화 치료제로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 키나제-표적화 치료제는 JAK, Src, IRAK 및 그의 조합으로부터 선택된 키나제 패밀리로부터의 키나제를 표적화한다. 한 실시양태에서, 단계 (c)에서의 항암제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제하는 단백질 억제제이다. 한 실시양태에서, 단백질 억제제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다.

[0902] 본 발명은 (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (c) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (b)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (b)의 항암제는 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제이다. 한 실시양태에서, 단계 (b)에서의 항암제는 1종 이상의 키나제-표적화 치료제로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 키나제-표적화 치료제는 JAK, Src, IRAK 및 그의 조합으로부터 선택된 키나제 패밀리로부터의 키나제를 표적화한다. 한 실시양태에서, 단계 (b)에서의 항암제는 항아폽토시스 단백질, 열 쇼크 단백질, 핵 유출 단백질, 키나제, 히스톤 데아세틸라제, E3 유비퀴틴 리가제, 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제하는 단백질 억제제이다. 한 실시양태에서, 단백질 억제제는 PI3K, JAK-2, IRAK1, IRAK4, BMX, TAK1, Src 패밀리, HDAC6, MDM2, BCL-2, EZH2, EHMT2, PIM, JAK3, mTOR, ROR-1, Syk, PKC, Hsp90, XPO1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다. 한 실시양태에서, 대상체는 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (d) 대상체에게 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 (d)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법, 단백질 억제제 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (d)의 항암제는 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이다.

[0903] 본 발명은 (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 제1 BTK 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가, 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 적어도 1개의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하는 단계; 또는 (c) 대상체가 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제를 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에, 대상체에게 이전에 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량을 투여하는 단계를

포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (b)의 항암제는 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제이다. 한 실시양태에서, 대상체는 이전에 대상체에게 투여된 제1 BTK 억제제의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (d) 대상체에게 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0904] 본 발명은 (a) 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 소정 기간 동안 투여하는 단계; (b) (a) 후에, 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가 단계 (a)의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (d) 단계 (a)의 분무-건조된 분산물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (c)의 항암제는 제1 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (c)의 항암제는 단계 (a)에서 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 단계 (a)의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (e) 대상체에게 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 (e)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다.

[0905] 본 발명은 (a) 암을 갖고 있으며 이전에 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 내의 암 세포가, 이전에 대상체에게 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; (b) 이전에 대상체에게 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 1개 이상의 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 제2 BTK 억제제를 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하는 단계; 또는 (c) 이전에 대상체에게 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 사용한 치료에 대한 증가된 내성을 암 세포 또는 종양에 부여하는 BTK 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 이전에 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 추가의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 단계 (b)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 단계 (b)의 항암제는 이전에 대상체에게 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 이전에 대상체에게 투여된 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 추가의 용량이 투여되고, 방법은 (d) 대상체에게 또 다른 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 (d)의 항암제는 제2 BTK 억제제, 면역요법 또는 그의 조합이다.

[0906] 본 발명은 (a) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 단계; (c) 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제인, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제, 수술 및 1종 이상의 제2 키나제 억제제 중 1종 이상을 포함한다. 한 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 단계 (a) 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다.

[0907] 본 발명은 (i) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고, (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 단독요법으로서 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 단독요법으로서의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 단독요법으로서의 투여 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 BTK 키나제 억제제이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제, 수술 및 1종 이상의 제2 단백질 억제제 중 1종 이상을 포함한다.

[0908] 본 발명은 (i) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고, (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나

제 억제제가 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 제2 BTK 키나제 억제제의 투여 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다.

[0909] 본 발명은 (i) BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되고, (ii) 이전에 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물이 단독요법으로서 투여되고, (ii) 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 투여 후에, 순환 종양 DNA의 참조 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물 및 추가의 치유적 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 참조 수준은 1회 이상의 용량의 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 단독요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내의 순환 종양 DNA의 수준이다. 한 실시양태에서, 추가의 치유적 치료는 제2 BTK 키나제 억제제이다. 한 실시양태에서, 추가의 치유적 치료는 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제 및 1종 이상의 제2 단백질 억제제 중 1종 이상을 포함한다.

[0910] 본 발명은 (a) 제1 시점에 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하는 단계; (b) 제1 시점 후 및 제2 시점 전에, 대상체에게 1회 이상의 용량의 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계; (c) 제2 시점에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하는 단계; 및 (d) 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적임을 확인하거나; 또는 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적이지 않음을 확인하는 단계를 포함하는, 대상체에서 치료의 효능을 결정하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 제1 시점 및 제2 시점은 약 1주 내지 약 1년 떨어져 있다.

[0911] 본 발명은 (a) 제1 시점에 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하는 단계; (b) 제1 시점 후 및 제2 시점 전에, 대상체에게 1회 이상의 용량의 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물을 포함하는 치료를 투여하는 단계; (c) 제2 시점에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하는 단계; 및 (d) 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 대상체는 치료에 대한 내성이 발생하지 않은 것으로 결정하거나; 또는 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 거의 동일한 또는 상승된 제2 수준의 순환 종양 DNA를 갖는 대상체는 치료에 대한 내성이 발생한 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 대상체가 치료에 대한 내성이 발생하였는지 여부를 결정하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 제1 시점 및 제2 시점은 약 1주 내지 약 1년 떨어져 있다.

[0912] 본 발명은 대상체에서 BTK-연관 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 분무-건조된 분산물 또는 제약 조성물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상을 갖는 암이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상의 결과이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 또는 BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 유전자 변경의 결과이다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 염색체 전위 t(11;14)(q13;q32), 염색체 영역 17p13의 결실, 염색체 영역 11q23의 결실, 염색체 영역 13q14의 결실 및 염색체 12의 삼염색체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발하며, 여기서 BCR 신호전달 경로 단백질은 CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: $MYD88^{L265}$ 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발

한다. 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 $MYD88^{L265P}$이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: 117, 316, 474, 481, 528, 560, 562 및 601 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 치환: T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L 중 1개 이상을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다.

[0913] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 또는 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0914] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨병 및 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, 3계열 골수이형성증 동반 AML (AML/TMDS), 혼합 계열 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 역형성 대세포 림프종, MALT 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종 및 다발성 골수종 (MM)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0915] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 B-세포 악성종양이다. 한 실시양태에서, 암은 B-세포 악성종양이고, 이는 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병 또는 모발상 세포 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0916] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0917] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 고형 종양이다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 및 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0918] 한 실시양태에서, 의약은 경구 투여를 위해 제제화된다.

[0919] 본 발명은 BTK-연관 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상을 갖는 암이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: 117, 316, 474, 481, 528, 560, 562 및 601 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 치환: T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L 중 1개 이상을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다.

[0920] 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상이다.

[0921] 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 또는 BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 유전자 변경의 결과이다.

[0922] 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 염색체 전위 t(11;14)(q13;q32), 염색체 영역 17p13의 결실, 염색체 영역 11q23의 결실, 염색체 영역 13q14의 결실 및 염색체 12의 삼염색체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다.

[0923] 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발하며, 여기서 BCR 신호전달 경로 단백질은 CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: $MYD88^{L265}$ 중 1개 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발한다.

[0924] 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 $MYD88^{L265P}$이다.

[0925] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 또는 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0926] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨병 및 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, 3계열 골수이형성증 동반 AML (AML/TMDS), 혼합 계열 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 역형성 대세포 림프종, MALT 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종 및 다발성 골수종 (MM)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0927] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 B-세포 악성종양이다. 한 실시양태에서, 암은 B-세포 악성종양이고, 이는 호지킨 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 활성화된 B 세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL)), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종 (예를 들어, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종), 버킷 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (림프형질세포성 림프종 (LPL)), 원발성 중추 신경계 림프종, 소림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), B-세포 전림프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병 또는 모발상 세포 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0928] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0929] 한 실시양태에서, BTK-연관 암은 고형 종양이다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 골암, 골 전이, 유방암, 위-식도암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 자궁암, 간세포성암, 두경부암 또는 신경교종으로 이루어진 군

으로부터 선택된다.

[0930] 본 발명은 포유동물 세포를 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유동물 세포에서 BTK 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다.

[0931] 한 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 한 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 BTK-연관 암 세포이다. 한 실시양태에서, 세포는 BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다. 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: 117, 316, 474, 481, 495, 528, 560, 562 및 601 중 1개 이상에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, BTK 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 치환: T117P, T316A, T474I, T474M, T474S, C481S, C481F, C481T, C481G, C481R, L528W, P560L, R562W, R562G 및 F601L 중 1개 이상을 갖는 BTK 단백질의 번역을 유발한다.

[0932] 한 실시양태에서, BTK 유전자, BTK 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 결과이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자 또는 BCR 신호전달 경로 단백질은 시클린-D1, CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 유전자, BCR 신호전달 경로 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절이상은 1개 이상의 유전자 변경의 결과이다.

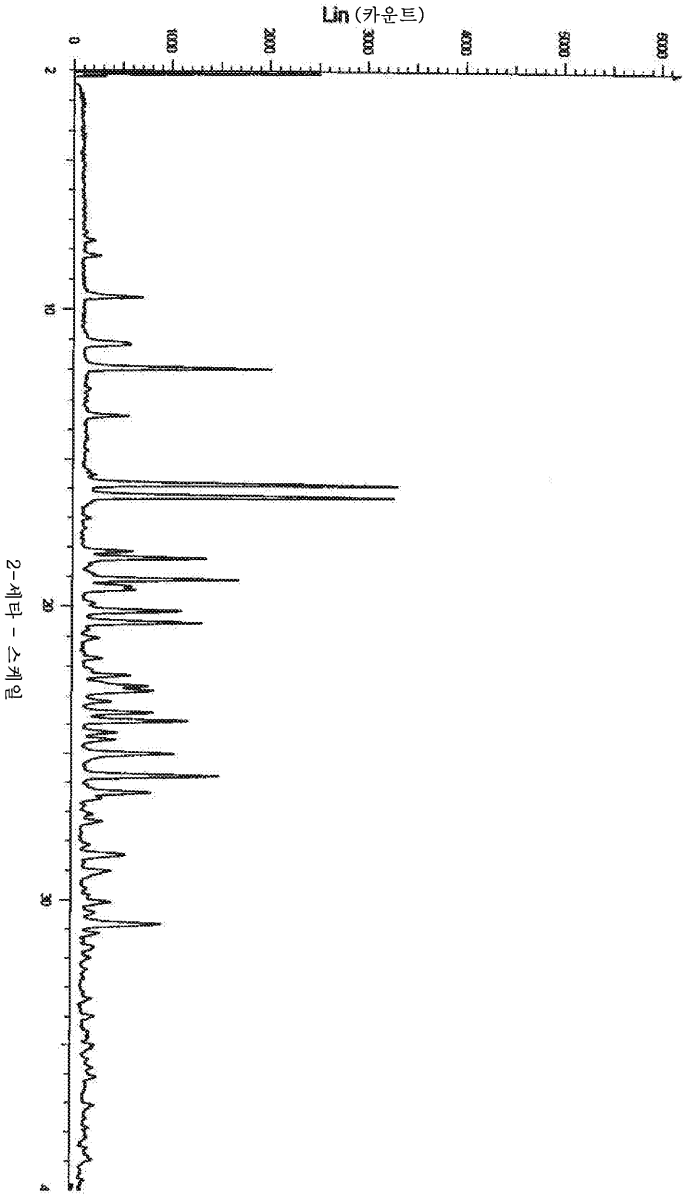
[0933] 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 염색체 전위 t(11;14)(q13;q32), 염색체 영역 17p13의 결실, 염색체 영역 11q23의 결실, 염색체 영역 13q14의 결실 및 염색체 12의 삼염색체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0934] 한 실시양태에서, 1개 이상의 유전자 변경은 BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발하며, 여기서 BCR 신호전달 경로 단백질은 CARD11, CD79B, CD79A, MYD88 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, BCR 신호전달 경로 단백질을 코딩하는 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이는 하기 아미노산 위치: $MYD88^{L265}$ 중 1개 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 BCR 신호전달 경로 단백질의 번역을 유발한다. 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 $MYD88^{L265P}$이다.

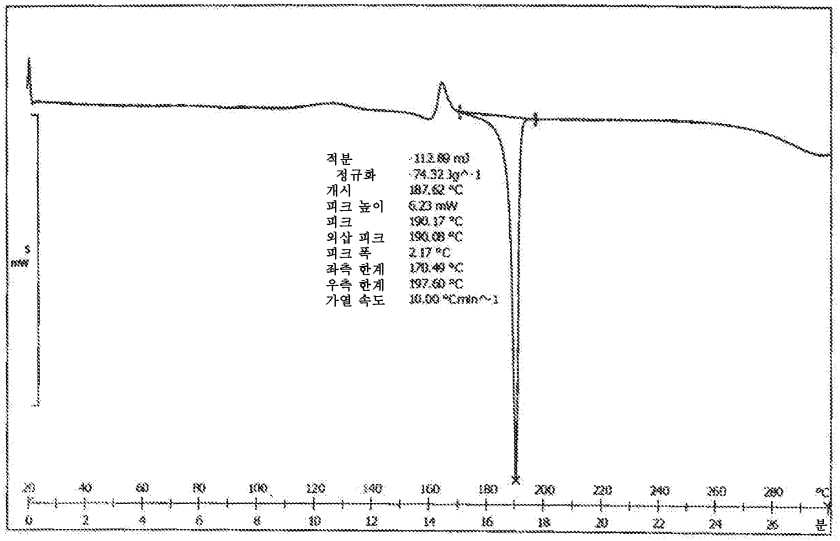
[0935] 본 발명은 자가면역 또는 염증성 질환을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 분무-건조된 분산물 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 또는 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 자가면역 또는 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 자가면역 또는 염증성 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 만성 두드러기, 중증 근무력증 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면

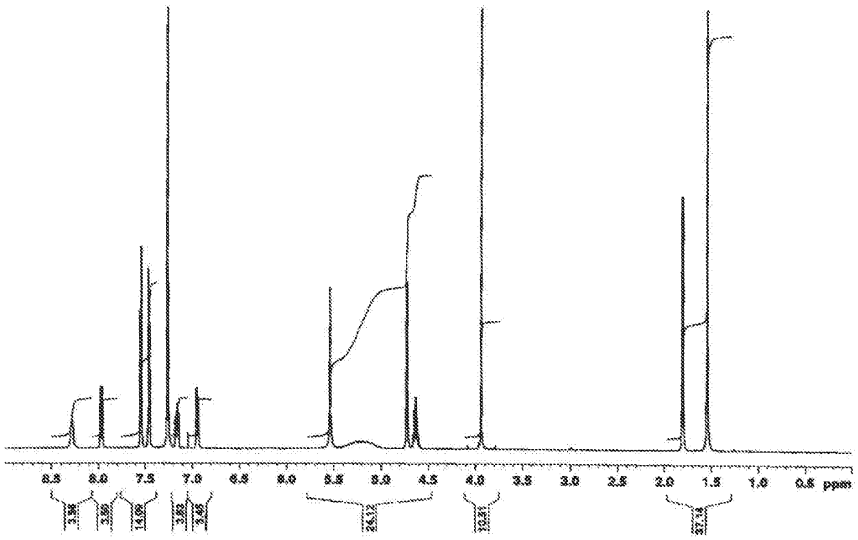
도면1



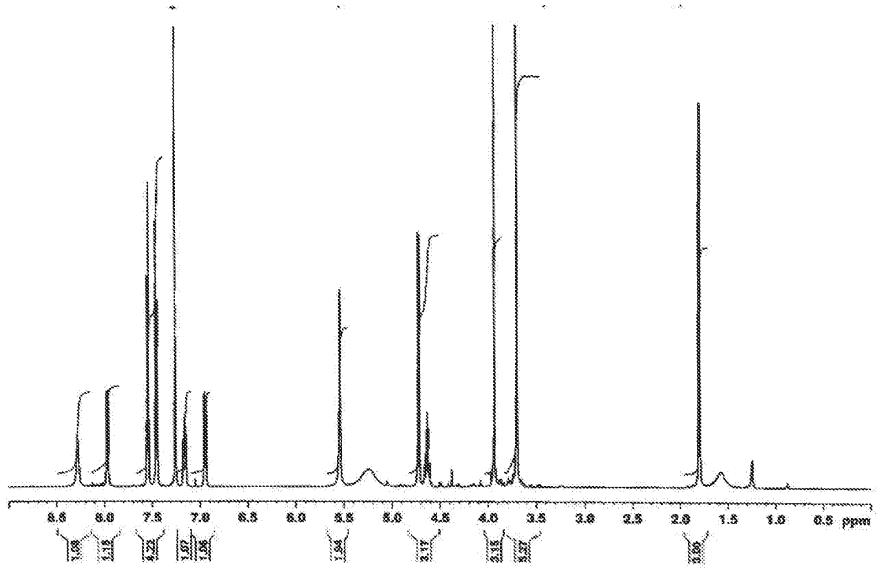
도면2a


적분 112.89 mJ
정규화 74.32 Jg^-1
개시 187.62 °C
피크 높이 6.23 mW
피크 190.17 °C
외삽 피크 190.08 °C
피크 폭 2.17 °C
좌측 한계 170.49 °C
우측 한계 197.60 °C
가열 속도 10.00 °Cmin^-1
5 mW
분

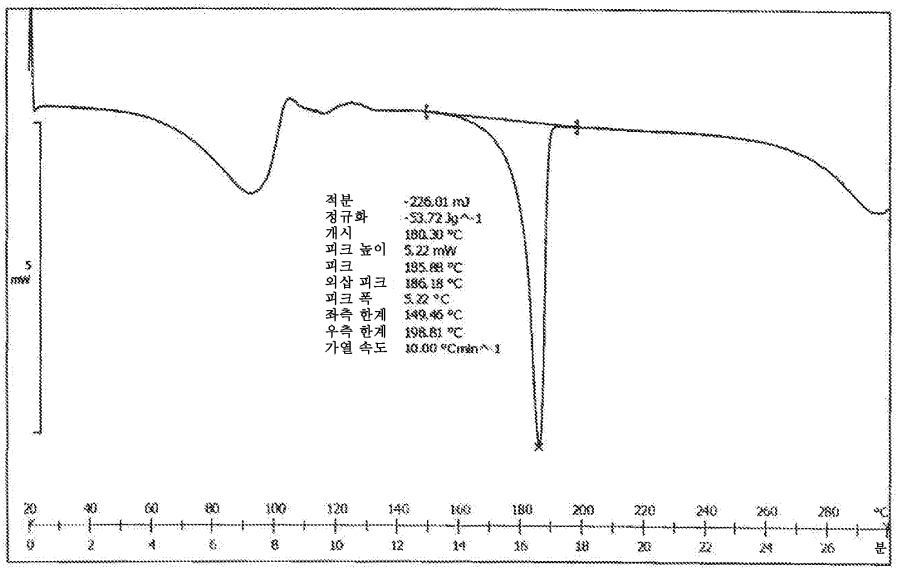
도면2b


ppm

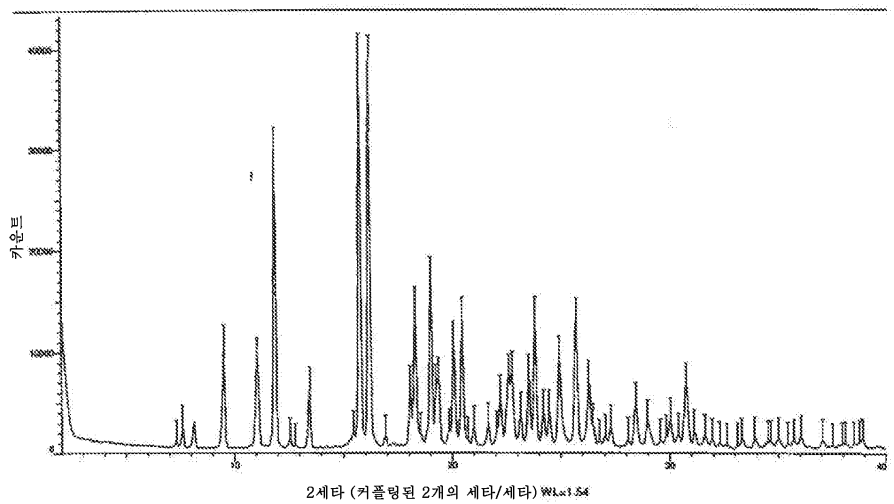
도면3a


8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5 ppm

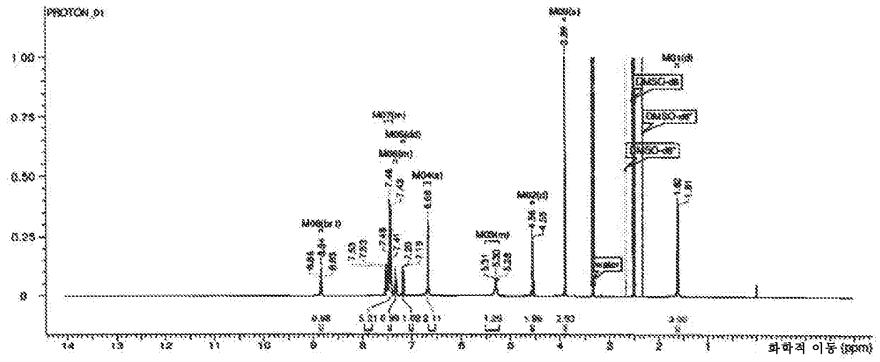
도면3b


적분 -226.01 mJ
정규화 -53.72 Jg^-1
개시 180.30 °C
피크 높이 5.22 mW
피크 185.88 °C
외삽 피크 186.18 °C
피크 폭 5.22 °C
좌측 한계 149.46 °C
우측 한계 198.81 °C
가열 속도 10.00 °C/min^-1
5
mW
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
분

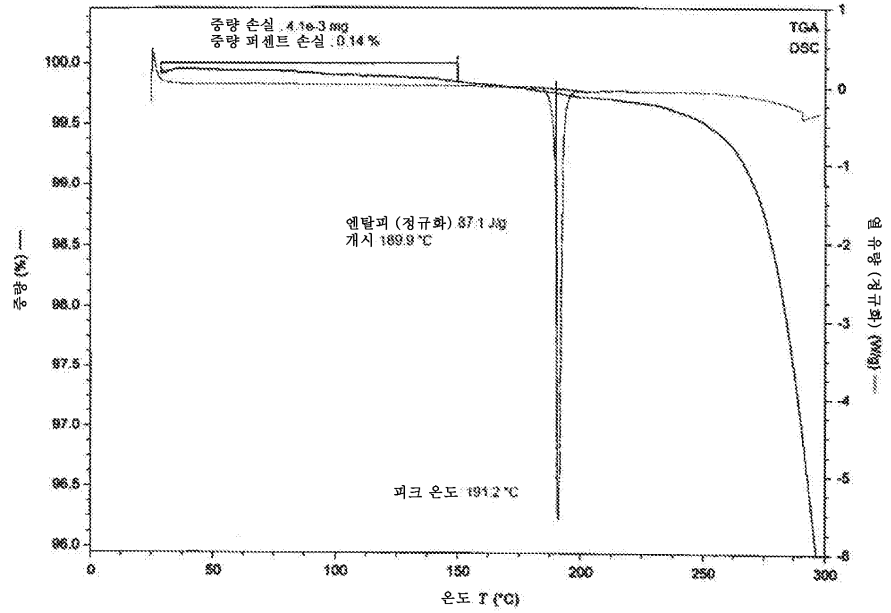
도면4a



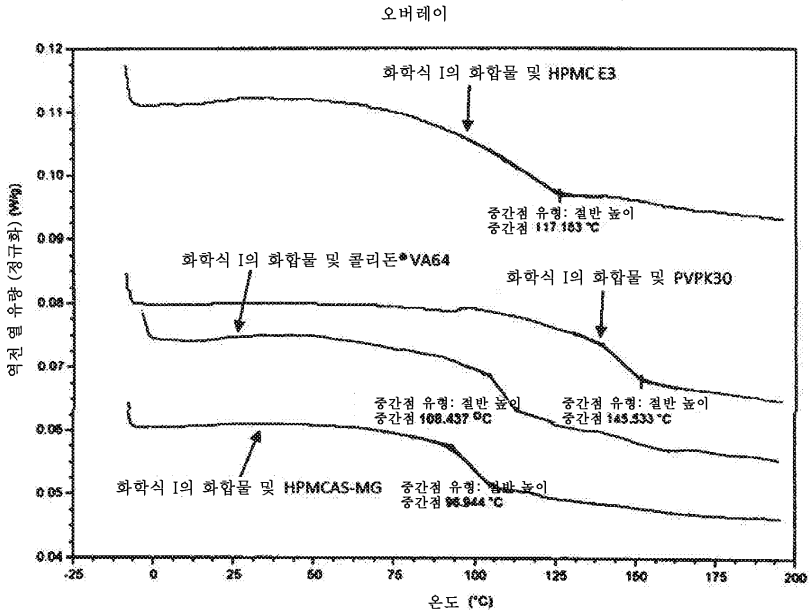
도면4b



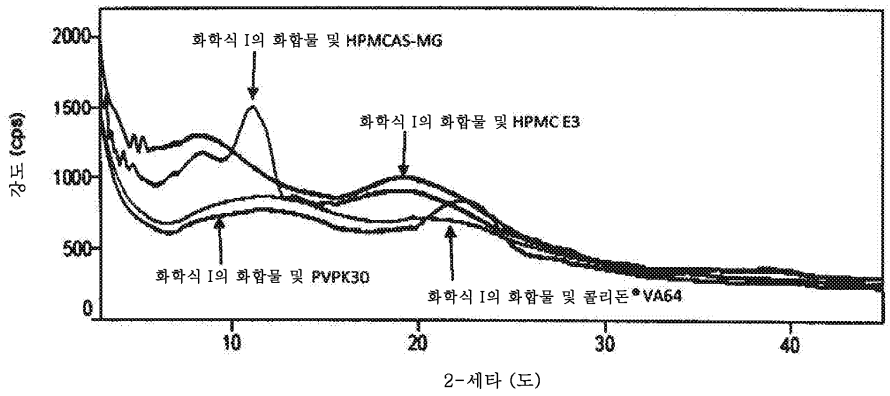
도면4c



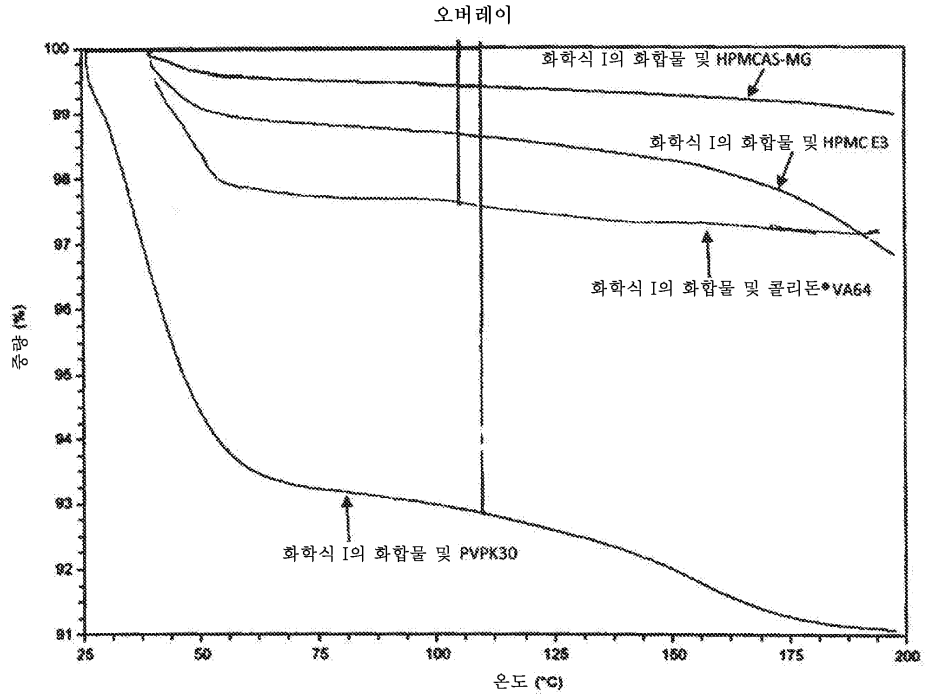
도면5


오버레이
화학식 I의 화합물 및 HPMC E3
중간점 유형: 절반 높이
중간점 117.183 °C
화학식 I의 화합물 및 콜리돈®VA64
화학식 I의 화합물 및 PVPK30
중간점 유형: 절반 높이
중간점 168.437 °C
중간점 유형: 절반 높이
중간점 145.533 °C
화학식 I의 화합물 및 HPMCAS-MG
중간점 유형: 절반 높이
중간점 96.944 °C
역전 열 유량 (정규화) (W/g)
온도 (°C)

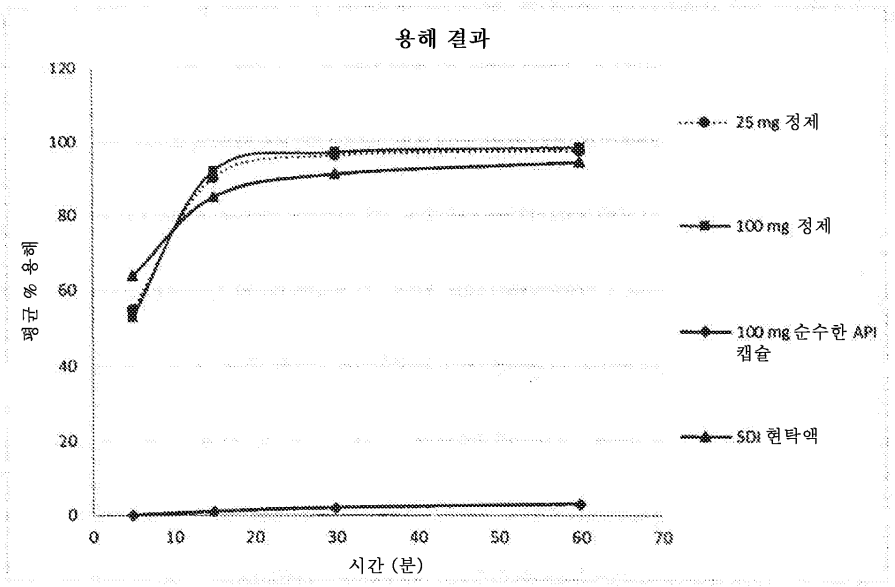
도면6


화학식 I의 화합물 및 HPMCAS-MG
화학식 I의 화합물 및 HPMC E3
화학식 I의 화합물 및 PVPK30
화학식 I의 화합물 및 콜리돈®VA64
강도 (cps)
2-세타 (도)

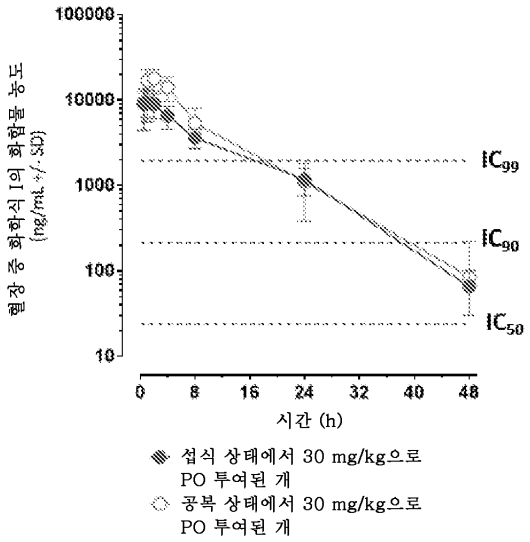
도면7


오버레이
화학식 I의 화합물 및 HPMCAS-MG
화학식 I의 화합물 및 HPMC E3
화학식 I의 화합물 및 콜리돈®VA64
화학식 I의 화합물 및 PVPK30
중량 (%)
온도 (°C)

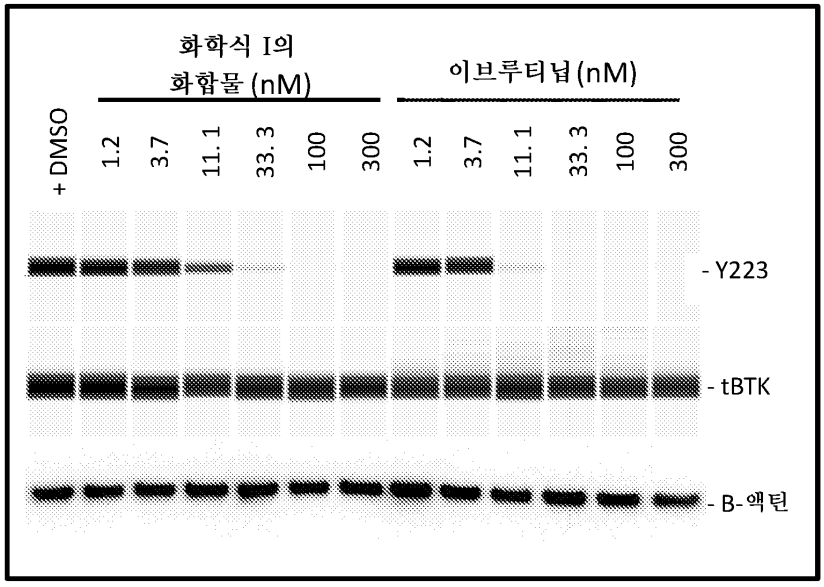
도면8


용해 결과
25 mg 정제
100 mg 정제
100 mg 순수한 API 캡슐
SDI 현탁액
평균 % 용해
시간 (분)

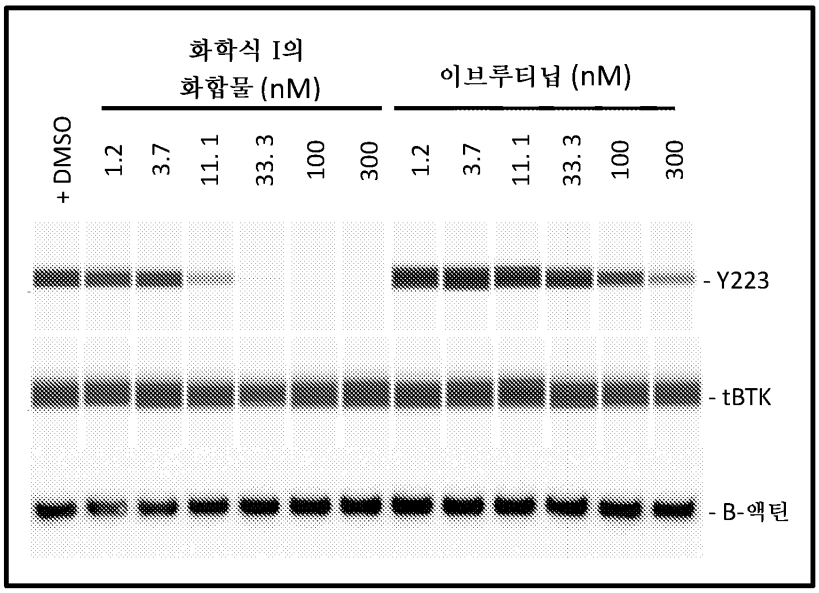
도면9


혈장 중 화학식 I의 화합물 농도
(ng/mL +/- SD)
100000
10000
1000
100
10
IC99
IC90
IC50
0
8
16
24
32
40
48
시간 (h)
섭식 상태에서 30 mg/kg으로 PO 투여된 개
공복 상태에서 30 mg/kg으로 PO 투여된 개

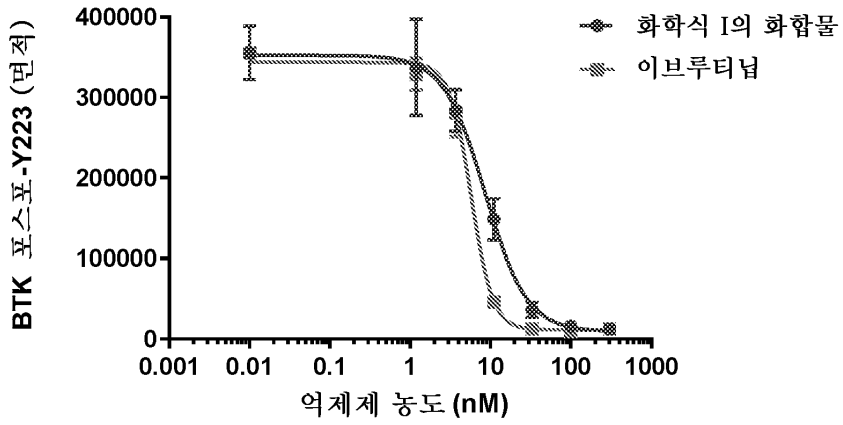
도면10a


화학식 I의 화합물 (nM)
이브루티닙 (nM)
+ DMSO
1.2
3.7
11.1
33.3
100
300
1.2
3.7
11.1
33.3
100
300
- Y223
- tBTK
- B-액틴

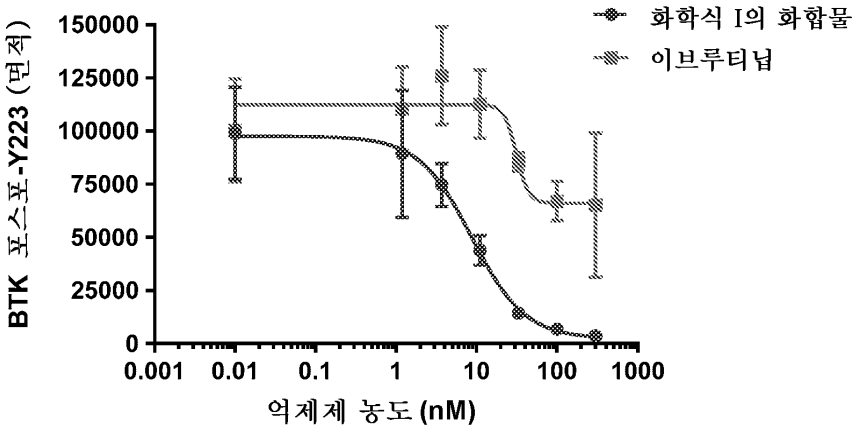
도면10b



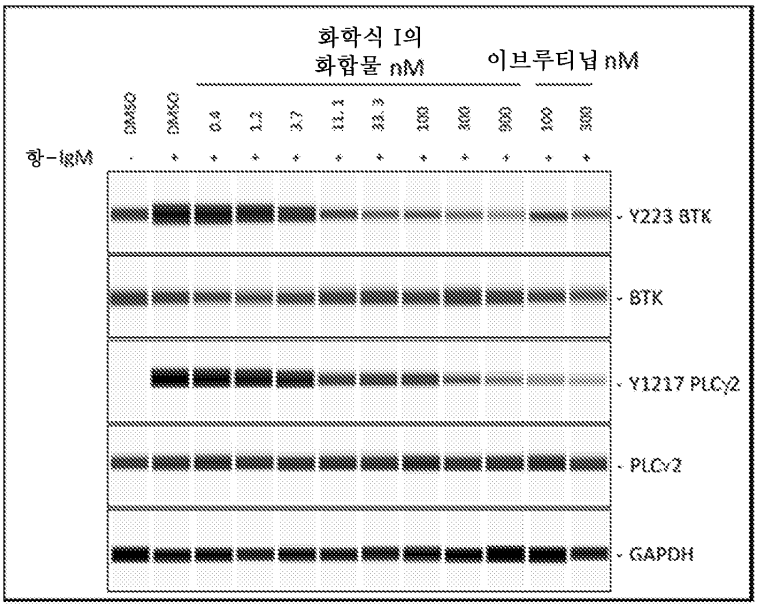
도면10c



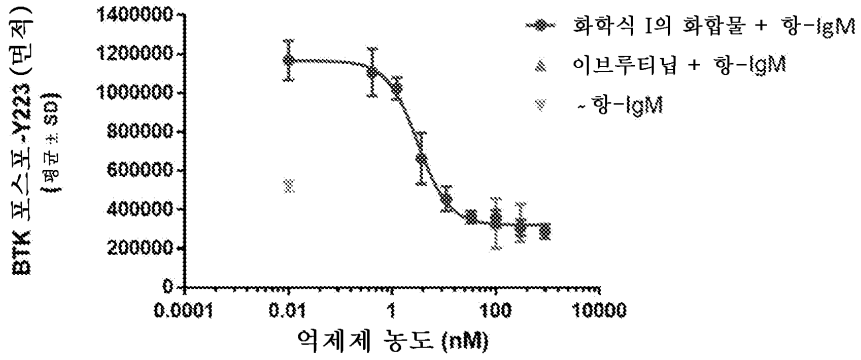
도면10d



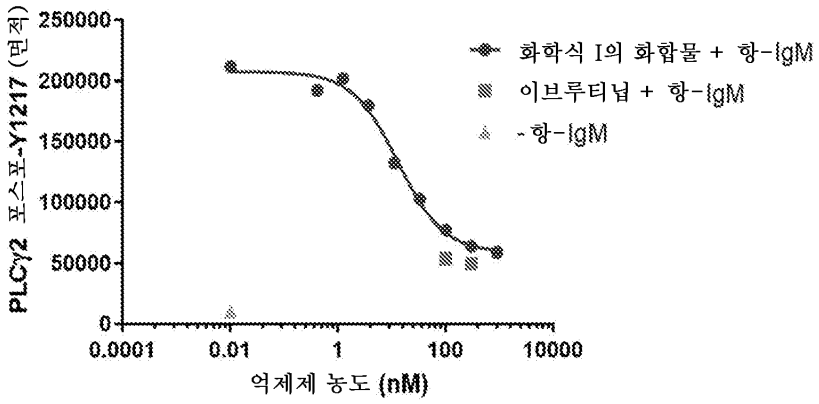
도면11a



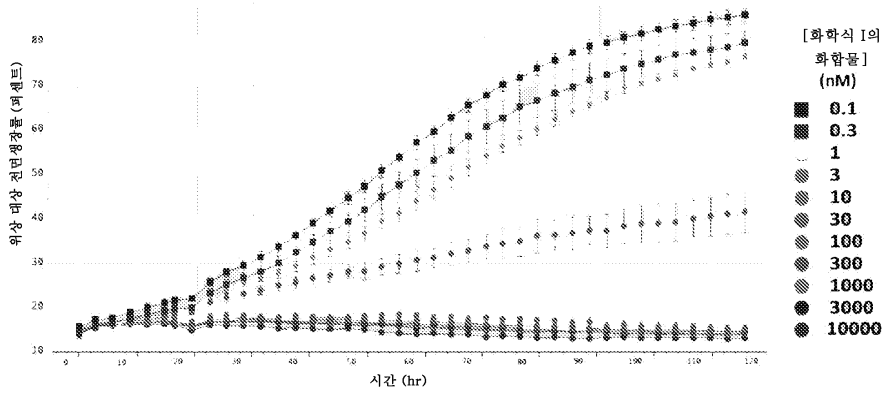
도면11b



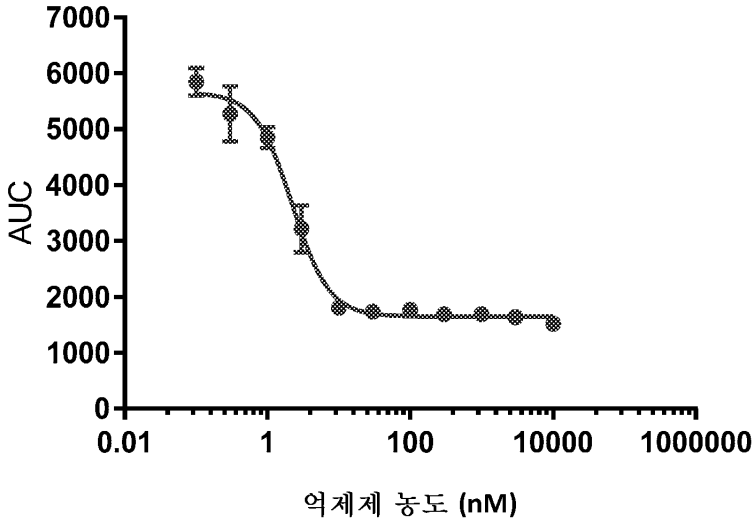
도면11c



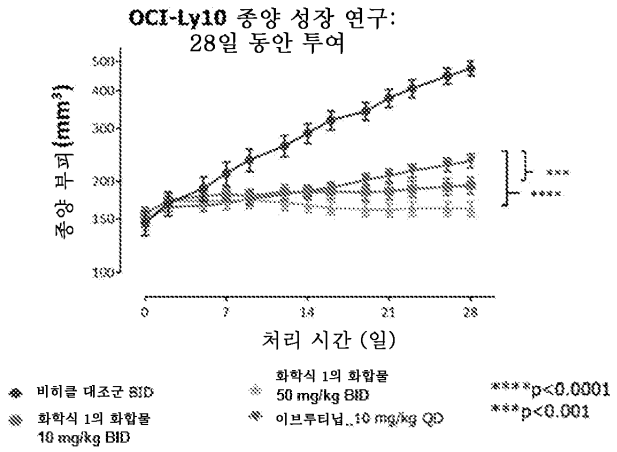
도면12a



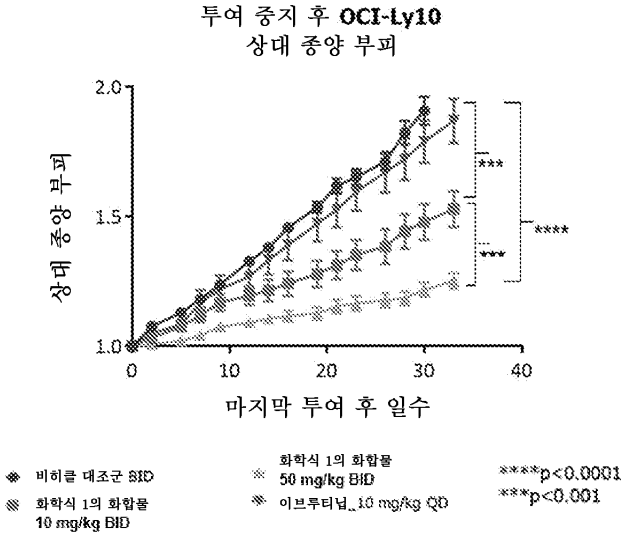
도면12b



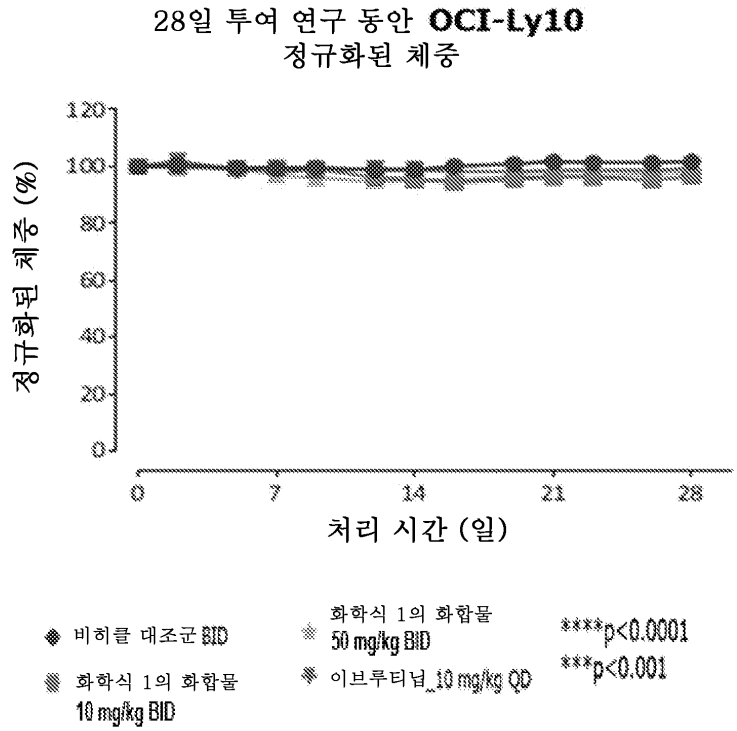
도면13a



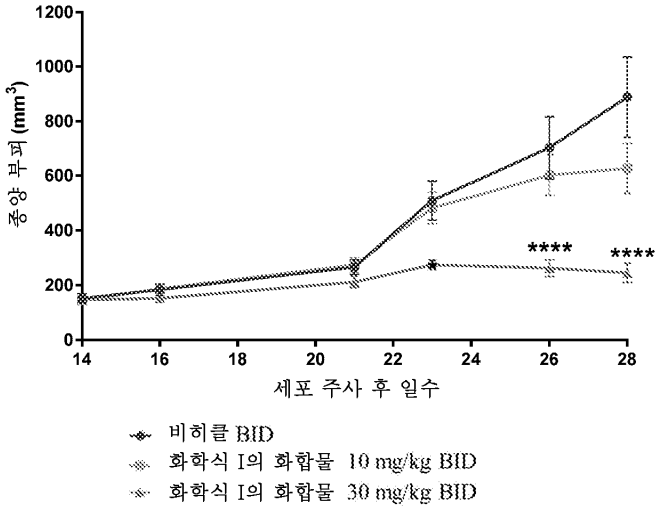
도면13b


투여 중지 후 OCI-Ly10
상대 종양 부피
상대 종양 부피
2.0
1.5
1.0
0
10
20
30
40
마지막 투여 후 일수
***
***
****
비히클 대조군 BID
화학식 1의 화합물
10 mg/kg BID
화학식 1의 화합물
50 mg/kg BID
이브루티닙_10 mg/kg QD
****p<0.0001
***p<0.001

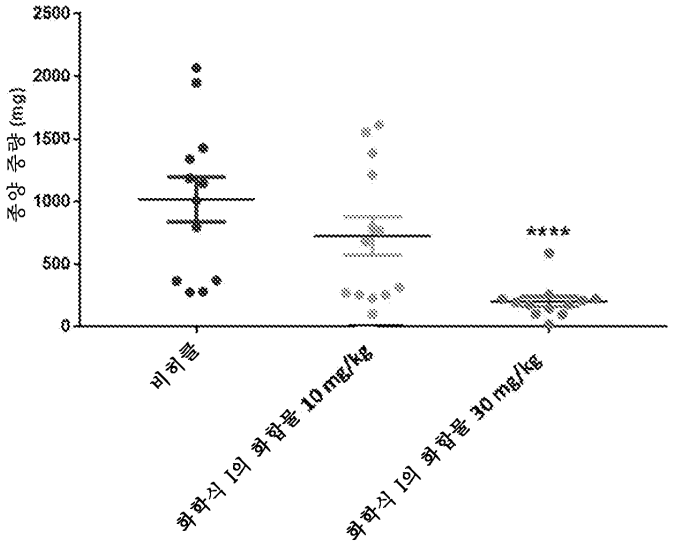
도면13c


28일 투여 연구 동안 OCI-Ly10
정규화된 체중
정규화된 체중 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
7
14
21
28
처리 시간 (일)
비히클 대조군 BID
화학식 1의 화합물
10 mg/kg BID
화학식 1의 화합물
50 mg/kg BID
이브루티닙_10 mg/kg QD
****p<0.0001
***p<0.001

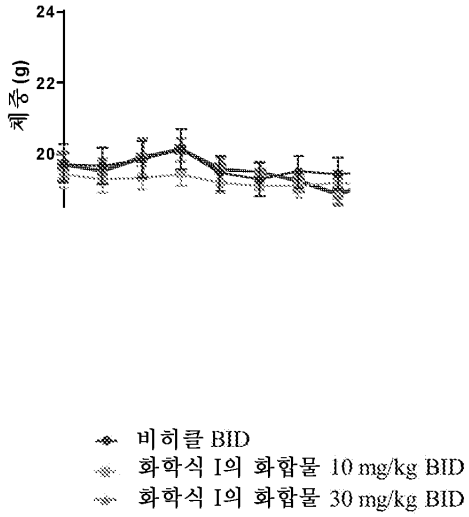
도면14a


1200
1000
800
600
400
200
0
종양 부피 (mm3)
14
16
18
20
22
24
26
28
세포 주사 후 일수
****
****
비히클 BID
화학식 I의 화합물 10 mg/kg BID
화학식 I의 화합물 30 mg/kg BID

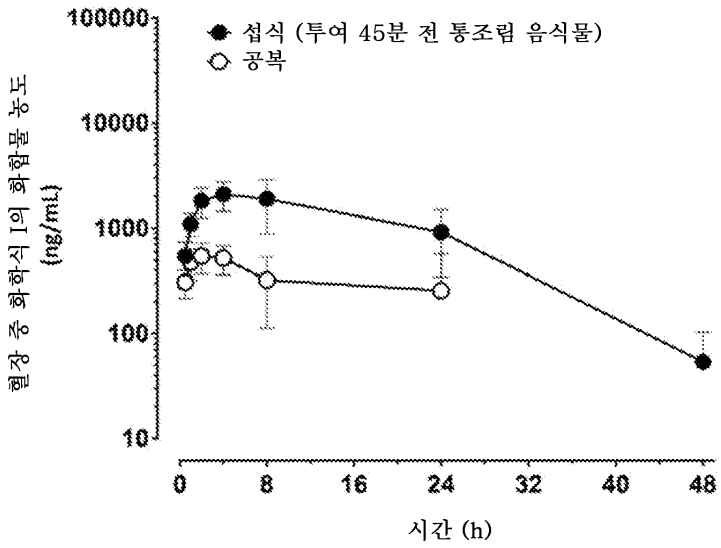
도면14b


2500
2000
1500
1000
500
0
종양 중량 (mg)
****
비히클
화학식 I의 화합물 10 mg/kg
화학식 I의 화합물 30 mg/kg

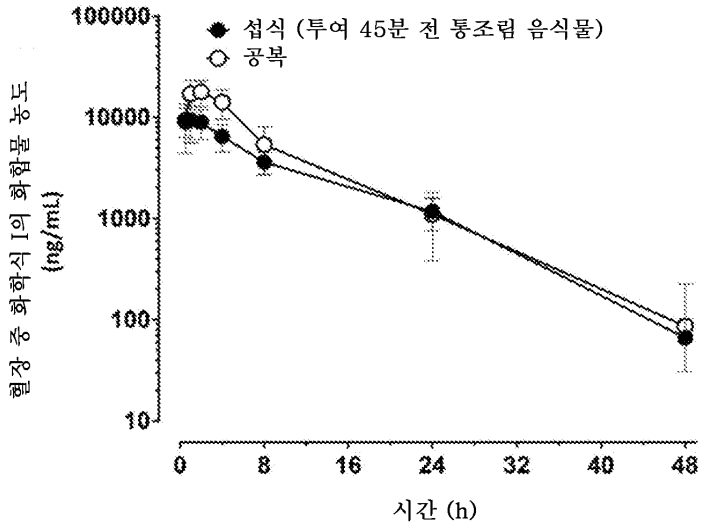
도면14c


24
22
20
체중 (g)
비히클 BID
화학식 I의 화합물 10 mg/kg BID
화학식 I의 화합물 30 mg/kg BID

도면15a


100000
10000
1000
100
10
혈장 중 화학식 I의 화합물 농도 (ng/mL)
섭식 (투여 45분 전 통조림 음식물)
공복
0
8
16
24
32
40
48
시간 (h)

도면15b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company

<120> Spray-dried dispersions, formulations, and polymorphs of (S)-5-amino-3-(4-((5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl)phenyl)-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxamide

<130> X22366

<150> US 62/712861

<151> 2018-07-31

<150> US 62/729855

<151> 2018-09-11

<150> US 62/769308

<151> 2018-11-19

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 659

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ala Val Ile Leu Glu Ser Ile Phe Leu Lys Arg Ser Gln Gln

1 5 10 15

Lys Lys Lys Thr Ser Pro Leu Asn Phe Lys Lys Arg Leu Phe Leu Leu
20 25 30

Thr Val His Lys Leu Ser Tyr Tyr Glu Tyr Asp Phe Glu Arg Gly Arg
35 40 45

Arg Gly Ser Lys Lys Gly Ser Ile Asp Val Glu Lys Ile Thr Cys Val
50 55 60

Glu Thr Val Val Pro Glu Lys Asn Pro Pro Pro Glu Arg Gln Ile Pro
65 70 75 80

Arg Arg Gly Glu Glu Ser Ser Glu Met Glu Gln Ile Ser Ile Ile Glu
85 90 95

Arg Phe Pro Tyr Pro Phe Gln Val Val Tyr Asp Glu Gly Pro Leu Tyr
100 105 110

Val Phe Ser Pro Thr Glu Glu Leu Arg Lys Arg Trp Ile His Gln Leu
115 120 125

Lys Asn Val Ile Arg Tyr Asn Ser Asp Leu Val Gln Lys Tyr His Pro
130 135 140

Cys Phe Trp Ile Asp Gly Gln Tyr Leu Cys Cys Ser Gln Thr Ala Lys
145 150 155 160

Asn Ala Met Gly Cys Gln Ile Leu Glu Asn Arg Asn Gly Ser Leu Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ser His Arg Lys Thr Lys Lys Pro Leu Pro Pro Thr Pro
180 185 190

Glu Glu Asp Gln Ile Leu Lys Lys Pro Leu Pro Pro Glu Pro Ala Ala
195 200 205

Ala Pro Val Ser Thr Ser Glu Leu Lys Lys Val Val Ala Leu Tyr Asp
210 215 220

Tyr Met Pro Met Asn Ala Asn Asp Leu Gln Leu Arg Lys Gly Asp Glu
225 230 235 240

Tyr Phe Ile Leu Glu Glu Ser Asn Leu Pro Trp Trp Arg Ala Arg Asp
245 250 255

Lys Asn Gly Gln Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Thr Glu Ala
260 265 270
Glu Asp Ser Ile Glu Met Tyr Glu Trp Tyr Ser Lys His Met Thr Arg
275 280 285
Ser Gln Ala Glu Gln Leu Leu Lys Gln Glu Gly Lys Glu Gly Gly Phe
290 295 300
Ile Val Arg Asp Ser Ser Lys Ala Gly Lys Tyr Thr Val Ser Val Phe
305 310 315 320

Ala Lys Ser Thr Gly Asp Pro Gln Gly Val Ile Arg His Tyr Val Val
325 330 335
Cys Ser Thr Pro Gln Ser Gln Tyr Tyr Leu Ala Glu Lys His Leu Phe
340 345 350
Ser Thr Ile Pro Glu Leu Ile Asn Tyr His Gln His Asn Ser Ala Gly
355 360 365
Leu Ile Ser Arg Leu Lys Tyr Pro Val Ser Gln Gln Asn Lys Asn Ala
370 375 380

Pro Ser Thr Ala Gly Leu Gly Tyr Gly Ser Trp Glu Ile Asp Pro Lys
385 390 395 400
Asp Leu Thr Phe Leu Lys Glu Leu Gly Thr Gly Gln Phe Gly Val Val
405 410 415
Lys Tyr Gly Lys Trp Arg Gly Gln Tyr Asp Val Ala Ile Lys Met Ile
420 425 430
Lys Glu Gly Ser Met Ser Glu Asp Glu Phe Ile Glu Glu Ala Lys Val
435 440 445

Met Met Asn Leu Ser His Glu Lys Leu Val Gln Leu Tyr Gly Val Cys
450 455 460
Thr Lys Gln Arg Pro Ile Phe Ile Ile Thr Glu Tyr Met Ala Asn Gly
465 470 475 480
Cys Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Glu Met Arg His Arg Phe Gln Thr Gln
485 490 495
Gln Leu Leu Glu Met Cys Lys Asp Val Cys Glu Ala Met Glu Tyr Leu

500 505 510

Glu Ser Lys Gln Phe Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu
515 520 525

Val Asn Asp Gln Gly Val Val Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg
530 535 540

Tyr Val Leu Asp Asp Glu Tyr Thr Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Pro
545 550 555 560

Val Arg Trp Ser Pro Pro Glu Val Leu Met Tyr Ser Lys Phe Ser Ser
565 570 575

Lys Ser Asp Ile Trp Ala Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Tyr Ser
580 585 590

Leu Gly Lys Met Pro Tyr Glu Arg Phe Thr Asn Ser Glu Thr Ala Glu
595 600 605

His Ile Ala Gln Gly Leu Arg Leu Tyr Arg Pro His Leu Ala Ser Glu
610 615 620

Lys Val Tyr Thr Ile Met Tyr Ser Cys Trp His Glu Lys Ala Asp Glu
625 630 635 640

Arg Pro Thr Phe Lys Ile Leu Leu Ser Asn Ile Leu Asp Val Met Asp
645 650 655

Glu Glu Ser