



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0145833
(43) 공개일자 2016년12월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5517 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5517 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7033946
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월01일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년12월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/028891
- (87) 국제공개번호 WO 2015/168621
국제공개일자 2015년11월05일
- (30) 우선권주장
61/987,822 2014년05월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
온쿄에텍스 게엠베하
스위스 6006 루체른 바이스트라쎄 20
- (72) 발명자
노엘 케이
미국 94530 캘리포니아주 엘 세리토 테라스 드라
이브 8371
리베이로 마리아 이
프랑스 클리시 에프-92110 바르뷔스 뤼 헨리 97
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 34 항

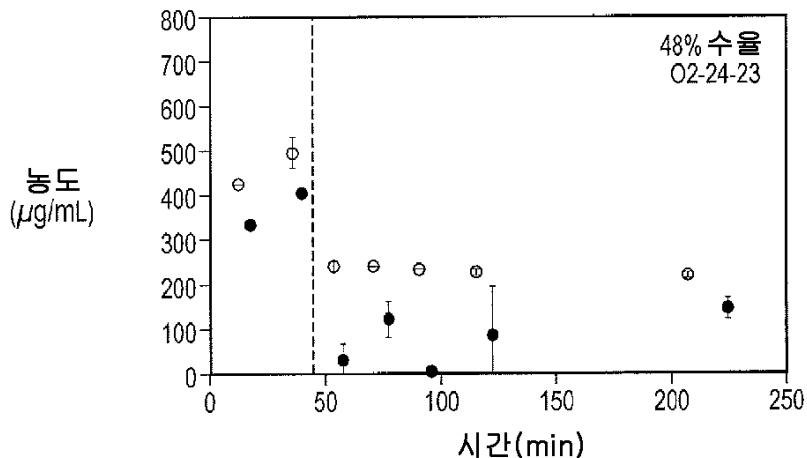
(54) 발명의 명칭 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용한 급성 골수성 백혈병 및/또는 급성 림프아구성 백혈병의 치료 방법

(57) 요 약

화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(여기서 R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; $-NR^5-$
 $(CH_2)_mR^6$ (여기서 R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)을 포함하는 고체 분산물을 투여하여 포유동물에서 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 종후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법.

대 표 도 - 도1a

25% 제제(1-1)/유드라짓 L100-55 고체 분산물



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/16 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
Y10S 514/908 (2013.01)

(30) 우선권주장

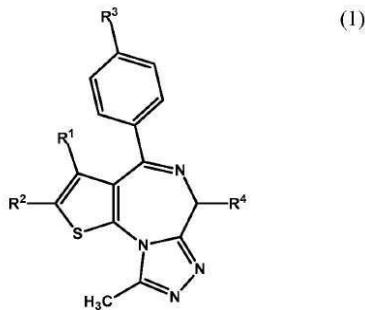
61/990,465	2014년05월08일	미국(US)
62/012,128	2014년06월13일	미국(US)
62/012,135	2014년06월13일	미국(US)
62/080,771	2014년11월17일	미국(US)
62/080,804	2014년11월17일	미국(US)
62/086,456	2014년12월02일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

포유동물에서 급성 골수성 백혈병 및/또는 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법으로서, 약학적으로 허용되는 양의 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법:



상기 식에서, R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 폐닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 폐닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 폐닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 폐닐 또는 피리딜임) 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로-[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물인 치료 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드인 치

료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 고체 분산물로서 형성되는 것인 치료 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 고체 분산물이 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 고체 분산물이 약 175°C 내지 약 185°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 고체 분산물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 고체 분산물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 고체 분산물이 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 고체 분산물이 분무 건조에 의해 얻어지는 것인 치료 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 고체 분산물이 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 약학적으로 허용되는 중합체가 PVP인 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 고체 분산물이 1:3 내지 1:1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP 중량비를 갖는 것인 치료 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 약학적으로 허용되는 중합체가 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트(HPMCA S)인 치료 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 고체 분산물이 1:3 내지 1:1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 HPMCAS 중량비를 갖는 것

인 치료 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 골수성 백혈병이 융합 양성 혼합 직계성 백혈병(MLL), JAK2 돌연변이 후 진성 적혈구 증가증, 또는 포스트 골수이형성 증후군인 치료 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 골수성 백혈병이 급성 호염기구성 백혈병, 골수 섬유증을 갖는 급성 범골수증, 또는 골수성 육종인 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 골수성 백혈병이 급성 골수아구성 백혈병(최소 분화), 급성 골수아구성 백혈병(성숙화 없음), 급성 골수아구성 백혈병(과립구 성숙화 있음), 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 골수 호산구증가증을 갖는 골수단구성 백혈병, 급성 단아구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 또는 급성 거핵아구성 백혈병인 치료 방법.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 골수성 백혈병이 재발성 유전적 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병, 다계열 형성이상을 갖는 급성 골수성 백혈병, 또는 치료 관련 급성 골수성 백혈병인 치료 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 재발성 유전적 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병이 t(8; 21)(q22;q22)를 갖는 AML, inv(16)(p13q22) 또는 t(16;16)(p13;q22)를 갖는 AML, t(15;17)(q22;q12)를 갖는 AML, 또는 11q23 이상을 갖는 AML인 치료 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 치료 관련 AML이 알킬화제 관련 AML 또는 토포이소미라제 II 억제제 관련 AML인 치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 급성 림프아구성 백혈병을 치료하기 위해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 급성 림프아구성 백혈병이 ALL-L1, ALL-L2, 또는 ALL-L3으로서 분류되는 것인 치료 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 급성 림프아구성 백혈병이 전구 B 급성 림프아구성 백혈병 또는 전구 T 급성 림프아구성 백혈병으로서 분류되는 것인 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 전구 B 급성 림프아구성 백혈병이 세포유전자 아형 t(12;21)(p12,q22)TEL/AML-1; t(1;19)(q23;p13)PBX/E2A; t(9;22)(q34;q11)ABLBCR; 또는 T(V,11)(V;q23)V/MLL을 특징으로 하는 것인 치료 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 급성 림프아구성 백혈병이 버킷 백혈병 또는 이중표현형 급성 백혈병인 치료 방법.

청구항 28

제23항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물

의 일구획 약동학 모델이, 걸보기 전신 청소율(CL/F), 걸보기 중심 구획 부피(V/F), 흡수율 상수(Ka), 및 제지 방 체중(LBM)을 매개변수로 하는 것인 치료 방법.

청구항 29

제23항에 있어서, 일구획 약동학 모델에 대해 얻은 집단 약동학(PPK) 매개변수가 $Ka = 0.74 h^{-1}$, $V/F = 71.7 L$, 및 $CL/F = 8.45 L/h$ 인 치료 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 개체간 변산도(interindividual variability)가 CL/F에 대해 약 5.0%, V/F에 대해 약 6.0% 및 Ka에 대해 약 12%인 치료 방법.

청구항 31

제23항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg, 약 120 mg 및 약 160 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 32

제23항에 있어서, 약학 조성물이 1일 1회 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 33

제23항에 있어서, 약학 조성물이 1일 2회 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 후성적 조절인자, 이의 에스테르, 이의 유도체, 이의 프로드러그, 이의 염, 이의 착체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 작용제를 약학적으로 허용되는 양으로 투여하는 단계를 더 포함하는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 용해도와 생체이용률이 개선되고 고체 분산물의 형태로 제공될 수 있는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용하여 급성 골수성 백혈병 및/또는 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 기술한다.

배경 기술

[0002] 하기 본원에 기술된 화학식 (1)의 화합물은 BRD2, BRD3, 및 BRD4를 포함하는, BET(bromodomains and extraterminal) 단백질이라고 알려진 전사 조절인자의 종열 브로모도메인(BRD) 함유 패밀리에 아세틸화 히스톤 H4가 결합하는 것을 억제하는 것으로 확인되었다. 미국 공개 특허 출원 제2010/0286127호 A1를 참조하며, 이를 그 전체로 참조로 본원에 편입시킨다. BET 단백질은 종식 및 분화의 주요 후성적 조절인자로서 알려졌고 또한 그 전체로 참조로 본원에 편입된, 문헌 [Denis, G.V. "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," *Discov Med* 2010; 10:489-499]에서 보고된 바와 같이, 이상지질혈증 또는 지방 형성의 부적절한 조절에 대한 소인, 높은 염증성 프로파일 및 심혈관 질환 및 2형 당뇨병의 위험성, 및 자가면역 질환 예컨대 류마티스성 관절염 및 전신 홍반성 루푸스에 대한 높은 감수성과 연관되어 있다. 따라서, 화학식 II의 화합물은 다양한 암, 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 및 자가면역 질병 예컨대 류마티스성 관절염 및 전신 홍반성 루푸스의 치료에 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0003] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술된 조성물을 사용하여 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 급성 골수성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 급성 골수성 백혈병을 동반한 고위험성 골수이

형성 증후군(HR-MDS/AML라고 함)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0004]

일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 설명된 임의의 조성물에 따른 고체 분산물을 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원은 본원에 설명된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 조성물이 고체 분산물로 형성된 것인 치료 방법을 제공한다.

[0005]

일부 구체예에서, 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 급성 골수성 백혈병은 융합 양성 혼합 직계성 백혈병(MLL)(mixed lineage leukemia (MLL) fusion positive), JAK2 돌연변이 후 진성 적혈구 증가증(post-JAK2 mutated polycythemia vera), 또는 포스트 골수이형성 증후군(post-myelodysplastic syndrome)일 수 있다. 일부 구체예에서, 본원은 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 급성 골수성 백혈병은 급성 호염기구성 백혈병, 골수 섬유증을 갖는 급성 범골수증, 또는 골수성 육종일 수 있다. 일부 구체예에서, 본원은 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 급성 골수성 백혈병은 급성 골수아구성 백혈병(최소로 분화), 급성 골수아구성 백혈병(성숙화없음), 급성 골수아구성 백혈병(파립구 성숙화), 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 골수 호산구증가증을 갖는 골수단구성 백혈병, 급성 단아구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 또는 급성 거핵아구성 백혈병일 수 있다. 일부 구체예에서, 본원은 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 급성 골수성 백혈병은 재발성 유전적 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병, 다계열 형성이상을 갖는 급성 골수성 백혈병, 또는 치료 관련 급성 골수성 백혈병일 수 있다. 일부 구체예에서, 재발성 유전적 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병은 t(8; 21)(q22; q22)를 갖는 급성 골수성 백혈병, inv(16)(p13q22) 또는 t(16; 16)(p13; q22)를 갖는 급성 골수성 백혈병, t(15; 17)(q22; q12)를 갖는 급성 골수성 백혈병, 또는 11q23 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병이다. 일부 구체예에서, 치료 관련 급성 골수성 백혈병은 알킬화제 관련 급성 골수성 백혈병 또는 토포이소머라제 II 억제제 관련 급성 골수성 백혈병일 수 있다.

[0006]

일부 구체예에서, 본 발명은 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 급성 림프아구성 백혈병은 ALL-L1로 분류될 수 있다. 다른 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 ALL-L2로 분류될 수 있다. 여전히 다른 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 ALL-L3으로 분류될 수 있다. 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 전구 B 급성 림프아구성 백혈병 또는 전-B 세포로 분류될 수 있다. 다른 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 전구 T 급성 림프아구성 백혈병 또는 전-T 세포로 분류될 수 있다. 일부 구체예에서, 전구 B 급성 림프아구성 백혈병은 세포유전자 아형 t(12;21)(p12,q22)TEL/AML-1; t(1;19)(q23;p13)PBX/E2A; t(9;22)(q34;q11)ABLBCR; 또는 T(V,11)(V;q23)V/MLL을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 버킷 백혈병이다. 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 이중표현형 급성 백혈병이다.

[0007]

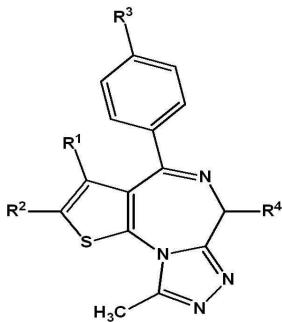
일부 구체예에서, 본 발명은 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 만성 급성 골수성 백혈병은 만성기이다. 다른 구체예에서, 만성 급성 골수성 백혈병은 가속기이다. 여전히 다른 구체예에서, 만성 급성 골수성 백혈병은 급성 악화기(blast crisis phase)이다.

[0008]

일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/ 또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공하고, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC 억제제, mTOR 억제제, 글루코코르티코이드, 후성적 조절인자, 세포독성제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 아자시티딘이다. 일부 구체예에서, HDAC-억제제는 파노비노스타트이다. 일부 구체예에서, mTOR 억제제는 에버롤리무스이다. 일부 구체예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다. 일부 구체예에서, 세포독성제는 다우노루비신, 시타라빈, 메토트렉세이트, 이의 에스테르, 이의 유도체, 이의 프로드러그, 이의 염, 이의 착체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC 억제제, mTOR 억제제, 글루코코르티코이드, 후성적 조절인자, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC 억제제, mTOR 억제제, 글루코코르티코이드, 후성적 조절인자, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체의 투여는 상승 효과를 생성시킬 수 있다.

[0009]

일부 구체예에서, 본 발명은 그의 임의의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 포함하여, 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용해 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다:

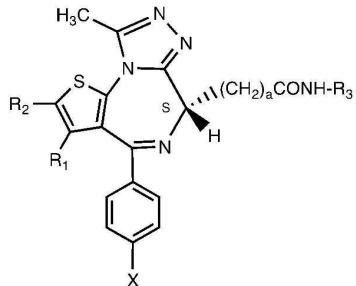


[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 알킬 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; $-\text{NR}^5-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-\text{NR}^7-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CO-NH-R}^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 $-(\text{CH}_2)_b-\text{COOR}^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

[0013] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1A)의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체로부터 선택된다:



[0014]

[0015] 여기서, X 는 할로겐이고, R^1 은 C_1-C_4 알킬이고, R^2 는 C_1-C_4 알킬이고, a 는 1-4의 정수이고, R^3 은 C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다. 이러한 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 분산물로서 제제화된다.

[0016]

일 구체예에서, 화학식 (1A)의 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로-[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 일 구체예에서, 화학식 (1A)의 화합물은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드이다.

[0017]

일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 속시네이트이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세

테이트 숙시네이트(HPMCAS)의 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 이러한 일부 구체예에서, 적어도 1개월 동안 40°C에 75%의 상대 습도에 노출 후 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 그러한 노출 전 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 적어도 90%이다.

[0018] 다른 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약 175°C 내지 약 185°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 이러한 일부 구체예에서, 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출 후 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 그러한 노출 전 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 적어도 90%이다.

[0019] 다른 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조에 의해 얻어진다.

[0020] 다른 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0021] 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 정맥내로 투여된 대조군 조성물에 의해 제공되는 상응하는 곡선하 면적(AUC) 값의 적어도 0.5배인 곡선하 면적값을 제공하고, 상기 대조군 조성물은 균등한 양의 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함한다.

[0022] 여전히 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 pH가 5.0 내지 7.0인 시험 매질의 대조군 시험관내 시험 매질 중에서, 중합체없는 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도보다 적어도 5배 큰, pH 5.0 내지 7.0인 수성 시험관내 시험 매질 중 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도를 제공한다.

[0023] 또 다른 구체예에서, pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중 고체 분산물로부터의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 pH가 5.0 내지 7.0인 시험관내 시험 매질 중 중합체없는 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도보다 적어도 50% 높다.

[0024] 일 구체예에서, 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 하이프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물로부터, 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여, 적어도 50% 높고, 여기서 각각의 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질에 위치시켰다.

[0025] 일 구체예에서, 화학식 (1A)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 하이프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물로부터, 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여, 적어도 50% 높고, 여기서 각각의 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질에 위치시켰다.

[0026] 본원은 본원에 기술된 바와 같은, 분무 건조 분산물, 및 락토스 일수화물; 미세결정질 셀룰로스; 크로스카멜로스 나트륨; 콜로이드성 이산화규소; 스테아르산마그네슘; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는데 사용되는, 약학 제제를 더 제공한다. 일부 구체예에서, 약학 제제는 체적 밀도가 0.55 g/cc 내지 0.60 g/cc 범위이다. 일부 구체예에서, 약학 제제는 약학 캡슐일 수 있다. 일부 구체예에서, 약학 제제는 약학 정제일 수 있다.

[0027] 본원은 10-15 중량%의 본원에 기술된 바와 같은 분무 건조된 고체 분산물, 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 45-50 중량%의 락토스 일수화물; 35-40 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 4-6 중량%의 크로스카멜로스 나트륨; 0.8-1.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고, 여기서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 분산물 중 비정질이고 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)의 중량비가 1:3 내지 1:1인, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는데 사용되는, 약학 제제를 더 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0028]

전술한 요약을 비롯하여, 티에노트리아졸로디아제핀 제제를 포함한 약학 조성물 및 본 발명의 방법에 관한 하기의 상세한 설명은 예시적인 구체예의 첨부된 도면과 함께 읽으면 더욱 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명을 도시한 상세한 방식 및 수단에 제한하는 것으로 이해해서는 안 된다.

도면에서,

도 1a는 25% 화합물 (1-1) 및 유드라짓(Eudragit) L100-55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1b는 50% 화합물 (1-1) 및 유드라짓 L100-55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1c는 25% 화합물 (1-1) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1d는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1e는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1f는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP-VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1g는 25% 화합물 (1-1) 및 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1h는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1i는 25% 화합물 (1-1) 및 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1j는 50% 화합물 (1-1) 및 HMC-HP55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 2a는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;

도 2b는 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;

도 2c는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;

도 3은 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;

도 4a는 주위 조건 하에서 평형화시킨 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;

도 4b는 주위 조건 하에서 평형화시킨 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;

도 4c는 주위 조건 하에서 평형화시킨 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;

도 5는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP 또는 HMPCAS-M 및 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-MG의 고체 분산물의 상대 습도 (RH)에 대한 유리 전이 온도(Tg)의 플롯을 도시한다;

도 6은 75% 상대 습도 하에서 평형화시킨 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;

도 7은 25% 화합물 (1-1):PVP(열린 원형), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 삼각형), 및 50% 화합물 (1-

1): HPMCAS-MG(열린 역삼각형)로서 1 mg/kg 정맥내 투약(닫힌 직사각형) 및 3 mg/kg 경구 투약 후 화합물 (1-1)의 시간에 따른 혈장 농도 곡선을 도시한다. 삽도는 반로그 범위로 그려진 동일한 데이터를 도시한다;

도 8은 25% 화합물 (1-1):PVP(열린 원형), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 삼각형), 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 역삼각형)로 3 mg/kg 경구 투약 후 화합물 (1-1)의 시간에 따른 혈장 농도 곡선을 도시한다. 삽도는 반로그 범위로 그려진 동일한 데이터를 도시한다;

도 9는 안정성 검사의 0시에 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;

도 10은 40°C 및 75% 상대 습도에서 1개월 후 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;

도 11은 40°C 및 75% 상대 습도에서 2개월 후 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;

도 12는 40°C 및 75% 상대 습도에서 3개월 후 HPMCAS-MG 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;

도 13a는 화합물 (1-1) 및 다양한 화합물의 동시 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 48시간 조합 지수값을 도시한다;

도 13b는 48시간 동안 아자시티딘 및 화합물 (1-1)의 동시 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 13c는 48시간 동안 노비노스타트 및 화합물 (1-1)의 동시 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 14a는 48시간 동안 아자시티딘에 이어서 48시간 동안 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 14b는 72시간 동안 아자시티딘에 이어서 24시간 동안 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 14c는 72시간 동안 아자시티딘에 이어서 48시간 동안 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 14d는 아자시티딘에 이어서 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값의 요약을 도시한다;

도 15a는 48시간 동안 파노비노스타트에 이어서 48시간 동안 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 15b는 72시간 동안 파노비노스타트에 이어서 24시간 동안 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 15c는 72시간 동안 파노비노스타트에 이어서 48시간 동안 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다;

도 15d는 파노비노스타트에 이어 화합물 (1-1)의 순차적 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값의 요약을 도시한다;

도 16a는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 HL60 세포주의 subG1 세포 비율을 도시한다;

도 16b는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 K562 세포주의 subG1 세포 비율을 도시한다;

도 17a는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 HL60 세포주의 cMYC, 절단된 카스파제 3, 절단된 PARP, p21 및 β-액틴의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 17b는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 Jurkat 세포주의 cMYC, 절단된 카스파제 3, 절단된 PARP, p21 및 β-액틴의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 17c는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 U937 세포주의 cMYC, 절단된 카스파제 3, 절단된 PARP, p21 및 β -액틴의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 17d는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 K562 세포주의 cMYC, 절단된 카스파제 3, 절단된 PARP, p21 및 β -액틴의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 18은 72시간 동안 화합물 (1-1) 처리한 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562 세포주의 GI50 및 Emax를 도시한다;

도 19a는 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562 세포주의 시간에 따른 화합물 (1-1)의 세포외 농도를 도시한다;

도 19b는 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562 세포주의 시간에 따른 화합물 (1-1)의 세포내 농도를 도시한다;

도 20a는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 HL60 세포주의 c-MYC 및 투불린의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 20b는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 HL60 세포주의 c-MYC 수준의 형광발광 강도를 도시한다;

도 20c는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 HL60 세포주의 화합물 (1-1)의 세포외 및 세포내 농도를 도시한다;

도 21a는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 Jurkat 세포주의 c-MYC 및 투불린의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 21b는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 Jurkat 세포주의 c-MYC 수준의 형광발광 강도를 도시한다;

도 21c는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 Jurkat 세포주의 화합물 (1-1)의 세포외 및 세포내 농도를 도시한다;

도 22a는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 U937 세포주의 c-MYC 및 투불린의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 22b는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 U937 세포주의 c-MYC 수준의 형광발광 강도를 도시한다;

도 22c는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 U937 세포주의 화합물 (1-1)의 세포외 및 세포내 농도를 도시한다;

도 23a는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 K562 세포의 c-MYC 및 투불린의 웨스턴 블롯 프로파일을 도시한다;

도 23b는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 K562 세포주의 c-MYC 수준의 형광발광 강도를 도시한다;

도 23c는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 화합물 (1-1)로 처리된 K562 세포주의 화합물 (1-1)의 세포외 및 세포내 농도를 도시한다;

도 24a는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 (1-1)로 처리된 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562의 Bc12의 형광발광 강도를 도시한다;

도 24b는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 (1-1)로 처리된 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562의 p21의 형광발광 강도를 도시한다;

도 24c는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 (1-1)로 처리된 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562의 BRD2의 형광발광 강도를 도시한다;

도 24d는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 (1-1)로 처리된 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562의 BRD3의 형광발광 강도를 도시한다;

도 24e는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 (1-1)로 처리된 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562의 BRD4의 형광발광 강도를 도시한다;

도 24f는 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 (1-1)로 처리된 HL60, U937, Jurkat, Molt3 및 K562의 HEXIM1의 형광발광 강도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

본 발명의 주제는 이제 대표적인 구체예를 나타낸, 첨부 도면 및 실시예를 참조하여 이하에서 보다 완전하게 설명한다. 그러나, 본 주제는 다양한 형태로 구체화될 수 있고 본원에 기재된 구체예들에 국한되는 것으로 이해해서는 안 된다. 그보다는, 이들 구체예들은 당업자에게 설명하여 할수 있게 하기 위해 제공된다. 달리 정의하지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 그 주제가 관련된 분야의 통상의 숙련가 중 한 명이 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 출판물, 특히 출원, 특히, 및 다른 참조문헌은 그들 전체로 참조로 편입시킨다.

[0030]

I. 정의:

[0031]

본원에서 사용되는 용어 "알킬 기"는 포화된 직선 또는 분지된 탄화수소를 의미한다.

[0032]

용어 "치환된 알킬 기"는 탄화수소 골격의 1 이상의 탄소 또는 수소를 치환하는 1 이상의 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 의미한다.

[0033]

용어 "알케닐 기"는 단독으로 또는 치환기 예를 들어, "C₁₋₄알케닐(아릴)"의 일부로 사용되건 무관하게 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 부분 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하는데, 이 중 결합은 부모 알킬 분자의 2개의 인접한 탄소 원자 각각에서 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되고 라디칼은 단일 탄소 원자에서 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된다. 원자는 시스(Z) 또는 트랜스(E) 입체형태로 이중 결합에 대해 배향될 수 있다. 전형적인 알케닐 라디칼은 제한없이, 에테닐, 프로페닐, 알릴(2-프로페닐), 부테닐 등을 포함한다. 예에는 C₂₋₈알케닐 또는 C₂₋₄알케닐 기를 포함한다.

[0034]

용어 "C_(j-k)"(여기서, j 및 k는 지정된 개수의 탄소 원자를 의미하는 정수임)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 시클로알킬 라디칼을 의미하거나 또는 알킬이 j부터 k개의 탄소 원자를 함유하는 접두근으로 표시되는 라디칼의 알킬 부분을 의미한다. 예를 들어, C₍₁₋₄₎는 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 의미한다.

[0035]

본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0036]

용어 "약학적으로 허용되는 염"은 당분야에서 인식되는 것이고 예를 들어, 본 발명의 조성물에 함유되는 것을 포함하여, 화합물의 비교적 무독성의, 무기 및 유기 산 부가염, 또는 무기 또는 유기 염기 부가염을 의미한다.

[0037]

본원에서 사용되는 용어 "고체 분산물"은 적어도 2종의 상이한 성분, 대체로로 친수성 담체 및 소수성 약물(활성 성분)로 이루어진 고체 생성물 군을 의미한다.

[0038]

용어 "키랄"은 당분야에서 인식되는 것이고, 거울상 파트너의 비중첩 특성을 갖는 분자를 의미하는 반면, 용어 "비키랄"은 그들의 거울상 파트너에 중첩될 수 있는 분자를 의미한다. "프로키랄 분자"는 특정한 과정으로 키랄 분자로 전환되는 잠재력을 갖는 분자이다.

[0039]

기호 "-----"는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 의미하는데 사용된다.

[0040]

본원에서 사용되는 용어 "거울상이성질체", 및 거울상이성질체를 묘사하는 구조식은 그의 광학 이성질체가 없는 "순수한" 거울상이성질체를 비롯하여 거울상이성질체가 거울상이성질체 과잉률, 예를 들어 적어도 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 거울상이성질체 과잉률로 존재하는 거울상이성질체와 그 광학 이성질체의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0041]

본원에서 사용시 용어 "입체이성질체"는 모든 기하이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 형태이성질체 및 회전이성질체가 또한 고려된다.

[0042]

본원에서 사용되는 용어 "입체선택적 합성"은 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 동안 또는 미리 존재하는 것의 변형 동안 입체이성질체의 불균일한 혼합물을 형성시키는 화학 또는 효소 반응을 의미하고, 당분야에서 잘 알려져 있다. 입체선택적 합성은 거울상이성질선택적 및 부분입체이성질선택적 변형 둘 모두를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Carreira, E. M. and Kvaerno, L., *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH:

Weinheim, 2009]을 참조한다.

[0043] 용어 "분무 진조"는 소형 액적으로 공급 혼탁물 또는 용액의 원자화, 및 증발을 위한 강력한 구동력(예를 들어, 고온 건식 가스 또는 부분 진공 또는 이들의 조합)이 존재하는 프로세서 챔버 내 혼합물에서 용매의 신속한 제거를 포함하는 과정을 의미한다.

[0044] 본원에서 사용하는 용어 "치료적 유효량"은 티에노트리아졸로디아제핀 또는 다른 약학 활성체의 그러한 일정량을 받지 않은 해당 환자와 비교하여, 질환, 질병 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화를 일으키거나, 또는 질환 또는 질병의 진행률을 감소시키는 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 임의의 다른 약학적 활성체의 임의량을 의미한다.

[0045] 용어 "약"은 +/- 10%를 의미한다.

[0046] 본 출원 전반 및 이하의 청구항에서, 달리 요구하지 않으면, 단어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급한 완전체 단계 또는 완전체들 또는 단계들의 군을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해해야 하지만 임의의 다른 완전체 또는 단계 또는 완전체들 또는 단계들의 군을 배제하는 것이 아니다.

[0047] 이하 본원에 기술된 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 위장관으로부터 순환계로 약학 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구 제제를 제공하기 위해, 약학적으로 허용되는 중합체와 고체 분산물로서 제제화될 수 있음을 발견하였다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이드록로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(또한 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS라고도 함)이다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.

[0048] 일부 구체예에서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 9% 아세틸/11% 숙시노일(예를 들어, 평균 입자 크기가 5 μm (즉, HPMCAS-MF, 세말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm(즉, HPMCAS-MG, 과립 등급)인 HPMCAS)을 갖는 M 등급, 12% 아세틸/6% 숙시노일(예를 들어, 평균 입자 크기가 5 μm (즉, HPMCAS-HF, 세말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm(즉, HPMCAS-HG, 과립 등급)인 HPMCAS)를 갖는 H 등급, 및 8% 아세틸/15% 숙시노일(예를 들어, HPMCAS 평균 입자 크기가 5 μm (즉, HPMCAS-LF, 세말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm(즉, HPMCAS-LG, 과립 등급)인 HPMCAS)을 갖는 L 등급을 포함할 수 있다.

[0049] 일부 구체예에서, 폴리비닐 피롤리돈은 약 2,500(Kollidon® 12 PF, 2,000 내지 3,000의 중량 평균 분자량), 약 9,000(Kollidon® 17 PF, 7,000 내지 11,000의 중량 평균 분자량), 약 25,000(Kollidon® 25, 28,000 내지 34,000의 중량 평균 분자량), 약 50,000(Kollidon® 30, 44,000 내지 54,000의 중량 평균 분자량), 및 약 1,250,000(Kollidon® 90 또는 Kollidon® 90F, 1,000,000 내지 1,500,000의 중량 평균 분자량)의 분자량을 가질 수 있다.

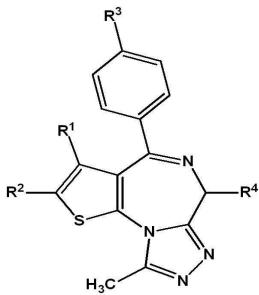
II. 치료 방법

[0051] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다.

[0052] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 고체 분산물을 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다.

[0053] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다.

[0054] 일부 구체예에서, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법은 그의 임의의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 포함하여, 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용한다:

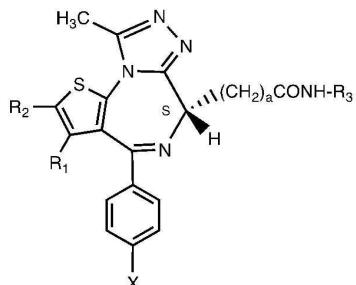


[0055]

[0056] 상기 식에서,

[0057] R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 $-(CH_2)_b-COO-R^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

[0058] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1A)의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체에서 선택된다:



[0059]

[0060] 상기 식에서, X 는 할로겐이고, R^1 은 C_1-C_4 알킬이고, R^2 는 C_1-C_4 알킬이며, a 는 1-4의 정수이고, R^3 은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 해테로아릴이다. 이러한 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 분산물로서 제제화된다.

[0061]

일부 구체예에서, 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0062]

급성 골수성 백혈병은 골수가 비정상적인 골수아세포, 적혈 세포, 또는 혈소판을 만드는, 혈액 및 골수의 암을 포함한다. 급성 골수성 백혈병은 제한없이, 세계 보건 기구가 분류한 급성 골수성 백혈병의 서브클래스를 비롯하여, 프랑스-미국-영국(FAB) 협력 그룹이 분류한 급성 골수성 백혈병의 서브클래스를 포함한다. 일부 구체예에서, 급성 골수성 백혈병은 융합 양성 혼합 직계성 백혈병(MLL), JAK2 돌연변이 후 진성 적혈구 증가증, 또는 후기 골수이형성 증후군일 수 있다. 일부 구체예에서, 급성 골수성 백혈병은 급성 호염기구성 백혈병, 골수 섬유증을 갖는 급성 범골수증, 또는 골수성 육종일 수 있다. 일부 구체예에서, 급성 골수성 백혈병은 급성 골수아구성 백혈병(최소 분화), 급성 골수아구성 백혈병(성숙화 없음), 급성 골수아구성 백혈병(과립구 성숙화있음), 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 골수 호산구증가증을 갖는 골수단구성, 급성 단아구성 백혈병,

급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 또는 급성 거핵아구성 백혈병일 수 있다. 일부 구체예에서, 급성 골수성 백혈병은 재발성 유전적 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병, 다계열 형성이상을 갖는 급성 골수성 백혈병, 또는 치료 관련 급성 골수성 백혈병일 수 있다. 재발성 유전적 이상을 갖는 AML은 제한없이, t(8; 21)(q22; q22)를 갖는 AML, inv(16)(p13q22) 또는 t(16; 16)(p13; q22)를 갖는 AML, t(15; 17)(q22; q12)를 갖는 AML, 및 11q23 이상을 갖는 AML을 포함한다. 치료 관련 AML은 제한없이, 알킬화제 관련 AML 및 토포이소머라제 II 억제제 관련 AML을 포함한다.

[0063] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 밸혈병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0064] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 후성적 조절인자, 이의 에스테르, 이의 유도체, 이의 프로드러그, 이의 염, 이의 착체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 작용제의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0065] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 데시타빈이다.

[0066] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; HDAC 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트이다.

[0067] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; mTOR 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제 (또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, mTOR 억제제는 에버를리무스이다.

[0068] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 글루코코르티코이드, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 글루코코르티코이드는 텍

사메타손이다.

- [0069] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 세포독성제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 세포독성제는 다우노루비신, 시타라빈, 및 메토트렉세이트에서 선택된다.
- [0070] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0071] 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 ALL-L1로 분류될 수 있다. 다른 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 ALL-L2로 분류될 수 있다. 여전히 다른 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 ALL-L3으로 분류될 수 있다. 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 전구 B 급성 림프아구성 백혈병 또는 전-B 세포로 분류될 수 있다. 다른 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 전구 T 급성 림프아구성 백혈병 또는 전-T 세포로 분류될 수 있다. 일부 구체예에서, 전구 B 급성 림프아구성 백혈병은 세포유전자 아형 $t(12;21)(p12,q22)$ TEL/AML-1; $t(1;19)(q23;p3)$ PBX/E2A; $t(9;22)(q34;q11)$ ABL/BCR; 또는 $T(V,11)(V;q23)$ V/MLL을 갖는다. 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 베켓 백혈병이다. 일부 구체예에서, 급성 림프아구성 백혈병은 이중표현형 급성 백혈병이다.
- [0072] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0073] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 후성적 조절인자, 이의 에스테르, 이의 유도체, 이의 프로드러그, 이의 염, 이의 착체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 작용제의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0074] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 아자시티딘이다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 테시타빈이다.
- [0075] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; HDAC 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 림프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트이다.

- [0076] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; mTOR 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 램프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, mTOR 억제제는 에버롤리무스이다.
- [0077] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 글루코코르티코이드, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 램프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다.
- [0078] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 세포독성제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 급성 램프아구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 세포독성제는 다우노루비신, 시타라빈, 및 메토트렉세이트에서 선택된다.
- [0079] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0080] 일부 구체예에서, 만성 급성 골수성 백혈병은 만성기일 수 있다. 다른 구체예에서, 만성 급성 골수성 백혈병은 가속기일 수 있다. 여전히 다른 구체예에서, 만성 급성 골수성 백혈병은 급성 악화기일 수 있다.
- [0081] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0082] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 후성적 조절인자, 이의 에스테르, 이의 유도체, 이의 프로드러그, 이의 염, 이의 착체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 작용제의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0083] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 아자시티딘이다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 데시타

빈이다.

- [0084] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; HDAC 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트이다.
- [0085] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; mTOR 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, mTOR 억제제는 에버롤리무스이다.
- [0086] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 글루코코르티코이드, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다.
- [0087] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 세포독성제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 만성 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 세포독성제는 다우노루비신, 시타라빈, 및 메토트렉세이트에서 선택된다.
- [0088] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0089] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0090] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 유도체, 프로드러그, 또는 착체의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 후성적 조절인자, 이의 에스테르, 이의 유도체, 이의 프로드러그, 이의 염, 이의 착체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 작용제의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0091] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는

단계를 포함하고; DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 아자시티딘이다. 일부 구체예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 데시타빈이다.

[0092] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; HDAC 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 HDAC 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트이다.

[0093] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; mTOR 억제제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, mTOR 억제제는 에버롤리무스이다.

[0094] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 글루코코르티코이드, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다.

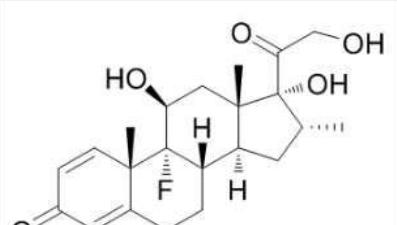
[0095] 일부 구체예에서, 본원은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고; 세포독성제, 또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체를 투여하는 단계를 더 포함하는 포유동물에서 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 글루코코르티코이드(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 순차적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 세포독성제(또는 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 또는 착체)의 투여는 상승 효과를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 세포독성제는 다우노루비신, 시타라빈, 및 메토트렉세이트에서 선택된다.

[0096] 본 발명의 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀과 병용하여 사용하는데 적합한 글루코코르티코이드는 제한없이, 하기 표 A에 열거된 글루코코르티코이드들을 포함한다.

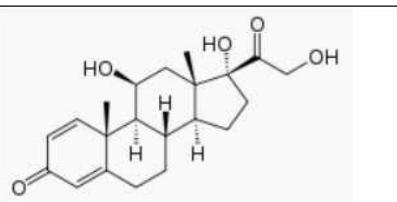
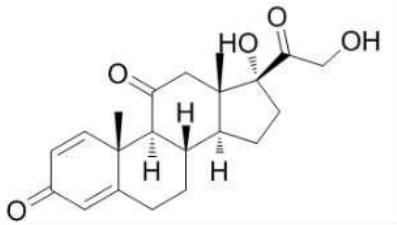
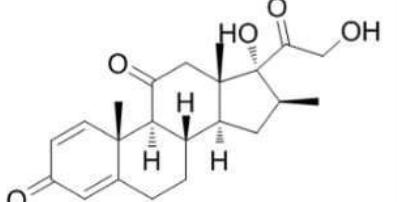
[0097]

[표 A]

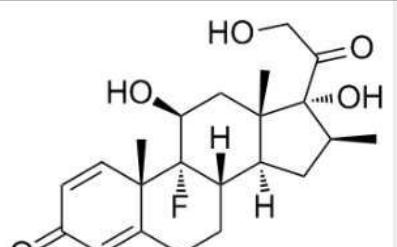
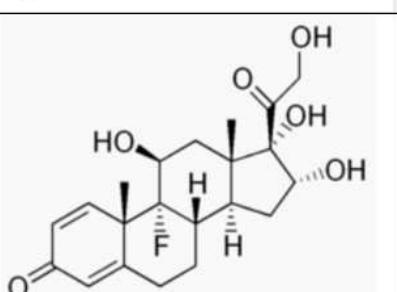
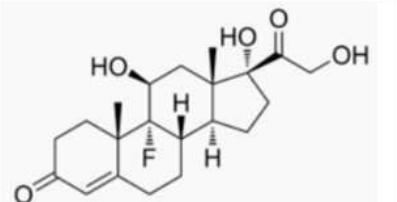
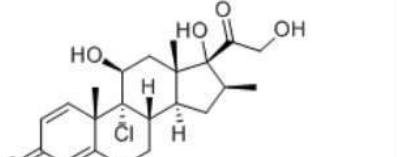
표 A:

번호	글루코코르티코이드 명칭	글루코코르티코이드 구조
1	덱사메타손	

[0098]

번호	글루코코르티코이드 명칭	글루코코르ти코이드 구조
2	프레드니솔론	
3	프레드니손	
	메프레드니손	
4	메틸프레드니솔론	

[0099]

번호	글루코코르티코이드 명칭	글루코코르티코이드 구조
5	베타메타손	
6	트리아미시놀론	
7	플루드로코르티손	
8	베클라메타손	

[0100]

[0101] 본 발명의 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 병용하여 사용하기 위한 예시적인 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 하기 표 B에 열거된 화합물을 포함한다.

[0102]

[표 B]

표 B:

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
데시 타빈 (5-아자-2'-데옥시시티딘)		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
5-아자시티딘		Experientia 1964; 20:202-3; Cell 1980; 20:85-93; J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
제볼라린		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
RG108		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
에피갈로카테친-3-갈레이트 (EGCG)		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506

[0103]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
프로카인		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506

[0104]

[0105]

본 발명의 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀과 병용하여 사용하기 위한 예시적인 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제는 제한없이, 하기 표 C에 열거된 HDAC 억제제를 포함한다.

[0106]

[표 C]

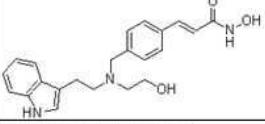
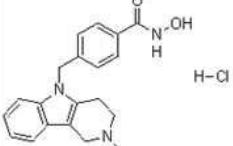
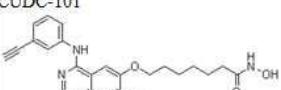
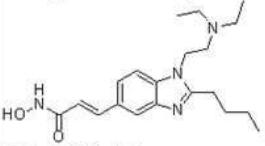
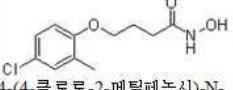
표 C:

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
보리노스타트 (SAHA, MK0683)	보리노스타트(수베로일아닐리드 히드록삼산, SAHA, 줄린자)는 HDAC 억제제로서 IC50 이 ~10 nM 이다.	Nature, 2011, 471(7337):235-9; Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; J Exp Med, 2012, 209(1):35-50.
엔티노스타트(MS-275,SNDX-275)	MS-275 는 HDAC1 및 HDAC3 의 HDAC 억제제로서, IC50 이 각각 0.51 μM 및 1.7 μM 이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(49):19629-34; Circ Res, 2012, 110(5):739-48.

[0107]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
파노비노스타트 (LBH589, NVP-LBH589)	LBH589(파노비노스타트)는 신규한 광범위 HDAC 억제제이고, IC50 이 MOLT-4 및 Reh 세포에서 각각 5nM 및 20 nM 이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Blood, 2012, 119(6):1450-8; Acta Neuropathol, 2011, 122(5):637-50
트리코스타틴 A(TSA)	트리코스타틴 A(TSA)는 HDAC 억제제로서, IC50 이 ~1.8 nM 이다.	Plant J, 2013, 74(5), 815-828; Epigenetics, 2012, 7(10), 1161-1172.
모세티노스타트(MGCD0103, MG0103)	MGCD0103(모세티노스타트)는 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3에 대한 강력한 HDAC 억제제이고, IC50 이 각각 0.15 μM, 0.29 μM 및 1.66 μM 이다. 	Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(3):317-25; Circ Res, 2012, 110(5):739-48; Oncogene, 2011, 30(27), 3062-3072.
벨리노스타트 (PXD101)	벨리노스타트(PXD101)는 신규한 HDAC 억제제이고 IC50 이 HeLa 세포 추출물에서 27 nM 이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Breast Cancer Res Treat, 2011, 131(3), 777-789; PLoS One, 2011, 6(2), e17138.
MC1568	MC1568은 선택적인 HDAC 억제제이고 IC50 은 220 nM 이다.	Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(34):E2284-93; Oncogene, 2013, ; J Biol Chem, 2011, 286(27), 23842-23851.
LAQ824 (NVP-LAQ824, 다시노스타트)	LAQ824(NVP-LAQ824)는 신규한 HDAC 억제제이고 IC50 은 32 nM 이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Diabetologia, 2012, 55(9):2421-31;

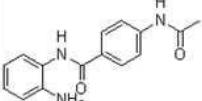
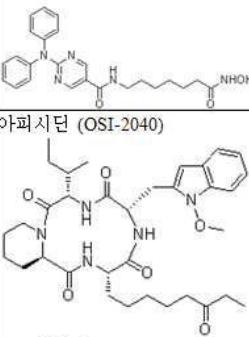
[0108]

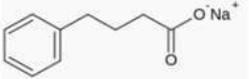
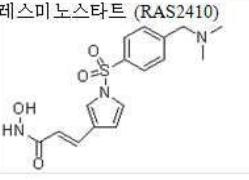
의제제 명칭	의제제 정보	문헌 인용
 ITF2357 (지비노스타트)	ITF2357(지비노스타트)는 HDAC 의 강력한 억제제이고 IC50 이 7.5-16 nM 이다.	Mol Pain, 2010, 6, 51.
 투바스타틴 A HCl	투바스타틴 A는 강력한 HDAC6 억제제이고 IC50 이 15 nM 이다.	
 CUDC-101	CUDC-101 은 HDAC, EGFR 및 HER2 를 표적으로 삼는 강력한 다중-표적 억제제이고, IC50 이 각각 4.4 nM, 2.4 nM, 및 15.7 nM 이다.	
 (E)-3-(2-부틸-1-(2-(디에틸아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드 SB939 (프라시노스타트)	SB939는 강력한 HDAC 억제제이고 IC50 은 40-140 nM 이다.	Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(7), 3849-3856
 드록시노스타트 4-(4-클로로-2-메틸페녹시)-N-히드록시부坦아미드	드록시노스타트(CMH_5809354)는 HDAC3, HDAC6 및 HDAC8 의 선 택적 억제제이고 IC50 은 각각 16.9 μM, 2.47 μM 및 1.46 μM 이다.	Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(3):317-25
JNJ-26481585 (퀴시노스타트)	JNJ-26481585(퀴시노스타트)는 HDAC1, HDAC2, HDAC4, HDAC10 및 HDAC11 에 대한 HDAC 억제제이고, IC50 이 각각 0.11 nM, 0.33 nM, 0.64 nM, 0.46 nM 및 0.37	

[0109]

의제제 명칭	의제제 정보	문헌 인용
 N-하이드록시-2-(4-(((1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸)아미노)메틸피페리딘-1-일피리미딘-5-카르복사미드	nM 이다.	
PCI-24781(CRA-024781)	PCI-24781(CRA-024781)는 HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC8 및 HDAC10을 표적으로 하는 신규한 광범위 HDAC 억제제이고, Ki가 각각 7 nM, 19 nM, 8.2 nM, 17 nM, 280 nM, 24 nM이다.	PLoS One, 2013, 8(5), e65369; Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265.
 로미depsin(FK228, depsipeptide)	로미depsin(FK228, FR901228, depsipeptide, NSC 630176)은 강력한 HDAC1 및 HDAC2 억제제이고 IC50이 각각 36 nM 및 47 nM이다. (1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-에틸리덴-4,21-비스(1-메틸에틸)-2-옥사-12,13-디티아-5,8,20,23-테트라아자비시클로[8.7.6]트리코스-16-엔-3,6,9,19,22-펜톤	J Neurosci, 2013, 33(17):7535-7547; Br J Haematol, 2013.
 (S)-N-하이드록시-4-(3-메틸-2-페닐부탄아미도)벤자미드	AR-42(HDAC-42, OSU-HDAC42)는 범-HDAC 억제제이고, IC50은 30 nM이다.	
발프로산 나트륨 염(나트륨 발프로에이트)	발프로산 나트륨 염(나트륨 발프로에이트)은 IC50이 0.4 mM인 HDAC 억제제이고 또한 GABA, 트랜스아미나제 또는 숙신산 세미알데히드 디히드로게나제를 억제한다.	J Neurosci, 2013, 33(17), 7535-7547.
PCI-34051	PCI-34051은 강력하고 특이적인 HDAC8 억제제이고 IC50이 10 nM이다.	
CI994(타세디날린)	CI994(타세디날린)은 HDAC1을 억제하는 IC50이 0.57 μM인 항암	

[0110]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
	약물이다.	
M344	M344는 강력한 HDAC 억제제이고, IC50은 100 nM이다.	
PI3K/HDAC 억제제 I	PI3K/HDAC 억제제 I는 PI3Ka, HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC10에 대한 이중 PI3K 및 HDAC 억제제로서, IC50이 각각 19 nM, 1.7 nM, 5 nM, 1.8 nM 및 2.8 nM이다.	
로실리노스타트 (ACY-1215)	로실리노스타트 (ACY-1215)는 선택적인 HDAC6 억제제이고 IC50은 5 nM이다.	
	아파시딘은 강력한 HDAC 억제제이고 IC50이 0.7 nM이다.	
아파시딘 (OSI-2040)	(3S,6S,9S,15aR)-9-((R)-sec-부틸)-6-((1-메톡시-1H-인돌-2-일)메틸)-3-(6-옥소옥틸)데카하이드로-1H-피리도[1,2-a][1,4,7,10]테트라아자시클로도데신-1,4,7,10(12H)-테트라온	
스크립타이드	스크립타이드는 HDAC의 억제제이다.	
	투바스타틴 A는 IC50이 15 nM인 HDAC6의 강력하고 선택적인 억제제이다.	J Biol Chem, 2013, 288(20), 14400-7.
나트륨 페닐 부티레이트	나트륨 페닐부티레이트는 HDAC 활성의 조정을 통해 염색질 구조를 변경하여	

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
	작용하는 전자조절인자이다.	
	(E)-3-((4-(디메틸아미노)메틸)페닐)설포닐)-1H-피롤-3-일)-N-히드록시아크릴아미드	

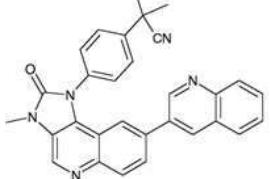
[0111]

[0113] 본 발명의 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀과 병용하여 사용하기 위한 예시적인 mTOR(mammalian target of rapamycin) 억제제는 제한없이, 하기 표 D에 열거된 mTOR 억제제를 포함한다.

[0114]

[표 D]

표 D:

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
1	BEZ235 (NVP-BEZ235) 	BEZ235 (NVP-BEZ235)는 p110 α , p110 γ , p110 δ 및 p110 β 의 이 중 ATP-경쟁적 PI3K 및 mTOR 억제제로서, IC ₅₀ 이 각각 4 nM, 5 nM, 7 nM 및 75 nM이고, 또한, 21 nM의 IC ₅₀ 으로 ATR을 억제한다.	Nature, 2012, 487(7408):505-9; Blood, 2011, 118(14), 3911-3921; Cancer Res, 2011, 71(15), 5067-5074.
2	에버롤리무스 (RAD001)	에버롤리무스(RAD001)는 FKBP12의 mTOR 억제제이고, IC ₅₀ 가 1.6-2.4 nM이다.	Cell, 2012, 149(3):656-70; Cancer Cell, 2012, 21(2), 155-167; Clin Cancer Res, 2013, 19(3):598-609.
3	라파마이신(시톨리무스, AY22989, NSC226080)	라파마이신(시톨리무스, AY-22989, WY-090217)은 특이적인 mTOR 억제제로서, IC ₅₀ 이 ~0.1 nM이다.	Cancer Cell, 2011, 19(6), 792-804; Cancer Res, 2013, 73(18):5303-11; Cell Res, 2012, 22(6):1003-21.
4	AZD8055	AZD8055는 mTOR의	Autophagy, 2012, Am J Transplant,

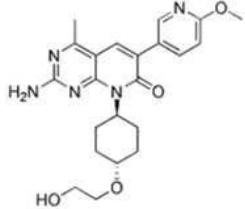
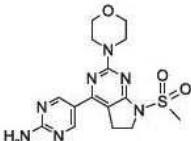
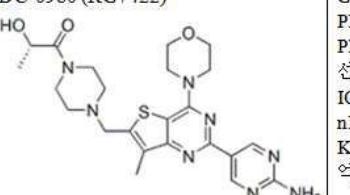
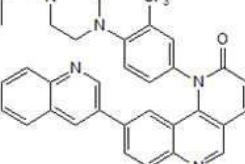
[0115]

번호	의제제 명칭	설명	문헌 인용
		신규한 ATP-경쟁적 억제제이고, IC ₅₀ 은 0.8 nM이다.	2013, Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194
5	PI-103 	PI-103은 DNA-PK, p110α, mTORC1, PI3KC2β, p110δ, mTORC2, p110β 및 p110γ의 강력한 ATP-경쟁적 PBK 억제제이고, IC ₅₀ 이 각각 2 nM, 8 nM, 20 nM, 26 nM, 48 nM, 83 nM, 88 nM 및 150 nM이다.	Leukemia, 2013, 27(3):650-60; Leukemia, 2012, 26(5):927-33; Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194.
6	템시롤리무스 (CCI-779, NSC-683864)	템시롤리무스 (CCI-779, 토리셀)는 선택적인 mTOR 억제제이고, IC ₅₀ 이 1.76 μM이다.	Autophagy, 2011, 7(2), 176-187; Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012, 72(4), 343-351; PLoS One, 2013, 8(5):e62104.
7	KU-0063794 	KU-0063794는 mTORC1 및 mTORC2 둘 모두에 대한 강력하고 고도로 특이적인 mTOR 억제제이며 IC ₅₀ 은 ~10 nM이다.	Cell Stem Cell, 2012, 10(2):210-7; Circ Res, 2010, 107(10), 1265-1274; J Immunol, 2013, 190(7), 3246-55.
8	GDC-0349	GDC-0349는 mTOR의 강력하고 선택적인 ATP-경쟁적 억제제로서,	

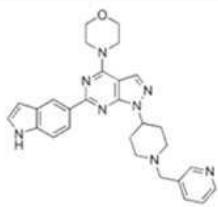
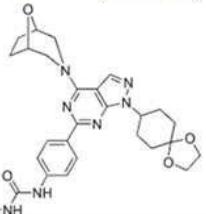
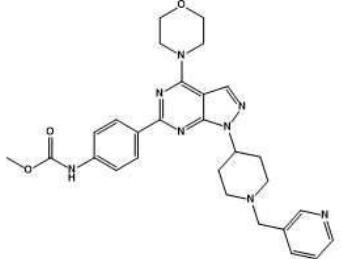
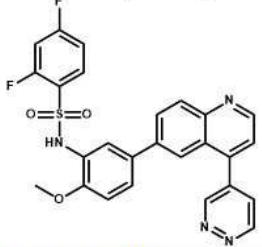
[0116]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
		Ki 가 3.8 nM이다.	
9	토린 2 9-(6-아미노-3-페리디닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤조[h]-1,6-나프티리딘-2(1H)-온 	토린 2는 IC50이 0.25 nM인 고도로 강력하고 선택적인 mTOR 억제제이고, 또한 각각 28 nM, 35 nM 및 118 nM의 EC50 으로 ATM/ATR/DNA-PK에 대해 강력한 세포 활성을 나타낸다.	
10	INK 128 (MLN-0128) 	INK 128은 강력하고 선택적인 mTOR 억제제이고 IC50이 1 nM이다.	
11	AZD2014 	AZD2014는 잠재적인 항신생물성 활성을 갖는 신규한 이중 mTORC1 및 mTORC2 억제제이다.	
12	NVP-BGT226(BGT226) 	NVP-BGT226은 신규한 이중 PI3K/mTOR 억제제로서, IC50이 1 nM이다.	
13	PF-04691502	PF-04691502은 Ki 가 1.8	

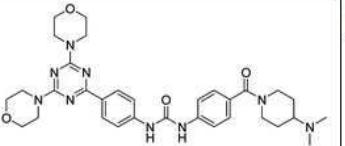
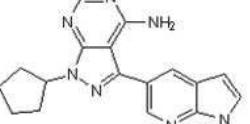
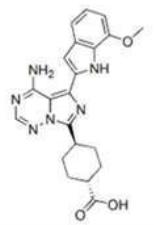
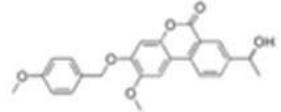
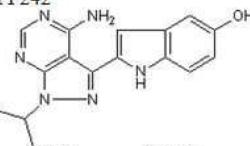
[0117]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
		nM/2.1 nM/1.6 nM/1.9 nM 및 16 nM 인 PI3K($\alpha\beta\delta\gamma$)/mTOR 의 ATP-경쟁적, 선택적 억제제이고, 또한 7.5 nM/3.8 nM의 IC50 으로 T308/S473 상의 Akt 인산화를 억제한다.	
14	CH5132799		CH5132799는 14 nM의 IC50 으로 특히 PI3K α 에 대해 강력한 억제 활성을 나타내고 또한 1.6 μ M의 IC50 으로 mTOR 을 억제한다.
15	GDC-0980 (RG7422)		GDC-0980 (RG7422)은 PI3K α , PI3K β , PI3K δ 및 PI3K γ 의 강력하고 선택적인 억제제로서, IC50 이 5 nM, 27 nM, 7 nM, 및 14 nM이고, 또한 Ki 가 17 nM인 mTOR 억제제이다.
16	토린 1		토린 1은 mTOR 의 강력한 억제제이고 IC50 이 2-10 nM이다. 1-[4-[4-(1-옥소프로필)-1-피페라자인]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-9-(3-퀴놀리닐)-벤즈-o[h]-1,6-나프티리딘-2(1H)-온
17	WAY-600		WAY-600은 mTOR 의 강력한, ATP-경쟁적이고 선택적인 억제제이고, IC50 은 9 nM이다.

[0118]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
			
18	WYE-125132(WYE-132) 	WYE-125132 는 고도로 강력한, ATP-경쟁적인 특이적 mTOR 억제제이고 IC50은 0.19 nM이다.	
19	WYE-687 	WYE-687은 mTOR의 ATP-경쟁적인 선택적 억제제로서, IC50은 7 nM이다.	
20	GSK2126458(GSK458) 	GSK2126458은 p110 α , p110 β , p110 γ , p110 δ , mTORC1 및 mTORC2의 고도로 선택적인 강력한 억제제로서, Ki가 각각 0.019 nM, 0.13 nM, 0.024 nM, 0.06 nM, 0.18 nM 및 0.3 nM이다.	
21	PF-05212384 (PKI-587)	PKI-587은 PI3K α , PI3K γ 및 mTOR의 고도로 강력한 이중 억제제이고	

[0119]

번호	의제제 명칭	설명	문헌 인용
		IC50 이 각각 0.4 nM, 5.4 nM 및 1.6 nM 이다.	
22	PP-121  1-시클로펜틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]p-아리딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-아민	PP-121은 PDGFR, Hck, mTOR, VEGFR2, Src 및 Ab1 의 다중 표적 의제제로서, IC50 이 각각 2 nM, 8 nM, 10 nM, 12 nM, 14 nM 및 18 nM 이고, 또한 60 nM 의 IC50 으로 DNA-PK 를 억제 한다.	
23	OSI-027(ASP4786) 	OSI-027 은 mTORC1 및 mTORC2 의 선택적인 강력한 이중 억제제이고 IC50 이 각각 22 nM 및 65 nM 이다.	Exp Eye Res, 2013, 113C, 9-18
24	팔로미드 529(P529) 	팔로미드 529는 mTORC1 및 mTORC2 복합체 둘 모두를 억제하고, pAktS473, pGSK3βS9, 및 pS6 의 인산화를 감소시키지만 pMAPK 나 pAktT308 은 아니다. 1상.	
25	PP242  2-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-3-일]-1H-인돌-5-올	PP242 는 선택적인 mTOR 억제제이고 IC50 은 8 nM 이다.	Autophagy, 2012, 8(6), 903-914

[0120]

번호	의제제 명칭	설명	문헌 인용
26	XL765(SAR245409)	XL765는 mTOR, p110 α , p110 β , p110 γ 및 p110 δ 에 대한 mTOR/PI3k의 이중 억제제이고 IC50은 각각 157 nM, 39 nM, 113 nM, 9 nM 및 43 nM이다.	Endocrinology, 2013, 154(3):1247-59
27	GSK1059615	GSK1059615는 PI3K α , PI3K β , PI3K δ , PI3K γ 및 mTOR의 신규한 이중 억제제이고 IC50은 각각 0.4 nM, 0.6 nM, 2 nM, 5 nM 및 12 nM이다.	Nature, 2012, 486(7404), 532-536
28	WYE-354	WYE-354는 mTOR의 강력하고 특이적인 ATP-경쟁적인 억제제이고 IC50은 5 nM이다.	Mol Cancer Res, 2012, 10(6), 821-833.
29	데포롤리루스(리다포롤리루스, MK-8669)	데포롤리루스(리다포롤리루스; AP23573; MK-8669; 42-(디메틸포스파네이트)라파마이신; 리다포롤리루스)는 선박적 mTOR 억제제이고 IC50은 0.2 nM이다.	Mol Genet Meta, 2010, 100(4), 309-315.

[0121]

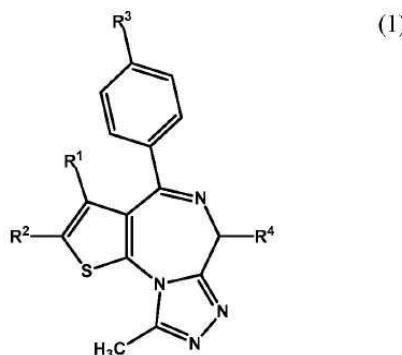
[0122] 본원에서 사용되는 포유류 대상체는 임의의 포유동물일 수 있다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 제한없이, 인간; 인간 이외의 영장류; 설치류 예컨대 마우스, 래트, 또는 기니 피그; 가정 애완동물 예컨대 고양이 또는 개; 말, 소, 돼지, 양, 염소 또는 토끼를 포함한다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 제한없이, 조류 예컨대 오리, 거위, 닭, 또는 칠면조를 포함한다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 인간이다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 양쪽 성별이고 임의 연령일 수 있다.

[0123]

본 발명에서, "치료" 또는 "치료하다"는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군 및/또는 HR-MDS/AML(또는 이의 증상)을 완화시키거나, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군 및/또는 HR-MDS/AML(또는 이의 증상)의 개시를 예방하거나, 또는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML의 개시 전 상태를 복원시키기 위한 목적으로, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML이나 또는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 고위험성 골수이형성 증후군, 및/또는 HR-MDS/AML이 발병될 위험성이 있다고 의사가 진단한 개인(환자)에게 본 발명의 활성 성분의 투여의 조치 또는 투여를 행하는 것을 의미한다.

III. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:

[0124] 일 구체예에서, 본 발명의 제제에서 사용되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 그의 임의의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 포함하여, 하기 화학식 (1)로 표시된다:



[0126]

상기 식에서,

[0127]

R¹은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R²는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R³은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; -NR⁵-(CH₂)_m-R⁶(여기서, R⁵는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m은 0-4의 정수이고, R⁶은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 -NR⁷-CO-(CH₂)_n-R⁸(여기서, R⁷은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n은 0-2의 정수이고, R⁸은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R⁴는 -(CH₂)_a-CO-NH-R⁹(여기서, a는 1-4의 정수이고, R⁹는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 -(CH₂)_b-COOR¹⁰(여기서, b는 1-4의 정수이고, R¹⁰은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

[0128]

일 구체예에서, 적합한 알킬기는 1개의 탄소 원자 내지 4개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 아킬 라디칼을 포함한다. 일 구체예에서, 적합한 알킬기는 1개 탄소 원자 내지 3개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 아킬 라디칼을 포함한다. 일 구체예에서, 적합한 알킬기는 1개 탄소 원자 내지 2개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 아킬 라디칼을 포함한다. 일 구체예에서, 예시적인 알킬 라디칼은 제한없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸을 포함한다. 일 구체예에서, 예시적인 알킬기는 제한없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 및 2-메틸-2-프로필을 포함한다.

[0129]

일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 및 동위원소 표지된 형태를 제공한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 무기 산과 형성된 산 부가 염을 포함한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약학적으로 허용되는 무기 산 부가 염은 염산, 브롬산, 요오드산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산의 염을 포함한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 유기 산과 형성된 산 부가 염을 포함한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약학적으로 허용되는 유기 산 부가 염은 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 말레산, 숙신산, 캄페슬론산, 이소티온산, 무스산, 젠티스산, 이소니코틴산, 사카르산, 글루쿠론산, 푸로산, 글루탐산, 아스코르브산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄설론산, 에탄설론산, 판토텐산, 스테아르산, 설피닐산, 알긴산, 갈락투론산, 및 아릴설론산, 예를 들어 벤젠설론산 및 4-메틸 벤젠설론산의 염을 포함한다.

[0130]

본 발명은 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 동위원소 표지된 형태를 제공하며, 이때 1 이상의 원자가 원자 번호는 같지만, 원자 질량 또는 질량수는 일반적으로 자연계에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자로 치환된다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물에 포함시키기 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예를 들어, ²H 및 ³H, 탄소의 동위원소, 예를 들어, ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소의 동위원소, 예를 들어, ³⁶Cl, 불소의 동위원소, 예를 들어, ¹⁸F, 요오드의 동위원소, 예를 들어, ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소의 동위원소, 예를 들어, ¹³N 및 ¹⁵N, 산소의 동위원소, 예를 들어, ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O, 및 황의 동위원소, 예를 들어, ³⁵S를 포함한다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 동위원소 표지된 형태는 대체로 당업자에게 공지된 통상의 기

술로 제조할 수 있다.

[0132] 화학식 (1)의 화합물의 일부 동위원소-표지된 형태, 예를 들어 방사성 동위원소를 도입시킨 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중 수소(³H) 및 탄소-14(¹⁴C)는 그들의 도입 용이성 및 준비된 검출 수단이라는 점에서 그 목적에 특히 유용하다. 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소(²H)로의 치환은 보다 높은 대사적 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 복용량 요건 감소에 따른 일정 치료적 장점을 제공하여서, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, 및 ¹³N으로의 치환은 기질 수용기 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술(PET) 연구에 사용될 수 있다.

[0133] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 약학적으로 허용되는 용매화된 형태를 비롯하여 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매화물은 용질(이 경우에는, 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물)과 용매에 의해 형성된 다양한 화학양론의 착체라는 것을 당업자는 이해할 것이다. 이러한 용매는 용질(티에노트리아졸로디아제핀 화합물)의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것이 바람직하다. 용매화물 형성을 위해 적합한 용매의 예에는 제한없이, 물, 메탄올, 디메틸 셀록시드, 에탄올 및 아세트산이 포함된다. 적합하게 사용되는 용매는 약학적으로 허용되는 용매이다. 적합하게 사용되는 용매는 물이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 에탄올 용매화물, 이소프로판을 용매화물, 디옥솔란 용매화물, 테트라하이드로퓨란 용매화물, 디메틸 셀록시드 용매화물, tert-부탄을 용매화물, 2-부탄을 용매화물, 디옥솔란 용매화물, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논("DMPU") 용매화물, 1,3-디메틸이미다졸리디논("DMI") 용매화물, 및 1,3-디메틸이미다졸리디논("DMP") 용매화물, 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0134] 일부 구체예에서, 본원에 기술된, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 1 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유하므로, 기하이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 전체 분자의 입체형태를 그 체계적인 명칭으로 기술자를 포함시켜 고유하게 각 입체중심(또한 종종 키랄 중심이라고도 함)을 특정할 수 있도록 "R" 또는 "S" 기호로 지정하고 각각의 탄소-탄소 이중 결합을 E 또는 Z로 지정(기하이성질체를 표기하기 위함)하는 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 협약에 따라 표시할 수 있다.

[0135] 일부 구체예에서, 본원에 기술된, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 키랄 분자의 좌완 및 우완 거울상이성질체를 균등량으로 포함하는, 라세믹 혼합물, 또는 라세미체로서 존재할 수 있다. 이러한 라세믹 혼합물은 우선성 및 좌선성 이성질체의 균등(1:1) 혼합물을 표시하는, 접두사 (±)- 또는 dl-로 표시할 수 있다. 또한, 접두사 rac-(또는 racem-) 또는 기호 RS 및 SR은 라세믹 혼합물을 표시하는데 사용될 수 있다.

[0136] 탄소-탄소 이중 결합 주변 치환기의 배열 또는 시클로알킬 또는 복소환 고리 주변 치환기의 배열에 의한, 기하이성질체가 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 기호 -----는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 표시하는데 사용될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합 주변 치환기는 "Z" 또는 "E" 입체형태로서 표시되는데 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 특정하지 않으면, 이중 결합을 묘사하는 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 모두를 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주변 치환기는 대안적으로 "cis" 또는 "trans"로 표시되는데, "cis"는 이중 결합의 동일 면 상의 치환기를 의미하고, "trans"는 이중 결합의 반대면 상의 치환기를 의미한다. 탄소환 고리 주변 치환기의 배열을 또한 "cis" 또는 "trans"로서 표시할 수 있다. 용어 "cis"는 고리 평면의 동일 면 상의 치환기를 의미하고 용어 "trans"는 고리 평면의 반대면 상의 치환기를 의미한다. 치환기가 고리 평면의 동일면 및 반대면 둘 모두에 배치된 화합물의 혼합물을 "cis/trans" 또는 "Z/E"라고 표시한다.

[0137] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 단일 또는 다수 결정질 형태 또는 다형체로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 비정질 형태를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 단일 다형체를 포함한다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 다형체의 혼합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 화합물은 결정질 형태이다.

[0138] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 단일 거울상이성질체로서 또는 거울상이성질체 농축 형태로서 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 80%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은

90%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 98%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 99%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 및 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률로 이루어진 군으로부터 선택된 거울상이성질체 과잉률로 존재한다.

- [0139] 거울상이성질체 쌍에서, 거울상이성질체 E2에 대한 거울상이성질체 E1의 거울상이성질체 과잉률(ee)은 하기 식(1)을 사용해 계산할 수 있다:

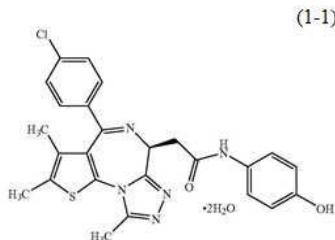
$$\text{E1 의 거울상이성질체 과잉률} (\%) = \frac{(E1 - E2) \times 100\%}{(E1 + E2)} \quad \text{식 (1)}$$

[0140]

- [0141] E1 및 E2의 상대량은 키랄 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC), 핵 자기 공명법(NMR) 또는 임의의 다른 적합한 방법으로 결정할 수 있다. 일부 구체예에서, 거울상이성질체 화합물의 순도는 뚜렷하게 부산물 및/또는 미반응된 반응물 또는 시약을 포함할 수도 있는, 다른 물질의 양에 대한, 거울상이성질체 E1 및 E2의 양을 의미한다.

- [0142] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 제한없이, 하기 표 A에 열거된, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1) 내지 (1-18)을 포함한다.

- [0143] 표 A: 본원에 기술된 제제에서 사용할 수 있는 예시적인 화합물:



(1-2)

[0144]

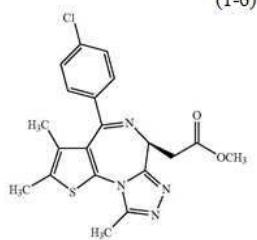
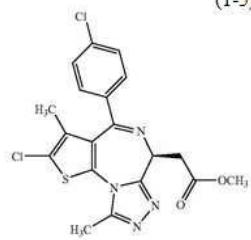
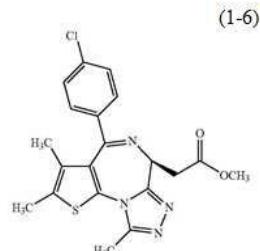
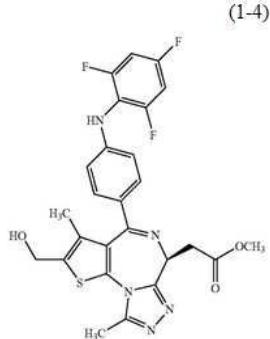
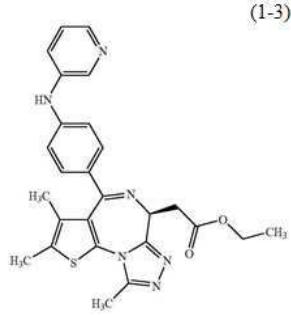
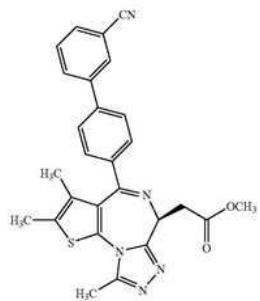
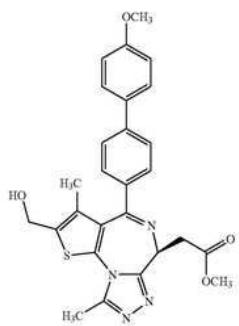
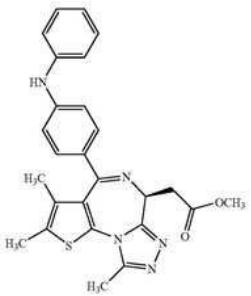


표 A (계속):

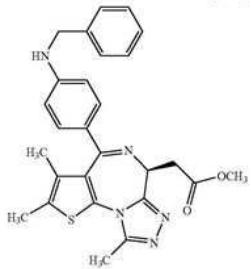
[0145]



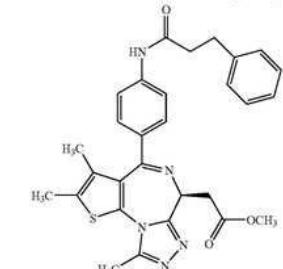
(1-9)



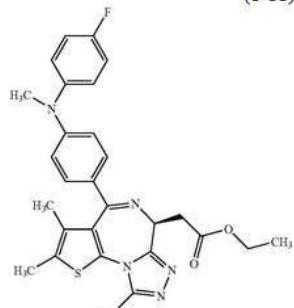
(1-10)



(1-11)



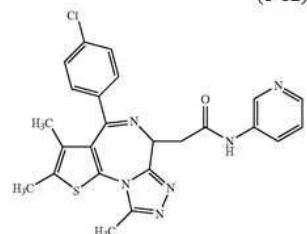
(1-12)



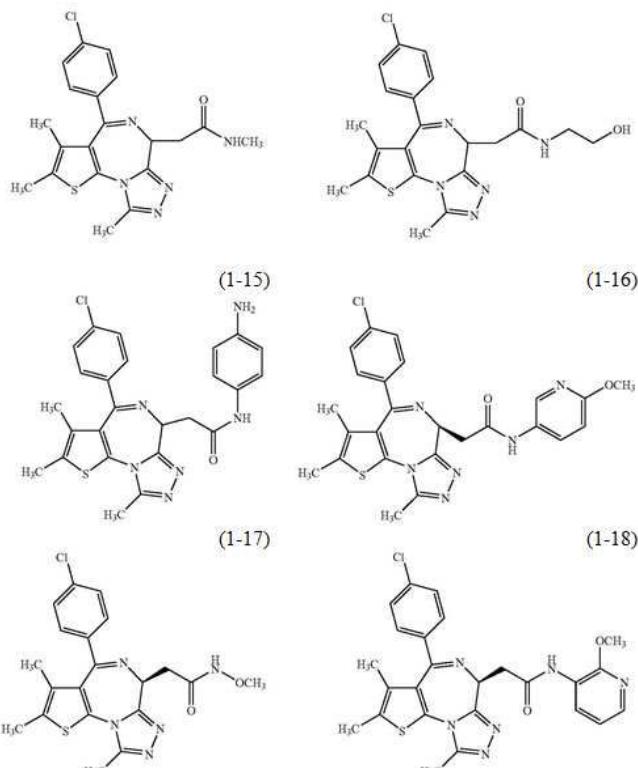
(1-13)

표 A (계속):

[0146]



(1-14)



[0147]

[0148]

일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로-[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트를 포함한다.

[0149]

일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드를 포함한다.

[0150]

IV. 제제:

[0151]

화학식 (1)의 화합물은 구체적으로 약물 생체이용률의 특정 문제 및 환자내 및 환자간 용량 반응의 가변성, 실제적으로 화합물의 수불용성에 대한 비통상적인 제형의 필수적 개발을 포함해, 대체로 투여 및 갈레노스 조성물 제조와 관련하여 고도로 특이적인 차이점을 제시한다.

[0152]

이전에, 화학식 (1)의 화합물은 케양성 결장염 및 크론병과 같은 염증성 장질환의 치료를 위해 하단 대장에서 약학적 성분을 우선적으로 방출하는 경구 제제를 제공하도록 담체 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라짓 RS, Rohm에서 제조)와 고체 분산물로서 제제화될 수 있음이 확인되었다(2009년 1월 8일 공개된, 미국 공개 특허 출원 제20090012064 A1호). 염증성 장질환에서, 병변 내 약물 방출 및 염증성 병변 상에서 그의 직접 작용이 위장관으로부터 순환계로의 약물 흡수보다 더 중요함이 동물 실험을 포함한, 다양한 실험을 통해 확인되었다.

[0153]

화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 및 동위원소 표지된 형태는 염증성 장질환 이외의 질환 치료를 위해 위장관으로부터 순환계로 약학적 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구 제제를 제공하도록 약학적으로 허용되는 중합체와 고체 분산물로서 제제화될 수 있음을 예상치않게 발견하였다. 개와 인간에서의 실험은 염증성 장 질환의 치료를 위해 이전에 개발된 유드라짓 고체 분산물 제제와 비교하여 이들 고체 분산물의 높은 경구 생체이용률을 확인시켜 주었다.

[0154]

고체 분산물은 난수용성 약물의 경구 생체이용률을 개선시키기 위한 전략이다.

- [0155] 본원에서 사용하는 용어 "고체 분산물"은 적어도 2종의 상이한 성분들, 대체로 친수성 담체 및 소수성 약물, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 생성물군을 의미한다. 분산물 내에서 약물의 분자 배열을 기반으로, 6종의 상이한 유형의 고체 분산물을 구별지울 수 있다. 통상적으로, 고체 분산물은 단순 공용 혼합물, 고체 용액, 유리 용액 및 혼탁물, 및 결정질 담체 중 비정질 침전물로서 분류된다. 또한, 일정 조합이, 예를 들어 일부 분자는 접합체로 존재하는 한편 일부는 분자적으로 분산된, 동일 샘플 중에서 조우할 수 있다.
- [0156] 일 구체예에서, 화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 입자(무리)로, 분자적으로 분산될 수 있다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 결정질 입자로서 분산될 수 있다. 일 구체예에서, 담체는 결정질일 수 있다. 다른 구체예에서, 담체는 비정질일 수 있다.
- [0157] 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태의 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트(하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS라고도 함)이다. 일 구체예에서, 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적에서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선이 부재함을 의미한다.
- [0158] 일 구체예에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 중합체 중에 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태의 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈(포비돈 또는 PVP라고도 함)이다. 일 구체예에서, 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 약 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적에서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로위에, 회절선이 부재함을 의미한다.
- [0159] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된, 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선이 부재함을 의미한다.
- [0160] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는

이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 약 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0161] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0162] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0163] 일부 구체예에서, 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물은 분무 건조에 의해 제조된다.

[0164] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화합물 (1) 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0165] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화합물 (1) 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0166]

일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0167]

일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0168]

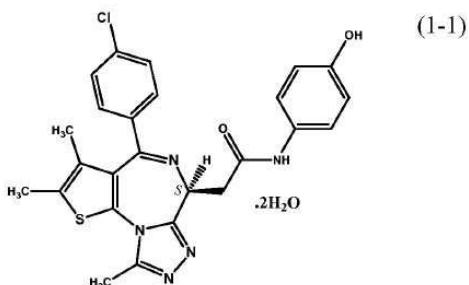
일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0169]

일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0170]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 2-[(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에놀[3,2-f]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물, 화합물 (1-1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:



[0171]

[0172] 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1)과 HPMCAS를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도 (Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0173] 다른 구체예에서, 약학 조성물은 화합물 (1-1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1)과 PVP를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0174] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 목적의 용도를 위해서, "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0175] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 PVP를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 189°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0176] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체

는 HPMCAS이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체 예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다.

[0177] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 PVP를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다.

[0178] 본원에 기술된 본 발명의 고체 분산물은 경구 투여시 특허 유리한 특성을 나타낸다. 고체 분산물의 유리한 특성의 예에는 제한없이, 동물 또는 인간에서 표준 생체이용률 시도로 투여시 일관적이고 높은 수준의 생체이용률을 포함한다. 본 발명의 고체 분산물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 중합체 및 첨가제를 포함하는 고체 분산물을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 약물이 물과 대부분의 수성 매질에서 용해도가 무시할 정도이므로 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 첨가제를 단지 혼합하여 얻을 수 없는 혈류로의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 흡수성을 달성할 수 있다. 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 생체이용률은 다양한 시험관내 및/또는 생체내 실험을 사용해 측정할 수 있다. 생체내 실험은 예를 들어, 랙트, 개 또는 인간을 사용해 수행할 수 있다.

[0179] 생체이용률은 가로 좌표(X-축)에 따른 시간에 대해 세로 좌표(Y-축)에 따라, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 혈청 또는 혈장 농도를 플로팅하여 얻은 곡선하면적(AUC) 값으로 측정할 수 있다. 이어서, 고체 분산물로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값은 중합체가 없는 균등한 농도의 결정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값과 비교된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 개에게 경구로 투여시, 개에게 정맥내로 투여된 대조군 조성물에 의해 제공된 상응하는 AUC 값의 적어도 0.4배, 0.5배, 0.6배, 0.8배, 1.0배에서 선택된 곡선하 면적(AUC)을 제공하며, 여기서 대조군 조성물은 균등한 양의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함한다.

[0180] 생체이용률은 위 환경 및 장 환경의 pH 값을 모의한 시험관내 시험으로 측정할 수 있다. 이러한 측정은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성의 시험관내 시험 매질에 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 혼탁시켜 수행될 수 있고, 이어서 pH를 대조군 시험관내 시험 매질에서, pH 5.0 내지 7.0으로 조정한다. 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 pH 조정 후 처음 2시간 동안 임의 시점에 측정할 수 있다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 중합체없는, 결정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도와 비교하여, 적어도 5배 높거나, 적어도 6배 높거나, 적어도 7배 높거나, 적어도 8배 높거나, 적어도 9배 높거나, 또는 적어도 10배 높은 농도에서 선택된, pH 5.0 내지 7.0인 수성의 시험관내 시험 매질 중의 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도를 제공한다.

[0181] 다른 구체예에서, pH가 1.0 내지 2.0인 수성의 시험관 내 시험 매질에 위치된 고체 분산물로부터의 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 중합체가 없는 결정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 적어도 40%, 적어도 50% 높고, 적어도 60%, 적어도 70%; 적어도 80%이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 PVP이다.

[0182] 다른 구체예에서, 고체 분산물로부터의, 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 하이프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여, 적어도 40%, 적어도 50% 높고, 적어도 60%, 적어도 70%; 적어도 80%이며, 이때 각각의 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성의 시험관내 시험 매질에 위치되었다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 PVP이다.

[0183] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 고체 분산물은 시간 경과에 따라 습도 및 온도에 노출시 티에노트리아졸로디아

제편 화합물 (1-1)의 재결정화에 안정성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 비정질로 남아 있는 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 적어도 90 %, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 및 적어도 99%에서 선택된다.

[0184] V. 제형:

본 발명의 고체 분산물과 사용할 수 있는 적합한 제형은 제한없이, 캡슐, 정제, 미니 정제, 비드, 비들렛, 웰렛, 세립, 과립, 및 분말을 포함한다. 적합한 제형은 예를 들어 장용 제피를 사용해 코팅될 수 있다. 적합한 코팅제는 제한없이, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 하이드록실프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함한다. 일부 구체예에서, 일정 조합이 예를 들어 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀의 일부 분자는 집합체로 존재하는 한편 일부는 담체와 분자적으로 분산된 동일 샘플에서, 조우할 수 있다.

일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 정제, 캐플렛, 또는 캡슐로서 제제화될 수 있다. 일부 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 미니-정제 또는 입에 부어 넣는 과립, 또는 구성용 경구 분말로 제제화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 즉석 혼탁물 제제를 제공하도록 다른 부형제(예를 들어, 재결정화/침전 억제 중합체, 풍미-차폐 성분 등)와 조합하여 적합한 희석제에 분산된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 소아과 치료용으로 제제화될 수 있다.

일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 중합체 담체를 포함하는, 본원에 기술된 다양한 구체예에 따른 고체 분산물을 포함한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 1 이상의 첨가제 예컨대 봉해제, 윤활제, 활택제, 결합제 및 충전제를 더 포함한다.

약학 조성물에 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 윤활제 및 약학적으로 허용되는 활택제의 예에는 제한없이, 콜로이드성 실리카, 삼실리케이트산마그네슘, 전분, 탈크, 3염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말화 셀룰로스, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산, 수소화 피마자유, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

약학 조성물과 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 결합제의 예에는 제한없이, 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스(예를 들어, FMC의 아비셀 PH), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 하이드록실프로필메틸셀룰로스(HPMC, 예를 들어, Dow Chemical의 메토셀); 수크로스, 텍스트로스, 콘시럽; 다당류; 및 젤라틴이 포함된다.

약학 조성물과 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 충전제 및 약학적으로 허용되는 희석제의 예에는 제한없이, 당과 젤 당, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스(MCC), 분말화 셀룰로스, 솔비톨, 수크로스 및 탈크가 포함된다.

일부 구체예에서, 부형제는 약학 조성물에서 1 이상의 기능을 제공한다. 예를 들어, 충전제 또는 결합제는 또한 봉해제, 활택제, 부착 방지제, 윤활제, 감미제 등일 수 있다.

일부 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 첨가제 또는 성분들, 예컨대 항산화제(예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록실아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), -토코페롤, 프로필 갈레이트, 및 푸마르산), 항미생물제, 효소 억제제, 안정화제(예를 들어, 말론산), 및/또는 보호제를 더 포함할 수 있다.

대체로, 본 발명의 약학 조성물은 임의의 적합한 고형 제형으로 제제화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 투여를 위한 단위 제형, 예를 들어 캡슐, 또는 정제, 또는 복수-입자계 예컨대 세립 또는 과립 또는 분말로서 배합된다.

일 구체예에서, 약학 조성물은 본원에 기술된 고체 분산물의 다양한 구체예에 따른, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 고체 분산물, 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 45-50 중량%의 락토스 일수화물; 35-40 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 4-6 중량%의 크로스카멜로스 나트륨; 0.8-1.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고, 여기서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물에서 비정질이고, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀

룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 중량비가 1:3 내지 1:1이다.

[0195] VI. 용량:

일 구체예에서, 본 발명은 임의의 적합한 고형 제형으로 제제화될 수 있는 약학 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg 범위의 투여량으로 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예들의 1 이상을 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 및 약 10 mg 내지 약 20 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예의 1 이상을 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 10 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 본원에 기술된 바와 같은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예들의 1 이상을 포함한다.

일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로, 그리고 주 1회, 6일마다 1일 1회, 5일마다 1일 1회, 4일마다 1일 1회, 3일마다 1일 1회, 2일마다 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태로, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예의 1 이상을 이를 필요로하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 임의의 전술한 투여량 또는 투여 형태는 주기적으로 감소하거나 또는 주기적으로 증가된다. 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량, 및 주 1회, 6일마다 1일 1회, 5일마다 1일 1회, 4일마다 1일 1회, 3일마다 1일 1회, 2일마다 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태로, 화합물 (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17), 및 (1-18)로 이루어진 군으로부터 선택된 티에노트리아졸로디아제핀을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 임의의 전술한 투여량 또는 투여 형태는 주기적으로 감소되거나 또는 주기적으로 증가된다.

[0198] 이러한 단위 제형은 요법의 특정 목적, 요법의 기간 등에 의존적으로 1일 1회 내지 5회 투여에 적합하다. 일 구체예에서, 투여 형태는 적어도 2 연속일 동안 적어도 1일 1회로 이를 필요로하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 격일로 적어도 1일 1회 이를 필요로하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 적어도 매주 이를 필요로하는 피험체에게 투여될 수 있고 균등 및/또는 비균등 용량으로 나뉠 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 3일마다 및/또는 주 당 6회를 고려해, 매주 이를 필요로하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 격일, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 및/또는 매주 분할 용량으로 이를 필요로하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 1개월 당 2 또는 그 이상의 균등하거나 또는 비균등하게 분할된 용량이 이를 필요로하는 피험체에게 투여될 수 있다.

[0199] 예를 들어, 캡슐, 정제, 미니-정제, 비드, 비들렛, 펠렛, 세립, 과립, 또는 분말에서 사용되는 투여 형태는 예를 들어, 장용 제피를 사용해 코팅될 수 있다. 적합한 코팅제는 제한없이, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 하이드록실프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함한다.

[0200] VII. 방법:

[0201] 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 본 명세서, 또는 본 출원에 그 전체로 참조로 편입된, 미국 공개 특허 출원 제2010/0286127호에 기술된 과정에 따라 얻을 수 있는 산 부가 염 또는 자유 염기로서 존재할 수 있다. 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질로부터 합성으로 제조하거나, 또는 당업자에게 잘 알려진 분할 방법에 따라 라세믹 혼합물의 제조에 의해 제조할 수 있다. 이를 분할의 방법은 (1) 키랄 보조제에 거울상이성질체의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 얻어진 혼합

물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 산물의 유리, (2) 광학 활성 분할제를 적용하는 염 형성, (3) 키랄 액상 크로마토그래피 컬럼 상에서 광학 거울상이성질체의 혼합물의 직접 분리 또는 (4) 입체선택적 화학 또는 효소 시약을 사용한 동역학적 분할로 예시된다. 라세믹 혼합물은 또한 잘 알려진 방법들, 예컨대 키랄-상 가스 크로마토그래피 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그들 성분 거울상이성질체로 분할될 수 있다.

[0202]

바람직하다면, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 특정 거울상이성질체는 비대칭 합성에 의해, 또는 키랄 보조제와의 유도체화에 의해 제조되는데, 여기서 얻어진 부분입체이성질체 혼합물이 분리되고 보조기가 절단되어 순수한 원하는 거울상이성질체가 제공된다. 대안적으로, 분자가 염기성 작용기, 예컨대 아미노, 또는 산성 작용기, 예컨대 카르복실을 함유하는 경우, 부분입체이성질체 염을 적절한 광학 활성 산 또는 염기와 형성시킨 후, 부분입체이성질체를 분할하여서, 당분야에 잘 알려진 기능적 결정화 또는 크로마토그래피 수단에 의해 형성시키고난 후, 순수한 거울상이성질체를 회수한다. 당분야에 잘 알려진 다양한 방법을 사용하여 거울상이성질체 과잉률이 대체로 약 80%가 넘는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 제조할 수 있다. 유리하게, 바람직한 거울상이성질체 과잉률은 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과이고, 가장 바람직하게는 99% 및 그 이상이다.

[0203]

본 발명의 고체 분산물은 용융 및 용매 증발을 포함한, 수많은 방법들로 제조될 수 있다. 본 발명의 고체 분산물은 또한 문헌 [Chiou WL, Riegelman S: "Pharmaceutical applications of solide dispersion systems", *J. Pharm. Sci.* 1971; 60:1281-1302]; [Serajuddin ATM: "Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs", *J. Pharm. Sci.* 1999; 88:1058-1066]; [Leuner C, Dressman J: "Improving drug solubility for oral delivery using Solid dispersions", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50:47-60]; 및 [Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", *Drug Discovery Today* 2007; 12:1068-1075]에 기술된 방법들에 따라 제조될 수 있고, 이를 모두를 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨다.

[0204]

일 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 용융 방법으로 제조된다. 일 구체예에서, 용융 방법은 담체 내에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예 중 1 이상을 용융시키는 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 용융 방법은 본 발명의 용융된 화합물 및 담체를 냉각시키는 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 용융 방법은 용융된 화합물 및 담체의 분쇄 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 용융된 화합물 및 담체는 냉각 단계 후에 분쇄된다.

[0205]

일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 담체가 비화합성인 경우, 계면활성제를 용융 단계동안 부가하여 가열된 혼합물 중 혼탁물 또는 2개 액체층의 형성을 방지한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예들 중 1 이상을 용융된 상태로 약물과 담체를 사용하는 대신, 이전에 용융된 담체에 혼탁시켜서, 공정 온도를 낮춘다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 열음조 교반으로 냉각시킨다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 분무 냉각(대안적으로 분무 콘질링)으로 냉각 및 고화시킨다.

[0206]

일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 대기 또는 냉각된, 저온 공기가 통과되는 냉각 챔버로 용융물을 분무하여 용융물을 입자로 형성시켜서 냉각 및 고화시킨다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 적합한 유체층 프로세서에서 용융된 분산물의 원자화 및 재고체화에 의해 냉각 및 고화된다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 가열가능한 고전단 혼합기에서 용융-파립화에 의해 냉각 및 고화된다.

[0207]

일부 구체예에서, 발열기 압출 또는 용융 응집을 사용해 약물의 용융 한계를 피할 수 있다. 발열기 압출은 단기간 동안 용융 온도에서, 이전에 혼합된, 약물 및 담체의 고회전 속도에서의 압출로 이루어지고, 얻어진 생성물은 실온에서 냉각 후 회수되고 밀링된다.

[0208]

일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예 중 1 이상은 임의의 열적으로 불안정한 화합물의 분해를 피하기 위해 낮은 프로세싱 온도에서 처리된다. 일 구체예에서, 낮은 프로세싱 온도는 일시적인 가소제 예컨대 이산화탄소와 발열기 압출을 회합시켜 달성된다. 일 구체예에서, 용융 응집은 통상의 고전단 혼합기 또는 회전식 프로세서에서 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조에 사용된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물은 가열된 부형제에 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 함유하는 용융된 담체를 부가하여 제조된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물은 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 및 1 이상의 부형제의 가열된 혼합물에 용융된 담체를 부가하여 제제조된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물은 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 담체 및 1 이상의 부형제의 혼합물을 담

체의 용융 범위 내 또는 그보다 높은 온도로 가열하여 제조된다.

[0209] 일부 구체예에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀의 제제에 대한 다양한 구체예의 1 이상은 용매 증발 방법으로 제조된다. 일 구체예에서, 용매 증발 방법은 이후에 증발되는 휘발성 용매에 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 담체의 가용화 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 휘발성 용매는 1 이상의 부형제일 수 있다. 일 구체예에서, 1 이상의 부형제는 제한없이, 점착 방지제, 불활성 충전제, 계면활성제 습윤제, pH 조정제 및 첨가제를 포함한다. 일 구체예에서, 부형제는 휘발성 용매 중에 용해되거나 또는 혼탁되거나 또는 팽창된 상태일 수 있다.

[0210] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 휘발성 용매에 혼탁된 1 이상의 부형제를 건조하는 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 건조는 진공 건조, 저온에서 휘발성 용매의 느린 증발, 회전식 증발기의 사용, 분무 건조, 분무 과립화, 동결 건조, 또는 초임계 유체의 사용을 포함한다.

[0211] 일 구체예에서, 소형 액적으로 조성물의 혼탁액 또는 용액의 원자화에 이어, 제제로부터 신속한 용매 제거를 포함하는, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물에 대한 제제의 분무 건조가 사용된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는 용매 중 조성물의 용액 또는 혼탁액을 적합한 화학적 및/또는 물리적 불활성 충전제, 예컨대 락토스 또는 만니톨 상에 분무시키는 분무 과립화를 포함한다. 일 구체예에서, 조성물의 용액 또는 혼탁액의 분무 과립화는 2방향 또는 3방향 노즐을 통해 얻어진다.

[0212] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 초임계 유체의 사용을 포함한다. 용어 "초임계 유체"는 그들의 임계 온도 및 임계 압력 위에서 단일 유체상으로 존재하는 물질을 의미한다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는 초임계 이산화탄소 유체의 사용을 포함한다. 일 구체예에서, 초임계 유체 기술을 사용하는, 본 발명에 따른 제제의 제조는 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 담체를 이산화탄소와 동시에, 노즐을 통해 입자 형성 용기에 도입되는 일반적인 용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액을 분무하여 용매가 초임계 유체에 의해 신속하게 추출되도록 하여, 용기 벽 상에 고체 분산물 입자의 침전물이 생성되도록 하는 단계를 포함한다.

[0213] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 공침전 방법의 사용을 포함한다. 일 구체예에서, 일정한 교반 하에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물, 및 담체 용액에 비용매가 점적된다. 일 구체예에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물, 및 담체는 비용매의 부가 동안 미립자를 형성되도록 공침전된다. 일 구체예에서, 얻어진 미립자를 여과하고 건조시켜 원하는 고체 분산물을 제공한다.

[0214] 혼합되는 화학식 (1)의 화합물 및 다형성 담체(들)의 비율은 화학식 (1)의 화합물의 생체이용률을 개선시킬 수 있는 한, 특별히 제한되지 않으며, 중합체의 종류에 따라 가변적이다.

[0215] 본 발명은 다음의 비제한적인 실시예로 예시한다.

VIII. 실시예:

[0217] 본 발명을 이하의 비제한적인 실시예에서 설명한다.

0218] 실시예 1: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 시험관내 스크리닝

[0219] 10종의 고체 분산물은 화합물 (1-1) 및 하이프로멜로스 아세테이트(HPMCAS-M), 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55), 폴리비닐피롤리돈(PVP), PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA), 및 유라짓 L100-55을 포함하는, 5종의 중합체 중 하나를 사용해, 각 중합체에 대해 25% 및 50%의 화합물 (1-1) 적재량으로 제조하였다. 고체 분산물은 분무 건조 후 저온 대류식 오븐에서 2차 건조를 사용하는, 용매 증발 방법으로 제조하였다. 각 고체 분산물의 성능은 시간 경과에 따라 용액에 존재하는 유리 약물의 양 및 총 약물의 양 둘 모두를 측정하는 비함침 용해 성능 시험을 통해 평가하였다. 비함침 용해는 저용해성 화합물에 대한 생체내 상황을 최적으로 대표하므로 선택하였다. 이 시험은 생체내 상태를 모의하는, 시험 매질에 분산물을 도입 후 대략 30분 내지 40분간 위 pH(0.1N NaCl, pH 1.0)에서 장 pH(FaFSSIF, pH 6.5)로 분산물의 "위 수송"을 포함한다. [FaFSSIF는 3 mM 나트륨 타우로콜레이트, 0.75 mM 레시틴, 0.174 g NaOH 펠렛, 1.977 g NaH₂PO₄ · H₂O, 3.093 g NaCl, 및 순수qs 500 mL를 포함하는, 공복 상태 모의 장 유체이다.]. 용해된 약물의 양은 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC) 방법 및 Agilent 1100 시리즈 HPLC를 사용해 정량하였다. 제제의 용해 프로파일(도 1a-1j)은 동일 매질 내 비제제화된 화합물에 비해 모든 분산물 후보에서 약물 용해도가 많이 증가함을 보여주었다. 고체 분산물 중에서, PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1) 분산물은 장 pH에서 방출하는 유리 약물의 높은 수준 발견을 기반으로, 비제제화된 화합물과 비교해, 향상된 경구 흡수성을 제공하였다.

[0220] 실시예 2: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 생체내 스크리닝

[0221] 화합물 (1-1)의 고체 분산물, 즉 PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-MG 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 분산물은 생체내 실험을 위해 보다 큰 규모로 제조하였다. 각각의 제제는 실시예 1에 기술된 시험관내 용해 시험으로 평가하였다. 이들 분산물이 비정질이고 균질함을 보장하기 위해, 각각의 분산물을 분말 X선 회절법(PXRD) 및 변조된 시차 주사 열량측정법(mDSC)으로 평가하였다. X선 회절계는 Bruker D-2 페이저였다. 부가적으로, 각 분산물의 유리 전이 온도(Tg)에 대한 물의 효과를 이해하기 위해서, mDSC는 적어도 18시간 동안 설정된 상대 습도(즉, 25%, 50%, 및 75% RH)에서 처음 평형화시킨 샘플에서 수행하였다. [물은 고체 분산물에 가소제로서 작용할 수 있고 활성 화합물 또는 중합체로 인한 시스템의 흡습성은 이를 시스템에 의한 물 흡수량에 영향을 미칠 수 있다].

[0222] 비합침 용해 결과(도 2a-2c)는 실시예 1의 분산물에서 발견된 것과 비슷하였다. PXRD 결과(도 3)는 임의 분산물에서 결정질 화합물의 증거를 보이지 않았고 mDSC 결과(도 4a-4c)는 각 분산물의 단일 유리 전이 온도(Tg)를 보여주어서, 각 분산물이 균질함을 시사한다. Tg과 상대 습도간 반비례 관계가 각각에 대해 관찰되었다(도 5). 주목할 것은, 75% RH에서 평형화시킨 PVP 중 25% 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 경우, 2개 Tg가 나타나서, 상분리가 일어났음을 시사하였고, 이러한 분산물은 또한 75% RH에서 용융 사건을 보여서, RH 평형화 동안 결정화가 일어났음을 시사하였다(도 6). 이러한 발견은 PVP 중 25% 화합물 (1-1)의 분산물이 HPMCAS-M 분산물보다 덜 안정함을 의미한다.

[0223] 이들 분산물의 생체이용률을 평가하기 위해서, 숫컷 비글개 군(군당 3마리)에게 3 mg/kg 용량의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 수성 혼탁액을 경구 위관영양법으로 투여하여 제공하거나 또는 1 mg/kg 용량의 화합물 (1-1)을 물:에탄올:폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400(60:20:20)에 용해시키고 정맥내 볼러스로서 요측피정맥에 투여하였다. 혈액 샘플은 정맥내 투여 후 0(투약전), 5, 15, 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시간, 그리고 경구 위관영양 투여 후 0(투약전), 15 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시간에 각 동물의 경정맥에서 채취하였다. 각 샘플에 존재하는 화합물 (1-1)의 양은 0.5 ng/mL의 정량 하한치로 적격한 LC-MS/MS 방법을 사용해 검출하였다. 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 무한대까지 말단 소실기의 외삽없이 마지막 측정가능한 농도까지 선형 사다리꼴 공식 사용으로 결정하였다. 제거 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석으로 계산하였다. 최고 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max} 에 대한 시간(t_{max})은 혈장 농도 데이터로부터 직접 유도하였다. 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량 정규화된 AUC를 정맥내 투여 후 용량 정규화된 AUC로 나누어 계산하였고 백분율(%)로 기록하였다. 하기 표 1에 요약한 결과들은 PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 평균 경구 생체이용률이 각각 58%, 49%, 및 74%였다.

표 1

개에게 경구(po) 및 정맥내(iv) 투여 후 화합물 (1-1)의 약동학적 매개변수(값은 3마리 개의 평균임)						
화합물 (1-1) 제제	용량 & 경로	C_{max} (ng/L)	t_{max} (hr)	AUC (ng · 분/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	F(%)
물:에탄올: PEG400(60:20:20) 중 용액	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25% 화합물 (1-1)의 수현탁물 /PVP 고체 분산물	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25% 화합물 (1-1)의 수현탁물 /HPMCAS-M 고체 분산물	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50% 화합물 (1-1)의 수현탁물 /HPMCAS-M 고체 분산물	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

AUC: 혈장 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} : 최대 혈장 농도; F: 생체이용률; HPMCAS: 하이프로멜로스 아세테이트 나트륨; IV: 정맥내; PEG: 폴리에틸렌 글리콘; PO: 입으로, 경구; PVP: 폴리비닐파롤리돈; t_{max} : C_{max} 의 시간; $t_{1/2}$: 혈장 제거 반감기

[0225] 실시예 3: 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 함유하는 캡슐의 제조 및 임상적 사용

[0226] 10 mg 농도의 젤라틴 캡슐을 혈액 악성종양 환자에서 초기 임상 실험을 위해 준비하였다. 실시예 1 및 2에 기술한 바와 같이, 화합물 (1-1)의 고체 분산물에 관한 시험관내 및 생체내 시험 결과를 기초로, HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 캡슐 개발을 위해 선택하였다. 캡슐 개발은 크기 3 경질 젤라틴 캡슐에 190 mg의

충전량을 목표로 시작하였는데, 이러한 구성이 잠재적으로 약학 조성물을 유지하면서 보다 큰 크기 캡슐을 충전하여 캡슐 강도를 증가시킬 수 있게 하기 때문이다. 경험을 기반으로, 상이한 양의 봉해제와 습윤제가 존재하고 존재하지 않는 4가지 캡슐 제제를 디자인하였다. 이를 모든 4가지 제제가 유사한 봉해 시험 및 용해 시험 결과를 보였기 때문에, 가장 단순한 제제(습윤제는 없고 봉해제는 최소)를 제조에 선택하였다. 제조 공정 개발 및 규모 확장 실험을 수행하여 고체 분산물에 대한 분무 건조 공정 및 건조후 시간; 블렌딩 매개변수; 대략 0.60 g/cc의 목표 부피 밀도를 획득하기 위한 블렌드의 롤러 압밀화 및 밀링; 및 캡슐 충전 조건을 확인하였다.

[0227] 결정질 화합물 (1-1) 및 중합체 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 아세톤에 용해시키고 분무 건조하여 50% 화합물 (1-1) 적재물을 함유하는 고체 분산물 중간체(SDI) 과립을 생성시켰다. SDI는 PXRD 분석에 의해 비정질로 확인되었고 mDSC 분석에 의해 균질한 것으로 확인되었다(즉, 주위 조건 하에서 단일 Tg). HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물(1000 g) 및 미세결정질 셀룰로스 충전제-결합제(4428 g), 크로스 카멜로스 나트륨 봉해제(636 g), 콜로이드성 이산화규소 분산제/윤활제(156 g), 스테아르산마그네슘 분산제/윤활제(156 g), 및 락토스 일수화물 충전제(5364 g)를 포함한, 부형제를 V-블렌더의 스테이지에서 블렌딩하였다. 이 블렌드를 압착하고 과립화시켜서 대략 0.6 g/mL의 부피 밀도를 얻었다. 블렌드를 자동화 충전 기계를 사용해 크기 3 경질 젤라틴 캡슐(목표 충전량: 190 mg)에 분배하고 최종 캡슐은 캡슐 연마기로 연마하였다.

[0228] HPMCAS 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 함유하는 10 mg 캡슐의 경구 투약 후 약동학 평가를 수행하였고 결과는 건강한 지원자에게 화합물 (1-1)의 유드라짓 고체 분산물을 함유하는 4 x 10 mg 캡슐의 투여의 경구 투약 후 수행된 약동학 평가와 비교하였다.

[0229] 2종 약학 조성물의 비교 결과를 하기 표 2A 및 2B에 제공하였다. 이전의 유드라짓 제제는 2009년 1월 8일 공개된 미국 공개 특허 출원 제2009/0012064 A1호의 실시예 5에 기술되어 있다. 이 출원은 유드라짓 고체 분산물 제제는 화학식 (A)의 티에노트리아졸로디아제핀, 및 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 B형(유드라짓 RS), 메타크릴산 공중합체 C형(유드라짓 L100-55), 탈크 및 마그네슘 알루미노실리케이트를 포함한 코팅 부형제를 물과 에탄올의 혼합물에 용해 및/또는 분산시켜 제조하였다고 언급하고 있다. 이후 이러한 비균질 혼합물을 원심분리 유동층 제립기를 사용해 미세결정질 셀룰로스구(논파레일 101, Freund)에 도포해서 크기 2 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 캡슐에 분배된 과립을 생성시켰다.

[0230] 양쪽 임상 실험에서, 화합물 (1-1)의 혈액 농도는 검증된 LC-MS/MS 방법을 사용해 결정하였고 캡슐 투여 후 24시간 동안 다양한 시점에 측정된 화합물 (1-1)의 혈장 농도를 기초로 약동학 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 3에 요약하였고, HPMCAS-M 고체 분산물 제제가 AUC를 기반으로 유드라짓 고체 분산물 제제보다 인간에서 생체이용률이 3배 더 높은 것으로 확인되었다(924*4/1140, 투여된 용량 차이에 대해 조정). 부가적으로, 관찰된 T_{max}를 기반으로, HPMCAS 제제는 유드라짓 제제보다 더 신속하게 흡수되었다(T_{max}가 1시간 대 4-6시간). HPMCAS-M 고체 분산물 제제에 전신 노출시 두드러진 개선점은 예상밖이었다.

표 2

표 2A: 임상적 사용을 위한 화합물 (1-1)의 고형 분산물 캡슐			
성분	기능	캡슐 함량	
		mg	Wt %
화학식 (II)의 화합물	활성제	10.0*	5.56
하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)	고체 분산물의 담체	10.0	5.56
락토스 일수화물	충전제	85.0	47.22
미세결정질 셀룰로스	충전제-결합제	70.0	38.89
크로스카멜로스 나트륨	봉해제	10.0	5.56
콜로이드성 이산화규소	분산제/윤활제	2.5	1.39
스테아르산마그네슘	분산제/윤활제		
전체		190.0	100.0

[0231]

표 2B: 화합물 (1-1)의 유드라짓 L100-55 고체 분산물 함유 약학 조성물: 10 mg 강도, 크기 2 경질 젤라틴 캡슐			
성분	기능	캡슐 함량	
		mg	Wt %
화합물 (1-1)	활성제	10.0*	3.8
코어:			
미세 결정질 셀룰로스구 (忿파레일 101, Freund, Inc)	비히클	100.0	38.5
화합물/중합체 총:			
암모니오 메타크릴레이트 공중합체, B형 (NF, PhEur)(유드라짓 RS, Evonik)	코팅제	10.8	4.2
메타크릴산 공중합체, C형 (NF)/ 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) A형 (PhEur) (유드라짓 L100-55, Evonik)	코팅제	25.2	9.7
탈크	코팅제	88.2	33.9
마그네슘 알루미노메타실리케이트 (뉴슬린, Fuji Chemical)	코팅제	20.0	7.7
트리에틸 시트레이트	가소제	5.0	1.9
이산화규소	유동화제	0.8	0.3
		260.0	100.0

* 무수률로서

[0232]

표 3

[0233]

인간에 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 경구 투여 후 약동학적 매개변수					
화합물 (1-1)제제	#환자	투여 및 경로	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)
유드라짓 고체 분산물 제제	7	40 mg PO	83	4 내지 6	1140
50% HPMCAS-M 고체 분산물 제제	7	10 mg PO	286	1	925

AUC_{0-24h}: 24시간 동안 시간에 따른 OTX015 혈장 농도 곡선하 면적
C_{max}: 혈장에서의 최대 농도
hr: 시간
HPMCAS: 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트
mL: 밀리리터
ng: 나노그램
PO: 입으로, 경구
T_{max}: C_{max}의 시간

[0234]

실시예 4. 래트에서 경구 노출

[0235]

화합물 (1-1)의 고체 분산물의 3종 제제의 경구 생체이용률을 래트에서 결정하였다. 선택된 3종 분산물은 PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, 및 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물이었다. 실험에 사용된 동물은 핀란드 소재, 터쿠 대학의 중앙 동물 실험실에서 얻은 특이적 병원체 무함유(SPF) Hsd:스프라그 다우리 래트였다. 래트는 원래 네덜란드의 할란에서 구매하였다. 래트는 암컷이고 10주령이었으며, 12마리 래트를 실험에 사용하였다. 동물은 폴리카보네이트 마크론 II 우리(우리 당 3마리 동물)에 수용하였고, 동물실 온도는 21 +/- 3°C였으며, 동물실 상대 습도는 55 +/- 15%였고, 동물실 밝기는 인공적으로 하여 12시간 명암 주기로 순환시켰다(암주기가 18:00시에서 06:00시). 베딩에 아스펜 칩(Tapvei Oy, Estonia)을 사용하였고, 베딩은 1주일에 적어도 1회 바꿔주었다. 사료와 물은 동물 투약전에 제공하였지만 투여 후 처음 2시간 동안은 치워 두었다.

[0236]

PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, 및 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 경구 투약 용액은 0.75 mg/mL의 화합물 (1-1) 농도를 얻기 위해 적절한 양을 사용해 분산물을 보유하는 용기에 주사용 멸균수의 사전 계산된 양을 부가하여 제조하였다. 경구 투약 용액은 각각의 투약 전 20초간 와류 혼합하였다. 0.25 mg/mL의 화합물 (1-1)을 함유하는 정맥내 투여용 투약 용액은 4 mL의 평균 분자량 400 Da의 폴리에틸렌 글리콜(PEG400), 4 mL의 에탄올(96% 순도), 및 12 mL의 주사용 멸균수를 함유

하는 혼합물에 5 mg의 화합물 (1-1)을 용해시켜 제조하였다. PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물을 함유하는 투약 용액은 물 부가 후 30분 내에 사용하였다. HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 투약 용액은 물 부가 후 60분 이내에 사용하였다. 4 mL/kg의 투약 부피를 사용해 정맥 내 투여를 위해 1 mg/kg 및 경구 투여를 위해 3 mg/kg의 화합물 (1-1)의 용량 수준을 제공하였다. 투약 계획은 하기 표 4에 제공한다.

표 4

[0237]

래트 경구 노출 실험을 위한 투약 계획				
래트	체중	용량 (mL)	시험 항목	경로
1	236.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
2	221	0.88	화합물 (1-1)	정맥내
3	237.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
4	255.5	1.02	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
5	224.2	0.90	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
6	219.2	0.88	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
7	251.6	1.01	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
8	240.4	0.96	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
9	238	0.95	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
10	226.6	0.91	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
11	228.4	0.91	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
12	228.5	0.91	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구

[0238]

투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시에 5 μ L의 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 용액을 함유하는 에펜도르프 퓨어에 대략 50 μ L의 혈액 샘플을 수집하였고, 각 샘플은 정해진 시점부터 5분 창이내에 채취하였다. 각 샘플에서, 20 μ L의 혈장을 얻었고, 분석을 위해 드라이 아이스 온도에서 보관하였다. 화합물 (1-1)의 농도에 대한 각 샘플 분석은 0.5 ng/mL의 하한치 양으로 검증된 액상 크로마토그래피 텐덤 질량 분광분석(LC-MS/MS) 방법을 사용해 수행하였다.

[0239]

약동학적 매개변수는 표준 비구획 방법을 사용하여 피닉스 윈놀린(Phoenix WinNonlin) 소프트웨어 패키지(버전 6.2.1, Pharsight Corp., CA, USA)로 계산하였다. 제거기 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석으로 계산하였다. 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 마지막 측정가능한 농도까지 선형 사다리꼴 공식의 사용과 이어서 무한대까지 말단 제거기의 외삽에 의해 결정하였다. 구획 또는 전신에 남아있는 화합물의 평균 시간량을 의미하는 평균 체류 시간(MRT)은 무한대까지 약물 농도 프로파일을 외삽하여 계산하였다. 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max} 까지의 시간(t_{max})은 혈장 농도 데이터에서 직접 유도하였다. 잠정적인 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량 정규화된 AUC를 정맥내 투여 후 용량 정규화된 AUC로 나누어, 즉, $F = (AUC_{(경구)}/용량_{(경구)})/(AUC_{(정맥내)}/용량_{(정맥내)})$]으로 계산하였고 백분율(%)로 기록하였다.

[0240]

약동학적 매개변수는 하기 표 5에 제공하였으며, 시간에 따른 혈장 농도 플롯을 도 7 및 8에 도시하였다.

표 5

[0241]

경구 및 정맥내 투여 후 화합물 (1-1)의 약동학적 매개변수. 값은 3마리 동물의 평균이다.				
화합물	매개변수	1 mg/kg 정맥내	3 mg/kg 경구	F(%)
화합물 (1-1) 물:에탄올:PEG400 (60:20:20)	AUC (분*ng/mL)	74698		
	C_{max} (ng/mL)	730		
	T_{max} (시간)	0.25		
	$t_{1/2}$ (시간)	8.5		
	CI/F (mL/분/kg)	13.4		
	MRT (시간)	7.4		

PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (분*ng/mL) C_{max} (ng/mL) T_{max} (시간) $t_{1/2}$ (시간) 8.5 CI/F (mL/분/kg) MRT (시간)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (분*ng/mL) C_{max} (ng/mL) T_{max} (시간) $t_{1/2}$ (시간) 8.5 CI/F (mL/분/kg) MRT (시간)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	AUC (분*ng/mL) C_{max} (ng/mL) T_{max} (시간) $t_{1/2}$ (시간) 8.5 CI/F (mL/분/kg) MRT (시간)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

[0242] 실시예 5. 분무 건조된 분산물의 제조

화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물은 HPMCAS-MG(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), HPMCP-HP55(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), PVP(ISP, a division of Ashland, Inc.), PVP-VA(BASF Corp.), 유드라짓 L100-55(Evonik Industries AG)의 선택된 5종의 중합체를 사용해 제조하였다. 모든 분무 건조 용액은 25 중량% 및 50 중량%의 각 중합체로 제조하였다. 모든 용액은 아세톤에서 제조하였지만, PVP 용액은 예외적으로 에탄올에 제조하였다. 각 용액에 대해, 1.0 g의 고체(중합체 및 화합물 (1-1))를 10 g의 용매에 제조하였다. 용액은 노즐이 1.5 mm인 Buchi B-290, PE-024 분무 건조기 및 Buchi B-295, P-002 컨덴서를 사용해 분무 건조하였다. 분무 건조기 노즐 압력은 80 psi로 설정하였고, 목표 배출 온도는 40°C로 설정하였으며, 냉각기는 -20°C로 설정하였고, 펌프 속도는 100%로 설정하였으며, 흡인기 설정값은 100%로 하였다. 분무 건조 후, 고체 분산물을 수집하고 저온 대류식 오븐에서 밤새 건조하여 잔여 용매를 제거하였다.

[0244] 실시예 6: 습도 및 온도에 따른 안정성

표 6

표 6

시험	절차	허용 기준	T=0 (초기)	T-1 개월 (40°C/75%RH에 저장)	T- 2 개월 (40°C/75%RH에 저장)	T= 개월 (40°C/75%RH에 저장)
외관	AM-0002	백색 내지 회백색 분말	시험일/ 참조: 06Aug2012/02-41-2	시험일/ 참조: 24Sep2012/02-41-59	시험일/ 참조: 24Oct2012/02-37-106	시험일/ 참조: 17Dec2012/02-37-119
			백색 분말	백색 분말	백색 분말	백색 분말
역가 (HPLC)	AM-0028	45.0 ~ 55.0 wt%	시험일/ 참조: 25Jul2012/02-37-21	시험일/ 참조: 25Sep2012/02-4H10	시험일/ 참조: 24Oct2012/02-37-105	시험일/ 참조: 29Nov2012/02-34-107
			50.0	49.4	49.8	49.2
			시험일 / 참조: 25Jul2012/02-34-49	시험일 / 참조: 26Sep2012/02-41-64	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-105	시험일 / 참조: 29Nov2012/02-34-107
개별 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	RRT	면적%	RRT	면적%
			보고 가능 한 관련 물질 없음	보고 가능 한 관련 물질 없음	0.68	0.06
			0.77	0.06	0.77	0.09
전체 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일 참조: 25Jul2012/02-34-49	시험일 / 참조: 26Sep2012/02-41-64	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-105	시험일 / 참조: 29Nov2012/02-34-107
			보고 가능 한 관련 물질 없음	보고 가능 한 관련 물질 없음	0.12%	0.16%
			1.52	2.53	2.70	3.43
수분 함량 (KF)	AM-0030 USP <921>	결과 보고 (wt%)	시험일 / 참조: 02Aug2012/02-41-1	시험일 / 참조: 27Sep2012/02-37-99	시험일 / 참조: 25Oct2012/02-37-110	시험일 / 참조: 29Nov2012/02-37-116
			1.52	2.53	2.70	3.43
			시험일 / 참조: 24Jul2012/02-24-131	시험일 / 참조: 01Oct2012/02-41-73	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-107	시험일 / 참조: 17Dec2012/02-37-120
X선 분말 회절 (XRPD)	USP <941>	비정질 형태와 일관	비정질 형태와 일관 도 9 참조	비정질 형태와 일관 도 10 참조	비정질 형태와 일관 도 11 참조	비정질 형태와 일관 도 12 참조
			시험일 참조: 24Jul2012/02-24-130	시험일 / 참조: 26Sep2012/02-37-98	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-108	시험일 / 참조: 17Dec2012/02-37-121
			반복 1 = 134.30°C, 반복 2 = 134.23°C, 반복 3 = 135.28°C, 평균 = 134.60°C	반복 1 = 134.65°C, 반복 2 = 134.43°C, 평균 = 134.54°C	반복 1 = 135.35°C, 반복 2 = 134.93°C, 평균 = 135.14°C	반복 1 = 134.36°C, 반복 2 = 137.16°C, 평균 = 135.76°C
변조된 시차 주사 열량측정법 (mDSC)	USP <891> (n = 2 반복)	개별 및 평균 유리 전이 온도 (Tg, °C)				

[0245]

HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물은 고온에서 수분에 노출시켜 안정성을 평가하였다. 상대 습도 함수에 따른 유리 전이 온도(Tg)는 1, 2, 및 3개월 동안 75% 상대 습도, 40°C에서 결정하였다. 분무 건조된 분산물은 대량 제품 포장을 모의하기 위해 HDPE 병 내부 LDPE 백에 저장하였다. 결과를 표 6에 요약하였다. 0시에, Tg는 134°C였고, 1개월에, Tg는 134°C였고, 2개월에 Tg는 135°C였으며 3개월에 Tg는 134°C였고 각 측정 시 오직 하나의 변곡점이 관찰되었다. X선 회절 패턴을 또한 각 샘플에서 얻었다. 도 9는 안정성 시험의 0시에 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다. 도 10, 11 및 12는 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 패턴을 도시한다.

[0247]

실시예 7. 시험판내 실험

[0248]

급성(HL-60, U-937) 및 만성(K-562, NALM-1) 급성 골수성 백혈병, 및 급성 림프아구성 백혈병(Jurkat, CCRF-CEM, MOLT-3/-4)에서 유래된 8종의 인간 세포주를 증가되는 화합물 (1-1) 용량으로 처리하였고 72시간 후 MTT 검정법을 수행하였다. 단백질은 웨스턴 블랏으로 분석하였고 qRT-PCR은 스텝원플러스(StepOnePlus) 실시간 PCR 시스템 상에서 패스트 SYBR 그린으로 수행하였다. DNA 메틸트랜스파라제 억제제(아자시티딘, 데시타빈), 광범위 HDAC 억제제(파노비노스타트), mTOR 억제제(에버롤리무스), 글루코코르티코이드(헥사메타손), 및 통상적인 세포 독성 약물(다우노루비신, 시타라빈 및 메토트렉세이트)과 화합물 (1-1)을 동시 및 순차적 일정으로 조합하여 평가하였다. 조합 지수(CI)는 추&탈라레이(Chou&Talalay) 분석을 사용해 결정하였다; CI<1은 상승을 반영하고, CI=1은 상가적이며 CI > 1은 길항성을 의미한다.

[0249]

단일 작용제 화합물 (1-1)의 항증식 효과는 HL60, U937 및 Jurkat에서 GI50이 230 내지 384 nM이었고, 다른 세포주에서는 2: 6,000 nM이었다. 조합 실험은 3종의 화합물 (1-1)-감응성 세포주(HL60, U937, Jurkat) 및 1종의 내성 세포주(K-562)에서 수행하였다. 화합물 (1-1)과 아자시틴(CI=0.6; 0.6-0.7), 데시타빈(CI=0.6; 0.3-0.9), 시타라빈(CI=0.8; 0.4-0.9), 다우노루비신(CI=0.8; 0.4-0.9) 및 메토트렉세이트(CI=0.2; 0.1-0.3)의 48시간-동시 조합은 모든 4종의 세포주에서 상승적이었다. 텍사메타손, 에버롤리무스 및 파노비노스타트는 HL60, K562 및 Jurkat 세포주에서 화합물 (1-1)과 상승적이었다. 48-48시간, 72시간-24시간 또는 72-48시간 동안 아자시티딘 또는 파노비노스타트 이후 화합물 (1-1)의 순차적 조합은 동시 처리보다 더 강력한 상승 효과를 나타내었으며, 4종 세포주에서 72-24시간 조합 후 최저 CI 값이었다. HL-60 세포에서, 화합물 (1-1)(500 nM)과 아자시티딘(311

M) 또는 파노비노스타트(20 nM)의 24시간-조합은 카스파제-3 및 PARP 절단을 증가시킨 반면, K562 세포에서 이 조합은 P21 발현을 증가시키고 C-MYC 하향 조절을 강화시켰다.

[0250] 실시예 8. 시험관내 시험

[0251] 급성 (HL60, U937) 또는 만성 (K562) 골수성 백혈병 세포, 및 급성 림프아구성 백혈병 세포(Jurkat)에서 유래된 4종의 화합된 인간 세포주를 증가 용량의 화합물 (1-1)로 처리하였다. 72시간 노출 후에 MTT 검정법을 수행하였다. GI50 및 Emax 값은 프리즘 5.00을 사용해 S자형 용량 반응을 위한 방정식으로 계산하였고 세포주는 감응성 또는 내성으로 분류하였다. GI50 값이 < 500 nM인 세포는 화합물 (1-1)-감응성으로 간주하였다. 단일 작용제 화합물 (1-1)의 항증식 효과는 HL60, U937 및 Jurkat에서 GI50이 230 내지 384 nM이었고, 다른 세포주에서는 2': 6,000 nM이었다.

[0252] 화합물 (1-1)과 탈메틸화제(아자시티딘, 테시타빈), 광범위 HDAC 억제제(파노비노스타트), mTOR 억제제(에버롤리무스), 글루코코르티코이드(헥사메타손), 및 통상의 세포독성 약물(다우노루비신, 시타라빈 및 메토트렉세이트)의 동시 조합을 평가하였다. 조합 지수(CI)는 추&탈라레이 분석을 사용해 결정하였으며, CI < 1은 상승성을 반영하고, CI=1은 상가적이며 CI > 1은 길항성을 반영한다. 결과는 도 13a에 도시하였다.

[0253] 화합물 (1-1)은 화합물 (1-1)-감응성 및 내성 백혈병 세포에서 탈메틸화제, HDAC 및 mTOR 억제제, 글루코코르티코이드, 및 통상의 세포독성 약물과의 동시 조합으로 강력한 상승 효과를 발휘하였다. 도 13a에 도시한 바와 같이, 화합물 (1-1)의 8시간 동시 조합은 아자시틴(CI=0.6;0.6-0.7), 테시타빈(CI=0.6;0.3-0.9), 시타라빈(CI=0.8;0.4-0.9), 다우노루비신(CI=0.8;0.4-0.9) 및 메토트렉세이트(CI=0.2;0.1-0.3)와 모든 4종 세포주에서 상승적인 CI 값을 가졌다. 헥사메타손, 에버롤리무스 및 파노비노스타트은 화합물 (1-1)과 HL60, K562 및 Jurkat 세포주에서 상승적이었다. 또한, 도 13B는 48시간 동안 아자시티딘 및 화합물 (1-1)의 동시 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다. 도 13C는 48시간 동안 파노비노스타트 및 화합물 (1-1)의 동시 조합으로 처리된 HL60, U937, Jurkat 및 K562 세포주의 조합 지수값을 도시한다.

[0254] 순차 조합 실험을 3종의 화합물 (1-1)-감응성 세포주(HL60, U937, Jurkat) 및 1종의 내성 세포주(K-562)에서 수행하였다. 48-48시간, 72시간-24시간 또는 72-48시간 동안 아자시티딘 후 화합물 (1-1)의 순차 조합은 동시에 처리보다 강력한 상승성을 나타냈으며 도 14a-14d에 도시된 바와 같이 4종 세포주에서 72-24시간 조합 후 최저 CI값이었다. 최저 CI 값은 72시간-48시간 조합 후 관찰되었다. 48-48시간, 72시간-24시간 또는 72-48시간 동안 파노비노스타트 이후 화합물 (1-1)의 순차 조합은 동시에 처리보다 강력한 상승성을 보였고 도 15a-15d에 도시된 바와 같이 4종 세포주에서 72-24시간 조합 후 최저 CI 값이었다.

[0255] HL-60 세포주의 세포 주기 실험은 화합물 (1-1)(500 nM)과 아자시티딘(3f.LM) 또는 파노비노스타트(20 nM)의 24시간 조합 동안 수행하였다. 도 16a 및 16b는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된 HL60 및 K562 세포주에서 subG1의 세포 비율을 도시한다. HL60 세포에서, 화합물 (1-1) 및 아자시티딘에 동시에 노출은 subG1 시기인 세포 비율을 증가시키는데 반해, K562 세포에서, 이 조합은 G1 시기의 세포 비율을 증가시켰다.

[0256] 도 17a-d는 24시간 동안 화합물 (1-1) 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트의 동시 조합으로 처리된, 각각 HL60, Jurkat, U937, 및 K562 세포주의 cMYC, 절단된 카스파제 3, 절단된 PARP, p21 및 β-액틴의 웨스턴 블로트 프로파일을 도시한다. HL-60 세포에서, 화합물 (1-1)(500 nM)과 아자시티딘(3f.LM) 또는 파노비노스타트(20 nM)의 24시간-조합은 카스파제-3 및 PARP 절단을 증가시키는데 반해, K562 세포에서, 이 조합은 P21 발현을 증가시키고 C-MYC 하향조절을 강화시켰다.

[0257] 실시예 9. 시험관내 실험

[0258] 급성 및 만성 급성 골수성 백혈병(HL-60, U937, K562) 및 급성 림프아구성 백혈병(Jurkat, MOLT-3) 유래의 5종의 화합된 인간 세포주를 사용하였다. 화합물 1-1의 항증식 효과를 72시간-노출 후 MTT 및 GI50 값으로 평가하였다. 세포 PK 실험을 위해, 세포를 2.106 세포/mL로 과종하고 0, 5, 15, 30, 60, 120 및 360분 동안 500 nM 화합물 1-1에 노출시켰다. 각 시점에, 화합물 1-1의 세포외 및 세포내 농도는 텐덤 질량 분광분석과 초성능 액상 크로마토그래피를 사용해, 각각 세포 상등액 및 펠렛에서 분석하였다(농도 범위 1-250 ng/mL). 실험은 4종으로 수행하였다. 또한, 세포 펠렛에서 단백질 변화는 시판되는 항체를 사용해 웨스턴 블로트으로 분석하였고 스텝 원플러스 RT-PCR 시스템에서 패스트 SYBR 그린을 사용해 qRT-PCR을 수행하였다.

[0259] GI50 값은 HL60, U937 및 Jurkat에서 230 내지 384 nM이었고, 다른 세포주는 2': 6,000 nM이었다. 화합물 1-1의 세포 흡수는 감응성 및 내성 백혈병 세포주 둘 모두에서 신속(< 5분)하였으며, 평균 농도는 ~15 ng/106 세포

(3-23 ng.mL⁻¹/106세포)인데 반해, 화합물 1-1의 세포외 농도는 6시간의 항온반응까지 안정하였다(~ 200ng.mL⁻¹). 내성 세포주, K562에서, 2시간 노출 후 CMYC mRNA 수준의 하향조절이 관찰되었지만, 화합물 1-1 세포내 농도는 5분 노출 후에 검출되었다. 감응성 세포주, HL60 및 Jurkat에서, CMYC 단백질 및 mRNA 수준의 신속한 하향조절이 신속한 화합물 1-1 흡수와 상관적으로 관찰되었지만, 다른 화합물 1-1-표적 유전자, 예컨대 HEXIM, P21 및 BCL2 mRNA 수준은 감응성 세포주에서 보다 긴 노출 시간 후에 변화되었다.

[0260] 화합물 1-1의 세포내 측적이 화합물 1-1 감응성 및 내성 백혈병 세포주에서 유사한 정도 및 시기에 발생되었다. 화합물 1-1-표적 유전자의 신속한 조절은 오직 감응성 세포주의 mRNA 및 단백질 수준에서 관찰되었다.

[0261] 실시예 10. 혈액 악성 종양 환자의 Ib기 용량-탐색 실험에서 화합물 (1-1)의 약동학

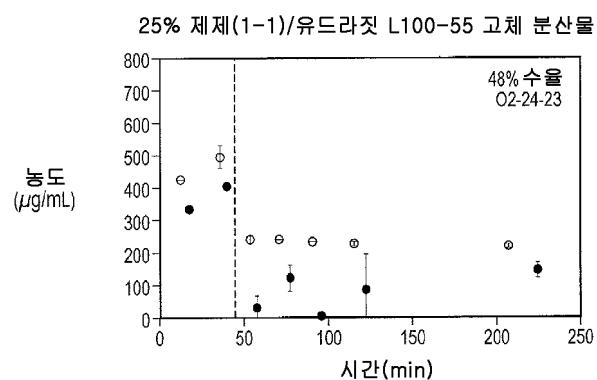
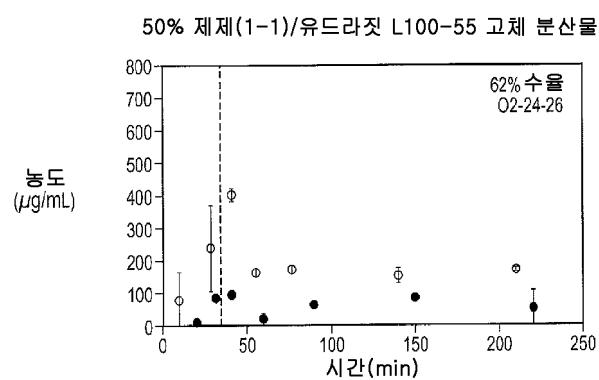
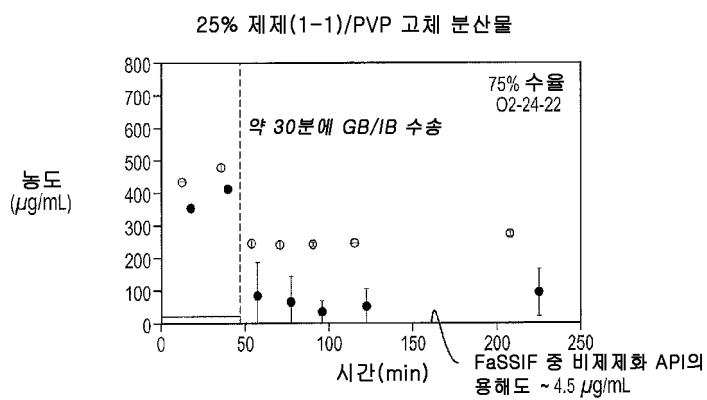
[0262] 화합물 (1-1)의 종양학적 Ib기 실험은 급성 백혈병 또는 다른 혈액 악성종양 환자에게 투여되는 화합물 (1-1)의 단계적 용량 증가를 조사하려는 1차 목표로 본 발명자들이 수행하였다. 실험은 급성 백혈병 또는 다른 혈액 악성종양 환자가 참가하였다. 환자들은 상이한 투약 일정에 따라서 10 mg 내지 160 mg 범위의 화합물 (1-1)의 몇몇 활성 용량 수준을 받았다. 7 시점에서 혈액 샘플은 백혈병 환자에서 1일에 투여 후 24시간 동안 각 환자에서 수집하였고("완전 PK") 다른 혈액 악성 종양 환자에서 투여 후 8시간 동안 각 환자에서 4회 혈액 샘플을 수집하였다("제한 PK"). 화합물 (1-1) 혈장 농도는 농도 범위 1-250 ng/mL로 텐덤 질량 분광분석 검출과 검증된 초성능 액상 크로마토그래피를 사용하여 혈액 샘플을 기초로 측정하였다. 분석 및 집단 약동학(PPK) 모델링은 비선형 혼합 효과 모델링 소프트웨어 프로그램 모노리스(Monolix) 버전 4.3으로 수행하였다. 흡수 상수(Ka); 겉보기 분포 부피(V/F), 겉보기 청소율(CL/F) 및 제지방 체중(LBM; 환자 성별, 체중 및 신장을 고려하여 계산)를 포함한 약동학적 매개변수를 계산하였다.

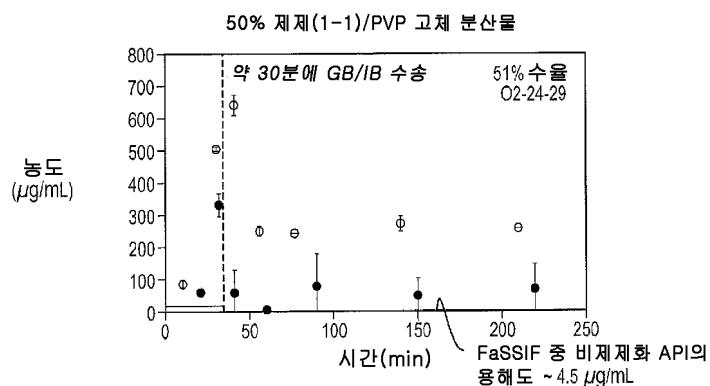
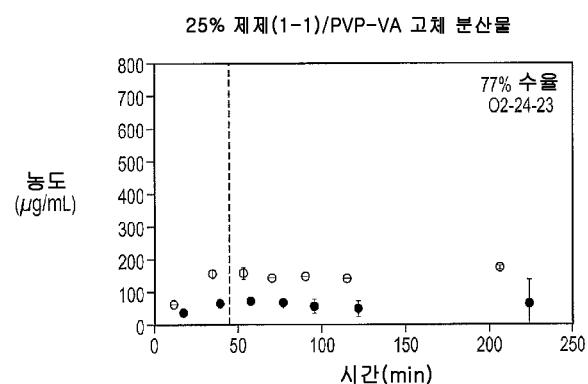
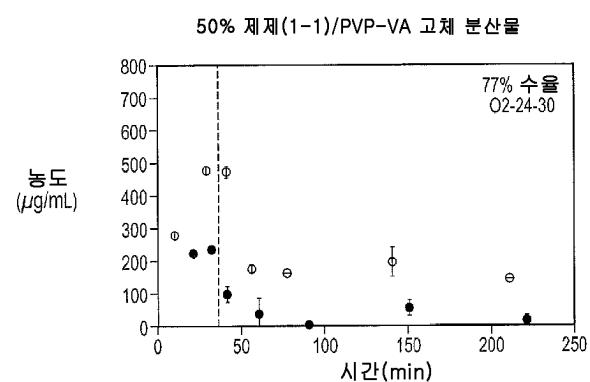
[0263] 85명 환자가 화합물 (1-1)의 Ib기 실험에 참가하였고 2013년 1월부터 2014년 8월까지 치료받았다. 환자들은 6가지 용량 수준: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg 및 160 mg를 1일 1회 투약(QD); 및 40 mg를 1일 2회 투약(BID)에 임의 추출하였다. 그들 중에서, 630 혈장 농도(607 + 23 BLQ)의 81명 환자가 PK 평가에서 평가할 수 있었다. 일구획 개방 모델이 적절하게 총 화합물 (1-1) 농도-시간 곡선을 설명하였다. 구조적 모델에 대해 얻은 집단 약동학(PPK) 매개변수는 Ka=0.74 h⁻¹(12%); V/F=71.7 L(6.0%) 및 CL/F=8.45 L/h(5.0%)였다. 화합물 (1-1) AUC_{0-t}과 용량 간 최고 상관성은 10 mg 내지 120 mg 용량 수준(R²=0.84)에서 관찰되었다. 흡수기는 선형이었고 Tmax는 1 시간 내지 4 시간이었다. 모든 환자 30에서 화합물 (1-1)의 평균 제거 반감기는 5.8 시간(± 1.1)이었다. PPK에서, 최고 모의 모델은 LBM을 분석에서 고려한 경우에 얻어졌다. CL/F와 V/F 간 상관성이 또한 화합물 (1-1)에서 관찰되었다.

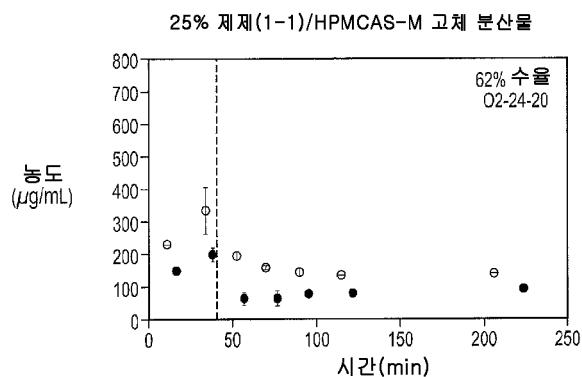
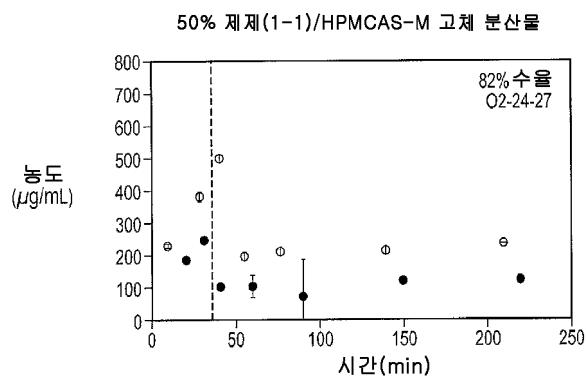
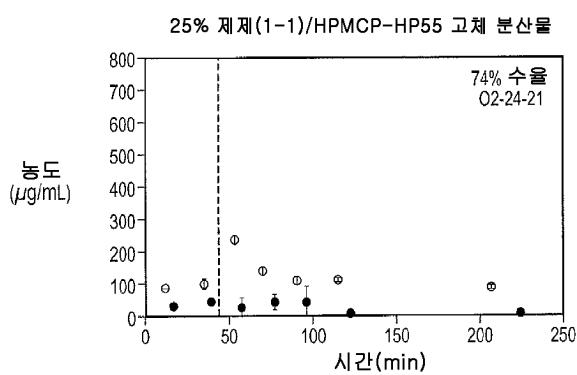
[0264] 당업자는 그의 광범위한 발명 개념을 벗어나지 않으면서 상기에 도시하고 설명한 예시적인 구체예들을 변화시킬 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 도시하고 설명한 예시적인 구체예에 한정되지 않으며, 청구항이 정의하는 바와 같은 본 발명의 정신 및 범주 내에서 변형들을 포함하고자 함을 이해한다. 예를 들어, 예시적인 구체예의 특별한 특징들은 청구된 본 발명의 일부분이거나 또는 일부분이 아닐 수 있고 개시된 구체예들의 특징을 조합할 수 있다. 본원에서 특별히 기재하지 않으면, "한", "하나", 및 "그"는 하나의 성분에 국한되는 것이 아니고 그 대신 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

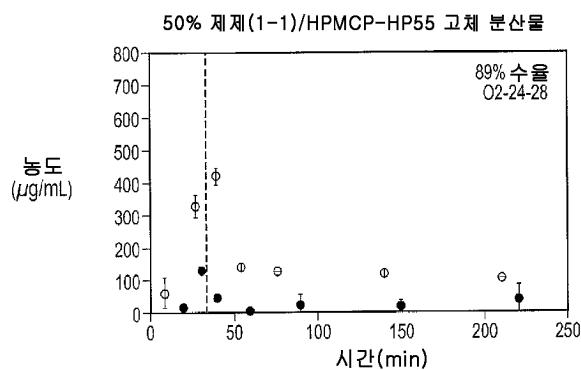
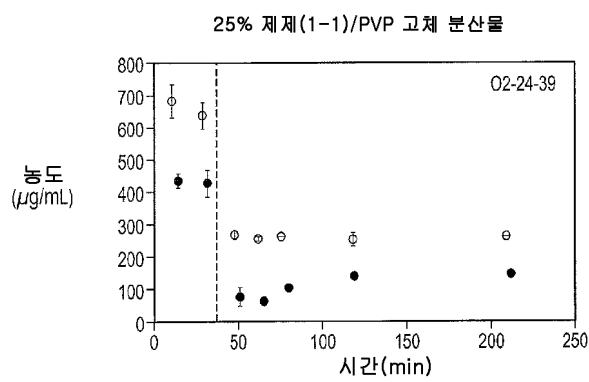
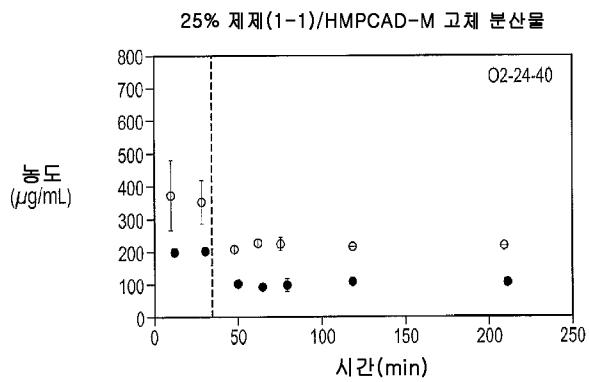
[0265] 본 발명의 도면 및 설명의 적어도 일부는 본 발명의 명확한 이해와 관련된 성분들에 집중하기 위해 단순화시킨 한편, 명확함의 목적으로, 제거되었지만, 당업자가 인식할 수 있는 다른 성분들도 역시 본 발명의 일부에 포함될 수 있음을 이해해야 한다. 그러나, 이러한 성분들이 당분야에서 잘 알려져 있고, 그들이 반드시 본 발명의 보다 나은 이해를 가능케하는 것은 아니므로, 이러한 성분들에 관한 설명은 본원에서 제공하지 않는다.

[0266] 더 나아가, 방법이 본원에 기재된 특정 순서의 단계에 의존되지 않는 정도로, 특정 순서의 단계들은 청구항에 대한 제한으로 이해해서는 안 된다. 본 발명의 방법에 대한 청구항들은 기재된 순서의 그들 단계의 수행에 제한해서는 안되고, 당업자는 단계들이 다양하고 본 발명의 정신 및 범주 내에 여전히 남아 있음을 쉽게 이해할 수 있다.

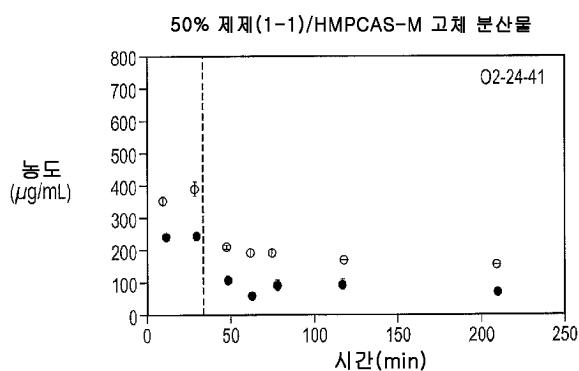
도면**도면1a****도면1b****도면1c**

도면1d**도면1e****도면1f**

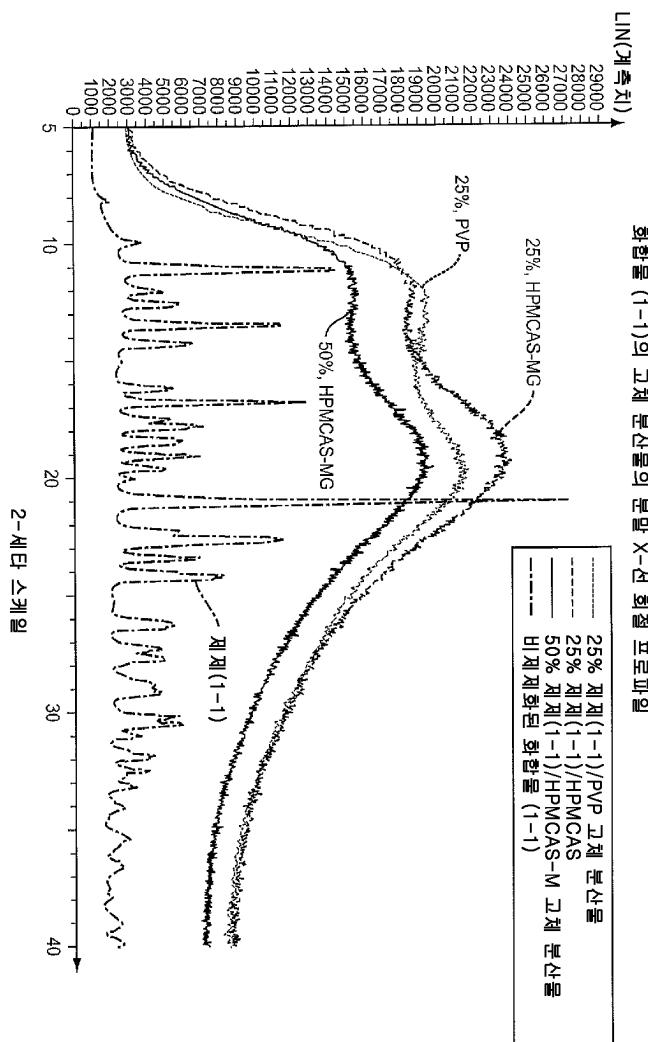
도면1g**도면1h****도면1i**

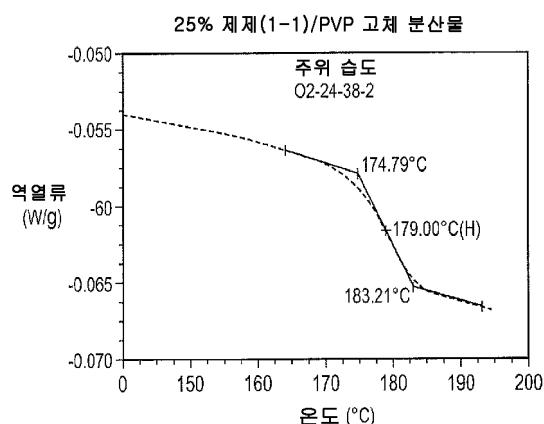
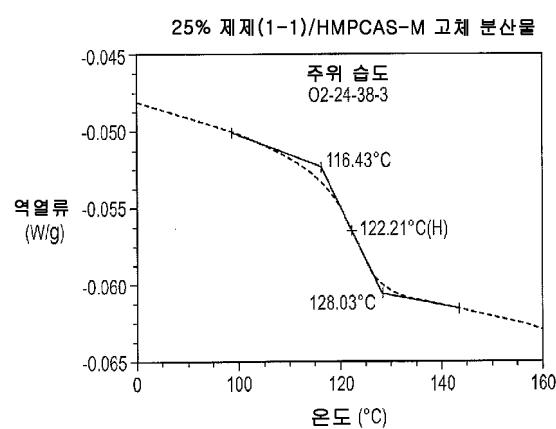
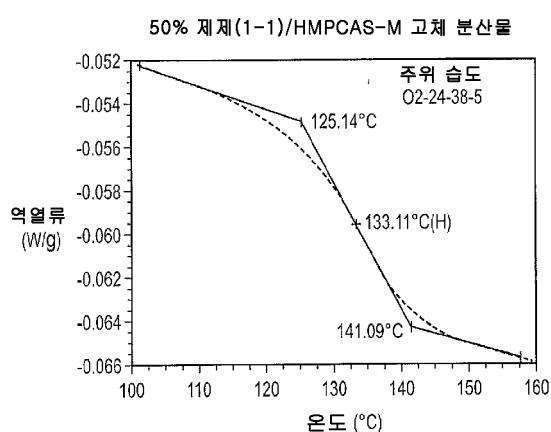
도면1j**도면2a****도면2b**

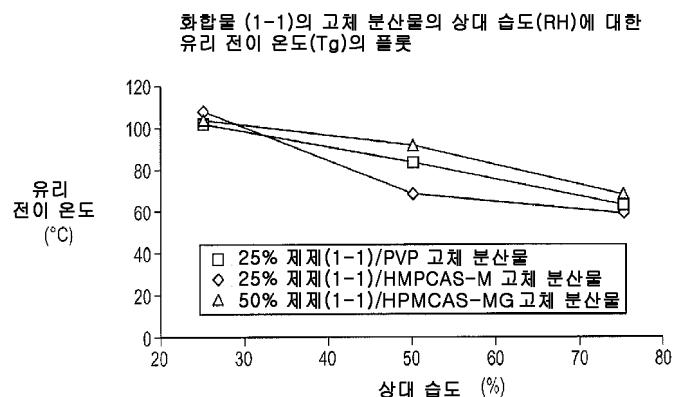
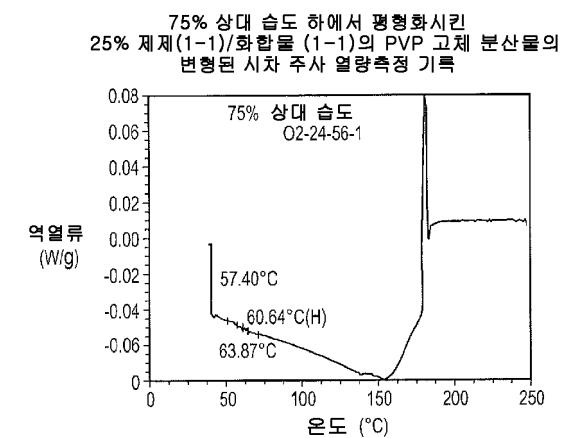
도면2c



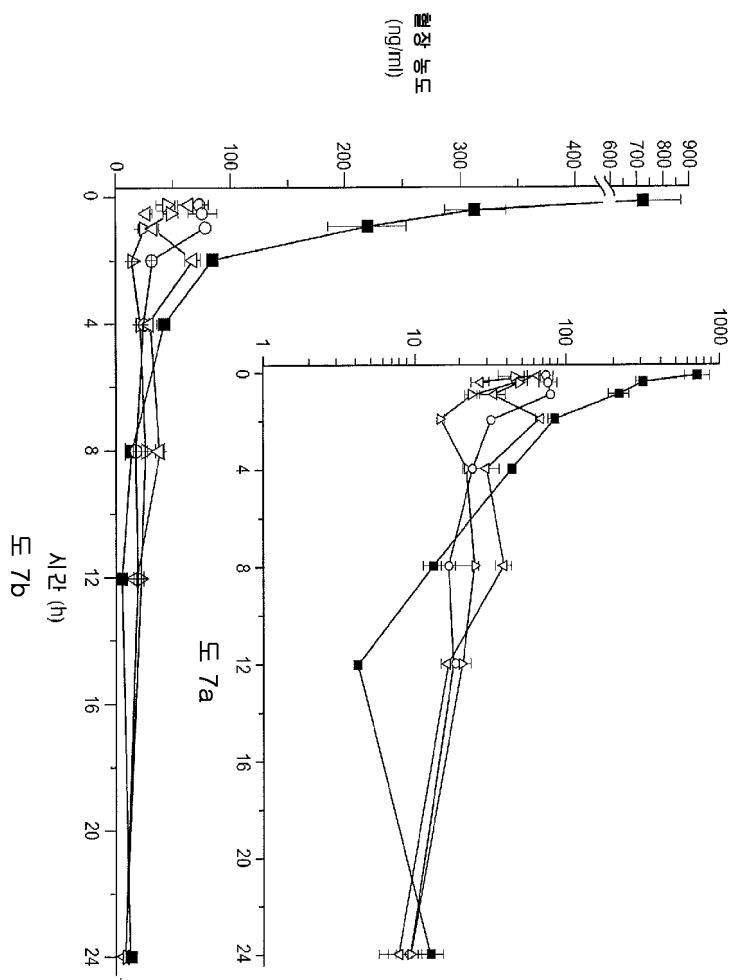
도면3



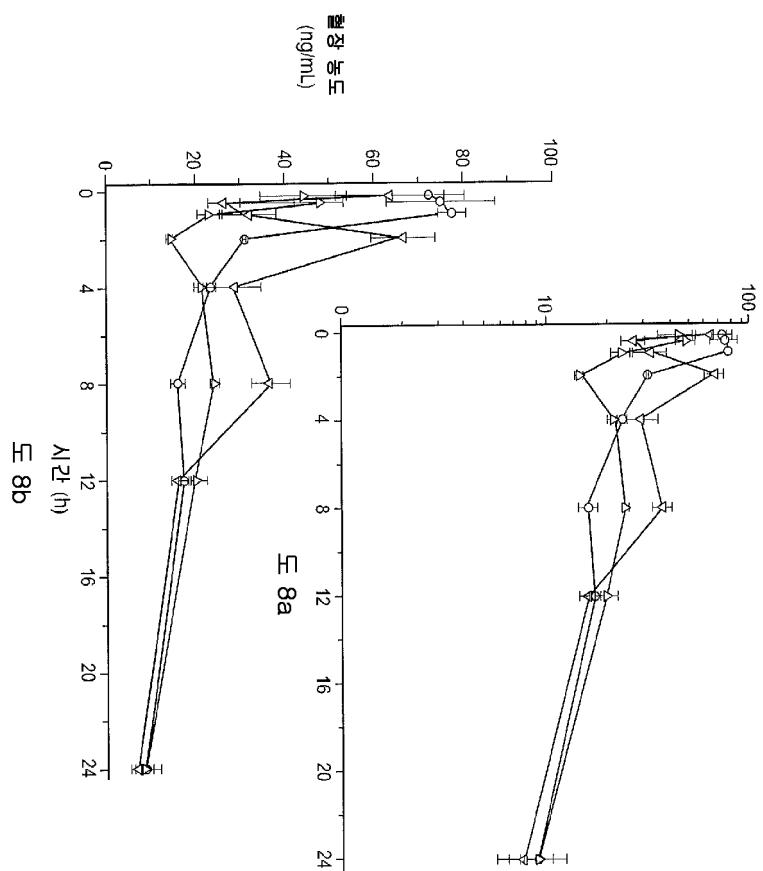
도면4a**도면4b****도면4c**

도면5**도면6**

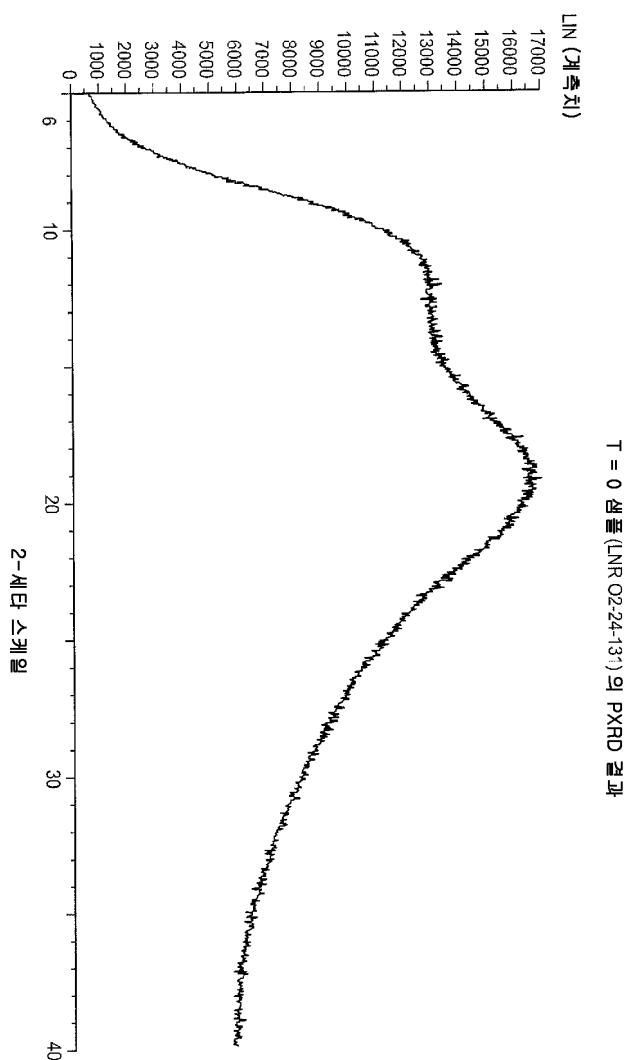
도면7



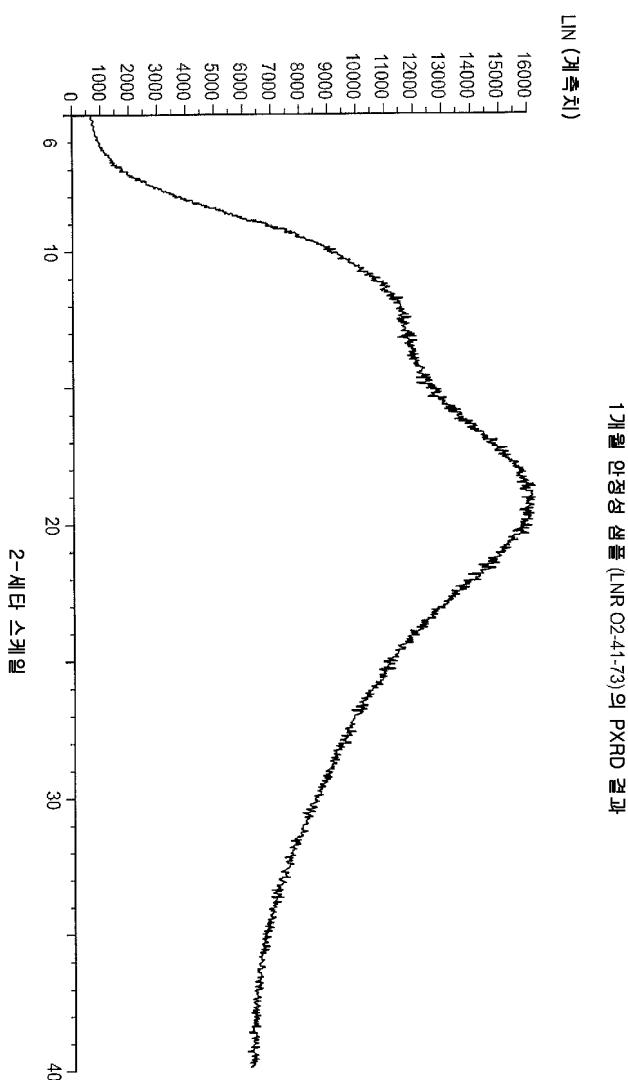
도면8



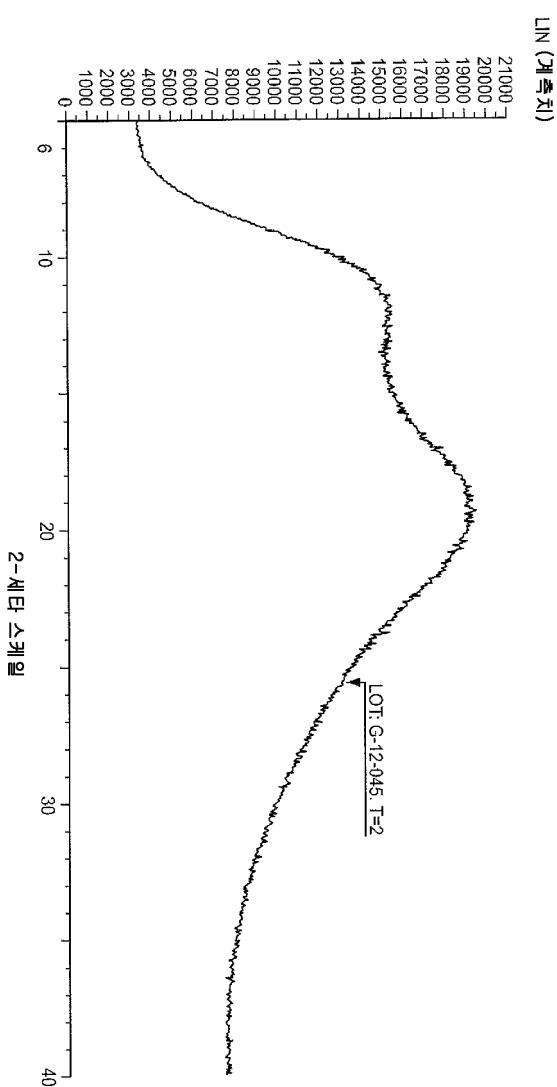
도면9



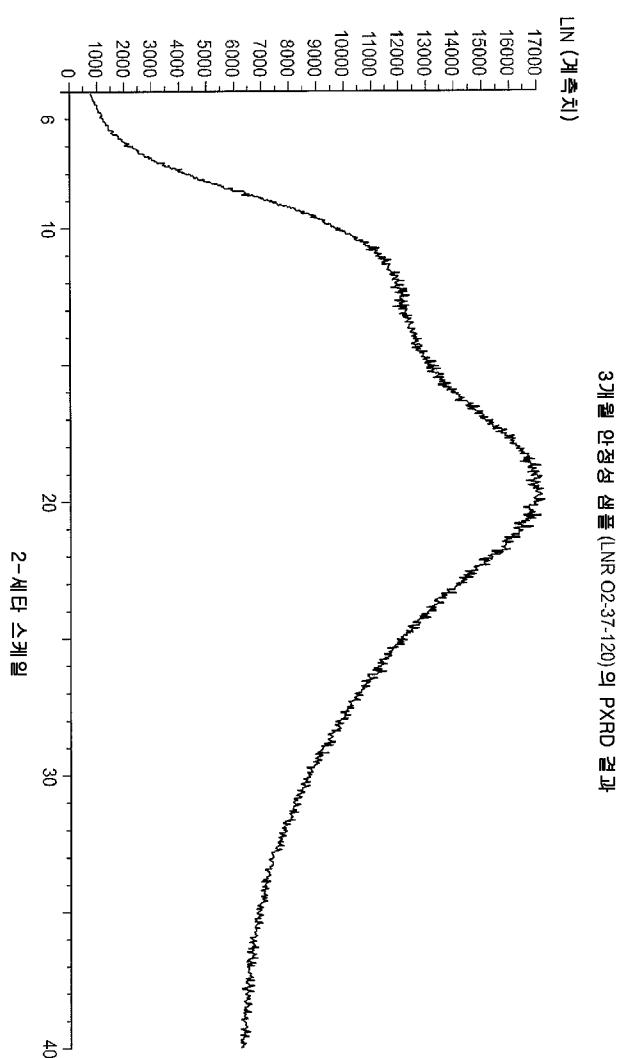
도면10



도면11



도면12



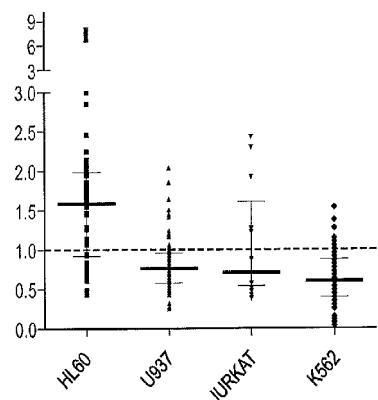
도면13a

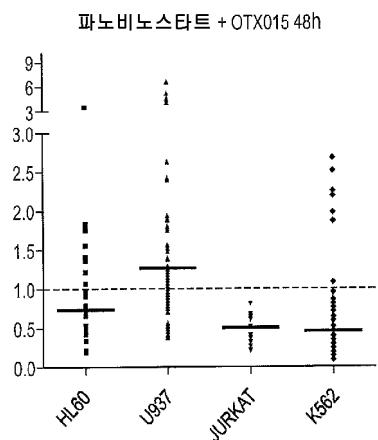
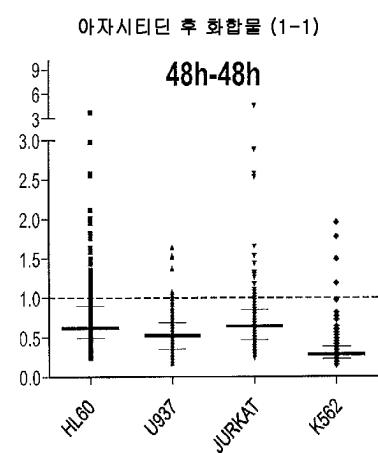
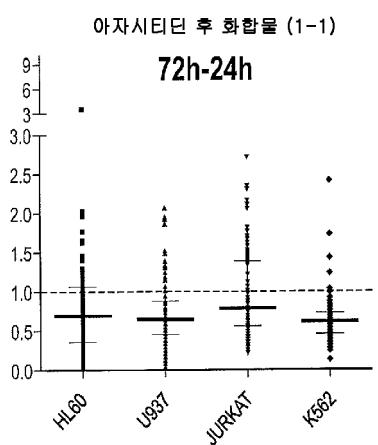
48 h 공동 조합

약물	CI 값	OTX015-감증성 세포주			OTX015-
		HL60	U937	JURKAT	내성 세포주
		K562			
데시타빈	중간 최저 최대	0.5 0.1 1.8	0.9 0.001 8.7	0.5 0.04 7.7	0.3 0.1 1.9
시타라빈	중간 최저 최대	0.9 0.1 2.5	1.0 0.3 1.7	0.7 0.5 1.8	1.1 0.2 7.8
다우노루비신	중간 최저 최대	0.9 0.4 2.8	0.8 0.3 3.2	0.9 0.4 1.8	0.4 0.1 1.7
메토트렉세이트	중간 최저 최대	0.1 0.0 4.9	0.3 0.0 2.4	0.1 0.0 1.8	0.1 0.0 5.1
덱사메타손	중간 최저 최대	0.3 0.1 1.2	1.9 0.5 9.3	0.2 0.0 2.0	0.7 0.3 2.6
에버辱리무스	중간 최저 최대	0.8 0.2 4.6	2.0 0.6 6.2	0.7 0.1 5.7	0.6 0.1 3.3
아자시티딘	중간 최저 최대	1.6 0.4 8.0	0.8 0.3 2.0	0.7 0.4 2.4	0.6 0.1 9.1
파노비노스타트	중간 최저 최대	0.7 0.2 3.3	1.3 0.4 6.5	0.5 0.2 0.8	0.5 0.1 2.7

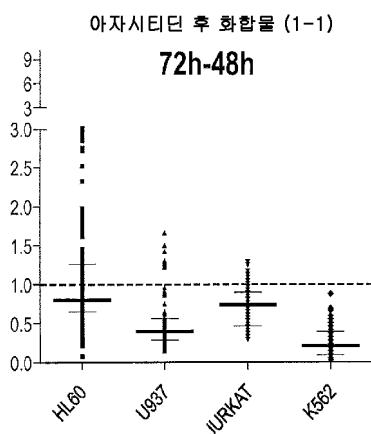
도면13b

아자시티딘 + OTX015 48h



도면13c**도면14a****도면14b**

도면14c

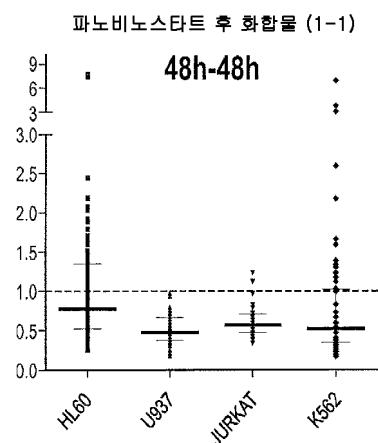


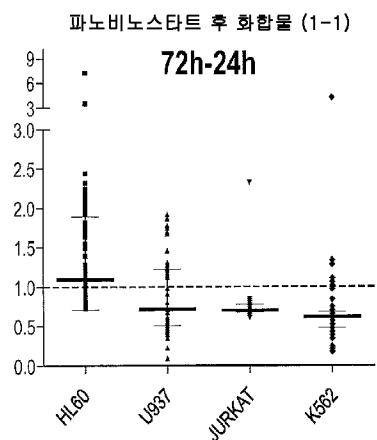
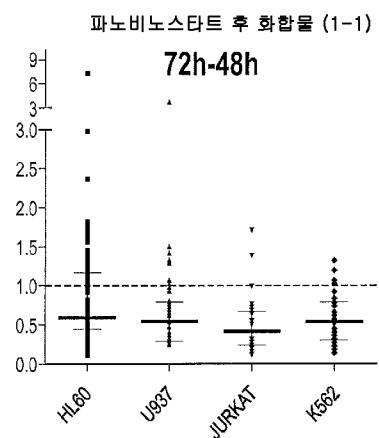
도면14d

아자시티딘 후 화합물 (1-1)

스케줄	CI 값	HL60	U937	JURKAT	K562
Aza 48h-OTX015 48h	중간	0.6	0.5	0.6	0.3
	최저	0.2	0.02	0.2	0.1
	최대	3.7	1.6	4.4	4.6
Aza 72h-OTX015 24h	중간	0.7	0.6	0.8	0.6
	최저	0.02	0.06	0.2	0.1
	최대	2.0	2.0	2.7	2.4
Aza 72h-OTX015 48h	중간	0.8	0.4	0.7	0.2
	최저	0.1	0.2	0.3	0.01
	최대	3.0	1.7	1.3	0.9

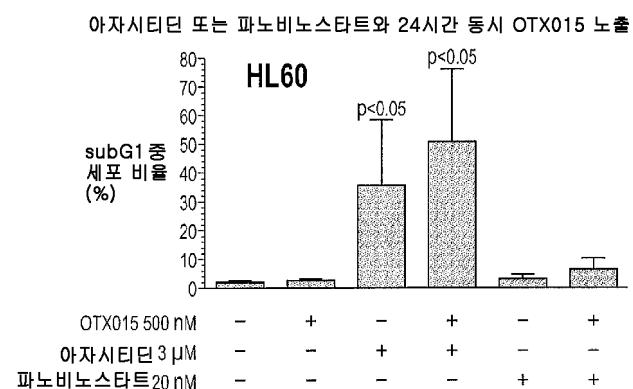
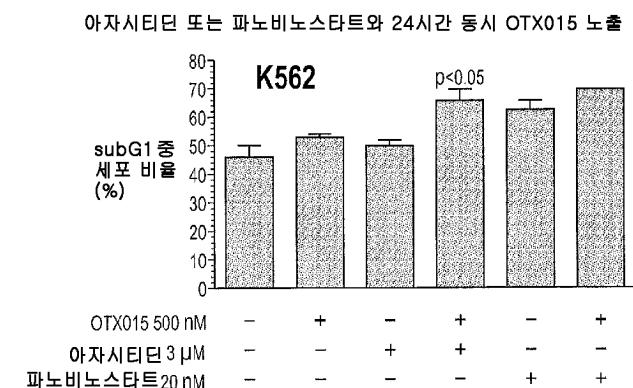
도면15a



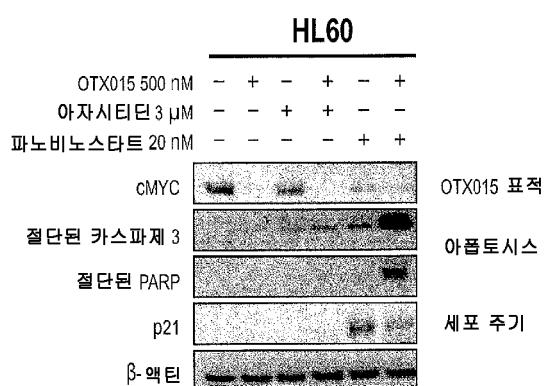
도면15b**도면15c****도면15d**

파노비노스타트 후 화합물 (1-1)

스케줄	CI 값	HL60	U937	JURKAT	K562
Pano 48h-OTX015 48h	중간	0.8	0.5	0.6	0.5
	최저	0.3	0.2	0.3	0.2
	최대	7.4	1.0	1.2	6.9
Pano 72h-OTX015 24h	중간	1.1	0.7	0.7	0.6
	최저	0.2	0.1	0.6	0.2
	최대	7.1	1.9	2.3	4.2
Pano 72h-OTX015 48h	중간	0.6	0.5	0.4	0.5
	최저	0.1	0.2	0.1	0.1
	최대	7.2	3.8	1.7	1.3

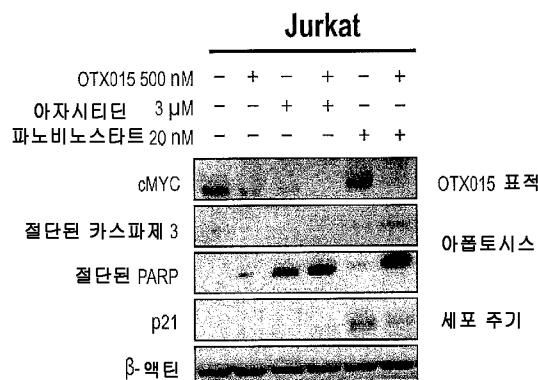
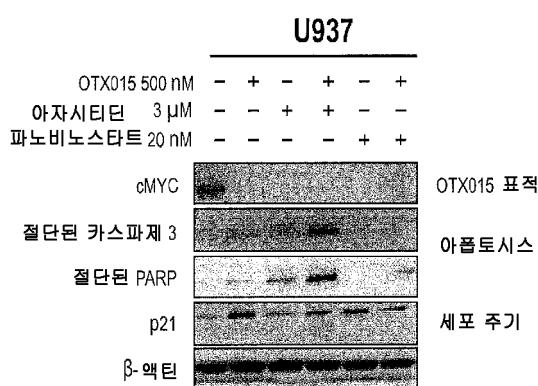
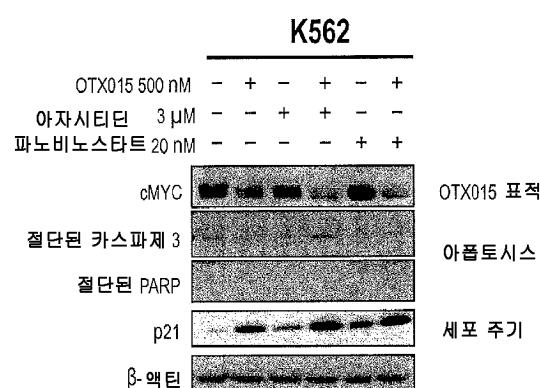
도면16a**도면16b****도면17a**

OTX015 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트에 24시간 동시 노출



도면17b

OTX015 및 아자시티딘 또는 파노비노스타트에 24시간 동시 노출

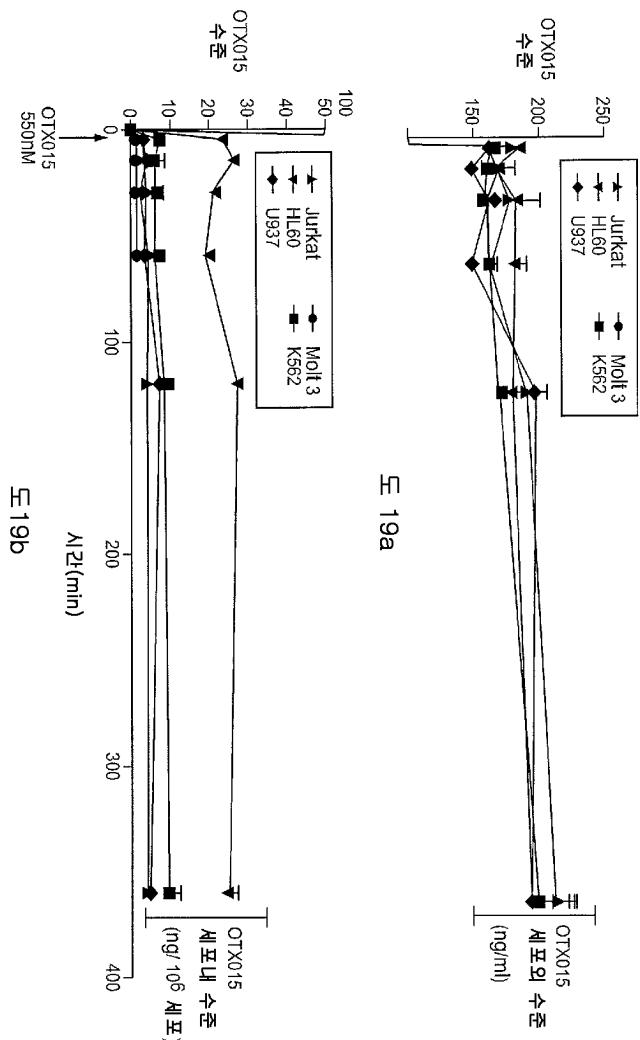
**도면17c****도면17d**

도면18

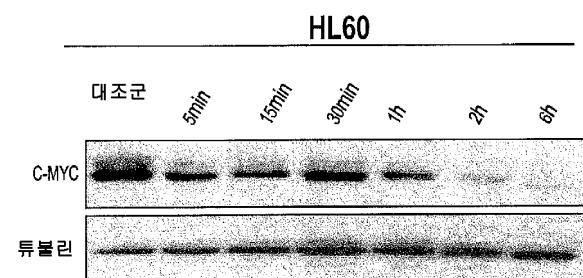
72시간 노출 후 OTX015의 시험관내 항증식 효과

종양 유형	세포주	OTX015	
		GI50 [nM] (95%IC)	Emax AT 6μM (%)
AML	HL60	285.0 (204.1-397.8)	12.8
	U937	383.5 (176.9-831.2)	39.9
ALL	Jurkat	282.2 (217.3-366.6)	63.2
	Molt3	>6000	---
CML	K562	>6000	---

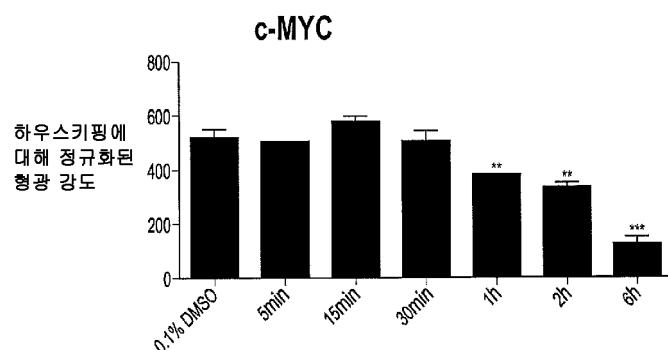
도면19



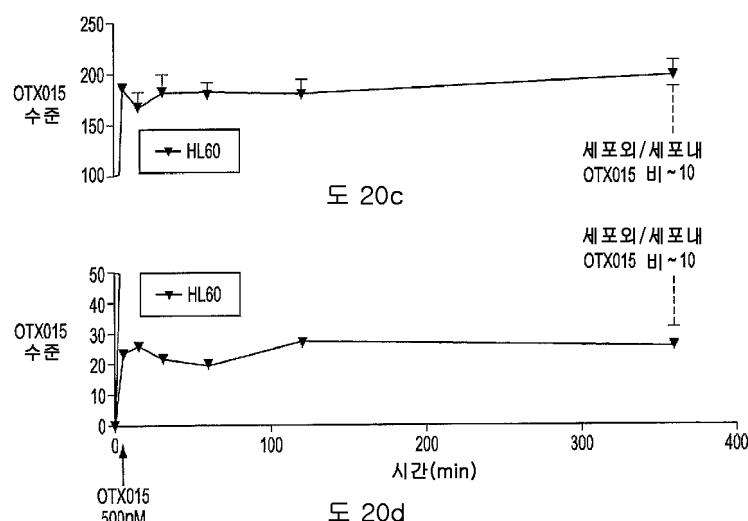
도면20a



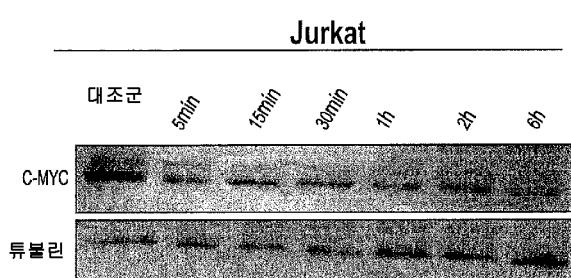
도면20b



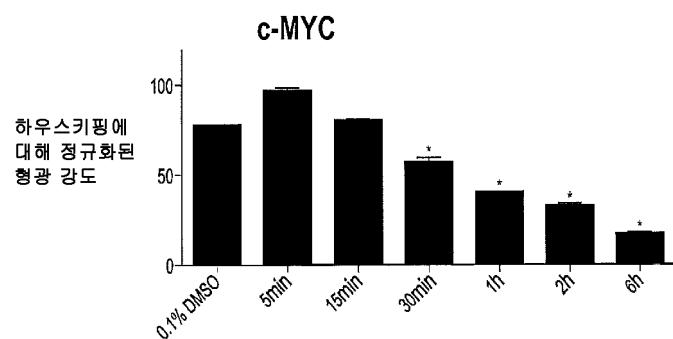
도면20c



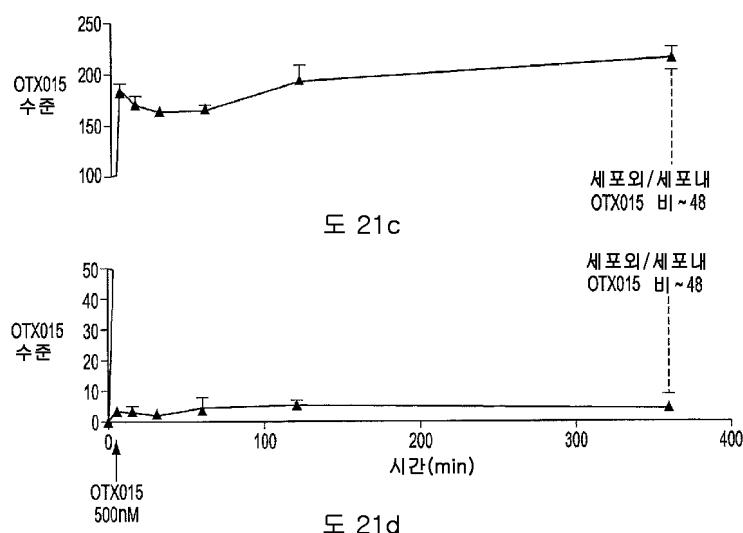
도면21a



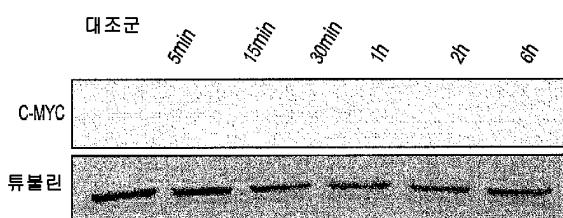
도면21b



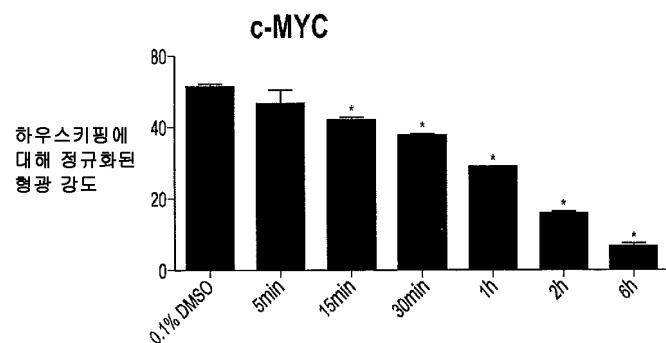
도면21c



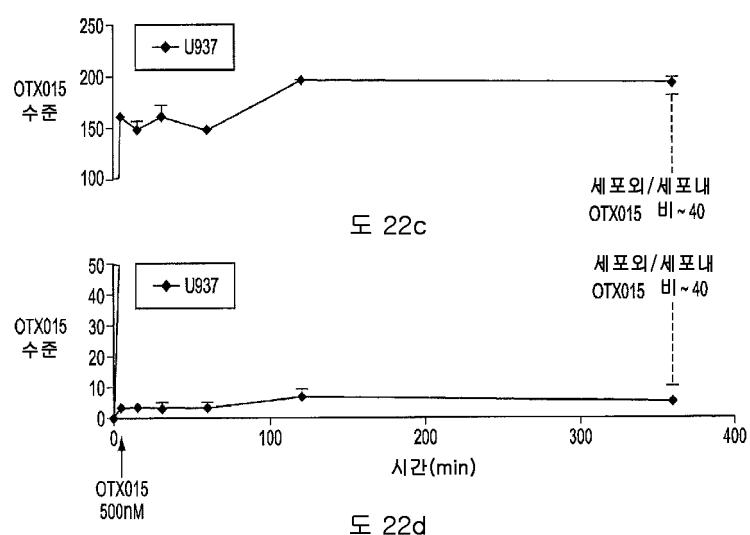
도면22a

U937

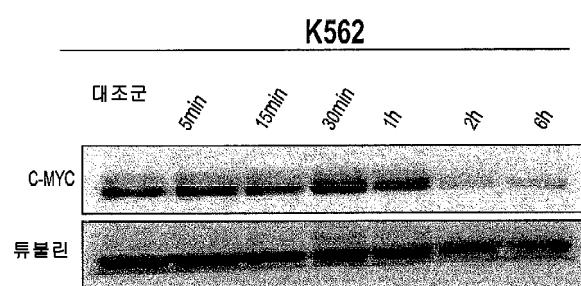
도면22b



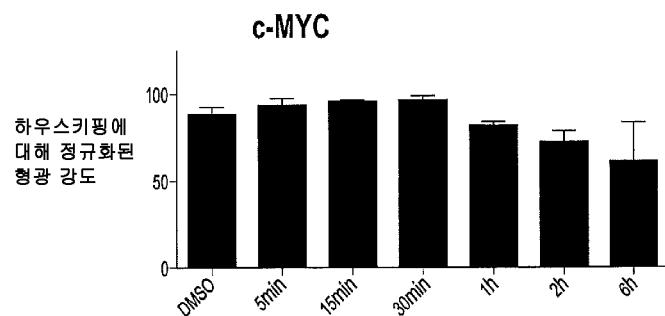
도면22c



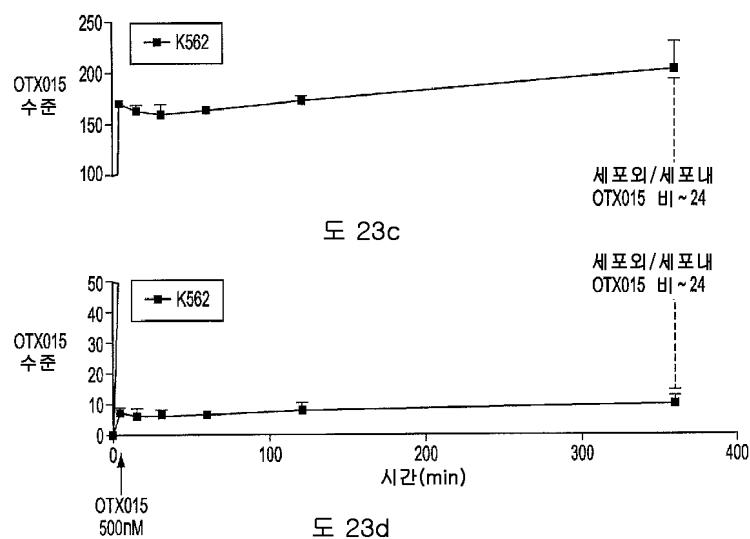
도면23a



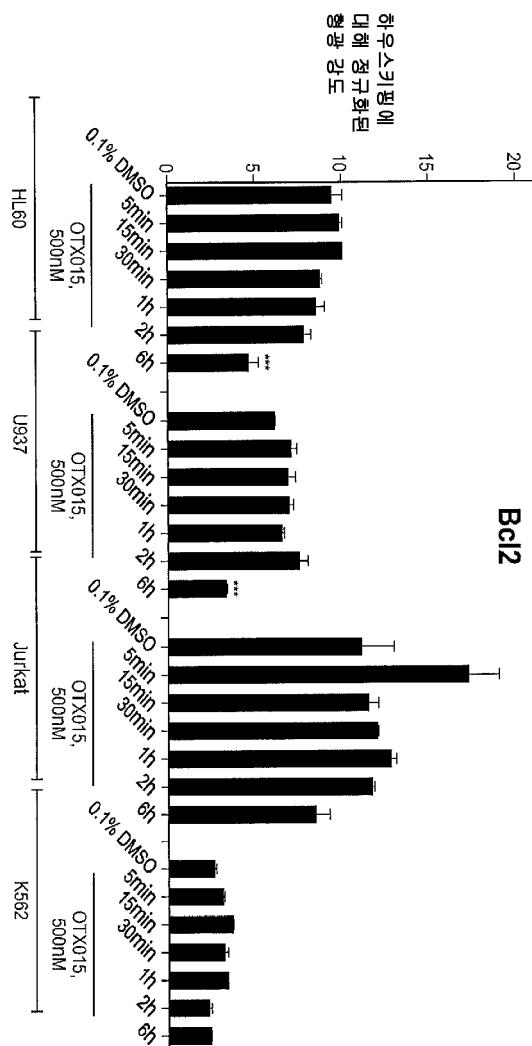
도면23b



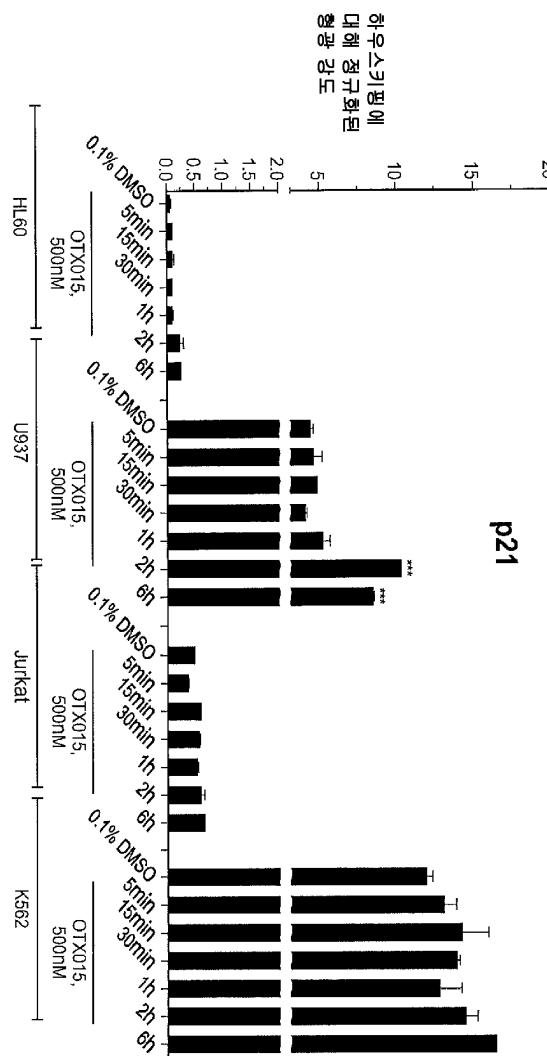
도면23c



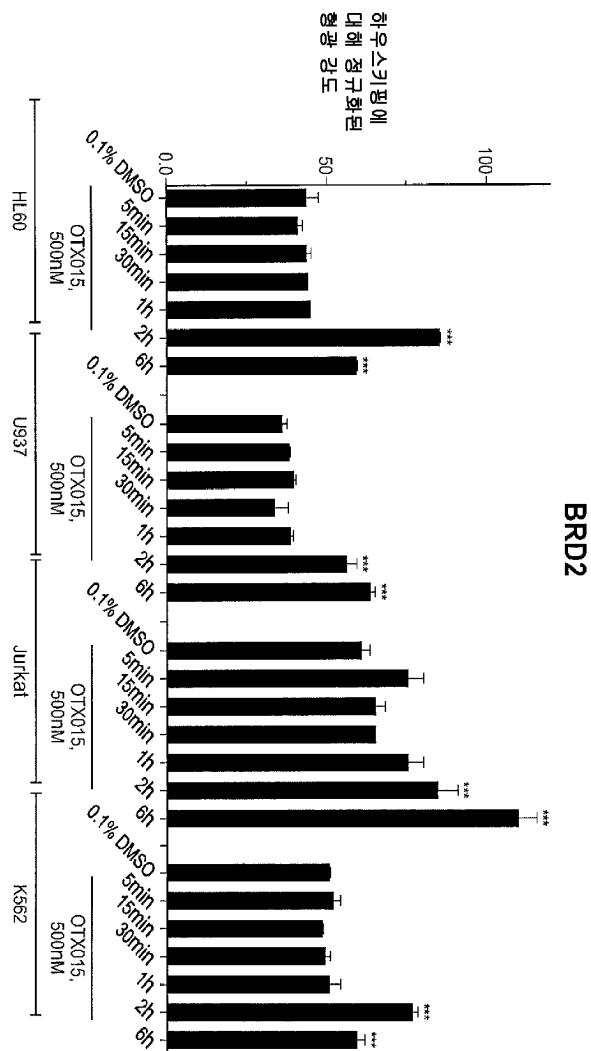
도면24a



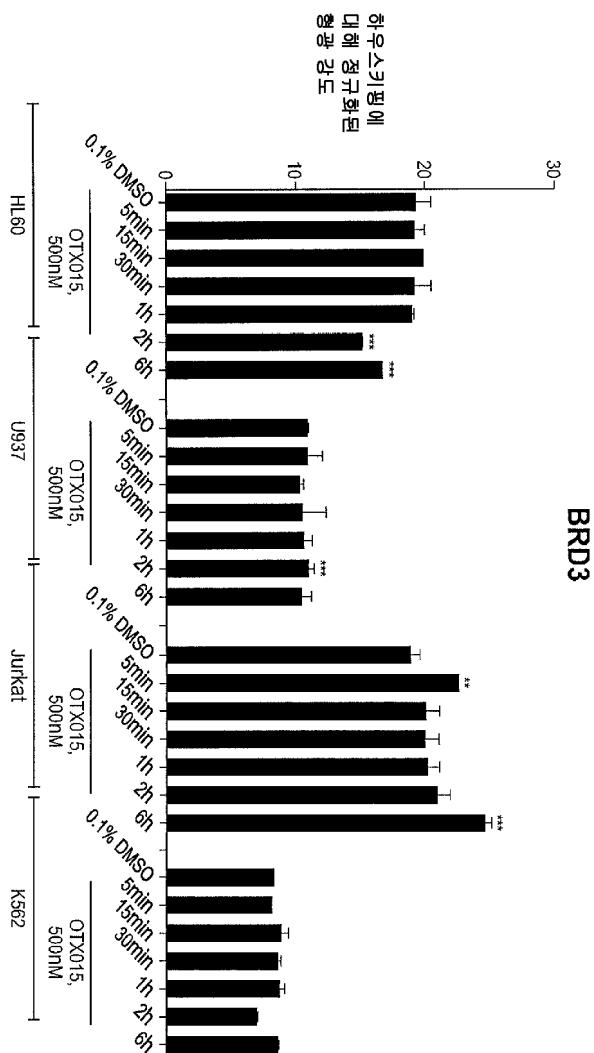
도면24b



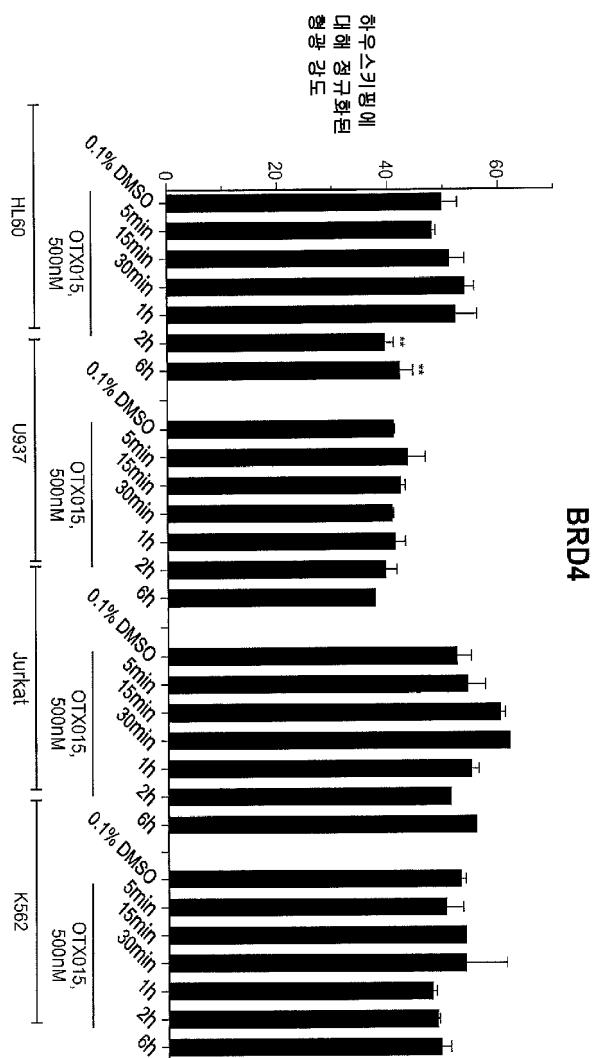
도면24c



도면24d



도면24e



도면24f

