(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0058741
(43) 공개일자 2018년06월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7010523
(22) 출원일자(국제) 2016년09월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년04월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/051490
(87) 국제공개번호 WO 2017/048702
국제공개일자 2017년03월23일
(30) 우선권주장
62/218,493 2015년09월14일 미국(US)
62/218,486 2015년09월14일 미국(US)

(71) 출원인
인피니티 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 메사추세츠주 02139 캠브릿지 메모리얼 드라이브 780
(72) 발명자
그르니에, 루이스
미국 매사추세츠주 02458 뉴턴 사전트 스트리트 140
레스카뷰, 안드레
미국 매사추세츠주 02143 서머빌 포터 스트리트 99
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

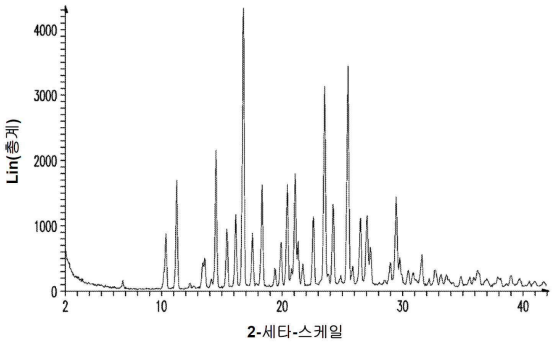
전체 청구항 수 : 총 248 항

(54) 발명의 명칭 **이소퀴놀리논의 고체형, 그의 제조 방법, 이를 포함하는 조성물 및 이를 사용하는 방법**

(57) 요 약

PI3 키나아제 활성을 비롯한 키나아제 활성을 조절하는 화합물의 고체형, 및 화합물, 약학 조성물, 및 PI3 키나아제 활성을 비롯한 키나아제 활성과 관련된 질환 및 증상을 치료하는 방법이 본원에 기술되어 있다. 또한, 본 발명은 화합물, 이들의 다형체 형태, 공결정 및 비정질 형태, 및 이들의 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/485 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 231/38 (2013.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
샤르마, 프라빈
미국 매사추세츠주 02474 알링턴 크리스틴 로드 16
제노브, 다니엘 지.
미국 매사추세츠주 02116 보스톤 커먼웰스 애비뉴 160 에이피티 706

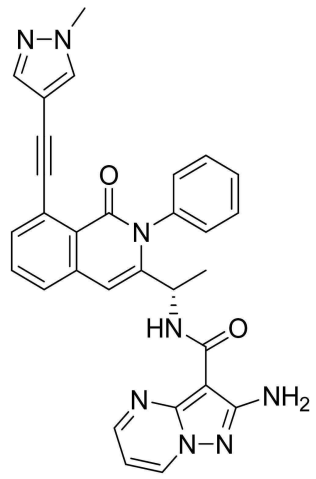
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 염 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 고체형:

[화학식 I]



청구항 2

제 1 항에 있어서,

결정질인 고체형.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기인 고체형.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 1인 고체형.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

16.8, 23.6, 및 25.6 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 고체형.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

14.6 및 21.2 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 7

제 4 항에 있어서,

11.3, 15.4, 16.2, 18.4, 20.5, 22.6, 24.3, 26.6, 27.1, 및 29.5 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 14.6, 16.8, 21.2, 25.6, 및 23.6 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 8

제 4 항에 있어서,

도 1에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 9

제 4 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 255 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 257 ℃에서의 피크 온도를 갖는, DSC에 의해 특징화된, 흡열 발생을 나타내는 고체형.

청구항 10

제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 230 ℃로부터 약 310 ℃까지의 가열 후, 약 0.6%의 중량 손실을 나타내는 고체형.

청구항 11

제 4 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 0%로부터 약 90 %로의 상대 습도의 증가에 적용될 때, 약 0.5%의 중량 증가를 나타내는 고체형.

청구항 12

제 4 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

a=11.1 Å, b=12.8 Å, c=16.1 Å, α=90°, β=90°, 및 γ=90°의 대략적인 단위 셀(unit cell) 치수를 갖는, 고체형.

청구항 13

제 4 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

무수형인 고체형.

청구항 14

제 4 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-흡습성인 고체형.

청구항 15

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 2인 고체형.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

13.6, 14.9, 및 21.0 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

7.4 및 16.7 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

9.5, 18.1, 18.4, 19.7, 20.8, 22.4, 23.2, 24.5, 26.2, 및 26.8 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 7.4, 13.6, 14.9, 16.7 및 21.0 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 19

제 15 항에 있어서,

도 4에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 20

제 15 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

다형체 형태 2가 약 47 ℃에서의 흡열 피크를 갖는 고체형.

청구항 21

제 15 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 168 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 182 ℃에서의 피크 온도를 갖는, DSC에 의해 특징화된, 흡열 발생을 나타내는 고체형.

청구항 22

제 15 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 80 ℃로부터 약 240 ℃까지의 가열 후, 약 12.9%의 중량 손실을 나타내는 고체형.

청구항 23

제 15 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 0%로부터 약 90 %로의 상대 습도의 증가에 적용될 때, 약 1.3 %의 중량 증가를 나타내는 고체형.

청구항 24

제 15 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

a=8.7 Å, b=13.2 Å, c=26.0 Å, α=90°, β=90°, 및 γ=90°의 대략적인 단위 셀 치수를 갖는, 고체형.

청구항 25

제 15 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-흡습성인 고체형.

청구항 26

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 3인 고체형.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

17.9, 20.6, 및 25.8 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

11.7 및 23.5 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 29

제 26 항에 있어서,

7.4, 10.2, 13.5, 19.3, 19.5, 21.0, 21.5, 22.4, 23.7, 및 26.5 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 11.7, 17.9, 20.6, 23.5, 및 25.8 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 30

제 26 항에 있어서,

도 9에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 31

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 4인 고체형.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

7.4, 18.0, 및 20.7 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

11.9 및 13.6 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 34

제 31 항에 있어서,

10.3, 19.3, 19.6, 19.8, 21.0, 21.8, 23.6, 23.8, 26.0, 및 26.6 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 7.4, 11.9, 13.6, 18.0, 및 20.7 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 35

제 31 항에 있어서,

도 11에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 36

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 5인 고체형.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

21.0, 22.1, 및 25.2 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

14.5 및 19.2 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 39

제 36 항에 있어서,

7.9, 11.0, 12.7, 16.6, 18.0, 23.3, 27.7, 28.5, 29.1, 및 29.2 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 14.5, 19.2, 21.0, 22.1, 및 25.2 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 40

제 36 항에 있어서,

도 13에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 41

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 6인 고체형.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

4.8, 19.9, 및 26.7 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

11.9 및 24.8 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 44

제 41 항에 있어서,

12.2, 12.4, 14.1, 16.0, 17.7, 18.1, 18.9, 20.9, 24.0, 및 27.1 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 4.8, 11.9, 19.9, 24.8, 및 26.7 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 45

제 41 항에 있어서,

도 15에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 46

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 7인 고체형.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

7.5, 12.3, 및 20.7 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 48

제 47 항에 있어서,

13.7 및 17.2 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 49

제 46 항에 있어서,

11.8, 14.9, 18.0, 18.4, 19.6, 20.2, 21.1, 23.5, 23.6, 및 25.9 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의

피크와 함께, 7.5, 12.3, 13.7, 17.2, 및 20.7 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 50

제 46 항에 있어서,

도 18에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 51

제 3 항에 있어서,

화합물이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 다형체 형태 8인 고체형.

청구항 52

제 51 항에 있어서,

18.8, 20.8, 및 24.5 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 53

제 52 항에 있어서,

16.0 및 17.9 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 54

제 51 항에 있어서,

5.4, 9.4, 11.0, 12.3, 12.7, 14.2, 16.4, 및 22.0 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 16.0, 17.9, 18.8, 20.8, 및 24.5 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 55

제 51 항에 있어서,

도 20에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 56

제 3 항에 있어서,

보조형성제(coformer)를 추가로 포함하는 고체형.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

공결정인 고체형.

청구항 58

제 56 항 또는 제 57 항에 있어서,

보조형성제가 L-타르타르산 또는 살리실산인 고체형.

청구항 59

제 58 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 및 L-타르타르산을 포함하는 고체형의 형태 P1C3인 고체형.

청구항 60

제 59 항에 있어서,

11.2, 17.4, 및 17.7 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 61

제 60 항에 있어서,

21.2 및 22.5 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 62

제 59 항에 있어서,

10.7, 11.6, 17.0, 20.6, 20.8, 21.4, 22.2, 23.2, 23.6, 및 24.2 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 11.2, 17.4, 17.7, 21.2 및 22.5 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 63

제 59 항에 있어서,

도 22에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 64

제 59 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 129 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 149 ℃에서의 피크 온도를 갖는, DSC에 의해 특징화된, 흡열 발생을 나타내는 고체형.

청구항 65

제 59 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 대 L-타르타르산의 몰비가 약 1:1인 고체형.

청구항 66

제 59 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서,

물을 추가로 포함하는 고체형.

청구항 67

제 66 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 대 물의 몰비가 약 1:1인 고체형.

청구항 68

제 58 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 및 살리실산을 포함하는 고체형의 형태 P1C9인 고체형.

청구항 69

제 68 항에 있어서,

6.9, 10.1, 및 12.0 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 70

제 69 항에 있어서,

17.8 및 20.0 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 71

제 68 항에 있어서,

4.7, 6.0, 12.7, 13.7, 15.0, 16.2, 24.2, 24.6, 26.1, 및 28.3 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크와 함께, 6.9, 10.1, 12.0, 17.8 및 20.0 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 72

제 68 항에 있어서,

도 24에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 73

제 68 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 43 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 75 ℃에서의 피크 온도를 갖는, DSC에 의해 특징화된, 흡열 발생을 나타내는 고체형.

청구항 74

제 68 항 내지 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 120 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 127 ℃에서의 피크 온도를 갖는, DSC에 의해 특징화된, 흡열 발생을 나타내는 고체형.

청구항 75

제 68 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 대 살리실산의 몰비가 약 1:0.5인 고체형.

청구항 76

제 68 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

물을 추가로 포함하는 고체형.

청구항 77

제 76 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 대 물의 몰비가 약 1:4인 고체형.

청구항 78

제 58 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 및 살리실산을 포함하는 고체형의 형태 P2C9인 고체형.

청구항 79

제 78 항에 있어서,

11.4, 13.4, 및 24.0 도 2Θ ± 0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 80

제 79 항에 있어서,

25.1 및 26.9 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 81

제 78 항에 있어서,

8.5, 12.7, 16.0, 16.8, 18.7, 19.9, 21.7, 23.6, 28.3, 및 28.7 도 2Θ ± 0.2 중에서 선택된 하나 이상의 피

크와 함께, 11.4, 13.4, 24.0, 25.1, 및 26.9 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 82

제 78 항에 있어서,

도 26에서 도시한 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 갖는 고체형.

청구항 83

제 78 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 78 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 96 ℃에서의 피크 온도를 갖는, DSC에 의해 특징화된, 흡열 발생을 나타내는 고체형.

청구항 84

제 78 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 대 살리실산의 몰비가 약 1:1인 고체형.

청구항 85

제 78 항 내지 제 84 항 중 어느 한 항에 있어서,

아세토니트릴을 추가로 포함하는 고체형.

청구항 86

제 85 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 대 아세토니트릴의 몰비가 약 1:1인 고체형.

청구항 87

제 1 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물의 입자의 직경이 약 0.1 ㎛ 내지 약 150 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 125 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 100 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 75 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 10 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 7 ㎛, 또는 약 0.5 ㎛ 내지 약 5 ㎛인 고체형.

청구항 88

제 87 항에 있어서,

직경이 약 0.5 ㎛ 내지 약 5 ㎛인 고체형.

청구항 89

제 88 항에 있어서,

직경이 약 0.6 ㎛ 내지 약 4.8 ㎛인 고체형.

청구항 90

제 1 항 내지 제 89 항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 순수한 고체형.

청구항 91

제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 따른 고체형 및 그의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 92

제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 따른 고체형을 포함하되, 상기 고체형이 상기 조성물에 약 80 중량% 이상 또는 약 90 중량% 이상의 양으로 존재하는 약학 조성물.

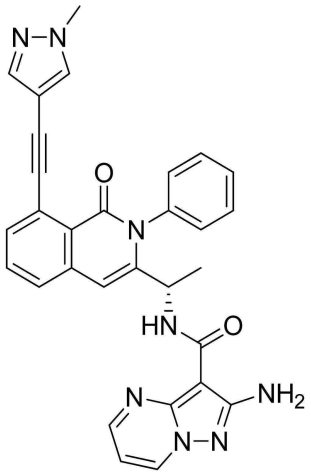
청구항 93

제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 따른 고체형으로 필수적으로 구성된 약학 조성물.

청구항 94

하기 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 혼합하는 단계를 포함하되, 상기 화합물이 다형체 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 P1C3, 형태 P1C9, 또는 형태 P2C9인, 약학 조성물의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 95

제 94 항의 방법에 의해 제조된 약학 조성물.

청구항 96

제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 따른 고체형 또는 제 91 항 내지 제 93 항 및 제 95 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 치료 효과량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 PI3K 매개된 질환의 치료 방법.

청구항 97

제 96 항에 있어서,

PI3K 매개된 질환이 암, 염증성 질환, 또는 자가-면역 질환인 방법.

청구항 98

제 97 항에 있어서,

암이 고형암인 방법.

청구항 99

화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 물질을 제공하는 단계; 및

특성분석 방법을 사용하여, 참고용 시그너터리(signatory) 특징과 물질로부터 수득된 특징을 비교함으로서, 고체형과 관련된 시그너터리 특징이 상기 물질에 존재하는지 여부를 확인하는 단계

를 포함하되, 참고용 시그너터리 특징과 실질적으로 동일한 특징의 존재가 물질 내의 고체형의 존재를

나타내는, 제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 따른 다형체 형태의 존재 또는 양에 대한 물질의 분석 방법.

청구항 100

제 99 항에 있어서,

참고용 기준과의 비교에 기초한 측정 결과로서 배치(batch)를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 101

제 99 항 또는 제 100 항에 있어서,

물질의 품질과 관련하여 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 102

제 99 항 내지 제 101 항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물의 제조에서의 상기 물질의 사용 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 103

제 99 항 내지 제 101 항 중 어느 한 항에 있어서,

PI3K 매개된 질환의 치료에서의 상기 물질의 사용 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 104

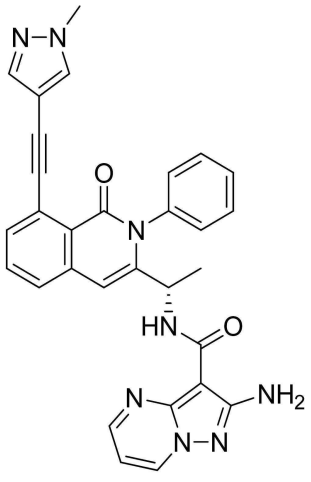
제 99 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서,

특성분석 방법이 XRPD, TGA, DSC, GVS, FT-IR, 및 NMR 중 하나 이상인 방법.

청구항 105

제 1 항에 따른 화합물 또는 염, 또는 수화물, 또는 그의 염의 수화물, 또는 이들의 혼합물의 고체형을 포함하되, 상기 화합물이 HPLC로 측정시 약 98.0% 초과의 순도를 갖는 조성물:

[화학식 I]



청구항 106

제 105 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 순도가 약 98.5%, 약 99.0%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.9%, 또는 약 99.91%인 조성물.

청구항 107

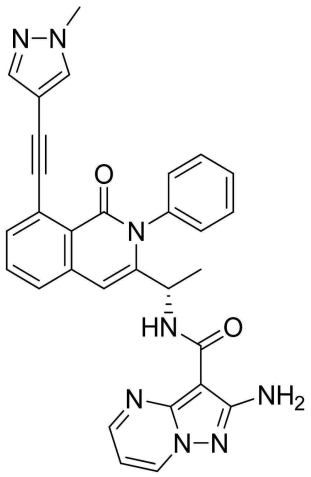
(i) 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 수화물, 또는 그의 염의 수화물 또는 그의 혼합물의 하나 이상의 비-형태

1 다형체를 포함하는 조성물을, 상기 비-형태 1 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키는 단계;

(ii) 상기 다형체 형태 1를 회수하는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 수화물, 또는 그의 염의 수화물 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 1의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 108

제 107 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체가 하나의 용매에 노출되는 방법.

청구항 109

제 108 항에 있어서,

용매가 알코올인 방법.

청구항 110

제 109 항에 있어서,

용매가 에탄올, 2-메톡시에탄올, 메탄올, 에틸렌글리콜, 또는 이소프로필 알코올인 방법.

청구항 111

제 108 항에 있어서,

용매가 에틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 톨루엔, 1,2-다이메톡시에탄, *N,N*-다이메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 에틸렌글리콜, 아니솔, 또는 물인, 방법.

청구항 112

제 107 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체가 2종의 용매의 혼합물을 포함하는 용매에 노출되는 방법.

청구항 113

제 112 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 아니솔과 이소프로필 알코올의 혼합물, 아니솔과 에탄올의 혼합물, 아니솔과 톨루엔의 혼합물, 아세토니트릴과 물의 혼합물, 톨루엔과 에탄올의 혼합물, 아세톤과 물의 혼합물, 이소프로필 알코올과

물의 혼합물, 에탄올과 물의 혼합물, N,N-다이메틸포름아마이드와 물의 혼합물, N,N-아세트아마이드와 물의 혼합물, 다이메틸설폭사이드와 물의 혼합물, 또는 아니솔과 메탄올의 혼합물인 방법.

청구항 114

제 112 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 이소프로필 알코올과 물의 혼합물인 방법.

청구항 115

제 112 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 아세토니트릴과 물의 혼합물인 방법.

청구항 116

제 112 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 에탄올과 물의 혼합물인 방법.

청구항 117

제 107 항 내지 제 116 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-형태 1 다형체가 화학식 I의 비정질 화합물인 방법.

청구항 118

제 107 항 내지 제 116 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-형태 1 다형체가 화학식 I의 화합물의 형태 2인 방법.

청구항 119

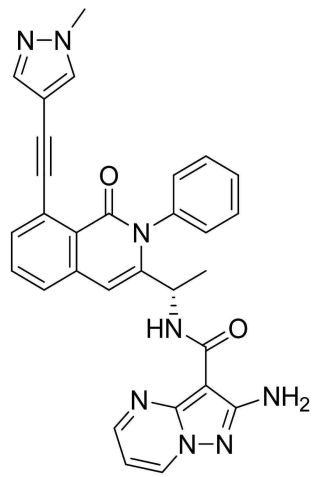
제 107 항 내지 제 118 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-형태 1 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간이, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간인 방법.

청구항 120

하나 이상의 용매로부터 화학식 I의 화합물을 결정화 또는 재결정화하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 1의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 121

제 120 항에 있어서,

용매가 2종의 용매의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 122

제 121 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 아니솔과 이소프로필 알코올의 혼합물, 아니솔과 에탄올의 혼합물, 아니솔과 톨루엔의 혼합물, 아세토니트릴과 물의 혼합물, 톨루엔과 에탄올의 혼합물, 아세톤과 물의 혼합물, 이소프로필 알코올과 물의 혼합물, 에탄올과 물의 혼합물, N,N-다이메틸포름아마이드와 물의 혼합물, N,N-아세트아마이드와 물의 혼합물, 다이메틸설폭사이드와 물의 혼합물, 또는 아니솔과 메탄올의 혼합물인, 방법.

청구항 123

제 120 항에 있어서,

용매가 이소프로필 알코올과 물의 혼합물인 방법.

청구항 124

제 120 항에 있어서,

용매가 에탄올과 물의 혼합물인 방법.

청구항 125

제 120 항에 있어서,

용매가 아세토니트릴과 물의 혼합물인 방법.

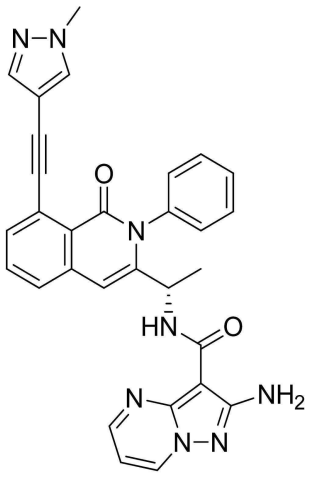
청구항 126

(i) 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 하나 이상의 비-형태 2 다형체를 포함하는 조성물을, 상기 비-형태 2 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 6으로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키는 단계; 및

(ii) 상기 다형체 형태 2를 회수하는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 2의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 127

제 126 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체가 하나의 용매에 노출되는 방법.

청구항 128

제 127 항에 있어서,

용매가 다이클로로메탄, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 물, 1-프로판올, 또는 클로로포름인 방법.

청구항 129

제 126 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체가 2종의 용매의 혼합물에 노출되는 방법.

청구항 130

제 129 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 다이클로로메탄과 아세톤의 혼합물, 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합물, 다이클로로메탄과 에탄올의 혼합물, 또는 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물인 방법.

청구항 131

제 130 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 다이클로로메탄과 아세톤의 혼합물인 방법.

청구항 132

제 126 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체가 3종의 용매의 혼합물에 노출되는 방법.

청구항 133

제 132 항에 있어서,

3종 용매의 혼합물이 다이클로로메탄, 에탄올 및 물의 혼합물인 방법.

청구항 134

제 126 항 내지 제 133 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-형태 2 다형체가 화학식 I의 비정질 화합물인 방법.

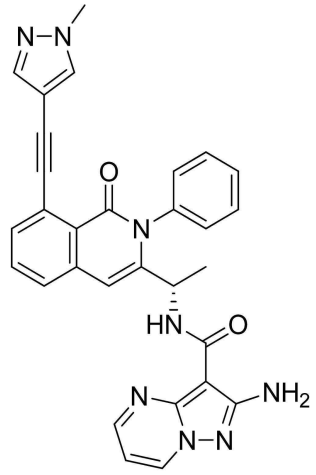
청구항 135

(i) 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 하나 이상의 비-형태 6 다형체를 포함하는 조성물을, 상기 비-형태 6 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 6으로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키는 단계;

(ii) 상기 다형체 형태 6을 회수하는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 6의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 136

제 135 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 6 다형체가 하나의 용매에 노출되는 방법.

청구항 137

제 135 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 6 다형체가 2종의 용매의 혼합물에 노출되는 방법.

청구항 138

제 135 항 내지 제 137 항 중 어느 한 항에 있어서,

용매가 유기 용매인 방법.

청구항 139

제 135 항 내지 제 137 항 중 어느 한 항에 있어서,

용매가 니트로메탄, 아세토니트릴, 또는 물인 방법.

청구항 140

제 137 항에 있어서,

2종의 용매의 혼합물이 니트로메탄과 물의 혼합물 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물인 방법.

청구항 141

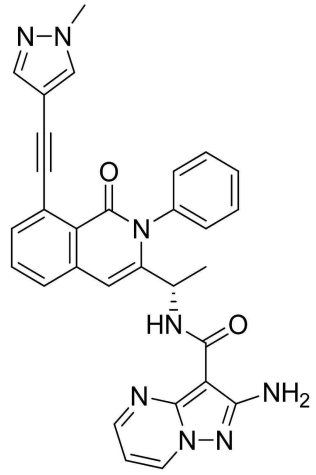
제 135 항 내지 제 140 항 중 어느 한 항에 있어서,

비-형태 6 다형체가 화학식 I의 비정질 화합물인 방법.

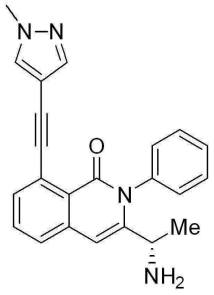
청구항 142

하기 화학식 C의 화합물 C를, 화학식 G의 카복실산과 커플링하여 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 제조 방법:

[화학식 I]

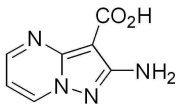


[화학식 C]



C

[화학식 G]



G

청구항 143

제 142 항에 있어서,

커플링이 커플링제의 존재하에서 일어나는 방법.

청구항 144

제 143 항에 있어서,

커플링제가 카보디이미드, 트리아진, 포스포늄, 우로늄, 또는 혼합된 무수물, 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 145

제 143 항에 있어서,

커플링제가 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-다이이소프로필카보디이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI), 하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt), 2-프로판포스폰산 무수물(T3P), 1-[(다이메틸아미노)(모르폴리노)메틸렌]-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-이움 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HDMA), *N,N,N′,N′*-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(다이메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오

로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 다이에틸 포스포로시아니데이트(DECP), 다이에틸 포스포로클로리데이트(DEPC), 다이페닐 포스포르아지데이트(DPPA) 인산 비스(2-옥사졸리디드) 클로라이드(BOPCl), 클로로다이메톡시트리아진 또는 그의 N-메틸모폴리늄 부가물, 3-(다이에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온(DEPBT), 브로모 트리스(다이메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트)(BroP), $(EtO)_2P(O)$-Cl, $(EtO)_2P(O)$-옥시마, 피발로일 클로라이드, 이소-부틸 클로로포름에이트, 2-클로로-4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT), 또는 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모폴리늄 클로라이드(DMTMM) 또는 그의 BF_4 유사체, 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 146

제 145 항에 있어서,

커플링제가 EDCI인 방법.

청구항 147

제 145 항에 있어서,

커플링제가 DMTMM인 방법.

청구항 148

제 142 항 내지 제 147 항 중 어느 한 항에 있어서,

커플링이 활성화제의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 149

제 148 항에 있어서,

활성화제가 HOBt, HB트리아지논, 에틸 2-시아노-2-(하이드록시이미노)아세테이트(옥시마), NHS, 또는 에틸(하이드록시이미노)시아노아세테이트 칼륨염(K-옥시마)인 방법.

청구항 150

제 149 항에 있어서,

활성화제가 HOBt인 방법.

청구항 151

제 142 항 내지 제 150 항 중 어느 한 항에 있어서,

커플링이 염기의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 152

제 151 항에 있어서,

염기가 Et3N, DIPEA, 피리딘, NMM, DBU, NaOH, 또는 DMAP인 방법.

청구항 153

제 142 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서,

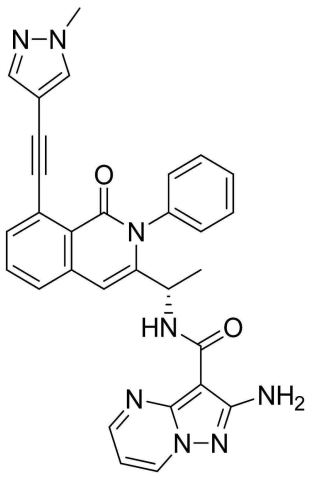
커플링이 DMF, NMP, 아세토니트릴, EtOH, 아세톤, DCM, MeOH, 또는 물, 또는 그의 혼합물인 용매의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 154

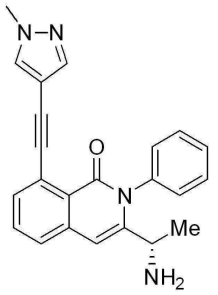
화학식 C의 화합물 C를 화학식 D의 에스터와 커플링하여 화학식 I의 화합물을 형성함을 포함하는, 화학식 I의

화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 제조 방법:

[화학식 I]

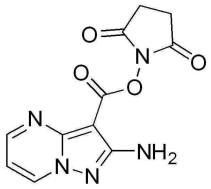


[화학식 C]



C

[화학식 D]



D

청구항 155

제 154 항에 있어서,

커플링이 염기 및 용매의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 156

제 155 항에 있어서,

염기가 아민인 방법.

청구항 157

제 156 항에 있어서,

아민이 *N,N*-다이이소프로필에틸아민인 방법.

청구항 158

제 155 항 내지 제 157 항 중 어느 한 항에 있어서,

용매가 유기 용매인 방법.

청구항 159

제 158 항에 있어서,

유기 용매가 아세토니트릴인 방법.

청구항 160

제 158 항에 있어서,

유기 용매가 DCM과 에탄올의 혼합물인 방법.

청구항 161

제 154 항 내지 제 160 항 중 어느 한 항에 있어서,

커플링이 약 30 ℃ 내지 약 80 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 70 ℃, 또는 약 55 ℃ 내지 약 65 ℃의 온도에서 일어나는 방법.

청구항 162

제 161 항에 있어서,

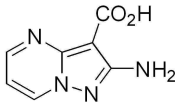
온도가 약 60 ℃인 방법.

청구항 163

제 154 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 D의 에스터가, 화학식 G의 카복실산을 N-하이드록시숙신이미드와 커플링하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 G]



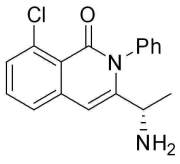
G

청구항 164

제 142 항 내지 제 163 항 중 어느 한 항에 있어서,

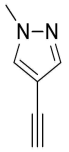
화합물 C가 하기 화학식 A의 화합물 A를 하기 화학식 E의 알카인과 커플링함으로써 제조되는 방법:

[화학식 A]



A

[화학식 E]

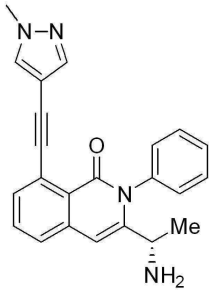


E

청구항 165

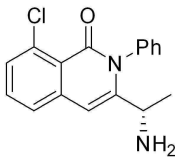
하기 화학식 A의 화합물 A를 화학식 E의 알카인과 커플링하는 단계를 포함하는 하기 화학식 C의 화합물 C의 제조 방법:

[화학식 C]



C

[화학식 A]



A

[화학식 E]

E

청구항 166

제 164 항 또는 제 165 항에 있어서,

커플링이 촉매, 리간드, 또는 촉매/리간드 착체; 염기; 및 용매의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 167

제 166 항에 있어서,

촉매가 Pd 촉매인 방법.

청구항 168

제 167 항에 있어서,

Pd 촉매가 Pd-G3, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 또는 $PdCl_2(PPh_3)_2$인 방법.

청구항 169

제 168 항에 있어서,

팔라듐 촉매가 $PdCl_2(MeCN)_2$인 방법.

청구항 170

제 168 항에 있어서,

팔라듐 촉매가 $Pd_2(dba)_3$인 방법.

청구항 171

제 166 항에 있어서,

촉매가 Ni 촉매 또는 Cu 촉매인 방법.

청구항 172

제 166 항 내지 제 171 항 중 어느 한 항에 있어서,

리간드가 포스핀 리간드 또는 비스포스핀 리간드인 방법.

청구항 173

제 172 항에 있어서,

리간드가 XPhos, PCy_3, PCy_2Ph, P^iPr_3, $PCy_2{}^tBu$, CataCXium A, $P(MeOC_6H_4)_3$, $PPh_2(C_6H_4CO_2H)$, $PPh_2(C_6H_4SO_3H)$, SPhos, 존포스(JohnPhos), 데이브포스(Davephos), MePhos, cBRIDP, Cy-vBRIDP, Cy-cBRIDP, ^iBu 트리플케이지, P^tBu_2Cy, P^tBu_3, CataCXium PICy, $P^tBu_2(PhNMe_2)$, PPh_3, dppp, dppe, dppb, BINAP, DPEPhos, dppf, dbpf, XantPhos, N-$^tBu_2P$ 아제틴, dppm, dmpe, dippe, DIPAMP, 키라포스(Chiraphos), SPANphos, SEGPHOS, Me-DuPhos, 또는 조시포스(Josiphos)인 방법.

청구항 174

제 173 항에 있어서,

리간드가 XPhos, CataCXium A, 존포스, 데이브포스, MePhos, cBRIDP, CataCXium PICy, 또는 dbpf인 방법.

청구항 175

제 174 항에 있어서,

리간드가 XPhos인 방법.

청구항 176

제 166 항 내지 제 175 항 중 어느 한 항에 있어서,

리간드 대 촉매의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5인 방법.

청구항 177

제 176 항에 있어서,

리간드 대 촉매의 몰비가 약 2:1 내지 약 1:1인 방법.

청구항 178

제 166 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서,

염기가 Cs_2CO_3, K_2CO_3, 또는 K_3PO_4인 방법.

청구항 179

제 166 항 내지 제 178 항 중 어느 한 항에 있어서,

용매가 MeCN, ^{i}PrOAc, n-프로필 아세테이트, 2-MeTHF, EtCN, MEK 또는 톨루엔인 방법.

청구항 180

제 179 항에 있어서,

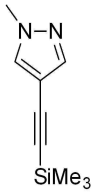
용매가 MeCN인 방법.

청구항 181

제 164 항 내지 제 180 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 E의 알카인이 화학식 F의 화합물을 탈보호화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 F]



F

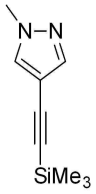
청구항 182

하기 화학식 F의 화합물을 탈보호화하는 단계를 포함하는, 화학식 E의 알카인을 제조하는 방법:

[화학식 E]

E

[화학식 F]



F

청구항 183

제 181 항 또는 제 182 항에 있어서,

탈보호화가 염기 및 용매의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 184

제 183 항에 있어서,

염기가 KOH, NaOH, $NaHCO_3$, K_3PO_4, 또는 K_2CO_3인 방법.

청구항 185

제 183 항 또는 제 184 항에 있어서,

용매가 유기 용매인 방법.

청구항 186

제 185 항에 있어서,

유기 용매가 MeOH인 방법.

청구항 187

제 183 항 또는 제 184 항에 있어서,

용매가 물과 물-불혼화성 용매의 혼합물인 방법.

청구항 188

제 187 항에 있어서,

물-불혼화성 용매가 MTBE 또는 DCM인 방법.

청구항 189

제 183 항에 있어서,

탈보호화가 약 10 중량% KOH 수용액과 MTBE의 혼합물의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 190

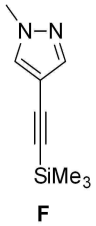
제 181 항 내지 제 189 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 F의 화합물이, 4-요오도-1-메틸-1H-피라졸과 트리메틸실릴아세틸렌을 커플링하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법.

청구항 191

4-요오도-1-메틸-1H-피라졸과 트리메틸실릴아세틸렌을 커플링하는 단계를 포함하는, 화학식 F의 화합물의 제조 방법:

[화학식 F]



F

청구항 192

제 190 항 또는 제 191 항에 있어서,

커플링이 Cu 촉매, Pd 촉매 및 염기의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 193

제 192 항에 있어서,

Cu 촉매가 CuI인 방법.

청구항 194

제 192 항 또는 제 193 항에 있어서,

Pd 촉매가 $PdCl_2(PPh_3)_2$인 방법.

청구항 195

제 192 항 내지 제 194 항 중 어느 한 항에 있어서,

Pd 촉매:Cu 촉매의 몰비가 약 1:20 내지 약 10:1인 방법.

청구항 196

제 192 항 내지 제 195 항 중 어느 한 항에 있어서,

Pd 촉매의 담지량이 약 0.01 당량이고 Cu 촉매의 담지량이 약 0.02 당량인 방법.

청구항 197

제 192 항 내지 제 195 항 중 어느 한 항에 있어서,

Pd 촉매의 담지량이 약 0.003 당량이고 Cu 촉매의 담지량이 약 0.0175 당량인 방법.

청구항 198

제 192 항 내지 제 197 항 중 어느 한 항에 있어서,

염기가 DIPA, DIPEA, 또는 NMM인 방법.

청구항 199

제 192 항 내지 제 198 항 중 어느 한 항에 있어서,

커플링이 DCM, 톨루엔, 2-메틸-테트라하이드로퓨란, 또는 DIPA 또는 이들의 혼합물의 용매에서 일어나는 방법.

청구항 200

제 190 항 내지 제 199 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 F의 화합물이 정제 없이 화학식 E의 알카인 화합물의 제조에 사용되는 방법.

청구항 201

제 190 항 내지 제 199 항 중 어느 한 항에 있어서,

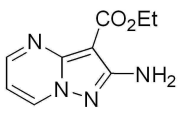
화학식 E의 알카인 화합물의 제조에 사용되기 전에 화학식 F의 화합물이 정제되는 방법.

청구항 202

제 1 항 내지 제 201 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 G의 카복실산이 화학식 H의 화합물의 가수분해를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 H]



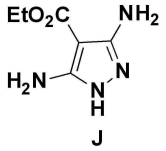
H

청구항 203

제 202 항에 있어서,

화학식 H의 화합물이 하기 화학식 J의 화합물을 1,1,3,3-테트라메톡시프로판과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 J]



J

청구항 204

제 203 항에 있어서,

화학식 J의 화합물과 1,1,3,3-테트라메톡시프로판의 반응이 AcOH의 용매 내에서 일어나는 방법.

청구항 205

제 204 항에 있어서,

화학식 H의 화합물이 AcOH의 용매의 제거 이후에 추가의 정제 없이 화학식 G의 화합물의 제조에 사용되는 방법.

청구항 206

제 203 항에 있어서,

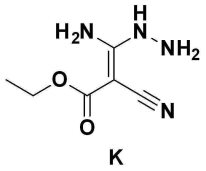
화학식 J의 화합물과 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 사이의 반응이 HCl의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 207

제 203 항 내지 제 206 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 J의 화합물이, 하기 화학식 K의 화합물을 고리화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 K]

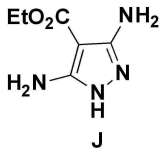


K

청구항 208

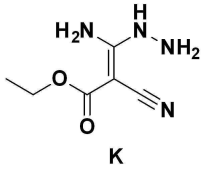
하기 화학식 K의 화합물을 고리화하는 단계를 포함하는, 화학식 J의 화합물의 제조방법:

[화학식 J]



J

[화학식 K]



K

청구항 209

제 207 항 또는 제 208 항에 있어서,

고리화가, 약 2일 내지 약 4일 동안 1-프로판올의 용매에서 환류함으로써 일어나는 방법.

청구항 210

제 207 항 또는 제 208 항에 있어서,

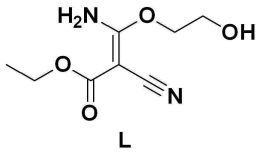
고리화가, 약 24 시간 내지 약 48 시간 동안 1-부탄올의 용매에서 환류함으로써 일어나는 방법.

청구항 211

제 207 항 내지 제 210 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 K의 화합물이 하기 화학식 L의 화합물을 하이드라진 또는 하이드라진 수화물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 L]



L

청구항 212

제 211 항에 있어서,

화학식 L의 화합물과 하이드라진 또는 하이드라진 수화물의 반응이, 1-프로판올의 용매에서 환류시킴으로써 발생하는 방법.

청구항 213

제 211 항에 있어서,

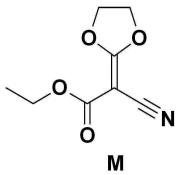
화학식 L의 화합물과 하이드라진 또는 하이드라진 수화물의 반응이, 1-부탄올의 용매에서 약 60 ℃ 내지 약 80 ℃에서 가열함으로써 발생하는 방법.

청구항 214

제 211 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 L의 화합물이, 하기 화학식 M의 화합물과 NH_3 또는 NH_4OH를 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법:

[화학식 M]



M

청구항 215

제 214 항에 있어서,

화학식 M의 화합물과 NH_3 또는 NH_4OH 사이의 반응이 상온에서 일어나는 방법.

청구항 216

제 214 항 또는 제 215 항에 있어서,

화학식 L의 화합물, 화학식 K의 화합물, 및 화학식 J의 화합물의 제조가 하나의 포트(pot)에서 일어나는 방법.

청구항 217

제 214 항 내지 제 216 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 M의 화합물이, 에틸 2-시아노아세테이트와 2-클로로에틸 클로로포름에이트를 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 방법.

청구항 218

제 217 항에 있어서,

2-시아노아세테이트와 2-클로로에틸 클로로포름에이트 사이의 반응이 염기의 존재 하에서 일어나는 방법.

청구항 219

제 218 항에 있어서,

염기가 NaOH인 방법.

청구항 220

제 217 항 내지 제 219 항 중 어느 한 항에 있어서,

2-시아노아세테이트와 2-클로로에틸 클로로포름에이트 사이의 반응이 MeCN의 용매에서 일어나는 방법.

청구항 221

제 217 항 내지 제 220 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 M의 화합물이 MeOH로부터의 재결정에 의해 정제되는 방법.

청구항 222

제 217 항 내지 제 220 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 M의 화합물이 1-프로판올에서 재슬러리화함으로써 정제되는 방법.

청구항 223

제 217 항 내지 제 220 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 M의 화합물이 1-부탄올로부터 결정화함으로써 정제되는 방법.

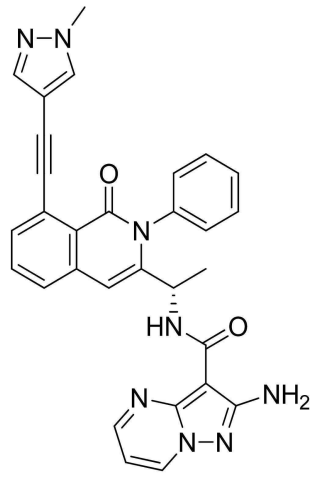
청구항 224

(i) 하나 이상의 용매에 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 다형체 형태를 포함하는 고체형을 용해하여 용액을 형성하는 단계; 및

(ii) 상기 용액의 용매를 제거하여 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제공하는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 비정질 형태의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 225

제 224 항에 있어서,

다형체 형태가 다형체 형태 1인 방법.

청구항 226

제 224 항 또는 제 225 항에 있어서,

고체형이 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 추가로 포함하는 방법.

청구항 227

제 224 항에 있어서,

방법이,

(i) 화학식 I의 화합물 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 비-형태 1 다형체 또는 비정질 형태 중 하나 이상을 포함하는 조성물을, 하나 이상의 용매에, 상기 비-형태 1 다형체(들)의 총량 중 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간 동안 노출시키는 단계;

(ii) 상기 다형체 형태 1을 회수하는 단계;

(iii) 하나 이상의 용매에 상기 다형체 형태 1을 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 및

(iv) 상기 용액의 용매를 제거하여 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제공하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 228

제 224 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용액의 용매가 동결건조에 의해 제거되는 방법.

청구항 229

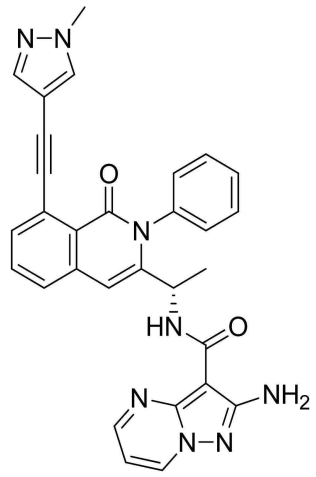
제 224 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용액의 용매가 분무 건조에 의해 제거되는 방법.

청구항 230

하기 화학식 I의 화합물을 포함하는 고체형 및 증량제(bulking agent), 및 선택적으로 붕해제와 윤활제를 포함하는 약학 조성물:

[화학식 I]



청구항 231

제 230 항에 있어서,

고체형이 화학식 I의 화합물의 형태 1인 조성물.

청구항 232

제 230 항에 있어서,

고체형이 화학식 I의 화합물의 비정질 형태인 조성물.

청구항 233

제 230 항 내지 제 232 항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물 내 상기 화합물의 양이 약 1% 내지 약 10% w/w인 조성물.

청구항 234

제 230 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물 내 증량제의 양이 약 80% 내지 약 95% w/w인 조성물.

청구항 235

제 234 항에 있어서,

증량제가 전분과 만니톨의 혼합물인 조성물.

청구항 236

제 235 항에 있어서,

증량제가 약 1:1의 전분과 만니톨의 혼합물인 조성물.

청구항 237

제 230 항 내지 제 236 항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물 내 붕해제의 양이 약 2.5% 내지 약 7.5% w/w인 조성물.

청구항 238

제 237 항에 있어서,

붕해제가 크로스카멜로스 나트륨인 조성물.

청구항 239

제 230 항 내지 제 238 항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물 내 윤활제의 양이 약 0.1% 내지 약 1% w/w인 조성물.

청구항 240

제 239 항에 있어서,

윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 조성물.

청구항 241

제 230 항 내지 제 240 항 중 어느 한 항에 있어서,

약 1% 내지 약 10% w/w의 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 약 80% 내지 약 95% w/w의 증량제, 약 2.5% 내지 약 7.5% w/w의 붕해제, 및 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 윤활제를 포함하는 조성물.

청구항 242

제 230 항에 있어서,

약 5 내지 30 mg의 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 예비-젤라틴화 전분 및 만니톨을 포함하는 조성물.

청구항 243

제 242 항에 있어서,

크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 244

제 243 항에 있어서,

약 5 mg의 화학식 I의 비정질 화합물, 약 120 mg의 예비-젤라틴화 전분, 약 120 mg의 만니톨, 약 13 mg의 크로스카멜로스 나트륨, 및 약 1.3 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 조성물.

청구항 245

제 243 항에 있어서,

약 30 mg의 화학식 I의 비정질 화합물, 약 136 mg의 예비-젤라틴화 전분, 약 136 mg의 만니톨, 약 16 mg의 크로스카멜로스 나트륨, 및 약 1.6 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 조성물.

청구항 246

제 230 항 내지 제 245 항 중 어느 한 항에 있어서,

경구 투여 형태인 조성물.

청구항 247

제 246 항에 있어서,

경구 투여 형태가 캡슐인 조성물.

청구항 248

제 230 항 내지 제 247 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 2 활성제를 추가로 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 1. 배경기술

[0002] 본 발명은 2015년 9월 14일자 출원된 미국 가특허출원 제62/218,486호, 및 2015년 9월 14일자 출원된 미국 가특허출원 제62/218,493호를 우선권으로 주장하며, 이들 전체를 본원에 참고로 인용된다.

[0003] 세포의 활성은 세포 내 사건(event)을 자극하거나 억제하는 외부 신호에 의해 조절될 수 있다. 촉진성 또는 억제성 신호가 세포로 및 세포 내로 전달되어 세포 내 반응을 유도하는 방법을 신호 전달이라 지칭한다. 지난 몇십년에 걸쳐, 신호 전달 발생의 연쇄 반응은 다양한 생물학적 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 설명되고 알려졌다. 신호 전달 경로의 다양한 요소들의 결함은 다양한 형태의 암, 염증성 질환, 대사성 장애, 혈관 및 신경 질환을 포함한 다양한 질환의 원인이 된다고 알려졌다(문헌[Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry*(2007) 14:2214-2234]).

[0004] 키나아제는 중요한 신호 분자의 부류를 나타낸다. 키나아제는 일반적으로 단백질 키나아제 및 지질 키나아제로 분류될 수 있고, 특정 키나아제는 이중적 특성을 보인다. 단백질 키나아제는 다른 단백질 및/또는 자신을 인산화하는 효소이다(즉, 자가인산화). 단백질 키나아제는 일반적으로 이들의 기질 이용을 기반으로 하는 하기 3개의 주요 군으로 분류될 수 있다: 티로신 잔기(예컨대, erb2, PDGF 수용체, EGF 수용체, VEGF 수용체, src, abl) 상의 기질을 대부분 인산화시키는 티로신 키나아제, 세린 및/또는 트레오닌 잔기(예컨대, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) 상의 기질을 대부분 인산화시키는 세린/트레오닌 키나아제, 및 티로신, 세린 및/또는 트레오닌 잔기 상의 기질을 인산화시키는 이중-특이성 키나아제.

[0005] 지질 키나아제는 지질의 인산화를 촉진시키는 촉매이다. 이러한 효소, 및 생성된 인산화된 지질 및 지질-유도된 생물학적 활성 유기 분자는 세포 증식, 이동, 부착, 및 분화를 포함하는 많은 상이한 생리학적 기능에 중요한 역할을 한다. 특정 지질 키나아제는 막-관련되고, 이는 세포막에 함유되거나 이와 관련된 지질의 인산화를 촉매작용한다. 이러한 효소의 예는, 포스포이노시타이드 키나아제(예컨대, PI3-키나아제, PI4-키나아제), 다이아실글리세롤 키나아제, 및 스핑고신 키나아제를 포함한다.

[0006] 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)는, 포스파티딜이노시톨 또는 포스포이노시타이드 상의 3'-OH 기를 인산화하는 세포 내 지질 키나아제의 독특하고, 보존된 패밀리를 구성한다. PI3K 패밀리는 별개의 기질 특이성, 발현 패턴, 및 조절 방식을 갖는 15개의 키나아제를 포함한다. 부류 I PI3K(p110α, p110β, p110δ, 및 p110γ)는 전형적으로 티로신 키나아제 또는 G-단백질 커플링된 수용체에 의해 활성화되어 PIP_3라 불리는 지질 생성물을 생성하고, 이는 Akt/PDK1 경로, mTOR, Tec 패밀리 키나아제, 및 Rho 패밀리 GTPase에서와 같은 하류 효과기와 맞물린다. 부류 II 및 III PI3K는 PI(3)P 및 PI(3,4)P2의 합성을 통하여 세포 내 수송에 중요한 역할을 한다.

[0007] PI3K 신호 경로는 인간 암에서 가장 많이 변이된 시스템 중 하나이다. 또한, PI3K 신호는 인간의 많은 다른 질환에서의 주요 인자이다. PI3K 신호는 알러지 접촉 피부염, 류마티스 관절염, 퇴행성 관절염, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선, 다발성 경화증, 천식, 당뇨 합병증과 관련된 질환, 및 심장혈관계의 염증성 합병증, 예컨대 급성 관동맥 증후군을 포함하는 많은 질병 상태와 관련되어 있다.

[0008] PI3K의 많은 억제제들이 생겨났다. 용액에 용해될 때, 이러한 화합물은 종종 초기에 활성에 대해 평가되며, 고체 상태 특성화, 예컨대 다형체화는 중요한 역할을 한다. 약물 물질, 예컨대 PI3K의 억제제의 다형체 형태는 결정도, 융점, 화학 반응성, 용해성, 용해 속도, 광학적 및 기계적 특성, 증기압, 및 밀도를 포함하는 상이한 화학적 및 물리적 특성을 가질 수 있다. 이러한 특성은 약물 물질 및 약물 생성물을 가공하거나 제조하는 능력에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 또한, 다형체화는 종종 다양한 제조자로부터의 약물 제품의 '동일성'의 조절 재검토 하에서의 인자이다. 예컨대, 다형체화는 와파린 나트륨, 파모티딘, 및 라니티딘과 같은 화합물에서 평가되었다. 다형체화는 약물 생성물, 예컨대 키나아제 억제제의 품질, 안전성, 및/또는 효능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, PI3K 억제제의 다형체 및 PI3K 억제제의 다형체의 제조 방법에 대한 직접적인 연구는 활성 약학 성분(API)의 개발에서 상당히 유용한 연구 분야임을 보여준다.

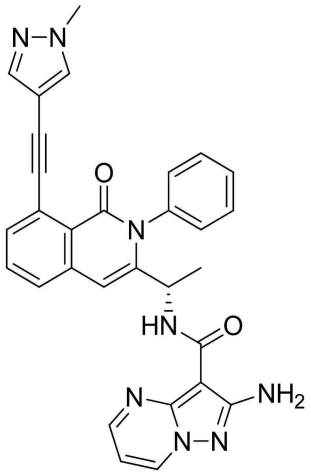
[0009] 또한, PI3K 억제제는 인간의 다양한 질환 및 장애를 치료(예컨대, 임상 실험)하기 위해 사용되어 왔다. 인간 용도로 의도된 약물 물질을 제조하기 위하여, 현재 우수 의약품 제조 관리 기준(GMP)이 적용된다. 소정의 사양을 지속적으로 충족시키는 것으로서, 불순물의 수준을 조절하고 API 생성물이 생성됨을 보증할 수 있는 필요한 절차가 마련될 필요가 있다. 따라서, 인간 용도, 특히 상업적 규모, 그중에서도 안전하고, 측정가능하고, 효율적이고, 경제적으로 현실적이고/이거나 다른 바람직한 특성을 갖는 규모에 적합한 PI3K 억제제의 제조 방법에 대한 상당한 필요성이 존재한다. 다른 무엇보다도, 본 발명은 이러한 필요를 다루고, 예시적인 장점을 제공하는 PI3K 억제제의 다형체 형태를 개시한다.

발명의 내용

[0010] 2. 요약

[0011] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물(본 발명은 화합물 1로 지칭함), 또는 염, 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 고체형을 제공한다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 또한, 본 발명은 상기 고체형을 합성하는 방법을 제공한다.

[0015] 본원에서 제공된 고체형은, 비제한적으로, 화합물 1 및 염의 수화물, 무수물, 용매화물, 및 이들의 공결정을 포함한다. 본원에서 제공된 고체형은 동물 또는 인간용 제형의 제조를 위한 활성 약학 성분으로서 유용하다. 따라서, 본원의 실시양태는 최종 약품으로서 이러한 고체형의 용도를 포괄한다. 특정 실시양태는 최종 약품들의 제조, 가공, 배합 및/또는 저장을 위해 요구되는, 개선된 특성들, 예를 들어, 무엇보다도 분말 유동 특성, 압축 특성, 타정 특성, 안정성, 및 부형제 상용성을 갖는 최종 투여 형태를 제조하는 데 유용한 고체형을 제공한다. 본원의 특정 실시양태는 화학식 I의 화합물을 포함하는 단일-성분 결정형 및/또는 다중 성분 결정형, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0016] 하나의 실시양태에서, 고체형은 결정형이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 보조형성제(coformer)를 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 고체형은 공결정이다. 또다른 실시양태에서, 고체형은 비정질 형태이다.

[0017] 또한, 본 발명은 본원에서 제공된 비정질 형태를 포함하는, 약학 조성물, 하나의 단위 투여 형태, 투여 양생법 및 키트를 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 본원에서 제공된 조성물 및 비정질 형태를 사용하여 다양한 질환을 치료, 예방 및 관리하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 이러한 치료 또는 관리가 필요한 환자에게 본원에서 제공된 화합물을 치료 효과량으로 투여함을 포함한다. 추가로, 다양한 질환 및 질환의 예방이 필요한 환자에게 본원에서 제공된 화합물을 예방학적-효과량으로 투여함을 포함하는, 다양한 질환 및 질병의 예방 방법을 제공한다.

[0019] 추가로, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 제조 방법을 제공한다.

[0020] 추가로, 본 발명은, 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 그의 염의

용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 물질을 제공하고; 특성분석 방법을 사용하여, 참고용 시그너터리(signatory) 특징과 물질로부터 수득된 특징을 비교함으로서, 고체형과 관련된 시그너터리 특징이 물질에 존재하는지 여부를 확인함을 포함하되, 참고용 시그너터리 특징과 실질적으로 동일한 특징의 존재가 물질 내의 고체형의 존재를 나타내는, 고체형의 존재 또는 양에 대한 물질의 분석 방법을 제공한다.

[0021] 3. 참고문헌의 인용

[0022] 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌, 특허 및 특허출원은, 각각의 개별적인 공개문헌, 특허 또는 특허출원이 구체적이면서 개별적으로 참고문헌으로 인용된 것과 같은 정도로 그 전체가 본원에서 참고문헌으로 인용된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 화합물 1의 형태 1의 대표적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이다.

도 2는 화합물 1의 형태 1에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 3은 화합물 1의 형태 1의 대표적인 중량측정 증기 흡착(GVS) 등온선 플롯이다.

도 4는 화합물 1의 형태 2의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 5는 화합물 1의 형태 2에 대한 TGA 및 DSC 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 6은 화합물 1의 형태 2의 대표적인 GVS 등온선 플롯이다.

도 7은 화합물 1의 형태 2에 대한 TGA 및 DSC 온도 기록도의 또다른 대표적인 오버레이이다.

도 8은 화합물 1의 형태 2의 또다른 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 9는 화합물 1의 형태 3의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 10은 화합물 1의 형태 3에 대한 TGA 및 DSC 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 11은 화합물 1의 형태 4의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 12는 화합물 1의 형태 4에 대한 TGA 및 DSC 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 13은 화합물 1의 형태 5의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 14는 화합물 1의 형태 5에 대한 TGA 및 DSC 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 15는 화합물 1의 형태 6의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 16은 화합물 1의 형태 6의 TGA 및 DSC 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 17은 화합물 1의 형태 6의 대표적인 GVS 등온선 플롯이다.

도 18은 화합물 1의 형태 7의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 19는 화합물 1의 형태 7에 대한 TGA 및 DSC 온도 기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 20은 화합물 1의 형태 8의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 21은 화합물 1의 형태 2의 대표적인 ORTEP 플롯이다.

도 22는 화합물 1과 L-타르타르산의 공결정의 형태 P1C3의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 23은 화합물 1과 L-타르타르산의 공결정의 형태 P1C3의 대표적인 TGA 및 DSC 분석이다.

도 24는 화합물 1과 살리실산의 공결정의 형태 P1C9의 대표적인 XRPD이다.

도 25는 화합물 1과 살리실산의 공결정의 형태 P1C9의 대표적인 TGA 대 DSC 분석이다.

도 26은 화합물 1과 살리실산의 공결정의 형태 P2C9의 대표적인 XRPD 분석이다.

도 27은 화합물 1과 살리실산의 공결정의 형태 P2C9의 대표적인 TGA 및 DSC 분석이다.

도 28은 화합물 1과 L-타르타르산의 공결정의 형태 P1C3의 대표적인 GVS 분석이다.

도 29는 에탄올/물에서의 화합물 1의 용해도 및 단리된 화합물 1에서의 해당 에탄올의 함량을 나타낸다.

도 30은 80% 에탄올/물 내 13.5 mg/ml 화합물 1을 60 ℃로 가열하고 그다음 상온으로 냉각함으로써 수득된 화합물 1의 형태 1의 대표적인 결정 구조이다.

도 31은 분무 건조된 화합물 1의 대표적인 TGA 분석이다.

도 32는 분무 건조된 화합물 1 및 PVP/VA 64의 대표적인 TGA 분석이다.

도 33은 분무 건조된 화합물 1 및 HPMC-AS의 대표적인 TGA 분석이다.

도 34a는 트리메틸실릴아세틸렌과 4-요오도-1-메틸-1H-피라졸의 커플링 반응에 대한 2시간에서의 전환율(% 면적)을 나타내고, 도 34b는 24시간에서의 반응 전환율(% 면적)을 나타내고; 도 34c는 24시간에서의 생성물/다이아인(diyne) 비(% 면적)를 나타내고; 도 34d는 24시간에서의 다이아인 함량(% 면적)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 5. 상세한 설명

[0025] 5.1 정의

[0026] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0027] 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 분명하게 달리 지칭하지 않는 한 복수 형태를 포함한다.

[0028] 분자량과 같은 물리적 성질, 또는 화학식과 같은 화학적 성질에 대한 범위가 본원에서 사용되는 경우, 그 범위 및 특정 실시양태의 모든 조합과 하부 조합이 포함되도록 의도된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 숫자 값 또는 값의 범위와 조합하여 사용되는 용어 "약" 및 "대략"은, 예컨대, 실험적 변동 내에서(또는 통계적 실험 오차 내에서) 숫자 값 또는 값의 범위가 당업자에게 합리적이라고 간주되는 정도까지 벗어날 수 있음을 의미하는 바, 숫자 값 또는 값의 범위가 예컨대 명시된 숫자 값 또는 값의 범위의 1% 내지 15% 사이, 1% 내지 10% 사이, 1% 내지 5% 사이, 0.5% 내지 5% 사이 및 0.5% 내지 1% 사이로 변할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 수치 값 또는 값의 범위가 용어 "약"에 의해 수식되어 있는 모든 경우는 또한, 주어진 값(들)의 실시양태를 포함한다. 예컨대, "약 3 ℃"는 "3 ℃"의 온도 실시양태를 개시한다. 용어 "약"은 개시내용을 통틀어 완전히 상호 교환적으로 사용된다. 용어 "내지"는 범위의 양쪽 한계치 상의 종말점 수를 포함한다. 예컨대, "3 내지 5"로 기재된 범위는 "3" 및 "5"를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 수치 값 또는 값의 범위에 선행하는 물결표(즉, "~")는 "약" 또는 "대략"을 나타낸다.

[0029] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "약제" 또는 "생물학적 활성제" 또는 "제2 활성제"는 생물학적, 약학적 또는 화학적 화합물 또는 다른 잔기를 지칭한다. 비제한적 예는 단순 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 항체, 항체 유도체, 항체 절편, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소, 또는 화학요법 화합물을 포함한다. 다양한 화합물, 예컨대 작은 분자 및 올리고머(예컨대, 올리고펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 중심 구조를 기반으로 하는 합성 유기 화합물이 합성될 수 있다. 또한, 다양한 천연 원료는 식물 또는 동물 추출물 등과 같은 스크리닝을 위한 화합물을 제공할 수 있다. 당업자는, 본 발명의 약제의 구조 성질을 제한하지 않는 것으로 용이하게 인식할 수 있다.

[0030] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "작용제"는 표적 단백질의 활성 또는 발현을 향상시키거나 개시함과 관계없이, 표적 단백질의 생물학적 기능을 개시하거나 향상시키는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "작용제"는 문맥에서 표적 단백질의 생물학적 역할로 정의된다. 본원에 제공된 작용제는 표적과 특이적으로 상호작용(예컨대, 결합)할 수 있으나, 표적 단백질이 부재인 신호 전달 경로의 다른 부재와 상호작용하여 표적 단백질의 생물학적 활성을 개시하거나 향상시키는 화합물도 본 정의에 특별히 포함된다.

[0031] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "길항제" 및 "억제제"는 상호교환적으로 사용되며, 이들은 표적 단백질의 활성 또는 발현을 억제함과 관계없이 표적 단백질의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "길항제" 및 "억제제"는 문맥에서 표적 단백질의 생물학적 역할로 정의된다. 본원에 제공된 길항제는 표적과 특이적으로 상호작용(예컨대, 결합)할 수 있는 반면, 표적 단백질이 부재인 신호 전달 경로의 다른 부재와 상호작용하여 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물도 본 정의에 특별히 포함된다.

하나의 실시양태에서, 길항제에 의해 억제된 생물학적 활성은 종양의 발달, 성장 또는 전이, 또는 원치않는 면역 반응, 예컨대 자가면역 질환에서 명백한 면역 반응과 연관된다.

[0032] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "항암제", "항종양제" 또는 "화학치료제"는 종양성 증상의 치료에 유용한 임의의 약제를 지칭한다. 항암제의 하나의 부류는 화학치료제를 포함한다. 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "화학 치료"는 하나 이상의 화학 치료 약물 및/또는 다른 제제를, 다양한 방법, 예컨대 정맥 내, 경구, 근육 내, 복막 내, 방광 내, 피하, 경피, 구강, 또는 흡입 또는 좌제 형태로 암 환자에게 투여하는 것을 의미한다.

[0033] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "세포 증식"은 세포 수가 분열의 결과로서 변하는 현상을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 또한, 이 용어는 세포 형태가 증식 신호와 일치하여 변하는 세포 성장(예컨대, 크기의 증가)을 포괄한다.

[0034] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "공동-투여", "~와 조합하여 투여" 및 그의 문법적 등가물은 2개 이상의 제제를 동시에 또는 연속하여 동물에게 투여하는 것을 포괄한다. 하나의 실시양태에서, 약제 및/또는 그의 대사산물 둘 다는 동시에 동물에 존재한다. 하나의 실시양태에서, 공동-투여는 별개의 조성물을 동시 투여, 별개의 조성물을 상이한 시간에서 투여, 또는 제제 둘 다 존재하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0035] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "효과량" 또는 "치료 효과량"은 본원에 정의된 질병을 치료하는 것을 비제한적으로 포함하는 의도된 적용 또는 효과에 영향을 미치기 충분한, 본원에 개시된 화합물의 양을 지칭한다. 치료 효과량은 당업자에 의해 결정될 수 있는 의도된 적용(시험관 내 또는 생체 내), 또는 치료될 대상체 및 질환, 예컨대 대상체의 체중 및 나이, 질병의 중증도, 투여 방법에 따라 달라질 수 있다. 또한, 용어는 표적 세포의 특정한 반응, 예컨대 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도하는 투여량에 적용할 수 있다. 특정 투여량은 선택된 특정 화합물, 뒤따른 투여량 섭생, 다른 화합물과 조합하여 투여하는지에 대한 여부, 투여 시간, 투여될 조직, 및 이동될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0036] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "치료", "치료하다", "완화시키다" 및 "개선하다"는 본원에 상호교환적으로 사용되며, 치료적 이점을 비제한적으로 포함하는, 유익하고 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 치료적 이점은 치료될 기저 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 하나의 실시양태에서, 치료적 이점은 기저 장애와 연관된 하나 이상의 생리학적 증상을 근절하거나 개선함으로써 달성되어, 환자가 여전히 기저 장애로 인해 피해를 입을 수 있음에도 불구하고 호전됨이 환자에게 관찰되는 것이다.

[0037] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "예방" 및 "예방하는 것"은 예방적 이점을 비제한적으로 포함하는, 유익하고 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 예방적 이점은 질환 또는 증상의 출현을 지연 또는 제거, 질환의 징후 또는 증상의 시작을 지연 또는 제거, 질환 또는 증상의 진행을 지연, 중단 또는 역전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 예방적 이점을 수득하기 위해, 질병의 진단이 행해졌거나, 또는 행해지지 않았을 경우라도, 조성물은 특정 질병이 발병할 위험이 있는 환자, 또는 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0038] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "신호 전달"은 촉진 또는 억제 신호가 세포로 및 세포 내로 전달되어 세포 내 반응을 이끌어내는 일련의 과정이다. 신호 전달 경로의 조절자는 동일한 특정 신호 전달 경로에 맵핑된(mapping) 하나 이상의 세포성 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절자는 신호 분자의 활성을 증강(작용제)하거나 억제(길항제)할 수 있다.

[0039] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 생물학적 활성제에 적용된, 용어 "선택적 억제" 또는 "선택적으로 억제하다"는 표적을 벗어난 신호 활성과 비교하여 표적과 직접적 또는 간접적 상호작용을 통해 표적 신호 활성을 선택적으로 감소시키는 약제의 능력을 지칭한다.

[0040] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "생체 내"는 대상체의 몸에 일어나는 사건을 지칭한다.

[0041] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "시험관 내"는 대상체의 몸 외부에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예컨대, 시험관 내 분석은 대상체의 외부에서 수행되는 임의의 분석을 포괄한다. 시험관 내 분석은 생균 또는 사균을 사용하는 세포-기반된 분석을 포괄한다. 하나의 실시양태에서, 또한, 시험관 내 분석은 온전하지 않은 세포가 사용되는 무세포 분석을 포괄한다.

[0042] 투여가 고려되는 "대상체"는 비제한적으로, 인간(즉, 임의의 연령 군의 남성 또는 여성, 예컨대 소아 대상체(예컨대, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체(예컨대, 청년, 중년 또는 노인)) 및/또는 다른 영장류(예컨대,

사이노몰구스 원숭이(cynomolgus monkey), 리서스 원숭이(rhesus monkey)); 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개와 같은 상업적으로 관련된 포유동물; 및/또는 종류, 예컨대 닭, 오리, 거위, 메추라기, 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련된 종류를 포함한다.

[0043] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "방사선 요법"은 의사에게 공지된 일반적 방법 및 조성을 사용하여, 환자를 방사선 방사기, 예컨대 알파-입자 방출 방사성 핵종(예컨대, 악티늄 및 토륨 방사성 핵종), 저선형 에너지 이동(LET) 방사선 방사기(예컨대, 베타 방사기), 전환 전자 방사기(예컨대, 스트론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP), 또는 비제한적으로, X선, 감마선, 및 중성자를 포함하는 고에너지 방사선으로의 노출시키는 것을 의미한다.

[0044] 본원에 사용되는 용어 "조합하다"는 하나 이상의 화학 물질을 관련된 또다른 하나 이상의 화학 물질로 이동시키는 것을 지칭한다. 조합은 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 화합물(동일하거나 다른 화학적 물질)의 고체, 액체 또는 기체 혼합물, 또는 액체 용액 또는 다중상 액체 혼합물에 첨가하는 과정을 포함한다. 조합하는 작용은 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 화합물(동일하거나 다른 화학적 물질)과 반응(예컨대, 결합 형성 또는 절단; 염 형성, 용매화물 형성, 킬레이팅화, 또는 다른 결합이 아닌 대체 회합)시키는 과정 또는 과정들을 포함한다. 조합하는 작용은 하나 이상의 화합물을 대체, 예컨대 이성질화(예컨대, 호변이성질화, 또다른 이성질체로부터 하나의 이성질체의 분리, 라세미화)시키는 것을 포함할 수 있다.

[0045] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "하나의-포트(one-pot)" 공정은 모든 반응물을 동시에 또는 연속적으로 첨가하고, 소망하는 생성물의 형성이 실질적으로 완료되기 이전에, 형성된 임의의 중간체의 분리, 단리 및/또는 정제 없이 수행하는 소망하는 생성물의 제조 공정을 지칭한다.

[0046] 본원에 사용되는 용어, "회수하다"는 비제한적으로, 본원에 개시된 과정 단계 동안 및/또는 후에 수집하여 하나 이상의 화합물을 수득하는 작용, 및 본원에 개시된 과정 단계 동안 및/또는 후에 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 다른 화학적 물질로부터 분리하여 하나 이상의 화합물을 수득하는 작용을 포함한다. 용어 "수집"은 비제한적으로, 여과, 하나 이상의 화합물을 수득하기 위한 고체로부터의 모액의 디켄팅 및 하나 이상의 화합물을 포함하는 고체, 오일 또는 다른 잔류물을 수득하기 위해 용액 또는 다른 혼합물 중의 액체 매질을 증발시키는 것을 포함하는, 이러한 목적을 위한 당 분야에 공지된 임의의 작용을 지칭한다. 상기 고체는 당 분야에 공지된 다른 특성들 중에서 다양한 입자 크기 또는 일정한 입자 크기의 하나 이상의 다형체, 분말, 과립을 함유하는 결정질, 비결정질, 부분적으로 결정질, 비정질일 수 있다. 오일은 색상 및 점도가 다를 수 있고, 당 분야에 공지된 다른 특성들 중에서 불균일 혼합물로서 하나 이상의 고체형을 포함한다. 용어 "분리"는 비제한적으로, 하나 이상의 화합물을, 예컨대 씨딩된 또는 씨딩없는 결정화 또는 다른 침전 기술(예컨대, 반용매를 용액에 첨가하여 화합물 침전을 유도함; 용액을 가열한 후, 냉각하여 화합물 침전을 유도함; 용액 표면을 도구로 긁어 화합물 침전을 유도함), 및 증류 기술을 사용하는 용액 또는 혼합물로부터 단리시키는 것을 포함하는, 본 발명의 목적을 위해 당 분야에 공지된 임의의 작용(들)을 지칭한다. 하나 이상의 화합물을 회수하는 것은 동일한 물질들의 염, 용매화물, 수화물, 킬레이트 또는 기타 다른 착체를 제조한 후, 상기에 기재된 바와 같이 수집하거나 분리하는 것과 관련될 수 있다.

[0047] 본원에 사용된, 개시된 화학식 I의 "약학적으로 허용가능한 형태"는 비제한적으로, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 따라서, 용어 "화학 물질(들)"은 또한 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체, 및 이들의 혼합물을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 개시된 화학식 I의 약학적으로 허용가능한 형태는 그의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0048] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 약학적으로 허용가능한 염이다. 본원에 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 적절한 의학적 판단의 범주 내에서 유독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 대상체의 조직과 접촉하는데 적합하고, 합리적인 위해성/유익성 비율에 어울리는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 예컨대, 버지(Berge) 등은 약학적으로 허용가능한 염을 문헌[J.Pharmaceutical Sciences(1977) 66:1-19]에서 자세하게 기재한다. 본원도 1에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 염이다. 염으로 유도될 수 있는 무기 산은 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염으로 유도될 수 있는 유기 산은 비제한적으로, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한, 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기

산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 형성된 아미노기의 염 또는 당 분야에 사용된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코베이트, 아스파테이트, 벤젠설폰에이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄퍼레이트, 캄퍼설폰에이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루콘에이트, 도데실설페이트, 에탄설폰에이트, 포름에이트, 푸마레이트, 글루코헵톤에이트, 글리세로포스페이트, 글루콘에이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설폰에이트, 락토바이온에이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말론에이트, 메탄설폰에이트, 2-나프탈렌설폰에이트, 니코틴에이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙틴에이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙신에이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설폰에이트, 운데카노에이트, 발러레이트 염 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염으로 유도될 수 있는 유기 산은, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0049] 적절한 염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}$ 알킬$)^{4}$-염을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연발생적으로 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 예컨대 비제한적으로, 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함하고, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 또는 마그네슘 염이다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 적절한 경우, 추가의 약학적으로 허용가능한 염은 짝이온(counter ion), 예컨대 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설폰에이트 및 아릴 설폰에이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예컨대, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연발생적으로 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함하고, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 및 마그네슘 염으로부터 선택된다. 비스 염(즉, 2개의 짝이온) 및 고차 염(예컨대, 3개 이상의 짝이온)은 약학적으로 허용가능한 염의 의미 내에 포괄된다.

[0050] 또한, 본원의 화합물을 산 부가염으로서 수득하는 경우, 유리 염기는 산염 용액을 염기화시켜 수득할 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 산 부가염, 특히 약학적으로 허용가능한 부가염을 염기 화합물로부터 산부가염을 제조하는 통상적인 절차에 따라 유기 염기를 적합한 유기 용매에 용해시키고, 용액을 산으로 처리하여 생성할 수 있다. 당업자는 비독성의 약학적으로 허용가능한 부가염을 제조하는 데 사용할 수 있는 다양한 합성 방법을 인식할 것이다.

[0051] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 "용매화물"(예컨대, 수화물)이다. 본원에 사용되는 용어 "용매화물"은 공유 결합이 아니라 분자간 힘에 의해 결합된 용매의 화학양론적 또는 비화학양론적 양을 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 용매가물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약학적으로 허용가능한 용매화물 및 수화물은, 예컨대 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4개의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 착체이다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 채널 용매화물일 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "화합물"은 화합물 및 상기 화합물의 용매화물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포괄함이 이해될 것이다.

[0052] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "전구약물(prodrug)"은 생리학적 조건 하에 또는 본원에 기재된 생물학적으로 활성인 화합물을 가용매분해시킴으로써 전환될 수 있는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적으로 활성인 화합물의 전구체를 지칭한다. 대상체에 투여하는 경우, 전구약물은 비활성일 수 있지만, 예컨대 가수분해에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 전환된다. 일부 실시양태에서, 전구약물 화합물은 종종 용해도, 조직 상용성(tissue compatibility) 또는 포유동물 유기체에서의 지방성의 이점을 제공한다(예컨대, 문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs(1985), pp. 7-9, 21-24 Elsevier, Amsterdam] 참조). 전구약물의 논의는 문헌[Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 제공되며, 이들 둘은 본원에 참고로 인

용된다. 이러한 전구약물을 포유동물 대상체에 투여하는 경우, 용어 "전구약물"은 또한, 생체 내의 활성 화학식 I를 방출하는 임의의 공유결합 담체를 포함하는 것으로 여겨진다. 본원에 기재된 활성 화합물의 전구약물은, 일반적 조작 또는 생체 내에서 개질물을 절단하여 모체인 활성 화합물을 만드는 방법으로서, 활성 화학식 I에 존재하는 작용기를 개질시켜 제조할 수 있다. 전구약물은 하이드록시, 아미노 또는 머캅토기가 임의의 기에 결합하여 있되, 상기 임의의 기는 활성 화학식 I의 전구약물을 포유동물 개체에 투여하면, 절단되어, 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토기를 형성하는 기인 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 비제한적으로, 활성 화합물에서 알코올의 아세테이트, 포름에이트, 및 벤조에이트 유도체; 또는 아민 작용기의 아세트아마이드, 포름아마이드, 및 벤즈아마이드 유도체 등을 포함한다. 전구약물의 다른 예는 -NO, $-NO_2$, -ONO, 또는 $-ONO_2$ 잔기를 포함하는 화합물을 포함한다. 전구약물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982(Manfred E. Wolff ed., 5thed., 1995)], 및 문헌[Design of Prodrugs(H. Bundgaard ed., Elselvier, New York, 1985)]에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0053] 예컨대, 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 카복실산 작용기를 함유하는 경우, 전구약물은 산기의 수소 원자를, 기, 예컨대 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_{12})알칸오일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알칸오일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알칸오일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카본일옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카본일옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카본일옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카본일)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카본일)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로톤올락톤일, 감마-부티롤락톤-4-일, 다이-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬(예컨대, β-다이메틸아미노에틸), 카바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N-다이(C_1-C_2)알킬카바모일-(C_1-C_2)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모폴리노(C_2-C_3)알킬로 치환하여 형성된 약학적으로 허용가능한 에스터를 포함할 수 있다.

[0054] 유사하게, 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 알코올 작용기를 함유하는 경우, 전구약물은 알코올 기의 수소 원자를 기, 예컨대 (C_1-C_6)알칸오일옥시메틸, 1-$((C_1-C_6)$알칸오일옥시)에틸, 1-메틸-1-$((C_1-C_6)$알칸오일옥시)에틸(C_1-C_6)알콕시카본일옥시메틸, N-(C_1-C_6)알콕시카본일아미노메틸, 숙신오일, (C_1-C_6)알칸오일, α-아미노(C_1-C_4)알칸오일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실로 치환하여 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 α-아미노아실기는 자연적으로 발생된 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)$알킬$)_2$ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실기를 제거하여 생성된 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

[0055] 화학식 I의 개시된 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 형태가 아민 작용기를 포함하는 경우, 전구약물은 아민기 내의 수소 원자를 기, 예컨대 R-카본일, RO-카본일, NRR'-카본일로 치환하여 형성될 수 있으며, 여기서 R 및 R'은 서로 독립적으로 (C_1-C_{10})알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 벤질, 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실, $-C(OH)C(O)OY^1$이며, 이때 Y^1은 H, (C_1-C_6)알킬 또는 벤질, $-C(OY^2)Y^3$이며, 이때 Y^2는 (C_1-C_4)알킬이고, Y^3는 (C_1-C_6)알킬, 카복시(C_1-C_6)알킬, 아미노(C_1-C_4)알킬 또는 모노-N- 또는 다이-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노알킬, $-C(Y^4)Y^5$이며, 이때 Y^4는 H 또는 메틸이고, Y^5는 모노-N- 또는 다이-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노, 모폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.

[0056] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 이성질체이다. "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체이성질체"는 원자가 공간 내에 배열되는 방식만 상이한 이성질체이다. 본원에 사용되는 용어 "이성질체"는 임의의 모든 기하 이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 예컨대, "이성질체"는 본원에 개시된 범위 내에서, 기하 이중결합 시스- 및 트랜스-이성질체(E- 및 Z- 이성질체로서 명명됨); R- 및 S-거울상이성질체; 부분입체이성질체인 (d)-이성질체 및 (l)-이성질체, 이들의 라세미(racemic) 혼합물; 및 이들의 다른 혼합물을 포함한다.

[0057] 다르게는, 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있으며, 이때 "시스"는 이중 결합의 동일한 면 상의 치환체를 나타내며, "트랜스"는 이중 결합의 반대 면 상의 치환체를 나타낸다. 또한, 카보사이클릭 고리 주위의 치환체의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"로서 지정될 수 있다. 용어 "시스"는 고리

의 판의 동일한 면 상의 치환체를 나타내며, 용어 "트랜스"는 고리의 판의 반대 면 상의 치환체를 나타낸다. 치환체들이 고리의 판의 동일한 면 및 상이한 면 상에 배치되어 있는 경우, 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0058] "거울상이성질체"는 서로가 포개질 수 없는 거울상인 입체이성질체 쌍이다. 임의의 비율로 거울상이성질체 쌍의 혼합물은 "라세미" 혼합물로서 공지될 수 있다. 용어 "(±)"는 적절하게, 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 가지나, 서로가 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체 화학은 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 의해 명시된다. 화학식 I이 거울상이성질체인 경우, 각각의 키랄(chirogenic) 탄소에서의 입체 화학은 R 또는 S로 명시될 수 있다. 절대 배열이 공지되지 않은 분할된 화합물은 나트륨 D 라인의 파장에서 편광판을 회전시키는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 명시될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하므로, (R) 또는 (S)로서 각각의 비대칭 원자에서, 절대 입체 화학에 관하여 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체성 형태가 생길 수 있다. 본원의 화학 물질, 약학 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 실질적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 이러한 모든 가능한 이성질체를 포함한다. 광학적으로 활성인 (R) 및 (S) 이성질체는, 예컨대 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다.

[0059] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하며 화합물의 다른 입체이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 조성물 또는 물질을 의미한다. 예컨대, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 반대 거울상이성질체를 실질적으로 포함하지 않는다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 다른 입체이성질체(예컨대, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체, 또는 syn 또는 anti 이성질체, 또는 시스 또는 트랜스 이성질체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 전형적으로 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 하나의 입체이성질체를 약 80 중량% 초과로, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 20 중량% 미만으로, 화합물의 입체이성질체를 약 90 중량% 초과로, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 10 중량% 미만으로, 화합물의 입체이성질체를 약 95 중량% 초과로, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 5 중량% 미만으로, 또는 화합물의 입체이성질체를 약 97 중량% 초과로, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 3 중량% 미만으로 포함한다.

[0060] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다.

[0061] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체 과잉률" 및 "부분입체이성질체 과잉률"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 단일 입체 중심을 포함하는 화합물은 "거울상이성질체 과잉률"로 존재하는 화합물로서 지칭될 수 있고, 2개 이상의 입체 중심을 포함하는 화합물은 "부분입체이성질체 과잉률"에 존재하는 화합물로서 지칭될 수 있다. 예컨대, 용어 "거울상이성질체 과잉률"은 당 분야에 널리 공지되고, 하기 수학식 1로 정의된다:

[0062] [수학식 1]

$$ee_a = \left(\frac{a\text{의 농도} - b\text{의 농도}}{a\text{의 농도} + b\text{의 농도}} \right) \times 100$$

[0063]

[0064] 따라서, 용어 "거울상이성질체 과잉률"은 용어 "광학적 순도"와 관련되며, 둘 다 동일한 현상의 측정량이다. ee의 값은 0 내지 100의 범위이며, 라세미체에서는 0이고, 거울상이성질체적으로 순수한 이성질체에서는 100이다. 과거에 98%의 광학적으로 순수하다고 불리는 화합물은 이제 96% ee로 보다 정확히 특징화된다. 90% ee는 당해 물질에서 95%의 하나의 거울상이성질체 및 5%의 다른 거울상이성질체의 존재를 반영한다.

[0065] 본원에 기재된 일부 조성물은 약 50%, 75%, 90%, 95%, 또는 99% 이상의 S 거울상이성질체의 거울상이성질체 과잉률을 함유한다. 달리 말하면, 조성물은 R 거울상이성질체보다 S 거울상이성질체가 많은 거울상이성질체 과잉률을 함유한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 일부 조성물은 약 50%, 75%, 90%, 95%, 또는 99% 이상의 R 거울상이성질체의 거울상이성질체 과잉률을 함유한다. 달리 말하면, 조성물은 S 거울상이성질체보다 R 거울상이성질체가 많은 거울상이성질체 과잉률을 함유한다.

[0066] 예컨대, 이성질체/거울상이성질체에는, 일부 실시양태에서, 실질적으로 상응하는 거울상이성질체가 없을 수 있고, 또한 본원에 상호교환적으로 사용된 바와 같이 "광학적으로 풍부한", "거울상이성질체적으로 풍부한", "거울상이성질체적으로 순수한" 및 "비라세미체"로서 지칭될 수 있다. 이러한 용어는 라세미 조성물의 조절 혼합물(예컨대, 약 1:1 초과 중량)에서 하나의 거울상이성질체의 %중량이 하나의 거울상이성질체의 양보다 많은 조성물을 지칭한다. 예컨대, S 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 풍부한 제제는 R 거울상이성질체와 비교하여 S 거울상이성질체가 약 50 중량% 초과, 예컨대 약 75 중량% 이상, 추가로 예컨대 약80 중량% 이상을 갖는 화합물 제제를 의미한다. 일부 실시양태에서, 풍부도는 약 80 중량% 초과일 수 있으며, 다른 거울상이성질체와 비교하여 하나의 거울상이성질체의 약 85 중량% 이상, 예컨대 약 90 중량% 이상, 및 추가로 예컨대 95 중량% 이상을 갖는 조성물의 제제를 지칭하는 "실질적으로 거울상이성질체적으로 풍부한", "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "실질적으로 비라세미" 제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 거울상이성질체, 약 90 중량% 이상으로 이루어져 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I는 하나의 거울상이성질체의 약 95 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량% 이상으로 이루어져 있다.

[0067] 거울상이성질체는 라세미 혼합물로부터 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 단리시키거나, 비대칭 합성으로 제조할 수 있다. 예컨대, 문헌[Enantiomers, Racemates and Resolutions(Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)]; 문헌[Stereochemistry of Carbon Compounds(E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 문헌[Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)] 참조.

[0068] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 호변이성질체이다. 본원에 사용되는 용어 "호변이성질체"는 수소 원자의 하나 이상의 형식 이동 및 하나 이상의 원자가 변화(예컨대, 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 단일 결합, 또는 반대로)로부터 생성된 2개 이상의 상호전환가능한 화합물을 포함하는 이성질체 유형이다. "호변이성질화"는 산염기 화학의 부분 집합으로 간주되는 양성자성 또는 양성자 이동 호변이성질화를 포함한다. "양성자성 호변이성질화" 또는 "양성자 이동 호변이성질화"는 결합 순서의 변화와 동반되는 양성자의 이동과 관련된다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 몇몇의 인자에 좌우된다. 호변이성질화가 가능한 경우(예컨대, 용액에서), 호변이성질체의 화학 평형이 달성될 수 있다. 호변이성질화(즉, 호변이성질체쌍을 제공하는 반응)를 산 또는 염기로 촉매화시킬 수 있거나, 외부 제제의 작용 또는 존재 없이 발생할 수도 있다. 예시적 호변이성질화는 비제한적으로, 케토에서 엔올; 아마이드에서 이미드; 락탐에서 락팀; 엔아민에서 이민; 및 엔아민에서 (상이한) 엔아민 호변이성질화를 포함한다. 케토-엔올 호변이성질화의 예는 펜탄-2,4-다이온 및 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 호변이성질체의 상호 전환이다. 호변이성질화의 또다른 예는 페놀-케토 호변이성질화이다. 페놀-케토 호변이성질화의 또다른 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4-(1H)-온 호변이성질체의 상호 전환이다.

[0069] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 또한, 본원에 도시된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재만 상이한 화합물을 포함한다. 예컨대, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 치환, 탄소를 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소로 치환, 질소를 ^{13}N- 또는 ^{15}N-풍부한 질소로 치환, 산소를 ^{14}O-, ^{15}O-, ^{17}O-, 또는 ^{18}O-풍부한 산소로 치환, 염소를 ^{35}Cl-, ^{36}Cl-, 또는 ^{37}Cl-풍부한 염소로 치환하는 것을 제외하면 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본원의 범위에 포함된다.

[0070] 하나의 실시양태에서, 본원의 화합물은 또한, 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자 대신 원자 동위원소를 비정상적인 비율로 함유할 수 있다. 예컨대, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 삼중수소(^{3}H), 요오드-125(^{125}I), 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사성 표지될 수 있다. 특정 동위원소적으로-표지된 개시된 화합물(예컨대, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지됨)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중 수소화된(즉, ^{3}H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 및 검출을 용이하게 할 수 있다. 또한, 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^{2}H)를 포함하는 치환체는 보다 나은 대사 안정성(예컨대, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여 필요량)으로부터 유발되는 특정 치료적 이익을 수득할 수 있다. 동위원소로 표지된 개시의 화합물은 일반적으로 비동위원소로 표지된 시약을 동위원소로 표지된 시약으로 치환하여 제조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자성 동위원소를 비정상적인 비율로 함유할 수 있는 화합물을 제공한다. 방사성인지 아닌지에 무관하게 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본원의 범주 내에 포괄한다.

[0071] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "용매", "유기 용매" 또는 "비활성 용매" 각각은 상기 물질과 함께 기재된 반응 조건 하에 비활성인 용매를 의미하며, 비제한적으로, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴("MeCN"), 에틸 아세테이트("EtOAc"), 이소프로필 아세테이트("IPAc"), 헥산, 헵탄, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란("THF"), 다이메틸포름아마이드("DMF"), 다이메틸아세트아마이드("DMA"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드("DCM"), 다이에틸 에터, 메탄올("MeOH"), 부탄올("1-BuOH"), 메틸 t-부틸 에터("MTBE", 또는 "TBME"), 2-부탄온("MEK"), N-메틸피롤리돈("NMP"), 피리딘 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 반응에 사용된 용매는 비활성 유기 용매다. 달리 특정되지 않는 한, 제한 시약의 각각의 g에 대해, 용매의 1cc(또는 mL)는 부피 당량을 구성한다.

[0072] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 모든 용매, 분산액 매질, 코팅물, 항박테리아제 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 약제의 사용이 당 분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 약제가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 본 발명의 치료 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 또한, 보충 활성 성분을 조성물에 혼입할 수 있다.

[0073] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "고체형" 및 관련 용어는, 주로 액체 또는 기체 상태가 아닌 물리적 형태를 지칭한다. 고체형은 결정질, 비정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 고체형은 액정일 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 고체형은 단일 성분 또는 다중 성분 고체형이다. 화학식의 화합물을 포함하는 "단일 성분" 고체형은 본질적으로 화학식의 화합물로 이루어진다. 화학식의 화합물을 포함하는 "다중 성분" 고체형은 이온 및/또는 분자와 같은 하나 이상의 추가 종을 고체형 내에 상당량으로 포함한다. 예컨대, 화학식의 화합물을 포함하는 결정성 다중 성분 고체형은 결정 격자의 규칙적인 위치에 비공유 결합된 하나 이상의 종을 추가로 포함한다. 본원에서 제공된 다중 성분 고체형은 공결정(co-crystal)일 수 있다.

[0075] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "결정질"은, 물질, 변형물, 소재, 성분 또는 생성물을 기재하는데 사용되는 경우, 물질, 변형물, 소재, 성분 또는 생성물이, X선 회절에 의해 확인될 때, 실질적으로 결정질인 것을 의미한다. 예컨대, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005)]; 문헌[The United States Pharmacopeia, 23rd edition, 1843-1844 (1995)] 참조하라.

[0076] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "결정 형태" 및 관련 용어는 결정질인 고체형을 지칭한다. 결정 형태는 단일성분 결정 형태 및 다성분 결정 형태를 포함하고, 비제한적으로, 다형체, 용매화물, 수화물, 및 다른 분자 착체 뿐만 아니라 염, 염의 용매화물, 염의 수화물, 염의 다른 분자 착체, 및 이들의 다형체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 물질의 결정 형태는 비정질 형태 및/또는 다른 결정 형태를 실질적으로 포함하지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 결정 형태는 중량 기준으로 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 미만의 하나 이상의 비정질 형태 및/또는 다른 결정 형태를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 결정 형태는 물리적 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 결정 형태는, 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90%로 물리적 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다.

[0077] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "다형체", "다형성 형태(polymorphic forms)" 및 본원의 관련 용어는 동일한 분자, 분자들 또는 이온으로 본질적으로 이루어진 둘 이상의 결정 형태를 지칭한다. 상이한 결정 형태와 같이, 상이한 다형체는, 결정 격자 내 분자 및/또는 이온의 배열 또는 형태의 결과로서, 예컨대, 용융 온도, 융합열, 용해도, 용해 속도 및/또는 진동 스펙트럼(vibrational spectra)과 같은 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 물리적 특성의 차이는 저장 안정성, 압축성 및 밀도(제형 및 제품 제조에서 중요함) 및 용해 속도(생체 이용률의 중요 인자)와 같은 제약 파라미터에 영향을 줄 수 있다. 안정성 차이는 화학 반응성의 변화(예컨대, 상이한 다형체로 구성된 경우보다 하나의 다형체로 구성될 때 제형이 더 빨리 변색되도록 하는 시차 산화(differential oxidation)) 또는 기계적 변화(동력학적으로 선호되는 다형체이지만 저장시 부스러지는 정제가 열역학적으로 더욱 안정한 다형체로 전환됨) 또는 양쪽 모두(예컨대, 하나의 다형체의 정제는 높은 습도에서 더 쉽게 분해될 수 있음)으로 인해 발생할 수 있다. 용해도/용해 속도 차이의 결과로서, 극단적인 경우, 일부 고체 상태 전이는 효능의 결핍 또는 다른 극단적인 독성을 초래할 수 있다. 또한, 물리적 특성은 공정상 중요할 수 있다(예컨대, 하나의 다형체는 용매화물을 형성할 가능성이 더 높거나, 불순물을 여과 및 씻어내기 어려우며, 다형체들 간에 입자 모양 및 크기 분포가 다를 수 있음).

[0078] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "용매화물" 및 "용매화된"은 용매를 함유하는 물질의 결정 형태를 지칭한다. 용어 "수화물" 및 "수화된"는 상기 용매가 물을 포함하는 용매화물을 지칭한다. "용매화물의 다형체"는 특정 용매화물 조성물에 대해 하나 이상의 결정 형태의 존재를 지칭한다. 유사하게, "수화물의 다형체"는 특정 수화물 조성물에 대해 하나 이상의 결정 형태의 존재를 지칭한다. 본원에서 사용된 용어 "용매가 제거된 용매화물"은 용매화물로부터 용매를 제거함으로써 제조될 수 있는 물질의 결정 형태를 지칭한다.

[0079] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "비정질", "비정질 형태" 및 본원에서 사용된 관련 용어는 당해 물질, 성분 또는 생성물이, X선 회절에 의해 확인된 바와 같이, 실질적으로 결정질이 아닌 것을 의미한다. 특히 용어 "비정질 형태"는 무질서화된 고체형, 즉 긴 영역에서 결정성 질서(long range crystalline order)가 없는 고체형을 말한다. 특정 실시양태에서, 물질의 비정질 형태에는 실질적으로 다른 비정질 형태 및/또는 결정 형태가 없을 수 있다. 다른 실시양태에서, 물질의 비정질 형태는 중량 기준으로 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 미만의 하나 이상의 다른 비정질 형태 및/또는 결정 형태를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 비정질 형태는 물리적 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 비정질 형태는, 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90%로 물리적 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다.

[0080] 고체형을 특징화하기 위한 기법은, 비제한적으로, 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량계(DSC), X선 분말 회절(XRPD), 중량측정 증기 흡착(GVS), 단일 결정 X선 회절, 진동 분광계, 예컨대 적외선(IR) 및 라만 분광법, 고체-상태 및 용액 핵 자기 공명(NMR) 분광계, 광학 현미경, 고열 광학 현미경, 주사 전자 현미경(SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석(PSA), 표면 영역 분석, 용해도 측정, 용해 측정, 원소 분석 및 칼 피셔(Karl Fischer) 분석을 포함한다. 고유한 단위 셀 파라미터는 비제한적으로, 단결정 회절 및 분말 회절을 포함하는 X선 회절 및 중성자 회절과 같은 하나 초과의 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 분말 회절 데이터를 분석하는데 유용한 기술은 예컨대 하나 이상의 고체상을 포함하는 샘플에서 단일상과 관련된 회절 피크를 분석하기 위해 사용될 수 있는 리트벨드(Rietveld) 정제와 같은 프로파일 정제를 포함한다. 분말 회절 데이터를 분석하는데 유용한 다른 방법은 당업자가 결정성 분말을 포함하는 샘플로부터 단위 셀 파라미터를 측정할 수 있도록 하는 단위 셀 인덱싱을 포함한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체형, 예컨대 결정 형태는 실질적으로 순수한데, 즉, 하나 이상의 다른 고체형 및/또는 다른 화학적 화합물을 실질적으로 포함하지 않거나 약 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.75 중량%, 0.5 중량%, 0.25 중량% 또는 0.1 중량% 미만으로 다른 고체형 및/또는 화학적 화합물을 포함한다.

[0082] 고체형은 본원에 기재된 결정 형태와 같은 특정 고체형에 특유의 뚜렷한 물리적 특징화 데이터를 나타낼 수 있다. 이러한 특징화 데이터는 예컨대 X선 분말 회절, 시차 주사 열량계, 열중량 분석 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하는, 당업자에게 공지된 다양한 기술에 의해 수득될 수 있다. 이들 기술로 제공되는 데이터는 특정 고체형을 확인하는데 사용될 수 있다. 당업자는 이들 특징화 기술 중 하나를 수행하고 결과 데이터가 특정 고체형의 특징인 것으로 확인된 본원에 제공된 참고용 데이타와 "일치"하는지 여부를 확인함으로써 고체형이 본원에 기재된 형태 중 하나인지 여부를 결정할 수 있다. 참고용 고체형의 그것과 "일치하는" 특징화 데이터는 당업자에 의해 참고용 고체형으로서 동일한 고체형에 대응하는 것으로 이해된다. 데이터가 "일치하는지"를 분석할 때, 당업자는, 특정 특징화 데이터 포인트가 예컨대 실험 오차 및 보통의 샘플-대-샘플 분석으로 인하여, 주어진 고체형을 아직 형성하는 동안에는 타당한 정도로 달라질 수 있음을 이해한다.

[0083] 본원에 제공된 고체형은 결정질 또는 중간체 형태(예컨대, 결정질과 비정질 형태의 혼합물)일 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 결정 형태는 다양한 결정화도 또는 격자 질서(lattice order)를 가질 수 있다. 본원에 기재된 고체형은 임의의 특정 결정화도 또는 격자 질서에 의해 한정되지는 않으며, 0-100% 결정질일 수 있다. 결정화도를 측정하는 방법은 그의 전체가 본원에 참조로서 인용되는 문헌[Sjuryanarayanan, R., *X-Ray Power Diffractometry*, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, H.G. Brittain, Editor, Mercel Dekkter, Murray Hill, N.J., 1995, pp. 187 - 199]에 개시된 것과 같이, 당업자에게 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체형은 약 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100% 결정질이다.

[0084] 특정 작용기 및 화학적 용어의 정의는 하기에 보다 자세하게 기재된다. 그의 적용을 위해서 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed.] 표지 안쪽면에 따라 확인되고, 특정 작용기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같다. 또한, 유기 화학의 일반적 원리뿐만 아

니라, 특정 작용성 잔기 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; [Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 [Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재된다.

[0085] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 1 내지 6개의 탄소 원자(예컨대 C_{1-6} 알킬)를 함유하는 지방족 잔기로부터 유도된, 포화된, 직쇄 또는 분지쇄인 선택적으로 치환된 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 사용된 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 사용된 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소를 함유한다. 알킬 라디칼의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n- 프로필, 이소프로필, n- 부틸, iso-부틸, sec-부틸, sec-펜틸, iso-펜틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오 펜틸, n-헥실, sec 헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실, n-운데실, 도데실 등을 포함한다.

[0086] 본원에 사용되는 용어 "알켄일"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖되, 직쇄- 또는 분지쇄- 선택적으로 치환된 지방족 잔기로부터 유도된 1가 기를 의미한다. 특정 실시양태에서, 알켄일 기는 2 내지 6개의 탄소 원자(예컨대, C_{2-6} 알켄일)를 함유한다. 특정 실시양태에서, 알켄일 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 알케일 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 사용된 알케일 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알켄일 기는 예컨대, 에텐일, 프로펜일, 부텐일, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함한다.

[0087] 본원에서 사용된 용어 "알킨일(alkynyl)"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖되, 직쇄- 또는 분지쇄- 선택적으로 치환된 지방족 잔기로부터 유도된 1가 기를 의미한다. 특정 실시양태에서, 알킨일 기는 2 내지 6개의 탄소 원자(예컨대, C_{2-6} 알킨일)를 함유한다. 특정 실시양태에서, 알킨일 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 알킨일 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 알킨일 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 알킨일 기는, 비제한적으로, 에틴일, 2-프로핀일(프로파르길), 1- 프로핀일 등을 포함한다.

[0088] 단독으로 또는 "아르알킬(aralkyl)", "아르알콕시(aralkoxy)" 또는 "아릴옥시알킬(aryloxyalkyl)"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴(aryl)"은 총 5 내지 12개의 고리 부재(ring members)를 갖는 모노사이클릭 및 바이사이클릭, 선택적으로 치환된 고리계(ring system)를 나타내고, 이때, 고리계에서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 고리계의 각 고리는 3 내지 7개의 고리 부재를 함유한다. 일부 실시양태에서, "아릴"은 총 6 내지 12개의 고리 요소(예컨대 C_{6-12} 아릴)을 갖는 모노사이클릭 및 바이사이클릭, 선택적으로 치환된 고리계를 지칭하고, 이때, 고리계 중 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 고리계에서 각 고리는 3 내지 7개의 고리 부재를 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, "아릴"은 비제한적으로, 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하는, 방향족 고리계를 지칭한다. 또한, 본원에서 사용되는 "아릴"이라는 용어의 범위 내에 포함되는 것은, 방향족 고리가 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸 등과 같은 하나 이상의 비-방향족 고리에 결합된 기이다.

[0089] 단독으로 또는 보다 큰 잔기, 예컨대 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 사이클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14 Π 전자를 가지며; 및 탄소원자 이외에도 1 내지 5개의 헤테로 원자를 갖는 선택적으로 치환된 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "헤테로아릴"은 6 내지 10개의 고리 원자(예컨대, C_{6-12} 헤테로아릴)를 갖는 상기 정의된 선택적으로 치환된 기를 지칭한다. 용어 "헤테로 원자"는 질소, 산소 또는 황을 의미하며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태 및 염기성 질소의 임의의 4급화된 형태(quaternized form)를 포함한다. 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 티엔일, 푸란일, 피롤일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 옥사다이아졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 티아다이아졸일, 피리딜, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 인돌리진일, 푸린일, 나프티리딘일 및 프테리딘일을 포함한다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 헤테로 방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 사이클로 지방족 또는 헤테로 사이클일 고리에 결합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 결합점은 헤테로 방향족 고리 상에 있다. 비제한적인 예는 인돌일, 이소인돌일, 벤조티엔일, 벤조푸란일, 다이벤조푸란일, 인다졸일, 벤즈

이미다졸일, 벤즈티아졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 4H-퀴놀리진일, 카바졸일, 아크리딘일, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은, 선택적으로 치환된 고리를 포함하는 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로 방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하고, 이때, 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0090] 본원에 기재된 바와 같이, 본원에서 제공된 화합물은 "선택적으로 치환된" 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "선택적으로"가 선행되거나 그렇지 않은 경우에도, 지정된 잔기의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 치환됨을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에 적절한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정된 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 출원에 의해 의도되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현 가능한 화합물의 형성을 야기하는 것이다. 본원에서 사용된 용어 "안정한"은 그의 생산, 검출, 및 특정 실시양태에서 그의 회수, 정제 및 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건을 적용할 때, 실질적으로 변화되지 않은 화합물을 지칭한다.

[0091] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자에 대해 적합한 1가 치환기는, 독립적으로, 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌$)O-N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌$)C(O)O-N(R^\circ)_2$이고, 이때, 각각의 R° 은 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, R° 의 두개의 독립적인 존재와 이들 사이에 있는 원자(들)이 함께 3 내지 12원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 모노- 또는 바이사이클릭 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는, 하기에 정의된 바와 같이 치환된 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

[0092] R° 에 대한 적절한 1 가 치환기(또는 R° 의 두개의 독립적인 존재가 이들 사이에 있는 원자와 함께 형성된 고리)는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-($할로$R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O($할로$R^\bullet)$, -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌$)C(O)OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$ 이고, 이때, 각각의 $R^\bullet$은 비치환되거나 "할로"가 선행된 경우에는 하나 이상의 할로겐만으로 치환되고, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 고리로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화된 탄소 원자에 대해 적절한 2 가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0093] "선택적으로 치환된" 기의 포화된 탄소 원자에 대한 적절한 2 가 치환기는 다음을 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 이때, R^*의 각각 독

립적인 존재는 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 비치환된 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 고리로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 비시날(vicinal)로 치환가능한 탄소 원자에 결합되는 적절한 2 가 치환기는 $-O(CR^{*}_{2})_{2-3}O-$를 포함하고, 이때, R^{*}의 각각 독립적인 존재는 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 비치환된 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 상기 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0094] R^{*}의 지방족 기에 대해 적절한 치환기는, 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_{2}$, 또는 $-NO_2$을 포함하고, 이때, 각각의 $R^{\bullet}$은 비치환되거나 "할로"가 선행된 경우에는 하나 이상의 할로겐만으로 치환되고, 이는 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 고리이다.

[0095] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 질소에 대한 적절한 치환기는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_{2}$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_{2}$, $-C(S)NR^{\dagger}_{2}$, $-C(NH)NR^{\dagger}_{2}$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$를 포함하고, 이때, 각각의 $R^{\dagger}$ 는 독립적으로 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 -OPh, 또는 비치환된 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 아릴 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, $R^{\dagger}$의 두개의 독립적인 존재가 이들 사이에 있는 원자(들)와 함께 3 내지 12원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성하되, 이 고리는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는다.

[0096] $R^{\dagger}$의 지방족 기에 대한 적절한 치환기는 독립적으로 할로겐 $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_{2}$, 또는 $-NO_2$이고, 이때, 각각의 $R^{\bullet}$ 는 비치환되거나 "할로"가 선행되는 경우에는 하나 이상의 할로겐만으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5 내지 6원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 아릴인 고리로서, 이 고리가 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 아릴이다.

[0097] 5.2 고체형

[0098] 잠재적인 약학적 고체는 결정질 고체 및 비정질 고체를 포함한다. 비정질 고체는 긴 영역의 결정 질서의 결핍을 특징으로 하는 반면에, 결정질 고체는 구조적 주기성을 특징으로 한다. 약학적 고체의 소망하는 부류는 특정 용도에 달려있다; 비정질 고체는 예컨대 증진된 용해 프로파일을 기초로 하여 때때로 선택되는 반면, 결정질 고체는 예컨대 물리적 또는 화학적 안정성과 같은 특성에 바람직할 수 있다. 예컨대, 문헌[SR Vippagunta at all,, Adv.Drug.Deliv Rev., (2001) 48 : 3-26], [L. Yu, Adv. Drug, Deliv. Rev., (2001) 48 : 27-42] 참조하라. 고체형의 변화는 다른 중요한 약학적 특징들 중에서 공정, 배합, 안정성 및 생체 이용률에 있어서 이점 또는 단점을 제공할 수 있는 다양한 물리적 및 화학적 특성에 영향을 미칠 수 있다.

[0099] 결정질 또는 비정질에 관계없이, 약학적 화합물의 잠재적 고체형은 단일 성분 및 다중 성분 고체를 포함할 수 있다. 단일 성분 고체는 본질적으로 다른 화합물이 부재한 약학적 화합물로 구성된다. 단일 성분 결정질 물질 중 다양성은 다형성(polymorphism)의 현상에서 잠재적으로 발생할 수 있으며, 여기서, 특정 약학적 화합물에 대해 다수의 3차원 배열이 존재한다. 예컨대, 문헌[S. R. Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette] 참조하라.

[0100] 약학적 화합물의 잠재적 고체형 중 추가적인 다양성은 다중 성분 고체의 가능성으로부터 발생할 수 있다. 둘 이상의 이온성 종을 포함하는 결정질 고체는 염이라 한다. 예로서, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim] 참조하라.

약학적 화합물 또는 그의 염에 대한 잠재적으로 다른 특성 개선을 제공 할 수 있는 다중 성분 고체의 추가적인 형태는 그 중에서도, 예컨대, 수화물, 용매화물, 공결정 및 포접 화합물(clathrates)을 포함한다. 예컨대, 문헌 [S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette] 참조하라. 또한, 본원은 화합물 1 및 그의 다형체의 공결정을 제공한다. 다중 성분 결정 형태는 다형성에 잠재적으로 영향을 받을 수 있으며, 이때, 주어진 다중 성분 조성물은 하나 초과의 3 차원 결정 배열로 존재할 수 있다. 고체형의 발견은 안전하고 효과적이며 안정적이면서 시장성 있는 약학적 화합물의 개발에 대단히 중요하다.

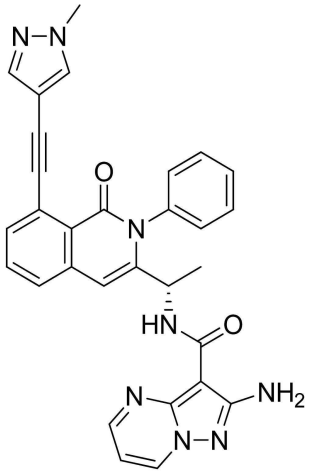
[0101] 본원에서 제공된 고체형은 동물 또는 인간에 사용하기 위한 제형 제조용 활성 약학 성분으로서 유용하다. 따라서, 본원의 실시양태는 최종 약물 생성물로서 이들 고체형의 용도를 포함한다. 특정 실시양태는, 최종 약물 제품의 제조, 가공, 배합 및/또는 저장에 필요한, 개선된 특성, 그 중에서도 예컨대, 분말 유동성, 압축 특성, 정제화 특성, 안정성 및 부형제 화합성을 가진 최종 투여 형태를 제조하는데 유용한 고체형을 제공한다. 본원의 특정 실시양태는 화학식 I의 화합물을 포함하는 단일 성분 결정 형태 및/또는 다중 성분 결정 형태 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0102] 고체형 및 관련 용어는 대부분 액체 또는 기체 상태가 아닌 물리적 형태를 지칭한다. 고체형은 결정질 및 비정질 형태의 결정체 또는 혼합물일 수 있다. 특정 화합물을 포함하는 "단일 성분" 고체형은 본질적으로 그 화합물로 구성된다. 특정 화합물을 포함하는 "다중 성분" 고체형은 고체형 내에서, 그 화합물 및 이온 및/또는 분자와 같은 상당량의 하나 이상의 추가 종을 포함한다. 본원에서 제공되는 고체형은 결정체 또는 중간 형태(예컨대, 결정질 및 비정질 형태의 혼합물)일 수 있다. 이에 따라, 본원에 기재된 결정 형태는 다양한 결정화도(crystallinity) 또는 격자 질서(lattice order)를 가질 수 있다. 본원에서 개시된 고체형은 임의의 특정한 정도의 결정화도 또는 격자 질서로 한정되지 않으며, 0 내지 100% 결정질일 수 있다. 결정화도 등급을 결정하는 방법은, 그의 전체가 본원에 참조로서 인용되는, 문헌[Suryanarayanan, R., X-Ray Powder Diffractometry, Physical Characterization of Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain, Editor, Marcel Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, pp. 187 - 199]에 기재된 것과 같이 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 고체형은 약 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100% 결정질이다.

[0103] 고체형은 본원에 기재된 결정 형태와 같은 특정 고체형에 특유의 뚜렷한 물리적 특징화 데이터를 나타낼 수 있다. 이러한 특징화 데이터는 예컨대 X선 분말 회절, 시차 주사 열량계, 열중량 분석 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하는, 당업자에게 공지된 다양한 기술에 의해 수득될 수 있다. 이 기술로 제공되는 데이터는 특정 고체형을 확인하는데 사용될 수 있다. 당업자는 이들 특징화 기술 중 하나를 수행하고 결과 데이터가, 특정 고체형의 특징인 것으로 확인된 것인, 본원에 제공된 참고용 데이타와 "실질적으로 유사한"것인지 여부를 확인함으로써 고체형이 본원에 기재된 형태 중 하나인지 여부를 결정할 수 있다. 참고용 고체형의 그것과 "실질적으로 유사한" 특징화 데이터는, 참고용 고체형과 같이 동일한 고체형에 대응하는 것으로 당업자에 의해 이해된다. 데이터가 "실질적으로 유사한가"를 분석할 때, 당업자는, 특정 특징화 데이터 포인트가 예컨대 실험 오차 및 보통의 샘플-대-샘플 분석으로 인하여, 주어진 고체형을 아직 형성하는 동안에는 타당한 정도로 달라질 수 있음을 이해한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는, 염, 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 고체형을 제공한다:

[0105] [화학식 I]



[0106]

[0107] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 고체형은 결정질 형태, 부분적으로 결정질 형태, 또는 결정질 형태(들) 및 비결정 형태(들)의 혼합물일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 결정질 형태를 포함하는 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 보조형성제(coformer)를 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 고체형은 공결정이다. 다른 실시양태에서, 고체형은, 비정질 형태이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 실질적으로 순수하다. 화학식 I의 화합물은 (S)-2-아미노-N-(1-(8-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틴일)-1-옥소-2-페닐-1,2-다이하이드로이소퀴놀린-3-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사마이드의 화학명을 가진다. 화학식 I의 화합물은 그의 전체가 참조로서 인용되는 US2015/011874에 개시되어 있다.

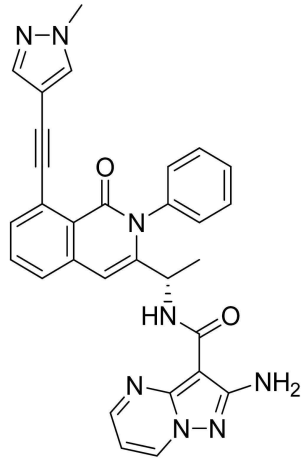
[0108] 일부 실시양태에서, 화학식 I는 (S)- 및 (R)- 이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시양태에서, 본원은 화합물의 혼합물을 제공하며, 이때, 혼합물의 각 화합물은 (S)- 또는 (R)- 이성질체성 구성으로 주로 존재한다. 예컨대, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 초과 또는 그 이상의 (S)-거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0109] 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 초과 또는 그 이상의 (R)-거울상이성질체 순도를 갖는다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0110] 5.2.1. 화합물 1의 고체형

[0111] 본원은 하기 화학식 I의 화합물, 또는, 염, 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 고체형을 제공한다:

[0112] [화학식 I]



[0113]

[0114] 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기, 또는 그의 용매화물(예컨대, 수화물)을 포함하는 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 무수 유리 염기를 포함하는 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 용매화물을 포함하는 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 수화물을 포함하는 고체형을 제공한다.

[0115] 화합물 1, 또는 염, 또는 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 이들의 혼합물이 다양한 고체형으로 존재할 수 있을 것이라 생각된다. 이러한 고체형은 결정질 고체(예컨대, 무수물 화합물 1의 다형체, 화합물 1의 수화물의 다형체, 및 화합물 1의 용매화물의 다형체), 비정질 고체, 또는 결정질 및 비정질 고체의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 결정질이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 3:1 내지 약 1:3의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 2:1 내지 1:2의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 몰비는, 약 1:2이다(즉, 비스-용매화물/수화물). 다른 실시양태에서, 몰비는 약 1:1이다(즉, 모노-용매화물/수화물). 또다른 실시양태에서, 몰비는 약 2:1이다(즉, 헤미-용매화물/수화물).

[0117] 5.2.1.1 화합물 1의 형태 1

[0118] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 1을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 형태 1은 화합물 1의 결정질의 비용매화된 무수 유리 염기이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 1은 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 1은 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 1은 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 1은 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 1로 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 잔류 용매(예컨대, 소량의 EtOH 또는 ^{i}PrOH)가 화합물 1의 형태 1에 존재할 수 있지만, 잔류 용매는 화합물 1의 용매화물을 형성하지 않는다.

[0119] 화합물 1의 형태 1의 대표적인 XRPD 패턴이 도 1에 제공된다.

[0120] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 16.8, 23.6, 및 25.6 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은, 14.6 및 21.2 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은, 11.3, 15.4, 16.2, 18.4, 20.5, 22.6, 24.3, 26.6, 27.1, 및 29.5 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께 14.6, 16.8, 21.2, 23.6, 및 25.6 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0121] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 11.3, 14.6, 15.4, 16.2, 16.8, 18.4, 20.5, 21.2, 22.6, 23.6, 24.3, 25.6, 26.6, 27.1, 및 29.5 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의

실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0123] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0124] 화합물 1의 형태 1에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도(thermograms)의 대표적인 오버레이가 도 2에 제공된다.

[0125] 하나의 실시양태에서, 형태 1은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 255 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 257 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은, 도 2에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 형태 1은 DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 242 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 251 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 형태 1은 DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 242 ℃ 내지 255 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다.

[0126] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 약 230 ℃로부터 약 310 ℃로 가열시 약 0.6%의 중량 손실을 나타낸다. 형태 1은 도 2에 표시된 TGA 온도 기록도에 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 형태 1은 약 25 ℃로부터 약 70 ℃로 가열시 약 0.4%의 중량 손실, 및 약 200 ℃로부터 약 280 ℃로 가열시 약 1.1%의 중량 손실을 나타낸다.

[0127] 형태 1의 대표적인 중량측정 증기 흡착(GVS) 등온선은 도 3에 표시되어 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 약 0%로부터 약 90% 상대 습도까지의 상대 습도 증가가 적용될 때, 약 0.5%의 중량 증가를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 도 3에 표시된 GVS 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 GVS 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0128] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 대략 a = 11.1 Å, b = 12.8 Å, c = 16.1 Å, α = 90 °, β = 90 ° 및 γ = 90° 의 단위 셀 치수를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 대략 a = 11.14 Å, b = 12.76 Å, c = 16.13 Å, α = 90 °, β = 90 ° 및 γ = 90 ° 의 단위 셀 치수를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 대략 a = 11.140 Å, b = 12.758 Å, c = 16.131 Å, α = 90 °, β = 90 ° 및 γ = 90 ° 의 단위 셀 치수를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 $P2_12_12_1$의 공간 그룹의 단위 셀을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 약 2292.5 $Å^3$/셀의 부피를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 4의 Z 값을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 약 1.279 g/cm^3의 밀도를 갖는다.

[0129] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 무수이다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 비흡습성이다. 하나의 실시양태에서, 형태 1은 40 ℃/75%RH 또는 25 ℃/96%RH에서 9 개월 초과 동안 보관한 후에도 안정하다.

[0130] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0131] 5.2.1.2 화합물 1의 형태 2

[0132] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 2을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 형태 2는 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 2는 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 2는 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 2는 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 2는 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 2로 제공된다.

[0133] 하나의 실시양태에서, 형태 2 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.5 내지 1:2의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 2 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.75 내지 1:1.25의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 2 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.75 내지 1:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 2 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.85 이다. 하나의 실시양태에서, 형태 2 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:1 이다.

[0134] 하나의 실시양태에서, 형태 2는 화합물 1의 유리 염기의 아세톤/DCM 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태

2 내에서 화합물 1:아세톤:DCM의 몰비는 약 1:0.1:0.75이다. 다른 실시양태에서, 형태 2는 화합물 1의 유리 염기의 1-프로판올 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 2내에서 화합물 1 대 1-프로판올의 몰비는 약 1:0.85이다. 다른 실시 양태에서, 형태 2는 화합물 1의 유리 염기의 DCM 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 2 내에서 화합물 1 대 DCM의 몰비는 약 1:1이다.

[0135] 화합물 1의 형태 2의 대표적인 XRPD 패턴이 도 4에 제공된다. 화합물 1의 형태 2의 다른 대표적인 XRPD 패턴이 도 8에 제공된다.

[0136] 하나의 실시양태에서, 형태 2는, 13.6, 14.9, 및 21.0 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는, 7.4 및 16.7 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는, 9.5, 18.1, 18.4, 19.7, 20.8, 22.4, 23.2, 24.5, 26.2, 및 26.8 도 2Θ±0.2에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 7.4, 13.6, 14.9, 16.7, 및 21.0 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0137] 하나의 실시양태에서, 형태 2는 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 7.4, 9.5, 13.6, 14.9, 16.7, 18.1, 18.4, 19.7, 20.8, 21.0, 22.4, 23.2, 24.5, 26.2, 및 26.8 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0139] 하나의 실시양태에서, 형태 2는 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다. 다른 실시양태에서, 형태 2는 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0140] 화합물 1의 형태 2에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 5에 제공된다.

[0141] 하나의 실시양태에서, 형태 2는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 168 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 182 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는, 도 5에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0142] 하나의 실시양태에서, 형태 2은 약 80 ℃ 내지 약 240 ℃로 가열시 약 12.9%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 2은 도 5에 표시된 TGA 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다

[0143] 화합물 1의 형태 2에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 다른 대표적인 오버레이가 도 7에 제공된다.

[0144] 하나의 실시양태에서, 형태 2는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 25 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 151 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 179 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 또는 약 244 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 25 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 151 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 179 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 및 약 244 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 도 7에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시하는 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0145] 하나의 실시양태에서, 형태 2는 약 25 ℃로부터 약 75 ℃로 가열시 약 0.9%의 중량 손실, 및 약 75 ℃로부터 약 250 ℃로 가열시 약 8.5%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 도 7에 표시된 TGA 온도 기록도에서 도시하는 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0146] 형태 2의 대표적인 중량측정 증기 흡착(GVS) 등온선은 도 6에 표시되어 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 약 0%에서 약 90% 상대 습도까지, 상대 습도의 증가가 적용될 때, 약 1.3%의 중량 증가를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 2은 도 6에 표시된 GVS 온도 기록도에 도시한 바와 실질적으로 같은 GVS 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0147] 하나의 실시양태에서, 형태 2는 비흡습성이다.

[0148] 하나의 실시양태에서, 형태 2은 대략 a = 8.7 Å, b = 13.2 Å, c = 26.0 Å, α = 90°, β = 90°, 및 γ = 90의 단위 셀 치수를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 대략 a = 8.73 Å, b = 13.22 Å, c = 25.96 Å, α = 90°, β = 90°, 및 γ = 90°의 단위 셀 치수를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 대략 a = 8.729 Å, b = 13.222 Å, c = 25.955 Å, α = 90°, β = 90°, 및 γ = 90°의 단위 셀 치수를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 $P2_12_12_1$의 공간 그룹의 단위 셀을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 약 2995.6 $Å^3$/셀의 부피를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 4의 Z 값을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 약 1.360 Mg/m^3의 밀도를 갖는다.

[0149] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0150] 5.2.1.3 화합물 1의 형태 3

[0151] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 3을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 형태 3은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 3은 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 3은 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 3은 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 3은 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 3으로 제공된다.

[0152] 하나의 실시양태에서, 형태 3 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.2 내지 1:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 화합물 1의 유리 염기의 2-메틸-1-프로판올 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 3 내에서 화합물 1 대 2-메틸-1-프로판올의 몰비는 약 1:0.79이다. 다른 실시양태에서, 형태 3은 화합물 1의 유리 염기의 MEK 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 3 내에서 화합물 1 대 MEK의 몰비는 1:0.25이다.

[0153] 화합물 1의 형태 3의 대표적인 XRPD 패턴이 도 9에 제공된다.

[0154] 하나의 실시양태에서, 형태 3은, 17.9, 20.6, 및 25.8 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 11.7 및 23.5 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 7.4, 10.2, 13.5, 19.3, 19.5, 21.0, 21.5, 22.4, 23.7, 및 26.5 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 11.7, 17.9, 20.6, 23.5, 및 25.8 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0155] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 7.4, 10.2, 11.7, 13.5, 17.9, 19.3, 19.5, 20.6, 21.0, 21.5, 22.4, 23.5, 23.7, 25.8, 및 26.5 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0156] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0157] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같이 XRPD 패턴을 가진다.

[0158] 화합물 1의 형태 3에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 10에 제공된다.

[0159] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 29 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 126 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 148 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 181 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 또는 약 246 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 29 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 126 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 148 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 181 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 및 약 246 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 도 10에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시하는 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0160] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 30 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 127 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 137 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 169 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 207 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 또는 약 250 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 30 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 127 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 137 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 169 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 207 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 및 약 250 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다.

[0161] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 약 25 ℃로부터 약 75 ℃로 가열시 약 0.8%의 중량 손실, 및 약 75 ℃로부터 약 300 ℃로 가열시 약 10.4%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 도 10에 표시된 TGA 온도 기록도에 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0162] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 약 25 ℃로부터 약 80 ℃로 가열시 약 2.0%의 중량 손실, 및 약 80 ℃로부터 약 175 ℃로 가열시 약 3.4%의 중량 손실을 나타낸다.

[0163] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0164] 5.2.1.4 화합물 1의 형태 4

[0165] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 4를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 형태 4는 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 4는 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 4는 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 4는 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 4는 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 4로 제공된다.

[0166] 하나의 실시양태에서, 형태 4 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.75 내지 1:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 4 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.83 내지 1:09의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는 화합물 1의 유리 염기의 이소프로필 알코올 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 4 내에서 화합물 1 대 이소프로필 알코올의 몰비는 약 1:0.9이다. 다른 실시양태에서, 형태 4 내에서 화합물 1 대 이소프로필 알코올의 몰비는 약 1:0.83이다.

[0167] 화합물 1의 형태 4의 대표적인 XRPD 패턴이 도 11에 제공된다.

[0168] 하나의 실시양태에서, 형태 4는, 7.4, 18.0, 및 20.7 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는 11.9 및 13.6 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는 10.3, 19.3, 19.6, 19.8, 21.0, 21.8, 23.6, 23.8, 26.0, 및 26.6 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 7.4, 11.9, 13.6, 18.0, 및 20.7 도 2Θ에서의 피크를 포함한다.

[0169] 하나의 실시양태에서, 형태 4는 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 7.4, 10.3, 11.9, 13.6, 18.0, 19.3, 19.6, 19.8, 20.7, 21.0, 21.8, 23.6, 23.8, 26.0, 및 26.6 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0170] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0171] 하나의 실시양태에서, 형태 4는 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0172] 화합물 1의 형태 4에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 12에 제공된다.

[0173] 하나의 실시양태에서, 형태 4는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 30 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 156 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 190 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 또는 약 245 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 30 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 156 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 190 ℃에

서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 및 약 245 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는 도 12에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0174] 하나의 실시양태에서, 형태 4는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 28 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 156 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 201 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 또는 약 247 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 28 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 156 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 201 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 및 약 247 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다.

[0175] 하나의 실시양태에서, 형태 4는 약 25 ℃로부터 약 75 ℃로 가열시 약 0.7%의 중량 손실, 및 약 75 ℃로부터 약 225 ℃로 가열시 약 9.3%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는 도 12에 표시된 TGA 온도 기록도에 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0176] 하나의 실시양태에서, 형태 4는 약 25 ℃로부터 약 75 ℃로 가열시 약 0.8%의 중량 손실, 및 약 75 ℃로부터 약 250 ℃로 가열시 약 8.6%의 중량 손실을 나타낸다.

[0177] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0178] 5.2.1.5 화합물 1의 형태 5

[0179] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 5를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 형태 5는 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 5는 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 5는 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 5는 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 5는 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 5로 제공된다.

[0180] 하나의 실시양태에서, 형태 5 내에서 화합물 1 대 용매의 몰비가 약 1:0.1 내지 1:0.2의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는 화합물 1의 유리 염기의 아니솔 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 5 내에서 화합물 1 대 아니솔의 몰비가 약 1:0.12이다.

[0181] 화합물 1의 형태 5의 대표적인 XRPD 패턴이 도 13에 제공된다.

[0182] 하나의 실시양태에서, 형태 5는, 21.0, 22.1, 및 25.2 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는 14.5 및 19.2 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는 7.9, 11.0, 12.7, 16.6, 18.0, 23.3, 27.7, 28.5, 29.1, 및 29.2 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 14.5, 19.2, 21.0, 22.1, 및 25.2 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다

[0183] 하나의 실시양태에서, 형태 5는 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 7.9, 11.0, 12.7, 14.5, 16.6, 18.0, 19.2, 21.0, 22.1, 23.3, 25.2, 27.7, 28.5, 29.1, 및 29.2 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0184] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0185] 하나의 실시양태에서, 형태 5는 실질적으로 도 13에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0186] 화합물 1의 형태 5에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 14에 제공된다.

[0187] 하나의 실시양태에서, 형태 5는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 126 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 또는 약 254 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 126 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 및 약 254 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는 도 14에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 같은 실질적으로 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0188] 하나의 실시양태에서, 형태 5는 약 175 ℃로부터 약 300 ℃로 가열시 약 2.1%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는 도 14에 표시된 TGA 온도 기록도에 도시한 바와 같은 실질적으로 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0189] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0190] 5.2.1.6 화합물 1의 형태 6

[0191] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 6를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 형태 6은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 6은 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 6은 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 6은 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 6는 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 6으로 제공된다.

[0192] 하나의 실시양태에서, 형태 6 내에서 화합물 1 대 물의 몰비가 약 1:2 내지 1:4의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 6 내에서 화합물 1 대 물의 몰비가 약 1:3.3이다.

[0193] 화합물 1의 형태 6의 대표적인 XRPD 패턴이 도 15에 제공된다.

[0194] 하나의 실시양태에서, 형태 6은, 4.8, 19.9, 및 26.7 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 11.9 및 24.8 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 12.2, 12.4, 14.1, 16.0, 17.7, 18.1, 18.9, 20.9, 24.0, 및 27.1 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 4.8, 11.9, 19.9, 24.8, 및 26.7 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0195] 하나의 실시양태에서, 형태 6은 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 4.8, 11.9, 12.2, 12.4, 14.1, 16.0, 17.7, 18.1, 18.9, 19.9, 20.9, 24.0, 24.8, 26.7, 및 27.1 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0196] 하나의 실시양태에서, 상기의 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0197] 하나의 실시양태에서, 형태 6는 실질적으로 도 15에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0198] 화합물 1의 형태 6에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 16에 제공된다.

[0199] 하나의 실시양태에서, 형태 6은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 46 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 154 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 또는 약 243 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 46 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 154 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 및 약 243 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 도 16에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0200] 하나의 실시양태에서, 형태 6은 약 30 ℃로부터 약 100 ℃로 가열시 약 10.3%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 도 16에 표시된 TGA 온도 기록도에 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0201] 형태 6의 대표적인 중량측정 증기 흡착(GVS) 등온선은 도 17에 표시되어 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 약 0%에서 약 90% 상대 습도까지, 상대 습도의 증가가 적용될 때, 약 14%의 중량 증가를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 도 17에 표시된 GVS 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 GVS 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0202] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0203] 5.2.1.7 화합물 1의 형태 7

[0204] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 7를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 7은 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 7은 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 7은 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 7은 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 7로 제공된다.

[0205] 화합물 1의 형태 7의 대표적인 XRPD 패턴이 도 18에 제공된다.

[0206] 하나의 실시양태에서, 형태 7은, 7.5, 12.3, 및 20.7 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 7은 13.7 및 17.2 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 7은 11.8, 14.9, 18.0, 18.4, 19.6, 20.2, 21.1, 23.5, 23.6, 및 25.9 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 7.5, 12.3, 13.7, 17.2, 및 20.7 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0207] 하나의 실시양태에서, 형태 7은 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 7.5, 11.8, 12.3, 13.7, 14.9, 17.2, 18.0, 18.4, 19.6, 20.2, 20.7, 21.1, 23.5, 23.6, 및 25.9 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0208] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0209] 하나의 실시양태에서, 형태 7은 실질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0210] 화합물 1의 형태 7에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 19에 제공된다.

[0211] 하나의 실시양태에서, 형태 7은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 30 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 127 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 137 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 169 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 약 207 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 또는 약 250 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 7은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 30 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 127 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 137 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 약 169 ℃에서의 개시 온도를 갖는 발열 발생, 약 207 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생, 및 약 250 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 7은 도 19에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0212] 하나의 실시양태에서, 형태 7은 약 10 ℃로부터 약 90 ℃로 가열시 약 2.0%의 중량 손실 및 90 ℃로부터 약 190 ℃로 가열시 약 3.4%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 7은 도 19에 표시된 TGA 온도 기록도에 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0213] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0214] 5.2.1.8 화합물 1의 형태 8

[0215] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 형태 8을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 8은 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 8은 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 8은 화합물 1의 염을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 8은 화합물 1의 실질적으로 순수한 형태 8로 제공된다.

[0216] 화합물 1의 형태 8의 대표적인 XRPD 패턴이 도 20에 제공된다.

[0217] 하나의 실시양태에서, 형태 8은, 18.8, 20.8, 및 24.5 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 8은 16.0 및 17.9 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 8은 5.4, 9.4, 11.0, 12.3, 12.7, 14.2, 16.4, 및 22.0 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 16.0, 17.9, 18.8, 20.8, 및 24.5 도 2Θ에서의 피

크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0218] 하나의 실시양태에서, 형태 8은 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 5.4, 9.4, 11.0, 12.3, 12.7, 14.2, 16.0, 16.4, 17.9, 18.8, 20.8, 22.0, 및 24.5 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0219] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0220] 하나의 실시양태에서, 형태 8은 실질적으로 도 20에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0221] 하나의 실시양태에서, 형태 8은 화합물 1의 용매화되지 않은 고체형이다.

[0222] 하나의 실시양태에서, 형태 8은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 156 ℃에서의 개시 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다.

[0223] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0224] 하나의 실시양태에서, 본원에서 제공되는 고체형(예컨대, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7 또는 형태 8)의 입자의 직경은 약 0.1 ㎛ 내지 약 150 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 125 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 100 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 75 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 10 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 7 ㎛, 또는 약 0.5 ㎛ 내지 약 5 ㎛이다. 하나의 실시양태에서, 직경은 약 0.5 ㎛ 내지 5 ㎛이다. 다른 실시양태에서, 직경은 약 0.6 ㎛ 내지 약 4.8 ㎛이다.

[0225] 하나의 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 고체형을 포함하는 조성물을 제공하고, 이때, 화합물은 HPLC로 측정된 바와 같이, 약 98.0% 초과의 순도를 가진다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 약 98.5%, 약 99.0%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.9%, 또는 약 99.91%의 순도를 가진다.

[0226] 5.2.2. 화합물 1의 고체형 제조 방법

[0227] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 1이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 1 다형체를 포함하는 조성물을, 상기 비-형태 1 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 1를 회수함을 포함한다.

[0228] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 하나 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매다. 하나의 실시양태에서, 용매는 알코올이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올, 2-메톡시에탄올, 메탄올, 에틸렌글리콜, 또는 이소프로필 알코올이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, N,N-다이메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 에틸렌글리콜, 아니솔, 또는 물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올이다. 하나의 실시양태에서, 용매 시스템은 2종의 용매의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매 시스템은 2종의 용매의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아니솔과 이소프로필 알코올의 혼합물, 아니솔과 에탄올의 혼합물, 아니솔과 톨루엔의 혼합물, 아세토니트릴과 물의 혼합물, 톨루엔과 에탄올의 혼합물, 아세톤과 물의 혼합물, 이소프로필 알코올과 물의 혼합물, 에탄올과 물의 혼합물, N,N-다이메틸포름아마이드와 물의 혼합물, N,N-아세트아마이드와 물의 혼합물, 다이메틸설폭사이드와 물의 혼합물, 또는 아니솔과 메탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 이소프로필 알코올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 약 1:1 또는 약 3:2이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 약 1:2이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아세톤과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 에탄올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 1:4

내지 약 8:1이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 4:1이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 2:3이다. 하나의 실시양태에서, 용매 시스템은 3종의 용매의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 3종의 용매의 혼합물은 에탄올, 물 및 DCM의 혼합물이다.

[0229] 하나의 실시양태에서, 비-형태 1 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 1 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 2이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 1 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0230] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 예컨대, 1:1의 부피비의 이소프로필 알코올과 물에 노출된다. 이소프로필 알코올 대 물의 최종 부피비가 1:2가 되도록 또다른 부피의 물이 약 60 ℃에서 첨가된다. 혼합물은 약 60 ℃에서 약 30 분, 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간 동안 숙성된다.

[0231] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 약 50 ℃ 내지 60 ℃에서, 예컨대, 4:1의 부피비의 아세톤과 물에 노출된다. 용매는 약 30 부피의 최종 부피까지 아세톤/물에서 이소프로필 알코올로 교환된다. 혼합물은 약 60 ℃에서 약 30 분, 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 14 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간 또는 약 72 시간 동안 숙성된다.

[0232] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 하나 이상의 용매로부터 화학식 I의 화합물의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올, 2-메톡시에탄올, 메탄올, 에틸렌글리콜, 또는 이소프로필 알코올이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, N,N-다이메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 에틸렌글리콜, 아니솔, 또는 물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올이다.

[0233] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 알코올을 포함하는 용매로부터 화학식 I의 화합물의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 이소프로필 알코올이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올이다.

[0234] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 2종의 용매의 혼합물을 포함하는 용매로부터 화학식 I의 화합물의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아니솔과 이소프로필 알코올의 혼합물, 아니솔과 에탄올의 혼합물, 아니솔과 톨루엔의 혼합물, 아세토니트릴과 물의 혼합물, 톨루엔과 에탄올의 혼합물, 아세톤과 물의 혼합물, 이소프로필 알코올과 물의 혼합물, 에탄올과 물의 혼합물, N,N-다이메틸포름아마이드와 물의 혼합물, N,N-아세트아마이드와 물의 혼합물, 다이메틸설폭사이드와 물의 혼합물, 또는 아니솔과 메탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 이소프로필 알코올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 약 1:4 내지 약 4:1이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 약 1:1 또는 약 3:2이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 약 1:2이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아세톤과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 에탄올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아세토니트릴과 물의 혼합물이다.

[0235] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 알코올 및 물의 혼합물을 포함하는 용매로부터 화학식 I의 화합물의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중 약 30% 내지 약 90%의 알코올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중 약 40% 내지 약 80% 알코올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 이소프로필 알코올 및 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 약 3:2의 이소프로필 알코올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중 약 20% 내지 약 90% 에탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중 약 40% 내지 약 80% 에탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중의 약 40% 에탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중 약 60% 에탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 물 중 약 80% 에탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 DCM을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 결정화 또는 재결정화는 1 회 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 회)의 가열 및 냉각 사이클을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 결정화 또는 재결정화는 3 회의 가열 및 냉각 사이클을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 결정화 또는 재결정화는 4 회의 가열 및 냉각 사이클을 포함한다. 하나의 실시양태에서 가열 단계는 일정 시간(예컨대, 약 1 시간 내지 약 6 시간, 예컨대 약 3 시간) 동안 약 50 ℃로부터 약 60 ℃에서 가열하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 냉각 단계는 상온에서 일정 시간(예컨대, 약 1 시간 내지 약 6 시간, 예컨대 약 2 시간) 동안 유지하는 것을 포함한다.

[0236] 하나의 실시양태에서, 형태 1은 아세토니트릴과 물의 혼합물을 포함하는 용매로부터 화학식 I의 화합물의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 1:4 내지 8:1이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 4:1이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 2:3이다.

[0237] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 2이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 2 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 2 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 2로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 2를 회수함을 포함한다.

[0238] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체는 1종 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 다이클로로메탄, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 물, 1-프로판올, 또는 클로로포름이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은, 다이클로로메탄과 아세톤의 혼합물, 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합물, 다이클로로메탄과 에탄올의 혼합물, 또는 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은, 다이클로로메탄과 아세톤의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 2 다형체는 3종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 3종의 용매의 혼합물은 다이클로로메탄, 에탄올, 및 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 2 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 2 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 2로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0239] 하나의 실시양태에서, 형태 2는 예컨대, 1-프로판올, 아세톤 또는 다이클로로메탄, 또는 다이클로로메탄과 아세톤의 혼합물, 또는 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합물에서의 숙성으로부터 수득된다. 하나의 실시양태에서, 형태 2는 약 5 ℃에서 다이클로로메탄으로부터 수득된다.

[0240] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 3이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 3 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 3 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 3으로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 3을 회수함을 포함한다.

[0241] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 3 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 3 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 3 다형체는 1종 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 메틸 에틸 케톤, tert-부틸메틸 에터, 2-메틸-1-프로판올, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 이소프로필 알코올, 에탄올, 톨루엔, 1-프로판올, 아세톤, 또는 아세토니트릴이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은, 2-메틸테트라하이드로퓨란과 이소프로필 알코올의 혼합물, 2-메틸테트라하이드로퓨란과 에탄올의 혼합물, 2-메틸테트라하이드로퓨란과 톨루엔의 혼합물, 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 3 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 3 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 3으로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0242] 하나의 실시양태에서, 형태 3은 1종의 용매 또는 하나 이상의 용매의 혼합물에서의 숙성으로부터 수득된다. 하나의 실시양태에서, 형태 3은 약 5 ℃에서 수득된다.

[0243] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 4이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 4 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 4 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 4로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 4를 회수함을 포함한다.

[0244] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 4 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 4 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 4 다형체는 1종 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 1-프로판올, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, 1,4-다이옥산, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 2-메톡시에탄올, 이소프로필 알코올, 물, 아니솔, 톨루엔, 또는 다이메틸설폭사이드이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은, 아니솔과 테트라하이드로퓨란의 혼합물, 톨루엔과 테트라하이드로퓨란의 혼합물, 톨루엔과 이소프로필 알코올의 혼합물, 또는 이소프로필 알코올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 4 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 4 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 4로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0245] 하나의 실시양태에서, 형태 4는 1종의 용매 또는 하나 이상의 용매의 혼합물에서의 숙성으로부터 수득된다. 하나의 실시양태에서, 형태 4는 약 5 ℃에서 수득된다.

[0246] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 5이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 5 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 5 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 5로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 5를 회수함을 포함한다.

[0247] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 5 다형체는 1종 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아니솔이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 5 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 5 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 5로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0248] 하나의 실시양태에서, 형태 5는 1종의 용매 또는 하나 이상의 용매의 혼합물에서의 숙성으로부터 수득된다. 하나의 실시양태에서, 형태 5는 약 5 ℃에서 수득된다.

[0249] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 6이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 6 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 6 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 6으로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 6를 회수함을 포함한다.

[0250] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 6 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 6 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 6 다형체는 1종 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 니트로메탄, 아세토니트릴, 또는 물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 니트로메탄이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 니트로메탄과 물의 혼합물 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 6 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 6 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 6으로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0251] 하나의 실시양태에서, 형태 6은 1종의 용매 또는 하나 이상의 용매의 혼합물에서의 숙성으로부터 수득된다. 하나의 실시양태에서, 형태 6은 약 5 ℃에서 수득된다.

[0252] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 7이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 7 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 7 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 7로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 7을 회수함을 포함한다.

[0253] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 7 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서,

화학식 I의 화합물의 비-형태 7 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 7 다형체는 1종 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 메틸에틸케톤, 1-프로판올, 아세톤, 또는 tert-부틸 메틸 에터이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 7 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 7 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 7로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

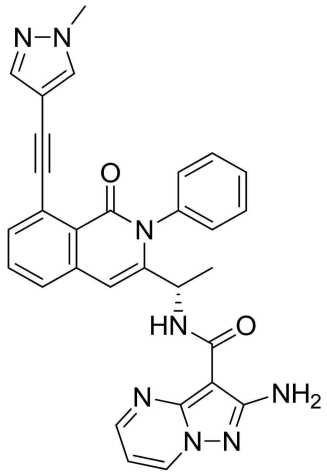
[0254] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 8이고, 상기 방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 8 다형체를 포함하는 조성물을, 비-형태 8 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 7로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; 및 (ii) 상기 다형체 형태 8을 회수함을 포함한다.

[0255] 하나의 실시양태에서, 비-형태 8 다형체는 화학식 I의 형태 6 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 8 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 8로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0256] 5.2.3. 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 고체형

[0257] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 고체형은 보조형성제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는, 염, 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물, 및 보조형성제를 포함하는 고체형을 제공한다:

[0258] [화학식 I]



[0259]

[0260] 하나의 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 유리 염기, 또는 그의 용매화물 (예컨대, 수화물), 및 보조형성제를 포함하는 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 비용매화된 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 무수 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 용매화된 고체형을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 보조형성제를 포함하는 수화물 고체형을 제공한다.

[0261] 화합물 1, 또는 염, 또는 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 이들의 혼합물, 및 보조형성제가 다양한 고체형으로 존재할 수 있을 것이라 생각된다. 이러한 고체형은 결정질 고체 또는 결정질 및 비정질 고체의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 결정질이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 공결정이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 3:1 내지 약 1:3의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체형 내에서 화합물 1 대 용매/물의 몰비는 약 2:1 내지 1:2의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 몰비는, 약 1:2이다(즉,

비스-용매화물/수화물). 다른 실시양태에서, 몰비는 약 1:1이다(즉, 모노-용매화물/수화물). 또다른 실시양태에서, 몰비는 약 2:1이다(즉, 헤미-용매화물/수화물).

[0263] 화합물 1 대 보조형성제의 비율은 화학양론적, 또는 비-화학양론적일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1 대 보조형성제의 비율은 약 5:1 내지 약 1:5의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1 대 보조형성제의 비율은 약 5:1, 4:1, 3:1, 2.5:1, 2:1, 1.5:1, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:4, 또는 1:5이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1 대 보조형성제의 비율은 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 공결정은 하나 이상의 보조형성제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 공결정은 2종의 보조형성제를 포함한다.

[0264] 하나의 실시양태에서, 보조형성제는 시트르산, L-말산, L-타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 말레산, 소르빈산, 케토글루타르산, 살리실산, 벤조산, 3-하이드록시벤조산, 2,4-다이하이드록시벤조산, 4-아미노벤조산, 오르트산, 우레아, 니코틴산, 이소니코틴산, 니코틴아마이드, 이소니코틴아마이드, 사카린, L-락트산, L-세린, L-프롤린, 글리신, 말톨, 숙신이미드, 설파아세타미드, 및 p-톨루엔설폰산 단일수화물 중의 하나 이상이다.

[0265] 하나의 실시양태에서, 보조형성제는 L-타르타르산이다. 다른 실시양태에서, 보조형성제는 살리실산이다.

[0266] 5.2.3.1 화합물 1 및 L-타르타르산을 포함하는 고체형의 형태 P1C3

[0267] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 L-타르타르산을 포함하는 고체형의 형태 P1C3을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 화합물 1 및 L-타르타르산을 포함하는 결정질 수화물 고체형이다. 일부 실시양태에서, 형태 P1C3은 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 P1C3은 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 형태 P1C3은 실질적으로 순수한 형태 P1C3으로 제공된다.

[0268] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3에서 화합물 1대 L-타르타르산의 몰비는 약 1:2 내지 2:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3에서 화합물 1 대 L-타르타르산의 몰비는 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 물을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3에서 화합물 1 대 물의 몰비는 약 1:2 내지 2:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3에서 화합물 1 대 물의 몰비는 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3에서 화합물 1 : L-타르타르산 : 물의 몰비는 약 1:1:1이다.

[0269] 형태 P1C3의 대표적인 XRPD 패턴이 도 22에 제공된다.

[0270] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은, 11.2, 17.4, 및 17.7 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 21.2 및 22.5 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 10.7, 11.6, 17.0, 20.6, 20.8, 21.4, 22.2, 23.2, 23.6, 및 24.2 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 11.2, 17.4, 17.7, 21.2, 및 22.5 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0271] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 10.7, 11.2, 11.6, 17.0, 17.4, 17.7, 20.6, 20.8, 21.2, 21.4, 22.2, 22.5, 23.2, 23.6, 및 24.2 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0272] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0273] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 도 22에 도시된 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0274] 화합물 1의 형태 P1C3에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 23에 제공된다.

[0275] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 129 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 149 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은, 도 23에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0276] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 약 30 ℃로부터 약 100 ℃로 가열시 약 0.5%의 중량 손실, 약 100 ℃로부터 약 160 ℃로 가열시 약 1.9%의 중량 손실, 및 약 170 ℃로부터 약 260 ℃로 가열시 약 15.9%의 중량 손실을 나

타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 도 23에 표시된 TGA 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0277] 형태 P1C3의 대표적인 중량측정 증기 흡착(GVS) 등온선은 도 28에 표시되어 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 약 0%에서 약 90% 상대 습도까지, 상대 습도의 증가가 적용될 때, 약 3.7%의 중량 증가를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3은 도 28에 표시된 GVS 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 GVS 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0278] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3의 제조는 용매의 존재 하에서 화합물 1과 L-타르타르산의 혼합물을 분쇄하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매는 니트로메탄이다. 하나의 실시양태에서, 니트로메탄은 무수물이 아니며, 즉 일정량(예컨대, 약 5%)의 물을 함유한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3의 제조는 니트로메탄의 존재 하에서 화합물 1 및 L- 타르타르산의 1:1 혼합물을 분쇄하는 것을 포함한다.

[0279] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3의 제조는 용매의 존재 하에서 화합물 1 및 L-타르타르산의 용액을 서서히 냉각시키는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매는 니트로메탄이다. 하나의 실시양태에서, 니트로메탄은 무수물이 아니며, 즉 일정량(예컨대, 약 5%)의 물을 함유한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C3의 제조는 니트로메탄 중에서 화합물 1 및 L- 타르타르산 1:1의 용액을 약 5% 물을 이용하여 서서히 냉각시키는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용액은 약 0.1 내지 약 0.25 ℃/분의 속도로 약 50 ℃에서 약 5 ℃로 냉각된다.

[0280] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0281] 5.2.3.2 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 고체형의 형태 P1C9

[0282] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 고체형의 형태 P1C9를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 결정질 수화물 고체형이다. 일부 실시양태에서, 형태 P1C9는 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 P1C9는 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 형태 P1C9는 실질적으로 순수한 형태 P1C9로 제공된다.

[0283] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9에서 화합물 1 대 살리실산의 몰비는 약 1:1 내지 3:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9에서 화합물 1 대 살리실산의 몰비는 약 2:1이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 물을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9 내에 화합물 1 대 물의 몰비는 약 1:3 내지 1:5의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9에서 화합물 1 대 물의 몰비는 약 1:4이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9에서 화합물 1 : 살리실산 : 물의 몰비는 약 1:0.5:4이다.

[0284] 형태 P1C9의 대표적인 XRPD 패턴이 도 24에 제공된다.

[0285] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는, 6.9, 10.1, 및 12.0 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 17.8 및 20.0 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 4.7, 6.0, 12.7, 13.7, 15.0, 16.2, 24.2, 24.6, 26.1, 및 28.3 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 6.9, 10.1, 12.0, 17.8, 및 20.0 도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0286] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 4.7, 6.0, 6.9, 10.1, 12.0, 12.7, 13.7, 15.0, 16.2, 17.8, 20.0, 24.2, 24.6, 26.1, 및 28.3 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0287] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0288] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 도 24에 도시된 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0289] 화합물 1의 형태 P1C9에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 25에 제공된다.

[0290] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 43 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 75

℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생, 또는 약 120 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 127 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 43 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 75 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생, 및 약 120 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 127 ℃에서의 피크 온도를 갖는 흡열 발생을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 도 25에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0291] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 약 30 ℃로부터 약 100 ℃로 가열시 약 10.15%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9는 도 25에 표시된 TGA 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0292] 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9의 제조는 용매 존재 하에 화합물 1 및 살리실산의 혼합물을 초음파 처리하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 1 : 1 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P1C9의 제조는 아세토니트릴 및 물의 1 : 1 혼합물의 존재 하에 화합물 1 및 살리실산의 1 : 1 혼합물을 초음파 처리하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 제조는 일정 시간 동안 초음파 처리하는 단계로부터 물질을 침강시키는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 침강 시간은 약 2 시간 미만이다. 하나의 실시양태에서, 침강 시간은 약 30 분이다.

[0293] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0294] 5.2.3.3 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 고체형의 형태 P2C9

[0295] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 고체형의 형태 P2C9를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 결정질 수화물 고체형이다. 일부 실시양태에서, 형태 P2C9는 화합물 1 및 살리실산을 포함하는 결정질 아세토니트릴 용매화물 고체형이다. 일부 실시양태에서, 형태 P2C9는 비정질 화합물 1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 P2C9는 화합물 1의 다른 결정질 형태(예컨대, 다형체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 형태 P1C9는 실질적으로 순수한 형태 P2C9로 제공된다.

[0296] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9에서 화합물 1 대 살리실산의 몰비는 약 1:2 내지 2:1의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9에서 화합물 1 대 살리실산의 몰비는 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 아세토니트릴을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9에서 화합물 1 대 아세토니트릴의 몰비는 약 1:1 내지 1:3의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9에서 화합물 1 대 에세토니트릴의 몰비는 약 1:0.5이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9에서 화합물 1 : 살리실산 : 아세토니트릴의 몰비는 약 1 : 1 : 0.5이다.

[0297] 형태 P2C9의 대표적인 XRPD 패턴이 도 26에 제공된다.

[0298] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는, 11.4, 13.4, 및 24.0 도 2Θ±0.2에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 25.1 및 26.9 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 8.5, 12.7, 16.0, 16.8, 18.7, 19.9, 21.7, 23.6, 28.3, 및 28.7 도 2Θ±0.2 중에서 선택되는 적어도 하나의 피크와 함께, 11.4, 13.4, 24.0, 25.1, 및 26.9도 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0299] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 다음의 위치 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 또는 모두에 있는 XRPD 피크를 특징으로 한다: 8.5, 11.4, 12.7, 13.4, 16.0, 16.8, 18.7, 19.9, 21.7, 23.6, 24.0, 25.1, 26.9, 28.3, 및 28.7 도 2Θ±0.2. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 3개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 5개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 7개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 9개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 11개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 중 13개를 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 피크 모두를 특징으로 한다.

[0300] 하나의 실시양태에서, 상기한 XRPD 피크(도 2Θ 피크)는 구리 Kα 방사선을 사용하여 분석 시, 관찰된다.

[0301] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 도 26에 도시된 바와 실질적으로 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0302] 화합물 1의 형태 P2C9에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC) 온도 기록도의 대표적인 오버레이가 도 27에 제공된다.

[0303] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는, DSC에 의해 특징화된 바와 같이, 약 78 ℃에서의 개시 온도 및/또는 약 96

℃에서의 피크 온도를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 도 27에 표시된 DSC 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 DSC 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0304] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9는 약 30 ℃로부터 약 130 ℃로 가열시 약 5.6%의 중량 손실을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9은 도 27에 표시된 TGA 온도 기록도에서 도시한 바와 실질적으로 같은 TGA 온도 기록도를 특징으로 한다.

[0305] 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9의 제조는 용매 존재 하에 화합물 1 및 살리실산의 혼합물을 초음파 처리하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 1 : 1 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 P2C9의 제조는 아세토니트릴과 물의 1 : 1 혼합물의 존재 하에 화합물 1과 살리실산의 1 : 1 혼합물을 초음파 처리하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 제조는 일정 시간 동안 초음파 처리하는 단계로부터 물질을 침강시키는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 침강 시간은 적어도 약 2 시간이다.

[0306] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0307] 하나의 실시양태에서, 본원에서 제공되는 고체형(예컨대, 형태 P1C9, 형태 P1C9, 또는 형태 P2C9)의 입자의 직경으로서, 화합물의 입자의 직경은 약 0.1 ㎛ 내지 약 150 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 125 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 100 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 75 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 10 ㎛, 약 0.1 ㎛ 내지 약 7 ㎛, 또는 약 0.5 ㎛ 내지 약 5 ㎛이다. 하나의 실시양태에서, 직경은 약 0.5 ㎛ 내지 약 5 ㎛이다. 하나의 실시양태에서, 직경은 약 0.6 ㎛ 내지 약 4.8 ㎛이다.

[0308] 하나의 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 고체형을 포함하는 조성물을 제공하고, 이때, 화합물은 HPLC로 측정된 바와 같이, 약 98.0% 초과의 순도를 가진다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 약 약 98.5%, 약 99.0%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.9%, 또는 약 99.91%의 순도를 가진다.

[0309] 5.2.4 물질을 분석하는 방법

[0310] 일부 실시양태에서, 본원은 또한, 화학식 I의 화합물, 또는 염, 용매화물(예컨대 수화물), 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 물질을 제공하는 것; 및 참고용 시그너터리 특징(signatory characteristic)을 갖는 물질로부터 수득된 특징을 비교함으로써 고체형과 관련된 시그너터리 특징이 물질에 존재하는지 여부를 확인하는 특징화 방법을 이용하는 것을 포함하는, 본원에서 제공되는 고체형의 존재 또는 양에 대해 물질을 분석하는 방법을 제공하고, 여기서, 참고용 시그너터리 특징과 실질적으로 동일한 특징의 존재는 물질 내에 상기 고체형의 존재를 나타낸다.

[0311] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 참고 기준과의 비교에 기초한 측정의 결과로서 배치(batch)를 선택하는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 물질의 품질과 관련하여 결정하는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 방법은 약학 조성물의 제조에서 물질을 사용할지 여부를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 방법은 PI3K 매개된 질환을 치료하기 위해서 물질을 사용할지 여부를 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0312] 하나의 실시양태에서, 특징화 방법은 XRPD, TGA, DSC, GVS, FT-IR, 또는 NMR중의 하나 또는 그 이상이다.

[0313] 5.2.5. 화합물 1의 비정질 형태의 제조방법

[0314] 본원은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제조하는 방법을 제공하고, 이때, 상기 비정질 형태는 결정질 형태를 통해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제조하는 방법을 제공하고, 이때 상기 비정질 형태는 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 다형체 형태 1을 통해 제조된다.

[0315] 하나의 실시양태에서, 제조방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 이들의 혼합물의 다형체를 포함하는 고체형을 하나 이상의 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 것; 및 (ii) 용액의 용매를 제거하여 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제공함을 포함한다.

[0316] 하나의 실시양태에서, 다형체는 다형체 형태 1이다.

[0317] 하나의 실시양태에서, 고체형은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 추가로 포함한다.

[0318] 하나의 실시양태에서, 제조방법은 (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 이들의 혼합물의 다형체 형태 1을 포함하는 고체형을 하나 이상의 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하고; (ii) 용액의 용매를 제거하여 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제공함을 포함한다.

[0319] 하나의 실시양태에서, 제조방법은, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 적어도 하나의 비-형태 1 다형체 또는 비정질 형태를 포함하는 조성물을, 비-형태 1 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 용매에 노출시키고; (ii) 상기 다형체 형태 1를 회수하고; (iii) 하나 이상의 용매 중에 상기 다형체 형태 1을 용해시켜 용액을 형성하고; (iv) 용액의 용매를 제거하여 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 제공함을 포함한다.

[0320] 하나의 실시양태에서, 용액의 용매는 동결 건조에 의해 제거된다. 다른 실시양태에서, 용액의 용매는 분무 건조에 의해 제거된다.

[0321] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 1종의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 2종의 용매의 혼합물에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는 하나 이상의 용매에 노출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 알코올이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올, 2-메톡시에탄올, 메탄올, 에틸렌글리콜, 또는 이소프로필 알코올이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, N,N-다이메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 에틸렌글리콜, 아니솔, 또는 물이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 에탄올이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아니솔과 이소프로필 알코올의 혼합물, 아니솔과 에탄올의 혼합물, 아니솔과 톨루엔의 혼합물, 아세토니트릴과 물의 혼합물, 톨루엔과 에탄올의 혼합물, 아세톤과 물의 혼합물, 또는 이소프로필 알코올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 이소프로필 알코올과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 1:1 또는 3:2이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필 알코올 대 물의 부피비는 1:2이다. 하나의 실시양태에서, 2종의 용매의 혼합물은 아세톤과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 1 다형체는 화학식 I의 비정질 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 1 다형체(들)의 총량의 약 50% 이상을 화학식 I의 화합물의 형태 1로 전환시키기에 충분한 시간은, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간이다.

[0322] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는, 예컨대, 1:1의 부피비의 이소프로필 알코올과 물에 노출된다. 이소프로필 알코올 대 물의 최종 부피비가 1:2가 되도록 다른 양의 물이 약 60 ℃에서 첨가된다. 혼합물은 약 60 ℃에서 약 30 분, 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간 동안 숙성시킨다.

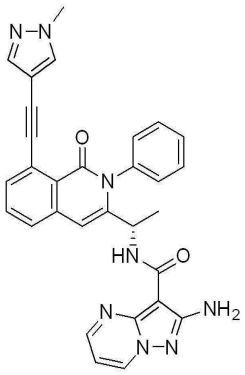
[0323] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비-형태 1 다형체는, 약 50 ℃로부터 약 60 ℃에서 예컨대, 4:1의 부피비의 아세톤과 물에 노출된다. 용매는 약 30 부피의 최종 부피까지 아세톤/물에서 이소프로필 알코올로 교환된다. 혼합물은 약 60 ℃에서 약 30 분, 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 14 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간 또는 약 72 시간 동안 숙성된다.

[0324] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 용해되는 용매는 DCM, 알코올, 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 알코올은 MeOH이다. 하나의 실시양태에서, 알코올은 2-프로판올이다. 다른 실시양태에서, 분무 건조에 앞서 중합체가 첨가된다. 다른 실시양태에서, 중합체는 PVP/VA 64이다. 다른 실시양태에서, 중합체는 HPMC-AS이다.

[0325] 5.3 제조방법

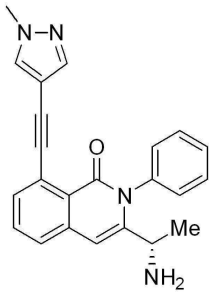
[0326] 특정 실시양태에서, 본원은 하기 화학식 C의 화합물 C를, 화학식 G의 카복실산과 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제공함을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 제조방법을 제공한다:

[0327] [화학식 I]



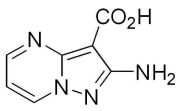
[0328]

[0329] [화학식 C]



[0330] **C**

[0331] [화학식 G]



[0332] **G**

[0333] 하나의 실시양태에서, 커플링은 커플링제의 존재 하에서서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링제는 카보디이미드, 트리아진, 포스포늄, 우로늄, 또는 혼합된 무수물, 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 커플링제는 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-다이이소프로필카보디이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI), 하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt), 2-프로판포스폰산 무수물 (T3P), 1-[(다이메틸아미노)(모르폴리노)메틸렌]-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-이움 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HDMA), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(다이메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 다이에틸 포스포로시아니데이트(DECP), 다이에틸 포스포로클로리데이트(DEPC), 다이페닐 포스포르아지데이트(DPPA) 인산 비스(2-옥사졸리디드) 클로라이드(BOPCl), 클로로다이메톡시트리아진 또는 그의 N-메틸모폴리늄 부가염, 3-(다이에톡시표스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온(DEPBT), 브로모 트리스(다이메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트)(BroP), $(EtO)_2P(O)$-Cl, $(EtO)_2P(O)$-옥시마, 피발로일 클로라이드, 이소-부틸 클로로포름에이트, 2-클로로-4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT), 또는 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모폴리늄 클로라이드(DMTMM) 또는 그의 BF_4 유사체, 또는 그의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 커플링제는 EDCI이다. 하나의 실시양태에서, 커플링제는 DMTMM이다.

[0334] 하나의 실시양태에서, 커플링은 활성화제의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 활성화제는 HOBt, HB트리아지논, 에틸 2-시아노-2-(하이드록시이미노)아세테이트(옥시마), NHS, 또는 에틸 (하이드록시이미노)시아노아세테이트 칼륨염(K-옥시마)이다. 하나의 실시양태에서, 활성화제는 HOBt이다.

[0335] 하나의 실시양태에서, 커플링은 염기의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Et_3N, DIPEA, 피리딘, NMM, DBU, NaOH, 또는 DMAP이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Et_3N이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 DIPEA이다.

[0336] 하나의 실시양태에서, 커플링은 용매의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 용매는 DMF, NMP, 아세토니트릴, EtOH, 아세톤, DCM, MeOH, 또는 물, 또는 그의 혼합물이다.

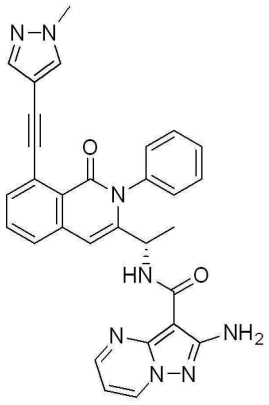
[0337] 하나의 실시양태에서, 커플링은 카보디이미드 커플링제의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 카보디이미드는 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 염기의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 DIPEA이다. 하나의 실시양태에서, DIPEA는 DMF에 있다. 하나의 실시양태에서, 불활성 분위기 하에서 일어난다.

[0338] 하나의 실시양태에서, 커플링은 트리아진 커플링제의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 트리아진은 DMTMM이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 염기의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Et_3N, DIPEA, 피리딘, NMM, DBU, NaOH, 또는 DMAP이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Et_3N이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 아세토니트릴, EtOH, 아세톤, DCM, MeOH, 또는 물, 또는 그의 혼합물의 용매에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 혼합물(예컨대, 부피비로 4:1), EtOH와 물의 혼합물(예컨대, 부피비로 3:1), EtOH, 물 및 DCM의 혼합물(예컨대, 부피비로 14.4:4.8:1), 아세톤과 물의 혼합물(예컨대, 부피비로 4:1), DCM과 MeOH의 혼합물(예컨대, 부피비로 4:1), DCM과 EtOH의 혼합물 (예컨대, 부피비로 4:1), 또는 DCM이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 4:1이다.

[0339] 하나의 실시양태에서, 커플링은 DMF 중의 T3P와 DIPEA의 존재 하에서 일어난다.

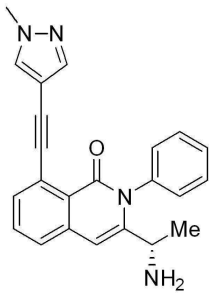
[0340] 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 C의 화합물 C를 화학식 D의 에스터와 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제공함을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 제조 방법을 제공한다:

[0341] [화학식 I]



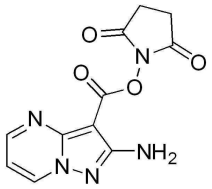
[0342]

[0343] [화학식 C]



[0344] C

[0345] [화학식 D]

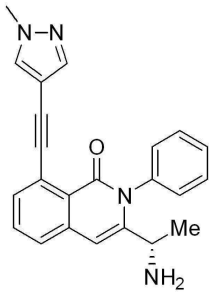


[0346] **D**

[0347] 하나의 실시양태에서, 커플링은 하나 이상의 용매의 존재 하에서 일어난다. 다른 실시양태에서, 커플링은 염기 및 하나 이상의 용매의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 아민이다. 하나의 실시양태에서, 아민은 N,N-다이이소프로필에틸아민인(DIPEA)이다. 하나의 실시양태에서 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴, 다이메틸포름아마이드, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 및 다이클로로메탄, 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴이다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 DCM 및 에탄올의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, DCM 대 에탄올의 부피비는 약 8:1 내지 약 2:1이다. 하나의 실시양태에서, DCM 대 에탄올의 부피비는 약 4:1이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 2종의 용매의 혼합물의 존재 하에서 일어난다. 다른 실시양태에서, 용매의 혼합물은 물과 아세토니트릴이다. 하나의 실시양태에서, 물 대 아세토니트릴의 부피비는 약 1:4이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 약 30 ℃ 내지 약 80 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 70 ℃, 또는 약 55 ℃ 내지 약 65 ℃의 온도에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 온도는 약 60 ℃이다.

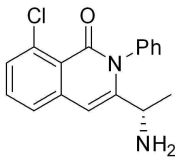
[0348] 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 A의 화합물 A를 화학식 E의 알카인(alkyne)과 커플링하는 것을 포함하는, 화학식 C의 제조방법을 제공한다:

[0349] [화학식 C]



[0350] **C**

[0351] [화학식 A]



[0352] **A**

[0353] [화학식 E]

[0354] **E**

[0355] 하나의 실시양태에서, 커플링은 촉매, 리간드, 또는 촉매/리간드 착체; 염기; 및 용매의 존재 하에서 일어난다.

[0356] 하나의 실시양태에서, 촉매는 팔라듐(Pd) 촉매, 니켈(Ni) 촉매, 구리(Cu) 촉매, 또는 이들의 혼합물이다. 하나

의 실시양태에서, 촉매는 Pd 촉매이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매는 Pd-G3, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 또는 $PdCl_2(PPh_3)_2$이다. 하나의 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 $PdCl_2(MeCN)_2$이다. 하나의 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 $Pd_2(dba)_3$이다.

[0357] 하나의 실시양태에서, 촉매는 Ni 촉매이다. 하나의 실시양태에서, Ni 촉매는 $(Ph_3P)_2NiCl_2$이다.

[0358] 하나의 실시양태에서, 촉매는 Cu 촉매이다. 하나의 실시양태에서, Cu 촉매는 CuI이다.

[0359] 하나의 실시양태에서, 리간드는 포스핀 리간드 또는 비스포스핀 리간드이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 XPhos, PCy_3, PCy_2Ph, P^iPr_3, $PCy_2{}^tBu$, CataCXium A, $P(MeOC_6H_4)_3$, $PPh_2(C_6H_4CO_2H)$, $PPh_2(C_6H_4SO_3H)$, SPhos, 존포스, 데이브포스, MePhos, cBRIDP, Cy-vBRIDP, Cy-cBRIDP, ^{i}Bu 트리플케이지, P^tBu_2Cy, P^tBu_3, CataCXium PICy, $P^tBu_2(PhNMe_2)$, PPh_3, dppp, dppe, dppb, BINAP, DPEPhos, dppf, dbpf, XantPhos, N-^{t}Bu$_2$P 아제틴, dppm, dmpe, dippe, DIPAMP, 키라포스(chiraphos), SPANphos, SEGPHOS, Me-DuPhos, 또는 조시포스(Josiphos)이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 XPhos, CataCXium A, 존포스, 데이브포스, MePhos, cBRIDP, CataCXium PICy, 또는 dbpf이다. 하나의 실시양태에서, 상기 리간드는 XPhos(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐)이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 cBRIDP이다.

[0360] 하나의 실시양태에서, 리간드 대 촉매의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 하나의 실시양태에서, 리간드 대 촉매의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:2이다. 하나의 실시양태에서, 리간드 대 촉매의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 한자리 리간드(monodentate ligand)이고, 리간드 대 촉매의 몰비가 약 2:1이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 한자리 리간드이고, 리간드 대 촉매의 몰비가 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 두자리 리간드(bidentate ligand)이고, 리간드 대 촉매의 몰비가 약 1:1이다. 하나의 실시양태에서, 리간드는 두자리 리간드이고, 리간드 대 촉매의 몰비가 약 1:2이다.

[0361] 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 0.5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 10%, 또는 약 1% 내지 약 5%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 5%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 4%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 3%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 2%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 1%이다.

[0362] 하나의 실시양태에서, 리간드의 담지량은 약 0.5% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 15%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 또는 약 1% 내지 약 3%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 10%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 5%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 4%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 3%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 2%이다. 하나의 실시양태에서, 촉매의 담지량은 약 1%이다.

[0363] 하나의 실시양태에서, 염기는 무기 염기이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속염이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 알칼리 토금속염이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Cs_2CO_3, K_2CO_3 또는 K_3PO_4이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Cs_2CO_3이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 K_2CO_3이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 K_3PO_4이다.

[0364] 하나의 실시양태에서, 염기는 유기 염기이다.

[0365] 하나의 실시양태에서, Pd 촉매는 $Pd_2(dba)_3$이고, 리간드는 Xphos이고, 염기는 K_2CO_3이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매는 $Pd_2(dba)_3$이고, 리간드는 Xphos이고, 염기는 K_3PO_4이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매는 $PdCl_2(MeCN)_2$이고, 리간드는 Xphos이고, 염기는 K_2CO_3이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매는 $Pd(OAc)_2$이고, 리간드는 Xphos이고, 염기는 K_2CO_3이다.

[0366] 하나의 실시양태에서, 용매는 MeCN, ^{i}PrOAc, n-프로필 아세테이트, 2-MeTHF, EtCN, MEK, 또는 톨루엔이다. 하나의 실시양태에서, 용매는 MeCN이다.

[0367] 하나의 실시양태에서, 커플링은 $PdCl_2(MeCN)_2$의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 XPhos의 존재 하에서 추가로 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 염기의 존재 하에서 추가로 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 Cs_2CO_3이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 용매의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태

에서, 용매는 유기 용매다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴이다.

[0368] 하나의 실시양태에서, 커플링은 $Pd_2(dba)_3$의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 XPhos의 존재 하에서 추가로 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 염기의 존재 하에서 추가로 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 K_3PO_4이다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 용매의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴이다.

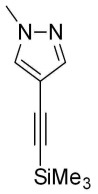
[0369] 특정 실시양태에서, 본원은, 화학식 F의 화합물을 탈보호화함을 포함하는, 화학식 E의 알카인을 제조하는 방법을 제공한다:

[0370] [화학식 E]

[0371]

E

[0372] [화학식 F]

[0373] 

F

[0374] 하나의 실시양태에서, 탈보호화는 염기 및 용매의 존재 하에서 일어난다.

[0375] 하나의 실시양태에서, 염기는 무기 염기이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속염이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 KOH, NaOH, $NaHCO_3$, K_3PO_4 또는 K_2CO_3이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 유기 염기이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 피리딘이다.

[0376] 하나의 실시양태에서, 탈보호화는 산의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 산은 HCl, AcOH, p-TsOH 또는 캄포설폰산이다.

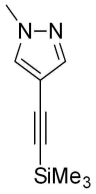
[0377] 하나의 실시양태에서, 탈보호화는 플루오라이드 소스의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 플루오라이드 소스는 테트라-n-부틸암모늄플루오라이드(TBAF)이다. 하나의 실시양태에서, 플루오라이드 소스는 피리딘-HF이다.

[0378] 하나의 실시양태에서, 탈보호화는 상-전이 촉매의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 상-전이 촉매는 테트라부틸암모늄 수산화물이다.

[0379] 하나의 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 MeOH이다. 하나의 실시양태에서, 하나의 실시양태에서, 용매는 물 및 물-불혼화성 용매의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 물-불혼화성 용매는 MTBE 또는 DCM이다. 하나의 실시양태에서, 탈보호화는 약 10 중량% KOH 수용액 및 MTBE의 혼합물의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴이다.

[0380] 특정 실시양태에서, 본원은 4-요오도-1-메틸-1H-피라졸과 트리메틸실릴아세틸렌을 커플링하는 단계를 포함하는, 화학식 F의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0381] [화학식 F]



[0382] F

[0383] 하나의 실시양태에서, 커플링은 Cu 촉매, Pd 촉매 및 염기의 존재 하에서 일어난다.

[0384] 하나의 실시양태에서, Cu 촉매는 CuI이다.

[0385] 하나의 실시양태에서, Pd 촉매는 Pd-G3, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 또는 $PdCl_2(PPh_3)_2$이다. 하나의 실시양태에서 Pd 촉매는 $PdCl_2(PPh_3)_2$이다.

[0386] 하나의 실시양태에서, Pd 촉매 대 Cu 촉매의 몰비는 약 1:20 내지 약 10:1, 약 1:10 내지 약 5:1, 약 1:7.5 내지 약 1:1, 약 1:6 내지 약 1:2이다. 하나의 실시형태에서, Pd 촉매 대 Cu 촉매의 몰비는 약 1:10, 약 1:9, 약 1:8, 약 1:7, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4 약 1:3, 약 1:2, 약 1:1 또는 약 2:1이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매 대 Cu 촉매의 몰비는 약 1:6이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매 대 Cu 촉매의 몰비는 약 1:2이다.

[0387] 하나의 실시양태에서, Pd 촉매의 담지량은 약 0.0005 당량 내지 약 0.1 당량, 약 0.001 당량 내지 약 0.05 당량, 약 0.002 당량 내지 약 0.02 당량, 또는 약 0.003 당량 내지 약 0.01 당량이다 . 하나의 실시양태에서, Pd 촉매의 담지량은 약 0.003 당량이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매의 담지량은 약 0.01 당량이다.

[0388] 하나의 실시양태에서, Cu 촉매의 담지량은 약 0.001 당량 내지 약 0.2 당량, 약 0.005 당량 내지 약 0.1 당량, 약 0.01 당량 내지 약 0.05 당량, 또는 약 0.0175 당량 내지 약 0.02 당량이다. 하나의 실시양태에서, Cu 촉매의 담지량은 약 0.0175 당량이다. 하나의 실시양태에서, Cu 촉매의 담지량은 약 0.02 당량이다.

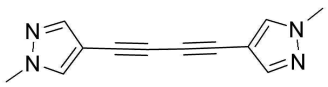
[0389] 하나의 실시양태에서, Pd 촉매의 담지량은 약 0.01 당량이고, Cu 촉매의 담지량은 약 0.02 당량이다. 하나의 실시양태에서, Pd 촉매의 담지량은 약 0.003 당량이고, Cu 촉매의 담지량은 약 0.0175 당량이다.

[0390] 하나의 실시양태에서, 염기는 DIPA, DIPEA 또는 N-메틸모르폴린(NMM)이다. 하나의 실시양태에서 염기는 DIPA이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 DIPEA이다. 하나의 실시양태에서 염기는 NMM이다. 하나의 실시양태에서 염기(예컨대, DIPA)도 용매로 사용된다.

[0391] 하나의 실시양태에서, 커플링은 DCM, 톨루엔, 2-메틸-테트라하이드로퓨란 또는 DIPA, 또는 이들의 혼합물의 용매 중에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 DCM의 용매에서 일어난다. 하나의 실시양태에서 커플링은 톨루엔의 용매에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 커플링은 2-메틸-테트라하이드로퓨란의 용매에서 발생한다.

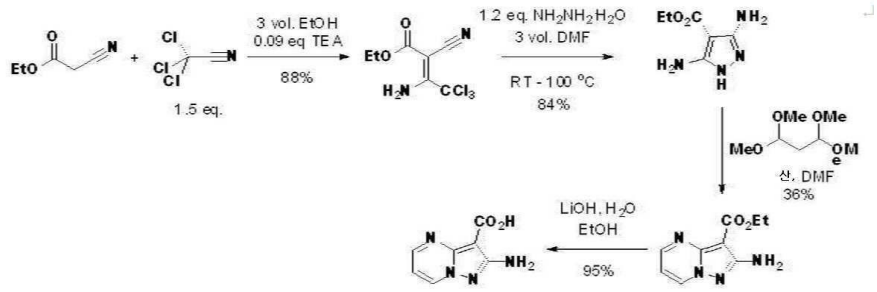
[0392] 하나의 실시양태에서, 화학식 F의 화합물은 정제 없이 화학식 E의 알카인 화합물의 제조에 사용된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 F의 화합물은 화학식 E의 알카인 화합물의 제조에 사용되기 전에 정제된다.

[0393] 하나의 실시양태에서, 커플링은 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.3 미만 미만, 약 0.2% 미만, 또는 약 0.1% 미만의 하기 화학식의 부산물을 만든다:



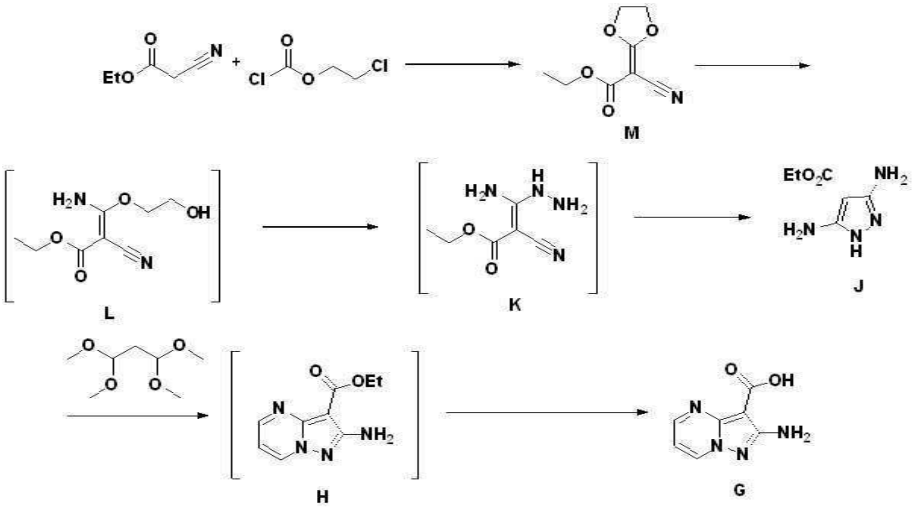
[0394]

[0395] 특정 실시양태에서, 화학식 G의 카복실산은 PCT 공개번호 WO 2011/003065 및 WO 2015/073267에 기재된 바와 같은 과정에 따라 제조된다. 예시적인 합성 반응식은 이하에 도시되어 있다. 전체 평균 수율은 약 10% 내지 약 25%이다.



[0396]

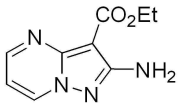
[0397] 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 G의 카복실산의 제조에 대한 대안적인 접근을 제공한다. 예시적인 합성 도식은 이하에 도시되어 있다. 이 대안적 접근은 약 40-45%의 전체 수율을 결과로 얻었고, 생성물은 회백색(off white)으로 수득되었다.



[0398]

[0399] 특정 실시양태에서, 화학식 G의 카복실산은 화학식 H의 화합물을 가수분해함을 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0400] [화학식 H]

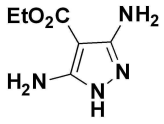


[0401] H

[0402] 하나의 실시양태에서, 가수분해는 염기의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서 염기는 LiOH, NaOH 또는 KOH이다. 하나의 실시양태에서 염기는 LiOH이다.

[0403] 특정 실시양태에서, 화학식 H의 화합물은 화학식 J의 화합물을 1,1,3,3-테트라메톡시프로판과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0404] [화학식 J]



[0405] J

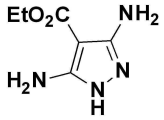
[0406] 하나의 실시양태에서, 화학식 J의 화합물과 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 사이의 반응은 AcOH 용매 중에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 화학식 H의 화합물은 AcOH 용매를 제거한 후에 추가 정제 없이 화학식 G의 화합물의 제조에 사용된다.

[0407] 하나의 실시양태에서, 화학식 J의 화합물과 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 사이의 반응은 HCl의 존재 하에서 일어

난다.

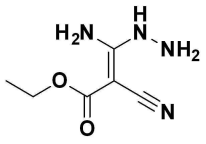
[0408] 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 K의 화합물을 고리화함을 포함하는, 화학식 J의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0409] [화학식 J]

[0410] 

J

[0411] [화학식 K]

[0412] 

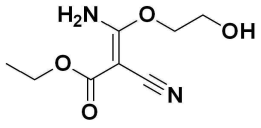
K

[0413] 하나의 실시양태에서, 고리화는 1-프로판올 용매에서 약 2일 내지 약 4일 동안 환류함으로써 일어난다. 하나의 실시양태에서, 고리화는 1-프로판올 용매에서 약 일 동안 환류함으로써 일어난다.

[0414] 하나의 실시양태에서, 고리화는 1-부탄올 용매에서 약 24 시간 내지 약 48 시간 동안 환류함으로써 일어난다. 하나의 실시양태에서, 고리화는 1-부탄올의 용매에서 약 36 시간 동안 환류함으로써 일어난다.

[0415] 하나의 실시양태에서, 화학식 K의 화합물은 화학식 L의 화합물을 하이드라진 또는 하이드라진 수화물과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0416] [화학식 L]

[0417] 

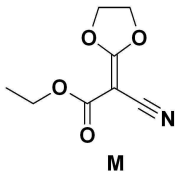
L

[0418] 하나의 실시양태에서, 화학식 L의 화합물과 하이드라진 또는 하이드라진 수화물의 반응은 1-프로판올의 용매를 환류시킴으로써 발생한다.

[0419] 하나의 실시양태에서, 화학식 L의 화합물과 하이드라진 또는 하이드라진 수화물의 반응은 1-부탄올의 용매에서 약 60 ℃ 내지 약 80 ℃에서 가열함으로써 발생한다.

[0420] 하나의 실시양태에서, 화학식 L의 화합물은 화학식 M의 화합물과 NH_3 또는 NH_4OH를 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0421] [화학식 M]

[0422] 

M

[0423] 하나의 실시양태에서, 화학식 M의 화합물과 NH_3 또는 NH_4OH 사이의 반응은 상온에서 일어난다.

[0424] 하나의 실시양태에서, 화학식 L의 화합물, 화학식 K의 화합물, 및 화학식 J의 화합물의 제조는 하나의 포트(pot)에서 일어난다.

[0425] 하나의 실시양태에서, 화학식 M의 화합물은 에틸 2-시아노아세테이트와 2-클로로에틸 클로로포름에이트를 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0426] 하나의 실시양태에서, 2-시아노아세테이트와 2-클로로에틸 클로로포름에이트 사이의 반응은 염기의 존재 하에서 일어난다. 하나의 실시양태에서, 염기는 무기 염기이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속염이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 알칼리 토금속염이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 LiOH, NaOH, 또는 KOH이다. 하나의 실시양태에서, 염기는 NaOH이다.

[0427] 하나의 실시양태에서, 2-시아노아세테이트와 2-클로로에틸 클로로포름에이트 사이의 반응은 MeCN의 용매 중에서 일어난다.

[0428] 하나의 실시양태에서, 화학식 M의 화합물은 MeOH로부터의 재결정에 의해 정제된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 M의 화합물은 1-프로판올 중에서 재슬러리화함으로써 정제된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 M의 화합물은 1-부탄올로부터 결정화함으로써 정제된다.

[0429] 5.4. 약학 조성물

[0430] 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물을 포함하는 고체형, 및 증량제(충전제 또는 담체), 선택적으로 붕해제와 윤활제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은, 본원에서 제공되는 고체형, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물, 및 불활성 고체 희석제와 충전제, 무균 수용액과 다양한 유기 용매, 채내침투 촉진제, 용해제와 보조제를 포함하는, 약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는 약학조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에서 제공되는 고체형 및 그의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에서 제공되는 고체형으로 본질적으로 이루어진 약학 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 적어도 약 80 중량%의 함량으로 상기 조성물에 존재한다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 적어도 약 90 중량%의 함량으로 상기 조성물에 존재한다.

[0431] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 내 고체형은 본원에서 제공된 다형체 또는 공결정 형태이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 화합물 1의 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 P1C3, 형태 P1C9 또는 형태 P2C9이다. 하나의 실시양태에서, 고체형은 형태 1이다.

[0432] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 내 고체형은 화합물 1의 비정질 형태이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 비정질 형태는 본원에서 제공된 방법에 의해 제조된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 비정질 형태는 화합물 1의 형태 1을 하나 이상의 용매에 용해시켜 용액을 형성하고; 용액의 용매를 제거하여 화합물 1의 비정질 형태를 제공함으로써 제조된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 분무 건조에 의해 제거된다.

[0433] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 증량제(또는 충전제), 붕해제, 윤활제, 및 캡슐 쉘(capsule shell)에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 증량제는 만니톨 또는 예비-젤라틴화 전분(pre-gelatinized starch)이다. 다른 실시양태에서, 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이다. 다른 실시양태에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 하나의 실시양태에서, 캡슐 쉘은 HPMC 캡슐 쉘이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 만니톨, 예비-젤라틴화 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 마그네슘 스테아레이트 및 HPMC 캡슐 쉘에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0434] 하나의 실시양태에서, 약제 조성물 내 화합물 1의 양은 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 40 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 5 mg 또는 약 30 mg이다. 하나의 실시양태에서, 양은 약 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg이다. 하나의 실시양태에서, 양은 약 5 mg 또는 30 mg이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 내 화합물 1의 양은 약 1.5% 내지 약 25% w/w, 약 1.5% 내지 약 15% w/w, 약 1.5% 내지 약 10% w/w, 약 1% 내지 약 25% w/w, 약 1% 내지 약 15% w/w 또는 약 1% w/w 내지 약 10% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 내 화합물 1의 양은 약 1% 내지 약 10% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 내 화합물 1의 양은 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 또는 10% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 내 화합물 1의 양은 약 1.9% 또는 약 9.4%이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1의 양은 약 1.92% 또는 약 9.38%이다.

[0435] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 중의 증량제(또는 충전제)(예컨대, 전분 및 만니톨)는 약 80% 내지 약 95% w/w, 약 85% 내지 약 95% w/w, 또는 약 90% 내지 95% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 중의 증량제(또는 충전제)(예컨대, 전분 및 만니톨)는 약 80%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 중 증량제(또는 충전제)(예컨대, 전분 및 만니톨)는 약 93% w/w, 약 86% w/w, 약 92.3% w/w 또는 약 85.1% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 증량제는 약 93% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 증량제는

약 85% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 증량제는 전분, 만니톨, 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 증량제는 전분 및 만니톨의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1 : 3 내지 약 3 : 1이다. 하나의 실시양태에서, 증량제는 전분과 만니톨의 약 1 : 1 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 전분은 예비-젤라틴화 전분이다.

[0436] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 중의 붕해제(예컨대, 크로스카멜로스 나트륨)는 약 1% 내지 약 20% w/w, 약 1% 내지 약 15% w/w, 약 1% 내지 약 10% w/w, 약 2.5% 내지 약 7.5% w/w, 약 1% 내지 약 5% w/w 또는 약 5% w/w이다. 하나의 실시 양태에서, 붕해제는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9% 또는 약 10% w/w이다 . 하나의 실시양태에서, 붕해제는 약 5% w/w이다.

[0437] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 중의 윤활제(예컨대 마그네슘 스테아레이트)는 약 0.1% 내지 약 10% w/w, 약 0.1% 내지 약 5% w/w, 또는 약 0.1% 내지 약 1% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 윤활제는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9% 또는 약 1% w/w이다. 하나의 실시양태에서, 윤활제는 약 0.5% w/w이다.

[0438] 하나의 실시양태에서, 본원은 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담채와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 고체형을 혼합하는 것을 포함하는, 본원에서 제공되는 약학 조성물을 제조하는 방법을 제공하고, 이때, 상기 고체형은 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 P1C3, 형태 P1C9 또는 형태 P2C9이다. 하나의 실시양태에서, 본원은 상기 방법으로 제조된 약학 조성물을 제공한다.

[0439] 하나의 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 그의 혼합물의 비정질 형태, 및 증량제(충전제 또는 담체), 및 선택적으로 붕해제와 윤활제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 약 1% 내지 약 10% w/w의 화학식 I의 화합물, 또는 염, 또는 용매화물, 또는 그의 염의 용매화물, 또는 이들의 혼합물의 비정질 형태, 약 80% 내지 약 95% w/w의 증량제, 약 2.5% 내지 약 7.5% w/w의 붕해제, 및 약 0.1% 내지 약 1% w/w의 윤활제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0440] 하나의 실시양태에서, 본원은 약 5 내지 30 mg의 화합물 1(예컨대, 비정질), 예비-젤라틴화 전분 및 만니톨을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함한다.

[0441] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 다음과 같이 제형화된다: 약 5 mg의 화합물 1(예컨대, 비정질), 약 120 mg의 예비-젤라틴화 전분, 약 120 mg의 만니톨, 약 13 mg의 크로스카멜로스 나트륨 및 약 1.3 mg의 마그네슘 스테아레이트. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 캡슐로서 제형화된다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 다음과 같이 제형화된다: 약 5 mg의 화합물 1(예컨대, 비정질), 약 120.35 mg의 예비-젤라틴화 전분, 약 120.35 mg의 만니톨, 약 13.00 mg의 크로스카멜로스 나트륨, 및 약 1.3 mg 마그네슘 스테아레이트. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 캡슐로서 제형화된다.

[0442] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 다음과 같이 제형화된다: 약 30 mg의 화합물 1(예컨대, 비정질), 약 136 mg의 예비-젤라틴화 전분, 약 136 mg의 만니톨, 약 16 mg의 크로스 카멜로스 나트륨 및 약 1.6 mg의 마그네슘 스테아레이트. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 다음과 같이 제형화된다: 약 30 mg의 화합물 1(예컨대, 비정질), 약 136.20mg의 예비-젤라틴화 전분, 약 136.20 mg의 만니톨, 약 16.00 mg의 크로스카멜로스 나트륨 및 약 1.60 mg의 마그네슘 스테아레이트. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 캡슐로서 제형화된다.

[0443] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 추가 치료제(예컨대, 화학치료제)와 같은 제 2 활성 제제를 포함한다.

[0444] 일부 실시양태에서, 본원은 (a) 약 5 mg의 비정질 화합물 1; (b) 약 120.35 mg의 예비-젤라틴화 전분; (c) 약 120.35mg의 만니톨; (d) 약 13 mg의 크로스카멜로스 나트륨; 및 (e) 약 1.3 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물(예컨대, 캡슐)을 제공한다.

[0445] 일부 실시양태에서, 본원은 (a) 약 30 mg의 비정질 화합물 1; (b) 약 136.2 mg의 예비-젤라틴화 전분; (c) 약 136.2 mg의 만니톨; (d) 약 16 mg의 크로스카멜로스 나트륨; 및 (e) 약 1.6 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물(예컨대, 캡슐)을 제공한다.

[0446] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투약 형태이다. 하나의 실시양태에서, 경구 투약 형태는 캡슐이다. 다른 실시양태에서, 경구 투약 형태는 정제이다. 하나의 실시양태에서, 캡슐 쉘은 스웨디시(Swedish) 오렌지 또는 백색이다.

[0447] 5.4.1. 제형화

[0448] 약학 조성물은 다음에 적합한 형태를 포함하는 고체 또는 액체 형태로 투여를 위해 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예컨대, 드렌치(수성 또는 소수성 용액 또는 현탁액), 정제(예컨대, 구강, 설하, 및 전신성 흡수를 목적으로 함), 캡슐, 덩어리, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트, 및 십이지장 내 경로; 비경구적 투여, 예컨대 정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 혈관 내, 복강 내 또는 인퓨전, 예컨대 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 서방형 제제; 국소적 적용, 예컨대 피부에 도포하는 크림, 연고, 또는 지효성(controlled-release) 패치 또는 스프레이; 질 내 또는 직장 내, 예컨대, 페서리, 크림, 스텐트 또는 포말(foam); 설하 투여; 안구 투여; 폐 투여; 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달; 척추 강내, 또는 비강 투여.

[0449] 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 및 주사용 유기 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성을, 예컨대 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용, 분산제의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용으로 유지할 수 있다.

[0450] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 담체는 맨니톨, 예비-젤라틴화 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 마그네슘 스테아레이트를 및 HPMC 캡슐 쉘을 포함한다.

[0451] 이러한 조성물은 또한, 보조제, 예컨대 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 윤활제, 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본원에 기재된 화합물에서의 비생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르빈산 등을 주입하여 방지할 수 있다. 또한, 당, 염화 나트륨 등의 등장액을 조성물에 포함시키는 것은 바람직할 수 있다. 또한, 주사용 약학 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 주입하여 이끌어 낼 수 있다.

[0452] 이러한 제형 또는 조성물의 제조 방법은 본원에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제에 담체, 및 선택적으로 하나 이상의 부가 성분을 넣는 단계를 포함한다. 일반적으로, 본원에서 제공된 화합물에 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 모양을 만들기 위해 필요한 경우 모두를 넣어 제제를 균일하고 직접적으로 제조할 수 있다.

[0453] 이러한 약학 조성물의 제조는 당 분야에 널리 공지되어 있다. 예컨대, 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002]; [Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition, McGraw Hill, 2011]; [Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]를 참고하고, 이들 전체는 본원에 참고로 인용된다. 임의의 통상적인 부형제 매질이 본원에 제공된 화합물과 양립할 수 없는 경우, 예컨대 임의의 목적하지 않는 생물학적 효과를 생성하거나, 유해한 방식으로 약학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분과 함께 상호작용하는 경우를 제외하고는, 부형제의 용도는 본 발명의 범위 내에 있음이 고려된다.

[0454] 일부 실시양태에서, 개시된 약학 조성물 중의 제공된 하나 이상의 화합물의 농도는 약 100% 이하, 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v이다.

[0455] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 농도는 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19.75%, 약 19.50%, 약 19.25%, 약 19%, 약 18.75%, 약 18.50%, 약 18.25%, 약 18%, 약 17.75%, 약 17.50%, 약 17.25%, 약 17%, 약 16.75%, 약 16.50%, 약 16.25%, 약 16%, 약 15.75%, 약 15.50%, 약 15.25%, 약 15%, 약 14.75%, 약 14.50%, 약 14.25%, 약 14%, 약 13.75%, 약 13.50%, 약 13.25%, 약 13%, 약 12.75%, 약 12.50%, 약 12.25%, 약 12%, 약 11.75%, 약 11.50%, 약 11.25%, 약 11%, 약 10.75%, 약 10.50%, 약 10.25%, 약 10%, 약 9.75%, 약 9.50%, 약 9.25%, 약 9%, 약 8.75%, 약 8.50%, 약 8.25%, 약 8%, 약 7.75%, 약 7.50%, 약 7.25%, 약 7%, 약 6.75%, 약 6.50%, 약 6.25%, 약 6%, 약 5.75%, 약

5.50%, 약 5.25%, 약 5%, 약 4.75%, 약 4.50%, 약 4.25%, 약 4%, 약 3.75%, 약 3.50%, 약 3.25%, 약 3%, 약 2.75%, 약 2.50%, 약 2.25%, 약 2%, 약 1.75%, 약 1.50%, 약 1.25%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.

[0456] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 농도는 약 0.0001% 내지 약 50%, 약 0.001% 내지 약 40%, 약 0.01% 내지 약 30%, 약 0.02% 내지 약 29%, 약 0.03% 내지 약 28%, 약 0.04% 내지 약 27%, 약 0.05% 내지 약 26%, 약 0.06% 내지 약 25%, 약 0.07% 내지 약 24%, 약 0.08% 내지 약 23%, 약 0.09% 내지 약 22%, 약 0.1% 내지 약 21%, 약 0.2% 내지 약 20%, 약 0.3% 내지 약 19%, 약 0.4% 내지 약 18%, 약 0.5% 내지 약 17%, 약 0.6% 내지 약 16%, 약 0.7% 내지 약 15%, 약 0.8% 내지 약 14%, 약 0.9% 내지 약 12%, 또는 약 1% 내지 약 10% w/w, w/v, 또는 v/v의 범위이다.

[0457] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 농도는 약 0.001% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.02% 내지 약 4.5%, 약 0.03% 내지 약 4%, 약 0.04% 내지 약 3.5%, 약 0.05% 내지 약 3%, 약 0.06% 내지 약 2.5%, 약 0.07% 내지 약 2%, 약 0.08% 내지 약 1.5%, 약 0.09% 내지 약 1%, 또는 약 0.1% 내지 약 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0458] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 양은 약 10 g, 약 9.5 g, 약 9.0 g, 약 8.5 g, 약 8.0 g, 약 7.5 g, 약 7.0 g, 약 6.5 g, 약 6.0 g, 약 5.5 g, 약 5.0 g, 약 4.5 g, 약 4.0 g, 약 3.5 g, 약 3.0 g, 약 2.5 g, 약 2.0 g, 약 1.5 g, 약 1.0 g, 약 0.95 g, 약 0.9 g, 약 0.85 g, 약 0.8 g, 약 0.75 g, 약 0.7 g, 약 0.65 g, 약 0.6 g, 약 0.55 g, 약 0.5 g, 약 0.45 g, 약 0.4 g, 약 0.35 g, 약 0.3 g, 약 0.25 g, 약 0.2 g, 약 0.15 g, 약 0.1 g, 약 0.09 g, 약 0.08 g, 약 0.07 g, 약 0.06 g, 약 0.05 g, 약 0.04 g, 약 0.03 g, 약 0.02 g, 약 0.01 g, 약 0.009 g, 약 0.008 g, 약 0.007 g, 약 0.006 g, 약 0.005 g, 약 0.004 g, 약 0.003 g, 약 0.002 g, 약 0.001 g, 약 0.0009 g, 약 0.0008 g, 약 0.0007 g, 약 0.0006 g, 약 0.0005 g, 약 0.0004 g, 약 0.0003 g, 약 0.0002 g, 또는 약 0.0001 g 이하이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 약학 조성물 내 본원에서 제공된 하나 이상의 화합물의 양은 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.1 mg, 약 3.2 mg, 약 3.3 mg, 약 3.4 mg, 약 3.5 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg 이다.

[0459] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 양은 약 0.0001 g, 약 0.0002 g, 약 0.0003 g, 약 0.0004 g, 약 0.0005 g, 약 0.0006 g, 약 0.0007 g, 약 0.0008 g, 약 0.0009 g, 약 0.001 g, 약 0.0015 g, 약 0.002 g, 약 0.0025 g, 약 0.003 g, 약 0.0035 g, 약 0.004 g, 약 0.0045 g, 약 0.005 g, 약 0.0055 g, 약 0.006 g, 약 0.0065 g, 약 0.007 g, 약 0.0075 g, 약 0.008 g, 약 0.0085 g, 약 0.009 g, 약 0.0095 g, 약 0.01 g, 약 0.015 g, 약 0.02 g, 약 0.025 g, 약 0.03 g, 약 0.035 g, 약 0.04 g, 약 0.045 g, 약 0.05 g, 약 0.055 g, 약 0.06 g, 약 0.065 g, 약 0.07 g, 약 0.075 g, 약 0.08 g, 약 0.085 g, 약 0.09 g, 약 0.095 g, 약 0.1 g, 약 0.15 g, 약 0.2 g, 약 0.25 g, 약 0.3 g, 약 0.35 g, 약 0.4 g, 약 0.45 g, 약 0.5 g, 약 0.55 g, 약 0.6 g, 약 0.65 g, 약 0.7 g, 약 0.75 g, 약 0.8 g, 약 0.85 g, 약 0.9 g, 약 0.95 g, 약 1 g, 약 1.5 g, 약 2 g, 약 2.5 g, 약 3 g, 약 3.5 g, 약 4 g, 약 4.5 g, 약 5 g, 약 5.5 g, 약 6 g, 약 6.5 g, 약 7 g, 약 7.5 g, 약 8 g, 약 8.5 g, 약 9 g, 약 9.5 g, 또는 약 10 g 초과이다.

[0460] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 양은 약 0.0001 내지 약 10 g, 약 0.0005 내지 약 9 g, 약 0.001 내지 약 8 g, 약 0.005 내지 약 7 g, 약 0.01 내지 약 6 g, 약 0.05 내지 약 5 g, 약 0.1 내지 약 4 g, 약 0.5 내지 약 4 g, 또는 약 1 내지 약 3 g의 범위이다.

[0461] 5.4.1.1 경구 투여용 제제

[0462] 일부 실시양태에서, 본원은 본원에서 제공된 바와 같은 화합물, 및 경구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 경구 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 하기를 함유하는 경구 투여용 약학 조성물을 제공한다: (i)효과량의 개시된 화합물; 선택적으로, (ii) 효과량의 하나 이상의 제 2 약제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 효과량의 제 3 약제를 함유한다.

[0463] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여에 적합한 액체 약학 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 개별 제형, 예컨대 캡슐, 샤쉐(cachet), 또는 정제; 또는 분말 또는 과립으로서 소정량의 활성 성분을

각각 함유하는 액체 또는 에어로 졸 스프레이; 수성 또는 비수성 액체에서의 용액 또는 현탁액; 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼으로 나타내어질 수 있다. 이러한 제형은 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 성분을, 하나 이상의 성분으로 구성된 담체에 넣는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학 조성물은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 직접적으로 혼합한 후, 필요한 경우 생성물을 목적하는 형태로 만들어 제조된다. 예컨대, 정제는 선택적으로 하나 이상의 부가 성분과 타정 또는 성형하여 제조될 수 있다. 타정된 정제는 적합한 기계에서 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립인 활성 성분을 타정하고, 선택적으로 부형제, 예컨대 비제한적으로, 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 혼합시켜 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 비활성 액체 희석제로 적셔진 분말 화합물의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다.

[0464] 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 제형을 추가로 포함하는데, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 가능하게 하기 때문이다. 예컨대, 특징, 예컨대 시간 경과에 따른 화합물의 수명 또는 안정성을 측정하기 위하여 장기 저장을 모의하기 위한 수단으로서 약학 분야에서 물이 첨가(예컨대, 약 5%)될 수 있다. 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 무수 약학 조성물 및 투여 형태를 제조할 수 있다. 예컨대, 제조, 포장 및/또는 저장 시 수분 및/또는 습기와의 상당한 접촉이 예상되는 경우, 락토스를 함유한, 약학 조성물 및 투여 형태를 무수로 만들 수 있다. 무수 약학 조성물은 무수 성질이 유지되도록 제조되고, 저장될 수 있다. 따라서, 무수 약학 조성물이 적합한 배합 키트에 포함될 수 있도록, 무수 약학 조성물은 물과의 노출을 방지한다고 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예는 비제한적으로, 밀봉된 포일, 플라스틱 등, 단일 용량 용기, 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함한다.

[0465] 통상적 약학 배합 기술에 따라 활성 성분을 약학적 담체와 직접 혼합하여 조합할 수 있다. 투여용 제제의 형태에 따라 담체는 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 약학 조성물의 제조에서, 임의의 평범한 약학 매질, 예를 들어 경구 액체 제제(예컨대, 현탁액, 용액, 및 엘릭서)나 에어로졸의 경우에는, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등의 담체; 또는 경구 고체 제제의 경우에는 전분, 당, 미정질(micro-crystalline) 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 붕해제와 같은 담체가 사용될 수 있고, 일부 실시양태에서 락토스도 사용하지 않는다. 예컨대, 적합한 담체는 고체 경구 제제에서 분말, 캡슐, 및 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다.

[0466] 약학 조성물 및 투여 형태에 사용하기 적합한 결합제는, 비제한적으로, 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성검, 예컨대 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화된 트래거캔스(tragacanth), 구아검, 셀룰로스 및 그의 유도체(예컨대, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0467] 본원에서 제공된 약학 조성물 및 투여 형태에 사용하기 위한 적합한 충전제의 예는 비제한적으로, 활석, 탄산칼슘(예컨대, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화 전분, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0468] 수성 환경에 노출될 때 붕괴되는 정제를 제공하기 위해, 본원에서 제공되는 바와 같은 조성물에 붕해제가 사용될 수 있다. 너무 많은 양의 붕해제는 병에서 붕괴할 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 양의 붕해제는 붕괴시키기에 충분하지 않아서 제형으로부터의 활성 성분의 방출 속도 및 방출 범위가 바뀔 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출이 불리하게 바뀌지 않도록 너무 적지도 않고 너무 많지도 않은 충분한 양의 붕해제가 사용되어, 본원에 제공된 화합물의 제형을 형성할 수 있다. 사용된 붕해제의 양은 제형의 유형 및 투여 방식에 따라 변할 수 있고, 당업자에게 용이하게 인식 가능할 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 붕해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제가 약학 조성물에 사용될 수 있다. 약학 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 붕해제는 비제한적으로, 한천-한천, 알긴산, 탄산 칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 예비-젤라틴화 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0469] 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있는 윤활제는 비제한적으로, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 수소화된 식물성 오일(예컨대, 땅콩 오일, 면실유, 해바라기 오일, 참기름, 올리브 오일, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트, 에틸라우레이트, 한천, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 추가 윤활제는, 예컨대 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 또

는 이들의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 선택적으로 첨가될 수 있다.

[0470] 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 경구 투여에 요구되는 경우, 그것 내의 활성 성분은 다양한 감미료나 착향제, 착색 물질이나 염료, 및 예컨대 에멀젼화제 및/또는 현탁제를, 이러한 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 및 다양한 조합물과 함께 조합될 수 있다.

[0471] 정제를 코팅하지 않거나, 공지된 기술에 의해 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸친 서방 작용을 제공하기 위해 코팅될 수 있다. 예컨대, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 사용될 수 있다. 또한, 경구 용도로 사용하기 위한 제형은, 경질 젤라틴 캡슐인 경우, 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예컨대, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 또는 카올린과 혼합되고; 또는 연질 젤라틴 캡슐인 경우, 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합될 수 있다.

[0472] 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 계면활성제는 비제한적으로, 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있고, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 적어도 하나의 친수성 계면활성제 및 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0473] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 적어도 약 10의 HLB 값을 갖지만, 적합한 친유성 계면활성제는 일반적으로 약 10 이하의 HLB 값을 가질 수 있다. 비이온성 양쪽성 화합물의 상대적인 친수성 및 소수성을 특정하기 위해 사용되는 실험 파라미터는 친수성-친유성 밸런스("HLB" 값)이다. 낮은 HLB 값을 갖는 계면활성제는 보다 친유성 또는 소수성이면서 오일에 더 나은 용해성을 갖는 반면, 높은 HLB 값을 갖는 계면활성제는 보다 친수성이고, 수성 용액에 더 나은 용해성을 갖는다. 친수성 계면활성제는 일반적으로 약 10 초과의 HLB 값을 갖는 화합물 뿐만 아니라 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 화합물(이에 대한 HLB 범위는 일반적으로 적용불가능하다)인 것으로 고려된다. 유사하게, 친유성(즉, 비수성) 계면활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB의 값은, 일반적으로 사용되어 산업용, 약학용 및 화장품용 에멀젼의 배합을 가능하게 하도록 사용되는 개략적인 역할만 할 뿐이다.

[0474] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 비제한적으로, 알킬암모늄 염; 푸시딘산 염; 아미노산, 올리고펩타이드, 및 폴리펩타이드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩타이드, 및 폴리펩타이드의 글리세라이드 유도체; 레시틴 및 수소화된 레시틴; 리소레시틴 및 수소화된 리소레시틴; 인지질 및 그의 유도체; 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스터 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실아세틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화된 타르타르산 에스터; 숙신화된 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스터; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0475] 상기 언급된 군 내에서, 이온성 계면활성제는 예로서 다음을 포함한다: 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 이들의 유도체; 카르니틴 지방산 에스터 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실아세틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화된 타르타르산 에스터; 숙신화된 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스터; 및 이들의 혼합물.

[0476] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딘산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티딘산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스터, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙신화된 모노글리세라이드, 모노/다이글리세라이드의 모노/다이아세틸화된 타르타르산 에스터, 모노/다이글리세라이드의 시트르산 에스터, 콜일사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올리에이트, 리신올리에이트, 리놀리에이트, 리놀렌에이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 테라세실 설페이트, 도쿠세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0477] 친수성 비이온성 계면활성제는 비제한적으로, 알킬글루코사이드; 알킬말토사이드; 알킬티오글루코사이드; 라우릴 매크로골글리세라이드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에터; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스터 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 다이에스터; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스터; 폴리글리세롤 지방산 에스터; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스터; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산, 및 스테롤 중의 적어도 하나의 부재

를 갖는 폴리올의 친수성 에스터 교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 유도체, 및 이들의 유사체; 폴리옥시에틸화된 비타민 및 그의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스터 및 트라이글리세라이드, 식물성 오일 및 수소화된 식물성 오일 중의 적어도 하나의 구성원을 갖는 폴리올의 친수성 에스터 교환 생성물을 포함할 수 있다. 상기 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트라이톨, 또는 사카라이드일 수 있다.

[0478] 다른 친수성-비이온성 계면활성제는 비제한적으로, PEG-10 라우레이트, PEG12 라우레이트, PEG-20, 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 다이라우레이트, PEG-12 올리에이트, PEG-15 올리에이트, PEG-20 올리에이트, PEG-20 다이올리에이트, PEG-32 올리에이트, PEG-200 올리에이트, PEG-400 올리에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 다이스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 다이라우레이트, PEG-25 글리세릴 트라이올리에이트, PEG-32 다이올리에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜 커넬 오일, PEG-50 수소화된 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, PEG-60 수소화된 피마자유, PEG-60 옥수수 오일, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 파이토 스테롤, PEG-30 소야 스테롤, PEG-20 트라이올리에이트, PEG-40 소르비탄 올리에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에터, POE-23 라우릴 에터, POE-10 올레일 에터, POE-20 올레일 에터, POE-20 스테아릴 에터, 토코페릴 PEG-100 숙신에이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올리에이트, 트윈 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 논일 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.

[0479] 적합한 친유성 계면활성제는 다음을 예로서 포함한다: 지방산 알코올; 글리세롤 지방산 에스터; 아세틸화된 글리세롤 지방산 에스터; 저급 알코올 지방산 에스터; 프로필렌 글리콜 지방산 에스터; 소르비탄 지방산 에스터; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스터; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화된 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에터; 당 에스터; 당 에터; 모노- 및 다이-글리세라이드의 젖산 유도체; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산 및 스테롤 중의 적어도 하나의 구성원을 갖는 폴리올의 소수성 에스터 전환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물. 이 군 내에서, 친유성 계면활성제의 비제한적인 예는 글리세롤 지방산 에스터, 프로필렌 글리콜 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 포함하거나; 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 및 트라이글리세라이드 중의 적어도 하나를 부재를 갖는 폴리올의 소수성 에스터 전환 생성물을 포함한다.

[0480] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 가용화제를 포함하여 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 화합물의 침전을 최소화할 수 있다. 이는 비경구 용도를 위한 약학 조성물, 예컨대 주사용 약학 조성물에 특히 중요할 수 있다. 또한, 가용화제가 첨가되어 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해성을 증가시키거나, 안정하거나 균일한 용액 또는 현탁액으로서 약학 조성물을 유지시킬 수 있다.

[0481] 적합한 가용화제의 예는 비제한적으로, 다음을 포함한다: 알코올 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알코올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄다이올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트라이톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 다이메틸 이소소르바이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체; 약 200 내지 약 6000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 에터, 예컨대 테트라하이드로퍼푸릴 알코올 PEG 에터(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ε-카프롤락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프롤락탐, 다이메틸아세트아마이드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스터, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트라이부틸시트레이트, 아세틸 트라이에틸시트레이트, 아세틸 트라이부틸 시트레이트, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트라이아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 다이아세테이트, ε-카프롤락톤 및 그의 이성질체, δ-발레롤락톤 및 그의 이성질체, β-부티롤락톤 및 그의 이성질체; 및 당 분야에 공지된 다른 가용화제, 예컨대 다이메틸 아세트아마이드, 다이메틸 이소소르바이드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에터 및 물.

[0482] 가용화제의 혼합물이 사용될 수 있다. 예는 비제한적으로, 트라이아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리

돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 다이메틸 이소소르바이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트라이아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸롤, 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0483] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 구체적으로 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양이 생물학적으로 허용가능한 양으로 제한될 수 있는데, 이 양은 당업자가 용이하게 결정가능할 수 있다. 일부 상황에서, 예를 들어, 약물의 농도를 최대화시키기 위해서, 가용화제의 양을 생물학적으로 허용가능한 양보다 초과로 포함하는 것이 이로울 때가 있는데, 이 때에는 통상적 기술, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 약학 조성물을 대상체에 제공하기 전에 초과량의 가용화제를 제거한다. 따라서, 존재하는 경우, 가용화제는 약물, 및 다른 부형제의 조합된 중량을 기준으로 하여 약 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량%, 또는 약 200 중량% 이하의 중량비일 수 있다. 소망하는 경우, 또한, 가장 소량의 가용화제의 양이 사용될 수 있는데, 예컨대 약 5%, 2%, 1% 이하이다. 일반적으로, 가용화제는 약 1 내지 약 100 중량%, 더욱 일반적으로 약 5 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0484] 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는 비제한적으로, 디댁키파이어(detackifiers), 항-포말제, 완충제, 중합체, 항산화제, 방부제, 킬레이트제(chelating agents), 점도 조절제, 토닉시파이어(tonicifiers), 향미제, 착색제, 오일, 부취제, 불투명체, 현탁제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0485] 예시적 방부제는 항산화제, 킬레이트제, 항균성 방부제, 항진균성 방부제, 알콜 방부제, 산성 방부제, 및 다른 방부제를 포함할 수 있다. 예시적 항산화제는 비제한적으로, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 칼륨 메타바이설피트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코베이트, 나트륨 바이설피트, 나트륨 메타바이설피트, 및 나트륨 설피트를 포함한다. 예시적 킬레이트제는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 단일수화물, 다이나트륨 에데테이트, 다이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 나트륨 에데테이트, 타르타르산, 및 트라이나트륨 에데테이트를 포함한다. 예시적 항균성 방부제는 비제한적으로, 벤잘코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레솔, 클로로자일렌올, 크레솔, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 페닐수은 니트레이트, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함한다. 예시적 항진균성 방부제는 비제한적으로, 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 및 소르빈산을 포함한다. 예시적 알콜 방부제는 비제한적으로, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함한다. 예시적 산성 방부제는 비제한적으로, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 탈수소아세트산, 아스코르브산, 소르빈산, 및 피트산을 포함한다. 다른 방부제는 비제한적으로, 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 디테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), 나트륨 라우릴 에터설페이트(SLES), 나트륨 바이설피트, 나트륨 메타바이설피트, 칼륨 설피트, 칼륨 메타바이설피트, 글리단트 플러스(Glydant Plus), 페노닙(Phenonip), 메틸파라벤, 저몰(Germall) 115, 저마벤(Germaben) II, 네올론(Neolone), 카톤(Kathon), 및 유실(Euxyl)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방부제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 방부제는 킬레이트제이다.

[0486] 예시적 오일은 비제한적으로, 아몬드, 살구 커넬, 아보카도, 바바수, 베르가못, 블랙 커런트 씨앗, 보레이지, 케이드, 캐모마일, 카놀라, 카라웨이, 카르나우바, 캐스터, 계피, 코코아 버터, 코코넛, 코드 리버, 커피, 옥수수, 목화씨, 에뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 플렉시드, 제라니올, 박, 포도씨, 헤이즐넛, 히솝, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 릿시아 쿠베바, 마카다미아 넛, 아욱, 망고씨, 메도우폼씨, 밍크, 육두구(nutmeg), 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜 커넬, 복숭아 커넬, 땅콩, 양귀비 씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화(safflower,), 샌달우드, 사스콰나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리(tea tree), 엉겅퀴, 츠바키(동백꽃), 베티버(vetiver), 호두, 및 밀 배아의 오일을 포함한다. 예시적 오일은 비제한적으로, 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트라이글리세라이드, 카프리산 트라이글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 다이메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0487] 또한, 산 또는 염기는 제조 공정을 가능하게 하고, 안정성을 증대시키거나, 다른 이유로 약학 조성물에 혼입될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기의 예는 아미노산, 아미노산 에스터, 수산화 암모늄, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 탄산 수소 나트륨, 수산화 알루미늄, 탄산 칼슘, 수산화마그네슘, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 합성

알루미늄 실리케이트, 합성 하이드로칼사이트, 수산화 마그네슘 알루미늄, 다이이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 트라이에탄올아민, 트라이에틸아민, 트라이이소프로필 알코올아민, 트라이메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등을 포함한다. 또한, 적합한 것은 약학적으로 허용가능한 산의 염인 염기, 예컨대, 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 젖산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등이다. 또한, 다양성자 산의 염, 예컨대 나트륨 포스페이트, 다이나트륨 수소 포스페이트, 및 나트륨 이수소 포스페이트가 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고, 약학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예는 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함할 수 있다.

[0488] 적합한 산은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 예는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 젖산, 말레산, 메탄설폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등을 포함한다.

[0489] 5.4.1.2 비경구 투여용 제형

[0490] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공된 화합물, 및 비경구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 비경구 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 효과량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제 2 약제; 및 (iii) 비경구 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 비경구 투여를 위한 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 효과량의 제 3 약제를 추가로 함유한다.

[0491] 개시된 약학 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 도입될 수 있는 형태는, 참기름, 옥수수 오일, 면실유, 또는 땅콩 오일 뿐만 아니라, 엘릭서, 만니톨, 덱스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학 비히클을 포함하는, 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀젼을 포함한다.

[0492] 염수 내 수용액도 주사를 위해 통상적으로 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 그의 적합한 혼합물), 사이클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일도 사용될 수 있다.

[0493] 염수 내 수용액도 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 그의 적합한 혼합물), 사이클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일도 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하기 위해 코팅, 예를 들어, 레시틴의 사용에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 기능은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 방지될 수 있다.

[0494] 멸균 주사용 용액은, 적정한 용매에 요구량의 본원에서 제공된 화합물을 본원에 열거된 다양한 다른 성분들과 함께 혼입한 후, 여과 멸균하여 제조한다. 일반적으로, 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 분산액 매질과 본원에 열거된 다양한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입하여 분산액을 제조한다. 멸균 주사용 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우, 특정한 제조 방법은 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가 성분을 더한 활성 성분의 분말을 수득하는 진공-건조 및 냉동-건조 기술이다.

[0495] 주사용 제형은, 예컨대 박테리아성-보유 필터로 여과하거나, 사용하기 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해시키거나 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태인 멸균제를 혼입하여 멸균될 수 있다. 주사용 조성물은 본원에 개시된 화합물을 약 0.1 내지 약 5% w/w 함유할 수 있다.

[0496] 5.4.1.3 국소 투여용 제형

[0497] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제조된 화합물 및 국소 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 국소(경피) 투여를 위한 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 효과량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제 2 약제; 및 (iii) 국소 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 포함하는 국소 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 효과량의 제 3 약제를 추가로 함유한다.

[0498] 본원에서 제공된 약학 조성물은 국부 및/또는 국소 투여에 적합한 고체, 반-고체, 또는 액체 형태, 예컨대 젤, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 발포체, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀젼, 식염수 용액, 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)계 용액에서 제형으로 배합될 수 있다. 일반적으로, 고밀도를 갖는 담체는 활성 성분에 대한 연장된 노출을 갖는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제형은 활성 성분이 선택된 영역에 보다 즉시 노출되게 제공할 수 있다.

[0499] 약학 조성물은 적합한 고체 또는 젤 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는데, 이는 치료 분자를 피부의 각질층 투과 장벽으로 침투를 증가시키거나, 전달을 돕는 화합물이다. 국소 제형의 분야에 공지된 많은 이러한 침투-향상 분자가 존재한다. 이러한 담체 및 부형제의 예는 비제한적으로, 습윤제(예컨대, 우레아), 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜), 알코올(예컨대, 에탄올), 지방산(예컨대, 올레산), 계면 활성제(예컨대, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭사이드, 터펜(예컨대, 멘톨), 아민, 아마이드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0500] 개시된 방법에 사용하기 위한 또다른 예시적인 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치가 사용되어 조절된 양으로, 또다른 제제의 존재 하에 또는 부재 하에, 본원에서 제공된 화합물의 연속적 또는 비연속적 주입을 제공할 수 있다.

[0501] 약학 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구조 및 용도는 당 분야에 공지되어 있다. 예컨대, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참고한다. 이러한 패치는 약학 제제의 연속적, 박동성 또는 맞춤식 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0502] 본원에 기재된 진피 내 약학적으로 허용가능한 조성물을 전달하기 위한 적합한 장치는 바늘(needle) 장치, 예컨대 미국 특허 제4,886,499호; 제5,190,521호; 제5,328,483호; 제5,527,288호; 제4,270,537호; 제5,015,235호; 제5,141,496호; 및 제5,417,662호에 기재된 장치를 포함한다. 피부로의 효과적인 침투 길이의 짧은 바늘을 제한하는 장치, 예컨대 PCT 공개공보 WO 99/34850에 기재된 장치 및 이의 기능상 등가물을 사용하여 진피 내로 조성물을 투여할 수 있다. 액체 제트 주사기 및/또는 각질층을 통과하는 바늘로 액체 백신을 진피에 전달하고 진피에 도달하는 제트(jet)를 생성하는 제트 주사 장치가 적합하다. 제트 주사 장치는, 예컨대 미국 특허 제5,480,381호; 제5,599,302호; 제5,334,144호; 제5,993,412호; 제5,649,912호; 제5,569,189호; 제5,704,911호; 제5,383,851호; 제5,893,397호; 제5,466,220호; 제5,339,163호; 제5,312,335호; 제5,503,627호; 제5,064,413호; 제5,520,639호; 제4,596,556호; 제4,790,824호; 제4,941,880호; 제4,940,460호; 및 PCT 공개공보 WO 97/37705 및 WO 97/13537에 기재된 장치이다. 압축 가스를 사용하여 분말 형태의 백신을 피부의 외층을 통해 진피로 가속화하는 탄도성 분말/입자 전달 장치가 적합하다. 다르게는 또는 부가적으로, 통상적인 주사기를, 진피 내 투여의 고전적 망투(mantoux) 방법에 사용할 수 있다.

[0503] 국소-투여가능한 제형은, 제형에서의 본원에서 제공된 화합물의 농도가 용매 내 화합물의 용해도 제한치 정도로 높을 수 있음에도 불구하고, 제형의 총 중량에 대해 본원에서 제공된 화합물을 약 1 내지 약 10%(w/w)로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 국소-투여가능한 제형은, 예컨대 약 1 내지 약 9%(w/w)의 본원에서 제공된 화합물, 예컨대 약 1 내지 약 8%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 7%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 6%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 5%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 4%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 3%(w/w), 및 추가로 예컨대 약 1 내지 약 2%(w/w)의 본원에서 제공된 화합물을 포함할 수 있다. 국소 투여용 제형은 본원에 기재된 하나 이상의 추가 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0504] 5.4.1.4. 흡입 투여용 제형

[0505] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공된 화합물 및 국소 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 흡입 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은, (i) 효과량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 효과량의 하나 이상의 제 2 약제; 및 (iii) 흡입 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 흡입 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 효과량의 제 3 약제를 추가로 함유한다.

[0506] 흡입 또는 흡입법을 위한 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액; 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 약학 조성물은 본원에 기재된 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 국소 및/또는 전신성 효과를 위한 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 약학적으로 허용가능한 용매 중의 약학 조성물은 비활성 가스를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액을 분무 장치로부터 직접 흡입할 수 있거나, 분무 장치를 안면 마스크 텐트, 또는 간헐적

양압 호흡 기계에 부착할 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 약학 조성물은 적합한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 예컨대 구강 또는 비강으로 투여할 수 있다.

[0507] 5.4.1.4. 안구 투여용 제형

[0508] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 안과 질환을 치료하기 위한 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 효과량의, 본원에서 제공된 화합물 및 안구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유할 수 있다. 안구 투여에 적합한 약학 조성물은 개별적인 투여 형태, 예컨대 용액 중의 활성 성분, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼의 예정된 양을 각각 함유하는 안약 또는 스프레이로서 제공될 수도 있다. 다른 투여 형태는 안내 주사, 유리체 내 주사, 국소적, 또는 약물 용출 장치, 마이크로캡슐, 이식, 또는 미세유체 장치의 사용을 포함한다. 일부 경우, 본원에서 제공된 화합물은, 화합물, 예컨대 계면 필름으로 덮인 오일성 코어를 갖는 콜로이드 입자를 포함하는 오일 및 물 에멀젼과 같은 화합물의 안내 침투를 증가시키는 담체 또는 부형제와 함께 투여한다. 국소적, 결막하, 안구주위, 안구 뒤쪽, 건주하, 전방내, 유리체 내, 안구 내, 망막 하, 공막 근접 및 맥락막상 투여를 포함하는, 눈에 대한 모든 부분 경로가 사용될 수 있음이 고려된다. 정맥 내, 피하, 및 경구 전달을 비제한적으로 포함하는 전신성 또는 비경구 투여가 실현가능할 수 있다. 투여의 예시적 방법은 용액 또는 현탁액의 유리체 내 또는 건주하 주사, 또는 생물분해성 또는 비생물분해성 장치의 유리체 내 또는 건주하 대체, 또는 용액 또는 현탁액의 국소적 안구 투여, 또는 젤 또는 크림 제형의 후방 공막 근접 투여일 것이다.

[0509] 안약은 활성 성분을 멸균 수용액, 예컨대 생리 식염수 또는 완충액에 용해시키거나; 사용하기 전 용해될 분말 조성물을 조합하여 제조할 수 있다. 하기를 비제한적으로 포함하는 당 분야에 공지된 다른 비히클이 선택될 수 있다: 염수지 용액, 식염수 용액, 수용성 폴리에터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알코올 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 바셀린 유도체, 예컨대 미네랄 오일 및 백색 바셀린, 동물 지방, 예컨대 라놀린, 아크릴산의 중합체, 예컨대 카복시폴리메틸렌 젤, 식물성 지방, 예컨대 땅콩 오일 및 다당류, 예컨대 덱스트란 및 글리코사미노글리칸, 예컨대 나트륨 히알루론에이트. 일부 실시양태에서, 안약에 보통 사용되는 첨가제를 첨가할 수 있다. 이러한 첨가제는 등장제(예컨대, 염화 나트륨), 완충제(예컨대, 붕산, 나트륨 모노수소 포스페이트, 나트륨 이수소 포스페이트), 방부제(예컨대, 벤잘코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 클로로부탄올), 증점제(예컨대, 단당류, 예컨대 락토스, 만니톨, 말토스 등; 예컨대, 히알루론산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 히알루론에이트, 칼륨 히알루론에이트 등; 예컨대, 무코다당류, 예컨대 콘드로이틴 설페이트 등; 예컨대, 나트륨 폴리아크릴레이트, 카복시비닐 중합체, 가교-결합된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 셀룰로스, 또는 당업자에게 공지된 다른 물질)를 포함한다.

[0510] 일부 경우에, 콜로이드성 입자는 하나 이상의 양이온성 계면활성제 및 하나 이상의 비-이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴록사머, 틸록사폴, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 카스톨 오일 유도체, 소르비탄 에스터 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 일부 경우에, 양이온성 제제는 알킬아민, 3차 알킬 아민, 4차 암모늄 화합물, 양이온성 지질, 아미노 알코올, 비구아니딘 염, 양이온성 화합물 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 양이온성 제제는 비구아니딘 염, 예를 들어, 클로르헥시딘, 폴리아미노프로필, 비구아니딘, 펜포르민, 알킬비구아니딘, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 경우에, 4차 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 할라이드, 라우르알코늄 할라이드, 세트리미드, 헥사데실트리메틸암모늄 할라이드, 테트라데실트리메틸암모늄 할라이드, 도데실트리메틸암모늄 할라이드, 세트리모늄 할라이드, 벤즈에토늄 할라이드, 벤즈알코늄 할라이드, 세트알코늄 할라이드, 세트에틸디모늄 할라이드, 세틸피리디늄 할라이드, 벤조도데시늄 할라이드, 클로르알릴 메텐아민 할라이드, 미리스트알코늄 할라이드, 스테아르알코늄 할라이드 또는 이들 중 2종 이상의 혼합물이다. 일부 경우에, 양이온성 물질은 벤즈알코늄 클로라이드, 라우르알코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 벤즈에테늄 클로라이드, 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드 또는 이들 중 2종 이상의 혼합물이다. 일부 경우에, 오일상은 미네랄 오일과 경질 미네랄 오일, 중쇄 트라이글리세라이드(MCT), 코코넛 오일; 수소화된 면실유를 포함하는 수소화된 오일, 수소화된 팜유, 수소화된 피마자유, 수소화된 대두유; 폴리옥실-40 수소화된 피마자유, 폴리옥실-60 수소화된 피마자유, 또는 폴리옥실-100 수소화된 피마자유을 포함하는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 유도체이다.

[0511] 5.4.1.6 지효성 투여용 제형

[0512] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공된 화합물 및 지효성 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 지효

성 투여를 위한 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 효과량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 하나 이상의 제 2 약제의 효과량; 및 (iii) 지효성 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 지효성 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 효과량의 제 3 약제를 추가로 함유한다.

[0513] 활성제, 예컨대 본원에서 제공된 화합물은 지효성 수단 또는 당업자에게 널리 공지된 전달 장치로 투여할 수 있다. 예는 비제한적으로, 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 및 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,699,500호에 기재된 것을 포함하며, 이들 각각은 본원에 참고로 인용된다. 하나 이상의 활성제의 느린 방출 또는 지효성을 제공하기 위해 예컨대 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 젤, 투과막, 삼투압 시스템, 다중층 코팅, 마이크로입자, 리포좀, 마이크로스피어, 또는 이들의 조합을 사용하여 이러한 제형이 사용될 수 있어서 다양한 분획의 목적하는 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 당업자에게 공지된 적합한 지효성 제형은 본원에서 제공된 활성제와 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 제공된 약학 조성물은 경구 투여에 적합한 단일 단위 제형, 예컨대 비제한적으로, 정제, 캡슐, 젤캡, 및 지효성에 맞춰진 당의정을 포괄한다.

[0514] 모든 지효성 약학 제품은 비조절된 대응물에 의해 성취된 것에 비해 약물 치료를 개선하기 위한 일반적인 목표를 갖는다. 일부 실시양태에서, 의학적 치료에서 지효성 제제의 사용은 최소 시간 동안 질환, 장애, 또는 증상을 치료 또는 조절하는 데 사용되는 최소량의 약물 물질을 특징으로 한다. 지효성 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도, 및 증가된 대상체 순응도를 포함한다. 또한, 지효성 제형을 사용하면, 기능 또는 다른 특징들, 예를 들어, 약물의 혈액 수준에 영향을 미칠 수 있어서, 부작용(예컨대, 부정적 영향)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0515] 일부 실시양태에서, 지효성 제형은, 목적하는 치료 효과를 즉시 만드는 본원에서 제공된 화합물의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 치료 또는 예방 효과 수준을 유지하기 위해 화합물의 다른 양을 점진적이고 연속적으로 방출하도록 설계된다. 체내에서 상기 화합물을 일정한 수준으로 유지시키기 위하여, 체내로부터 대사작용되고 배출되는 약물의 양을 대체하는 속도로 화합물이 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성제의 지효성을 다양한 조건, 비제한적으로, pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하는 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0516] 특정 실시양태에서, 약학 조성물을 정맥 내 주입, 이식가능한 삼투압 펌프, 경피 패치, 리포좀, 또는 투여의 다른 방식을 사용하여 투여할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987)]; 문헌[Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507(1980)]; 문헌[Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574(1989)] 참조). 또다른 실시양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 지효성 시스템은 대상체 내에서 숙련의에 의해 결정된 적절한 부위에 놓일 수 있어서, 즉 전신 투여량의 단지 일부만을 요구할 수 있다(예컨대, 문헌[Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 115-138 (vol. 2, 1984)] 참조). 문헌[Langer, *Science* 249:1527-1533(1990)]에 의한 검토에서 다른 지효성 시스템이 논의된다. 하나 이상의 활성제는, 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드; 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체; 아이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체로 둘러싸인, 고체 내부 매트릭스, 예컨대 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카본에이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스터의 하이드로젤, 콜라겐, 가교결합된 폴리비닐알코올 및 가교결합된 부분적 가수분해된 폴리비닐아세테이트에 분산될 수 있다. 이어서, 방출 속도 조절 단계에서 외부 중합체 막을 통해 하나 이상의 약학 제제를 확산시킨다. 이러한 비경구적 조성물 중의 활성제의 %는 특정 성질뿐만 아니라, 대상체의 필요에도 많이 의존한다.

[0517] 5.4.2 투여량

[0518] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 배합된, 치료 효과량의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 부가적인 치료제, 예를 들어, 화학치료제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물의 형태로 전달될 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기술된 화합물 및 부가적인 치료제는 개별적인 약학 조성물로 투여되고 (예를 들어, 상이한 물리적 및/또는 화학적 특성으로 인하여) 상이한 경로로 투여될 수 있다(예를 들어, 하나의 치료제는 경구로 다른 치료제는 정맥내로 투여된다). 다른 경우에, 본원에 기술된 화합물 및 부가적인 치료제는 개별적으로 투여될 수 있지만 동일한 경로일 수 있다(예를 들어, 둘 다 경구로 또는 둘 다 정맥으로). 여전히 다른 경우에, 본원에 기술된 화합물 및 부가적인 치료제는 동일한 약학 조성물로 투여될 수 있다.

[0519] 선택된 투여 수준은, 예를 들어, 사용된 구체적인 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용된 구체적인 화합물의 기작 또는 배설의 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 기타 약물, 사용된 구체적인 화합물과 함께 사용되는 화합물 및/또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 컨디션, 일반적인 건강 및 이전의 의료 기록, 및 의료업계에 공지된 유사 인자들에 좌우될 것이다.

[0520] 일반적으로, 본원에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제의 적합한 1일 투여량은, 일부 실시양태에서, 화합물의 양이 치료 효과량을 생성하는 데 효과적인 가장 낮은 투여량일 수 있다. 이러한 효과적인 투여량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 좌우될 것이다. 일반적으로, 지칭된 효과를 위해 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물의 투여량은 약 0.0001 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.01 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.1 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.0001 내지 약 500 mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 500 mg/일, 또는 약 0.01 내지 1000 mg/일, 또는 약 0.01 내지 약 500 mg/일, 또는 약 0.1 내지 약 500 mg/일, 또는 약 1 내지 50 mg/일, 또는 약 5 내지 40 mg/일의 범위일 수 있다. 예시적인 투여량은 약 10 내지 30 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 70 kg 인간의 경우, 적합한 투여량은 약 0.05 내지 약 7 g/일, 예컨대 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 환자에게 유독하지 않으면서 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 구하기 위해서, 본원에 기재된 약학 조성물 중 활성 성분의 실제 투여 수준은 변할 수 있다. 일부 경우에, 상기 기재된 범위의 하한치 미만의 투여량 수준이 보다 적절할 수 있지만, 다른 경우에 임의의 해로운 부작용을 유발하지 않으면서 여전히 다량의 투여량을 사용할 수 있는데, 예컨대 이러한 다량의 투여량은 하루 동안 투여하기 위해 여러개의 소량의 투여량으로 분배하는 경우이다.

[0521] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물의 1일 투여량은 약 0.0001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 0.01 mg/Kg 내지 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/Kg 내지 50 mg/kg, 약 0.05 mg/Kg 내지 20 mg/kg, 또는 약 0.05 mg/kg 내지 10 mg/kg일 수 있다. 예를 들어, 1일 투여량은 약 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.15 mg/kg, 또는 약 0.05 mg/kg일 수 있다. 예를 들어, 1일 투여량은 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg일 수 있다.

[0522] 일부 실시양태에서, 화합물은 매일, 이틀에 1회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 또는 격주로 투여할 수 있다. 투여 스케쥴은 약물을 2주 동안 투여하고 1주 동안 휴약하거나, 3주 동안 투여하고 1주 동안 휴약하거나, 4주 동안 투여하고 1주 동안 휴약하는 등의 휴약기를 포함하거나 휴약기 없이 계속 진행될 수 있다. 화합물을 경구적, 정맥 내, 복강 내, 국소적, 경피적, 근육 내, 피하, 비강 내, 설하, 또는 임의의 다른 경로로 투여할 수 있다.

[0523] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 복수의 약물주입으로 투여된다. 약물주입은 1일에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과일 수 있다. 약물주입은 거의 한달에 1회, 거의 매 2주에 1회, 거의 1주에 1회, 또는 거의 2틀에 1회일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물 및 다른 제제는 1일에 약 1회 내지 1일에 약 6회로 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 심지어 또다른 실시양태에서, 투여는 약 6일 초과, 약 10 일 초과, 약 14 일 초과, 약 28 일 초과, 약 2 달 초과, 약 6 달 초과, 또는 약 1년 초과 동안 지속된다. 일부 경우에, 연속적 약물주입이 달성되고 필요시 길게 유지된다.

[0524] 본원에서 제공된 약학 조성물의 투여는 필요한 한 길게 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 제제는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 14, 약 21, 또는 약 28 일 초과 동안 투여된다. 일부

실시양태에서, 본원에서 제공된 제제는 약 28, 약 21, 약 14, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1 일 미만 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 제제는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 14, 약 21, 또는 약 28 일 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 제제는, 예를 들어, 만성적 효과의 치료를 위해, 장기적으로 만성적으로 투여된다.

[0525] 본원에 기재된 화합물은, 다른 치료(예컨대, 추가 화학요법, 방사선 또는 수술)와 함께 투여할 수 있기 때문에, 각각의 약제 또는 치료제의 투여량은 단일-제제 치료제에 대한 상응하는 투여량보다 적을 수 있다. 단일-약제 치료제에 대한 투여량은, 예컨대 하루당 체중 1kg 당 약 0.0001 내지 약 200 mg, 또는 약 0.001 내지 약 100 mg, 또는 약 0.01 내지 약 100 mg, 또는 약 0.1 내지 약 100 mg, 또는 약 1 내지 약 50 mg의 범위일 수 있다.

[0526] 본원에서 제공된 화합물이 하나 이상의 약제를 포함하는 약학 조성물로 투여되고 상기 약제가 본원에서 제공된 화합물보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 그에 맞춰 본원에서 제공된 화합물 및 상기 약제의 단위 투여 형태는 조절될 수 있다.

[0527] 5.4.3. 키트

[0528] 일부 실시양태에서, 본 발명은 키트를 제공한다. 키트는 적합한 포장재에서 본원에 기재된 화합물 또는 약학 조성물, 및 사용을 위한 지침, 임상적 연구의 논의, 나열된 부작용 등을 포함할 수 있는 서면으로 된 물질을 포함한다. 또한, 이러한 키트는 약학 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 밝히고/히거나, 투여량, 투여, 부작용, 약물 상호작용 또는 의료인에게 유용한 다른 정보를 기술한 것인, 정보, 예컨대 과학적 참고 문헌, 패키지 삽입 물질, 임상시험 결과, 및/또는 이의 요약물 등 및/또는 의료인에게 유용한 다른 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예컨대 생체 내 모델을 동반한 동물 실험을 사용하는 연구 및 인간 임상 실험에 기초한 연구 결과를 기반으로 할 수 있다.

[0529] 일부 실시양태에서, 기억 보조재(memory aid)가, 예컨대 정제 또는 캡슐 옆의 숫자 형태로, 숫자가 상기 특정된 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 섭생 일수에 상응하게 키트에 제공된다. 기억 보조재의 또다른 예는, 예컨대 "첫주, 월요일, 화요일 등, 둘째주, 월요일, 화요일 등"과 같이 카드에 인쇄된 캘린더이다. 기억 보조재의 다른 변형은 용이하게 명백할 것이다. "일일 투여량"은 주어진 일 동안 투여되는 단일 정제 또는 캡슐 또는 몇몇의 정제 또는 캡슐일 수 있다.

[0530] 키트는 또다른 약제를 추가로 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물 및 약제는 키트 내에 개별적인 용기 내 개별적인 약학 조성물로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물 및 약제는 키트 내 용기에 단일의 약학 조성물로서 제공된다. 사용하기 위한 적합한 팩키징 및 추가 제품들(예를 들어, 액체 준비를 위한 계량컵, 공기로의 노출을 최소화하기 위한 포일 랩, 등)은 당업계에 공지되어 있고 키트에 포함될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 키트는 활성제를 투여하기 위해 사용된 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는, 비제한적으로, 주사기, 드립 백(drip bag), 패치 및 흡입기를 포함한다. 본원에 기술된 키트가 제공될 수 있고/있거나 시판될 수 있고/있거나 의사, 간호사, 약사, 배합 수행자(formulary official) 등을 비롯한 의료진에 홍보될 수 있다.

[0531] 이러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 포장재 산업에 널리 공지되어 있고, 약학 단일 제형(정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 덮인 상대적으로 뻣뻣한 물질의 시트로 이루어진다. 포장 공정 중에, 플라스틱 호일에 오목부(recess)가 형성된다. 오목부는 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 모양을 갖는다. 그 다음, 정제 또는 캡슐을 오목부에 두고, 상대적으로 뻣뻣한 물질의 시트를 오목부가 형성된 방향과 반대 방향의 호일 면에서 상기 플라스틱 호일에 대해 밀봉된다. 그 결과, 오목부에서 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이에 밀봉한다. 시트의 강도는, 오목부 상에 손으로 압력을 적용하여 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 제거되어 오목부의 면에 빈공간이 시트에 형성될 수 있을 정도이다. 이어서, 정제 또는 캡슐은 빈공간을 관통하여 제거할 수 있다.

[0532] 또한, 키트는 하나 이상의 활성제를 투여하는 데 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함할 수 있다. 예컨대, 활성제가 비경구 투여를 위해 반드시 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있는데, 여기에서 활성제가 용해되어 비경구 투여에 적합한 미립자 없는 멸균 용액을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예는 비제한적으로, 주사용 물 USP; 수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 염화 나트륨 주사용액, 링거액, 덱스트로스 주사용액, 덱스트로스 및 염화 나트륨 주사용액, 및 락테이트화된 링거액; 물-혼화성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 옥수수 오일, 면실유, 땅콩 오일, 참기

름, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트를 포함한다.

[0533] 또한, 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 제형을 포괄하는데, 물이 일부 화합물의 분해를 가능하게 할 수 있기 때문이다. 예컨대, 약학 분야에서 특성, 예컨대 반감기 또는 시간 경과에 따른 제형의 안정성을 측정하기 위하여 장기 저장을 모의하는 수단으로서 물을 첨가할 수 있다(예컨대, 약 5%). 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습기 조건을 사용하여 무수 약학 조성물 및 투여 형태가 제조될 수 있다. 예컨대, 제조, 포장 및/또는 저장 시 수분 및/또는 습기와의 상당한 접촉이 예상되는 경우, 락토스를 함유하는 약학 조성물 및 투여 형태가 무수화될 수 있다. 무수 성질이 유지되도록, 무수 약학 조성물을 제조하고, 저장할 수 있다. 따라서, 물로의 노출을 방지하기 위해 공지된 물질을 사용하여 무수 약학 조성물을 포장할 수 있어서, 이는 적합한 배합 키트에 포함될 수 있다. 적합한 포장의 예는 비제한적으로, 밀봉된 호일, 플라스틱과 같은 단일 투여 용기, 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함한다.

[0534] 5.5. 치료법

[0535] 본 발명은 본원에서 제공된 고체형 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체 내 PI3K 매개된 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, PI3K 매개된 질환은 암, 염증성 질환 또는 자가-면역 질환이다. 하나의 실시양태에서, 암은 고형암이다.

[0536] 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)는 증식, 분화, 세포 생존 및 대사기능을 포함하는 수많은 세포 기능을 조절하는 지질 키나아제의 보존 패밀리의 구성원이다. 일반적으로 수용체 티로신 키나아제(RTK)에 의해 활성화되는, 부류 IA 아형(예컨대, PI3K-α, β, δ); G-단백질 커플화된 수용체(GPCR) 등에 의해 활성화되는 부류 IB(예컨대, PI3K-γ)를 포함하는 PI3K의 몇몇 부류가 포유동물 세포에 존재한다. PI3K는 PI3K에 의해 촉발된 신호를 직접 및/또는 간접적으로 전달하는 몇몇의 성분을 포함하는 "PI3K-매개된 신호 경로"를 통해, 예를 들어 세포막에서의 제 2 메신저 포스파티딜이노시톨, 3,4,5-트라이포스페이트(PIP3)의 생성, 헤테로삼량체성 G 단백질 신호의 활성, 및 추가 제 2 메신저, 예컨대 cAMP, DAG, 및 IP3의 생성을 통해 생물학적 활성을 행사하며, 이들 모두는 단백질 키나아제 활성의 광범위한 케스케이드를 유도한다(문헌[Vanhaesebroeck, B. *et al*.(2001) *Annu Rev Biochem*. 70:535-602]에서 검토됨). 예컨대, PI3K-δ는 PI3K 조절 서브유닛(p85) SH2 도메인들 사이의 상호작용, 또는 RAS와의 직접적 상호작용을 통해 세포 수용체에 의해 활성화된다. PI3K에 의해 생성된 PIP3은 효소 함유 플렉스트린 상동(PH) 도메인(예컨대, PDK-1 및 AKT[PKB])과의 상호작용을 통해 하류 작동인자(effector) 경로를 활성화시킨다(문헌[Fung-Leung WP.(2011) *Cell Signal*. 23(4):603-8]). PI3K-δ와는 달리, PI3K-γ는 P85 패밀리의 조절 서브유닛과 관련되지 않지만, p101 또는 p84 패밀리 내의 조절 서브유닛과 관련된다. PI3K-γ는 GPCR과 관련되며, PIP3의 매우 빠른 도입의 원인이 된다. 또한 PI3K-γ는 RAS에 의해 활성화될 수 있다.

[0537] 일부 실시양태에서, 본 발명은 효과량으로, 본원에서 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소로 표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물과 키나아제를 접촉시킴으로서 PI3 키나아제 활성을 조절하는(예를 들어, 선택적으로 조절하는) 방법을 제공한다. 조절은 키나아제 활성의 억제(예를 들어, 감소) 또는 활성화(예를 들어, 증대)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 용액으로 제공된 화합물을 효과량으로 키나아제와 접촉시킴으로써 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 본원에서 제공하는 화합물과, 관심있는 키나아제를 발현시키는 세포, 조직, 기관(organ)을 접촉시킴으로서 키나아제 활성을 억제하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체 내 키나아제 활성을 억제하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 키나아제 활성은, 본원에서 제공된 화합물과 접촉하는 경우에, 이러한 접촉이 없는 경우의 키나아제 활성에 비해, 약 25% 초과, 30% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 또는 90% 초과로 억제된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은, 대상체 내 PI3 키나아제의 활성을 억제하거나 줄이는데 충분한, 본원에서 제공된 화합물을 일정량으로 상기 대상체과 접촉시킴으로써, 대상체(인간과 같은 포유동물을 포함함)에서의 PI3 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0538] 일부 실시양태에서, 키나아제는 지질 키나아제 또는 단백질 키나아제이다. 일부 실시양태에서, 키나아제는 상이한 동형(isoform), 예컨대 PI3 키나아제 α, PI3 키나아제 β, PI3 키나아제 γ, PI3 키나아제 δ; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, 에프린 수용체 B4(EphB4); TEK 수용체 티로신 키나아제(TIE2); FMS-관련된 티로신 키나아제 3(FLT-3); 혈소판 유도된 성장 인자 수용체(PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; 표피 성장 인자 수용체(EGFR); KIT; 인슐린 수용체(IR) 및 IGFR을 포함하는 PI3 키나아제로부터 선택된다.

[0539] 본원에 사용된 "PI3K-매개된 질환"은 비정상적 PI3K-매개된 신호 경로와 관련된 질환 또는 증상을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 PI3K-매개된 질환을 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 치료 효과량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 PI3K-δ 또는 PI3K-γ 매개된 질환을 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 치료 효과량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 PI3K-δ 또는 PI3K-γ를 억제하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 치료 효과량으로 시험관 내 또는 생체 내에서 PI3K를 발현하는 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. PI3K는 면역성, 암 및 혈전증을 포함하는 여러 범위의 증상과 관련된다(문헌[Vanhaesebroeck, B. *et al*.(2010) *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10.1007/82_2010_65]에서 검토됨). 예컨대, 부류 I PI3K, 특히 PI3K-γ 및 PI3K-δ 동형은 백혈구에서 많이 발현되고, 적응 면역 및 선천성 면역과 관련되어; 이러한 PI3K는 염증 질환 및 혈액암에서의 중요한 매개체로 여겨진다(문헌[Harris, SJ et al.(2009) *Curr Opin Investig* Drugs 10(11):1151-62)]; [Rommel C. et al.(2007) *Nat Rev Immunol* 7(3):191-201]; [Durand CA *et al*.(2009) *J Immunol*. 183(9):5673-84]; [Dil N, Marshall AJ.(2009) *Mol Immunol*. 46(10):1970-8]; [Al-Alwan MM *et al*.(2007) *J Immunol*. 178(4):2328-35]; [Zhang TT, *et al*.(2008) *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):811-819.e2]; [Srinivasan L, *et al*.(2009) *Cell* 139(3):573-86]에서 검토됨).

[0540] PI3K-γ 활성

[0541] PI3K-γ는 p101 및 p84 (p87PIKAP) 어댑터 단백질과 회합하고 GPCRs를 통해 정식으로 신호화하는 부류 1B PI3K이다. 티로신 키나아제 수용체 및 RAS를 통해 비-정식 활성화가 발생한다. 활성화된 PI3K-γ는 PIP3의 생산을 유도하고, 이는 AKT 및 BTK를 비롯한 하류의 작동인자 도킹(docking) 사이트로서 기능하며, 이러한 효소들을, 이들이 활성화될 세포막으로 이동시킨다. PI3K-γ에 대한 스캐폴드화 역할도 제안되어 왔고 이는 RAS/MEK/ERK 경로의 활성화에 기여할 수도 있다. RAS 경로와의 상호작용은 세포 또는 동물에서 키나아제 죽은(dead) PI3K-γ에 기여하는 활성을 설명한다. PI3K-γ는 다양한 면역 세포 및 경로의 기능에 필수적이다. 호중구, 호염구 또는 단핵구 이동을 유도하는 케모카인 반응(IL-8, fMLP, 및 C5a를 포함함)은 PI3K-γ에 좌우된다(문헌[HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation, *Science* 287:1049-1053 (2000)]; 문헌[SASAKI et al., "Function of PI3K-γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000)]; 문헌[LI et al., "Roles of PLC-β2 and -β3 and PI3Kγ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction", *Science* 287:1046-1049 (2000)] 참고). PI3K-γ 의존성 호중구 이동에 대한 요구는, PI3K-γ 녹아웃 마우스 내 K/BXN 혈청 전달 관절염 모델에서 관절염 발달의 실패에 의해 입증되었다(문헌[Randis *et al*., *Eur. J. Immunol*., 2008, 38(5), 1215-24] 참고). 유사하게, 마우스는 난 알부민 유도 천식 모델에서 세포성 염증 및 기도 과민증을 발병시키는 것에 실패하였다(문헌[Takeda *et al*., *J. Allergy Clin. Immunol*., 2009; 123, 805-12]). PI3K-γ 결핍 마우스는 또한 T-헬퍼 기능에 결함이 있었다. 활성화에 대한 반응으로의 T-세포 사이토카인 형성 및 증식이 감소되고, T 헬퍼 의존성 바이러스 청소에 결함이 있었다(문헌[Sasaki *et al*., *Science*, 2000, 287, 1040-46]). EAE를 비롯한 T 세포 의존성 염증성 질환 모델은 PI3K-γ 결핍 마우스에서 발병되지 않았고, T-세포 활성화 결함 및 세포 이동 결함은 둘 다 이러한 모델에서의 효능에 기여할 수 있다(문헌[Comerfold, *PLOS One*, 2012, 7, e45095] 참고). 염증 반응에서의 PI3K-γ의 중요성을 입증하기 위해서 이미퀴모드 건선 모델도 사용되었다. 이러한 모델에서 PI3K-γ 결핍 마우스를 사용하면, 피부에서의 γδ T의 축적 뿐만 아니라 수지상 세포 성숙 및 이동도 차단된다(문헌[ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase(PI3K)δ or PI3Kγ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis", *J. Immunol*. 189:4612-4620 (2012)] 참고). 세포 수송에서의 PI3K-γ의 역할은 종양 염증이 암의 성장 및 전이에 중요한 종양 모델에서 입증될 수 있다. 루이스 폐암 모델에서, 종양에서의 단핵구 활성, 이동 및 분화에 결함이 있다. 이러한 결함은 PI3K-γ를 표적으로 하는 억제제에 의한 치료 직후에 또는 PI3K-γ 결핍 마우스에서 종양 성장의 감소 및 생존 연장을 유발한다(문헌[Schmid *et al*., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27]). 췌장암에서, PI3K-γ는 부적절하게 발현될 수 있고, 이러한 고형암에서 또는 PI3K-γ가 기능적인 역할하는 다른 경우에, PI3K-γ의 억제가 유리할 수 있다.

[0542] 예를 들어, 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, PI3K-γ는 Gr1+CD11b+ 골수 세포에서 발현되고, 직접 골수 세포의 침입 및 후속적으로 췌장관 선암종의 면역억제를 직접적으로 촉진한다. 문헌[Hardamon et. al., Proceedings: AACR 103rd Annual Meeting 2012, Cancer Research: April 15, 2012; Volume 72, Issue 8, Supplement 1] 참고. PI3K-γ의 억제는 혈액암의 치료에 대한 가능성을 보여준다. pten의 T 세포 지향 녹아웃을

사용하는 T-ALL 모델에서, PI3K-δ 및 PI3K-γ 둘 다는, 2개의 유전자들의 유전학적 결핍인 경우 나타내는 바와 같이, 질환의 적절한 발병에 대해 필수적이다(Subramaniam et atl. Cancer Cell 21, 459-472, 2012). 추가로, 이러한 T-ALL 모델에서, 키나아제 둘 다의 작은 분자 억제제에 의한 치료는 이러한 마우스의 생존 연장을 유도한다. CLL에서, 케모카인 네트워크는 너스 유사(Nurse like) 세포, 기질 세포 및 T-헬퍼 세포를 포함하는 슈도 소낭형 미세환경을 지지한다. 정상 케모카인 신호화 및 T 세포 생물학에서의 PI3K-γ의 역할은, CLL에서의 이러한 표적의 억제 가치를 제안한다(문헌[BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia", Curr. Mematol. Mali. Rep. 7:26-33(2012)). 따라서, PI3K-γ 억제제는, 세포 수송 및 T 세포 또는 골수 세포 기능이 중요한 면역 시스템의 질환에서 치료적으로 흥미롭다. 종양학에서, 종양 염증-의존성 고형암, 또는 높은 수준의 PI3K-γ 발현을 동반하는 종양이 표적화될 수 있다. 혈액암의 경우, TALL 및 잠재적으로 CLL에서의 PI3K-δ 및 PI3K-γ 동형의 주요 역할은, 이러한 질환에서 이러한 PI3K들을 표적화함을 제안한다.

[0543] 구체적인 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, PI3K-γ는 다른 무엇보다도 염증, 관절염, 천식, 알러지, 다발성 경화증(MS) 및 암에서 역할을 하는 것으로 보인다(예를 들어, 문헌[Ruckle *et al.*, *Nature Rev., Drug Discovery,* 2006, 5, 903-18]; 문헌[Schmid *et al.*, "Myeloid cells in tumor inflammation", *Vascular Cell*, 2012, doi:10.1186/2045-824X-4-14] 참고). 예를 들어, 다중 신호 전달 경로에서의 PI3K-γ 기능은 백혈구 활성화 및 이동에 포함된다. PI3K-γ는 MS를 위한 모델에서 실험적인 자가면역성 뇌척수염(EAE) 동안 자가반응성 $CD4^+$ T 세포의 프라이밍 및 생존을 구동하는 것으로 보였다. EAE의 개시로부터 투여되는 경우, PI3K-γ 억제제는 임상 질환의 억제 및 전도, 및 CNS에서의 세포 병리학 및 수초 제거(demyelination)의 감소를 유도하는 것으로 보였다(문헌[Comerford *et al.*, *PLOS One*, 2012, 7, e45095] 참고). PI3K-γ는 또한 흉선세포 발달, T 세포 활성화, 호중구 이동 및 산화성 파열을 조절한다(문헌[Sasaki *et al.*, *Science*, 2000, 287, 1040-46]). 추가로, 알러지성 기도 과민증, 염증 및 재형성는 PI3K-γ 결핍에서는 발달되지 않는다는 점이 밝혀졌다(문헌[Takeda *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12] 참고). PI3K-γ는, 포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리스포스페이트의 화학유인물질-유도된 제조를 위해 요구되는 것으로 밝혀졌고 마우스 호중구에서 및 면역글로불린 λ 경쇄로 구성된 T 세포 의존성 항원-특이적 항체의 제조에서 화학유인물질-의도된 과산화물 생성 및 화학주성에서 중요한 역할을 한다(문헌[Let *al.*, *Science*, 2000, 287, 1046-49] 참고). PI3K-γ는 염증에서 대식세포 축적을 위해 요구되는 결정적인 신호화 분자인 것으로 보고되었다(문헌[Hirsch *et al.*, *Science*, 2000, 287, 1049-53] 참고). 암에서, p110γ의 약리작용 또는 유전적 봉쇄는 이식된 종양 및 자발적인 종양의 염증, 성장 및 전이를 억제하여, PI3K-γ이 종양학에서 중요한 치료 표적일 수 있음을 제안한다(문헌[Schmid *et al.*, *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27] 참고). 예를 들어, PI3K-γ는 인간의 췌장관 선암(PDAC)에서 종양-특이적 높은 축적을 보여서, 췌장암에서의 PI3K-γ의 역할을 나타내는 것임을 보여주었다(문헌[Edling *et al.*, *Human Cancer Biology*, 2010, 16(2), 4928-37] 참고).

[0544] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 대상체에게 치료 효과량의 본원에서 제공된 화합물, 예를 들어, 선택적 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하는, 대상체 내 PI3K-감마 매개 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0545] 하나의 실시양태에서, 대상체는 암, 염증성 질환 또는 자가면역 질환 중에서 선택된 PI3K-감마 매개된 질환을 갖거나 이러한 위험에 있다. 하나의 실시양태에서, 암은 고형암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 하나 이상의 폐기관계 암, 뇌암, 위장관암, 피부암, 비뇨기암, 췌장암, 폐암, 수모세포종, 기저세포암, 신경교종, 유방암, 전립선암, 고환암, 식도암, 간세포 암, 위암, 위장관 간질 종양(GIST), 결장암(colon cancer), 대장암, 난소암, 흑색종, 신경 외배엽 종양, 두경부암, 육종, 연조직 육종, 섬유육종, 점액 종양, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 척삭종, 혈관 육종, 내피육종, 림프관 육종, 림프관 내피육종, 활막종, 중피종, 평활근육종, 자궁 경부암, 자궁암, 자궁 내막암, 암종, 방광암, 상피 암종, 편평세포 암종, 선암종, 기관지원성암종, 신세포암, 간암, 담관 암종, 신경 내분비 암종, 유암종, 확산형 거대 세포종 및 아교 모세포종 중에서 선택된다.

[0546] 하나의 실시양태에서, 암은 혈액암이다.

[0547] 하나의 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염이다.

[0548] 하나의 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 바이오마커의 사용을 통해 PI3K-감마 매개된 질환을 앓거나 앓을 위험이 있는 것으로 확인되었다.

[0549] 하나의 실시양태에서, 치료효과 투여량은 약 2 mg, 약 1-3 mg, 약 1-5 mg, 약 1-10 mg, 약 0.5-20 mg, 약 0.1-50 mg/1일, 약 0.1-75 mg/1일, 약 0.1-100 mg/1일, 약 0.1-250 mg/1일, 약 0.1-500 mg/1일, 약 0.1-1000 mg/1

일, 약 1-50 mg/1일, 약 1-75 mg/1일, 약 1-100 mg/1일, 약 1-250 mg/1일, 약 1-500 mg/1일, 약 1-1000 mg/1일, 약 10-50 mg/1일, 약 10-75 mg/1일, 약 10-100 mg/1일, 약 10-250 mg/1일, 약 10-500 mg/1일, 약 10-1000 mg/1일, 약 100-500 mg/1일, 또는 약 100-1000 mg/1일이다. 하나의 실시양태에서, 치료효과 투여량은 약 0.029 mg/kg, 약 0.014-0.14 mg/kg, 약 0.02-0.04 mg/kg, 약 0.01-0.05 mg/kg, 약 0.01-0.1, 또는 약 0.01-0.5 mg/kg이다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 2일에 1회 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 1회/1일 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 2회/1일 투여된다.

[0550] 하나의 실시양태에서, 화합물은, 대상체 내의 화합물의 수준이, 선택된 기간의 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동안, 예를 들어, 투여 후 6 시간, 12 시간, 24 시간, 또는 48 시간 동안 화합물의 PI3K-감마 억제의 IC50보다 높도록 하는 투여량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은, 대상체 내의 화합물의 수준이 선택된 기간의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동안, 예를 들어, 투여 후 6 시간, 12 시간, 24 시간, 또는 48 시간 동안 화합물의 PI3K-감마 억제의 IC50보다 높도록 하는 투여량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은, 대상체 내의 화합물의 수준이, 선택된 기간 동안, 예를 들어, 투여 직후, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 또는 48 시간 이내에서 화합물의 PI3K-델타 억제의 IC20 또는 IC50 초과로 올라가지 않도록 하는 투여량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물의 수준은 대상체의 혈장으로부터 측정된다. 하나의 실시양태에서, 화합물의 수준은 대상체의 조직으로부터 측정된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은, 이것이 대상체 내 PI3K-감마의 적어도 50% 억제를 제공하지만 PI3K-델타의 10% 또는 20% 미만의 억제를 제공하는 투여량으로 투여된다.

[0551] 하나의 실시양태에서, 대상체는 인간이고 화합물의 반감기는 대상체 내에서 약 10-13 시간이다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 P-gp 기질인 제 2 치료제를 대상체에게 투여함을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 제 2 치료제는 노비르(Norvir)(리토나비르(ritonavir))이다.

[0552] PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ 활성

[0553] PI3K-δ는 B 세포 신호화 및 발달, 항체 생산, T 세포 기능, Th1 및 Th2 분화, 및 마스트 및 호염구 탈과립화 등의 손상에서 역할을 한다. 구체적인 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, PI3K-γ는 T-세포 기능, 호중구 및 대식세포 모집, 대식세포 활성화, 호중구 산화성 파열, 및 수지상 세포 이동에서 역할을 한다. PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ 동형의 억제제는 염증 및 암에서, 예를 들어, 관절염, 천식, 다발경화증(MS), 및 종양 모델에서 효능을 나타낼 수 있다. 예를 들어, PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ의 결핍은 K/BxN 관절염 모델에서(문헌[Kyburz *et al.*, *Springer Semin. Immunopathology*, 2003, 25, 79-90] 참고) 또는 관절염의 K/BxN 혈청 전달 모델에서(문헌[Randis *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5), 1215-24] 참고) 효능을 나타낼 수 있되, 여기서 면역 착체의 인식은 PI3K-δ 및 PI3K-γ에 좌우될 뿐만 아니라, 반면 세포 이동은 PI3K-γ에 좌우됨을 밝혔다. PI3K-δ 또는 PI3K-γ의 결핍은 쥐과의 난 알부민(OVA) 유도 알러지성 천식 모델에서의 효능을 유발할 수 있으며(문헌[Lee *et al.*, *FASEB J.*, 2006, 20, 455-65]; 문헌[Takeda *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12] 참고), 여기서 PI3K-δ 또는 PI3K-γ의 억제는 날알부민 유도된 폐 침습을 억제하고 기도 과민증을 개선함이 밝혀졌다. PI3K-δ 또는 PI3K-γ의 결핍은 쥐과 실험성 자가면역 뇌척수염에서의 효능을 나타내며(MS에 대한 모델), 여기서 PI3K-γ의 결핍이, T-세포 수용체 유도된 $CD4^+$ T 세포 활성화의 감소, 백혈구 침습과 Th1/Th17 반응, 및 수지상 세포 이동(문헌[Comerfold, *PLOS One*, 2012, 7, e45095] 참고)을 비롯하여, PI3K-δ 결핍에 비해(문헌[Haylock-Jacob *et al.*, *J. Autoimmunity*, 2011, 36, 278-87]; 문헌[Comerford *et al.*, *PLOS One*, 2012, 7, e45095] 참고), 우수한 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 게다가, PI3K-γ의 억제는 또한 종양 염증 및 성장의 감소를 유발할 수 있다(예를 들어, 루이스 폐암 모델, 문헌[Schmid *et al.*, *Cancer Cell*, 2011, 19(6), 715-27] 참고). PI3K-δ 결핍과 동반된 PI3K-γ 결핍은 T-세포 급성 림프모구 백혈병(T-ALL)에서의 생존율 증가를 유발한다(문헌[Subramaniam *et al.*, *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-72] 참고). PI3K-δ 및 PI3K-γ 둘 다의 억제는 또한 PTEN-결핍 T-ALL 세포주(MOLT-4)에서 효과적인 것으로 밝혀졌다. PTEN 포스파타제 종양 억제제 기능의 부재시, PI3K-δ 또는 PI3K-γ만 백혈병의 발병을 지지할 수 있을 뿐만 아니라, 동형들 둘 다의 비활성화가 종양 형성을 억제할 수 있다. 따라서, PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ의 억제제는, 예를 들어, 고형암 관련 염증, 혈관생성 및 종양 진행에서의 감소과 같은 효과로 인하여, 염증, 예를 들어, 관절염, 알러지성 천식 및 MS의 치료; 및 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0554] B-세포의 발달 및 기능에서의 PI3K-δ의 중요성은 억제제 연구 및 유전적 모델로부터 지지된다. PI3K-δ는 B-세포 수용체(BCR) 신호의 중요한 매개자이며, AKT, 칼슘 유동, PLCγ, MAP 키나아제, P70S6k, 및 FOXO3a 활성을 상향 조정한다. 또한, PI3K-δ는 IL4R, S1P, 및 CXCR5 신호화에서 중요하고, 톨(toll)-유형 수용체 4 및 9

에 대한 반응을 조절함을 보인다. PI3K-δ의 억제제는 B-세포 발달(대역 및 B1 세포), B-세포 활성, 주화성, 림프양조직으로의 이동 및 귀소, 및 IgE의 생산을 유도하는 면역글로불린 부류 스위칭의 조절에서 PI3K-δ의 중요성을 밝혔다(문헌[Clayton E et al.(2002) *J Exp Med*. 196(6):753-63]; [Bilancio A, et al.(2006) *Blood* 107(2):642-50]; [Okkenhaug K. et al.(2002) *Science* 297(5583):1031-4]; [Al-Alwan MM *et al*.(2007) *J Immunol*. 178(4):2328-35]; [Zhang TT, *et al*.(2008) *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):811-819.e2]; [Srinivasan L, *et al*.(2009) *Cell* 139(3):573-86] 참조).

[0555] T-세포에서, PI3K-δ는 T-세포 수용체 및 사이토카인 신호에서 역할을 갖는 것으로 입증되었고, AKT, PLCɣ 및 GSK3b의 상류에 있다. PI3K-δ 결핍 또는 키나아제-데드(dead) 녹-인(knock-in) 마우스에서, 또는 억제제 연구에서, 증식, 활성화 및 분화를 포함하는 T-세포 결함이 관찰되었고, 이는 감소된 T 헬퍼 세포 2(TH2) 반응, 기억 T-세포 특이적 결함(DTH 감소), 항원 의존성 세포 전달에서의 결함, 및 케모카인(예컨대, S1P, CCR7, CD62L)으로 주화성/이동에서의 결함을 유도한다(문헌[Garcon F. *et al*.(2008) *Blood* 111(3):1464-71]; [Okkenhaug K *et al.*(2006). *J Immunol*. 177(8):5122-8]; [Soond DR, et al.(2010) *Blood* 115(11):2203-13]; [Reif K, (2004). J Immunol. 2004;173(4):2236-40]; [Ji H. *et al*.(2007) *Blood* 110(8):2940-7]; [Webb LM, et al.(2005) *J Immunol*. 175(5):2783-7]; [Liu D, *et al*.(2010) *J Immunol*. 184(6):3098-105]; [Haylock-Jacobs S, et al.(2011) *J Autoimmun*. 2011;36(3-4):278-87]; [Jarmin SJ, et al.(2008) *J Clin Invest*. 118(3):1154-64] 참조).

[0556] 다수의 공개문헌들은, 본원에서 보다 상세하게 설명하는 바와 같이, 면역 및 악성 세포의 분화, 유지 및 활성에서의 PI3K-δ 및 PI3K-ɣ의 역할을 지지한다.

[0557] PI3K-δ 및 PI3K-ɣ 동형들은 우선적으로 백혈구에서 발현되되, 여기서 면역 세포의 발달 및 기능 측면에서 독특하고 중복되지 않는 역할을 한다, 예를 들어, 문헌[PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies", *Front. Immunol*. 3:256 (2012)]; 문헌[BUITENHUIS *et al.*, "The role of the PI3K-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis", *Cell Cycle* 8(4):560-566 (2009)]; 문헌[HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Oncotarget* 2(10):737-738 (2011)]; 문헌[HIRSCH *et al.*, "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase ɣ Inflammation", S*cience* 287:1049-1053 (2000)]; 문헌[LI *et al.*, "Roles of PLC-β2 and -β3 및 PI3Kɣ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction, "*Science* 287:1046-1049 (2000)]; 문헌[SASAKI *et al.*, "Function of PI3Kɣ in Thymocyte Development, T 세포 Activation, and Neutrophil Migration, "*Science* 287:1040-1046 (2000)]; 문헌[CUSHING *et al.*, "PI3Kδ and PI3Kɣ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases", *J. Med. Chem*. 55:8559-8581 (2012)]; 문헌[MAXWELL *et al.*, "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease", *J. Autoimmun*. 38:381-391 (2012)]; 문헌[HAYLOCK-JACOBS *et al.*, "PI3Kδ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation", *J. Autoimmun*. 36:278-287 (2011)]; 문헌[SOOND *et al.*, "PI3K p110δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans", *Blood* 115(11):2203-2213 (2010)]; 문헌[ROLLER *et al.*, "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase(PI3K)δ or PI3Kɣ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis" *J. Immunol*. 189:4612-4620 (2012)]; 문헌[CAMPS *et al.*, "Blockade of PI3Kɣ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis", *Nat. Med*. 11(9):936-943 (2005)] 참고). 백혈구 신호화에서의 주요 효소로서, PI3K-δ 및 PI3K-ɣ는 분화, 활성화 및 이동을 비롯한 정상 B-세포, T-세포 및 골수 세포 기능을 용이하게 한다. 예를 들어, 문헌[HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BC signaling in chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2(10):737-738 (2011)]; 문헌[CUSHING *et al.*, "PI3Kδ and PI3Kɣ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases", *J. Med. Chem*. 55:8559-8581 (2012)] 참고. PI3K-δ 또는 PI3K-ɣ 활성은 자가면역 및 염증성 질환의 잠복기 모델에 있어서 대단히 중요하다. 예를 들어, 문헌[HIRSCH *et al.*, "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase ɣ in Inflammation", *Science* 287:1049-1053 (2000)]; 문헌[LI *et al.*, "Roles of PLC-β2 및 -β3 and PI3Kɣ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction", *Science* 287:1046-1049 (2000)]; 문헌[SASAKI *et al.*, "Function of PI3Kɣ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration", *Science* 287:1040-1046 (2000)]; 문헌[CUSHING *et al.*, "PI3Kδ" and PI3Kɣ" as Targets for Autoimmune and Inflammatory Disease", *J. Med. Chem*. 55:8559-8581 (2012)]; 문헌[MAXWELL *et*

al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease", *J. Autoimmun.* 38:381-391 (2012)]; 문헌[HAYLOCK-JACOBS *et al.*, "PI3Kδ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation", *J. Autoimmun.* 36:278-287 (2011)]; 문헌[SOOND *et al.*, "PI3K p110δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans", *Blood* 115(11):2203-2213 (2010)]; 문헌[ROLLER *et al.*, "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)δ or PI3Kγ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis", *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012)]; 문헌[CAMPS *et al.*, "Blockade of PI3Kγ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis, "*Nat. Med.* 11(9):936-943 (2005)] 참고. 면역 기능에서의 PI3K-δ 및 PI3K-γ의 중요한 역할을 가정하면, PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ의 억제제는 면역-관련 염증 또는 종양 질환에서의 치료 잠재성을 갖는다.

[0558] PI3K-δ 및 PI3K-γ는 B- 및 T-세포 악성 종양의 성장 및 생존에 있어서 가장 중요하고 이러한 동형들의 억제는 이러한 질환들을 효과적으로 제한할 수도 있다. 예를 들어, 문헌[SUBRAMANIAM *et al.*, "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL", *Cancer Cell* 21:459-472 (2012)]; 문헌[LANNUTTI *et al.*, "CAL-101 a p110δ Selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability", *Blood* 117(2):591-594 (2011)] 참고. PI3K-δ 및 PI3K-γ는 세포내 BCR 신호화 및 종양 세포와 이들의 미세환경과의 상호작용을 매개함으로써 특정 B-세포 악성 종양의 성장 및 생존을 지지한다. 예를 들어, 문헌[PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies", *Front. Immunol.* 3:256 (2012)]; 문헌[HOELLENRIEGEL *et al.*, "The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia", *Blood* 118(13): 3603-3612 (2011)]; 문헌[BURGER, "Inhibiting B-cell Receptor Signaling Pathways in Chromic Lymphocytic Leukemia", Curr. *Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012)]. 증가된 BCR 신호화는 B-세포 악성 종양의 중심 병리학적 기작이고, PI3K 활성화는 BCR 경로 활성화의 직접적인 결과이다. 예를 들어, 문헌[BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," Curr. *Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012)]; 문헌[HERISHANU *et al.*, "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia", *Blood* 117(2):563-574 (2011)]; 문헌[DAVIS *et al.*, "Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma", *Nature* 463:88-92 (2010)]; 문헌[PIGHI *et al.*, "Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling", *Cell Oncol. (Dordr)* 34(2):141-153 (2011)]; 문헌[RIZZATTI *et al.*, "Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGFβ signaling pathways", *Brit. J. Haematol.* 130:516-526 (2005)]; 문헌[MARTINEZ *et al.*, "The Molecular Signature of Mantle Cell Lymphoma Reveals Multiple Signals Favoring Cell Survival", *Cancer Res.* 63:8226-8232 (2003)] 참고. 종양 미세환경에서의 악성 B-세포와 지지 세포(예를 들어, 기질 세포, 너스-유사 세포)와의 상호작용은 종양 세포의 생존, 증식, 귀소 및 조직 유지에 있어서 중요한다. 예를 들어, 문헌[BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012)]; 문헌[HERISHANU *et al.*, "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κβ activation, and tumor tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia", *Blood* 117(2):563-574 (2011)]; 문헌[KURTOVA *et al.*, "Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance", *Blood* 114(20): 4441-4450 (2009)]; 문헌[BURGER *et al.*, "High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chromic lymphocytic leukemia B cells in nurse like cell cocultures and after BCR stimulation", *Blood* 113(13) 3050-3058 (2009)]; 문헌[QUIROGA *et al.*, "B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406, "*Blood* 114(5):1029-1037 (2009)] 참고. 특정 악성 B-세포에서 억제제에 의한 PI3K-δ, γ의 억제는 BCR-매개 세포내 생존 신호화 뿐만 아니라 이들의 성장에 매우 중요한 이들의 미세환경과의 중요한 상호작용을 차단할 수 있다.

[0559] PI3K-δ 및 PI3K-γ는 특정 T-세포 악성 종양의 생존 및 증식에서 직접적인 역할을 한다. 문헌[SUBRAMANIAM *et*

al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL", *Cancer Cell* 21:459-472 (2012)] 참고. 비정상적 PI3K-δ 및 PI3K-γ 활성은 특정 T-세포 악성 종양의 발달 및 성장을 위해 필수적인 신호들을 제공한다. BTK가 B-세포에서 발현되면, 이것은 T-세포에서는 발현되지 않고, 따라서 BTK는 T-세포 악성 종양의 치료를 위한 실행가능한 표적이 아니다. 예를 들어, 문헌[NISITANI *et al.*, "Posttranscriptional regulation of Bruton's tyrosine kinase expression in antigen receptor-stimulated splenic B cells", *PNAS* 97(6):2737-2742 (2000)]; 문헌[DE WEERS *et al.*, "The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages", *Eur. J. Immunol.* 23:3109-3114 (1993)]; 문헌[SMITH *et al.*, "Expression of Bruton's Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase Gene, BTK, is Selectively Down-Regulated in T Lymphocytes and Plasma Cells", *J. Immunol.* 152:557-565 (1994)] 참고. PI3K-δ 및/또는 γ 억제제는 T-세포 악성 종양에서의 유일한 치료 잠재력을 가질 수도 있다.

[0560] 호중구에서, PI3K-γ와 마찬가지로 PI3K-δ는, 면역 착체, FCγRII 신호화, 예를 들어 이동 및 호중구 호흡기 파열에 대한 반응에 영향을 준다. 인간 호중구는 PI3K-γ 의존 방식으로 포름일 펩타이드 수용체(FMLP) 또는 보체 성분 C5a(C5a)에 대한 반응에서 PIP3의 빠른 유도를 겪고, 그다음 PI3K-δ 의존성이고 호흡기 파열에 중요한 긴 PIP3 생산 기간을 겪는다. 면역 착체에 대한 반응은 PI3K-δ, PI3K-γ, 및 PI3K-β에 의해 영향을 받고, 자가면역 질환의 모델에서 조직 손상의 중요한 매개체이다(문헌[Randis TM *et al.*(2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24]; [Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179(11):7891-8]; [Sadhu C. *et al.*(2003) *J Immunol.* 170(5):2647-54]; [Condliffe AM et al.(2005) *Blood* 106(4):1432-40]). 특정 자가 면역 질환에서, PI3K-β의 선호적 활성화가 동반될 수도 있음이 보고되어 왔다(문헌[Kulkarni et al, Immunology (2011) 4(168), ra23:1-11). PI3K-β-결핍 마우스는, 자가항체-유도된 피부 블리스터링의 FcγR-의존성 모델에서 고도로 보호되었고, 염증성 관절염의 FcγR-의존성 모델에서는 부분적으로 보호되는 반면, PI3K-β와 PI3K-δ의 조합된 결핍은 염증성 관절염에서의 거의 완전한 보호를 유발함이 보고되었다(위와 동일).

[0561] 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 보유 환자로부터 수집한 대식세포에서, 글루코코르티코이드 반응은, PI3K-δ의 억제제로 세포를 치료함으로써, 회복될 수 있다. 또한, 대식세포는 아르투스 반응(FCγR 및 C5a 신호)을 통한 면역 착체에 대한 반응에 대해 PI3K-δ 및 PI3K-γ에 의존한다(문헌[Randis TM, et al.(2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24]; [Marwick JA et al.(2009) *Am J Respir Crit Care Med.* 179(7):542-8]; [Konrad S, *et al.*(2008) *J Biol Chem.* 283(48):33296-303] 참조).

[0562] 테오필린은, 시험관 내에서 및 생체 내 흡연 마우스에서 PI3 키나아제(예를 들어, PI3K-델타)를 억제함으로서, 히스톤 데아세틸라제-2 및 코르티코스테로이드 민감성을 증가시킨다. PI3K는 COPD 폐에서 활성화되고, 특정 PI3K 억제제는 코르티코스테로이드 내성을 반전시키는데 테오필린의 영향을 모방하는 것으로 밝혀졌다. 문헌[Yasuo, T., et al., Am J Respir Crit Care Med 2010;182:897-904] 참고. 이론에 의해 얽매이고자 하는 것은 아니지만, COPD를 치료하기 위한 PI3K 억제제(본원에서 제공된 화합물)의 사용에 대한 근거는, PI3K 억제제가 대상체 내에서 코르티코스테로이드 민감성을 증가시킬 수 있다는 점이다.

[0563] 비만 세포에서, 줄기 세포 인자-(SCF) 및 IL3-의존성 증식, 분화 및 기능은 주화성이고 PI3K-δ 의존적이다. 비만 세포의 사이토카인 방출 및 탈과립화를 생성하는 FCγR1의 알레르겐/IgE 가교결합은 PI3K-δ 억제제로 치료함으로써 심하게 억제되며, 이는 PI3K-δ의 알러지성 질환에 대한 역할을 제안한다(문헌[Ali K *et al.*(2004) *Nature* 431(7011):1007-11]; [Lee KS, *et al.*(2006) *FASEB J.* 20(3):455-65]; [Kim MS, *et al.*(2008) *Trends Immunol.* 29(10):493-501] 참조).

[0564] 자연 킬러(NK) 세포는 CXCL10, CCL3, S1P 및 CXCL12를 포함하는 케모카인에 대한 효과적인 이동, 또는 복막에서의 LPS에 대한 반응의 경우에 PI3K-δ 및 PI3K-γ 둘 다에 의존적이다(문헌[Guo H, et al.(2008) *J Exp Med.* 205(10):2419-35]; [Tassi I, et al.(2007) *Immunity* 27(2):214-27]; [Saudemont A, (2009) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(14):5795-800]; [Kim N, *et al.*(2007) *Blood* 110(9):3202-8] 참조).

[0565] 면역 세포의 분화, 유지, 및 활성에서의 PI3K-δ 및 PI3K-γ의 역할은 자가면역 질환(예컨대, 류마티스 관절염, 다발성 경화증)에서 알러지성 염증 질환, 예컨대 천식 및 COPD와 같은 염증 질환에서 이러한 효소의 역할을 지지한다. 광범위한 증거는 실험 동물 모델에서 이용가능하거나, 당 분야-인식된 동물 모델을 사용하여 평가할 수 있다. 실시양태에서, 본 발명은 자가면역 질환(예컨대, 류마티스 관절염, 다발성 경화증)에서 알러지성 염증 질환, 예컨대 천식 및 COPD를 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료하는 방법을 기재한다.

[0566] 예컨대, PI3K-δ 및/또는 -γ의 억제제는 류마티스 관절염에 대한 몇몇의 자가면역 동물 모델에서의 항-염증성

활성을 갖는 것으로 보인다(문헌[Williams, O. et al.(2010) Chem Biol, 17(2):123-34]; WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2011/008302 참조, 이들 각각은 참고로 인용된다). PI3K-δ가 RA 윤활성 조직(특히, 섬유아세포-유사 윤활막세포(FLS)를 함유하는 윤활성 라이닝)에서 발현되고, 선택적 PI3K-δ 억제제는 윤활막 세포 성장 및 생존을 억제하는 데 효과적인 것으로 보인다(문헌[Bartok *et al.*(2010) 관절염 *Rheum* 62 Suppl 10:362]). 몇몇의 PI3K-δ 및 -γ 억제제는 RA, 예컨대 콜라겐-유도된 관절염 및 보조제 유도된 관절염에 대한 당 분야-인지된 모델에서 관절염 증상(예컨대, 관절의 종창, 혈청-유도된 콜라겐 수준의 감소, 관절 병리 및/또는 염증의 감소)의 개선을 보인다(각각 본원에서 참고로 인용중인 WO 2009/088986; WO 2009/088880; WO 2011/008302).

[0567] 또한, PI3K-δ의 역할은 DTH 모델을 포함하는 T-세포 의존적 반응 모델에서 나타난다. 다발성 경화증의 쥐과 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 모델에서, PI3K-γ/δ-이중 변이 마우스가 내성을 갖는다. 또한, PI3K-δ 억제제는 시험관 내 및 생체 내, 둘 다에서 TH-17 세포의 유도와 발달을 보이는 EAE 질환을 차단하는 것으로 밝혀졌다(문헌[Haylock-Jacobs, S. *et al.*(2011) *J. Autoimmunity* 36(3-4):278-87] 참조).

[0568] 전신성 홍반 루푸스(SLE)는 상이한 단계에서 형질 세포로의 기억 T-세포, B-세포 다중클론 확장 및 분화, 내생적 손상 관련된 분자적 패턴 분자(DAMPS)에 대한 선천성 면역 반응, 및 보체계 뿐만 아니라 F_C 수용체를 통한 면역 착체에 대한 염증성 반응을 요구하는 복합병이다. 이러한 경로 및 세포 유형에서의 PI3K-δ 및 PI3K-γ의 역할은 억제제에 의한 차단이 이러한 질환에 효과적임을 암시한다. 또한, 루푸스에서의 PI3K의 역할은 루푸스의 2가지 유전적 모델에 의해 예측된다. 포스파타아제 및 텐신 동족체(PTEN)의 결핍은 PI3K-δ를 포함하는 부류 1A PI3K의 형질전환 활성과 같이 루푸스-유사 표현형을 유도한다. 형질전환적으로 활성화된 부류 1A 루푸스 모델에서의 PI3K-γ의 결핍은 방어적이고, 루푸스의 쥐과 MLR/*lpr* 모델에서의 PI3K-γ 선택적 억제제에 의한 치료가 증상을 개선한다(문헌[Barber, DF *et al.*(2006) *J. Immunol.* 176(1): 589-93] 참조).

[0569] 알러지성 질환에서, PI3K-δ는 수동적 피부 아나팔락시스 분석에서 비만 세포 활성을 위해 필수적인 것으로 유전적 모델과 억제제 치료에 의해 밝혀졌다(문헌[Ali K *et al.*(2008) *J Immunol.* 180(4):2538-44]; [Ali K, (2004) *Nature* 431(7011):1007-11] 참조). 면역 착체에 대한 반응의 폐 측정(아더스 반응)에서, PI3K-δ 녹아웃(knockout)은 내성을 보였고, 이는 대식세포 활성 및 C5a 생산에서의 결함을 나타낸다. 녹아웃 연구 및 PI3K-δ 및 PI3K-γ 둘 다에 대한 억제제 사용 연구는 날알부민 유도된 알러지성 기도 염증 및 과민 반응 모델에서 이러한 효소 둘 다에 대한 역할을 지지한다(문헌[Lee KS *et al.*(2006) *FASEB J.* 20(3):455-65] 참조). 난세포(Ova) 유도된 천식 모델에서, PI3K-δ 특이적 억제제 및 이중 PI3K-δ 및 PI3K-γ 억제제 둘 다 사용하여, 호산구, 호중구, 및 림프구 뿐만 아니라 TH2 사이토카인(IL4, IL5, 및 IL13)의 침투의 감소가 보였다(문헌[Lee KS et al.(2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9] 참조).

[0570] PI3K-δ 및 PI3K-γ 억제제가 COPD를 치료하는 데 사용될 수 있다. COPD의 흡연 마우스 모델에서, PI3K-δ 녹아웃은 흡연 유도된 글루코코르티코이드 내성을 발달시키지 않았으나, 야생형 및 PI3K-γ 녹아웃 마우스는 상기 내성을 발달시켰다. 이중 PI3K-δ 및 PI3K-γ 억제제의 흡입 제형은 호중구 증가증 및 글루코코르티코이드 내성으로 측정할 때, LPS 또는 스모크 COPD 모델에서 염증을 차단한다(문헌[Doukas J, et al.(2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758-65] 참조).

[0571] 특정 암에서의 PI3K-δ 및 PI3K-γ 동형

[0572] 또한, 부류 I PI3K, 특히 PI3K-δ 및 PI3K-γ 동형은 암과 관련된다(예컨대, 문헌[Vogt, PK et al.(2010) Curr Top Microbiol Immunol. 347:79-104]; [Fresno Vara, JA et al.(2004) *Cancer Treat Rev.* 30(2):193-204]; [Zhao, L and Vogt, PK.(2008) Oncogene 27(41):5486-96] 참조). PI3K, 예컨대 PI3K-δ 및/또는 -γ의 억제제는 항암 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다(예컨대, 문헌[Courtney, KD et al.(2010) *J Clin Oncol.* 28(6):1075-1083]; [Markman, B et al.(2010) Ann Oncol. 21(4):683-91]; [Kong, D and Yamori, T(2009) Curr Med Chem. 16(22):2839-54]; [Jimeno, A et al.(2009) J Clin Oncol. 27:156s(suppl; abstr 3542)]; [Flinn, IW et al.(2009) *J Clin Oncol.* 27:156s(suppl; abstr 3543)]; [Shapiro, G et al.(2009) J Clin Oncol. 27:146s(suppl; abstr 3500)]; [Wagner, AJ et al.(2009) *J Clin Oncol.* 27:146s(suppl; abstr 3501)]; [Vogt, PK et al.(2006) Virology 344(1):131-8]; [Ward, S et al.(2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13]; WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084 참조, 이는 본원에서 참고문헌으로 인용된다).

[0573] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 암의 치료 방법을 기술한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 약학 효과량의 본원에서 제공된 화합물을 혈액암의 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함하는 혈액암의 치료 방법을 제공한

다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 약학 효과량의 본원에서 제공된 화합물을 고형암의 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함하는 고형암의 치료 방법을 제공한다. PI3K의 억제제(예를 들어, 화합물 1)로 치료할 수 있는 암의 유형은, 예컨대 백혈병, 예컨대 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML)(예컨대, 문헌[Salmena, L et al.(2008) *Cell* 133:403-414]; [Chapuis, N et al.(2010) *Clin Cancer Res*. 16(22):5424-35]; [Khwaja, A(2010) *Curr Top Microbiol Immunol*. 347:169-88]); 림프종, 예컨대, 비호지킨 림프종(예컨대, 문헌[Salmena, L et al.(2008) *Cell* 133:403-414]); 폐암, 예컨대 비소세포 폐암, 소세포 폐암(예컨대, 문헌[Herrera, VA et al.(2011) *Anticancer Res*. 31(3):849-54)]); 악성 흑색종(예컨대, 문헌[Haluska, F et al.(2007) *Semin Oncol*. 34(6):546-54]); 전립선암(예컨대, 문헌[Sarker, D et al.(2009) *Clin Cancer Res*. 15(15):4799-805]); 악성 뇌교종(예컨대, 문헌[Chen, JS et al.(2008) Mol Cancer Ther. 7:841-850]); 자궁 내막암(예컨대, 문헌[Bansal, N et al.(2009) Cancer Control. 16(1):8-13]); 췌장암(예컨대, 문헌[Furukawa, T(2008) *J Gastroenterol*. 43(12):905-11]); 신장암(예컨대, 문헌[Porta, C and Figlin, RA(2009) *J Urol*. 182(6):2569-77]); 대장암(예컨대, 문헌[Saif, MW and Chu, E(2010) Cancer J. 16(3):196-201]); 유방암(예컨대, 문헌[Torbett, NE et al.(2008) *Biochem J*. 415:97-100]); 갑상선암(예컨대, 문헌[Brzezianska, E and Pastuszak-Lewandoska, D(2011) *Front Biosci*. 16:422-39]); 및 난소암(예컨대, 문헌[Mazzoletti, M and Broggini, M(2010) *Curr Med Chem*. 17(36):4433-47])을 포함한다.

[0574] 수많은 출판물은 혈액암의 치료에서 PI3K-δ 및 PI3K-γ의 역할을 지지한다. PI3K-δ 및 PI3K-γ는 헴 구획, 및 전립선암, 유방암 및 악성 뇌교종을 포함하는 일부 고형암에서 크게 발현된다(문헌[Chen J.S. *et al*.(2008) *Mol Cancer Ther*. 7(4):841-50; Ikeda H. *et al*.(2010) *Blood* 116(9):1460-8] 참조).

[0575] 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종(MM) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하는 혈액암에서, PI3K-δ의 과발현 및 구성 성분 활성은 PI3K-δ 억제제가 치료제일 수도 있다는 모델을 지지한다(문헌[Billottet C, et al.(2006) *Oncogene* 25(50):6648-59]; [Billottet C, et al.(2009) *Cancer Res*. 69(3):1027-36]; [Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Ikeda H, et al.(2010) *Blood* 116(9):1460-8]; [Herman SE *et al*.(2010) *Blood* 116(12):2078-88]; [Herman SE *et al*.(2011). *Blood* 117(16):4323-7] 참조).

[0576] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종(MM), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하는 혈액암의 치료 방법을 제공한다.

[0577] PI3K-δ 억제제(CAL-101)는 혈액암을 앓는 환자의 임상 1단계(phase I trial)에서 평가되었으며, 불량한 예후 특성을 보이는 환자에서 활성을 보였다. CLL에서, PI3K-δ의 억제는 종양 세포에 직접적으로 영향을 미칠 뿐만 아니라, 종양 세포가 이러한 미세환경과 상호작용하는 능력에 영향을 미친다. 이러한 미세환경은 기질 세포, T-세포, 널스(nurse) 유사 세포뿐만 아니라 다른 종양 세포와의 접촉 및 이로부터의 인자를 포함한다. CAL-101은 CCL3, CCL4, 및 CXCL13을 포함하는 기질 및 T-세포 유도 인자의 발현 뿐만 아니라, 이러한 인자에 반응하는 CLL 종양 세포의 능력을 억제한다. CLL 환자에서 CAL-101 치료는 빠른 림프절 감소 및 림프구의 순환으로의 재분배를 유도하고, BCR을 통한 긴장성 생존 신호에 영향을 미치고, 감소된 세포 생존, 및 세포사멸의 증가를 유도한다. 또한, 단일 약제 CAL-101 치료는 외투세포 림프종 및 무반응성(refractory) 비호지킨 림프종에서 활성이다(문헌[Furman, RR, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; 문헌[Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; 문헌[Webb, HK, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; 문헌[Meadows, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; 문헌[Kahl, B, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; 문헌 Ljannutti BJ, et al.(2011) *Blood* 117(2):591-4] 참조).

[0578] PI3K-δ 억제제는 시험관 내에서 PI3K-δ 양성 신경교종에 대한 활성을 보였다(문헌[Kashishian A, *et al*. Poster presented at: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2011 Apr 2-6; Orlando, FL] 참조). 종양의 이러한 아형에서, PI3K-δ 억제제 단독 또는 세포 독성제와의 병용 치료가 효과적일 수 있다.

[0579] 고형암에 효과적인 PI3K-δ 억제제에 대한 또다른 기작은 종양 세포와 미세환경과의 상호작용과 관련된다. PI3K-δ, PI3K-γ 및 PI3K-β는 종양 잠입 림프구, 대식세포 및 호중구를 포함하는 종양에 잠입하는 면역 세포

에서 발현된다. PI3K-δ 억제제는 이러한 종양-관련 면역 세포의 기능 및, 이들이 간질(stroma), 종양, 및 서로로부터의 신호에 반응하는 방법을 개질시키고 이러한 방식으로 종양 세포 및 전이에 영향을 미칠 수 있다(문헌[Hoellenriegel, J, *et al*. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL] 참조).

[0580] 또한, PI3K-δ는 내피 세포에서 발현된다. PI3K-δ 선택적 억제제로 치료된 마우스의 종양이 방사선요법에 의해 보다 용이하게 제거됨이 밝혀졌다. 이러한 동일 연구에서, 모세혈관망 형성은 PI3K 억제제에 의해 손상되고, 이러한 손상은 방사선에 의해 더 많이 제거하는 것에 기여하는 것으로 간주된다. PI3K-δ 억제제는 종양이 간질 세포, 면역 세포, 및 내피 세포를 포함하는 미세환경과 상호작용하는 방식에 영향을 미칠 수 있고, 스스로 또는 또다른 치료법과 병용하여 치료제가 될 수 있다(문헌[Meadows, SA, *et al*. Paper presented at: 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; 문헌[Geng L, et al.(2004) *Cancer Res*. 64(14):4893-9] 참조).

[0581] 따라서, 본 발명은 PI3K-γ 선택적 억제제에 의한, 암 또는 질환(비제한적으로 혈액암 또는 암 또는 질환의 구체적인 유형 또는 아형, 예를 들어, 혈액암의 구체적인 유형 또는 아형)의 치료 방법으로서, PI3K의 다른 동형(들)(예를 들어, PI3K-δ 및/또는 PI3K-β)의 억제제의 투여와 관련된 부작용이 감소된 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-γ 비-선택적 또는 덜 선택적인 PI3K-γ 억제제(예를 들어, PI3Kpan 억제제, 예를 들어, PI3K-α, β, δ 및 γ를 억제함)에 의한 치료에 비해, 적은(예를 들어, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80%) 투여량으로, PI3K-γ 선택적 억제제를 사용하는, 암 또는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0582] 유방암, 췌장암, 및 폐암에서의 종양 염증 및 성장의 억제에서의 p100γ의 봉쇄의 역할, 및 종양으로의 골수 세포 전달의 촉진에서의 PI3K-γ 경로의 역할이 예를 들어, 그 전체가 본원에서 참고로 인용되는 문헌[Schmid *et al*. (2011) *Cancer Cell* 19, 715-727]에 보고되어 있다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 PI3K 억제제에 의해 췌장암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0583] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 PI3K 억제제에 의한 유방암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 여전히 또다른 실시양태에서, 본 발명은 PI3K 억제제에 의한 폐암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 하나 이상의 다른 PI3K 동형에 비해 선택적이거나 비-선택적인 PI3K-γ 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K-γ 선택적 억제제이다.

[0584] 이론에 의해 구속하고자 하는 것은 아니지만, 종양 성장은 종양 미세환경에서의 2가지 부류의 면역 세포: 세포독성 세포들 및 M1 대식세포를 포함하고 항암 활성을 갖는 주효 세포(effector cell); 및 M2 대식세포, MDSC(골수 유도된 억제제 세포), Tregs(규칙성조절 T 세포), 및 조절 수지상 세포를 포함하고 상기 주효 세포를 억제하기 때문에 종양-형성(pro-tumor) 활성을 갖는 억제제 세포에 의해 영향을 받는다. 억제제 세포가 풍부하면 종양 면역 관용 및 종양 성장의 증대를 유도할 수 있다.

[0585] 이러한 세포 유형들 중 특정 유형을 간단하게 설명한다. M1은 MDSC 또는 TAM의 염증-형성(항암) 표현형을 나타낸다. M2는 MDSC 또는 TAM의 항염증성(종양-형성) 표현형을 나타낸다.

[0586] PI3K-γ는 적어도 일부의 암 세포 유형에서 발현되지 않는다. 문헌[Schmid et al., 2011, Cancer Cell 19] 참고. 따라서, 일부 실시양태에서, PI3K-γ 억제제는 암 세포 자체에 대한 실질적으로 직접적인 영향을 갖지 않으면서 암 세포 성장을 줄인다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PI3K-γ 억제제는 종양 미세환경에서의 변화를 통해, 예를 들어, 암 세포에 근접한 면역 세포를 통해 암 세포 성장을 억제한다.

[0587] 문헌에서의 증거들은 PI3K-γ 억제제가 골수 세포와 관련된 종양을 줄일 수 있다는 아이디어를 지지한다. 예를 들어, PI3K-γ-결핍 마우스에서, 종양-관련 골수 세포가 감소된다. 문헌[Schmid et al., 2011, Cancer Cell 19] 참고. 함께, 이러한 데이타들은 큰 부류의 PI3K-γ 억제제가 종양 관련 골수 세포를 줄인다는 점은 틀림없고 그로 인해 암 세포에 대한 면역 반응이 증가하고 암을 치료할 수 있음이 틀림없음을 나타낸다. 이론으로 얽매이고자 하는 것은 아니지만, PI3K-γ는 하기 기작을 통해 작동할 수도 있다. PI3K-γ 신호화는, 면역 억제, 상처치유 유전자, 예를 들어, 아르기나제1, TGF베타1, PDGFBB, MMP9, 및 MMP13의 발현을 유도하고 염증-형성 인자들, 예를 들어, IL12, iNos, 및 인터페론 감마를 억제함으로써, 종양-형성 M2 세포를 향한 면역 세포와 항암 M1 세포로부터 나오는 면역 세포 사이의 균형을 기울어지게 할 수 있다. 억제제에 의해 PI3K-γ 신호화를 차단하면, T 세포 활성화 유전자 발현 프로그램을 자극함으로써 항암 M1 세포쪽으로 상기 균형을 기울어지게 한다. 카네다 등의 문헌 참고. PI3-키나아제 감마는 대식세포 M1-M2 스위치를 조절하고 이로써 종양 면역억제 및 진행을 촉진한다. 문헌[[abstract]. In: Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association

for Cancer Research; 2014 Apr 5-9]; 문헌[San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2014;74(19 Suppl):Abstract nr 3650. doi:10.1158/1538-7445.AM2014-3650].

[0588] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 PI3K-γ 억제제는 T 세포 반응의 항상성 하향 조절을 차단하도록 환자에게 투여된다. 이론에 의해 구속하고자 하는 것은 아니지만, 이것은 신체가 암 세포에 대해 효과적인 면역 반응을 상승시키는 것을 허용할 수 있다. 이러한 유형의 예시적인 약제는 면역 체크포인트 치료제, 예를 들어, CTLA-4, PD-1, 또는 PD-L1에 작용하는 약제, 예를 들어, CTLA-4, PD-1, 또는 PD-L1에 결합하는 항체를 포함한다. 면역 체크포인트 치료제는 하기에서 보다 상세하게 설명한다.

[0589] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 PI3K-γ 억제제는 종양 미세환경에서의 면역억제 세포를 줄이기 위해서 환자에게 투여된다. 면역억제 세포는 예를 들어, T 조절 세포(예를 들어, CD8+ 세포독성 T 세포 죽음을 유도하는 조정자를 분비하는 세포); 종양-관련 대식세포(TAM; 예를 들어, T 세포 활성을 차단하고 혈관생성을 촉진하는 M2(종양-형성)); 또는 골수 유도된 억제제 세포(MDSC; 예를 들어, T 세포 분화 및 증식을 억제하는 조정자를 분비하는 세포)일 수도 있다.

[0590] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 종양 관련 골수 세포의 이동 또는 분화를 줄이기 위해서 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 공통 유전자(syngenic)의 모델 시스템에서의 단일 약제 활성을 나타내는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 본원에서 논의된 바와 같이 제 2 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 종양 미세환경에서 MDSC의 수준; 종양 미세환경에서의 M2 TAMS의 수준; 종양 미세환경에서의 T-조절 세포의 수준; 또는 이들의 임의의 조합의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 투여는 종양 미세환경에서의 T-주효 세포의 변함없거나 증가된 수준을 유발한다. 실시양태에서, 상기 투여는 종양에 대한 면역 반응의 증가, 예를 들어, 세포독성 T 세포, M1 염증성 TAMs 또는 이들 조합의 종양-공격 활성 또는 수준의 증가를 유발한다.

[0591] 일부 실시양태에서, MDSC은, 항암성 면역 공격의 억제; 종양의 혈관화의 유도; 전이에 기여할 수도 있는 ECM 파괴의 유도; 및 종양 성장의 지지의 특성 중 하나 이상을 갖는다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 PI3K-γ 억제제의 투여는 MDSC에서 이러한 기능들 중 하나 이상을 억제한다.

[0592] TAMs(종양-관련 대식세포)는, 항암 면역 공격의 억제; 종양의 혈관화의 유도; 전이에 기여할 수도 있는 ECM 파괴의 유도; 및 종양 성장의 특성들 중 하나 이상을 가질 수 있다.

[0593] 실시양태에서, PI3K-γ 억제제는 화학요법 및/또는 방사선치료를 받는 환자에게 투여된다. 이론에 의해 구속하고자 하는 것은 아니지만, 일부 실시양태에서, 화학요법 또는 방사선요법는 상처 치유 반응을 유발하는데, 이는 예를 들어, TAM 및 MDSCs와 함께 암 부위, 예를 들어, 종양의 재증식을 유도한다. 일부 실시양태에서, PI3K-γ 억제제를 투여하면, 미세환경에서의 TAMs 및 MDSCs의 수준을 줄여서, 종양 세포 성장에 대한 이들의 지지를 감소시키고/감소시키거나 면역계가 암 세포를 공격하도록 한다. 문헌[Claire E. Lewis, "Imaging immune cell infiltrating tumors in zebrafish", AACR Annual Meeting (April 5, 2014)] 참고.

[0594] 이론에 의해 구속하고자 하는 것은 아니지만, 방사선에 대한 부가 치료법으로서 PI3K-감마 억제제를 사용하는 이유는, 방사선조사된 종양으로의 종양 지지 골수 세포의 축적을 방지하여, 방사선요법 이후의 종양 재성장을 손상시킨다. 이것은 방사선조사 이후의 종양으로의 골수 세포의 이동의 억제제(예를 들어, AMD3100)가 종양 혈관형성 및 종양 재성장을 차단함을 보여주는 문헌[Kioi *et al*. (2010) *Clin Invest*. 120(3):694-705]의 연구에 의해 지지된다.

[0595] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물, 예를 들어, PI3Kγ 선택적 억제제, PI3Kδ 선택적 억제제, 또는 PI3K γ/δ 이중 억제제를 투여함을 포함하는, 본원에서 제공된 질환 또는 질병의 치료 방법을 제공한다. 구체적인 이론으로 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 일부 실시양태에서, PI3K-γ 동형을 선택적으로 억제하면, 비-선택적 PI3K 억제제의 투여와 관련된 부작용을 최소화 또는 감소시키는 치료법을 제공할 수 있다. 구체적인 이론으로 제한되는 것은 아니지만, 일부 실시양태에서, PI3K-δ 동형을 선택적으로 억제하면, 비-선택적 PI3K 억제제의 투여와 관련된 부작용을 최소화 또는 감소시키는 치료법을 제공할 수 있다. 구체적인 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 일부 실시양태에서, PI3K-γ 및 -δ 동형을 선택적으로 억제하면, 비-선택적 PI3K 억제제의 투여와 관련된 부작용을 최소화 또는 감소시키는 치료법을 제공할 수 있다. 구체적인 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, PI3K의 다른 동형(예를 들어, α 또는 β)의 억제를 피함으로써 상기 부작용을 줄일 수 있다.

[0596] 하나의 실시양태에서, 상기 부작용은 고혈당증이다. 또다른 실시양태에서, 상기 부작용은 발진이다. 또다른 실

시양태에서, 상기 부작용은, PI3K의 β동형의 억제로부터 유발될 수도 있는 손상된 숫컷 생식성이다(예를 들어, 문헌[Ciraolo *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, 21: 704-711 (2010)] 참고). 또다른 실시양태에서, 상기 부작용은 PI3K-β의 억제로부터 유발될 수도 있는 고환의 독소이다(예를 들어, 문헌[Wisler *et al.*, Amgen SOT, Abstract ID # 2334 (2012)] 참고). 또다른 실시양태에서, 상기 부작용은 배아 치사이다(예를 들어, 문헌[Bi *et al.*, *J Biol Chem*, 274: 10963-10968 (1999)] 참고). 또다른 실시양태에서, 상기 부작용은 결함성 혈소판 응집이다(예를 들어, 문헌[Kulkarni *et al.*, *Science*, 287: 1049-1053 (2000)] 참고). 또다른 실시양태에서, 상기 부작용은 기능적-결함성 호중구이다(위와 동일).

[0597] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 대상체에게 PI3K 억제제(예를 들어, PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1)를 투여함을 포함하는, 암(예를 들어, 결장암, 흑색 종, 방광암, 신장암, 유방암, 폐암, 아교 모세포종, 고형암 및 조혈 모세포종)을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0598] 구체적인 이론으로 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 암을 치료 또는 예방하기 위해서 PI3K 억제제를 사용하는 이유는, 종양(예를 들어, CT26 마우스 종양)으로부터 유도된 세포가 본원에서 제공된 실시예에서 나타낸 바와 같이, T-세포 증식을 비롯한 항암 면역 세포 기능을 억제할 수 있고 본원에서 제공된 화합물에 의한 치료는 상기 억제를 이완할 수 있기 때문이다. 종양 미세환경은 억제 골수 세포(예를 들어, 골수 유도된 억제제 세포 또는 MDSC 및 M2 대식세포)의 존재 때문에 면역 주효 세포의 증식 및 활성화를 억제할 수 있다. 본원에서 제공된 화합물은 종양 미세환경에서 M2 대식세포의 갯수 및 활성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 종양-형성 대식세포인 M2의 수준을 줄이거나 억제할 수 있다. 항염증성 사이토카인 및 기타 인자들을 생성하는 M2 대식세포의 감소 또는 억제는 T 세포 증식을 비롯한 항암 면역성의 증가를 유도한다. 따라서, 본원에서 제공된 화합물은 암, 예를 들어, 결장암, 흑색종, 방광암, 신장암, 유방암, 폐암, 아교 모세포종, 고형암 및 조혈 모세포 암(예를 들어, 림프종, DLBCL, CLL, 호 지킨 병, 비-호지킨 림프종)을 치료 또는 예방할 수 있다. 추가로, 본원에서 제공된 실시예에서는 종양 세포 및 조절 세포 상의 PDL1과 T 세포 상의 PD1 사이의 상호작용을 차단함으로서 T 세포 증식의 억제를 풀어줄 수 있음을 보여준다. 항 PDL-1 및 화합물 1 둘 다에 의한 증식 및 생존을 유도하는 세포독성 T 세포는, 종양 성장을 늦추는 것으로 가정되었다. 본원에서 제공된 화합물은 면역억제를 완화하여 T 세포 증식 및 활성을 유도할 수 있다. 본원에서 제공된 화합물은 T 세포 매개 면역성을 유도함으로써 암을 치료 또는 예방할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물을 종양 부피를 줄일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물과 같은 PI3K 억제제와 항-PDL1의 조합은 T 세포 매개 종양 면역성을 유도함으로써 암을 치료 또는 예방하는데 효율적이다. 일부 실시양태에서, T-세포 기능에 대한 본원에서 제공된 화합물의 효과는, MSD 염증-형성 패널과 같은 종양 조직 및 혈청에서의 염증-형성 사이토카인 수준을 분석함으로써 평가될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 염증-형성 사이토카인은 IFN-γ, IL-1β", IL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, KC/GRO, 및 TNF-α 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, T-세포 기능에 대해 본원에서 제공된 화합물의 영향은 IFN-γ를 분석함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 1로 치료된 종양 조직 및 혈청은 IFN-γ 수준을 분석함으로써 평가될 수 있다.

[0599] 신경정신 질환의 치료

[0600] 다른 실시양태에서, PI3K(예컨대 PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ)의 억제는 신경정신 질환, 예컨대 자가면역 뇌질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 전염성 및 면역 인자는 비제한적으로 하기를 포함하는 몇몇의 신경정신 질환의 발병에 연루되어 있다: 시드남 무도병(SC)(문헌[Garvey, M.A. *et al.*(2005) *J. Child Neurol.* 20:424-429]), 투렛 증후군(TS), 강박 장애(OCD)(문헌[Asbahr, F.R. *et al.*(1998) *Am. J. Psychiatry* 155:1122-1124]), 주의력 결핍/과다행동 장애(AD/HD)(문헌[Hirschtritt, M.E. *et al.*(2008) *Child Neuropsychol.* 1:1-16]; [Peterson, B.S. *et al.*(2000) *Arch. Gen. Psychiatry* 57:364-372]), 신경성 식욕부진증(문헌[Sokol, M.S.(2000) *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 10:133-145]; [Sokol, M.S. *et al.*(2002) *Am. J. Psychiatry* 159:1430-1432]), 우울증(문헌[Leslie, D.L. *et al.*(2008) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47:1166-1172]), 및 자폐 스펙트럼 질환(ASD)(문헌[Hollander, E. *et al.*(1999) *Am. J. Psychiatry* 156:317-320]; [Margutti, P. *et al.*(2006) *Curr. Neurovasc. Res.* 3:149-157]). 소아 강박 장애 및 틱 장애의 부분 집합은 연쇄상구균과 관련된 소아 자가면역 신경정신 질환(PANDAS)으로 분류된다. PANDAS 질환은 연쇄상구균성 감염에 의해 신경정신 질환이 시작되고, 악화되는 질환의 예를 제공한다(문헌[Kurlan, R., Kaplan, E.L.(2004) *Pediatrics* 113:883-886; Garvey, M.A. *et al.*(1998) *J. Clin. Neurol.* 13:413-423]). 많은 PANDAS 질환은 연쇄상구균성 관련된 에피토프, 예컨대 신경 효과를 생성하는 GlcNAc에 대한 항체 반응으로부터 유발되는 기능의 일반적 기작을 공유한다(문헌[Kirvan. C.A. *et al.*(2006) *J. Neuroimmunol.* 179:173-179]). 또한, 자동항체 인식 중추신경계(CNS) 에피토프가 대부분 PANDAS 대상체의 혈청에서 발견된다(문헌[Yaddanapudi, K. *et al.*(2010) *Mol. Psychiatry*

15:712-726]). 따라서, 몇몇의 신경정신 질환은 면역 및 자가면역 성분과 관련되고, 이는 이들을 PI3K-δ 및/또는 -γ 억제를 포함하는 치료에 적합하게 만든다.

[0601] 특정 실시양태에서, PI3K-δ 및/또는 -γ 억제제를 사용하는 신경정신 질환(예컨대, 자가면역 뇌질환)의 치료 방법(예컨대, 하나 이상의 증상의 감소 또는 완화)이 단독으로 또는 병용 치료법으로 기재된다. 예컨대, 본원에 기재된 하나 이상의 PI3K-δ 및/또는 -γ 억제제를 단독으로 또는 임의의 적합한 치료제 및/또는 치료기법, 예컨대 신경정신 질환을 치료하기 위한 식이 보충제와 조합하여 사용할 수 있다. 본원에 기재된 PI3K-δ 및/또는 -γ 억제제로 치료될 수 있는 예시적 신경정신 질환은 비제한적으로, PANDAS 질환, 시드남 무도병, 투렛 증후군, 강박 장애, 주의력 결핍/과다행동 장애, 신경성 식욕부진증, 우울증, 및 자폐 스펙트럼 질환을 포함한다. 전반적 발달 장애(PDD)는 자폐증, 아스퍼거 장애, 소아기 붕괴성 장애(CDD), 레트 질환 및 달리 분류되지 않는 전반적 발달 장애(PDD-NOS)를 포함하는 자폐 스펙트럼 질환의 예시적 부류이다. PI3K-δ 및/또는 -γ 억제제의 활성을 평가하기 위한 동물 모델이 당 분야에 공지되어 있다. 예컨대, PANDAS 질환의 마우스 모델은, 예컨대 문헌[Yaddanapudi, K. *et al.*(2010) *supra*]; 및 [Hoffman, K.I. et al.(2004) *J. Neurosci.* 24:1780-1791]에 기재되어 있다.

[0602] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 대상체의 류마티스성 관절염 또는 천식의 치료 방법 또는 대상체 내 류마티스성 관절염-관련 징후 또는 천식-관련 징후의 감소 방법으로서, 상기 방법은 이러한 치료가 필요한 대상체에게 효과량의 PI3K-γ 억제제를 투여함을 포함하며, 여기서 PI3K의 하나 이상의 다른 동형들에 대한 억제제의 투여와 관련된 부작용 중 하나 이상이 감소되는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, PI3K의 하나 이상의 다른 동형들은 PI3K-α, PI3K-β, 및/또는 PI3K-γ이다. 하나의 실시양태에서, PI3K의 하나 이상의 다른 동형들은 PI3K-α 및/또는 PI3K-β이다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 류마티스 관절염을 치료하거나 대상체의 류마티스 관절염 관련 증상을 줄이기 위한 것이다. 또다른 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 천식을 치료하거나 또는 대상체의 천식-관련 증상을 줄이기 위한 것이다.

[0603] 일부 실시양태에서, 본원은 비-제한적으로, PI3 키나아제의 하나 이상의 유형의 오작용과 관련된 질환을 비롯하여, 질환 증상을 치료하기 위해서, 본원에서 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체), 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, p110δ 키나아제 활성에 의해 매개된 증상 및 질환의 상세한 설명은, 모든 목적을 위해서 본원에서 그 전체가 참고로 인용되는 사두(Sadu) 등의 WO 01/81346에 설명되어 있다.

[0604] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 본원에서 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 치료 효과량으로 상기 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체 내 과증식성 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은, 암, 예를 들어, 급성 골수 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평 세포, 피부, 눈, 망막 아세포종, 안내 속 흑색 종, 구강 및 구강 인두, 방광, 위(gastric), 위(stomach), 췌장, 방광, 유방, 자궁 경부, 두부, 목, 신장(renal), 콩팥, 간, 난소, 전립선, 결장 직장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS-관련(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스-유도된 암의 치료에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 암화되지 않은(non-cancerous) 과증식성 질환, 예를 들어, 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착 또는 전립선(예를 들어, 양성 전립선 비대(BPH))의 치료와 관련된다.

[0605] 암의 치료

[0606] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 선택적 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 치료효과량으로 투여함을 포함하는, 대상체에서의 암 세포의 종양 미세환경의 조절 방법을 제공한다.

[0607] 본원에서 사용되고 구체적으로 다르게 언급되지 않는 한, "종양 미세환경"은 종양이 위치한 세포 및 세포외 환경을 지칭한다. 이러한 위치는 둘러싸는 혈관, 면역 세포, 섬유모세포, 분비된 신호화 분자 및 세포외 기질을 포함할 수 있다. 종양 미세환경은 악성 종양에게 성장 및 생존 지지체를 제공하는, 면역 세포 및 비-종양 버팀질을 포함한다.

[0608] 본원에서 사용될 때, 구체적으로 다르게 언급되지 않으면, "면역치료"란, 질병과 싸우는 신체 자체의 면역 시스템을 자극, 강화 또는 억제하는 치료법을 지칭한다. 면역치료 치료법에 적합할 수도 있는 질환은, 비제한적으로, 암, 염증성 질환, 및 감염성 질환이다. 면역치료는 상이한 방식으로 작용하는 다양한 치료들을

포함한다. 예를 들어, 일부는, 일반적인 방식으로 면역계 방어를 신장시키고자 하는 반면; 다른 이들은 구체적으로 암 세포를 인식 및 공격하도록 면역계를 훈련하는 것을 돕는다. 암 면역치료는, 비제한적으로, 세포계 치료법(또한, 암 백신으로도 공지됨), 항체 치료법, 및 사이토카인 치료법(예를 들어, 인터루킨-2 및 인터페론-α)를 포함한다.

[0609] 많은 암들은, 종양 미세환경 내 주효 세포를 표적화하는 치료(예를 들어, 면역 체크포인트 치료법, 예를 들어, PD-1/PD-L1 억제제 및 CTLA-4 억제제), 종양 미세환경 내 억제제 세포를 표적화하는 치료(예를 들어, CSF-1R 억제제(MDSC 및 TAM에 영향을 미침) 및 IDO/TDO 억제제)를 비롯한 하나 이상의 면역치료법의 치료에 민감한 것으로 공지되어 있다. 구체적인 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 제공된 화합물은 MDSC, TAM, 및 종양 미세환경 내 다른 성분들에 영향을 미칠 수도 있다. 종양 미세환경에서의 TAM의 역할은, 문헌[Lewis and Pollard, Cancer Res. 2006; 66: (2). January 15, 2006]에 기술된 종양 미세환경이다.

[0610] 하나의 실시양태에서, 상기 화합물의 투여 이후에, 종양 미세환경에서의 하나 이상의 종양-형성 면역 세포의 갯수는 감소되거나, 종양 미세환경에서의 하나 이상의 종양-형성 면역 세포의 활성은 감소되거나 억제된다.

[0611] 일부 실시양태에서, 종양-형성 면역 세포는 T-세포, M2 대식세포, 기질 세포, 수지상 세포, 내피세포, 또는 골수 세포이다. 하나의 실시양태에서, 골수 세포는 종양 관련 억제성 골수 세포이다. 하나의 실시양태에서, 종양 관련 억제성 골수 세포는 (i) CD45+, CD11b+, Ly6C+ 및 Ly6G+, (ii) CD45+, CD11b+, Ly6C- 및 Ly6G-, (iii) CD45+, CD11b+, Ly6C- 및 Ly6G+, 또는 (iv) CD45+, CD11b+, Ly6C+ 및 Ly6G-으로 확인되었다. 하나의 실시양태에서, 종양 관련 억제 골수 세포는 종양 관련 대식세포(TAM), 골수 유도된 억제제 세포(MDSC), 단핵구 미성숙 골수 세포(iMc), 또는 과립구 iMc/호중구이다. 하나의 실시양태에서, TAM은 CD45+, CD11b+, Ly6C-, 및 Ly6G-로 확인된다. 하나의 실시양태에서, 골수 유도된 억제제 세포(MDSC)는 CD45+, CD11b+, Ly6C- 및 Ly6G+으로 확인된다. 하나의 실시양태에서, 단핵구 미성숙 골수 세포(iMc)는 CD45+, CD11b+, Ly6C+ 및 Ly6G-로 확인된다. 하나의 실시양태에서, 과립구 iMc/호중구는 CD45+, CD11b+, Ly6C+ 및 Ly6G+에 의해 확인된다. 예를 들어, 문헌[Coussens LM. *et al.*, Cancer Discov. 2011 Jun;1(1):54-67] 참고.

[0612] 하나의 실시양태에서, 종양 미세환경 내 M2 대식세포의 활성화는 상기 화합물의 투여 이후에 감소되거나 억제된다. 하나의 실시양태에서, M2 대식세포 내 p-AKT 수준은, 상기 화합물의 투여 이후에 감소된다. 하나의 실시양태에서, 종양 미세환경에서의 M2 대식세포의 갯수는, 상기 화합물의 투여 이후에 감소된다. 하나의 실시양태에서, 종양 미세환경으로의 M2 대식세포의 이동은, 상기 화합물의 투여 이후에 감소되거나 억제된다. 하나의 실시양태에서, 종양 미세환경에서의 M2 대식세포로의 골수 세포의 분화는, 상기 화합물의 투여 이후에 감소되거나 억제된다. 하나의 실시양태에서, M2 대식세포로의 분화는 아르기나제-1(ARG1) 수준 또는 VEGF 수준에 의해 측정되고 ARG1 수준 또는 VEGF 수준은, 참고 값에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%로 감소된다.

[0613] 하나의 실시양태에서, 종양 미세환경에서의 골수-유도된 억제제 세포의 갯수는, 상기 화합물의 투여 이후에 감소된다. 하나의 실시양태에서, 골수 세포의 골수-유도된 억제제 세포로의 분화는, 상기 화합물의 투여 이후에 감소되거나 억제된다. 하나의 실시양태에서, 골수-유도된 억제제 세포로의 분화는, 아르기나제-1(ARG1) 수준, VEGF 수준, 또는 iNOS 수준으로 측정되고, ARG1 수준, VEGF 수준, 또는 iNOS 수준은 참고 값에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%로 감소된다.

[0614] 하나의 실시양태에서, 혈관신생촉진 인자의 생성은 상기 화합물의 투여 이후에 감소되거나 억제된다. 하나의 실시양태에서, 혈관신생촉진 인자는 대식세포의 감소 또는 억제 또는 MDSC 분화에 의해 감소 또는 억제된다. 하나의 실시양태에서, 혈관신생촉진 인자는 VEGF이다.

[0615] 하나의 실시양태에서, MDSC(예를 들어, 인간 MDSC) 기능에 대한 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1)의 영향은, iNOS 및 아르기나제의 발현 및 ROS 및 IL-10의 생성에 의해 측정되거나, (예를 들어, CD8+과의 공생배양에서) MDSC의 억제 기능에 의해 측정되거나, 자극(예를 들어, CXCL12, IL-1b, TNF-", 또는 CSF1)에 대한 반응에서의 pAKT의 활성화에 의해 측정되거나, 트랜스웰(transwell) 화학주성 분석법(세포 및 MDSC)에 의해 측정된다.

[0616] 하나의 실시양태에서, MDSC(예를 들어, 쥐과 MDSC) 기능 및 대식세포 M2-편극에 대한 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1)의 영향은 골수로부터 골수 세포를 단리하고, IFNg 또는 IL-4로 편극화하고 그다음 TNF-α, IL-12, M1 내 ROS 생성 및 IL-10, IL-1b, 또는 VEGF의 분비를 테스트함으로써 측정되거나 본원에서 제공된 방법 또는 다른 것에 의해 측정된다.

[0617] 하나의 실시양태에서, 골수 및 CD8+에 대한 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1)의 영향은, 생체 내 모델(예를 들어, MC38 및 4T1)에 의해 측정된다. 하나의 실시양태에서, 상기 영향은, TGI, MDSC와 대식세포 침윤물, CD8+, 및 CD8+ 내 IFN-감마 생성에 의해 측정된다.

[0618] 하나의 실시양태에서, 골수 및 CD8+에 대해 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1)의 영향은, 골수 침윤물의 세포내 FACS 또는 QT-PCR에 의해 측정된다. 하나의 실시양태에서, 상기 영향은 기능성 마커(예를 들어, iNOS, 아르기나제, 또는 IL-10)의 발현에 의해 측정된다.

[0619] 하나의 실시양태에서, 상기 화합물의 투여 이후에, 종양 미세환경에서의 하나 이상의 항암 면역 세포의 갯수는 증가하거나, 종양 미세환경에서의 하나 이상의 항암 면역 세포의 활성은 증가한다.

[0620] 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 면역요법의 치료에 민감한 암은 혈액암이다. 하나의 실시양태에서, 혈액암은 만성 림프구 백혈병(CLL)이다. 하나의 실시양태에서, 종양 미세환경은 CLL 증식 센터이다. 하나의 실시양태에서, 혈액암은 림프종이다.

[0621] 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 면역요법의 치료에 민감한 암은 고형암이다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 폐암, 유방암, 결장암, 또는 교모세포종이다. 하나의 실시양태에서, 암은 하나 이상의, 폐기관계의 암, 뇌암, 위장관의 암, 피부암, 비뇨기암, 췌장암, 폐암, 수모세포종, 기저세포암, 신경교종, 유방암, 전립선암, 고환암, 식도암, 감암, 위암, 위장관 기질 종양(GIST), 결장암, 대장암(colorectal cancer), 난소암, 악성 흑색종, 신경외배엽 종양, 두경부암, 육종, 연부조직 육종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골형성 육종, 척색종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종(lymphangioendotheliosarcoma), 활막종, 중피종, 평활근육종, 자궁경부암, 자궁암, 자궁내막암, 암종, 방광암, 상피 암종, 편평세포 암종, 선암, 기관지 암종, 신세포암, 간세포암, 담도암, 신경내분비 암, 유암종 종양, 확산형 거대 세포 종양, 및 교모세포종 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 악성 흑색종, 방광암, 두경부암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 신세포암, 난소암, 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암), 결장암 또는 교모세포종이다.

[0622] 하나의 실시양태에서, 고형암은 악성 흑색종이다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 폐암이다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 비-소세포 폐암이다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 신세포암이다. 악성 흑색종, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 및 신세포암은 면역요법에 민감한 것으로 공지되어 있다. 불량한 예후와 높은 TAM 셀 카운트 간의 관련 데이터는 유방암, 전립선암, 자궁 내막암, 방광암, 신장암, 식도암, 상피암, 암종, 악성 흑색종, 여포성 림프종 암에서 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Lewis and Pollard, Cancer Res. 2006; 66: (2). January 15, 2006] 참고. 하나의 항-PD-1 항체 약물인 니볼루맙(Opdivo - Bristol Myers Squibb)은 총 296명의 환자들과의 임상 실험에서, 비-소세포 폐암, 악성흑색종 및 신세포암에서 완전하거나 부분적인 반응을 형성하였다.

[0623] 하나의 실시양태에서, 고형암은 두경부암이다. 두경부암은 고도로 면역성인 경향이 있고 강한 항-PD-1/PD-L1 효능을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 방광암이다. 방광암도 강한 항-PD-1/PD-L1 효능을 갖는다. 많은 수의 TAM 세포는 불량한 예후와 관련되고 방광암 내 종양 혈관생성을 증가시킨다.

[0624] 하나의 실시양태에서, 고형암은 유방암이다. 하나의 실시양태에서, 유방암은 삼중-음성 유방암이다. 많은 수의 TAM 세포는 유방암의 불량한 예후와 관련되어 왔다. 예를 들어, 문헌[Lewis and Pollard, Cancer Res. 2006; 66: (2). January 15, 2006] 참고. 하나의 실시양태에서, 고형암은 난소암이다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 결장암이다. 유방암, 난소암, 및 결장암은 면역요법(예를 들어, 벤카시주맙 및 트라스트주맙)에 민감하고 항-PD-1/PD-L1 효능을 가짐이 공지되어 있다.

[0625] 하나의 실시양태에서, 고형암은 교모세포종이다. 하나의 실시양태에서, 고형암은 다형성 교모세포종이다. PI3K-감마 발현이 뇌 소교세포에서 상향 조정된다는 것이 보고되었다. 구체적인 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본원에서 제공된 PI3K-γ 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 P-당단백질 억제 활성을 가질 수도 있고 따라서 혈관 뇌장벽을 통과할 수 있다.

[0626] 하나의 실시양태에서, 상기 화합물의 투여 이후에, 참고 값에 비해, 주효 T 세포에 의한 항암 면역 공격이 증가되거나, 종양의 혈관화가 감소되거나, 세포외 기질(ECM) 파괴가 감소되거나, 종양 성장이 감소된다.

[0627] 하나의 실시양태에서, 암의 종양 부피는, 상기 화합물의 투여 이후에 감소된다. 하나의 실시양태에서, 암의 종양 부피는, 참고 값에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 또는 60%로 감소된다.

[0628] 하나의 실시양태에서, 암 세포의 세포사멸의 수준은, 상기 화합물의 투여 이후에, 증가된다. 하나의 실시양태에

서, 암 세포의 세포 사멸의 수준은, 참고 값에 비해, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% 증가한다.

[0629] 일부 실시양태에서, 대상체는 면역요법 치료에 대한 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선요법 치료에 대한 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화학요법 치료에 대한 경험이 없다.

[0630] 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 면역요법 치료에 의해 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 면역치료에 의한 예비-치료 또는 이전에 치료에 대해 반응성이다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료은 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 같은 체크포인트 치료이다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 흡연자이다. 흡연자 환자는, 악성 흑색종을 앓는 환자 또는 폐암, 신장암, 결장암, 위장관암 또는 두경부암을 앓는 환자에 대한 상 I 임상 연구에서 비-흡연자 환자보다 면역치료(예를 들어, PD-L1 억제제 MPDL3280A)에 보다 잘 반응할 수 있음이 보고되었다.

[0631] 하나의 실시양태에서, 암은 악성 흑색종이고, 대상체는 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 2종 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있다.

[0632] 하나의 실시양태에서, 암은 두경부암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 신세포암, 또는 방광암이고 대상체는 하나의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있다.

[0633] 하나의 실시양태에서, 암은 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암), 난소암, 교모세포종, 또는 결장암이고, 대상체는 면역요법 치료로 치료 경험이 없다.

[0634] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 흑색종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 이피리무맙(여보이(Yervoy)), 인터루킨-2, 베무라페닙, 다브라페닙, 또는 트라메티닙이다.

[0635] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암)를 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 베바시주맙, 에를로티닙, 제피티닙, 아파티닙 또는 데노수맙이다.

[0636] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 신장암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 베바시주맙, 인터루킨-2, 악시티닙, 카르필조닙, 에베롤리무스, 인터페론-α, 레날리도미드, 파조파닙, 시롤리무스(라파마이신), 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 탈리도미드 또는 티보자닙이다.

[0637] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 방광암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 칼메트-게렝균(BCG)이다.

[0638] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 두경부암를 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 세툭시맙, 니모투주맙, 베바시주맙, 또는 에를로티닙이다.

[0639] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암)을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 베바시주맙 또는 트라스투주맙이다.

[0640] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-

치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 난소암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 베바시주맙이다.

[0641] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량으로 대상체에게 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있는, 대상체 내 결장암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 베바시주맙, 세툭시맙, 파니투무맙이다.

[0642] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 조혈계 기원의 암의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 조혈계 기원의 암은 림프종 또는 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 조혈계 기원의 암은 급성 림프구 백혈병 (ALL)(이는 B-직계성(lineage) ALL 및 T-직계성 ALL, 만성 림프구 백혈병(CLL), 프로림프구 백혈병(PLL), 모발 세포 백혈병(HLL)과 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증(WM); 말초 T 세포 림프종(PTCL), 성인 T 세포 백혈병/림프종(ATLL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 대형 과립 림프구 백혈병 (LGL), 급성 골수세포 백혈병(AML), 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종(NHL), 여포성 림프종, 확산형 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 비만세포증(예를 들어, 전신성 비만세포증), 다발성 골수종(MM), 골수이형성증후군 (MDS), 골수증식성 질환(MPD)(예를 들어, 진성적혈구 증가증(PV), 특발성 혈소판 증가증(ET), 원인불명골수화생(AMM) a.k.a. 골수섬유증(MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병(CNL), 및 호산구증가증후군 (HES)) 중에서 선택된다.

[0643] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 고형암의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 고형암은 난소암, 결장암, 섬유육종, 췌장암, 폐암, 유방암, 림프종, 악성 흑색종, 및 교모세포종 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 고형암은 CNS 종양이다. 하나의 실시양태에서, CNS 종양은 교모세포종이다. 화합물 1은 혈액-뇌관문을 관통하는 우수한 투과성을 보이고 CNS 종양에서 효과적인 농도를 달성할 수 있다.

[0644] 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 P-gp(P-당단백질)의 억제제일 수 있다. P-당단백질은, 예를 들어, 중추신경계 질환의 치료에 사용되는 다양한 약물의 도입을 지연시킨다. 구체적인 이론으로 구속하고자 하는 것은 아니지만, P-gp 기질은 PI3K-γ 억제제로 치료된 환자 내 P-gp 활성의 일반적인 수준을 유지하는 것을 보조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 종양으로부터 유출되지 않을 수도 있고 따라서 종양 내에서 화합물 1의 효과적인 농도를 유지할 수 있다. 예를 들어, 농도는 약 적어도 6 시간, 적어도 10 시간, 적어도 12 시간, 적어도 24 시간, 또는 적어도 48 시간 동안 유지될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 하루에 1회 투여될 수 있다.

[0645] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 P-gp 기질인 제 2 치료제와 함께 환자에게 투여된다. 또다른 실시양태에서, 화합물 1은 P-gp 기질인 암 약물과 같은 제 2 치료제의 유출을 억제할 수 있다. 따라서, 화합물 1은 종양 내 공동-투여된 암 약물의 농도를 유지하는데 효과적일 수 있다. 예를 들어, 상기 농도는 거의 적어도 6 시간, 적어도 10 시간, 적어도 12 시간, 적어도 24 시간, 또는 적어도 48 시간 동안 유지될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 하루에 1회 투여될 수 있다.

[0646] P-당단백질은 혈관 뇌장벽의 성분이며 상기 장벽의 내피세포의 표면 상에 존재한다. 본 발명에서 제공된 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1은 P-당단백질 억제제일 수도 있고 따라서 혈액 뇌장벽을 가로지를 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1은 CNS 종양 또는 뇌 종양(예를 들어, 교모세포종)의 효과적인 농도를 유지할 수 있다.

[0647] 본원에서 사용될 때, "고형암"은 조직의 비정상적인 덩어리를 지칭한다. 고형암은 양성 또는 악성일 수도 있다. 고형암은 (예를 들어, 백혈병과 같은 조혈계 기원의 암과는 대조적으로) 혈류 밖의 해부학적 부위에서 성장하고 상기 성장하는 종양 덩어리로 영양소를 공급하기 위해서 작은 혈관 및 모세관의 형성을 요구한다. 고형암은 이들을 형성하는 세포의 유형에 따라 명명된다. 고형암의 비-제한적인 예는 육종, 암종(상피 종양), 악성 흑색종, 및 교모세포종이다.

[0648] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 종양의 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. "종양의 성장을 억제하는 것"은 종양 성장을 늦추는 것 및/또는 종양 크기를 줄이는 것을 지칭한다. 따라서, "종양의 성장을 억제하는 것"은 종양 세포를 죽이는 것 뿐만 아니라 종양 세포 성장을 막는 것을 포함한다.

[0649] 예시적인 고형암은, 비제한적으로, 담도암(예를 들어, 쓸개관암), 방광암, 유방암(예를 들어, 유방의 선암, 유방의 유두암, 유선암, 유방의 속질암종), 뇌암(예를 들어, 뇌수막종; 신경교종, 예를 들어, 성장세포종, 핍지교종; 수모세포종), 자궁 암(예를 들어, 자궁 선암), 대장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장 선암), 위암(예를 들어, 위 선암), 위장관 기질 종양(GIST), 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평세포 암종, 경부 암(예를 들어, 경

구 편평세포 암종(OSCC)), 신장암(예를 들어, 신아세포종 a.k.a. 빌름스 종양, 신세포암), 간암(예를 들어, 감세포암(HCC), 악성 간암), 폐암(예를 들어, 기관지의 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비-소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암), 신경아세포종, 신경섬유종(예를 들어, 신경섬유종증(NF) 유형 1 또는 유형 2, 신경초종증), 신경내분비암(예를 들어, 위소장췌장(gastroenteropancreatic) 신경내분비 종양(GEP-NET), 카르시노이드 종양), 골육종, 난소암(예를 들어, 낭선암종, 난소 태생기암, 난소 선암), 췌장암(예를 들어, 췌장 위선암, 췌관내 유두상점액 종양(IPMN)), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암), 피부암(예를 들어, 편평세포 암종(SCC), 각질가시세포종(A), 악성 흑색종, 기저세포암(BCC)) 및 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초신경초종양(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종, 골육종)을 포함한다.

[0650] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 감마 선택적 화합물(예를 들어, 화합물 1)을 대상체에게 투여함을 포함하는, 조혈계 기원의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 조혈계 기원의 암은 림프종 또는 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 조혈계 기원의 암은 급성 림프구 백혈병(ALL)(이는 B-직계성 ALL 및 T-직계성 ALL를 포함한다), 만성 림프구 백혈병(CLL), 프로림프구 백혈병(PLL), 모발 세포 백혈병(HLL) 및 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증(WM); 말초 T 세포 림프종(PTCL), 성인 T 세포 백혈병/림프종(ATLL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 대형 과립 림프구 백혈병(LGL), 급성 골수세포 백혈병(AML), 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종(NHL), 여포성 림프종, 확산형 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 비만세포증(예를 들어, 전신성 비만세포증), 다발성 골수종(MM), 골수이형성증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD)(예를 들어, 진성적혈구 증가증(PV), 특발성 혈소판 증가증(ET), 원인불명골수화생(AMM) a.k.a. 골수섬유증(MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병(CNL), 및 호산구증가증후군 (HES)) 중에서 선택된다.

[0651] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 감마 선택적 화합물(예를 들어, 화합물 1)을 대상체에게 투여함을 포함하는, 고형암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 고형암은 난소암, 결장암, 섬유육종, 췌장암, 폐암, 유방암, 림프종, 악성 흑색종, 및 교모세포종 중에서 선택된다.

[0652] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 감마 선택적 화합물(예를 들어, 화합물 1)을 대상체에게 투여함을 포함하는, 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0653] 일부 실시양태에서, 감마 선택적 화합물의 델타/감마 선택율은 1 초과 내지10 미만, 10 내지 50 미만, 또는 50 내지 350이며, 상기 감마 선택적 화합물은, 감사 델타 선택율이 약 1배(factor of about 1) 초과, 약 2배 초과, 약 3배 초과, 약 5배 초과, 약 10배 초과, 약 50배 초과, 약 100배 초과, 약 200배 초과, 약 400배 초과, 약 600배 초과, 약 800배 초과, 약 1000배 초과, 약 1500배 초과, 약 2000배 초과, 약 5000배 초과, 약 10,000배 초과, 또는 약 20,000배 초과인 화합물과 조합된다.

[0654] 본 발명에서 제공한 바와 같은 방법에 따라, 본원에서 제공된 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체), 또는 약학 조성물로 치료될 수 있는 환자는, 예컨대, 비-제한적으로 질 건선; 재협착증; 죽상동맥 경화증; 허혈성 뇌졸증, BPH; 유방암, 예컨대 관암종, 소엽암, 수양암종, 콜로이드질 암종, 관형성 암종, 및 염증성 유방암; 상피 난소 종양을 포함하는 난소암, 예컨대 난소에서의 선암종 및 난소로부터 복강으로 이동하는 선암종; 자궁암; 자궁경부암, 예컨대 편평세포 암종 및 선암종을 포함하는 자궁 경부 상피에서의 선암종; 전립선암, 예컨대 선암종 또는 뼈로 이동하는 선암종으로부터 선택된 전립선암; 췌장암, 예컨대 췌장 관 조직에서의 상피 암종 및 췌장관에서의 선암종; 방광암, 예컨대 방광에서의 이행상피암, 신우 요로상피암(이행상피암), 방광을 따라 늘어선 방광 세포에서의 종양, 편평세포 암종, 선암종, 및 소세포암; 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 척수형성 부전증, 골수증식성 질환, NK 세포 백혈병(예를 들어, 분생형 형질세포양 수지상 세포 종양), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 다발성 골수종(MM), 및 골수이형성 증후군(MDS); 뼈암; 폐암, 예컨대 편평세포 암종, 선암종, 및 대세포 미분화된 암종, 및 소세포 폐암으로 나뉘는 비소세포 폐암(NSCLC); 피부암, 예컨대 기저세포 암종, 악성 흑색종, 편평세포 암종 및 편평세포 암종으로 발달하는 피부 증상인 광선각화증; 안구 망막모세포종; 피부 또는 안구 내 악성 흑색종; 1차 간암; 신장암; 갑상선암, 예컨대 유두 모양, 소낭 모양, 수질 및 악성 종양; 림프종, 예컨대 확산형 거대 B-세포 림프종, B-세포 면역아세포 림프종, NK 세포 림프종(예를 들어, 분생형 형질세포양 수지상 세포 종양) 및 비킷 림프종; 카포시 육종; 간염 B 바이러스(HBV), 간염 C 바이러스(HCV), 및 간세포 암종을 포함하는 바이러스-유도된 암; 인간 림프성 바이러스-유형 1(HTLV-1) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 인유두종 바이러스(HPV) 및 자궁경부암; 중추 신경계암(CNS), 예컨대 신경교종(성상세포종, 악성 성상세포종, 또는 악성 뇌교종 다형태), 올리고덴드로신경교종, 상의세포종, 뇌수막종, 림프종, 신경초종, 및 수모세포종을 포함하는 1차 뇌 종양; 말초 신경계(PNS) 암, 예컨대 청신경종양, 및 신경섬유종 및 신경초종을 포함하는

악성 말초신경초 종양(MPNST), 악성 섬유성사이토마, 악성 섬유성 조직구종, 악성 뇌수막종, 악성 중피종, 및 악성 혼합된 뮐러 종양; 구강 및 구강인두암, 예컨대, 식도암, 후두암, 비인두암, 및 구강인두암; 위암, 예컨대 림프종, 위 기질 종양, 및 유암종; 고환암, 예컨대 정상피종 및 비정상피종을 포함하는 배아 세포종(GCT), 및 레이디그(Leydig) 세포 암종 및 세르톨리(Sertoli) 세포 암종을 포함하는 생식선 기질 종양; 흉선암, 예컨대 흉선종, 흉선 암종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 카르시노이드 또는 유암종; 직장암; 및 결장암을 보유한 환자를 포함한다.

[0655] 본원에서 제공된 방법에 따라 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체로 치료할 수 있는 환자는, 예컨대 비제한적으로, 청신경 종양, 선암종, 부신암, 항문암, 혈관육종(예컨대, 림프관육종, 림프관 내피육종, 혈관육종), 양성 단일클론 감마병증, 담관암(예컨대, 담도암), 방광암, 유방암(예컨대, 유방의 선암종, 유방의 유두 암종, 유선암, 유방의 수양암), 뇌암(예컨대, 뇌수막종; 신경교종, 예컨대 성상세포종, 올리고덴드로신경교종; 수모세포종), 기관지암, 자궁경부암(예컨대, 자궁경부 선암종), 융모암, 척색종, 두개인두종, 대장암(예컨대, 결장암, 직장암, 결장 선암종), 상피 암종, 상의세포종, 내피 육종(예컨대, 카포시 육종, 다중 특발성 출혈성 육종), 자궁 내막암, 식도암(예컨대, 식도의 선암종, 바레트(Barrett) 위선암), 유잉(Ewing) 육종, 유사 과다호산구증가증, 위암(예컨대, 위 선암종), 위장관 간질 종양(GIST), 두경부암(예컨대, 두경부 편평세포 암종, 구강암(예컨대, 경구 편평세포 암종(OSCC)), 중쇄병(예컨대, 알파쇄 병, 감마쇄 병, 무쇄병), 혈관아종, 염증성 근육 섬유 모세포 종양, 이뮤노사이트 아밀로이드증, 신장암(예컨대, 윌름 종양으로 알려진 신아세포종, 신세포암), 간암(예컨대, 간세포암(HCC), 악성 간암), 폐암(예컨대, 기관지 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암종), 백혈병(예컨대, B-계통 ALL 및 T-계통 ALL를 포함하는 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 프로림프구성 백혈병(PLL), 모발 세포 백혈병(HLL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM); 말초 T-세포 림프종(PTCL), 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 대과립 림프구성 백혈병(LGF); 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)), 림프종(예컨대, 호지킨 림프종(HL), 비호지킨 림프종(NHL), 낭포성 림프종, 확산형 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 멘틀 세포 림프종(MCL)), 평활근육종(LMS), 비만세포증(예컨대, 전신성 비만세포증), 다발성 골수종(MM), 골수이형성 증후군(MDS), 중피종, 골수증식성 질환(MPD)(예컨대, 진성 다혈구증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 골수섬유증(MF)이라고도 불리는 원인불명 골수 섬유증(AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병(CNL), 과호산구성 증후군(HES)), 신경아세포종, 신경섬유종(예컨대, 신경섬유종증(NF) 1형 또는 2형, 신경초종증), 신경내분비암(예컨대, 위장관췌장 신경내분비계 종양(GEP-NET), 유암종), 골육종, 난소암(예컨대, 낭종암, 난소 배세포 암종, 난소 선암종), 음문의 페이젯(Paget) 병, 성기의 페이젯 병, 유두 선암종, 췌장암(예컨대, 췌장 선암, 췌관 내 유두상 점액 종양(IPMN)), 송과체종, 원시 신경외배엽 종양(PNT), 전립선암(예컨대, 전립선 선암종), 횡문근육종, 망막모세포종, 침샘암, 피부암(예컨대, 편평세포 암종(SCC), 각화극 세포종(KA), 악성 흑색종, 기저세포 암종(BCC)), 소장암(예컨대, 충수암), 연조직 육종(예컨대, 악성 섬유성 조직구종(MFH), 지방 육종, 악성 말초신경초 종양(MPNST), 연골 육종, 섬유육종, 점액 육종), 피지선 암종, 땀샘 암종, 활막종, 고환암(예컨대, 정상피종, 고환 배세포 암종), 갑상선암(예컨대, 갑상선의 유두 암종, 유두 갑상선 암종(PTC), 수질 갑상선암), 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 비롯한 증상을 갖는 것으로 진단받은 환자를 포함한다.

[0656] 구체적인 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 하나의 실시양태에서, 혈액 질환 또는 혈액암과 같이, 치료되거나 예방될 암 또는 질환은, 하나 이상의 PI3K 동형(들)(예를 들어, PI3K-α, PI3K-β, PI3K-δ, 또는 PI3K-γ, 또는 이들의 조합)의 높은 발현 수준을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법, 조성물 또는 키트에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 암 또는 질환은, 혈액 질환, 또는 혈액암, 예를 들어, 비-제한적으로 다른 무엇보다도 골수 질환, 림프 질환, 백혈병, 림프종, 골수이형성증후군(MDS), 척수증식성 질환(MPD), 비만 세포 질환, 및 골수종(예를 들어, 다발성 골수종)을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 혈액 질환 또는 혈액암은, 비제한적으로 급성 림프모구 백혈병(ALL), T-세포 ALL(T-ALL), B-세포 ALL(B-ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성기(blast phase) CML, 소 림프구 림프종(SLL), CLL/SLL, 형질전환된 CLL, 리히터 징후 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종(NHL), B-세포 NHL, T-세포 NHL, 무통 NHL(iNHL), 확산형 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 공격적인 B-세포 NHL, B-세포 림프종(BCL), 리히터 증후군(RS), T-세포 림프종(TCL), 말초 T-세포 림프종(PTCL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 형질전환된 균상식육종, 세자리(Sezary) 증후군, 역성형 대세포 림프종(ALCL), 여포성 림프종(FL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM), 림프형질세포성 림프종, 버키트 림프종, 다발성 골수종(MM), 아밀로이드증, MPD, 특발성 혈소판 증가증(ET), 골수섬유증(MF), 진성적혈구 증가증(PV), 만성 골수단핵구 백혈병(CMML), 골수

이형성증후군(MDS), 혈관면역모세포성 림프종, 고위험 MDS, 및 저위험 MDS를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 혈액암이 재발된 것이다. 하나의 실시양태에서, 혈액암이 무반응성이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 질환이 소아환자(유아 환자를 포함함)의 것이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 질환이 성인 환자의 것이다. 본 발명에서 제공된 방법, 조성물 또는 키트에 의해 치료되거나 예방된 암 또는 질환의 부가적인 실시양태가 그렇지 않으면 본원에서 기술된다.

[0657] 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL/SLL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 형질전환된 CLL 또는 리히터 징후이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 SLL이다. 하나의 실시양태에서, 구체적인 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 본 발명에서 제공된 PI3K-γ 선택적 화합물)은 T-세포 및 골수 세포(예를 들어, 대식세포 또는 편극화된 M2 대식세포)의 이동 및/또는 활성화를 억제하여, 종양 미세환경(TME)에서 악성 CLL 세포로 이러한 세포에 의해 제공된 생존 및/또는 증식성 지지를 줄인다. 하나의 실시양태에서, 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, CLL-관련 케모카인 CXCL12로의 CD3+ T 세포의 이동이 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 본 발명에서 제공된 PI3K-γ 선택적 화합물)에 의해 차단된다. 또다른 실시양태에서, 구체적인 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 본 발명에서 제공된 PI3K-γ 선택적 화합물)은 종양으로의 골수 세포의 화학요법 이후의 이동을 억제하는 그의 영향 전반에 걸쳐서, 화학요법 이후의 암의 골수 세포 매개 성장을 차단한다.

[0658] 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 B-세포 NHL(예를 들어, 공격적인 B-세포 NHL)이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 MCL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 RS이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 AML이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 MM이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 T-ALL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 B-ALL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 TCL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALCL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 백혈병이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 림프종이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 T-세포 림프종이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 MDS(예를 들어, 저등급 MDS)이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 MPD이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 비만 세포 질환이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 호지킨 림프종(HL)이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 비-호지킨 림프종이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 PTCL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CTCL(예를 들어, 균상식육종 또는 세자리 증후군)이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 WM이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CML이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 FL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 형질전환된 균상식육종이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 세자리 증후군이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 급성 T-세포 백혈병이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 급성 B-세포 백혈병이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 버키트 림프종이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 척수증식성 종양이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 지라의 변역대이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 결절의 변역대이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 림프절외 변역대이다.

[0659] 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 B 세포 림프종이다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 환자에게 투여함을 포함하는, B 세포 림프종을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 환자에게 투여함을 포함하는, B 세포 림프종과 관련된 증상 중 하나 이상을 치료 또는 줄이는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, B 세포 림프종은 iNHL이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 여포성 림프종이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(림프형질세포성 림프종)이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 변역대 림프종(MZL)이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 MCL이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 HL이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 iNHL이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 DLBCL이다. 또다른 실시양태에서, B 세포 림프종은 리히터 림프종이다.

[0660] 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 T 세포 림프종이다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여함을 포함하는, T 세포 림프종을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 환자에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)

를 투여함을 포함하는, T 세포 림프종과 관련된 하나 이상의 증상을 치료 또는 줄이는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, T 세포 림프종은 말초 T 세포 림프종(PTCL)이다. 또다른 실시양태에서, T 세포 림프종은 피부 T 세포 림프종(CTCL)이다.

[0661] 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 세자리 증후군이다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여함을 포함하는 세자리 증후군을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 환자에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여함을 포함하는 세자리 증후군과 관련된 하나 이상의 증상을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 세자리 증후군과 관련된 증상은 비제한적으로, 종양 CD4+ 림프구에 의한 표피지향성, 포우트리에의 미세농양, 홍피증, 림프샘 장애, 말초혈에서의 이례적 T 세포, 및 간지라비대를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 세자리 증후군을 치료 또는 관리하기 위한 치료 효과량은 약 25 mg 내지 75 mg이며 하루에 2회 투여된다. 또다른 실시양태에서, 치료 효과량은 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 30 mg 내지 약 65 mg, 약 45 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 55 mg 내지 약 65 mg이며 이들 각각은 하루에 2회 투여된다. 하나의 실시양태에서, 효과량은 약 60 mg이고 하루에 2회 투여된다.

[0662] 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 재발된 것이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방될 암은 본원에서 기술된 암의 구체적인 하부-유형이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방될 혈액암은 본원에서 기술된 혈액암의 구체적인 하부-유형이다. 본원에서 제공된 암 또는 혈액암의 유형 또는 하부-유형의 구체적인 분류는 당업계에 공지되어 있다. 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, 재발되거나 무반응성인 많은 암은 암을 치료하기 위해 투여된 구체적인 이전의 요법에 대한 내성을 발달시킨 것으로 여겨진다. 따라서, 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, 본 발명에서 제공된 화합물은 특정한 이전의 치료법에 의해 사용된 기작과는 상이한, 암 치료를 위한 대안의 기작을 제공함으로써 제 2 라인 요법을 제공할 수 있다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 환자에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예를 들어, 염 또는 용매화물)를 투여함을 포함하는 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법으로서, 상기 암 또는 혈액암이 이전 치료 이후에 재발된 것이거나 무반응성인, 방법을 제공한다.

[0663] 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 무반응성 iNHL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 무반응성 CLL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 무반응성 SLL이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 리툭시맙 요법에 무반응성이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 화학요법에 무반응성이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 방사면역치료(RIT)에 무반응성이다. 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL, FL, 비장의 변역대, 결절의 변역대, 림프절외 변역대, 또는 SLL이다. 암 또는 혈액암은 리툭시맙요법, 화학요법, 및/또는 RIT에 무반응성이다.

[0664] 또다른 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 림프종이고, 암은 비제한적으로 이브루티닙 또는 ONO-4059와 같은 BTK 억제제에 의한 치료 이후에 재발된 것이거나 상기 치료에 무반응성이다. 또다른 예시적인 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL이고, 암은 비제한적으로 이브루티닙 및 AVL-292와 같은 BTK 억제제에 의한 치료 이후에 재발된 것이거나 상기 치료에 무반응성이다.

[0665] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 선택적 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하는, 대상체 내 고형암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0666] 하나의 실시양태에서, 고형암은 하나 이상의 폐기관계의 암, 뇌암, 위장관의 암, 피부암,비뇨기암, 췌장암, 폐암, 수모세포종, 기저세포암, 신경교종, 유방암, 전립선암, 고환암, 식도암, 감암, 위암, 위장의 기질 종양(GIST), 결장암, 대장암, 난소암, 악성 흑색종, 신경외배엽 종양, 두경부암, 육종, 연부조직 육종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골형성 육종, 척색종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 평활근육종, 자궁경부함, 자궁암, 자궁내막암, 암종, 방광암, 상피 암종, 편평세포 암종, 선암, 기관지 암종, 신세포암, 간세포암, 담도암, 신경내분비 암, 유암종 종양, 확산형 거대세포 종양 및 표모세포종 중에서 선택된다.

[0667] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는, 상기 화합물의 투여 이후에, 참고값에 비해, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%의 종양 성장의 감소를 일으키기에 충분한 투여량으로 투여된다.

[0668] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 면역조절제를 투여함을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 면역조절제는 PDL-1 억제제 또는 항-PDL-1 항체이다.

[0669] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PI3K-델타 억제제를 투여함을 추가로 포함한다.

[0670] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는, 대상체 내 화합물의 수준이, 투여 직후, 예를 들어, 6시간, 12시간, 24시간, 또는 48시간인, 선택된 시간의 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동안 PI3K-감마 억제의 화학물의 IC50보다 높은 투여량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는, 대상체 내 화합물의 수준이, 투여 직후, 예를 들어, 6시간, 12시간, 24시간, 또는 48시간인, 선택된 시간의 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동안 PI3K-델타 억제의 화학물의 IC50보다 낮은 투여량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물의 수준이 대상체의 혈장으로부터 측정된다. 하나의 실시양태에서, 화합물의 수준이 대상체의 조직으로부터 측정된다.

[0671] 하나의 실시양태에서, 대상체는 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 5-FU, 또는 테모졸로미드로 이미 치료받은 적이 있다.

[0672] 하나의 실시양태에서, 화합물에 의한 불연속적인 치료 이후에 일정 시간 동안 화합물의 항암 효과가 유지된다. 하나의 실시양태에서, 기간은 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일이다.

[0673] 염증성 질환의 치료

[0674] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 자가면역 질환을 비롯한 염증 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 제공한다. 자가면역 질환의 예는 비제한적으로 급성 파종뇌척수염(ADEM), 애디슨병, 항인지질 항체 증후군(APS), 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 자가면역성 피부병, 만성소화장애, 크론병, 당뇨병(1형), 굿파스처 증후군, 그레이비스병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토병, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 안구간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드의 갑상선염, 수포창, 다발관절염, 일차성 담즙성 간경화증, 건선, 류마티스성 관절염, 라이터증후군, 다카야수동맥염, 측두동맥염(또한, "거대 세포 동맥염"), 온난성 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 전신 탈모증(예를 들어, 염증성 탈모증), 차가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 하중막염, 간성 방선염, 신경근긴장증, 유육종증, 피부경화증, 궤양성 대장염, 백반 및 외음부 신경증을 포함한다. 다른 질환은 골-재흡수장애 및 혈전증을 포함한다.

[0675] 염증은 많은 형태를 취하며 비제한적으로 급성, 접착성, 위축성, 카타르성, 만성, 경화성, 확산성, 전파형, 삼출성, 섬유소성, 섬유성, 국소형, 육아종, 증식성, 비대, 간질성, 전이성, 괴사성, 폐색성, 실질성, 가소성(plastic), 생산성, 증식성, 가막성(pseudomembranous), 화농성, 경화성, 세로플라스틱(seroplastic), 중한, 단순한, 특이적, 아급성, 화농성, 독성, 화농성, 독성, 정신적 외상성 및/또는 궤양성 염증을 포함한다.

[0676] 예시적인 염증 증상은, 비제한적으로, 여드름과 관련된 염증, 빈혈(예를 들어, 재생불량성 빈혈, 용혈성 자가면역성 빈혈), 천식, 동맥염(예를 들어, 다발동맥염, 측두동맥염, 결절성동맥주위염, 다카야수동맥염), 관절염(예를 들어, 결정질 관절염, 퇴행성 관절염, 건선 관절염, 통풍 발적, 통풍성 관절염, 반응성 관절염, 류마티스성 관절염 및 라이터 관절염), 강직성 척추염, 아밀로스, 근위축성 측삭경화증, 자가면역성 질환, 알러지 또는 알러지 반응, 죽상동맥경화증, 기관지염, 활액낭염, 만성 전립선염, 결막염, 사가스병, 만성 폐쇄성 폐질환, 피부근염(cermatomyositis), 게실염, 당뇨병(예를 들어, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병), 피부 증상(예를 들어, 건선, 습진, 화상, 피부염, 가려움증(옴)), 자궁내막증, 길랑-발레 증후군, 감염, 허혈성 심장질환, 가와사키병, 사구체신염, 치은염, 과민증, 두통(예를 들어, 편두통, 긴장성 두통), 장폐색(예를 들어, 수술 후 장폐색 및 폐혈증 동안 장폐색), 특발성 혈소판 감소 자반증, 간질성 방광염(통증성 방광 증후군), 위장관 질환(예를 들어, 소화성 궤양, 국소장염, 게실염, 위장출혈, 호산성 위장 질환(예를 들어, 호산성 식도염, 호산성 위염, 호산성 위장염, 호산성 대장염), 위염, 설사, 위식도 역류 질환(GORD, 또는 그의 동의어 GERD), 염증성 장 질환(IBD)(예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염, 콜라겐성 대장염, 림프구 대장염, 허혈성 대장염, 전환성 대장염(diversion colitis), 베체트 증후군, 불확실성 대장염) 및 염증성 대장 증후군(IBS)), 루푸스, 다발성 경화증, 모피아, 중증 근무력증, 심근 허혈, 네크로 증후군, 수포창 외음부 질염, 악성 빈혈, 소화성 궤양, 다발성 근염, 일차성 담즙성 간경화증, 뇌질환(예를 들어, 파킨슨병, 헌팅튼병, 및 알츠하이머병)과 관련된 신경염증, 전립선염, 두개골 방사선 손상과 관련된 만성 염증, 골반 염증성 질환, 류마티스성 다발근육통, 재관류 손상, 국소 장염, 류마티스성 열, 전신성 홍반성 루푸스, 피부경화증, 시에로도마(scierodoma), 유관종증, 척추관절병증, 쇼그렌 증

후군, 갑상선염, 이식 거부반응, 건염, 외상 또는 상해(예를 들어, 동상, 화학 자극제, 독소, 상처, 화상, 신체 상해), 혈관염, 백반 및 베게너 육아종증을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염(예를 들어, 류마티스성 관절염), 염증성 장 질환, 염증성 대장 증후군, 천식, 건선, 자궁 내막증, 간질성 방광염 및 전립선염에서 선택된다. 특정 실시양태에서, 염증성 증상은 급성 염증성 증상(예를 들어, 감염으로부터 유발되는 염증)이다. 특정 실시양태에서, 염증성 증상은 만성 염증성 증상(예를 들어, 천식, 관절염 및 염증성 장 질환으로부터 유발되는 증상)이다. 화합물은 외상과 관련된 염증 및 비-염증성 근육통을 치료하는 데 유용할 수도 있다.

[0677] 면역 질환, 예를 들어, 자가-면역 질환은, 비-제한적으로 관절염(류마티스성 관절염, 척추관절병증, 통풍성 관절염, 퇴행성 관절증, 예를 들어, 퇴행성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 미분화 척추염, 베체트병, 용혈성 자가면역성 빈혈, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 아밀로이드증, 급성 어깨 통증, 건선, 및 아동 관절염), 천식, 죽상 동맥 경화증, 퇴행성 다리마비, 기관지염, 건초염, 활액낭염, 피부 증상(예를 들어, 건선, 습진, 화상, 피부염, 가려움(옴)), 야뇨증, 호산성 질환, 위장 질환(예를 들어, 소화성 궤양, 국소장염, 게실염, 위장출혈, 호산성 위장 질환(예를 들어, 호산성 식도염, 호산성 위염, 호산성 위장염, 호산성 대장염), 위염, 설사, 위식도 역류 질환(GORD, 또는 그의 동의어 GERD), 염증성 장 질환(IBD))(예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염, 콜라겐성 대장염, 림프구 대장염, 허혈성 대장염, 전환성 대장염, 베체트 증후군, 불확실성 대장염) 및 염증성 대장 증후군(IBS) 중에서 선택됨), 재발성 다발연골염(예를 들어, 위축성 다발연골염 및 전신성 다발연골염), 위장운동 약제에 의해 완화되는 질환(예를 들어, 장폐색, 수술 후 장폐색 및 폐혈증 중 장폐색; 위식도 역류 질환(GORD, 또는 그의 동의어 GERD); 호산성 식도염, 위마비, 예를 들어, 당뇨병성 위마비; 식품 못견딤증과 식품 알러지, 및 기타 기능성 대장 질환, 예를 들어, 비-궤양성 소화불량(NUD) 및 비-심장 흉통 (NCCP, 늑연골염 포함))을 포함한다. 특정 실시양태에서, 모든 다른 타입 I PI3 키나아제에 비해 PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ를 선택적으로 억제하는 것인, 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 치료 효과량으로 대상체(예를 들어, 포유동물)에게 투여함을 포함하는 염증성 또는 자가면역성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ의 선택적 억제는, 본원에서 기술된 임의의 질환 또는 증상의 치료에 유리할 수 있다. 예를 들어, PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ의 선택적 억제는 염증성 질환, 자가면역성 질환; 또는 천식, 폐기종, 알러지, 피부염, 류마티스성 관절염, 건선, 홍반성 루푸스, 아나필락시 또는 이식편 대 숙주 질환을 포함하는 원치않는 면역 반응과 관련된 질환을 억제할 수 있다. PI3K-δ 및/또는 PI3K-γ의 선택적 억제는, 박테리아, 바이러스 및/또는 진균 감염을 줄이는 능력에서의 동반 감소없이 염증성 또는 원치않는 면역 반응의 감소를 제공할 수 있다. PI3K-δ 및 PI3K-γ의 둘 다의 선택적 억제는, PI3K-δ 또는 PI3K-γ 단독을 선택적으로 억제하는 억제제에 의해 제공되는 것보다 큰 정도로 대상 내 염증성 반응을 억제한다는 점에서 유리할 수 있다. 하나의 양태에서, 청구 방법들 중 하나 이상은 생체 내에서 항원 특이적 항체 생성을 약 2배, 3배, 4배, 5배, 7.5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 약 1000배 이상 줄이는데 효과적이다. 또다른 양태에서, 청구 방법들 중 하나 이상은 생체 내에서 항원 특이적 IgG3 및/또는 IgGM 생성을 약 2배, 3배, 4배, 5배, 7.5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 약 1000배 이상으로 줄이는데 효과적이다. 또다른 양태에서, 청구 방법들 중 하나 이상은 생체 내에서 항원 특이적 IgG3 및/또는 IgGM 생성을 약 2배, 3배, 4배, 5배, 7.5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는약 1000배 이상으로 줄이는데 효과적이다.

[0678] 하나의 양태에서, 청구 방법들 중 하나 이상은, 비제한적으로, 관절의 부종 감소, 혈청 항-콜라겐 수준의 감소, 및/또는 골 흡수, 연골 손상, 파누스 및/또는 염증과 같은 관절 병리학의 감소를 포함하는 류마티스성 관절염과 관련된 증상들의 완화에 효과적이다. 또다른 양태에서, 청구 방법은 발목 염증을 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50% 또는 60%, 또는 약 75% 내지 90%로 감소시키는데 효과적이다. 또다른 양태에서, 청구 방법은 무릎 염증을 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 또는 60% 또는 약 75% 내지 90% 또는 그 이상으로 감소시키는데 효과적이다. 여전히 또다른 양태에서, 대체 방법은, 혈청 항-유형 II 콜라겐 수준을 적어도 약 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86%, 또는 87%, 또는 약 90% 이상 감소시키는데 효과적이다. 또다른 양태에서, 청구 방법은, 발목 조직병리적 점수를 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 또는 90% 또는 그 이상으로 줄이는데 효과적이다. 여전히 다른 양태에서, 청구 방법은 무릎 조직병리학 점수를 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 또는 90%, 또는 그 이상으로 줄이는데 효과적이다.

[0679] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 선택적 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하는, 대상체 내 관절염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 상기 치료는 대상체 내 골막성 골 형성을

감소시킨다. 하나의 실시양태에서, 상기 치료는 참고 값에 비해, 대상체 내 골막성 골 형성을 적어도 10%, 20%, 40%, 47%, 50%, 52%, 60%, 80%, 또는 82% 감소시킨다. 하나의 실시양태에서, 골막성 골 형성은 조직병리학적 점수 또는 골막성 뼈 폭에 의해 측정된다. 하나의 실시양태에서, 상기 치료는 참고 값에 비해 염증을 적어도 10%, 20%, 27%, 30%, 36%, 40%, 45%, 50%, 또는 57% 감소시키거나, 파누스를 적어도 10%, 20%, 28%, 30%, 40%, 44%, 50%, 또는 60%, 70%, 또는 71% 감소시키거나, 연골 손상을 적어도 10%, 20%, 28%, 30%, 40%, 45%, 50%, 또는 59% 감소시키거나, 대상체 내 뼈 재흡수를 적어도 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 44%, 50%, 60%, 또는 65% 감소시킨다. 하나의 실시양태에서, 치료는 대상체 내 항-콜라겐 수준 또는 관절 종창을 감소시킨다.

[0680] 일부 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-α 및/또는 PI3K-β와 같은 다른 PI3K 동형들보다 큰 정도로 PI3K의 δ동형이 원인인 질환 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-α 및/또는 PI3K-β와 같은 다른 PI3K 동형들보다 큰 정도로 PI3K의 γ동형이 원인인 질환 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. PI3K-δ 및 PI3K-γ의 선택적 억제제는 PI3K-α 및/또는 PI3K-β를 억제하는 덜 선택적인 화합물을 사용하는 것에 비해, 예를 들어, 개선된 부작용 프로파일, 또는 박테리아, 바이러스 및/또는 진균 감염을 줄이는 능력 측면에서의 줄어든 감소와 같은 장점을 제공한다.

[0681] 다른 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로 폐소엽, 흉강, 기관지, 기도, 상부 호흡기 또는 호흡을 위한 신경과 근육에 영향을 미치는 질병을 비롯한 호흡기 질환을 치료하기 위해서, 본원에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 제공한다. 예를 들어, 상기 방법은 폐쇄성 폐질환을 치료하기 위해서 사용된다. 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 공기 흐름 장애 또는 제한으로 특징화되는 호흡기관 질환의 그룹을 포괄하는 용어이다. 이 포괄적 용어에 포함되는 증상은, 비제한적으로 만성 기관지염, 폐기종 및 기관지 확장을 포함한다.

[0682] 또다른 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물은 천식의 치료에 사용된다. 또한, 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 또는 본원에 기술된 약학 조성물은 내독성혈증 및 패혈증의 치료에 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 또는 약학 조성물은 류마티스성 관절염(RA)의 치료에 사용된다. 여전히 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 또는 약학 조성물은 접촉성 또는 아토피 피부염의 치료에 사용된다. 접촉성 피부염은 자극성 피부염, 광독성 피부염, 알러지성 피부염, 광알러지성 피부염, 접촉성 두드러기, 전신성 접촉성-타입 피부염 등을 포함한다. 자극성 피부염은, 피부가 특정 물질에 민감할 때 피부 위에 너무 많은 상기 물질이 사용될 때, 발생될 수 있다. 종종 습진으로 지칭되는 아토피 피부염은 일종의 피부염, 아토피 피부 질병이다.

[0683] 특정 실시양태에서, 본 발병은 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 선택적 PI3K-γ 억제제, 예를 들어, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 대상체에게 투여함을 포함하는, 염증성 질환을 앓는 대상체의 호중구 이동 또는 침습을 감소시키는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 호중구 이동 또는 침습은 상기 화합물의 투여 이후에, 참고 값에 비해, 적어도 약 10%, 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 90% 감소한다. 하나의 실시양태에서, 염증성 질환은 COPD, 관절염, 천식, 건선, 피부경화증, 근염, 유육종증, 피부근염, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스, 조르그렌 증후군, 뇌척수염 및 염증성 장 질환(IBD)으로 구성된 군 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 염증성 질환은 COPD 또는 관절염이다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 PI3K-델타 억제제 치료에 대해서는 무반응성이거나 비반응성이다.

[0684] 기타 질환 또는 증상의 치료

[0685] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체 내 혈관형성 또는 혈관생성과 관련된 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 종양 혈관생성, 만성 염증성 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염 및 만성염증성탈수초성 다발성 신경병증, 죽상경화증, 염증성 장 질환, 피부 질환, 예를 들어, 건선, 습진, 및 피부경화증, 당뇨병, 당뇨 망막증, 조산, 연령과 관련된 황반 퇴화, 혈관종, 신경교종, 악성 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 상피세포 암 중에서 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0686] 추가로, 본원에 기술된 화합물은 죽상경화증을 비롯한 동맥경화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 동맥경화증

은 중간 동맥 또는 대동맥의 임의의 경화를 설명하는 일반적인 용어이다. 죽상경화증은 구체적으로 죽상판에 의한 동맥의 경화이다.

[0687] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체 내 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 심혈관 질환의 예는, 비제한적으로, 죽상경화증, 협착증, 혈관 폐색 및 경동맥 폐쇄증을 포함한다.

[0688] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체 내 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0689] 추가로, 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물은 여드름을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 염증성 증상 및/또는 면역 질환은 피부 증상이다. 일부 실시양태에서, 피부 증상은 가려움(옴), 건선, 습진, 화상 또는 피부염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 피부 증상은 건선이다. 특정 실시양태에서, 피부 증상은 가려움이다.

[0690] 특정 실시양태에서, 염증성 질환 및/또는 면역 질환은 위장관 질환이다. 일부 실시양태에서, 위장관 질환은 위장관 질환(예컨대, 위궤양, 지방성 장염, 게실염, 소화관 출혈, 호산구성 위장관 질환(예컨대, 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 호산구성 위장염, 호산구성 대장염), 위염, 설사, 위-식도 역류 질환(GORD, 또는 그의 동의어 GERD), 염증성 대장 질환(IBD)(예컨대, 크론병, 궤양성 대장염, 교원질 대장염, 림프구성 대장염, 허혈성 대장염, 전환 대장염, 베체트병, 불확실한 대장염) 및 염증성 대장 증후군(IBS)으로부터 선택됨)으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 위장관 질환은 염증성 장질환(IBD)이다.

[0691] 또한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물이 사구체신염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 사구체신염은 사구체의 염증을 특징으로 하는 1차 또는 2차 자가면역 신장 질환이다. 이는 증상이 없거나, 혈뇨 및/또는 단백뇨를 보일 수 있다. 많은 인식된 유형이 존재하며, 급성, 하위급성 또는 만성 사구체신염으로 나뉜다. 전염성(박테리아성, 바이러스성 또는 기생충 질병), 자가면역, 또는 부종양이 원인일 수 있다.

[0692] 일부 실시양태에서, 본 발명은 다기관 기능 부전을 치료하기 위한 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 대상체에서 간 질환(당뇨병 포함), 쓸개 질환(담석 포함), 췌장염 또는 신장 질환(증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 포함) 또는 통증을 치료하기 위한, 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0693] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게의 배세포 착상을 방지하기 위한, 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0694] 일부 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 베르나르-술리에(Bernard-Soulier) 증후군, 글란즈만(Glanzmann) 혈소판 무력증, 스캇(Scott) 증후군, 폰 빌레브란트(von Willebrand) 질환, 헤르만스키-푸드락(Hermansky-Pudlak) 증후군, 및 그레이(Gray) 혈소판 증후군을 포함하는 혈소판 응고 또는 혈소판 응집과 관련된 질환을 치료하기 위한, 본원에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0695] 일부 실시양태에서, 본 발명은 골격근 위축, 골격 또는 근육 비대인 질환을 치료하기 위한, 본원에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 본원에서 논의된 암, 이식-관련 질환(예컨대, 감소된 거부율, 이식편대 숙주병 등), 근육 경화증(MS), 알러지성 질환(예컨대, 관절염, 알러지성 뇌척수염) 및 다른 면역억제-관련된 질환, 대사성 질환(예컨대, 당뇨

병), 혈관 손상에 따른 내막 두께 감소, 및 미스폴딩된(misfolded) 단백질 질환(예컨대, 알츠하이머병, 고세병(Gaucher's Disease), 파킨슨병, 헌팅턴병, 낭포성 섬유증, 황반 변성, 망막색소변성증, 및 프리온 질환)(mTOR 억제는 미스폴딩된 단백질 응집의 효과를 완화시킬 수 있음)을 포함하는 질환의 치료를 위하여 본원에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다. 또한, 질환은 과오종(hamartoma syndromes), 예컨대 결절성 경화증 및 코우덴병(또한, 코우덴 증후군 및 다중 과오종으로 지칭됨)을 포함한다.

[0696] 추가로, 본 발명에서 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물은, 윤활낭염, 루푸스, 급성 횡단성 척수염(ADEM), 에디슨병, 항인지질 항체 증후군(APS), 아밀로이드증(전신성 및 국소 아밀로이드증, 및 1차 및 2차 아밀로이드증을 포함), 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 만성 소화 장애증, 크론병, 당뇨병(1형), 호산구 위장염, 굿파스쳐 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토병, 염증성 장질환, 홍반성 루푸스(피부의 홍반성 루푸스 및 전신 홍반성 루푸스를 포함함), 중증 근무력증, 안구간대경련 근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 갑상선염, 퇴행성 관절염, 포도막 망막염, 천포창, 다발성 관절염, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두부 동맥염, 온난 자가 면역 용혈 빈혈, 베게너 육아종, 전신 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경 실조증, 자궁 내막증, 화농성 한선염, 간질성 방광염, 신경근육 긴장증, 유육종증, 강피증, 궤양성 대장염, 백반증, 외음부 동통, 충수염, 동맥염, 관절염, 안검염, 모세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 융모양막염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합 조직염, 위염, 위장염, 치은염, 간염, 한선염, 회장염, 홍채염, 후두염, 유방염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신장염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 축농증, 구내염, 활액막염, 색소성융모결절성 활막염(건활막의 거대세포 종양으로도 공지됨), 건염, 편도염, 포도막염(예를 들어, 눈의 포도막염), 질염, 혈관염, 또는 외음염을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물을 사용할 수 있다.

[0697] 추가로, 본 발명에서 제공된 화합물은, 만성 알러지성 비염, 장간막염, 복막염, 선단 피부염, 피부 혈관염, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 다형 홍반, 간찰진, 스티븐스 존슨 증후군, 독성 표피 괴사융해, 피부 알러지, 심각한 알러지 반응/아나필락시스, 알러지성 육아종증, 베게너 육아종증, 알러지성 결막염, 맥락망막염, 결막염, 전염성 각결막염, 각결막염, 신생아 안염, 트라코마, 포도막염, 안구 염증, 눈의 림프종, 점막연관성 림프종, 안검결막염, 유방염, 치은염, 치관주위염, 인후염, 비인두염, 타액 선염, 근골격계 염증, 성인 발병성 스틸병, 베체트병, 윤활낭염, 연골석회화, 지염, 펠티 증후군, 통풍, 전염성 관절염, 라임병, 염증성 퇴행성 관절염, 관절 주위염, 라이터 증후군, 로스리버 바이러스 감염, 급성 호흡 곤란 증후군, 급성 기관지염, 급성 축농증, 알러지성 비염, 천식, 중증 무반응성 천식, 인후염, 흉막염, 비인두염, 계절성 알러지성 비염, 축농증, 천식 지속상태, 기관 기관지염, 비염, 장막염, 뇌수막염, 시신경 척수염, 폴리오바이러스 감염, 알포트 증후군, 귀두염, 부고환염, 부고환 고환염, 국소 분절 사구체 경화증, 사구체신염, IgA 신장병(버거병), 고환염, 자궁주위염, 골반 염증성 질환, 전립선염, 신우염, 신우방광염, 신우신염, 베게너 육아종증, 고요산혈증, 대동맥염, 동맥염, 유미심낭염, 드레슬러 증후군, 동맥 내막염, 심내막염, 두개외 측두부 동맥염, HIV 관련된 동맥염, 두개내 측두부 동맥염, 가와사키병, 임파절 정맥염, 몬도르병, 동맥 주위염, 또는 심낭염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0698] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 자가면역성 간염, 공장염, 장간막염, 점막염, 비알코올성 지방간염, 비바이러스성 간염, 자가면역 췌장염, 간주위염, 복막염, 맹낭염, 직장염, 위막성 대장염, 직장구불결장염, 살핑고복막염, 구불결장염, 지방간염, 궤양성 대장염, 처그-스트라우스 증후군, 궤양성 직장염, 과민성 대장 증후군, 위장 염증, 급성 전장염, 항문염, 발저 괴사, 담낭염, 대장염, 크론병, 게실염, 장염, 전장염, 장간염, 호산구성 식도염, 식도염, 위염, 출혈성 장염, 간염, 간염 바이러스 감염, 간담관염, 비대성 위염, 회장염, 회장 맹장염, 유육종증, 염증성 장질환, 강직성 척추염, 류마티스 관절염, 아동 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 루푸스(피부/전신성/신장염), AIDS, 무감마글로불린혈증, AIDS 관련된 합병증, 브루톤 병, 체디아크 히가시 증후군, 공통 가변성 면역결핍, 디조지증후군, 이상감마글로불린혈증, 면역글로불린 결핍증, 잡 신드롬, 네젤로프 증후군, 식세포 박테리아성 질환, 비스코트-알드리치 증후군, 무비증, 상피병, 비기능항진증, 가와사키병, 임파선염, 림프수종, 임파낭종, 논 밀로이 메이지 신드롬, 비장병, 비종, 흉선종, 흉선 질병, 혈관주위염, 정맥염, 늑막심낭염, 다동맥염 열모증, 혈관염, 타카야스 동맥염, 측두부 동맥염, 혈전혈관염, 폐색성 혈전혈관염, 혈전심내막염, 혈전정맥염, 또는 COPD를 치료하기 위해 사용된다.

[0699] 또다른 양태에서, 본 발명은, 백혈구의 기능을 방해하거나 파골세포의 기능을 방해하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 백혈구 또는 파골세포와, 기능방해량의 본 발명에서 제공된 화합물을 접촉시킴을 포함한다.

[0700] 또다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 본원에서 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 대상체의 눈에 투여함으로써 안과 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0701] 추가로, 본 발명에서 제공되는 화합물을, 안약, 안구내 주사, 유리체내 주사, 국소적으로 또는 약물 용리 기구, 마이크로캡슐, 이식 또는 미소유체 장치의 사용을 통해 투여하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 본원에서 제공된 화합물은 상기 화합물의 안구내 침투를 증가시키는 담체 또는 부형제, 예를 들어, 계면 필름으로 둘러싸인 오일형 코어를 갖는 콜로이드성 입자를 포함하는 오일과 물의 에멀젼과 함께 투여한다.

[0702] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 사용하여 질환 또는 질병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 질환 또는 질병이 크론병; 피부 루푸스; 다발성 경화증; 류마티스성 관절염; 및 전신성 홍반성 루푸스인, 방법을 제공한다.

[0703] 다른 실시양태에서, 본 발명은, 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 사용하여 질환 또는 질병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 질환 또는 질병이 강직성 척추염; 만성 폐쇄성 폐질환; 중증 근무력증; 눈의 포도막염, 건선; 및 건선 관절염인 방법을 제공한다.

[0704] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 사용하여 질환 또는 질병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 질환 또는 질병이 성인형 스틸병; 염증성 탈모증; 아밀로이드증; 항인지질항체증후군; 자가면역성 간염; 자가면역성 피부 질환, 베체트병; 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증; 호산성 위장염; 염증성 근육병, 수포창, 류마티스성 다발근통; 재발성 다발 연골염; 쇼그렌 증후군; 일시적 관절염; 궤양성 대장염; 혈관염; 백반증, 및 베그너 육아종증인, 방법을 제공한다.

[0705] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 사용하여 질환 또는 질병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 질환 또는 질병이 통풍 발적; 유육종증; 및 전신성 경화증인 방법을 제공한다.

[0706] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 사용하여 질환 또는 질병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 질환 또는 질병이 천식; 관절염(예를 들어, 류마티스성 관절염 및 건선 관절염); 건선; 피부경화증; 근염(예를 들어, 피부근염); 루푸스(예를 들어, 피부 홍반성 루푸스("CLE") 또는 전신성 홍반성 루푸스("SLE")); 또는 쇼그렌 증후군인, 방법을 제공한다.

[0707] 질환 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 관리에서의 본 발명에서 제공된 화합물의 효능은 당업계에 공지된 다양한 동물 모델을 사용하여 시험될 수 있다. 예를 들어, 천식의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은 예를 들어, 문헌[Lee *et al.* (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9]에 기술된 난 유도된 천식 동물 모델을 사용하여 평가될 수 있고; 관절염(예를 들어, 류마티스성 관절염 또는 건선성 관절염)의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은 예를 들어, 문헌[Williams et al. (2010) Chem Biol, 17(2): 123-34], WO 2009/088986, WO 2009/088880, 및 WO 2011/008302에서 기술된 자가면역 동물 모델을 사용하여 평가할 수 있고; 건선의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은, 예를 들어, 문헌[Boehncke *et al.* (2007) *Clinics in Dermatology*, 25: 596-605]에서 기술하는 바와 같이, 표피, 혈관 또는 면역 세포의 표적 돌연변이를 갖는 유전자이식 또는 녹아웃 마우스 모델, 자발적인 돌연변이로부터 유래된 마우스 모델, 및 인간 피부 또는 면역 세포의 이종 이식을 이용한 면역 결핍 마우스 모델을 사용하여 평가할 수 있고; 섬유증 또는 섬유증 증상의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은 신장 섬유증의 일측 요관폐쇄 모델(문헌[Chevalier *et al.*, *Kidney International* (2009) 75:1145-1152] 참고), 폐 섬유증의 블레어 마이신 유도 모델(문헌[Moore and Hogaboam, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* (2008) 294:L152-L160] 참고), 다양한 간/담즙 섬유증 모델(문헌[Chuang *et al.*, *Clin Liver Dis* (2008) 12:333-347] 및 [Omenetti, A. *et al.* (2007) *Laboratory Investigation* 87:499-514](담즙관-묶임 모델)), 또는 다수의 골수섬유증 마우스 모델(문헌[Varicchio, L. *et al.* (2009) *Expert Rev. Hematol.* 2(3):315-334] 참고)을 사용하여

평가될 수 있고; 피부경화증의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은 예를 들어, 문헌[Yamamoto *et al*. (1999) *J Invest Dermatol* 112: 456-462]에 기술된 블레어마이신("BLM")의 반복 국소 주사에 의해 유도된 마우스 모델을 사용하여 평가될 수 있고; 피부근염의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은 예를 들어, 문헌[Phyanagi *et al*. (2009) *Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3118-3127]에서 기술한 토끼 미오신으로 면역화함으로써 유도된 근염 마우스 모델을 사용하여 평가될 수 있고; 루푸스(예를 들어, CLE 또는 SLE)의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은 예를 들어, 문헌[Ghoreishi *et al*. (2009) Lupus, 19: 1029-1035, Ohl *et al*. (2011) *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Article ID 432595 (14 pages)], 문헌[Xia *et al*. (2011) *Rheumatology*, 50:2187-2196], 문헌[Pau *et al*. (2012) *PLoS ONE*, 7(5):e36761 (15 pages)], 문헌[Mustafa *et al*. (2011) *Toxicology*, 290:156-168], 문헌[Ichikawa *et al*. (2012) *Arthritus and Rheumatism*, 62(2): 493-503], 문헌[Ouyang *et al*. (2012) *J Mol Med*, DOI 10.1007/s00109-012-0866-3(10 pages)], 문헌[Rankin *et al*. (2012) *Journal of Immunology*, 188:1656-1667]에서 기술된 다양한 동물 모델을 사용하여 평가될 수 있고; 쇼그렌 증후군의 치료, 예방 및/또는 관리 효능은, 예를 들어, 문헌[Chiorini *et al*. (2009) *Journal of Autoimmunity*, 33: 190-196]에 기술된 다양한 마우스 모델을 사용하여 평가될 수 있다.

[0708] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 천식을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에 사용될 때, "천식"은 원인 관계없이 기도의 수축을 포괄한다. 천식의 일반적인 계기는, 비제한적으로 환경 자극제(예를 들어, 알러지항원), 찬 공기, 따뜻한 공기, 향수, 습한 공기, 운동이나 과로 및 감정적 스트레스로의 노출을 포함한다. 또한, 본원은 천식과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 상기 증후군의 예는, 비제한적으로 심각한 기침, 기도 수축 및 점액 생성을 포함한다.

[0709] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 관절염을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "관절염"은 관절염의 모든 유형 및 징후를 포괄한다. 예를 들면, 비제한적으로, 결정성 관절염, 퇴행성 관절염, 건선 관절염, 통풍성 관절염, 반응성 관절염, 류마티스성 관절염 및 라이터 관절염을 포괄한다. 하나의 실시양태에서, 질환 또는 질병은 류마티스성 관절염이다. 또다른 실시양태에서, 질환 또는 질병은 건선 관절염이다. 또한, 본 발명은 관절염과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 상기 증상의 예는, 비제한적으로 관절 변형으로 진행하는 관절통, 또는 혈관, 심장, 폐, 피부 및 근육과 같은 신체 기관에서의 손상을 포함한다.

[0710] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 건선을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "건선"은 건선의 모든 유형 및 징후를 포괄한다. 예를 들면, 비제한적으로, 플라크 건선(예를 들어, 만성 플라크 건선, 보통의 플라크 건선 및 심한 플라크 건선), 적상 건선, 부위바뀜건선, 농포 건선, 보통의 수포창, 홍피성 건선, 염증성 장 질환(IBD)과 관련된 건선, 및 류마티스성 관절염(Ra)와 관련된 건선을 포함한다. 또한, 본 발명은 건선과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 상기 증상의 예는, 비제한적으로 은색 비닐로 덮인 피부의 적색 패치; 작은 스케일링 점; 출혈될 수도 있는 건조한 크랙화된 피부; 소양감; 화상; 쓰림; 두꺼워지거나 작은 자국이 나거나 이랑 모양이 만들어져 있는 손톱; 및 붓고 뻣뻣한 관절을 포함한다.

[0711] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 섬유증 및 섬유증 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "섬유증" 또는 "섬유증 증상"은 섬유증 또는 섬유증 증상의 모든 유형 및 징후를 포괄한다. 예를 들면, 비제한적으로, 조직 섬유증의 형성 또는 침착; 섬유증 병변의 크기, 세포질(예를 들어, 섬유모세포 또는 면역 세포 갯수), 조성또는 세포 함량의 감소; 섬유증의 병변의 콜라겐 또는 하이드록시프롤린 함량의 감소; 피브로겐 단백질의 발현 또는 활성의 감소; 염증성 반응과 관련된 섬유증의 감소; 섬유증과 관련된 중량 손실의 감소; 또는 생존율 증가를 포함한다.

[0712] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 1차 섬유증이다. 하나의 실시양태에서, 섬유증 증상은 특발성이다. 다른 실시양태에서, 섬유증 증상은 질환(예를 들어, 감염성 질환, 염증성 질환, 자가면역성 질환, 악성 또는 암성 질환, 및/또는 결합 조직 병); 독소; 인설트(예를 들어, 환경오염(예를 들어, 석면, 석탄 가루, 다환식 방향족 탄화수소), 흡연, 상처); 의학적 치료(예를 들어, 수술 절개, 화학요법 또는 방사선), 또는 이들의 조합과 관련된다(예를 들어, 이들에 부차적이다).

[0713] 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 피부경화증 또는 루푸스, 예를 들어, 전신성 홍반성 루푸스 중에서 선택된 자가면역성 질환과 관련된다. 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 전신성이다. 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 전신성 경화증(예를 들어, 제한된 전신성 경화증, 확산형 전신성 경화증, 또는 전신성 경화증 사인 피부경화증), 신원발성 전신성 섬유증, 담낭 섬유증, 만성 이식편 대 숙주병, 또는 죽상경화증이다.

[0714] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 폐의 섬유증 증상, 간의 섬유증 증상, 심장 또는 맥관 구조의 섬유증 증상, 신장의 섬유증 증상, 피부의 섬유증 증상, 위장관의 섬유증 증상, 골수 또는 조혈 조직의 섬유증 증상, 신경계의 섬유증 증상, 눈의 섬유증 증상, 또는 이들의 조합이다.

[0715] 다른 실시양태에서, 섬유증 증상은 하나 이상의 근육, 힘줄, 연골, 피부(예를 들어, 피부 표피 또는 내피), 심장 조직, 혈관 조직(예를 들어, 동맥, 정맥), 췌장 조직, 폐 조직, 간 조직, 신장 조직, 방광 조직, 난소 조직, 신경 조직, 고환 조직, 복막 조직, 결장, 소장, 담즙관, 소화관, 골수, 조혈 조직, 또는 눈(예를 들어, 망막) 조직 중에서 선택된 조직에 영향을 미친다.

[0716] 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 눈의 섬유증 증상이다. 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 하나 이상의 녹내장, 황반변성(예를 들어, 연령-관련 황반변성), 황반부종(예를 들어, 당뇨병성 황반부종), 망막병(예를 들어, 당뇨 망막증), 또는 건성 안질환이다.

[0717] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 폐의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 폐의 섬유증 증상은 하나 이상의 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(IPF), 통상형 간질성 폐렴(UIP), 간질성 폐 질환, 잠재성 섬유성 폐포염(CFA), 기관지 확장, 및 피부경화증 폐 질환 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 폐 섬유증은 질환, 독소, 인설트, 의학적 치료 또는 이들의 조합의 부차적인 것이다. 예를 들어, 폐의 섬유증은 질환 과정, 예를 들어, 석면증 및 규폐증; 직업상 위험; 환경 오염; 흡연; 자가면역성 연결조직 질환(예를 들어, 류마티스성 관절염, 피부경화증 및 전신성 홍반성 루푸스 (SLE)); 연결조직 질환, 예를 들어, 유육종증; 감염성 조직, 예를 들어, 감염, 구체적으로 만성 감염; 의학적 치료, 비-제한적으로 방사선요법, 및 약물 요법, 예를 들어, 화학요법(예를 들어, 블레어마이신, 메쏘트렉세이트, 아미오다론, 부술판, 및/또는 니트로퓨란토인) 중 하나 이상과 관련된다(예를 들어, 이것의 부차적인 것이다). 하나의 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 방법으로 치료된 폐의 섬유증 증상은 암 치료, 예를 들어, 암(예를 들어, 편평세포 암종, 고환암, 블레어마이신에 의한 호지킨병)과 관련된다(예를 들어, 이것의 부차적인 것이다)). 하나의 실시양태에서, 폐의 섬유증 증상은 자가면역성 연결조직 질환(예를 들어, 피부경화증 또는 루푸스, 예를 들어, SLE)과 관련된다.

[0718] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 간의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 간의 섬유증 증상은, 하나 이상의 지방간 질환, 지방증(예를 들어, 비알코올성 지방간염(NASH), 콜레스테르 간 질환(예를 들어, 일차성 담즙성 간경화증(PBC)), 간경변증, 알코올 유도 간 섬유증, 담즙관 손상, 담즙 섬유증, 또는 담관병변 중에서 선택된다. 다른 실시양태에서, 간의 또는 간 섬유증은, 비-제한적으로, 알코올, 바이러스 감염, 예를 들어, 감염(예를 들어, 간염 C, B 또는 D), 자가면역성 간염, 비-알코올성 지방산 간 질환(NAFLD), 진행성 괴상 섬유증, 독소 또는 자극성 물질(예를 들어, 알코올, 약학 약물 및 환경 독소)로의 노출과 관련된 간 섬유증을 포함한다.

[0719] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 심장의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 심장의 섬유증 증상은 심근 섬유증(예를 들어, 방사선 심근염 관련된 심근 섬유증, 수술 절차 문제(예를 들어, 수술 후 심근 섬유증), 감염성 질환(예를 들어, 샤가스병, 박테리아, 선모충병 또는 진균 심근염)); 육아종, 대사 저장 질환(예를 들어, 심근병증, 혈색소 침착증); 발달 장애(예를 들어, 심장내막 탄력섬유증); 동맥 경화, 또는 독성 또는 자극성 물질로의 노출(약물 유발 심근병증, 약물 유발 심장 독성, 알코올성 심근병증, 코발트 중독 또는 노출)이다. 특정 실시양태에서, 심근 섬유증은 심장 조직의 염증성 질환(예를 들어, 심근 유육종증)과 관련된다. 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 심근경색과 관련된 섬유증 증상이다. 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 웅혈심부전증과 관련된 섬유증 증상이다.

[0720] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 신장의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 신장의 섬유증 증상은 하나 이상의 신장 섬유증(예를 들어, 만성 신장 섬유증), 상처/섬유증과 관련된 신장병(예를 들어, 당뇨병과 관련된 만성 신장병(예를 들어, 당뇨병성 신장병)), 루푸스, 신장의 피부경화증, 사구체 신염, 국소 분절 사구체 경화증, IgA 신장병, 인간 만성 신장 질환(CKD)과 관련된 신장 섬유증, 만성 진행형 신장병(CPN), 뇨세관사이질 섬유증, 요관 폐쇄, 만성 요독증, 만성 간질 신염, 방사선 신장염, 사구체 경화증, 진행형 사구체신증(PGN), 내피/혈전성 미세 혈관병증 상처, HIV-관련 신장병, 또는 독소, 자극성 물질 또는 화학치료제로의 노출과 관련된 섬유증 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 신장의 섬유증 증상은 신장의 피부경화증이다. 일부 실시양태에서, 신장의 섬유증 증상은 이식 신장병, 당뇨병성 신장병, 루푸스 신염, 또는 국소 분절 사구체경화증(FSGS)이다.

[0721] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 피부의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 피부의 섬유증 증상은 하나 이상의 피부 섬유증(예를 들어, 비대성 흉터, 켈로이드), 피부경화증, 신원발성 전신성 섬유증(예를 들어, 심각한 신장기능 부전을 앓는 환자에게 갈도리늄(이는 종종 MRI에 대한 대비 물질로서 종종 사용됨)으로의 노출 이후에

발생함), 및 켈로이드 중에서 선택된다.

[0722] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 위장관의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 피부경화증과 관련된 섬유증; 방사선 유도된 소화관 섬유증; 바레트 식도와 만성 위염과 같은 전장 염증성 질환과 관련된 섬유증, 및/또는 후장 염증성 장애, 예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 궤양성 대장염 및 크론병과 관련된 섬유증 중 하나 이상 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 위장관의 섬유증 증상은 피부경화증과 관련된 섬유증이다.

[0723] 특정 실시양태에서, 섬유증 증상은 골수 또는 조혈 조직의 섬유증 증상이다. 특정 실시양태에서, 골수의 섬유증 증상은 골수의 만성 척수증식성 종양의 내재적 특징, 예컨대 1차 골수 섬유증(또는 본원에서 원인불명골수화생 또는 만성 특발성 골수섬유증으로 지칭됨)이다. 다른 실시양태에서, 골수 섬유증은 클론 증식성 질환에 의해 야기되는 증상 또는 악성 증상과 관련된다(예를 들어, 이것의 부차적인 것이다). 다른 실시양태에서, 골수 섬유증은 혈액 장애(예를 들어, 하나 이상의 진성 적혈구 증가증, 본질적 혈소판 감소증, 골수 이형성증, 모발 세포 백혈병, 림프종(예를 들어, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종), 다발성 골수종 또는 만성 골수 백혈병(CML) 중에서 선택된 혈액 장애)와 관련된다. 심지어 다른 실시양태에서, 연골 섬유증은, 비-혈액학적 장애(예를 들어, 골수로의 고형암 전이, 자가면역성 장애(예를 들어, 전신성 홍반성 루푸스, 피부경화증, 혼합된 연결조직 질환, 또는 다발근염), 감염(예를 들어, 폐결핵), 또는 비타민 D 결핍과 관련된 2차 부갑상선기능항진 중에서 선택된 비-혈액학 장애)과 관련된다(이것의 부차적인 것이다). 일부 실시양태에서, 섬유증 증상은 특발성 또는 약물-유도된 골수섬유증이다. 일부 실시양태에서, 골수 또는 조혈 조직의 섬유증 증상은 전신성 홍반성 루푸스 또는 피부경화증과 관련된다.

[0724] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 피부경화증을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 피부경화증은 피부 및/또는 기타 결합 조직의 경화 및 조임을 포함하는 질환의 그룹이다. 피부경화증은 국소적(예를 들어, 단지 피부에만 영향을 미침) 또는 전신성(예를 들어, 혈관 및/또는 내부 장기와 같은 다른 시스템에 영향을 미침)일 수도 있다. 피부경화증의 일반적인 증후군은, 레이노현상, 위식도 역류 질환, 및 피부 변화(예를 들어, 부은 손가락과 손, 또는 두꺼워진 피부 패치)일 수도 있다. 일부 실시양태에서, 피부경화증은 국소화되고, 예를 들어 국소피부경화증 또는 선형 피부경화증이다. 일부 실시양태에서, 증상은 전신성 경화증, 예를 들어, 제한형 전신성 경화증, 확산형 전신성 경화증, 또는 전신성 경화증 사인 피부경화증이다.

[0725] 국소화된 피부경화증(국소화된 피부 섬유증)은 국소피부경화증 및 선형 피부경화증을 포함한다. 국소피부경화증은, 주변부는 보라색이고 중간은 백색인 피부의 타원형의 두꺼워진 패치에 의해 특징화된다. 선형 피부경화증은 아동에서 보다 일반적이다. 선형 피부경화증의 증상은 신체의 한쪽 측면에만 대부분 나타날 수도 있다. 선형 피부경화증에서, 경화된 피부의 밴드 또는 가닥은 한쪽 또는 양쪽 팔 또는 다리에 또는 이마에서 발달할 수도 있다. 사브르상도흔(en coup de sabre)(정면 선형 피부경화증 또는 국소피부경화증 사브르상도흔)은 두피 또는 얼굴의 선형 변병에 의해 전형적으로 특징화된 국소화된 피부경화증의 유형이다.

[0726] 전신성 피부경화증(전신성 경화증)은, 예를 들어, 제한형 전신성 경화증(또한, 제한된 피부 전신성 경화증, 또는 CREST 증후군으로 공지됨), 확산형 전신성 경화증(또한 확산형 피부 전신성 경화증으로 공지됨), 및 전신성 경화증 사인 피부경화증을 포함한다. CREST는 석회화(예를 들어, 디지트(digit)의 석회화), 레이노 현상, 식도 기능 장애, 가락피부경화증 및 모세혈관확장과 같은 제한형 피부 경화증을 동반할 수 있는 하기의 합병증을 의미합니다. 전형적으로, 제한형 피부경화증은 손, 팔 및 얼굴에 주로 영향을 미치는 피부 징후를 포함한다. 제한형 및 확산형 아형은 피부 침범의 정도에 따라 구별되되, 제한형 질환에서 근위 사지 및 몸통은 겪지 않았다. 예를 들어, 문헌[Denton, C.P. et al. (2006), *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2(3):134-143]을 참고한다. 제한형 아형은 또한 전형적으로 레이노 현상의 긴 이전의 역사를 포함하는 반면, 확산형 아형에서, 레이노 현상의 개시는 다른 징후와 동시에 존재할 수 있거나 그 이후에 나타날 수 있다. 제안형 및 확산형 아형은 내부 기관을 포함할 수도 있다. 제한형 전신성 경화증의 전형적인 내장 징후는 고립성 폐 고혈압, 심한 장의 침범 및 폐 섬유증을 포함한다. 확산형 전신성 경화증의 전형적인 내장 징후는 콩팥 위기, 폐 섬유증, 및 심장병을 포함한다. 확산형 전신성 경화증은 전형적으로 빠르게 진행하고 넓은 영역의 피부 또는 하나 이상의 내부 기관(예를 들어, 신장, 식도, 심장 또는 폐)에 영향을 미친다. 전신성 경화증 사인 피부경화증은 환자가 피부 경화증 없이 내부 기관으로의 맥관 및 섬유증의 손상을 발달시키는 희귀 질환이다.

[0727] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 염증성 근육병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "염증성 근육병"은 염증성 근육병의 모든 유형 및 징후를 포괄한다. 예를 들면, 비제한적으로, 근육 약화(예를 들어, 근위부 근육 약화), 피부 발진, 걷거나 서는 것 이후의 피로, 넘어지거나 떨어지는 것, 연하 곤란, 발성장애, 호흡 곤란, 근육통, 부드러운 근육, 체중 감소, 미열, 폐 염증, 가벼운 민감도, 피부 또는 근

육 하에서의 칼슘 침착(석회화), 뿐만 아니라 당업계에 공지되거나 본원에서 개시된 염증성 근육병의 생물학적으로 수반되는 일을 포함한다. 염증성 근육병(예를 들어, 피부근염)의 생물학적 수반사항은, 예를 들어 바뀐(예를 들어, 증가된) 수준의 사이토카인(예를 들어, 타입 I 인터페론(예를 들어, IFN-α 및/또는 IFN-β), 인터루킨(예를 들어, IL-6, IL-10, IL-15, IL-17 및 IL-18), 및 TNF-α), TGF-β, B-세포 활성화 인자(BAFF), IFN 유도가능 유전자(예를 들어, 타입 I IFN 유도가능)의 과발현을 포함한다. 염증성 근육병의 다른 생물학적 수반사항은, 예를 들어, 증가된 적혈구 침강 속도(ESR) 및/또는 크레아틴 키나아제의 상승된 수준을 포함할 수 있다. 추가로, 염증성 근육병의 생물학적 수반사항은, 자가항체, 예를 들어, 항-합성효소 자가항체(예를 들어, 항-Jo1 항체), 항-신호 인식 입자 항체(항-SRP), 항-Mi-2 항체, 항-p155 항체, 항-PM/Sci 항체, 및 항-RNP 항체를 포함할 수 있다.

[0728] 염증성 근육병은 급성 염증성 근육병 또는 만성 염증성 근육병일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병은 만성 염증성 근육병(예를 들어, 피부근염, 다발근염, 또는 봉입체 근염)이다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병은 알러지 반응, 또다른 질환(예를 들어, 암 또는 결합조직 질환), 독성 물질, 약물, 또는 감염성 제제(예를 들어, 바이러스)로의 노출에 의해 야기된다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병은 루푸스, 류마티스성 관절염, 또는 전신성 경화증과 관련된다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병은 특발성이다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병은 다발근염, 피부근염, 봉입체 근염, 및 면역-매개 괴사성 근육병 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병은 피부근염이다.

[0729] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 피부 증상(예를 들어, 피부염)을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 방법은 피부 증상과 관련된 증후군(예를 들어, 옴 및/또는 염증)을 줄일 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물은 국소적으로(예를 들어, 국소 크림, 안약, 점비제 또는 비강 스프레이) 투여된다. 일부 이러한 실시양태에서, 화합물은 PI3K-델타 억제제(예를 들어, 다른 PI3K 동형보다 PI3K-델타의 보다 큰 억제를 입증한 PI3K 억제제)이다. 일부 실시양태에서, PI3K-델타 억제제는 비만 세포 탈과립화를 예방한다.

[0730] 본원에서 사용될 때, "피부 증상"은 피부의 임의의 염증성 증상(예를 들어, 습진 또는 피부염, 예를 들어, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 포진형 피부염, 지루성 피부염, 동전대 피부염, 정체 피부염, 입주위 피부염), 뿐만 아니라 동반 증상(예를 들어, 피부 발진, 옴(가려움증), 종창(부종), 건초열, 아나필락시스)을 포함한다. 종종, 이러한 피부 증상은 알러지항원에 의해 야기된다. 본원에서 사용될 때, "피부 증상"은 또한, 예를 들어 피부 발진(예를 들어, 알러지성 발진, 예를 들어, 알러지항원, 예를 들어 아이비 독, 참나무 독, 또는 옻나무 독으로의 노출에 의해 발생하는 발진, 또는 다른 질환 또는 증상에 의해 야기되는 발진), 곤충 물린 상처, 경미한 화상, 햇볕 화상, 작은 상처 및 찰과상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병과 관련된 징후, 또는 피부 증상이나 피부 증상과 관련된 징후은 피부 발진 또는 피부 발진에 의해 야기된 옴(가려움)이다.

[0731] 피부 증상(예를 들어, 피부 발진)은 자발적일 수 있거나 또는 알러지항원(예를 들어, 아이비 독, 참나무 독, 또는 옻나무 독)으로의 노출, 약물, 식품, 벌레 물림, 흡입제, 정서적 스트레스, 열로의 노출, 추위로의 노출, 또는 운동에 의해 유도될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 피부 증상은 피부 발진(예를 들어, 소양증 발진, 예를 들어, 두드러기)이다. 일부 실시양태에서, 피부 증상은 벌레 물림이다. 일부 실시양태에서, 피부 증상은 또다른 질환(예를 들어, 염증성 근육병, 예를 들어, 피부근염)과 관련된다.

[0732] 일부 실시양태에서, 대상체(예를 들어, 염증성 근육병 및/또는 피부 증상을 위한 치료가 필요한 대상체)는 IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-1, 또는 이들의 조합의 증가된 수준 또는 증가된 활성을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 대상체는 IFN-α의 증가된 수준을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 염증성 근육병 또는 피부 증상을 치료하는 것(예를 들어, 감소하거나 억제하는 것)은 대상체로부터 유도된 샘플에서 대상체 내 IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-1 중 하나 이상을 억제하는 것(예를 들어, 이들의 수준을 줄이거나 이들의 생물학적 활성을 줄이는 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체 내 또는 대상체로부터 유도된 샘플에서의 IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8 또는 IL-1의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체 내 또는 대상체로부터 유도된 샘플에서의 IFN-α의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8 또는 IL-1의 수준은 전혈 또는 PBMC의 샘플에서 평가된다. 일부 실시양태에서, IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8 또는 IL-1의 수준은 피부 생검 또는 근육 생검에 의해 수득된 샘플에서 평가된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 피부 생검에 의해 수득된다.

[0733] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 근염을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "근염"은 근염의 모든 유형 및 징후를 포괄한다. 예를 들면, 비제한적으로, 골화근염, 섬유근염, 특발성 염증

성 근육병, 피부근염, 아동 피부근염, 다발근염, 봉입체 근염 및 화농근염을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 질환 또는 질병은 피부근염이다. 또한, 본 발명은 근염과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 증상의 예는, 비제한적으로 근육 약화; 팔을 올릴 때의 곤란; 삼킴 또는 호흡 곤란; 근육통; 근육 압통; 피로; 열; 폐 장애; 위장의 궤양; 장 천공; 피부하 석회증; 쓰림; 관절염; 중량 손실; 및 발진을 포함한다.

[0734] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 루푸스를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "루푸스"는 루푸스의 모든 유형 및 징후를 지칭한다. 예를 들면, 비제한적으로, 전신성 홍반성 루푸스; 루푸스 신염; 피부 징후(예를 들어, 피부 홍반성 루푸스에서 관찰되는 징후, 예를 들어, 피부 병변 또는 발진); CNS 루푸스; 심혈관, 폐의, 간의, 혈액의, 위장의 및 근골격의 징후; 신생아 홍반성 루푸스; 아동 전신성 홍반성 루푸스; 약물-유도 홍반성 루푸스; 항-인지질 증후군; 및 루푸스 징후를 유발하는 보체 결핍 증후군을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 루푸스는 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반성 루푸스(CLE), 약물-유도된 루푸스, 또는 신생아 루푸스를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 루푸스는 CLE, 예를 들어, 급성 피부 홍반성 루푸스(ACLE), 아급성 피부 홍반성 루푸스(SCLE), 간헐적 피부 홍반성 루푸스(또한, 비대 홍반성 루푸스(LET)로 공지됨), 또는 만성 피부 루푸스이다. 일부 실시양태에서, 간헐적 CLE는 만성 원반형 홍반성 루푸스(CDLE) 또는 심부 홍반성 루푸스(LEP)(또한, 전신 홍반성 루푸스로도 공지됨)이다. CLE의 유형, 증상 및 발병기전은 예를 들어 문헌 [Wenzel *et al*. (2010), Lupus, 19, 1020-1028]에 기술되어 있다.

[0735] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 쇼그렌 증후군을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "쇼그렌 증후군"은 모든 유형 및 징후의 쇼그렌 증후군을 지칭한다. 예를 들면, 비제한적으로, 1차 및 2차 쇼그렌 증후군을 포함한다. 또한, 본 발명은 쇼그렌 증후군과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 상기 증후군의 예는, 비제한적으로, 마른 눈; 마른 입; 관절 통증; 종창; 뻣뻣함; 부은 침색; 피부 발진; 건조한 피부; 질 건조; 지속적인 마른 기침; 및 장기간의 피로를 포함한다.

[0736] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 대상체에, 치료 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 본 발명에서 제공된 PI3K-γ 선택적 화합물), 또는 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소-표지된 유도체) 또는 본원에서 제공된 약학 조성물을 투여함을 포함하는, 대상체 내 뼈 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용될 때, "뼈 질환"은 모든 유형 및 징후의 뼈 질환을 포괄한다. 예시적인 뼈 질환은, 비제한적으로, 뼈 암, 뼈 전이, 퇴행성 다리마비, 골절 복구, 무혈관 괴사(퇴행성 괴사), 뼈 돌기(뼈괴사), 두개골유합, 코핀-로위리 증후군(Coffin-Lowry syndrome), 진행형 골화 섬유형성이상, 섬유형성이상, 퐁병(Fong Disease)(손톱 무릎뼈 증후군), 뼈의 거대 세포 종양, 생나무(Greenstick) 골절, 저인산증, 클리펠-페일 증후군(Klippel-Feil syndrome), 대사성 뼈 질환, 퇴행성 관절염, 골염 변형(뼈의 패짓트병), 낭성 섬유성 골염(섬유성 골염 또는 뼈의 폰 렉클링하우젠병), 치골 골염, 치밀화 골염(치밀 골염), 박리성골연골염 , 뼈연골종(뼈 종양), 불완전골생성증, 골연화증, 골수염, 골감소증, 골화석증, 골비대증, 1차 부갑상선기능항진, 신장성 골형성장애, 살터-해리스(Salter-Harris) 골절, 및 무릎 관절 수종을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 뼈 질환은 전신성 뼈 질환이다. 또다른 실시양태에서, 뼈 질환은 국소적 뼈 질환이다. 하나의 실시양태에서, 뼈 질환은 과도한 뼈 형성과 관련된다. 또다른 실시양태에서, 뼈 질환은 과도한 뼈 재흡수와 관련된다. 하나의 실시양태에서, 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, 본 발명에서 제공된 화합물은 골수 대식세포로부터 파골세포의 분화를 억제한다.

[0737] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 질환 또는 질병과 관련된 증상은 대조군 수준에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%로 감소된다. 대조군 수준은 당업계에 공지된 임의의 적절한 대조군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 수준은 치료될 샘플 또는 대상체 내 예비-치료 수준일 수 있거나 이것은 대조군 개체군의 수준(예를 들어, 질병 또는 질환을 갖지 않은 대상체 내 수준 또는 질환 또는 질병을 갖지 않은 대상체로부터 유도된 샘플 내 수준)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 적절한 파라미터 또는 비-파라미터 통계학적 비교를 사용하여 평가할 때, 감소가 통계학적으로 유의하다.

[0738] 폐기관 또는 호흡기 질환의 치료, 예방 및/또는 관리 방법

[0739] 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, 흡입에 의해 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1)을 투여하는 것이, 폐기관 또는 호흡기 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 있어서 본원에서 기술한 바와 같은 다양한 치료 이점을 부여함이 발견되었다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 폐기관 또는 호흡기 질환의 치료, 예방 및/또는 관리 방법으로서, 상기 치료가 필요한 대상체에게 흡입에 의해 치료 효과량 또는

예방 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하는 방법이다.

[0740] 추가로, 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, 흡입에 의해 본 발명에서 제공된 화합물을 투여하는 것은 결과적으로 환자의 폐 내 화합물의 장기간 유지를 유발함이 발견되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 폐기관 또는 호흡기 질환을 앓는 대상체 내 폐의 장기간 항-염증성 효과를 끌어내는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에 흡입에 의해 치료 효과량 또는 예방 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물, 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 그의 2종 이상의 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하고, 상기 화합물이 장기간(예를 들어, 경구 투여에 의해 제공될 때보다 긴 기간) 동안 폐에 유지되는 방법을 제공한다.

[0741] 일부 실시양태에서, 화합물은, 경구 투여에 의해 제공된 것보다 긴 약 시간, 약 3 시간, 약 6 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 48 시간, 또는 약 72 시간 동안 폐에서 유지된다.

[0742] 일부 실시양태에서, 환자에 초기에 투여된 화합물의 양의 80 % 초과, 70 % 초과, 60 % 초과, 50 % 초과, 40 % 초과, 30 % 초과, 또는 20 % 초과가 흡입에 의한 투여 이후 24 시간에 폐에 유지된다.

[0743] 일부 실시양태에서, 흡입에 의한 투여 이후의 폐 내 화합물의 농도는, 투여 후 약 5 시간에서 화합물의 혈장 농도보다 약 100, 약 200, 약 500, 약 1000, 약 2000, 약 3000, 약 4000, 약 5000, 약 6000, 약 7000, 약 8000, 약 9000, 또는 약 10000 배 높다. 일부 실시양태에서, 흡입에 의한 투여 이후의 폐 내 화합물의 농도는 투여 후 약 12 시간에서 화합물의 혈장 농도보다 약 100, 약 200, 약 500, 약 1000, 약 2000, 약 3000, 약 4000, 약 5000, 약 6000, 약 7000, 약 8000, 약 9000, 또는 약 10000 배 높다. 일부 실시양태에서, 흡입에 의한 투여 이후의 폐 내 화합물의 농도는 투여 이후에 약 24 시간에서 화합물의 혈장 농도보다 약 100, 약 200, 약 500, 약 1000, 약 2000, 약 3000, 약 4000, 약 5000, 약 6000, 약 7000, 약 8000, 약 9000, 또는 약 10000 배 높다.

[0744] 일부 실시양태에서, 화합물의 투여량은 0.01 ㎍/kg/일 미만, 0.02 ㎍/kg/일 미만, 0.05 ㎍/kg/일 미만, 0.1 ㎍/kg/일 미만, 0.2 ㎍/kg/일 미만, 0.5 ㎍/kg/일 미만, 1 ㎍/kg/일 미만, 2 ㎍/kg/일 미만, 5 ㎍/kg/일 미만, 10 ㎍/kg/일 미만, 20 ㎍/kg/일 미만, 50 ㎍/kg/일 미만, 또는 100 ㎍/kg/일 미만이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약 0.01 ㎍/kg/일, 약 0.02 ㎍/kg/일, 약 0.05 ㎍/kg/일, 약 0.1 ㎍/kg/일, 약 0.2 ㎍/kg/일, 약 0.5 ㎍/kg/일, 약 1 ㎍/kg/일, 약 2 ㎍/kg/일, 약 5 ㎍/kg/일, 약 10 ㎍/kg/일, 약 20 ㎍/kg/일, 약 50 ㎍/kg/일, 또는 약 100 ㎍/kg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 100 ㎍/kg/일, 약 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 50 ㎍/kg/일, 약 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 20 ㎍/kg/일, 약 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 10 ㎍/kg/일, 약 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 5 ㎍/kg/일, 약 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 1 ㎍/kg/일, 약 0.05 ㎍/kg/일 내지 약 1 ㎍/kg/일, 또는 약 0.1 ㎍/kg/일 내지 약 1 ㎍/kg/일의 투여량으로 투여된다.

[0745] 하나의 실시양태에서, 화합물은 하루에 한번(QD) 투여된다. 또다른 실시양태에서, 화합물은 하루에 2회(BID) 투여된다. 또다른 실시양태에서, 화합물은 하루에 3회(TID) 투여된다. 또다른 실시양태에서, 화합물은 하루에 4회(QID) 투여된다.

[0746] 하나의 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0747] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 폐기관 또는 호흡기 질환의 치료, 예방 및/또는 관리의 방법으로서, 이러한 필요가 있는 대상체에 흡입에 의해 치료 효과량 또는 예방 효과량의 PI3Kγ 억제제, 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, PI3Kγ 억제제의 델타/감마 선택율이 약 1 초과 내지 10 미만, 약 10 초과 내지 50 미만, 또는 약 50 초과 내지 350 미만이다. 일부 실시양태에서, PI3Kγ 억제제의 델타/감마 선택율은 약 1 초과, 약 5 초과, 약 10 초과, 약 15 초과, 약 20 초과, 약 25 초과, 약 50 초과, 약 75 초과, 약 100 초과, 약 150 초과, 약 200 초과, 약 250 초과, 약 300 초과, 약 350 초과, 약 500 초과, 또는 약 1000 초과이다.

[0748] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 폐기관 또는 호흡기 질환의 치료, 예방 및/또는 관리 방법으로서, 이러한 필요가 있는 대상체에 흡입에 의해 치료 효과량 또는 예방 효과량의 화합물 1, 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 PI3Kγ 억제제이다. 하나의 실시양태에서, 화합물, 예를 들어, 화합물 1의 델타/감사 선택율은 약 1 초과 내지 10 미만, 약 10 초과 내지 50 미만, 또는 약 50 초과 내지 350 미만이다. 하나의 실시양태에서, 화합물, 예를 들어, 화합물 1의 델타/감마 선택율은 약

50 초과 내지 350 미만이다. 하나의 실시양태에서, 화합물, 예를 들어, 화합물 1의 델타/감사 선택율은 약 50 초과 내지 150 미만이다. 하나의 실시양태에서, 화합물, 예를 들어, 화합물 1의 델타/감사 선택율은 약 75 초과 내지 125 미만이다. 하나의 실시양태에서, 화합물의 델타/감마 선택율은 약 100 초과이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 델타/감마 선택율은 약 1 초과, 약 5 초과, 약 10 초과, 약 15 초과, 약 20 초과, 약 25 초과, 약 50 초과, 약 75 초과, 약 100 초과, 약 150 초과, 약 200 초과, 약 250 초과, 약 300 초과, 약 350 초과, 약 500 초과, 또는 약 1000 초과이다.

[0749] 흡입에 의한 투여

[0750] 많은 호흡기 질환들은 흡입에 의해 치료제의 직접 적용에 의한 치료에 반응하는 것으로 공지되어 있다. 이러한 투여는, 약물이 목적하는 부위에서 및 그의 작용이 요구될 수도 있는 지점에 직접 침착된다는 점에서 의약품의 우수한 이용률을 유발할 수 있다. 따라서, 구체적인 이론에 의해 제한하는 것은 아니지만, 흡입에 의한 투여는 치료적 효능을 달성하기 위해서 요구되는 투여량을 상당히 줄일 수 있고, 다시 말해서 이것은 의약품의 원치않는 부작용 및 비용을 상당히 줄일 수 있다. 호흡기로 전달되는 약물 입자가 크기 측면에서 1 내지 5 마이크론인 경우, 약물의 생체이용률이 최적임이 산업적으로 전형적으로 받아들여진다.

[0751] 본 발명에서 제공된 화합물을 흡입에 의해 전달하기 위해서 다양한 방법 및 장치가 사용될 수 있다. 흡입가능한 제형은 궁극적으로 그의 폐기관 전달을 위해 입 또는 코를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 고속 공기 스트림으로의 약물(활성화 약물+담체)을 도입하기 위한 수단을 일반적으로 갖는 건조 분말 흡입기(DPIs)가 본 발명에서 제공된 방법을 실행하기 위해서 사용될 수 있다. 고속 공기 스트림은 마이크로화된 입자들의 클러스터를 부수거나 담체로부터 약물 입자를 분리하기 위한 일차적인 기작으로서 사용된다. 미국 특허 제 3,507,277 호; 제 3,518,992 호; 제 3,635,219 호; 제 3,795,244 호; 및 제 3,807,400 호에 기술된 것과 같은 의약품의 분말 형태를 분배하기 위해서 유용한 흡입 장치는 현 개시내용에 의해 포함된다. 특정 실시양태에서, 이러한 장치들은 또한 프로펠라 수단을 포함하는데, 이것은 흡입될 때 캡슐 밖으로 분말의 분배를 보조하여서, 캡슐로부터의 분말을 흡입하기 위해서 흡입된 공기에만 의지할 필요가 없다(본원에서 참고문헌으로 인용되는 예를 들어, 미국 특허 제 2,517,482 호; 제 3,831,606 호; 제 3,948,264 호; 및 제 5,458,135 호). 특정 실시양태에서, 분말의 흡입된 가스 스트림으로의 현탁을 용이하게 하기 위해서 진동을 사용하는 것 및 블리스터 팩으로부터 약물 분말을 에어로졸화하는 합성 분사(jetting)를 사용하는 것도 본원에 제공된다(예를 들어, 본원에서 참고로 인용되는 미국 특허 제 7,318,434 호 및 제 7,334,577 호). 일부 실시양태에서, 미국 특허 제 7,080,644 호에 기술된 것과 같은, 원추형, 둥근점을 갖는 원추형, 둥근형일 수 있는, 부러지기 쉬운 크라운형 상부 요소를 포함하는 블리스터 팩 내의 예비-포장된 약물 또는 제어된 액적 또는 투여량의 의약품도 포함되어 있다.

[0752] 특정 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물은 계량된 투여량의 흡입기(MDIs)를 사용하여 투여된다. MDIs는 전형적으로 액체 추진약으로 충전된 가압 캐니스터를 갖는다. 약물은 추진약에 분산되거나 용해되어 있다. MDIs는 공지된 양의 추진약 및 따라서 약물을 계량하기 위한 계량 밸브를 갖는다. 캐니스터를 MDI 하우징에 대해 누르는 경우, 공지된 양의 추진약이 방출된다. 추진약은 증발하여 환자에 의한 흡입을 위해 적합한 약물의 미세 에어로졸을 떠나게 한다. 특정 실시양태에서, 호흡 구동 기구를 포함하는 MDIs는 본원에서 스페이서도 포함하고 있다.

[0753] 일부 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물은 네뷸라이저, 예를 들어 제트 네뷸라이저를 사용하여 투여된다. 네뷸라이저는 수성 매질에 용해되거나 현탁액으로서의 약물을 수송하는 미세 에어로졸 미스트/액적을 제공한다. 제트 네뷸라이저는 수용액을 세분화하기 위해서 가압된 공기를 사용한다. 약물은 장기간에 걸쳐서 반복적인 비-가압 흡입에 의해 환자에게 투여될 수 있다.

[0754] 이러한 폐기관 절달에 적합한 장치의 예는, 비제한적으로 에어-제트, 초음파 또는 진동-메쉬 장치, 예를 들어 파리 엘씨 스타(Pari LC Star), 에어로클립(Aeroeclipse) II, 프로도스(Prodose)(할로라이트(HaloLite)), 아콘 II, T 업-드래프트 II, 사이트스트림(Sidestream), 에어로테크(AeroTech) II, 미니 하트(Mini heart), 미스테르넵(MisterNeb), 소닉스(Sonix) 2000, 마비즘스트(MABISMist) II 및 기타 적합한 에어로졸 시스템을 포함한다. 일부 실시양태에서, 네뷸라이저는 에어로넵 프로(AERONEB PRO), 에어로넵 솔로(AERONEB SOLO), 에어로넵 고(AERONEB GO), 에어로넵 랩(AERONEB LAB), 몸론 마이크로에어(OMRON MICROAIR), 파리 에프로우(PARI EFLOW), 레스피로닉스(RESPIRONICS) I-NEB, 또는 기타 적합한 장치를 포함할 수 있는 진동-메쉬 네뷸라이저이다.

[0755] *폐기관 또는 호흡기 질환*

[0756] 본 발명은 본 발명에서 제공된 화합물을 사용하여 폐기관 또는 호흡기 질환을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 폐기관 또는 호흡기 질환은 비제한적으로, 폐 염증, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 폐렴, 과민성 폐렴, 호산구증가를 동반한 폐 침윤, 환경적인 폐 질환, 폐렴, 기관지확장, 담낭 섬유증, 간질성 폐 질환, 염증 후 폐 섬유증, 일차성 폐동맥 고혈압, 폐 색전증, 가슴막의 장애, 종격의 장애, 가로막의 장애, 후두의 장애, 기관의 장애, 급성 폐 손상, 호흡저하, 과호흡, 수면성 무호흡, 급성 호흡 곤란 증후군, 중피종, 육종, 이식 거부반응, 이식편대숙주질환, 폐암, 알러지성 비염, 알러지, 알러지성 기관지 폐의 아스페르질루스증, 석면증, 아스페르질루스증, 아스페르질로마, 기관지확장, 만성 기관지염, 폐기종, 호산성 폐렴, 특발성 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 비-특이적 간질성 폐렴(NSIP), 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴(BOOP, 또한 특발성 기질화 폐렴 또는 COP로 지칭함), 림프구 간질성 폐렴(LIP), 급성 간질성 폐렴 침습성 폐렴구균증, 폐렴 쌍구균 폐렴, 독감, 비결핵성 마이코박테리아, 흉수, 흉막강 질환, 축농증, 흉막염, 진폐증, 뉴모시스티스병, 호흡기 바이러스 감염, 급성 기관지염, 흡인성 폐렴, 인공호흡기-관련 폐렴, 사람폐포자충 폐렴, 폐렴, 폐방선균증, 폐포단백증, 폐탄저, 폐부종, 폐색전, 폐색전증, 급성 가슴 증후군(acute chest syndrome), 특발성 폐혈철소증, 폐출혈, 폐 하이퍼플라시아(hyperplasia), 폐 염증, 폐 조직구증 X, 호산성 육아종, 폐 랑게르한스 세포 조직구증, 직업성 폐 질환, 먼지 흡입에 의한 폐병(pneumopathy), 화학 가스 및 증기로 인한 호흡기 증상, 유지질 폐렴, 폐고혈압, 폐동맥고혈압, 폐의 노카르디아증, 폐결핵, 폐정맥폐색질환, 폐맥관 질환, 류마티스성 폐 질환, 결합조직 질환-관련 간질성 폐 질환(예를 들어, 전신성 경화증(SSc 또는 피부경화증)-관련 간질성 폐 질환, 다발근염-관련 간질성 폐 질환, 피부근염-관련 간질성 폐 질환, 류마티스성 관절염-관련 간질성 폐 질환, 전신성 홍반성 루푸스-관련 간질성 폐 질환, 쇼그렌 증후군과 관련된 간질성 폐 질환, 혼합된 결합 조직 질환-관련 간질성 폐 질환, 및 강직성 척추염-관련 간질성 폐 질환), 억제성 폐 질환, 호흡기 감염(상부 및 하부), 유육종증, 베게너 육아종증(또한, 괴사성 육아종 혈관염(NGV) 또는 다발혈관염 동반 육아종증(GPA)으로도 공지됨), 척스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 현미경적 다발혈관염(MPA), 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프관평활근종증(LAM), 방사선-유도 폐 질환(방사선 간질폐렴으로 공지됨), 폐 혈관염, 바이러스 폐렴, 폐렴 쌍구균 폐렴, 박테리아 폐렴, 기관지폐렴, 상피 종양, 유두종, 선종, 편평세포 암종, 소세포 암종, 선암, 거대 세포 암종, 선 편평상피암, 유암종 종양, 침샘 타입의 암, 연조직 종양, 국소화된 섬유성 종양, 상피모양혈관내피종, 흉막폐장 모세포종, 척삭종, 흉막의 섬회화 섬유질 가성종양, 선천성 기관지주위 근육섬유 모세포 종양, 확산형 폐 림프관종, 섬유조직형성 둥근 소세포 종양, 중피세포 종양, 유선종성 종양, 상피모양 중피종, 육종의 중피종, 이중의 중피종, 과오종, 경화성 혈관종, 투명세포 종양, 생식 세포 종양, 흉선종, 악성 흑색종 및 2차 종양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에서 제공된 화합물을 사용하여 림프구증식 질환을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 리프구증식 질환의 예는, 비제한적으로, 림프의 간질성 폐렴, 결절성 림프구과다형성, 및 림프종모양 육아종증을 포함한다.

[0757] 특정 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물을 사용하여 치료, 예방 및/또는 관리될 폐기관 또는 호흡기 질환은 폐쇄성 폐질환 또는 질병이다. 일부 실시양태에서, 폐쇄성 폐질환은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 천식, 기관지확장, 세기관지확장증, 모세기관지염, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 또는 폐기종이다.

[0758] 만성 폐쇄성 폐질환

[0759] 하나의 실시양태에서, 상기 폐쇄성 폐질환 또는 질병은 예를 들어 1초 동안의 강제호기량(FEV_1)/강제폐활량(FVC)의 비가 0.7 미만으로 진단되는, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)이다. 또다른 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물을 투여하면, 투여 후 FEV_1/FEC의 비가 0.7 초과로 검출가능할 정도로 상승한다, 예를 들어 상승량은 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 또는 그 이상이다.

[0760] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 COPD 관련 증상을 줄이는 방법으로서, 상기 방법이 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태를, 흡입에 의해, COPD 관련 증상을 줄이기에 충분한 양으로 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 포유동물 대상체, 예를 들어 동물 모델 또는 치료 프로토콜의 일부이다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 단일 약제에 의해 또는 다른 제제 또는 치료 방식과 함께 사용된다.

[0761] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 COPD를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 방법이 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태를, 이러한 필요가 있는 대상체에게, 흡입에 의해 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 단일 약제로 투여된다. 또다른 실시

양태에서, 화합물은 다른 약제 또는 치료 방식과 함께 투여된다.

[0762] 본원에서 사용될 때, 다르게 언급되지 않는 한, "COPD" 또는 COPD 관련 증상은 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 COPD의 모든 유형의 징후를 포괄한다. COPD의 예는, 비제한적으로, 폐기종, 만성 기관지염, 및 기관지확장을 포함한다. COPD의 증상의 예는, 비제한적으로, 천명, 기침, 가슴 압박감, 짧은 호흡, 호흡 곤란, 점액/가래 기침, 및 부속 근육의 사용을 포함한다. 증상은 종종 밤이나 이른 아침에 또는 운동 또는 찬 공기에 대한 반응으로 악화된다. 하나의 실시양태에서, 천식의 증상은 짧은 호흡 또는 호흡 곤란이다.

[0763] 본원에서 사용될 때, 다른 구체적인 언급이 없는 한, COPD 또는 COPD 관련 증상을 "줄이다", "완화하다", "감소하다", "억제하다", "치료하다"(등)은 (예를 들어, 증상의 발적의 심각도 및/또는 빈도를 줄임으로써) COPD의 하나 이상의 증상의 심각도 및/또는 빈도의 감소, 뿐만 아니라 COPD 및/또는 COPD의 하나 이상의 증상의 예방을 포함한다.

[0764] 일부 실시양태에서, 증상은, 대조군 수준에 비해, 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%로 감소된다. 대조군 수준은 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 적절한 대조군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 수준은 치료된 대상체 또는 샘플에서의 치료 전 수준일 수 있거나, 이것은 대조 개체군의 수준(예를 들어, COPD를 앓지 않는 대상체의 수준 또는 COPD를 앓지 않는 대상체로부터 유도된 샘플의 수준)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 감소는, 예를 들어 적절한 파라미터 또는 비-파라미터 통계학적 비교를 사용하여 평가할 때, 통계학적으로 유의하다.

[0765] 특정 실시양태에서, 대상체는 COPD의 동물 모델, COPD를 앓는 인간, COPD를 발병시킬 위험이 있는 대상체(예를 들어, 인간)이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COPD의 가족력을 갖는 인간, COPD과 관련된 유전자를 보유한 인간, COPD와 관련된 바이오마커에 대해 양성인 인간, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COPD로 진단받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COPD와 관련된 증상 또는 싸인을 하나 이상 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COPD를 발병시킬 위험이 있다(예를 들어, 대상체는, 개별적으로 또는 다른 유전자 또는 환경적인 요인과 함께, COPD 발병과 관련된 유전자를 보유한다).

[0766] 하나의 실시양태에서, 대상체는 이전에 COPD로 진단받은 적이 있거나, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여하기 전에, 적어도 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월 동안 기도 폐쇄의 삽화적 증상을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 이전에 COPD로 진단받은 적이 있거나, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머 또는 그의 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체를 투여하기 이전에 적어도 6 개월 동안 기도 폐쇄의 삽화적 증상(예를 들어, 천명 및/또는 가슴 압박)을 갖는다.

[0767] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 COPD에 대해 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 COPD에 대해 치료받은 적이 있지만, 표준 치료법에 대해서는 비-반응성이다. 하나의 실시양태에서, 표준 치료법은 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 예를 들어 스테로이드에 의한 이전의 치료로부터 발달된 스테로이드 내성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전의 치료 결과가 아닌 내재성 스테로이드 내성을 가질 수 있다. 스테로이드 내성은 PI3K 억제제, 예를 들어, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1)로 극복될 수 있다. 따라서, 본 발명에서 제공된 화합물과 스테로이드의 병용 요법은 유리할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 CD를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 방법은 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 이러한 필요가 있는 대상체에 투여함을 포함하되, 상기 대상체가 COPD에 대한 치료법을 이전에 투여받은 적이 있는 방법을 제공한다.

[0768] 일부 실시양태에서, 대상체는 COPD에 대해 이전에 치료받은 적이 없다.

[0769] 하나의 실시양태에서, 임의의 구체적인 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여하는 것은 COPD 치료의 하나 이상의 일반적인 부작용을 유발하지 않을 수 있거나 감소된 수준으로 유발할 수 있다. COPD 치료의 일반적인 부작용은, 비제한적으로: 알러지 반응, 예를 들어 발진, 두드러기; 얼굴, 입 및 혀의 붓기; 및 호흡 문제; 갑작스러운 호흡 장애;

심장에 대한 영향, 예를 들어 증가된 혈압, 빠르고 불규칙한 심장박동, 및 흉통; 신경계에 대한 영향, 예를 들어 떨림 및 신경과민; 감소된 신장 기능; 혈액 성분의 변화; 면역계 약화 및 감염의 보다 높은 기회; 낮은 뼈 무기질 밀도; 눈 장애, 예를 들어 녹내장 및 백내장; 아동의 느린 성장; 폐렴; 입 및 목구멍에서의 아구창; 인후염; 쉰 목소리와 목소리 변화; 바이러스성 호흡기 감염; 두통; 근육 및 뼈의 통증을 포함한다.

[0770] 일부 실시양태에서, 부작용은 대조군 수준에 비해, 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%로 감소된다. 대조군 수준은 당분야에 공지된 바와 같이 임의의 적절한 대조군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 수준은 다른 COPD 치료(예를 들어, 알부테롤, 레발부테롤, 이프라트로피움, 티오트로피움, 테르부탈린, 테오필린, 포름오테롤, 살메테롤, 플루카티손, 메틸프레드니손, 및 프레드니손)로 치료된 대상체에서의 부작용 수준일 수 있다. 일부 실시양태에서, 감소는, 예를 들어 적절한 파라미터 또는 비-파라미터 통계학적 비교를 사용하여 평가할 때, 통계적으로 유의하다.

[0771] 천식

[0772] 또다른 구체적인 실시양태에서, 상기 폐쇄성 폐질환 또는 질병은 천식이다. 일부 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 화합물을 투여하면, 폐활량측정 또는 최대호기량측정기에 의해 측정될 때, 천식의 하나 이상의 증상, 예를 들어 기도 폐쇄의 검출가능한 개선을 유발한다.

[0773] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 천식 관련 증상을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를, 흡입에 의해, 천식 관련 증상을 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 포유동물 대상체이고, 예를 들어 동물 모델 또는 치료 프로토콜의 일부이다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 단일 약제로서 또는 또다른 약제 또는 치료 방식과 함께 사용된다.

[0774] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 천식을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 방법은 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를, 이러한 필요가 있는 대상체에게, 흡입에 의해, 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 단일 약제로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 화합물은 또다른 약제 또는 치료 방식과 함께 투여된다.

[0775] 본원에서 사용될 때 및 구체적으로 다르게 언급되지 않은 한, "천식" 또는 천식과 관련된 "증상"은 당업계에 공지되어 있거나 본원에서 개시된 모든 유형의 천식의 증상을 포괄한다. 천식의 예는 비제한적으로, 심하고/심하거나 무반응성 천식, 아토피(외인성) 천식, 비-아토피(내인성) 천식, 1형 과민성 천식, 2형 과민성 천식, 천식 발작, 천식 지속상태, 운동-유도 천식, 또는 직업상 천식을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 천식은 심하거나 무반응성 천식이다. 천식 증상의 예는, 비제한적으로, 천명, 기침, 가슴 압박, 짧은 호흡, 및 부속 근육의 사용을 포함한다. 증상은 종종 밤 또는 이른 아침에 또는 운동 또는 찬 공기에 대한 반응으로 나빠진다. 천식은 증상의 빈도수, 1초 동안의 강제호기량(FEV_1), 및 최고호기유속에 따라 임상적으로 분류된다. 하나의 실시양태에서, 천식의 증상은 천명 또는 가슴 압박이다.

[0776] 본원에서 사용될 때 및 구체적으로 다르게 언급되지 않은 한, "천식" 또는 천식과 관련된 "증상"은 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 천식의 생물학적 수반사항을 포괄한다. 예를 들면, 비제한적으로, 면역 착제, 증가된 수준의 사이토카인(예를 들어, 인터페론(예를 들어, I형 인터페론, 예를 들어, IFN-α 및/또는 IFN-β); 인터루킨, 예를 들어, IL-6, IL-8, IL-1, 및 IL-18) 및 TNF-α), 증가된 수준의 항-dsDN 자가항체, IFN-α 및/또는 IFN-β 유도가능 유전자의 과발현, 증가된 수준의 IP-10, 증가된 수준의 sCD40L, 감소된 수준의 C3-유도된 C3b, 감소된 말초 iNKT 세포 빈도수, iNKT 세포의 결함 B 세포-매개된 자극, B 세포 상의 개질된 CD1d 발현, 감소된 갯수의 천연 조절 T 세포(Treg), 제어된 수준의 C-반응성 단백질, IL-4에 대한 mRNA의 과발현, IL-21에 대한 mRNA의 과발현, 및 증가된 혈청 항-콜라겐 수준을 포함한다. 일부 실시양태에서, 증상은 IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8, 또는 IL-1의 과발현이다. 하나의 실시양태에서, 증상은 IFN-α의 과발현이다. 하나의 실시양태에서, 증상은 IL-6의 과발현이다. 일부 실시양태에서, 증상은 IL-4에 대한 mRNA의 과발현 또는 IL-21에 대한 mRNA의 과발현이다. 일부 실시양태에서, 증상은 증가된 장액(serium) 항-콜라겐 수준이다.

[0777] 본원에서 사용될 때 및 구체적으로 다르게 언급되지 않은 한, 천식 또는 천식 관련 증상을 "감소하다", "완화하다", "줄이다", "억제하다", "치료하다"(등)은 천식의 하나 이상의 증상들의 심각도 및/또는 빈도수를 줄이는

것 뿐만 아니라 (예를 들어, 증상의 발적의 심각도 및/또는 빈도수를 줄임으로써) 천식 및/또는 천식의 하나 이상의 증상들을 예방하는 것을 포함한다.

[0778] 일부 실시양태에서, 증상은 대조군 수준에 비해 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%로 감소된다. 대조군 수준은 당업계에 공지된 임의의 적절한 대조군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 수준은 샘플 또는 대상체 내 치료 이전의 수준일 수 있거나, 이것은 대조군 개체군 내 수준(예를 들어, 천식을 앓지 않는 대상체의 수준 또는 천식을 앓지 않는 대상체로부터 유도된 샘플내 수준)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 적절한 파라미터 또는 비-파라미터 통계학적 비교를 사용하여 평가할 때, 감소는 예를 들어 통계학적으로 유의하다.

[0779] 특정 실시양태에서, 대상체는 천식의 동물 모델, 천식을 앓는 인간, 또는 천식의 발병 위험에 놓인 대상체(예를 들어, 인간)이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 천식의 가족력을 갖거나, 천식과 관련된 유전자를 보유하거나, 천식과 관련된 바이오마커에 대해 양성이거나, 이들의 조합인, 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 천식으로 진단받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 천식과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 천식 발병의 위험에 있다(예를 들어, 대상체는, 개별적으로 또는 천식 발병과 관련된 다른 유전자 또는 환경적인 요인과 함께 상기 유전자를 보유한다).

[0780] 하나의 실시양태에서, 대상체는 이전에 천식으로 진단받은 적이 있거나, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여하기 전에 적어도 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월 동안 기도 폐쇄(예를 들어, 천명 및/또는 가슴 압박)의 삽화적 증상을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 이전에 천식으로 진단받은 적이 있거나, 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여하기 이전에 적어도 6 개월 동안 기도 폐쇄의 삽화적 증상(예를 들어, 천명 및/또는 가슴 압락)을 갖는다.

[0781] 하나의 실시양태에서, 대상체의 1초 동안의 강제호기량(FEV_1)의 값은 대조군 값의 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 또는 50%이다. 하나의 실시양태에서, 대상체의 1초 동안의 강제호기량(FEV_1) 값은 대조군 값의 적어도 70%이다. 하나의 실시양태에서, 대조군 값은 미국 흉곽 협회(American Thoracic Society; ATS)/유럽 호흡기 협회(European Respiratory Society; ERS) 표준에 기초하여 계산될 수 있다.

[0782] 하나의 실시양태에서, 대상체는 알러지항원에 대한 피부 반응 검사(skin prick test)에 대한 양성 반응을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 양성 반응은, 피부 검사 휠의 경화가 대조군 휠의 직경보다 큼(예를 들어, 적어도 2mm 더 큼)을 의미한다. 알러지항원은 천식의 상태를 진단 또는 측정하는데 사용될 수 있는, 당업계에 공지되거나 본원에서 제공된 임의의 알러지항원일 수 있다.

[0783] 하나의 실시양태에서, 대상체의 초기 천식 반응(EAR)은 흡입된 알러지항원 공격에 대해 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%이다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 흡입된 알러지항원 공격에 대해 적어도 20%의 초기-상 천식 반응을 갖는다. 하나의 실시양태에서, EAR 반응은 마지막 알러지항원 공격의 0 내지 3시간 미만 이내의 시간 동안 2개의 연속적인 경우에 대해 FEV_1에서의 공격 이전으로부터 감소한다.

[0784] 하나의 실시양태에서, 대상체의 후기 천식 반응(LAR)은 흡입된 알러지항원 공격에 대해 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%이다. 하나의 실시양태에서, 대상의 후기 천식 반응은 흡입된 알러지항원 공격에 대해 적어도 15%이다. 하나의 실시양태에서, LAR 반응은 마지막 알러지항원 공격의 3 내지 10 시간 이내에 2개의 연속적인 경우에 대해 FEV_1에서의 공격 이전으로부터 감소한다.

[0785] 하나의 실시양태에서, 대상체는 흡입된 알러지항원 공격에 대해 대상체의 초기 천식 반응은 적어도 20%이고 후기 천식 반응은 적어도 15%이다. 흡입된 알러지항원은 천식의 상태를 진단 또는 측정하는데 사용될 수 있는, 당업계에 공지되거나 본원에서 제공된 임의의 흡입 알러지항원일 수 있다.

[0786] 하나의 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 C-반응성 단백질을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 적어도 1.0 mg/L의 증가된 수준의 C-반응성 단백질을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 적어도 7 mg/L의 증가된 수준의 C-반응성 단백질을 나타낸다.

[0787] 일부 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 항핵 항체(예를 들어, 항-스미스 항체, 항-이중 나선 DNA(dsDNA)

항체, 항-U1 RNP, SS-a(또는 항-Ro), SS-b(또는 항-La)), 항-인지질 항체, 항-ss DNA 항체, 항-히스톤 항체, 또는 항카디오리핀 항체를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 항-dsDNA 항체를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 항-Sm 항체를 나타낸다.

[0788] 일부 실시양태에서, 대상체는 천식과 관련되거나 또는 천식 아형과 관련된 것으로 공지된 하나 이상의 항원에 대한 자가항체를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 Sm/항-RNP 또는 Ro/La 자가항원에 대한 자가항체를 나타낸다.

[0789] 천식과 관련된 항체의 수준은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 간접 면역형광법을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 전술한 항체 중 하나 이상의 수준의 증가를 방지하거나 줄이는 것이다.

[0790] 일부 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8, 또는 IL-1를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 IFN-α를 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 증가된 수준의 IL-6을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 IL-4 또는 IL-21에 대해 증가된 수준의 mRNA를 나타낸다.

[0791] 일부 실시양태에서, 대상체는 천식과 관련된 유전자의 돌연변이(예를 들어, SNP)를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 유전자는 STAT4, IRF5, BANK1, ITGAM, PD1, FAM167A-BLK, IRF5-TNP03, KIAA1542, TNFAIP3, XKR6, 1q25.1, PXK, ATG5, ICA1, XKR6, LYN 및 SCUB2 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 DR3과 DQ2의 변종, 또는 HLA 부류 II 유전자의 DR2와 DQ6 변종을 보유한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 상보 단백질에서의 결핍, 예를 들어 염색체 6 위의 C4A 또는 C2 유전자 또는 염색체 12 위의 C1r 및 C1s 유전자에 의해 코딩된 상보 단백질의 결핍을 갖는다.

[0792] 일부 실시양태에서, 대상체는 PI3K 신호 경로(예를 들어, Akt(PKB), mTOR, Tec 키나아제(예를 들어, Btk, Itk, Tec), 포스포리파제 C, PDK1, PKCs, NFκB, Rac GEF(예를 들어, Vav-1), 또는 Rac)의 하나 이상의 성분들의 과한 PI3K 활성 또는 비정상 활성(예를 들어, 과도하거나 감소된 활성)을 나타낸다.

[0793] 일부 실시양태에서, 대상체는 당업계에 공지되거나 본 발명에서 제공된 천식의 동물 모델이다. 예로는, 비제한적으로, 쥐과 지질다당질(LPS) 유도된 폐 염증 모델, 및 쥐과 난 알부민-유도된 알러지성 기도 염증 모델을 포함한다.

[0794] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 천식을 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 천식을 치료받은 적이 있지만 표준 치료법에 대해 비-반응성이다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 대상체 내 천식을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법으로서, 상기 방법은 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 이러한 필요가 있는 대상체에게 투여함을 포함하고 상기 대상체가 이전에 천식용 치료법을 투여받은 적이 있는 방법을 제공한다.

[0795] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 천식을 치료받은 적이 있다.

[0796] 하나의 실시양태에서, 임의의 구체적인 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, 효과량의 본 발명에서 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 에난티오머, 에난티오머들의 혼합물, 또는 그의 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 투여하는 것은 천식 치료의 하나 이상의 일반적인 부작용을 유발하지 않거나 줄인다. 천식 치료의 일반적인 부작용은, 비제한적으로, 구강 칸디다증, 아구창, 발성장애(음성장애), 반사 기침, 기관지 경련, 불량한 성장, 감소된 뼈 밀도, 파종 수두감염(기관으로 확산된 수두), 다수의 멍, 백내장, 녹내장, 부신 억제, 소화 불량, 두통, 간 테스트 이상, 피부 발진, 척스트라우스 증후군, 입에서의 나쁜 맛, 기침, 소양감, 인두통, 재채기, 코막힘, 짧은 호흡, 천명, 바이러스성 질병, 상부 호흡기 감염, 부비동염, 어지러움 또는 희미한 느낌, 두드러기, 목소리 변화, 혀의 붓기, 또는 삼키는 것의 어려움을 포함한다.

[0797] 일부 실시양태에서, 부작용은 대조군 수준에 비해 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%로 감소된다. 대조군 수준은 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 적절한 대조군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 수준은 다른 천식 치료법(예를 들어, 졸레어(Xolair), 크로몰린(Cromolyn) 나트륨, 네도크로밀(Nedocromil), 몬텔루카스트(Montelukast), 및 프레드니손)으로 치료된 대상체의 부작용 수준일 수 있다. 일부 실시양태에서, 감소는 적절한 파라미터 또는 비-파라미터 통계학적 비교

를 사용하여 평가할 때, 통계적으로 유의하다.

[0798] 하나의 실시양태에서, 천식의 퇴행은 알러지항원 공격 이후의, FEV_1에서의 알러지항원 공격 이전으로부터의 최대 감소 수준의 감소(예를 들어, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 감소)이다. 알러지항원 공격 이후의 FEV_1에서의 알러지항원 공격 이전으로부터의 최대 감소의 수준은 EAR 또는 LAR로 측정된다.

[0799] 하나의 실시양태에서, 천식의 퇴행은 알러지항원 공격 이후의 FEV_1의 곡선 하 면적(AUC)에서의 감소(예를 들어, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 감소)이다.

[0800] 하나의 실시양태에서, 천식의 퇴행은 알러지항원 공격 이후의 FEV_1에서의 20% 하강을 유도하는데 요구되는 메타콜린의 양(PC_{20})의 증가(예를 들어, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 증가)이다.

[0801] 하나의 실시양태에서, 천식의 퇴행은 대상체 내 호기 산화질소 수준의 감소(예를 들어, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 감소)이다.

[0802] 하나의 실시양태에서, 천식의 퇴행은 대상체 내 C-반응성 단백질(CRP)의 감소(예를 들어, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 감소)이다.

[0803] 하나의 실시양태에서, 천식의 퇴행은, 알러지항원 공격 이후에 대상체의 유도된 가래에서의 백혈구 세포 갯수 및/또는 감별 세포 갯수의 감소(예를 들어, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 감소)이다.

[0804] 5.6. 병용 치료

[0805] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료법과 함께 투여된다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 병용 치료법이 제공되는데, 이 치료법에서 다른 경로, 또는 유사한 경로의 다른 성분, 또는 표적 효소의 중첩 세트를 조절하기 위해 공지된 약제는 본원에서 제공된 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체)와 함께 조합하여 사용된다. 하나의 양태에서, 이러한 치료법은 비제한적으로, 청구 화합물을 화학치료제, 치료 항체, 및/또는 방사선치료와 조합하여 상승 또는 추가 치료 효과를 제공하는 치료법을 포함한다.

[0806] "병용하여"라고 했을 때, 다른 요법과 PI3K 조절자가 함께 전달되기 위해 동시에 투여되고/되거나 제형화되어야 함을 -비록 이러한 전달 방법이 본 발명의 범위 안에 있기는 하지만- 의미하고자 하는 것은 아니다. 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 기타 요법(예를 들어, 하나 이상의 다른 부가적인 약제)과 동시에 투여되거나 그보다 전에 (예를 들어, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주, 또는 16 주 전), 또는 그 후에 (예를 들어, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주, 또는 16 주 후) 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 치료제는 그러한 특정 제제에 대해 정해진 투여량 및/또는 시간 스케줄에 맞게 투여될 것이다. 기타 치료제는 본원에 제공된 화합물과 함께 단일 조성물로 또는 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있다. 본원에서는 삼중 요법도 고려된다.

[0807] 일반적으로, 병용하여 사용되는 부가적인 치료제는 그들이 개별적으로 사용될 때의 양을 초과하지 않는 양으로 사용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 병용하여 사용되는 양은 개별적으로 사용된 양보다 적을 것이다.

[0808] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 암 또는 혈액암을 위한 1차 치료(first line treatment)이고, 다시 말하면, 암 또는 혈액암 또는 그의 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 다른 약물 또는 치료제를 이미 투여받지 않은 대상체에 사용된다.

[0809] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 암 또는 혈액암을 위한 2차 치료이고, 다시 말하면, 암 또는 혈액암 또는 그의 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 다른 약물 또는 치료제를 이미 투여받은 대상체에 사용된다.

[0810] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 암 또는 혈액암을 위한 3차 또는 4차 치료이고, 다시 말하면, 암 또는 혈액암 또는 그의 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 2 또는 3개의 다른 약물 또는 치료제를 이미 투여받은 대상체에 사용된다.

[0811] 2종의 약제가 투여되는 실시양태에서, 상기 약제들은 임의의 순서대로 투여될 수 있다. 예를 들어, 2종의 약제는 동시에(즉, 반드시 동시에 또는 동일한 치료 시) 또는 순차적으로(즉, 한 가지 후 바로 이어서 다른 한

가지, 두 개의 투여 사이에 공백을 두고 교호적으로) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 순차적으로 투여된다(즉, 1차 치료 후).

[0812] 하나의 양상에서, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물은 IgE 생산 또는 활성을 억제하는 약제와 함께 투여될 때 상승 또는 부가적 효능을 나타낼 수 있다. 이러한 조합은, 하나 이상의 PI3K-δ 억제제의 사용과 연관된 높은 수준의 IgE의 바람직하지 않은 효과를, 그러한 효과가 발생하면, 감소시킬 수 있다. 이는 류마티스 관절염과 같은 자가면역 및 염증 장애(AIID)에 특히 유용할 수 있다. 부가적으로, 본원에 제공된 PI3K-δ, PI3K-γ, 또는 PI3K-δ/γ 억제제를 mTOR의 억약제와 함께 투여하면 PI3K 경로의 상승된 억제를 통해 상승효과를 나타낼 수 있다.

[0813] 별도의 그러나 관련된 측면에서, PI3K-δ와 관련된 질병의 병용 치료를 필요로 하는 대상체에게 PI3K-δ 억제제 및 IgE 생산 또는 활성을 억제하는 약제를 투여하는 것을 포함하는, PI3K-δ와 관련된 질병의 병용 치료가 본원에 제공된다. 다른 예시적인 PI3K-δ 억제제가 이러한 조합에 적용가능하고, 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제6,800,620호에 개시되어 있다. 이러한 병용 치료는 류마티스 관절염(이에 제한되지 않음)을 포함한 자가면역 및 염증 질환 (AIID)을 치료하기 위해 특히 유용하다.

[0814] IgE 생산을 억제하는 약제들은 당 분야에 잘 공지되어 있고 이들은, TEI-9874, 2-(4-(6-사이클로헥실옥시-2-나프틸옥시)페닐아세틸아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체 (즉, 라팔로그), TORC1 억제제, TORC2 억제제, 및 mTORC1 및 mTORC2를 억제하는 임의의 다른 화합물들 중 하나 이상을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. IgE 활성을 억제하는 약제는, 예를 들어 항-IgE 항체, 예를 들어 오말리주맙 및 TNX-901과 같은 항-IgE 항체를 포함한다.

[0815] 자가면역 질환의 치료를 위해, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물은 엔브렐(Enbrel)®, 레미케이드(Remicade)®, 후미라(Humira)®, 아보넥스 (Avonex)®, 및 레비프(Rebif)®를 포함한 (여기에 제한되지 않음) 통상 처방되는 약물과 함께 사용될 수 있다. 호흡 질환의 치료를 위해, 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 또는 약학 조성물은 졸라르(Xolair)®, 아드바이러(Advair)®, 싱글라르(Singulair)®, 및 스피리바(Spiriva)®를 포함한 (여기에 제한되지 않음) 통상 처방되는 약물과 함께 투여될 수 있다.

[0816] 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물은, 뇌척수염, 천식, 및 본원에 개시된 기타 질병과 같은 염증성 질환의 증상을 경감시키는 역할을 하는 기타 제제와 함께 제형화되거나 투여될 수 있다. 이러한 약제는 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID), 예를 들어, 아세틸살리실산; 이부프로펜; 나프록센; 인도메타신; 나부메톤; 톨메틴 등을 포함한다. 코르티코스테로이드를 사용하여 염증을 감소시키고 면역 시스템의 활성을 억제한다. 이러한 유형의 예시적 약물은 프레드니손이다. 클로로퀸(아랄렌(Aralen)) 또는 하이드록시클로로퀸(플라퀴엔일(Plaquenil))은 또한 루푸스가 있는 몇몇 개인들에게 사용될 수 있다. 이들은 루푸스의 피부 및 관절 증상에 대해 처방될 수 있다. 아자티오프린(이무란(Imuran)) 및 사이클로포스파마이드(사이톡산(Cytoxan))는 염증을 억제하고 면역 시스템을 억제하는 경향이 있다. 다른 약제, 예를 들어 메토트렉세이트 및 사이클로스포린을 사용하여 루푸스 증상을 조절한다. 항응고제를 사용하여 혈액이 빠르게 응고되는 것을 방지한다. 이들은 혈소판이 끈적거리는 것을 방지하는 매우 낮은 투여량으로 아스피린으로부터 헤파린/쿠마딘까지의 범위이다. 루푸스의 치료에 사용되는 기타 화합물은 벨리무맙(벤리스타(Benlysta)®)을 포함한다.

[0817] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 소정량의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체)를 소정량의 항암제(예를 들어, 화학치료제 또는 생물치료제)와 병용하여 포함하는, 대상체에서 비정상 세포 성장을 억제하기 위한 약학 조성물이 본원에 제공된다. 많은 화학치료제가 현재 당업계에 공지되어 있고 본원에 제공된 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0818] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 대사길항제, 삽입항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라아제 억제제, 생체 응답 조절 물질, 항-호르몬, 혈관 형성 억제제, 및 항-

안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 비제한적인 예는 화학치료제, 세포독성제, 및 비-펩티드 소분자, 예컨대 글리벡(Gleevec)® (이마티닙 메실레이트), 벨케이드(Velcade)® (보테조밉), 카소덱스(Casodex)™ (비칼루타마이드), 이레싸(Iressa)® (게피티닙), 타세바(Tarceva)® (에로티닙), 및 아드리아마이신(Adriamycin)® (독소루비신) 뿐만 아니라 화학치료제의 호스트이다. 화학치료제의 비제한적 예는, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파마이드(사이톡산(CYTOXAN)™); 알킬 설폰에이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아마이드, 트라이에틸렌티오포스포라마이드 및 트라이메틸올로멜라민을 포함한 에틸렌이민 및 메틸라멜아민; 이브루티닙(PCI-32765), AVL-292, 다사티닙, LFM-AI3, ONO-WG-307, 및 GDC-0834과 같은 BTK 억제제; 보리노스태트, 로미뎁신, 파노비노스태트, 발프로익산, 벨리노스태트, 모세티노스태트, 애브렉시노스태트, 엔티노스태트, SB939, 레스미노스태트, 기비노스태트, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 및 케베트린과 같은 HDAC 억제제; 비제한적으로 EPZ-6438(N-((4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-메틸-4'-(모폴리노메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-카복사마이드), GSK-126((S)-1-(sec-부틸)-N-((4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸-6-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-4-카복사마이드), GSK-343(1-이소프로필-N-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-카복사마이드), E11,3-데아자네플라노신 A(DNNep, 5R-(4-아미노-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-(하이드록시메틸)-3-사이클로펜텐-1S,2R-다이올), EZH2를 표적으로 한 소간섭 RNA (siRNA) 두가닥 (S. M. Elbashir et al., Nature 411:494-498 (2001)), 이소리퀴리티제닌, 및 예를 들어 미국 특허출원 공개 2009/0012031, 2009/0203010, 2010/0222420, 2011/0251216, 2011/0286990, 2012/0014962, 2012/0071418, 2013/0040906, 및 2013/0195843(모두 본원에 참조로서 인용됨)에 제공된 것들과 같은 EZH2 억제제; 레스타우르티닙, 토파시티닙, 룩솔리티닙, 패크리티닙, CYT387, 배리시티닙, GLPG0636, TG101348, INCB16562, CP-690550, 및 AZD 1480과 같은 JAK/STAT 억제제; 엔자스타우린과 같은 PKC-β 억제제; 비제한적으로 GS-9973, PRT 062607, R406, (S)-2-(2-((3,5-다이메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(1-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-카복사마이드, R112, GSK143, BAY61-3606, PP2, PRT 060318, R348, 및 미국 특허출원 공개 2003/0113828, 2003/0158195, 2003/0229090, 2005/0075306, 2005/0232969, 2005/0267059, 2006/0205731, 2006/0247262, 2007/0219152, 2007/0219195, 2008/0114024, 2009/0171089, 2009/0306214, 2010/0048567, 2010/0152159, 2010/0152182, 2010/0316649, 2011/0053897, 2011/0112098, 2011/0245205, 2011/0275655, 2012/0027834, 2012/0093913, 2012/0101275, 2012/0130073, 2012/0142671, 2012/0184526, 2012/0220582, 2012/0277192, 2012/0309735, 2013/0040984, 2013/0090309, 2013/01 16260, 및 2013/0165431(모두 본원에 참고로서 인용됨)에 제공된 것과 같은 JAK/STAT 억제제; R788 (포스타마티닙)과 같은 SYK 억제제; PRT2070과 같은 SYK/JAK 이중 억제제; 벤다무스틴, 클로람부실, 클로나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라뮤스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴과 같은 니트로수레아; 어클라시노마이신, 액티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캑티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마셀로마이신, 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포피로마이신, 퓨로마이신, 퀠라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투버시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신과 같은 항생제; 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU)과 같은 대사길항제; 데노프테린, 메토트렉세이트, 프랄라트렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트와 같은 폴산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 앤시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모퍼, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘과 같은 피리미딘 유사체, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스테인, 테스토락톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토테인, 트라이로스테인과 같은 항-아드레날; 폴린산과 같은 폴산 보충물; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레뷸린산; 암사크린; 베스트라뷰실; 비스안트렌; 에다트렉세이트; 데포프아민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산 갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK.R™; 라족세인; 시조피란; 스피로제마늄; 테뉴아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드 (Ara-C); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁세인, 예를 들어, 패클리탁셀(예를 들어, 탁솔(TAXOL)™) 및 도세탁셀(예를

들어, 탁소테레(TAXOTERE)™) 및 아브락세인(ABRAXANE)®(패클리탁셀 단백질-결합된 입자); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 임의의 약학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체)를 포함한다. 종양에 대해 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대 타목시펜(놀바덱스(Nolvadex)™), 랄옥시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜(파레스톤(Fareston))을 포함한 항-에스트로겐; 및 플루타마이드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드, 및 고세렐린과 같은 항-안드로겐; 클로람부실; 겜시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노바트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미놉테린; 젤로다; 아이반드로네이트; 캄토테신-11 (CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로미틴(DMFO)이 적절한 화학치료 세포 컨디셔너로서 또한 포함된다. 원하는 경우, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물은 허셉틴(Herceptin)®, 아바스틴(Avastin)®, 에르비툭스(Erbitux)®, 리투잔(Rituxan)®, 탁솔®, 아리미덱스(Arimidex)®, 탁소테레®, ABVD, 아비신(AVICINE), 아바고보맵, 아크리딘 카복사마이드, 아데카튜무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딥, 3-아미노피리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카바존, 아모나피드, 안트라센다이온, 안티-CD22 이뮤노톡신, 항신생물제, 안티튜모리제닉 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설폭시민, CBV (화학치료), 칼리쿨린, 크리조티닙, 세포-주기 비특이적 항신생물제, 다이클로로아세트산, 디스코더몰라이드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리불린, 에버롤리뮤스, 엑사테칸, 엑시슐린드, 퍼루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학치료요법, IT-101, 이멕손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로플벤, 라니퀴다, 라로탁셀, 레날리도마이드, 루칸톤, 루토테칸, 마포스파마이드, 미토졸로마이드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파리브, 오타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라마이드 A, 사파시타빈, 스탠포드(Stanford) V, 스웨인소닌, 탈라포핀, 타리퀴다, 테가퍼-우라실, 테세탁셀, 트라이플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126, 및 조스퀴더와 같은 통상 처방된 항암 약물과 함께 사용될 수 있다.

[0819] 일부 실시양태에서, 화학요법은 비제한적으로, IPI-926(미국 특허 제7,812,164호 참조)을 포함하는 헤지호그 억제제로부터 선택된다. 다른 적합한 헤지호그 억제제는, 예컨대 미국 특허 제7,230,004호, 미국 특허출원 공개 제2008/0293754호, 미국 특허출원 공개 제2008/0287420호, 및 미국 특허출원 공개 제2008/0293755호에 기재되고 개시된 억제제를 포함하며, 이 내용 전체는 본원에 참고로 인용된다. 다른 적합한 헤지호그 억제제의 예는, 미국 특허출원 공개 제2002/0006931호, US 2007/0021493 및 US 2007/0060546, 및 국제 특허출원 공개 제WO 2001/19800호, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913, 및 WO 2008/131354에 기재된 억제제를 포함하고, 그 각각은 본원에 참고로 인용된다. 헤지호그 억제제의 추가 예는 비제한적으로, 예를 들어 문헌[Von Hoff D. *et al., N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12):1164-72]; [Robarge K.D. *et al., Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(19):5576-81]; [Yauch, R. L. *et al.*(2009) *Science* 326: 572-574; Sciencexpress: 1-3(10.1126/science.1179386)]; [Rudin, C. *et al.*(2009) *New England J of Medicine* 361-366(10.1056/nejma0902903)]에 기재된 GDC-0449(또한, RG3616 또는 비스모데깁으로 공지됨); 예를 들어, 문헌[Siu L. *et al., J. Clin. Oncol.* 2010; 28:15s(suppl; abstr 2501)]; 및 [National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT00670891]에 기재된 BMS-833923(또한, XL139로 공지됨); 예를 들어 문헌[Pan S. *et al., ACS Med. Chem. Lett.*, 2010; 1(3): 130-134]에 기재된 LDE-225; 예를 들어 문헌[National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT01106508]에 기재된 LEQ-506; 문헌[National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT00953758]에 기재된 PF-04449913; 미국 특허출원 공개 제2010/0286114호에 개시된 헤지호그 경로 길항제; 예를 들어 미국 특허출원 공개 제2010/0093625호에 기재된 SMOi2-17; 예를 들어 문헌[Rominger C.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329(3):995-1005]에 기재된 SANT-1 및 SANT-2; 문헌[Lucas B.S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20(12):3618-22]에 기재된 1-피페라진일-4-아릴프탈라진 또는 이의 유사체를 포함한다.

[0820] 그 밖에 호르몬 요법 및 화학치료제는 비제한적으로, 항-에스트로겐(예컨대, 타목시펜, 랄록시펜, 및 메게스트

롤 아세테이트), LHRH 작용제(예컨대, 고세렐린 및 류프롤라이드), 항-안드로겐(예컨대, 플루타마이드 및 바이칼루타마이드), 광역학 요법(예컨대, 베르토포핀(BPD-MA), 프탈로시아닌, 광감작제 Pc4, 및 데메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드(예컨대, 사이클로포스파마이드, 아이포스파마이드, 트로포스파마이드, 클로람부실, 에스트라무스틴, 및 멜팔란), 니트로소우레아(예컨대, 카무스틴(BCNU) 및 로무스틴(CCNU)), 알킬설폰에이트(예컨대, 부설판 및 트레오설판), 트라이아젠(예컨대, 다카바진, 테모졸로마이드), 백금 함유 화합물(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐빈), 탁소이드 또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물, 예컨대 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀(아브라잔), 도코사헥사에노산 결합된-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프레신(Taxoprexin)), 폴리글루타메이트 결합된-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루멕스, CT-2103, 자이요탁스(XYOTAX)), 종양-활성화된 전구약물(TAP) ANG1005(안지오펩-2이 3개의 파클리탁셀 분자에 결합됨), 파클리탁셀-EC-1(파클리탁셀이 erbB2-인식 펩타이드 EC-1에 결합됨), 및 글루코스-공액된 파클리탁셀, 예컨대 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙신에이트; 도세탁셀, 탁솔), 에피포도필린(예컨대, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 토포테칸, 9-아미노캄토테신, 캄토이리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 대사길항제, DHFR 억제제(예컨대, 메토트렉세이트, 다이클로로메토트렉세이트, 트라이메트렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 탈수소효소 억제제(예컨대, 미코페놀산, 티아조푸린, 리바비린, 및 EICAR), 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제(예컨대, 하이드록시우레아 및 데페록사민), 우라실 유사체(예컨대, 5-플루오로우라실(5-FU), 플로수리딘, 독시플루리딘, 랄티트렉세드, 테가퍼-우라실, 카페시타빈), 사이토신 유사체(예컨대, 사이타라빈(아라 C), 사이토신 아라바이노사이드), 및 플루다라빈), 푸린 유사체(예컨대, 머캅토푸린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예컨대, EB 1089, CB 1093, 및 KH 1060), 이소프레닐화 억제제(예컨대, 로바스타틴), 도파민성 신경독소(예컨대, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 억제제(예컨대, 스타우로스포린), 악티노마이신(예컨대, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신(예컨대, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라사이클린(예컨대, 다우노루비신, 독소루비신, 페길레이트화된 리포소말 독소루비신, 아이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미토잔트론), MDR 억제제(예컨대, 베라파밀), Ca2+ ATPase 억제제(예컨대, 탑시가긴), 탈리도마이드, 레날리도마이드 (레블리미드(REVLIMID®)), 티로신 키나아제 억제제(예컨대, 악시티닙(AG013736), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(RECENTINTM), AZD2171), 다사티닙(스프라이셀(SPRYCEL)®, BMS-354825), 에를로티닙(타세바(TARCEVA)®), 게피티닙(이레싸®), 이마티닙(글리벡®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙(타이켑(TYKERB)®, 타이버브(TYVERB)®), 레스타우티닙(CEP-701), 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙(타시그나(TASIGNA)®), 세마자닙(세마지닙, SU5416), 수니티닙(수텐트(SUTENT)®, SU11248), 토세라닙(팔라디아(PALLADIA)®), 반데타닙(작티마(ZACTIMA)®, ZD6474), 바탈라닙(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙(허셉틴®), 베바시주맙(아바스틴®), 리투시맙(리툭산®), 세투시맙(에르비툭스®), 파니투무맙(벡티빅스(VECTIBIX)®), 라니비주맙(루센티스(Lucentis)®), 소라페닙(넥사바(NEXAVAR)®), 에베롤리무스(아피니터(AFINITOR)®), 알렘투주맙(캄파쓰(CAMPATH)®), 겜투주맙 오조가미신(마일로타그(MYLOTARG)®), 템시롤리무스(토리셀(TORISEL)®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992(TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120(바가테프(VARGATEF)®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조밉(Velcade)), mTOR 억제제(예컨대, 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573(아리아드(Ariad)), AZD8055(아스트라제네카(AstraZeneca)), BEZ235(노바티스), BGT226 (노바티스), XL765(사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)), PF-4691502(화이자), GDC0980(제네테크(Genetech)), SF1126(세마포(Semafoe)) 및 OSI-027(OSI)), 오블리머센, 젬시타빈, 카미노마이신, 류코보린, 페메트렉스드, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 프로카바이진, 프레드니솔론, 덱사메타손, 캄토테신, 플리카마이신, 아스파라기나아제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카바진, 디스코더몰리드, 카미노마이신, 아미노프테린, 및 헥사메틸 멜라민을 포함한다.

[0821] 예시적 생물치료제는 비제한적으로, 인터페론, 사이토카인(예컨대, 종양 괴사 인자, 인터페론 α, 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 단일클론 혈청 요법, 면역 자극제 및/또는 면역 조절제(예컨대, IL-1, 2, 4, 6, 7, 12, 15 또는 21), 면역 세포 성장 인자(예컨대, GM-CSF) 및 항체(예컨대, 허셉틴(트라스투주맙), T-DM1, 아바스틴(베바시주맙), 에르비툭스(세투시맙), 벡티빅스(파니투무맙), 리투잔(리투시맙), 벡사르(Bexxar)(토시투모맙)

또는 퍼제타(Perjeta) (페투주맙)를 포함한다.

[0822] 일부 실시양태에서, 생물치료제는 면역치료제, 예를 들어 암 백신, 예를 들어 종양 백신이다. 예시적인 암 백신은 아듀로(Aduro)(GVAX); 아드백시스(Advaxis) (ADXS11-001, ADXS31-001, ADXS31-164, ADXS31-142 (ADXS-PSA)); ALVAC-CEA 백신; 아백스 테크놀로지즈(Avax Technologies)(AC 백신); 암젠(Amgen) (탈리모젠 라허파렙벡); 바이오베스트 인터내셔널(Biovest International)(바이오백스(Biovax)ID, III상); 바바리안 노르딕(Bavarian Nordic)(PROSTVAC); 셀덱스 테라프틱스(Celldex Therapeutics)(CDX110, CDX1307 및 CDX1401); 더 센터 오브 몰레큘러 임뮤놀로지 (The Center of Molecular Immunology)(시맥스백스(CimaVax)-EGF); 큐어 백(Cure Vac)은 mRNA-계 암 면역치료를 개발함; CV9104; 덴드레온 코포레이션(Dendreon Corp)(뉴벤지(Neuvenge)); 갈레나 바이오파마(Galena Biopharma)(뉴벡스(NeuVax)); 안티젠 익스프레스(Antigen Express)(Ae-37); 제론 코포레이션(Geron Corporation) (GRNVAC1); 글로브이뮨(GlobeImmune)(타모젠스(Tarmogens), GI-4000, GI-6207, GI-6301); 히트 바이올로지즈(Heat Biologies)(임팩트 테라피(ImPACT Therapy)); 이마틱스 바이오테크놀로지즈(Immatics biotechnologies)(IMA901); 머크(Merck) (스티뮤백스(Stimuvax)); 파네슬라 랩스, 인크(Panacela Labs, Inc.)(MOBILAN 아데노바이러스계 치료); 프리마 바이오메드(Prima BioMed)(씨백(Cvac)); 스캔셀 홀딩스(Scancell Holdings)(SCIB1)을 포함한다.

[0823] 일부 실시양태에서, 생물치료제는 세포 요법, 예를 들어 수지상 세포 요법 또는 CART와 같은 키메라 T 세포 요법이다. 수지상 세포 요법은 수지상 세포에 환자의 종양으로부터 수득된 항원을 담지하고, 이어서 환자의 고유 T 세포를 종양 항원에 민감화시키기 위해 수지상 세포를 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 키메라 항원 수용체(CAR)는 T-세포에 종양 특이성을 부여하기 위해 사용될 수 있는 유전자 조작된 수용체이다. CAR는 α-폴레이트 수용체, CAIX, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD44v7/8, CEA, EGP-2, EGP-40, erb-B2, erb-B 2,3,4, FBP, 태아 아세틸콜린 수용체, FD2, Her2/neu, IL13R-a2, KDR, k-경쇄, LeY, L1 세포 부착 분자, MAGE-A1, 메소텔린, CMV-감염된 세포, MUC1, NKG2D 리간드, 종양 태아 항원 h5T4, PSCA, PSMA, TAA, TAG-72, 및 VEGF-R2에 대해 특이성을 갖도록 만들어져 왔다.

[0824] 하나의 실시양태에서, 생물치료제는 항-CD37 항체, 예컨대 비제한적으로 IMGN529, K7153A 및 TRU-016이다. 또 다른 실시양태에서, 생물치료제는 항-CD20 항체, 예컨대 비제한적으로 ^{131}I 토시투모맙, ^{90}Y 이브리투모맙, ^{111}I 이브리투모맙, 오비누투주맙(GAZYVA), 및 오파투무맙이다. 또 다른 실시양태에서, 생물치료제는 항-CD52 항체, 예컨대 비제한적으로 알렘투주맙이다.

[0825] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 HSP90 억제제로부터 선택된다. HSP90 억제제는 겔다나마이신 유도체, 예를 들어 벤조퀴논 또는 하이그로퀴논 안사마이신 HSP90 억제제(예를 들어, IPI-493 및/또는 IPI-504)일 수 있다. HSP90 억제제의 비-제한적인 예는 IPI-493, IPI-504, 17-AAG(타네스피마이신 또는 CNF-1010로도 알려짐), BIIB-021(CNF-2024), BIIB-028, AUY-922(VER-49009로도 알려짐), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, 맥베신(Macbecin)(예를 들어, 맥베신 I, 맥베신 II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71, 또는 PF-04928473 (SNX-2112)을 포함한다.

[0826] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 PI3K 억제제(예를 들어, 본원에 제공된 PI3K 억제제들과 본원에 제공되지 않은 PI3K 억제제들을 포함함)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 델타 및 감마 동형의 억제제이다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 델타 동형이다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 감마 동형의 억제제이다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 알파 동형의 억제제이다. 다른 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 하나 이상의 알파, 베타, 델타 및 감마 동형의 억제제이다. 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 억제제가 예를 들어, WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310, 및 US 2011/0046165(각각 본원에서 참조로서 인용됨)에 개시되어 있다. 약학 조성물과 함께 사용할 수 있는 부가적인 PI3K 억제제는 비제한적으로 RP-6530, TG 100-115, RV1729, AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, 사노피(Sanofi) XL147, XL499, XL756, XL147, PF-4691502, BKM 120, CAL-101(GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886, 및 이중 PI3K 억제제(예를 들어, 노바티스 BEZ235)를 포함한다. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 이소퀴놀리논이다. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 RP-6530이고, 이는 다음과 같은 화학명을 갖는다: (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 TG 100-115이고, 이는 다음과 같은 화학명을 갖는다: 6,7-비스(3-하이드록시페닐)프테리딘-2,4-다이아민. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 RV1729이고, 이는 다음과 같은 화학명을 갖는다: 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아마이드.

[0827] 어떠한 특별한 이론에 구속되지 않으면서, 각각의 PI3K 동형의 역할은 세포 유형과 상류 개시 신호에 심하게 좌우되고, 따라서 특이적 동형의 약학적 억제는 상이한 생리적 결과를 유도할 수 있는 것으로 여겨진다. PI3K는 세포 성장 및 세포 생존을 포함한, 중요한 세포 과정의 조절에서 중심 역할을 하는, 다수의 동형으로 존재하는 지질 키나아제이다. 문헌[Puri *et al.*, Frontiers in Immunology. 2012, 3: 256]. PI3K-δ 및 PI3K-γ는 모두 CLL 및 NHL 종양 세포에서 발현된다. PI3K를 통한 신호화는, 이것이 세포내 BCR 신호화를 매개하고 종양 세포와 그들의 미세환경 사이의 상호작용을 촉진함에 따라, 이러한 암의 성장과 생존을 지지하는 데 중요하다. 문헌[Puri *et al.*, Frontiers in Immunology. 2012, 3: 256].

[0828] 악성 B 세포에서 PI3K-δ의 특이적 기능은 그것이 이러한 질병을 제어하기 위한 치료학적 표적이 되는 근거를 뒷받침해준다. PI3K-δ 억제는 기질의 미세환경과 악성 세포의 상호작용을 파괴하고, 그리하여 CLL 및 다른 B-세포 암의 케모카인-매개된 자극을 짧게 하여, 약리학적 자극 또는 자연 자극에 의한 세포사멸을 위해 세포를 준비시킨다. PI3K-δ의 약리학적 억제는 CLL 및 B-세포 림프종을 포함한, B-세포-유래된 암의 다양한 모델에서 질병 활성을 감소시킨다. PI3K-δ 억제는 CLL을 포함한 B-세포 암의 다양한 전임상 모델에서 다른 항암제의 치료 가능성을 향상시킨다. 문헌[Lannutti *et al.*, Blood. 2011, 117, 591-594].

[0829] 악성 B-세포 미세환경을 유지하는 세포에서 PI3K-γ의 역할은 이들 질병을 제어하기 위해 PI3K-γ를 치료적으로 억제하기 위한 가능성을 만들어 준다. PI3K-γ는 T-세포 활성화 및 전이 및 GPCR-관련된 케모카인 신호화에서 그 역할을 한다. 문헌[Reif et al. J Immunol. 2004; 173:2236-2240]. PI3K-γ는 또한 종양-관련 대식세포(TAM)의 부착과 수송을 매개한다. 문헌[Reif et al. J Immunol. 2004; 173:2236-2240]. 문헌[Hasan *et al.*, Int Immunopharmacology. 2010, 10, 1017-1021]; [Laffargue et al., Immunity. 2002, 16, 441-451]. 악성 세포의 본질적인 세포 활성에서 PI3K-δ와 PI3K-γ 사이의 동적 상호작용 또는 "교차-대화(cross-talk)"가 존재한다. 특정 종양 유형에서는, PI3K-γ는 PI3K-δ의 부재 하에서 종양 발생을 촉진할 수 있다. 문헌[Subramaniam *et al.*, Cancer Cell. 2012, 21, 459-472].

[0830] 특정 종양 유형에서, 이중 동형 억제가 전임상 모델에서 최적의 종양 성장 억제를 위해 필요할 수 있다. 문헌[Subramaniam *et al.*, Cancer Cell. 2012, 21, 459-472]. 이러한 예에 나타낸 바와 같이, 몇몇 세포주에서(예를 들어, NHL (예를 들어, 소포 림프종), DLBCL, 맨틀 세포, 다발 골수종, T-세포 림프종), PI3K-δ와 PI3K-γ의 병용 억제는 각 동형 단독의 억제보다 더 큰 성장 억제를 나타낸다.

[0831] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 GSK-2269557(2-(6-(1H-인돌-4-일)-1H-인다졸-4-일)-5-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)옥사졸), GS9820 (CAL-120, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온), GS-1101(5-플루오로-3-페닐-2-([S)]-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG319, 또는 TGR-1202((S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온), 또는 그의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 GS1101이다.

[0832] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2005/113556에 개시된 바와 같은 PI3K-델타 억제제이고, 상기 문헌은 그 전체를 본원에 참고로 인용한다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2005/113556에 개시된 화합물 번호 113 또는 107이다.

[0833] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2014/006572에 개시된 바와 같은 PI3K-델타 화합물이고, 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 인용된다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 약 100 초과, 약 250 초과, 약 500 초과, 약 750 초과 또는 약 1000 초과의 알파/델타 선택율을 갖는 PI3K-델타 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 약 10 초과, 약 20 초과, 약 30 초과, 약 40 초과, 또는 약 50 초과의 베타/델타 선택율을 갖는 PI3K-델타 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 약 1 초과, 약 10 초과, 약 25 초과, 약 30 초과, 또는 약 50 초과의 감마/델타 선택율을 갖는 PI3K-델타 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2014/006572에 개시된 바와 같은 화합물 번호 A1, A2, B, B1 또는 B2이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2014/006572에 개시된 바와 같은 화합물 번호 B1이다.

[0834] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2013/032591에 개시된 바와 같은 PI3K-델타 화합물이고, 상기 문헌은 그 전체를 본원에 참고로 인용한다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2013/032591에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2013/032591에 개시된 바와 같은 화합물이고, PI3K-델타 동형에 대한 IC_{50}(nM)은 100 nM 미만이고, PI3K-알

파, 베타 또는 감마에 대한 IC_{50}(nM)는 약 100 nM 초과, 약 1 μM 초과, 또는 약 10 μM 초과이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 1 초과의, 약 10 초과 또는 약 100 초과의 알파/델타 선택율, 베타/델타 선택율, 또는 감마/델타 선택율을 갖는다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2013/032591에 개시된 화합물 번호 13, 30, 41, 55, 57, 124, 167, 183, 185, 187, 191, 196, 226, 230, 232, 234, 235, 326, 327, 328, 333, 334, 336, 337, 338, 356, 359, 378, 439, 440, 443, 또는 455이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2013/032591에 개시된 화합물 번호 183, 230, 234, 235, 326, 333, 336, 337, 338, 또는 359이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2013/032591에 개시된 화합물 번호 359이다.

[0835] 하나의 실시양태에서, 화학식 (I'), (A'), (I) 또는 (A)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 선택적 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공되고, 여기서 PI3K-델타 선택적 화합물은 GSK-2269557, GS-9820, GS-1101(Cal-101 또는 이델랄리십), AMG319, 또는 TGR-1202, 또는 그의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 GS1101이다. 하나의 실시양태에서, 상기 조성물은 PI3K 매개된 질환을 치료하거나 예방하는 데 상승효과를 낸다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2011/146882에 개시된 바와 같은 화합물이고, 상기 문헌은 그 전체를 본원에 참고로 인용한다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO 2011/146882에 개시된 화합물이고 PI3K-델타 동형에 대한 IC_{50}(nM)은 100 nM 미만이고, PI3K-알파, 베타 또는 감마에 대한 IC_{50}(nM)는 약 100 nM 초과, 약 1 μM 초과, 또는 약 10 μM 초과이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 1 초과의, 약 10 초과 또는 약 100 초과의 알파/델타 선택율, 베타/델타 선택율, 또는 감마/델타 선택율을 갖는다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2011/146882에 개시된 바와 같은 화합물 번호 69이다.

[0836] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012915에 개시된 바와 같은 화합물이고, 상기 문헌은 그 전체를 본원에 참고로 인용한다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012915에 개시된 바와 같은 화합물로, PI3K-델타 동형의 IC_{50}(nM)은 100 nM 미만이고 PI3K-알파, 베타 또는 감마에 대한 IC_{50}(nM)은 약 100 nM 초과, 약 1 μM 초과, 또는 약 10 μM 초과이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 1 초과의, 약 10 초과의, 또는 약 100 초과의 알파/델타 선택율, 베타/델타 선택율, 또는 감마/델타 선택율을 갖는다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012915에 개시된 화합물 번호 I-41 또는 I-106이다.

[0837] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012918에 개시된 바와 같은 화합물이고, 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 인용된다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012918에 개시된 화합물로서, PI3K-델타 동형에 대한 IC_{50}(nM)은 100 nM 미만이고 PI3K-알파, 베타 또는 감마에 대한 IC_{50}(nM)은 약 100 nM 초과, 약 1 μM 초과, 또는 약 10 μM 초과이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 1 초과의, 약 10 초과의, 또는 약 100 초과의 알파/델타 선택율, 베타/델타 선택율, 또는 감마/델타 선택율을 갖는다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012918에 개시된 바와 같은 화합물 번호 19, 28, 37, 38, 51, 59, 60, 89, 92, 103, 106, 107, 108 또는 109이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 WO2013/012918에 개시된 바와 같은 화합물 번호 103 또는 106이다.

[0838] 하나의 실시양태에서, 대상체에게 치료 효과량의 화학식 (I'), (A'), (I) 또는 (A)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 PI3K-델타 선택적 화합물과 함께 투여하는 것을 포함하되, 여기서 PI3K-델타 선택적 화합물은 GSK-2269557, GS-9820, GS-1101 (Cal-101), AMG319, 또는 TGR-1202, 또는 그의 혼합물인, 대상체에서 PI3K 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 (I'), (A'), (I) 또는 (A)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 PI3K-선택적 델타 화합물과 함께 투여하는 것을 포함하되, 여기서 PI3K-델타 선택적 화합물은 GSK-2269557, GS-9820, GS-1101 (Cal-101), AMG319, 또는 TGR-1202, 또는 그의 혼합물인, 대상체에서 PI3K 매개된 질병의 PI3K-델타 선택적 화합물 치료를 향상시키는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 GS1101이다. 하나의 실시양태에서, 화학식 (I'), (A'), (I) 또는 (A)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 PI3K-선택적 델타 화합물과 함께 투여하면 상승효과가 제공된다.

[0839] 또한 세포를 화학식 (I'), (A'), (I) 또는 (A)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 PI3K-델타 선택적 화합물과 병용하여 접촉하는 것을 포함하는 세포의 성장을 억제하는 방법이 또한 본원에 제공되고, 여기서 PI3K-델타 선택적 화합물은 GSK-2269557, GS-9820, GS-1101(Cal-101), AMG319, 또는 TGR-1202, 또는 그의 혼합

물이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 GS1101이다. 하나의 실시양태에서, 세포는 암 세포이다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 대상체 안에 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 증식성 질환, 암, 자가면역 질환 또는 염증성 질환을 앓고 있다.

[0840] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 미국 특허공개 제20140058103호, 제20140051699호, 제20140045825호, 제20140011819호, 제20130231356호, 제20130225557호, 제20120245144호, 제20100305084호, 제20100256167호, 제20100168139호, 제20100152211호, 및 제20100029693호로부터 선택되는 화합물이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 미국 특허 제8,653,077호, 제8637,533호, 제8623,881호, 제8,586,597호, 제8,569,296호, 제8,563,540호, 제8,492,389호, 제8,440,651호, 제8,138,195호, 제7,932,260호, 및 제6,949,535호로부터 선택되는 화합물이다.

[0841] 예컨대, 150을 초과하는 델타/감마 선택율을 갖는 본원에 제공된 화합물은 다양한 양에서 1000의 감마/델타 선택율을 갖는 화합물(예컨대, 10:1 또는 40:1 비의 감마 선택적 화합물 및 델타 선택적 화합물)과 함께 세포주(예컨대, SU-DHL-4, TMD-8 및 패라지(Farage)와 같은 확산형 대 B-세포 림프종 세포주)에서 상승 효과를 제공할 수 있다.

[0842] PI3K-감마 선택적 화합물 및 PI3K-델타 선택적 화합물 조성물 또는 병용 치료는 PI3K 매개된 질환을 치료하거나 예방하는데 상승 효과를 제공할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 질환은 암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 확산형 대 B-세포 림프종(예컨대, TMD-8 및 패라지 세포주), B-세포 림프종(예컨대, 카르파스(karpas)-422 세포주), T-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 또는 역형성 대세포 림프종(예컨대, HH 세포주)이다.

[0843] 일부 실시양태에서, 상승 효과는 이소볼로그램(isobologram)으로 특징화될 수 있다. 효능 이전(potency shifting)은 일반적으로 이소볼로그램을 사용하여 나타나며, 이 이소볼로그램은 소망하는 효과 수준을 달성하기 위하여, 상기 효과에 도달하기 위해 필요한 단일 약제 투여량과 비교하였을 때 조합물에서 얼마나 많고 적은 화합물이 필요한지를 나타낸다. 이소볼로그램 표시(display) 및 조합 지수(combination index) 계산을 위한 효과 수준의 선택은 챌리스 분석기(Chalice Analyzer)에서 수동적 또는 자동적으로 선택될 수 있다. 효능 이전은 조합 지수(CI)로서 점수화된다. 문헌[Chou *et al.*, Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55]. CI는 선택된 효과 수준을 달성하기 위해 필요한 단일 약제 투여량과 비교하여 조합물에서 얼마나 많은 화합물이 필요했었는가의 개략적 추정(rough estimate)이며, 0.1의 값은 동일한 효과 수준에 도달하기 위하여 조합물의 경우에는 단일 약제의 동량의 10분의 1만이 필요하다는 것을 의미한다. 상가 효과(additive effect)는 CI = 1.0이다. 상승 효과는 CI < 1이다. 길항 효과는 CI > 1.0이다.

[0844] 일부 실시양태에서, 상승 효과는 상승 점수에 의해 특징화된다.

[0845] 상이한 자극제가 T-세포 또는 CLL-세포 이동을 우선적으로 유도하기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, CCL19 및 CCL21 자극제는 CLL 및 T-세포 둘 다의 이동을 선택적으로 유도한다. CXCL13은 CLL-세포 특이적인 반면, CXCL12는 T-세포 특이적이다. 이와 같이, 자극제 CXCL13 및 CXCL12는 각각 CLL-세포 및 T-세포 이동을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 제공된 PI3K-감마 선택적 화합물은 암-촉진 세포 이동, 예컨대 CXCL 12-유도된 T-세포 이동을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 pAKT 수준은 CXCL12-유도된 이동 기구가 활성화되었음을 나타낸다. 결과적으로, 일부 실시양태에서, PI3K-감마 선택적 화합물, 예컨대 화합물 1은 T-세포에서 AKT 신호화에 간섭하고/하거나 pAKT 수준을 감소시킨다. 하나의 실시양태에서, PI3K-감마 선택적 화합물은 약 50 초과의 델타/감마 선택율을 갖는 화합물, 예컨대 화합물 1이다. 다른 구체적인 실시양태에서, PI3K-델타 선택적 화합물은 약 50 초과의 감마/델타 선택율을 갖는 화합물이다. 감마 선택적 화합물은 암-촉진 세포 이동, 예컨대 CLL PBMC에서의 CXCL12-유도된 T 세포 이동을 억제시 델타 선택적 화합물에 비해 더 강할 수 있다. 암-촉진 세포의 이동을 억제하는 능력은 암 세포 틈새(niche)로 암 성장을 촉진시키는 세포의 이동을 차단함으로써 암의 성장을 중지시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 감마 또는 델타 선택적 화합물은 암 세포 그 자체의 이동을 억제하고 암 세포 전파(dissemination)를 제한할 수 있다. 이와 같이, 본원에 제공된 감마 선택적 화합물은 암을 치료 및/또는 예방하거나, 암의 진행 또는 전이를 늦추기 위해 사용될 수 있다. 감마 및 델타 선택적 화합물의 조합을 이용한 치료는, 예컨대 B 세포 매개된 암에서 델타 선택적 화합물 단독에 비해 이른 반응 시간을 가질 수 있다.

[0846] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 암의 치료를 위해 화학요법(예컨대, 테모졸로마이드)과 함께 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 암은 교모세포종(예컨대, 다형성 교모세포종)이다. 하나의 실시양태에서, 본원은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태의 치료 효과량을 화학요법과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 교모세포종을 치료

하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 화학요법 후에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 화학요법과 동시에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 화학요법 이전에 투여된다.

[0847] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체에서 비정상적 세포 성장을 억제하거나 과증식 질환을 치료하기 위하여 방사선 치료와 함께 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 방사선을 투여하는 기술이 당 분야에 공지되고, 이러한 기술은 본원에 기재된 치료법과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 병용 치료에서 본원에 제공된 화합물의 투여는 본원에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0848] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태의 치료 효과량을 방사선 치료와 함께 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 고형암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0849] 하나의 실시양태에서, 고형암은 폐기관계암, 뇌암, 위장관암, 피부암, 비뇨기암, 췌장암, 폐암, 수모세포종, 기저세포 암종, 신경교종, 유방암(예컨대, 삼중 음성 유방암), 전립선암, 고환암, 식도암, 간세포암, 위암, 위장관 간질 종양(gastrointestinal stromal tumor)(GIST), 결장암, 대장암, 난소암, 흑색종, 신경외배엽 종양, 두경부암, 육종, 연조직 육종, 섬유육종, 점액 육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관 내피육종, 활막종, 중피종, 평활근육종, 자궁경부암, 자궁암, 자궁 내막암, 암종, 방광 암종, 상피 암종, 편평세포 암종, 선암종, 기관지 암종, 신장암, 간암, 담관 암종, 신경내분비암, 카르시노이드, 확산성 거대세포 종양, 및 교모세포종 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0850] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 방사선 치료가 투여된 이후에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 방사선 치료 투여와 동일한 시간에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 방사선 치료가 중단된 이후에 단독으로 투여된다.

[0851] 방사선 치료는 비제한적으로 외부 빔치료, 내부 방사선 치료, 삽입 방사선, 정위적 방사선 수술, 전신성 방사선 치료, 방사선치료 및 영구적 또는 일시적 조직 내 근접 방사선 치료를 포함하는 방법인 몇몇의 방법들 중 하나, 또는 이들의 조합과 함께 투여할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "근접 치료"는 공간적으로 한정된 방사성 물질을 종양 또는 그 근처 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에 삽입하여 전달하는 방사선 치료를 지칭한다. 용어는 비제한적으로, 방사성 동위 원소(예컨대, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위 원소)에 노출시키는 것이 의도된다. 세포 컨디셔너로서 사용하기 위한 본원에 제공된 적합한 방사선 공급원은 고체 및 액체 모두를 포함한다. 비제한적 실시예에서, 방사선 공급원은 방사성 핵종, 예컨대 고체 공급원으로서 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체 공급원으로서 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마선, 또는 다른 치료선을 방출하는 다른 방사성 핵종일 수 있다. 또한, 방사성 물질은 방사성 핵종의 임의의 용액, 예컨대 I-125 또는 I-131의 용액으로부터 만들어진 유체, 또는 고체 방사성 핵종의 소입자, 예컨대 Au-198, Y-90을 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 제조될 수 있는 방사성 유체일 수 있다. 또한, 방사성 핵종(들)은 젤 또는 방사성 미세구에 포함될 수 있다.

[0852] 임의의 이론에 의해 제한됨 없이, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물은 이러한 세포를 죽이고/죽이거나 세포의 성장을 억제하기 위하여 비정상 세포를 방사선에 보다 민감하도록 처리할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체)를, 비정상 세포를 방사선 치료에 민감하게 만드는 데 효과적인 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비정상 세포를 방사선 치료에 민감하게 만드는 방법이 제공된다. 이 방법에 사용되는 화합물의 양은 본원에 기재된 이러한 화합물의 효과량을 알아내기 위한 수단에 따라 측정할 수 있다.

[0853] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물은 항-혈관형성제, 신호 전달 억제제, 및 항증식성 약제, 해당작용 억제제, 또는 자가소화작용 억제제로부터 선택된 하나 이상의 물질의 양과 조합시킬 수 있다.

[0854] 다른 치료제, 예컨대 MMP-2(매트릭스-메탈로프로티나아제 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로티나아제 9) 억

제제, 및 COX-11(고리형 산소화효소 11) 억제제는 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 또는 본원에 기재된 약학 조성물과 함께 사용할 수 있다. 상기 치료제는, 예컨대 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD-001), 소라페닙, 수니티닙, 및 베바시주맙을 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예는, 셀레브렉스™(알레코십), 발데코십, 및 로페코십을 포함한다. 유용한 매트릭스-메탈로프로티나아제 억제제의 예는, WO 96/33172(1996년 10월 24일 공개), WO 96/27583(1996년 3월 7일 공개), 유럽 특허출원 제97304971.1호(1997년 7월 8일 출원), 유럽 특허출원 제99308617.2호(1999년 10월 29일 출원), WO 98/07697(1998년 2월 26일 공개), WO 98/03516(1998년 1월 29일 공개), WO 98/34918(1998년 8월 13일 공개), WO 98/34915(1998년 8월 13일 공개), WO 98/33768(1998년 8월 6일 공개), WO 98/30566(1998년 7월 16일 공개), 유럽 특허공개 제606,046호(1994년 7월 13일 공개), 유럽 특허공개 제931,788호(1999년 7월 28일 공개), WO 90/05719(1990년 5월 31일 공개), WO 99/52910(1999년 10월 21일 공개), WO 99/52889(1999년 10월 21일 공개), WO 99/29667(1999년 6월 17일 공개), PCT 국제 출원 제PCT/IB98/01113호(1998년 7월 21일 출원), 유럽 특허출원 제 99302232.1(1999년 3월 25일 출원), 영국 특허출원 제9912961.1호(1999년 6월 3일 출원), 미국 가특허출원 제60/148,464호(1999년 8월 12일 출원), 미국 특허 제5,863,949호(1999년 1월 26일 등록), 미국 특허 제5,861,510호(1999년 1월 19일 등록), 및 유럽 특허공개 제780,386호(1997년 6월 25일 공개)에 기재되며, 이 전체를 본원에 참고로 인용한다. 일부 실시양태에서, MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제하는 활성이 적거나 없는 것들이다. 다른 실시양태는 다른 메트릭스-메탈로프로티나아제(예컨대, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)와 비교하여, MMP-2 및/또는 AMP-9를 선택적으로 억제하는 것들을 포함한다. MMP 억제제의 일부 비제한적 예는, AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0855] 자가소화작용 억제제는 비제한적으로, 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸(플라퀴엔일™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복스아마이드 리보사이드(AICAR), 오카다산, 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스파타아제를 억제하는 자가소화작용-억제 알갈 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준을 상승시키는 약물, 예컨대 아데노신, LY204002, N6-머캅토푸린 리보사이드, 및 빈블라스틴을 포함한다. 또한, 비제한적으로 ATG5(자가소화작용과 연관됨)를 포함하는 단백질의 발현을 억제하는 안티센스 또는 siRNA가 사용될 수 있다.

[0856] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체의 심혈관 질환을 치료하기 위한, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체)를 일정량으로, 및 심혈관 질환의 치료에 사용하는 하나 이상의 치료제를 일정량으로 포함하는 약학 조성물 및/또는 그의 방법을 제공한다.

[0857] 심혈관 질환 용도에 사용하기 위한 예시적 약제는 항-혈전제, 예컨대 프로스타사이클린 및 살리실레이트, 혈전용해제, 예컨대 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 조직 플라스미노겐 활성화제(TPA) 및 아니소일화된 플라스미노겐-스트렙토키나아제 활성화 착체(APSAC), 항-혈소판제, 예컨대 아세틸-살리실산(ASA) 및 클로피드로겔, 혈관확장제, 예컨대 니트레이트, 칼슘 채널 차단 약물, 항증식제, 예컨대 콜키신 및 알킬화제, 중격제(intercalating agent), 성장 조절 인자, 예컨대 인터류킨, 형질전환 성장 인자-베타 및 혈소판 유도된 성장 인자의 동종물, 성장 인자에 대한 단일 클론 항체, 스테로이드성 및 비스테로이드성 항-염증제; 및 혈관 긴장, 작용, 동맥 경화증 및 인터벤션(intervention) 이후에 혈관 또는 기관 손상에 대한 치료를 조절할 수 있는 다른 약제이다. 또한, 항생제들이 조합되거나 코팅물에 포함될 수 있다. 또한, 코팅물이 사용되어 혈관 벽 내의 치료 전달 부위에 정확히 영향을 미칠 수 있다. 팽윤성 중합체에 활성화제가 혼입됨으로써, 중합체가 팽윤될 때, 활성제가 방출될 것이다.

[0858] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물은 윤활제로서 공지된 액체 또는 고체 조직 장벽(tissue barrier)과 함께 배합되거나 투여될 수 있다. 조직 장벽의 예는 비제한적으로, 다당류, 폴리글리칸, 세프라필름, 유착방지제, 및 히알루론산을 포함한다.

[0859] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체)와 함께 투여될 수 있는 의약품은 흡입에 의해 유용하게 전달되는 임의의 적합한 약물, 예컨대 진통제, 예컨대 코데인, 다이하이드로모르핀, 에르고타민, 펜탄일 또는 모르핀; 협심증 제제, 예컨대 딜티아젬; 항알레르기제, 예컨대 크로모글리케이트, 케토티펜 또는 네도크로밀; 항-감염제, 예컨대 세팔로스포린, 페니실린, 스트렙토마이신, 설폰아마이드, 테트라사이클린 또는 펜타미딘; 항히스타민제, 예컨대 메타피릴렌; 항-염증제, 예컨대 베클로메타손, 플루니솔라이드, 부데소나이드, 티프레단, 트라이암시놀론 아세토나이드 또는 플루티카손; 진해제, 예컨대 노스카핀; 기관지 확장제, 예컨대 에

페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포모테롤, 이소프레날린, 메타프로테레놀, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 피르부테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 살부타몰, 살메테롤, 터부탈린, 이소에타린, 툴로부테롤, 오시프레날린 또는 (-)-4-아미노-3,5-다이클로로-α-[[[6-[2-(2-피리딘일)에톡시]헥실]-아미노]메틸]벤젠메탄올; 이뇨제, 예컨대 아밀로라이드; 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움, 아트로핀 또는 옥시트로퓸; 호르몬제, 예컨대 코르티손, 하이드로코르티손 또는 프레드니솔론; 잔틴, 예컨대 아미노필린, 콜린 테오필린에이트, 라이신 테오필린에이트 또는 테오필린; 및 치료 단백질 및 펩타이드, 예컨대 인슐린 또는 글루카곤을 포함한다. 적절한 경우, 의약품이 염(예컨대, 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가염) 또는 에스터(예컨대, 저급 알킬 에스터)의 형태로 사용되어 의약품의 활성 및/또는 안정성을 최적화시킬 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

[0860] 병용 치료에 유용한 다른 예시적 치료제는 비제한적으로, 상기 기재된 약제, 방사선 치료, 호르몬 길항제, 호르몬 및 그의 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선 약물, 에스트로겐 및 프로게스틴, 안드로겐, 부신피질 자극 호르몬; 부신피질성 스테로이드 및 그의 합성 유사체; 부신피질 호르몬의 합성 및 작용의 억제제, 인슐린, 경구 혈당 강하제, 및 내분비 췌장의 약제, 석회화 및 뼈 교체에 영향을 주는 약제인 칼슘, 포스페이트, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민, 예컨대 수용성 비타민, 비타민 B 착체, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K, 및 E, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 무스카린 수용체 작용제 및 길항제; 항콜린에스테라아제 약제; 신경근 이음부 및/또는 자율 신경절에서 작용하는 약제; 카테콜아민, 교감신경 흥분제, 및 아드레날린 수용체 작용제 또는 길항제; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 작용제 및 길항제를 포함한다.

[0861] 또한, 치료제는 통증 및 염증용 약제, 예컨대 히스타민 및 히스타민 길항제, 브라디키닌 및 브라디키닌 길항제, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해 생성물의 생물 변환에 의해 생성된 지질 물질, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트라이엔, 아스피린, 비스테로이드성 항-염증제, 진통-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성을 억제하는 약제, 유도성 고리형 산소화효소의 선택적 억제제, 유도성 고리형 산소화효소-2의 선택적 억제제, 오타코이드, 파라크린 호르몬, 소마토스타틴, 가스트린, 체액성 및 세포성 면역 반응과 관련된 상호작용을 중재하는 사이토카인, 지질-유도된 오타코이드, 에이코사노이드, β-아드레날린 작용제, 이프라트로피움, 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 나트륨 채널 차단제, 오피오이드 수용체 작용제, 칼슘 채널 차단제, 막 안정화제, 및 류코트라이엔 억제제를 포함할 수 있다.

[0862] 본원에 고려된 추가의 치료제는 이뇨제, 바소프레신, 물의 신장 보존에 영향을 미치는 약제, 레닌, 안지오텐신, 심근허혈 치료에 유용한 약제, 항고혈압제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, β-아드레날린 수용체 길항제, 고콜레스테롤혈증 치료제, 및 이상지질 혈증 치료제를 포함한다.

[0863] 본원에 고려된 다른 치료제는 위산도의 조절에 사용되는 약물, 위궤양 치료제, 위-식도 역류 질환 치료제, 위장 운동 촉진제, 구토 방지제, 과민성 대장 증후군에 사용되는 약제, 설사에 사용되는 약제, 변비에 사용되는 약제, 염증성 장질환에 사용되는 약제, 쓸개 질환에 사용되는 약제, 췌장 질환에 사용되는 약제를 포함한다. 치료제는 비제한적으로, 원생 동물 감염을 치료하는 데 사용되는 것들; 말라리아, 아메바성 이질, 편모충증, 트리코모나스감염증, 수면병, 및/또는 리슈만편모충증을 치료하는 데 사용되는 약물, 및/또는 기생충병의 화학 치료에 사용되는 약물을 포함한다. 다른 치료제는 비제한적으로, 항미생물제, 설폰아마이드, 트라이메토프림-설파메톡사졸 퀴놀론, 및 요로 감염에 대한 약제, 페니실린, 세팔로스포린, 및 다른, β-락탐 항생제, 아미노글리코사이드를 함유하는 제제, 단백질 합성 억제제, 결핵, 마이코박테리움 아비움 복합체 질환, 및 한센병의 화학요법에 사용되는 약물, 항진균제, 비레트로바이러스제 및 항레트로바이러스제를 포함하는 항바이러스제를 포함한다.

[0864] 본원에 제공된 화합물과 병용될 수 있는 치료 항체의 예는 비제한적으로, 항-수용체 티로신 키나아제 항체(세투시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙), 항 CD20 항체(리투시맙, 토시투모맙), 및 다른 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베바시주맙, 및 젬투주맙을 포함한다.

[0865] 또한, 면역-조절에 사용되는 치료제, 예컨대 면역-조절제, 면역-억제제, 관용원, 및 면역 자극제는 본원의 방법에 의해 고려된다. 또한, 혈액 및 혈액-형성 기관에 작용하는 치료제, 조혈제, 성장 인자, 미네랄, 및 비타민, 항응고제, 혈전용해제, 및 항-혈소판 약물이 또한 본원의 방법에 의해 고려된다.

[0866] 예시적 실시양태에서, 신장암을 치료하기 위하여, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소로 표지된 유도체), 또는 본원에 제공된 약학 조성물을 소라페닙 및/또는 아바스틴과 조합할 수 있다. 자궁 내막 질환을 치료하기 위하여, 본원에 제공된 화합물을 독소루빈신, 탁소테레(탁솔), 및/또는 시스플라틴(카보플라틴)과 조합할 수 있다. 난소암을 치료하기 위하여, 본원에 제공된 화합물을 시스플라틴, 카보플라틴, 도세탁셀, 독소루빈신, 토포테칸, 및/또는 타목시펜과 조합할 수 있다. 유방암을 치료하기 위하여, 본원에 제공된 화합물을 파클리탁셀 또

는 도세탁셀, 젬시타빈, 카페시타빈, 타목시펜, 레트로졸, 엘로티닙, 라파티닙, PD0325901, 베바시주맙, 트라스트주맙, OSI-906, 및/또는 OSI-930과 조합할 수 있다. 폐암을 치료하기 위하여, 본원에 제공된 화합물을 파클리탁셀, 도세탁셀, 젬시타빈, 시스플라틴, 페메트렉스드, 엘로티닙, PD0325901, 및/또는 베바시주맙과 조합할 수 있다.

[0867] 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 혈액암, 예컨대 림프종(예컨대, T-세포 림프종; NHL), 골수종(예컨대, 다발성 골수종), 및 백혈병(예컨대, CLL)이고, 본원에 제공된 화합물은 HDAC 억제제, 예컨대 보리노스타트, 로미뎁신 및 ACY-1215; mTOR 억제제, 예컨대 에베롤리무스; 항폴린산제, 예컨대 프랄라트렉세이트; 질소 머스타드, 예컨대 벤다무스틴; 젬시타빈과 함께, 임의로 추가로 옥살리플라틴; 리투시맙-사이클로포스파마이드 조합물; PI3K 억제제, 예컨대 RP-6530, TG 100-115, RV1729, GS-1101, XL 499, GDC-0941, 및 AMG-319; 혈관형성 억제제, 예컨대 포말리도마이드 또는 BTK 억제제, 예컨대 이부티닙, AVL-292, 다사티닙, LFM-AI3, ONO-WG-307, 및 GDC-0834와 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 DLBCL이고, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 HDAC 억제제와 함께 사용된다. 하나의 구체적인 실시양태에서, HDAC 억제제는 ACY-1215이다.

[0868] 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 DLBCL이고, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 BTK 억제제와 함께 사용된다. 하나의 구체적인 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 하나의 실시양태에서, BTK 억제제는 AVL-292이다.

[0869] 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 DLBCL이고, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 IRAK 억제제와 함께 사용된다. 하나의 구체적인 실시양태에서, IRAK4 억제제는 ND-2110 또는 ND-2158이다.

[0870] 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 WM이고, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 BTK 억제제와 함께 사용된다. 하나의 구체적인 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 하나의 실시양태에서, BTK 억제제는 AVL-292이다.

[0871] 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 WM이고, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 본원에 제공된 IRAK4 억제제와 함께 사용된다. 하나의 구체적인 실시양태에서, IRAK4 억제제는 ND-2110 또는 ND-2158이다.

[0872] 일부 실시양태에서, 치료, 예방 및/또는 관리될 질환은 T-ALL이고, 대상체/환자는 PTEN 결핍을 가지며, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 독소루비신 및/또는 빈크리스틴과 함께 사용된다.

[0873] 염증(예컨대, 관절염, 천식)이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 PI3K 억제제, 예컨대 RP-6530, TG 100-115, RV1729, GS-1101, XL 499, GDC-0941, 및 AMG-319; BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙 및 AVL-292; JAK 억제제, 예컨대 토파시티닙 및 GLPG0636; SYK 억제제, 예컨대 포스타마티닙과 조합될 수 있다.

[0874] 천식이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 베타 2-작용제, 예컨대 비제한적으로, 알부테롤(프로벤틸(Proventil®), 또는 벤토린(Ventolin®)), 살메테롤(세레벤트(Serevent®)), 포모테롤(포라딜(Foradil®)), 메타프로테레놀(앨루펜트(Alupent®)), 퍼부테롤(맥스에어(MaxAir®)), 및 터뷰탈린 설페이트; 코르티코스테로이드, 예컨대 비제한적으로, 부데소나이드(예컨대, 풀미코트(Pulmicort®)), 플루니솔라이드(예컨대, 에어로비드 오랄 에어로졸 인할러(AeroBid Oral Aerosol Inhaler®) 또는 나잘라이드 코 에어로졸(Nasalide Nasal Aerosol®)), 플루티카손(예컨대, 플로네이즈(Flonase®) 또는 플로벤트(Flovent®)) 및 트리암시놀론(예컨대, 아즈마코트(Azmacort®)); 비만 세포 안정화제, 예컨대 크로몰린 나트륨(예컨대, 인탈(Intal®) 또는 나잘크롬(Nasalcrom®)) 및 네도크로밀(예컨대, 틸레이드(Tilade®)); 잔틴 유도체, 예컨대 비제한적으로, 테오필린(예컨대, 아미노필린(Aminophyllin®), 테오-24(Theo-24®) 또는 테올라르(Theolair®)); 류코트라이엔 수용체 길항제, 예컨대 비제한적으로, 자피르루카스트(아콜레이트(Accolate®)), 몬테루카스트(싱귤레어(Singulair®)), 및 질레우톤(지플로(Zyflo®)); 및 아드레날린 작용제, 예컨대 비제한적으로, 에피네프린(아드레날린(Adrenalin®), 브로니틴(Bronitin®), 에피펜(EpiPen®) 또는 프리마텐 미스트(Primatene Mist®))과 조합될 수 있다.

[0875] 관절염이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 TNF 길항제(예컨대, TNF 항체 또는 절편, 가용성 TNF 수용체 또는 절편, 그의 융합 단백질, 또는 소분자 TNF 길항제); 다른 생물학적 항류마티스제(예컨대, IL-6 길항제, IL-1 길항제, 공자극 조절자); 항류마티스제(예컨대, 메토트렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 에타너셉트, 금 나트륨 티오말레이트, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 설파살진, 페니실라민); 근이완제; 마약; 비-스테로이드 항-염증성 약물(non-steroid anti-inflammatory drug)(NSAID); 진통제; 마취제; 진정제; 국부 마취제; 신경근 차단제; 항균제(예컨대, 아미노글리코사이드, 항진균제, 항기생충제, 항바이러스제, 카바페넴, 세팔로스포린, 플루오로퀴놀론, 마크롤라이드, 페니실린, 설폰아마이드, 테트라사이클린, 다른 항균제); 항건선제; 코르티코스테로이드; 단백동화 스테로이드; 사이토카인 또는 사이토카인 길항제; 칼시뉴린 억제제(예컨대, 사이클로스포린, 타크로리무스)와 조합될 수 있다.

[0876] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형체)는 류마티스 관절염의 치료용 악제와 함께 투여된다. 류마티스 관절염의 치료용 악제의 예는, 비제한적으로 다양한 NSAID, 코르티코스테로이드, 설파살라진, 아우라노핀, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 페니실라민, 사이클로스포린, 아라바(Arava)(레플루노마이드), TNF 억제제(예컨대, 엔브렐(Enbrel)(에타너셉트), 레미케이드(Remicade)(인플릭시맙), 후미라(Humira)(아달리무맙), 심퍼니(Simponi)(골리무맙), 및 심지아(Cimzia)(세르톨리주맙)), IL-1 억제제(예컨대, 키너레트(Kineret)(아나킨라)), T-세포 공자극 조절자(예컨대, 오렌시아(Orencia)(아바타셉트)), 항-CD20(예컨대, 리투잔(Rituxan)(리투시맙)), 및 IL-6 억제제(예컨대, 악템라(Actemra)(토실리주맙))를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 제제는 심지아(세르톨리주맙)이다. 다른 실시양태에서, 제제는 악템라(토실리주맙)이다.

[0877] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형체)는 류마티스용 제제와 함께 투여된다. 류마티스용 제제의 예는, 비제한적으로 라이오스(Rayos)(프레드니손), 스텐드라(Stendra)(아바나필), 악템라(토실리주맙), 듀엑시스(Duexis)(이부프로펜 및 파모티딘), 악템라(토실리주맙), 크리스텍사(Krystexxa)(페글로티카제), 비모보(Vimovo)(나프록센 + 에소메프라졸), 심지아(세르톨리주맙 페골), 콜크라이스(Colcrys)(콜키신), 펜세이드(Pennsaid)(디클로페낙 나트륨 국소 용액), 심퍼니(골리무맙), 유로릭(Uloric)(페북소스타트), 오렌시아(아바타셉트), 엘라프라제(Elaprase)(이두설파제), 오렌시아(아바타셉트), 바이옥스(Vioxx)(로페코십), 엔브렐(에타너셉트), 후미라(아달리무맙), 레미케이드(인플릭시맙), 벡스트라(Bextra), 키너레트, 레미케이드(인플릭시맙), 슈파르츠(Supartz), 모빅(Mobic)(멜록시캄), 비벨(Vivelle)(에스트라디올 경피 시스템), 로딘 XL(Lodine XL)(에토돌락), 아라바, 살라겐(Salagen), 아스로텍(Arthrotec), 에토돌락(Etodolac), 케토프로펜(Ketoprofen), 신비스크(Synvisc), 톨메틴 나트륨, 아줄피딘 EN-탭스 정제(Azulfidine EN-tabs Tablet)(설파살라진 지연방출 정제, USP), 및 나프레란(Naprelan)(나프록센 나트륨)을 포함한다.

[0878] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 벨리무맙, AGS-009, 론탈리주맙, 비타민 D3, 시팔리무맙, AMG 811, IFNα 키노이드, CEP33457, 에프라투주맙, LY2127399, 오크렐리주맙, 아타시셉트, A-623, SBI-087, AMG557, 라키니모드, 라파마이신, 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 마이코페놀레이트, 레플루노마이드, 메토트렉세이트, CNTO 136, 타미바로텐, N-아세틸시스테인, CDP7657, 하이드록시클로로퀸, 리투시맙, 카르필조밉, 보르테조밉, ONX 0914, IMO-3100, DV1179, 설파살라진, 및 클로로퀸으로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, 제2 약제는 메토트렉세이트, 설파살라진, 클로로퀸, 또는 하이드록시클로로퀸이다. 하나의 실시양태에서, 제2 약제는 메토트렉세이트이다.

[0879] 건선이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 부데소나이드, 표피 성장 인자, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 설파살라진, 아미노살리실레이트, 6-머캅토퓨린, 아자티오프린, 메트로니다졸, 리폭시게나아제 억제제, 메살라민, 올살라진, 발살라자이드, 항산화제, 트롬복산 억제제, IL-1 수용체 길항제, 항-IL-1β 단일클론 항체, 항-IL-6 단일클론 항체, 성장 인자, 엘라스타아제 억제제, 피리디닐-이미다졸 화합물; TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF, 및 PDGF의 항체 또는 작용제; CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 그의 리간드의 항체; 메토트렉세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAID, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 프레드니솔론, 포스포디에스테라아제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린제, IRAK, NIK, IKK, p38, MAP 키나아제 억제제, IL-1β 전환 효소 억제제,

TNFα 전환 효소 억제제, T-세포 신호 억제제, 메탈로프로티나아제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토퓨린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 가용성 사이토카인 수용체, 가용성 p55 TNF 수용체, 가용성 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, 항-염증성 사이토카인, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGFβ와 조합될 수 있다.

[0880] 골수의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 Jak2 억제제(비제한적으로, INCB018424, XL019, TG101348, 또는 TG101209를 포함함), 면역-조절자, 예컨대, 이미드(IMID®)(비제한적으로, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 또는 파놀리노마이드를 포함함), 하이드록시우레아, 안드로겐, 적혈구생성성 자극제, 프레드니손, 다나졸, HDAC 억제제, 또는 다른 약제 또는 치료 방식(예컨대, 줄기 세포 이식, 또는 방사선)와 조합될 수 있다.

[0881] 심장의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 에플레레논, 퓨로세마이드, 피크노제놀, 스피로노락톤, TcNC100692, 토라세마이드(예컨대, 토라세마이드의 지효성 형태), 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0882] 신장의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 사이클로스포린, 사이클로스포린 A, 다클리주맙, 에베롤리무스, 가도포베세트 삼나트륨(아블라바(ABLAVAR®)), 이마티닙 메실레이트(글리벡®), 마티닙 메실레이트, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 모페틸, 프레드니손, 시롤리무스, 스피로노락톤, STX-100, 타목시펜, 테라클렉(TheraCLEC™), 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0883] 피부의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 보센탄(Bosentan)(트라클리어(Tracleer)), p144, 펜톡시필린; 피르페니돈; 프라바스타틴, STI571, 비타민 E, 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0884] 위장계의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 ALTU-135, 부셀리파세 알파(INN), DCI1020, EUR-1008(젠펩(ZENPEP™)), 이부프로펜, Lym-X-Sorb 분말, 췌장 MT, 판크렐리파아제(예컨대, 지연방출성 판크렐리파아제), 펜타데칸산(PA), 레파글리니드, 테라클렉™, 트라이헵타데카노인(THA), ULTRASE MT20, 우르소디올, 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0885] 폐의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 18-FDG, AB0024, ACT-064992(마시텐탄), 에어로졸 인터페론-감마, 에어로졸화된 인간 혈장-유도된 알파-1 항트립신, 알파1-프로티나아제 억제제, 암브리센탄, 아미카신, 아밀로라이드, 아미트리프틸린, 항-슈도모나스 IgY 가글, 아리카스(ARIKACE™), 아우렉시스(AUREXIS®)(테피바주맙), 아자프레드(AZAPRED), 아자티오프린, 아지트로마이신, 아지트로마이신, AZLI, 아즈트레오남 라이신, BIBF1120, 바이오-25 프로바이오틱, 보센탄, 브라미톱(Bramitob®), 칼펙턴트 에어로졸, 캅토프릴, CC-930, 세프타지딤, 세프타지딤, 콜레칼시페롤(비타민 D3), 시프로플록사신(시프로(CIPRO®), BAYQ3939), CNTO 888, 콜리스틴 CF, 조합된 혈장 교환(combined Plasma Exchange)(PEX), 리투시맙, 및 코르티코스테로이드, 사이클로포스파마이드, 댑손, 다사티닙, 데누포솔 사나트륨(INS37217), 도르나제 알파(풀모자임(PULMOZYME®)), EPI-hNE4, 에리트로마이신, 에타너셉트, FG-3019, 플루티카손, FTI, GC1008, GS-9411, 고장 식염수, 이부프로펜, 일로프로스트 흡입제, 이마티닙 메실레이트(글리벡®), 흡입 중탄산나트륨, 흡입 피루브산나트륨, 인터페론 감마-1b, 인터페론-알파 로젠지, 등장성 식염수, IW001, KB001, 로자탄, 루시낙탄트, 만니톨, 메로페넴, 메로페넴 인퓨전, 미글루스타트, 미노사이클린, Moli1901, MP-376(흡입용 레보플록사신 용액), 뮤코이드 엑소폴리사카라이드 P. 녹농균 면역 글로불린 IV, 마이코페놀레이트 모페틸, n-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인(NAC), NaCl 6%, 흡입용 산화질소, 오브라마이신, 옥트레오타이드, 올리고G CF-5/20, 오말리주맙, 피오글리타존, 피페라실린-타조박탐, 피르페니돈, 포말리도마이드(CC-4047), 프레드니손, 프레바스타틴, PRM-151, QAX576, rhDNAse, SB656933, SB-656933-AAA, 실데나필, 타목시펜, 테크네튬[Tc-99m] 설퍼 콜로이드 및 인듐 [In-111] DTPA, 테트라티오몰리브데이트, 탈리도마이드, 티카실린-클라불레네이트, 티오트로피움 브로마이드, 티오트로피움 레스피맷 흡입제(tiotropium RESPIMAT® inhaler), 토브라마이신(제넵신(GERNEBCIN®)), 트레프로스티닐, 우리딘, 발간시클로버(발사이트(VALCYTE®)), 바데나필, 비타민 D3, 자일리톨, 질레우톤, 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0886] 간의 섬유증 또는 섬유증 증상이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 아데포비르 디피복실, 칸데사르탄, 콜키신, 조합된 ATG, 마이코페놀레이트 모페틸, 및 타크로리무스, 조합된 사이클로스포린 마이크로에멀젼 및 타크로리무스, 엘라스토메트리, 에베롤리무스, FG-3019, 후젱 후아이우

(Fuzheng Huayu), GI262570, 글리시리진(모노암모늄 글리시리지네이트, 글리신, L-시스테인 모노하이드로클로라이드), 인터페론 감마-1b, 이베사탄, 로자탄, 올티프라즈, 오랄 임팩트(ORAL IMPACT®), 페그인터페론 알파-2a, 조합된 페그인터페론 알파-2a 및 리바비린, 페그인터페론 알파-2b(SCH 54031), 조합된 페그인터페론 알파-2b 및 리바비린, 프라지콴텔, 프라조신, 랄테그라비르, 리바비린(레베톨(REBETOL®), SCH 18908), 리토나비르-촉진된 프로테아제 억제제, 펜톡시필린, 타크로리무스, 타우로우르소데옥시콜산, 토코페롤, 우르소디올, 와파린, 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0887] 낭포성 섬유증이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 552-02, 5-메틸테트라하이드로폴레이트 및 비타민 B12, Ad5-CB-CFTR, 아데노-연관된 바이러스-CFTR 벡터, 알부테롤, 알렌드로네이트, 알파 토코페롤 플러스 아스코르브산, 아밀로라이드 HCl, aquADEKTM, 아탈루렌(PTC124), AZD1236, AZD9668, 아지트로마이신, 베바시주맙, 비악신(클래리스로마이신), BIIL 283 BS(아멜루벤트), 부프로펜, 탄산칼슘, 세프타지딤, 콜레칼시페롤, 콜린 보충제, CPX, 낭포성 섬유증 막관통 전도 조절자, DHA-풍부한 보충제, 디지톡신, 코코사헥사에노산(DHA), 독시사이클린, ECGC, 이콤비넌트(ecombinant) 인간 IGF-1, 유도된(educed) 글루타티온 나트륨 염, 에르고칼시페롤(비타민 D2), 플루오로메톨론, 가도부트롤(가도비스트(GADOVIST®), BAY86-4875), 겐타마이신, 그렐린, 글라진, 글루타민, 성장 호르몬, GS-9411, H5.001CBCFTR, 인간 재조합 성장 호르몬, 하이드록시클로로퀸, 고압 산소, 고장 식염수, IH636 포도씨 프로안토시아니딘 추출물, 인슐린, 인터페론 감마-1b, IoGen(분자 요오드), 아이오자탄 포타슘(iosartan potassium), 등장성 식염수, 이트라코나졸, IV 갈륨 니트레이트(가니트(GANITE®)) 인퓨전, 케토롤락 아세테이트, 란소프라졸, L-아르기닌, 리네졸리드, 루비프로스톤, 메로페넴, 미글루스타트, MP-376(흡입용 레보플록사신 용액), 생리식염수 IV, 뉴트로핀 AQ, 오메가-3 트라이글리세라이드, pGM169/GL67A, pGT-1 유전자 지질 착체, 피오글리타존, PTC124, QAU145, 살메테롤, SB656933, SB656933, 심바스타틴, 시타글립틴, 나트륨 4-페닐뷰티레이트, 표준화된 강황 추출물, tgAAVCF, TNF 차단제, 토비(TOBI), 토브라마이신, 토코트리에놀, 비콘쥬게이트된 이소플라본 100, 비타민: 콜린 바이타르트레이트 (2-하이드록시에틸) 트리메틸암모늄 염 1:1, VX-770, VX-809, 아세트산아연, 또는 그의 조합물과 조합될 수 있다.

[0888] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 IgE 생성 또는 활성을 억제하는 약제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제(예컨대, PI3Kδ 억제제)는 mTOR의 억제제와 함께 투여된다. IgE 생성을 억제하는 약제는 당 분야에 공지되어 있으며, 그것들은 비제한적으로, TEI-9874, 2-(4-(6-사이클로헥실옥시-2-나프틸옥시)페닐아세트아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체(즉, 라팔로그), TORC1 억제제, TORC2 억제제, 및 mTORC1 및 mTORC2를 억제하는 임의의 다른 화합물 중 하나 이상을 포함한다. IgE 활성을 억제하는 약제는, 예컨대 항-IgE 항체, 예컨대 오말리주맙 및 TNX-901을 포함한다.

[0889] 경피증이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 면역억제제(예컨대, 메토트렉세이트, 아자티오프린(이무란(Imuran®)), 사이클로스포린, 마이코페놀레이트 모페틸(셀셉트(Cellcept®)), 및 사이클로포스파마이드(사이톡산®)); T-세포-방향성 치료제(예컨대, 할로푸지논, 바실릭시맙, 알렘투주맙, 아바타셉트, 라파마이신); B-세포 방향성 치료제(예컨대, 리투시맙); 자가 조혈 줄기세포 이식; 케모카인 리간드 수용체 길항제(예컨대, CXCL12/CSCR4 축을 표적화하는 제제(예컨대, AMD3100)); DNA 메틸화 억제제(예컨대, 5-아자시티딘); 히스톤 데아세틸라아제 억제제(예컨대, 트라이코스타틴 A); 스타틴(예컨대, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴); 엔도텔린 수용체 길항제(예컨대, 보센탄®); 포스포디에스테라아제 V형 억제제(예컨대, 실데나필(Sildenafil®)); 프로스타사이클린 유사체(예컨대, 트레포스티닐); 사이토카인 합성 및/또는 신호의 억제제(예컨대, 이마티닙 메실레이트, 로시글라타존, 라파마이신, 항형질전환 성장 인자 β1(항-TGFβ1) 항체, 마이코페놀레이트 모페틸, 항-IL-6 항체(예컨대, 토실리주맙)); 코르티코스테로이드; 비스테로이드 항-염증성 약물; 광선 요법; 및 혈압약(예컨대, ACE 억제제)과 조합될 수 있다.

[0890] 염증성 근육병이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 국소 크림 또는 연고(예컨대, 국소 코르티코스테로이드, 타크로리무스, 피메크로리무스); 사이클로스포린(예컨대, 국소 사이클로스포린); 항-인터페론 치료제, 예컨대, AGS-009, 론탈리주맙(rhuMAb IFNalpha), 비타민 D3, 시팔리무맙(MEDI-545), AMG 811, IFNα 키노이드, 또는 CEP33457과 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 IFN-α 치료제, 예컨대, AGS-009, 론탈리주맙, 비타민 D3, 시팔리무맙(MEDI-545) 또는 IFNα 키노이드; 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손(예컨대, 경구 프레드니손); 면역억제 치료제, 예컨대 메토트렉세이트(트렉살(Trexall®), 메토트렉세이트®, 류마트렉스(Rheumatrex®)), 아자티오프린(아자산(Azasan®), 이무란®), 정맥내 면역글로불린, 타크로리무스(프로그라프(Prograf®)), 피메크로리무스, 사이클로포스파마이드(사이톡산®), 및 사이클로스포린(젠그라프(Gengraf®), 네오랄(Neoral®), 산디뮨(Sandimmune®)); 항-말라리아제, 예컨대 하

이드록시클로로퀸(플라퀴엔일(Plaquenil®)) 및 클로로퀸(아랄렌®); 전신 방사선 조사; 리투시맙(리투잔®); TNF 억제제(예컨대, 에타너셉트(엔브렐®), 인플릭시맙(레미케이드®)); AGS-009; 론탈리주맙(rhuMAb IFNalpha); 비타민 D3; 시팔리무맙(MEDI-545); AMG 811; IFNα 키노이드,; CEP33457; IgE 생성을 억제하는 약제, 예컨대 TEI-9874, 2-(4-(6-시클로헥실옥시-2-나프틸옥시)페닐아세트아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체(즉, 라팔로그), TORC1 억제제, TORC2 억제제, 및 mTORC1 및 mTORC2를 억제하는 임의의 다른 화합물; IgE 활성을 억제하는 약제, 예컨대 항-IgE 항체(예컨대, 오말리주맙 및 TNX-90); 및 추가 치료법, 예컨대 물리요법, 운동, 휴식, 언어 치료, 태양 회피, 열 요법, 및 수술과 조합될 수 있다.

[0891] 근염(예컨대, 피부근염(dermatomysitis))이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 코르티코스테로이드; 코르티코스테로이드 보존제, 예컨대 비제한적으로 아자티오프린 및 메토트렉세이트; 정맥 내 면역글로불린; 면역억제제, 예컨대 비제한적으로 타크로리무스, 사이클로포스파마이드 및 사이클로스포린; 리투시맙; TNFα 억제제, 예컨대 비제한적으로 에타너셉트 및 인플릭시맙; 성장 호르몬; 성장 호르몬 분비촉진제, 예컨대 비제한적으로 MK-0677, L-162752, L-163022, NN703 이파모렐린, 헥사렐린, GPA-748(KP102, GHRP-2), 및 LY444711(일라이 릴리(Eli Lilly)); 다른 성장 호르몬 방출 자극제, 예컨대 비제한적으로 게레프, GHRH(1-44), 소마토렐린(GRF 1-44), ThGRF 제노트로핀, L-DOPA, 글루카곤, 및 바소프레신; 및 인슐린-유사 성장 인자와 조합될 수 있다.

[0892] 쇼그렌 증후군이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 필로카르핀; 세비멜린; 비스테로이드 항-염증성 약물; 관절염 약; 항진균제; 사이클로스포린; 하이드록시클로로퀸; 프레드니손; 아자티오프린; 및 사이클로파마이드와 조합될 수 있다.

[0893] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태의 투여는 화합물을 작용 부위에 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태의 효과량을 직장, 구강, 비강, 및 경피적 경로를 포함하여, 유사한 효용을 갖는 약제 투여의 임의의 허용되는 투여 모드에 의해, 동맥 내 주사에 의해, 정맥으로, 복강으로, 비경구적으로, 근육 내로, 피하로, 경구로, 국부적으로, 흡입제로서, 또는 침윤된 또는 코팅된 장치, 예컨대 스텐트, 예컨대 또는 동맥-삽입된 원통형 중합체로 단일 또는 다중 투여로 투여할 수 있다.

[0894] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를, 하나 이상의 약제를 포함하는 약학 조성물에 투여하고 약제가 본원에 제공된 화합물보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 상기 약제 및 본원에 제공된 화합물의 단위 투여 형태는 이에 따라서 조정될 수 있다.

[0895] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 약제는 별도의 조성물, 예컨대 약학 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, PI3K 조절자 및 약제는 개별적이지만, 동일한 경로(예컨대, 둘 다 경구적으로 또는 둘 다 정맥내로)를 통해 투여된다. 다른 실시양태에서, PI3K 조절자 및 약제는 동일한 조성물, 예컨대 약학 조성물로 투여된다.

[0896] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형체)는 폐 또는 호흡기 질환용 약제와 함께 투여된다. 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는 비제한적으로, 디미스타(Dymista)(아젤라스틴 하이드로클로라이드 및 플루티카손 프로피온에이트), 칼리데코(Kalydeco)(이바카프토), 큐나슬(Qnasl)(베클로메타손 디프로피온에이트) 코 에어로졸, 라이오스(프레드니손) 지연방출 정제, 서팍신(Surfaxin)(루시낙탄트), 투도자 프레스에어(Tudorza Pressair)(아클리디니움 브로마이드 흡입 분말), 아캅타(Arcapta)(인다카테롤 말리에이트 흡입 분말), 달리레스프(Daliresp)(로플루밀라스트), 잴코리(Xalkori)(크리조티닙), 카이스톤(Cayston)(흡입 용액용 아즈트레오남), 둘레라(Dulera)(모메타손 퓨로에이트 + 포모테롤 퓨마레이트 이수화물), 테플라로(Teflaro)(세프타롤린 포사밀), 아드시르카(Adcirca)(타다라필), 타이바소(Tyvaso)(트레프로스티닐), 알베스코(Alvesco)(시클레소나이드), 파타나제(Patanase)(올로파타딘 하이드로클로라이드), 레타이리스(Letairis)(암브리센탄), 씨잘(Xyzal)(레보세티리진 다이하이드로클로라이드), 브로바나(Brovana)(아포모테롤 타르트레이트), 타이가실(Tygacil)(티게사이클린), 케텍(Ketek)(텔리트로마이신), 스피리바 핸디헤일러(Spiriva HandiHaler)(티오트로피움 브로마이드), 알두라자임(Aldurazyme)(라로니다아제), 이레사(게피티닙), 졸라르(오말리주맙), 제마이라(Zemaira)(알파1-프로티나아제 억제제), 클라리넥스(Clarinex), 큐바르(Qvar)(베클로메타손 디프로피온에이트), 레모둘린(Remodulin)(트레프로스티닐), 조페넥스(Xopenex), 아벨록스 I.V.(Avelox I.V.)(목시플록사신 하이드로클로라이드), 듀오넵(DuoNeb)(알부테롤 설페이트 및 이프라트로피움 브로마이드), 포라딜 에어롤라이저(Foradil Aerolizer)(포모테롤 퓨마레이트 흡입 분말), 인반즈(Invanz), 나잘

크롬 나잘 스프레이(NasalCrom Nasal Spray), 타비스트(Tavist)(클레마스틴 퓨마레이트), 트라클리어(보센탄), 벤토린 HFA(알부테롤 설페이트 흡입 에어로졸), 비악신 XL (클래리스로마이신 서방성 정제), 세파졸린(Cefazolin) 및 덱스트로스 USP, 트라이-나잘 스프레이(Tri-Nasal Spray)(트리암시놀론 아세토나이드 스프레이), 아콜레이트, 카프시트 인젝션(Cafcit Injection), 프로벤틸 HFA 흡입 에어로졸, 리노코트 아쿠아 나잘 스프레이(Rhinocort Aqua Nasal Spray), 테퀸(Tequin), 티코신 캡슐(Tikosyn Capsule), 알레그라-D(Allegra-D), 클레마스틴 퓨마레이트 시럽, 큐로서프(Curosurf), 다이나백(Dynabac), 인파서프(Infasurf), 프립틴(Priftin), 폴모자임(도르나제 알파), 스클레로졸 인트라플레우랄 에어로졸(Sclerosol Intrapleural Aerosol), 싱귤레어, 시나지스(Synagis), 세프틴(Ceftin)(세푸록심 악세틸), 시프로(시프로플록사신 HCl), 클라리틴 레디탭(Claritin RediTab)(10 mg 로라타딘 급속-붕괴 정제), 플로네이즈 나잘 스프레이, 플로벤트 로타디스크(Flovent Rotadisk), 메타프로테레올 설페이트 흡입 용액(5%), 나자코트 AQ(Nasacort AQ)(트리암시놀론 아세토나이드) 나잘 스프레이, 옴니세프(Omnicef), 락사르(Raxar)(그레파플록사신), 세레벤트, 틸레이드(네도크로밀 나트륨), 토비, 반세릴(Vanceril) 84 mcg 2배 강도(베클로메타손 디프로피온에이트, 84 mcg) 흡입 에어로졸, 자감(Zagam)(스파르플록사신) 정제, 지플로(질레우톤), 아콜레이트, 알레그라(펙소페나딘 하이드로클로라이드), 아스테린(Astelin) 나잘 스프레이, 아트로벤트(Atrovent)(이프라트로피움 브로마이드), 오구멘틴(Augmentin)(아목시실린/클라불레네이트), 아즈마코트(트리암시놀론 아세토나이드) 흡입 에어로졸, 브리드 라이트(Breathe Right), 클라리틴 시럽(Claritin Syrup)(로라타딘), 클라리틴-D 24 시간 서방성 정제(10 mg 로라타딘, 240 mg 슈도에페드린 설페이트), 코베라-HS(Covera-HS)(베라파밀), 나자코트 AQ(트리암시놀론 아세토나이드) 나잘 스프레이, 오쿠히스트(OcuHist), 폴모자임(도르나제 알파), 레스피갬(RespiGam)(정맥 내 호흡기세포융합 바이러스 면역 글로불린), 타비스트(클레마스틴 퓨마레이트), 트리피디아(Tripedia)(디프테리아 및 파상풍 변독소 및 흡수성 무균체 백일해 백신), 반세나제 AQ(Vancenase AQ) 84 mcg 2배 강도, 비지파크(Visipaque)(이오딕산올), 조신(Zosyn)(멸균 피페라실린 나트륨/타조박탐 나트륨), 세닥스(Cedax)(세프티부텐), 및 지르텍(Zyrtec)(세티리진 HCl)을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 폐 또는 호흡기 질환용 약제는 아캄타, 달리레스프, 둘레라, 알베스코, 브로바나, 스피리바 핸디헤일러, 졸라르, 큐바르, 조페넥스, 듀오넵, 포라딜 에어롤라이저, 아콜레이트, 싱귤레어, 플로벤트 로타디스크, 틸레이드, 반세릴, 지플로, 또는 아즈마코트 흡입 에어로졸이다. 하나의 실시양태에서, 폐 또는 호흡기 질환용 약제는 스피리바 핸디헤일러이다.

[0897] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형체)는 면역성 또는 감염성 질환용 약제와 함께 투여된다. 면역성 또는 감염성 질환용 약제의 예는 비제한적으로, 호라이잔트(Horizant)(가바펜틴 에나카빌), 큐나슬(베클로메타손 디프로피온에이트) 코 에어로졸, 라이오스(프레드니손) 지연방출 정제, 스트리빌드(Stribild)(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 투도자 프레스에어(아클리디니움 브로마이드 흡입 분말), 아캄타(인다카테롤 말리에이트 흡입 분말), 벤리스타(벨리무맙), 컴플레라(Complera)(엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 달리레스프(로플루밀라스트), 디피시드(Dificid)(피닥소마이신), 에듀란트(Edurant)(릴피비린), 피라지르(Firazyr)(이카티반트), 그랄리스(Gralise)(가바펜틴), 인시벡(Incivek)(텔라프레비르), 뉴로직스(Nulojix)(벨라타셉트), 빅트렐리스(Victrelis)(보세프레비르), 카이스톤(흡입 용액용 아즈트레오남), 에그리프타(Egrifta)(주사용 테사모렐린), 멘비오(Menveo)(뇌수막염 백신), 오라비그(Oravig)(미코나졸), 프리베나 13(Prevnar 13)(폐렴구균 13가 접합 백신), 테플라로(세프타롤린 포사밀), 조트레스(Zortress)(에베롤리무스), 지막시드(Zymaxid)(가티플록사신 안과 용액), 베프리브(Bepreve)(베포타스틴 베실레이트 안과 용액), 베리너트(Berinert)(C1 에스터라아제 억제제(인간)), 베시반스(Besivance)(베시플록사신 안과 현탁액), 서바릭스(Cervarix) [인유두종 바이러스 2가 (16형 및 18형) 백신, 재조합형], 코아템(Coartem)(아르테메터/루메판트린), 히베릭스(Hiberix)(헤모필루스 b 접합 백신; 파상풍 변독소 접합), 일라리스(Ilaris)(카나키누맙), 익시아로(Ixiaro)(비활성, 흡착성 일본 뇌염 백신), 칼비토(Kalbitor)(에칼란타이드), 큐텐자(Qutenza)(캅사이신), 비바티브(Vibativ)(텔라반신), 저간(Zirgan)(간시클로비르 안과 겔), 앱티버스(Aptivus)(티프라나비르), 아스테프로(Astepro)(아젤라스틴 하이드로클로라이드 나잘 스프레이), 신라이즈(Cinryze)(C1 억제제(인간)), 인텔렌스(Intelence)(에트라비린), 목사타그(Moxatag)(아목시실린), 로타릭스(Rotarix)(라이브, 경구용 로타바이러스 백신), 티사브리(Tysabri)(나탈리주맙), 비리어드(Viread)(테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 알타박스(Altabax)(레타파물린), 아자사이트(AzaSite)(아지트로마이신), 도리박스(Doribax)(도리페넴), 엑스티나(Extina)(케토코나졸), 이센트레스(Isentress)(랄테그라비르), 셀젠트리(Selzentry)(마라비록), 베라미스트(Veramyst)(플루티카손 퓨로에이트), 씨잘(레보세티리진 다이하이드로클로라이드), 에락시스(Eraxis)(아니둘라펀진), 가다실(Gardasil)(4가 인유두종 바이러스 (6형, 11형, 16형, 18형) 재조합형 백신), 녹사필(Noxafil)

(포사코나졸), 프레지스타(Prezista)(다루나비르), 로타텍(Rotateq)(로타바이러스 백신, 라이브 경구 5가), 타이제카(Tyzeka)(텔비부딘), 베레겐(Veregen)(쿠네카테킨류), 앱티버스(티프라나비르), 바라크루드(Baraclude)(엔테카비르), 타이가실(티게사이클린), 케텍(텔리트로마이신), 틴다맥스(Tindamax), 티니다졸, 자이팍산(Xifaxan)(리팍시민), 아메바이브(Amevive)(알레파셉트), 플루미스트(FluMist)(인플루엔자 바이러스 백신), 푸제온(Fuzeon)(엔푸버타이드), 렉시바(Lexiva)(포삼프레나비르 칼슘), 레야타즈(Reyataz)(아타자나비르 설페이트), 앨리니아(Alinia)(니타족사나이드), 클라리넥스, 댑타셀(Daptacel), 플루존 무방부제(Fluzone Preservative-free), 헵세라(Hepsera)(아데포비르 디피복실), 페디아릭스(Pediarix) 백신, 페가시스(Pegasys)(페그인터페론 알파-2a), 레스타시스(Restasis)(사이클로스포린 안과 에멀젼), 서스티바(Sustiva), 브이펜드(Vfend)(보리코나졸), 아벨록스 I.V.(목시플록사신 하이드로클로라이드), 칸시다스(Cancidas), 페그-인트론(Peg-Intron)(페그인터페론 알파-2b), 레베톨(리바비린), 스펙트라세프(Spectracef), 트윈릭스(Twinrix), 발사이트(발간시클로버 HCl), 비리어드(테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 자이그리스(Xigris)(드로트레코긴 알파[활성화]), 아브레바(ABREVA)(도코산올), 비악신 XL(클래리스로마이신 서방성 정제), 세파졸린 및 덱스트로스 USP, 칠드런스 모트린 콜드(Children's Motrin Cold), 이보작(Evoxac), 칼레트라(Kaletra) 캡슐 및 경구 용액, 라미실(Lamisil)(테르비나핀 하이드로클로라이드) 용액(1 %), 로트리손(Lotrisone)(클로트리마졸/베타메타손 디프로프리오네이트) 로션, 말라론(Malarone)(아토바쿠온; 프로구아닐 하이드로클로라이드) 정제, 라파뮨(Rapamune)(시롤리무스) 정제, 리드 무스(Rid Mousse), 트라이-나잘 스프레이(트리암시놀론 아세토나이드 스프레이), 트리바기졸 3(Trivagizole 3)(클로트리마졸) 질 크림, 트리지비르(Trizivir)(아바카비르 설페이트; 라미부딘; 지도부딘 AZT) 정제, 아게네라제(Agenerase)(앰프레나비르), 클레오신(Cleocin)(클린다마이신 포스페이트), 팜비르(Famvir)(팜시클로비르), 노비르(Norvir)(리토나비르), 팬레틴(Panretin) 겔, 라파뮨 (시롤리무스) 경구 용액, 리렌자(Relenza), 시네르시드 I.V.(Synercid I.V.), 타미플루(Tamiflu) 캡슐, 비스타이드(Vistide)(시도포비르), 알레그라-D, 셀셉트, 클레마스틴 퓨마레이트 시럽, 클레오신(클린다마이신 포스페이트), 다이나백, 레베트론(REBETRON)(TM) 병용 치료, 시뮬렉트(Simulect), 티멘틴(Timentin), 바이롭틱(Viroptic), 인판릭스(INFANRIX)(디프테리아 및 파상풍 변독소 및 흡착성 무균체 백일해 백신), 아시클로비르(Acyclovir) 캡슐, 알다라(Aldara)(이미퀴모드), 아프타졸(Aphthasol), 컴비비르(Combivir), 콘딜록스(Condylox) 겔 0.5%(포코필록스), 팜비르 (팜시클로비르), 후라질 ER(Flagyl ER), 플로네이즈 나잘 스프레이, 포르토바제(Fortovase), 인퍼겐(INFERGEN)(인터페론 알파콘-1), 인트론 A(Intron A)(인터페론 알파-2b, 재조합형), 노비르(리토나비르), 레스크립터(Rescriptor) 정제(델라비르딘 메실레이트 정제), 스포라녹스(SPORANOX)(이트라코나졸), 스트로멕톨(Stromectol)(이버멕틴), 탁솔, 트로반(Trovan), 비라셉트(VIRACEPT)(넬피나비르 메실레이트), 제리트(Zerit)(스타부딘), 알벤자(Albenza)(알벤다졸), 압타솔(Apthasol)(암렉사녹스), 캐링턴(Carrington) 패치, 콘피드(Confide), 크릭시반(Crixivan)(인디나비르 설페이트), 가스트록롬 오랄 컨센트레이트(Gastrocrom Oral Concentrate)(크로몰린 나트륨), 하브릭스(Havrix), 라미실(테르비나핀 하이드로클로라이드) 정제, 류카인(Leukine)(사그라모스팀), 오랄 사이토벤(Oral Cytovene), 레스피갬(정맥 내 호흡기세포융합 바이러스 면역 글로불린), 바이덱스(Videx)(디다노신), 바이라뮨(Viramune)(네비라핀), 비스타이드(시도포비르), 바이트라서트 임플란트(Vitrasert Implant), 지스로맥스(Zithromax)(아지트로마이신), 세닥스(세프티부텐), 클래리스로마이신(비악신), 에피비르(Epivir)(라미부딘), 인트론 A (인터페론 알파-2b, 재조합형), 인비라제(Invirase)(사퀴나비르), 발트렉스(Valtrex)(발라시클로버 HCl), 웨스턴 블롯(Western blot) 확인 장치, 제리트(스타부딘), 및 지르텍(세티리진 HCl)을 포함한다.

[0898] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 HDAC 억제제, 예컨대 벨리노스타트, 보리노스타트, 파노비노스타트, ACY-1215, 또는 로미뎁신이다.

[0899] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 mTOR 억제제, 예컨대 에베롤리무스(RAD 001)이다.

[0900] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 프로테아좀 억제제, 예컨대 보르테조밉 또는 카르필조밉이다.

[0901] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 PKC-β 억제제, 예컨대 엔자스타우린(LY317615)이다.

[0902] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 JAK/STAT 억제제 예컨대, INCB16562 또는 AZD1480이다.

[0903] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 항폴린산제, 예컨대 프랄라트렉세이트이다.

[0904] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 파르네실 트랜스퍼라아제 억제제, 예컨대 티피파닙이다.

[0905] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 항체 또는 생물학적 약제, 예컨대 알렘투주맙, 리투시맙, 오파투무맙, 또는 브렌툭시맙 베도틴(SGN-035)이다. 하나의 실시양태에서, 제2 약제는 리투시맙이다. 하나의 실시양태에서, 제2 약

제는 리투시맙이고, 병용 치료는 iNHL, FL, 비장 변역대, 림프절 변역대, 결절외 변역대, 및/또는 SLL을 치료, 예방 및/또는 관리하기 위한 것이다.

[0906] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 벤다무스틴 및 하나의 추가 활성제와 함께 사용된다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다.

[0907] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 리투시맙 및 하나의 추가 활성제와 함께 사용된다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다.

[0908] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 벤다무스틴 및 리투시맙과 함께 사용된다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다.

[0909] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 플루다라빈, 사이클로포스파마이드, 및 리투시맙과 함께 사용된다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL이다.

[0910] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 항체 또는 생물학적 약제, 예컨대 알렘투주맙, 리투시맙, 오파투무맙, 또는 브렌툭시맙 베도틴(SGN-035)과 함께 사용된다. 하나의 실시양태에서, 제2 약제는 리투시맙이다. 하나의 실시양태에서, 제2 약제는 리투시맙이고, 병용 치료는 iNHL, FL, 비장 변역대, 림프절 변역대, 림프절외 변역대, 및/또는 SLL을 치료, 예방 및/또는 관리하기 위한 것이다.

[0911] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 항체-약물 접합체, 예컨대, 이노투주맙 오조가미신, 또는 브렌툭시맙 베도틴과 함께 사용된다.

[0912] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 세포 독성제, 예컨대 벤다무스틴, 젬시타빈, 옥살리플라틴, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 안트라사이클린(예컨대, 다우노루비신 또는 다우노마이신, 독소루비신), 악티노마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 클로파라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 아스파라기나아제, 메토트렉세이트, 또는 프랄라트렉세이트와 함께 사용된다.

[0913] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 하나 이상의 다른 항암제 또는 화학치료제, 예컨대 플루다라빈, 이브루티닙, 포스타마티닙, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 리투시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 또는 R-CHOP(리투시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신 또는 하이드록시다우노마이신, 빈크리스틴 또는 온코빈, 프레드니손)과 함께 사용된다.

[0914] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 사이토카인에 대한 항체(예컨대, IL-15 항체, IL-21 항체, IL-4 항체, IL-7 항체, IL-2 항체, IL-9 항체)와 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 JAK1 억제제, JAK3 억제제, pan-JAK 억제제, BTK 억제제, SYK 억제제, 또는 PI3K-델타 억제제이다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 케모카인에 대한 항체이다.

[0915] 구체적인 이론에 의해 제한됨 없이, 본원에 기재된 표적화된 병용 치료는 부작용을 감소시키고/시키거나 효능을 향상시킨다. 예컨대, 하나의 실시양태에서, 본원은 CLL을 본원에 기재된 화합물(예컨대, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물), 및 제2 약제(예컨대, IL-15 항체, IL-21 항체, IL-4 항체, IL-7 항체, IL-2 항체, IL-9 항체, JAK1 억제제, JAK3 억제제, pan-JAK 억제제, BTK 억제제, SYK 억제제, 및/또는 PI3K-델타 억제제)로 치료하기 위한 병용 치료를 제공한다.

[0916] 또한, 구체적인 이론에 의해 제한됨 없이, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1)은 BTK 또는 MEK 경로에 영향을 미치지 않는다는 점이 발견되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 BTK 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양

태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 하나의 실시양태에서, BTK 억제제는 AVL-292이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL이다.

[0917] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 MEK 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙/GSK1120212(*N*-(3-{3-사이클로프로필-5-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-6,8-다이메틸-2,4,7-트라이옥소-3,4,6,7-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2*H*)-일}페닐)아세트아마이드), 셀루메티닙(6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-하이드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카복스아마이드), 피마세르팁/AS703026/MSC1935369((S)-N-(2,3-다이하이드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아마이드), XL-518/GDC-0973(1-({3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐}카보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-다이하이드록시프로필)사이클로프로판-1-설폰아마이드), PD-0325901(*N*-[(2*R*)-2,3-다이하이드록시프로폭시]-3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-벤즈아마이드), TAK733((R)-3-(2,3-다이하이드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-다이온), MEK162/ARRY438162(5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-하이드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드), RO5126766(3-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, RO4987655/CH4987655(3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(2-하이드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2-일)메틸)벤즈아마이드), 또는 AZD8330(2-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(2-하이드록시에톡시)-1,5-다이메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-카복스아마이드)이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CTCL이다.

[0918] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 EZH2 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, EZH2 억제제는 EPZ-6438, GSK-126, GSK-343, E11, 또는 3-데아자네플라노신 A(DNNep)이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CTCL이다.

[0919] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 bcl-2 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, BCL2 억제제는 ABT-199(4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]설폰일]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아마이드), ABT-737(4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[(2R)-4-(다이메틸아미노)-1-페닐설판일부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]설폰일벤즈아마이드), ABT-263((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3((트라이플루오로메틸)설폰일)페닐)설폰일)벤즈아마이드), GX15-070(오바토클락스 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-다이메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄설폰산))), 또는 G3139(오블리머센)이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 iNHL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CTCL이다.

[0920] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, iNHL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 환자는 고령의 환자이다. 다른 실시양태에서, iNHL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0921] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, iNHL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, iNHL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0922] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께, 추가로 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, iNHL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, iNHL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0923] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 레날리도마이드와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, iNHL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, iNHL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0924] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CLL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 환자는 고령의 환자이다. 다른 실시양태에서, CLL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0925] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CLL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, CLL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0926] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께, 추가로 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CLL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, CLL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0927] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 레날리도마이드와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CLL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, CLL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0928] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DLBCL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 환자는 고령의 환자이다. 다른 실시양태에서, DLBCL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0929] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DLBCL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, DLBCL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0930] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께, 추가로 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DLBCL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, DLBCL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0931] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 R-GDP(리투시맙, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴 및 프레드니손)와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DLBCL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, DLBCL은 재발성 또는 무반응성이다. 다른 실시양태에서, 치료는 R-CHOP에 의한 치료 후에 실시된다.

[0932] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 이브루티닙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DLBCL을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, DLBCL은 재발성 또는 무반응성이다.

[0933] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0934] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, T-세포 림프종은 재발성

또는 무반응성이다.

[0935] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께, 추가로 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0936] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 로미뎁신과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 림프종(PTCL 또는 CTCL)을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, T-세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0937] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 외투 세포 림프종을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 외투 세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0938] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 외투 세포 림프종을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 외투 세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0939] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 리투시맙과 함께, 추가로 벤다무스틴과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 외투 세포 림프종을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 외투 세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0940] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 이브루티닙과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 외투 세포 림프종을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 외투 세포 림프종은 재발성 또는 무반응성이다.

[0941] 또한, 구체적인 이론에 의해 제한됨 없이, 암 세포는 독소루비신 및 본원에 제공된 화합물에 대해 차동 민감성(differential sensitivity) 프로파일을 나타내는 것이 발견되었다. 따라서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 독소루비신과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다.

[0942] 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 AraC과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 AML이다.

[0943] 구체적인 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 본원에 제공된 하나 이상의 제2 약제 또는 제2 요법과 함께 사용된다.

[0944] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 항체-약물 접합체, 예컨대 이노투주맙 오조가미신, 또는 브렌툭시맙 베도틴이다.

[0945] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 세포 독성제, 예컨대 벤다무스틴, 젬시타빈, 옥살리플라틴, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 안트라사이클린(예컨대, 다우노루비신 또는 다우노마이신, 독소루비신), 악티노마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 클로파라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 아스파라기나아제, 메토트렉세이트, 또는 프랄라트렉세이트이다.

[0946] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 하나 이상의 다른 항암제 또는 화학치료제, 예컨대 플루다라빈, 이브루티닙, 포스타마티닙, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 리투시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 또는 R-CHOP(리투시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신 또는 하이드록시다우노마이신, 빈크리스틴 또는 온코빈, 프레드니손)이다.

[0947] 일부 실시양태에서, 제2 약제는 사이토카인에 대한 항체(예컨대, IL-15 항체, IL-21 항체, IL-4 항체, IL-7 항체, IL-2 항체, IL-9 항체)이다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 JAK1 억제제, JAK3 억제제, pan-JAK 억제제, BTK 억제제, SYK 억제제, 또는 PI3K-델타 억제제이다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 케모카인에 대한 항체이다.

[0948] 구체적인 이론에 제한됨 없이, 본원에 기재된 표적화된 병용 치료는 부작용을 감소시키고/시키거나 효능을 향상시킨다. 예컨대, 하나의 실시양태에서, 본원은 CLL을 본원에 기재된 화합물(예컨대, 화합물 1) 및 제2 약제(예컨대, IL-15 항체, IL-21 항체, IL-4 항체, IL-7 항체, IL-2 항체, IL-9 항체, JAK1 억제제, JAK3 억제제, pan-JAK 억제제, BTK 억제제, SYK 억제제, 및/또는 PI3K-델타 억제제)로 치료하기 위한 병용 치료를 제공한다.

[0949] 또한, 구체적인 이론에 의해 제한됨 없이, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1)은 BTK 또는 MEK 경로에 영향을 미치지 않는다는 것이 발견되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 BTK 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 하나의 실시양태에서, BTK 억제제는 AVL-292이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CLL이다.

[0950] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 MEK 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 셀루메티놉, AS703026/MSC1935369, XL-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119, GSK1120212(트라메티닙), 피마세르팁, 레파메티닙, PD-0325901, TAK733, MEK162/ARRY438162, RO5126766, WX-554, RO4987655/CH4987655 또는 AZD8330이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CTCL이다.

[0951] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 bcl-2 억제제와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, BCL2 억제제는 ABT-199, ABT-737, ABT-263, GX15-070(오바토클락스 메실레이트) 또는 G3139(제나센스(Genasense))이다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다. 다른 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 CTCL이다.

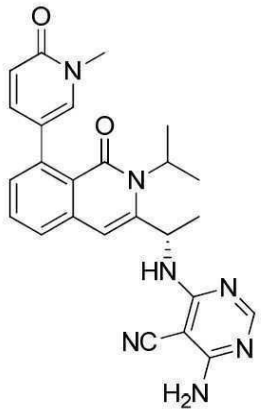
[0952] 또한, 구체적인 이론에 의해 제한됨 없이, 암 세포는 독소루비신 및 본원에 제공된 화합물에 대해 차동 민감성 프로파일을 나타내는 것이 발견되었다. 따라서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 독소루비신과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 ALL이다.

[0953] 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 AraC과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 혈액암을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 암 또는 혈액암은 AML이다.

[0954] 구체적인 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 본원에 제공된 하나 이상의 제2 약제 또는 제2 요법과 함께 사용된다.

[0955] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 억제제의 치료 효과량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0956] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제는 PI3K-델타 선택적 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제는 GS-1101(Cal-101), GSK-2269557, GS-9820, AMG319, 또는 TGR-1202, 또는 그의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제는 하기의 화학식을 갖는 것, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태이다:



[0957]

[0958] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태 대 PI3K-델타 억제제의 몰비는 약 10000:1 내지 약 1:10000의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태 대 PI3K-델타 억제제의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 75 mg 범위의 양의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태 및 약 0.01 mg 내지 약 1100 mg 범위의 양의 PI3K-델타 억제제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 억제제는 단지 치료적 활성 성분뿐이다.

[0959] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 억제제는 단일 투여 형태이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 억제제는 개별 투여 형태이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함한다.

[0960] 하나의 실시양태에서, 조성물은 암, 염증성 질환, 또는 자가면역 질환을 치료하는데 상승효과를 나타낸다.

[0961] 하나의 실시양태에서, 본원은 조성물의 치료 효과량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PI3K-매개된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

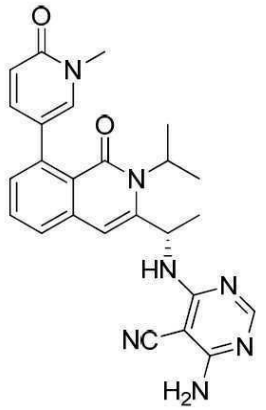
[0962] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 PI3K-델타 억제제와 함께 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PI3K-매개된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0963] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 PI3K-델타 억제제와 동시에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 PI3K-델타 억제제 후에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 PI3K-델타 억제제 이전에 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 PI3K-델타 억제제의 투여를 중단한 이후에 단독으로 투여된다.

[0964] 하나의 실시양태에서, PI3K-매개된 질환은 암, 자가면역 질환, 또는 염증성 질환이다. 하나의 실시양태에서, 암은 조혈 기원의 것이다. 하나의 실시양태에서, 암은 백혈병 또는 림프종이다. 하나의 실시양태에서, 백혈병 또는 림프종은 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 또는 역형성 대세포 림프종이다.

[0965] 하나의 실시양태에서, 암은 고형암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 폐기관계암, 뇌암, 위장관암, 피부암, 비뇨기암, 췌장암, 폐암, 수모세포종, 기저세포 암종, 신경교종, 유방암, 전립선암, 고환암, 식도암, 간세포암, 위암, 위장관 간질 종양(gastrointestinal stromal tumor)(GIST), 결장암, 대장암, 난소암, 흑색종, 신경 외배엽 종양, 두경부암, 육종, 연조직 육종, 섬유육종, 점액 육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 척삭종, 혈관 육종, 내피 육종, 림프관 육종, 림프관 내피육종, 활막종, 중피종, 평활근육종, 자궁경부암, 자궁암, 자궁 내막암, 암종, 방광 암종, 상피 암종, 편평세포 암종, 선암종, 기관지 암종, 신세포암, 간암, 담관 암종, 신경내분비암, 유암종, 확산성 거대세포 종양, 및 교모세포종 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0966] 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제는 PI3K-델타 선택적 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제는 하기의 화학식을 갖는 것, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태이다:

[0967] 

[0968] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 억제제는 단일 투여 형태이다. 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 PI3K-델타 억제제는 개별 투여 형태이다.

[0969] 하나의 실시양태에서, 화합물이 PI3K-델타 억제제와 함께 투여될 때, 50 % 억제를 달성하기 위해 필요한 화합물의 농도는 화합물이 개별적으로 투여될 때에 비해 적어도 20 %, 30 %, 40 %, 또는 50 % 적다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제가 화합물과 함께 투여될 때, 50 % 억제를 달성하기 위해 필요한 PI3K-델타 억제제의 농도는 PI3K-델타 억제제가 개별적으로 투여될 때에 비해 적어도 20 %, 30 %, 40 %, 또는 50 % 적다. 하나의 실시양태에서, 화합물이 PI3K-델타 억제제와 함께 투여될 때, 50 % 억제를 달성하기 위해 필요한 화합물의 투여량은 화합물이 개별적으로 투여될 때에 비해 적어도 20 %, 30 %, 40 %, 또는 50 % 적다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제가 화합물과 함께 투여될 때, 50 % 억제를 달성하기 위해 필요한 PI3K-델타 억제제의 투여량은 PI3K-델타 억제제가 개별적으로 투여될 때에 비해 적어도 20 %, 30 %, 40 %, 또는 50 % 적다.

[0970] 하나의 실시양태에서, 조합은 화합물 및 PI3K-델타 억제제의 조합에 대해 0.7, 0.5, 또는 0.1 미만인 조합 지수 값으로 표시된 바와 같이 상승효과를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 조합 지수 값은 50 % 억제시 평가된다. 하나의 실시양태에서, 조합 지수 값은 50 % 성장 억제시 평가된다. 하나의 실시양태에서, 조합은 화합물 1 및 PI3K-델타 억제제의 조합에 대해 1, 2, 또는 3을 초과하는 상승 점수로 표시된 바와 같이 상승효과를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 조합은 억제 또는 성장 억제를 위한 화합물 및 PI3K-델타 억제제의 조합에 대해 1, 2, 또는 3을 초과하는 상승 점수로 표시된 바와 같이 상승효과를 나타낸다.

[0971] 하나의 실시양태에서, PI3K-매개된 질환은 암이고, 병용에 의해 제공된 항암 효과는 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태 단독에 의해 제공된 항암 효과에 비해 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 크다. 하나의 실시양태에서, PI3K-매개된 질환은 암이고, 병용에 의해 제공된 항암 효과는 PI3K-델타 억제제 단독에 의해 제공된 항암 효과에 비해 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 크다.

[0972] 하나의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태 단독의 투여와 연관된 하나 이상의 부작용은, 조합물이 동일한 치료 효과를 달성하는 투여량으로 투여될 때 감소된다. 하나의 실시양태에서, PI3K-델타 억제제 단독의 투여와 연관된 하나 이상의 부작용은 조합이 동일한 치료 효과를 달성하는 투여량으로 투여될 때 감소된다.

[0973] 면역 조절자와의 조합

[0974] 이론에 의해 구속하고자 하는 것은 아니지만, 종양 성장은 종양 미세환경에서의 적어도 2가지 부류의 면역 세포: (세포독성 세포들 및 M1 대식세포를 포함하는)항암 활성을 갖는 주효 세포(effector cell); 및 (M2 대식세포, MDSC, Tregs 및 조절 수지상 세포를 포함하는)상기 주효 세포를 억제하거나 암세포 또는 종양 혈관 구조로의 직접적인 성장 자극을 제공하기 때문에 종양-형성(pro-tumor) 활성을 갖는 억제제 세포에 의해 영향을 받는다. 억제제 세포가 풍부하면 종양 면역 관용 및 종양 성장의 증대를 유도할 수 있다. 병용 암 치료는 이러한 기작을 고려하여 고안될 수 있다.

[0975] 예컨대, 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K-γ 억제제(또는 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1))은 작용인자 T 세포에서 T 세포 반응의 항상성 하향-조절을 차단하는 제2 치료제와 함께 투여된다. 이 제2 약제는 하기 개시된 면역 확인포인트 치료제일 수 있다. 다른 실시예로서, 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K-γ 억제제는 종양 미세환경에서 억제 세포를 감소시키거나 제거하는, 예컨대 MDSC, TAM 또는 M2 대식세포, 또는 그의 임의의

조합을 고갈시킬 수 있는 제2 약제와 함께 투여된다. 이 약제는, 예컨대 CSF1R 억제제, CCL2 억제제, CXCR4 억제제, MEK 억제제, 또는 MTOR 억제제, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 종양 백신, 예컨대 본원에 기재된 종양 백신과 같은 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 세포 요법, 예컨대 본원에 기재된 수지상 세포 또는 키메라 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 인터류킨, 예컨대 IL7, IL12, IL15, 또는 IL21이다. 비제한적 이론에 따르면, 일부 인터류킨은 면역 세포 집단의 성장을 자극함으로써 항암 효과를 가한다.

[0976] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1)은 백신, 예컨대 항암 백신(예컨대, 수지상 세포 신장 암종(dendritic cell renal carcinoma)(DC-RCC) 백신)과 함께 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물과 DC-RCC 백신의 조합은 암, 예컨대 본원에 기재된 암(예컨대, 신장암, 예컨대 전이성 신세포암(RCC) 또는 투명 세포 신장암(clear cell renal cell carcinoma)(CCRCC))을 치료하기 위해 사용된다.

[0977] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 하나 이상의 면역 확인포인트 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원은 하나 이상의 면역 확인포인트 치료제(예컨대, PD-1 또는 PD-L1 억제제)와 함께 PI3K-감마 억제제 또는 본원에 기재된 화합물(예컨대, 화합물 1)을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 하나 이상의 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 함께 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 고형암을 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 암은 흑색종, 방광암, 두경부암, 폐암(예컨대, 비소세포 폐암), 또는 신세포암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 하나의 실시양태에서, 암은 방광암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 신세포암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 두경부암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 유방암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 삼중-음성 유방암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 결장암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 교모세포종이다. 하나의 실시양태에서, 암은 난소암이다.

[0978] 일부 실시양태에서, 대상체는 면역요법 치료에 대한 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선요법 치료에 대한 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화학요법 치료에 대한 경험이 없다.

[0979] 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 면역요법 치료에 의해 미리-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 면역치료에 의한 예비-치료 또는 이전에 치료에 대해 반응성이다. 하나의 실시양태에서, 면역요법 치료는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 같은 확인포인트 치료제이다. 하나의 실시양태에서, 대상체은 흡연자이다.

[0980] 하나의 실시양태에서, 암은 흑색종이고, 대상체는 하나 이상의 면역요법 치료로 예비-치료되거나 이전에 치료받은 적이 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 둘 이상의 면역요법 치료로 예비-치료받은 적이 있다.

[0981] 하나의 실시양태에서, 암은 두경부암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 신세포암, 또는 방광암이고, 대상체는 하나의 면역요법 치료로 예비-치료하거나 이전에 치료받은 적이 있다.

[0982] 하나의 실시양태에서, 암은 유방암(예를 들어 삼중-음성 유방암), 난소암, 교모세포종, 또는 결장암이고, 대상체는 면역요법 치료에 대한 경험이 없다.

[0983] 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 CTLA-4, PD-1, 또는 PD-L1, 또는 그의 임의의 조합을 억제한다. 면역 확인포인트 치료제는, 예컨대 소분자 또는 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 예정 세포사 1(programmed cell death 1)(PD-1로도 알려짐)을 억제하는 항체이다. 다른 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 니볼루맙(옵디보로도 알려짐)이다. 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 항-PD-L1(예정 세포사 리간드 1(programmed cell death ligand 1), 분화 클러스터 274(cluster of differentiation 274)(CD274)로도 알려짐), 항-PDL2, 또는 항-CTLA-4(세포독성 T-림프구 항원 4, 분화 클러스터(CD152)로도 알려짐) 항체이다. 특정 항-PD-1, 항-PD-L1, 및 항-CTLA-4 항체는 잠복기 및 임상 종양 모델에서 활성을 갖는다. 문헌[Cancer Res; 73(12) June 15, 2013]; 문헌[Curran M A et al. PNAS 2010;107:4275-4280]; 문헌[Topalian et al. N Engl J Med 2012; 366:2443-2454]; 문헌[Wolchok et al., 2013. NEJM 369].

[0984] 면역 확인포인트 치료제는 2개의 주요 유형이 있다: 공자극 분자의 활성화제, 및 면역 확인포인트 분자의 억제제.

[0985] 면역 확인포인트 치료제가 공자극 분자의 활성화제일 때, 그것은 예를 들어, OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 작용제(예컨대, 작용 항체 또는 그의 항원-결합 절편, 또는

가용성 융합물)로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 OX40 또는 항-OX40 ab의 억제제이다.

[0986] 제2 상황에서, 면역 확인포인트 치료제는 면역 확인포인트 분자의 억제제, 예컨대 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 베타의 억제제이다. 예컨대, 면역 확인포인트 분자의 억제제는 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 또는 CTLA4, 또는 그의 임의의 조합을 억제할 수 있다.

[0987] 억제성 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 수행될 수 있다. 예컨대, 억제성 핵산(예컨대, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)은 억제성 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 억제성 신호의 억제제는 억제성 분자에 결합하는 폴리펩타이드, 예컨대 가용성 리간드(예컨대, PD-1-Ig 또는 CTLA-4 Ig), 또는 항체 또는 그의 항원-결합 절편; 예컨대, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 베타, 또는 그의 조합에 결합하는 항체 또는 그의 절편(본원에서 "항체 분자"로도 지칭됨)이다.

[0988] 항체 분자는, 예컨대 완전 항체 또는 그의 절편(예컨대, Fab, $F(ab')_2$, Fv, 또는 단일쇄 Fv 절편(scFv))일 수 있다. 항체 분자는, 예컨대 이중특이성 항체 분자의 형태로 있을 수 있다. 하나의 실시양태에서, 이중특이성 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1에 대해 1차 결합 특이성 및 2차 결합 특이성, 예컨대 TIM-3, LAG-3, 또는 PD-L2에 대한 2차 결합 특이성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항체 분자는 주사(예컨대, 피하 또는 정맥 내)에 의해 약 1 내지 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예컨대 1주 내지 2,3, 또는 4 주 마다 1회씩으로 달라질 수 있다.

[0989] 특정 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 PD-1, 예컨대, 인간 PD-1의 억제제이다. 다른 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 PD-L1, 예컨대, 인간 PD-L1의 억제제이다. 하나의 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 항체 분자이다. PD-1 또는 PD-L1 억제제는 단독으로, 또는 다른 면역 확인포인트 치료제와 함께, 예컨대 LAG-3, TIM-3 또는 CTLA4의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예컨대 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예컨대, 항-LAG-3 항체 분자와 함께 투여된다. 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예컨대 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 TIM-3 억제제, 예컨대, 항-TIM-3 항체 분자와 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예컨대 항-PD-1 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예컨대, 항-LAG-3 항체 분자, 및 TIM-3 억제제, 예컨대, 항-TIM-3 항체 분자와 함께 투여된다. 또한, 본원은 면역 확인포인트 치료제와 PD-1 억제제(예컨대, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 중 하나 이상)의 다른 조합을 제공한다. 당 분야에 공지되거나 본원에 개시된 임의의 PI3K 억제제 분자는 확인포인트 분자의 억제제의 상기 언급된 조합에 사용될 수 있다.

[0990] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙에 대한 대체명은 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, 또는 BMS-936558을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙(CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맙은 PD1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 단일클론 항체이다. 니볼루맙(클론 5C4) 및 PD1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 단일클론 항체는 US 8,008,449 및 WO2006/121168에 개시되어 있다.

[0991] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙(상표명 키트루다(KEYTRUDA) 이전에 람브롤리주맙, 머크(Merck) 3745, MK-3475 또는 SCH-900475로도 알려짐)은 PD1에 결합하는 인간화된 IgG4 단일클론 항체이다. 펨브롤리주맙은, 예컨대 문헌[Hamid, O. *et al*. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44], WO2009/114335, 및 US 8,354,509에 개시되어 있다.

[0992] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 피딜리주맙이다. 피딜리주맙(CT-011; 큐어 테크(Cure Tech))은 PD1에 결합하는 인간화된 IgG1k 단일클론 항체이다. 피딜리주맙 및 다른 인간화된 항-PD-1 단일클론 항체는 WO2009/101611에 개시되어 있다. 다른 항-PD1 항체는 US 8,609,089, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시되어 있다. 다른 항-PD1 항체는 AMP 514(앰플리뮨(Amplimmune))를 포함한다.

[0993] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노아드헤신(immunoadhesin)(예컨대, 불변부(예컨대, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부위를 포함하는 이뮤노아드헤신)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제, 예컨대 본원에 기재된 PI3K-γ 억제제(예컨대, 화합물 1)는 이뮤노아드헤신(예컨대, 불변부(예컨대, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부위를 포함하는 이뮤노아드헤신)과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 병용 치료는 본원에 개시된 암을 치료하는 방법에 사용된다.

[0994] 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 억제제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된다.

[0995] 하나의 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MDX-1105이다. BMS-936559로도 알려진 MDX-1105는 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이다.

[0996] 하나의 실시양태에서, PD-L1 억제제는 YW243.55.S70이다. YW243.55.S70 항체는 WO 2010/077634에 기재된 항-PD-L1이다(중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열은 각각 서열번호 20 및 21에 나타냄).

[0997] 하나의 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MDPL3280A(제넨테크(Genentech)/로슈(Roche))이다. MDPL3280A는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 단일클론 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 단일클론 항체는 미국 특허 제7,943,743호 및 미국 특허공개 제20120039906호에 개시되어 있다.

[0998] 다른 실시양태에서, PD-L2 억제제는 AMP-224이다. AMP-224는 PD1과 B7-H1 (B7-DCIg; 앰플리뮨; 예컨대, WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시됨) 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

[0999] 하나의 실시양태에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 하나의 실시양태에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.

[1000] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 결합 길항제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된다. BMS-936559로도 알려진 MDX-1105는 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70(중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열은 각각 서열번호 20 및 21에 나타냄)은 WO 2010/077634에 기재된 항-PD-L1이다.

[1001] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙에 대한 대체명은 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, 또는 BMS-936558을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙(CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맙(BMS-936558 또는 MDX1106; 브리스톨-마이어 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)로도 지칭됨)은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 단일클론 항체이다. 니볼루맙(클론 5C4) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 단일클론 항체는 US 8,008,449, EP2161336 및 WO2006/121168에 개시되어 있다.

[1002] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙(람브롤리주맙, MK-3475, MK03475, SCH-900475 또는 키트루다®; 머크로도 지칭됨)은 PD-1에 결합하는 인간화된 IgG4 단일클론 항체이다. 펨브롤리주맙 및 다른 인간화된 항-PD-1 항체는 문헌[Hamid, O. *et al*. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44], US 8,354,509 및 WO2009/114335에 개시되어 있다.

[1003] 피딜리주맙(CT-011; 큐어 테크)은 PD-1에 결합하는 인간화된 IgG1k 단일클론 항체이다. 피딜리주맙 및 다른 인간화된 항-PD-1 단일클론 항체는 WO2009/101611에 개시되어 있다.

[1004] 다른 항-PD1 항체는 AMP 514(앰플리뮨), 특히 예컨대, US 8,609,089, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시된 항-PD1 항체를 포함한다.

[1005] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C이다. MSB0010718C(A09-246-2; 머크 세로노(Merck Serono)로도 지칭됨)는 PD-L1에 결합하는 단일클론 항체이다. 펨브롤리주맙 및 다른 인간화된 항-PD-L1 항체는 WO2013/079174에 개시되어 있다.

[1006] MDPL3280A(제넨테크/로슈)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 단일클론 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 단일클론 항체는 미국 특허 제7,943,743호 및 미국 특허공개 제20120039906호에 개시되어 있다. 다른 항-PD-L1 결합 제제는 YW243.55.S70(중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열은 WO2010/077634의 서열번호 20 및 21에 나타냄) 및 MDX-1105(예컨대, WO2007/005874에 개시된 항-PD-L1 결합 제제인 BMS-936559로도 지칭됨)를 포함한다.

[1007] AMP-224(B7-DCIg; 앰플리뮨; 예컨대, WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시됨)는 PD1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

[1008] 일부 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016이다. BMS-986016(BMS986016; 브리스톨-마이어 스퀴브로도 지칭됨)은 LAG-3에 결합하는 단일클론 항체이다. BMS-986016 및 다른 인간화된 항-LAG-3 항체는 US 2011/0150892, WO2010/019570, 및 WO2014/008218에 개시되어 있다.

[1009] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 병용 치료는 공자극 분자 또는 억제 분자, 예컨대 공-억제 리간드 또는 수용

체의 조절자를 포함한다.

[1010] 하나의 실시양태에서, 공자극 조절자, 예컨대, 공자극 분자의 작용제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 작용제(예컨대, 작용 항체 또는 그의 항원-결합 절편, 또는 가용성 융합물)로부터 선택된다.

[1011] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 병용 치료는 공자극 분자, 예컨대 CD28, CD27, ICOS 및 GITR의 공자극 도메인을 포함하는 양성 신호와 연관된 작용제를 포함한다.

[1012] 예시적 GITR 작용제는, 예컨대 GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체(예컨대, 2가 항-GITR 항체), 예컨대 미국 특허 제6,111,090호, 유럽 특허 제090505B1호, 미국 특허 제8,586,023호, PCT 공개 WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질; 또는 예컨대 미국 특허 제7,025,962호, 유럽 특허 제1947183B1호, 미국 특허 제7,812,135호, 미국 특허 제8,388,967호, 미국 특허 제8,591,886호, 유럽 특허 EP 1866339, PCT 공개 WO 2011/028683, PCT 공개 WO 2013/039954, PCT 공개 WO2005/007190, PCT 공개 WO 2007/133822, PCT 공개 WO2005/055808, PCT 공개 WO 99/40196, PCT 공개 WO 2001/03720, PCT 공개 WO99/20758, PCT 공개 WO2006/083289, PCT 공개 WO 2005/115451, 미국 특허 제7,618,632호, 및 PCT 공개 WO 2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.

[1013] 하나의 실시양태에서, 억제제는 PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 가용성 리간드(예컨대, CTLA-4-Ig), 또는 또는 항체 또는 항체 절편이다. 예컨대, 본원에 개시된 화합물, 예컨대 화합물 1은, 예컨대 암(예컨대, 흑색종, 예컨대 전이성 흑색종; 폐암, 예컨대 비소세포 폐암; 또는 전립선암으로부터 선택되는 암)을 치료하기 위해 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맙과 함께 투여될 수 있다. 예시적 항-CTLA4 항체는 트레멜리무맙(이전에 티실리무맙, CP-675,206으로 알려진, 화이자로부터 구매가능한 IgG2 단일클론 항체); 및 이필리무맙(MDX-010, 여보이, CAS 번호 477202-00-9로도 알려진 CTLA-4 항체)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 항-PD-L1 억제제(예컨대, 니볼루맙) 및 CTLA-4 항체(예컨대, 이필리무맙)와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 니볼루맙 및 이필리무맙과 함께 투여된다.

[1014] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 항-PD-L1 또는 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 항-PD-L1 항체와 함께 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)는 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A, 및 MDX-1105로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로부터 선택된다.

[1015] 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체(예컨대, 염 또는 용매화물)의 치료 효과량을 항-PD-L1 또는 항-CTLA-4 항체와 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 유방암, 결장암, 췌장암, 흑색종, 교모세포종, 또는 폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 암은 암종(예컨대, 후기 또는 전이성 암종), 흑색종 또는 폐암, 예컨대 비소세포 폐암으로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, 암은 폐암, 예컨대 비소세포 폐암이다. 하나의 실시양태에서, 암은 흑색종, 예컨대 후기 흑색종이다. 하나의 실시양태에서, 암은 다른 요법에 반응하지 않는 후기 또는 절제불가능한 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이(예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 갖는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 간세포암, 예컨대 바이러스 감염, 예컨대 만성 바이러스 간염이 있거나 없는 후기 간세포암이다. 다른 실시양태에서, 암은 전립선암, 예컨대 후기 전립선암이다. 또다른 실시양태에서, 암은 골수종, 예컨대 다발성 골수종이다. 또다른 실시양태에서, 암은 신장암, 예컨대 신세포암(예컨대, 전이성 RCC 또는 투명 세포 신세포암(CCRCC))이다.

[1016] 예컨대, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1)은, 예컨대 암(예컨대, 흑색종, 예컨대 전이성 흑색종; 폐암, 예컨대 비소세포 폐암; 또는 전립선암으로부터 선택되는 암)을 치료하기 위해 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맙과 함께 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1)은 BRAF 억제제(예컨대, 베무라페닙 또는 다브라페닙)가 있거나 없이 항-CTLA4 항체(예컨대, 이필리무맙)로 치료한 이후에 투여된다.

[1017] 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 공자극 리간드이다. 일부 실시양태에서, 공자극 리간드는 OX40L, 41BBL, CD153, ICOSL, 또는 CD40L이다.

[1018] 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 MCSF/CSF-1R 억제제이다. 항-CSF-1R은 TAM을 고갈시켜, 종양 성장 억제를 야기할 수 있다. 문헌[Cancer Cell 25, 1-14, June 16, 2014]. 일부 실시양태에서, CSF-1R 억제제는 BLZ945, GW2850, RO5509554, 또는 PLX3397이다. 일부 실시양태에서, CSF-1R 억제제는 BLZ945 또는 GW2850이다. 일부 실시양태에서, CSF-1R 억제제는 PLX3397이다.

[1019] 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 면역 자극제이다. 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 GMCSF, TLR 리간드, 41BBL, 또는 ICOSL이다. 일부 실시양태에서, 면역 확인포인트 치료제는 CXCR4/CXCL12 억제제이다. 일부 실시양태에서, CXCR4/CXCL12 억제제는 AMD3100, AMD11070, AMD12118, AMD11814, 또는 AMD13073이다. 일부 실시양태에서, CXCR4/CXCL12 억제제는 AMD3100이다.

[1020] 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 CCL2 및/또는 CCR2 길항제이다. 일부 실시양태에서, CCL2 및/또는 CCR2의 길항제는 항-CCL2 또는 CCR2 항체이다. CCL2는 케모카인이고 CCR2는 케모카인 수용체이다. CCL2 및 CCR2은 비제한적 이론에 따라 MDSC 이동에서 역할을 한다.

[1021] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제, 예컨대 화합물 1은 BTK 억제제와 함께 투여된다. 하나의 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙, AVL-292, 다사티닙, LFM-AI3, ONO-WG-307, 및 GDC-0834와 같은 BTK 억제제이다.

[1022] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제, 예컨대 화합물 1은 IDO(인돌아민 2,3-2산화효소(indoleamine 2,3-dioxygenase)) 억제제 또는 TDO(트립토판 2,3-2산화효소(tryptophan 2,3-dioxygenase)) 억제제와 함께 투여된다. 하나의 실시양태에서, IDO 억제제는 인독시모드, NLG919, INCB024360, F001287, 노르하먼, 로즈마리산, 또는 알파-메틸-트립토판이다. IDO 억제제는 TME 내에서 작용하지만, MDSC를 특이적으로 표적화하지 않는다. 수지상 세포에 의한 IDO의 과발현은 면역억제성 종양 미세환경을 생성한다.

[1023] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제, 예컨대 화합물 1은 TAM 패밀리, Tyro-3(Sky로도 칭함), Axl 및 Mer을 포함하는 수용체 티로신 키나아제(RTK) 서브패밀리(subfamily)의 하나 이상의 구성원의 억제제와 함께 투여된다. 하나의 실시양태에서, TAM 억제제는 BGB324(R428), S49076, TP0903, CEP-40783, ONO-9330547, 보수티닙(SKI606, PF5208763), 카보잔티닙(XL184), 수니티닙(SU11248), 포레티닙(XL880, GSK1363089), MGCD265, BMS777607(ASLAN002), LY2801653, SGI7079, 아무바티닙(SGI-0470-02, MP470), SNS314, PF-02341066, 디아미노피리미딘, 스파이로인돌린, UNC569, UNC1062, UNC1666, UNC2025, 또는 LDC1267이다. 추가 TAM 억제제는 문헌[Mollard *et al.*, Med. Chem. Lett. 2011, 2, 907-912] 및 문헌[Feneyrolles *et al.*, Mol. Cancer Ther. 13(9), Published OnlineFirst August 19, 2014]에 기재된 것들을 포함하며, 이 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[1024] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제, 예컨대 화합물 1은 면역 확인포인트 치료제의 투여와 동시에 또는 그 이전에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역 자극제는 면역 확인포인트 치료제의 투여와 동시에 또는 그 이전에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학요법(예컨대, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 또는 방사선)은 면역 확인포인트 치료제의 투여와 동시에 또는 그 이전에 대상체에게 투여된다.

[1025] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제, 예컨대 화합물 1은 ARG1 억제제와 함께 투여된다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 종양 관련 골수 세포는 아르기닌의 종양 미세환경을 고갈시키는 아르기나아제-1의 발현을 통해 종양에서의 면역억제성 미세환경을 수립하여, 항암 면역 세포를 사멸 또는 억제한다는 것이 보고되었다. 문헌[Schmid et al., Proceedings: AACR 103rd Annual Meeting 2012, Cancer Research: April 15, 2012; Volume 72, Issue 8, Supplement 1]. PI3K-감마 또는 아르기나아제-1 발현의 억제가 시험관 내 T 세포의 골수 세포 유도된 사멸을 차단하였다는 것이 보고되었다(위와 동일). 비제한적 이론에 따르면, PI3K-감마 억제는 아르기나아제-1 발현을 억제하여, 종양에서 CD8+ T 세포의 수를 증가시키고, 종양 세포의 T 세포-매개된 세포독성을 자극하며, 종양의 성장 및 전이를 억제한다. 병용 치료는 이 메커니즘에 따라 설계될 수 있다.

[1026] 예컨대, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제, 예컨대 화합물 1은 ARG1 억제제와 함께 투여된다. ARG1 억제제는, 예컨대 siRNA와 같은 억제성 핵산, 억제성 항-ARG-1 항체, 또는 아르기닌의 유사체일 수 있다. ARG1의 다른 예시적 억제제는 N-하이드록시-구아니디늄 또는 N-하이드록시-노르-1-아르기닌, 및 보론산 유도체, 예컨대 2(S)-아미노-6-보로노헥산산, 및 S-(2-보론에틸)-1-시스테인, α-α-2치환된 아미노산계 아르기나아제 억제제[예컨대, (R)-2-아미노-6-보로노-2-(2-(피페리딘-1-일)에틸)헥산산], 및 피세아타놀-3'-O-β-d-글루코피라노사이드(PG)를 포함한다. 문헌[Steppan et al., "Development of novel arginase inhibitors for therapy of endothelial dysfunction.", Front Immunol. 2013 Sep 17;4:278. doi: 10.3389/fimmu.2013.00278].

[1027] 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제는 T-세포 활성화에 대한 PI3K δ 억제제의 억제 효과와 비교하였을 때 T-세포 활성화에 대해 최소 효과를 가질 수 있다. 루이스 폐 암종 종양 성장은 PI3K-γ 녹아웃 마우스에서 감소될 수 있으며, 감소된 종양 관련 억제 골수 세포 침윤을 가질 수 있다. 종양 관련 억제 골수 세포는, 예컨대 골수 유도된 억제 세포(MDSC) 및 종양 관련 대식세포(TAM)를 포함할 수 있다. PI3K-γ 녹아웃 마우스는 M2 표현형을 잃은 TAM을 갖는다. M2 세포는 면역억제성이고 종양 성장을 지지한다. 본원에 제공된 PI3K 억제제는 M2 표현형(예컨대, *시험관 내* 분화계에서)을 차단하여, 종양 성장을 늦출 수 있다.

[1028] 예컨대, ConA에 대한 반응에서 IFN-γ의 억제에 의해 측정된 T 세포 활성화에 대한 PI3K-γ 억제제 및 PI3K δ 억제제의 효과는 PI3K-δ가 T 세포 활성화를 매개하는데 역할을 하는 반면에, PI3K-γ는 T-세포 활성화에 대해 최소 효과를 갖는다는 것을 나타냈다. 이 분석에서 PI3K-δ 억제제에 대한 IC_{50}은 3nM이고, PI3K-γ 억제제에 대한 IC_{50}은 2500 nM이다. PI3K-γ 억제제의 투여는 손상된 T-세포 이동을 야기할 수 있으나, T-세포 증식 또는 활성화에 대해 감소된 효과를 가질 수 있다.

[1029] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제는 작용인자 T-세포를 억제하지 않으면서 종양 관련 억제 골수 세포에 대해 강한 효과를 가질 수 있다. 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제는 항암 T-세포 효과를 차단하지 않으면서 종양 관련 억제 골수 세포에 대해 강한 효과를 가질 수 있어, T 세포 활성을 증가시킬 수 있다. 하나의 실시양태에서, 이 효과는 CTLA4 길항제 및/또는 PD-1 및 PDL1 길항제를 투여함으로써 향상될 수 있다. 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제는 T 세포 활성화 및 증식을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 개시된 PI3K-γ 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 효과량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 항암 T-세포에 대한 효과를 억제하지 않으면서 종양 관련 억제 골수 세포를 차단하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 효과량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 항암 T-세포에 대한 효과를 억제하지 않으면서 종양 관련 억제 골수 세포를 차단하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 폐암, 유방암, 교모세포종, 또는 림프종(예컨대, 비-호지킨 림프종)을 갖는다.

[1030] 또한, 본원은 키나아제를 키나아제의 활성을 조절하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 키나아제 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 조절은 키나아제 활성을 억제하는 것 또는 활성화시키는 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원은 키나아제를 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 용액을 상기 용액에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 상기 용액에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 세포를 상기 세포에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 본원에 제공된 화합물의 양과 접촉시킴으로써 상기 세포에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 조직을 상기 조직에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 상기 조직에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 유기체를 상기 유기체에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 상기 유기체에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 동물을 상기 동물에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 상기 동물에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 포유동물을 상기 포유동물에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 상기 포유동물에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 인간을 상기 인간에서의 키나아제의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 상기 인간에서의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 키나아제를 본원에 제공된 화합물과 접촉시킨 이후 키나아제 활성의 %는 상기 접촉 단계의 부재시 키나아제 활성의 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 90, 95, 또는 99 % 미만이다.

[1031] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태, 및 면역 조절제의 치료 효과량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[1032] 하나의 실시양태에서, 면역 조절제는 PD-1, PD-L1, LD-L2, CTLA-4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-베타, 또는 IDO/TDO, 또는 그의 조합물의 억제제이다. 하나의 실시양태에서, 면역 조절제는 PD-L1의 억제제이다. 하나의 실시양태에서, 면역 조절제는 항체 또는 그의 절편, 억제성 핵산, 가용성 리간드, 또는 면역글로불린의 Fc 영역을 갖는 PD-1 리간드의 융합물이다. 하나의 실시양태에서, 면역 조절제는 공자극 리간드, MCSF/CSF-1R 억제제, 면역 자극제, CXCR4/CXCL12 억제제, CCL2 억제제, 또는 CCR2 억제제이다. 하나의

실시양태에서, 면역 조절제는 사이클로포스파마이드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 5-FU, 또는 테모졸로마이드이다.

[1033] 하나의 실시양태에서, 본원은 조성물의 치료 효과량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PI3K-매개된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1034] 폐 및 호흡기 질환을 위한 병용 치료

[1035] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 요법과 함께 투여된다. 상기 요법은 치료제 뿐만 아니라 다른 의료적 개입, 행동 치료(예컨대, 일광의 회피) 등을 포함한다.

[1036] "병용하여"에 대해, 다른 요법 및 본원에 제공된 화합물이 동시에 투여되어야만 하고/하거나 함께 전달되기 위해, 이들 전달 방법이 본 발명의 범위 내에 있더라도, 제형화되어야만 한다는 것을 의미하는 것으로 의도되는 것은 아니다. 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 요법(예컨대, 하나 이상의 다른 추가 약제)과 동시에, 그 이전에(예컨대, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주, 또는 16 주 전), 또는 그 이후에(예컨대, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주, 또는 16 주 후) 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 치료제는 상기 특정 약제에 대해 결정된 투여량 및/또는 시간 스케쥴로 투여될 것이다. 다른 치료제는 본원에 제공된 화합물과 단일 조성물로, 또는 상이한 조성물에서 개별적으로 투여될 수 있다. 삼중 요법이 또한 본원에서 고려된다.

[1037] 일반적으로, 조합으로 이용되는 추가 치료제는 그것들이 개별적으로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합으로 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 것에 비해 낮을 것이다.

[1038] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 폐 또는 호흡기 질환을 위한 1차 치료이며, 즉 그것은 폐 또는 호흡기 질환, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료하고자 다른 약물을 이전에 투여받은 적이 없는 대상체에서 사용된다.

[1039] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 폐 또는 호흡기 질환을 위한 2차 치료이며, 즉 그것은 폐 또는 호흡기 질환, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료하고자 다른 약물을 이전에 투여받은 적이 있는 대상체에서 사용된다.

[1040] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 폐 또는 호흡기 질환을 위한 3차 또는 4차 치료이며, 즉 그것은 폐 또는 호흡기 질환, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료하는 것으로 의도된 2종 또는 3종의 다른 약물을 이전에 투여받은 적이 있는 대상체에서 사용된다.

[1041] 2종의 약제가 투여되는 실시양태에서, 약제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 예컨대, 2종의 약제는 동시에(즉, 기본적으로 동시에, 또는 동일한 치료 내에) 또는 순차적으로(즉, 나머지 직후에 하나, 또는 다르게는 2종의 투여 사이에 공백을 갖고) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 순차적으로(즉, 제1 치료제 이후에) 투여된다.

[1042] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 약제는 개별 조성물, 예컨대 약학 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 상기 약제는 별도이지만, 동일한 경로를 통해(예컨대, 둘 다 흡입에 의해) 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 상기 약제는 동일한 조성물, 예컨대 약학 조성물로 투여된다.

[1043] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, PI3K-δ 억제제 또는 PI3K-γ 억제제)은 IgE 생성 또는 활성을 억제하는 약제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, PI3K-δ 억제제 또는 PI3K-γ 억제제)은 mTOR의 억제제와 함께 투여된다. IgE 생성을 억제하는 약제는 당 분야에 공지되어 있으며, 그것들은 비제한적으로, TEI-9874, 2-(4-(6-사이클로헥실옥시-2-나프틸옥시)페닐아세트아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체(즉, 라팔로그), TORC1 억제제, TORC2 억제제, 및 mTORC1 및 mTORC2를 억제하는 임의의 다른 화합물 중 하나 이상을 포함한다. IgE 활성을 억제하는 약제는, 예컨대 항-IgE 항체, 예컨대 오말리주맙 및 TNX-901을 포함한다.

[1044] 염증(예컨대, COPD, 천식)이 치료, 예방 및/또는 관리되는 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은, 예컨대 PI3K 억제제, 예컨대 RP-6530, TG 100-115, RV1729, GS-1101, XL 499, GDC-0941, 및 AMG-319; BTK 억제제, 예컨대 이브루티닙 및 AVL-292; JAK 억제제, 예컨대 토파시티닙 및 GLPG0636; SYK 억제제, 예컨대 포스타마티닙과

조합될 수 있다.

[1045] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 염증성 질환, 예컨대 COPD, 천식, 및 본원에 기재된 다른 질환의 증상을 완화시키기 위해 작용하는 다른 약제와 조합될 수 있다. 이들 약제는, 비제한적으로 비스테로이드 항-염증성 약물(NSAID), 예컨대 아세틸살리실산; 이부프로펜; 나프록센; 인도메타신; 나부메톤; 및 톨메틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드가 사용되어 염증을 감소시키고 면역계의 활성을 억제한다.

[1046] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1) 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 둘 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 폐 또는 호흡기 질환용 약제와 함께 투여된다. 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는 비제한적으로, 아브락산(주사용 현탁액을 위한 파클리탁셀 단백질-결합된 입자), 아뎀파스(Adempas)(리오시구앗), 아노로 엘립타(Anoro Ellipta)(유메클리디늄 및 빌란테롤 흡입 분말), 브레오 엘립타(플루티카손 퓨로에이트 및 빌란테롤 흡입 분말), 옵서미트(Opsumit)(마시텐탄), 큐나슬(베클로메타손 디프로피온에이트) 코 에어로졸, 시르투로(Sirturo)(베다퀼린), 디미스타(아젤라스틴 하이드로클로라이드 및 플루티카손 프로피온에이트), 칼리데코(이바카프토), 큐나슬(베클로메타손 디프로피온에이트) 코 에어로졸, 라이오스(프레드니손) 지연방출 정제, 서팍신(루시낙탄트), 투도자 프레스에어(아클리디니움 브로마이드 흡입 분말), 아캅타(인다카테롤 말리에이트 흡입 분말), 달리레스프(로플루밀라스트), 잴코리(크리조티닙), 카이스톤(흡입 용액용 아즈트레오남), 둘레라(모메타손 퓨로에이트 + 포모테롤 퓨마레이트 이수화물), 테플라로(세프타롤린 포사밀), 아드시르카(타다라필), 타이바소(트레프로스티닐), 알베스코(시클레소나이드), 파타나제(올로파타딘 하이드로클로라이드), 레타이리스(암브리센탄), 씨잘(레보세티리진 다이하이드로클로라이드), 브로바나(아포모테롤 타르트레이트), 타이가실(티게사이클린), 케텍(텔리트로마이신), 스피리바 핸디헤일러(티오트로피움 브로마이드), 알두라자임(라로니다아제), 이레사(게피티닙), 졸라르(오말리주맙), 제마이라(알파1-프로티나아제 억제제), 클라리넥스, 큐바르(베클로메타손 디프로피온에이트), 레모둘린(트레프로스티닐), 조페넥스(레브알부테롤), 아벨록스 I.V.(목시플록사신 하이드로클로라이드), 듀오넵(알부테롤 설페이트 및 이프라트로피움 브로마이드), 포라딜 에어롤라이저(포모테롤 퓨마레이트 흡입 분말), 인반즈, 나잘크롬 나잘 스프레이, 타비스트(클레마스틴 퓨마레이트), 트라클리어(보센탄), 벤토린 HFA(알부테롤 설페이트 흡입 에어로졸), 비악신 XL(클래리스로마이신 서방성 정제), 세파졸린 및 덱스트로스 USP, 트라이-나잘 스프레이(트리암시놀론 아세토나이드 스프레이), 아콜레이트(자피르루카스트), 카프시트 인젝션, 프로벤틸 HFA 흡입 에어로졸, 리노코트 아쿠아 나잘 스프레이, 테퀸, 티코신 캡슐, 알레그라-D, 클레마스틴 퓨마레이트 시럽, 큐로서프, 다이나백, 인파서프, 프립틴, 풀모자임(도르나제 알파), 스클레로졸 인트라플레우랄 에어로졸, 싱귤레어(몬테루카스트 나트륨), 시나지스, 세프틴(세푸록심 악세틸), 시프로(시프로플록사신 HCl), 클라리틴 레디탭(10 mg 로라타딘 급속-붕괴 정제), 플로네이즈 나잘 스프레이, 플로벤트 로타디스크, 메타프로테레올 설페이트 흡입 용액(5%), 나자코트 AQ(트리암시놀론 아세토나이드) 나잘 스프레이, 옴니세프, 락사르(그레파플록사신), 세레벤트, 틸레이드(네도크로밀 나트륨), 토비, 반세릴 84 mcg 2배 강도(베클로메타손 디프로피온에이트, 84 mcg) 흡입 에어로졸, 자감(스파르플록사신) 정제, 지플로(질레우톤), 알레그라(펙소페나딘 하이드로클로라이드), 아스테린 나잘 스프레이, 아트로벤트(이프라트로피움 브로마이드), 오구멘틴(아목시실린/클라불레네이트), 아즈마코트(트리암시놀론 아세토나이드) 흡입 에어로졸, 브리드 라이트, 클라리틴 시럽(로라타딘), 클라리틴-D 24 시간 서방성 정제(10 mg 로라타딘, 240 mg 슈도에페드린 설페이트), 코베라-HS(베라파밀), 오쿠히스트, 레스피갬(정맥 내 호흡기세포융합 바이러스 면역 글로불린), 트리피디아(디프테리아 및 파상풍 변독소 및 흡수성 무균체 백일해 백신), 반세나제 AQ 84 mcg 2배 강도, 비지파크(이오딕산올), 조신(멸균 피페라실린 나트륨/타조박탐 나트륨), 세닥스(세프티부텐), 및 지르텍(세티리진 HCl)을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 폐 및 호흡기 질환용 약제는 아캅타(인다카테롤 말리에이트 흡입 분말), 달리레스프(로플루밀라스트), 둘레라(모메타손 퓨로에이트 + 포모테롤 퓨마레이트 이수화물), 알베스코(시클레소나이드), 브로바나(아포모테롤 타르트레이트), 스피리바 핸디헤일러(티오트로피움 브로마이드), 졸라르(오말리주맙), 큐바르(베클로메타손 디프로피온에이트), 조페넥스(레브알부테롤), 듀오넵(알부테롤 설페이트 및 이프라트로피움 브로마이드), 포라딜 에어롤라이저(포모테롤 퓨마레이트 흡입 분말), 아콜레이트(자피르루카스트), 싱귤레어(몬테루카스트 나트륨), 플로벤트 로타디스크(플루티카손 프로피온에이트 흡입 분말), 틸레이드(네도크로밀 나트륨), 반세릴(베클로메타손 디프로피온에이트, 84 mcg), 지플로(질레우톤), 및 아즈마코트 (트리암시놀론 아세토나이드) 흡입 에어로졸이다. 하나의 실시양태에서, 폐 또는 호흡기 질환용 약제는 스피리바 핸디헤일러(티오트로피움 브로마이드)이다.

[1047] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 투도자 프레스에어(아클리디니움 브로마이드), 아트로벤트(이프라트로피움), 및 스피리바(티오트로피움)로부터 선택되는 아세틸시스테인(뮤코미스트)을 포함한다.

[1048] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 단시간 작용 베타2 작용제 및 장시간 작용 베타2 작용제로부

터 선택되는 베타2 작용제를 포함한다. 단시간 작용 베타2 작용제는, 비제한적으로 프로벤틸(알부테롤), 토르날레이트(Tornalate)(비톨테롤), 조페넥스(레브알부테롤), 맥스에어(퍼부테롤), 및 앨루펜트(메타프로테레놀)를 포함한다. 장시간 작용 베타2 작용제는, 비제한적으로 브로바나(아포모테롤 타르트레이트), 포라딜(포모테롤), 아캄타 네오헤일러(인다카테롤 말리에이트), 및 세레벤트(살메테롤)를 포함한다.

[1049] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 2종의 약제의 조합을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 조합은 흡입을 통해 투여된다. 2종의 약제의 조합은, 비제한적으로 베타2 작용제와, 컴비벤트(Combivent)(알부테롤 및 이프라트로피움) 및 아노로 엘립타(유메클리디늄 및 빌란테롤 흡입 분말)로부터 선택되는 항콜린제를 포함한다. 2종의 약제의 조합은, 비제한적으로 베타2 작용제와, 애드베어(플루티카손 및 살메테롤), 브레오 엘립타(플루티카손 퓨로에이트 및 빌란테롤 흡입 분말), 둘레라(모메타손 퓨로에이트 및 포모테롤 퓨마레이트), 및 심비코트(Symbicort)(부데소나이드 및 포모테롤)로부터 선택되는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[1050] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 반세릴 베클로벤트(베클로메타손), 풀미코트(부데소나이드), 알베스코(시클레소나이드), 에어로비드(플루니솔라이드), 플로벤트(플루티카손), 아스마넥스(Asmanex)(모메타손 퓨로에이트), 및 아즈마코트(트리암시놀론)로부터 선택되는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[1051] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 싱귤레어(몬테루카스트), 아콜레이트(자피르루카스트), 및 지플로(질레우톤)로부터 선택되는 류코트라이엔 억제제를 포함한다.

[1052] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 인탈(크로몰린 나트륨) 및 틸레이드(네도크로밀)로부터 선택되는 비만 세포 안정화제를 포함한다.

[1053] 폐 또는 호흡기 질환용 약제의 예는, 비제한적으로 달리레스프(로플루밀라스트)로부터 선택되는 포스포디에스테라아제 4(PDE4) 억제제를 포함한다.

[1054] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대, 화합물 1) 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 둘 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 형태는 면역성 또는 감염성 질환용 약제와 함께 투여된다. 면역성 또는 감염성 질환용 약제의 예는 비제한적으로, 키너레트(아나킨라), 로베녹스(Lovenox)(에녹사파린 나트륨) 주사제, 마케나(Makena)(하이드록시프로게스테론 카프로에이트 주사제), 마이아렙트(Myalept)(주사용 메트레렙틴), 큐나슬(베클로메타손 디프로피온에이트) 코 에어로졸, 심퍼니(골리무맙), 시타빅(Sitavig)(아시클로비르) 구강 정제, 텍피데라(Tecfidera)(다이메틸 퓨마레이트), 티비케이(Tivicay)(돌루테그라비르), 바리지그(variZIG), 수두 대상포진 면역 글로불린(Varicella Zoster Immune Globulin)(인간), 플루블록(Flublok)(계절성 인플루엔자 백신), 플루셀박스(Flucelvax)(인플루엔자 바이러스 백신), 풀리작(Fulyzaq)(크로펠레머), 호라이잔트(가바펜틴 에나카빌), 큐나슬(베클로메타손 디프로피온에이트) 코 에어로졸, 라이오스(프레드니손) 지연방출 정제, 스트리빌드(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 투도자 프레스에어(아클리디니움 브로마이드 흡입 분말), 아캄타(인다카테롤 말리에이트 흡입 분말), 벤리스타(벨리무맙), 컴플레라(엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 달리레스프(로플루밀라스트), 디피시드(피닥소마이신), 에듀란트(릴피비린), 피라지르(이카티반트), 그랄리스(가바펜틴), 인시벡(텔라프레비르), 뉴로직스(벨라타셉트), 빅트렐리스(보세프레비르), 카이스톤(흡입용액용 아즈트레오남), 에그리프타(주사용 테사모렐린), 멘비오(뇌수막염 백신), 오라비그(미코나졸), 프리베나 13(폐렴구균 13가 접합 백신), 테플라로(세프타롤린 포사밀), 조트레스(에베롤리무스), 지막시드(가티플록사신 안과 용액), 베프리브(베포타스틴 베실레이트 안과 용액), 베리너트(C1 에스터라아제 억제제(인간)), 베시반스(베시플록사신 안과 현탁액), 서바릭스[인유두종 바이러스 2가 (16형 및 18형) 백신, 재조합형], 코아템(아르테메터/루메판트린), 히베릭스(헤모필루스 b 접합 백신; 파상풍 변독소 콘쥬게이트), 일라리스(카나키누맙), 익시아로(비활성, 흡착성 일본 뇌염 백신), 칼비토(에칼란타이드), 큐텐자(캅사이신), 비바티브(텔라반신), 저간(간시클로비르 안과 겔), 앱티버스(티프라나비르), 아스테프로(아젤라스틴 하이드로클로라이드 나잘 스프레이), 신라이즈(C1 억제제(인간)), 인텔렌스(에트라비린), 목사타그(아목시실린), 로타릭스(라이브, 경구용 로타바이러스 백신), 티사브리(나탈리주맙), 비리어드(테노포비르 디소프록실 퓨마레이트), 알타박스(레타파뮬린), 아자사이트(아지트로마이신), 도리박스(도리페넴), 엑스티나(케토코나졸), 이센트레스(랄테그라비르), 셀젠트리(마라비록), 베라미스트(플루티카손 퓨로에이트), 씨잘(레보세티리진 다이하이드로클로라이드), 에락시스(아니둘라펀진), 가다실(4가 인유두종 바이러스 (6형, 11형, 16형, 18형) 재조합형 백신), 녹사필(포사코나졸), 프레지스타(다루나비르), 로타텍(로타바이러스 백신, 라이브 경구 5가), 타이제카(텔비부딘), 베레겐(쿠네카테킨류), 바라크루드(엔테카비르), 타이가실(티게사이클린), 케텍(텔리트로마이신), 틴다맥스, 티니다졸, 자이팍산(리팍시민), 아메바이브(알레파셉트), 플루미스트(인플루엔자 바이러스 백신), 푸제온(엔푸버타이드), 렉시바(포삼프레

나비르 칼슘), 레야타즈(아타자나비르 설페이트), 앨리니아(니타족사나이드), 클라리넥스, 댑타셀, 플루존 무방부제, 헵세라(아데포비르 디피복실), 페디아릭스 백신, 페가시스(페그인터페론 알파-2a), 레스타시스(사이클로스포린 안과 에멀젼), 서스티바, 브이펜드(보리코나졸), 아벨록스 I.V.(목시플록사신 하이드로클로라이드), 칸시다스, 페그-인트론(페그인터페론 알파-2b), 레베톨(리바비린), 스펙트라세프, 트윈릭스, 발사이트(발간시클로버 HCl), 자이그리스(드로트레코긴 알파 [활성화]), 아브레바(도코산올), 비악신 XL(클래리스로마이신 서방성 정제), 세파졸린 및 덱스트로스 USP, 칠드런스 모트린 콜드, 이보작, 칼레트라 캡슐 및 경구 용액, 라미실(테르비나핀 하이드로클로라이드) 용액(1 %), 로트리손(클로트리마졸/베타메타손 디프로프리오네이트) 로션, 말라론(아토바쿠온; 프로구아닐 하이드로클로라이드) 정제, 라파뮨(시롤리무스) 정제, 리드 무스, 트라이-나잘 스프레이(트리암시놀론 아세토나이드 스프레이), 트리바기졸 3(클로트리마졸) 질 크림, 트리지비르(아바카비르 설페이트; 라미부딘; 지도부딘 AZT) 정제, 아게네라제(앰프레나비르), 클레오신(클린다마이신 포스페이트), 팜비르(팜시클로비르), 노비르(리토나비르), 팬레틴 겔, 라파뮨(시롤리무스) 경구 용액, 리렌자, 시네르시드 I.V., 타미플루 캡슐, 비스타이드(시도포비르), 알레그라-D, 셀셉트, 클레마스틴 퓨마레이트 시럽, 다이나백, 레베트론(TM) 병용 치료, 시뮬렉트, 티멘틴, 바이롭틱, 인판릭스(디프테리아 및 파상풍 변독소 및 흡착성 무균체 백일해 백신), 아시클로비르 캡슐, 알다라(이미퀴모드), 아프타졸, 컴비비르, 콘딜록스 겔 0.5 %(포코필록스), 후라질 ER, 플로네이즈 나잘 스프레이, 포르토바제, 인퍼겐(인터페론 알파콘-1), 인트론 A(인터페론 알파-2b, 재조합형), 레스크립터 정제(델라비르딘 메실레이트 정제), 스포라녹스(이트라코나졸), 스트로멕톨(이버멕틴), 탁솔, 트로반, 비라셉트(넬피나비르 메실레이트), 제리트(스타부딘), 알벤자(알벤다졸), 압타솔(암렉사녹스), 캐링턴 패치, 콘피드, 크릭시반(인디나비르 설페이트), 가스트록롬 오랄 컨센트레이트(크로몰린 나트륨), 하브릭스, 라미실(테르비나핀 하이드로클로라이드) 정제, 류카인(사그라모스팀), 오랄 사이토벤, 레스피갬(정맥 내 호흡기세포융합 바이러스 면역 글로불린), 바이덱스(디다노신), 바이라뮨(네비라핀), 바이트라서트 임플란트, 지스로맥스(아지트로마이신), 세닥스(세프티부텐), 클래리스로마이신(비악신), 에피비르(라미부딘), 인비라제(사퀴나비르), 발트렉스(발라시클로버 HCl), 및 지르텍(세티리진 HCl)을 포함한다.

[1055] 또한, 대상 화합물과 조합될 수 있는 치료제는 문헌[Goodman and Gilman's "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*" Tenth Edition edited by Hardman], 문헌[Limbird and Gilman or the Physician's Desk Reference]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 둘 다의 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[1056] 본원에 기재된 화합물은 치료될 조건에 따라 본원에 제공된 약제 또는 다른 적합한 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 상기 기재된 다른 약제와 공동-투여될 것이다. 병용 치료에 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물을 제2 약제와 함께 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 이러한 병용 투여는 동일한 제형으로 2종의 약제의 동시 투여, 개별 제형으로의 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상기 기재된 임의의 약제는 동일한 제형으로 함께 배합되고, 동시에 투여될 수 있다. 다르게는, 본원에 제공된 화합물 및 상기 기재된 임의의 약제를 동시에 투여할 수 있으며, 이때 둘 다의 약제는 개별 제형으로 존재한다. 또다른 대안에서, 본원에 제공된 화합물은 상기 기재된 임의의 약제 바로 이전에, 또는 그 반대로 투여될 수 있다. 개별 투여 프로토콜에서, 본원에 제공된 화합물 및 상기 기재된 임의의 약제는 몇 분 간격, 또는 몇 시간 간격, 또는 몇 일 간격으로 투여될 수 있다.

[1057] 본원에 제공된 화합물의 투여는 작용 부위에 대한 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 본원에 제공된 화합물의 효과량은 직장, 구강, 비강 및 경피적 경로를 포함하여, 유사한 효용을 갖는 제제 투여의 임의의 허용되는 투여 모드에 의해, 동맥 내 주사에 의해, 정맥 내, 복강 내, 비경구적, 근육 내, 피하, 경구적, 국부적으로, 흡입제로서, 또는 침윤된 또는 코팅된 장치, 예컨대 스텐트, 예컨대 또는 동맥-삽입된 원통형 중합체로 단일 또는 다중 투여로 투여할 수 있다.

[1058] 본원에 제공된 화합물을 하나 이상의 약제를 포함하는 약학 조성물 중에서 투여하고 약제가 본원에 제공된 화합물보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 본원에 제공된 약제 및 화합물의 단위 투여 형태는 이에 따라서 조정될 수 있다.

[1059] 6. 실시예

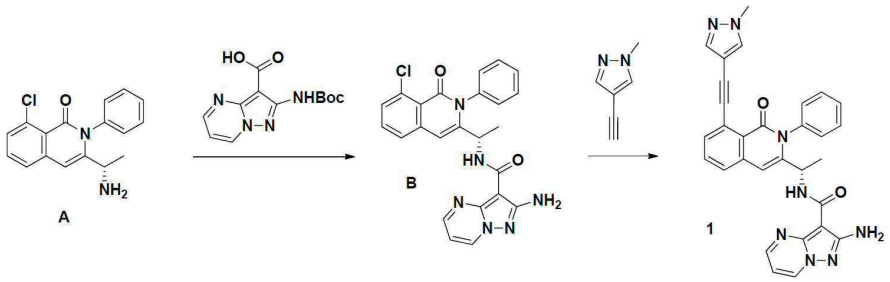
[1060] 하기 제공된 실시예 및 제조 방법은 본원에 제공된 화합물, 및 이러한 화합물의 제조 방법을 더 설명 및 예시한다. 본 발명의 범주가 하기 실시예 및 제조 방법의 범주를 임의의 방법으로 제한하지 않는 것으로 이해해야 한다. 하기 실시예에서, 달리 공지되지 않는 한, 단일 키랄 중심을 포함한 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 달리 공지되지 않는 한, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 상기 분자는 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법으로 수득할 수 있다.

약어/두문자	전체 명칭/설명
ACN 또는 MeCN	아세토니트릴
DCM	다이클로로메탄
DMF	다이메틸폼아마이드
EtOAc	에틸 아세테이트
IPA	이소프로필 알코올
IPAc	이소프로필 아세테이트
MEK	메틸 에틸 케톤
2-MeTHF	2-메틸테트라하이드로퓨란
MIBK	메틸 *이*소-부틸 케톤
MTBE 또는 TBME	*tert*-부틸 메틸 에터
THF	테트라하이드로퓨란
DIPEA	다이이소프로필에틸아민
DIPA	다이이소프로판올아민
EDCI	3-(3-다이메틸아미노프로필)-1-에틸-카보디이미드하이드로클로라이드

[1061]

[1062] 실시예 1. 화합물 1의 제조

[1063] A. 방법 1



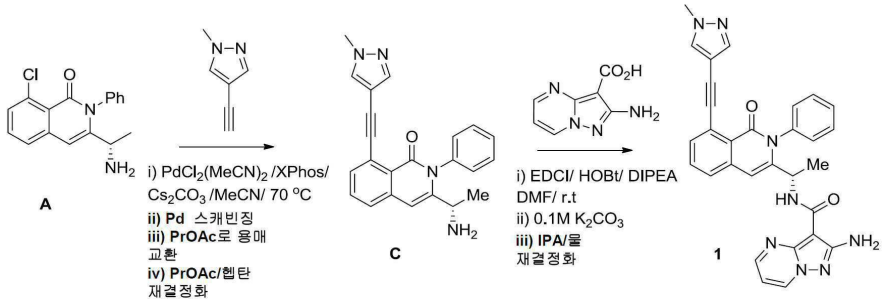
[1064]

[1065] 화합물 1을, 다음 절차에 따라 화합물 A로부터 3 단계로 제조하였다: 화합물 A를, 다음 절차에 따라 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산에 커플링시켰다: 화합물 A(27.4 mmol, 1.0 당량), HOBt 수화물(1.2 당량), 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(1.05 당량) 및 EDCI(1.25 당량)를 교반 막대가 구비된 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. *N,N*-다이메틸폼아마이드(50 mL)를 첨가하고, 현탁액을 RT에서 2 분 동안 교반하였다. 후니그 염기(Hunig's base)(4.0 당량)를 첨가한 후 현탁액이 균일해지면 22 시간 동안 교반하여 반응 플라스크에서 고체 케이크(cake)의 형성을 야기하였다. 고체 혼합물을 물(600 mL)에 첨가하고 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 크림색 고체를 여과하였으며 물(2 x 100 mL)로 세척하고 건조하였다. 이어서, 고체를 메틸렌 클로라이드(40 mL)에서 용해시킨 후 트라이플루오로아세트산(10 당량, 20 mL)을 첨가하고 반응물을 30분 동안 RT에서 교반하였으며, 그 후에 LC/MS 분석에 의해 더 이상의 출발 물질이 없었다. 이어서, 용액을 농축시키고 메틸렌 클로라이드/에탄올(1:1 v/v)의 혼합물과 공동증발시켰으며, 이어서 고진공 하에서 밤새 건조하였다. 생성된 고체를 60 mL의 에탄올로 1 시간 동안 연화(trituration)한 후 진공 여과를 통해 수집하였다. 이어서, 베이지색 고체를 탄산나트륨 용액(100 mL)으로 중화시킨 후 메틸렌 클로라이드(350 mL)를 담은 분액 깔때기로 옮겼다. 수성층을 추가 100 mL의 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 모아 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 여과 및 농축시켜 담황색 고체를 형성하였으며, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(콤비플래쉬(Combiflash), 24 g 칼럼, 0-5% 메탄올/메틸렌 클로라이드 구배)를 사용해 정제하여 아마이드 B를 형성하였다. ESI-MS m/z: 459.4 [M+H]+.

[1066] 아마이드 B를 밀봉된 튜브(0.67 mmol, 1.0 당량)에 위치시킨 후, 다이클로로비스(아세토니트릴)팔라듐(15 몰%), X-Phos (45 몰%), 및 세슘 카보네이트(3.0 당량)를 위치시켰다. 프로피오니트릴(5 mL)을 첨가하고 혼합물을 Ar로 1 분 동안 버블링하였다. 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸(1.24 당량)을 첨가하고 생성된 오렌지색 혼합물을 밀봉

하였으며, 유욕(oil bath)에서 85 ℃로 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 갈색빛-검정색 혼합물을 LC/MS 분석에 의해 SM이 더 이상 없는 지점까지 냉각시키도록 하였다. 이어서, 아세토니트릴 및 메틸렌 클로라이드를 사용하여 면(cotton)의 짧은 플러그를 통해 혼합물을 여과하였다. 조합된 여과물을 실리카 겔 상에 농축시키고 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(콤비플래쉬, 4 g 칼럼, 0-5% 메틸렌 클로라이드/메탄올 구배)를 사용하여 정제하였다. 생성된 물질을 역상 HPLC(0.1% 폼산을 갖는 15-90% 아세토니트릴/0.1% 포르믹 워터(formic water)를 갖는 물)에 의해 더 정제하여 소망하는 화합물 1을 형성하였다. 화합물 1을 함유한 용액을 동결 건조하여 비정질 화합물 1을 형성하였다. ESI-MS m/z: 529.5 [M+H]+.

[1067] B. 방법 2



[1068]

[1069] 제1 단계를 화합물 A와 아세토니트릴 중의 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸의 팔라듐-촉매화된 가교 결합으로 시작하여 화합물 C를 형성하였다. 이 결합을 위해 허용가능한 온도 범위는 70 ± 5 ℃였다. 가교 결합 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하여 불용성 무기염을 제거하였다. 생성된 용액을 먼저 작용화된 실리카 겔로 처리한 후, 규칙적인 실리카 겔로 처리하였다. 미정제(crude) 화합물 C를 30% 프로필 아세테이트/아세토니트릴 용액을 이용한 실리카 겔의 여과 및 세척에 의해 수집하였다. 화합물 C의 결정화를 n-PrOAc에서의 용매 교환에 의해 달성하고 결정을 여과하고 규격 한계 내로 건조함으로써 단리시켰다. 전형적인 화학적 순도는 > 98 % 영역이다. 전형적인 수율은 70 - 80 %이다.

[1070] 더욱 구체적으로, 아세토니트릴(ACS 등급, MeCN)을 질소에 의해 적어도 30 분 동안 탈기시켰다. 질소 하에서 탈기된 아세토니트릴(2 부피)을 반응 용기(reaction vessel)에 충전하였다. 또한, 질소 하의 화합물 A(1 중량, 1 당량), 다이클로로비스(아세토니트릴)팔라듐 (II)(0.05 당량), 다이사이클로헥실[2-(2,4,6-트라이이소프로필페닐)페닐]포스판(XPhos)(0.1025 당량) 및 세슘 카보네이트(1.2 당량)를 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 교반하였다. 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸(분석 함량에 대해 보정된 1.2 당량)을 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 70 ± 2 ℃(내부 온도)까지 가열한다.

[1071] 반응을 HPLC에 의해 3 시간 후에 모니터링하였다. 반응이 완료된 것으로 결정되면 열을 끄고 반응 혼합물을 최소 2 시간에 걸쳐 실온(22 ± 3 ℃)까지 냉각시켰으며 ≥ 2 시간 동안 r.t.에서 유지하였다. 현탁액을 여과하고 케이크를 아세토니트릴(2 x 2 부피)로 세척하였다. 세척물을 여과물(생성물 층)과 조합하였다. 여과물(생성물 층)을 반응 용기로 다시 옮겼다. 용기를 질소로 적어도 2 분 동안 플러쉬시켰으며 교반을 재시작하였다. 2-머캅토에틸 에틸 설파이드 실리카[포스포닉스(PhosphonicS) SEM26](화합물 A에 대해 0.5 중량%)를 실온(22 ± 3 ℃)에서 충전하였다. 혼합물을 ≥ 4 시간 동안 r.t.에서 교반하였다. 수지를 여과하고 아세토니트릴(2 x 2 부피)로 세척하였다. 세척물을 여과물(생성물 층)과 조합하였다.

[1072] 아세토니트릴 용액(생성물 층)을 미리 패킹된 실리카 카트리지를 통해 펌핑하고(유속 약 50 mL/분) 깨끗한 용기에서 여과물을 수집하였다. 실리카 칼럼을 아세토니트릴(5 x 4 부피) 중의 30% 프로필 아세테이트로 세척하였다. 세척물을 이전의 여과물과 조합하였다. 아세토니트릴/ 프로필 아세테이트 용액을 깨끗한 증류 용기로 옮겼다. 상기 부피를 진공(200 토르(Torr), 45 ℃) 하에서 10 부피로 감소시켰다. 프로필 아세테이트(10 부피)를 증류 용기에 충전하였다. 반응 부피를 진공(140 토르, 50 ℃) 하에서 10 부피로 감소시켰다. 진공을 풀고 프로필 아세테이트(10 부피)를 증류 용기에 충전하였다. 반응 부피를 진공(100 토르, 50 ℃) 하에서 10 부피로 감소시켰다.

[1073] PrOAc 용액/혼합물을 질소 하에서 교반하면서 환류(목표치 102 ℃)까지 가열하고, ≥ 30 분 동안 유지하였다. 열을 끄고 혼합물을 4 시간에 걸쳐 r.t.(22 ± 3 ℃)까지 냉각시켰다. 헵탄(10 부피, ACS 등급)을 r.t.(22 ± 3 ℃)에서 30 분에 걸쳐 현탁액에 충전하였다. 혼합물을 ≥ 1 시간 동안 r.t.(22 ± 3 ℃)에서 숙성시켰다. 고체를 여과하고 헵탄(2 x 5 부피)으로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 ≥ 2 시간 동안 탈액시켰다(deliquored).

고체를 건조 트레이로 옮기고 진공 오븐에 놓았으며 진공 하의 40 ℃에서 질소 블리드(bleed)로 일정한 중량을 달성할 때까지 건조하였다.

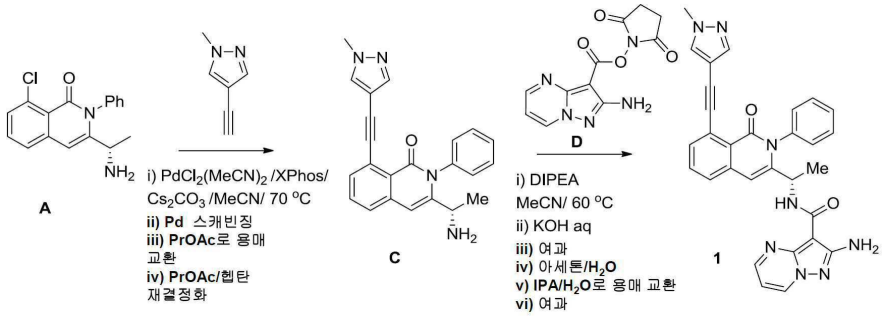
[1074] 제2 단계는 30 ℃에서 EDCI 및 HOBt를 이용한 화합물 C와 카복실산 사이의 아마이드 결합 반응이다. 화합물 C를 DMF 중의 카복실산, HOBt, EDCI 및 DIPEA로 처리하고 HPLC에 의해 완료되었다고 판단될 때까지 질소 하에서 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 폴리쉉 여과하고 0.1 M 탄산칼륨 aq. 용액으로 천천히 퍰핑하였다. 숙성시킨 후에, 생성된 현탁액을 여과하였다. 이어서, 미정제 화합물 1을 재결정화에 의해 정제하였다. 고체를 고온의 IPA/물(1:1)의 혼합물에 용해시키고 물로 처리하였다. 냉각시 화합물 1이 용액으로부터 침전되었다. 결정을 여과에 의해 단리시켰으며, 물로 세척하고 건조시켰다. 전형적인 화학적 순도는 > 98 % 영역이다. 전형적인 수율은 60 - 70 %이다.

[1075] 구체적으로, 질소 하의 r.t.(22 ± 3 ℃)에서 반응 용기에 화합물 C(1 중량, 1 당량), 2-아미노피라졸로[1,5-a]피리미딘카복실산(1.05 당량), 1-하이드록시벤조트라이아졸 수화물(0.1 당량), 1-에틸-(3-다이메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드, 무수물(1.2 당량), N,N-다이메틸폼아마이드, ACS 등급(10 부피), 및 *N,N*-에틸아민, 리에이전트플러스(ReagentPlus)(3 당량)를 충전하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 30 ± 5 ℃로 가열하였다. 반응물을 30 ± 5 ℃(목표치 30 ℃)에서 교반하였다. 반응물을 16 시간 후에 HPLC에 의해 모니터링하였다. 또한, 이 반응을 염기, *N*-다이이소프로필에틸아민 없이 수행할 수 있다.

[1076] 반응 혼합물을 다음과 같이 급랭시켰다. 0.1 M의 물 중 탄산칼륨 용액을 제조하였다. 급랭 용기에 탄산칼륨(3.2 당량) 이후 물(80 부피)을 충전하였다. 혼합물을 완전 용해시까지 r.t.에서 교반하였다. DMF 반응 용액(생성물 층)을 폴리쉉 여과하였다. 반응 용기를 소량의 DMF(0.5 부피)로 세척하였다. DMF 세척액은 폴리쉉 필터를 통과하였다. DMF 용액(생성물 층)을 r.t (22 ± 3 ℃)에서 ≥ 2 시간에 걸쳐 탄산칼륨 용액으로 천천히 옮겼다. 현탁액을 r.t (22 ± 3 ℃)에서 ≥ 1 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 하우스 진공(테이블 탑 필터) 하에서 여과시켰으며, 탈액시키고 물(2 x 10 부피)로 세척하였다. 일정한 중량을 달성할 때까지 이를 진공 하의 r.t.에서 탈액시켰다.

[1077] 용기에 미정제 화합물 1, 이소프로필 알코올(10 부피)에 이어 물(10 부피)을 충전하였다. 혼합물을 교반하였다. 현탁액을 80 ± 3 ℃(목표치 80 ℃)까지 가열하였다. 혼합물을 ≥ 15 분 동안 숙성시켰다. 물(10 부피)을 80 ± 5 ℃(목표치 80 ℃) 사이의 내부 온도를 유지하는 속도로 용기에 충전하였다. 내부 온도를 80 ℃로 조정하고 다음 단계를 진행하기 전에 ≥ 20 분 동안 유지하였다. 현탁액을 4 시간에 걸쳐 r.t.(22 ± 3 ℃)까지 냉각시켰다. 현탁액을 ≥ 4 시간 동안 r.t.에서 숙성시켰다. 고체를 진공 하에서 여과하였다. 고체를 물(2 x 5 부피) 중 20% 이소프로필 알코올로 세척하였다. 고체를 ≥ 1 시간 동안 진공 하에서 탈액시켰다. 고체를 건조 트레이로 옮기고 진공 오븐에 놓았으며 진공 하의 40 ℃에서 질소 블리드(bleed)로 일정한 중량을 달성할 때까지 건조하였다. 고체의 특성분석은 이것이 형태 1임을 나타냈다.

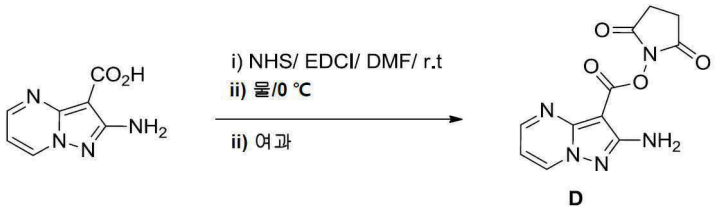
[1078] C. 방법 3



[1079]

[1080] 제1 단계는 화합물 C를 형성하기 위한 화합물 A와 아세토니트릴 중의 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸의 팔라듐-촉매화된 가교 결합이다. 상기 방법 2로부터의 동일한 절차를 사용하여 화합물 C를 생성할 수 있다. 화합물 C를 화합물 D와 결합하여 화합물 1을 형성하였다.

[1081] 카복실산을 그것의 NHS 활성화된 에스터로 전환함으로써 화합물 D를 제조하였다.



D

[1082]

[1083] 반응 용기를 질소로 ≥ 15 분 동안 플러쉬시켰다. DMF(2 부피)를 용기에 충전하였다. 재킷(jacket) 온도를 23 ℃로 설정하였다. N-하이드록시숙신이미드(HOSu 또는 NHS)(1.3 당량)를 반응 용기에 충전한 후에, 질소 하의 23 ℃에서 2-아미노피라졸로[1,5-a]피리미딘카복실산(1 중량, 1 당량) 및 EDCI(1.3 당량) 및 DMF(13 부피)를 충전하였다.

[1084] 반응 혼합물을 질소 하의 23 ℃에서 교반하였다. 반응을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 일단 완료된 것으로 판단되면, 반응 내용물을 0 ± 5 ℃까지 냉각시켰다. 물(20 부피)을 0 ± 5 ℃의 내부 온도를 유지하는 속도로 질소 하에서 연동 펌프를 통해 ≥ 4 시간에 걸쳐 반응 혼합물에 충전하였다. 현탁액을 1 시간 동안 0 ± 5 ℃에서 숙성시켰다. 고체를 진공 하에서 여과하고 물(2 x 5 부피)로 세척하였다. 고체를 ≥1 시간 동안 탈액시키고, 이어서 진공 오븐으로 옮기고 일정한 중량이 달성될 때까지 진공 하의 40 ℃에서 약간의 질소 퍼지(purge)를 이용해 건조시켰다. 대안의 실시예에서, 반응을 DIPEA 없이 진행하였다.

[1085] 화합물 C와 화합물 D의 결합을 다음과 같이 수행하였다. 반응 용기를 비우고 ≥ 15 분 동안 질소로 퍼지시켰다. 화합물 C(1 중량, 1 당량), 화합물 D(1.05 당량) 및 아세토니트릴(15 부피)을 질소 하의 22 ± 3 ℃에서 반응 용기에 충전하였다. 반응 용기를 비우고 질소로 다시 채웠다. 혼합물을 교반하였다. 22 ± 3 ℃의 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(DIPEA)(1.1 당량)을 질소 하에서 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 60 ± 2 ℃까지 가열하고 질소 하에서 교반하였다. 반응을 HPLC에 의해 모니터링하였다.

[1086] HPLC에 의해 반응이 완료된 것으로 판단되면, 1 M의 수산화칼륨 용액(0.5 당량, 1.21 부피)을 52 - 60 ℃ 사이의 내부 온도를 유지하는 속도로 반응 용기에 충전하였다. 현탁액을 2 시간 동안 60 ± 2 ℃에서 숙성시킨 후에, 1 시간에 걸쳐 22 ± 3 ℃까지 냉각시켰다. 고체를 진공 하에서 여과한 후에, 아세토니트릴(2 x 2.5 부피)에 이어 4:1 /물: 아세토니트릴(2 x 2.5 부피)로 세척하였다. 이를 ≥ 12 시간 동안 진공 하에서 탈액시켰다.

[1087] 물(8 부피), 미정제 화합물 1(1 중량) 및 아세톤(32 부피)을 재결정화 용기에 충전하였다. 혼합물을 교반하고 55 ± 5 ℃까지 가열하였다. 용액을 55 ± 5 ℃(목표치 50 ℃)에서 10 분 동안 숙성시키고, 이어서 용액을 23 ± 3 ℃까지 냉각시켰다. 반응 용액을 유지 드럼(holding drum)으로 옮겼다. 재결정화 용기를 아세톤으로 세척하였다(2회). 재결정화 용기에 대한 단경로 증류 설정을 위해 환류 응축기를 교환하고 최소 15 분 동안 질소로 플러쉬시켰다. 반응 용액을 인라인 폴리싱 필터(매질 PTFE, 공극 1 ㎛)를 통해 재결정화 용기로 다시 옮겼다. 아세톤(2 부피)을 유지 드럼에 충전하고 린스를 인라인 필터를 통해 재결정화 용기로 옮겼다. 혼합물을 교반하고 재킷 온도를 45 ℃로 설정하였다.

[1088] 내부 온도를 ≥ 30 ℃(목표치 35 ℃)로 유지하는 감압하에서 용매 부피를 20 부피까지 감소시켰다. 진공을 풀고 3 : 2/이소프로필 알코올 : 물(20 부피)의 혼합물을 재결정화 용기에 충전하였다. 내부 온도를 ≥ 30 ℃(목표치 35 ℃)로 유지하면서 용매 부피를 감압 하에서 20 부피까지 감소시켰다. 진공을 풀고 3 : 2/이소프로필 알코올 : 물(20 부피)의 혼합물을 재결정화 용기에 충전하였다. 내부 온도를 ≥ 30 ℃(목표치 35 ℃)로 유지하는 감압하에서 용매 부피를 20 부피까지 감소시켰다. 진공을 풀고 3 : 2/이소프로필 알코올 : 물(10 부피)의 혼합물을 재결정화 용기에 충전하였다. 단형 증류 헤드를 환류 응축기로 교환하였다.

[1089] 반응기를 적어도 15 분 동안 질소로 퍼지시켰다. 교반된 현탁액을 60 ± 2 ℃(목표치 60 ℃)까지 가열하였다. 현탁액을 60 ± 2 ℃(목표치 60 ℃)에서 14 ± 2 시간 동안 숙성시키고, 이어서 ≥ 1 시간에 걸쳐 23 ± 3 ℃까지 냉각시켰다. 작은 샘플을 취하여 형태 1로의 전환이 완료되었음을 확인하였다. 현탁액을 ≥ 3 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 진공 하에서 여과하고 물(2 x 5 부피) 중 20% 이소프로필 알코올로 고체를 세척하였다. 고체를 진공 하에서 ≥ 1 시간 동안 탈액시키고, 건조 트레이로 옮겼으며, 진공 오븐에 넣고 진공 하의 40 ℃에서 질소 블리드로 일정한 중량을 달성할 때까지 건조하였다. 고체의 특성분석을 나타낸 것은 형태 1이었다.

[1090] 방법 3에 대한 전형적인 수율은 약 75 - 85 %이다.

[1091] 실시예 2. 다형체 스크린

[1092] A. 용해도 스크린

[1093] 비정질 화합물 1(30 mg)을 칭량하고 100 μL(~3 부피) 용매를 실온에서 첨가하였다. 많은 샘플이 초기에 용해되었으나 몇 분 동안 교반한 후에 다시 침전되었다. 이들 샘플이 결정화된 것으로 가정하였고, 추가분의 용매를 첨가하여 결정질 물질의 용해도를 결정하였다. 비정질 화합물 1의 용해도 평가를 위해서는 표 1을 참조한다.

[1094] 샘플을 50 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후에 0.1 ℃/분의 선형 냉각 속도를 사용해 5 ℃까지 냉각시켰다. 샘플을 5 ℃에서 ~9 시간 동안 교반한 후에 관찰하고 고체를 함유한 샘플의 일부를 여과하였으며, 공기 건조하고 XRPD에 의해 분석하였다.

[1095] 결정질 샘플을 여과하고 특성분석 이전에 RT에서 3 일 동안 진공에서 건조시켰다. 비정질 샘플을 숙성시키고(RT에서 4 시간/50 ℃에서 4 시간의 사이클로 진탕하고) 32 일 후에 XRPD에 의해 분석하였다. 용액을 냉동고에 보관하고, 이어서 -20 ℃에서 침전물이 형성되지 않는 경우, 주위에서 증발하도록 방치하였다. 증발에 의해 생성된 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[1096] B. 숙성 스크린

[1097] 용해도 스크린으로부터 DMF(이는 슬러리를 제조하기에 지나치게 가용성이므로) 및 가용성이 매우 열악한 용매(용해도 스크린으로부터의 이들 용매의 현탁액은 이미 숙성되었으므로)를 제외한 모든 용매를 사용하여 이 스크린을 수행하였다. 이 스크린을 위한 추가 용매로서 아니솔을 첨가하였다.

[1098] 비정질 화합물 1(30 mg)을 유리 바이알에서 제조하고 500 μL(~17 부피) 용매를 25 ℃에서 첨가하였다. 샘플을 숙성 챔버에서 3일 동안 진탕하였다(RT에서 4 시간/50 ℃에서 4 시간의 사이클). 고체를 함유한 샘플의 작은 분취량을 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 결정을 함유한 샘플을 광학 현미경에 의해 분석하여 XRPD 분석 이전에 SXRD 결정을 위한 적합성을 평가하였다. 용액을 주위 조건에서 증발하도록 방치하고, 이어서 임의의 생성된 용매를 XRPD에 의해 분석하였다. 선택된 고체를 여과하고 특성분석 이전에 2 일 동안 진공 오븐에서 건조시켰다.

[1099] C. 저온 스크린

[1100] 용해도 스크린에서 사용된 바와 동일한 세트의 용매 및 하나의 추가 용매(아니솔)로 이 스크린을 수행하였다.

[1101] 비정질 화합물 1(30 mg)을 유리 바이알에서 제조하고 5 ℃까지 냉각시켰다. 용매(용해도 스크린으로부터의 결과를 기준으로 하여 500 μL(~17 부피) 또는 250 μL(~8 부피))를 첨가하고 샘플을 5 ℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 함유한 샘플의 작은 분취량을 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 용액을 주위 조건에서 증발하도록 방치하고, 이어서 임의의 생성된 고체를 XRPD에 의해 분석하였다. 선택된 고체를 여과하고 특성분석 이전에 2 일 동안 진공 오븐에서 건조시켰다. 열악한 결정질 고체를 함유한 샘플을 총 40 일 동안 5 ℃에서 교반하도록 방치한 후에 XRPD에 의해 재분석하였다.

[1102] D. 숙성 스크린 - 혼합된 용매

[1103] 비정질 화합물 1(30 mg)을 유리 바이알에서 제조하고 500 μL(~17 부피)의 혼합된 용매(50/50 v/v를 사용하여 미리 혼합됨)를 실온에서 첨가하였다. 샘플을 2 일 동안 숙성시켰다(25 ℃에서 4 시간/ 50 ℃에서 4시간의 사이클로 진탕하였다). 고체를 함유한 샘플의 작은 분취량을 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 용액을 주위 조건에서 증발하도록 방치하고, 이어서 임의의 생성된 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[1104] E. 결과

[1105] 표 1은 비정질 화합물 1의 용해도 평가를 요약한다. 비정질 물질의 최초 용해도 평가 동안 많은 샘플이 초기에 용해되었으나 몇 분 동안 교반한 후에 다시 침전되었음이 관찰되었다. 이들은 유리 염기의 결정질 형태로서 침전된 것으로 추정되었다. 추가 용매를 첨가하여 결정질 형태의 용해도를 평가하였으며, 이는 비정질 물질에 비해 가용성이 매우 낮은 것으로 발견되었다.

[1106] 다형체 스크린의 결과를 표 2에 요약하였다. 혼합된 용매에서 숙성 스크린의 결과를 표 3에 요약하였다. 다형체 스크린은 유리 염기의 총 6개의 별개 형태를 나타냈다. 형태 1, 2, 3 및 4가 용매의 범위로부터 결정화되었다. 형태 5 및 6이 각각 아니솔에서 숙성되고, 니트로메탄에서 저온으로 슬러리화됨으로써 제조되었다. 우수한 결정

도를 나타내는 모든 샘플을 여과하고 고해상도 XRPD에 의해 분석하기 이전에 건조시켰다.

[1107] 표 4는 다양한 샘플 중 축축한 샘플 및 건조된 샘플의 결과를 제공한다. 표 5는 화합물 1의 다양한 형태의 추가 특성분석 결과를 제공한다.

[1108] 형태 2, 3 및 4는 슈도-등구조 용매화물의 세트인 것으로 밝혀졌다. XRPD 디프렉토그램을 형태 2, 3 및 4로 분류하였으나, 각각의 그룹 내에는 상이한 크기의 용매 분자의 포함으로 인해 결정 격자에서 일부 변형을 나타내는 디프렉토그램에서의 작은 차이가 있다. 형태 2의 결정 구조의 대표적 ORTEP 플롯(Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot)을 도 21에 나타냈으며, 이는 화합물 1의 각각의 분자에 대해 하나의 분자의 용매가 있음을 나타낸다. 동일한 관계가 형태 2, 3 및 4의 모든 샘플에 적용될 수 있으며, 예컨대 그것들은 모두 건조시 부분적으로 용매 제거되는 단일 용매화물이다. 이는 ^{1}H NMR 데이터(도시하지 않음)에 나타난 잔류 용매 수준에 의해 입증되며, 이는 주로 1 몰의 용매에 비해 약간 적다.

[1109] 건조 후에 분석된 대부분의 샘플은 축축한 샘플과 동일한 형태였으나, 일부는 결정도가 감소하였다. 대부분의 용매를 건조에 의해 제거하는 경우, 샘플은 형태 7(부분적으로 결정질, 부분적으로 용매화된 형태)로 전환된 것으로 나타났다.

[1110] 모든 이들 샘플들의 열적 거동은 TGA 및 DSC에서 용매의 손실에 이은 용융과 관련된 사례, 이어서 재결정화 사례를 나타냈다. 재결정화된 샘플은 형태 1과 일치하였으며, 이는 용매가 가열에 의해 제거되면 이들 용매 모두가 형태 1로 전환됨을 나타낸다.

[1111] 형태 5는 진공 오븐에서 건조시 형태 1로 전환되는 메타-안정성 아니솔 용매화물이었다. 이 건조된 샘플에 대한 특성분석 데이터는 형태 1과 일치하였다.

[1112] 형태 6은 다형체 스크린에서 (니트로메탄으로부터) 제조되었으며 또한 본원에 제공된 공결정 실험에서 음파처리(sonication)에 의해(ACN/물 50/50 v/v으로부터) 제조되었다. 샘플은 아세토니트릴 또는 보조형성제의 존재를 나타내지 않았다. 이 형태는 화합물 1의 수화된 형태이다. TGA 실험에서 나타난 중량 손실을 사용하면 이 형태는 유리 염기의 3수화물 형태이다.

[1113] 형태 1-7의 대표적 XRPD, TGA, DSC, 및 GVS 특성분석을 도 1-19에 나타냈다.

[1114] [표 1]

비정질 화합물 1의 용해도 평가

[1115]

용매	용해도	용매	용해도
n-헵탄	< 17 mg/mL	1,4-다이옥산	< 17 mg/mL
에틸 아세테이트	< 17 mg/mL	톨루엔	< 17 mg/mL
이소프로필 아세테이트	< 17 mg/mL	클로로폼	< 17 mg/mL
MIBK	< 17 mg/mL	1,2-다이메톡시에탄	< 17 mg/mL
2-프로판올	< 17 mg/mL	테트라하이드로퓨란	< 17 mg/mL
MEK	< 17 mg/mL	다이클로로메탄	17 - 20 mg/mL
1-프로판올	< 17 mg/mL	2-메톡시에탄올	>= 333 mg/mL
아세톤	< 17 mg/mL	메탄올	< 17 mg/mL
에탄올	< 17 mg/mL	N,N-다이메틸폼아마이드	>= 333 mg/mL
다이메틸 설폭사이드	>= 333 mg/mL	아세토니트릴	< 17 mg/mL
물	< 17 mg/mL	에틸렌글리콜	< 17 mg/mL
tert-부틸메틸 에터	< 17 mg/mL	니트로메탄	25 - 33 mg/mL
2-메틸-1-프로판올	< 17 mg/mL	THF/물 (95/5 v/v)	< 17 mg/mL
사이클로헥산	< 17 mg/mL	IPA/물 (95/5 v/v)	< 17 mg/mL

[1116] [표 2]

다형체 스크린으로부터의 결과의 요약

용매	용해도 스크린		숙성 스크린	저온 스크린
	초기 결과	숙성 (mat) 또는 증발 (evap) 이후	증발 이후	증발 이후
n-헵탄	비정질	결정질, 형태 1 (숙성)	n/a	비정질
에틸 아세테이트	부분적으로 결정질, 형태 1	부분적으로 결정질, 형태 1 (숙성)	n/a	결정질 형태 1
이소프로필 아세테이트	부분적으로 결정질, 형태 1	비정질 (숙성)	n/a	결정질 형태 1
MIBK	결정질, 형태 1	n/a	결정질, 형태 1	결정질 형태 1
2-프로판올	결정질	결정질 형태 4 (숙성)	결정질, 형태 4	결정질 형태 4
MEK	결정질 형태 3	n/a	결정질, 형태 3	결정질 형태 3
1-프로판올	결정질 형태 3 + 추가 피크	n/a	결정질, 형태 2	결정질 형태 4
아세톤	결정질, 형태 3 과 유사	n/a	결정질, 형태 2	결정질 형태 4
에탄올	결정질, 형태 1	n/a	부분적으로 결정질, 형태 1	부분적으로 결정질 형태 1
다이메틸 설폭사이드	결정질 형태 4	n/a	결정질, 형태 4 (증발)	결정질 형태 3
물	비정질	결정질, 형태 1 (숙성)	n/a	비정질
tert-부틸메틸 에터	결정질, 형태 3	n/a	결정질, 형태 3	결정질 형태 3
2-메틸-1-프로판올	결정질, 형태 3	결정질 형태 4 (숙성)	결정질, 형태 3	결정질 형태 4
사이클로헥산	비정질	결정질, 형태 1 (숙성)	n/a	비정질
1,4-다이옥산	부분적으로 결정질, 형태 4	용액 (숙성) 오일 (증발)	결정질, 형태 4	결정질 형태 4
톨루엔	결정질, 형태 1	n/a	결정질, 형태 1	결정질 형태 1
클로로폼	결정질, 형태 2	n/a	결정질, 형태 4	부분적으로 결정질 형태 4
1,2-다이메톡시에탄	결정질, 형태 1	n/a	결정질, 형태 1	결정질 형태 1
테트라하이드로퓨란	결정질, 형태 4	n/a	결정질, 형태 4	결정질 형태 4
다이클로로메탄	용액	결정질, 형태 2 (증발)	결정질, 형태 2 (증발)	결정질 형태 2
2-메톡시에탄올	결정질, 형태 1	n/a	약한 결정질, 형태 1 (증발)	결정질 형태 4
메탄올	결정질, 형태 1	n/a	결정질, 형태 1	부분적으로 결정질 형태 1

[1117]

용매	용해도 스크린		성숙 스크린	저온 스크린
	초기 결과	숙성 (mat) 또는 증발 (evap) 이후	증발 이후	증발 이후
N,N-다이메틸폼아마이드	결정질, 형태 1 + 추가 피크	n/a	n/a	결정질, 형태 1 (증발)
아세토니트릴	결정질, 형태 1	n/a	결정질, 형태 1	결정질 형태 1
에틸렌글리콜	결정질	결정질, 형태 1 (숙성)	약한 결정질, 형태 1	결정질 형태 1
니트로메탄	용액	결정질, 형태 1 (증발)	약한 결정질, 형태 1 (증발)	결정질 형태 6
THF/물 (95/5 v/v)	결정질, 형태 4	n/a	결정질, 형태 4	결정질 형태 4
IPA/물 (95/5 v/v)	부분적으로 결정질, 형태 4	결정질 형태 4 (숙성)	결정질, 형태 4	결정질 형태 4
아니솔	n/a	n/a	결정질, 형태 5	부분적으로 결정질 형태 1

[1118]

[1119] [표 3]

혼합된 용매를 이용한 다형체 스크린으로부터의 결과의 요약

용매 혼합물 (혼합물은 50/50 v/v 이다.)	XRPD 결과
2-메틸 THF	결정질 형태 3
2-메틸 THF/IPA	결정질 형태 3
2-메틸 THF/에탄올	결정질 형태 3 + 추가 피크
2-메틸 THF/톨루엔	결정질 형태 3
아니솔/IPA	결정질 형태 1
아니솔/에탄올	결정질 형태 1
아니솔/톨루엔	결정질 형태 1
아니솔/THF	결정질 형태 4
아세토니트릴/물	결정질 형태 1
톨루엔/THF	결정질 형태 4
톨루엔/에탄올	결정질 형태 1
톨루엔/IPA	결정질 형태 4
DCM/아세톤	결정질 형태 2

[1120]

[1121] [표 4]

화합물 1 의 축축한 스크리닝 샘플 및 건조한 스크리닝 샘플

방법	용매	축축한 샘플의 XRPD	건조된 샘플의 XRPD
숙성	1-프로판올	형태 2	형태 2
용해도 스크린	클로로폼	형태 2	형태 2
용해도 스크린	DCM	형태 2	형태 2
숙성	2-메틸-1-프로판올	형태 3	형태 3
고온	MEK	형태 3	부분적으로 결정질 신규 상 형태 7
용해도 스크린	1-프로판올	형태 3	약한 결정질 형태 7
용해도 스크린	아세톤	형태 3	약한 결정질 형태 7
용해도 스크린	TBME	형태 3	부분적으로 결정질 형태 7
숙성	2-프로판올	형태 4	형태 4
숙성	IPA/물 95/5 v/v	형태 4	형태 4
용해도 스크린	DMSO	형태 4	형태 4
용해도 스크린	THF	형태 4	약한 결정질 형태 4
용해도 스크린	THF/물 95/5 v/v	형태 4	약한 결정질 형태 4
숙성	클로로폼	형태 4	부분적으로 결정질 형태 4
숙성	THF/물 95/5 v/v	형태 4	일부 변화, 형태 2 와 유사
저온	1-프로판올	형태 4	부분적으로 결정질 형태 4
저온	아세톤	형태 4	약한 결정질 형태 7
저온	2-메틸-1-프로판올	형태 4	약한 결정질 형태 4
저온	1,4-다이옥산	형태 4	약한 결정질 형태 4
저온	2-메톡시에탄올	형태 4	거의 비정질 (불충분한 샘플)
숙성	아니솔	형태 5	형태 1 로 변화
저온	니트로메탄	형태 6	결정못내림 – 불충분한 샘플
공결정 스크린에서의 음파처리	ACN/물 50/50 v/v	형태 6	결정질, 형태 6

[1122]

[1123] [표 5]

화합물 1 의 결정질 형태의 특성분석

방법	용매	축축한 샘플의 XRPD	건조된 샘플의 XRPD	NMR	HPLC 에 의한 순도	TGA	DSC	정적 안정성 40 ℃/75 %RH
숙성	1-프로판올	형태 2	형태 2	0.85 몰 당량 1-프로판올 (8.7 중량%)	99.3 면적%	0.9 중량% 손실 25-75 ℃ 8.5 중량% 손실 75-250 ℃	넓은 흡열 개시 25 ℃ (5.4 J/g) 급격한 흡열 개시 151 ℃ (57.9 J/g) 넓은 발열 개시 179 ℃ (29.7 J/g) 급격한 흡열 개시 244 ℃ (75.5 J/g)	7 및 36 일 이후 비정질
숙성	2-메틸-1-프로판올	형태 3	형태 3	0.79 몰 당량 2-메틸-1-프로판올 (10.0 중량%)	99.2 면적%	0.8 중량% 손실 25-75 ℃ 10.4 중량% 손실 75-300 ℃	넓은 흡열 개시 29 ℃ (11.8 J/g) 작은 흡열 개시 126 ℃ (0.9 J/g) 급격한 흡열 개시 148 ℃ (54.5 J/g) 넓은 발열 개시 181 ℃ (26.9 J/g) 급격한 흡열 개시 246 ℃ (42.8 J/g)	형태 3 을 유지하나 7 일 이후 결정도의 손실 및 36 일 이후 추가 손실 있음
고온	MEK	형태 3	부분적으로 결정질 형태 7	0.25 몰 당량 MEK (3.3 중량%)	99.5 면적%	2.0 중량% 손실 25-80 ℃ 3.4 중량% 손실 80-175 ℃	넓은 흡열 개시 30 ℃ (21.6 J/g) 급격한 흡열 개시 127 ℃ (2.7 J/g) 급격한 흡열 개시 137 ℃ (7.2 J/g) 넓은 발열 개시 169 ℃ (3.2 J/g) 급격한 흡열 개시 207 ℃ (1.3 J/g) 넓은 흡열 개시 250 ℃ (7.7 J/g)	형태 7 을 유지하나 7 일 이후 결정도의 손실 및 36 일 이후 추가 손실 있음
숙성	2-프로판올	형태 4	형태 4	0.9 몰 당량 IPA (9.3 중량%)	99.0 면적%	0.7 중량% 손실 25-75 ℃ 9.3 중량% 손실 75-225 ℃	넓은 흡열 개시 30 ℃ (5.2 J/g) 급격한 흡열 개시 156 ℃ (69.0 J/g) 넓은 발열 개시 190 ℃ (28.0 J/g) 급격한 흡열 개시 245 ℃ (43.7 J/g)	형태 4 를 유지하나 7 일 이후 결정도의 손실 및 36 일 이후 추가 손실 있음
숙성	IPA/물 95/5 v/v	형태 4	형태 4	0.83 몰 당량 IPA (8.6 중량%)	99.2 면적%	0.8 중량% 손실 25-75 ℃ 8.6 중량% 손실 75-250 ℃	넓은 흡열 개시 28℃ (13.3 J/g) 급격한 흡열 개시 156 ℃ (68.3 J/g) 넓은 발열 개시 201 ℃ (17.2 J/g) 급격한 흡열 개시 247 ℃ (29.1 J/g)	형태 4 를 유지하나 7 일 이후 결정도의 손실 및 36 일 이후 추가 손실 있음
숙성	아니솔	형태 5	형태 1 로 변화	0.12 몰 당량 아니솔 (2.4 중량%)	99.0 면적%	저온 중량 손실 없음 2.1 중량% 손실 175-300 ℃	작은 흡열 개시 126 ℃ (2.7 J/g) 급격한 흡열 개시 254 ℃ (79.1 J/g)	7 및 36 일 이후 변화 없음
음파처리	ACN/물 50/50 v/v	형태 6	형태 6	대규모 물 피크이나 ACN 또는 보조형성제 없음	없음	10.3 중량% 손실 30-100 ℃ (3.3 몰 당량 물)	넓은 흡열 (개시 46 ℃, 274.0 J/g) 작은 흡열 (개시 154 ℃, 21.6 J/g) 작은 흡열 (개시 243 ℃, 4.9 J/g)	없음

[1124]

[1125] 실시예 3. 화합물 1 형태 1 및 형태 6의 제조

[1126] A. 화합물 1 형태 1의 제조

[1127] 형태 1을 제조하기 위한 예시적 방법이 실시예 1의 방법 2 및 방법 3에 기재되어 있다.

[1128] 형태 1을 제조하기 위한 다른 방법은 하기에 기재되어 있다. 에탄올을 사용하여 형태 1을 스케일-업하였다. 에탄올은 적합한 ICH 부류 3 용매로서 선택되었다. 비정질 화합물 1(1 g)을 큰 유리 바이알에서 제조하고 50 ℃까지 승온하였다. 에탄올(17 mL, 17 부피)을 50 ℃에서 첨가하고 샘플을 500 rpm으로 교반하였다. 초기에 샘플은 검을 형성하였으나, 몇 분 동안 교반한 이후에, 검은 담황색 현탁액으로 전환되었다. 샘플을 50 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 고체의 분취량을 여과하였으며, 공기 건조하고 XRPD에 의해 분석하였다. 샘플을 2 일 동안 숙성시켰으며(25 ℃에서 4시간/50 ℃에서 4시간의 사이클로 진탕하였으며), 이어서 다른 분취량을 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다.

[1129] 나머지 샘플을 실온까지 냉각시키고 0.45 ㎛ PTFE 필터를 통해 여과하였다. 샘플을 진공 하에서 1 시간 동안 공기 건조하고 30 ℃에서 밤새 진공 오븐에서 건조하였다. 생성된 고체, 930 mg(93 중량%)을 XRPD, ^{1}H NMR에 의해, 순도에 대해 HPLC에 의해 분석하였다. 이 방법은 93 중량% 수율로 결정질 형태 1 물질을 성공적으로 생성하였다.

[1130] 형태 1을 제조하기 위한 다른 방법이 하기에 기재되어 있다. IPA-물(2 mL-2 mL IPA-물)을 비정질 화합물 1(106 mg)과 혼합하였다. 모든 화합물 1이 용해될 때까지 샘플에 열을 가하였다. 샘플을 실온에서 밤새 방치하였다. 고체를 수집하고 45 ℃에서 2 시간 동안에 걸쳐 진공에서 건조시켰다. XRPD는 물질이 형태 1임을 나타낸다.

[1131] B. 화합물 1 형태 6의 제조

[1132] 형태 6의 소규모 제조를 수행하였다. 비정질 화합물 1(30 mg)을 유리 바이알에서 제조하고 5 ℃까지 냉각시켰다. 용매 1을 첨가하고(용매 및 부피는 실험에 좌우된다, 표 6 참조) 관찰하였다. 샘플을 5 ℃에서 몇 초 동안 교반하고, 이어서 용매 2를 첨가하였으며(용매 및 부피는 실험에 좌우된다, 표 6 참조) 추가로 관찰하였다. 샘플을 5 ℃에서 ~ 10 분 동안 교반하고, 이어서 샘플의 분취량을 여과하였으며, 공기 건조하고 XRPD에 의해 분석하였다. 샘플을 5 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반하도록 방치하고, 이어서 다른 세트의 분취량을 여과하였으며, 공기 건조하고 XRPD에 의해 분석하였다. 모든 실험을 5 ℃에서 수행하였다.

[1133] [표 6]

형태 6을 제조하는 방법을 확인하기 위한 소규모 실험의 요약

용매 1	부피	용매 1 에서의 Obs.	용매 2	부피	용매 2 의 추가시 Obs.	5 ℃에서 교반한지 10 분 이후 Obs.	XRPD	5 ℃에서 교반한지 2 시간 이후 Obs.	XRPD
2-메톡시에탄올	3 부피	용액	물	20 부피	현탁액/검	현탁액/검	비정질	현탁액 (적은 검)	비정질
니트로메탄	3 부피	용액	물	20 부피	에멀젼/검	끈끈한 고체	결정질 형태 6	끈끈한 고체 (많은 고체 적은 검)	결정질 형태 6
ACN	3 부피	검/용액	물	20 부피	현탁액/검	현탁액/검	비정질	현탁액/검	비정질
ACN	10 부피	검/용액	물	20 부피	현탁액/검	끈끈한 고체	부분적으로 결정질 형태 6	현탁액	약한 결정질 형태 6
물	17 부피	건조 고체 (유동적)	ACN	17 부피	현탁액	현탁액	결정질 형태 6	현탁액	부분적으로 결정질 형태 6

[1134] Obs. - 관찰

[1135] 형태 6 물질을 5 개의 실험 중 3 개에서 성공적으로 제조하였다; 나머지 실험은 비정질 물질을 생성하였다. 최고 결정도는 니트로메탄 및 물/ACN(50/50 v/v)의 실험으로부터 수득하였다. 결과는 물/CAN 실험을 제외한 모든 샘플이 검을 형성하였음을 나타낸다(이중 일부는 교반을 이용해 고체로 전환되었다). 아세토니트릴 이전에 물을 첨가하는 것은 검의 형성을 예방하기 위한 것으로 보이나, 물 중의 샘플은 입자를 효과적으로 적시기 위한 격렬한 진탕이 필요하였다. 또한, 결정도는 연장된 교반 이후에 악화된 것으로 보였다. 스케일-업을 위한 최고 방법은 단리 이전에 짧은 교반 시간을 갖는 물/ACN(50/50 v/v) 방법이다.

[1136] 형태 6을 제조하기 위해 대규모 스케일-업을 수행하였다. 비정질 화합물 1(1 g)을 큰 유리 바이알에서 제조하고 5 ℃까지 냉각시켰다. 물(11.8 mL 12 부피)을 5 ℃에서 첨가하고 샘플을 격렬하게 진탕하여 입자를 적셨다. 샘플을 500 rpm으로 몇 분 동안 교반하여 현탁액을 형성하였다. 아세토니트릴(7.2 mL, 7 부피)을 첨가하여, 초기에 황색 검을 형성하였다. 샘플을 ~ 5 분 동안 5 ℃에서 교반한 후에 검이 분말성 고체로 전환되었다. 샘플은 몇 밀리그램의 형태 6으로 시딩(seeded)될 수 있다. 샘플의 분취량을 여과하였으며, 공기 건조하고 XRPD에 의해 분석하였다. 샘플을 0.45 ㎛ 나일론 필터를 통해 여과하였다.

[1137] 여과 동안, 큰 덩어리의 경질 고체를 현탁액에서(검으로부터) 발견하였다. 이 고체를 주걱으로 파쇄하여 분말 현탁액을 생성하고 5 ℃에서 추가 10 분 동안 교반하도록 방치하였다. 분취량을 취하여 XRPD에 의해 분석하였다. 나머지 샘플을 동일한 필터를 통해 여과하였으며(1 차 수확물에 첨가함) 전체 샘플을 진공 하에서 2.5 시간 동안 공기 건조하고 RT에서 1 시간 동안 진공 오븐에서 건조하였다. 생성된 고체 796 mg(80 중량%)을 취하여 XRPD에 의해 분석하였다. 이 방법은 80 중량% 수율로 결정질 형태 6 물질을 성공적으로 생성하였다. 이

방법을 반복하여 형태 6을 87 중량% 수율로 수득하였다.

[1138] 형태 1 및 6에 대한 결과의 비교를 표 7에 나타냈다. 형태 6 샘플은 유리 염기의 수화된 형태인 것으로 밝혀졌다. 샘플의 수분 함량은 분석 및 시간에 따라 변화하였다. 2 개의 약간 상이한 XRPD 디프렉토그램을 약 24 시간 간격으로 기록하였으며, 이들 사이에 샘플을 주위 조건에서 저장하였다.

[1139] 칼 피셔에 의한 TGA 및 수분 함량에서의 중량 감소는 정확하게 일치하지 않았다. 이들 결과는 GVS 데이터에 의해 설명될 수 있다. 등온선 플롯은 큰 중량 변화, 즉 20 내지 60 %RH에서 물의 큰 흡수/방출을 나타낸다. 이것은 주위 조건에서 샘플의 수분 함량이 주위 습도에 대해 매우 민감할 것이라는 점을 의미한다. 수분 함량은 주위 조건(약 40 %RH)에서 약 1-1.5 몰의 물이지만 이는 고정된 양이 아니다. GVS 결과는 0 내지 90 %RH에서 물의 약 5 몰의 총 변화를 나타내지만; 임의의 특정 수분 함량에 대한 안정성 영역을 나타내는 등온선에서의 안정기(plateaus)가 존재하지 않는다. 따라서, 수분 함량은 습도에 대해 안정적이지 않다. 수분 함량 변화는 또한 XRPD 디프렉토그램에서 미묘한 변화를 야기한다.

[1140] [표 7]

샘플	형태 1 참고용	형 1	형태 6
외관	백색 분말	담황색 분말	담황색 분말
XRPD	결정질, 형태 1	결정질, 형태 1	결정질, 형태 6
^{1}H NMR	구조와 일치, 0.05 몰의 IPA 를 함유함	구조와 일치 0.29 몰의 에탄올을 함유함	구조와 일치, 약간의 물을 제외한 어떠한 잔류 용매도 함유하지 않음
HPLC 에 의한 순도	98.3 면적%	99.1 면적%	98.8 면적%
광학 현미경	덩어리 중의 미세한 불규칙 입자(약 1-5 μm)	n/a	융합된 덩어리들 및 1 차 입자들의 혼합물. 입자들은 라스(lath) 또는 불규칙 플레이트(plate)이고, <1 μm, 최대 ~ 40 μm, 평균 ~ 20 μm
칼 피셔	n/a	n/a	4.9 중량% 물 (1.5 몰)
TGA	230-310 ℃에서 0.6 중량% 손실, ~375 ℃ 이후에는 분해	n/a	25-90 ℃ 에서 4.1 중량% 손실(1.25 몰 물), ~375 ℃ 이후에 분해
DSC	255 ℃에서 급격한 흡열 개시 (-85.7 J/g), 325 ℃ 이후에 분해 징후	n/a	38 ℃에서 넓은 흡열 (2 개의 피크) 개시(-163.9 J/g), 중량 손실과 일치함, 156 ℃에서 넓은 흡열 개시 (-24.4 J/g), 350 ℃ 이후에 분해 징후
GVS	0-90 %RH 에서의 총 중량 변화: ~0.5 중량%, 비-흡습성. 이력현상 없는 안정된 흡착/탈착. 잔류물의 XRPD 분석은 형태 상의 어떠한 변화도 보이지 않음.	n/a	0-90 %RH 에서의 총 중량 변화: 15.0 중량%(5.2 몰 물), 흡습성. 유의적인 이력현상이 있는, 흡착시 40-60 %RH, 및 탈착시 40-20 %RH 의 큰 단계, 잔류물의 XRPD 분석은 작은 변화를 보인다.
40 ℃/75 % RH 에서의 정적 안정성	7 일 이후에 변화없음, 63 일 이후에 형태에서의 변화 없지만 결정도의 손실 있음.	n/a	7 일 이후 XPRD 에서 미묘한 변화가 있지만 여전히 형태 6 임. 26 일 이후에 어떠한 추가 변화도 없음.
25 ℃/96 %RH 에서의 정적 안정성	7 일 이후에 변화없음, 63 일 이후에 형태에서의 변화 없지만 결정도의 손실 있음.	n/a	26 일 이후의 XRPD 에서의 어떠한 변화도 없음.

[1141]

[1142] 실시예 4. 화합물 1 형태 8의 제조

[1143] 형태 8의 제조 방법을 하기에 기재한다. 가열시, 형태 6은 비교적 저온에서 물을 잃고 형태가 형태 8로 변한다.

형태 8은 비용매화된 형태 1 또는 다형체 스크린에서 나타낸 임의의 다른 형태와 일치하지 않는다. 그것은 화합물 1의 다른 비용매화된 형태일 수 있다. 형태 8의 추가 가열은 DSC(개시 156 ℃, VTX에 의한 용융으로 확인됨, 데이터를 나타내지 않음)에서 용융 흡열을 나타낸다. 냉각시, 물질은 비정질로 남아 있는다. 형태 8의 대표적 XRPD를 도 20에 도시하였다.

[1144] 실시예 5. 형태 1 및 6을 이용한 경쟁적 슬러리/수분 활성(water activity) 실험

[1145] IPA/물 및 ACN/물을, 경쟁적 슬러리/수분 활성 실험을 위한 적합한 용매로서 선택하였다. 화합물 1 유리 염기의 일부 가용성을 갖고 수분 함량이 변화함으로써 넓은 범위의 수분 활성을 얻을 수 있도록 이들 용매 혼합물을 선택하였다. IPA/물은 이 용매가 보통 유리 염기의 용매화된 형태를 형성하기 때문에 선택되었으며, ACN/물은 이 용매가 다형체 스크리닝 실험 동안 유리 염기의 형태 1만을 생성하기 때문에 선택되었다.

[1146] 포화 용액 제조에 대한 결과를 표 8에 나타냈으며, 이는 IPA/물 혼합물에서 슬러리화된 비정질 물질이 결정화되어 용매화된 형태 4를 형성함을 나타낸다. ACN/물 혼합물은 또한 비정질 물질이 모든 조건에서 형태 1로서 결정화됨을 나타냈다. 이에 대해 하나의 예외가 있었다 - 50 ℃ 및 0.8의 수분 활성에서의 IPA/물 샘플은 형태 4보다는 형태 1을 생성한다. 경쟁적 슬러리 실험의 결과를 표 9에 나타냈다.

[1147] [표 8]

포화 용액의 제조로부터의 실험 상세내용 및 XRPD 결과

용매	IPA/ CAN 부피 (μL)	물 부피 (μL)	수분 활성	온도 (℃)	관찰	XRPD 결과
IPA/물	980	20	0.2	5	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	980	20	0.2	25	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	980	20	0.2	50	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	960	40	0.4	5	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	960	40	0.4	25	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	960	40	0.4	50	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	920	80	0.6	5	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	920	80	0.6	25	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	920	80	0.6	50	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	840	160	0.8	5	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	840	160	0.8	25	현탁액	결정질 형태 4
IPA/물	840	160	0.8	50	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	990	10	0.2	5	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	990	10	0.2	25	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	990	10	0.2	50	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	980	20	0.4	5	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	980	20	0.4	25	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	980	20	0.4	50	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	950	50	0.6	5	현탁액*	n/a - 고체 없음
ACN/물	950	50	0.6	25	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	950	50	0.6	50	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	850	150	0.8	5	현탁액*	n/a - 고체 없음
ACN/물	850	150	0.8	25	현탁액	결정질 형태 1
ACN/물	850	150	0.8	50	현탁액	결정질 형태 1

[1148] *여과시 재용해됨

[1149] [표 9]

경쟁적 슬러리/수분 활성 실험으로부터의 XRPD 결과

용매	IPA/ ACN 부피 (μL)	물 부피 (μL)	수분 활성	온도 (℃)	4 일 동안 교반 후 관찰	XRPD 결과
IPA/물	980	20	0.2	5	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	980	20	0.2	25	현탁액	부분적으로 결정질, 형태 1
IPA/물	980	20	0.2	50	현탁액	부분적으로 결정질, 형태 1
IPA/물	960	40	0.4	5	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	960	40	0.4	25	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	960	40	0.4	50	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	920	80	0.6	5	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	920	80	0.6	25	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	920	80	0.6	50	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	840	160	0.8	5	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	840	160	0.8	25	현탁액	결정질, 형태 1
IPA/물	840	160	0.8	50	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	990	10	0.2	5	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	990	10	0.2	25	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	990	10	0.2	50	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	980	20	0.4	5	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	980	20	0.4	25	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	980	20	0.4	50	현탁액	부분적으로 결정질, 형태 1
ACN/물	950	50	0.6	5	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	950	50	0.6	25	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	950	50	0.6	50	벽 상의 고체	결정질, 형태 1
ACN/물	850	150	0.8	5	현탁액	결정질, 형태 6
ACN/물	850	150	0.8	25	현탁액	결정질, 형태 1
ACN/물	850	150	0.8	50	현탁액	결정질, 형태 3

[1150]

[1151] 결과는 온도 또는 수분 활성과 관계 없이 모든 IPA/물 실험에서 형태 6에 비해 형태 1이 더 안정적이라는 것을 나타낸다. 4 일 동안 슬러리화한 이후에 어떠한 IPA/물 실험에서도 임의의 나머지 형태 6 물질의 증거가 보이지 않았다.

[1152] 형태 1은 또한 0.8의 수분 활성을 갖는 50 ℃(형태 3이 제조됨) 및 0.8의 수분 활성에 대한 5 ℃(형태 6이 제조됨)를 제외하고, 모든 ACN/물 실험에서 가장 안정적인 형태이다. 형태 3 물질을 형성하는 실험은 시각적으로 고체가 일부 시점에서 완전히 용해된 것처럼 보였으나, 이는 물질이 유리 바이알의 벽에 부착되어 고체가 액체 중에 없었기 때문이다. 이것은 예상하지 못한 용매화된 형태가 이 실험에서 왜 생성되는지를 설명할 수 있다.

[1153] 따라서, 형태 1에 비해 형태 6이 더 안정적인 유일한 조건은 0.8의 수분 활성(15 부피% 물)과 함께 ACN/물에서의 5℃, 즉 차가운 온도 및 매우 높은 수분 활성이다. 따라서, 낮은 수분 활성을 갖는 결정화 용매를 선택하는 경우, 용매가 젖어 있다면, 형태 6은 생성되지 않을 수 있다. 수분 활성(및 이에 따른 수분 함량)은 용매에 의존하고, 알코올은 주어진 수분 함량에 대해 아세테이트, 아세토니트릴 또는 아세톤에 비해 매우 낮은 수분 활성을 갖는다.

[1154] 실시예 6. 단결정 실험

[1155] 형태 2의 완전 결정 구조를 수집하고 풀었다. 화합물 1 형태 2에 대한 구조 데이터의 요약이 표 10에서 제공된다. 형태 2는 최종 R1 [I>2σ(I)] = 4.93 %를 갖는 사방정계, 공간군 $P2_12_12_1$로 결정화된다.

[1156] [표 10]

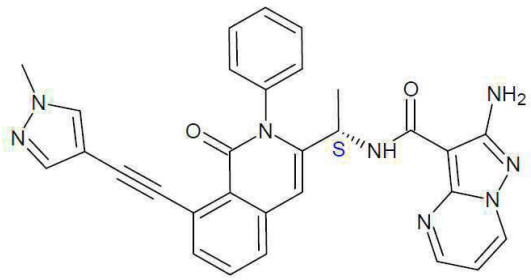
화합물 1 형태 2 에 대한 샘플 상세 내용 및 결정 데이터

파라미터	값	
결정화 용매	DCM/아세톤	
결정화 방법	칼럼으로부터 공급된 바와 같음	
실험식	$C_{31}H_{26}Cl_2N_8O_2$	
화학식량	613.50	
온도	100(2) K	
파장	1.54178 Å	
결정 크기	0.500 x 0.100 x 0.050 mm	
결정 습성	무색 프리즘	
결정계	사방정계	
공간군	$P2_12_12_1$	
단위 셀 면적	a = 8.7289(3) Å	α= 90°
	b = 13.2219(4) Å	β= 90°
	c = 25.9554(7) Å	γ = 90°
부피	2995.59(15) Å^3	
Z	4	
밀도 (계산치)	1.360 Mg/m^3	
흡수 계수	2.307 mm^{-1}	
F(000)	1272	

[1157]

[1158] 형태 2의 비대칭 단위는 1개의 완전 정렬된 화합물 분자 및 하나의 다이클로로메탄 분자를 함유한다. 도 21을 참조한다. 비-수소 원자에 대한 이방성 원자 치환 타원체는 50 % 확률 수준으로 나타난다. 수소 원자는 임의로 작은 반경으로 나타낸다.

[1159] 화합물 1의 절대 배열이 하기 도시한 바와 같이 플라크 파라미터 = 0.005(9)로 측정되었다. 문헌[Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst*. 2004, A60, s61]을 참조한다. 키랄 중심은 S 배열을 갖는다.



[1160]

[1161] DCM 분자는 구조 내의 공극에 놓이고 API 분자에 결합되지 않는다. 특정한 이론에 구애됨 없이, 이것은 용매의 일부가 건조시 결정 격자를 방해하지 않고 제거될 수 있는 이유 및 동일한 결정질 형태가 일정 범위의 용매로부터 제조될 수 있는 이유를 설명할 수 있다.

[1162] 표 11은 데이터 수집 및 구조 개선에 대한 상세 내용을 제공한다.

[1163] [표 11]

화합물 1 형태 2 에 대한 데이터 수집 및 구조 개선

파라미터	값
회절계	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
방사선원	SuperNova (Cu) X 선 공급원, CuKα
데이터 수집 방법	오메가 스캔
데이터 수집용 세타 범위	9.084 내지 74.474°
지수 범위	$-8 \le h \le 10, -16 \le k \le 16, -32 \le l \le 31$
수집된 반사	31797
독립된 반사	6103 [R(int) = 0.0516]
독립된 반사의 범위	99.4 %
체크 반사의 변형	n/a
흡수 반사	등가물로부터 반경험적
최대 및 최소 투과	1.00000 및 0.63134
구조 해결 기법	직접 방법
구조 해결 프로그램	SHELXTL (쉘드릭(Sheldrick), 2013)
개선 기법	F^2 에 대한 전체 행렬 최소 제곱
개선 프로그램	SHELXTL (쉘드릭, 2013)
최소화된 함수	$\Sigma\, w(F_o^2 - F_c^2)^2$

[1164]

파라미터	값
데이터 / 규제 / 파라미터	6103 / 0 / 412
F^2 에 대한 적합도	1.039
Δ/σ최대	0.002
최종 R 지수 5464 데이터; I>2σ(I) 모든 데이터	 R1 = 0.0493, wR2 = 0.1335 R1 = 0.0561, wR2 = 0.1428
가중 도식	$w=1 / [\sigma^2 (F_o^2)+(0.0956P)^2+0.7150P]$ 여기서, $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
절대 구조 파라미터	0.005(9)
흡광 계수	없음
최대 상이한 피크 및 정공	0.404 및 -0.445 $eÅ^{-3}$

개선 요약:

정렬된 비 H 원자, XYZ	자유롭게 정제
정렬된 비 H 원자, U	이방성
H 원자 (탄소 상의), XYZ	부착된 원자에 따른 이상적 위치
H 원자 (탄소 상의), U	결합된 원자에 대한 적절한 다중 U(eq)
H 원자 (헤테로원자 상의), XYZ	자유롭게 정제
H 원자 (헤테로원자 상의), U	등방성
비정렬된 원자, OCC	통합이 제한된 2 부분 모델
비정렬된 원자, XYZ	자유롭게 정제
비정렬된 원자, U	이방성

[1165]

[1166] 실시예 7. 공결정 스크리닝

[1167] 물질

[1168] 다양한 세트의 28 종의 약학적으로 허용가능한 보조형성제를 화합물 1의 잠재적 결합 모티프를 기준으로 선택하

였다. 이 실시예에서 사용된 화합물 1은 달리 기술되지 않는 한, 비정질이다. 공결정 스크린을 위해 사용된 보조형성제의 목록은 시트르산, L-말산, L-타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 말레산, 소르브산, 케토글루타르산, 살리실산, 벤조산, 3-하이드록시벤조산, 2,4-다이하이드록시벤조산, 4-아미노벤조산, 오로트산, 요소, 니코틴산, 이소니코틴산, 니코틴아마이드, 이소니코틴아마이드, 사카린, L-락트산, L-세린, L-프롤린, 글리신, 말톨, 숙신이미드, 설프아세트아마이드, 및 p-톨루엔설폰산 일수화물이다.

[1169] 용매 적하 분쇄

[1170] 화합물 1 및 보조형성제의 1:1 화학양론적 혼합물을 칭량하여 하나의 7 mm 분쇄 볼을 사용하여 2 mL 스테인리스강 분쇄 병에서 총 50 mg을 생성하였다. 물질을 용매(10 μL의 니트로메탄)로 적시고 렛쉬 믹서 밀러(Retsch Mixer Miller) MM300을 사용하여 30 분 동안 30 Hz에서 분쇄하였다. 분쇄 이후 수득된 고체를 초기에 XRPD에 의해 분석하였다. 분쇄 이후 수득된 끈끈한 고체 또는 액체를 1 일 동안 건조하도록 방치하고 임의의 수득된 고체를 초기에 XRPD에 의해 분석하였다. 보조형성제가 존재하지 않는 대조 실험도 동일한 절차에 따라 수행하였다.

[1171] 건식 분쇄

[1172] 화합물 1 및 보조형성제의 1:1 화학양론적 혼합물을 칭량하여 하나의 7 mm 분쇄 볼을 사용하여 2 mL 스테인리스강 분쇄 병에서 총 50 mg을 생성하였다. 물질을 렛쉬 믹서 밀러 MM300을 사용하여 30 분 동안 30 Hz에서 분쇄하였다. 분쇄 이후 수득된 고체를 초기에 XRPD에 의해 분석하였다. 보조형성제가 존재하지 않는 대조 실험을 또한 동일한 절차에 따라 수행하였다.

[1173] 음파처리

[1174] 화합물 1(25 mg) 및 보조형성제의 1:1 화학양론적 혼합물을 2 mL HPLC 유리 바이알에 넣고 MeCN: 물 1:1(1 mL) 중에서 현탁하였다. 이어서, 초음파를 30 초 온(on) 및 1 분 오프(off)의 진동으로 10 분 동안 50 % 전력에서 컵 호른(cup horn)에 적용하였다. 음파처리 이후 수득된 고체를 여과하고 흡인 하에서 10 분 동안 건조하였으며, 잔류물을 초기에 XRPD에 의해 분석하였다. 음파처리 이후 수득된 용액을 5 내지 -20 ℃에 하루 동안 놓았으며 임의의 수득된 고체를 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 냉각 이후 고체가 수득되지 않는 경우, 샘플을 RT에서 증발시키도록 하였으며 임의의 수득된 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[1175] 보조형성제가 존재하지 않는 초기 대조 실험은 화합물 1이 물 단독에서 습윤가능하지 않음을 나타냈다. MeCN을 첨가하여 현탁액을 생성하였으며, 이는 MeCN: 물 1:1 혼합물이 현탁액을 생성함을 나타낸다.

[1176] 실험의 결과를 표 12에 나타냈다.

[1177] [표 12]

공결정 스크린 결과

보조형성제	절차	용매	단리	관찰	XRPD
없음	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1
시트르산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	비정질
L-말산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 젖은 고체	형태 1
L-타르 타르산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 P1C3
푸마르산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
석신산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 젖은 고체	비정질 + 보조형성제 + 열악한 형태 1
말레산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	비정질
소르브산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
케토글루타르산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	비정질 + 1 피크
살리실산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	비정질
벤조산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	형태 1
3-하이드록시벤조산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	-
2,4-다이하이드록시벤조산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	-
4-아미노벤조산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 끈끈한 고체	비정질 + 보조형성제
오로트산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제

[1178]

보조형성제	절차	용매	단리	관리	XRPD
요소	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
니코틴산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
이소니코틴산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
니코틴아마이드	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1
이소니코틴아마이드	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1
사카린	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
L-락트산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 3 + 보조형성제와 유사
L-세린	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
니코틴산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
이소니코틴산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
니코틴아마이드	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1
이소니코틴아마이드	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1
사카린	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
L-락트산	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 3 + 보조형성제와 유사
L-세린	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
L-프롤린	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
글리신	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
말톨	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
석신이미드	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1

[1179]

보조형성제	절차	용매	단리	관리	XRPD
설프아세트아마이드	용매 적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
p-톨루엔설폰산-H_2O	용매적하 분쇄	니트로메탄	분쇄	황색 액체	-
없음	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
시트르산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
L-말산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
L-타르타르산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
푸마르산	음파처리 + 증발	1:1 MeCN: 물	증발	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
석신산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
말레산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
소르브산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
케토글루타르산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6 + 5 새로운 피크와 유사
살리실산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 P1C9
벤조산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
3-하이드록시벤조산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
2,4-다이하이드록시벤조산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
4-아미노벤조산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
오로트산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6 + 보조형성제와 유사
요소	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
니코틴산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
이소니코틴산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1 + 보조형성제
니코틴아마이드	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
이소니코틴아마이드	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
사카린	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
L-락트산	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
L-세린	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
L-프롤린	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
글리신	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
말톨	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사
석신이미드	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 6과 유사

[1180]

보조형성제	절차	용매	단리	관리	XRPD
설프아세트아마이드	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	황색 고체	형태 1
p-톨루엔설폰산-H2O	음파처리	1:1 MeCN: 물	여과	누르스름한 고체	형태 1
없음	건식 분쇄	없음	분쇄	황색 고체	비정질
L-타르타르산	건식 분쇄	없음	분쇄	황색 고체	비정질

-: 수행하지 않음,

[1181] [표 13]

공결정 스크린 샘플의 1 차 특성분석

보조형성제	XRPD 고해상도	^{1}H-NMR	TGA	DSC	7 일 이후 XRPD 40 ℃ 75% RH 25 ℃ 97% RH
L-타르타르산	형태 P1C3	구조와 일치. 산의 1.1 당량 수분 피크 존재.	30 - 100 ℃ 사이에서 0.5% 중량 손실. 100 - 160 ℃ 사이에서 1.9% 중량 손실. 170 - 260 ℃ 사이에서 15.9% 중량 손실, 이어서 분해.	소규모 넓은 흡열 (개시 33.5 ℃, 피크 57.8 ℃, 5.27 J/g). 흡열 (개시 129.2 ℃, 피크 148.9 ℃, 78.48 J/g).	둘 다에 대해 변화 없음.
L-타르타르산	형태 6	구조와 일치. 산 피크 없음. 수분 피크 존재.	30 - 100 ℃ 사이에서 10.3% 중량 손실. ~240 ℃에서 샘플이 분해될 때까지 다른 중량 손실 없음.	대규모 넓은 흡열 (개시 46.4 ℃, 274.0 J/g). 소규모 흡열 (개시 154.1 ℃, 21.6 J/g). 소규모 흡열 (개시 242.9 ℃, 4.9 J/g).	-
살리실산	형태 P1C9	구조와 일치. 산의 0.5 당량 수분 피크 존재.	-	대규모 넓은 흡열 (개시 42.8 ℃, 149.6 J/g). 소규모 흡열 (개시 120.3 ℃, 16.7 J/g).	-

- = 수행하지 않음.

[1182]

[1183] 용매-적하 분쇄 실험 및 건식 분쇄 실험은 주로 비정질 패턴, 형태 1, 또는 형태 1 및 형태 3과 보조형성제의 혼합물을 생성하였다. 몇몇의 실험만이 XRPD 분석에 적합하지 않은 끈끈한 고체 또는 액체를 생성하였다. 용매-적하 분쇄 실험(L-타르타르산) 중 하나는 화합물 1 또는 보조형성제의 임의의 공지된 결정질 형태에 대응하지 않는 새로운 결정질 패턴(형태 P1C3)을 유발하였다. 형태 P1C3의 XRPD, TGA 및 DSC 특성분석을 도 22-23에 도시하였다. 형태 P1C3의 GVS 분석을 도 28에 도시하였다.

[1184] 수행된 음파처리 실험은 주로 형태 1, 형태 6 또는 형태 1 및 형태 6과 보조형성제의 혼합물을 생성하였다. 하나의 실험(살리실산)이 화합물 1 또는 보조형성제의 임의의 공지된 결정질 형태에 대응하지 않는 새로운 결정질 패턴(형태 P1C9)을 유발하였다. 형태 P1C9의 XRPD, TGA 및 DSC 특성분석을 도 24-25에 도시하였다.

[1185] 새로운 결정질 형태 P1C3 및 P1C9를 나타내는 샘플 둘 다를 추가로 특성분석하였다. 다형성 스크린에서 수득된 형태 6의 초기 양이 매우 제한적이기 때문에, 형태 6을 나타내는 하나의 샘플을 더 특성분석 하였다. 결과를 표 13에 요약하였다.

[1186] 잠재적 공결정 형태 P1C3의 고해상도 XRPD 분석은 저해상도 XRPD와 일치하였으며, 출발 물질의 어떠한 존재도 나타내지 않았다. ^{1}H-NMR은 분해의 흔적 없이 물질이 화합물 1의 구조와 일치하였음을 나타냈다. 또한, ^{1}H-NMR은 1.1 당량의 보조형성제 및 물의 존재를 나타냈다. 형태 P1C3의 열 분석은 ~ RT 내지 ~100 ℃에서 TGA에서의 0.45 % 중량 손실과 연관된 소규모 넓은 흡열 발생, 및 TGA에서의 1.9 % 중량 손실과 연관된 2차 대규모 흡열 발생(개시 129.2 ℃)을 갖는 DSC를 나타낸다. 형태 P1C3의 열 데이터는 1 당량의 물을 갖는 공결정 용매화물과

일치한다. 1차 안정성 연구를 형태 P1C3에 대해 40 ℃/ 75 % RH 및 25 ℃/ 97 % RH에서 수행하였으며, 1 주일 후 XRPD 패턴에서 변화가 관찰되지 않았다.

[1187] 잠재적 공결정 형태 P1C9의 고해상도 XRPD 분석은 저해상도 XRPD와 일치하였으며, 이는 출발 물질의 어떠한 존재도 나타내지 않았다. ^{1}H-NMR은 분해의 흔적 없이 물질이 화합물 1의 구조와 일치하였음을 나타냈다. 또한, ^{1}H-NMR은 0.5 당량의 보조형성제 및 물의 존재를 나타냈다. DSC에 의한 형태 P1C9의 열 분석(TGA 분석을 위해 이용가능한 샘플 없음)은 ~30 내지 100 ℃에서 넓은 흡열 발생을 나타내어, 출발물질과 분명한 차이를 나타내며, 이는 이것들이 용매화된 형태일 수 있음을 나타낸다.

[1188] 유리 염기 형태 6의 고해상도 XRPD 분석은 저해상도 XRPD와 일치하였으며, 이는 보조형성제 또는 임의의 다른 형태의 유리 염기의 어떠한 존재도 나타내지 않았다. ^{1}H-NMR은 분해의 흔적 및 보조형성제의 존재 없이 물질이 화합물 1의 구조와 일치하였음을 나타냈다. 또한, ^{1}H-NMR은 큰 수분 피크를 나타낸다. 형태 6의 DSC 분석은 ~30 내지 100 ℃에서 넓은 흡열 발생을 나타내며, 이는 이것이 용매화된 형태일 수 있음을 나타낸다. 또한, 형태 6의 TGA는 ~30 내지 100 ℃에서 중량 손실을 나타내는 용매화물과 일치하며, 이는 3 당량의 물과 일치한다.

[1189] 잠재적 개발을 위한 잠재적 공결정을 조사하기 위해, L-타르타르산(형태 P1C3) 및 살리실산(형태 P1C9)으로부터 수득된 형태를 스케일 업 및 추가 연구를 위해 선택하였다.

[1190] 실시예 8. 공결정의 스케일 업 제조

[1191] 이 실시예에서 사용된 화합물 1은 달리 기술되지 않는 한, 비정질이다.

[1192] 서냉

[1193] 화합물 1(40 또는 400 mg) 및 보조형성제(L-타르타르산 또는 살리실산)의 1:1 화학양론적 혼합물을 4 mL 유리 바이알에 넣고 적절한 용매량을 유리 바이알에 첨가하였다. 샘플을 다중 반응기에 넣고 40 ℃에서(DCM 실험에 대해) 방치하고 다른 용매에 대해 50 ℃에서 방치하였다. 샘플을 가열 10 내지 30분 이후에 확인하였으며, 용해가 관찰되지 않는 경우 추가 용매를 완전 용해에 도달할 때까지 첨가하였다. 용액에서 일부 보조형성제 결정이 나타나는 하나의 실험을 제외하고 모든 경우에서 용해가 관찰되었다. 이 실험에 대해 보조형성제가 완전 용해에 도달할 때까지 에탄올을 첨가하였다. 이어서, 샘플을 0.1 ℃/분 및 0.25 ℃/분으로 5 ℃까지 냉각하였다. 생성된 현탁액 또는 용액을 5 ℃에서 약 24 시간 동안 방치하였다. 임의의 수득된 고체를 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 수득된 용액을 -20 ℃에서 2 시간 동안 놓고 임의의 수득된 고체를 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 냉각 이후에 어떠한 고체도 수득되지 않은 경우, 샘플을 RT에서 증발시키도록 하였으며, 임의의 수득된 고체를 XRPD에 의해 분석하였다. 스케일-업 실험의 상세 내용 및 결과를 하기 표에서 요약하였다.

[1194] 음파처리

[1195] 25, 50, 250 또는 500 mg의 화합물 1 및 보조형성제(살리실산)의 1:1 화학양론적 혼합물을 유리 바이알에 넣고 MeCN-물 또는 에탄올-물 혼합물 중에서 현탁하였다. 이어서, 초음파를 30 초 온 및 1 분 오프의 진동으로 10 분 동안 50 % 및 100 % 전력에서 컵 호른에서 적가하였다. 음파처리 이후 수득된 고체를 RT에서 30 내지 120 분 동안 정치하였으며, 이어서 여과하고 흡인 하에서 10 분 동안 건조하였으며, 잔류물을 XRPD에 의해 분석하였다. 본 실험의 상세 내용 및 결과를 하기 표에서 요약하였다.

[1196] 공결정의 특성분석

[1197] 특정 스케일 업 공결정 샘플을 고해상도 XRPD, VT-XRPD, DSC, TGA, ^{1}HNMR, 40 ℃/75 % RH 및 25 ℃/97 % RH에서의 7 일 이후의 안정성, 현미경 관찰(PLM 및 SEM), GVS, 킬 피셔, HPLC 순도 및 물 및 0.1 M HCl에서의 30 분 이후의 동적 용해도에 의해 특성분석하였다. 요약된 결과에 대해 하기 표를 참조한다.

[1198] 결과

[1199] 선택된 공결정에 대한 스케일 업 및 추가 특성분석의 결과를 다음 표에서 요약하였다.

[1200] [표 14]

공결정 스케일 업 결과 (1/3)

보조형성제	절차	양 (mg)	용매	용매량 (mL)	하기 절차 이후에 단리	최종 결과	XRPD
L-타르타르산	서냉	40	DMSO	0.150	5 ℃까지 냉각	황색 용액 중의 현탁액	형태 2 및 형태 4 와 유사
L-타르타르산	서냉	40	2-메톡시에탄올	0.150	5 ℃까지 냉각	황색 용액 중의 현탁액	형태 1 + 형태 2 의 징후
L-타르타르산	서냉	40	니트로메탄 (병 H02937)	2.00	5 ℃까지 냉각	갈색 용액 중의 현탁액	보조형성제
L-타르타르산	서냉 + 증발	40	다이클로메탄-40% 에탄올	5.00	증발	황색 용액 중의 결정	형태 2
L-타르타르산	서냉 + 증발	40	니트로메탄 (병 H02937)-5% 물	2.00	증발	갈색 용액 중의 현탁액	형태 P1C3
살리실산	서냉	40	DMSO	0.150	5 ℃까지 냉각	황색 용액 중의 현탁액	형태 2 및 형태 4 와 유사
살리실산	서냉	40	2-메톡시에탄올	0.150	5 ℃까지 냉각	황색 용액 중의 현탁액	형태 1 + 형태 2 의 징후
살리실산	서냉 + 증발	40	니트로메탄 (병 H02937)	2.00	증발	수지	-
살리실산	서냉 + 증발	40	다이클로로메탄	3.00	증발	수지	-
살리실산	서냉	40	니트로메탄 (병 H02937)-5% 물	2.00	5 ℃까지 냉각	갈색 용액 중의 바늘	형태 6 과 유사
살리실산	서냉 + 증발	40	MeCN-50% 물	2.00	증발	황색 용액 중의 현탁액	형태 1

[1201] -= 수행하지 않음

[1202] [표 15]

공결정 스케일 업 결과 (2/3)

보조형성제	절차	양 (mg)	용매	용매량 (mL)	음파처리 진폭 (%)	음파처리 이후 결과	음파처리 이후 RT 에서의 시간 (min)	XRPD
살리실산	음파처리	25	MeCN-50%물	1.00	50	현탁액	30 분	형태 1
살리실산	음파처리	50	MeCN-50%물	1.00	50	현탁액	30 분	형태 P1C9
살리실산	음파처리	25	MeCN-50%물	1.00	50	현탁액	> 120 분	형태 P2C9 + 형태 1
살리실산	음파처리	50	MeCN-50%물	1.00	50	현탁액	> 120 분	형태 P2C9
살리실산	음파처리	50	MeCN-50%물	1.00	50	현탁액	> 60 분	P1C9 + 1 새로운 피크
살리실산	음파처리	50	MeCN-25%물	1.00	50	현탁액	> 60 분	형태 P1C9
살리실산	음파처리	50	MeCN-5%물	1.00	50	현탁액	> 60 분	형태 1
살리실산	음파처리	50	에탄올-50%물	1.00	50	현탁액	> 60 분	형태 1
살리실산	음파처리	50	에탄올-25%물	1.00	50	현탁액	> 60 분	형태 1
살리실산	음파처리	50	에탄올-5%물	1.00	50	현탁액	> 60 분	형태 1
살리실산	음파처리	500	MeCN-50% 물	20.00	50	현탁액	60 분	형태 1
살리실산	음파처리	500	MeCN-50% 물	10.00	50	현탁액	60 분	형태 1
살리실산	음파처리	250	MeCN-50% 물	5.00	50	현탁액	60 분	형태 1
살리실산	음파처리	250	MeCN-50% 물	5.00	100	현탁액	>120 분	형태 1

[1203] -= 수행하지 않음

[1204] [표 16]

공결정 스케일 업 결과 (3/3)

보조형성제	절차	양 (mg)	용매	용매량 (mL)	하기 절차 이후 단리	최종 결과	최종 양 (mg)	XRPD
L-타르타르산	서냉 + 증발	40	니트로메탄 (병 H03010) -5%물	2.00	5℃까지 냉각 + 1일 증발	황색 용액 중의 현탁액	28.39	형태 P1C9
L-타르타르산	서냉 + 증발	400	니트로메탄 (병 H02937) -5%물	20.00	5℃까지 냉각 + 4일 증발	갈색- 흑색 수지	-	-
L-타르타르산	서냉 + 증발	400	니트로메탄 (병 H03010) -5%물	20.00	5℃까지 냉각 + 4일 증발	황색 용액 중의 현탁액	369.39	형태 P1C9

- = 수행하지 않음

[1205]

[1206] [표 17]

선택된 공결정 샘플의 특성분석

형태	보조형 성제	고해상도 XRPD	DSC	TGA	^{1}H-NMR	7일 40℃ 75% RH 25℃ 97% RH 이후의 XRPD 및 HPLC	KF	GVS	현미경 관찰		HPLC 순도 (%, AUC)	30분 동적 용해도 (pH)	
형태 P1C3	L-타르타르산	형태 P1C3	1차 넓은 흡열 개시 ~30℃ (11.95 J/g). 120.94℃ (65.86 J/g)에서 2차 흡열 큰 피크 개시.	1차 DSC 사례에 대응하는 1.2 % 중량 손실. 2차 DSC 사례에 대응하는 2.8 % 중량 손실.	구조와 일치. 1.15 당량의 보조형 성제.	XRPD: 동 다이 데헤 변화 없음.		-	전형적으로 300 μm 미만의 라스 및 판상 형태 결정, 거의 약 100 μm.		98.4 %	-	
형태 6	살리실산	-	-	-	구조와 일치. 보조형 성제 존재하지 않음.	-		-	전형적으로 700 μm 미만의 바늘 형태의 결정, 거의 약 300 μm.	-	-	-	-
형태 P1C9	살리실산	-	-	RT 부터 ~100℃까지 10.15 % 중량 손실	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[1207]

형태	보조형성제	고해상도 XRPD	DSC	TGA	^{1}H-NMR	7일 이후의 XRPD 및 HPLC	KF	GVS	현미경 관찰		HPLC 순도 (%, AUC)	30 분 동적 용해도 (pH)	
형태 P2C9	살리실산	형태 P2C9	1차 데규모 넓은 흡열 개시 ~30 ℃ 및 96.2 ℃ (ΔH=116.8 J/g)에서 의 피크.	DSC 흡열 사례에 대응하는 5.64 % 중량 손실.	구조와 일치. 1.2 당량의 보조 형성제. 0.48 당량의 MeCN	-		-	-	-	-	-	-
형태 P1C3	L-타르타르산	형태 P1C3	1 차 넓은 흡열 개시 ~30 ℃ (6.907 J/g). 124.64 ℃ (67.93 J/g)에서 2차 흡열 큰 피크 개시.	1 차 DSC 사례에 대응하는 0.4 % 중량 손실. 2 차 DSC 사례에 대응하는 2.8 % 중량 손실.	구조와 일치. 1.35 당량의 보조형 성제 0.08 당량의 $MeNO_2$. 다른 피크 관찰됨.	XRPD: 돌 다에 대해 변화 없음. HPLC: 돌 다에 대해 3 % 미만의 순도 변화를 나타냄.	3.5 % 물	0-90% RH, 사이클 2 로부터 3.67 % 중량 증가. 이력 현상이 관찰되지 않음. 분석 이후의 XRPD 는 변화를 나타내지 않음.	~5 내지 750 μm 길이의 라스형 결정.	평면 및 모서리를 갖는 라스형 결정을 나타내는 현미경 관찰 결과와 일치.	88.4% (샘플 1) 96.5% (샘플 2)	0.04 및 0.05 mg/mL (pH 2.9, 3.0)로서 중복되어 결정된 용해도	0.02 및 0.02 mg/mL (pH 1.3)로서 중복되어 결정된 용해도

- = 수행하지 않음, * = 0.01 및 0.01 mg/mL (pH 7.1 및 6.8)로서 결정된 유리 염기 화합물 1 용해도, ** = 0.01 및 0.01 mg/mL (pH 1.5 및 1.3)로서 결정된 유리 염기 화합물 1 용해도.

[1208]

[1209] L-타르타르산 공결정 형태 P1C3의 스케일 업

[1210] L-타르타르산을 이용한 1 차 서냉 실험은 사용된 용매 중 4 개가 유리 염기 또는 보조형성제의 결정화를 야기한 반면에, $MeNO_2$-5 % 물을 사용하여 수행된 실험은 용액을 형성하였고, 이 용액은 증발 1 일 이후 공결정 형태 P1C3을 형성하였음을 나타냈다.

[1211] 소규모 조사에 이어서, L-타르타르산 공결정 형태 P1C9를 형성하기 위해 추가 서냉 및 증발 실험을 500 mg 규모에서 $MeNO_2$-5 % 물을 사용하여 수행하였다. $MeNO_2$를 이용하여 수행된 모든 1 차 소규모 실험은 $MeNO_2$의 일부 잠재적 오염 또는 분해와 관련된 갈색 용액을 나타냈다.

[1212] L-타르타르산으로부터 수득된 샘플의 특성분석은 보조형성제 또는 유리 염기 형태 존재의 흔적이 없는 공결정 스크린에서 이전에 수득된 형태 P1C3과 일치하였다. 열 분석은 ~ RT 내지 ~100 ℃에서 1 차 소규모 넓은 흡열 발생을 갖는 DSC를 나타냈으며, 이는 TGA에서 0.45 % 중량 손실과 연관된다. 124.6 ℃에서 개시되는 DSC에서의 2 차 대규모 흡열 발생은 TGA에서 2.8 % 중량 손실과 연관된다. 이들 2 개의 열 사례는 100 ℃ 이전에 일부 초기 잔류 용매 감소에 이은, 약 1 당량의 물(1:1:1의 화합물 1: L-타르타르산: 물 공결정에 대해 2.5% 물로 계산됨)에 대응하는 용매 손실을 나타낸다. 칼 피셔 분석은 3.5 % 수분 함량을 나타냈으며, 이는 또한 공결정 수화물과 일치한다. VT-XRPD는 샘플이 비정질 패턴을 나타내는 140 ℃까지 변화를 나타내지 않으며, 이는 샘플을 30 ℃까지 냉각시킨 이후에 변화하지 않는다. ^{1}H-NMR은 물질이 화합물 1의 구조와 일치함을 나타내며, 그것은 또한 1.35 당량으로 적분된 보조형성제에 대응하는 피크를 나타낸다(보조형성제의 하나의 진단 피크만이 있음을 주목). GVS 분석은 물질이 0-90 % RH로부터의 3.67 % 중량 증가에 의해 적당히 흡습성임을 나타낸다. 이력현상

이 관찰되지 않았으며, XRPD 후 GVS는 변화를 나타내지 않는다. PLM 및 SEM에 의한 분석은 동일한 라스 형태 및 5 내지 750 ㎛의 크기 범위를 갖는 하나의 유형의 결정 습성만을 나타낸다. 상이한 온도 및 RH 조건 하에서의 안정성은 25℃/ 96 % RH 및 40℃/ 75 % RH에서의 1 주일 후 순도 또는 XRPD에서 유의미한 변화를 나타내지 않는다. 물 및 0.1 M HCl에서 30 분 이후 결정된 동적 용해도는 0.1 M HCl에 대한 유리 염기 용해도와 매우 유사한 값을 나타내지만, 약간 더 높은 용해도 값을 물 실험에 대해 수득하였다. 용해도 잔류물의 XRPD는 출발 물질에 대해 변화를 나타내지 않았다.

[1213] 살리실산 공결정 형태 P1C9 및 P2C9의 스케일 업

[1214] 살리실산을 이용한 1차 서냉 실험은 유리 염기의 다형체 형태의 결정화 또는 검의 형성만을 발생시켰다.

[1215] 1 차 음파처리 실험을 초기에 살리실산 공결정 형태 P1C9를 생성했던 것과 동일한 절차에 따라 수행하였으나, 물질은 수율을 잠재적으로 증가시키기 위해 여과 이전에 더 긴 시간 동안 침강시켰다. 그러나, 이들 실험은 샘플을 120 분을 초과하는 동안 침강시킬 경우, 공지된 유리 염기 형태 또는 보조형성제에 대응하지 않는 P2C9로 기재되는 새로운 패턴이 수득되었다. 또한, 실험은 샘플을 30 분 동안만 침강시켰을 때에 조차 공결정 형태 P1C9가 지속적으로 수득되지 않았으며, 50 mg 규모 실험의 경우 공결정 형태 P1C9를, 25 mg 규모의 경우 유리 염기 형태 1을 생성하였음을 나타냈다.

[1216] 살리실산으로부터 수득된 샘플의 특성분석은 XRPD가 형태 P1C9와 일치하였음을 나타냈다. TGA 분석은 100 ℃ 이전에 10.15 % 중량 손실을 나타냈으며, 이는 형태 P1C9의 DSC에서 관찰된 1 차 흡열 발생과 연관된다. 이것은 형태 P1C9에 대해 수득된 이전 데이터와 함께 ~4 당량의 물을 갖는 공결정 수화물과 일치한다.

[1217] 살리실산으로부터 수득된 샘플의 특성분석은 새로운 잠재적 공결정 형태 P2C9를 나타냈다. 형태 P2C9의 XRPD, TGA 및 DSC 특성분석을 도 26-27에 도시하였다. 열 분석은 RT 내지 ~110 ℃에서 대규모 넓은 흡열 발생을 갖는 DSC를 나타냈으며, 이는 TGA에서 5.64 % 중량 손실과 연관된다. ^{1}H-NMR은 물질이 화합물 1의 구조와 일치함을 나타내고 그것은 또한 1.2 당량의 보조형성제로 통합되는 피크뿐 아니라, 0.48 당량의 MeCN으로 통합되는 MeCN 피크를 나타낸다. 열 데이터는 ^{1}H-NMR 데이터와 함께 P2C9이 MeCN을 갖는 살리실산 공결정 용매화물(1:1:1의 화합물 1: 살리실산: MeCN 공결정에 대해 5.6% MeCN이 계산됨)임을 나타낸다.

[1218] 공결정 스크린을 28 개의 보조형성제를 사용하여 화합물 1에 대해 수행하였다. 음파처리 및 용매-적하 분쇄 방법론을 공결정 스크린을 위해 사용하였다.

[1219] 2개의 상이한 공결정이 2개의 상이한 보조형성제로부터의 스크린에서 확인되었다: L-타르타르산으로부터 수득된 공결정 형태 P1C3 및 살리실산으로부터 수득된 공결정 형태 P1C9. 이들 잠재적 공결정은 화합물 1 또는 보조형성제의 임의의 공지된 결정질 형태와 일치하지 않는 디프렉토그램을 나타냈다. 또한, 공결정 형태 P1C3 및 P1C9에 대한 ^{1}H-NMR 특성분석은 각각 1.1 및 0.5 당량의 산을 갖는 보조형성제의 존재를 입증하였다. 또한, 열 DSC 및 TGA 분석은 출발 물질에 대해 분명한 차이를 나타내는 두 경우에서의 공결정 형성을 나타냈다.

[1220] L-타르타르산 및 살리실산으로부터 수득된 공결정 형태 P1C3 및 P1C9 둘 다를 스케일 업 및 추가 조사를 위해 선택하였다.

[1221] L-타르타르산 공결정 형태 P1C3을 서냉 및 증발로부터 약 500 mg으로 성공적으로 스케일 업하고 충분히 특성분석하였으며, 이는 형태 P1C3이 1:1:1의 화합물 1:L-타르타르산: 물 공결정 수화물임을 입증하였다. 공결정 형태 P1C3에 대한 동적 용해도 연구는 유리 염기에 대한 용해도에서 약간의 개선을 나타냈다. 서냉 및 증발 실험으로부터 살리실산 공결정 형태 P1C9를 생성하기 위한 시도는 소규모에서조차 성공적이지 않았다. 음파처리로부터 형태 P1C9를 생성하기 위한 1 차 소규모 시도는 일부 사례에서 형태 P1C9의 형성을 야기하였으나, 이들 실험의 일부는 또한 새로운 잠재적 공결정 형태 P2C9를 생성하였다. 또한, 새로운 형태 P2C9의 ^{1}H-NMR 및 열 특성분석은 물질이 잠재적으로 아세토니트릴 공결정 용매화물임을 나타내었으므로, 추가 스케일 업은 시도하지 않았다. 음파처리 실험으로부터 500 mg 규모로 형태 P1C9를 생성하기 위한 시도는 유리 염기 형태 1을 생성할 뿐이었다. 또한, 이용가능한 형태 P1C9에 대한 특성분석은 물질이 1:0.5:4의 화합물 1:살리실산: 물 공결정 수화물일 가능성이 있음을 나타냈다.

[1222] 실시예 9. 고체 형태 특성분석

[1223] X-선 분말 회절(XRPD)

[1224] *브루커(Bruker) AXS C2 GADDS*: X-선 분말 회절 패턴을 브루커 AXS C2 GADDS 회절계 상에서 Cu Kα 방사선(40 kV, 40 mA), 자동화된 XYZ 스테이지, 자동-샘플 위치결정을 위한 레이저 비디오 현미경 및 하이스타(HiStar) 2 차원 영역 검출기를 사용하여 수집하였다. X-선 광학기(optics)는 0.3 mm의 침공 콜리메이터(pinhole collimator)와 연결된 단일 괴벨(Göbel) 다층막 미러(multilayer mirror)로 구성된다. 매주 성능 확인는, 검증된 표준 NIST 1976 커런덤(Corundum)(평판)을 사용하여 수행한다. 빔 발산, 즉 샘플에 대한 X-선 빔의 유효 크기는 약 4 mm였다. θ-θ 연속 스캔 모드를 3.2° - 29.7° 의 효과적 2θ 범위를 제공하는 20 cm의 샘플 - 검출기 거리와 함께 사용하였다. 전형적으로 샘플을 X-선 빔에 120 초 동안 노출시켰다. 데이터 수집을 위해 사용된 소프트웨어는 XP/2000 4.1.43용 GADDS였으며 데이터를 Diffrac *Plus* EVA v15.0.0.0을 사용하여 분석하고 나타냈다. 주위 조건 하에서 실행된 샘플을 분쇄 없이 수득된 분말을 사용하여 평판 시료로서 제조하였다. 약 1 - 2 mg의 샘플을 유리 슬라이드 상에서 가볍게 압축하여 평면을 얻었다. 비-주위 조건 하에서 실행된 샘플을 열 도전성 화합물이 있는 실리콘 웨이퍼 상에 실장하였다. 이어서, 샘플을 10 ℃/분으로 적절한 온도까지 가열한 다음, 데이터 수집이 개시되기 이전에 1 분 동안 등온성으로 유지하였다.

[1225] *브루커 AXS D8 어드반스(Advance)*: X-선 분말 회절 패턴을 브루커 D8 회절계 상에서 Cu Kα 방사선(40 kV, 40 mA), θ - 2θ 고니오미터(goniometer), 및 V4의 발산 및 수신 슬릿(slit), Ge 모노크로메이터 및 링스아이(Lynxeye) 검출기를 사용하여 수집하였다. 상기 기구를 검증된 커런덤 표준(NIST 1976)을 사용하여 성능 확인하였다. 데이터 수집을 위해 사용된 소프트웨어는 Diffrac *Plus* XRD Commander v2.6.1이었으며 데이터를 Diffrac *Plus* EVA v15.0.0.0을 사용하여 분석하고 나타냈다.

[1226] 단결정 X-선 회절(SCXRD)

[1227] 데이터를 Oxford Cryosystems Cobra 냉각 장치가 장착된 Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD 회절계 상에서 수집하였다. 데이터를 CuKα 방사선을 사용하여 수집하였다. 구조를 전형적으로 SHELXS 또는 SHELXD 프로그램을 사용하여 풀고 브루커 AXS SHELXTL suite(V6.10)의 일부로서 SHELXL을 이용해 정제하였다. 달리 기술되지 않는 한, 탄소에 부착된 수소 원자는 기하학적으로 위치하였으며 라이딩 등방 변위 파라미터(riding isotropic displacement parameter)를 이용해 정제하도록 하였다. 헤테로원자에 부착된 수소 원자는 상이한 푸리에 합성으로 위치하였으며 등방 변위 파라미터를 이용해 자유롭게 정제하도록 하였다.

[1228] 핵자기공명(NMR)

[1229] NMR 스펙트럼을 자동-샘플러가 장착되어 있고 DRX400 콘솔에 의해 조절되는 브루커 400MHz 기구 상에서 수집하였다. 자동화된 실험은 표준 브루커 로딩된 실험을 사용하여 탑스핀(Topspin) v1.3으로 작동하는 ICON-NMR v4.0.7을 사용하여 달성하였다. 비일상적 분광학에 대해, 데이터는 탑스핀만의 사용을 통해 획득하였다. 샘플은 달리 기술되지 않는 한, DMSO-d_6에서 준비하였다. 오프-라인 분석을 ACD Spectrus Processor 2012를 사용하여 수행하였다.

[1230] 시차 주사 열량측정법(DSC)

[1231] TA 인스트루먼트(*TA Instruments*) *Q2000*: DSC 데이터를 50 개의 위치 자동-샘플러가 장착된 TA Instruments Q2000 상에서 수집하였다. 열용량에 대한 교정은 사파이어를 사용하여 수행하였으며, 에너지 및 온도에 대한 교정은 검증된 인듐을 사용하여 수행하였다. 전형적으로, 침공된 알루미늄 팬에서 각각의 샘플의 0.5-3 mg을 25 ℃에서 375 ℃까지 10 ℃/분으로 가열하였다. 50 mL/분의 건식 질소의 퍼지를 샘플 상에 유지하였다. 조절된 온도 DSC를 2 ℃/분의 기본 가열 속도 및 60 초 마다(주기) ± 0.64 ℃의 온도 조절 파라미터(진폭)를 사용하여 수행하였다. 기구 조절 소프트웨어는 Q Series v2.8.0.394용 Advantage and Thermal Advantage v5.5.3이었으며 데이터를 Universal Analysis v4.5A를 사용하여 분석하였다.

[1232] 머틀러(*Mettler*) *DSC 823e*: DSC 데이터를 34 개의 개의 위치 자동-샘플러가 장착된 머틀러 DSC 823E 상에서 수집하였다. 기구를 검증된 인듐을 사용하여 에너지 및 온도에 대해 교정하였다. 전형적으로, 침공된 알루미늄 팬에서 각각의 샘플의 0.5-3 mg을 25 ℃에서 375 ℃까지 10 ℃/분으로 가열하였다. 50 mL/분의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지하였다. 기구 조절 및 데이터 분석 소프트웨어는 STARe v12.1이었다.

[1233] 열 중량 분석(TGA)

[1234] TA 인스트루먼트 *Q500*: TGA 데이터를 16 개의 위치 자동-샘플러가 장착된 TA 인스트루먼트 Q500 TGA 상에서 수집하였다. 기구를 검증된 알루멜 및 니켈을 사용하여 온도 보정하였다. 전형적으로, 각각의 샘플의 5-10 mg을 사전-재단된(pre-tared) 알루미늄 DSC 팬 상에 로딩시키고 주위 온도에서 450 ℃까지 10 ℃/분으로 가열하였다.

60 mL/분의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지하였다. 기구 조절 소프트웨어는 Q 시리즈 v2.5.0.256용 Advantage and Thermal Advantage v5.5.3이었으며 데이터를 Universal Analysis v4.5A를 사용하여 분석하였다.

[1235] 머틀러 *TGA/SDTA 851e*: TGA 데이터를 34 개의 위치 자동-샘플러가 장착된 머틀러 TGA/SDTA 851e 상에서 수집하였다. 기구를 검증된 인듐을 사용하여 온도 보정하였다. 전형적으로, 각각의 샘플의 5-30 mg을 사전-칭량된 알루미늄 도가니 상에 로딩시키고 주위 온도에서 450 ℃까지 10 ℃/분으로 가열하였다. 50 mL/분의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지하였다. 기구 조절 및 데이터 분석 소프트웨어는 STARe v12.1이었다.

[1236] 칼 피셔 적정(KF)에 의한 수분 결정

[1237] 각각의 샘플의 수분 함량을 851 티트라노 전량계가 있는 150 ℃의 Metrohm 874 Oven Sample Processor 상에서 Hydranal Coulomat AG 오븐 시약 및 질소 퍼지를 사용하여 측정하였다. 칭량된 고체 샘플을 밀봉된 샘플 병에 도입하였다. 약 10 mg의 샘플을 적정당 사용하였으며 중복 측정을 수행하였다. Tiamo v2.2를 사용하여 데이터를 수집 및 분석하였다.

[1238] 중량측정 증기 흡착(GVS)

[1239] 등온흡착곡선을 SMS DVS 진성 수분 흡착 분석기를 사용하여 수득하고, DVS 진성 조절 소프트웨어 v1.0.1.2(또는 v 1.0.1.3)에 의해 조절하였다. 샘플 온도를 기구 조절에 의해 25 ℃로 유지하였다. 습도는 200 mL/분의 총 유속으로 건식 및 습식 질소의 흐름을 혼합함으로써 조절하였다. 상대 습도를 샘플 근처에 위치한 교정된 로트로닉 프로브(Rotronic probe)(1.0 - 100 %RH의 동적 영역)에 의해 측정하였다. %RH의 함수로서 샘플의 중량 변화, (질량 완화)를 미세저울(정확도 ±0.005 mg)에 의해 끊임없이 모니터링하였다. 전형적으로, 5 - 20 mg의 샘플을 주위 조건 하에서 테어된 메쉬 스테인리스강 바스켓에 위치시켰다. 샘플을 40% RH 및 25 ℃(전형적인 실내 조건)에서 로딩 및 비로딩시켰다. 등온흡습곡선을 하기 개요를 설명한 바와 같이 수행하였다(2 개의 스캔이 1개의 완전한 사이클을 제공). 표준 등온선을 0 - 90% RH에 걸쳐 25 ℃에서 10% RH 간격으로 수행하였다. 데이터 분석을 DVS Analysis Suite v6.2(또는 6.1 또는 6.0)를 사용한 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel)을 사용하여 수행하였다.

[1240] 실시예 10. 미분화된 화합물 1 형태 1

[1241] 미분화된 화합물 1 형태 1을 2" 루프가 있는 플루이드 에너지 제트-O-마이저 00 제트 밀(Fluid Energy Jet-O-Mizer 00 Jet Mill)을 사용하여 제조하였다. 약 9 g의 화합물 1 형태 1을 하기 개요를 설명한 파라미터로 제트-밀을 통해 2회 통과시켰다.

[1242]

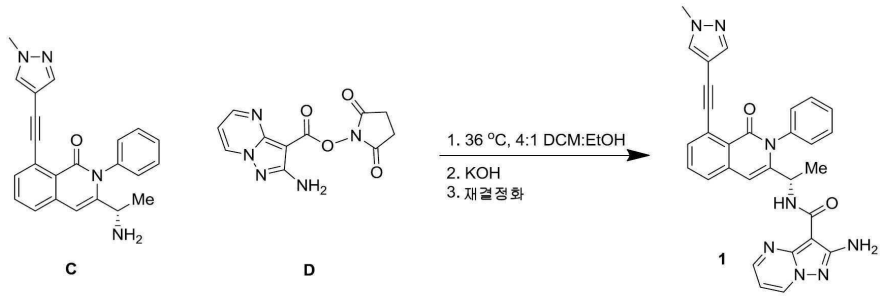
급기 압력 (psi)	분쇄 노즐 압력 (psi)	푸셔 노즐 압력 (psi)	공급장치 속도
114	90	80	3

[1243] 약 7.3 g의 미분화된 화합물 1 형태 1을 수집하였다(81 % 수율). 각각의 통과 이후 입자 크기 분포를 습식 분산법(분산제로서 물을 사용)에 의해 말번 마스터사이저(Malvern Mastersizer) 2000 상에서 측정하고 결과가 하기 표에 제공된다.

[1244]

샘플	입자 크기 (μm)		
	D_{10}	D_{50}	D_{90}
밀링되지 않음*	2.7	12.0	40.0
1 차 통과	0.3	2.1	6.4
2 차 통과	0.2	1.4	5.3

[1245] 실시예 11. 화합물 1의 합성 및 재결정화



[1246]

[1247] 오버헤드 교반기가 장착된 50 L 재킷형 반응기에서, 열전대(thermocouple) 및 응축기를 28.7 L(화합물 C와 비교하여 28.7 부피, 생성 화합물 1과 비교하여 20 부피)의 4:1 DCM:EtOH 중 화합물 C(1000 g, 2714 mmol) 및 화합물 D(747 g, 2714 mmol)를 넘었다. 현탁액을 36 ℃에서 21 시간 동안 교반하고 반응 전환을 HPLC에 의해 모니터링하였다.

[1248] 반응이 중단된 이후에, EtOH 중의 1 M KOH(152 g, 2714 mmol)를 반응물에 충전하였다. 혼합물을 36 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 온도를 20 ℃로 1 시간에 걸쳐 조정하였다. 7.2 L 탈이온수(DI water)를 충전하고 15 분 동안 교반하였다. 상이 분리되도록 하였다. 하부 유기층을 3개의 카보이(carboy)로 따라냈다. 수성층을 따라 저장하였다. 반응기를 탈이온수 및 EtOH를 이용하여 세척하였다. 유기층 및 다른 7.2 L 탈이온수를 반응기에 다시 충전하였다. 카보이를 3.6 L의 4:1 DCM:EtOH(생성 화합물 1과 비교하여 2.5 부피)를 이용하여 세척하고 세척액을 나머지 유기상과 조합하였다. 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 하부 유기층을 카보이로 따라내고 밤새 rt로 유지하였다. 수성층을 따라 저장하였다. 반응기를 완전히 분해하고 아세톤, 탈이온수 및 EtOH로 세척하였으며 밤새 질소로 퍼징시켰다.

[1249] 증류 장치를 반응기 상에 조립하였다. 유기층을 캡슐 필터(polycap, PTFE, 1㎛, cat# 2603T)를 통해 펌프(KNF lab liquiport)를 사용하여 깨끗한 반응기 내로 다시 펌핑하였다. 플라스크를 3.6 L의 4:1 DCM:EtOH(생성 화합물 1과 비교하여 2.5 부피)를 이용하여 세척하고 세척액을 캡슐 필터를 통해 펌핑하여 나머지 유기층과 조합하였다.

[1250] 증류를 교반과 함께 개시하였다(조절기를 30으로 설정함). 재킷 온도는 증류 동안 45 ℃였다. 포트(pot) 온도는 증류 동안 약 23-27 ℃였다. 최고 진공은 약 400 토르였다. 용액의 부피는 약 14.4 L(10 부피)로 감소하였다. 용액은 증류 말미에 깨끗하게 남아 있었다. 일부 고체가 용액 위의 반응기의 벽에 형성되었다. 용액을 밤새 교반하였다(조절기를 20으로 설정함). 재킷 온도를 25 ℃로 설정하였다.

[1251] 28.8L(20 부피)의 EtOH를 충전하였다. 증류를 재시작하였다. 재킷 온도를 55 ℃로 설정하였다. 포트 온도는 약 44-47 ℃였다. 최고 진공은 약 250 토르였다. 용액의 부피는 약 1.5 L(15 부피)로 감소하였다. 고체가 증류 동안 형성되었다.

[1252] 750 mL(7.5 부피)의 EtOH 및 750 mL(7.5 부피)의 탈이온수의 혼합물을 현탁액에 충전하였다. 내부 온도를 60 ℃로 조정하였다. 고체는 온도가 증가함에 따라 재용해되었다. 온도가 60 ℃에 도달하였을 때에는 고체가 남아있지 않았다. 1 g의 화합물 1(1 중량%)을 시드(seed)로서 충전하였다. 모든 시드가 용해되지는 않았다. 혼합물을 60 ℃에서 총 6 시간 동안 교반하고, 10 시간에 걸쳐 20 ℃까지 냉각시켰으며, 이어서 20 ℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과지가 장착된 부흐너(Buchner) 깔때기를 통한 여과에 의해 수집하였다. 여과 케이크를 2x 500 mL의 1:4 EtOH:물(2x 5 부피)로 세척하였다. 고체를 부흐너 깔때기에서 하우스 진공(house vac)으로 2 일 동안 건조하였다. 이어서, 케이크를 40 ℃의 진공 오븐에서 질소 블리드를 이용해 밤새 18 시간 동안 건조하였다. 생성 화합물 1을 회백색색(off white) 고체로서 단리시켰다. 단리된 고체의 HPLC(1:1의 아세토니트릴:물에서 ~0.3 mg/mL), NMR 및 DSC를 수득하였다. DSC는 고체가 형태 1임을 나타낸다. NMR은 매우 낮은 수준의 잔류 EtOH가 고체 내에 존재한다는 것을 나타낸다.

[1253] 실시예 3의 방법 3과 비교하여, 비교할만한 화학적 및 키랄 순도를 수득하였다. 반응은 폴리쉬 여과 및 재결정화로 단축되었다. 조질의 화합물 1의 단리가 제거되었다. 더 적은 수의 용매를 사용하였다. 과정은 더 느렸으며, 생성물은 잔류 에탄올을 함유하였다.

[1254] 생성물에서 잔류 에탄올 함량을 감소시키기 위해, 재결정화 조건에 대한 다양한 수정을 조사하였다. 결과를 하

기 표에 열거하였다.

조건	순도 (영역 %)	DCM 함량 (GC)	에탄올 함량 (GC)	에탄올 함량 (NMR 몰비)	수율 (%)
EtOH 로 추적	99.5	445 ppm	10590 ppm	0.10	90
80% EtOH/H_2O 로 추적	99.6	---	---	0.06	80
60% EtOH/H_2O 로 추적	99.6	ND	9623 ppm	0.07	82
40% EtOH/H_2O 로 추적	99.5	252 ppm	25315 ppm	0.18	85
80% EtOH/H_2O 로 추적	98.6*	ND	6926 ppm	0.05	77
EtOH 로 15 부피까지 추적, 5 부피 H_2O 를 첨가, 이어서 시딩	99.6	196 ppm	6981 ppm	0.05	80
EtOH 로 15 부피까지 추적, 5 부피 H_2O 를 첨가, 이어서 시딩, 4 회 가열/냉각 사이클 (60 ℃에서 3 시간, 2 시간 내 rt 까지 냉각)	99.6**	---	---	0.03	75
EtOH 로 15 부피까지 추적, 5 부피 H_2O 를 첨가, 이어서 시딩, 3 회 가열/냉각 사이클 (50 ℃에서 3 시간, 2 시간 내 rt 까지 냉각)	99.8	---	---	0.05	78
EtOH 로 15 부피까지 추적, 5 부피 H_2O 를 첨가, 이어서 시딩, 2x 최종 부피	99.8	---	---	0.03	72

* 화합물 D 를 함유. 화합물 D 를 에탄올 중의 KOH 를 이용하여 급랭시킴으로써 제거할 수 있다.

** 0.11% 영역의 불순물 함유

[1255]

[1256] 도 29는 에탄올/물 중의 화합물 1 용해도 및 단리된 화합물 1 중의 대응 에탄올 함량을 도시한다. 결과는 추적 동안 높은 화합물 1 용해도를 갖는 용매 혼합물을 사용하는 것이 단리된 화합물 1 중에 더 낮은 잔류 에탄올 함량을 야기한다는 것을 나타낸다. 장기적인 건조는 잔류 에탄올 함량에 영향을 미치지 않았다(데이터를 도시하지 않음).

[1257] 형태 1의 결정 구조를 수집하고 풀었다. 도 30은 80% 에탄올/물 중의 13.5 mg/mL의 화합물 1을 60 ℃까지 가열한 다음 rt까지 냉각함으로써 수득된 화합물 1의 형태 1의 결정 구조를 도시한다. 화합물 1 형태 1에 대한 구조 데이터의 요약이 하기 표에 제공된다. 형태 1은 사방정계, 공간군 $P2_12_12_1$로 결정화된다.

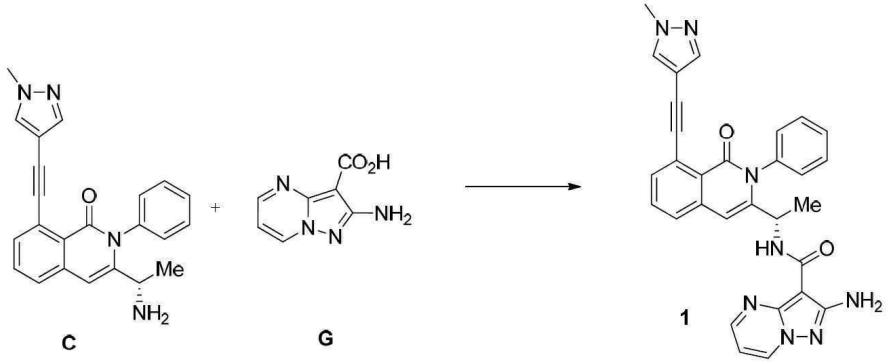
파라미터	값
화학식	$C_{25}H_{31}NO_6$
$D_{calc.}$/ g cm^{-3}	1.279
μ/mm^{-1}	0.744
화학식량	441.51
색	무색
형태	덩어리
최대 크기/mm	0.30
중간 크기/mm	0.15
최소 크기/mm	0.15
T/K	173(2)
결정계	사방정계
플랙(Flack) 파라미터	-0.03(8)
후프트(Hooft) 파라미터	0.01(8)
공간군	P212121
a/Å	11.14000(10)
b/Å	12.75790(10)
c/Å	16.1306(2)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
V/Å^3	2292.53(4)
Z	4
Z'	1
$\Theta_{최소}$/°	4.418
$\Theta_{최대}$/°	72.157
측정된 반사	14293
독립된 반사	4454
사용된 반사	4179
R_{int}	0.0301
파라미터	294

[1258]

규제	0
최대 피크	0.172
가장 깊은 정공	-0.237
구프(GooF)	1.041
wR_2 (모든 데이터)	0.0928
wR_2	0.0904
R_1 (모든 데이터)	0.0393
R_1	0.0364

[1259]

[1260] 실시예 12. 화합물 C 및 화합물 G의 아마이드 커플링에 의한 화합물 A의 제조를 위한 반응 조건 스크리닝



[1261]

[1262] 화합물 C 및 화합물 G의 직접 아마이드 커플링을 통한 화합물 1의 제조에 대해 상이한 커플링제를 조사하였다. 이들 시약은 DECP, HDMA, HBTU, COMU, PyBOP, HATU, DEPC, DPPA, 및 BOPCl을 포함한다.

[1263] 또한, 다양한 활성화제를 갖는 EDCI 결합 반응을 다음 조건을 사용하여 조사하였다: EDCI(1.15 당량), Et_3N(1.1 당량), 4:1 MeCN/H_2O(20 부피), 21 ℃. 결과를 하기 표에 열거하였다.

EDCI + 활성화제	활성화제 당량	HPLC 순도 (시간)
HOBt	1.1	94% (16 시간)
HOBt	0.2	74% (91 시간)
HB 트라이아지논	1.1	75%
옥시마	1.1	58%
옥시마	1.5	56%
옥시마	1.1	35%
NHS	1.1	33%
옥시마	2.0	31%
활성화제 없음	0	20%
K-옥시마	1.1	16%

[1264]

[1265] 또한, 다음 인계 커플링제를 조사하였다: DEPBT(51 시간 이후 59.5 % IPC 순도), BrOP(51 시간 이후 30.4 % IPC 순도), $(EtO)_2P(O)$-Cl(3-10 % IPC 순도), $(EtO)_2P(O)$-옥시마(62.2 % IPC 순도, 단리 후 96 % 순도), 및 T3P(48 시간 이후 72.0 % IPC 순도, 염기: 피리딘, 온도: 40 ℃, 용매: MeCN(20 부피)). 스케일 업 진행을 T3P(3.0 당량) 및 피리딘(5.1 당량)을 이용하여 40 ℃에서 2 일 동안 수행하였다(63.8 % IPC 순도).

[1266] 또한, 다음 혼합된 무수물 커플링제를 조사하였다: 피발로일 클로라이드(15.8 % IPC 순도), 및 이소-부틸 클로로포름에이트(MeCN에서 34.9 % IPC 순도, 4:1의 MeCN:H_2O에서 14.0 % IPC 순도).

[1267] 또한, 다음 트리아진계 커플링제를 조사하였다: CDMT 및 DMTMM.

[1268] DMTMM 커플링의 예시 반응을 다음과 같이 수행하였다. 1.15 당량 DMTMM, 1.1 당량 Et_3N(또는 DIPEA), 1.05 당량 화합물 G에 4:1의 MeCN:H_2O를 충전하였다. 반응 혼합물을 교반하고 밤새 활성화시켰다. 이어서, 1.0 당량 화합물 C를 고체로서 하나의 덩어리로 첨가하였다. 반응은 21 시간 이후에 84 % HPLC 순도를 나타냈다.

[1269] 반응 혼합물을 40 ℃까지 승온하였다. 물(10.5 부피)을 2 시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 2 시간에 걸쳐 21 ℃까지 냉각한 다음, 여과하고, 2:1의 H_2O:MeCN(2x 5 부피)으로 세척하고, 건조하여 과립 생성물을 생성하였다. 미정제 수율(79.6 - 84.4 %), 순도 (97.2 - 97.5 %).

[1270] 조질의 생성물을 4:1의 DCM:EtOH에서의 폴리쉬 여과에 의해 추가로 정제한 다음, 3:1의 EtOH:H_2O(30 부피)로부터 재결정화하였다. 전체 수율(56 - 62 %), 최종 순도(99.5 - 99.6 %).

[1271] 또한, DMTMM 커플링 조건에 대한 추가 스크리닝을 용매(3:1의 EtOH:H_2O, 14.4:4.8:1의 EtOH:H_2O:DCM, 4:1의 아세톤:H_2O, 4:1의 DCM/MeOH, 4:1의 DCM/EtOH, 및 100 % DCM); 반응 부피(5, 7.5, 10, 15, 및 20); 반응 온도(5, 20, 및 40 ℃); 염기(Et_3N, iPr_2NEt, 피리딘, NMM, DBU, NaOH, 및 DMAP); 염기 당량(3.0, 1.1, 및 0.2); DMTMM

당량(1.15, 1.10, 1.05, 및 1.00); 화합물 C 첨가(하나의 고체 덩어리로서, 및 시간에 걸쳐 용액 중으로); 및 반응이 완료에 도달한 이후 물의 첨가에 대해 수행하였다.

[1272] 실시예 13. 화합물 1의 조절된 결정화 및 재결정화

[1273] 아세토니트릴과 물의 혼합물의 용매로부터의 화합물 1의 조절된 결정화 및 재결정화를 연구하였다.

[1274] 조절된 결정화 절차

[1275] 반응 혼합물을 90/10 v/v 아세토니트릴/물 혼합물 중의 ~124 mg/mL 농도(~8.06 L/kg 부피)의 화합물 1로 구성된 실시예 1의 방법 3에 따라(반응의 급랭 이후) 생성하였다.

[1276] 용액을 20 L/kg의 화합물 1의 80/20 v/v 아세토니트릴/물이 되도록 적절한 양의 아세토니트릴/물을 첨가하였다. 슬러리를 교반하고 모든 화합물 1이 용해될 때까지 75 ℃로 가열하였다. 깨끗한 용액을 잽캡(Zapcap) 필터(0.45 ㎛)로 폴리싱 여과하였다. 용액을 반응기 내로 되돌려놓고 65 ℃까지 냉각시켰다. 슬러리에서 화합물 1의 10 중량%의 추정량으로 시딩하기 위해, 화합물 1의 형태 1을 사용하였다(시드가 용해되지 않음을 확인). 혼합물을 교반하면서 16 시간에 걸쳐 22 ℃까지 냉각시키고(용해도가 2 mg/mL/시간의 속도로 ~50 mg/mL로부터 ~18 mg/mL까지 되었다), 냉각 단계의 완료 이후 2 시간 동안 교반 하에서 유지하였다.

[1277] 용액을 40/60 v/v 아세토니트릴/물(40L/kg의 총 부피의 화합물 1)이 되도록 20L/kg의 물을 4 시간에 걸쳐 시린지 펌프를 이용해 첨가하였다(용해도가 ~18 mg/mL로부터 ~3 mg/mL로 되었다). 혼합물을 물 첨가의 종료 이후에 교반 하에서 2시간 동안 22 ℃에서 유지하였다.

[1278] 슬러리를 부흐너 깔때기로 여과하고, 케이크를 40/60 v/v 아세토니트릴/물 혼합물로 2회 세척하였다. 부흐너 깔때기를 질소 블리드와 함께 진공 하의 60 ℃의 오븐 내어 놓아 잔류 용매를 건조시키고 화합물 1의 형태 1을 형성하였다. 하나의 예시적 진행에서, 수율은 75 %였으며, 순도는 99.7 면적%였다.

[1279] 또한, 조절된 결정화 절차를 실시예 12에서의 DMTMM 커플링에 따라 생성된 반응 혼합물에 대해 수행하였다. 하나의 예시적 진행에서, 수율은 약 90 %였으며, 순도는 97.6 면적%였다.

[1280] 조절된 재결정화 절차

[1281] 화합물 1을 실시예 1의 방법 3에 따라(아세토니트릴/물로부터의 단리 이후) 합성하였다.

[1282] 20L/kg의 80/20 v/v 아세토니트릴/물을 반응기 내에 충전된 화합물 1 고체에 첨가하였다. 슬러리를 교반하고 모든 화합물 1이 용해될 때까지 75 ℃로 가열하였다. 깨끗한 용액을 잽캡 필터(0.45 ㎛)로 폴리싱 여과하였다. 용액을 반응기 내로 되돌려놓고 65 ℃까지 냉각시켰다. 슬러리에서 화합물 1의 10 중량%의 추정량으로 시딩하기 위해 화합물 1의 형태 1을 사용하였다(시드가 용해되지 않았음을 확인). 혼합물을 교반하면서 16 시간에 걸쳐 22 ℃까지 냉각시키고(용해도를 2 mg/mL/시간의 속도로 ~50 mg/mL로부터 ~18 mg/mL까지 가져왔다), 냉각 단계의 완료 이후 2 시간 동안 교반 하에서 유지하였다.

[1283] 용액을 40/60 v/v 아세토니트릴/물(40L/kg의 총 부피의 화합물 1)로 가져오도록 20L/kg의 물을 4 시간에 걸쳐 시린지 펌프를 이용해 첨가하였다(용해도를 ~18 mg/mL로부터 ~3 mg/mL로 가져왔다). 혼합물을 물 첨가의 종료 이후에 교반 하에서 2시간 동안 22 ℃에서 유지하였다.

[1284] 슬러리를 부흐너 깔때기로 여과하였다. 케이크를 40/60 v/v 아세토니트릴/물 혼합물로 2회 세척하였다. 부흐너 깔때기를 질소 블리드와 함께 진공 하의 60 ℃의 오븐 내어 위치시켜 잔류 용매를 건조시키고 화합물 1의 형태 1을 형성하였다. 하나의 예시적 진행에서, 순도는 99.7 면적%였다.

[1285] 또한, 조절된 결정화 절차를 실시예 12에서의 DMTMM 커플링에 따라 생성된 반응 혼합물에 대해 수행하였다. 하나의 예시적 진행에서, 수율은 약 75 %였으며, 순도는 99.4 면적%였다.

[1286] 실시예 14. 비정질 화합물 1의 제조

[1287] 결정질 고체 또는 결정질 고체와 비정질 샘플의 혼합물을 하나 이상의 용매에서 용해시키고 용액에 대해 동결건조를 수행함으로써 비정질 화합물 1을 제조할 수 있다. 또한, 칼럼 크로마토그래피를 통한 정제 이후 수득된 물질의 용액에 대해 동결건조를 수행함으로써 비정질 화합물 1을 제조할 수 있다. 비정질 화합물을 제조하는 다른 방법은 분무 건조를 포함한다.

[1288] 분무 용액의 예를 그것들의 각각의 조성물과 함께 하기에 기재하였다:

조성물	분무 용액 #1 (100% 화합물 1)	분무 용액 #2 (2:1 화합물 1:PVP/VA 64)	분무 용액 #3 (2:1 화합물 1:HPMC-AS)
화합물 1	8.14 g	6.33 g	6.33 g
중합체	--	3.15 g	3.15 g
DCM	48 mL (63.84 g)	56 mL (74.48 g)	56 mL (74.48 g)
MeOH	12 mL (9.50 g)	14 mL (11.09 g)	14 mL (11.09 g)
% 고체 함량 (w/w)	10%	10%	10%

[1289]

[1290] DCM 및 MeOH를 유리 병에 첨가하고 혼합하였다. 필요한 경우, 중합체를 용매 매트릭스에 교반하면서 첨가하였으며 모든 고체가 용해될 때까지 교반하도록 하였다. 이어서, 화합물 1을 용액에 교반하면서 첨가하였다. 3 개의 분무 용액 모두를 분무 건조 이전에 1 시간 동안 혼합하였다. 분무 건조를 Buchi B-290 미니 랩 규모 분무 건조기를 사용하여 실시하였으며, 분무 파라마터는 하기에 제공된다:

흡인기 비율 (%)	유입 온도 (°C)	배출 온도 (°C)	노즐 압력 (psi)	펌프 속도 (%)	분무 속도 (g/분)*
100	95	63 – 65	30	20	10

*펌프는 80:20 DCM:MeOH 를 사용하여 교정하였으며 점도에서의 차이로 인해 중합체를 이용한 분무 용액의 분무 속도를 대표하지 않을 수 있다.

[1291]

[1292] 분무 건조된 생성물을 25 ℃의 진공 오븐에서 ~22 시간 동안 건조하였다. 건조후 생성물을 TGA 및 DSC에 대해 분석하였으며, 결과는 하기 표에 제공된다.

[1293] 화합물 1 분무 건조된 SD- t=0에 대한 서모그램

샘플	TGA	설명
분무 건조된 화합물 1	도 31	예측된 T_g: 147℃ 관찰된 T_g: 146℃
2:1 화합물 1:PVP/VA 64	도 32	예측된 T_g: 132℃ 관찰된 T_g: 136℃
2:1 화합물 1:HPMC-AS	도 33	예측된 T_g: 143℃ 관찰된 T_g: 133℃

[1294]

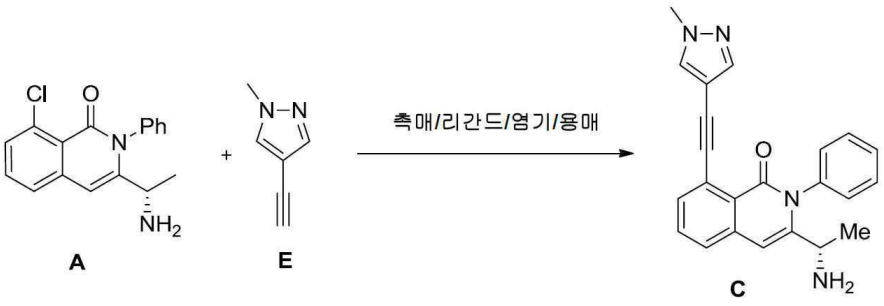
[1295] 실시예 15. 화합물 1의 제형화

[1296] 화합물 1을 본원에 기재된 방법에 따라 분무 건조하였다. 샘플을 부형제와 혼합하고, 이어서 캡슐화, 광택화 및 포장하였다. 하기는 5 mg 캡슐 및 30 mg 캡슐에 대한 제형화의 표이다.

성분	5 mg 캡슐		30 mg 캡슐	
	% w/w	mg	% w/w	mg
분무 건조된 화합물 1 (순수한 비정질 API)	1.92%	5.00	9.38%	30.00
전분 1500 (예비-젤라틴화 전분)	46.29%	120.35	42.56%	136.20
파르텍 M100 (만니톨)	46.29%	120.35	42.56%	136.20
Ac-다이-솔 (크로스카멜로스 나트륨)	5.00%	13.00	5.00%	16.00
마그네슘 스테아레이트	0.50%	1.30	0.50%	1.60
총	100%	260.00	100%	320.00
HPMC 캡슐 쉘	크기 2, 스웨디시 오렌지		크기 1, 백색	

[1297]

[1298] 실시예 16. 화합물 C의 제조를 위한 반응 조건 스크리닝



[1299]

[1300] 금속 및 Pd 공급원 스크린

[1301] XPhos 및 대안적인 염기를 갖는 상이한 금속 공급원을 조사하였다. Pd 촉매는 일반적으로 Ni 촉매($NiCl_2(PPh_3)_2$)보다 잘 작동한다. 또한, Cu 촉매(CuI)를 Pd 촉매 또는 Ni 촉매에 대한 보조 촉매로서 탐구하였다.

[1302] Xphos-Pd-G3 및 $Pd_2(dba)_3$/Xphos(1:1의 L:M)는 관찰된 지연 없이 대조 반응만큼 잘 작동하였다. $Pd_2(dba)_3$: Xphos(1:1의 L:M)는 K_2CO_3 및 K_3PO_4와 잘 작동하였다. $PdCl_2(MeCN)_2$: XPhos(2:1의 L:M)는 K_2CO_3 및 K_3PO_4와 잘 작동하였다. $Pd(OAc)_2$: XPhos는 1:1 비 보다는 2:1의 L:M 비로 더 잘 작동하였다. 또한, $Pd(PPh_3)_4$ 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$가 작동하였다. 반응의 상대 속도(고속부터 저속까지)는 $Pd(OAc)_2$ > $Pd_2(dba)_3$ > $PdCl_2(CH_3CN)_2$이다. $Pd(OAc)_2$ 및 $Pd_2(dba)_3$는 5 시간에 100 %에 근접한 전환을 달성하였다. $PdCl_2(CH_3CN)_2$는 5 시간에 >80 % 전환을 달성하였으며 24 시간에 100 %에 근접한 전환을 달성하였다. $Pd_2(dba)_3$(1 몰%)는 24 시간에 >60 % 전환을 달성하였다.

[1303] 또한, 알카인 출발 물질 및 생성물의 안정성을 반응 조건 하에서 조사하였다. 생성물은 $PdCl_2(MeCN)_2$, $Pd_2(dba)_3$, 또는 $Pd(OAc)_2$를 촉매로서 사용하였을 때 안정한 것으로 나타났다. 알카인 출발 물질은 $PdCl_2(MeCN)_2$, 또는 $Pd_2(dba)_3$을 촉매로 사용하였을 때 안정한 것으로 나타난 반면에, $Pd(OAc)_2$가 사용되었을 때에는 알카인 출발 물질의 분해가 관찰되었다.

[1304] 염기 스크린

[1305] 염기의 효과를 2 개의 상이한 금속 공급원인 $PdCl_2(MeCN)_2$ 및 $Pd_2(dba)_3$과 함께 K_2CO_3, K_3PO_4 및 DIPEA를 사용하여 연구하였다. 모든 실험은 용매로서 아세토니트릴을 사용하여 70 ℃에서 수행하였다. 염기로서 K_2CO_3 및 K_3PO_4를 사용한 실험은 DIPEA에 비해 더 빠르고 우수한 전환을 나타냈다.

[1306] 리간드 스크린

[1307] 다양한 리간드를 다음 조건을 사용하여 스크린하였다: $Pd(OAc)_2$ 5 몰%, 한자리 리간드에 대해 2:1의 L:M 비 및 두자리 리간드에 대해 1:1의 L:M 비, 1.2 당량 알카인, 1.2 당량 K_2CO_3, MeCN(30 rv), 70 ℃. XPhos를 대조 반응으로서 사용하였다. 결과를 하기 표에 열거하였다. 또한, 리간드 MePhos 및 cBRIDP를 시험하였다. cBRIDP는 XPhos 외에 최고 전환을 제공하였다.

포스핀 리간드	전환 (21 시간)	포스핀 리간드	전환 (21 시간)	비스포스핀 리간드	전환 (21 시간)
PCy_3	50.5	DavePhos	80.7	dppp	30.5
PCy_2Ph	39.4	^{i}Bu 트리플케이지	4.9	dppe	23.1
P^iPr_3	20.8	P^tBu_2Cy	2.5	dppb	43.5
$PCy_2{}^t$Bu	55.9	P^tBu_3	61.8	BINAP	52.5
CataCXium A	72.5	CataCXium PICy	87.9	DPEPhos	65.6
$P(MeOC_6H_4)_3$	53.2	$P^tBu_2(PhNMe_2)$	52.0	dppf	67.0
$PPh_2(C_6H_4CO_2H)$	10.3	PPh_3	41.3	dbpf	80.8
$PPh_2(C_6H_4SO_3H)$	24.2	리간드 없음	0	XantPhos	58.4
SPhos	65.6	대조 반응	100	N-^{t}Bu$_2$P 아제틴	65.9
JohnPhos	89.2				

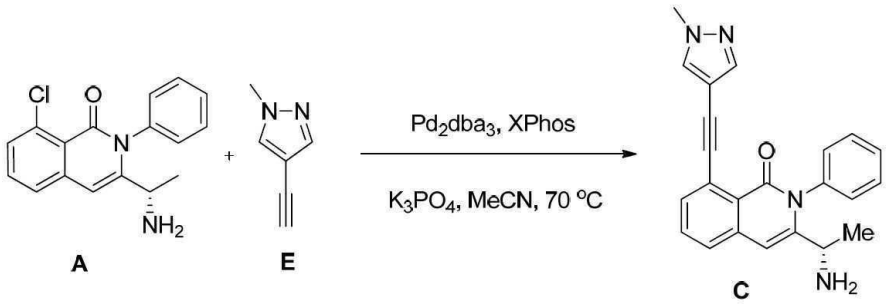
[1308]

[1309] 용매 스크린

[1310] 5 개의 수비혼화성(water immiscible) 용매를 다음 반응 조건을 사용하여 스크린하였다: $Pd_2(dba)_3$ 5 몰%, 한자리 리간드에 대해 2:1의 L:M 비 및 두자리 리간드에 대해 1:1의 L:M 비, 1.5 당량 알카인, 1.2 당량 K_2CO_3, 용매(30 rv), 70 ℃. 결과는 모든 스크린된 용매가 작동하였음을 나타냈으며, 반응의 상대 속도(고속부터 저속까지)는 MeCN (대조) > iPrOAc > 2-MeTHF > EtCN, MEK >> 톨루엔이다. 모든 스크린된 용매(톨루엔 제외)은 5 시간에 >90 % 전환을 달성하였으며, 성능은 MeCN 대조에 근접하였다. 톨루엔은 24 시간에 >90 % 전환을 달성하였다. 수비혼화성 용매는 Pd 전류물을 제거하기 위한 작업에 유리할 수 있다.

[1311] 전체 반응 조건에 대해 스크린하기 위해 추가 연구를 수행하였다. 3 개의 리간드(XPhos, cBRIDP , 및 CataCXiumPICy), 2 개의 염기(K_3PO_4 및 K_2CO_3), 3 개의 용매(MeCN, 2-Me-THF, 및 톨루엔), 1 내지 5 몰%의 Pd 로딩을 갖는 Pd 공급원으로서 $Pd_2(dba)_3$를 연구하였다. 결과를 기초로 하여, $Pd_2(dba)_3$ (1 몰%), XPhos (2 몰%), MeCN 중의 염기로서 K_3PO_4를 추가 연구를 위해 선택하였다.

[1312] 실시예 17. 화합물 C의 스케일 업



[1313]

[1314] 상부 교반기, 온도 프로브, 응축기 및 교반기가 장착된 1 L 재킷형 반응기를 최소 1 시간 동안 질소로 퍼지시켰다. 인산칼륨 삼염기(1.2 당량, 42.65 g), 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸(1.2 당량, 21.34 g) 및 화합물 A(1 wt, 1 당량 50.05 g)을 반응 용기에 충전하였다. 아세토니트릴(14 부피, 700 mL)을 반응 용기에 충전하였다. 고체 충전에 사용된 병을 헹구기 위해 소량을 사용하였다. 교반을 시작하였다. 교반은 모든 고체를 현탁하기에 충분한 것으로 밝혀진 470 rpm으로 설정하였다. 반응 혼합물을 40 ± 2 ℃(내부 온도)까지 가열하였다.

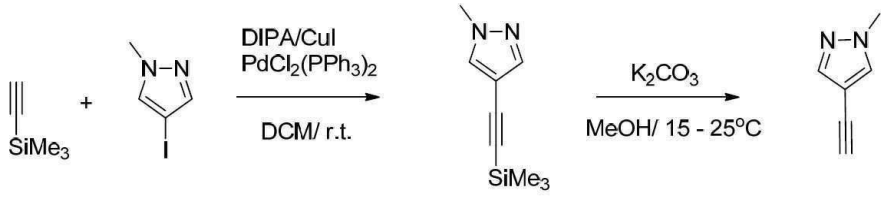
[1315] 질소 비활성화된 글로브박스에서 제2 용기(100 mL 둥근 바닥 플라스크)에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.01 당량 1.533 g), 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐(XPhos)(0.02 당량 1.595 g) 및 아세토니트릴(1 부피, 50 mL)을 충전하였다. 촉매/리간드 용액을 40 ℃에서 40 분 동안 교반하였다.

[1316] 촉매 용액을 반응 용기로 옮기기 전에 추가 30 분 동안 질소로 제1 반응 용기를 퍼지시켰다. 공기/수분 노출을 최소화하기 위해 바늘 및 시린지를 사용해 촉매 용액을 옮겼다. 반응 혼합물을 70 ℃(내부 온도)까지 가열하였

다. 반응을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 20.5 시간에 샘플링하였을 때 반응을 완료하였다. 열을 끄고 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 25 ℃까지 냉각시켰다.

[1317] 현탁액을 유리 소결 깔때기를 사용하여 여과하고 잔류물을 아세토니트릴(1 x 2 부피, 100 mL)로 세척하였다. 세척물을 여과물(생성물 층)과 조합하였다. 여과물(생성물 층)을 반응 용기로 다시 옮겼다. 반응 용기를 질소 퍼지 하에 위치시켰다. 2-머캅토에틸 에틸 설파이드 실리카[포스포닉스 셈26(PhosphonicS SEM26)](50 중량% wrt 화합물 A, 25 g)를 용기에 충전하였다. 스캐빈저를 6 시간 동안 28 ℃에서 교반하였다. 스캐빈저를 여과하고 아세토니트릴(1 x 2 부피, 100 mL)로 세척하였다. 세척물을 여과물(생성물 층)과 조합하였다. 용액을 깨끗한 증류 용기로 옮겼다. 반응 부피를 주위 압력(95-100 ℃의 재킷 온도)에서 5 부피까지 감소시켰다. 용기를 75 분에 걸쳐 50 ℃(내부 온도)까지 냉각시켰다. MTBE를 45 ℃ 이상의 배치 온도를 유지하면서 천천히(50 mL 분취량) 첨가하였다. 결정화가 개시되면 MTBE 첨가를 15 분 동안 유지하였다. 나머지 MTBE를 총 15 부피(750 mL)가 첨가될 때까지 천천히 첨가하였다. 1 시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 2 시간에 걸쳐 25 ℃까지 다시 냉각시키고 밤새 유지하였다. 추가 MTBE 5 부피(250 mL)를 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 1 시간 동안 유지하였다. 생성물을 여과하고 아세토니트릴(2 x 2 부피, 2 x 100 mL)로 세척하였다. 세척물을 모액과 조합하였다. 고체를 진공 하에서 15 분 동안 탈액시켰다. 고체를 결정화 디시로 옮기고 진공 오븐 내에 놓았으며 40 시간 동안 공기 블리드와 함께 진공 하의 40 ℃에서 건조하였다. 회수된 고체 = 52.88 g, 수율 = 85.8 %.

[1318] 실시예 18. 화합물 E의 제조

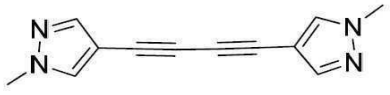


[1319]

[1320] 단계 1: i) DIPA(1.3 당량)/ CuI(0.02 당량)/$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.01 당량)/TMS아세틸렌(1.2 당량)/CH_2Cl_2(10 부피)/ r.t.- 40 ℃/2 시간; ii) r.t.까지 냉각 및 여과; iii) 2 M HCl(1.3 당량)로 세척; iv) r.t.의 실리아멧츠 디아민(SiliaMetS Diamine)으로 처리; v) 여과 및 감압 하에서 CH_2Cl_2를 5 부피까지 감소; vi) 감압 하에서 용매를 헥산(5 부피)으로 교체; vii) r.t.까지 냉각; 및 viii) 여과, 세척 및 건조.

[1321] 단계 2: 화합물 F를 단계 2(조생성물)로 직접 취하였다; MeOH에 용해시키고 r.t.에서 K_2CO_3로 처리하였다; 반응이 완료되었을 때 염기를 여과하였다; 용매를 건조상태까지 증발시켰다; MTBE에 오일을 용해시키고 실리카 플러그를 통과시켰다; 여과물을 건조상태까지 농축시켰다; 생성물을 진공 증류에 의해 단리시켰다(2-3 회). 수율= 68 %.

[1322] 실시예 19. 화합물 F의 제조를 위한 반응 조건 스크리닝

[1323] 실시예 18의 단계 1은 0.01 당량의 PdCl2(PPh3)2 및 0.02 당량의 CuI를 사용하였다. 20 개의 실험을 수행하여 팔라듐/색을 제거하기 위해 필요한 포집을 피하거나 감소시키기 위한 촉매의 양을 감소시킬 수 있는지 조사하였다. 실험을 2 g 규모로, $PdCl_2(PPh_3)_2$의 5 개 로딩(0.001, 0.002, 0.004, 0.0055, 및 0.01 당량) 및 CuI의 4 개 로딩(0.001, 0.005, 0.0125, 및 0.02 당량)을 이용하여 수행하였다. 상이한 시점에서 반응 혼합물의 IPC: 4 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간 및 24 시간. 샘플을 HPLC에 의해 분석하여 전환의 진화 및 SM의 %영역 및 불순물(특히 호모커플링 다이아인 부산물 )를 결정하였다.

[1324] 도 34a는 2 시간에서의 반응 전환(% 영역)을 도시한다; 도 34b는 24 시간에서의 반응 전환(% 영역)을 도시한다; 도 34c는 24 시간에서의 생성물/다이인 비(% 영역)를 도시한다; 또한 도 34d는 24 시간에서의 다이아인 함량(% 영역)을 도시한다. 결과는 반응 전환이 Pd 및 Cu 함량 둘 다에 의해 영향을 받지만, 다이아인 형성은 Pd 함량에 의해 최초에 영향을 받는다는 것을 나타낸다. 구리는 Pd 함량이 낮을 때 더 큰 영향을 갖는다. 반응은 낮은 수준의 Pd로 완료에 도달할 수 있다. Pd 양의 감소는 다이아인 불순물의 형성을 감소시킬 수 있다. 상기 결과를 기초로 하여, 0.003 당량의 Pd 촉매 및 0.0175 당량의 CuI가 최적의 조건일 수 있다.

[1325] 0.003 당량의 Pd 촉매 및 0.0175 당량의 CuI를 사용한 예시 연구를 다음과 같이 수행하였다. 4-요오드-1-메틸피라졸(250 g, 1190 mmol), 요오드화구리(3.99 g, 20.82 mmol, 0.0175 당량), 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(2.53 g, 3.57 mmol, 0.003 당량)를 질소 하의 r.t에서 반응기에 충전하였다. DIPA(219 mL, 1547 mmol)를 단일 부분으로 시린지를 통해 22 ℃의 진공 하에서 반응기에 충전하였다. ACS 등급 DCM(2500 mL)을 충전하였다. 반응기를 질소로 ≥ 5 분 동안 플러쉬시켰으며 온도를 15 ℃로 설정하였다. 트리아메틸실릴아세틸렌(205 mL, 1428 mmol)을 시린지 펌프를 통해 30 분에 걸쳐(또는 82 mL/시간 또는 1.4 mL/분) 15 ℃에서 충전하였다. 10 mL의 톨루엔을 첨가 말미에 플르사크에 첨가하여 용기를 세척하였다. 반응을 24 시간 후에 HPLC에 의해 모니터링하였다(반응은 8 - 24 시간에 완료되었다).

[1326] HCl(1785 mL, 3570 mmol)을 15 ± 3 ℃에서 충전하고 혼합물을 ≥ 15 분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 혼합물을 침강시키고 층을 ≥ 10 분에 걸쳐 분리하였다. 상부층은 맑은 황색이었으며 하부는 맑은 오렌지색이었다. 층을 나누고 상부층을 폐기하였다. 10 부피(2500 mL)의 20 중량% 티오황산나트륨을 하부층에 충전하여 팔라듐 및 구리를 포집하였다. 혼합물을 r.t의 질소 하에서 밤새 교반하였다. 상을 ≥ 10 분에 걸쳐 분리시켰다. 층을 분리하였다.

[1327] 유기층을 깨끗해진 반응기로 다시 옮기고, 5 부피(1250 mL)까지 증류하였다. 5 부피의 헥산(1250 mL)을 첨가하고 5 부피까지 증류하였다. 5 부피의 헥산(1250 mL)을 다시 첨가하고 5 부피까지 증류하였다. 다른 5 부피의 헥산(1250 mL)을 첨가하고 1 시간 동안 환류까지 가열한 다음, r.t까지 냉각시켰다. 혼합물을 와트만(Whatman) 여과지로 여과하여 알카인 2량체 부산물을 제거하였다. 이것에서 형성된 모액 결정을 깨끗한 용기로 다시 옮겼다. 용매를 5 부피(1250 mL)까지 증류하고, 1 시간에 걸쳐 24 ℃까지 냉각시킨 다음, 0 ℃까지 냉각하였으며 1 시간 동안 숙성시켰다. 결정 생성물을 여과하고, 2x 1 부피의 차가운 헥산으로 세척하였으며, 건조하고 수집하였다.

[1328] 실시예 20. 화합물 E의 제조를 위한 반응 조건 스크리닝

F E

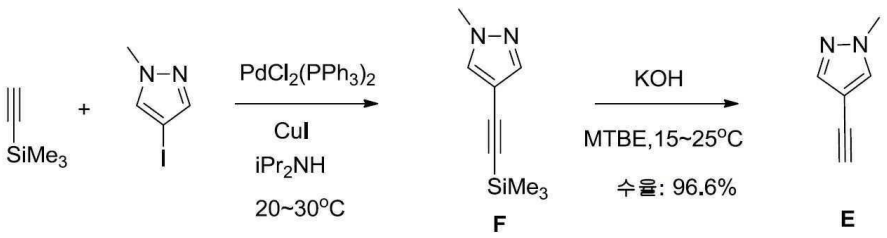
[1329]

[1330] 이상성 용매계(수성 염기 용매 및 비수혼화성 염기의 혼합물)에서 화합물 F의 탈보호를 조사하였다. 결과를 하기 표에 요약하였다. 실험을 100 mg 규모로 수행하였다. 열 및 상 전이 촉매 사용은 수율을 개선시키지 않았다.

	MTBE			DCM			에틸 아세테이트		
	2 시간	15 시간	24 시간	2 시간	15 시간	24 시간	2 시간	15 시간	24 시간
KOH	92%	100%	X	17.87%	93.20%	98.39%	0%	0%	0%
NaOH	6.90%	67.90%	85.28%	4.28%	18.90%	26.70%	0%	0%	0%
$NaHCO_3$	0%	2.64%	2.74%	0.00%	0%	0%	0%	0%	0%
K_3PO_4	5.78%	96.46%	100.00%	5.21%	37.79%	54.62%	3.81%	4.22%	4.96%
K_2CO_3	9.98%	62.22%	78.96%	1.04%	10.48%	14.54%	1.05%	2.88%	3.68%

[1331]

[1332] 실시예 21. 화합물 E의 스케일 업



F E

[1333]

[1334] 단계 1:

[1335] 깨끗하고 건조한 500 L의 글라스 라이닝 반응기(glass-lined reactor) A를 -0.08--0.05 MPa로 비우고 정상 압력까지 질소를 채웠다. 이를 3 회 반복하였다. 반응기를 산소 함량에 대해 샘플링하여 그것이 ≤3 %임을 확인하

였다.

[1336] 다이이소프로필아민(106.0 kg) 및 1-메틸-4-요오드-1H-피라졸(24.3 kg, 23.6 kg 보정됨)을 15-25 ℃에서 반응기 A에 첨가하였다. 요오드화구리(0.37 kg)를 15-25 ℃에서 질소의 보호 하에 반응기 A에 첨가하였다. 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(1.09 kg)를 15-25 ℃에서 질소의 보호 하에 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20-30 분 동안 교반하였다. 트라이메틸실릴아세틸렌(22.2 kg, 14.0 kg 보정됨)을 15-30 ℃에서 각 부분에 대해 4-5 kg 및 20-30 분의 간격으로 나누어 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20-30 ℃에서 반응시켰다. 2 시간 이후, 혼합물을 1-메틸-4-요오드-1H-피라졸의 면적%가 ≤ 0.5 %가 될 때까지 HPLC에 의한 순도 분석을 위해 1-2 시간마다 샘플링하였다.

[1337] 반응이 완료된 이후, 혼합물을 스테인리스강 원심분리기로 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(9.2 kg x2)로 2회 세척하였다. 여과물을 반응기 A로 옮기고 40-60 L가 남을 때까지 T ≤ 45 ℃의 감압(P ≤ -0.08 MPa) 하에서 농축시켰다. 메틸 tert-부틸 에터(92.5 kg)를 혼합물에 첨가하고 40-60 L가 남을 때까지 농축시켰다. 메틸 tert-부틸 에터(92.5 kg)를 농축된 혼합물에 첨가하였으며 혼합물을 다이이소프로필아민 잔류물 분석을 위해 샘플링하여 그것이 ≤ 1 %임을 확인하였다. 활성 탄소(4.9 kg)를 15-25 ℃에서 혼합물에 첨가하였으며 혼합물을 교반 하에서 6-8 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 15-25 ℃에서 스테인리스강 누체 필터로 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(9.2 kg x2)로 2회 세척하였다. 정제수(121.6 kg) 중의 시트르산 일수화물(6.1 kg)의 용액을 15-25 ℃에서 여과물에 첨가하였다. 혼합물을 20-30 분 동안 교반하고 분리 전에 20-30 분 동안 침강시켰다. 에멀전 층을 수성 상으로 분리하였다. 수성 상을 pH 분석 및 중량% 분석을 위해 샘플링하여 pH가 < 7임을 확인하였다. 활성 탄소(4.9 kg)를 15-25 ℃에서 혼합물에 첨가하였으며 혼합물을 교반하에서 6-8 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 15-25 ℃에서 스테인리스강 누체 필터로 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(9.2 kg x2)로 2회 세척하였다. 여과물을 확인하여 그것이 황색 용액임을 확인하였다.

[1338] 여과물을 반응기 B로 옮기고 30-40 L가 남을 때까지 T ≤ 35 ℃의 감압(P ≤ -0.08 MPa) 하에서 농축시켰다. 무수 에탄올(96.3 kg)을 혼합물에 첨가하고 30-40 L가 남을 때까지 T ≤ 45 ℃에서 농축을 계속하였다. 혼합물을 메틸 tert-부틸 에터 잔류물 분석을 위해 샘플링하여 그것이 ≤ 0.5 %임을 확인하였다. 혼합물을 15-25 ℃까지 냉각시켰다. 정제수(121.3 kg)를 25-50 kg/시간의 기준 속도로 15-25 ℃에서 연동 펌프를 통해 혼합물에 첨가하였다. 갈색 황색 고체가 침전되었다.

[1339] 혼합물을 15-25 ℃에서 결정화시켰다. 2 시간 이후, 혼합물을 모액 중량% 분석을 위해 그것이 ≤ 0.5 %가 되거나 2 개 샘플 사이의 차이가 ≤ 0.3 %가 될 때까지 1-2 시간마다 샘플링하였다. 혼합물을 스테인리스강 누체 필터로 여과하였다. 여과 케이크를 정제수(12.1 kg x2)로 2회 세척하였다. 여과 케이크를 스테인리스강 누체 필터에서 쓸어내었다. 12 시간 이후, 고체를 에탄올 잔류물에 대해 그것이 ≤ 1 %가 될 때까지 6-8 시간마다 샘플링하였다. 생성물을 하나의 플라스틱 백에 포장하였다. 생성물 중량 = 12.0 kg, 수율 = 52.3%, 순도(HPLC) = 98.9%.

[1340] 단계 2:

[1341] 깨끗하고 건조한 1000 L의 글라스 라이닝 반응기 A 및 글라스 라이닝 반응기인 500L 반응기 B를 -0.08--0.05 MPa로 비우고 정상 압력까지 질소를 채웠다. 이를 3 회 반복하였다. 반응기를 산소 함량에 대해 샘플링하여 그것이 3 %를 초과함을 확인하였다.

[1342] 메틸 tert-부틸 에터(88.8 kg) 및 화합물 F(단계 1로부터의 12.0 kg 미정제물, 10.5 kg 조정됨)를 15-25 ℃에서 반응기 A에 첨가하였다. 교반기를 시작하였다. 이어서, 정제수(108.0 kg) 중의 수산화칼륨(12.0 kg)의 용액을 15-25 ℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15-25 ℃에서 반응시켰다. 4 시간 이후, 혼합물을 HPLC에 의한 순도 분석을 위해 화합물 F의 면적%가 1.0 % 이하가 될 때까지 2-4 시간 마다 샘플링하였다.

[1343] 활성 탄소(1.2 kg)를 15-25 ℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 2-3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15-25 ℃에서 스테인리스강 누체 필터로 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(22.2 kg x2)로 2회 세척하였다. 여과물을 20-30 분 동안 교반하고 분리 전에 15-25 ℃에서 20-30 분 동안 침강시켰다. 단계 1의 모액(354.9 kg) 및 메틸 tert-부틸 에터(205.6 kg)를 반응기 B에 첨가하였다. 혼합물을 30-40 분 동안 교반하고 분리 전에 15-25 ℃에서 20-30 분 동안 침강시켰다. 활성 탄소(1.2 kg)를 15-25 ℃에서 유기상에 첨가하였다. 혼합물을 2-3 시간 동안 교반하였다. 합물을 15-25 ℃에서 스테인리스강 누체 필터로 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(22.2 kg x2)로 2회 세척하였다. 유기상 및 여과물을 반응기 B 내로 조합하고 160-190 L가 남을 때까지 T ≤ 25 ℃의 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물을 200L 철 드럼으로 옮겼다. 반응기 벽을 헹구기 위해 메

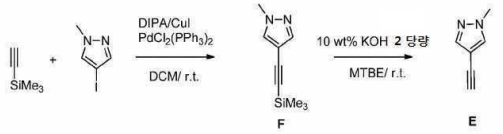
틸 tert-부틸 에터(24.2 kg)를 반응기 B에 첨가하고 린스액을 혼합물과 조합하였다.

[1344] 깨끗하고 건조한 80 L의 글라스 반응기 C를 -0.08--0.05 MPa로 비우고 정상 압력까지 질소를 채웠다. 이를 3 회 반복하였다. 반응기를 산소 함량에 대해 샘플링하여 그것이 ≤ 3 %임을 확인하였다. 혼합물을 반응기 C로 나누어 옮기고 25L가 남을 때까지 T ≤ 25 ℃의 감압 하에서 농축시켰다.

[1345] n-헵탄(16.3 kg)을 15-25 ℃에서 혼합물에 첨가하고 혼합물을 메틸 tert-부틸 에터 잔류물 분석을 위해 샘플링하였다. 혼합물을 교반 하에 55-60 ℃까지 가열하였다. 이어서, 혼합물을 10-15 ℃/시간의 기준 속도로 -10-0 ℃까지 냉각시켰다. 혼합물을 결정화를 위해 -10-0 ℃에서 교반하였다. 1-2 시간 이후, 혼합물을 모액의 중량% 분석을 위해 그것이 ≤3 중량%가 될 때까지 2-3 시간마다 샘플링하였다. 혼합물을 여과 플라스크로 여과하였으며 여과 케이크를 사전 냉각된 n-헵탄(총 8.1 kg, -10-0 ℃)으로 2회 세척하였다. 여과 케이크 및 메틸 tert-부틸 에터(8.9 kg)를 15-25 ℃에서 20 L 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 모든 고체가 시각적 확인에 의해 완전히 용해될 때까지 교반하였다.

[1346] 혼합물을 반응기 C로 옮기고 메틸 tert-부틸 에터(35.5 kg)를 15-25 ℃에서 인라인 필터를 통해 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10-15 L가 남을 때까지 T ≤ 25 ℃의 감압 하에서 농축시켰다. 메틸 tert-부틸 에터(~26.6 kg x2)를 혼합물에 첨가하고 농축을 계속하였다. 메틸 tert-부틸 에터(26.7 kg)를 혼합물에 첨가하고 혼합물을 KF 분석을 위해 샘플링하여 그것이 ≤ 0.4 %임을 확인하였다. 혼합물을 증류액이 관찰되지 않을 때(~10L가 남을 때)까지 T ≤ 25 ℃의 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물을 10 L 플라스크 E로 옮기고 고체가 형성될 때까지 오일 펌프로 감압 하에서 비웠다. 생성물을 25-30 ℃로 가열한 다음 6 개의 액체 양동이로 옮겼다. 내부 포장: 약학 등급 HDPE 액체 양동이로 백에 담았다. 외부 포장: 식품 등급 보안 밀봉이 있는 약학 등급 LDPE 백. 제품 중량: 6.1 kg, 수율=94.4%, 순도(HPLC)=98.9%.

[1347] 실시예 22. 화합물 E의 제조



[1348]

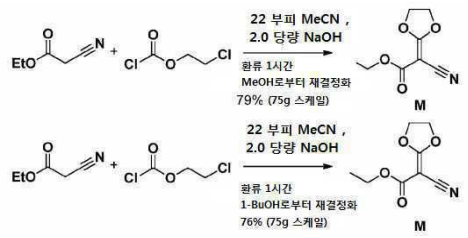
[1349] 단계 1은 실시예 18의 단계 1과 같은 절차에 따라 수행하였다.

[1350] 단계 2: 반응 말미에, 유기층이 분리되어 나왔다. 용매를 진공 하에 증류하였고 이어서 화합물 E를 증류하였다. 수율 = 85-88%, 무색 결정질 고체

[1351] 화합물 F 조생성물을 추가의 정제없이 단계 2로 텔레스콥(telescope)할 때, 두 단계의 전체 수율은 약 57%이었다. 두 층 모두 어두운 갈색이었고 고체 물질이 존재하였기 때문에 상을 나누기가 어려웠다. 색을 어느 정도 제거하기 위해 탄소 처리가 필요할 수 있다. 증류된 화합물 E는 황색 오일로서 제공되었다.

[1352] 대안으로, 화합물 F를 단계 1 후 단계 2에 사용되기 전에 재결정화하였다. 재결정화 수율은 약 71-78%이었고, 화합물 F의 약 25%는 모액에 남아 있었다. 두 단계의 전체 수율은 약 85-88%이었다. 상 나누기 및 1회 증류만이 화합물 E를 무색 결정으로 수득하기 위해 필요하였다. 텔레스콥 접근법으로부터 염수 세척과 탄소 처리를 안 해도 되었다.

[1353] 실시예 23. 화합물 M의 제조



[1354]

[1355] MeOH로부터 재결정화하면 보통의 용해도에 기인하여 비교적 높은 손실을 만들어 냈다.

[1356] 1-프로판올로 다시 슬러리화하는 것은 대규모이거나 덩어리가 존재하는 경우는 덜 효율적이었다.

[1357] 1-부탄올이 재결정화를 위해 사용된 예시적 연구가 다음과 같이 수행되었다. 용매로 1-BuOH가 편리하며, 다음

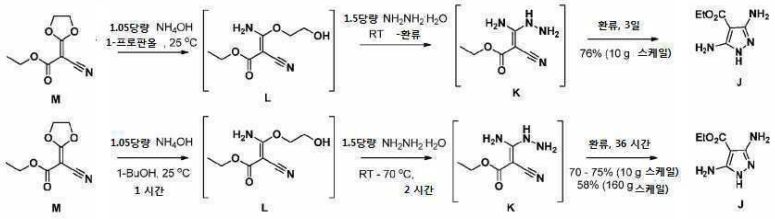
반응을 위한 용매이기도 하기 때문이다.

[1358] MeCN (15 부피) 및 NaOH (2 당량)을 적당한 크기의 재킷형 반응기 안으로 충전하였다. 혼합을 시작하였고 재킷을 15 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. 재킷을 필요한 온도를 유지하도록 조절하면서, 에틸 시아노아세테이트를 20 내지 30 분의 기간에 걸쳐 반응기에 충전하였다. 일단 모두 충전되면, 재킷을 20 ℃를 유지하도록 설정하였고 교반을 2 시간 동안 계속하였다. 탈양성자화로부터 발열은 약했고 대규모에서도 조절하기 용이하였다. 2 시간 후, 재킷이 10 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. MeCN (2 부피) 중 2-클로로에틸 클로로포름에이트 (1 당량)의 용액을 반응기에 적어도 1 시간에 걸쳐 충전하였다. 재킷을 10-15 ℃의 내부 온도를 유지하도록 필요에 따라 조절하였다. 일단 모두 충전하면, 용액을 1 시간 동안 환류시켰다. 환류 후, 반응기 내용물을 실온까지 냉각시키고 발생한 NaCl를 여과에 의해 제거하였다. 필요하면 용액을 이 지점에서 밤새 유지할 수 있다.

[1359] 용액을 깨끗해진 반응기에 다시 충전하였고 진공 하에 증류하여 5 부피가 남을 때까지 MeCN을 제거하였다. 5 부피 당 한 번 꼴로, 진공을 풀고 1-BuOH 5 부피를 반응기에 충전하였다. 증류를 다시 시작하고 5 부피까지 계속하였다. 이러한 증류 과정 동안, 물질이 침강하기 시작하였다. 5 부피 당 한 번 꼴로, 진공을 풀고 모액 샘플을 NMR 또는 GC에 의한 분석을 위해 취하였다. 이 때 통과 IPC (in-process control)는 1-BuOH 중에 5 몰% MeCN 미만이 요구되었다. IPC가 실패하면, 증류는 계속되었고 나중 시점에서 재-샘플링하였고, IPC는 마침내 통과하였다. 일단 통과 IPC가 수득되면, 슬러리를 실온에서 냉각시키고 필요하다면 밤새 유지하였다.

[1360] 슬러리를 부흐너 깔때기를 사용하여 여과하고 케이크를 1.33 부피 1-BuOH로 1회 슬러리 세척하였고 1.33 부피의 1-BuOH로 1회 치환 세척하였다(displacement wash). 케이크를 진공 오븐에서 일정한 중량에 도달할 때까지 건조시켰다. 이러한 단계의 일반적인 수율은 75-80%이고 반응은 225g 스케일로 수행되었다.

[1361] 실시예 24. 화합물 J의 제조



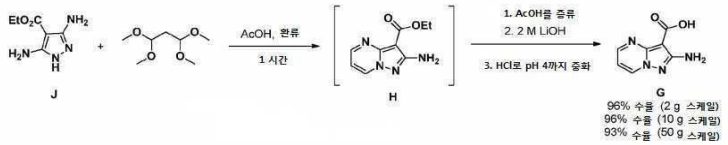
[1362]

[1363] 1-부탄올이 용매로서 사용된 예시적 연구는 다음과 같이 수행되었다.

[1364] 화합물 M 및 1-BuOH (6.5 부피)를 적당한 크기의 재킷형 반응기 안으로 충전하였다. 혼합을 시작하였고 재킷을 25 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. 수성 암모니아(1.1 당량)를 상기 반응기에 충전하였다. 암모니아의 용해로부터 초기 흡열이 있었고 이어서 반응기 시작되면서 아주 약한 발열이 있었다. IPC 샘플은 최소 1.5 시간 후에 취해야 하고 통과 기준은 출발 물질이 잔류하는 면적으로 1 면적% 미만이다. 일단 통과 IPC가 수득되면, 하이드라진 일수화물 (1.5 당량)을 상기 반응기에 충전하고 재킷을 70 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. 2 시간 후, IPC 샘플을 취할 수 있고 통과 시험은 중간생성물 (화합물 L)이 잔류하는 면적으로 1 면적% 미만이어야 한다. 일단 이러한 통과 IPC가 발생하면, 재킷을 105-110 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다 (환류). 이어서, 반응을 약 40시간 동안 진행되도록 하였다.

[1365] 이어서 용액을 80 ℃까지 냉각시키고 IPC 샘플을 취하였다. 이때 반응을 환류하기 위해 재가열하였다. 통과 기준은 중간생성물 (화합물 K)이 잔류하는 면적% 1 미만이었다. 일단 이러한 통과 IPC가 수득되면, 용액을 20 ℃까지 2 시간 동안 냉각시켰고 슬러리를 일단 그 온도에 도달하면 2 시간 동안 유지하였다. 상기 슬러리를 부흐너 깔때기를 사용하여 여과하였고 케이크 슬러리를 2 부피의 1-BuOH로 2회 세척하고 1 부피의 1-BuOH로 1회 치환 세척하였다. 케이크를 진공 오븐에서 일정한 중량까지 건조시켰다. 이러한 절차를 200 g 스케일로 수행하였다.

[1366] 실시예 25. 화합물 G의 제조



[1367]

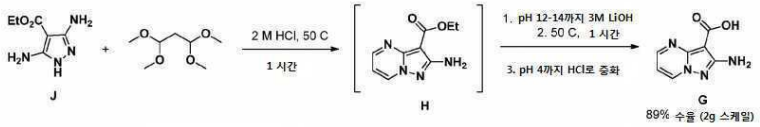
[1368] 예시적 연구에서, 3 부피의 AcOH를 사용하였다. AcOH를 높은 온도에서 약한 진공 하에 증류하여 용액 안에서 유지하였다. 일단 증류가 끝나면, LiOH 용액을 직접 부가하였다. 전체 순도는 약 95%이었다.

[1369] 또 다른 예시적 연구를 다음과 같이 수행하였다: 화합물 J 및 AcOH (7.5 부피)를 적당한 크기의 재킷형 반응기 안으로 충전하였다. 혼합을 시작하였고 재킷을 25 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. 테트라메톡시프로판 (1.01 당량)을 상기 반응기에 충전하고 재킷을 95 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. 일단 이 온도가 되면, 반응은 1.5 시간 동안 계속해서 혼합하였고 이어서 IPC 샘플을 취하였다. IPC에 대한 통과 기준은 화합물 J가 잔류하는 면적% 1 미만이었다. 필요한 경우, 테트라메톡시프로판 0.05 당량을 추가로 부가하여 반응이 완결되도록 하였다. 일단 통과 IPC가 수득되면, 용액을, 때 이른 침강을 방지하기 위해 60 ℃ 초과의 용액 온도를 유지하면서, 진공 증류에 의해 3 부피까지 농축시켰다. 일단 목표 부피가 달성되었으면, 재킷을 50 ℃의 내부 온도가 유지되도록 설정하였다. 이어서 NaOH의 4M 용액을 상기 반응기에 캐뉼라를 통해 충전하고 잔류 AcOH를 중화시켰다. 일반적으로 약 10 부피의 염기 용액이 요구되었다. 중화는 pH 프로브에 의해 모니터링되었다. 고체가 충전 과정 동안 침강하기 시작하였다.

[1370] 일단 중화되면, 슬러리를 20 ℃까지 냉각시키고 부흐너 깔때기를 통해 단리 되기 전에 1 시간 동안 그 온도에서 유지하였다. 케이크를 2 부피의 물로 2회 세척하였고 2 부피의 MeOH로 1회 세척하였다. 이어서 고체를 일정한 중량에 도달할 때까지 진공 오븐 안에서 건조시켜 화합물 H를 수득하였다. 이러한 절차를 110 g 스케일로 수행하여 과립상의 밝은 갈색 고체를 생성하였다.

[1371] 화합물 H 및 MeOH (3.6 부피)를 적당한 크기의 재킷형 반응기 안으로 충전하였다. 혼합을 시작하였고 재킷을 25 ℃의 내부 온도를 유지하도록 설정하였다. 물 (12 부피) 중 LiOH (4.4 당량)의 용액을 수 분에 걸쳐 서서히 반응기에 충전하였다. 충전할 때 약간의 발열이 있었지만, 적은 양이었고 쉽게 관리되었다. 일단 모두 충전되면, 슬러리를 최소 2 시간 동안 50 ℃까지 가열하였다. 이 시간 후, IPC 샘플을 화합물 H 면적%가 1 미만이라는 목표하는 통과 사항을 사용하여 취하였다. 일단 통과 IPC가 수득되면, 재킷을 슬러리를 10 ℃에서 유지하도록 설정하였다. pH는 캐뉼라를 통해 전달된 6M 및 1M HCl을 사용하여 4까지 조정하였다. 6M HCl를 초기 조정을 위해 사용하였고 1M HCl을 적정 말미에 사용하였다. 필요하다면 슬러리를 이 지점에서 밤새 유지하였다.

[1372] 슬러리를 부흐너 깔때기로 여과하였고 케이크를 3 부피의 물로 2회 세척하였고 3 부피의 MeOH로 1회 세척하였다. 이어서 케이크를 진공 오븐 안에서 일정한 중량까지 건조시켰고 화합물 G를 수득하였다. 이러한 절차를 122 g 스케일로 수행하여 엷은 황색 고체를 수득하였다.



[1373]

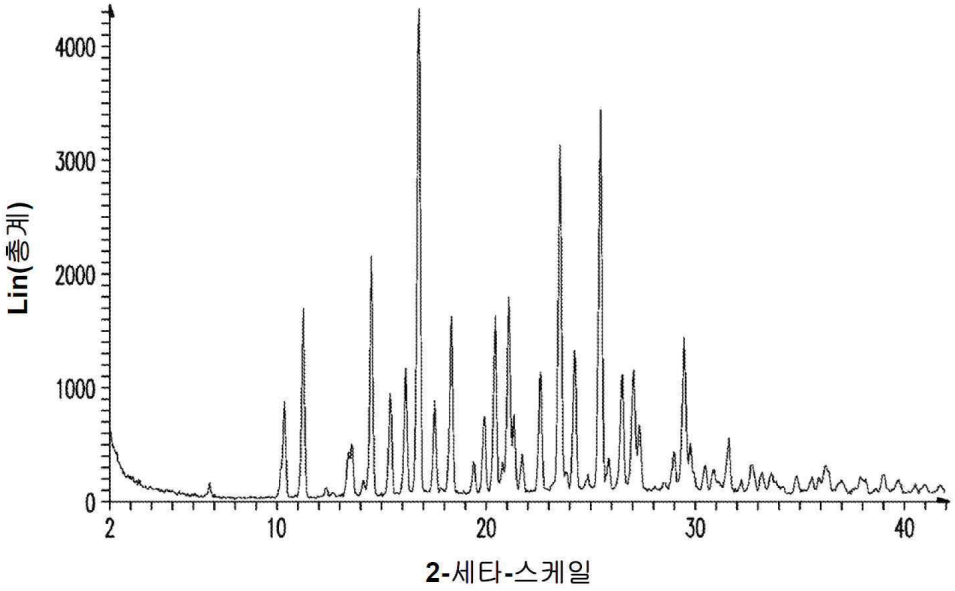
[1374] 대안적인 예로, 반응을 AcOH 대신 산으로서 HCl을 사용하여 수행하였다.

[1375] 세 단계에서(화합물 M의 제조, 화합물 J의 제조 및 화합물 G의 제조) 전체 평균 수율은 약 40-45%이었고, 생성물은 회백색 색상으로 수득되었다.

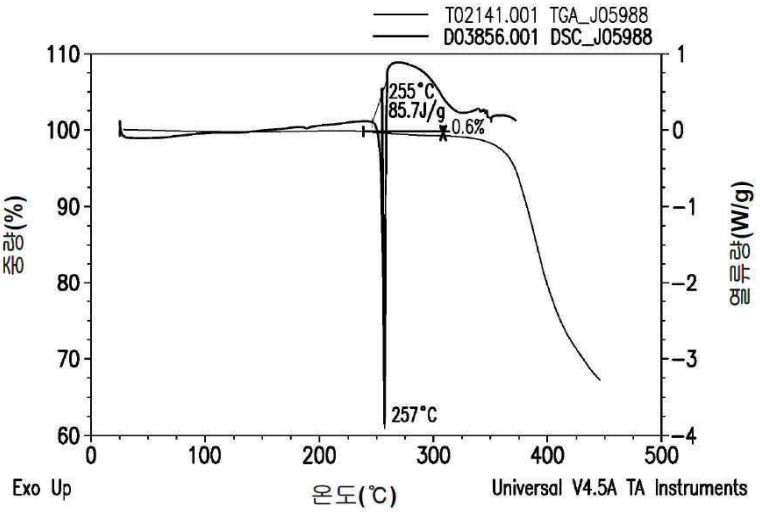
[1376] 지금까지 본 발명의 모범적인 실시양태들을 나타내고 기술하였지만, 이러한 실시양태가 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다양한 변형, 변화, 및 대체가 본 발명의 범주에 벗어남 없이 당업자에게 제공될 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 청구객체를 실시할 때 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 모든 이러한 등가물은 청구된 청구객체의 범위 안에 있는 것으로 간주되어 첨부된 청구의 범위에서 포함된다.

도면

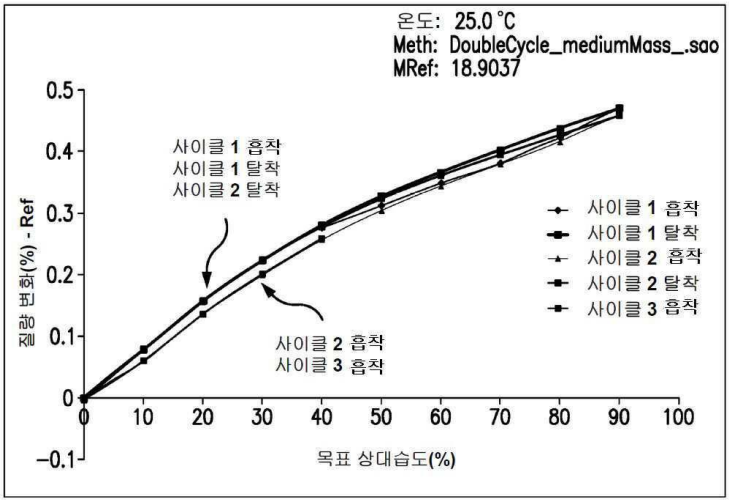
도면1


Lin(총계)
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
2-세타-스케일

도면2

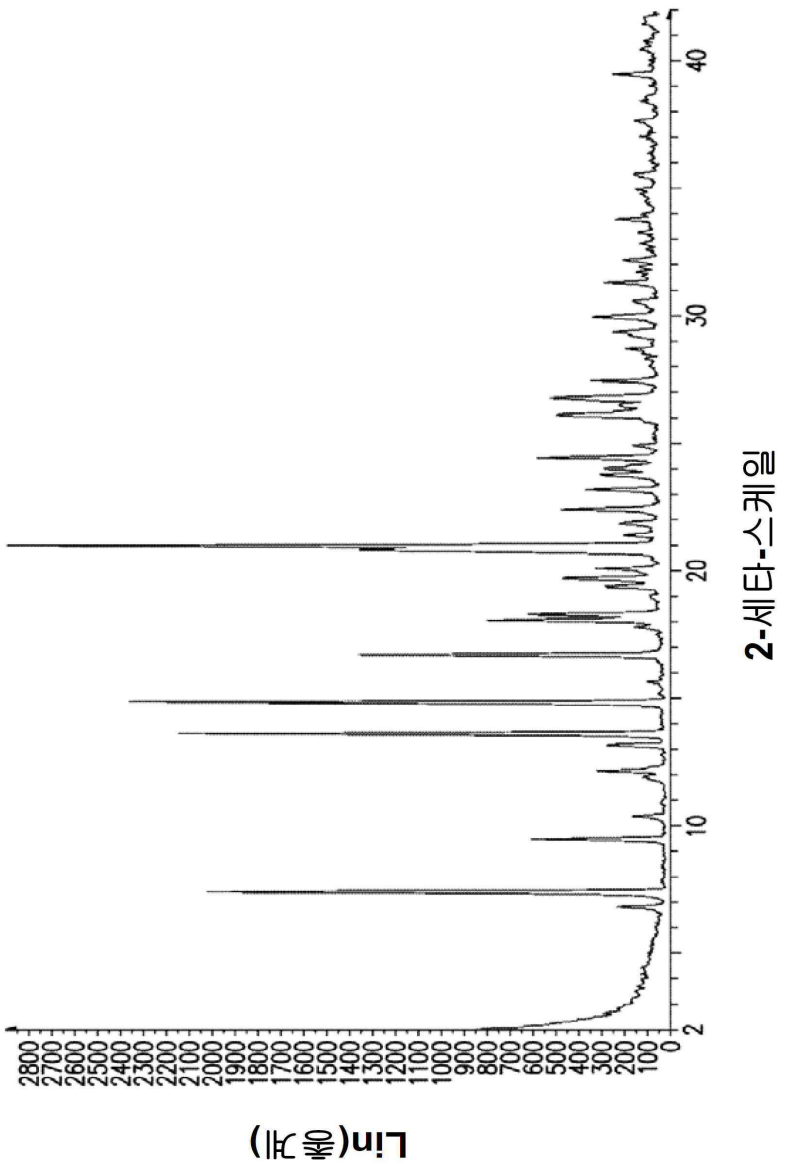

T02141.001 TGA_J05988
D03856.001 DSC_J05988
255°C
85.7J/g
0.6%
257°C
중량(%)
열류량(W/g)
110
100
90
80
70
60
1
0
-1
-2
-3
-4
0
100
200
300
400
500
Exo Up
온도(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

도면3

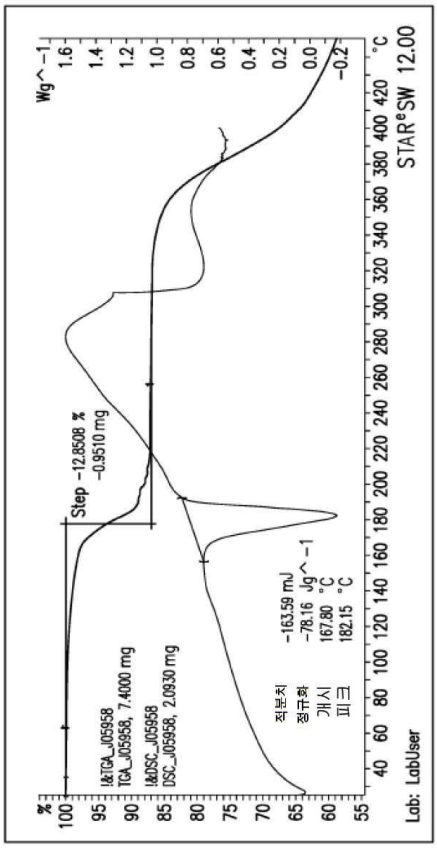


DVS- 흡착 용액 © Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2012

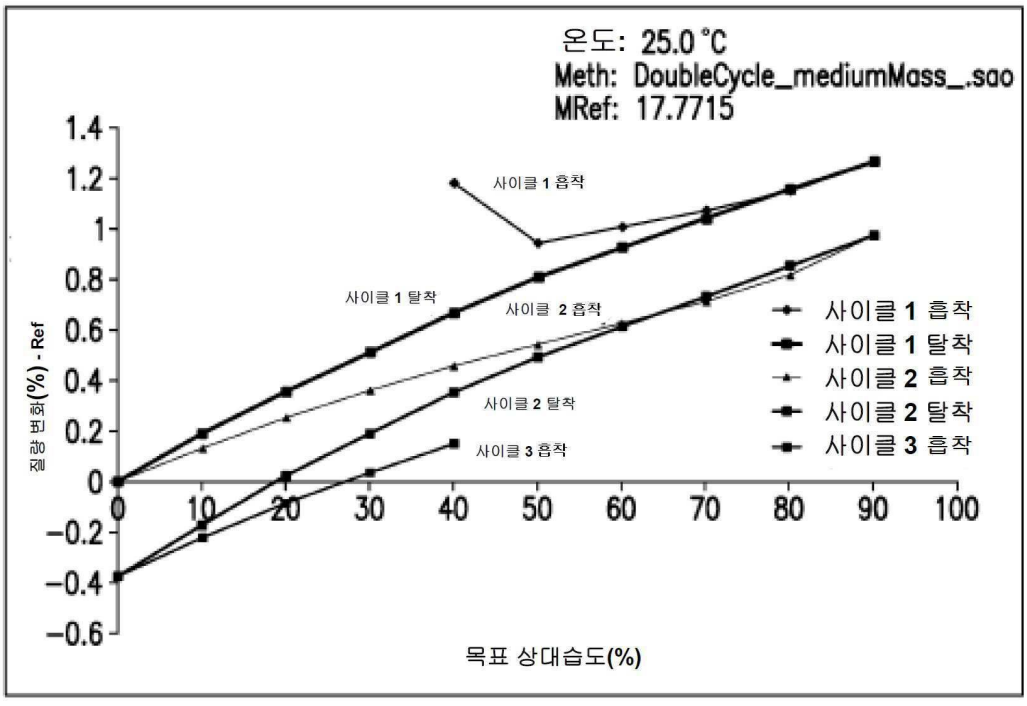
도면4


Lin(총계)
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
2
10
20
30
40
2-세타-스케일

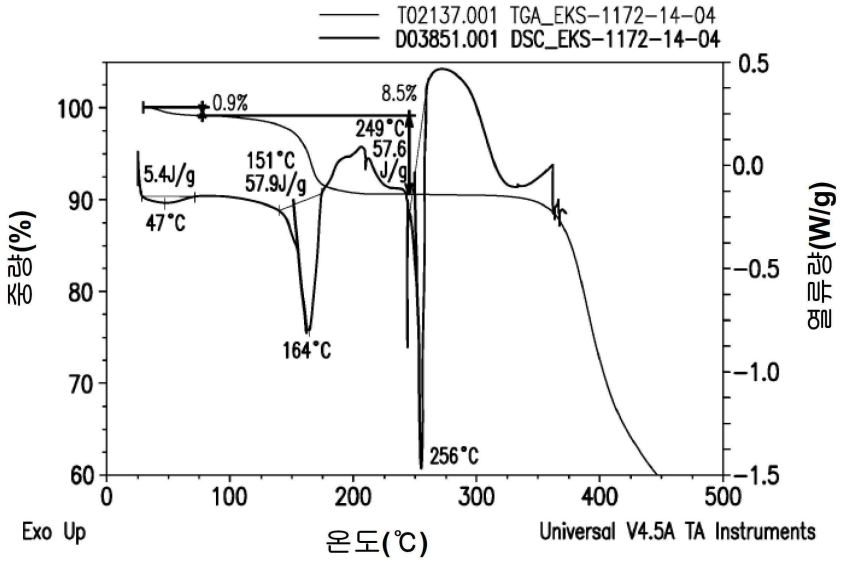
도면5


Wg^-1
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
°C
STAR°SW 12.00
Step -12.8508 %
-0.9510 mg
I&:TGA_J05958
TGA_J05958, 7.4000 mg
I&:DSC_J05958
DSC_J05958, 2.0930 mg
적분치 -163.59 mJ
정규화 -78.16 Jg^-1
개시 167.80 °C
피크 182.15 °C
%
Lab: LabUser

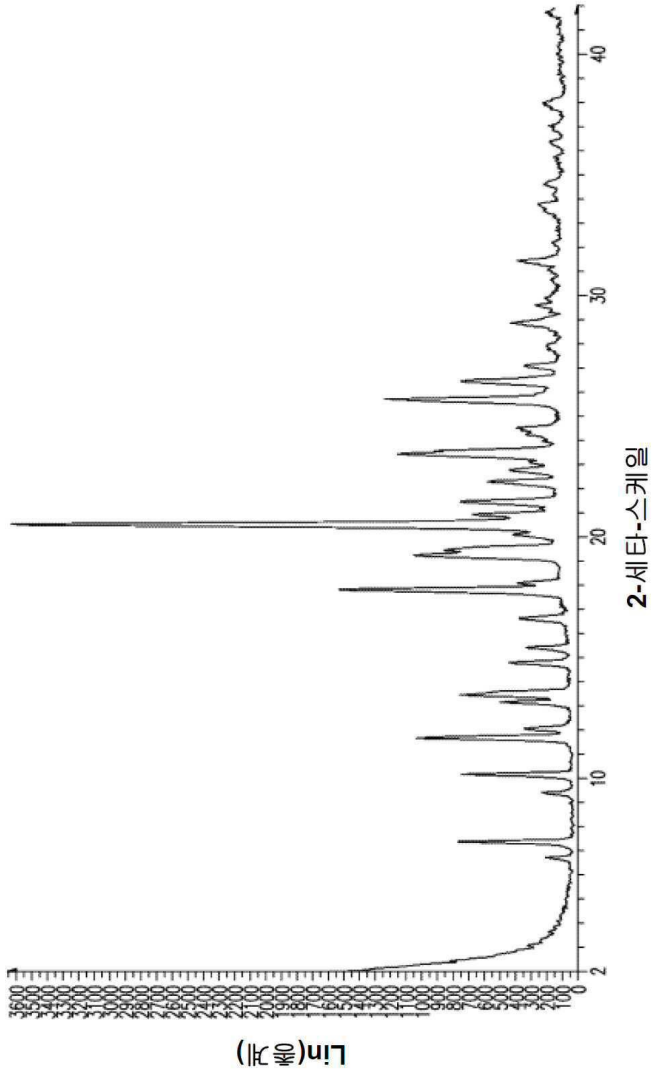
도면6


온도: 25.0 °C
Meth: DoubleCycle_mediumMass_.sao
MRef: 17.7715
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
사이클 2 탈착
사이클 3 흡착
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
사이클 2 탈착
사이클 3 흡착
질량 변화(%) - Ref
목표 상대습도(%)
DVS- 흡착 용액
© Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2012

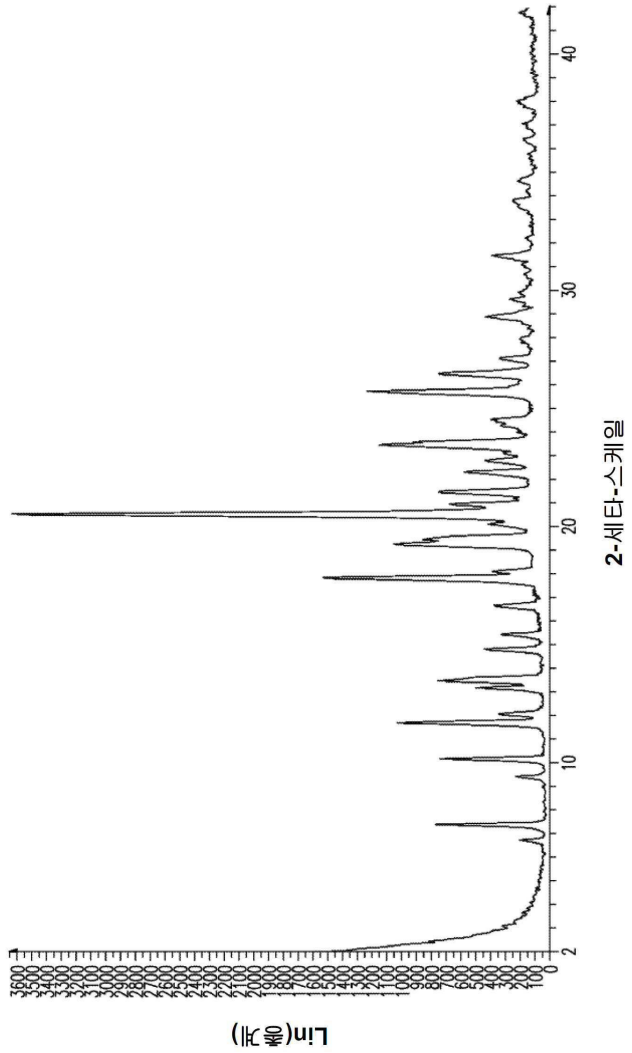
도면7


T02137.001 TGA_EKS-1172-14-04
D03851.001 DSC_EKS-1172-14-04
0.9%
8.5%
249°C
57.6
J/g
151°C
57.9J/g
5.4J/g
47°C
164°C
256°C
중량(%)
열흐름(W/g)
온도(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

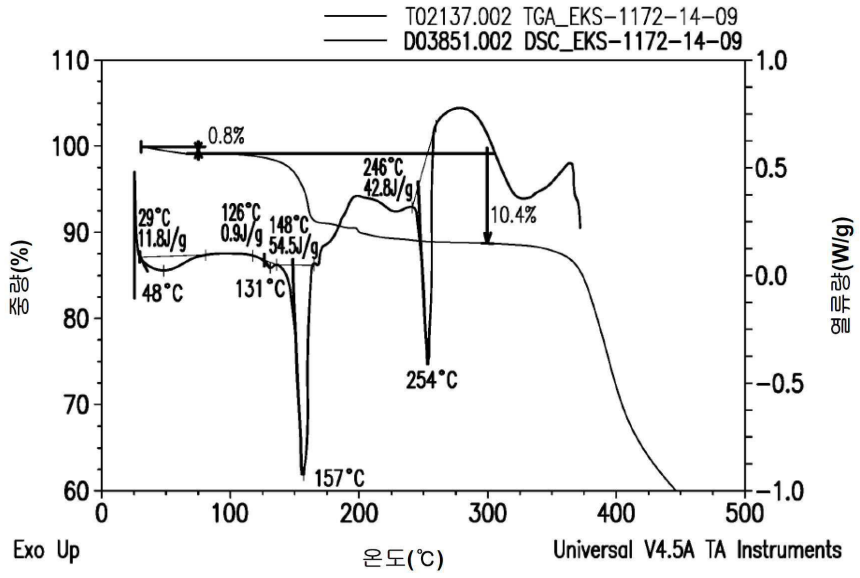
도면8


2-세타-스케일
Lin(강도)

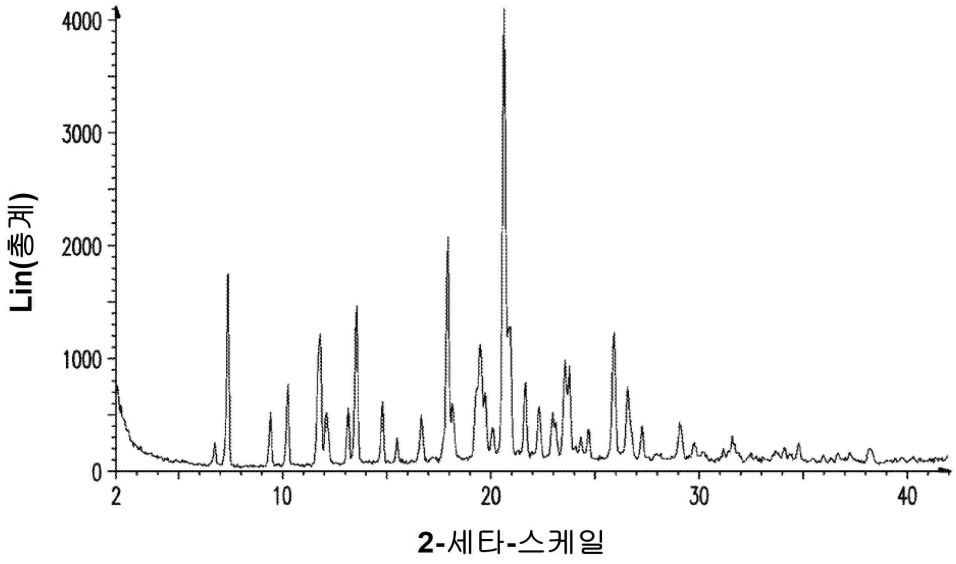
도면9


2-세타-스케일
Lin(counts)

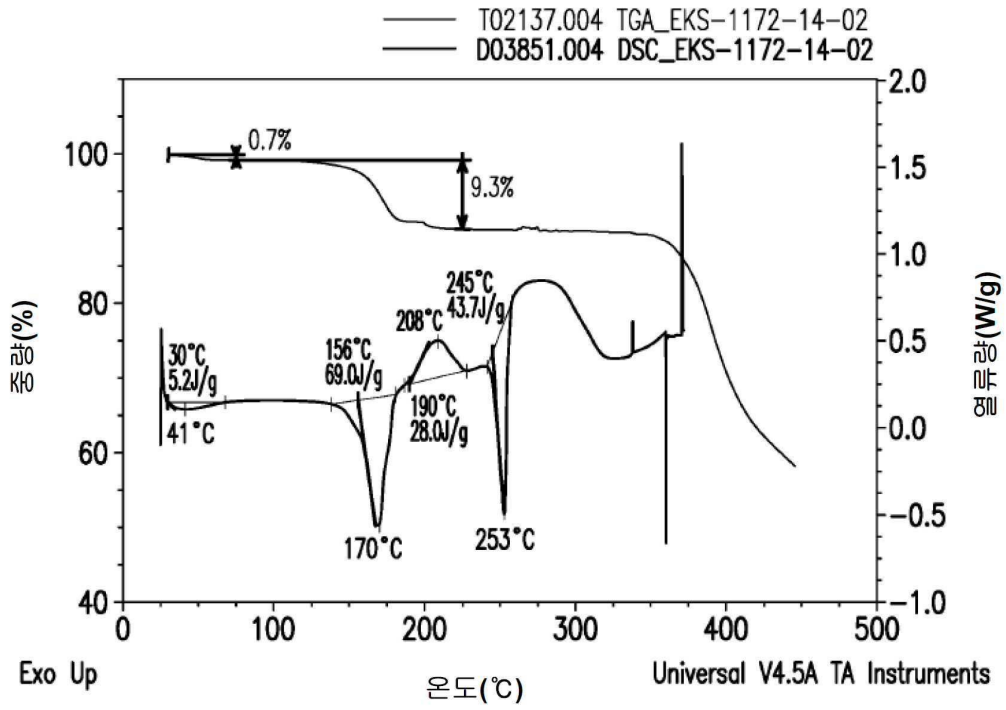
도면10


T02137.002 TGA_EKS-1172-14-09
D03851.002 DSC_EKS-1172-14-09
0.8%
246°C
42.8J/g
10.4%
29°C
11.8J/g
126°C
0.9J/g
148°C
54.5J/g
48°C
131°C
254°C
157°C
중량(%)
열류량(W/g)
Exo Up
온도(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

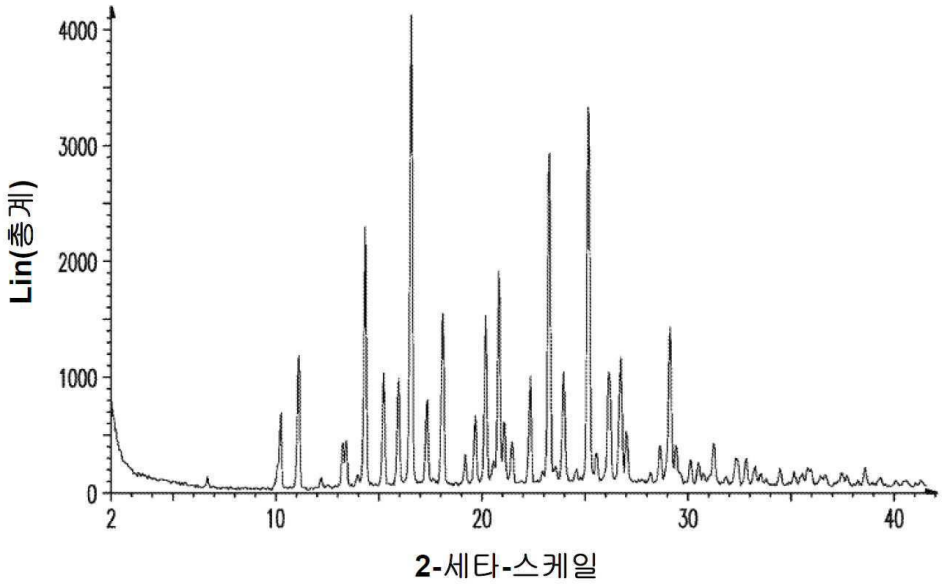
도면11


Lin(충계)
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
2-세타-스케일

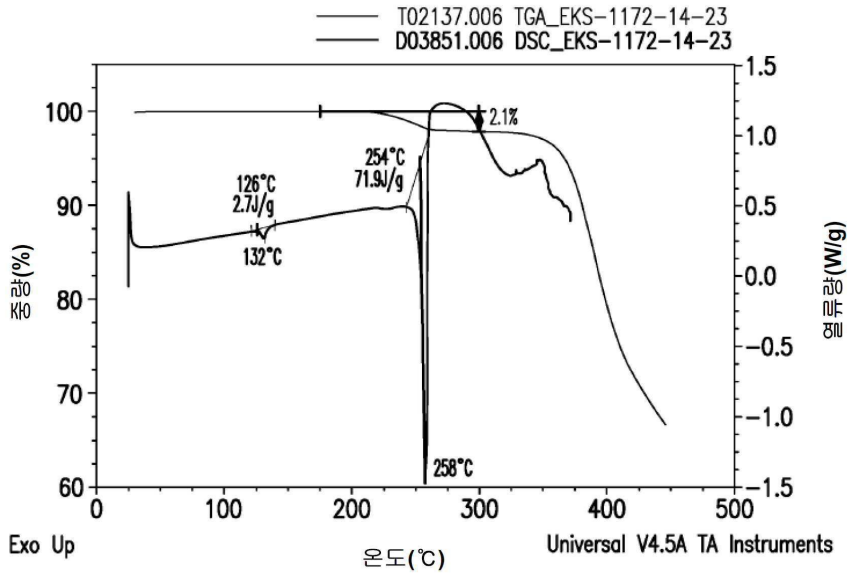
도면12


T02137.004 TGA_EKS-1172-14-02
D03851.004 DSC_EKS-1172-14-02
0.7%
9.3%
245°C
43.7J/g
208°C
30°C
5.2J/g
156°C
69.0J/g
190°C
28.0J/g
41°C
170°C
253°C
중량(%)
열류량(W/g)
Exo Up
온도(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

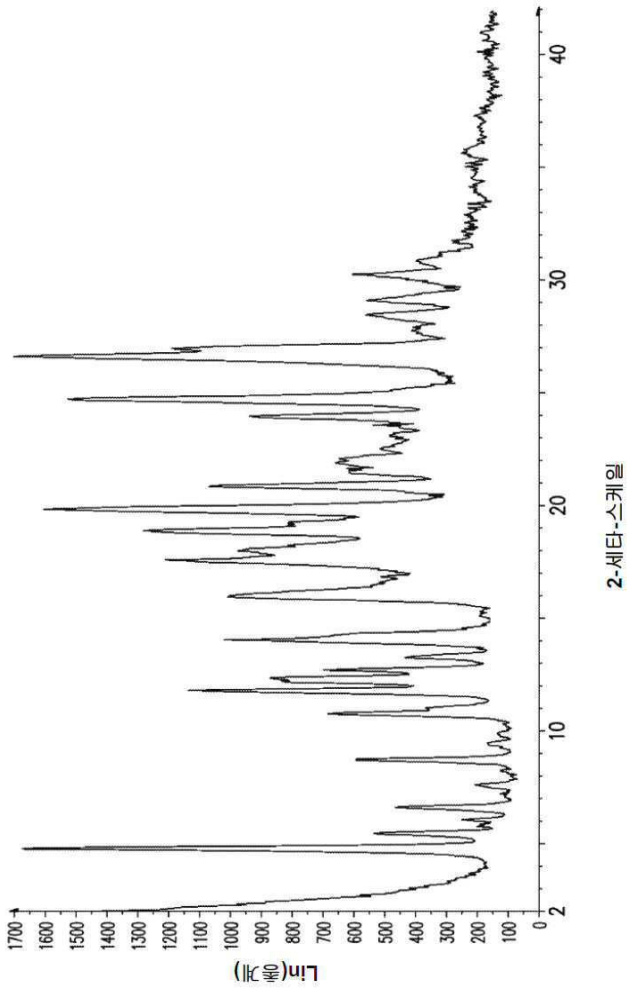
도면13


Lin(총계)
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
2-세타-스케일

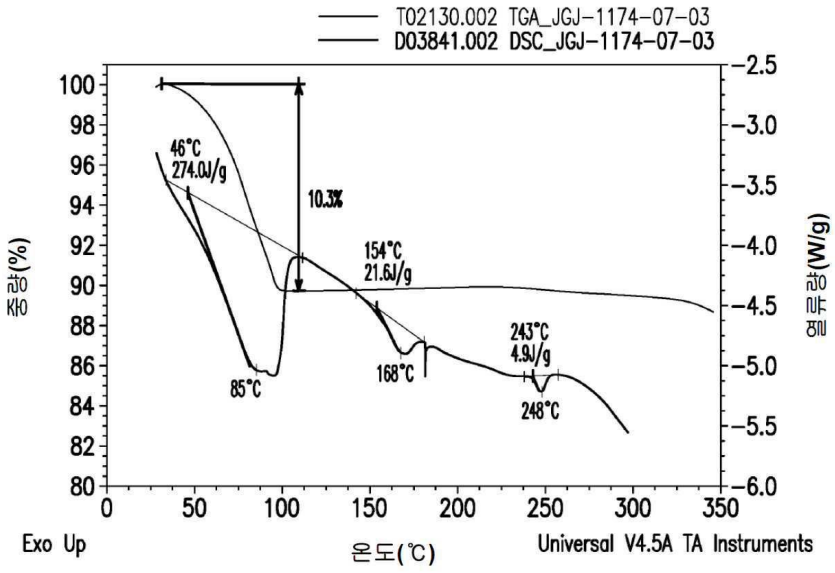
도면14


T02137.006 TGA_EKS-1172-14-23
D03851.006 DSC_EKS-1172-14-23
100
90
80
70
60
중량(%)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
열류량(W/g)
2.1%
254°C
71.9J/g
126°C
2.7J/g
132°C
258°C
0
100
200
300
400
500
Exo Up
온도(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

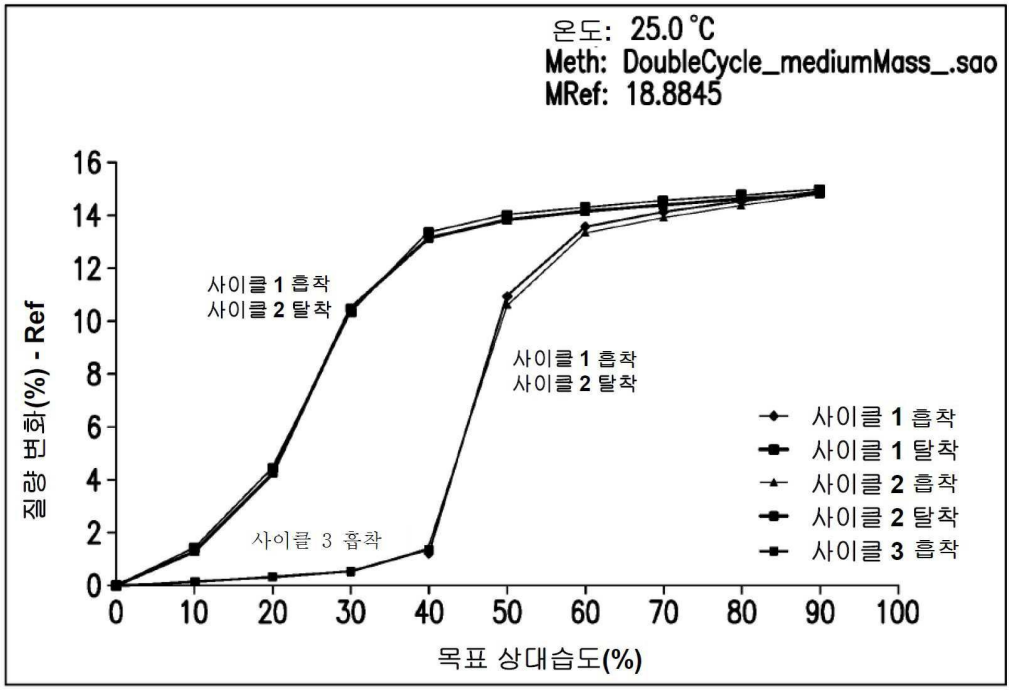
도면15


2-세타-스케일
Lin(counts)

도면16

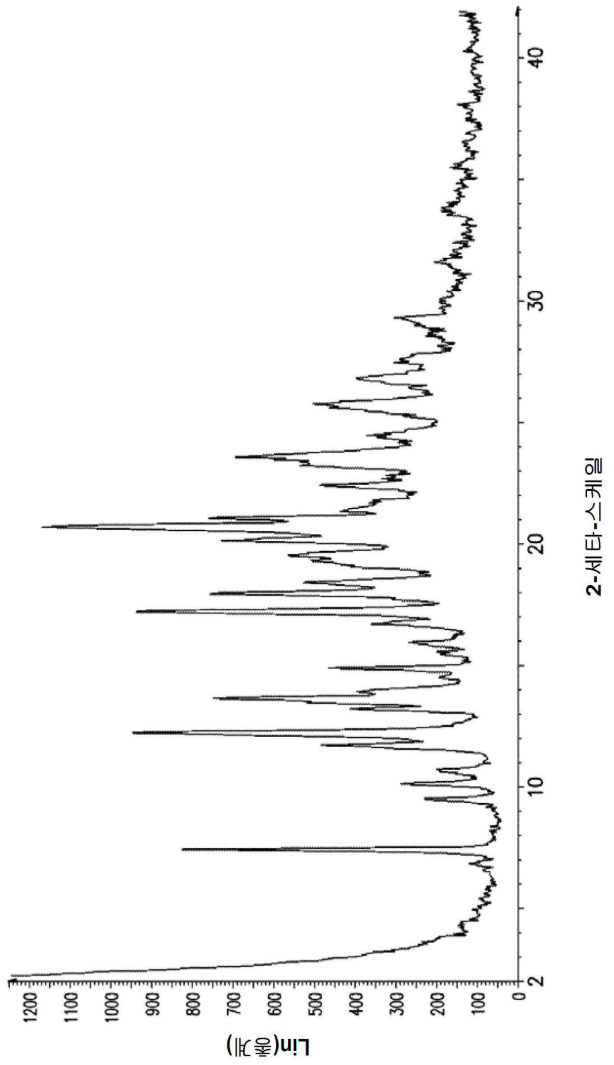

T02130.002 TGA_JGJ-1174-07-03
D03841.002 DSC_JGJ-1174-07-03
46°C
274.0J/g
10.3%
154°C
21.6J/g
85°C
168°C
243°C
4.9J/g
248°C
중량(%)
열유량(W/g)
Exo Up
온도(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

도면17

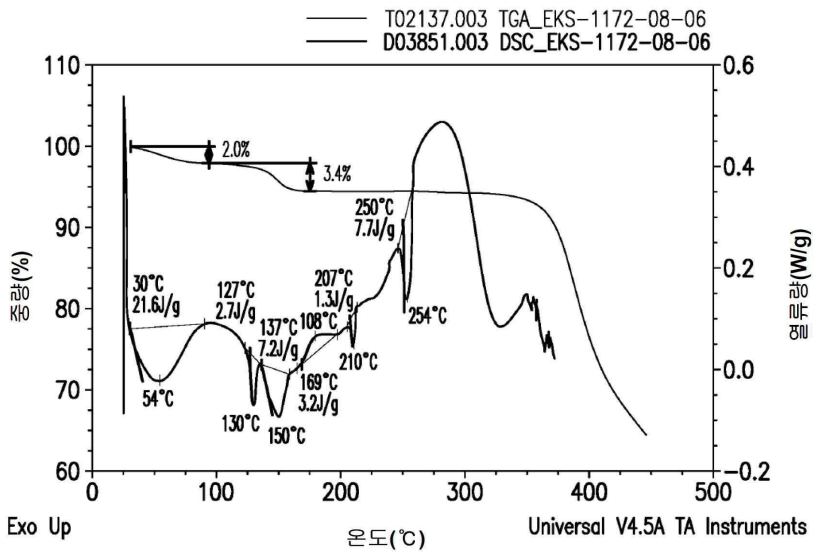


DVS- 흡착 용액 © Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2012

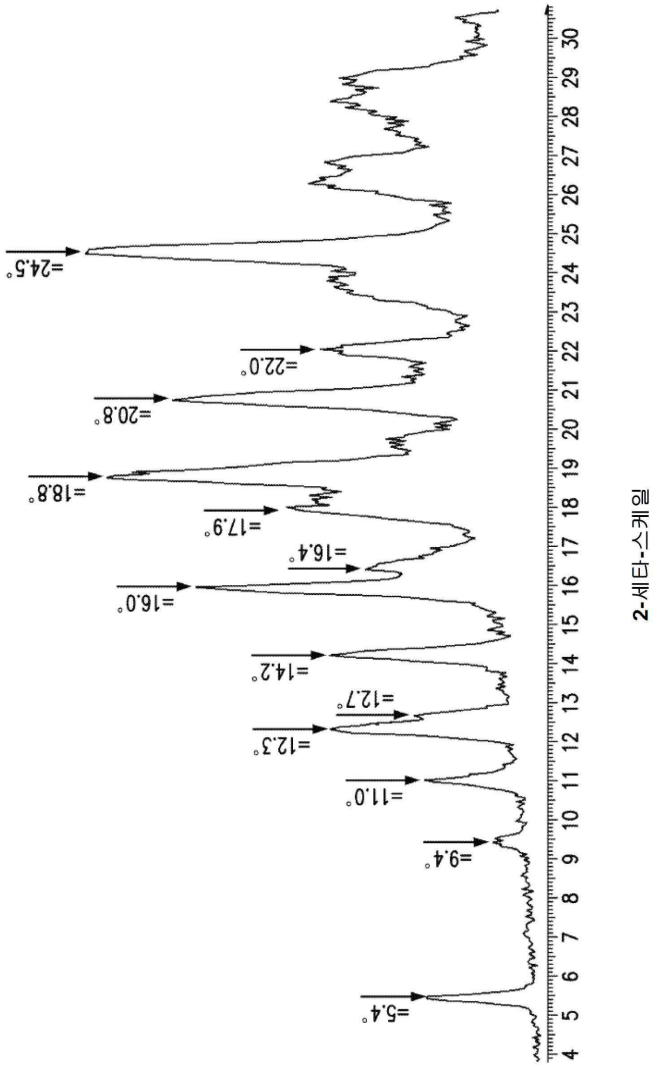
도면18


Lin(응집)
2-세타-스케일

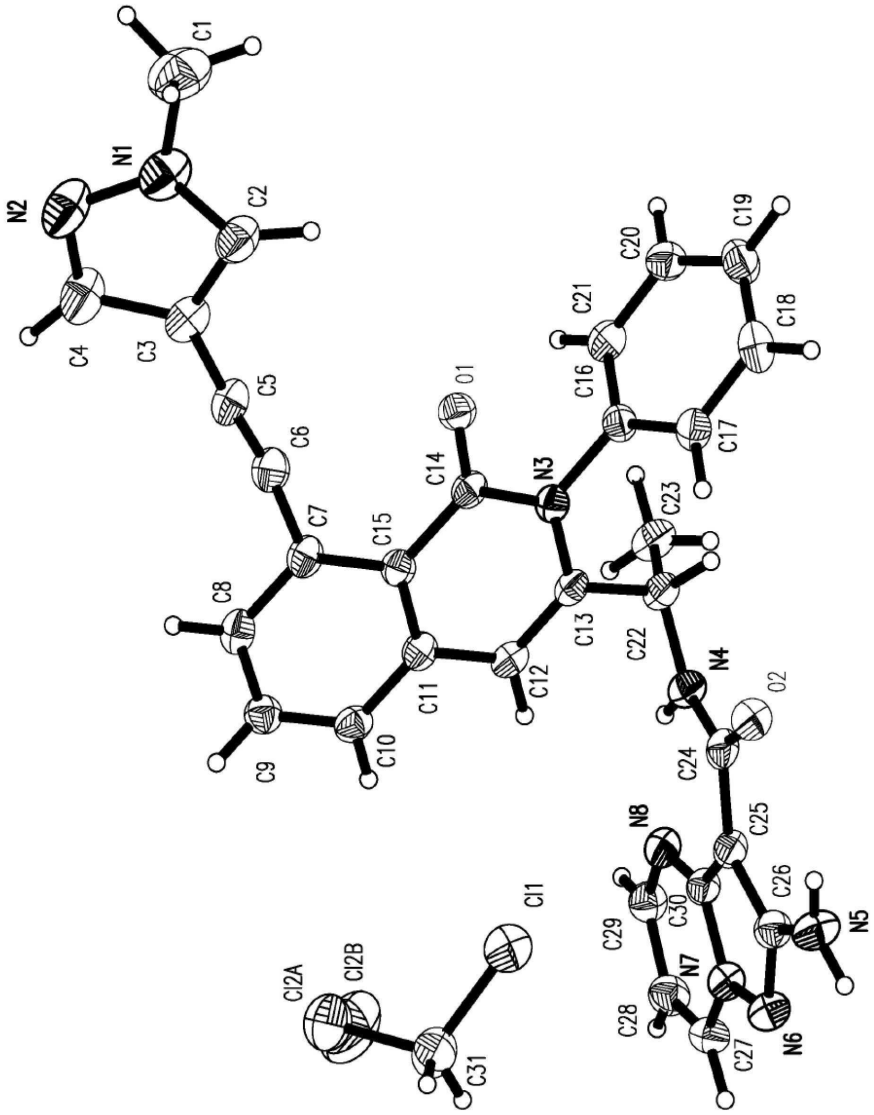
도면19


T02137.003 TGA_EKS-1172-08-06
D03851.003 DSC_EKS-1172-08-06
중량(%)
열류량(W/g)
온도(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments
2.0%
3.4%
30℃ 21.6J/g
54℃
127℃ 2.7J/g
130℃
137℃ 7.2J/g
150℃
108℃
169℃ 3.2J/g
207℃ 1.3J/g
210℃
250℃ 7.7J/g
254℃

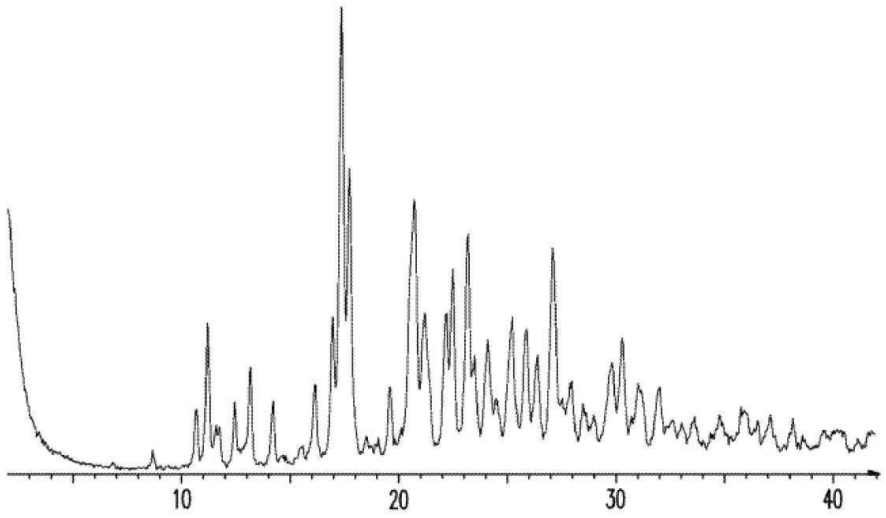
도면20


=5.4°
=9.4°
=11.0°
=12.3°
=12.7°
=14.2°
=16.0°
=16.4°
=17.9°
=18.8°
=20.8°
=22.0°
=24.5°
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
2-세타-스케일

도면21

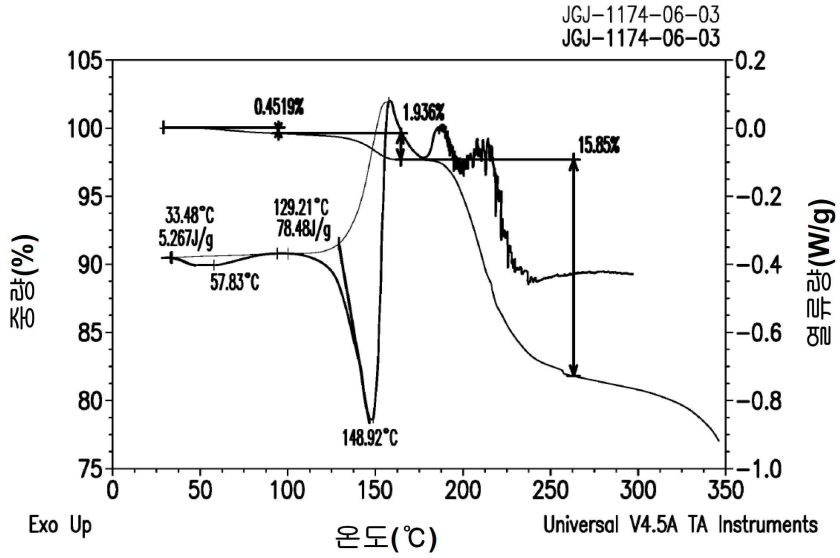

C1
N1
N2
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
C10
C11
C12
C13
C14
C15
O1
N3
C16
C17
C18
C19
C20
C21
C22
C23
N4
O2
C24
C25
N8
C26
N5
C30
C29
N7
C28
C27
N6
Cl1
Cl2A
Cl2B
C31

도면22

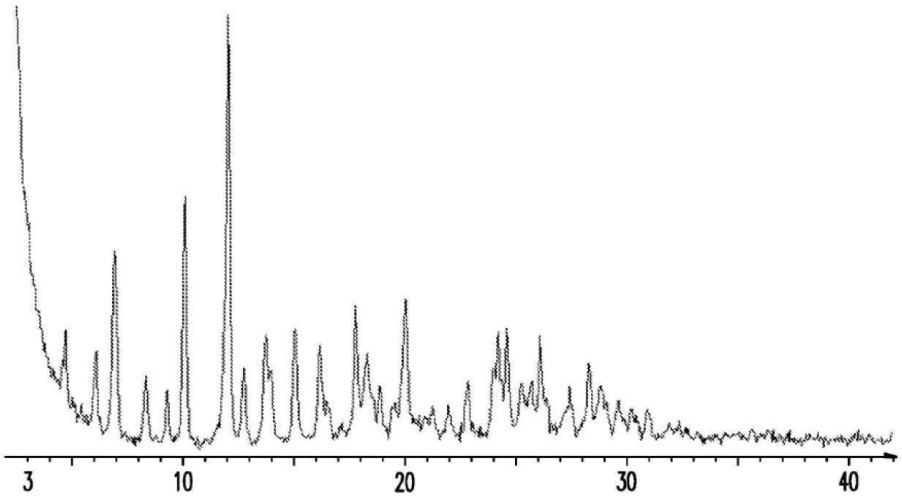


2-세타-스케일

도면23

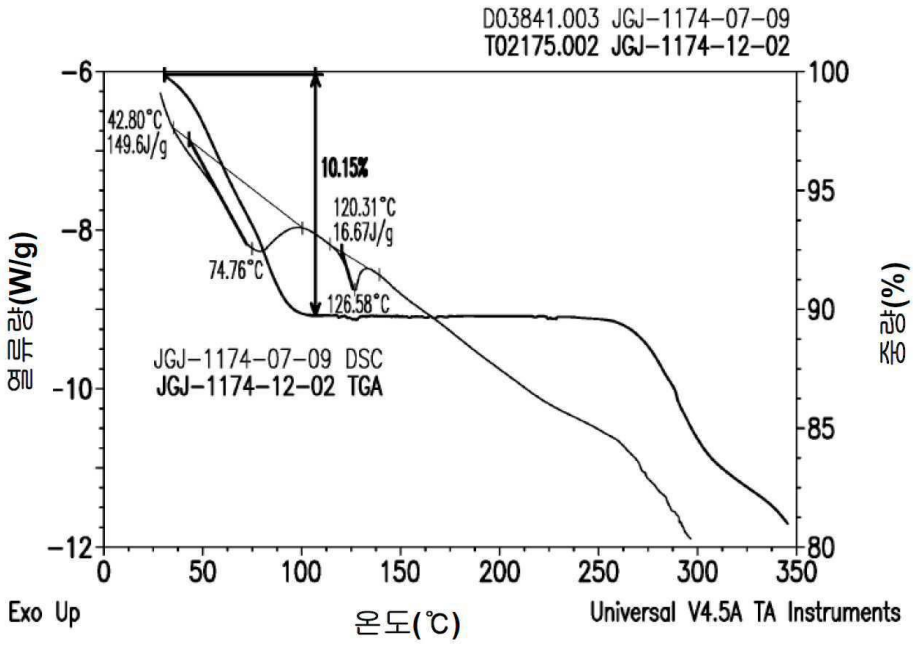


도면24

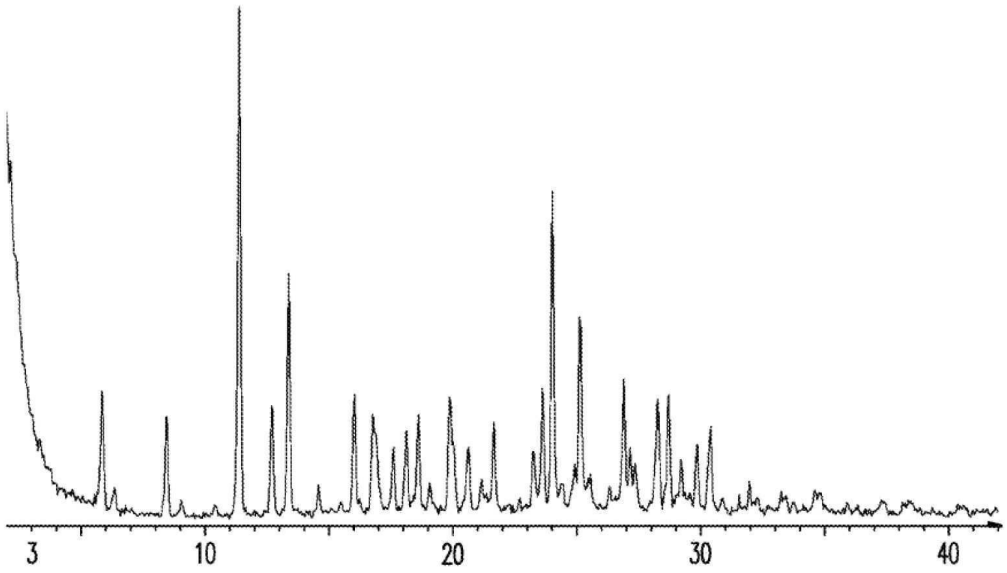


2-세타-스케일

도면25

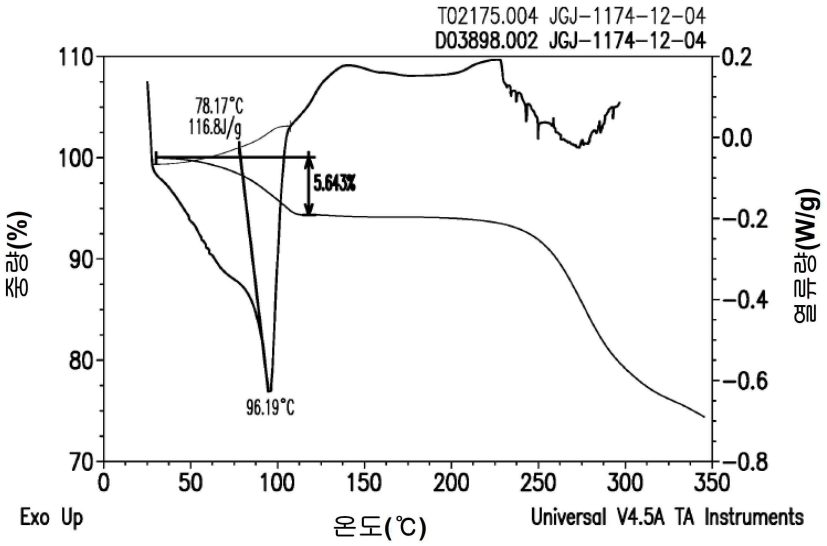


도면26

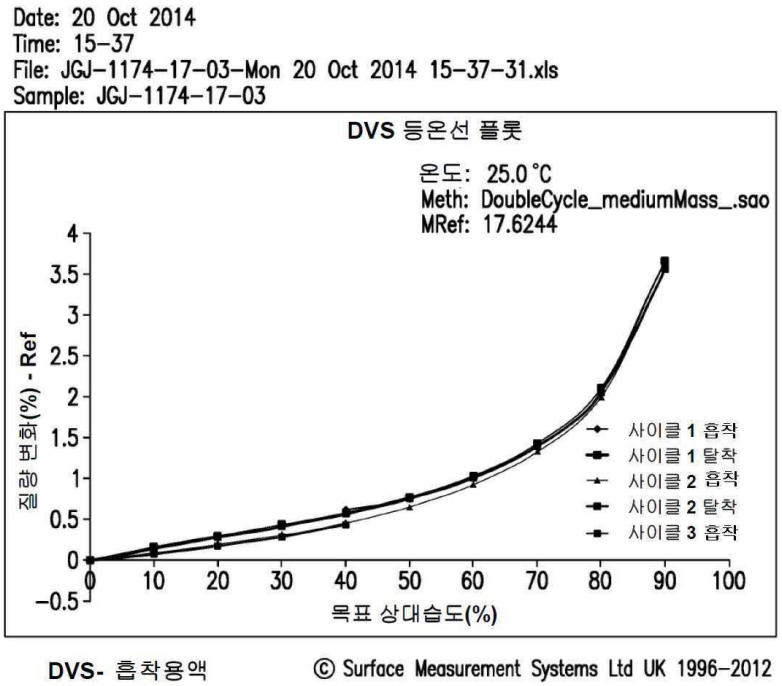


2-세타-스케일

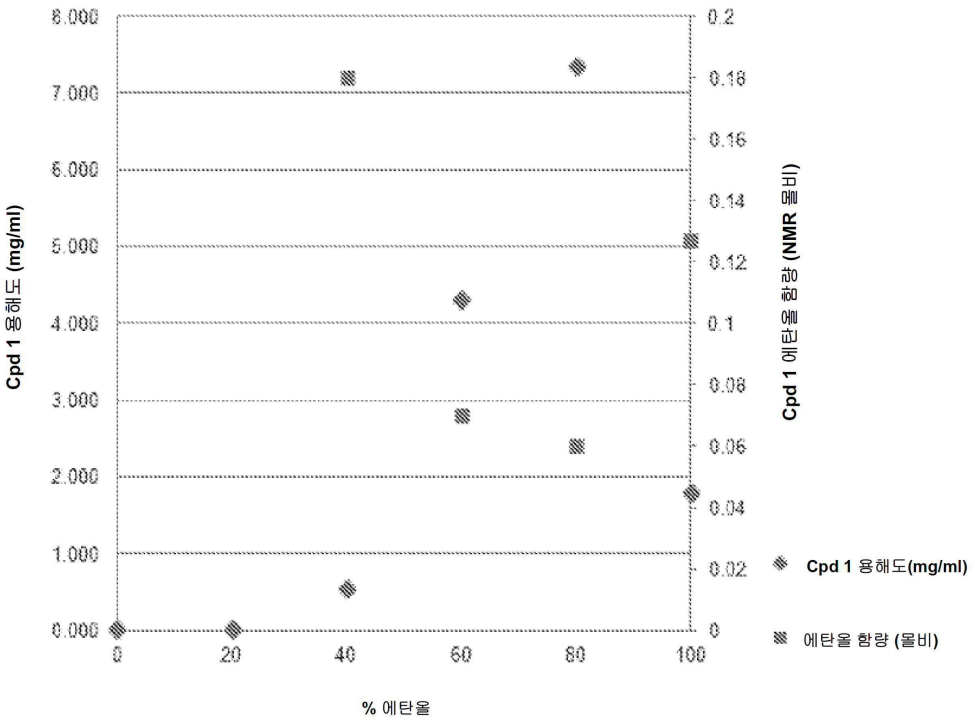
도면27



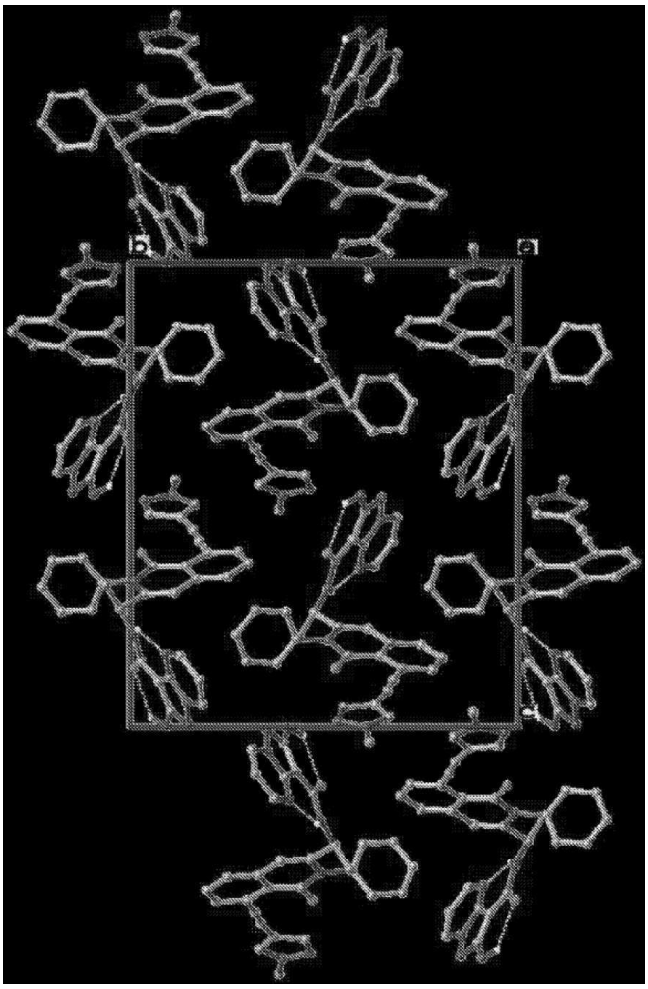
도면28


Date: 20 Oct 2014
Time: 15-37
File: JGJ-1174-17-03-Mon 20 Oct 2014 15-37-31.xls
Sample: JGJ-1174-17-03
DVS 등온선 플롯
온도: 25.0 °C
Meth: DoubleCycle_mediumMass_.sao
MRef: 17.6244
질량 변화(%) - Ref
목표 상대습도(%)
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
사이클 2 탈착
사이클 3 흡착
DVS- 흡착용액
© Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2012

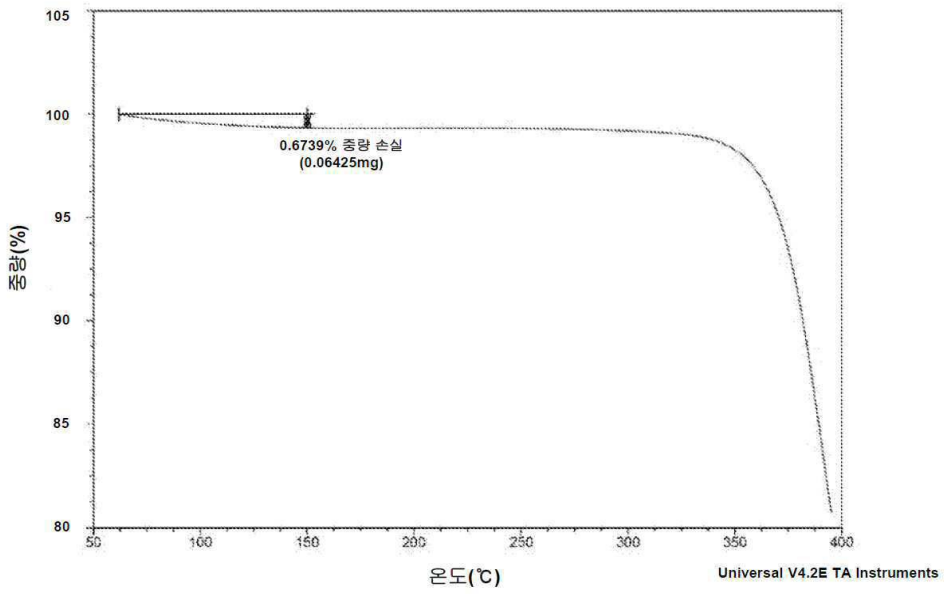
도면29


Cpd 1 용해도 (mg/ml)
Cpd 1 에탄올 함량 (NMR 몰비)
% 에탄올
Cpd 1 용해도(mg/ml)
에탄올 함량 (몰비)

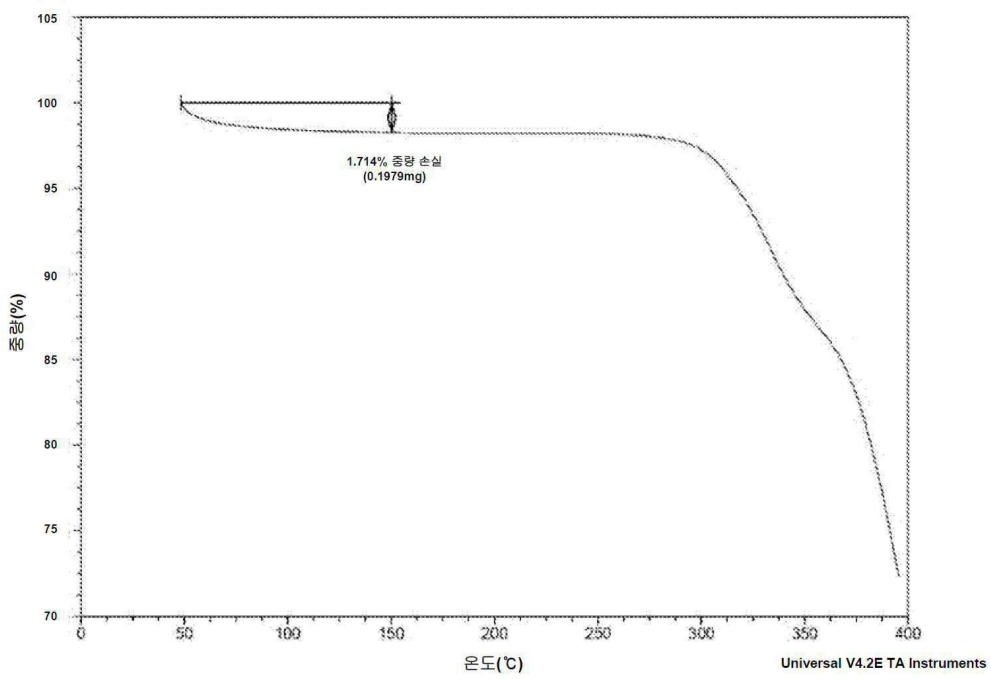
도면30



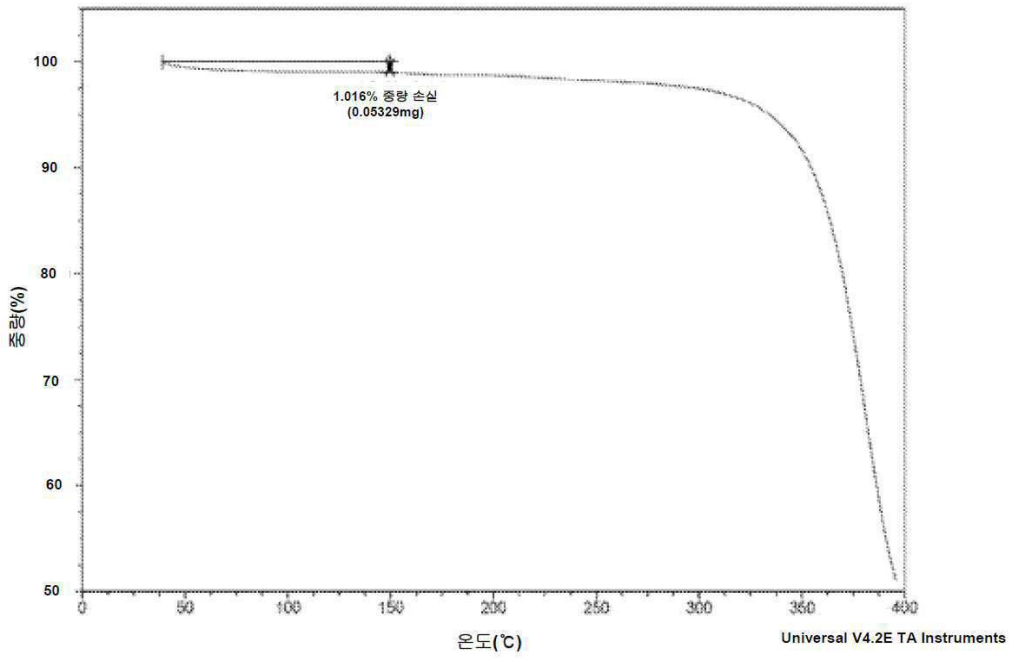
도면31


105
100
95
90
85
80
중량(%)
0.6739% 중량 손실
(0.06425mg)
50
100
150
200
250
300
350
400
온도(℃)
Universal V4.2E TA Instruments

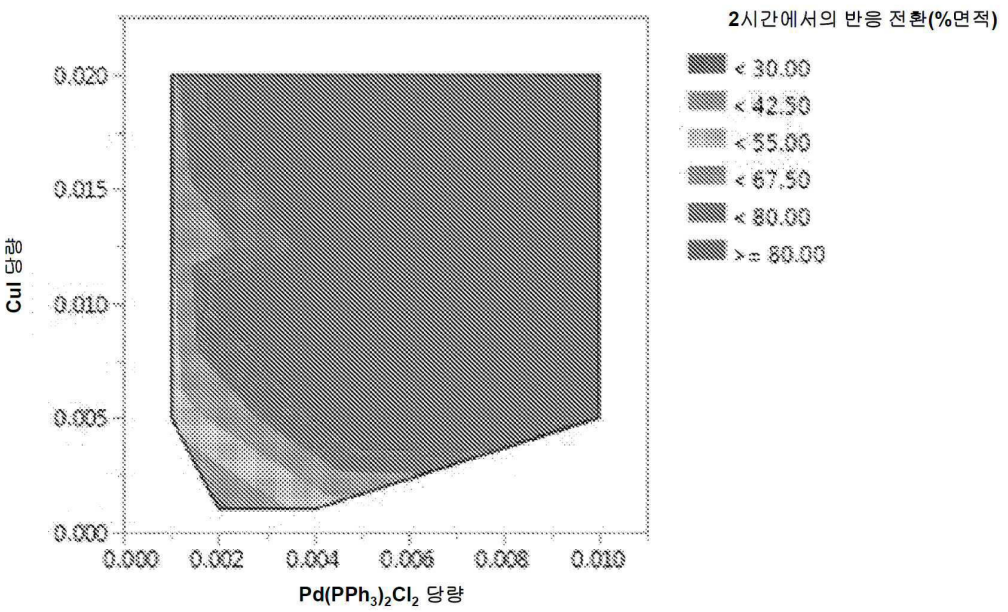
도면32


105
100
95
90
85
80
75
70
중량(%)
1.714% 중량 손실
(0.1979mg)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
온도(℃)
Universal V4.2E TA Instruments

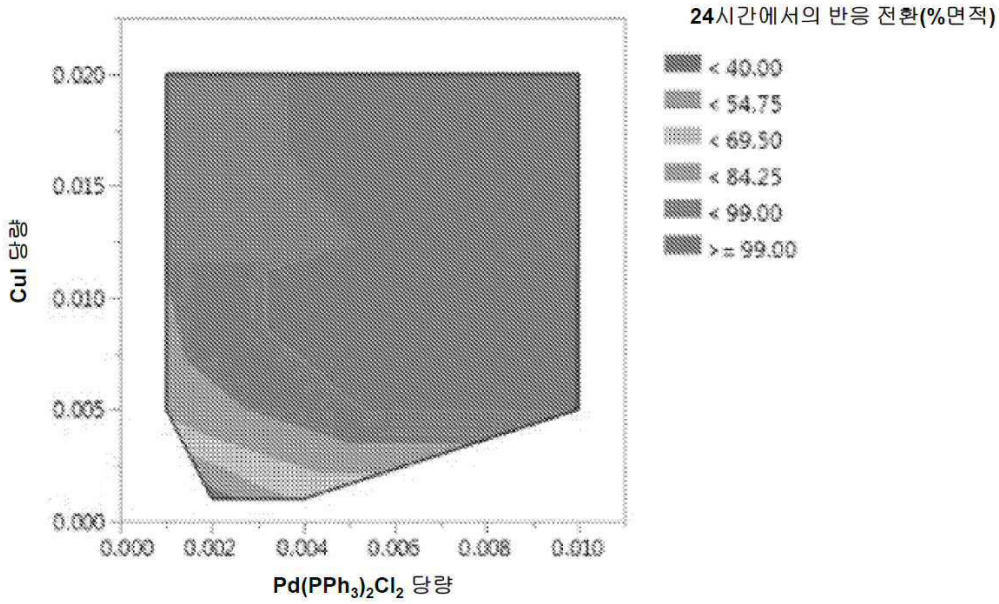
도면33


100
90
80
70
60
50
중량(%)
1.016% 중량 손실
(0.05329mg)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
온도(℃)
Universal V4.2E TA Instruments

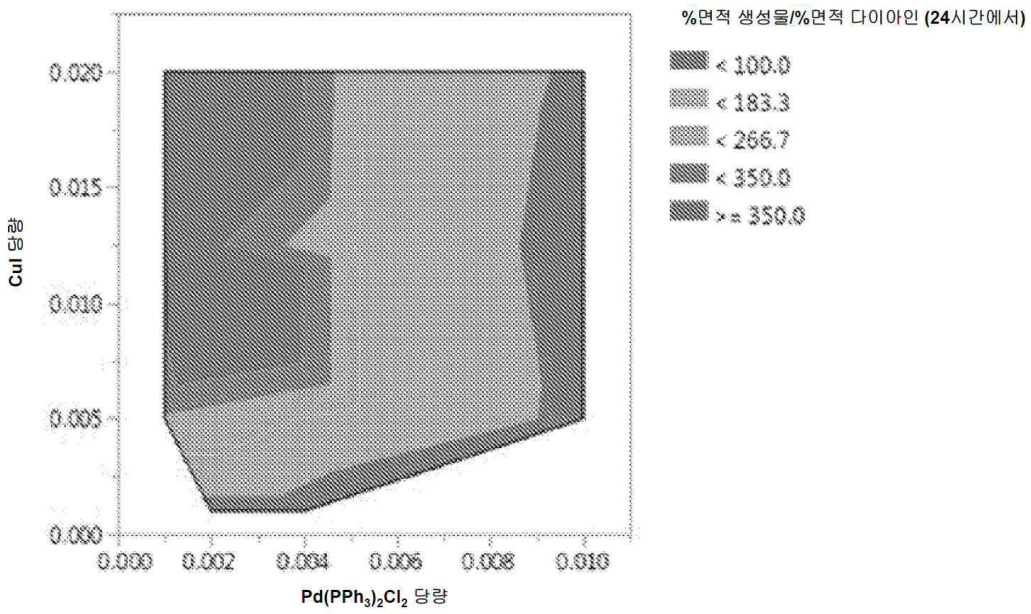
도면34a


2시간에서의 반응 전환(%면적)
< 30.00
< 42.50
< 55.00
< 67.50
< 80.00
>= 80.00
CuI 당량
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
Pd(PPh3)2Cl2 당량

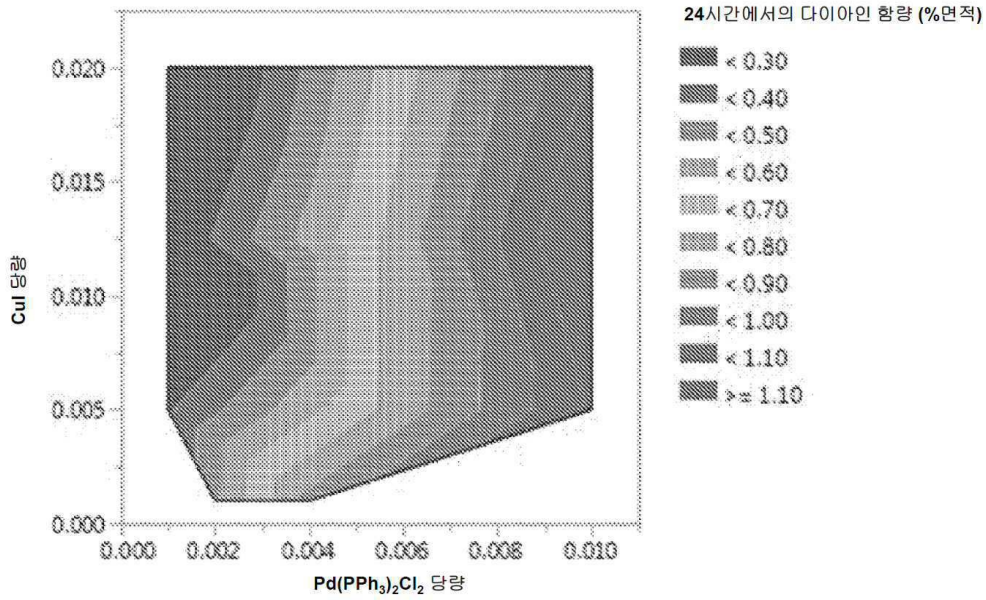
도면34b


24시간에서의 반응 전환(%면적)
< 40.00
< 54.75
< 69.50
< 84.25
< 99.00
>= 99.00
CuI 당량
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
Pd(PPh3)2Cl2 당량

도면34c


%면적 생성물/%면적 다이아인 (24시간에서)
< 100.0
< 183.3
< 266.7
< 350.0
>= 350.0
CuI 당량
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
Pd(PPh3)2Cl2 당량

도면34d


24시간에서의 다이아인 함량 (%면적)
< 0.30
< 0.40
< 0.50
< 0.60
< 0.70
< 0.80
< 0.90
< 1.00
< 1.10
>= 1.10
CuI 당량
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
Pd(PPh3)2Cl2 당량