(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146048
(43) 공개일자 2024년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7029748
(22) 출원일자(국제) 2023년02월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/012734
(87) 국제공개번호 WO 2023/154417
국제공개일자 2023년08월17일
(30) 우선권주장
202210119643.2 2022년02월09일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490
(72) 발명자
핸더슨, 제임스, 에이.
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
슈나더벡, 매튜, 제이.
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

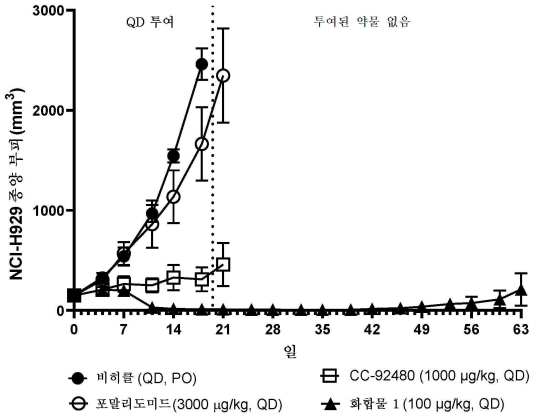
전체 청구항 수 : 총 134 항

(54) 발명의 명칭 **CFT7455의 형태학적 형태 및 그의 제조 방법**

(57) 요 약

CFT7455로도 공지되어 있고 (S)-3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온인 화합물 (1)의 유리한 형태학적 형태 및 치료 용도를 위한 화합물 (1)의 제조 방법이 제공된다. 본 발명은 또한 화합물 (1)을 투여하기 위한 새로운 투여 요법을 제공한다.

대 표 도 - 도19



(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자
허, 민쉥
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
다이, 단메이
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
리, 허
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
후, 빙
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
장, 위
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
딩, 만
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
장, 시이
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
리, 메이치
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
시, 주안주안
미국 02472 매사추세츠 워터타운 아스날 웨이 490 스위트 120 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

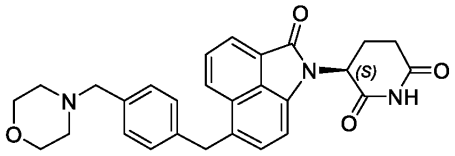
(30) 우선권주장
63/308,883 2022년02월10일 미국(US)
63/328,659 2022년04월07일 미국(US)
63/437,718 2023년01월08일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 구조의 결정질 화합물로서:



(화합물 1) ;

4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 4개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 5개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 6개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 7개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 8개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 4.8 +/- 0.4° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 16.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 19.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 22.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 13.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 19.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 23.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 17.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 26.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD가 21.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 결정질 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 결정질 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제로부터 제조된 제약 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 조성물이 고체 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 조성물이 캡슐인 제약 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 조성물이 정제인 제약 조성물.

청구항 24

제19항 또는 제20항에 있어서, 조성물이 액체 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 조성물이 겔 또는 액체 충전 캡슐인 제약 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 결정질 화합물이 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해된 것인 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 결정질 화합물이 PEG-400 중에 용해된 것인 제약 조성물.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 1 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 29

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 5 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 30

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 10 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 31

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 12.5 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 32

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 15 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 33

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 20 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 34

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 25 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 35

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 30 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 36

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 35 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 37

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 37.5 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 38

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 40 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 39

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 45 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 40

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 50 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 41

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 62.5 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 42

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 75 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 43

용매, 보존제 및 pH 제어제를 포함하는 액체 충전 캡슐인 제약 조성물로서, 여기서 결정질 화합물은 용해되기 전에 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1 형태 I인 제약 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 캡슐이 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.033, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량% 결정질 화합물을 포함하는 용액으

로 충전된 것인 제약 조성물.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 용매가 수성이 아닌 것인 제약 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 용매가 PEG인 제약 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 용매가 PEG 400인 제약 조성물.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이 약 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.65, 98.7, 98.75, 98.8, 98.85, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 또는 99.5 중량% 용매를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

청구항 49

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 보존제가 부틸화 히드록시톨루엔인 제약 조성물.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 또는 1 중량% 보존제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, pH 제어제가 시트르산인 제약 조성물.

청구항 52

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, pH 제어제가 무수 시트르산인 제약 조성물.

청구항 53

제43항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 또는 3 중량% pH 제어제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

청구항 54

유효량의 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 결정질 화합물 또는 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 55

유효량의 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 결정질 화합물 또는 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 (a) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것; 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것; 또는 (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 화합물이 28일 치료 주기로 14일 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일

용량 휴지기가 이어지는 것인 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 화합물이 후속 치료 주기 사이에 약물 휴지기를 갖고 수일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 화합물이 적어도 연속 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 다음 28-일 주기까지 약물 휴지기를 취하는 것인 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, 화합물이 21일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된 후 7-일 휴지기가 이어지는 것인 방법.

청구항 60

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 400 μg 이하인 방법.

청구항 61

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 300 μg 이하인 방법.

청구항 62

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 200 μg 이하인 방법.

청구항 63

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 100 μg 이하인 방법.

청구항 64

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 75 μg 이하인 방법.

청구항 65

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 62.5 μg 이하인 방법.

청구항 66

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 50 μg 이하인 방법.

청구항 67

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 37.5 μg 이하인 방법.

청구항 68

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 25 μg 이하인 방법.

청구항 69

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 12.5 μg 이하인 방법.

청구항 70

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 10 μg 이하인 방법.

청구항 71

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 100 μg인 방법.

청구항 72

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 87.5 μg인 방법.

청구항 73

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 75 μg인 방법.

청구항 74

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 62.5 μg인 방법.

청구항 75

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 50 μg인 방법.

청구항 76

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 37.5 μg인 방법.

청구항 77

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 25 μg인 방법.

청구항 78

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 12.5 μg인 방법.

청구항 79

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 10 μg인 방법.

청구항 80

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 5 μg인 방법.

청구항 81

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 1 μg인 방법.

청구항 82

제54항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 미만성 대 B-세포 림프종인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 활성화된 B-세포 림프종인 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 배 중심 B-세포 림프종인 방법.

청구항 85

제54항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 역형성 대세포 림프종인 방법.

청구항 86

제54항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 피부 T-세포 림프종인 방법.

청구항 87

제54항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 외투 세포 림프종인 방법.

청구항 88

제54항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

청구항 89

제54항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 제1 세대 면역조정 이미드 약물을 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 장애가 탈리도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 91

제89항에 있어서, 장애가 포말리도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 92

제89항에 있어서, 장애가 레날리도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 93

제89항에 있어서, 장애가 이베르도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 94

제54항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 이브루티닙인 방법.

청구항 96

제54항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 방법.

청구항 98

제54항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, CAR T-세포 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 이데캅타진 비클류셀인 방법.

청구항 100

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 리소캅타진 마랄류셀인 방법.

청구항 101

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 실타캅타진 오토류셀인 방법.

청구항 102

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 티사젠렉류셀인 방법.

청구항 103

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 브렉수캅타진 오토류셀인 방법.

청구항 104

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 악시캅타진 실로류셀인 방법.

청구항 105

제98항에 있어서, CAR T-세포 요법이 이중특이적 CAR T-세포 요법인 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, CAR T-세포 요법이 BCMA-CD38 CAR T-세포 요법인 방법.

청구항 107

제54항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 108

제54항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, BiTE 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 109

제54항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 110

제54항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 모노클로날 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 111

제54항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 툴레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 112

제54항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 113

제54항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 보르테조밉, 카르필조밉, VLX1570, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 114

제54항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 포말리도미드, 레날리도미드, 탈리도미드, 이베르도미드 CC-92480, CC-90009 및 CC-99282로부터 선택된 면역조정 이미드 약물이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 115

제54항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 116

제54항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 117

제54항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 비-호지킨 림프종인 방법.

청구항 118

제54항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

청구항 119

제54항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 재발성인 방법.

청구항 120

제54항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 불응성인 방법.

청구항 121

제54항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개된 것인 방법.

청구항 122

제54항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물을 28일 치료 주기로 14일 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여한 후 14-일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는 방법.

청구항 123

제54항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물을 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여한 후 14-일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는 방법.

청구항 124

제54항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물을 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는 방법.

청구항 125

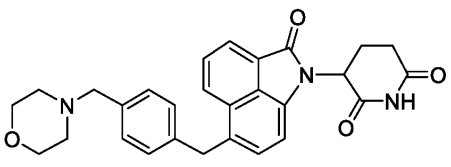
암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 결정질 화합물 또는 제약 조성물의 용도.

청구항 126

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암의 치료에 사용하기 위한 결정질 화합물 또는 제약 조성물.

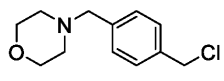
청구항 127

하기 화학식의 화합물을 제조하는 방법으로서:



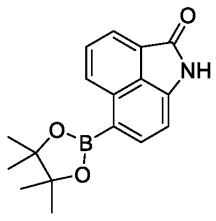
,

(i) 하기 화학식의 중간체 1:

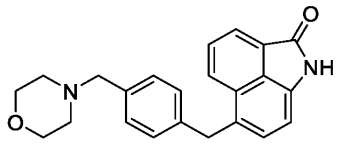

(1)

또는 그의 염을

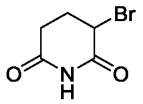
하기 화학식의 중간체 2와:


(2)

염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하에 용매 중에서 반응시켜 하기 화학식의 중간체 3을 수득하는 단계:


(3) ; 및

(ii) 단계 (i)의 중간체 3을 하기 화학식의 중간체 4와:



염기의 존재 하에 용매 중에서 반응시켜 화합물을 수득하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, (iii) 등용매 키랄 정제용 고압 액체 크로마토그래피에 의해 키랄 분리하여 화합물을 S-거울상이성질체로서 수득하는 단계를 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 129

제127항 또는 제128항에 있어서, 단계 (i)에서

염기가 탄산세슘이고;

팔라듐 촉매가 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)이고;

용매가 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸 에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 톨루엔, 트리에틸 아민, 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 130

제127항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i)에서

염기가 탄산세슘이고;

팔라듐 촉매가 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물이고;

용매가 1,4-디옥산 및 물의 혼합물인 방법.

청구항 131

제127항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (ii)에서

염기가 리튬 tert-부톡시드이고;

용매가 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸 에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 톨루엔, 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 132

제127항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (ii)에서

염기가 리튬 tert-부톡시드이고;

용매가 테트라히드로푸란인 방법.

청구항 133

제127항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (iii)에서

등용매 키랄 정제용 고압 액체 크로마토그래피가 메탄올 및 디클로로메탄; 에탄올 및 디클로로메탄; 및 이소프로판올 및 디클로로메탄의 혼합물로부터 선택된 용리액을 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 134

제127항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (iii)에서

용리액이 약 20% 에탄올 및 약 80% 디클로로메탄 또는 약 20% 메탄올 및 약 80% 디클로로메탄인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 9일에 출원된 중국 특허 출원 번호 202210119643.2, 2022년 2월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 63/308,883, 2022년 4월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 63/328,659 및 2023년 1월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 63/437,718의 이익을 주장한다. 각각의 이들 출원의 전문은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 CFT7455 또는 (S)-3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온으로도 공지된 화합물 1의 유리한 단리된 형태학적 형태, 및 본원에 추가로 기재된 바와 같은 치료 용도를 위한 화합물 1의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 화합물 1을 투여하기 위한 새로운 투여 요법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 이카로스 패밀리는 특정 생리학적 과정, 특히 조혈 세포, 및 림프구 발생에 중요한 일련의 아연-핑거 단백질 전사 인자이다 (문헌 [Fan, Y. and Lu, D. "The Ikaros family of zinc-finger proteins" Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6:513-521] 참조). 이카로스 (IKZF1)는 1992년에 처음 발견되었고 (문헌 [Georgopoulos, K. et al., "Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment" Science, 1992, 258:802-812] 참조), 후속 20년에 걸쳐 4종의 추가의 상동체: 헬리오스 (IKZF2), 아이올로스 (IKZF3), 에오스 (IKZF4), 및 페가수스 (IKZF5)가 확인되었다 (문헌 [John, L. B., and Ward, A.C.

"The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity" Mol Immunol, 2011, 48:1272-1278] 참조). 신체 내 이카로스 단백질 패밀리의 다양한 구성원의 분포는 유의하게 다르다.

[0006] 이카로스, 헬리오스, 및 아이올로스는 주로 림프성 세포 및 그의 상응하는 전구세포에서 발견되며, 이카로스는 뇌에서 추가적으로 검출되고, 이카로스 및 헬리오스는 적혈구 세포에서 검출된다. 에오스 및 페가수스는 보다 광범위하게 퍼져있고, 골격근, 간, 뇌, 및 심장에서 발견된다 (문헌 [Perdomo, J. et al., "Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities: J Biol Chem, 2000, 275:38347-38354; Schmitt, C. et al., "Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation" Apoptosis, 2002, 7:277-284; Yoshida, T. and Georgopoulos, K. "Ikaros fingers on lymphocyte differentiation" Int J Hematol, 2014, 100:220-229] 참조).

[0007] 이카로스는 적절한 림프구 발생에 중요하다. 처음 3개의 N-말단 아연 핑거를 코딩하는 엑손의 결실은 T-세포, B-세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 및 그의 전구세포가 결여된 마우스를 발생시킨다. 이카로스에서의 유전자 변경은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료에서의 불량한 결과와 상관관계가 있다. 이카로스 및 아이올로스는 다발성 골수종 세포 및 림프종 세포의 증식에 수반된다.

[0008] 다발성 골수종 (MM)은 전형적으로 모노클로날 이뮤노글로불린의 비정상적 생산, 골수 침범, 신장 기능장애, 면역 기능장애, 및 골격 손상을 특징으로 하는 형질 세포 악성종양이다. 미국에서, MM은 모든 신규 암의 거의 1.8%를 나타낸다. MM을 갖는 대상체에 대한 결과가 지난 수십년에 걸쳐 실질적으로 개선되었지만, 질환은 예측되는 5-년 상대 생존율이 현재 53.9%로 여전히 치유불가능하다. 이용가능한 요법이 치유적이지 않기 때문에, 거의 모든 환자가 궁극적으로 진행된다.

[0009] MM의 관리는 역사적으로 알킬화제를 코르티코스테로이드와 함께 포함하는 화학요법을 포함하였다. 치료는 1980년대에 자가 줄기 세포 이식에 의해 추가로 진전되었다. 1990년대에 골수종에서의 탈리도미드 (최초의 면역조정 이미드 약물, ("IID") 또한 IMiD® 또는 IMiDs®로도 지칭됨) 효능의 발견은 치료 요법의 큰 이동으로 이어졌고 환자 결과의 개선으로 이어졌다. 후속 승인된 IID, 레날리도미드 및 포말리도미드도 최초 작용제인 탈리도미드와 마찬가지로 현재 MM을 치료하기 위해 널리 사용된다. 이러한 부류의 작용제는 E3 리가제 기질-인식 어댑터 단백질 세레블론 (CRBN)에 결합하고, 이카로스 (IKZF1) 및 아이올로스 (IKZF3)의 분해를 촉진하여, 항종양 효과, 종양 미세환경에 대한 효과 및 면역 조정을 유발하여 T-세포 프라이밍 및 항종양 활성을 유발한다. MM을 갖는 많은 환자는 이들 IID 중 1종을 함유하는 다중 요법으로 치료된다. 이들 약물은 현재 덱사메타손, 항-분화 클러스터 38 (CD38) 항체, 및 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밉을 포함한 작용제와 조합하여, 수많은 차수의 요법의 MM의 치료를 위한 표준 관리로 간주된다. 이들 작용제는 MM을 갖는 환자의 무진행 생존을 연장시키는 데 성공적이었지만, 환자는 일반적으로 재발하고, 각각의 재발 후에 보다 짧은 무진행 생존 기간을 갖는다. 신규 작용제, 벨란타맙 및 셀리넥소르를 사용한 최근 연구는 다중부류 불응성 골수종에서 개선된 결과를 나타내어 최근 FDA의 가속화된 승인으로 이어졌지만; 반응률은 낮았고 (26-31%), 무진행 생존 기간은 짧았고 (3.7-4.9개월), 따라서 이들 환자들 사이에서 계속해서 미충족 의료 필요가 강조된다.

[0010] 비-호지킨 림프종 (NHL)은 T, B 또는 NK 세포로부터 기원하는 림프성 악성종양의 이종 군이다. 이는 미만성 대 B-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 버킷 림프종, 림프모구성 림프종, 외투 세포 림프종, 말초 T-세포 림프종, 여포성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 변연부 B-세포 림프종, MALT 림프종, 및 소세포 림프구성 림프종을 포함한다.

[0011] B-세포 NHL이 우세한 한편, T-세포 림프종은 덜 흔하다. 공격성 NHL을 갖는 것으로 신규 진단된 환자 중에서, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손 및 다우노루비신을 포함하는 화학요법-기반 요법 (CHOP로 지칭됨)이 주요 요법으로 남아있다. B-세포 공격성 림프종에서, CHOP와 조합된 리툭시맙은 새로이 진단된 환자에게 투여되는 주요 요법이다. 일부 환자, 특히 T-세포 NHL을 갖는 환자에서, 초기 화학요법 후에 자가 줄기 세포 구출이 이어진다. 재발성 불응성 집단에서, 다양한 표적화된 작용제가 개발되었고, 따라서 NHL의 다중 하위유형에서의 치료 옵션을 개선시켰지만, 이들 치료 옵션은 치유적이지 않은 경향이 있다. 추가적으로, NHL 하위유형은 생물학적으로 이종이어서, 적응증에 걸쳐 광범위한 치료제의 개발을 제한한다.

[0012] 공격성 림프종을 갖는 새로이 진단된 환자에서, 초기 치료는 빈번하게 강렬하고, 치유 의도로 투여된다. B-세포 NHL에서 CHOP에의 리툭시맙의 부가 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)에서 CHOP에의 브렌툭시맙의 부가 이외에, 어떠한 다른 신규 표적화제도 생존 개선을 입증하지 못했고, 따라서 어떠한 다른 것도 나이브 환자의 치료를 위해 승인되지 않았다. 재발성 NHL에서의 최근의 치료 진전은 특히 외투 세포 림프종 (MCL) 및 보다 무통성 형태의 NHL에 대한 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 MCL에 대해

승인된 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T) 요법, 및 DLBCL에 대해 승인된 폴라투주맙, 벨란타맙, 또는 타파시타맙과 같은 신규 항체 약물 접합체를 포함한다. T-세포 NHL에 대해 최근에 승인된 약물은 로미뎁신, 벨리노스타트, 및 브렌툭시맙을 포함한다. 이러한 프로토콜에서 연구된 NHL 집단과 관련하여, 레날리도미드는 MCL, DLBCL 및 말초 T-세포 림프종 (PTCL)을 비롯한 B-세포 및 T-세포 NHL 둘 다에서 임상 활성을 입증하였다. 레날리도미드는 재발성/불응성 (r/r) MCL 집단에서 연구되었고, 보르테조밉 후 MCL을 갖는 r/r 대상체에서 레날리도미드의 효능 및 안전성을 검사한 II상 EMERGE 연구로부터의 결과에 따라 2013년 6월에 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인되었다 (전체 반응률 [ORR] 28%; 중앙 반응 지속기간 [DOR] 16.6개월). 레날리도미드는 또한 DLBCL 및 PTCL에서 활성이다. 레날리도미드 및 다른 신규 표적화 요법은 보통 내지 우수한 반응률을 갖지만, 반응의 지속성은 대부분의 NHL 하위유형에 걸쳐 짧은 경향이 있다. 1-2종의 치료 요법 후에 환자가 재발하면, 중앙 반응 지속기간은 낮은 경향이 있고, 이는 이들 요법을 견디기에 충분한 수행 상태 및 기관 기능을 갖는 환자에 의존적이다. 따라서, r/r NHL을 갖는 환자들 사이에 미충족 의료 필요가 남아있다.

[0013] 단백질 분해는 세포 항상성을 유지시키는 고도로 조절되고 필수적인 과정이다. 손상되거나, 미스폴딩되거나, 또는 과량의 단백질의 선택적 확인 및 제거는 유비퀴틴-프로테아솜 경로 (UPP)를 통해 달성된다. UPP는 항원 프로세싱, 아폽토시스, 소기관의 생물발생, 세포 주기, DNA 전사 및 복구, 분화 및 발생, 면역 반응 및 염증, 신경 및 근육 변성, 신경망의 형태발생, 세포 표면 수용체, 이온 채널 및 분비 경로의 조정, 스트레스 및 세포외 조정제에 대한 반응, 리보솜 생물발생 및 바이러스 감염을 비롯한 거의 모든 세포 과정의 조절에서 중추적이다. 말단 리신 잔기에의 E3 유비퀴틴 리가제에 의한 다중 유비퀴틴 분자의 공유 부착은 프로테아솜 분해를 위한 단백질을 표시하고, 여기서 단백질은 작은 펩티드로 및 궁극적으로는 새로운 단백질을 위한 빌딩 블록으로서의 역할을 하는 그의 구성 아미노산으로 소화된다. 결함있는 프로테아솜 분해는 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근육 이영양증, 심혈관 질환, 및 암을 비롯한 다양한 임상 장애와 관련되어 왔다.

[0014] 특정 단백질 분해제를 기재하는 특허 출원은 WO/2022/081928, WO/2022/081928, WO/2022/081927, WO2022/081925, WO/2020/210630, WO/2020/006262, WO/2020/010227, 및 WO/2020/010177을 포함한다.

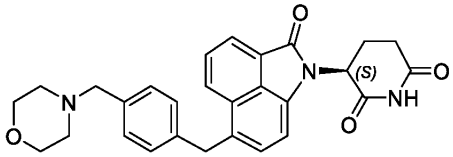
[0015] E3 유비퀴틴 리가제에 결합할 수 있는 화합물 및 분해를 위한 표적화 단백질을 기재하는, C4 테라퓨틱스, 인크.(C4 Therapeutics, Inc.)에 의해 출원된 특허 출원은 발명의 명칭 "Compounds For The Targeted Degradation Of RET"의 WO/2022/032026; 발명의 명칭 "Compounds For Targeting Degradation Of Bruton's Tyrosine Kinase"의 WO/2022/235945; 발명의 명칭 "EGFR Degraders To Treat Cancer Metastasis To The Brain Or CNS"의 WO/2022/251539; 발명의 명칭 "Therapeutics For The Degradation Of Mutant BRAF"의 WO/2022/261250; 발명의 명칭 "Isoindolinone And Indazole Compounds For The Degradation Of EGFR"의 WO/2021/127561; 발명의 명칭 "Bifunctional Compounds"의 WO/2021/086785; 발명의 명칭 "Bifunctional Compounds for the Treatment of Cancer"의 WO/2021/083949; 발명의 명칭 "Tricyclic Degraders of Ikaros and Aiolos"의 WO/2020/210630; 발명의 명칭 "Heterocyclic Compounds for Medical Treatment"의 WO/2020/181232; 발명의 명칭 "Targeted Protein Degradation"의 WO/2020/132561; 발명의 명칭 "Spirocyclic Compounds"의 WO/2019/236483; 발명의 명칭 "Compounds for the degradation of BRD9 or MTH1"의 WO2020/051235; 발명의 명칭 "Cereblon binders for the Degradation of Ikaros"의 WO/2019/191112; 발명의 명칭 "Spirocyclic Compounds"의 WO/2019/204354; 발명의 명칭 "Degraders and Degrons for Targeted Protein Degradation"의 WO/2019/099868; 발명의 명칭 "N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation"의 WO/2018/237026; 발명의 명칭 "Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197051; 발명의 명칭 "Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197055; 발명의 명칭 "Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197036; 발명의 명칭 "C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197046; 및 발명의 명칭 "Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197056을 포함한다.

[0016] 이들 노력에도 불구하고, 비정상적 세포 증식의 치료에 사용하기 위해 이카로스 (IKZF1) 또는 아이올로스 (IKZF3)를 분해하기 위해 세레블론에 결합하는 화합물을 포함하는 새로운 치료 접근법에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0017] 화합물 1의 고도로 안정하고 결정질인 형태학적 형태가 발견되었다. 이러한 형태학적 형태 (형태 I)는 그의 높은 안정성, 확장성 및 재현성으로 인해 화합물 1의 다른 형태학적 형태보다 우수하다. 예를 들어, 화합물 1 형태 I을, 예를 들어 아세톤/물, DMSO/물, 또는 순수한 물을 비롯한 높은 물 함량을 갖는 용매 중에서 시험하는

경우에, 형태학적 형태에 대한 어떠한 유의한 변화도 존재하지 않는다 (실시예 9 참조). 높은-물 함량 시스템에서의 화합물 1 형태 I의 안정성은 화합물 1 형태 I의 보관 수명을 증가시키고 제작 규모 제조 시 증가된 순도 및 재현성을 가능하게 하는 유용한 특성이다. 이 특성은 또한 개선된 치료 효과를 위해 화합물 1의 전달 속도를 조정하는 데 사용될 수 있다. 화합물 1 형태 I을 제작 규모로 제조하는 방법이 또한 발견되었다 (실시예 1 참조).

[0018] 

(화합물 1)

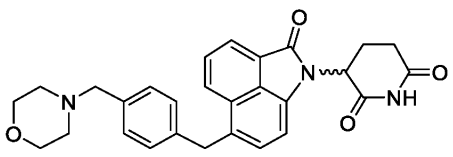
[0019] 화합물 1 (또한 CFT7455로도 공지됨)은 세레블론 E3 리가제에 고친화도로 결합하여 IKZF1 및 IKZF3과 상호작용하는 세레블론 상의 새로운 표면을 생성하는 소분자 항암제이다 (WO 2020/210630 참조). 그 결과, IKZF1 및 IKZF3은 세레블론 E3 리가제에 의해 효율적으로 유비퀴틴화되고, 프로테아솜에 의해 분해된다. 화합물 1의 높은 세레블론 결합 친화도는 IKZF1/3의 신속하고, 깊고, 지속적인 분해를 가능하게 하여, 예를 들어 조혈암, 예컨대 다발성 골수종 및 다중 유형의 비-호지킨 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 세포에서 강력한 활성을 발생시킨다.

[0020] 화합물 1은 다발성 골수종 및 비-호지킨 림프종의 경구 저용량 치료를 위한 임상 시험 중에 있다. 화합물 1은 암, 및/또는 IKZF 1/3 감수성인 특정한 혈액암을 치료하기 위해 마이크로그램 용량으로, 예를 들어 약 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 62.5, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 37.5, 35, 30, 25, 20, 15, 12.5, 10, 5, 또는 1 마이크로그램 (μg) 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명은 치료 용도, 예를 들어 암의 저용량 치료에 사용하기 위한 화합물 1의 유리한 안정한 결정질 형태학적 형태를 제공하고, 또한 목적하는 용도를 위한 추가의 형태학적 형태를 제공한다.

[0021] 한 측면에서, 화합물 1 형태 I은 이카로스 및/또는 아이올로스-매개된 장애를 치료하기 위해 그를 필요로 하는 환자에게 예를 들어 제약 조성물의 일부로서 투여된다. 다른 측면에서, 화합물 1 형태 I은 이카로스 및/또는 아이올로스-매개된 장애를 치료하기 위해 그를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한 제약 조성물의 생산에 사용된다. 예를 들어, 화합물 1 형태 I은 적절한 부형제 중에 용해될 수 있고, 이어서 겔 캡슐 내로 로딩될 수 있다. 겔 캡슐에 사용될 수 있는 부형제의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트, 알콜, 예컨대 에탄올, 및 글리세린을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 PEG-400 중에 용해되고, 겔 캡슐에 로딩된다.

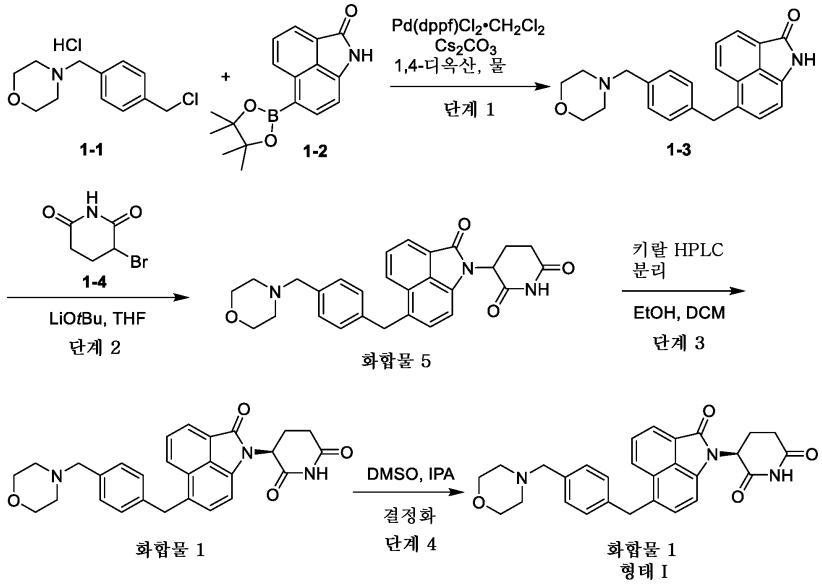
[0022] 메탄올 용매화물 형태 II 및 수화물 형태 III 및 IV를 비롯한 화합물 1의 다른 형태학적 형태가 또한 본원에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 에탄올 또는 2-프로판올을 DMSO에 역용매 첨가하는 것에 의해 선택적으로 제조될 수 있다.

[0023] 라세미 화합물 5의 형태학적 형태가 또한 발견되었다. 화합물 5를 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하여 화합물 1을 제조할 수 있다. 본 발명은 화합물 1의 제조를 위한 높은 안정성 및 순도를 갖는 화합물 5의 형태학적 형태를 제공한다. 형태 V, 형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII로 명명된 화합물 5의 4종의 결정질 형태가 다형체 또는 유사-다형체로서 확인되었다. 이들 4종의 결정질 형태 중에서, 형태 VI은 유리한 용해도, 화학적 안정성 및 물리적 안정성을 갖는 잠재적 수화물이다. 형태 V도 또한 고도로 안정하고, 모든 시험된 용매계로부터 평형화에 의해 (실시예 14 참조), 및 벤질 알콜 및 THF로부터 급속 증발에 의해 (실시예 15 참조) 수득될 수 있다.

[0024] 

(화합물 5)

[0025] 또 다른 측면에서, 화합물 1 및 화합물 5의 제작 규모 생산 방법이 제공된다. 이 방법은 반응기 규모 교차 커플링 반응 (단계 1), 친핵성 치환 (단계 2), 정제용 키랄 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분리 (단계 3) 및 선택적 결정화 (단계 4)를 포함한다.



[0026]

[0027] 화합물 1 형태 I 또는 화합물 1 형태 I로부터 제조된 제약 조성물은 경구 또는 비경구 전달에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I 또는 화합물 1 형태 I로부터 제조된 제약 조성물은 경구 전달에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I로부터 제조되거나 또는 이를 포함하는 제약 조성물은 경구 전달을 위한 고체, 겔 또는 액체 투여 형태로 제공된다. 특정 실시양태에서, 고체 투여 형태는 정제이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물의 용량 농도는 적어도 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 12.5 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 30 μg, 35 μg, 37.5 μg, 40 μg, 45 μg, 50 μg, 55 μg, 60 μg, 62.5 μg, 65 μg, 70 μg, 75 μg, 80 μg, 85 μg, 87.5 μg, 90 μg, 95 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg, 400 μg, 425 μg, 450 μg, 475 μg, 또는 500 μg이며, 이는 하나의 비제한적 측면에서 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 매주 5회, 매주 6회, 또는 1일 1회 (QD) 주어질 수 있고, 치료는 28-일 치료 주기의 제1일-제14일 또는 제1일-제21일에 이루어진다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 또는 화합물 5로부터 제조되거나 또는 이를 포함하는 제약 조성물의 용량 농도는 적어도 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 12.5 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 30 μg, 35 μg, 37.5 μg, 40 μg, 45 μg, 50 μg, 55 μg, 60 μg, 65 μg, 62.5 μg, 70 μg, 75 μg, 80 μg, 85 μg, 87.5 μg, 90 μg, 95 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg, 400 μg, 425 μg, 450 μg, 475 μg, 또는 500 μg이며, 이는 하나의 비제한적 측면에서 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 매주 5회, 매주 6회, 또는 1일 1회 (QD) 주어질 수 있고, 치료는 28-일 치료 주기의 제1일-제14일 또는 제1일-제21일에 이루어진다.

[0028] 화합물은 예를 들어 경구 또는 비경구 전달을 위해 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 경구 전달을 위한 고체, 겔 또는 액체 투여 형태로 제공되거나, 또는 정맥내로 또는 달리 전신으로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 경구 투여를 위한 연질쉘 캡슐 또는 정제로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 고체 또는 겔 투여 형태의 용량 농도는 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 12.5 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 37.5 μg, 50 μg, 62.5 μg, 75 μg, 87.5 μg 또는 100 μg이며, 이는 하나의 비제한적 측면에서 28-일 주기의 제1일-제14일에 1일 1회 (QD), 28-일 주기의 처음 2주 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 QD, 21-일 주기의 제1일-제7일에 QD, 또는 28-일 주기의 제1일-제21일에 QD 주어질 수 있다.

[0029] 특정 측면에서, 화합물 1, 화합물 1 형태 I, 또는 화합물 1을 포함하는 제약 조성물에 대해 선택되는 투여 형태는 혈액 채취물을 모니터링하여 호중구 상태를 확인함으로써 결정되고, 이어서 용량은 허용되지 않는 호중구감소증 또는 다른 혈액 세포 수준 저하를 피하기 위해 필요에 따라 조정될 수 있다. 결정된 투여량은 주기에서 21일 미만으로, 예를 들어 전체 28일 또는 21일 동안 수일 투약에 이어서 수일 휴약으로 투여될 수 있고, 예를 들어 1주에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 투약이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 4주 동안 반복될 수 있다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 치료 주기에서 1, 2 또는 3주 동안 수일 투약 및 수일 휴약으로 투여된 후, 1, 2 또는 3주의 약물 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 격일로 투여된다. 특정 실시양태에서 화합물 1은 치료 주기의 매일, 매우 낮은 용량, 예를 들어 약 87.5 μg, 75 μg, 62.5 μg, 50 μg, 37.5 μg, 25 μg, 20 μg, 15 μg, 12.5 μg, 10 μg, 5 μg 및 1 μg 미만의 용량으로 투여된다.

[0030] 특정 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 1 형태 I, 또는 화합물 1을 포함하는 제약 조성물을 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것; 또는 (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는, 암의 치료를 위한 새로운 투여 요법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 치료 주기는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 또는 그 초과로 반복된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 12.5 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 30 μg, 35 μg, 37.5 μg, 40 μg, 45 μg, 50 μg, 62.5 μg, 75 μg, 87.5 μg, 또는 100 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 적어도 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 30 μg, 35 μg, 40 μg, 45 μg, 50 μg, 75 μg, 87.5 μg 또는 100 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 30 μg, 35 μg, 40 μg, 45 μg, 50 μg, 75 μg, 87.5 μg, 또는 100 μg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 μg, 62.5 μg 또는 75 μg의 용량으로 제공된다.

[0031] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 면역계 활성을 조정하는 데, 예를 들어 IFN-알파, IFN-베타 또는 IFN-감마를 활성화시키는 데 사용된다. 면역계를 활성화시킴으로써, 화합물은 암을 보다 효과적으로 치료할 수 있다. 이러한 면역조정 활성은 또 다른 항암제, 예컨대 다라투무맙과 조합된 화합물 1의 효능을 증가시킬 수 있다.

[0032] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 악성 B 또는 T 세포로부터 IKZF1 및 IKZF3의 분해를 유발하여 종양 세포 사멸을 발생시키기 위해 사용된다. 결과적인 종양 미세환경으로부터의 IKZF1 및 IKZF3의 고갈은 T-세포 활성화를 발생시킬 수 있다.

[0033] 본원에 기재된 화합물 1의 투여 요법은 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 암의 비제한적 예는 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 말초 T-세포 림프종, 외투 세포 림프종 및 미만성 대 B 세포 림프종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 단독요법으로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 2 또는 3종의 작용제 조합물의 일부로서 투여된다.

[0034] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0035] 따라서, 본 발명은 적어도 하기 특색을 포함한다:

[0036] (a) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1 또는 화합물 5의 형태학적 형태;

[0037] (b) 화합물 1 형태 I;

[0038] (c) 화합물 5 형태 V;

[0039] (d) 화합물 5 형태 VI;

[0040] (e) 실시양태 (a)-(d) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 제약 조성물;

[0041] (f) 실시양태 (a)-(d) 중 어느 하나의 화합물로부터 제조된 제약 조성물, 예를 들어 화합물 1 형태 I이 부형제에 용해된 액체 부형제를 갖는 조성물;

[0042] (g) 유효량의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료 방법;

[0043] (h) 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물이 (a) 28일 치료 주기로 21일 동안 1일 1회 투여된 후 7일 용량 휴지기가 이어지는 것인 (g)의 방법;

[0044] (i) 유효량의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료 방법으로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 방법;

[0045] (j) 화합물 1이 약 10 내지 약 75 μg의 용량으로 투여되는 것인 (i)의 방법.

[0046] (k) 화합물 1이 약 25 내지 약 75 μg의 용량으로 투여되는 것인 (i)의 방법.

[0047] (l) 화합물 1이 약 50 내지 약 75 μg의 용량으로 투여되는 것인 (i)의 방법.

[0048] (m) 화합물 1이 약 50 내지 약 100 μg의 용량으로 투여되는 것인 (i)의 방법.

[0049] (n) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물;

[0050] (o) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물;

[0051] (p) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도;

[0052] (q) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도;

[0053] (r) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물의 용도로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 용도;

[0054] (s) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물의 용도로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 용도;

[0055] (t) 유효량의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법;

[0056] (u) 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물이 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나, 또는 (b) 28일 치료 주기로 21일 동안 1일 1회 투여된 후 7일 용량 휴지기가 이어지는 것인 (t)의 방법;

[0057] (v) 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물;

[0058] (w) 암의 치료를 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도;

[0059] (x) 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도;

[0060] (y) 유효량의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법으로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금

요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 방법;

[0061] (z) 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물;

[0062] (aa) 암의 치료를 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물의 용도로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 용도;

[0063] (bb) 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 1 또는 화합물 또는 제약 조성물의 용도로서, 여기서 화합물 또는 제약 조성물은 (a) 28일 치료 주기로 연속 14일 동안 약 12.5 내지 약 100 μg, 예를 들어 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 용량으로 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (b) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; (c) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지거나; 또는 (d) 28일 치료 주기로 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 용도;

[0064] (cc) 유효량의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료 방법;

[0065] (dd) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료에 사용하기 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물;

[0066] (ee) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도;

[0067] (ff) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 (a)-(f) 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도; 및

[0068] (gg) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1 형태 I을 제조하는 방법.

도면의 간단한 설명

[0069] 도 1은 화합물 1 형태 I의 XRPD 패턴을 도시한다. 형태 I XRPD 패턴은 예리한 피크를 나타내며, 이는 샘플이 결정질 물질로 구성되었음을 나타낸다.

도 2는 화합물 1 형태 II의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 3은 화합물 1 형태 III의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 4는 화합물 1 형태 IV의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 5는 화합물 5 형태 V의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 6은 화합물 5 형태 VI의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 7은 화합물 5 형태 VII의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 8은 화합물 5 형태 VIII의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 9는 화합물 5 형태 V, 형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII의 XRPD 오버레이 패턴을 도시한다.

도 10은 5명의 환자에 대한 화합물 1의 경구 투여에 사용된 처리 요법 및 관찰된 반응을 도시한다. 환자를 실시예 24에 기재된 바와 같이 처리하였다. 반응 (SD=안정 질환 및 PD= 진행성 질환)을 국제 골수종 연구 그룹 (IMWG) 균일 반응 기준을 사용하여 결정하였다. x-축은 시간 (주)이다.

도 11은 화합물 1로 처리된 5명의 환자의 호중구 농도를 도시한다. 환자를 실시예 24에 기재된 바와 같이 처리하였다. x-축은 시간 (일)이고, y-축은 농도 (10^9/L)이다.

도 12는 화합물 1로 처리된 5명의 환자에 대한 화합물 1의 농도를 도시한다. 환자를 실시예 24에 기재된 바와 같이 처리하였다. x-축은 시간 (시)이고, y-축은 농도 (ng/mL)이다.

도 13, 도 14, 및 도 15는 각각 환자 2, 4, 및 5에서의 이카로스 및 아이올로스의 농도를 도시한다. 환자를 실시예 24에 기재된 바와 같이 처리하였다. y-축은 기준선과 비교한 분해 (%)이고, x-축은 일 단위로 측정된 시간이다.

도 16은 화합물 1로 처리된 환자에 대한 실시예 25에 정의된 바와 같은 dFLC의 퍼센트 변화를 도시한다 (실시예 24 참조). y-축은 퍼센트 변화 dFLC이고, x-축은 시간*ng/mL 단위로 측정된, 제15일의 곡선하 면적 (AUC)에 의해 측정된 화합물 1의 농도이다.

도 17은 이종이식편 연구에서 실시예 26에 기재된 바와 같이 투여한 경우 종양 또는 혈장에서의 화합물 1 및 CC-92480의 농도를 도시한다. y-축은 ng/mL (혈장) 및 ng/g (종양) 단위의 농도이고, x-축은 시간 단위로 측정된 시간이다.

도 18은 실시예 26에 기재된 이종이식편 연구에서 화합물 1, CC-92480 또는 포말리도미드를 투여한 후에 남아있는 IKZF3의 농도를 도시한다. y-축은 퍼센트 단위로 측정된 남아있는 IKZF3의 농도이고, x-축은 시간 단위로 측정된 시간이다.

도 19는 실시예 26에 기재된 이종이식편 연구에서 화합물 1, CC-92480 또는 포말리도미드를 투여한 후의 마우스에서의 종양 부피를 도시한다. y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이고, x-축은 일 단위로 측정된 시간이다.

도 20은 OCI-LY10 두개내 이종이식편을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에게 시험 물품을 투여한 후의 체중 변화를 도시한다. 데이터 포인트는 군 평균 체중을 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차 (SEM)를 나타낸다. 실험 절차는 실시예 27에 기재되어 있다.

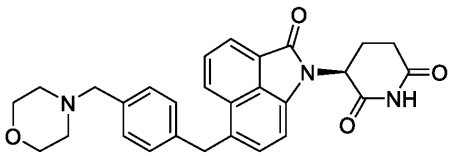
도 21은 효능 연구에서 퍼센트 체중 (BW) 변화를 도시한다. BW 변화는 그룹화 제1일의 동물 체중에 기초하여 계산하였다. 데이터 포인트는 BW의 퍼센트 군 평균 변화를 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차 (SEM)를 나타낸다. 실험 절차는 실시예 27에 기재되어 있다.

도 22는 비히클, 10 mg/kg QD 용량의 화합물 1, 25 mg/kg QD 용량의 이브루티닙, 또는 10 mg/kg QD 화합물 1 및 25 mg/kg QD 이브루티닙의 조합물로 처리된 마우스의 카플란-마이어 생존 곡선을 도시한다. 실험 절차는 실시예 27에 기재되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 화합물 1 (또한 CFT7455로도 공지됨)은 세레블론 E3 리가제에 고친화도로 결합하여 IKZF1 및 IKZF3과 상호작용하는 세레블론 상의 새로운 표면을 생성하는 소분자 항암제이다 (WO 2020/210630 참조). 그 결과, IKZF1 및 IKZF3은 세레블론 E3 리가제에 의해 효율적으로 유비퀴틴화되고, 프로테아솜에 의해 분해된다. 화합물 1의 높은 세레블론 결합 친화도는 IKZF1/3의 신속하고, 깊고, 지속적인 분해를 가능하게 하여, 예를 들어 조혈암, 예컨대 다발성 골수종 및 다중 유형의 비-호지킨 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 세포에서 강력한 활성을 발생시킨다.

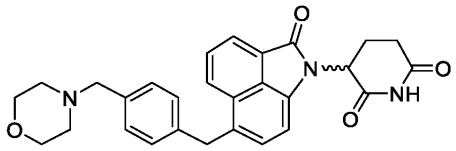
[0071] 화합물 1은 다발성 골수종 및 비-호지킨 림프종의 경구 저용량 치료를 위한 임상 시험 중에 있다. 화합물 1은 암을 치료하기 위해 마이크로그램 용량으로, 예를 들어 약 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 67.5, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 37.5, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 12.5, 5, 또는 1 마이크로그램 (μg) 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명은 치료 용도, 예를 들어 암의 저용량 치료에 사용하기 위한 화합물 1의 안정한 결정질 형태학적 형태를 제공한다.



화합물 1

[0072]

[0073] 화합물 5는 라세미 혼합물이며, 이를 분리하여 화합물 1을 제조한다. 본 발명은 화합물 1의 제조를 위한 높은 안정성 및 순도를 갖는 화합물 5의 형태학적 형태를 제공한다.



(화합물 5)

[0074]

[0075] 화합물 1 형태학적 형태

[0076] 유리 염기로서의 화합물 1을 다양한 결정화 조건에서 조사하였다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 실험에서 출발 물질은 형태 I이다. 시험된 조건은 25℃ 및 50℃에서의 평형화, 역용매의 첨가에 의한 침전, 느린 증발, 및 가열 및 냉각 결정화를 포함하였다.

[0077] 형태 I로 명명된 1종의 무수물, 형태 III 및 형태 IV로 명명된 2종의 수화물, 및 형태 II로 명명된 1종의 메탄올 용매화물을 포함한 4종의 결정질 형태학적 형태가 확인되었다.

[0078] 화합물 1 형태 I

[0079] 형태 I은 고도로 결정질인 무수물이다. 특정 실시양태에서, 형태 I은 피크 목록 #1에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타 내에 1개 이상의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다 (실시예 23에서의 XRPD 방법 1 참조).

[0080] 피크 목록 #1

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
4.839 °	18.24596 Å	5935.35	6007.09	100.0 %
9.493 °	9.30929 Å	350.578	447.906	5.9 %
11.443 °	7.72664 Å	121.206	239.469	2.0 %
12.589 °	7.02582 Å	435.170	588.553	7.3 %
13.183 °	6.71066 Å	586.459	767.979	9.9 %
13.508 °	6.55002 Å	2034.22	2228.22	34.3 %
13.995 °	6.32280 Å	72.3640	281.253	1.2 %
14.360 °	6.16294 Å	292.209	509.197	4.9 %
15.411 °	5.74487 Å	47.0664	289.945	0.8 %
15.974 °	5.54375 Å	820.430	1095.66	13.8 %
16.367 °	5.41157 Å	2616.51	2914.58	44.1 %
17.061 °	5.19281 Å	289.538	620.641	4.9 %
17.472 °	5.07168 Å	481.451	830.872	8.1 %
17.847 °	4.96592 Å	1288.94	1653.67	21.7 %
17.934 °	4.94204 Å	795.040	1162.94	13.4 %
18.295 °	4.84529 Å	366.045	745.487	6.2 %
18.795 °	4.71765 Å	68.6179	465.816	1.2 %
19.172 °	4.62575 Å	2344.08	2754.74	39.5 %
19.626 °	4.51972 Å	1574.26	1997.46	26.5 %
20.243 °	4.38319 Å	42.5060	476.297	0.7 %
20.466 °	4.33600 Å	180.328	616.113	3.0 %
20.856 °	4.25576 Å	753.886	1190.84	12.7 %
21.540 °	4.12220 Å	1038.35	1470.18	17.5 %
21.819 °	4.07014 Å	673.549	1100.67	11.3 %
22.260 °	3.99048 Å	301.141	717.726	5.1 %
22.539 °	3.94170 Å	86.8583	494.814	1.5 %
22.920 °	3.87702 Å	2341.17	2734.90	39.4 %

[0081]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
23.179 °	3.83433 Å	1376.31	1758.76	23.2 %
24.022 °	3.70164 Å	391.151	758.489	6.6 %
24.168 °	3.67950 Å	262.061	632.012	4.4 %
24.527 °	3.62652 Å	291.797	666.373	4.9 %
24.825 °	3.58372 Å	664.895	1041.39	11.2 %
25.092 °	3.54607 Å	149.165	525.928	2.5 %
25.405 °	3.50314 Å	81.6576	456.952	1.4 %
25.543 °	3.48454 Å	215.536	589.577	3.6 %
25.925 °	3.43407 Å	373.243	741.882	6.3 %
26.463 °	3.36546 Å	1276.56	1632.76	21.5 %
26.747 °	3.33038 Å	422.316	769.677	7.1 %
27.122 °	3.28514 Å	582.011	915.276	9.8 %
27.842 °	3.20181 Å	518.598	838.739	8.7 %
28.031 °	3.18067 Å	518.976	838.316	8.7 %
28.521 °	3.12710 Å	229.905	546.391	3.9 %
28.669 °	3.11124 Å	406.442	721.857	6.8 %
29.103 °	3.06586 Å	309.609	619.429	5.2 %
29.316 °	3.04407 Å	475.347	781.072	8.0 %
29.642 °	3.01132 Å	147.085	444.833	2.5 %
30.113 °	2.96532 Å	215.049	497.624	3.6 %
30.596 °	2.91958 Å	172.008	434.520	2.9 %
31.092 °	2.87413 Å	62.2168	312.450	1.0 %
31.343 °	2.85170 Å	741.565	994.781	12.5 %
31.627 °	2.82675 Å	67.1404	322.249	1.1 %
31.930 °	2.80061 Å	151.384	407.716	2.6 %
32.301 °	2.76922 Å	259.290	516.325	4.4 %
32.721 °	2.73466 Å	148.263	402.859	2.5 %
33.058 °	2.70758 Å	203.310	456.500	3.4 %

[0082]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
33.430 °	2.67830 Å	103.314	356.590	1.7 %
33.682 °	2.65883 Å	305.143	556.944	5.1 %
33.799 °	2.64987 Å	462.505	713.202	7.8 %
34.466 °	2.60013 Å	83.6017	327.866	1.4 %
34.851 °	2.57227 Å	164.004	409.101	2.8 %
35.402 °	2.53347 Å	111.720	354.819	1.9 %
36.038 °	2.49021 Å	47.5257	290.533	0.8 %
36.124 °	2.48448 Å	88.7372	332.242	1.5 %
36.750 °	2.44355 Å	177.393	423.471	3.0 %
37.036 °	2.42536 Å	238.750	484.651	4.0 %
37.741 °	2.38164 Å	60.7597	311.076	1.0 %
38.420 °	2.34114 Å	108.661	359.989	1.8 %
38.542 °	2.33398 Å	99.2534	349.815	1.7 %
38.807 °	2.31864 Å	422.346	670.224	7.1 %
39.251 °	2.29344 Å	48.1775	291.056	0.8 %
39.727 °	2.26703 Å	171.521	407.808	2.9 %

[0083]

[0084] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0085] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 I이 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0086] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 I이 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0087] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0088] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0089] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0090] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0091] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0092] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0093] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0094] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0095] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0096] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0097] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0098] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 13.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0099] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0100] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 23.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0101] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0102] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 26.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0103] 20. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 21.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0104] 특정 실시양태에서, 형태 I은 DSC 온도기록도 상 약 235℃의 용융 개시 및/또는 약 115J/g의 용융 엔탈피를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 I은 TGA에 의해 측정 시 약 225℃에서 약 2%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0105] 특정 실시양태에서, 형태 I은 실시예 2에 기재된 바와 같이 약 25℃에서 가용화되는 경우에 DMSO 중 적어도 약 50 mg/mL의 용해도를 특징으로 한다.

[0106] DSC에 의해 시험 시 (실시예 8 참조), 형태 I은 233.9℃의 용융 개시 및 114J/g의 용융 엔탈피를 가졌다. TGA에 의해 시험 시 (실시예 8 참조), 형태 I은 225℃에서 2.0% 중량 손실을 가졌다. 형태 I의 XRPD는 도 1에 제공된다.

[0107] 역용매의 첨가에 의한 화합물 1 형태 I의 침전

[0108] 메탄올, 물, 에탄올 또는 2-프로판올 (IPA)을 역용매로서 사용한 경우에, DMSO 중 화합물 1의 역용매 결정화 (실시예 5 및 실시예 12 참조)에 의해 화합물 1 형태 I이 제조되었다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 에탄올 또는 2-프로판올을 DMSO에 역용매 첨가하는 것으로부터 제조된다.

[0109] 25℃에서의 수분 활성 연구

[0110] 물이 존재하는 경우의 형태 I의 안정성을 평가하기 위해 실시예 9에 기재된 수분 활성 연구를 수행하였다. 이 연구에서, 형태 I만이 아세톤/물, DMSO/물 시스템, 및 순수한 물에서 수득되었고, 이는 형태 I이 높은 수분 활성 조건 하에 안정하다는 것을 나타내었다.

[0111] 화합물 1 형태 II

[0112] 형태 II는 결정질 메탄올 용매화물이다. 이는 MeOH/DCM (v:v=1:1) 시스템 중에서 느린 증발 후에 수득되었다. 약 1.0 당량의 메탄올이 ^{1}H-NMR에 의해 검출되었다. DSC에 의해 시험 시 (실시예 8 참조), 형태 II는 103.1℃에서 탈용매화 개시를 가졌다. TGA에 의해 시험 시 (실시예 8 참조), 형태 II는 125℃에서 약 7.1% 중량 손실을 나타내었다. 탈용매화 후, 형태 I이 수득되었다. 형태 II의 XRPD는 도 2에 제공된다. 형태 II는 피크 목록 #2에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 1)을 특징으로 한다.

[0113] 피크 목록 #2

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
3.480 °	25.37173 Å	22.6684	80.4211	0.2 %
4.492 °	19.65521 Å	14772.4	14835.3	100.0 %
8.959 °	9.86242 Å	19.1863	85.4840	0.1 %
9.265 °	9.53782 Å	54.1173	120.728	0.4 %
9.823 °	8.99669 Å	14.7399	80.3800	0.1 %
12.072 °	7.32551 Å	152.520	248.988	1.0 %
13.422 °	6.59163 Å	446.966	563.439	3.0 %
14.220 °	6.22329 Å	25.1592	160.772	0.2 %
14.495 °	6.10599 Å	77.6058	216.542	0.5 %
16.075 °	5.50923 Å	89.0934	254.798	0.6 %
16.227 °	5.45777 Å	424.789	593.873	2.9 %
17.401 °	5.09212 Å	33.7314	229.976	0.2 %
17.543 °	5.05136 Å	131.050	333.299	0.9 %
17.912 °	4.94807 Å	10417.7	10632.8	70.5 %
18.594 °	4.76805 Å	203.333	431.209	1.4 %
19.558 °	4.53524 Å	65.2252	297.047	0.4 %
20.852 °	4.25659 Å	33.2161	251.584	0.2 %
22.429 °	3.96078 Å	334.666	537.248	2.3 %
22.897 °	3.88088 Å	197.027	386.070	1.3 %
23.063 °	3.85323 Å	71.4862	254.097	0.5 %
23.887 °	3.72222 Å	203.254	362.612	1.4 %
25.337 °	3.51245 Å	241.141	406.173	1.6 %
26.087 °	3.41309 Å	198.374	364.828	1.3 %
26.987 °	3.30126 Å	1569.22	1736.61	10.6 %
27.968 °	3.18766 Å	68.1211	222.227	0.5 %

[0114]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
29.146 °	3.06140 Å	43.0084	168.224	0.3 %
31.584 °	2.83049 Å	2051.86	2160.31	13.9 %
31.918 °	2.80164 Å	60.8328	168.478	0.4 %
32.420 °	2.75936 Å	43.6097	145.320	0.3 %
33.980 °	2.63613 Å	21.4164	103.735	0.1 %
36.235 °	2.47711 Å	1301.34	1401.79	8.8 %
36.735 °	2.44455 Å	25.8030	123.197	0.2 %
39.212 °	2.29563 Å	34.8849	114.986	0.2 %

[0115]

[0116] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 II는 4.5, 17.9, 27.0 및 31.6 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0117] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 II가 4.5, 17.9, 27.0 및 31.6 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0118] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 II가 4.5, 17.9, 27.0 및 31.6 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0119] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0120] 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0121] 6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 31.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0122] 7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 27.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0123] 특정 실시양태에서, 형태 II는 DSC 온도기록도 상 약 105℃에서의 메탄올 탈용매화를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 II는 TGA에 의해 측정 시 약 125℃에서 약 7%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0124] 화합물 1 형태 III

[0125] 형태 III은 결정질 수화물이다. 이는 THF/물 (v:v=95:5)의 느린 증발 후에 수득되었다. 잔류 용매는 ^{1}H-NMR에 의하면 검출되지 않았다. DSC에 의해 시험 시 (실시예 8 참조), 형태 III은 용융 전에 탈수 피크를 나타내었다. TGA에 의해 시험 시 (실시예 8 참조), 형태 III은 150℃에서 약 5.8% (0.4 당량 물)의 중량 손실을 가졌다. 150℃로 가열함으로써 물을 증발시킨 후에, 형태 변화는 관찰되지 않았다. 때때로 반복된 조건은 형태 III 대신 형태 IV를 생성한다. 예를 들어, 증발 반복 실험 동안 형태 III 시드가 첨가되더라도 형태 IV가 수득되었다. 이는 형태 III가 형태 IV와 비교하여 준안정한 형태일 수 있음을 시사한다. 형태 III의 XRPD는 도 3에 제공된다. 형태 III은 피크 목록 #3에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 1)을 특징으로 한다.

[0126] 피크 목록 #3

[0127]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
4.777 °	18.48364 Å	1624.05	1684.75	100.0 %
9.509 °	9.29389 Å	93.9899	167.435	5.8 %
10.900 °	8.11004 Å	16.6179	95.2996	1.0 %
11.504 °	7.68614 Å	40.9321	129.630	2.5 %
12.313 °	7.18292 Å	70.4312	174.925	4.3 %
13.345 °	6.62918 Å	475.837	601.599	29.3 %
14.315 °	6.18235 Å	61.7909	199.331	3.8 %
14.762 °	5.99617 Å	38.6435	179.940	2.4 %
16.138 °	5.48785 Å	543.138	710.024	33.4 %
16.427 °	5.39202 Å	377.330	548.352	23.2 %
17.147 °	5.16723 Å	77.4393	265.299	4.8 %
17.637 °	5.02458 Å	357.085	560.823	22.0 %
18.142 °	4.88592 Å	377.834	595.465	23.3 %
18.543 °	4.78117 Å	286.359	513.138	17.6 %
19.111 °	4.64027 Å	554.677	791.559	34.2 %
19.507 °	4.54706 Å	204.432	446.371	12.6 %
19.930 °	4.45131 Å	240.192	485.737	14.8 %

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
20.194 °	4.39376 Å	49.5975	296.442	3.1 %
20.827 °	4.26168 Å	154.506	401.529	9.5 %
21.096 °	4.20790 Å	91.0338	336.870	5.6 %
21.431 °	4.14299 Å	80.3921	323.702	5.0 %
21.839 °	4.06641 Å	169.164	407.813	10.4 %
22.635 °	3.92522 Å	148.130	372.718	9.1 %
23.088 °	3.84921 Å	670.310	883.950	41.3 %
23.918 °	3.71748 Å	150.285	360.000	9.3 %
24.325 °	3.65621 Å	54.3698	266.954	3.3 %
24.755 °	3.59365 Å	156.214	369.961	9.6 %
25.067 °	3.54954 Å	114.778	328.162	7.1 %
25.607 °	3.47596 Å	181.856	392.227	11.2 %
25.978 °	3.42717 Å	50.1903	256.731	3.1 %
26.533 °	3.35670 Å	96.3725	294.511	5.9 %
27.430 °	3.24894 Å	177.920	362.697	11.0 %
28.248 °	3.15673 Å	35.6091	214.736	2.2 %
28.611 °	3.11749 Å	81.9900	256.374	5.0 %
29.252 °	3.05059 Å	72.1454	234.811	4.4 %
29.740 °	3.00161 Å	59.9468	210.823	3.7 %
30.069 °	2.96949 Å	68.6231	210.153	4.2 %
31.005 °	2.88196 Å	49.7720	182.648	3.1 %
32.003 °	2.79436 Å	158.582	295.912	9.8 %
32.681 °	2.73790 Å	83.4681	218.001	5.1 %
33.729 °	2.65521 Å	148.230	277.296	9.1 %
36.022 °	2.49130 Å	32.6366	146.633	2.0 %
37.500 °	2.39640 Å	70.7190	191.163	4.4 %
38.225 °	2.35259 Å	38.5246	159.506	2.4 %
38.728 °	2.32322 Å	125.994	248.294	7.8 %
39.642 °	2.27170 Å	24.4198	142.373	1.5 %

[0128]

[0129] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 III은 4.8, 13.3, 16.1, 16.4, 17.6, 18.1, 18.5, 19.1, 19.5, 19.9, 21.8, 23.1, 25.6 및 27.4 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0130] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 III이 4.8, 13.3, 16.1, 16.4, 17.6, 18.1, 18.5, 19.1, 19.5, 19.9, 21.8, 23.1, 25.6, 및 27.4 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0131] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 III이 4.8, 13.3, 16.1, 16.4, 17.6, 18.1, 18.5, 19.1, 19.5, 19.9, 21.8, 23.1, 25.6, 및 27.4 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0132] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0133] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0134] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0135] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0136] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0137] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0138] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0139] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0140] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 23.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0141] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0142] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0143] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 13.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0144] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0145] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0146] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0147] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0148] 특정 실시양태에서, 형태 III은 DSC 온도기록도 상 용융 전 탈수를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 III은 TGA에 의해 측정 시 약 120℃에서 약 6%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0149] 화합물 1 형태 IV

[0150] 형태 IV는 결정질 수화물이다. 잔류 용매는 ^{1}H-NMR에 의하면 검출되지 않았다. 형태 IV는 DSC에 의하면 용융 전 탈수 피크 (실시예 8 참조) 및 TGA에 의하면 105℃에서 약 1.3% 중량 손실 (0.4 당량 물) (실시예 8 참조)을 나타내었다. 탈수 (150℃로 가열) 후, 형태 변화는 관찰되지 않았다. 형태 IV의 XRPD는 도 4에 제공된다. 형태 IV는 피크 목록 #4에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 1)을 특징으로 한다.

[0151] 피크 목록 #4

[0152]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
4.652 °	18.98059 Å	6802.05	6995.65	100.0 %
7.834 °	11.27653 Å	77.3633	290.014	1.1 %
8.154 °	10.83508 Å	61.4829	283.819	0.9 %
9.293 °	9.50895 Å	463.732	720.597	6.8 %
10.618 °	8.32494 Å	80.6318	387.519	1.2 %

[0153]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
11.463 °	7.71342 Å	178.829	533.266	2.6 %
12.261 °	7.21273 Å	1264.31	1678.59	18.6 %
13.174 °	6.71523 Å	1419.97	1894.86	20.9 %
13.869 °	6.38029 Å	496.485	1005.64	7.3 %
14.565 °	6.07696 Å	86.0924	619.235	1.3 %
16.274 °	5.44231 Å	2053.58	2702.59	30.2 %
17.089 °	5.18454 Å	110.400	823.529	1.6 %
17.779 °	4.98476 Å	1342.61	2119.60	19.7 %
18.100 °	4.89707 Å	1509.93	2313.14	22.2 %
18.514 °	4.78859 Å	4927.03	5760.80	72.4 %
19.285 °	4.59871 Å	603.201	1484.24	8.9 %
19.469 °	4.55583 Å	663.198	1553.59	9.7 %
19.875 °	4.46351 Å	1479.53	2388.13	21.8 %
20.207 °	4.39099 Å	341.367	1262.22	5.0 %
21.098 °	4.20747 Å	310.647	1252.78	4.6 %
21.401 °	4.14867 Å	837.757	1783.25	12.3 %
21.676 °	4.09670 Å	485.342	1432.21	7.1 %
22.442 °	3.95848 Å	660.142	1603.17	9.7 %
22.993 °	3.86486 Å	1279.83	2213.34	18.8 %
23.741 °	3.74469 Å	327.576	1253.21	4.8 %
24.271 °	3.66421 Å	1015.72	1942.29	14.9 %
24.565 °	3.62101 Å	321.639	1246.15	4.7 %
25.020 °	3.55619 Å	214.392	1132.08	3.2 %
25.293 °	3.51838 Å	972.569	1884.04	14.3 %
25.837 °	3.44551 Å	658.355	1552.70	9.7 %
26.169 °	3.40253 Å	138.475	1019.27	2.0 %
26.453 °	3.36669 Å	453.822	1321.18	6.7 %
27.508 °	3.23991 Å	660.609	1476.62	9.7 %
27.888 °	3.19662 Å	492.653	1293.11	7.2 %

[0154]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
28.356 °	3.14495 Å	240.166	1017.26	3.5 %
29.212 °	3.05466 Å	1200.06	1922.26	17.6 %
30.090 °	2.96748 Å	274.871	924.554	4.0 %
31.327 °	2.85314 Å	189.241	810.815	2.8 %
31.839 °	2.80836 Å	621.459	1251.49	9.1 %
32.649 °	2.74051 Å	956.084	1588.06	14.1 %
33.271 °	2.69072 Å	332.822	956.807	4.9 %
33.809 °	2.64911 Å	90.1097	700.515	1.3 %
34.289 °	2.61311 Å	142.732	735.815	2.1 %
34.661 °	2.58590 Å	152.661	728.930	2.2 %
35.492 °	2.52726 Å	133.616	707.438	2.0 %
35.987 °	2.49365 Å	168.776	758.720	2.5 %
36.382 °	2.46745 Å	151.511	750.598	2.2 %
36.994 °	2.42800 Å	160.302	766.952	2.4 %
37.469 °	2.39834 Å	537.283	1144.30	7.9 %
38.120 °	2.35885 Å	256.488	864.751	3.8 %
39.339 °	2.28851 Å	198.728	823.916	2.9 %
39.473 °	2.28106 Å	242.198	867.751	3.6 %

[0155] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 IV는 4.7, 12.3, 13.2, 16.3, 17.8, 18.1, 18.5, 19.9, 21.4, 23.0, 24.3, 25.3, 29.2 및 32.6 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0156] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 IV가 4.7, 12.3, 13.2, 16.3, 17.8, 18.1, 18.5, 19.9, 21.4, 23.0, 24.3, 25.3, 29.2 및 32.6 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0157] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 IV가 4.7, 12.3, 13.2, 16.3, 17.8, 18.1, 18.5, 19.9, 21.4, 23.0, 24.3, 25.3, 29.2 및 32.6 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0158] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0159] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0160] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0161] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0162] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0163] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0164] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0165] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0166] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0167] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0168] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0169] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0170] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 13.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0171] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0172] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 23.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0173] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 12.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적

형태.

[0174] 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 29.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0175] 특정 실시양태에서, 형태 IV는 DSC 온도기록도 상 용융 전 탈수를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 IV는 TGA에 의해 측정 시 약 105℃에서 약 1%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0176] 경쟁적 평형화 실험

[0177] 형태 I 및 형태 IV의 경쟁적 평형화 실험을 상이한 수분 활성을 갖는 THF/물 및 DMSO/물 시스템에서 수행하여 수화물과 무수물 사이의 상호전환 관계를 연구하였다 (실시예 10 참조). THF/물 시스템에서, 수분 활성 (a.w.) ≥ 0.6인 경우에 형태 IV (수화물)가 수득된 한편, a.w. ≤ 0.3인 경우에 형태 I (무수물)이 수득되었다. DMSO/물 시스템에서, 모든 선택된 수분 활성 혼합물로부터 형태 I 및 형태 IV의 물리적 혼합물이 수득되었고, 형태 I은 고체 혼합물에서 우세하였다. 둘 다의 수화물 형태는 단지 THF/물 시스템에서만 재결정화를 통해 수득되었고, 무수물 형태 I은 물 중에서 단독으로 매우 안정하였다는 것은 주목할 가치가 있다. 따라서, 형태 IV 형성은 용매 및 수분 활성 의존적이다. 형태 IV는 높은 수분 활성을 갖는 THF/물 시스템에서 안정하다.

[0178] 상기 이들 결과에 기초하여, THF는 형태 IV의 형성 및 형태 I과 형태 IV 사이의 변환에서 중요한 역할을 한다. 형태 IV의 탈수 온도는 30℃ 미만이었고, 이는 비교적 낮다. 형태 IV의 결정화도는 그의 수화-탈수 과정이 가역적일지라도 탈수 후에 감소하였다. 형태 I은 평형화 실험에서 순수한 물에서도 안정하였다.

[0179] 화합물 5 형태학적 형태

[0180] 화합물 5를 다양한 결정화 조건에서 조사하여 잠재적 다형체 및 유사-다형체를 확인하고, 키랄 분리를 위한 용해도 및 안정성의 관점에서 준안정 다형체를 선택하였다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 실험에서 출발 물질은 형태 V이다. 시험된 조건은 25℃에서의 평형화, 급속 냉각, 급속 증발, 및 역용매 첨가를 포함하였다.

[0181] 화합물 5의 4종의 결정질 형태는 다형체 또는 유사-다형체로서 확인되었다. 이들은 형태 V, 형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII로 명명된다. 무정형 형태가 또한 클로로포름으로부터 급속 증발에 의해 수득되었다.

[0182] 화합물 5 형태 V

[0183] 형태 V는 잠재적 수화물이다. 이는 모든 시험된 용매계로부터 평형화에 의해 (실시예 14 참조), 및 벤질 알콜 및 THF로부터 급속 증발에 의해 (실시예 15 참조) 수득되었다. 형태 V는 결정질이다. DSC (실시예 21 참조)는 38.5℃에서 탈수 피크 및 220.0℃에서 흡열 피크를 나타내었다. TGA (실시예 21 참조)는 약 140℃에서 약 5.1% 중량 손실을 나타내었다. 형태 V의 XRPD는 도 5에 제공된다. 특정 실시양태에서, 형태 V는 피크 목록 #5에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 2)을 특징으로 한다.

[0184] 피크 목록 #5

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
4.674 °	18.88945 Å	112.589	227.805	21.7 %
9.381 °	9.42014 Å	55.2203	166.999	10.7 %
11.303 °	7.82226 Å	45.8820	180.260	8.9 %
12.345 °	7.16392 Å	199.286	372.972	38.5 %
14.024 °	6.30993 Å	37.5819	282.903	7.3 %
14.348 °	6.16822 Å	119.256	377.197	23.0 %
14.718 °	6.01385 Å	36.4057	307.912	7.0 %
16.153 °	5.48289 Å	235.093	556.951	45.4 %
16.432 °	5.39040 Å	226.778	557.832	43.8 %
17.584 °	5.03959 Å	384.345	747.833	74.2 %
17.985 °	4.92811 Å	259.139	631.817	50.0 %
18.681 °	4.74616 Å	367.635	753.692	71.0 %
19.574 °	4.53154 Å	306.382	704.846	59.2 %
20.329 °	4.36498 Å	206.515	611.281	39.9 %
21.482 °	4.13323 Å	269.924	676.924	52.1 %
22.598 °	3.93156 Å	313.221	713.872	60.5 %

[0185]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
22.866 °	3.88604 Å	517.829	915.706	100.0 %
24.823 °	3.58399 Å	241.688	618.459	46.7 %
25.614 °	3.47497 Å	221.863	596.634	42.8 %
26.199 °	3.39871 Å	408.437	779.025	78.9 %
26.928 °	3.30837 Å	98.8027	460.960	19.1 %
27.973 °	3.18710 Å	63.2320	407.068	12.2 %
28.897 °	3.08729 Å	117.034	438.561	22.6 %
29.172 °	3.05881 Å	146.105	459.886	28.2 %
29.789 °	2.99679 Å	59.4093	353.937	11.5 %
31.759 °	2.81528 Å	135.096	388.178	26.1 %
32.472 °	2.75506 Å	140.475	385.889	27.1 %
33.039 °	2.70907 Å	92.8257	329.706	17.9 %
33.226 °	2.69421 Å	91.4822	325.066	17.7 %
38.838 °	2.31684 Å	33.0606	229.882	6.4 %

[0186]

[0187] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 V는 4.7, 9.4, 12.3, 14.3, 16.2, 16.4, 17.6, 18.0, 18.7, 19.6, 20.3, 21.5, 22.6, 22.9, 24.8, 25.6, 26.2, 26.9, 28.0, 28.9, 29.2, 29.8, 31.8, 32.5, 33.0 및 33.2 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0188] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 V가 4.7, 9.4, 12.3, 14.3, 16.2, 16.4, 17.6, 18.0, 18.7, 19.6, 20.3, 21.5, 22.6, 22.9, 24.8, 25.6, 26.2, 26.9, 28.0, 28.9, 29.2, 29.8, 31.8, 32.5, 33.0, 및 33.2 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0189] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 V가 4.7, 9.4, 12.3, 14.3, 16.2, 16.4, 17.6, 18.0, 18.7, 19.6, 20.3, 21.5, 22.6, 22.9, 24.8, 25.6, 26.2, 26.9, 28.0, 28.9, 29.2, 29.8, 31.8, 32.5, 33.0, 및 33.2 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0190] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0191] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태

학적 형태.

[0192] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0193] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0194] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0195] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0196] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0197] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0198] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 26.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0199] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0200] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0201] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0202] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0203] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 21.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0204] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0205] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 24.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0206] 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0207] 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0208] 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 25.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0209] 23. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 20.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0210] 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 12.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적

형태.

[0211] 25. 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 29.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0212] 26. 실시양태 1-25 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 32.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0213] 27. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 31.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0214] 28. 실시양태 1-27 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 14.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0215] 29. 실시양태 1-28 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 28.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0216] 30. 실시양태 1-29 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0217] 특정 실시양태에서, 형태 V는 DSC 온도기록도 상 약 40℃에서의 탈수 개시 및/또는 약 220℃에서의 흡열 개시를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 V는 TGA에 의해 측정 시 약 140℃에서 약 5%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0218] 특정 실시양태에서, 형태 V는 실시예 13에 기재된 바와 같이 약 25℃에서 가용화되는 경우에 DMSO 및/또는 1-메틸-2-피롤리디논 중 적어도 약 50 mg/mL의 용해도를 특징으로 한다.

[0219] 화합물 5 형태 VI

[0220] 형태 VI는 잠재적 수화물이다. 이는 THF/IPA, THF/헵탄 혼합물로부터 평형화에 의해 및 DMSO로부터 급속 증발에 의해 수득되었다. 형태 VI은 결정질이다. DSC에 의해 시험 시 (실시예 21 참조), 형태 VI은 5.9℃에서 탈수 피크 및 약 154℃에서 시작하는 증발 피크를 나타내었다. 형태 VI은 또한 226.4℃의 용융 개시 및 35 J/g의 용융 엔탈피를 나타내었다. TGA에 의해 시험 시 (실시예 21 참조), 형태 VI은 약 85℃에서 약 1.4% 중량 손실, 약 85℃ 내지 215℃에서 약 8.3% 중량 손실 및 약 215℃ 내지 250℃에서 약 1.4% 중량 손실을 나타내었다. 형태 VI의 XRPD는 도 6에 제공된다. 형태 VI은 피크 목록 #6에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 2)을 특징으로 한다.

[0221] 피크 목록 #6

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
4.759 °	18.55271 Å	105.621	166.769	30.1 %
9.383 °	9.41766 Å	29.3555	112.369	8.4 %
12.532 °	7.05746 Å	25.8282	163.018	7.4 %
13.142 °	6.73141 Å	69.0888	223.347	19.7 %
13.415 °	6.59511 Å	251.212	414.499	71.6 %
16.182 °	5.47315 Å	328.415	568.998	93.6 %
16.861 °	5.25402 Å	73.2947	333.753	20.9 %
17.442 °	5.08049 Å	155.910	431.153	44.4 %
17.894 °	4.95311 Å	271.924	557.290	77.5 %
19.019 °	4.66257 Å	169.637	474.889	48.3 %
19.262 °	4.60427 Å	188.109	496.664	53.6 %
19.642 °	4.51594 Å	173.956	486.973	49.6 %
20.866 °	4.25388 Å	169.205	490.702	48.2 %
21.520 °	4.12600 Å	243.093	565.454	69.3 %
21.709 °	4.09056 Å	171.012	493.148	48.7 %
22.854 °	3.88805 Å	351.014	667.211	100.0 %
23.036 °	3.85777 Å	261.825	576.358	74.6 %

[0222]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
24.870 °	3.57722 Å	121.960	423.441	34.7 %
25.448 °	3.49733 Å	65.0797	362.421	18.5 %
25.901 °	3.43722 Å	115.136	407.843	32.8 %
26.441 °	3.36814 Å	212.451	498.012	60.5 %
27.089 °	3.28912 Å	118.976	393.690	33.9 %
29.248 °	3.05104 Å	37.2294	257.652	10.6 %
30.652 °	2.91436 Å	26.2019	210.446	7.5 %
31.297 °	2.85579 Å	69.6182	242.930	19.8 %
33.346 °	2.68483 Å	38.3667	190.809	10.9 %

[0223]

[0224] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 VI은 4.8, 13.1, 13.4, 16.2, 16.9, 17.4, 17.9, 19.0, 19.3, 19.6, 20.9, 21.5, 21.7, 22.9, 23.0, 24.9, 25.4, 25.9, 26.4, 27.1, 29.2, 31.3 및 33.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0225] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 VI이 4.8, 13.1, 13.4, 16.2, 16.9, 17.4, 17.9, 19.0, 19.3, 19.6, 20.9, 21.5, 21.7, 22.9, 23.0, 24.9, 25.4, 25.9, 26.4, 27.1, 29.2, 31.3, 및 33.3 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0226] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 VI이 4.8, 13.1, 13.4, 16.2, 16.9, 17.4, 17.9, 19.0, 19.3, 19.6, 20.9, 21.5, 21.7, 22.9, 23.0, 24.9, 25.4, 25.9, 26.4, 27.1, 29.2, 31.3, 및 33.3 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0227] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0228] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0229] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태

학적 형태.

[0230] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0231] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0232] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0233] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0234] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0235] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0236] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0237] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 23.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0238] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 13.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0239] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 21.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0240] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 26.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0241] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0242] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0243] 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 21.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0244] 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0245] 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 20.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0246] 23. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0247] 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 24.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0248] 25. 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 27.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0249] 26. 실시양태 1-25 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 25.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0250] 27. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0251] 28. 실시양태 1-27 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0252] 특정 실시양태에서, 형태 VI은 약 6℃에서의 탈수 개시 및/또는 약 155℃에서의 증발 개시 및/또는 약 225℃의 용융 개시 및/또는 DSC 온도기록도 상 약 35J/g의 용융 엔탈피를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 VI은 TGA에 의해 측정 시 약 85℃에서 약 1.5%의 중량 손실, 및 약 85℃에서 215℃까지 약 8%의 중량 손실, 및 약 215℃에서 250℃까지 약 1.5%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0253] 특정 실시양태에서, 형태 VI은 실시예 20에 기재된 바와 같이 약 25℃에서 가용화되는 경우에 MeOH/DCM (v:v=1:2) 중 약 30 mg/mL 및/또는 EtOH/DCM (v:v=1:4) 중 27 mg/mL의 용해도를 특징으로 한다.

[0254] 화합물 5 형태 VII

[0255] 형태 VII은 잠재적 NMP 용매화물이다. 이는 NMP로부터 급속 증발에 의해 수득되었다. 형태 VII은 결정질이다. ^{1}H-NMR은 중량 기준으로 약 25.2% (1.6 당량)의 NMP 잔류물을 나타내었다. 형태 VII의 XRPD는 도 7에 제공된다. 형태 VII은 피크 목록 #7에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 2)을 특징으로 한다.

[0256] 피크 목록 #7

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
3.854 °	22.90698 Å	1013.05	1076.00	100.0 %
7.653 °	11.54211 Å	128.022	198.783	12.6 %
8.589 °	10.28626 Å	30.7290	110.786	3.0 %
8.875 °	9.95605 Å	53.7373	137.240	5.3 %
10.715 °	8.25013 Å	52.0005	161.327	5.1 %
11.207 °	7.88912 Å	35.4492	160.116	3.5 %
11.478 °	7.70317 Å	198.533	332.457	19.6 %
11.853 °	7.46049 Å	47.6258	193.307	4.7 %
12.105 °	7.30574 Å	37.9182	190.842	3.7 %
13.118 °	6.74389 Å	78.0952	262.170	7.7 %
13.628 °	6.49243 Å	60.1303	268.267	5.9 %
14.092 °	6.27957 Å	65.1634	295.246	6.4 %
15.709 °	5.63661 Å	300.166	601.622	29.6 %
16.174 °	5.47553 Å	113.365	435.780	11.2 %
16.704 °	5.30324 Å	154.337	498.368	15.2 %
17.208 °	5.14886 Å	84.6822	447.129	8.4 %
17.776 °	4.98576 Å	219.306	599.898	21.6 %
18.001 °	4.92383 Å	284.772	671.820	28.1 %
18.378 °	4.82363 Å	214.333	611.226	21.2 %
18.888 °	4.69466 Å	164.251	572.534	16.2 %
19.153 °	4.63030 Å	478.756	892.097	47.3 %
19.675 °	4.50842 Å	165.893	587.482	16.4 %
20.016 °	4.43256 Å	183.658	609.374	18.1 %
20.373 °	4.35557 Å	212.606	641.610	21.0 %
21.102 °	4.20681 Å	223.795	656.162	22.1 %
21.490 °	4.13157 Å	154.704	587.035	15.3 %
22.202 °	4.00083 Å	133.098	562.065	13.1 %
22.676 °	3.91822 Å	405.761	830.115	40.1 %

[0257]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
23.300 °	3.81458 Å	186.119	601.505	18.4 %
24.232 °	3.67005 Å	112.304	511.253	11.1 %
25.072 °	3.54886 Å	121.531	511.717	12.0 %
25.298 °	3.51774 Å	131.002	517.824	12.9 %
25.777 °	3.45346 Å	132.513	510.771	13.1 %
26.325 °	3.38281 Å	140.958	507.046	13.9 %
27.041 °	3.29484 Å	71.8471	418.210	7.1 %
27.494 °	3.24154 Å	74.0419	405.690	7.3 %
28.419 °	3.13807 Å	65.5421	371.348	6.5 %
28.765 °	3.10112 Å	74.7617	373.893	7.4 %
29.055 °	3.07085 Å	81.3561	374.118	8.0 %
31.898 °	2.80330 Å	38.5669	277.519	3.8 %
32.102 °	2.78601 Å	53.2113	289.284	5.3 %
32.571 °	2.74690 Å	29.7687	260.055	2.9 %
32.825 °	2.72624 Å	50.7136	277.761	5.0 %
33.189 °	2.69717 Å	53.2870	275.500	5.3 %
34.856 °	2.57192 Å	54.0743	255.176	5.3 %
38.836 °	2.31699 Å	41.9273	231.735	4.1 %

[0258]

[0259] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 VII은 3.9, 7.7, 11.5, 15.7, 16.2, 16.7, 17.8, 18.0, 18.4, 18.9, 19.2, 19.7, 20.0, 20.4, 21.1, 21.5, 22.2, 22.7, 23.3, 24.2, 25.1, 25.3, 25.8 및 26.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0260] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 VII이 3.9, 7.7, 11.5, 15.7, 16.2, 16.7, 17.8, 18.0, 18.4, 18.9, 19.2, 19.7, 20.0, 20.4, 21.1, 21.5, 22.2, 22.7, 23.3, 24.2, 25.1, 25.3, 25.8, 및 26.3 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0261] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 VII이 3.9, 7.7, 11.5, 15.7, 16.2, 16.7, 17.8, 18.0, 18.4, 18.9, 19.2, 19.7, 20.0, 20.4, 21.1, 21.5, 22.2, 22.7, 23.3, 24.2, 25.1, 25.3, 25.8, 및 26.3 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0262] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0263] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0264] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0265] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0266] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0267] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0268] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0269] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 3.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0270] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0271] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0272] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 15.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0273] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0274] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 21.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0275] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0276] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0277] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 20.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0278] 화합물 5 형태 VIII

[0279] 형태 VIII은 잠재적 수화물이다. 이는 DMF/H_2O 용매 혼합물로부터 역용매 첨가에 의해 수득되었다. 형태 VIII은 결정질이다. DSC에 의해 시험 시 (실시예 21 참조), 형태 VIII은 약 8℃로부터 탈수 및 증발 피크, 231.4℃의 용융 개시 및 약 105 J/g의 엔탈피를 나타내었다. TGA에 의해 시험 시 (실시예 21 참조), 형태 VIII은 약 200℃에서 약 4.7%의 중량 손실을 가졌다. ^{1}H-NMR은 중량 기준으로 약 1.6% (0.1 당량)의 DMF 잔류물을 나타내었다. 형태 VIII의 XRPD는 도 8에 제공된다. 형태 VIII은 피크 목록 #8에 열거된 피크 중 +/- 0.4° 2세타를 갖는 피크를 갖는 XRPD 패턴 (실시예 23에서의 XRPD 방법 2)을 특징으로 한다.

[0280] 피크 목록 #8

[0281]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
4.548 °	19.41368 Å	181.558	234.995	33.7 %
9.172 °	9.63452 Å	33.0569	118.199	6.1 %
11.093 °	7.96984 Å	25.3710	131.118	4.7 %
12.074 °	7.32429 Å	277.225	405.957	51.5 %
14.448 °	6.12554 Å	116.085	317.291	21.5 %
16.101 °	5.50021 Å	98.0776	358.650	18.2 %
16.198 °	5.46746 Å	203.709	467.893	37.8 %
16.606 °	5.33412 Å	50.3135	328.978	9.3 %
17.452 °	5.07737 Å	237.048	542.234	44.0 %
17.937 °	4.94122 Å	262.231	580.468	48.7 %
18.397 °	4.81874 Å	538.761	867.931	100.0 %
19.547 °	4.53782 Å	279.978	630.332	52.0 %
20.032 °	4.42906 Å	162.985	519.639	30.3 %
20.916 °	4.24381 Å	133.338	497.451	24.7 %
22.000 °	4.03708 Å	114.695	480.855	21.3 %
22.368 °	3.97141 Å	269.566	634.643	50.0 %

[0282]

각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
22.751 °	3.90537 Å	385.494	748.489	71.6 %
24.265 °	3.66504 Å	127.359	480.673	23.6 %
24.668 °	3.60613 Å	118.815	469.681	22.1 %
25.447 °	3.49741 Å	210.935	553.999	39.2 %
26.102 °	3.41114 Å	377.164	710.552	70.0 %
26.521 °	3.35820 Å	99.7499	425.452	18.5 %
26.910 °	3.31051 Å	57.7672	375.282	10.7 %
27.437 °	3.24819 Å	69.4528	375.896	12.9 %
28.042 °	3.17943 Å	112.127	404.479	20.8 %
28.800 °	3.09740 Å	85.6968	356.955	15.9 %
29.160 °	3.05999 Å	63.8392	323.750	11.8 %
29.514 °	3.02410 Å	55.0689	302.984	10.2 %
30.107 °	2.96585 Å	45.3171	274.151	8.4 %
31.840 °	2.80826 Å	163.323	364.805	30.3 %
32.793 °	2.72885 Å	34.1858	222.495	6.3 %
34.526 °	2.59572 Å	34.1789	210.946	6.3 %
35.579 °	2.52128 Å	30.5723	204.689	5.7 %

[0283] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 VIII은 4.5, 12.1, 14.4, 16.1, 16.2, 17.5, 17.9, 18.4, 19.5, 20.0, 20.9, 22.0, 22.4, 22.8, 24.3, 24.7, 25.4, 26.1, 26.5, 26.9, 27.4, 28.0, 28.8, 29.2, 29.5 및 31.8 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0284] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 VIII이 4.5, 12.1, 14.4, 16.1, 16.2, 17.5, 17.9, 18.4, 19.5, 20.0, 20.9, 22.0, 22.4, 22.8, 24.3, 24.7, 25.4, 26.1, 26.5, 26.9, 27.4, 28.0, 28.8, 29.2, 29.5, 및 31.8 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0285] 3. 실시양태 1에 있어서, 화합물 1 형태 VIII이 4.5, 12.1, 14.4, 16.1, 16.2, 17.5, 17.9, 18.4, 19.5, 20.0, 20.9, 22.0, 22.4, 22.8, 24.3, 24.7, 25.4, 26.1, 26.5, 26.9, 27.4, 28.0, 28.8, 29.2, 29.5, 및 31.8 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 것인 형태학적 형태.

[0286] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 4개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0287] 5. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 5개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0288] 6. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 6개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0289] 7. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 7개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0290] 8. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 8개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0291] 9. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 9개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0292] 10. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 열거된 피크로부터 선택된 적어도 10개의 피크가 존재하는 것인 형태학적 형태.

[0293] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 18.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0294] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0295] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 26.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0296] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0297] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 12.1 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0298] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0299] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0300] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0301] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 25.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0302] 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0303] 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0304] 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 20.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0305] 23. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 31.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0306] 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 20.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0307] 25. 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 24.3 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0308] 26. 실시양태 1-25 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 24.7 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0309] 27. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 14.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0310] 28. 실시양태 1-27 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0311] 29. 실시양태 1-28 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 28.0 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 형태학적 형태.

[0312] 특정 실시양태에서, 형태 VIII은 약 8℃에서의 탈수 및 증발 개시 및/또는 약 230℃에서의 용융 개시 및/또는 DSC 온도기록도 상 약 105J/g의 용융 엔탈피를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 VIII은 TGA에 의해 측정 시 약 200℃에서 약 5%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0313] 특정 실시양태에서, 형태 VIII은 실시예 20에 기재된 바와 같이 약 25℃에서 가용화되는 경우에 MeOH/DCM (v:v=1:2) 중 약 30 mg/mL 및/또는 EtOH/DCM (v:v=1:4) 중 39 mg/mL의 용해도를 특징으로 한다.

[0314] 대략적인 용해도

[0315] 4종의 화합물 5 다형체, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII이 실시예 18에서의 대략적인 용해도를 위해 EtOH: DCM (v:v=1:4) 중에서 시험되었다. 형태 VI 및 형태 VIII은 시각적 관찰에 의하면 형태 V 및 형태 VII 보다 EtOH: DCM (v:v=1:4) 중에서 더 높은 용해도를 나타내었다.

[0316] 용해도

[0317] 화합물 5 형태 VI 및 형태 VIII의 용해도를 실시예 20에서 24시간 동안 25℃에서 MeOH: DCM (v:v=1:2), EtOH: DCM (v:v=1:4), THF: 2-프로판올 (v:v=1:2), THF: 헵탄 (v:v=1:2) 및 THF: 물 (v:v=1:2.5) 중에서 조사하였다. 형태 VI (~30mg/mL) 및 형태 VIII (~30-40mg/mL) 둘 다는 MeOH: DCM(v:v=1:2) 및 EtOH: DCM (v:v=1:4) 중에서 높은 용해도를 나타내었지만, THF:IPA(v:v=1:2), THF: 헵탄 (v:v=1:2) 및 THF: 헵탄 (v:v=1:2.5) 중에서는 낮은 용해도 (~1mg/mL)를 나타내었다.

[0318] 용해도 시험 후, 형태 VI은 MeOH: DCM (v:v=1:2) 및 EtOH: DCM (v:v=1:4) 중에서 거의 무정형 형태로 전환되었지만, THF: 2-프로판올 (v:v=1:2), THF: 헵탄 (v:v=1:2) 및 THF: 물 (v:v=1:2.5)에서는 형태 변화가 없었다.

[0319] 용해도 시험 후, 형태 VIII은 MeOH: DCM (v:v=1:2) 및 THF: 물 (v:v=1:2.5) 중에서 형태 V로 전환되었고, 이는 THF: 2-프로판올 (v:v=1:2) 및 THF: 헵탄 (v:v=1:2) 중에서 형태 VI으로 전환되었다. 형태 V 및 형태 VI의 물리적 혼합물이 EtOH: DCM (v:v=1:4) 중에서 수득되었다.

[0320] 벌크 안정성

[0321] 화합물 5 형태 VI 및 형태 VIII의 벌크 안정성을 실시예 19에 기재된 바와 같이 25℃/60%RH에서 개방 용기에서 1주에 걸쳐 평가하였다. 화합물 5 형태 VI 및 형태 VIII은 이러한 조건 하에서 화학적으로 안정하다. 형태 VI은 또한 우수한 물리적 안정성을 나타내었다. 형태 VIII은 25℃/60%RH에 1주에 걸쳐 노출된 후 형태 V로 전환되었다.

[0322] 특정 실시양태에서, 화합물 5 형태 VI은 화합물 1, 예를 들어 화합물 1 형태 I의 제조에 사용된다.

[0323] 화합물 1에 대한 새로운 투여 요법

[0324] 본 발명의 또 다른 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 1 형태 II, 또는 화합물 1을 포함하는 제약 조성물을 (a) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것; 또는 (b) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는, 암의 치료를 위한 새로운 투여 요법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 치료 주기는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36회 또는 그 초과로 반복된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 37.5 μg, 50 μg, 62.5 μg, 75 μg, 87.5 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg, 또는 400 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 적어도 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 37.5 μg, 50 μg, 75 μg, 87.5 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg, 또는 400 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 37.5 μg, 50 μg, 75 μg, 87.5 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg 또는 400 μg 미만의 용량으로 제공된다.

[0325] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 μg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 25 μg 미만의 용량으로 투여된다.

[0326] 특정 실시양태에서, 요법은 약 50 μg의 용량으로 투여된다.

[0327] 특정 실시양태에서, 요법은 약 45 μg의 용량으로 투여된다.

[0328] 특정 실시양태에서, 요법은 약 40 μg의 용량으로 투여된다.

[0329] 특정 실시양태에서, 요법은 약 35 μg의 용량으로 투여된다.

[0330] 특정 실시양태에서, 요법은 약 30 μg의 용량으로 투여된다.

[0331] 특정 실시양태에서, 요법은 약 25 μg의 용량으로 투여된다.

[0332] 특정 실시양태에서, 요법은 약 20 μg의 용량으로 투여된다.

[0333] 특정 실시양태에서, 요법은 약 15 μg의 용량으로 투여된다.

[0334] 특정 실시양태에서, 요법은 약 10 μg의 용량으로 투여된다.

[0335] 특정 실시양태에서, 요법은 약 5 μg의 용량으로 투여된다.

[0336] 특정 실시양태에서, 요법은 약 1 μg의 용량으로 투여된다.

[0337] 특정 실시양태에서, 요법은 약 800 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 600 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 400 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 300 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 200 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 100 μg 미만의 용량으로 주어진다.

[0338] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850,

875, 900, 925, 950, 975 또는 1,000 μg 이하의 용량으로 투여된다.

[0339] 이카로스 및/또는 에올로스에 의해 매개되는 장애의 치료

[0340] 본원에 기재된 새로운 투여 요법의 일부로서 화합물 1 형태 I, 화합물 1 형태 I을 포함하는 제약 조성물, 화합물 1 형태 I로부터 제조된 제약 조성물 (예를 들어, 용해되기 전에 형태 I이었던 화합물 1을 포함하는 액체 투여 형태 또는 겔 캡슐), 또는 화합물 1을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 유리한 치료가 제공된다. 특정 실시양태에서 치료 방법은 화합물 1의 낮은 유효 용량을 사용한다. 예를 들어, 약 500, 450, 400, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125 100, 75, 62.5, 50, 37.5, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 마이크로그램 (μg) 이하의 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 매주 5회, 매주 6회, 또는 매일 1회 (QD)의 화합물 1의 용량은 임의로 치료 휴지기를 갖는다. 예를 들어, 치료 요법은 28-일 치료 주기의 제1일-제14일 또는 제1일-제21일에 이루어진다. 일부 실시양태에서 환자는 성인 (전형적으로 적어도 100 파운드 이상이고, 전형적으로 18세 이상의 인간)이다. 대안적 실시양태에서, 환자는 소아이다 (그리고 100 파운드 미만이고 전형적으로 18세 미만일 수 있음).

[0341] 화합물 1은 단독요법으로서 투여될 수 있거나, 또는 본 발명의 배경기술에 기재된 것 중 임의의 것, 또는 예컨대 프로테아솜 억제제 및/또는 항-CD38 모노클로날 항체 (mAb)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 표적 종양 또는 암에 대한 표준 관리 요법과 조합될 수 있다. MCL에서, 화합물 1은, 예를 들어 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제 또는 항-CD20 모노클로날 항체와 조합되어 사용될 수 있다. PTCL, 특히 ALCL에서, 화합물 1은, 예를 들어 항-CD30 또는 항-CD38 모노클로날 항체와 조합되어 투여될 수 있다.

[0342] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 데 사용된다.

[0343] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 전이된 암을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 암을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 다발성 골수종을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 미만성 대 B-세포 림프종을 치료하는 데 사용된다.

[0344] 치료 주기

[0345] 특정 실시양태에서, 치료는 약물 휴지기를 포함한다. 약물 휴지기는 환자가 활성 화합물을 투여받지 않는 기간이다. 예를 들어, 환자에게 제약 조성물은 28-일 주기 동안 연속 14 또는 21일 동안 투여될 수 있고, 14 또는 7일 동안 화학요법제가 투여되지 않을 수 있으며, 이어서 임의로 요법은 1회, 수회 또는 그 초과로 반복된다.

[0346] 특정 실시양태에서, 치료 주기는 혈액 세포 수준의 회복 및 비제한적 실시양태에서 호중구 계수의 저하가 가능하도록 제공된다. 건강 관리 제공자는 요법 동안 혈액 세포 수준을 모니터링하고, 28일 치료 주기 동안 특정 기간 동안 환자를 약물 휴지기로 둘 수 있다. 대안적으로, 건강 관리 제공자는 저하된 혈액 세포 계수가 적합하게 회복될 때까지 투여되는 용량을 감소시킬 수 있다. 원하는 경우에 이들 2가지 기술의 조합이 사용될 수 있다.

[0347] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기의 연속 14일 동안 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 1주 3회, 예를 들어 월요일, 수요일 및 금요일에 투여된 다음, 화합물 1은 28-일 치료 주기의 연속 7 또는 14일 동안 투여되지 않는다.

[0348] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 1일 동안 1일 1회 투여된다.

[0349] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 2일 동안 1일 1회 투여된다.

[0350] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 3일 동안 1일 1회 투여된다.

[0351] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 4일 동안 1일 1회 투여된다.

[0352] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 5일 동안 1일 1회 투여된다.

[0353] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 6일 동안 1일 1회 투여된다.

[0354] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 7-일 치료 주기로 7일 동안 1일 1회 투여된다.

[0355] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 14-일 치료 주기로 1주 1일 동안 1일 1회 투여된다.

[0356] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 14-일 치료 주기로 1주 2일 동안 1일 1회 투여된다.

[0357] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 14-일 치료 주기로 1주 3일 동안 1일 1회 투여된다.

[0358] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 14-일 치료 주기로 1주 4일 동안 1일 1회 투여된다.

[0359] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 14-일 치료 주기로 1주 5일 동안 1일 1회 투여된다.

[0360] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 14-일 치료 주기로 1주 6일 동안 1일 1회 투여된다.

[0361] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21-일 치료 주기로 1주 1일 동안 1일 1회 투여된다.

[0362] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21-일 치료 주기로 1주 2일 동안 1일 1회 투여된다.

[0363] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21-일 치료 주기로 1주 3일 동안 1일 1회 투여된다.

[0364] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21-일 치료 주기로 1주 4일 동안 1일 1회 투여된다.

[0365] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21-일 치료 주기로 1주 5일 동안 1일 1회 투여된다.

[0366] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21-일 치료 주기로 1주 6일 동안 1일 1회 투여된다.

[0367] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 1일 동안 1일 1회 투여된다.

[0368] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 2일 동안 1일 1회 투여된다.

[0369] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 3일 동안 1일 1회 투여된다.

[0370] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 4일 동안 1일 1회 투여된다.

[0371] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 5일 동안 1일 1회 투여된다.

[0372] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 6일 동안 1일 1회 투여된다.

[0373] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주 동안 1주 7일 동안 1일 1회 투여된다.

[0374] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28-일 치료 주기로 2주 동안 1주 7일 동안 1일 1회 투여된다.

[0375] 특정 실시양태에서, 상기 치료 스케줄은 1주 휴지기를 포함하도록 변형되며, 예를 들어 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주에 5일 동안 1일 1회 투여되고, 여기서 화합물 1은 28-일 치료 주기의 처음 3주에만 투여된다.

[0376] 특정 실시양태에서, 상기 치료 스케줄은 2주 휴지기를 포함하도록 변형되며, 예를 들어 화합물 1은 28-일 치료 주기로 1주에 5일 동안 1일 1회 투여되고, 여기서 화합물 1은 28-일 치료 주기의 처음 2주에만 투여된다.

[0377] 특정 실시양태에서, 치료를 위해 선택된 3일은 월요일, 수요일 및 금요일이다. 특정 실시양태에서, 치료를 위해 선택된 3일은 화요일, 목요일 및 토요일이다. 특정 실시양태에서, 치료를 위해 선택된 3일은 수요일, 금요일 및 일요일이다.

[0378] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 겔 캡슐 또는 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 정제로서 투여된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서 화합물 1은 분무 건조된 분산액으로 제조된 정제로 투여된다.

[0379] 투여

[0380] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 75 μg 이하의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 요법 (즉, 본원에 기재된 새로운 투여 요법의 일부로서 화합물 1 형태 I, 또는 화합물 1 형태 I을 포함하거나 또는 그로부터 제조된 제약 조성물, 또는 화합물 1)은 75 μg 이하의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 요법 (즉, 본원에 기재된 새로운 투여 요법의 일부로서 화합물 1 형태 I, 또는 화합물 1 형태 I을 포함하거나 또는 그로부터 제조된 제약 조성물, 또는 화합물 1)은 약 50 μg 이하의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 요법 (즉, 본원에 기재된 새로운 투여 요법의 일부로서 화합물 1 형태 I, 또는 화합물 1 형태 I을 포함하거나 또는 그로부터 제조된 제약 조성물, 또는 화합물 1)은 약 25 μg 미만의 용량으로 투여된다.

[0381] 특정 실시양태에서, 요법은 약 75 μg의 용량으로 투여된다.

[0382] 특정 실시양태에서, 요법은 약 62.5 μg의 용량으로 투여된다.

[0383] 특정 실시양태에서, 요법은 약 50 μg의 용량으로 투여된다.

[0384] 특정 실시양태에서, 요법은 약 45 μg의 용량으로 투여된다.

[0385] 특정 실시양태에서, 요법은 약 40 μg의 용량으로 투여된다.

[0386] 특정 실시양태에서, 요법은 약 37.5 μg의 용량으로 투여된다.

[0387] 특정 실시양태에서, 요법은 약 35 μg의 용량으로 투여된다.

[0388] 특정 실시양태에서, 요법은 약 30 μg의 용량으로 투여된다.

[0389] 특정 실시양태에서, 요법은 약 25 μg의 용량으로 투여된다.

[0390] 특정 실시양태에서, 요법은 약 20 μg의 용량으로 투여된다.

[0391] 특정 실시양태에서, 요법은 약 15 μg의 용량으로 투여된다.

[0392] 특정 실시양태에서, 요법은 약 12.5 μg의 용량으로 투여된다.

[0393] 특정 실시양태에서, 요법은 약 10 μg의 용량으로 투여된다.

[0394] 특정 실시양태에서, 요법은 약 5 μg의 용량으로 투여된다.

[0395] 특정 실시양태에서, 요법은 약 1 μg의 용량으로 투여된다.

[0396] 특정 실시양태에서, 요법은 약 800 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 600 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 400 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 300 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 200 μg 미만의 용량으로 주어진다. 특정 실시양태에서, 요법은 약 100 μg, 75 μg, 50 μg 또는 25 μg 미만의 용량으로 주어진다.

[0397] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 적어도 약 10, 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 또는 1,000 μg의 용량 또는 그 사이의 용량으로 투여된다.

[0398] 특정 측면에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 동안 1일 1회 50 μg의 용량으로 투여된 후 14일 치료 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 동안 1일 1회 62.5 μg의 용량으로 투여된 후 14일 치료 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 동안 1일 1회 75 μg의 용량으로 투여된 후 14일 치료 휴지기가 이어진다.

[0399] 특정 측면에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 치료 휴지기의 처음 2주 동안 1주에 3일 1일 1회 50 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 치료 휴지기의 처음 2주 동안 1주에 3일 1일 1회 62.5 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 치료 휴지기의 처음 2주 동안 1주에 3일 1일 1회 75 μg의 용량으로 투여된다.

[0400] 특정 측면에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 치료 휴지기의 처음 2주 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 50 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 치료 휴지기의 처음 2주 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 62.5 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 28일 치료 주기로 14일 치료 휴지기의 처음 2주 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 75 μg의 용량으로 투여된다.

[0401] 특정 측면에서, 화합물 1은 21일 치료 주기로 7일 동안 1일 1회 50 μg의 용량으로 투여된 후 14일 치료 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21일 치료 주기로 7일 동안 1일 1회 62.5 μg의 용량으로 투여된 후 14일 치료 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 21일 치료 주기로 7일 동안 1일 1회 75 μg의 용량으로 투여된 후 14일 치료 휴지기가 이어진다.

[0402] 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애

[0403] 본 발명의 한 측면에서, 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애는 화합물 1에 의해 치료된다. 특정 실시양태에서, 암은 조혈암이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종, 백혈병 또는 골수종이다. 특정 측면에서, 암은 다발성 골수종이다. 특정 측면에서, 암은 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다.

[0404] 특정 실시양태에서, 암은 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 활성화된 B-세포 림프종 또는 배 중심 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 BCL2/6 전위 보유 암이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 더블 히트 보유 암이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 BCL2/6 MYC 야생형 암이다.

[0405] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카스파제-3 및/또는 카스파제-7의 농도를 증가시킨다. 특정 실시양태에서 카스파제-3 및/또는 카스파제-7의 이러한 증가된 농도는 암 세포 사멸을 구동하고, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종의 치료를 매개한다.

[0406] 특정 실시양태에서, 암은 역형성 대세포 림프종이다.

[0407] 특정 실시양태에서, 암은 피부 T-세포 림프종이다.

[0408] 특정 실시양태에서, 암은 외투 세포 림프종이다.

[0409] 특정 실시양태에서, 암은 다발성 골수종이다.

[0410] 특정 실시양태에서, 환자는 골수외 질환을 갖는다.

[0411] 특정 실시양태에서, 환자는 다발성 골수종 및 골수외 질환을 갖는다. 골수외 질환은 암 세포가 골수 외부에서, 예를 들어 신체의 연부 조직 또는 기관에서 종양을 형성하는 경우에 발생할 수 있다. 특정 실시양태에서 골수외 질환은 CNS, 두개골, 안와, 척추골, 유방, 갑상선, 경부의 연부 조직, 폐, 비장, 심장, 간, 췌장, 위장관, 망, 고환, 피부, 피하 조직, 림프절, 근육, 여성 생식기계 또는 부신에서 발생한다. 특정 실시양태에서, 골수외 질환은 다발성 형질세포종, 용해 골 병변, 또는 형질세포종 및 골 병변의 조합으로부터 선택된다.

[0412] 특정 실시양태에서, 환자는 다발성 골수종 및 다발성 형질세포종을 갖는다.

[0413] 특정 실시양태에서, 환자는 다발성 골수종 및 용해 골 병변을 갖는다.

[0414] 특정 실시양태에서, 환자는 다발성 골수종, 형질세포종 및 골 병변을 갖는다.

[0415] 특정 실시양태에서, 환자에게 화합물 1을 사용한 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 수술 요법이 투여된다.

[0416] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 다른 세레블론 리간드를 사용한 치료에 대해 저항성인 장애를 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 면역조정 이미드 약물- 또는 IID-불응성 장애를 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 사용된다.

[0417] 한 측면에서, 환자는 CNS 수반 암, 예를 들어 CNS 내의 림프종을 갖는다. 특정 실시양태에서, CNS 수반 암, 예를 들어 CNS 내의 림프종을 갖는 환자에게 또한 1종 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 이브루티닙 또는 리툭시맙이 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 말초 중추 신경계 림프종의 치료에 사용된다.

[0418] 특정 실시양태에서, 암은 PTCL-NOS (즉, 달리 명시되지 않은 PTCL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 명시된 하위유형을 갖는 PTCL, 예를 들어 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL), 장병증-유형 T-세포 림프종, 결절외 자연 킬러 (NK) 세포 림프종 또는 결절외 T-세포 림프종이다.

[0419] 특정 실시양태에서, 장애는 면역조정 장애이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 치료되는 장애는 혈관신생에 의해 매개된다. 특정 실시양태에서, 장애는 림프계와 관련된다.

[0420] 특정 실시양태에서, 장애는 양성 성장, 신생물, 종양, 암, 비정상적 세포 증식, 면역 장애, 염증성 장애, 이식편-대-숙주 거부, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 아밀로이드-기반 단백질병증, 단백질병증 또는 섬유화 장애로부터 선택된다.

[0421] 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "질환 상태" 또는 "병태"는 이카로스 또는 아이올로스에 의해, 예컨대 세포 증식에 의해, 또는 이카로스 또는 아이올로스의 하류 단백질에 의해 매개되는 임의의 질환 상태 또는 병태를 지칭하는 것으로 의도되고, 여기서 환자에서 이러한 단백질의 분해는 그를 필요로 하는 환자에게 유익한 요법 또는 증상의 완화를 제공할 수 있다. 특정 경우에, 질환 상태 또는 병태는 치유될 수 있다.

[0422] 예를 들어, 화합물 1은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 앓고 있는 숙주에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 숙주는 비-호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로: AIDS-관련 림프종; 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포

성 림프종; 모구성 NK-세포 림프종; 버킷 림프종; 버킷-유사 림프종 (비분할 소세포 림프종); 미만성 소분할 세포 림프종 (DSCCL); 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종; 비-호지킨 림프종 NOS, 피부 T-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 여포성 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 외투 세포 림프종; 변연부 림프종; 비강 T-세포 림프종; 소아 림프종; 말초 림프종, 말초 T-세포 림프종; 원발성 중추 신경계 림프종; T-세포 백혈병; 형질전환된 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 랑게르한스 세포 조직구증; 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 앓고 있을 수 있다.

[0423] 특정 실시양태에서, 장애는 호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로 결절성 경화성 전형적 호지킨 림프종 (CHL); 혼합 세포충실성 CHL; 림프구-고갈성 CHL; 림프구-충만성 CHL; 림프구 우세형 호지킨 림프종; 또는 결절성 림프구 우세형 HL이다.

[0424] 특정 실시양태에서, 장애는 면역조정 병태이다. 면역조정 병태의 비제한적 예는 관절염, 루푸스, 복강 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 류마티스성 다발근육통, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 제1형 당뇨병, 원형 탈모증, 혈관염 및 측두 동맥염을 포함한다.

[0425] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 치료되는 병태는 비정상적 세포 증식과 관련된 장애이다. 비정상적 세포 증식, 특히 과다증식은 유전자 돌연변이, 감염, 독소에 대한 노출, 자가면역 장애, 및 양성 또는 악성 종양 유도를 비롯한 매우 다양한 인자의 결과로서 발생할 수 있다.

[0426] B-세포, T-세포, 및/또는 NK 세포의 비정상적 증식은 광범위한 질환, 예컨대 암, 증식성 장애 및 염증성/면역 질환을 발생시킬 수 있다. 이들 장애 중 임의의 것을 앓는 숙주, 예를 들어 인간은 증상의 감소 (완화제) 또는 기저 질환의 감소 (질환 조절제)를 달성하기 위해 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 치료될 수 있다.

[0427] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 특이적 B-세포 림프종 또는 증식성 장애, 예컨대, 비제한적으로: 다발성 골수종; 미만성 대 B 세포 림프종; 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT); 소세포 림프구성 림프종; 미만성 저분화 림프구성 림프종; 종격 대 B 세포 림프종; 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; B-세포 전림프구성 백혈병; 모발상 세포 백혈병; 미분류성 비장 림프종/백혈병; 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 모발상 세포 백혈병-변형; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어, 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환; 형질 세포 골수종; 골의 고립 형질세포종; 골외 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종; T 세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종; 만성 염증과 연관된 DLBCL; 노인의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종; 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형; ALK+ 대 B-세포 림프종; 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성으로 발생하는 대 B-세포 림프종; 캐슬만병; 미만성 대 B-세포 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종; 또는 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0428] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 T-세포 또는 NK-세포 림프종 예컨대, 비제한적으로: 역형성 림프종 키나제 (ALK) 양성, ALK 음성 역형성 대세포 림프종, 또는 원발성 피부 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 피부 T-세포 림프종, 예를 들어 균상 식육종, 세자리 증후군, 원발성 피부 역형성 대세포 림프종, 원발성 피부 CD30+ T-세포 림프증식성 장애; 원발성 피부 공격성 표피지향성 CD8+ 세포독성 T-세포 림프종; 원발성 피부 감마-델타 T-세포 림프종; 원발성 피부 소/중 CD4+ T-세포 림프종, 및 림프종성 구진증; 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL); 모구성 NK-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 비강 NK/T-세포 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 예를 들어 실질 기관 또는 골수 이식 후에 출현한 림프종; T-세포 전림프구성 백혈병; T-세포 거대 과립 림프구성 백혈병; NK-세포의 만성 림프증식성 장애; 공격성 NK 세포 백혈병; 소아기의 전신 EBV+ T-세포 림프증식성 질환 (만성 활성 EBV 감염과 연관됨); 우두모양물집증 -유사 림프종; 성인 T-세포 백혈병/ 림프종; 장병증-연관 T-세포 림프종; 간비장 T-세포 림프종; 또는 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0429] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 백혈병을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 숙주는 림프구성 또는 골수 기원의 급성 또는 만성 백혈병, 예컨대 비제한적으로: 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 급성 골수 백혈병 (AML); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만성 골수 백혈병 (CML); 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML); 모발상 세포 백혈병 (HCL); 급성 전골수구성 백혈병 (AML의 하위유형); 거대 과립 림프구성 백혈

병; 또는 성인 T-세포 만성 백혈병을 앓고 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 환자는 급성 골수 백혈병, 예를 들어 미분화 AML (M0); 골수모구성 백혈병 (M1; 최소 세포 성숙의 존재/부재); 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙의 존재); 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변형 [M3V]); 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구증가증 동반 M4 변형 [M4E]); 단핵구성 백혈병 (M5); 적백혈병 (M6); 또는 거핵모구성 백혈병 (M7)을 앓고 있다.

[0430] 세포 과다증식과 연관된 수많은 피부 장애가 존재한다. 예를 들어, 건선은 일반적으로 두꺼워진 각질로 덮인 플라크를 특징으로 하는 인간 피부의 양성 질환이다. 질환은 미지의 원인의 표피 세포의 증가된 증식에 의해 유발된다. 만성 습진은 또한 표피의 유의한 과다증식과 연관된다. 피부 세포의 과다증식에 의해 유발되는 다른 질환은 아토피성 피부염, 편평 태선, 사마귀, 심상성 천포창, 광선 각화증, 기저 세포 암종 및 편평 세포 암종을 포함한다.

[0431] 다른 과다증식성 세포 장애는 혈관 증식 장애, 섬유화 장애, 자가면역 장애, 이식편-대-숙주 거부, 종양 및 암을 포함한다.

[0432] 혈관 증식성 장애는 혈관신생 및 혈관형성 장애를 포함한다. 혈관 조직 내 플라크의 발생 과정에서 평활근 세포의 증식은, 예를 들어 재협착, 망막병증 및 아테롬성동맥경화증을 유발한다. 세포 이동 및 세포 증식 둘 다는 아테롬성동맥경화성 병변의 형성에서 역할을 한다.

[0433] 섬유화 장애는 종종 세포외 매트릭스의 비정상적 형성으로 인한 것이다. 섬유화 장애의 예는 간 경변증 및 혈관간 증식성 세포 장애를 포함한다. 간 경변증은 간 반흔의 형성을 초래하는 세포외 매트릭스 구성성분의 증가를 특징으로 한다. 간 경변증은 간의 경변증과 같은 질환을 유발할 수 있다. 간 반흔을 초래하는 증가된 세포외 매트릭스는 또한 바이러스 감염, 예컨대 간염에 의해 유발될 수 있다. 지방세포가 간 경변증에서 주요 역할을 하는 것으로 보인다.

[0434] 혈관간 장애는 혈관간 세포의 비정상적 증식에 의해 유발된다. 혈관간 과다증식성 세포 장애는 다양한 인간 신질환, 예컨대 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 이식 거부, 및 사구체병증을 포함한다.

[0435] 증식성 요인을 갖는 또 다른 질환은 류마티스 관절염이다. 류마티스 관절염은 일반적으로 자가반응성 T 세포의 활성과 연관되고, 콜라겐 및 IgE에 대해 생산된 자가항체에 의해 유발되는 것으로 생각되는 자가면역 질환으로 간주된다.

[0436] 비정상적 세포 증식성 요인을 포함할 수 있는 다른 장애는 일반적으로 베체트 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 허혈성 심장 질환, 투석후 증후군, 백혈병, 후천성 면역 결핍 증후군, 혈관염, 지질 조직구증, 패혈성 쇼크 및 염증을 포함한다.

[0437] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물은 증식성 병태 예컨대 골수증식성 장애 (MPD), 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판혈증 (ET), 골수섬유증 동반 골수 화생 (MMM), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 과다호산구성 증후군 (HES), 전신 비만 세포 질환 (SMCD) 등을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 골수섬유증, 진성 다혈구혈증후 골수섬유증, 본태성 혈소판혈증후 골수섬유증 및 속발성 급성 골수 백혈병의 치료에 유용하다.

[0438] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물은 골수이형성 증후군 (MDS), 예컨대, 비제한적으로: 단일계열 이형성증 동반 불응성 혈구감소증, 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈 (RARS), 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈 - 혈소판증가증 (RARS-t), 다계열 이형성증 동반 불응성 혈구감소증 (RCMD) 예컨대 다계열 이형성증 및 고리 철적모구 동반 RCMD (RCMD-RS), 과다 모세포 I (RAEB-I) 및 II (RAEB-II) 동반 불응성 빈혈, 5q- 증후군, 소아기의 불응성 혈구감소증 등을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0439] 용어 "신생물" 또는 "암"은 암성 또는 악성 신생물, 즉 세포 증식에 의해, 종종 정상보다 더 신속하게 성장하고 새로운 성장을 개시한 자극이 중지된 후에도 계속 성장하는 비정상 조직의 형성 및 성장을 발생시키는 병리학적 과정을 지칭하는 데 사용된다. 악성 신생물은 정상 조직과의 구조적 편성 및 기능적 조정의 부분적 또는 완전한 결여를 나타내고, 대부분 주위 조직을 침습하고, 여러 부위로 전이하고, 적절하게 치료되지 않는 한, 제거 시도 후에 재발하여 환자의 사망을 유발할 가능성이 있다. 본원에 사용된 용어 신생물은 모든 암성 질환 상태를 기재하는 데 사용되고, 악성 혈액성, 복수성 및 고형 종양과 연관된 병리학적 과정을 포함하거나 포괄한다. 본 발명의 화합물에 의해 단독으로 또는 적어도 1종의 추가의 항암제와 조합되어 치료될 수 있는 예시적인 암은

편평-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포성 암종, 및 신세포 암종, 방광암, 장암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 두부암, 신장암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 및 위암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비-호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초 신경상피종, 활막 육종, 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 상의세포종, 교모세포종, 신경모세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 수막 육종, 신경섬유종, 및 슈반세포종을 포함한 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름스 종양 및 기형암종을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어 T-계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.

[0440] 개시된 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어, 급성 과립구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 선암종, 선육종, 부신암, 부신피질 암종, 항문암, 역형성 성상세포종, 혈관육종, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, B-세포 림프종, 담관암, 방광암, 골암, 골수암, 장암, 뇌암, 뇌간 신경교종, 유방암, 삼중 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2) 음성 유방암, 이중 음성 유방암 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 2개가 음성), 단일 음성 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 1개가 음성), 에스트로겐-수용체 양성, HER2-음성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 전이성 유방암, 관강내 A 유방암, 관강내 B 유방암, Her2-음성 유방암, HER2-양성 또는 음성 유방암, 프로게스테론 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 재발성 유방암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 담관암종, 연골육종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 림프종, 피부 흑색종, 미만성 성상세포종, 관 상피내 암종 (DCIS), 자궁내막암, 상의세포종, 상피양 육종, 식도암, 유잉 육종, 간외 담관암, 안암, 난관암, 섬유육종, 담낭암, 위암, 위장암, 위장 카르시노이드 암, 위장 기질 종양 (GIST), 배세포 종양 다형성 교모세포종 (GBM), 신경교종, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 혈관내피종, 호지킨 림프종, 하인두암, 침윤 관 암종 (IDC), 침윤 소엽성 암종 (ILC), 염증성 유방암 (IBC), 장암, 간내 담관암, 침습/침윤 유방암, 도세포암, 악암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 평활근육종, 연수막 전이, 백혈병, 구순암, 지방육종, 간암, 소엽성 상피내 암종, 저등급 성상세포종, 폐암, 림프절암, 림프종, 남성 유방암, 수질 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중간엽 연골육종, 중간엽종, 중피종 전이성 유방암, 전이성 흑색종 전이성 편평 경부암, 혼합형 신경교종, 단배엽성 기형종, 구강암 점액성 암종, 점막 흑색종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 비강암, 비인두암, 경부암, 신경모세포종, 신경내분비 종양 (NET), 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 귀리 세포 암, 안구암, 안구 흑색종, 핍지교종, 입암, 구강암, 구인두암, 골원성 육종, 골육종, 난소암, 난소 상피암 난소 배세포 종양, 난소 원발성 복막 암종, 난소 성삭 기질 종양, 파제트병, 췌장암, 유두상 암종, 부비동암, 부갑상선암, 골반암, 음경암, 말초 신경암, 복막암, 인두암, 크롬친화세포종, 모양세포성 성상세포종, 송과체 부위 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체암, 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 신우암, 횡문근육종, 타액선암, 연부 조직 육종, 골 육종, 육종, 부비동암, 피부암, 소세포 폐암 (SCLC), 소장암, 척추암, 척주암, 척수암, 편평 세포 암종, 위암, 활막 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종/흉선 암종, 갑상선암, 설암, 편도암, 이행 세포암, 난관암, 관상 암종, 비진단 암, 요관암, 요도암, 자궁 선암종, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, T-세포 계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-세포 계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML, 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 급성 전골수구성 백혈병 (AML의 하위유형), 거대 과립 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 만성 백혈병, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT), 소세포 림프구성 림프종, 종격 대 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; B-세포 전림프구성 백혈병; 미분류성 비장 림프종/백혈병, 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어, 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환, 형질 세포 골수종, 골의 고립 형질세포종; 골외 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종, T 세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종, 만성 염증과 연관된 DLBCL; 고령자의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형, ALK+ 대 B-세포 림프종, 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종, 또는 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성

B-세포 림프종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장애는 선양 낭성 암종이다. 특정 실시양태에서, 장애는 NUT 정중선 암종이다.

[0441] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 자가면역 장애를 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 예는 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM); 애디슨병; 무감마글로불린혈증; 원형 탈모증; 근위축성 측삭 경화증 (또한 루게릭병; 운동 뉴런 질환); 강직성 척추염; 항인지질 증후군; 항신테타제 증후군; 아토피성 알레르기; 아토피성 피부염; 자가면역 재생불량성 빈혈; 자가면역 관절염; 자가면역 심근병증; 자가면역 장병증; 자가면역 과립구감소증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역 간염; 자가면역 부갑상선기능저하증; 자가면역 내이 질환; 자가면역 림프증식성 증후군; 자가면역 심근염; 자가면역 췌장염; 자가면역 말초 신경병증; 자가면역 난소 부전; 자가면역 다발내분비 증후군; 자가면역 프로게스테론 피부염; 자가면역 혈소판감소성 자반증; 자가면역 갑상선 장애; 자가면역 두드러기; 자가면역 포도막염; 자가면역 혈관염; 발로병/발로 동심성 경화증; 베체트병; 베르게르병; 비커스타프 뇌염; 블라우 증후군; 수포성 유천포창; 암; 캐슬만병; 복강 질환; 샤가스병; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증; 만성 폐쇄성 폐 질환; 만성 재발성 다초점성 골수염; 처그-스트라우스 증후군; 반흔성 유천포창; 코간 증후군; 저온 응집소 질환; 보체 성분 2 결핍; 접촉성 피부염; 두개 동맥염; CREST 증후군; 크론병; 쿠싱 증후군; 피부 백혈구파괴성 혈관염; 데고스병; 더컴병; 포진성 피부염; 피부근염; 제1형 당뇨병; 미만성 전신 피부 경화증; 원판상 홍반성 루푸스; 드레슬러 증후군; 약물-유발 루푸스; 습진; 자궁내막증; 골부착부염-관련 관절염; 호산구성 근막염; 호산구성 위장염; 호산구성 폐렴; 후천성 수포성 표피박리증; 결절성 홍반; 태아 적모구증; 본태성 혼합 한랭글로불린혈증; 에반 증후군; 외인성 및 내인성 반응성 기도 질환 (천식); 진행성 골화성 섬유이형성증; 섬유화 폐포염 (또는 특발성 폐 섬유증); 위염; 위장 유천포창; 사구체신염; 굿패스처 증후군; 그레이브스병; 길랑-바레 증후군 (GBS); 하시모토 뇌병증; 하시모토 갑상선염; 용혈성 빈혈; 헤노흐-쉔라인 자반증; 임신성 포진 (임신성 유천포창); 화농성 한선염; 휴즈-스토빈 증후군; 저감마글로불린혈증; 특발성 염증성 탈수초성 질환; 특발성 폐 섬유증; 특발성 혈소판감소성 자반증; IgA 신병증; 면역 사구체신염; 면역 신염; 면역 폐장염; 봉입체 근염; 염증성 장 질환; 간질성 방광염; 소아 특발성 관절염 일명 소아 류마티스 관절염; 가와사키병; 램버트-이튼 근무력 증후군; 백혈구파괴성 혈관염; 편평 태선; 경화성 태선; 선상 IgA 질환 (LAD); 루푸스양 간염 일명 자가면역 간염; 홍반성 루푸스; 마지드 증후군; 현미경적 다발혈관염; 밀러-피셔 증후군; 혼합 결합 조직 질환; 반상경피증; 뮈샤-하버만병 일명 급성 두창양 태선양 비강진; 다발성 경화증; 중증 근무력증; 근염; 메니에르병; 기면증; 시신경척수염 (또한 데빅병); 신경근긴장증; 안구 반흔성 유천포창; 안진전 근간대성경련 증후군; 오드 갑상선염; 회귀성 류마티즘; PANDAS (스트렙토코쿠스와 연관된 소아 자가면역 신경정신 장애); 부신생물성 소뇌 변성; 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH); 패리 롬버그 증후군; 주변부 포도막염; 파소네지-터너 증후군; 심상성 천포창; 정맥주위 뇌척수염; 악성 빈혈; POEMS 증후군; 결절성 다발동맥염; 류마티스성 다발근육통; 다발근염; 원발성 담즙성 간경변증; 원발성 경화성 담관염; 진행성 염증성 신경병증; 건선; 건선성 관절염; 순수 적혈구 무형성증; 괴저성 농피증; 라스무센 뇌염; 레이노 현상; 라이터 증후군; 재발성 다발연골염; 하지 불안 증후군; 복막후 섬유증; 류마티스성 열; 류마티스 관절염; 사르코이드증; 정신분열증; 슈미트 증후군; 슈니츨러 증후군; 공막염; 경피증; 경화성 담관염; 혈청병; 쇼그렌 증후군; 척추관절병증; 강직 인간 증후군; 스틸병; 아급성 박테리아 심내막염 (SBE); 스삭 증후군; 스위트 증후군; 시데남 무도병; 교감신경성 안염; 전신 홍반성 루푸스; 다카야스 동맥염; 측두 동맥염 (또한 "거대 세포 동맥염"으로도 공지됨); 혈소판감소증; 톨로사-헌트 증후군; 횡단성 척수염; 궤양성 결장염; 미분화 결합 조직 질환; 미분화 척추관절병증; 두드러기성 혈관염; 혈관염; 백반증; 바이러스성 질환 예컨대 엡스타인 바르 바이러스 (EBV), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터 바이러스 (VZV) 및 인간 유두종 바이러스 (HPV); 또는 베게너 육아종증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 천식, 식품 알레르기, 아토피성 피부염, 만성 통증, 및 비염으로부터의 것을 포함한 알레르기성 병태이다.

[0442] 피부 접촉성 과민증 및 천식은 유의한 이환율과 연관될 수 있는 면역 반응의 단지 2가지 예이다. 다른 것은 아토피성 피부염, 습진, 쇼그렌 증후군에 속발성인 건성 각결막염을 포함한 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 절지동물 교상 반응으로 인한 알레르기 반응, 크론병, 아프타성 궤양, 홍채염, 결막염, 각결막염, 궤양성 결장염, 피부 홍반성 루푸스, 경피증, 질염, 직장염, 및 약물 발진을 포함한다. 이들 병태는 하기 증상 또는 징후 중 어느 하나 이상을 유발할 수 있다: 가려움증, 종창, 발적, 물집, 딱지, 궤양화, 통증, 낙설, 갈라짐, 탈모, 반흔형성, 또는 피부, 눈, 또는 점막을 수반하는 유체의 삼출.

[0443] 일반적으로 아토피성 피부염 및 습진에서, 피부 내로의 면역학적으로 매개된 백혈구 침윤 (특히 단핵 세포, 림프구, 호중구 및 호산구의 침윤)은 중요하게는 이들 질환의 발병기전에 기여한다. 만성 습진은 또한 표피의 유

의한 과다증식과 연관된다. 면역학적으로 매개된 백혈구 침윤은 또한 피부 이외의 부위에서, 예컨대 천식 시 기도에서 및 건성 각결막염 시 눈의 눈물샘에서 발생한다.

[0444] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 변형체, 또는 전구약물은 피부 장애 예컨대 건선 (예를 들어, 심상성 건선), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감작 (예를 들어, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉성 피부염)을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 제약을 포함하는 특정 물질은 국소 적용 시 피부 감작을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 피부 장애는 관련 기술분야에 공지된 화합물을 본원에 개시된 화합물과 조합하여 국소 투여에 의해 치료된다. 하나의 비제한적 실시양태에서 본 발명의 장애는 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 습진성 피부염, 건선, 쇼그렌 증후군에 속발성인 건성 각결막염을 포함한 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 절지동물 교상 반응으로 인한 알레르기 반응, 크론병, 아프타성 궤양, 홍채염, 결막염, 각결막염, 궤양성 결장염, 천식, 알레르기성 천식, 피부 홍반성 루푸스, 경피증, 질염, 직장염, 및 약물 발진으로부터 선택된다.

[0445] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 질환 상태 또는 병태는, 예를 들어 천식, 자가면역 질환 예컨대 다발성 경화증, 다양한 암, 섬모병증, 구개열, 당뇨병, 심장 질환, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체, 기분 장애, 비만, 굴절 이상, 불임, 안젤만 증후군, 카나반병, 복강 질환, 샤르코-마리-투스병, 낭성 섬유증, 뒤시엔느 근육 이영양증, 혈색소증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨, 다낭성 신장 질환 1 (PKD1) 또는 2 (PKD2) 프라더-윌리 증후군, 겸상 적혈구 질환, 테이-삭스병, 터너 증후군을 포함한다.

[0446] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 추가의 질환 상태 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (루게릭병), 신경성 식욕부진, 불안 장애, 아테롬성동맥경화증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크론병, 관상동맥 심장 질환, 치매, 우울증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 간질, 길랑-바레 증후군, 과민성 장 증후군, 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근경색, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건선, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 정신분열증, 졸중, 폐쇄성 혈전혈관염, 투렛 증후군, 혈관염을 포함한다.

[0447] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 또 다른 추가의 질환 상태 또는 병태는 특히 무세룰로플라스민혈증, 제II형 연골무발생증, 연골무형성증, 뾰족머리증, 제2형 고셔병, 급성 간헐성 포르피린증, 카나반병, 선종성 결장 폴립증, ALA 데히드라타제 결핍, 아데닐로숙시네이트 리아제 결핍, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 데히드라타제 결핍, 알캅톤뇨증, 알렉산더병, 알캅톤뇨 조직흑갈색증, 알파 1-항트립신 결핍, 알파-1 프로테이나제 억제제, 기종, 근위축성 측삭 경화증 알스트롬 증후군, 알렉산더병, 불완전 사기질 형성증 , ALA 데히드라타제 결핍, 앤더슨-파브리병, 안드로겐 불감성 증후군, 빈혈성 미만성구간혈관각화종, 망막 혈관종증 (폰 히펠-린다우병) 에이퍼트 증후군, 거미가락증 (마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천적 다발성 관절이완증 (엘러스-단로스 증후군#관절연화증 유형) 모세혈관확장성 운동실조, 레트 증후군, 원발성 폐고혈압, 샌드호프병, 제II형 신경섬유종증, 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 증후군, 지중해열, 가족성, 벤자민 증후군, 베타-지중해빈혈, 양측 청신경섬유종증 (제II형 신경섬유종증 유형), 인자 V 라이덴 혈전성향증, 블로흐-슐츠 베르거 증후군 (색소실조증), 블룸 증후군, X-연관 철적혈모구성 빈혈, 본네비-울리히 증후군 (터너 증후군), 브르네빌병 (결절성 경화증), 프리온 질환, 버트-호그-두베 증후군, 취약성 골질환 (골형성 부전증), 넓은 엄지손가락-엄지발가락 증후군 (루빈스타인-테이비 증후군), 청동색화 당뇨병/청동색화 간경변증 (혈색소증), 연수척수성 근육 이영양증 (케네디병), 버거-그루츠 증후군 (지단백질 리파제 결핍), CGD 만성 육아종성 장애, 굴지이형성증, 비오티니다제 결핍, 심근병증 (누난 증후군), 묘성증후군, CAVD (선천성 정관 결손증), 케일러 심장안면 증후군 (CBAVD), CEP (선천성 적혈구생성 포르피린증), 낭성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골이영양증 증후군 (연골무형성증), 귀척추거대골단 이형성증, 레쉬-니한 증후군, 갈락토스혈증, 엘러스-단로스 증후군, 치사성 이형성증, 코핀-로우리 증후군, 코케인 증후군, (가족성 선종성 폴립증), 선천성 적혈구생성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X-연관 철적혈모구성 빈혈, 결합 조직 질환, 뿔줄기 기형 안면 증후군, 쿨리 빈혈 (베타-지중해빈혈), 구리 축적 질환 (윌슨병), 구리 수송 질환 (멘케스병), 유전성 코프로포르피린증 , 코우덴 증후군, 두개 관절기형 (크루존 증후군), 크로이츠펠트-야콥병 (프리온 질환), 코케인 증후군, 코우덴 증후군, 쿠르슈만-바텐-스타이너트 증후군 (근긴장성 이영양증), 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 증후군, 원발성 고옥살산뇨증, 척추골단골간단 이형성증 (스트루드윅 유형), 근육 이영양증, 뒤시엔느 및 베커 유형 (DBMD), 어셔 증후군, 데 그로우키 증후군 및 데제린-소타스 증후군을 포함한 변성 신경 질환, 발달 장애, 원위 척수성 근육 위축, 유형 V, 안드로겐 불감성 증후군, 미만성 글로보이드 신체 경화증 (크라베병), 디 조지 증후군, 디히드로테스토스테론 수용체 결핍, 안드로겐 불감성 증후군, 다운 증후군, 왜소증, 적혈구생성 프로토포르피린증 에리트로이드 5-아미노레불리네이트 신테타제 결핍,

적혈구생성 포르피린증, 적혈구생성 프로토포르피린증 , 적혈구생성 유로포르피린증, 프리드라이히 운동실조-가족성 발작성 다발장막염, 만발성 피부 포르피린증, 가족성 감압성 신경병증, 원발성 폐고혈압 (PPH), 췌장의 섬 유낭성 질환, 유약 X 증후군, 갈락토스혈증, 유전적 뇌 장애, 거대 세포 간염 (신생아 혈색소증), 그론블라드-스트란드베르크 증후군 (탄성섬유 가성황색종), 귄터병 (선천성 적혈구생성 포르피린증), 혈색소증, 할그렌 증후군, 겸상 적혈구성 빈혈, 혈우병, 간적혈구조혈 포르피린증 (HEP), 히펠-린다우병 (폰 히펠-린다우병), 헌팅톤병, 허친슨 길포드 조로 증후군 (조로증), 고안드로겐증, 저연골형성증, 저색소성 빈혈, X-연관 중증 복합 면역결핍을 포함한 면역계 장애, 인슬리-애슬리 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 주버트 증후군, 레쉬-니한 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 신장 질환, 예컨대 고옥살산뇨증, 클라인펠터 증후군, 니스트 이형성증, 소와 열공성, 랑거-살디노 연골무발생증, 모세혈관확장성 운동실조, 린치 증후군, 리실-히드록실라제 결핍, 마차도-요셉병, 대사 장애, 예컨대 니스트 이형성증, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모와트-윌슨 증후군, 낭성 섬유증, 뮌케 증후군, 다중 신경섬유종증, 난스-인슬리 증후군, 난스-스위니 연골이형성증, 니만-픽병, 노악 증후군 (파이퍼 증후군), 오슬러-웨버-랑뒤병, 포이츠-예거스 증후군, 다낭성 신장 질환, 다골성 섬유성 이형성증 (맥쿤-올브라이트 증후군), 포이츠-예거스 증후군, 프라더-랩하트-윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군 (레쉬-니한 증후군), 원발성 폐고혈압, 원발성 노인 퇴행성 치매, 프리온 질환, 조로증 (허친슨 길포드 조로증 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성 (헌팅톤) (헌팅톤병), 진행성 근육 위축, 척수성 근육 위축, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증 , 근위 근긴장성 이영양증, 폐동맥 고혈압, PXE (탄성섬유 가성황색종), Rb (망막모세포종), 레클링하우젠병 (제I형 신경섬유종증), 재발성 다발장막염, 망막 장애, 망막모세포종, 레트 증후군, RFALS 유형 3, 리커 증후군, 릴리-데이 증후군, 루시-레비 증후군, 발달 지체 및 흑색 극세포증 동반 중증 연골무형성증 (SADDAN), 리-프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병, 및 부신 (SBLA) 증후군, 결절 경화증 (결절성 경화증), SDAT, SED 선천성 (선천성 척추골단 이형성증), SED 스트루드윅 (척추골단골간단 이형성증, 스트루드윅 유형), SEDc (선천성 척추골단 이형성증) SEMD, 스트루드윅 유형 (척추골단골간단 이형성증, 스트루드윅 유형), 쉬프린첸 증후군, 피부 색소침착 장애, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 사우스-아프리카 유전적 포르피린증 (혼합 포르피린증), 영아-발병 상행 유전성 경직성 마비, 언어 및 의사소통 장애, 스핑고지질증, 테이-삭스병, 척수소뇌성 운동실조, 스티클러 증후군, 졸중, 안드로겐 불감성 증후군, 테트라히드로비오프테린 결핍, 베타-지중해빈혈, 갑상선 질환, 순대양 신경병증 (압박 마비 유전성 신경병증), 트리처 콜린스 증후군, 삼중 X 증후군 (트리플 X 증후군), 21번 삼염색체증 (다운 증후군), X번 삼염색체증, VHL 증후군 (폰 히펠-린다우병), 시각 장애 및 실명 (알스트롬 증후군), 브롤릭병, 바르덴부르크 증후군, 바르부르크 쇼 플레델리우스 증후군, 볼프-히르쉬혼 증후군, 볼프 주기성 질환, 바이센바허-즈위뮐러 증후군 및 색소성 건피증을 포함한다.

[0448] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종에 대한 치료가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종의 치료에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물이며, 여기서 치료는 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0449] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 진행을 관리하기 위한 치료가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종의 진행을 관리하기 위한 치료에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물이며, 여기서 치료는 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0450] 또한, 이전에 치료받지 않은 환자에 더하여, 다발성 골수종에 대해 이전에 치료받았지만 표준 요법에 대해 비-반응성인 환자에 대한 치료가 제공된다. 수술을 받지 않은 환자에 더하여, 다발성 골수종을 치료하기 위한 시도로 수술을 받았던 환자에 대한 추가의 치료가 제공된다. 또한, 이식 요법을 받지 않은 환자에 더하여, 이전에 이식 요법을 받았던 환자에 대한 치료가 제공된다.

[0451] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 야생형 암이며, 여기서 용어 "야생형"은 이전의 유효 치료에 대해 저항성이 발생하지 않은 암 (즉, 재발성 암) 및 임의의 저항성 부여 돌연변이를 갖지 않는 암 (즉, 불응성 암)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 암이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 암이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 암이다.

[0452] 특정 실시양태에서, 암은 절제가능하지 않다. 다른 실시양태에서, 암은 절제가능하다. 암이 절제가능한 경우

에, 본원에 기재된 방법은 암을 절제하기 위한 외과적 수술과 함께 또는 외과적 수술 없이 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암 환자는 조직학적으로 및/또는 세포학적으로-확인된, 예를 들어 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 비-호지킨 림프종 또는 다발성 골수종인 암을 갖는다.

[0453] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 재발성, 불응성, 또는 저항성인 다발성 골수종 또는 비-호지킨 림프종의 치료 또는 관리에서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 장애는 1차, 2차, 3차, 4차 또는 5차 재발된 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 최소 잔류 질환 (MRD)을 감소, 유지, 또는 제거하는 데 사용될 수 있다.

[0454] 화합물 1로 치료될 수 있는 다발성 골수종의 유형은 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS); 저위험, 중간 위험 또는 고위험 다발성 골수종; 저위험, 중간 위험 또는 고위험 새로 진단된 다발성 골수종을 포함한 새로 진단된 다발성 골수종; 이식 적격 및 이식 부적격 다발성 골수종; 무증상 (무통성) 다발성 골수종 (저위험, 중간 위험 또는 고위험 무증상 다발성 골수종 포함); 활성 다발성 골수종; 고립 형질세포종; 형질 세포 백혈병; 중추 신경계 다발성 골수종; 경쇄 골수종; 비-분비성 골수종; 이뮤노글로불린 D 골수종; 및 이뮤노글로불린 E 골수종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 화합물 1로 치료될 수 있는 추가의 유형의 다발성 골수종은 이뮤노글로불린 A 골수종, 이뮤노글로불린 M 골수종 및 이뮤노글로불린 G 골수종을 포함한다.

[0455] 특정 실시양태에서, 환자에게 유도 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0456] 특정 실시양태에서, 환자에게 강화 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0457] 특정 실시양태에서, 환자에게 유지 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하기 위한 방법이 제공된다.

[0458] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 형질 세포 백혈병이다.

[0459] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 고위험 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 재발성 또는 불응성이다. 특정 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 제1 치료의 12개월 내에 재발하였다. 또 다른 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 유전자 이상, 예를 들어 del(17/17p) 및 t(14;16)(q32;q32) 중 1종 이상을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 1, 2 또는 3회의 이전 치료에 대해 재발성 또는 불응성이다.

[0460] 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 이식 적격의 새로 진단된 다발성 골수종이다. 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 이식 부적격의 새로 진단된 다발성 골수종이다.

[0461] 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 초기 치료 후에 조기 진행 (예를 들어 12개월 미만)을 보인다. 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 자가 줄기 세포 이식 후에 조기 진행 (예를 들어 12개월 미만)을 보인다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 레날리도미드에 대해 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 포말리도미드에 대해 불응성이다. 일부 이러한 실시양태에서, 다발성 골수종은 (예를 들어, 분자 특징화에 의해) 포말리도미드에 대해 불응성인 것으로 예측된다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 3회 이상의 치료에 대해 재발성 또는 불응성이고, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 오프로조밉, 또는 마리조밉) 및 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)에 노출되거나, 또는 프로테아솜 억제제 및 면역조절 화합물에 대해 이중 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 예를 들어 CD38 모노클로날 항체 (CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사툭시맙), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 또는 마리조밉), 및 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)을 포함한 3종 이상의 선행 요법에 대해 재발성 또는 불응성이거나, 또는 프로테아솜 억제제 또는 면역조정 화합물 및 CD38 mAb에 대해 이중 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 삼중 불응성이고, 예를 들어, 다발성 골수종은 본원에 기재된 바와 같이 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 오프로조밉 또는 마리조밉), 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드), 및 1종의 다른 활성제에 대해 불응성이다.

[0462] 또 다른 측면에서, 암은 세레블론의 하향조절된 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 레날리도미드로의 선행 치료 후에 세레블론의 하향조절된 농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 포말리도미드로의 선행 치료 후에 세레블론의 하향조절된 농도를 갖는다.

[0463] 또 다른 측면에서, 다발성 골수종은 세레블론의 하향조절된 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 레날리도미드로의 선행 치료 후에 세레블론의 하향조절된 농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 포말리도미드로의 선행 치료 후에 세레블론의 하향조절된 농도를 갖는다.

[0464] 또 다른 측면에서, 비-호지킨 림프종은 세레블론의 하향조절된 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 레날리도미드로의 선행 치료 후에 세레블론의 하향조절된 농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 포말리도미드로의 선행 치료 후에 세레블론의 하향조절된 농도를 갖는다.

[0465] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 기능 장애 또는 그의 증상을 갖는 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0466] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 노쇠 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공되며, 여기서 노쇠 환자는 유도 요법에 대한 부적격성 또는 덱사메타손 치료에 대한 불내성을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 노쇠 환자는 고령자, 예를 들어 65세 초과이다.

[0467] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 4차 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0468] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 새로 진단된, 이식-부적격 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0469] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 또 다른 요법 또는 이식 후 유지 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 새로 진단된, 이식-부적격 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0470] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 1, 2, 또는 3종의 이전 치료에 대해 재발성 또는 불응성인 고위험 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0471] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 비-호지킨 림프종이다.

[0472] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 다발성 골수종이다.

[0473] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 비-호지킨 림프종이다.

[0474] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는

재발성 및 불응성 말초 T-세포 림프종이다.

[0475] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PTCL-NOS (즉, 달리 명시되지 않은 PTCL)의 치료를 위해 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 명시된 하위유형을 갖는 PTCL, 예를 들어 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL), 장병증-유형 T-세포 림프종, 또는 결절외 자연 킬러 (NK) 세포/T-세포 림프종의 치료를 위해 투여된다.

[0476] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^+$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^+$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^+$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^+$)이다.

[0477] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^-$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^-$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^-$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^-$)이다.

[0478] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다.

[0479] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 역형성 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 역형성 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 역형성 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 역형성 대세포 림프종이다.

[0480] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 외투 세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 외투 세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 외투 세포 림프종이다.

[0481] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 여포성 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 여포성 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 여포성 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 여포성 림프종이다.

[0482] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 여포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 여포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 여포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 여포성 T-세포 림프종이다.

[0483] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 말초 T-세포 림프종이다.

[0484] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 미만성 대 B-세포 림프종이다.

[0485] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 여포성 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 혈관면역모세포성 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK$^-$)을 치료하

기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^+)을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0486] 본원에 기재된 화합물로 치료될 수 있는 비-호지킨 림프종의 추가의 예는 더블 히트 림프종, 트리플 히트 림프종, MALT의 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절외 NK/T-세포 림프종, 및 골수계 림프종을 포함한다.

[0487] 현저한 돌연변이를 갖는 IKZF1/IKZF3 매개된 암의 치료

[0488] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 1개 이상의 돌연변이를 갖는 단백질에 의해 매개되는 암, 예를 들어 1개 이상의 돌연변이를 갖는 단백질에 의해 매개되는 다발성 골수종을 치료하기 위한 유효량으로 투여된다.

[0489] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 유전자 이상, 예를 들어 비제한적으로 시클린 D 전위 (예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20)); MMSET 전위 (예를 들어, t(4;14)(p16;q32); MAF 전위 (예를 들어, t(14;16)(q32;a32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 다른 염색체 인자 (예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비과다이배수성, 및 획득 (1q))를 특징으로 하는 다발성 골수종의 치료 또는 관리에서 유효량으로 투여될 수 있다.

[0490] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 Q331 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R273H 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 K132 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 K132N 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R337 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R337L 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 W146 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 S261 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 S261T 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E286 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E286K 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R175 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R175H 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E258 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E258K 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 A161 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 A161T 돌연변이이다.

[0491] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53의 동형접합 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53을 갖는다.

[0492] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 1종 이상의 종양원성 구동자의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 종양원성 구동자는 C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, 시클린 D1, 및 시클린 D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 C-MAF의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 MAFB의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 FGFR3 및 MMset의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 C-MAF, FGFR3, 및 MMset의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 시클린 D1의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 MAFB 및 시클린 D1의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 시클린 D의 활성화를 나타낸다.

[0493] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 1개 이상의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;16)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;20)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(4; 14)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(4;14) 및 t(14;16)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(11;14)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(6;20)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(20;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(6;20) 및 t(20;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(16;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;16) 및 t(16;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;20) 및 t(11;14)이다.

[0494] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 Q331 p53 돌연변이, C-MAF의 활성화, 및 t(14; 16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, C-MAF의 활성화, 및 t(14; 16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 K132N p53 돌연변이, MAFB의 활성화, 및 t(14;20)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, C-MAF의 활성화, 및 t(14;16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, FGFR3, MMset, 및 C-MAF의 활성화, 및 t(4;14) 및 t(14;16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, 시클린 D1의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 R337L p53 돌연변이, 시클린 D1의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다.

특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 W146 p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 S261T p53 돌연변이, MAFB의 활성화, 및 t(6;20) 및 t(20;22)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 E286K p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 R175H p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 E258K p53 돌연변이, C-MAF의 활성화, 및 t(14;16) 및 t(16;22)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, MAFB 및 시클린 D1의 활성화, 및 t(14;20) 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 A161T p53 돌연변이, 시클린 D의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다.

[0495] 조합 요법

[0496] 본원에 기재된 새로운 투여 요법의 일부로서 화합물 1 형태 I, 또는 화합물 1 형태 I을 포함하거나 또는 그로부터 제조된 제약 조성물, 또는 화합물 1은 본원에 기재된 바와 같은 장애를 갖는 숙주, 예컨대 인간을 치료하기 위해 유효량으로 단독으로 또는 조합되어 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 추가의 생물활성제와 함께 투여된다.

[0497] 용어 "생물활성제"는 요법의 목적하는 결과를 달성하기 위해 본 발명의 화합물과 조합되어 또는 교대로 투여될 수 있는, 본 발명에 따른 화합물 이외의 작용제를 기재하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물 및 생물활성제는 이들이 중첩 기간 동안 생체내 활성인, 예를 들어 기간 중첩 Cmax, Tmax, AUC 또는 또 다른 약동학적 파라미터를 갖는 방식으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물 및 생물활성제는 중첩 약동학적 파라미터를 갖지 않지만, 하나가 다른 것의 치료 효능에 치료 영향을 미치는 것을 필요로 하는 숙주에게 투여된다.

[0498] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물이 또 다른 것과 조합되어 투여되는 경우에, 이러한 조합물은 동시에 또는 상이한 시간에 하나의 투여 형태 또는 다중 투여 형태로서 존재할 수 있다. 추가적으로, 조합되어 투여되는 화합물은 상이한 투여 스케줄로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물 1과 덱사메타손의 조합은 화합물 1이 28-일 치료 주기의 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 덱사메타손이 치료 주기 동안 1주 1회 투여되는 치료 요법으로 달성될 수 있다. 대안적 투여 스케줄은 28-일 치료 주기로 연속 14일 동안 1일 1회 화합물 1 투여를 포함하고, 덱사메타손은 치료 주기 동안 1주 1회 투여되거나, 또는 28-일 치료 주기로 연속 2 또는 3주 동안 1주 3회 화합물 1 투여를 포함하고, 덱사메타손은 치료 주기 동안 1주 1회 투여된다.

[0499] 코르티코스테로이드

[0500] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다.

연구 약물(들)	투여 제제	용량 수준(들)	빈도	투여 경로
화합물 **1**	캡슐 또는 정제	표 A	QD 21/7 또는 QD 14/14	경구
≤ 75세 덱사메타손	정제	40 mg	1회/주 (QW), 제1일, 제8일, 제15일, 제22일	경구
> 75세 덱사메타손	정제	20 mg	1회/주 (QW), 제1일, 제8일, 제15일, 제22일	경구

[0501]

[0502] 특정 측면에서, 화합물 1은 또 다른 생물활성제, 예를 들어 덱사메타손의 1주 1회 투여와 조합되어 각각 28-일 주기 동안 14/14 또는 21/7 투여 스케줄로 QD 투여된다. 특정 실시양태에서, ≤ 75세 성인에 대한 덱사메타손 용량은 28-일 주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 40 mg QW이다. 특정 실시양태에서, > 75세 성인에 대한 덱사메타손 용량은 28-일 주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 20 mg QW이다. 특정 측면에서, 화합물 1은 또 다른 생물활성제, 예를 들어 덱사메타손의 1주 1회 투여와 조합되어 각각 21-일 주기 동안 7/14 투여 스케줄로 QD 투여된다. 특정 실시양태에서, ≤ 75세 성인에 대한 덱사메타손 용량은 21-일 주기의 제1일, 제8일

및 제15일에 40 mg QW이다. 특정 실시양태에서, > 75세 성인에 대한 덱사메타손 용량은 21-일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 20 mg QW이다.

[0503] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 덱사메타손, 프레드니손, 플루드로코르티손, 히드로코르티손, 코르티손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론을 포함한다.

[0504] 특정 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다.

[0505] 코르티코스테로이드의 추가의 비제한적 예는 코르티코스테론, 알도스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 부데소니드, 데플라자코르트, 플루게스톤, 플루오로메톨론, 메드리손, 프레베디올론 아세테이트, 클로로프레드니손, 클로프레드놀, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루페롤론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니솔론, 로테프레드놀, 프레드니카르베이트, 틱소코르톨, 알클로메타손, 알클로메타손 디프로피오네이트, 베클로메타손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 데스옥시메타손, 디플로라손, 디플로라손 디아세테이트, 디플루오코르톨론, 디플루오코르톨론 발레레이트, 플루프레드니덴, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 할로메타손, 메프레드니손, 모메타손, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 울로베타솔, 암시노니드, 시클레소니드, 데소니드, 포르모코르탈, 플루클로롤론, 플루클로롤론 아세토니드, 플루드록시코르티드, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 할시노니드, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티바졸, RU-28362, 덱사메타손 아세푸레이트, 덱사메타손 아세테이트, 덱사메타손 시페실레이트, 덱사메타손 디에틸아미노아세테이트, 덱사메타손 디프로피오네이트, 덱사메타손 이소니코티네이트, 덱사메타손 리놀레에이트, 덱사메타손 메타술포벤조에이트, 덱사메타손 팔미테이트, 덱사메타손 포스페이트, 덱사메타손 피발레이트, 덱사메타손 숙시네이트, 덱사메타손 술페이트, 덱사메타손 테부테이트, 덱사메타손 트록순데이트, 및 덱사메타손 발레레이트를 포함한다.

[0506] 키나제 억제제

[0507] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 키나제 억제제, 예를 들어 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 키나제 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 또는 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0508] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 특정 실시양태에서, 실시양태 BTK 억제제는 아칼라브루티닙이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 자누브루티닙이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이브루티닙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 자누브루티닙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아칼라브루티닙과 조합되어 투여된다.

[0509] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 암을 갖는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 암을 치료하기 위해 이브루티닙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 뇌로 전이된 암을 치료하기 위해 리툭시맙과 조합되어 투여된다.

[0510] BTK 억제제의 예는 이브루티닙 (또한 PCI-32765로도 공지됨)(임브루비카(Imbruvica)™)(1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), 디아닐리노피리미딘-기반 억제제 예컨대 AVL-101 및 AVL-291/292 (N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드) (아빌라 테라퓨틱스(Avila Therapeutics)) (미국 특허 공개 번호 2011/0117073 참조, 이는 그 전문이 본원에 포함됨), 다사티닙 ([N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-(6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카르복스아미드]), LFM-A13 (알파-시아노-베타-히드록시-베타-메틸-N-(2,5-이브로모페닐) 프로펜아미드), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드]), CGI-560 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, CGI-1746 (4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), CNX-774 (4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피콜린아미드), CTA056 (7-벤질-1-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-

3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (오노 파마슈티칼스(Ono Pharmaceuticals)), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), QL-47 (1-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[h][1,6]나프티리딘-2(1H)-온), 및 RN486 (6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), 및 BTK 활성을 억제할 수 있는 다른 분자, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Akinleye et ah, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59]에 개시된 그러한 BTK 억제제를 포함한다.

[0511] 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제와 조합되어 투여된다.

[0512] PI3 키나제 억제제의 예는 워트만닌, 데메톡시비리딘, 페리포신, 이델랄리십, 픽틸리십, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, 및 AEZS-136, 두벨리십, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (타셀리십) (2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤족사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117 ((2R)-1-페녹시-2-부타닐 히드로겐 (S)-메틸포스포네이트; 또는 메틸(옥소){[(2R)-1-페녹시-2-부타닐]옥시}포스포늄)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘디카르복스아미드), GSK2126458 (2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드) (오미팔리십), TGX-221 ((±)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771 (2-메틸-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-6-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 디히드로클로라이드), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모히드록시프로판-1-온), GS-1101 (5-플루오로-3-페닐-2-([S])-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4 메틸벤즈아미드), BAY80-6946 (2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나즈), AS 252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-히드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온), CZ 24832 (5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-tert-부틸피리딘-3-술폰아미드), 부파를리십 (5-[2,6-디(4-모르폴리닐)-4- 피리미디닐]-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딘아민), GDC-0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)-1-피페라지닐]메틸]-4-(4-모르폴리닐)티에노[3,2-d]피리미딘), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온 (또한 RG7422로도 공지됨)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(카르복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(히드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모르폴리노-4-윰)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384 (N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아) (게다톨리십), LY3023414, BEZ235 (2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴) (닥톨리십), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-디메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), 및 GSK1059615 (5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리덴디온), PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-에닐)아미노]메틸리덴]-5-히드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-디메틸-1,4,7-트리옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사히드로인데노[4,5h]이소크로멘-10-일] 아세테이트 (또한 소놀리십으로도 공지됨)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, 필라랄리십, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, 복스탈리십, 알펠리십, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, 코판리십 (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-메틸아데닌), AS-252424, AS-604850, 아피톨리십 (GDC-0980; RG7422), 및 WO2014/071109에 기재된 구조를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0513] Syk 억제제는, 예를 들어 세르둘라티닙 (4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), 엔토스플레티닙 (6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-

a]피라진-8-아민), 포스타마티닙 ([6-({5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐}아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일]메틸 디히드로겐 포스페이트), 포스타마티닙 이나트륨 염 (나트륨 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸 포스페이트), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-디메톡시페닐)-이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일아미노)-니코틴아미드 HCl), RO9021 (6-[(1R,2S)-2-아미노-시클로헥실아미노]-4-(5,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-피리다진-3-카르복실산 아미드), 이마티닙 (글리벡(Gleevac); 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-N-(4-메틸-3-{[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)벤즈아미드), 스타우로스포린, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-(p-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PP2 (1-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)-4-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), R112 (3,3'-((5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아잔디일))디페놀), R348 (3-에틸-4-메틸피리딘), R406 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온), 피세아타놀 (3-히드록시레스베라톨), YM193306 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 7-아자인돌, 피세아타놀, ER-27319 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 화합물 D (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), PRT060318 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 루테올린 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 아피게닌 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 퀘르세틴 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 피세틴 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 미리세틴 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 모린 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨)을 포함한다.

[0514] 프로테아솜 억제제

[0515] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조밉이다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 익사조밉이다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 카르필조밉이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 보르테조밉과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 익사조밉과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카르필조밉과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카르필조밉 및 다라투무맙과 조합되어 투여된다.

[0516] 프로테아솜 억제제의 추가의 예는 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, VLX1570, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다.

[0517] HDAC 억제제

[0518] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 보리노스타트이다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 로미뎁신이다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트이다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 벨리노스타트이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 보리노스타트와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 로미뎁신과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1

은 파노비노스타트와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벨리노스타트와 조합되어 투여된다.

[0519] 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스투라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스투라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다.

[0520] 면역조정 이미드 약물

[0521] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은, 또한 IMiD®로도 지칭되는 면역조정 이미드 약물 (IID)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, IID는 탈리도미드이다. 특정 실시양태에서, IID는 레날리도미드이다. 특정 실시양태에서, IID는 포말리도미드이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 탈리도미드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 레날리도미드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 포말리도미드와 조합되어 투여된다.

[0522] 특정 실시양태에서, IID는 CC-90009이다. 특정 실시양태에서, IID는 CC-99282이다.

[0523] 특정 실시양태에서, IID는, 또한 CC-92480으로도 공지된 메지그도미드이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-90009와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-99282와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-92480과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은, 또한 CC-220으로도 공지된 이베르도미드와 조합되어 투여된다.

[0524] 특정 실시양태에서, IID는 CC-90009, CC-99282, 메지그도미드 (CC-92480) 및 이베르도미드 (CC-220)로부터 선택된다.

[0525] 항체

[0526] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 표적화된 항체는 리툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 표적화된 항체는 다라투무맙이다. 특정 실시양태에서, 표적화된 항체는 엘로투주맙이다. 특정 실시양태에서, 표적화된 항체는 이사툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 라라투무맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 엘로투주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이사툭시맙과 조합되어 투여된다.

[0527] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 브렌툭시맙 베도틴이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 이브리투모맙 티욱세탄이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 모가물리주맙이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 오비누투주맙이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 폴라투주맙 베도틴이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 벨란타맙 마포도틴 (GSK2857916)이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 MEDI2228이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 CC-99712이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 브렌툭시맙 베도틴과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이브리투모맙 티욱세탄과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 모가물리주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 오비누투주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 폴라투주맙 베도틴과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벨란타맙 마포도틴 (GSK2857916)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 MEDI2228과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-99712와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 타파시타맙과 조합되어 투여된다.

[0528] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 PF-06863135이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 TNB-383B이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 REGN5458이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 JNJ-64007957이다.

특정 실시양태에서, 화합물 1은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PF-06863135와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 TNB-383B와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 REGN5458과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 JNJ-64007957과 조합되어 투여된다.

[0529] 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 PF-06863135, TNB-383B, REGN5458, 및 JNJ-64007957로부터 선택된다.

[0530] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 네이키드 모노클로날 항체 (mAb)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 네이키드 mAb는 SEA-BCMA이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 SEA-BCMA와 조합되어 투여된다.

[0531] CD38 항체의 추가의 비제한적 예는 펠자르타맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, 및 메자기타맙을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 펠자르타맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체와 조합되어 투여된다.

[0532] CAR T-세포 요법

[0533] 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T)는 그의 표면 상에 합성 CAR 분자를 발현하도록 유전자 조작된 T 림프구이다. CAR 분자는 T 림프구에 관심 세포 표면 표적 항원을 인식하고 이들 항원을 발현하는 세포에 대한 독점적인 세포독성을 매개하는 숙련도를 부여한다 (S. Kozani et al., "Nanobody-based CAR-T cells for cancer immunotherapy". Biomarker Research (2022) 10:24.). CAR 표적은 B-세포 성숙 항원 (BCMA), SLAMF7 (또한 CS1로도 공지됨), CD19, CD38, CD138 및 GPRC5D를 포함한다. CD38은 MM 세포 상에서 고도로 발현된다. BCMA는 형질 세포 및 형질세포양 수지상 세포 상에서 주로 발현되지만, 다른 정상 세포에서는 발현되지 않고, r/r MM의 치료에서 CAR-T 세포에 대한 표적으로 간주된다. (M. Kleber et al., "BCMA in Multiple Myeloma - A Promising Key to Therapy". J. Clin. Med. 2021, 10, 4088; Nobari et al., "B-cell maturation antigen targeting strategies in multiple myeloma treatment, advantages and disadvantages" J. Transl. Med. (2022) 20:82.). 최근에, BCMA 표적화 도메인 및 CD38 표적화 도메인을 함유하는 이중특이적 BCMA-CD38 CAR-T 세포가 보고되었다. (H. Mei et al., "A bispecific CART cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma". J. Hematol. Oncol. (2021) 14:161; Y. Tang et al., "High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma". J. Exp. Clin. Cancer Res. (2022) 41:2.). BCMA/CS1 이중특이적 CAR-T 세포는 또한 BCMA- 또는 CS1-발현 MM 세포를 표적화하는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다. (Zah, E., et al., "Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma". Nat. Commun. (2020), 11, 2283; V. Golubovskaya et al., "Novel CS1 CAR-T Cells and Bispecific CS1-BCMA CAR-T Cells Effectively Target Multiple Myeloma". Biomedicines. 2021 Oct; 9(10): 1422.). 이중특이적 BCMA-CD19 및 BCMA-GPRC5D CAR-T가 또한 최근에 기재된 바 있다. (G. Roex et al., "Two for one: targeting BCMA and CD19 in B-cell malignancies with off-the-shelf dual-CAR NK-92 cells". J. Transl. Med. (2022) 20:124; C. F. de Larrea et al., "Defining an Optimal Dual-Targeted CAR T-cell Therapy Approach Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D to Prevent BCMA Escape-Driven Relapse in Multiple Myeloma". Blood Cancer Discov. 2020 Sep; 1(2):146-154.).

[0534] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 악시캅타진 실로류셀이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 ALLO-715이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 bb21217이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 BCMA CAR-T이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 CD138 CAR-T이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 CD19 CAR-T이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 티사젠렉류셀이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 이데캅타진 비클류셀 (ide-cel; bb2121; ABECMA® (셀진(Celgene)))이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 LCAR-B38M (JNJ-4528; JNJ-68284528)이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 P-BCMA-101이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 PBCAR269A이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 bb21217이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 JCARK125 (orva-cel; 오르바캅타진 오토류셀)이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 ALLO-715이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 데스카르테스-08이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 FCARH143이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 CT053이다.

[0535] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 악시캅타진 실로류셀과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 티사젠렉류셀과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이데캅타진 비클류셀 (ide-cel; bb2121)과

조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 LCAR-B38M (JNJ-4528; JNJ-68284528)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 P-BCMA-101과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PBCAR269A와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 bb21217과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 JCARK125 (orva-cel; 오르바캅타진 오토류셀)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 ALLO-715와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 데스카르테스-08과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 FCARH143과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CT053과 조합되어 투여된다.

[0536] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 악시캅타진 실로류셀, 티사젠렉류셀, 이데캅타진 비클류셀 (ide-cel; bb2121), LCAR-B38M (JNJ-4528; JNJ-68284528), 및 P-BCMA-101로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 PBCAR269A, bb21217, JCARK125 (orva-cel; 오르바캅타진 오토류셀), ALLO-715, 데스카르테스-08, FCARH143, 및 CT053으로부터 선택된다.

[0537] 특정 실시양태에서 CAR T-세포 요법은 ALLO-715, bb21217, BCMA CAR-T, CD138 CAR-T, CD19 CAR-T, 실타캅타진 오토류셀, CS1 (SLAMF7) CAR-T, CT053, 데스카르테스-11, 이데캅타진 비클류셀, NKG2D CAR-T, 오르바캅타진 오토류셀, P-BCMA-101, 및 UCARTCS1로부터 선택된다.

[0538] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 이데캅타진 비클류셀, 예를 들어 ABECMA®이다.

[0539] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 리소캅타진 마랄류셀, 예를 들어 BREYANZI®이다.

[0540] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리소캅타진 마랄류셀, 예를 들어 BREYANZI®와 조합되어 투여된다.

[0541] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 실타캅타진 오토류셀, 예를 들어 CARVYKTI™이다.

[0542] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 티사젠렉류셀, 예를 들어 KYMRIAH™이다.

[0543] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 브렉수캅타진 오토류셀, 예를 들어 TECARTUS™이다.

[0544] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 브렉수캅타진 오토류셀, 예를 들어 TECARTUS™와 조합되어 투여된다.

[0545] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 악시캅타진 실로류셀, 예를 들어 YESCARTA™이다.

[0546] 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 이중특이적 CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 BCMA-CD38 CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 BCMA-CS1 CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 BCMA-CD19 CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 BCMA-GPRC5D CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 C19-C20 CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 CD138-CD38 CAR T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 CAR T-세포 요법은 CD19-CD138 CAR T-세포 요법이다.

[0547] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이중특이적 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BCMA-CD38 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BCMA-CS1 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BCMA-CD19 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BCMA-GPRC5D CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 C19-C20 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CD138-CD38 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CD19-CD138 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다.

[0548] 세포 요법

[0549] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 세포 요법과 조합되어 사용된다.

[0550] 세포 요법의 비제한적 예는 동종-HSCT, 동종-NKT, 자가-HSCT, 및 자가-NKT를 포함한다.

[0551] T-세포 연관체

[0552] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BiTE는 블리나투모맙이다. 특정 실시양태에서, BiTE는 CC-93268이다. 특정 실시양태에서, BiTE는 AMG 420이다. 특정 실시양태에서, BiTE는 AMG 701이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은

이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 블리나투모맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 AMG 420과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-93269와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 AMG 701과 조합되어 투여된다.

[0553] 특정 실시양태에서, BiTE는 블리나투모맙, AMG 420, CC-93269, 및 AMG 4701로부터 선택된다. 특정 실시양태에서 BiTE는 BCMA-CD38이다.

[0554] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 AMG 420, AMG 701, BFCR4350A, 블리나투모맙, CC-93269, 엘라나타맙, EM801, REGN5458, 탈퀘타맙, 테클리스타맙, 및 TNB-383B로부터 선택된 이중특이적 항체와 조합되어 사용된다.

[0555] 면역 조정제 체크포인트 억제제

[0556] 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 PD-1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 PD-L1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 IFNAR 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 인터페론 알파-2b이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PD-1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PD-L1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 IFNAR 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 니볼루맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 펨브롤리주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 인터페론 알파-2b와 조합되어 투여된다.

[0557] PD-1 수용체에 결합함으로써 PD-1 및 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 차례로 면역 억압을 억제하는 PD-1 억제제는, 예를 들어 니볼루맙 (옵디보(OPDIVO)® (브리스톨-마이어스 스퀴(Bristol-Myers Squibb))), 펨브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)® (머크 앤 캄파니(Merck & Co))), 피딜리주맙, AMP-224 (아스트라제네카(AstraZeneca) 및 메드이뮨(MedImmune)), PF-06801591 (화이자(Pfizer)), MEDI0680 (아스트라제네카), PDR001 (노파르티스(Novartis)), REGN2810 (레게네론(Regeneron)), SHR-12-1 (지앙수 헨루리 메디칼 캄파니 앤드 인사이트 코포레이션(Jiangsu Hengrui Medicine Company and Incyte Corporation)), TSR-042 (테사로 인크.(Tesaro Inc.)), 및 PD-L1/VISTA 억제제 CA-170 (큐리스 인크.(Curis Inc.))을 포함한다. PD-L1 수용체에 결합함으로써 PD-1과 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 차례로 면역 억압을 억제하는 PD-L1 억제제는, 예를 들어 아테졸리주맙 (테센트릭(TECENTRIQ)® (제넨테크(Genentech)), 두르발루맙 (아스트라제네카 및 메드이뮨), KN035 (알파맙 온콜로지(Alphamab Oncology)), 및 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스퀴)를 포함한다. CTLA-4에 결합하고 면역 억제를 억제하는 CTLA-4 체크포인트 억제제는 이필리무맙, 트레멜리무맙 (아스트라제네카 및 메드이뮨), AGEN1884 및 AGEN2041 (아제누스(Agenus))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. LAG-3 체크포인트 억제제는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스퀴), GSK2831781 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), IMP321 (프리마 바이오메드(Prima BioMed)), LAG525 (노파르티스), 및 이중 PD-1 및 LAG-3 억제제 MGD013 (마크로제닉스(MacroGenics))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TIM-3 억제제의 예는 TSR-022 (테사로)이다.

[0558] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙/옵디보®; 펨브롤리주맙/키트루다®; 및 피딜리주맙/CT-011, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559, PDL2/Ig 융합 단백질 예컨대 AMP 224 또는 B7-H3 (예를 들어, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG 3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드의 억제제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0559] 특정 실시양태에서, PD-1 억제제는 BGB-A317이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MED14736이다. 특정 실시양태에서, PD-L2 억제제는 rHIgM12B7A이다.

[0560] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 B7 억제제, 예를 들어 B7-H3 억제제 또는 B7-H4 억제제이다. 특정 실시양태에서, B7-H3 억제제는 MGA271이다.

[0561] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 OX40 효능제이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-OX40 항체, 예를 들어 항-OX-40 또는 MEDI6469이다.

[0562] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 GITR 효능제이다. 특정 실시양태에서, GITR 효능제는 항-GITR 항체, 예를 들어 TRX518이다.

[0563] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CD137 효능제이다. 특정 실시양태에서, CD137 효능제는 항-CD137 항체, 예를 들어 PF-05082566이다.

[0564] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CD40 효능제이다. 특정 실시양태에서, CD40 효능제는 항-CD40 항체, 예를 들어 CF-870,893이다.

[0565] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 IDO 억제제, 예를 들어 INCB24360 또는 인독시모드이다.

[0566] 특정 실시양태에서 체크포인트 억제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 니볼루맙, 및 펨브롤리주맙으로부터 선택된다.

[0567] 추가의 생물활성제

[0568] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물은 남성 생식기계의 비정상적 조직, 예컨대 전립선암 또는 고환암의 치료를 위한 유효량으로, 선택적 안드로겐 수용체 조정제, 선택적 안드로겐 수용체 분해제, 완전 안드로겐 수용체 분해제, 또는 부분 또는 완전 안드로겐 길항제의 또 다른 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는 안드로겐 (예컨대 테스토스테론) 억제제의 유효량과 조합되어 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 전립선암 또는 고환암은 안드로겐-저항성이다. 항안드로겐 화합물의 비제한적 예는 WO 2011/156518 및 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112에 제공된다. 항안드로겐 화합물의 추가의 비제한적 예는 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 시프로테론 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 스피로노락톤, 칸레논, 드로스피레논, 케토코나졸, 토필루타미드, 아비라테론 아세테이트, 및 시메티딘을 포함한다.

[0569] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 ALK 억제제이다. ALK 억제제의 예는 크리조티닙, 알렉티닙, 세리티닙, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, 엔트렉티닙 (RXDX-101), 및 AP26113을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0570] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 EGFR 억제제이다. EGFR 억제제의 예는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)® (제넨테크)), 게피티닙 (이레사(IRESSA)® 아스트라제네카)), 아파티닙 (길로트리프(GILOTRIF)® (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim))), 로실레티닙 (CO-1686), 오시메르티닙 (타그리소(TAGRISSO)® (아스트라제네카)), 올무티닙 (올리타(OLITA)™ (한미 팜 캄파니(Hanmi Pharm Co.))), 나쿠오티닙 (ASP8273), 나자르티닙 (EGF816), PF-06747775 (화이자), 이코티닙 (BPI-2009), 네라티닙 (HKI-272; PB272); 아비티닙 (AC0010), EAI045, 타를록소티닙 (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (화이자), 테세바티닙 (XL647; EXEL-7647; KD-019), 트랜스티닙, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, 및 다코미티닙 (PF-00299804; 화이자)을 포함한다.

[0571] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 HER-2 억제제이다. HER-2 억제제의 예는 트라스투주맙, 라파티닙, 아도-트라스트주맙 엠탄신, 및 페르투주맙을 포함한다.

[0572] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 CD20 억제제이다. CD20 억제제의 예는 오비누투주맙, 리툭시맙, 파투무맙, 이브리투모맙, 토시투모맙, 및 오크렐리주맙을 포함한다.

[0573] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 JAK3 억제제이다. JAK3 억제제의 예는 타소시티닙을 포함한다.

[0574] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 JAK 억제제, 예를 들어 룩솔리티닙이다.

[0575] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 BCL-2 억제제이다. BCL-2 억제제의 예는 베네토클락스, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]술포닐]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[(2R)-4-(디메틸아미노)-1-페닐술파닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]술포닐벤즈아미드) (나비토클락스), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술포닐)벤즈아미드), GX15-070 (오바토클락스 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄술폰산)), 2-메톡시-안티마이신 A3, YC137 (4-(4,9-디옥소-4,9-디히드로나프토[2,3-d]티아졸-2-일아미노)-페닐 에스테르), 포고신, 에틸 2-아미노-6-브로모-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)-4H-크로멘-3-카르복실레이트, 닐로티닙-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]페닐]-2,3,4-트리히드록시-5-[[2-(1-메틸에틸)페닐]메틸]벤즈아미드), 아포고시폴론 (ApoG2), HA14-1, AT101, 사부토클락스, 감보그산, 또는 G3139 (오블리메르센)를 포함한다.

[0576] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 베네토클락스이다.

[0577] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 MEK 억제제이다. MEK 억제제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일}페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복스아미드), 피마세르팁/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]-아제티딘-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복스-아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2- (메틸술파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2 히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, 코비메티닙, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, 비니메티닙, SL-327, TAK-733, PD318088을 포함한다.

[0578] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 Raf 억제제이다. Raf 억제제는 공지되어 있고, 예를 들어 베무라페닙 (N-[3-[[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카르보닐]-2,4-디플루오로페닐]-1-프로판술폰아미드), 소라페닙 토실레이트 (4-[4-[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일아미노]페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드;4-메틸벤젠술포네이트), AZ628 (3-(2-시아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아미드), NVP-BHG712 (4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-벤즈아미드), RAF-265 (1-메틸-5-[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]피리딘-4-일]옥시-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈이미다졸-2-아민), 2-브로모알디신 (2-브로모-6,7-디히드로-1H,5H-피롤로[2,3-c]아제핀-4,8-디온), Raf 키나제 억제제 IV (2-클로로-5-(2-페닐-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페놀), 소라페닙 N-옥시드 (4-[4-[[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드 1-옥시드), PLX-4720, 다브라페닙 (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120, 및 GX818 (엔코라페닙)을 포함한다.

[0579] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 MK-2206, GSK690693, 페리포신, (KRX-0401), GDC-0068, 트리시리빈, AZD5363, 호노키올, PF-04691502, 및 밀테포신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 AKT 억제제, P406, 도비티닙, 퀴자르티닙 (AC220), 아무바티닙 (MP-470), 탄두티닙 (MLN518), ENMD-2076, 및 KW-2449를 포함하나 이에 제한되지는 않는 FLT-3 억제제, 또는 그의 조합이다.

[0580] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제의 예는 라파마이신 및 그의 유사체, 에베롤리무스 (아피니토르(AFINITOR)® (노파르티스)), 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스 및 데포롤리무스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0581] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 RAS 억제제이다. RAS 억제제의 예는 레올리신 및 siG12D LODER을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0582] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 HSP 억제제이다. HSP 억제제는 겔다나마이신 또는 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 및 라디시콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0583] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 비포스포네이트이다. 비포스포네이트의 예는 클로드로네이트, 파미드로네이트, 및 졸레드론산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0584] 추가의 생물활성 화합물은, 예를 들어, 에베롤리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조정제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, 국소 부착 키나제 억제제, MAP 키나제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉세드, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 놀라트렉세드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테

카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌기티드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤, LY317615, 뉴라디압, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미뎁신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겜시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨 염, 7수화물, 캄프토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 결합형 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 랄록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙, 라파티닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비툭스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나제, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 겜시타빈, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 6-메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 리툭시맙, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토퓨린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로노락톤, 피나스테리드, 시메티딘, 트라스투주맙, 데니류킨 디프티톡스, 게피티닙, 보르테조밉, 파클리탁셀, 크레모포르-유리 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀, 다르베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 콜로니-자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세툭시맙, 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자, 히스트렐린, PEG화 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, PEG화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 겜투주맙, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 덱스라족산, 알렘투주맙, 모든-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맙 티욱세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 벡사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코르티손, 에티드로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스팀, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다르베포에틴 알파 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0585] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 이마티닙 메실레이트 (글리백(GLEEVAC)®), 다사티닙 (스프리셀(SPRYCEL)®), 닐로티닙 (타시그나(TASIGNA)®), 보수티닙 (보술리프(BOSULIF)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 트라스투주맙-DM1, 페르투주맙 (페르제타(PERJETA)®), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)®), 게피티닙 (이레사(IRESSA)®), 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®), 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®), 파니투무맙 (벡티빅스(VECTIBIX)®), 반데타닙 (카프렐사(CAPRELSA)®), 베무라페닙 (젤보라프(ZELBORAF)®), 보리노스타트 (졸린자(ZOLINZA)®), 로미뎁신 (이스토닥스(ISTODAX)®), 벡사로텐 (타그레틴(TAGRETIN)®), 알리트레티노인 (판레틴(PANRETIN)®), 트레티노인 (베사노이드(VESANOID)®), 카르필조밉 (키프롤리스(KYPROLIS)®), 프랄라트렉세이트 (폴로틴(FOLOTYN)®), 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(ZALTRAP)®), 소라페닙 (넥사바르(NEXAVAR)®), 수니티닙 (수텐트(SUTENT)®), 파조파닙 (보트리엔트(VOTRIENT)®), 레고라페닙

(스티바르가(STIVARGA)®), 및 카보잔티닙 (코메트리크(COMETRIQ)®)으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0586] 특정 측면에서, 생물활성제는 항염증제, 화학요법제, 방사선요법제, 추가의 치료제, 또는 면역억제제이다.

[0587] 적합한 화학요법 생물활성제는 방사성 분자, 세포의 생존율에 유해한 임의의 작용제를 포함하는, 세포독소 또는 세포독성제로도 지칭되는 독소, 및 화학요법 화합물을 함유하는 리포솜 또는 다른 소포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적 항암 제약 작용제는 빈크리스틴 (온코빈(ONCOVIN)®) 또는 리포솜 빈크리스틴 (마르퀴보(MARQIBO)®), 다우노루비신 (다우노마이신 또는 세루비딘(CERUBIDINE)®) 또는 독소루비신 (아드리아마이신(ADRIAMYCIN)®), 시타라빈 (시토신 아라비노시드, ara-C, 또는 시토사르(CYTOSAR)®), L-아스파라기나제 (엘스파르(ELSPAR)®) 또는 PEG-L-아스파라기나제 (페가스파르가제 또는 온카스파르(ONCASPAR)®), 에토포시드 (VP-16), 테니포시드 (부몬(VUMON)®), 6-메르캅토퓨린 (6-MP 또는 퓨린톨(PURINETHOL)®), 메토트렉세이트, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®), 프레드니손, 덱사메타손 (데카드론), 이마티닙 (글리벡®), 다사티닙 (스프리셀®), 닐로티닙 (타시그나®), 보수티닙 (보술리프®), 및 포나티닙 (이클루식(ICLUSIG)®)을 포함한다. 추가의 적합한 화학요법제의 예는 1-데히드로테스토스테론, 5-플루오로우라실 데카르바진, 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 악티노마이신 D, 아드리아마이신, 알데스류킨, 알킬화제, 알로퓨리놀 소듐, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 안트라마이신 (AMC)), 항유사분열제, 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 디아미노 디클로로 백금, 안트라시클린, 항생제, 항대사물, 아스파라기나제, 생 BCG (방광내), 베타메타손 인산나트륨 및 베타메타손 아세테이트, 비칼루타미드, 블레오마이신 술페이트, 부술판, 칼슘 류코보린, 칼리케아미신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 로무스틴 (CCNU), 카르무스틴 (BSNU), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 콜키신, 결합형 에스트로겐, 시클로포스파미드, 시클로포스파미드, 시타라빈, 시타라빈, 시토칼라신 B, 시톡산, 다카르바진, 닥티노마이신 (이전 악티노마이신), 다우노루비신 HCL, 다우노루비신 시트레이트, 데니류킨 디프티톡스, 덱스라족산, 디브로모만니톨, 디히드록시 안트라신 디온, 도세탁셀, 돌라세트론 메실레이트, 독소루비신 HCL, 드로나비놀, 이. 콜라이 L-아스파라기나제, 에메틴, 에포에틴-α, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스테르화 에스트로겐, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 브로민화에티듐, 에티닐 에스트라디올, 에티드로네이트, 에토포시드 시트로보룸 인자, 에토포시드 포스페이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 겜시타빈 HCL, 글루코코르티코이드, 고세렐린 아세테이트, 그라미시딘 D, 그라니세트론 HCL, 히드록시우레아, 이다루비신 HCL, 이포스파미드, 인터페론 α-2b, 이리노테칸 HCL, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔 HCL, 리도카인, 로무스틴, 메이탄시노이드, 메클로레타민 HCL, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란 HCL, 메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 메틸테스토스테론, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드 아세테이트, 온단세트론 HCL, 파클리탁셀, 파미드로네이트 이나트륨, 펜토스타틴, 필로카르핀 HCL, 플리카마이신, 카르무스틴 이식물을 함유하는 폴리페프로산 20, 포르피머 소듐, 프로카인, 프로카르바진 HCL, 프로프라놀롤, 리툭시맙, 사르그라모스팀, 스트렙토조토신, 타목시펜, 탁솔, 테니포시드, 테노포시드, 테스토락톤, 테트라카인, 티오에파 클로람부실, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸 HCL, 토레미펜 시트레이트, 트라스투주맙, 트레티노인, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈 타르트레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0588] 일부 실시양태에서, 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물은 화학요법제 (예를 들어, 세포독성제 또는 암의 치료에 유용한 또 다른 화학적 화합물)와 조합되어 투여된다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 항대사물, 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 착물, 안트라센디온 치환된 우레아, 메틸 히드라진 유도체, 부신피질 억제제, 아드레노코르티코스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐, 및 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 또한, 5-플루오로우라실 (5-FU), 류코보린 (LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀, 및 도세탁셀이 포함된다. 화학요법제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드,

멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아마이신, 특히 칼리케아마이신 감마II 및 칼리케아마이신 오메가II (예를 들어, 문헌 [Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신, 예컨대 디네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조- 5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신® (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노- 독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신을 포함한 독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5- FU); 폴산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (제이에이치에스 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오레곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T- 2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 탁솔(TAXOL)® (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스퀩 온콜로지, 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)®, 파클리탁셀의 크레모포르-무함유, 알부민-조작된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샴버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)® 도세탁셀 (롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로란부실; 겜자르(GEMZAR)® 겜시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 배위 착물 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)® 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (예를 들어, CPT-1 1); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 2종 이상의 화학요법제가 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물과 조합되어 투여될 칵테일로 사용될 수 있다. 조합 화학요법의 적합한 투여 요법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 조합 투여 요법은 문헌 [Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999) 및 Douillard et al., Lancet 355(9209): 1041 -1047 (2000)]에 기재되어 있다.

[0589] 본원에 개시된 화합물과 조합되어 투여될 수 있는 추가의 치료제는 베바시주맙, 수니티닙, 소라페닙, 2-메톡시에스트라디올 또는 2ME2, 피나수네이트, 바탈라닙, 반데타닙, 아플리베르셉트, 볼로식시맙, 에타라시주맙 (MEDI-522), 실렌기티드, 에를로티닙, 세툭시맙, 파니투무맙, 게피티닙, 트라스투주맙, 도비티닙, 피기투무맙, 아타시셉트, 리툭시맙, 알렘투주맙, 알데스류킨, 아틀리주맙, 토실리주맙, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 루카투무맙, 다세투주맙, HLL1, huN901-DM1, 아티프리모드, 나탈리주맙, 보르테조밉, 카르필조밉, 마리조밉, 타네스피마이신, 사퀴나비르 메실레이트, 리토나비르, 넬피나비르 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 마파투무맙, 렉사투무맙, 둘라네르민, ABT-737, 오블리메르센, 플리티뎁신, 탈마피모드, P276-00, 엔자스타우린, 티피파르닙, 페리포신, 이마티닙, 다사티닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 심바스타틴, 셀레콕시브, 바제독시펜, AZD4547, 릴로투무맙, 옥살리플라틴 (엘록사틴), PD0332991, 리보시클립 (LEE011), 아베마시클립 (LY2835219), HDM201, 풀베스트란트 (파슬로덱스), 엑세메스탄 (아로마신), PIM447, 룩솔리티닙 (INC424), BGJ398, 네시투무맙, 페메트렉세드 (알림타), 및 라무시루맙 (IMC-1121B)을 포함할 수 있다.

[0590] 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 모노클로날 항체 (MAb)이다. 일부 MAb는 암 세포를 파괴하는 면역 반응을 자극한다. B 세포에 의해 자연적으로 생산된 항체와 유사하게, 이들 MAb는 암 세포 표면을 "코팅"하여, 면역계

에 의한 그의 파괴를 촉발할 수 있다. 예를 들어, 베바시주맙은 종양 혈관의 발생을 촉진하는, 종양의 미세환경에서 종양 세포 및 다른 세포에 의해 분비되는 단백질인 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 표적화한다. 베바시주맙에 결합된 경우, VEGF는 그의 세포 수용체와 상호작용할 수 없어, 새로운 혈관의 성장으로 이어지는 신호전달이 막힌다. 유사하게, 세툭시맙 및 파니투무맙은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 표적화하고, 트라스투주맙은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER-2)를 표적화한다. 세포 표면 성장 인자 수용체에 결합하는 mAb는 표적화된 수용체가 그의 정상적인 성장-촉진 신호를 전송하는 것을 막는다. 이들은 또한 아폽토시스를 촉발하고 면역계를 활성화시켜 종양 세포를 파괴할 수 있다.

[0591] 본 발명의 한 측면에서, 생물활성제는 면역억제제이다. 면역억제제는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄(NEORAL)®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파뮨(RAPAMUNE)®), 에베롤리무스 (세르티칸(CERTICAN)®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 아자티오프린, 캄파트 1H, S1P 수용체 조정제, 예를 들어 핑골리모드 또는 그의 유사체, 항IL-8 항체, 미코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 소듐 염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CELLCEPT)®), OKT3 (오르토클론(ORTHOCLONE) OKT3®), 프레드니손, 아트감(ATGAM)®, 티모글로불린(THYMOGLOBULIN)®, 브레퀴나르 소듐, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스페르구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바(ARAVA)®, CTLAI-Ig, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙 (시뮬렉트(SIMULECT)®), 다클리주맙 (제나팍스(ZENAPAX) ®), 미조르빈, 메토트렉세이트, 덱사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델(ELIDEL)®), CTLA4lg (아바타셉트), 벨라타셉트, LFA3lg, 에타네르셉트 (이뮤넥스(Immunex)에 의해 엔브렐(ENBREL)®로서 판매됨), 아달리무맙 (휴미라(HUMIRA)®), 인플릭시맙 (레미케이드(REMICADE)®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙 (안테그렌(ANTEGREN)®), 엔리모맙, 가빌리모맙, 항흉선세포 이뮤노글로불린, 시플리주맙, 알레파셉트 에팔리주맙, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 펜부펜, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락 및 인도메타신, 아스피린 및 이부프로펜일 수 있다.

[0592] 일부 실시양태에서, 생물활성제는 암 치료에 사용되는 시토카인 (예를 들어, 인터페론 또는 인터류킨 (예를 들어, IL-2))과 같은 생물제제인 치료제이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 항혈관신생제, 예컨대 항-VEGF 작용제, 예를 들어 베바시주맙 (아바스틴®)이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 항암 반응을 자극하기 위해 표적에 효능작용하거나 또는 암에 중요한 항원에 길항작용하는 이뮤노글로불린-기반 생물제제, 예를 들어 모노클로날 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 완전 인간 항체, Fc 융합 단백질 또는 그의 기능적 단편)이다. 이러한 작용제는 리툭산(RITUXAN)® (리툭시맙); 제나팍스® (다클리주맙); 시뮬렉트® (바실릭시맙); 시나기스(SYNAGIS)® (팔리비주맙); 레미케이드® (인플릭시맙); 헤르셉틴® (트라스투주맙); 밀로타르그(MYLOTARG)® (겜투주맙 오조가미신); 캄파트(CAMPATH)® (알렘투주맙); 제발린(ZEVALIN)® (이브리투모맙 티욱세탄); 휴미라® (아달리무맙); 졸레어(XOLAIR)® (오말리주맙); 벡사르(BEXXAR)® (토시투모맙-I-131); 랍티바(RAPTIVA)® (에팔리주맙); 에르비툭스(ERBITUX)® (세툭시맙); 아바스틴® (베바시주맙); 티사브리(TYSABRI)® (나탈리주맙); 악템라(ACTEMRA)® (토실리주맙); 벡티빅스(VECTIBIX)® (파니투무맙); 루센티스(LUCENTIS)® (라니비주맙); 소우리스(SOURIS)® (에쿨리주맙); 심지아(CIMZIA)® (세르톨리주맙 페골); 심포니(SIMPONI)® (골리무맙); 일라리스(ILARIS)® (카나키누맙); 스텔라라(STELARA)® (우스테키누맙); 아르제라(ARZERRA)® (오파투무맙); 프롤리아(PROLIA)® (데노수맙); 누막스(NUMAX)® (모타비주맙); 아브트락스(ABTHRAX)® (락시바쿠맙); 벤리스타(BENLYSTA)® (벨리무맙); 예르보이(YERVOY)® (이필리무맙); 애드세트리스(ADCETRIS)® (브렌툭시맙 베도틴); 페르제타(PERJETA)® (페르투주맙); 카드실라(KADCYLA)® (아도-트라스투주맙 엠탄신); 및 가지바(GAZYVA)® (오비누투주맙)를 포함한다. 또한, 항체-약물 접합체가 포함된다.

[0593] 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 벤다무스틴이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 오비누투주맙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 프로테아솜 억제제, 예를 들어 익사조밉 또는 오프로조밉이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 히스톤 데아세틸라제 억제제, 예를 들어 ACY241이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 BET 억제제, 예를 들어 GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(시클로프로필메톡시)-5-(메탄술포닐)페닐]-2-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온, EP11313 및 EP11336이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 MCL-1 억제제, 예를 들어 AZD5991, AMG176, MIK665, S64315, 또는 S63845이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 LSD-1 억제제, 예를 들어 ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-5-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 CS1 항체, 예를 들어 엘로투주맙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요

법은 CD38 항체, 예를 들어 다라투무맙 또는 이사툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 BCMA 항체 또는 항체-접합체, 예를 들어 GSK2857916 또는 BI 836909이다.

[0594] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 셀리넥소르이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 셀리넥소르와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아스피린과 조합되어 투여된다.

[0595] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 약물과 조합되어 투여된다.

[0596] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 케모카인 수용체 길항제, 예를 들어 플레릭사포르와 조합되어 사용된다.

[0597] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 백신, 예를 들어 PVX-410과 조합되어 사용된다.

[0598] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 화학요법제, 예를 들어 벤다무스틴, 부술판, 카르무스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 멜팔란, 또는 빈크리스틴과 조합되어 사용된다.

[0599] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 접합된 항체, 예를 들어 벨란타맙 마포도틴, CC-99712, HDP-101, 또는 MEDI2228과 조합되어 사용된다.

[0600] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 인지질-약물 접합체, 예를 들어 CLR 131과 조합되어 사용된다.

[0601] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 케모카인 수용체 길항제, 예를 들어 플레릭사포르와 조합되어 사용된다.

[0602] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 백신, 예를 들어 PVX-410과 조합되어 사용된다.

[0603] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학요법제, 예를 들어 벤다무스틴, 부술판, 카르무스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 멜팔란, 또는 빈크리스틴과 조합되어 사용된다.

[0604] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 접합된 항체, 예를 들어 벨란타맙 마포도틴, CC-99712, HDP-101, 또는 MEDI2228과 조합되어 사용된다.

[0605] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 인지질-약물 접합체, 예를 들어 CLR 131과 조합되어 사용된다.

[0606] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 CHOP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 및 다우노루비신)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CHOP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 및 다우노루비신)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 CHOP는 조합되어 투여된다.

[0607] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 CVP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CVP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 CVP는 조합되어 투여된다.

[0608] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 암, 예를 들어 T-NHL을 치료하기 위해 로미뎁신, 벨리노스타트, 또는 브렌툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 암, 예를 들어 T-NHL을 치료하기 위해 로미뎁신, 벨리노스타트, 또는 브렌툭시맙과 조합되어 사용된다.

[0609] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 암, 예를 들어 B-NHL을 치료하기 위해 폴라투주맙, 타파시타맙, CAR-T, BTK 억제제, 또는 PI3키나제 억제제와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 암, 예를 들어 B-NHL을 치료하기 위해 폴라투주맙, 타파시타맙, CAR-T, BTK 억제제, 또는 PI3키나제 억제제와 조합되어 사용된다.

[0610] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서 화합물 1 및 리툭시맙은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 벤다무스틴은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 이브루티닙은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다.

[0611] 특정 실시양태에서, 암은 원발성 중추 신경계 림프종 (PCNSL)이다.

[0612] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 재발성 및/또는 불응성 변연부 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서,

화합물 1 및 리툭시맙은 재발성 및/또는 불응성 변연부 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 덱사메타손은 재발성 및/또는 불응성 변연부 백혈병의 치료에 사용된다.

[0613] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 DHAP (덱사메타손, 시타라빈, 및 시스플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 DHAP (덱사메타손, 시타라빈, 및 시스플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 GemOx (겜시타빈 및 옥살리플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 GemOx (겜시타빈 및 옥살리플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 폴라투주맙 및 브렌툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 폴라투주맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 타파시타맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 타파시타맙 및 레날리도미드와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 레날리도미드와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 항 CD19 CART (예를 들어 악시캅타진, 리소캅타진, 티사겐렉류셀, 론카스툭시맙, 또는 테시린)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 상기 조합 중 1종은 DLBCL 또는 B-NHL의 치료에 사용된다.

[0614] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 프랄라트렉세이트와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벤다무스틴과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 브렉수캅타진과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 보르테조밉 및 리툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벤다무스틴 및 리툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 VR-CAP (리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손, 및 보르테조밉)과 조합되어 사용된다.

[0615] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카르필조밉 및 다라투무맙과 조합되어 사용된다.

[0616] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아벡마와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 멜플루펜과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 실타캅타진 오토류셀과 조합되어 사용된다.

[0617] 화합물 1 형태 I을 포함하는 조합 요법 또는 단일 요법, 화합물 1 형태 I로부터 제조된 제약상 허용되는 조성물, 또는 특정 암에 대한 화합물 1의 새로운 투여 요법의 비제한적 예가 하기 기재된다.

질환	특징화	작용제(들)
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 벤다무스틴
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 이브루티닙
여포성 또는 변연부 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
여포성, 변연부, 점막-연관 림프성 조직, 또는 소림프구성, 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙
외투 세포 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙
여포성, 변연부, 점막-연관 림프성 조직, 또는 소림프구성, 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 덱사메타손
외투 세포 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 덱사메타손
미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
형질전환된: 미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙

[0618]

질환	특징화	작용제(들)
형질전환된: 미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 벤다무스틴
MCL	제일선	화합물 **1**
MCL	제일선	화합물 **1** 및 리툭시맙
MCL	제일선	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 벤다무스틴
여포성, 변연부, 또는 소림프구성 림프종	제일선	화합물 **1** 및 리툭시맙
여포성, 변연부, 또는 소림프구성 림프종	제일선	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 CHOP
미만성 대 b-세포 림프종	제일선	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 CHOP

[0619]

[0620] 화합물 1 형태 I을 포함하는 조합 요법 또는 단독 요법, 화합물 1 형태 I로부터 제조된 제약상 허용되는 조성물, 또는 특정 암에 대한 화합물 1의 새로운 투여 요법의 추가의 비제한적 예가 하기 기재된다.

질환	조합 또는 요법
MM	화합물 **1**, CD38 항체, 및 덱사메타손
MM	화합물 **1**
MM	화합물 **1** 및 덱사메타손
MM	화합물 **1** 및 모노클로날 항체
MM	화합물 **1** 및 B-세포 성숙 항원 (BCMA)
MM	화합물 **1** 및 다라투무맙
MM	화합물 **1** 및 CAR-T
MM	화합물 **1** 및 이중특이적 CAR-T
MM	화합물 **1** 및 BCMA CD38 CAR-T
MM	화합물 **1** 및 이중특이적 T 세포 연관체
MM	화합물 **1**, 덱사메타손, 및 카르필조밉
PTCL	화합물 **1** 및 CHOP
PTCL	화합물 **1** 및 로미뎁신
PTCL	화합물 **1**
MCL	화합물 **1** 및 리툭시맙
MCL	화합물 **1**
DLBCL	화합물 **1** 및 CHOP
DLBCL	화합물 **1**
NHL	화합물 **1** 및 폴라투주맙
NHL	화합물 **1** 및 CD20 이중특이적 항체
NHL	화합물 **1** 및 리툭시맙
NHL	화합물 **1** 및 BTK 억제제
NHL	화합물 **1** 및 타파시타맙
NHL	화합물 **1** 및 BTK 억제제

[0621]

질환	조합 또는 요법
NHL	화합물 **1** 및 항체, 시클로포스파미드, 프레드니손, 및/또는 독소루비신
NHL	화합물 **1**, 벤다무스틴, 및 리툭시맙
NHL	화합물 **1**, 모노클로날 항체, 이중특이적 T 세포 연관체, 및/또는 CHP

[0622]

[0623] 특정 실시양태에서, 상기 기재된 조합은 상이한 암을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 암은 이중 불응성, 삼중 불응성, 사중 불응성 또는 오중 불응성, 예를 들어 오중 불응성 다발성 골수종이다.

[0624] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 단독요법 또는 조합은 요법의 부작용을 감소시키기 위해 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가적으로 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서 화합물 1 또는 화합물 1을 포함하는 조합물은 항호중구감소증 의약, 항오심 의약, 항히스타민제 및/또는 항통증 의약의 투여와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다. 항호중구감소증 의약의 비제한적 예는 성장 인자, 예를 들어 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 표에서 요법은 G-CSF와 조합되어 투여된다. G-CSF (또는 또 다른 활성제)는 화합물 1보다 전, 후 또는 상이한 날에 주어질 수 있다.

[0625] 과립구 콜로니 자극 인자의 비제한적 예는 필그라스팀 (뉴포젠, 자르시오, 니베스팀 또는 또 다른 형태의 형태), CG-10639 및 PEGF를 포함한다.

[0626] 특정 실시양태에서, 과립구 콜로니 자극 인자는 페그필그라스팀이다. 특정 실시양태에서, 과립구 콜로니 자극 인자는 뉴라스타이다. 특정 실시양태에서, 과립구 콜로니 자극 인자는 리스템파, 테즈모타, 풀필라, 펠그라즈,

우데니카, 우데니카, 펠메그, 지엑스텐조, 그라수스텍, 지엑스텐조, 라펠가, 뉴트로페그, 세그필라, 니베프리아, 및 스티무펜드로부터 선택된다.

[0627] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 요법은 항오심 의약을 추가로 포함한다. 항오심 의약의 비제한적 예는 아프레피탄트, 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 프로클로르페라진, 프로메타진, 네투피탄트-팔로노세트론, 롤라피탄트, 로라제팜, 메토클로프라미드, 파모티딘, 덱사메타손, 및 라니티딘을 포함한다.

[0628] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 요법은 항히스타민 의약을 추가로 포함한다. 항히스타민 의약의 비제한적 예는 베나드릴, 세티리진, 로라타딘 및 펙소페나딘을 포함한다.

[0629] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 요법은 항통증 의약을 추가로 포함한다. 항통증 의약의 비제한적 예는 트라마돌, 히드로모르폰, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 히드로코돈, 옥시모르폰, 펜타닐, 및 타펜타돌을 포함한다.

[0630] 제약 조성물

[0631] 특정 실시양태에서, 유효량의 화합물 1 형태 I 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1 형태 I로부터 제조된다. 예를 들어, 화합물 1 형태 I은 부형제 중에 용해되거나 현탁될 수 있고, 이어서 혼합물은 겔 캡을 충전하는 데 사용되거나 또는 액체 투여 형태, 예를 들어 정맥내 투여를 위한 제약 조성물로서 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 용매 중에 용해되고, 임의로 1종 이상의 부형제와 혼합된 다음, 건조 또는 분무 건조되어 고체를 형성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 본원에 기재된 새로운 투여 요법에 사용하기 위한 제약 조성물에 사용된다. 제약 조성물은 유일한 활성제로서 화합물 또는 염을 함유할 수 있거나, 또는 대안적 실시양태에서, 화합물 및 적어도 1종의 추가의 활성제를 함유할 수 있다.

[0632] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 μg 내지 약 2000 μg, 약 10 μg 내지 약 1000 μg, 약 50 μg 내지 약 600 μg, 또는 약 100 μg 내지 약 400 μg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 또 다른 실시양태에서 제약 조성물은 약 1 μg 내지 약 400 μg, 약 5 μg 내지 약 400 μg, 약 10 mg 내지 약 250 μg, 또는 약 25 μg 내지 약 250 μg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 예는 적어도, 또는 일부 실시양태에서, 0.1, 1, 5, 10, 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 또는 750 μg 이하의 활성 화합물 또는 그의 염을 갖는 투여 형태이다.

[0633] 제약 조성물은 또한 활성 화합물 및 추가의 생물활성제의 몰비를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.0005:1, 약 0.001:1, 약 0.01:1, 약 0.05:1, 또는 약 0.1:1의 활성 화합물 대 항염증제 또는 면역억제제의 몰비를 함유할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.5:1, 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1 또는 약 1.5:1 내지 약 4:1의 활성 화합물 대 항염증제 또는 면역억제제의 몰비를 함유할 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 경구로, 국소로, 비경구로, 흡입 또는 분무에 의해, 설하로, 안구 이식물을 포함한 이식물을 통해, 경피로, 협측 투여를 통해, 직장으로, 안과용 용액으로서, 안구 주사를 포함한 주사로서, 정맥내, 대동맥내, 두개내, 피부하, 복강내, 피하, 경비, 설하, 또는 직장, 또는 다른 수단에 의해, 통상적인 제약상 허용되는 담체를 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 안구 전달을 위해, 화합물은, 원하는 경우에, 예를 들어 유리체내, 기질내, 전방내, 테논낭하, 망막하, 안구후, 안구주위, 맥락막상, 결막, 결막하, 상공막, 안구주위, 경공막, 안구후, 후공막근접, 각막주위, 또는 누관 주사를 통해, 또는 점액, 뮤신, 또는 점막 장벽을 통해, 즉시 또는 제어 방출 방식으로 또는 안구 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0634] 제약 조성물은 임의의 제약상 유용한 형태, 예를 들어 에어로졸, 크림, 겔, 환제, 주사 또는 주입 용액, 캡슐, 정제, 시럽, 경피 패치, 피하 패치, 건조 분말, 흡입 제제, 의료 장치, 좌제, 협측 또는 설하 제제, 비경구 제제, 또는 안과용 용액으로서 제제화될 수 있다. 일부 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 활성 성분의 적절한 양, 예를 들어 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 적합한 크기의 단위 용량으로 세분된다.

[0635] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 경구 투여에 적절한 정제이다.

[0636] 담체는 부형제 및 희석제를 포함하고, 치료될 환자에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체는 불활성일 수 있거나, 또는 그 자체로 제약 이익을 가질 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분하다.

[0637] 담체의 부류는 결합제, 완충제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 향미제, 활택제, 윤활제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 정제화제, 및 습윤제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 담체는 1종 초과의 부류로 열거될 수 있고, 예를 들어 식물성 오일은 일부 제제에서는 윤활제로서 사용될 수 있고, 다른 제제에서는 희석제로

서 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 상응하는 제약 조성물에 사용될 양으로 투여되는 경우에 인체에서 어떠한 심각한 유해 반응도 유발하지 않는 담체이다. 예시적인 제약상 허용되는 담체는 당, 전분, 셀룰로스, 분말화된 트라가칸트, 맥아, 젤라틴; 활석, 및 식물성 오일을 포함한다. 본 발명의 형태학적 형태 또는 제약 조성물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의의 활성제가 제약 조성물에 포함될 수 있다.

[0638] 직장 투여에 적합한 제제는 전형적으로 단위 용량 좌제로서 제공된다. 이들은 활성 화합물을 1종 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터와 혼합한 다음, 생성된 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0639] 피부에의 국소 적용에 적합한 제제는 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸, 또는 오일의 형태를 취한다. 사용될 수 있는 담체는 석유 젤리, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜, 경피 증진제, 및 그의 2종 이상의 조합을 포함한다.

[0640] 경피 투여에 적합한 제제는 장기간 동안 수용자의 표피와 밀접한 접촉을 유지하도록 적합화된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 경피 투여에 적합한 제제는 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있고 (예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)] 참조), 전형적으로 활성 화합물의 임의로 완충된 수용액의 형태를 취한다. 특정 실시양태에서, 미세바늘 패치 또는 장치는 생물학적 조직, 특히 피부를 가로질러 또는 그 내로 약물을 전달하기 위해 제공된다. 미세바늘 패치 또는 장치는 조직에 대한 손상, 통증, 또는 자극을 최소로 하거나 또는 없이, 피부 또는 다른 조직 장벽을 가로질러 또는 그 내로 임상적으로 관련된 속도로의 약물 전달을 허용한다.

[0641] 폐로의 투여에 적합한 제제는 광범위한 수동 호흡 구동 및 능동 동력 구동 단일/-다중 용량 건조 분말 흡입기 (DPI)에 의해 전달될 수 있다. 호흡기 전달에 가장 통상적으로 사용되는 장치는 네뷸라이저, 계량-용량 흡입기, 및 건조 분말 흡입기를 포함한다. 제트 네뷸라이저, 초음파 네뷸라이저, 및 진동 메쉬 네뷸라이저를 비롯한 여러 유형의 네뷸라이저가 이용가능하다. 적합한 폐 전달 장치의 선택은 파라미터, 예컨대 약물 및 그의 제제의 성질, 작용 부위, 및 폐의 병리생리상태에 따라 달라진다.

[0642] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 표 A에 기재된 바와 같이 제제화된다.

[0643] 제약 조성물/조합물은 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 이들 조성물은 목적하는 결과를 달성하는 임의의 양의 활성 화합물, 예를 들어 0.1 내지 99 중량% (wt.%)의 화합물 및 통상적으로 적어도 약 5 wt.%의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태는 약 25 wt.% 내지 약 50 wt.% 또는 약 5 wt.% 내지 약 75 wt.%의 화합물을 함유한다.

[0644] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 12.5 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0645] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 25 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0646] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 37.5 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0647] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 50 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0648] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 62.5 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0649] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 75 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0650] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 87.5 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0651] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 100 μg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제이다.

[0652] 액체 충전 겔 캡슐

[0653] 특정 실시양태에서, 현탁액으로서 유효량의 화합물 1 형태 I 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 액체 충전 또는 겔 충전 캡슐 (본원에 사용된 바와 같이 겔 캡슐은 액체 충전 또는 겔 충전 캡슐을 지칭함)이 제공된다. 다른 실시양태에서, 겔 캡슐은 화합물 1 형태 I로부터 제조된다. 특정 실시양태에서 겔 캡슐은 현탁액으로서 화합물 1 형태 I 또는 용액으로서 화합물 1 및 액체 부형제를 포함한다.

[0654] 액체 부형제의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜, 물, 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트, 알콜, 예컨대 에탄올, 및 글리세린을 포함한다.

[0655] 특정 실시양태에서, 겔 캡슐은 히드로겔 캡슐이다. 히드로겔은 팽윤 및 탄성을 포함한 고유한 형태를 제공한다. 히드로겔이 팽윤되는 속도를 조정하여 약물의 방출 속도를 변화시킬 수 있고, 시스템의 탄성을 조정

하여 안정성을 변화시키고 방출을 지연시킬 수 있다. 히드로겔 캡슐은 화합물 1 형태 I 또는 화합물 1의 방출에 대한 공간적 및 시간적 제어 둘 다를 제공할 수 있다. 다른 실시양태에서, 화합물 1 형태 I 또는 화합물 1은 캡슐 외부 히드로겔로서 투여된다. 예를 들어, 신체에 투여 시 히드로겔을 형성하는 액체 용액 또는 현탁액으로서. 히드로겔의 비제한적 예는 다양한 거시적 히드로겔, 예컨대 계내-겔화 히드로겔 (예를 들어, 신체 내로의 주사 후에 겔을 형성하는 액체 용액), 전단-박화 히드로겔 (예를 들어, 전단 응력 힘을 통해 신체 내로 주사될 수 있는 히드로겔), 미세다공성 히드로겔 (기계적 힘 하에 붕괴된 다음 복원될 수 있는 대형의, 상호연결된 세공을 갖는 히드로겔)을 포함한다. 대안적으로, 비-거시적 히드로겔, 예를 들어 마이크로겔 또는 나노겔이 사용될 수 있다.

[0656] 특정 실시양태에서, 화합물 1 형태 I은 히드로겔 중 현탁된 고체이다.

[0657] 표 A: 예시적인 약물 생성물 조성

[0658]

항목 #	성분	A mg/ca	B mg/ca	C mg/caps
1	화합물 **1**	0.40	0.10	0.025
2	PEG 400	1187.4	296.87	249.21
	총	1200	300	250

[0659] 특정 실시양태에서 표 A의 화합물 1의 농도는 대신 약 0.20, 0.15, 0.10, 0.05 또는 0.01 mg/캡슐이고, PEG 400의 농도는 1200, 300 또는 250 mg/캡슐의 총 부피를 유지하도록 조정된다.

[0660] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1, 비수성 용매, 보존제, 및/또는 pH 제어제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0661] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어 표 B 또는 표 C에 기재된 바와 같이 제제화된다.

[0662] 보존제의 비제한적 예는 알콜 (예를 들어, 에탄올, 벤질 알콜), 알루미늄 아세테이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤조산 및 그의 염 (예를 들어, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨), 붕산 및 그의 염 (예를 들어, 붕산나트륨), 브로노폴, 부틸렌 글리콜, 부틸화 히드록시아니솔, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 세트리미드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 시트르산 1수화물, 크레졸, 디메틸 에테르, 에데트산 및 그의 염, 젤라틴, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 락트산 및 그의 염 (예를 들어, 락트산칼슘, 락트산나트륨), 모노티오글리세롤, 파라벤 (예를 들어, 부틸파라벤, 에틸파라벤 메틸파라벤, 프로필파라벤, 프로필파라벤 소듐), 펜테트산 및 그의 염, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 아세트산페닐제2수은, 붕산페닐제2수은, 질산페닐제2수은, 프로필 갈레이트, 메타중아황산칼륨, 소르브산 및 그의 염 (예를 들어, 소르브산칼륨), 프로피온산 및 그의 염 (예를 들어, 프로피온산나트륨), 프로필렌 글리콜, 아세트산나트륨, 아황산나트륨, 이산화황, 티메로살, 및 크실리톨을 포함한다.

[0663] 용어 pH 제어제는 pH 조정제, pH 조절제, 및/또는 완충제와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. pH 제어제의 비제한적 예는 아세트산, 빙초산, 아디프산, 강한 암모니아 용액 및 그의 염 (예를 들어, 탄산암모늄, 염화암모늄, 인산암모늄), 아르기닌, 붕산 및 그의 염 (예를 들어, 붕산나트륨), 탄산칼슘, 수산화칼슘, 락트산칼슘, 인산칼슘, 삼염기성, 시트르산 (무수 또는 1수화물) 및 그의 염 (예를 들어, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨), 디에탄올아민, 푸마르산 및 그의 염, 글리신, 글루콘산, 염산, 묽은 염산, 알파-락트알부민, 락트산 및 그의 염 (예를 들어, 락트산나트륨 용액), 리신 히드로클로라이드, 말레산, 말산, 메티오닌, 모노에탄올아민, 일나트륨 글루타메이트, 메글루민, 질산, 인산 및 그의 염 (예를 들어, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산칼륨, 인산수소칼륨, 이염기성, 인산칼륨), 묽은 인산, 중탄산칼륨, 수산화칼륨, 메타인산칼륨, 일염기성, 프로피온산, 라세메티오닌, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 숙신산, 황산, 타르타르산, 트롤아민, 히드록시드, 아민, 및 그의 염을 포함한다.

[0664] 완충제의 비제한적 예는 아디프산, 암모니아 용액, 붕산, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 락트산칼슘, 인산칼슘, 시트르산, 인산나트륨, 디에탄올아민, 말레산, 말산, 메티오닌, 모노에탄올아민, 소듐 글루타메이트, 인산, 시트르산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨, 수산화나트륨, 락트산나트륨 및 트리에탄올아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0665] 특정 실시양태에서, 완충제는 카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 락테이트, 포스페이트, 타르트레이트,

메타인산칼륨, 인산칼륨, 일염기성, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨, 무수 및 2수화물로부터 선택된다.

[0666] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 물을 포함한다.

[0667] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 비-수성 또는 무수 용매를 포함한다.

[0668] 비-수성 용매의 비제한적 예는 알콜 (예를 들어, 에탄올), PEG 300, PEG 400, 프로필렌 글리콜, 크레모포르, 카플렉스 355, 카프리올™ 90, 라우로글리콜™ 90, 트랜스큐톨HP, 부틸화 히드록시톨루엔, 벤질 알콜, 시트르산, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 지방 및 오일을 포함한다.

[0669] 표 B: 25 μg 농도 제제

성분	mg/캡슐 (25 μg)	퍼센트 w/w	기능
화합물 **1**	0.0250	0.010	약물 물질
PEG 400	247.4125	98.965	비수성 용매
부틸화 히드록시톨루엔	0.0625	0.025	보존제
시트르산, 무수	2.500	1.000	pH 제어
총	250.0000	100.000	

[0670]

[0671] 표 C: 100 μg 농도 제제

성분	mg/캡슐 (100 μg)	퍼센트 w/w	기능
화합물 **1**	0.100	0.033	약물 물질
PEG 400	296.825	98.942	비수성 용매
부틸화 히드록시톨루엔,	0.075	0.025	보존제
시트르산, 무수	3.000	1.000	pH 제어
총	300.0000	100.000	

[0672]

[0673] 특정 실시양태에서, 표 A의 화합물 1의 농도는 대신 약 0.20, 0.15, 0.10, 0.05 또는 0.01 mg/캡슐이고, 다른 부형제의 농도는 1200, 300 또는 250 mg/캡슐의 총 부피를 유지 또는 달성하도록 조정된다.

[0674] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 용매, 보존제, 및 pH 제어제를 포함하는 액체 충전 캡슐로 제공되며, 여기서 화합물 1은 용해되기 전에 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1 형태 I이었다.

[0675] 2. 실시양태 1에 있어서, 캡슐이 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.033, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량% 화합물 1을 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0676] 3. 실시양태 1에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.033, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량% 화합물 1을 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0677] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 용매가 수성이 아닌 것인 제약 조성물.

[0678] 5. 실시양태 4에 있어서, 용매가 PEG인 제약 조성물.

[0679] 6. 실시양태 5에 있어서, 용매가 PEG 400인 제약 조성물.

[0680] 7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.1, 98.2, 98.3,

98.4, 98.5, 98.6, 98.65, 98.7, 98.75, 98.8, 98.85, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 또는 99.5 중량% 용매를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0681] 8. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 85, 90, 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.65, 98.7, 98.75, 98.8, 98.85, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 또는 99.5 중량% 용매를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0682] 9. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 보존제가 부틸화 히드록시톨루엔인 제약 조성물.

[0683] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 또는 1 중량% 보존제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0684] 11. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 또는 1 중량% 보존제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0685] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, pH 제어제가 시트르산인 제약 조성물.

[0686] 13. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, pH 제어제가 무수 시트르산인 제약 조성물.

[0687] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 또는 3 중량% pH 제어제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0688] 15. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 또는 3 중량% pH 제어제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0689] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0690] 17. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 12.5 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0691] 18. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 25 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0692] 19. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 37.5 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0693] 20. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 50 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0694] 21. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 62.5 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0695] 22. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 약 75 μg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.

[0696] 다른 실시양태에서, 화합물 1은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 정제로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1. 특정 실시양태에서 정제는 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 또는 약 75 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 12.5 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 25 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 37.5 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 50 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 62.5 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 75 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 87.5 μg의 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서 정제는 약 100 μg의 화합물 1을 포함한다.

[0697] 추가의 부형제

[0698] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients 9th Edition (또는 이전)]으로부터의 1종 이상의 부형제를 포함하는 제약 조성물로서 투여된다.

[0699] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 오일 또는 지방 성분 중에 용해 또는 분산된다. 경구 투여 시, 오일 또는 지방 성분은 소화기계에서 미세-에멀젼을 형성하여 화합물이 체내에서 보다 신속하게 흡수되도록 할 수 있다.

[0700] 특정 실시양태에서, 오일은 식용 오일, 의약 오일, 제약상 허용되는 지방 및 오일, 또는 식품-허용 지방 및 오

일이다. 예를 들어, 제약상 허용되는 지방 및 오일, 또는 식품-허용 지방 및 오일은 식물성 오일, 동물성 오일, 어유 또는 미네랄 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0701] 특정 실시양태에서, 식용 오일은 중쇄 지방산 트리글리세리드, 아마란스 오일, 살구 오일, 사과 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 아몬드 오일, 아사이 베리 추출물, 아라키스 오일, 버팔로 호박 오일, 보리지씨 오일, 보리지 오일, 바바수 오일, 코코넛 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 (목화 종자 오일), 캐슈 오일, 캐롭 오일, 코리안더 오일, 카멜리아 오일 (카멜리아(Camellia) 오일), 콜리플라워 오일, 케이프 밤나무 오일, 카시스 오일, 사슴 오일, 달맞이꽃 오일, 포도 시럽 오일라 오일 (히비스쿠스 오일), 포도씨 오일, 고드 오일, 헤이즐넛 오일, 대마 오일, 케이폭 오일, 크릴 오일, 아마인 오일, 마카다미아 넛 오일, 몽골리아 오일, 모링가 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 오일, 머스타드 오일, 니거씨 오일, 올리브 오일, 오크라오 오일 히비스쿠스 오일), 팜 오일, 팜핵 오일, 땅콩 오일, 피칸 오일, 소나무 오일, 피스타치오 오일, 호박 오일, 파파야 오일, 들깨 오일 (들깨 오일), 양귀비씨 오일, 프룬 오일, 톱야자 오일, 퀴노아 오일, 평지씨 오일, 쌀배아 오일, 쌀겨 오일, 쌀 오일, 라렐만 치어 오일, 홍화(Safflower) 오일 (홍화 오일), 대두 오일, 참깨 오일, 해바라기 오일, 엉겅퀴 오일, 토마토 오일, 밀 배아 오일, 호두 오일, 수박 오일, 도코사헥사엔산 (DHA), 에이코사펜타엔산 산 (EPA), 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0702] 특정 실시양태에서, 지용성 오일은 비타민 A 오일, 비타민 D 오일, 비타민 E 오일, 비타민 K 오일, 및 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비타민이고; 글리세로인지질, 예컨대 레시틴, 및 그의 임의의 조합이 또한 본 발명에서 지방 및 오일로서 사용될 수 있다.

[0703] 특정 실시양태에서, 본 발명의 오일은 실온에서 액체 (예컨대 지방 오일) 또는 고체 (지방 등)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 오일은 생체 내의 온도 (예를 들어, 위의 온도, 약 37℃)에서 액체이다. 특정 실시양태에서, 지방은 많은 포화 지방산 (예를 들어, 팔미트산, 스테아르산)을 포함하고/거나, 지방 오일은 많은 불포화 지방산 (예를 들어, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산)을 함유하고; 여기서 이들 지방산 및 오일은 에스테르화될 수 있다.

[0704] 특정 실시양태에서, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 지방산은 단쇄 지방산 (저급 지방산), 5 내지 12개의 지방산은 중쇄 지방산, 및 12개 이상의 탄소 원자를 갖는 지방산은 장쇄 지방산 (고급 지방산)으로 불린다. 탄소 원자의 수가 적은 경우 지방산은 일반적으로 높은 친수성을 갖기 때문에, 본 발명의 오일은 중쇄 지방산 (예를 들어, 중쇄 지방산 트리글리세리드, 예컨대 트리 (카프릴산 / 카프르산) 글리세롤 및 글리세릴 트리카프릴레이트) 및 장쇄 지방산을 포함한다.

[0705] 특정 실시양태에서, 지방산은 수소화 식물성 오일과 폴리에틸렌 글리콜의 다당분해에 의해 수득된 포화 폴리글리콜화 글리세리드, 모노-, 디- 또는 트리글리세리드, 및 폴리에틸렌 글리콜의 모노- 또는 디-지방산 에스테르와 조합되어 사용된다.

[0706] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 희석제를 포함한다. 캡슐에 사용되는 희석제의 비제한적 예는 탄산칼슘, 이염기성 또는 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 락티톨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 소르비톨, 전분, 황산칼슘, 덱스트레이트, 덱스트린, 덱스트로스, 말토덱스트린, 에리트리톨, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 이소말트, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 만니톨, 염화나트륨, 수크로스, 술포부틸에테르 b-시클로덱스트린, 활석, 및 크실리톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0707] 투여 형태 팩

[0708] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 투여 형태 팩 또는 키트의 일부로서, 예를 들어 블리스터 팩의 일부로서 투여된다. 예를 들어, 개별 정제 또는 환제에 요법의 1일 투여량 및 임의로 약물 휴지기 동안의 비-요법 정제 또는 환제를 갖는 블리스터 팩. 특정 실시양태에서 요법 정제 또는 환제는 비-요법 정제 또는 환제와 상이한 색상, 형상 또는 크기이다.

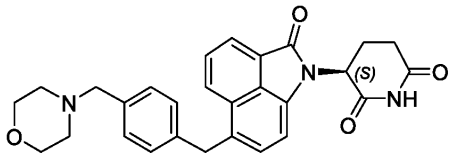
[0709] 특정 실시양태에서, 다른 치료제가 개별 정제, 환제 또는 캡슐로서 또는 화합물 1과 동일한 정제, 환제 또는 캡슐의 성분으로서 블리스터 팩에 포함된다. 예를 들어, 블리스터 팩은 화합물 1과 동일한 것의 일부로서 또는 상이한 정제, 환제 또는 캡슐의 일부로서 덱사메타손의 매주 용량으로 제공될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상이한 제약 조성물을 갖는 다수의 블리스터 팩이 사용된다. 예를 들어 화합물 1의 정제를 갖는 블리스터 팩 및 1종 이상의 추가의 치료제의 정제 또는 캡슐을 갖는 개별 블리스터 팩.

[0710] 특정 실시양태에서 본원에 기재된 제약 조성물은 미니정제, 예를 들어 약 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 밀리미터 미만의 직경을 갖는 정제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 미니정제는 지연 방출, 즉시 방출 또는 간헐

적 방출을 위해 제제화된다.

[0711] 본 발명의 추가의 실시양태

[0712] 1. 특정 실시양태에서, 하기 구조의 결정질 화합물로서:

[0713]  ;

[0714] 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물이 제공된다.

[0715] 2. 실시양태 1에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 4개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0716] 3. 실시양태 1에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 5개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0717] 4. 실시양태 1에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 6개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0718] 5. 실시양태 1에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 7개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0719] 6. 실시양태 1에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.4° 2세타로부터 선택된 적어도 8개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0720] 7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.3° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0721] 8. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 4.8, 13.5, 16.0, 16.4, 17.8, 17.9, 19.2, 19.6, 20.9, 21.5, 21.8, 22.9, 23.2, 24.8, 26.5, 및 31.3 +/- 0.2° 2세타로부터 선택된 적어도 3개의 2세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 화합물.

[0722] 9. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 4.8 +/- 0.4° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0723] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 16.4 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0724] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0725] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 22.9 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0726] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 13.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0727] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 19.6 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0728] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 23.2 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0729] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 17.8 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0730] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 26.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0731] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, XRPD가 21.5 +/- 0.2° 2세타에서의 피크를 포함하는 것인 결정질 화합물.

[0732] 19. 특정 실시양태에서 실시양태 1-18 중 어느 하나의 결정질 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0733] 20. 특정 실시양태에서 실시양태 1-18 중 어느 하나의 결정질 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제로 제조된 제약 조성물이 제공된다.

[0734] 21. 실시양태 19 또는 20에 있어서, 조성물이 고체 투여 형태인 제약 조성물.

[0735] 22. 실시양태 21에 있어서, 조성물이 캡슐 또는 정제인 제약 조성물.

[0736] 23. 실시양태 19 또는 20에 있어서, 조성물이 액체 투여 형태인 제약 조성물.

[0737] 24. 실시양태 23에 있어서, 조성물이 겔 또는 액체 충전 캡슐인 제약 조성물.

[0738] 25. 실시양태 20에 있어서, 결정질 화합물이 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해된 것인 제약 조성물.

[0739] 26. 실시양태 25에 있어서, 결정질 화합물이 PEG-400 중에 용해된 것인 제약 조성물.

[0740] 27. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 1 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0741] 28. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 5 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0742] 29. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 10 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0743] 30. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 15 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0744] 31. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 20 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0745] 32. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 25 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0746] 33. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 30 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0747] 34. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 35 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0748] 35. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 40 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약

조성물.

[0749] 36. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 45 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0750] 37. 실시양태 19-26 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 50 마이크로그램의 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0751] 38. 특정 실시양태에서, 용매, 보존제 및 pH 제어제를 포함하는 액체 충전 캡슐인 제약 조성물이 제공되며, 여기서 화합물 1은 용해되기 전에 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1 형태 I이었다.

[0752] 39. 실시양태 38에 있어서, 캡슐이 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.033, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량% 화합물 1을 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0753] 40. 실시양태 38-39 중 어느 하나에 있어서, 용매가 수성이 아닌 것인 제약 조성물.

[0754] 41. 실시양태 40에 있어서, 용매가 PEG인 제약 조성물.

[0755] 42. 실시양태 41에 있어서, 용매가 PEG 400인 제약 조성물.

[0756] 43. 실시양태 38-42 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.65, 98.7, 98.75, 98.8, 98.85, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 또는 99.5 중량% 용매를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0757] 44. 실시양태 38-43 중 어느 하나에 있어서, 보존제가 부틸화 히드록시톨루엔인 제약 조성물.

[0758] 45. 실시양태 38-44 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 또는 1 중량% 보존제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0759] 46. 실시양태 38-45 중 어느 하나에 있어서, pH 제어제가 시트르산인 제약 조성물.

[0760] 47. 실시양태 38-45 중 어느 하나에 있어서, pH 제어제가 무수 시트르산인 제약 조성물.

[0761] 48. 실시양태 38-47 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 또는 3 중량% pH 제어제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0762] 49. 특정 실시양태에서 유효량의 실시양태 1-48 중 어느 하나의 결정질 화합물 또는 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0763] 50. 특정 실시양태에서 유효량의 실시양태 1-48 중 어느 하나의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물, 또는 결정질 화합물 또는 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 (a) 28일 치료 주기로 14일 동안 1주에 선택된 3일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것 또는 (b) 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여한 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0764] 51. 실시양태 50에 있어서, 화합물이 28일 치료 주기로 14일 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여된 후 14일 용량 휴지기가 이어지는 것인 방법.

[0765] 52. 실시양태 49에 있어서, 화합물이 후속 치료 주기 사이에 약물 휴지기를 갖고 수일 동안 투여되는 것인 방법.

[0766] 53. 실시양태 52에 있어서, 화합물이 적어도 연속 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 다음 28-일 주기까지 약물 휴지기를 취하는 것인 방법.

[0767] 54. 실시양태 52에 있어서, 화합물이 21일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된 후 7-일 휴지기가 이어지는 것인 방법.

[0768] 55. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 400 μg 이하인 방법.

[0769] 56. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 300 μg 이하인 방법.

[0770] 57. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 200 μg 이하인 방법.

[0771] 58. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 100 μg 이하인 방법.

[0772] 59. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 50 μg 이하인 방법.

[0773] 60. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 25 μg 이하인 방법.

[0774] 61. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 10 μg 이하인 방법.

[0775] 62. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 5 μg 이하인 방법.

[0776] 63. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 1 μg 이하인 방법.

[0777] 64. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 50 μg인 방법.

[0778] 65. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 25 μg인 방법.

[0779] 66. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 10 μg인 방법.

[0780] 67. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 5 μg인 방법.

[0781] 68. 실시양태 49-54 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 1 μg인 방법.

[0782] 69. 실시양태 49-68 중 어느 하나에 있어서, 장애가 미만성 대 B-세포 림프종인 방법.

[0783] 70. 실시양태 69에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 활성화된 B-세포 림프종인 방법.

[0784] 71. 실시양태 69에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 배 중심 B-세포 림프종인 방법.

[0785] 72. 실시양태 49-68 중 어느 하나에 있어서, 장애가 역형성 대세포 림프종인 방법.

[0786] 73. 실시양태 49-68 중 어느 하나에 있어서, 장애가 피부 T-세포 림프종인 방법.

[0787] 74. 실시양태 49-68 중 어느 하나에 있어서, 장애가 외투 세포 림프종인 방법.

[0788] 75. 실시양태 49-68 중 어느 하나에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

[0789] 76. 실시양태 49-75 중 어느 하나에 있어서, 장애가 제1 세대 면역조정 이미드 약물을 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

[0790] 77. 실시양태 76에 있어서, 장애가 탈리도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

[0791] 78. 실시양태 76에 있어서, 장애가 포말리도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

[0792] 79. 실시양태 76에 있어서, 장애가 레날리도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

[0793] 80. 실시양태 76에 있어서, 장애가 이베르도미드로의 치료에 대해 저항성인 방법.

[0794] 81. 실시양태 49-80 중 어느 하나에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0795] 82. 실시양태 81에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 이브루티닙인 방법.

[0796] 83. 실시양태 49-81 중 어느 하나에 있어서, 코르티코스테로이드가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0797] 84. 실시양태 83에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 방법.

[0798] 85. 실시양태 49-84 중 어느 하나에 있어서, CAR T-세포 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0799] 86. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 이데캅타진 비클류셀인 방법.

[0800] 87. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 리소캅타진 마랄류셀인 방법.

[0801] 88. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 실타캅타진 오토류셀인 방법.

[0802] 89. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 티사젠렉류셀인 방법.

[0803] 90. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 브렉수캅타진 오토류셀인 방법.

[0804] 91. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 악시캅타진 실로류셀인 방법.

[0805] 92. 실시양태 85에 있어서, CAR T-세포 요법이 이중특이적 CAR T-세포 요법인 방법.

[0806] 93. 실시양태 92에 있어서, CAR T-세포 요법이 BCMA-CD38 CAR T-세포 요법인 방법.

[0807] 94. 실시양태 49-93 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0808] 95. 실시양태 49-94 중 어느 하나에 있어서, BiTE 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0809] 96. 실시양태 49-95 중 어느 하나에 있어서, 이중특이적 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0810] 97. 실시양태 49-96 중 어느 하나에 있어서, 모노클로날 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0811] 98. 실시양태 49-97 중 어느 하나에 있어서, 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 툴레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0812] 99. 실시양태 49-98 중 어느 하나에 있어서, 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0813] 100. 실시양태 49-99 중 어느 하나에 있어서, 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 보르테조밉, 카르필조밉, VLX1570, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0814] 101. 실시양태 49-100 중 어느 하나에 있어서, 포말리도미드, 레날리도미드, 탈리도미드, 이베르도미드 CC-92480, CC-90009 및 CC-99282로부터 선택된 면역조정 이미드 약물이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0815] 102. 실시양태 49-101 중 어느 하나에 있어서, 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0816] 103. 실시양태 49-102 중 어느 하나에 있어서, 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0817] 104. 실시양태 49-103 중 어느 하나에 있어서, 장애가 비-호지킨 림프종인 방법.

[0818] 105. 실시양태 49-103 중 어느 하나에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

[0819] 106. 실시양태 49-105 중 어느 하나에 있어서, 장애가 재발성인 방법.

[0820] 107. 실시양태 49-106 중 어느 하나에 있어서, 장애가 불응성인 방법.

[0821] 108. 실시양태 49-107 중 어느 하나에 있어서, 암이 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개된 것인 방법.

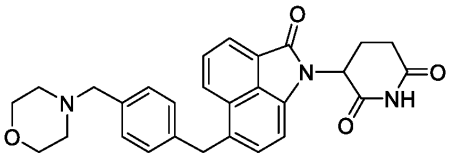
[0822] 109. 실시양태 49-108 중 어느 하나에 있어서, 화합물을 28일 치료 주기로 14일 동안 월요일, 수요일 및 금요일에 1일 1회 투여한 후 14-일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는 방법.

[0823] 110. 실시양태 49-109 중 어느 하나에 있어서, 화합물을 21일 치료 주기로 연속 7일 동안 1일 1회 투여한 후 14-일 용량 휴지기가 이어지는 것을 포함하는 방법.

[0824] 111. 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 실시양태 1-48 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물의 용도가 제공된다.

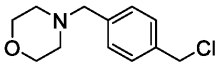
[0825] 112. 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1-48 중 어느 하나의 화합물 또는 제약 조성물이 제공된다.

[0826] 113. 특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물을 제조하는 방법이 제공되며:

[0827]  ,

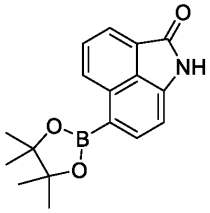
[0828] 여기서 방법은

[0829] (i) 하기 화학식의 중간체 1:

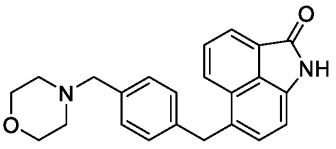
[0830]  (1)

[0831] 또는 그의 염을

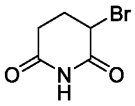
[0832] 하기 화학식의 중간체 2와:

[0833]  (2)

[0834] 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하에 용매 중에서 반응시켜 하기 화학식의 중간체 3을 수득하는 단계:

[0835]  (3) ; 및

[0836] (ii) 단계 (i)의 중간체 3을 하기 화학식의 중간체 4와:

[0837] 

[0838] 염기의 존재 하에 용매 중에서 반응시켜 화합물을 수득하는 단계

[0839] 를 포함한다.

[0840] 114. 실시양태 113에 있어서, (iii) 등용매 키랄 정제용 고압 액체 크로마토그래피에 의해 키랄 분리하여 화합물을 S-거울상이성질체로서 수득하는 단계를 추가적으로 포함하는 방법.

[0841] 115. 실시양태 113 또는 114에 있어서, 단계 (i)에서

[0842] 염기가 탄산세슘이고;

[0843] 팔라듐 촉매가 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)이고;

[0844] 용매가 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸

에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 톨루엔, 트리에틸 아민, 또는 그의 혼합물인 방법.

[0845] 116. 실시양태 113-115 중 어느 하나에 있어서, 단계 (i)에서

[0846] 염기가 탄산세슘이고;

[0847] 팔라듐 촉매가 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물이고;

[0848] 용매가 1,4-디옥산 및 물의 혼합물인 방법.

[0849] 117. 실시양태 113-116 중 어느 하나에 있어서, 단계 (ii)에서

[0850] 염기가 리튬 tert-부톡시드이고;

[0851] 용매가 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸 에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 톨루엔, 또는 그의 혼합물인 방법.

[0852] 118. 실시양태 113-117 중 어느 하나에 있어서, 단계 (ii)에서

[0853] 염기가 리튬 tert-부톡시드이고;

[0854] 용매가 테트라히드로푸란인 방법.

[0855] 119. 실시양태 113-118 중 어느 하나에 있어서, 단계 (iii)에서

[0856] 등용매 키랄 정제용 고압 액체 크로마토그래피가 메탄올 및 디클로로메탄; 에탄올 및 디클로로메탄; 및 이소프로판올 및 디클로로메탄의 혼합물로부터 선택된 용리액을 사용하여 수행되는 것인 방법.

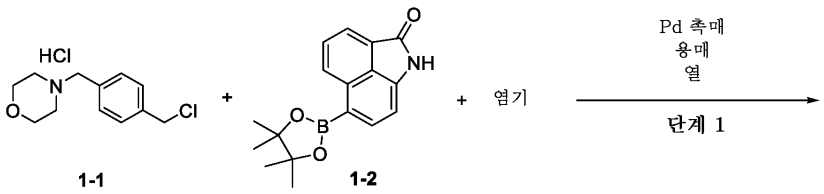
[0857] 120. 실시양태 113-119 중 어느 하나에 있어서, 단계 (iii)에서

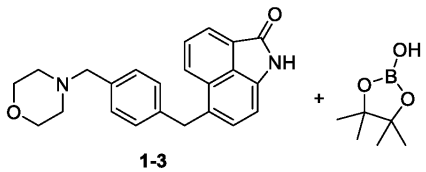
[0858] 용리액이 약 20% 에탄올 및 약 80% 디클로로메탄 또는 약 20% 메탄올 및 약 80% 디클로로메탄인 방법.

[0859] 실시예

[0860] 실시예 1: 제작 공정

[0861] 단계 1:





[0862]

[0863] 출발 물질 1-1 및 1-2를 승온 (예를 들어 90-100℃)에서 용매 또는 용매의 혼합물 (예를 들어 1,4-디옥산 및 물) 중 팔라듐 촉매 (예를 들어 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) 및 염기 (예를 들어 탄산세슘)와 커플링시켜 중간체 1-3을 생성하였다. 반응이 완결된 후, 팔라듐 스캐빈저 (예를 들어 트리티오시아누르산 (TMT))를 사용하여 잔류 팔라듐을 제거하였다. 이어서, 조 중간체 1-3을 산 (예를 들어 1N HCl)을 사용한 염 형성에 이어서 EtOH를 사용한 슬러리화를 통해 정제하였다. 여과 후, 추출 용매 또는 용매의 혼합물 (예를 들어 THF/EtOAc) 중에서 염기 (예를 들어 수성 Na_2CO_3)를 사용하여 후속 염 파괴를 수행할 수 있다.

[0864] 특정 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$)이다. 다른 실시양태에서, 팔라듐 촉매는

트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이다.

[0865] 특정 실시양태에서 적어도 약 0.01, .02, .03, .04, .05, .06, .07, 08, .09, 또는 0.1 당량의 팔라듐 촉매가 단계 1에서 사용된다.

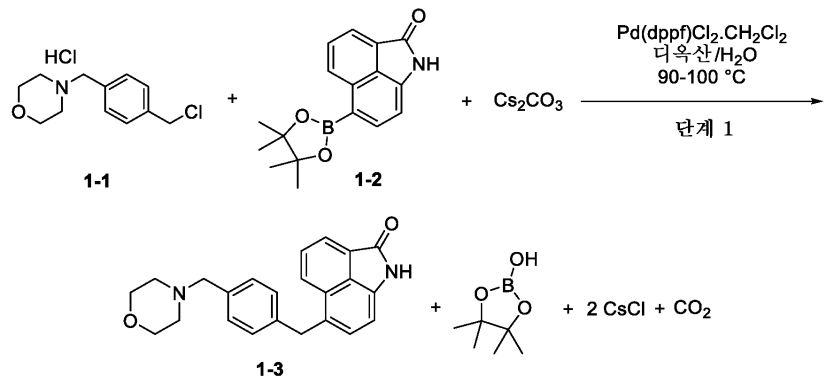
[0866] 특정 실시양태에서 약 0.06 당량의 촉매가 단계 1에서 사용된다.

[0867] 특정 실시양태에서, 팔라듐 스캐빈저는 TMT이다. 다른 실시양태에서, 팔라듐 스캐빈저는 X 실리아메트에스 티올, 활성탄, Si-TMT, Na-TMT 또는 실리카 겔이다. 특정 실시양태에서 적어도 약 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 또는 0.8 당량의 Pd 스캐빈저가 사용된다. 특정 실시양태에서 약 0.6 당량의 Pd 스캐빈저가 사용된다.

[0868] 특정 실시양태에서, 반응 용매는 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸 에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 톨루엔, 및 트리에틸 아민으로부터 선택되거나 또는 그로부터 선택된 용매의 혼합물이다.

[0869] 특정 실시양태에서, 추출 용매는 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸 에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 톨루엔, 및 트리에틸 아민으로부터 선택되거나 또는 그로부터 선택된 용매의 혼합물이다.

[0870] 단계 1은 화합물 1의 제조에 사용하기 위한 다량의 1-3을 제조하기 위해 제작 규모로 수행될 수 있다. 이러한 규모 확대 반응의 비제한적 예가 하기에 제공되며, 여기서 이러한 반응 순서는 100 그램 규모로 수행되었다.

[0871] 

[0872] 이러한 규모 확대 반응 및 원료 투입의 비제한적 예가 하기에 제공된다.

[0873]

원료 목록					
물질	MW	중량 (g)	몰	eq.	비 (w/w)
1-2	295.14	100.0	0.34	1.00	1.00
1-1	262.18	115.5	0.44	1.30	1.15
Cs_2CO_3	325.82	364.3	1.12	3.30	3.64
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	816.64	16.7	0.02	0.06	0.17
1,4-디옥산	/	1100	/	/	11
TMT	/	50	/	/	0.5
셀라이트	/	150	/	/	1.5
MTBE	/	370	/	/	3.7
EtOH	/	340	/	/	3.4
1N HCl	/	500	/	/	5.0
Na_2CO_3	/	100	/	/	1.0
10%aq. Na_2SO_4	/	300	/	/	3.0
EtOAc	/	1440	/	/	14.4
정제수	/	210		/	2.1
공정수	/	2700	/	/	27.0
THF	/	712	/	/	7.1
1-3	358.43	42.5	0.12	0.35	0.43

공정 설명
작업 단계
1. 878.0 g 1,4-디옥산을 R1에 채움.
2. 100.0 g **1-2**를 R1에 채움.
3. 115.5 g **1-1**을 R1에 채움.
4. 210.0 g 정제수를 R1에 채움
5. 364.3 g Cs_2CO_3을 여러 부분으로 R1에 첨가함
6. R1을 불활성 기체로 퍼징함
7. 16.7 g $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$를 R1에 채움
8. R1을 불활성 기체로 퍼징함
9. R1을 가열함
10. R1을 4-24 h 동안 교반함
11. R1을 냉각시킴
12. 800 g 공정수를 R1에 채움
13. 720 g EtOAc를 R1에 채움
14. R1을 0.5-1 h 동안 교반함
15. R1을 150 g 셀라이트를 통해 여과하고, 습윤 케이크를 200 g EtOAc / 1,4-디옥산 (v/v)으로 세척함
16. 여과물을 R1에 채움
17. R1을 1-2 h 동안 정치시킴
18. 하부 수성 층을 T1로 분리함
19. 300 g 10% aq. Na_2SO_4를 R1에 채움
20. R1을 0.5-1 h 동안 교반함
21. R1을 0.5-2 h 동안 정치시킴
22. 하부 수성 층을 T1로 분리함
23. 50 g TMT를 R1에 채움

[0874]

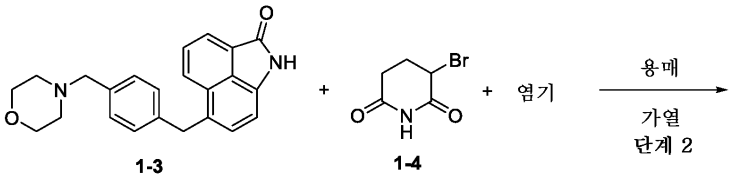
24. R1을 5-10 h 동안 교반함
25. R1을 여과하고, 습윤 케이크를 150 g EtOAc / 1,4-디옥산 (v/v)으로 세척함
26. 여과물을 R1에 채움
27. 500 g 1N HCl을 R1에 적가하여 채움
28. R1을 0.5-4 h 동안 교반함
29. 여과하고, 케이크를 여과물로 세척함
30. 여과물을 R1에 채움
31. R1을 0.5-2 h 동안 정치시킴
32. 하부 수성 층을 T2로 분리함
33. 상부 유기 층을 T3으로 분리함
34. T2로부터의 수성 층을 R1에 채움
35. R1을 20-30°C로 조정함
36. 370 g (3.5-3.9X) MTBE를 R1에 적가하여 채움
37. R1을 3-12 h 동안 교반함
38. 여과하고, 케이크를 여과물로 세척함
39. 240 g EtOH를 채움
40. 합한 조 습윤 HCl 염을 R1에 채움
41. R1을 2-6 h 동안 교반함
42. 여과함
43. 습윤 케이크를 100 g EtOH로 헹굼
44. 습윤 케이크를 R1에 채움
45. 712 g THF를 R1에 채움
46. 720 g EtOAc를 R1에 채움
47. R1을 15-30분 동안 교반함
48. 500 g 10% aq. Na_2CO_3을 R1에 채움
49. R1을 2-4 h 동안 교반함
50. R1을 0.5-4 h 동안 정치시킴

[0875]

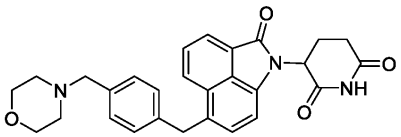
51. 하부 수성 층을 T4로 분리함
52. 500 g 5% aq. Na_2CO_3을 R1에 채움
53. R1을 1-4 h 동안 교반함
54. R1을 0.5-4 h 동안 정치시킴
55. 하부 수성 층을 T4로 분리함
56. 500 g 5% aq. Na_2CO_3을 R1에 채움
57. R1을 1-4 h 동안 교반함
58. R1을 0.5-4 h 동안 정치시킴
59. 하부 수성 층을 T4로 분리함
60. 500 g 공정수를 R1에 채움
61. R1을 1-4 h 동안 교반함
62. R1을 0.5-4 h 동안 정치시킴
63. 하부 수성 층을 T4로 분리함
64. 유기 층을 진공 하에 농축 건조시킴
65. 습윤 케이크를 진공 하에 가열하면서 12-48 hr 동안 건조시킴

[0876]

[0877] 단계 2:



1-3 1-4



화합물 5

[0878]

[0879] 중간체 1-3을 용매 또는 용매의 혼합물 (예를 들어 THF) 중에서 염기 (예를 들어 리튬 tert-부톡시드 (t-BuOLi))에 이어서 브로모글루타르이미드 (1-4)로 가열 (예를 들어 55-65℃) 하에 처리하여 라세미체 화합물 5를 생성하였다. 반응이 완결된 후, 반응물을 산 (예를 들어 1N 염산 수용액)으로 켄칭하고, 중탄산나트륨의 수용액으로 중화시키고, 여과하여 화합물 5를 수득하였다.

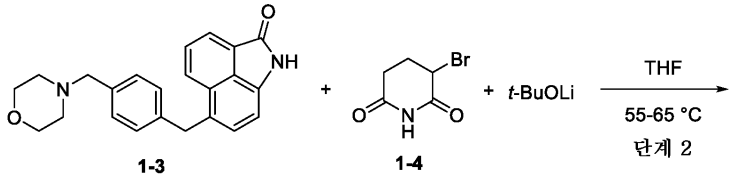
[0880] 특정 실시양태에서, 중간체 1-3은 중간체 1-4의 첨가 전에 승온에서 탈양성자화를 위해 리튬 tert-부톡시드와 함께 교반된다. 특정 실시양태에서, 탈양성자화를 위한 온도는 약 30℃ 내지 약 70℃이다. 특정 실시양태에서, 탈양성자화를 위한 온도는 약 55-65℃이다. 특정 실시양태에서, 탈양성자화를 위한 온도는 약 25-35℃이다. 특정 실시양태에서, 탈양성자화를 위한 온도는 약 60-70℃이다. 특정 실시양태에서, 1-4 공급을 위한 온도는 55-65℃ 또는 40-45℃이다. 바람직한 실시양태에서, 탈양성자화 및 1-4 공급을 위한 온도는 약 55-65℃이다.

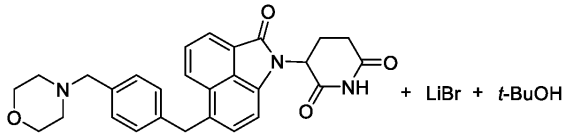
[0881] 특정 실시양태에서, 적어도 약 4.5, 5.5, 7 또는 10 당량의 t-BuOLi가 사용된다. 특정 실시양태에서, 적어도 약 4, 4.5 또는 5 당량의 1-4가 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 약 5 당량의 1-4 및 약 10 당량의 t-BuOLi가 사용된다.

[0882] 특정 실시양태에서, 반응 용매는 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물, 에탄올, 톨루엔, 벤젠, 이소프로필 알콜, N,N-디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 4-디메틸아미노피리딘, 아세트산, 아세톤, 벤젠, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부틸 알콜, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 헥산, 디

에틸 에테르, 디글림, 디메톡시에탄, 디메틸술폭시드, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헵탄, 메탄올, 메틸 3급 부틸 에테르, n-메틸-2-피롤리돈, 펜탄, 피리딘, 및 톨루엔으로부터 선택되거나 또는 그로부터 선택된 용매의 혼합물이다.

[0883] 단계 2는 화합물 1의 제조에 사용하기 위한 다량의 화합물 5를 제조하기 위해 제작 규모로 수행될 수 있다. 100 그램 규모에서의 이러한 규모 확대 반응의 비제한적 예가 하기에 제공된다.





화합물 5

[0884]

[0885] 이러한 규모 확대 반응 및 원료 투입의 비제한적 예가 하기에 제공된다.

원료 목록					
물질	MW.	중량 (g)	몰	eq.	비 (w/w)
1-3	358.43	100	0.279	1.0	1.00
1-4	192.01	267.9	1.396	5.0	2.68
1-4	192.01	10.7	0.056	0.2	0.11
t-BuOLi	80.06	223.4	2.790	10.0	2.23
THF	72.11	890	/	/	8.90
THF	72.11	890	/	/	8.90
THF	72.11	35.6	/	/	0.36
공정수	18.02	1450	/	/	14.5
35% HCl	36.46	156.3	1.500	5.4	1.60
공정수	18.02	791	/	/	7.9
$NaHCO_3$	84.01	59.5	0.708	2.5	0.60
공정수	18.02	3400	/	/	34.0
$NaHCO_3$	84.01	75	/	/	0.75
DMSO	78.13	5500	/	/	55.0
정제수	18.02	2500	/	/	25.0
DMSO	78.13	5500	/	/	55.0
정제수	18.02	2500	/	/	25.0
화합물 **5**	469.53	85.2	0.181	0.65	0.85

[0886]

[0887]

공정 설명
작업 단계
1. 100 g **1-3**을 R1에 채움.
2. 890 g THF를 R1에 채움.
3. R1을 30-60분 동안 교반함.
4. 223.4 g *t*-BuOLi를 R1에 채움.
5. R1을 2-6 h 동안 가열 하에 교반함.
6. 267.9 g **1-4**를 R2에 채움.
7. 890 g THF를 R2에 채움.
8. R2를 30-60분 동안 교반함.
9. R2의 혼합물을 승온 하에 R1로 옮김.
10. R1을 승온 하에 2-8 h 동안 교반함.
11. 10.71 g **1-4**를 R2에 채움.
12. 35.6 g THF를 R2에 채움.
13. R2를 30-60분 동안 교반함.
14. R2의 혼합물을 R1로 옮김.
15. R1을 승온 하에 2-6 h 동안 교반함.
16. 1300 g 1 N HCl (11-15X)을 R3에 채움.
17. R3을 냉각시킴.
18. R1의 반응 혼합물을 R3으로 적가하여 천천히 옮김.
19. 650 g 7% $NaHCO_3$을 R3에 채워 pH를 7-8로 조정함.
20. R3을 가온함.
21. 3400 g 공정수를 R3에 천천히 채움.
22. R3을 2-6 h 동안 교반함.
23. 슬러리를 여과함.
24. 습윤 케이크를 500 g 공정수로 세척함.

25. 습윤 케이크를 R4에 채움.
26. 5500 g DMSO를 R4에 채움.
27. R4를 1-6 h 동안 교반함.
28. 2500 g 정제수를 R5에 채움.
29. 75 g $NaHCO_3$을 R5에 채움.
30. R5를 1-3 h 동안 교반함.
31. R4로부터의 용액을 R5에 천천히 적가함.
32. R5를 1-3 h 동안 교반함.
33. R5를 여과함.
34. 케이크를 500 g 정제수로 세척함.
35. 습윤 케이크를 R5에 채움.
36. 5500 g DMSO를 R5에 채움.
37. R5를 1-3 h 동안 교반함.
38. R5로부터의 용액을 T2로 옮김.
39. 2500 g 정제수를 R5에 채움.
40. T2로부터의 용액을 R5에 천천히 적가함.
41. R5를 1-3 h 동안 교반함.
42. R5를 여과함.
43. 습윤 케이크를 500 g 정제수로 세척함.
44. 습윤 케이크를 12-48 h 동안 진공 하에 가열하면서 건조시킴.

[0888]

[0889] 단계 3:



화합물 5 화합물 1

[0890]

[0891] 키랄 칼럼 (예를 들어 키랄팩(CHIRALPAK)® IC 고정상) 및 용매 (예를 들어 메탄올/디클로로메탄 또는 에탄올/디클로로메탄 이동상)를 사용한 등용매, 키랄, 정제용 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분리를 수행하여 R 거울상이성질체로부터 화합물 1 (S 거울상이성질체)을 분리하였다. 용매를 농축시킨 후, 화합물 1을 여과에 의해 수집하고, 건조시켰다.

[0892] 특정 실시양태에서 정제용 HPLC를 위한 용리액은 약 1/1 비의 IPA / DCM이다. 특정 실시양태에서 정제용 HPLC를 위한 용리액은 약 1/4 비의 EtOH / DCM이다. 1/4 비의 EtOH / DCM은 높은 칼럼 압력을 피하고, 분리가, 1/1 비의 IPA/DCM의 경우의 약 60분/주입과 비교하여, 30분/주입 내에 완료된다. 특정 실시양태에서 용리액은 약 1/4 비의 MeOH/DCM이다.

[0893] 단계 3은 화합물 1 약물 물질 (CFT7455)의 제조에 사용하기 위한 다량의 화합물 1을 제조하기 위해 제작 규모로 수행될 수 있다. 이러한 규모 확대 반응 및 원료 투입의 비제한적 예가 하기에 제공된다.



화합물 5 화합물 1

[0894]

[0895] 이러한 규모 확대 반응 및 원료 투입의 비제한적 예가 하기에 제공된다.

[0896]

원료 목록					
물질	MW.	중량 (g)	몰	eq.	비 (w/w)
화합물 **5**	469.53	100 g	0.213	1.0	1.0
DCM	/	5.3 kg	/	/	53
EtOH	/	790 g	/	/	7.9
DCM	/	106 kg	/	/	1060
EtOH	/	15.8 kg	/	/	158
화합물 **1**	469.53	40 g	0.085	0.40	0.40

[0897]

공정 설명
작업 단계
1. 790 g EtOH를 R1에 채움.
2. 5300 g DCM을 R1에 채움.
3. R1을 교반함.
4. R1의 용액을 T1로 옮김.
5. 100 g 조 화합물 **5**를 R1에 채움.
6. EtOH/DCM = 2/8 (v/v) 용액을 R1에 채움.
7. R1을 30-120분 동안 교반함.
8. R1을 0.22 μm 마이크로 필터를 통해 T2로 여과함.
9. 패키지 칼럼: 키랄팩® IC 10 μm, 25 x 10 cm.
10. EtOH/DCM = 2/8 (v/v)로 균형을 유지함.
11. 화합물 **5** 용액을 주입함.
12. 용리액: EtOH/DCM = 2/8 (v/v), NLT 30분, 350 mL/분 유량.
13. 합한 분획을 농축시킴.
14. 습윤 케이크를 진공 하에 건조시킴.

[0898] 단계 4:



화합물 1 화합물 1 형태 I

[0899]

[0900] 화합물 1을 본원에 기재된 바와 같은 결정화에 의해 (예를 들어 약 25℃에서 디메틸술폭시드 (DMSO) 및 2-프로판올 (IPA)로부터) 정제하여 화합물 1 형태 I을 수득하였다.

[0901] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 DMSO 중에 용해되고, 사용된 역용매는 물, 2-프로판올 또는 에탄올이다.

[0902] 특정 실시양태에서, 화합물 1을 용해시키는 데 사용된 DMSO 대 사용된 역용매의 비는 약 6 부피/12 부피, 약 3.5 부피/14 부피 또는 약 6.5 부피/26 부피이다.

[0903] 단계 4는 다량의 화합물 1 형태 I (예를 들어, 10 그램 배치 이상)을 제조하기 위해 제작 규모로 수행될 수 있다.

[0904] 이러한 규모 확대 반응 및 원료 투입의 비제한적 예가 하기에 제공된다.

[0905]

원료 목록					
물질	MW.	중량 (g)	몰 (mol)	eq.	비 (w/w)
화합물 **1**	469.53	10	0.0213	1.0	1.0 X
화합물 **1** (시드)	469.53	0.1	0.00021	0.01	0.01 X
DMSO	78.13	66.0	/	/	6.6 X
IPA	60	268.6	/	/	26.9 X

[0906]

공정 설명
작업 단계
1. 화합물 **1** (10g)을 R1에 혼합함.
2. 66.0 g DMSO를 R1에 채움.
3. R1을 1-3 h 동안 교반함.
4. 폴리쉬 여과를 행하고, 용액을 R2로 옮김.
5. 5.5 g DMSO를 R1에 채움.
6. 11.4 g IPA를 R2에 채움.
7. 0.1 g 화합물 **1** 시드를 R2에 채움.
8. R2를 2-4 h 동안 교반함.
9. 194 g IPA를 R2에 채움.
10. R2를 6-30 h 동안 교반함.
11. 현탁액을 R2로 여과함
12. 케이크를 IPA로 세척함
13. 케이크를 건조시킴

[0907] 화합물 1의 형태학적 형태 평가

[0908] 하기 기술을 사용하여 화합물 1을 특징화하였다.

[0909] 실시예 2: 25℃ 및 50℃에서의 대략적인 용해도

[0910] 화합물 1 형태 I (유리 형태) 약 5mg을 2 mL 유리 바이알에 칭량하고, 각각의 용매 20 μL의 분취물을 첨가하여 25℃에서 용해도를 결정하였다.

[0911] 화합물 1 형태 I (유리 형태) 약 10 mg을 2 mL 유리 바이알에 칭량하고, 각각의 용매 20 μL의 분취물을 첨가하여 50℃에서 용해도를 결정하였다. 첨가된 각각의 용매의 최대 부피는 1 mL였다. 시각적 관찰에 의해 대략적인 용해도를 결정하였다.

[0912] 결과를 표 1에 요약한다.

[0913] 표 1. 25℃ 및 50℃에서의 대략적인 용해도

용매	용해도 (mg/mL)	
	25 °C	**50 °C**
메탄올	<5	<10
에탄올	<5	<10
아세톤	<5	<10
아세토니트릴	<5	<10
THF	8-13	16-25
에틸 아세테이트	<5	<10
MTBE	<5	<10
헵탄	<5	<10
DCM	8-13	16-25
물	<5	<10
DMSO	83-125	167-250
DCM:MeOH (v:v=1:1)	17-20	29-33
THF:물 (v:v=95:5)	17-20	40-50
에탄올:물 (8:2, v:v)	<5	<10

[0914]

[0915] 실시예 3: 25℃에서 2주 동안 용매에 의한 평형화

[0916] 화합물 1 형태 I (유리 형태) 약 30 mg을 교반 플레이트를 사용하여 25℃에서 2주 동안 용매 1 mL 중에서 평형화하였다. 수득된 현탁액을 여과하였다. 고체 부분 (습윤 케이크)을 XRPD에 의해 조사하였다. 결과를 표 2에 요약한다.

[0917] 표 2. 25℃에서 2주 동안 용매에 의한 평형화

용매	**XRPD**	주
THF	형태 I	고체
DCM	형태 I	고체
DCM: THF(v:v=8:2)	형태 I	고체
DCM:MeOH (v:v=1:1)	형태 I	고체
아세톤	형태 I	고체
EtOH	형태 I	고체 용융 개시: 239.0℃, 엔탈피: 107J/g 0.4% 잔류 DCM
EA	형태 I	고체
ACN	형태 I	고체
THF:물 (v:v=95:5)	형태 I	고체
MeOH	형태 I	고체

[0918]

[0919] 실시예 4: 50℃에서 1주 동안 용매에 의한 평형화

[0920] 화합물 1 형태 I (유리 형태) 약 50 mg을 교반 플레이트를 사용하여 50℃에서 1주 동안 용매 1 mL 중에서 평형화하였다. 수득된 현탁액을 여과하고, 고체 부분 (습윤 케이크)을 XRPD에 의해 조사하였다. 결과를 표 3에 요약한다.

[0921] 표 3. 50℃에서 1주 동안 용매에 의한 평형화

용매	XRPD	주
THF	형태 I	고체
DCM	형태 I	고체
DCM: THF(v:v=8:2)	형태 I	고체
DCM:MeOH (v:v=1:1)	형태 I	고체
아세톤	형태 I	고체
EtOH	형태 I	고체 용융 개시: 239.5 ℃, 엔탈피: 109J/g 0.4% 잔류 DCM
EA	형태 I	고체
ACN	형태 I	고체
THF:물 (v:v=95:5)	형태 I	고체
MeOH	형태 I	고체

[0922]

[0923] 실시예 5: 역용매의 첨가에 의한 침전

[0924] 화합물 1 형태 I (유리 형태) 약 20 mg을 DMSO 중에 용해시키고, 수득된 용액에 역용매를 천천히 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체 부분 (습윤 케이크)을 XRPD에 의해 조사하였다. 이들 고체의 잔류 용매를 또한 80℃에서 2시간 동안 진공 건조시킨 후 ^{1}H-NMR에 의해 분석하였다. 결과를 표 4에 요약한다.

[0925] 표 4. 역용매의 첨가에 의한 침전

용매	역용매	XRPD	주
DMSO	MeOH	-	현탁액 0.14 당량 잔류 DMSO
DMSO	아세톤	//	투명한 용액[a]
DMSO	물	-	현탁액 0.90 당량 잔류 DMSO
DMSO	EtOH	-	현탁액 0.05 당량 잔류 DMSO
DMSO	EtOAc	//	투명한 용액
DMSO	물	-	현탁액[b]

[0926]

[0927] 설명 "-": 형태 변화 없음.

[0928] "//": 검출되지 않음.

[0929] "a": 투명한 용액이 5℃에서 2일 동안 유지되었고, 고체가 수득되지 않음.

[0930] "b": 약 2 mg의 시드를 첨가함.

[0931] 실시예 6: 느린 증발에 의한 실온에서의 결정화

[0932] 화합물 1 형태 I (유리 형태) 약 20 mg을 용해시키고, 0.45 μm 나일론 필터에 의해 여과하였다. 수득된 용액을 주위 조건에서 천천히 증발시켰다. 고체 잔류물을 그의 다형체 형태에 대해 검사하였다. 결과를 표 5에 요약한다.

[0933] 표 5. 느린 증발에 의한 실온에서의 결정화

용매	XRPD	주
THF	+	형태 III
DCM	-	형태 I
MeOH/DCM(v:v=1:1)	//	//
MeOH/DCM(v:v=1:1)	+	형태 II 형태 I은 150℃로 가열한 후에 수득됨 25°C/92% RH에서 2일 동안 형태 변화 없음.
THF:물 (v:v=95:5)	+	형태 III

[0934]

[0935] 설명 "-": 형태 변화 없음.

[0936] "+": 변화된 형태가 검출됨.

[0937] "//": 검출되지 않음.

[0938] 실시예 7: 가열 및 냉각 하에서의 거동

[0939] 화합물 1 형태 I (유리 형태)의 다형체 거동을 DSC의 2가지 상이한 가열-냉각 주기별로 조사하였다. 결과를 표 6에 요약하였다.

[0940] HCH1: 10℃/분으로 30℃에서 300℃; 20℃/분으로 300℃에서 -20℃; 10℃/분으로 300℃로 재가열.

[0941] HCH2: 10℃/분으로 30℃에서 300℃; 2℃/분으로 300℃에서 -20℃; 10℃/분으로 300℃로 재가열.

[0942] 표 6. 가열 및 냉각 하에서의 거동

Exp. ID	가열 속도	열 사건
HCH1	주기 1: 10°C/분으로 30°C에서 300°C; 20°C/분으로 300°C에서 -20°C; 10°C/분으로 300°C로 재가열.	용융 개시 231.4℃; 엔탈피 115J/g
HCH2	주기 2: 10°C/분으로 30°C에서 300°C; 2°C/분으로 300°C에서 -20°C; 10°C/분으로 300°C로 재가열.	용융 개시 231.3℃; 엔탈피 108J/g

[0943]

[0944] 실시예 8: 규모 확대 실험 (200mg)

[0945] 규모 확대 1: 화합물 1 형태 I 약 200 mg을 40℃에서 10 mL THF/물 (95:5, v:v) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하여 투명한 용액을 수득한 다음, 25℃에서 증발시켰다. 화합물 1 형태 IV를 수득하였다. 이를 특징화에 적용하였다.

[0946] 규모 확대 2: 화합물 1 형태 I 약 200 mg을 40℃에서 10 mL THF/물 (95:5, v:v) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하여 투명한 용액을 수득하고, 약 1 mg의 시드를 첨가한 다음, 25℃에서 증발시켰다. 이를 특징화에 적용하였다.

[0947] 기기 방법은 실시예 23에 포함되어 있고, 결과를 표 7에 요약한다.

[0948] 표 7. 새로운 다형체의 특징화 및 연구

결정질 형태		형태 I	형태 II	형태 III	형태 IV
파라미터	방법	//	MeOH/DCM (v:v=1:1)	THF/물 (v:v=95:5)	THF/물 (v:v=95:5)
수율	//	//	//	//	85.9%
순도	HPLC	99.0%	//	//	96.2%
X선 회절	3-40° (2 세타)	고도로 결정질 (XRPD 방법 1)	결정질 (XRPD 방법 1)	결정질 (XRPD 방법 1)	결정질 (XRPD 방법 1)
DSC 용융 개시	DSC, 10°C/분	용융 개시 233.9℃; 엔탈피 114J/g	103.1℃에서 메탄올 탈용매화	용융 전 탈수	용융 전 탈수
열중량측정법	TGA, 10°C/분	225°C에서 약 2.0% 중량 감소	125°C에서 약 7.1% 중량 감소 150℃로의 가열 후에 형태 I이 수득됨 25°C/92% RH에서 2일 동안 형태 변화 없음	120°C에서 약 5.8% 중량 감소 (1.5 당량 물) 150℃로 가열하였고, 형태 변화 없음	105°C에서 약 1.3% 중량 감소 (0.4 당량 물) 150℃로 가열하였고, 형태 변화 없음 주기 DSC에 의한 10°C/분으로 30°C에서 120°C로의 가열; 10°C/분으로 120°C에서 0°C; 10°C/분으로 232°C로의 재가열 후에 형태 I이 수득됨.
화학량론	^{1}H-NMR	0.6% DCM	0.3% DCM 및 1.0 당량 MeOH	잔류 용매 없음	잔류 용매 없음

[0949]

[0950]

[0951] 실시예 9: 25℃에서의 수분 활성 연구

[0952] 수분 활성 실험을 25℃에서 7종의 상이한 수분 활성 용매 혼합물 중에서 수행하여 화합물 1 형태 I의 임계 수분 활성을 결정하였다. 화합물 1 형태 I 약 20 mg을 1.0 mL의 아세톤/물 또는 DMSO/물 혼합물에 첨가하고, 400 rpm 및 25℃에서 1주 동안 교반하였다. 결과를 표 8에 요약한다.

[0953] 표 8. 25℃에서 1주 동안의 수분 활성 연구

용매	a.w.	XRPD
형태 I		
물	1	형태 I
아세톤/물 (91:9,v:v)	1	형태 I
아세톤/물 (94:6,v:v)	0.5	형태 I
아세톤/물 (97:3,v:v)	0.3	형태 I
아세톤/물 (99:1,v:v)	0.1	형태 I
아세톤	0	형태 I
DMSO/물 (64:36, v:v)	0.5	형태 I

[0954]

[0955] 실시예 10: 경쟁적 평형화 실험

[0956] 화합물 1 형태 I 약 10 mg 및 화합물 1 형태 IV 10 mg을 선택된 용매 중 0.8 mL 포화 용액으로 첨가하였다. 수득된 현탁액을 400 rpm 및 25℃에서 1주 동안 교반하였다. 수득된 고체를 여과에 의해 분리하고, XRPD에 의해 특징화하였다. 결과를 표 9에 요약한다.

[0957] 표 9. 1주 동안의 경쟁적 평형화 실험

용매	a.w.	XRPD
		형태 I + 형태 IV
THF/물 (99.1:0.9,v:v)	0.1	형태 I
THF/물 (98.1:1.9,v:v)	0.2	형태 I
THF/물 (97.0:3.0,v:v)	0.3	형태 I
THF/물 (92.3:7.7,v:v)	0.6	형태 IV
THF/물 (86.9:13.1,v:v)	0.8	형태 IV
THF/물 (63.9:36.1, v:v)	1.0	형태 IV
DMSO/물 (64.2:35.8, v:v)	0.5	형태 I 및 형태 IV의 물리적 혼합물, 주로 형태 I
DMSO/물 (57.0:43.0, v:v)	0.6	형태 I 및 형태 IV의 물리적 혼합물, 주로 형태 I

[0958]

[0959] 실시예 11: 열 거동 연구

[0960] 평형화 후의 화합물 1 형태 I 샘플을 DSC에 의해 특징화하여, DCM이 존재하는 경우 평형화 후에 제거될 수 있는지 확인하였다.

[0961] 화합물 1 형태 IV 샘플을 2℃/분 가열 속도 하에 DSC에 의해 특징화하여, 용융 전에 화합물 1 형태 I로 완전히 전환될 수 있는지 확인하였다. 가열 시 어떠한 새로운 형태도 관찰되지 않았고, 결정화도가 낮았음에도 불구하고 약 230℃에서 제1 용융 피크를 넘어 가열 시 형태 I이 수득되는 것으로 발견되었다. 추가의 피크가 새로운 다형체 형태로 인한 것이라는 증거는 없다. 이는 약 220℃에서 시작되는 분해로 인해 중량 손실이 있었기 때문에 분해된 생성물과 관련될 수 있다.

[0962] 실시예 12: 화합물 1 형태 I의 제조

[0963] MeOH, 물, 에탄올 또는 2-프로판올 (IPA)을 역용매로서 사용한 경우에, DMSO 중 화합물 1의 역용매 결정화에 의해 화합물 1 형태 I이 제조되었다.

[0964] 이러한 결정화 방법의 비제한적 예가 하기에 제공된다.

[0965] 1. 화합물 1 (1X, 검정 기준)을 R1에 채움

[0966] 2. DMSO (6V)를 R1에 채움

[0967] 3. R1을 25℃에서 1~3시간 동안 교반함

[0968] 4. 용액을 폴리쉬 여과하고, R2로 옮김

[0969] 5. R1을 DMSO (0.5V)로 헹구고, R2로 옮김

[0970] 6. IPA (1.5V)를 R2 1.15에 채움

[0971] 7. 시드 (1%, 화합물 1 형태 I)를 R2에 채움

[0972] 8. 슬러리를 25℃에서 교반하면서 2시간 동안 숙성시킴

[0973] 9. IPA (24.5V)를 R2에 12시간에 걸쳐 25℃에서 채움

[0974] 10. R2를 25℃에서 6~12시간 동안 교반함

[0975] 11. 검정을 위해 모액으로부터 샘플링하고, XRPD 및 순도를 위해 고체로부터 샘플링함

[0976] 12. 25℃에서 여과하고, IPA (2V)로 4회 헹굼

[0977] 13. 케이크를 진공 하에 50℃에서 16~24시간 동안 건조시켜 황색 고체를 수득함.

[0978] 화합물 5의 형태학적 형태 평가

[0979] 하기 기술을 사용하여 화합물 5를 특징화하였다.

[0980] 실시예 13: 25℃에서의 대략적인 용해도

[0981] 화합물 5 형태 V 약 5mg을 8mL 유리 바이알에 칭량하였다. 각 용매의 100μL 분취물을 첨가하여 25℃에서 약물 물질을 용해시켰다. 볼텍스 및 초음파처리를 적용하여 용해를 보조하였다. 첨가된 각각의 용매의 최대 부피는 1mL이다. 시각적 관찰에 의해 대략적인 용해도를 결정하였다.

[0982] 저용해도 샘플의 경우: 선택된 용매의 분취물을 5mg의 화합물 5에 첨가하여 현탁액을 생성하였다. 현탁액을 25℃에서 24시간 동안 유지시켰다. 현탁액을 취하여 원심분리하였다. 용매 효과를 제거하기 위해, 50μL 또는 100μL의 상청액을 2mL 유리 바이알에 첨가하고, 주위 조건 (22-25℃, 30-60%RH)에서 증발시켰다. 수득된 고체를 ACN:DMSO (v:v=3:2)에 의해 용해시키고, HPLC에 의한 용해도 시험에 사용하였다.

[0983] 결과를 표 10에 요약한다.

[0984] 표 10. 25℃에서의 대략적인 용해도

용매	**25°C에서의 용해도 (mg/mL)**	설명
MeOH/DCM (v:v=1:1)	~5	관찰에 의해 시험함
DMSO	>50	관찰에 의해 시험함
1,4-디옥산	2.3	HPLC에 의해 시험함
피리딘	25-50	관찰에 의해 시험함
프로필렌 글리콜 메틸 에테르	2.3	HPLC에 의해 시험함
클로로포름	5-10	관찰에 의해 시험함
메톡시-노나플루오로부탄	0	HPLC에 의해 시험함
1-메틸-2-피롤리디논	>50	관찰에 의해 시험함
톨루엔	0.2	HPLC에 의해 시험함
트리플루오로에탄올	25-50	관찰에 의해 시험함
아니솔	1.1	HPLC에 의해 시험함
DMF	25-50	관찰에 의해 시험함
프로필렌 글리콜	3.4	HPLC에 의해 시험함
아세트산	5.5	HPLC에 의해 시험함
벤질 알콜	12-25	관찰에 의해 시험함
메탄올	0.2	HPLC에 의해 시험함
에탄올	0.6	HPLC에 의해 시험함
아세톤	3.3	HPLC에 의해 시험함
아세토니트릴	2.2	HPLC에 의해 시험함
에틸 아세테이트	0.1	HPLC에 의해 시험함
THF	3.8	HPLC에 의해 시험함
2-Me THF	0.2	HPLC에 의해 시험함
MTBE	0	HPLC에 의해 시험함
헵탄	0	HPLC에 의해 시험함

[0985]

[0986]

[0987] 실시예 14: 25℃에서 1주 동안 용매에 의한 평형화

[0988] 대략적인 용해도 결과에 기초하여, 약 50mg의 화합물 5 형태 V를 자기 교반 플레이트 상에서 교반 막대를 사용하여 400 rpm의 속도로 25℃에서 1주 동안 0.2-0.5mL의 용매 중에서 평형화시켰다. 수득된 현탁액을 14,000 rpm에서 원심분리하였다. 고체 부분 (습윤 케이크)을 XRPD에 의해 조사하였다. 결과를 표 11에 요약한다.

[0989] 표 11. 25℃에서 1주 동안 용매에 의한 평형화

용매	XRPD
피리딘	형태 V
트리플루오로에탄올	형태 V
DMF	형태 V
벤질 알콜	형태 V
아세톤	형태 V
THF	형태 V
MeOH/DCM (v:v=1:1)	형태 V
클로로포름	형태 V

[0990]

[0991] 실시예 15: 급속 증발에 의한 실온에서의 결정화

[0992] 대략적인 용해도 결과에 기초하여, 약 20mg의 화합물 5 형태 V를 용매 1-6mL 중에 용해시켰다. 용액을 원심분리하고, 수득된 투명한 용액을 건조 질소 유동 하에 실온 (약 20-25℃)에서 급속하게 증발시켰다. 고체 잔류물을 XRPD에 의해 조사하였다. 상이한 XRPD 패턴을 갖는 샘플의 경우, ^{1}H-NMR을 수행하였다. 결과를 표 12에 요약한다.

[0993] 표 12. 급속 증발에 의한 실온에서의 결정화

용매	XRPD	추가의 분석
DMSO	형태 VI	^{1}H-NMR: 0.4 당량 DMSO
피리딘	형태 A 및 형태 B의 물리적 혼합물	//
클로로포름	무정형 형태	//
1-메틸-2-피롤리디논	형태 VII	^{1}H-NMR: 1.6 당량 NMP; 2개의 미지의 피크
트리플루오로에탄올	//	오일
DMF	형태 V 및 형태 VI의 물리적 혼합물	//
벤질 알콜	형태 V	//
THF	형태 V	//

[0994]

[0995] 설명 "//": 수행되지 않음.

[0996] 실시예 16: 급속 냉각에 의한 고온 포화 용액으로부터의 결정화

[0997] 대략적인 용해도 결과에 기초하여, 약 30mg의 화합물 5 형태 V를 최소량의 선택된 용매 중에 50℃에서 용해시켰다. 용액을 원심분리하고, 수득된 투명한 용액을 결정 스크리닝 플랫폼에 약 0℃에서 두었다. 급속 냉각에 의해 어떠한 침전물도 발생하지 않았다. 결과를 표 13에 요약한다.

[0998] 표 13. 급속 냉각에 의한 고온 포화 용액으로부터의 결정화

용매	설명
아세톤	투명한 용액
피리딘	투명한 용액
클로로포름	투명한 용액
1-메틸-2-피롤리디논	투명한 용액
트리플루오로에탄올	투명한 용액
DMF	투명한 용액
벤질 알콜	투명한 용액
THF	투명한 용액

[0999]

[1000] 실시예 17: 역용매의 첨가에 의한 결정화

[1001] 대략적인 용해도 결과에 기초하여, 약 50mg의 화합물 5 형태 V를 최소량의 선택된 용매 중에 주위 온도 (약 20-25℃)에서 용해시켰다. 수득된 용액을 0.45μm 시린지 막 필터를 통해 여과하였다. 다량의 고체가 침전될 때까지 1-4배의 역용매를 투명한 용액에 천천히 첨가하였다. 침전물을 XRPD에 의해 조사하였다. 상이한 XRPD 패턴을 갖는 샘플의 경우, ^{1}H-NMR을 수행하였다. 결과를 표 14에 요약한다.

[1002] 표 14. 역용매의 첨가에 의한 결정화

용매 (mL)	역용매 (mL)	XRPD	추가의 분석	설명
DMSO (0.5mL)	H_2O (0.5mL)	거의 무정형 형태	//	-
피리딘 (1.0mL)	에틸 아세테이트 (4.0mL)	//	//	흐린 현탁액
클로로포름 (5mL)	MTBE (20mL)	//	//	흐린 현탁액
1-메틸-2-피롤리디논 (0.5mL)	에틸 아세테이트 (2.0mL)	형태 V 및 형태 VI의 물리적 혼합물	//	-
트리플루오로에탄올 (1.5mL)	메톡시-노나플루오로부탄 (6.0mL)	거의 무정형 형태	//	-
DMF(1.0mL)	H_2O (2.0mL)	형태 VIII	^{1}H-NMR: 2 당량 DMF	-
벤질 알콜 (1.0mL)	헵탄 (1.0mL)	//	//	흐린 현탁액
THF (6.0mL)	헵탄 (12.0mL)	//	//	흐린 현탁액

[1003]

[1004] 설명 "//": 수행되지 않음.

[1005] "-": 설명 없음.

[1006] 실시예 18: EtOH: DCM (v:v=1:4) 중 다형체의 대략적인 용해도

[1007] 4종의 다형체 (형태 V, 형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII)를 각각 칭량하고, 적합한 양의 용매 혼합물 EtOH: DCM (v:v=1:4)을 첨가하였다. 수득된 샘플을 25℃에서 400rpm의 속도로 교반하였다. 관찰된 것을 표 15에 요약하여 제시한다. 형태 VI 및 형태 VIII은 시각적 외관에 기초하여 형태 V 및 형태 VII보다 더 높은 용해도를 나타내었다.

[1008] 표 15. EtOH: DCM (v:v=1:4) 중 다형체의 대략적인 용해도

농도	형태 V	형태 VI	형태 VII	형태 VIII
20mg/mL	현탁액	현탁액	현탁액	고체 거의 없음
10mg/mL	현탁액	현탁액	현탁액	고체 거의 없음
5mg/mL	현탁액	현탁액	현탁액	//

[1009]

[1010] 설명 "//": 수행되지 않음.

[1011] 실시예 19: 벌크 안정성

[1012] 화합물 5 형태 VI 및 형태 VIII을 25℃/60%RH에서 개방 용기에 1주에 걸쳐 넣어두었다. 스트레스 후 샘플을 XRPD 및 HPLC에 의해 특징화하고, 색상 변화에 대해 검사하였다. 결과를 표 16에 요약한다.

[1013] 표 16. 벌크 안정성

다형체	형태 VI		형태 VIII	
초기 순도	93.1%		95.6%	
	순도	색상	순도	색상
고체 상태, 25°C/60%RH, 개방 용기, 1주				
벌크 (HPLC)	93.1%	색상 변화 없음	95.6%	색상 변화 없음
벌크 (XRPD)	형태 VI		형태 V	

[1014]

[1015] 실시예 20: 용해도

[1016] 11 mg (20mg/mL 표적 농도의 경우) 또는 22mg (50-60mg/mL 표적 농도의 경우)의 화합물 5 형태 VI 및 형태 VIII (10mg 또는 20mg의 무수물 유리 염기와 등가)을 각각 4mL 유리 바이알 내로 칭량하였다. 최대 0.5mL의 잠재적 용리액 매질을 첨가하였다. 수득된 현탁액/용액을 25℃에서 400 rpm에서 24시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 14,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 잔류 고체를 XRPD에 의해 특징화하여 물리적 형태를 결정하였다. 상청액 (0.1mL)을 약 22-25℃/30-60%RH에서 증발시켰다. 잔류 고체를 ACN:DMSO (v:v=3:2)에 의해 용해시키고, HPLC에 의해 용해도에 대해 분석하였다. 결과를 표 17에 요약한다.

[1017] 표 17. 용해도

방법	**25°C에서의 용해도, 24시간 동안 평형화, LOQ: 0.8μg/mL;** **표적 농도: 50-60mg/mL**				
다형체	용해도 매질	**형태 VI**		**형태 VIII**	
		용해도 (mg/mL)	**잔류 고체의 XRPD**	**용해도 (mg/mL)**	**잔류 고체의 XRPD**
	MeOH/DCM (v:v=1:2)	30	거의 무정형 형태	30	형태 V
	EtOH/DCM (v:v=1:4)	27	거의 무정형 형태	39	형태 V 및 형태 VI
방법	**25°C에서의 용해도, 24시간 동안 평형화; 표적 농도: 20mg/mL**				
	THF/IPA (v:v=1:2)	0.9	형태 VI	1	형태 VI
	THF/헵탄 (v:v=1:2)	0.1	형태 VI	0.1	형태 VI
	THF/물 (v:v=1:2.5)	4	형태 VI	0.5	형태 V

[1018]

[1019] 실시예 21: 다형체 및 유사-다형체의 특징화

[1020] 기기 방법은 실시예 23에 포함되어 있고, 결과를 표 18에 요약한다.

[1021] 표 18. 다형체 및 유사-다형체의 특징화

	형태 V 잠재적 수화물	**형태 VI** 잠재적 수화물	**형태 VII** 잠재적 **NMP** 용매화물	**형태 VIII** 잠재적 수화물
결정화도 (XRPD에 의함)	결정질 (XRPD 방법 2)	결정질 (XRPD 방법 2)	결정질 (XRPD 방법 2)	결정질 (XRPD 방법 2)
용융 개시 및 엔탈피 (DSC에 의함, °C 또는 J/g)	$T_{개시}$ 38.5°C에서 탈수; 220.0°C에서 흡열 개시	약 6°C에서 탈수; 약 154°C로부터 용매의 증발; $T_{개시}$ 226.4°C, 35J/g	//	약 8°C로부터 탈수 및 용매의 증발; $T_{개시}$ 231.4°C, 105J/g
중량 손실 (TGA에 의함)	140°C에서 5.1%	215°C에서 9.7%	//	200°C에서 4.7%
잔류 용매 (^{1}H-NMR에 의함)	THF 0.4% 잔류	0.6 당량 (9.0 중량%) DMSO	1.6 당량 NMP; 2개의 미지의 피크	0.1 당량 (1.6 중량%) DMF
잔류 이온 (IC에 의함)	//	Li^+: 0.17 당량; Na^+: 0.02 당량 Cl^-: 0.08 당량; Br^-: 0.22 당량	//	Li^+: 0.04 당량; Na^+: 0.01 당량 Cl^-: 0.005 당량; Br^-: 0.01 당량

[1022]

[1023] 설명 "//": 수행되지 않음.

[1024] 실시예 22:

[1025] 화합물 5 형태 VI의 제조

[1026] 화합물 5 형태 V 약 300mg을 DMSO 7mL에 의해 용해시켰다. (거의 투명한 용액) 수득된 용액을 0.45㎛ 시린지 막 필터를 통해 여과하였다. (투명한 용액) 투명한 용액을 건조 질소 유동 하에 약 20-25℃에서 5일 동안 급속하게 증발시켰다. 고체를 진공 하에 50℃에서 4시간 동안 건조시켰다. 화합물 5 형태 VI (290mg)을 회백색 고체로서 88% 수율로 수득하였다.

[1027] 화합물 5 형태 VIII의 제조

[1028] 화합물 5 형태 V 약 300mg을 DMF 8mL에 의해 용해시켰다. (거의 투명한 용액) 수득된 용액을 0.45㎛ 시린지 막 필터를 통해 여과하였다. (투명한 용액) 물 (16mL)을 투명한 용액에 천천히 첨가하였다. (투명한 용액에서 현탁액) 현탁액을 25℃에서 약 24시간 동안 계속 교반하였다 (현탁액). 고체를 흡인 여과에 의해 수집한 다음, 주위 조건 (20-25℃, 30-60%RH)에서 2일 동안 건조시켰다. 화합물 5 형태 VIII (210mg)을 회백색 고체로서 70% 수율로 수득하였다.

[1029] 실시예 23:

X선 분말 회절계 (XRPD)	
기기	브루커 D8 어드밴스
XRPD 방법 1	
검출기	LYNXEYE_XE_T(1D 모드)
개방 각도	2.94°
스캔 모드	연속식 PSD 급속
방사선	Cu/K-알파1 (λ=1.5418Å)
X선 발생기 전력	40kV, 40mA
스텝 크기	0.02°
스텝당 시간	스텝당 0.3초
스캔 범위	2°에서 40°
1차 빔 경로 슬릿	샘플 길이별 이축_1차 전동 슬릿 10.0mm; 솔러마운트 축 솔러 2.5°
2차 빔 경로 슬릿	검출기 옵틱스마운트 솔러 슬릿 2.5°; 이축_2차 전동 슬릿 5.2mm
샘플 회전 속도	15rpm
XRPD 방법 2	
검출기	LYNXEYE_XE_T(1D 모드)
개방 각도	2.94°
스캔 모드	연속식 PSD 급속
방사선	Cu/K-알파1 (λ=1.5418Å)
X선 발생기 전력	40kV, 40mA
스텝 크기	0.02°
스텝당 시간	스텝당 0.12초
스캔 범위	3°에서 40°

[1030]

1차 빔 경로 슬릿	샘플 길이별 이축_1차 전동 슬릿 10.0mm; 솔러마운트 축 솔러 2.5°
2차 빔 경로 슬릿	검출기 옵틱스마운트 솔러 슬릿 2.5°; 이축_2차 전동 슬릿 5.2mm
샘플 회전 속도	15rpm
시차 주사 열량측정 (DSC)	
기기	TA 디스커버리 2500 또는 Q2000
샘플 팬	T제로 팬 및 핀 홀이 있는 T제로 기밀 뚜껑
온도 범위	30에서 250°C
가열 속도	10°C/분
질소 유량	50 mL/분
샘플 질량	약 1-2 mg
열 중량측정 분석 (TGA)	
기기	디스커버리 5500
샘플 팬	알루미늄, 개방형
질소 유량	균형 10mL/분; 샘플링 25mL/분
출발 온도	주위 조건 (35℃ 미만)
최종 온도	300°C
가열 속도	10°C/분
샘플 질량	약 2-10 mg
핵 자기 공명 (NMR)	
기기	브루커 아반스-AV 400M
주파수	400MHz
프로브	5 mm PABBO BB-1H/D
스캔 횟수	8
온도	297.6K
이완 지연	1초

[1031]

[1032]

이온 크로마토그래피 (IC)	
기기	메트롬 940 프로페셔널 IC
샘플 중심	889 IC
검출기	전도성 검출기
용리액 (음이온)	3.2 mmol/L Na_2CO_3 + 1.0 mmol/L $NaHCO_3$
용리액 (양이온)	2.5 mmol/L MSA
억제 용액	0.5% H_2SO_4
칼럼:	음이온 A SUPP 5-150 또는 양이온 칼럼 C4-150
칼럼 온도:	30°C
유량:	0.7mL/분 (음이온) 또는 0.9mL/분 (양이온)
희석제:	ACN
주입 부피:	20μL
고성능 액체 크로마토그래프 (HPLC)	
기기	LC-20ADXR 시마즈
HPLC 방법	파장: 220nm 칼럼: 조르박스 SB-C18, 4.6mm*150mm 3.5μm-마이크론 검출기: SPD-M20A 230V 시마즈 유량: 1.0mL/분 이동상 A: 물 중 0.05% TFA 이동상 B: ACN 중 0.05% TFA 희석제: MeOH 주입 부피: 5uL 구배: 시간 (분) 이동상 A (%) 이동상 B (%) 0.01 90 10 6.00 80 20 20.00 65 35

	26.00	5	95
	28.00	5	95
	28.10	90	10
	33.00	정지	
기기	애질런트 1260 인피니티 II 이원 펌프		
HPLC 방법	파장: 220 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 4.6 × 150 mm, 3.5 µm, PN: 186003034 검출기: DAD 칼럼 온도: 20℃ 유량: 1.0mL/분 이동상 A: 물 중 0.05% TFA 이동상 B: ACN 중 0.05% TFA 주입 부피: 10µL 구배:		
	시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
	0.01	90	10
	6.00	80	20
	20.00	65	35
	25.00	5	95
	28.00	5	95
	28.01	90	10
	33.00	정지	

[1033]

[1034] 실시예 24: 인간 환자에서의 화합물 1 항암 효과

[1035] 5명의 환자에게 50 µg 또는 25 µg의 화합물 1을 도 10에서 확인된 치료 간격 동안 경구로 투여하였다. 제1 용량 및 환자의 골수외 질환 상태는 존재하는 경우에 하기 표 19에 제공된다:

[1036] 표 19

환자	**제1 용량 (µg)**	**골수외 질환**	**dFLC에서 최저점에서의 % 변화***
환자 1	50	없음	∇ 48.2
환자 2	50	다발성 형질세포종	∇ 78.1
환자 3	50	용해 골 병변	∇ 41.0
환자 4	50	없음	Δ 56.3
환자 5	25	형질세포종 및 골 병변	N/A

[1037]

[1038] *환자 1-4는 측정불가능한 M-단백질 (골수종 단백질)을 가졌으며, 이는 다발성 골수종 (MM) 반응 기준에 대한 IMWG에 기초하여 반응 기준의 구동자로서 dFLC에서 % 변화를 야기한다.

[1039] 주기적 혈액 샘플 및 반응 측정을 표준 임상 실무를 사용하여 행하였다. 이들 측정의 결과를 도 10 및 도 11에 요약한다. 도 12는 환자 1, 환자 2, 환자 3, 및 환자 4에서 이러한 투여 요법을 사용한 경우에 확립된 화합물 1의 농도를 보여준다.

[1040] 처리 전 제1 주기의 제1일 (주기 1, 제1일 또는 C1D1), 화합물 1 처리 4시간 후, 및 처리 주기의 제7일, 제14일 및 제21일에 채취한 환자 2, 환자 4, 및 환자 5의 전혈 샘플로부터 추출한 총 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 집단의 질량 분광측정 분석을 사용하여 이카로스 (또한 IKZF1로도 공지됨) 및 아이올로스 (또한 IKZF3으로도 공지됨) 분해를 평가하였다. 도 13-15에 제시된 바와 같이, 50 µg/일 또는 25 µg/일로 처리한 이들 환자에서 심층 분해가 관찰되었다.

[1041] 실시예 25 화합물 1에의 단일 작용제 노출 후 dFLC의 감소.

[1042] 실시예 24에서 수집한 샘플을 사용하여, 환자 1-3에 대해 수반된 유리 경쇄 및 비수반된 유리 경쇄 사이의 차이, 또는 dFLC를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[1043] dFLC 방정식: [비정상 경쇄$_{기준선}$- 정상 경쇄$_{기준선}$]-[비정상 경쇄$_{최저점}$- 정상 경쇄$_{최저점}$] /[비정상 경쇄$_{기준선}$- 정상 경쇄$_{기준선}$] * 100

[1044] 생성된 데이터를 도 16 및 표 19에 제시한다. 비처리 환자 대비 처리 환자에서의 감소된 dFLC 수준은 다발성 골수종 세포의 세포 증식이 감소되었음을 나타낸다.

[1045] 실시예 26 NCI-H929 이종이식편 연구

[1046] NCI-H929 MM 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식편 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 10x10^{6}개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg이 1 mm^{3}의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^{3}. 본 연구의 효능 부분을 위해, 종양이 419 mm^{3}의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 각각 4마리의 마우스의 4개의 군으로 무작위화하였다. 연구의 약역학적 및 약동학적 부분을 위해, 종양이 620 mm^{3}의 평균 종양 부피에 도달하면, 마우스를 군당 12마리의 마우스의 4개의 군으로 무작위화하였다.

[1047] 연구의 효능 부분을 위해 화합물 1 (100 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg), 포말리도미드 (3000 μg/kg) 및 비히클 대조군을 NCI-H929 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 18일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1, CC-92480, 및 포말리도미드를 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 비히클 대조군에 대한 연구 종점은 군의 평균 종양 부피가 2000 mm^{3}을 초과하는 제18일이었다. CC-92480 군의 마우스를 제21일에 연구로부터 제거하였다. 화합물 1 군의 마우스를 18일의 투여 기간 후에 종양 재성장에 대해 모니터링하였다. 이 군에 대한 연구 종점은 제63일이었다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[1048] 본 연구의 약역학적 및 약동학적 부분을 위해, 3마리의 마우스를 시점마다 희생시켜 종양 및 혈장을 수거하였고, 비히클 대조군의 마우스는 단일 용량의 24시간 후에 희생시켰다. 연구 화합물 1 (100 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg), 포말리도미드 (3000 μg/kg)의 마우스를 단일 용량의 1, 4, 24, 및 48시간 후에 시점당 3마리의 마우스를 샘플링하는 것으로 샘플링하였다. 이어서 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich))를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스(Pierce)™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF3 (CST, 15103) 발현에 대해 분석하였다. 이미지 스튜디오 NIR 소프트웨어를 사용한 데이터 분석을 위해 개별 밴드의 강도를 측정하였다. 총 단백질 농도를 제어하기 위해 참조 단백질, GAPDH와 관련하여 단백질 발현을 정량화하였다. 이어서, 비히클 대조군 샘플과 비교하여 화합물 1 처리된 샘플에서의 표적의 양에 대해 데이터를 정규화하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 혈장 및 종양 샘플의 약동학적 분석을 위해, 균질화 용액 (MeOH/15 mM PBS (1:2, v:v))을 사용하여 종양 샘플을 기계적으로 균질화하였고, 혈장 단백질 침전을 수행하였다. 샘플을 켄칭하고, LC-MS/MS 분석에 의해 표준 곡선과 비교하였다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 생성된 데이터를 도 17, 도 18 및 도 19에 제시한다.

[1049] 실시예 27 OCI-LY10 인간 DLBCL 두개내 이종이식편 연구

[1050] 이종이식편 연구를 수행하여 OCI-LY10 인간 DLBCL 두개내 이종이식편을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 화합물 1, 이브루티닙 및 리툭시맙의 생체내 효능을 평가하였다. 작용제를 OCI-LY10 인간 DLBCL 두개내 모델에서 시험하였다. 화합물 1 및 이브루티닙을 OCI-LY10 두개내 이종이식편을 보유하는 CB17 SCID 마우스에게 제1일부터 1일에 1회 p.o.를 통해 투여하였다. 화합물 1을 단일 작용제로서 또는 이브루티닙 또는 리툭시맙과의 조합물로서 0.01 mg/kg으로 투여하였다. 이브루티닙을 12.5 또는 25 mg/kg으로 투여하였다. 리툭시맙을 제1일부터 1주에 1회 i.v.를 통해 투여하였다. 리툭시맙을 10 및 30 mg/kg으로 투여하였다. 그의 체중 감소가 20%를 초과하면 개별 마우스를 안락사시켰다.

[1051] 1. 실험 설계

[1052] 연구를 위한 군 및 처리

[1053] 표 20. 연구를 위한 연구 설계

[1054]

군	N[a]	처리[b]	용량 (mg/kg)	투여 경로	스케줄[c]
1	8	비히클 1 + 비히클 2	-	p.o. + i.v.	QD + QW
2	8	화합물 **1**	0.01	p.o.	QD
3	8	이브루티닙	12.5	p.o.	QD
4	8	이브루티닙	25	p.o.	QD
5	8	리툭시맙	10	p.o.	QW
6	8	리툭시맙	30	p.o.	QW
7	8	화합물 **1** + 이브루티닙	0.01 + 12.5	p.o. + p.o.	QD + QD
8	8	화합물 **1** + 이브루티닙	0.01 + 25	p.o. + p.o.	QD + QD
9	8	화합물 **1** + 리툭시맙	0.01 + 10	p.o. + i.v.	QD + QW
10	8	화합물 **1** + 리툭시맙	0.01 + 30	p.o. + i.v.	QD + QW

[1055] 주: a. N: 동물 수; 투여 부피: 화합물 1 및 이브루티닙의 경우 체중 5 μL/g, 리툭시맙의 경우 10 μL/g에 기초하여 투여 부피를 조정함.

[1056] b. 비히클 및 화합물 1을 위한 제제는 30% PEG400 + 70% (100 mM 시트레이트 완충제 (pH=5.0) 중 1% HPMC)였다. 이브루티닙을 위한 제제는 ddH_2O 중 0.5% MC + 0.4% EL + 0.1% SDS였다. 리툭시맙을 위한 제제는 염수였다.

[1057] c. 그의 체중 감소가 20%를 초과하면 개별 마우스를 안락사시켰다.

[1058] 2. 물질

[1059] 동물 및 수용 조건:

[1060] 동물:

[1061] 종: 무스 무스쿨루스(Mus Musculus)

[1062] 계통: CB17 SCID

[1063] 연령: 6-8주

[1064] 성별: 암컷

[1065] 체중: 18-22 g

[1066] 동물의 수: 80마리의 마우스 + 예비

[1067] 동물 공급업체: 베이징 바이탈 리버 래보러토리 애니멀 테크놀로지 캄파니, 리미티드(Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.)

[1068] 수용 조건:

[1069] 마우스를 각각의 케이지에 4마리의 동물로, 일정한 온도 및 습도 하의 개별 환기 케이지에서 유지시켰다.

[1070] 온도: 20~26℃.

[1071] 습도 40-70%.

[1072] 케이지: 폴리카르보네이트로 제조됨. 크기는 375 mm x 215 mm x 180 mm이다. 베딩 물질은 옥수수 속대였으며, 1주에 2회 교체하였다.

[1073] 식이: 동물은 전체 연구 기간 동안 방사선조사 멸균된 건조 과립 사료에 자유롭게 접근하였다.

[1074] 물: 동물은 멸균 음용수에 자유롭게 접근하였다.

[1075] 케이지 식별: 각각의 케이지에 대한 식별 라벨에는 하기 정보가 담겼다: 동물의 수, 성별, 계통, 수용 날짜, 처리, 연구 번호, 군 번호 및 처리 시작일.

[1076] 동물 식별: 동물을 귀 코딩에 의해 표시하였다.

[1077] 3. 실험 방법 및 절차

[1078] 세포 배양

[1079] OCI-LY10 DLBCL 세포를 20% 태아 소 혈청, 1% 페니실린 스트렙토마이신 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올이 보충된 IMDM 배지에서 37℃에서 공기 중 5% CO_2의 분위기 하에 시험관내 유지시켰다. 종양 세포를 매주 2회 상용적으로 계대배양하였다. 지수 성장기의 성장 중인 세포를 수거하고, 종양 접종을 위해 계수하였다.

[1080] 시약의 세부사항은 표 21에 제시된다.

[1081] 표 21. 세포주 및 시약의 판매업체 및 카탈로그 번호

[1082]

세포주/시약	판매업체
OCI-LY10	국립 암 연구소
IMDM	깁코
페니실린 스트렙토마이신	깁코
2-메르캅토에탄올	인비트로젠
FBS	코닝
DPBS	코닝
매트리겔 매트릭스	코닝

[1083] 종양 접종

[1084] 99마리의 CB17 SCID 마우스를 종양 발생을 위해 OCI-LY10 세포 (1 x 10^6개)로 두개내 주사에 의해 접종하였다.

[1085] 종양 접종: CB17 SCID 마우스를 마취시키기 위해 아베르틴을 240 mg/kg의 투여량으로 복강내로 주사하였다. 마취된 마우스의 머리를 뇌 고형 포지셔너에 고정시키고, 두피를 70% 알콜로 멸균시켰다. 멸균된 스칼펠을 사용하여 두정골 및 후두골 위에 약 1 cm 시상 절개를 만들고, 두개골을 드러내고, 면봉으로 세정하였으며, 이 경우 전천문을 이용할 수 있었다. 25G 바늘로 전천문의 약 2 mm 우측 및 두개골 상의 관상 1 mm 앞에 구멍을 펀칭하였다. 세포 현탁액을 혼합하고, 버블 형성을 피하기 위해 5 μL 주사기로 특정 양을 천천히 흡인하였다. 두개외 종양 발생을 피하기 위해 바늘 주위 세포를 알콜로 닦았다. 바늘을 형성된 구멍에 수직으로 찌르고, 1 x 10^6개의 OCI-LY10 세포를 함유하는 세포 현탁액 5 μL를 1분에 걸쳐 천천히 주사하였다. 이어서, 주사기를 추가로 1분 동안 유지시킨 다음, 다시 잡아당겨 세포 현탁액의 배액을 감소시켰다. 피부를 트위저로 닫은 다음 봉합하였다. 이어서, 멜록시캄을 수술 30분 후에 5 mg/kg의 투여량으로 주사하여 통증을 완화시켰다. 동물을 깨어날 때까지 모니터링 하에 유지시켰다.

[1086] 동물을 종양 접종 후 제7일에 처리를 위해 그룹화하였다. 시험 물품을 표 20의 실험 설계에 제시된 바와 같은 요법에 따라 마우스에게 투여하였다.

[1087] 연구에 사용된 시약

[1088] 표 22. 제제 제조에 사용된 시약의 판매업체 및 카탈로그 번호

시약	판매업체
PEG400	시그마
MC	알라딘
트윈-80	시그마
시트르산	시그마
시트르산나트륨 삼염기성 2수화물	시그마
HPMC	시그마
DMSO	시그마
PBS	코닝
콜리포르 EL	시그마
SDS	시노팜 케미칼 리에이전트 캄파니 리미티드
염수	제지앙 두방 파마슈티칼 캄파니 리미티드

[1089]

[1090] 비히클 제조

[1091] 100 mM 시트레이트 완충제 (pH=5.0) 중 1% HPMC의 제조

[1092] 1) 용액 1: 7.37 g의 시트르산나트륨 삼염기성 2수화물을 250 mL의 ddH_2O 중에 용해시키고, 교반하여 100 mM의 시트르산나트륨 용액을 수득하였다.

[1093] 2) 용액 2: 3.85 g의 시트르산 (무수)을 200 mL의 ddH_2O 중에 용해시키고, 교반하여 100 mM의 시트르산 용액을 수득하였다.

[1094] 3) 시트레이트 완충제: 완충제의 pH가 5.0에 도달할 때까지 용액 1을 용액 2에 천천히 첨가하였다.

[1095] 4) HPMC 1 g을 100 mM 시트레이트 완충제 (pH 5.0) 100 mL에 첨가하고, 교반하여 잘 혼합하였다.

[1096] 0.5% MC + 0.4% 콜리포르 EL + 0.1% SDS 용액의 제조

[1097] 1) MC 1 g을 250 mL 부피 플라스크 내로 정확하게 칭량하였다. ddH_2O 180 mL를 첨가하고, 밤새 교반하여 잘 혼합하였다.

[1098] 2) 0.8 mL 콜리포르 EL을 용액에 첨가하고, 잠시 동안 교반하여 잘 혼합하였다.

[1099] 3) SDS 0.2 g을 용액 내로 정확하게 칭량하고, 교반하여 잘 혼합하였다.

[1100] 4) ddH_2O를 200 mL로 첨가한 다음, 교반하여 잘 혼합하였다.

[1101] 시험 물품 제제 제조

[1102] 표 23. 화합물 1 고농도 제제의 제조

화합물[a]	용량 (mg/kg)	용액의 농도 (mg/mL)	화합물 양 (mg)	첨가될 PEG400 (mL) (30%)	첨가될 100 mM 시트레이트 완충제(pH=5.0) 중 1% HPMC (mL) (70%)	투여 용액 관찰
화합물 **1**	1	0.2	1.02	1.470	3.431	용액

[1103]

[1104] 주: a. 용액을 3 또는 4일마다 1회 제조하였다.

[1105] 표 24. 화합물 1 저농도 제제의 제조

[1106]

화합물[a]	용량 (mg/kg)	용액의 농도 (mg/mL)	고농도 제제의 농도 (mg/mL)	첨가될 고농도 제제의 부피 (mL)	첨가될 비히클b (mL)	투여 용액 관찰
화합물 **1**	0.01	0.002	0.2	0.250	24.750	용액

[1107] 주: a. 투여 용액을 3 또는 4일마다 1회 제조하였다.

[1108] b. 비히클은 30% PEG400 + 70% (100 mM 시트레이트 중 1% HPMC (pH=5.0))였다.

[1109] 표 25. 리툭시맙 투여 용액의 제조

[1110]

화합물[a]	용량 (mg/kg)	용액의 농도 (mg/mL)	원액의 농도 (mg/mL)	첨가될 원액의 부피 (mL)	첨가될 염수 (mL)	투여 용액 관찰
리툭시맙	10	1	10	0.600	5.400	용액
리툭시맙	30	3	10	1.800	4.200	용액

[1111] 주: a. 투여 용액을 매주 1회 제조하였다.

[1112] 표 26. 이브루티닙 투여 용액의 제조

[1113]

화합물[a]	용량 (mg/kg)	용액의 농도 (mg/mL)	화합물 양 (mg)	첨가될 비히클b (mL)	투여 용액 관찰
이브루티닙	12.5	2.5	23.62	9.397	현탁액
이브루티닙	25	5	45.34	9.019	현탁액

[1114] 주: a. 투여 용액을 3 또는 4일마다 1회 제조하였다.

[1115] b. 비히클은 ddH_2O 중 0.5% MC + 0.4% EL + 0.1% SDS였다.

[1116] 관찰

[1117] 상용 모니터링 시, 동물을 정상 거동에 대한 종양 성장 및 처리의 임의의 효과, 예컨대 이동성, 음식 및 물 소비 (단지 관찰에 의함), 체중 증가/손실 (체중을 매주 2회 측정함), 눈/모발 무광택화 및 프로토콜에서 언급된 바와 같은 임의의 다른 비정상 효과에 대해 매일 체크하였다. 각각의 하위세트 내의 동물의 수에 기초하여 사망 및 관찰된 임상 징후를 기록하였다.

[1118] 결과

[1119] 체중 변화

[1120] 독성의 간접 측정으로서 동물 체중을 규칙적으로 모니터링하였다. 시험 물품의 투여 후 체중 및 체중 변화를 도 20 및 도 21에 제시한다.

[1121] 생존 일수 및 생존 곡선

[1122] 안락사 또는 사망일에 마우스의 생존 일수를 표 27에 제시한다. 각각의 군의 동물의 카플란-마이어 생존 곡선을 도 22에 제시한다.

[1123] 표 27. 종점에서의 생존 일수

처리	동물 ID	안락사/사망일	동물 ID	안락사/사망일
비히클 1, p.o., QD + 비히클 2, i.v., QW	1-1	PG-D12	2-1	PG-D13
	1-2	PG-D14	2-2	PG-D13
	1-3	PG-D14	2-3	PG-D14
	1-4	PG-D15	2-4	PG-D14
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD	3-1	PG-D18	4-1	PG-D17
	3-2	PG-D20	4-2	PG-D18
	3-3	PG-D19	4-3	PG-D22
	3-4	PG-D29	4-4	PG-D24
이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD	5-1	PG-D24	6-1	PG-D17
	5-2	PG-D17	6-2	PG-D17
	5-3	PG-D19	6-3	PG-D18
	5-4	PG-D16	6-4	PG-D17
이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD	7-1	PG-D22	8-1	PG-D26
	7-2	PG-D21	8-2	PG-D18
	7-3	PG-D18	8-3	PG-D28
	7-4	PG-D17	8-4	PG-D25
리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW	9-1	PG-D17	10-1	PG-D18
	9-2	PG-D17	10-2	PG-D16
	9-3	PG-D23	10-3	PG-D17
	9-4	PG-D21	10-4	PG-D16
리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW	11-1	PG-D15	12-1	PG-D17
	11-2	PG-D16	12-2	PG-D18
	11-3	PG-D15	12-3	PG-D16
	11-4	PG-D18	12-4	PG-D43
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD	13-1	PG-D28	14-1	PG-D30
	13-2	PG-D27	14-2	PG-D27
	13-3	PG-D18	14-3	PG-D31
	13-4	PG-D28	14-4	PG-D27
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD	15-1	PG-D26	16-1	PG-D31
	15-2	PG-D29	16-2	PG-D32
	15-3	PG-D27	16-3	PG-D42
	15-4	PG-D29	16-4	PG-D33
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW	17-1	PG-D24	18-1	PG-D28
	17-2	PG-D43	18-2	PG-D31
	17-3	PG-D32	18-3	PG-D35
	17-4	PG-D27	18-4	PG-D32
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW	19-1	PG-D30	20-1	PG-D18
	19-2	PG-D28	20-2	PG-D26
	19-3	PG-D29	20-3	PG-D31
	19-4	PG-D27	20-4	PG-D27

[1124]

[1125]

[1126] 주: a. 마우스 #12-4 및 #17-2는 PG-D43에 안락사시켰다.

[1127] 생존 통계적 분석

[1128] 중앙 생존 및 통계적 결과를 표 28에 제시한다.

[1129] 표 28. 중앙 생존 및 통계적 결과

처리	중앙 생존기간 (일)[a]	95% 신뢰 구간		생존 시간 연장 (%)	로그 순위 p^b 값
		하한계	상한계		
비히클 1, p.o., QD + 비히클 2, i.v., QW	14.00±0.23	13.542	14.458	--	--
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD	19.00±1.41	16.228	21.772	35.7	0.001
이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD	17.00±0.34	16.329	17.671	21.4	<0.001
이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD	21.00±2.83	15.456	26.544	50.0	0.001
리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW	17.00±0.46	16.105	17.895	21.4	0.001
리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW	16.00±0.94	14.152	17.848	14.3	0.085
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD	27.00±2.83	21.456	32.544	92.9	<0.001
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD	31.00±1.89	25.304	32.696	121.4	<0.001
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW	27.00±0.94	25.152	28.848	92.9	<0.001
화합물 **1**, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW	21.00±2.44	16.219	25.781	50.0	<0.001

[1130]

[1131] 주: a. 중간 생존 시간 ± SEM.

[1132] b. p 값은 대조군으로서 비히클 군을 사용하여 상이한 군의 생존 시간에 기초하여 계산하였다.

[1133] 결론

[1134] 연구에서, OCI-LY10 두개내 이종이식편을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스의 처리 시 시험 화합물의 치료 효능을 평가하였다.

[1135] 독성의 간접 측정으로서 동물 체중을 규칙적으로 모니터링하였다. 화합물의 투여 후 체중 변화를 도 20 및 도 21에 제시한다. 모든 마우스는 제1주에 약간의 체중 감소를 나타내었다. 마우스의 체중 감소가 10%를 초과하면 마우스에게 추가의 영양소를 첨가하였고, 마우스의 체중 감소가 20%를 초과하면 마우스를 안락사시켰다.

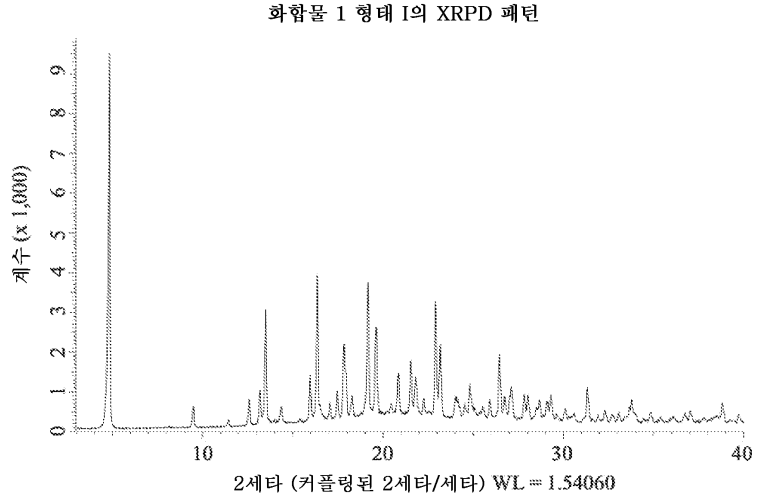
[1136] 마우스의 생존 일수를 표 27에 제시한다. 각각의 군의 동물의 카플란-마이어 생존 곡선을 도 22에 제시한다. 중앙 생존 및 통계적 결과를 표 28에 제시한다. 생존 시간의 연장은 각각 화합물 1 0.01 mg/kg의 경우 35.7% ($p = 0.001$), 이브루티닙 12.5 mg/kg의 경우 21.4% ($p < 0.001$), 이브루티닙 25 mg/kg의 경우 50% ($p = 0.001$), 리툭시맙 10 mg/kg의 경우 21.4% ($p = 0.001$), 리툭시맙 30 mg/kg의 경우 14.3% ($p = 0.085$), 화합물 1 0.01 mg/kg + 이브루티닙 12.5 mg/kg의 경우 92.9% ($p < 0.001$), 화합물 1 0.01 mg/kg + 이브루티닙 25 mg/kg의 경우 121.4% ($p < 0.001$), 화합물 1 0.01 mg/kg + 리툭시맙 10 mg/kg의 경우 92.9% ($p < 0.001$) 및 화합물 1 0.01 mg/kg + 리툭시맙 30 mg/kg의 경우 50% ($p < 0.001$)였다.

[1137] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

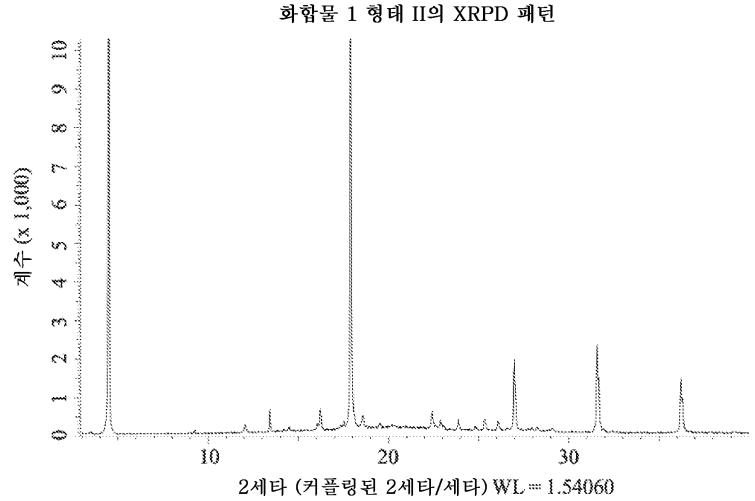
[1138] 상기의 본 발명은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예에 의해 다소 상세히 기재되었지만, 본 발명의 교시에 비추어 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 그에 대해 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.

도면

도면1

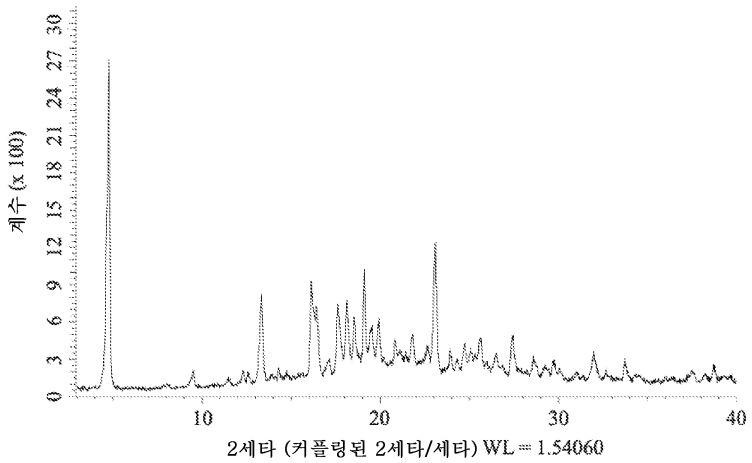


도면2



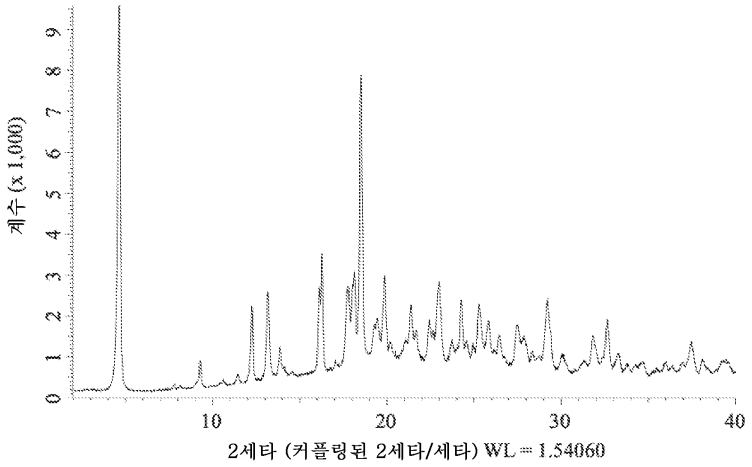
도면3

화합물 1 형태 III의 XRPD 패턴



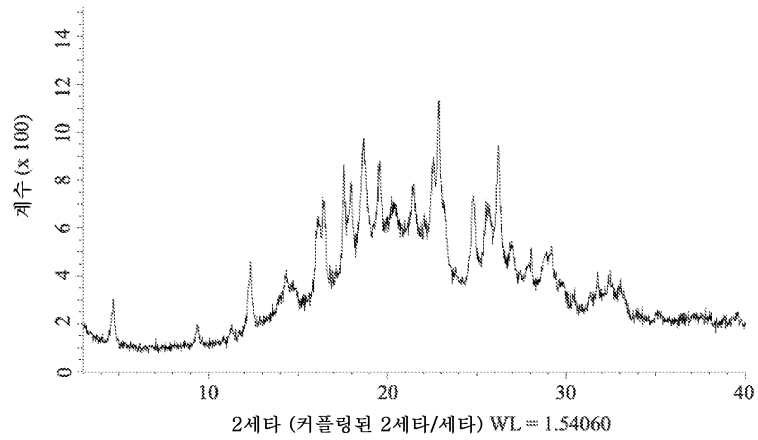
도면4

화합물 1 형태 IV의 XRPD 패턴



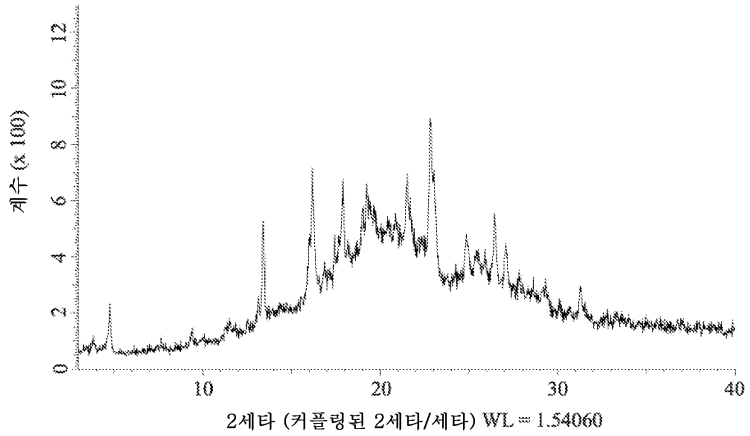
도면5

화합물 5 형태 V의 XRPD 패턴



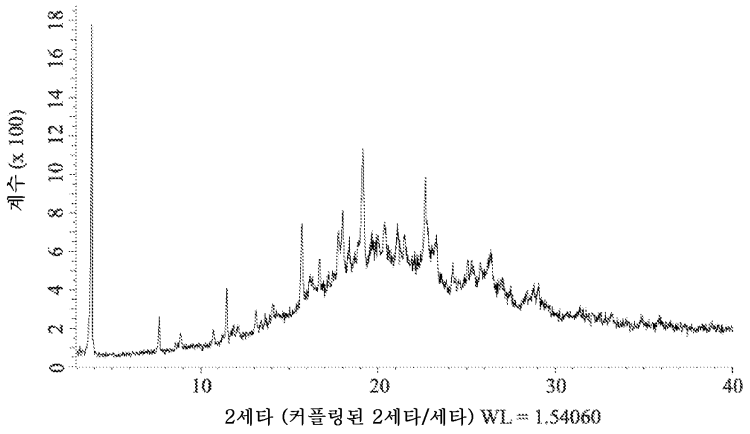
도면6

화합물 5 형태 VI의 XRPD 패턴



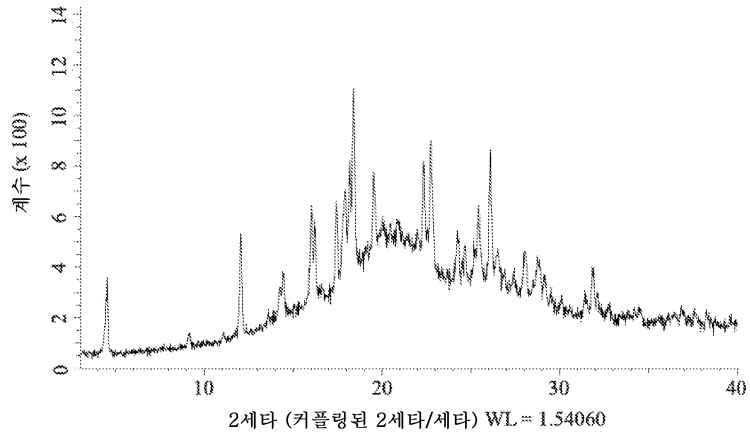
도면7

화합물 5 형태 VII의 XRPD 패턴

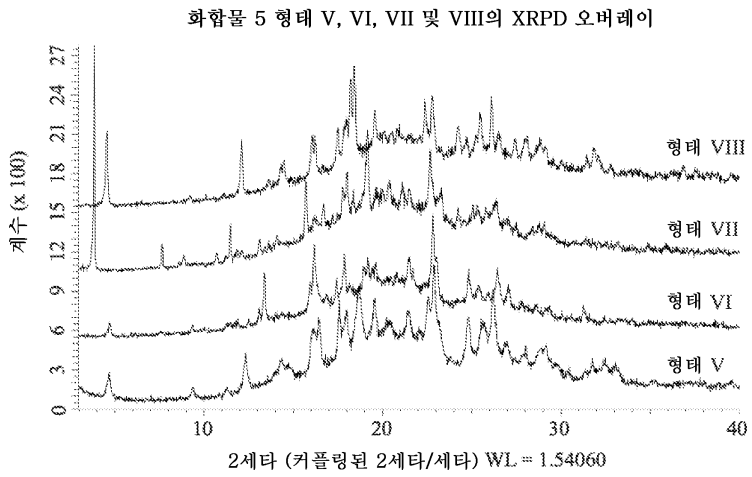


도면8

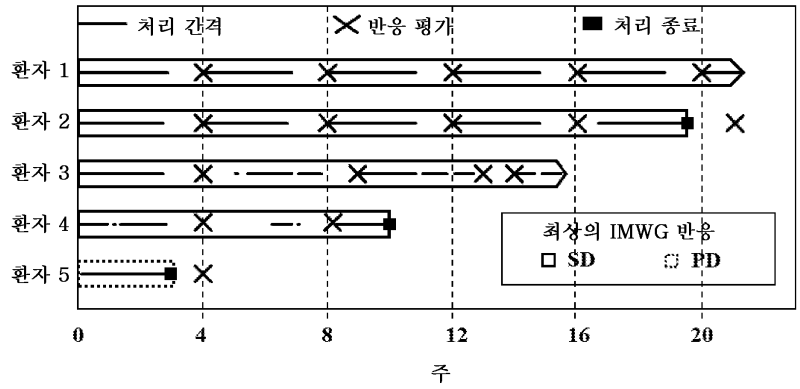
화합물 5 형태 VIII의 XRPD 패턴



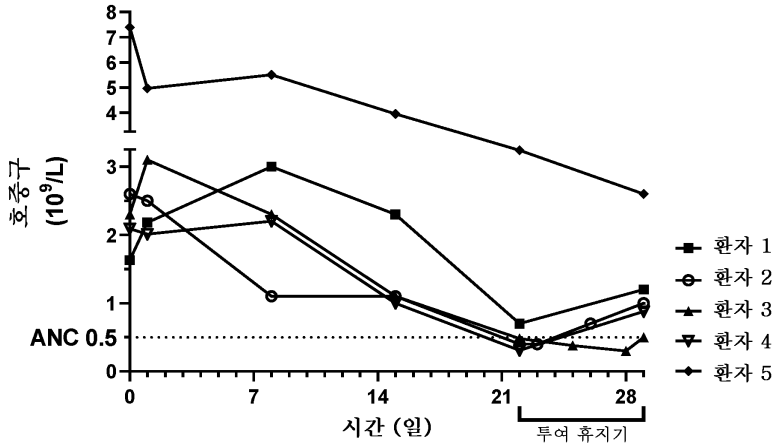
도면9



도면10



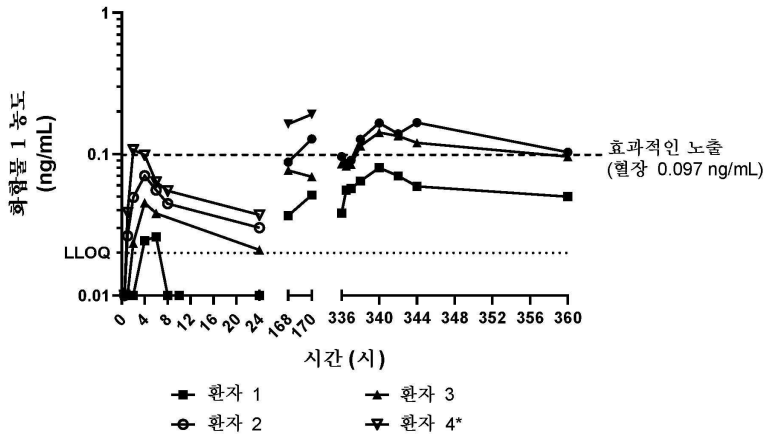
도면11



환자 4는 50 μg을 8일 동안, 이어서 25 μg을 제공받음

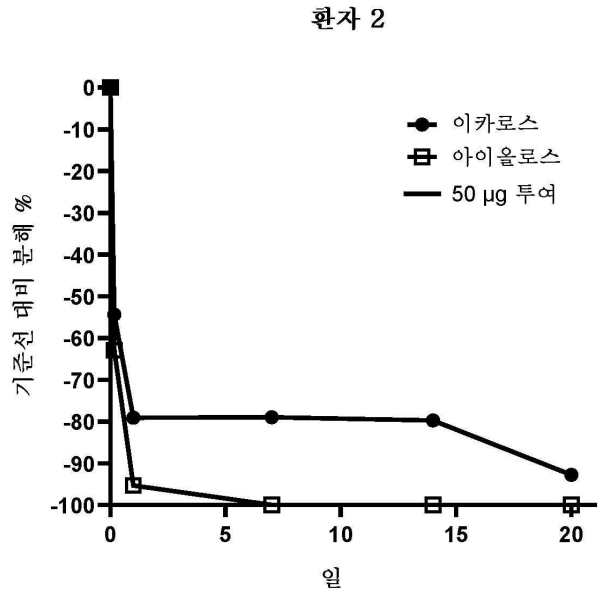
환자 5는 25 μg 용량을 제공받음

도면12



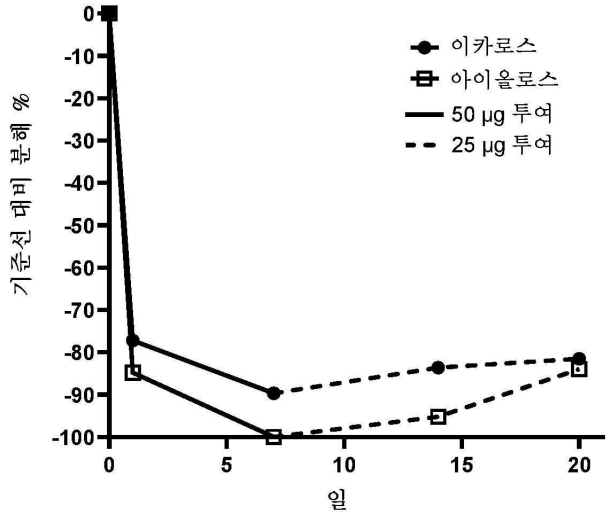
*환자 4는 주기 1에서 50 μg을 8일 동안, 이어서 25 μg을 13일 동안, 이어서 규칙적인 7-일 휴지 기간을 제공받았고, 후속 주기는 28-일 주기로 21일 25μg 투약 및 7일 휴약으로 계속됨
환자 5에 대한 데이터는 이용가능하지 않음

도면13



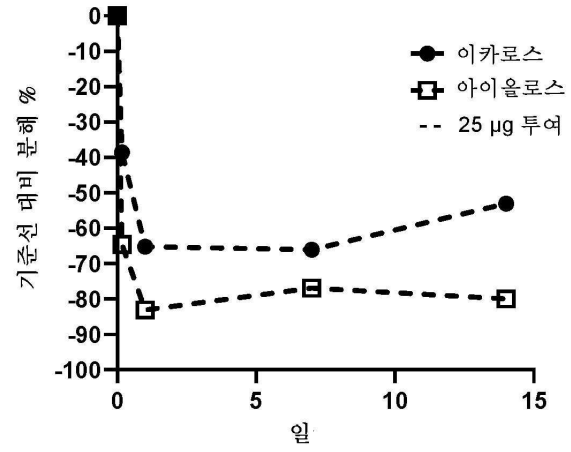
도면14

환자 4

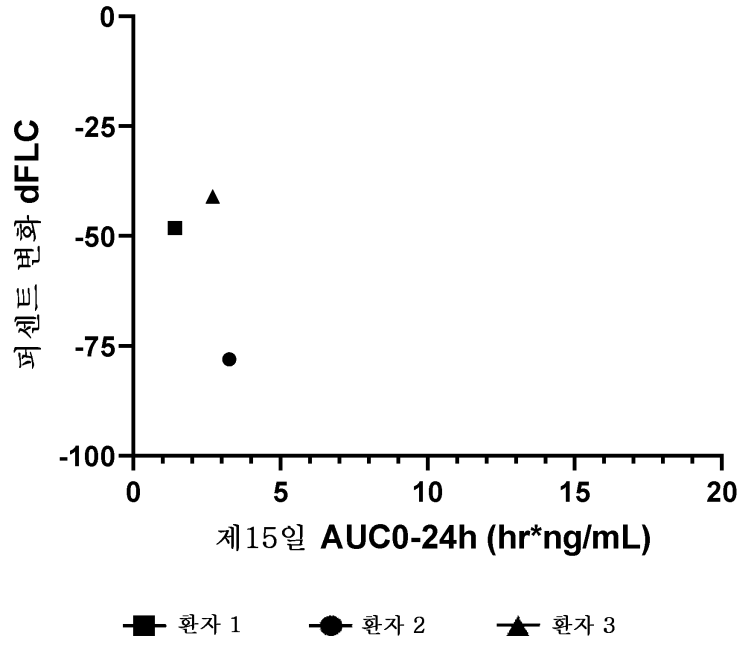


도면15

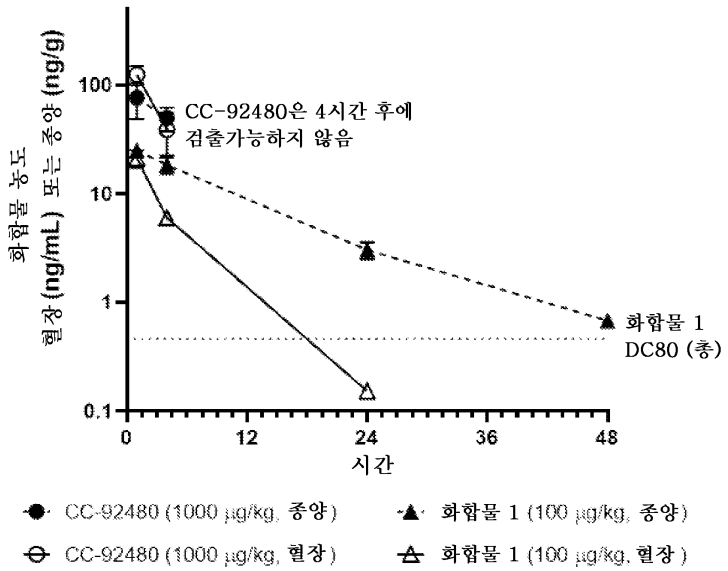
환자 5



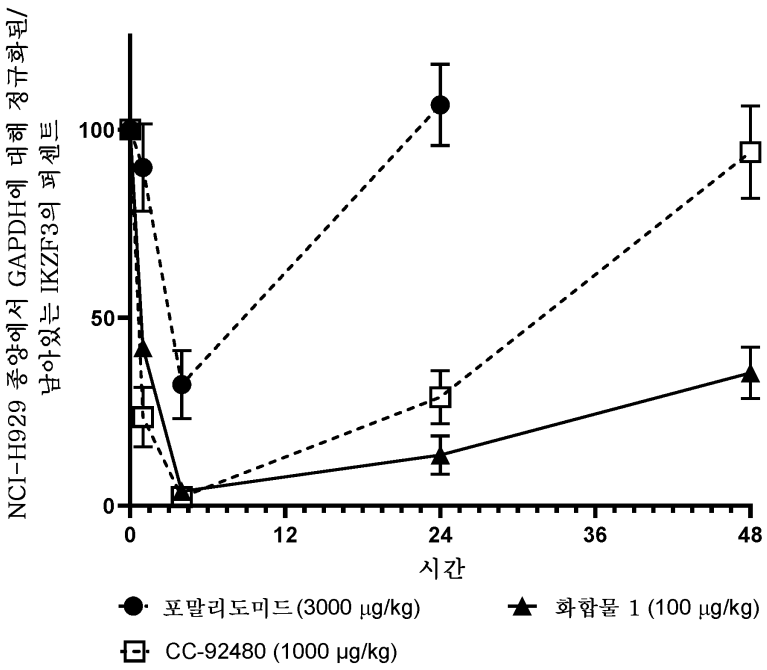
도면16


퍼센트 변화 dFLC
0
-25
-50
-75
-100
0
5
10
15
20
제15일 AUC0-24h (hr*ng/mL)
환자 1
환자 2
환자 3

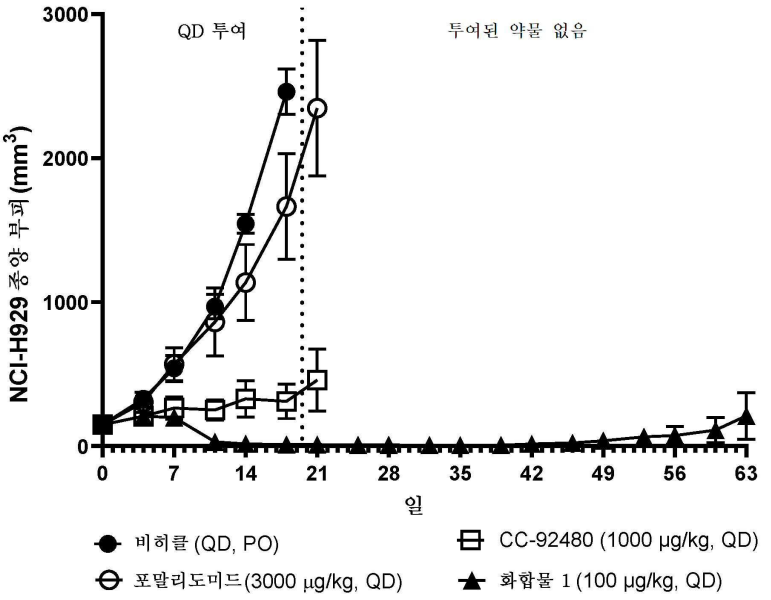
도면17


화합물 농도
혈장 (ng/mL) 또는 종양 (ng/g)
100
10
1
0.1
CC-92480은 4시간 후에
검출가능하지 않음
화합물 1
DC80 (총)
0
12
24
36
48
시간
CC-92480 (1000 μg/kg, 종양)
CC-92480 (1000 μg/kg, 혈장)
화합물 1 (100 μg/kg, 종양)
화합물 1 (100 μg/kg, 혈장)

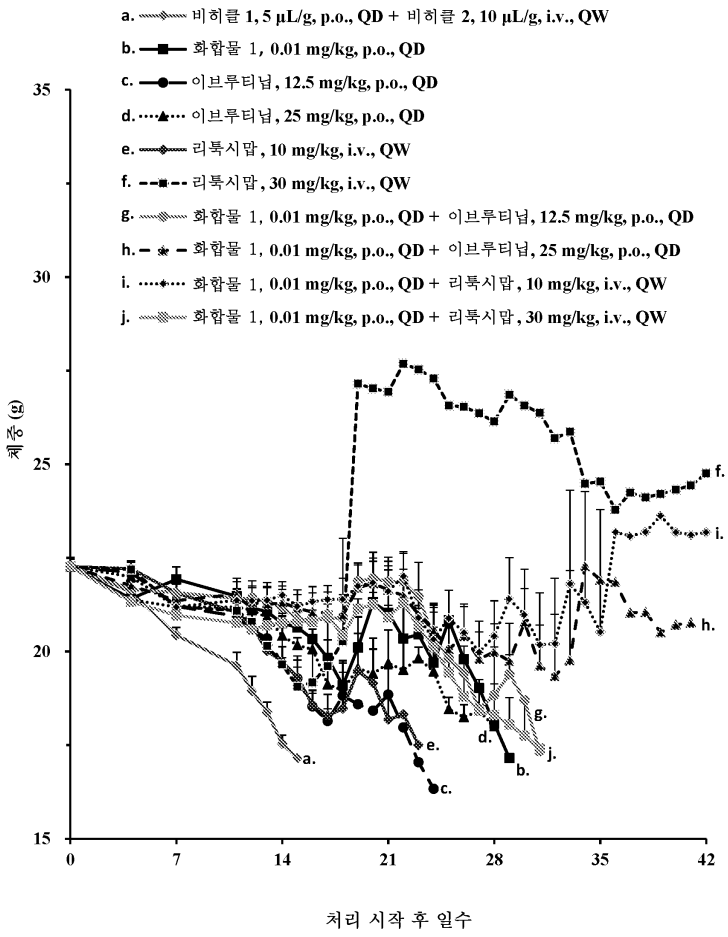
도면18


NCI-H929 종양에서 GAPDH에 대해 정규화된/
남아있는 IKZF3의 퍼센트
100
50
0
0
12
24
36
48
시간
포말리도미드(3000 μg/kg)
화합물 1 (100 μg/kg)
CC-92480 (1000 μg/kg)

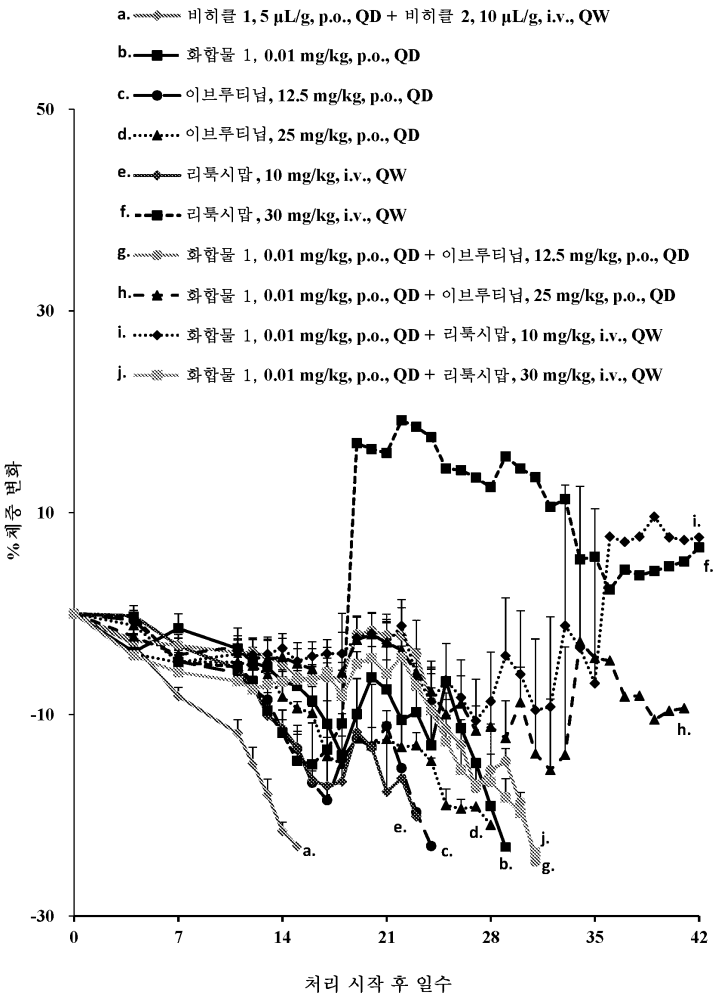
도면19


3000
2000
1000
0
NCI-H929 종양 부피 (mm3)
QD 투여
투여된 약물 없음
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
일
비히클 (QD, PO)
포말리도미드(3000 μg/kg, QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)

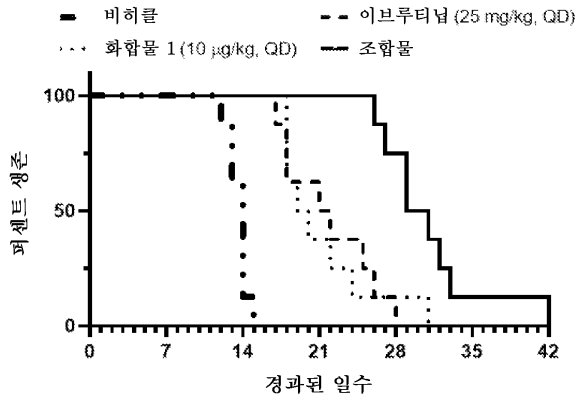
도면20


a. 비히클 1, 5 μL/g, p.o., QD + 비히클 2, 10 μL/g, i.v., QW
b. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD
c. 이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD
d. 이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD
e. 리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW
f. 리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW
g. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD
h. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD
i. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW
j. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW
체중 (g)
35
30
25
20
15
0
7
14
21
28
35
42
처리 시작 후 일수

도면21


a. 비히클 1, 5 μL/g, p.o., QD + 비히클 2, 10 μL/g, i.v., QW
b. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD
c. 이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD
d. 이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD
e. 리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW
f. 리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW
g. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 12.5 mg/kg, p.o., QD
h. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 이브루티닙, 25 mg/kg, p.o., QD
i. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 10 mg/kg, i.v., QW
j. 화합물 1, 0.01 mg/kg, p.o., QD + 리툭시맙, 30 mg/kg, i.v., QW
% 체중 변화
50
30
10
-10
-30
0
7
14
21
28
35
42
처리 시작 후 일수

도면22


비히클
이브루티닙 (25 mg/kg, QD)
화합물 1 (10 μg/kg, QD)
조합물
퍼센트 생존
100
50
0
0
7
14
21
28
35
42
경과된 일수