



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월19일
(11) 등록번호 10-1738063
(24) 등록일자 2017년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01) G01N 33/573 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0109033
(22) 출원일자 2012년09월28일
심사청구일자 2016년02월26일
(65) 공개번호 10-2014-0038856
(43) 공개일자 2014년03월31일
(30) 우선권주장
61/704,053 2012년09월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20120219522 A1
W02004020431 A2
W02006038111 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아로그 파마슈티칼스, 인코퍼레이티드
미국, 75240 텍사스주, 달라스 스위트 410, 엘비
제이 프리웨이 5420
(72) 발명자
자인, 비나이 케이.
미국 75229 텍사스주 달라스 인우드 로드 10710
(74) 대리인
양영준, 양영환

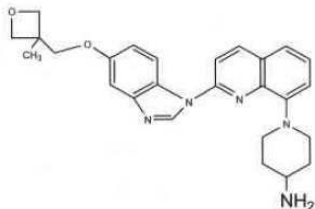
전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 광희찬

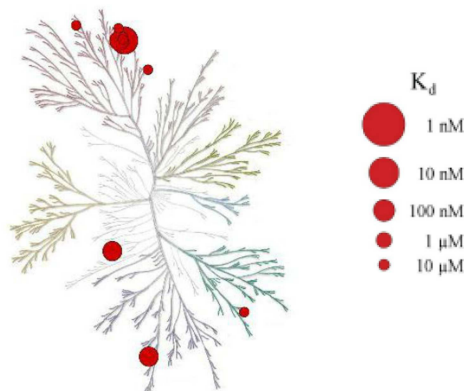
(54) 발명의 명칭 구조적으로 활성화된 인산화된 FLT3 키나제의 억제 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 세포 또는 대상체에서 정상 및 돌연 변이된 FLT3의 키나제 활성을 감소 또는 억제하는 방법, 및 관련 대상체에서의 세포 증식성 장애(들)의 예방 또는 치료를 위한 상기 화합물의 용도를 포함한다:



대표도



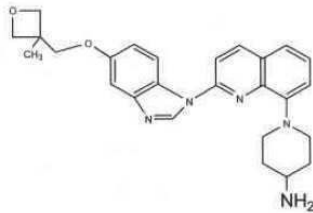
명세서

청구범위

청구항 1

대상체에게 투여되는 치료적 또는 예방적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하며, 여기서 화학식 I의 화합물이 크레노라닙(Crenolanib)인, 혈액암을 앓는 대상체에서 탈조절된 FLT3 티로신 키나제 활성 또는 발현을 억제 또는 감소시켜 혈액암을 치료하기 위한 제약 조성물.

<화학식 I>



청구항 2

제1항에 있어서, 혈액암이 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환 또는 골수형성이상 증후군 중 적어도 하나로부터 선택되고, 여기서 골수증식성 질환은 혈소판감소증, 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명의 골수화생증, 골수섬유증 (MF), 골수화생증을 수반한 골수섬유증 (MMM), 만성 특발성 골수섬유증 (UIMF), 및 진성다혈증 (PV), 혈구감소증, 및 전악성 골수형성이상 증후군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 치료적 및 예방적 유효량이 1일 당 50 내지 500 mg인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물이 전신으로 또는 국부로 중 적어도 하나로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 탈조절된 FLT3이, 구조적으로 활성인 돌연변이된 FLT3으로 추가로 한정되는 것인 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물이 경구로, 정맥내로 또는 복강내로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 크레노라닙(Crenolanib)이 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나인 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, FLT3이 FLT3-ITD (FLT3-내부 일렬 중복(internal tandem duplication)) 또는 FLT3-TKD (FLT3-티로신 키나제 도메인(tyrosine kinase domain)) 중 적어도 하나인 제약 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 치료적 또는 예방적 유효량의 화합물이, 대상체가 혈액암의 치료를 필요로 하는 한 매일 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항에 있어서, 환자가 II형 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성/불응성인 제약 조성물.

청구항 14

치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 포함하는, 혈액암을 앓는 환자를 치료하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 혈액암은 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성을 특징으로 하며 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환 또는 골수형성이상 증후군 중 적어도 하나로부터 선택되고, 여기서 골수증식성 질환은 혈소판감소증, 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명의 골수화생증, 골수섬유증 (MF), 골수화생증을 수반한 골수섬유증 (MMM), 만성 특발성 골수섬유증 (UIMF), 및 진성다혈증 (PV), 혈구감소증, 및 전악성 골수형성이상 증후군으로부터 선택되는 것인, 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 화합물이 경구로, 정맥내로 또는 복강내로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 크레노라닙이 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나인 제약 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, FLT3이 FLT3-ITD (FLT3-내부 일렬 중복) 또는 FLT3-TKD (FLT3-티로신 키나제 도메인) 중 적어도 하나인 제약 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 크레노라닙이 화학요법, 방사선요법 또는 수술과 순차적으로 또는 동시에 중 적어도 하나로, 새롭게 진단받은 혈액암 환자에게, 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 혈액암 환자에게 제공되는 것인 제약 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서, 크레노라닙이 단독 작용제로서, 또는 화학요법, 방사선요법 또는 수술과 함께, 혈액암을 가진 소아 환자의 치료를 위해 제공되는 것인 제약 조성물.

청구항 20

제14항에 있어서, 크레노라닙이 단독 작용제로서, 새롭게 진단받은 혈액암 대상체에서 표준 유도 요법 후 또는 고용량 유도 요법 후 중 적어도 하나에 대해 제공되는 것인 제약 조성물.

청구항 21

제14항에 있어서, 크레노라닙이 단독 작용제로서, 표준 또는 고용량 화학요법, 방사선요법 또는 수술에 불응성이거나, 또는 표준 또는 고용량 화학요법, 방사선요법 또는 수술 후 재발된 혈액암을 가진 환자의 치료에 제공

되는 것인 제약 조성물.

청구항 22

제14항에 있어서, 환자가 1종 이상의 다른 티로신 키나제 억제제에 대해 불응성인 제약 조성물.

청구항 23

제14항에 있어서, 혈액암의 치료를 필요로 하는 환자가 치료 전에 확인되는 것인 제약 조성물.

청구항 24

치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 포함하는, FLT3 수용체 티로신 키나제인 탈조절된 수용체 티로신 키나제를 특이적으로 억제하여 혈액암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 혈액암이 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환 또는 골수형성이상 증후군 중 적어도 하나로부터 선택되고, 여기서 골수증식성 질환은 혈소판감소증, 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명의 골수화생증, 골수섬유증 (MF), 골수화생증을 수반한 골수섬유증 (MMM), 만성 특발성 골수섬유증 (UIMF), 및 진성다혈증 (PV), 혈구감소증, 및 전악성 골수형성이상 증후군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 치료적 및 예방적 유효량이 1일 당 50 내지 500 mg인 제약 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 화합물이 전신으로 또는 국부로 중 적어도 하나로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 28

제24항에 있어서, 탈조절된 FLT3이, 구조적으로 활성인 돌연변이된 FLT3으로 추가로 한정되는 것인 제약 조성물.

청구항 29

제24항에 있어서, 화합물이 경구로, 정맥내로 또는 복강내로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 30

제24항에 있어서, 크레노라닙이 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드록로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나인 제약 조성물.

청구항 31

제24항에 있어서, FLT3이 FLT3-ITD (FLT3-내부 일렬 중복) 또는 FLT3-TKD (FLT3-티로신 키나제 도메인) 중 적어도 하나인 제약 조성물.

청구항 32

제24항에 있어서, 치료적 또는 예방적 유효량의 화합물이, 대상체가 혈액암의 치료를 필요로 하는 한 매일 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 33

제24항에 있어서, 환자가 치료를 제공받고, 추가로 하나 이상의 환자 샘플을 수득하여 치료 효과를 측정하고, 혈액암이 감소 또는 제거될 때까지 치료가 계속되는 것인 제약 조성물.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

제24항에 있어서, 환자가 II형 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성/불응성인 제약 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 없음

[0003] 본 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 세포 또는 대상체에서 정상 및 돌연변이된 FLT3의 키나제 활성을 감소 또는 억제하는 방법, 및 FLT3과 관련된 세포 증식성 장애(들)의 예방 또는 치료를 위한 이러한 방법의 사용에 관한 것이다.

[0005] 연방 지원 연구의 진술

[0006] 없음.

[0007] 컴팩트 디스크 상에 파일링된 자료의 참조에 의한 도입

[0008] 없음.

배경 기술

[0009] 본 발명의 범주의 제한 없이 그의 배경기술은 단백질 키나제와 관련하여 기술된다.

[0010] 단백질 키나제는, 뉴클레오티드 트리포스페이트, 종종 아데노신 트리포스페이트 (ATP)로부터 감마 포스페이트의 이동을 촉매하고, 이를 아미노산 잔기인 세린, 트레오닌 및 티로신의 유리 히드록실기에 공유 부착시켜 다른 단백질을 화학적으로 변형시키는 효소이다.

[0011] 전체 인간 단백질의 대략 30%가 키나제 활성에 의해 변형될 수 있다. 단백질 키나제는 효소 활성, 세포 위치 선정 및 기질 단백질의 주요 기능/회합을 유도하고, 세포 신호 전달 및 세포 기능 조절을 조절한다.

[0012] 조사 연구 결과, 정상 또는 돌연변이된 단백질 키나제의 비정상 발현이 다수의 질환의 발생 및 진행과 종종 연관된다는 것이 밝혀진 바 있다. 연구 결과, 과발현 또는 부적절한 단백질 키나제 발현은 암, 심혈관 질환, 류마티스성 관절염, 당뇨병, 안질환, 신경 장애 및 자가면역 질환과 연관된 것으로 밝혀진 바 있다. 따라서, 단백질 키나제의 활성 및 기능을 강력하게 억제하는 화합물에 대한 연구로 단백질 키나제의 생리학적 역할에 대해 더 잘 이해될 것이다.

- [0013] FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 유전자는, 혈액학적 장애 및 혈액암을 유발하는 조혈에 영향을 미치는 막 결합 수용체 티로신 키나제를 코딩한다. 문헌 [Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*. 1996; 10:588-599]; [Gilliland, DG and JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532-1542]; [Stirewalt, DL and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:650-665]을 참조한다. FLT3 수용체 티로신 키나제 (줄기 세포 티로신 키나제-1 (STK-1) 및 태아 간 키나제-2 (flk-2)로도 알려져 있고, 조혈 전구 세포 및 줄기 세포 상에서 발현됨)의 활성화는 FLT3 수용체에의 FLT3 리간드 (FLT3L)의 결합을 통해 개시된다.
- [0014] FLT3은 성인 급성 골수성 백혈병 (AML)의 대략 30%에서 나타나는 혈액암에서 가장 빈번히 돌연변이된 유전자 중 하나이다. 문헌 [Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918]; [H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12:1333-1337]; [PD Kottaridis, RE Gale, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98:1742-1759]; [Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439]; [Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335]을 참조한다. FLT3 돌연변이는 중간 및 고 위험 골수형성이상 증후군 (MDS) 진단을 받은 환자의 대략 2%에서 검출된 바 있다. 문헌 [S Bains, Luthra R, Medeiros LJ and Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011;135:62-69]; [PK Bhamidipati, Daver NG, Kantarjian H, et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes(MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl; abstract 6597]을 참조한다. MDS와 유사하게, 급성 전골수구성 백혈병 (APL) 환자에서의 FLT3 돌연변이의 수는 적다. 가장 일반적인 FLT3 돌연변이는 FLT3 수용체의 막근접 도메인 내부에서 인-프레임(in-frame) 삽입을 유발하는 내부 일렬 중복(internal tandem duplication (ITD))이다. FLT3-ITD 돌연변이는 성인 AML 환자의 15-35%에서 보고된 바 있다. 문헌 [Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918]; [H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12:1333-1337]; [H Kiyoi, T Naoe and S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia*. 1997;11:1447-1452]; [S Schnittger, C Schoch and M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002;100:59-66]을 참조한다. FLT3-ITD 돌연변이는 미미한 환자 예후의 독립적인 예측 인자이며, 표준 화학요법 후 재발 위험성의 증가, 및 무병 및 전체 생존률의 감소와 관련된다. 문헌 [FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000;111:190-195]; [H Kiyoi, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93:3074-3080]을 참조한다. FLT3 수용체의 활성화 루프에서 일어나는 FLT3 점 돌연변이는 덜 빈번하다. 가장 흔하게 영향을 받는 코돈은 아스파르트레이트 835 (D835)이다. D835 잔기의 뉴클레오타이드 치환은 성인 급성 골수성 백혈병 환자의 대략 5-10%에서 발생한다. 문헌 [DL Stirewalt and JP Radich. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3:650-665]; [Y Yamamoto, H Kiyoi and Y Nakano, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439]; [C Thiede, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*.

2002;99:4326-4335]; [U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. Blood. 2008;111:2527-2537]을 참조한다.

[0015] 성인 AML에서의 구조적으로 활성화된 돌연변이체 FLT3의 증가된 빈도는 FLT3 유전자를 이러한 종양 유형에서의 매우 매력적인 약물 표적으로 만들었다. 표적에 대한 다양한 정도의 효능 및 선택성을 갖는 여러 FLT3 억제제가 AML 환자에서 연구 및 조사되었거나 현재 연구 및 조사 중에 있다. 문헌 [T Kindler, Lipka DB, and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. Blood.2010;116:5089-102]을 참조한다.

[0016] 당업계에서 알려진 FLT3 키나제 억제제에는 레스타우르티닙(Lestaurtinib) (CEP 701로도 알려져 있음, 이전에는 KT-555, 교와 하코(Kyowa Hakko), 세팔론(Cephalon)에 허가됨); CHIR-258 (치론 코포레이션(Chiron Corp.)); EB10 및 IMC-EB10 (임클론 시스템즈 인크.(ImClone Systems Inc.)); 미도스타우린(Midostaurin) (PKC412로도 알려져 있음, 노파르티스 아게(Novartis AG)); 탄두티닙(Tandutinib) (MLN-518로도 알려져 있음, 이전에는 CT53518, 씨오알 테라퓨틱스 인크.(COR Therapeutics Inc.), 밀레니움 파마슈티칼스 인크.(Millennium Pharmaceuticals Inc.)에 허가됨); 수니티닙(Sunitinib) (SU11248로도 알려져 있음, 화이자 유에스에이(Pfizer USA)); 퀴자르티닙(Quizartinib) (AC220으로도 알려져 있음, 암비트 바이오사이언시즈(Ambit Biosciences)); XL 999 (엑셀리시스 유에스에이(Exelixis USA), 심포니 에볼루션 인크.(Symphony Evolution, Inc.)에 허가됨); GTP 14564 (머크 바이오사이언시즈 유케이(Merck Biosciences UK)); AG1295 및 AG1296; CEP-5214 및 CEP-7055 (세팔론)가 포함된다. 하기 PCT 국제 출원 및 미국 특허 출원은 FLT3의 조절제를 비롯한 추가의 키나제 조절제를 개시하고 있다: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969 및 미국 특허 출원 번호 20040049032. 또한, 문헌 [Levis M, KF Tse, et al. 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations." Blood 98(3): 885-887]; [Tse K F, et al., Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. Leukemia. July 2001; 15 (7): 1001-1010]; [Smith, B. Douglas et al., Singlet agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia Blood, May 2004; 103: 3669-3676]; [Griswold, Ian J. et al., Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. Blood, Nov 2004; 104 (9): 2912-2918 [Epub ahead of print Jul 8]]; [Yee, Kevin W.H. et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood, Oct 2002; 100(8): 2941-2949]; [O'Farrell, Anne-Marie et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. Blood, May 2003; 101(9): 3597-3605]; [Stone, R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. Ann. Hematol. 2004; 83 Suppl 1:S89-90]; 및 [Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). J Biol Chem. Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]]; [Levis, Mark et al., Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 1183-1193]을 참조한다.

[0017] FLT3 억제제는 I형 또는 II형 억제제로서 분류된다. 이러한 2가지 분류는 인산화된 수용체 부위 및 비-인산화된 수용체 부위에 대한 이들의 상대적 친화도 및 결합 메커니즘을 기초로 구별된다. I형 억제제는 키나제의 활성 형태를 인식한다. 이러한 형태는 포스페이트 이동(phosphotransfer)에 이바지한다. 일반적으로, I형 억제제는 헤테로시클릭 고리 시스템으로 이루어져 있다. 문헌 [Liu, Y and N Gray. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. Nature Chem. Biol. 2006;2:358-354]을 참조한다. I형 FLT3 억제제의 예에는 크레노라닙(Crenolanib) 및 미도스타우린이 포함된다. 문헌 [A Ramachandran, Marshall H and Jain V. Crenolanib, a novel type I, mutant specific inhibitor of class III receptor tyrosine kinases, preferentially binds to phosphorylated kinases. Cancer Res.2012;72 (8 supplement): 368]; [J Cools, et al. Prediction of resistance to small molecule FLT3 inhibitors: implications for molecularly targeted therapy of acute leukemia. Cancer Res. 2004;64:6385-6389]을 참조한다. 수용체 티로신 키나제의 키나제가 구조적으로 인산화되도록 하는 내성 돌연변이는 인산화된 키나제에 대해 보다 큰 친화도를 갖는 I형 억제제에 잠재적으로 민감할 수 있다.

[0018] 그에 반해서, II형 억제제는 키나제의 불활성 형태에의 결합을 선호한다. 통상적으로, 이러한 형태는 모티프의

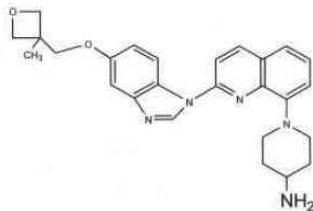
재배열로 인한 'DFG-아웃(DFG-out)'으로 지칭된다. 문헌 [J Zhang, Yang PL, and Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. Nature Reviews Cancer.2009;9:28-39]을 참조한다. 억제제, 예컨대 이마티닙, 소라페닙 및 닐로티닙은 II형 형태에서 결합한다. 문헌 [PW Manley, Cowan-Jacob SW, Mestan J. Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. Biochim. Biophys. Acta. 2005;1754:3-13]; [PT Wan, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 2004;116:855-867]을 참조한다. II형 억제제에 대한 내성 돌연변이는, 수용체 티로신 키나제의 키나제 도메인이 구조적으로 인산화되도록 하는 돌연변이이다. 인산화된 키나제를 표적으로 하는 I형 억제제는 II형 억제제로의 치료로부터 기인하는 내성을 극복할 수 있으며, 따라서 이러한 내성 돌연변이를 갖는 질환의 치료에서 잠재적인 용도를 갖는다.

발명의 내용

발명의 요약

본 발명은 치료적 또는 예방적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 증식성 질환을 가지거나 이를 가진 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 앓는 대상체에서 탈조절된 FLT3 티로신 키나제 활성 또는 발현을 억제 또는 감소시키는 방법을 포함한다.

<화학식 I>



일 측면에서, 증식성 질환은 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수형성이상 증후군, 특발성 과다호산구 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두부 및 경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 혈액암 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또다른 측면에서, 치료적 및 예방적 유효량은 1일 당 약 50 내지 500 mg이다. 또다른 측면에서, 화합물은 지속적으로, 간헐적으로, 전신으로 또는 국부로 중 적어도 하나로 투여된다. 또다른 측면에서, 탈조절된 FLT3은, 돌연변이된 FLT3이 구조적으로 활성인 것으로 추가로 한정된다. 또다른 측면에서, 화합물은 경구로, 정맥내로 또는 복강내로 투여된다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔설포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트이다. 또다른 측면에서, FLT3은 FLT-ITD, FLT-TKD, FLT3-D835Y, FLT3-D835H, FLT3-K663Q 또는 FLT-R834Q 중 적어도 하나이다. 또다른 측면에서, 치료적 또는 예방적 유효량의 화합물은, 대상체가 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 한 1일 최대 3회 또는 그 이상 투여된다. 또다른 측면에서, 조성물은 또다른 약제와 순차적으로 또는 동시에 중 적어도 하나로, 새롭게 진단받은 증식성 질환 환자에게, 호전상태(remission)를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 화합물은 단독 작용제로서 또는 또다른 약제와 함께, 새롭게 진단받은 증식성 질환 환자에게, 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 화합물은 단독 작용제로서 또는 또다른 약제와 함께, 새롭게 진단받은 증식성 질환 소아 환자에게, 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 소아 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 환자는 II형 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성/불응성이다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 증식성 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 세포 증식성 장애는 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성을 특징으로 하는, 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수형성이상 증후군, 특발성 과다호산구 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두부 및 경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 혈액암 중 적어도 하나로부터 선택되는 증식성 질환을 앓는 환자의 치료 방법을 포함한다. 일 측면에서, 화합물은 경구로, 정맥내로 또는 복강내로 투여된다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드

로콜로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트이다. 또다른 측면에서, FLT3은 FLT-ITD, FLT-TKD, FLT3-D835Y, FLT3-D835H, FLT3-K663Q 또는 FLT-R834Q 중 적어도 하나이다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 화학요법, 방사선요법 또는 수술과 순차적으로 또는 동시에 중 적어도 하나로, 새롭게 진단받은 증식성 질환 환자에게, 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 단독 작용제로서, 또는 화학요법, 방사선요법 또는 수술과 함께, 증식성 질환을 가진 소아 환자의 치료를 위해 제공된다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 단독 작용제로서, 새롭게 진단받은 증식성 질환 환자에서 표준 유도 요법 후 또는 고용량 유도 요법 후 중 적어도 하나에 대해 제공된다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 단독 작용제로서, 표준 또는 고용량 화학요법, 방사선요법 또는 수술에 불응성이거나, 또는 표준 또는 고용량 화학요법, 방사선요법 또는 수술 후 재발되는 증식성 질환을 가진 환자의 치료에 제공된다. 또다른 측면에서, 환자는 소라페닙, 퀴자르티닙, 악시티닙, 수니티닙, 파조파닙, 미도스타우린 또는 레스타우르티닙을 비롯한 1종 이상의 다른 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성/불응성이다.

[0024] 본 발명의 또다른 실시양태는 백혈병을 가진 것으로 의심되는 환자로부터 샘플을 수득하는 단계; 상기 환자 샘플로부터, 환자가 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제를 가졌는지를 측정하는 단계; 및 치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을, 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성을 특징으로 하는 백혈병의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 백혈병을 앓는 환자의 치료 방법을 포함한다.

[0025] 본 발명의 또다른 실시양태는 환자 샘플을 수득하고, 수용체 티로신 키나제가 탈조절되었는지를 측정하는 단계; 및 치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을, 탈조절된 수용체 티로신 키나제인 FLT3 수용체 티로신 키나제의 특이적 억제가 필요한 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈조절된 수용체 티로신 키나제의 특이적 억제 방법을 포함한다. 일 측면에서, 치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염은, 그의 생리적 활성을 예방하기에 충분한 c-Kit 활성을 하향조절하지 않는 양으로 제공된다. 또다른 측면에서, 증식성 질환은 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수형성이상 증후군, 특발성 과다호산구 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두부 및 경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 혈액암 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또다른 측면에서, 치료적 및 예방적 유효량은 1일 당 약 50 내지 500 mg이다. 또다른 측면에서, 화합물은 지속적으로, 간헐적으로, 전신으로 또는 국부로 중 적어도 하나로 투여된다. 또다른 측면에서, 탈조절된 FLT3은, 돌연변이된 FLT3이 구조적으로 활성인 것으로 추가로 한정된다. 또다른 측면에서, 화합물은 경구로, 정맥내로 또는 복강내로 투여된다. 또다른 측면에서, 크레노라닙은 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트이다. 또다른 측면에서, FLT3은 FLT-ITD, FLT-TKD, FLT3-D835Y, FLT3-D835H, FLT3-K663Q 또는 FLT-R834Q 중 적어도 하나이다. 또다른 측면에서, 치료적 또는 예방적 유효량의 화합물은, 대상체가 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 한 1일 최대 3회 또는 그 이상 투여된다. 일 측면에서, 환자는 치료되고, 하나 이상의 환자 샘플을 수득하여 치료 효과를 측정하고, 치료는 증식성 질환이 감소 또는 제거될 때까지 계속된다. 또다른 측면에서, 화합물은 또다른 약제와 순차적으로 또는 동시에 중 적어도 하나로, 새롭게 진단받은 증식성 질환 환자에게, 기존 환자의 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 단독 작용제로서 또는 또다른 약제와 함께, 새롭게 진단받은 증식성 질환 환자에게, 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 단독 작용제로서 또는 또다른 약제와 함께, 새롭게 진단받은 증식성 질환 소아 환자에게, 호전상태를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 소아 환자에게 제공된다. 또다른 측면에서, 환자는 II형 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성/불응성이다.

[0026] 본 발명의 또다른 실시양태는 암을 가진 것으로 의심되는 환자로부터 샘플을 수득하는 단계; 환자가 II형 단백질 티로신 키나제 억제제에 대한 내성이 있는지를 측정하는 단계; 및 치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하여 II형 단백질 티로신 키나제 억제제에 대한 내성을 극복하는 단계를 포함하는, 암 환자의 치료 방법을 포함한다. 또다른 측면에서, 치료적 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염은 생리적 수준의 약물 흡수 후 c-Kit 키나제를 억제하지 않는다.

[0027] 본 발명은 세포 또는 대상체에서 FLT3의 키나제 활성을 감소 또는 억제하는 방법, 및 FLT3과 관련된 세포 증식성 장애(들)의 예방 또는 치료를 위한 상기 방법의 사용을 제공한다. 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 본 발명의 특징 및 이점에 대한 보다 완전한 이해를 위해, 첨부된 도면과 함께 본 발명의 상세한 설명을 참고로 한다:
- 도 1은 클래스 III 수용체 티로신 키나제 (FLT3, PDGFRA, PDGFRB, CSF1R 및 KIT 포함)에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 특이성을 나타내고;
- 도 2는 FLT3의 비-자가억제 상태 및 자가억제 상태에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 친화성 (왼쪽 패널: FLT3의 비-자가억제 상태; 오른쪽 패널: FLT3의 자가억제 상태)을 나타내고;
- 도 3은 야생형 FLT3에 대한, 다른 FLT3 티로신 키나제 억제제와 비교한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수를 나타내고;
- 도 4는 구조적으로 활성인 FLT3 ITD 돌연변이에 대한, 다른 FLT3 티로신 키나제 억제제와 비교한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수를 나타내고;
- 도 5는 구조적으로 활성인 FLT3 D835Y 돌연변이에 대한, 다른 FLT3 티로신 키나제 억제제와 비교한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수를 나타내고;
- 도 6은 구조적으로 활성인 FLT3 D835H 돌연변이에 대한, 다른 FLT3 티로신 키나제 억제제와 비교한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수를 나타내고;
- 도 7은 인산화된 ABL1, 비-인산화된 ABL1, 인산화된 ABL1 (T315I) 및 비-인산화된 ABL1 (T315I)에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] **발명의 상세한 설명**
- [0030] 본 발명의 다양한 실시양태의 실시 및 사용이 하기에 상세하게 논의되지만, 본 발명은 광범위한 특정 문맥 내 포함될 수 있는 다수의 응용가능한 발명 개념을 제공한다는 것을 알아야 한다. 본원에서 논의된 특정 실시양태는 단지 본 발명의 실시 및 사용에 대한 특정 방식의 예시인 것이지, 본 발명의 범주를 제한하는 것은 아니다.
- [0031] 본 발명의 이해를 돕기 위해, 다수의 용어가 하기에 정의된다. 본원에 정의된 용어는 본 발명과 관련된 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. "a", "an" 및 "the"와 같은 용어는 단수 독립체만을 지칭하는 것이 아니라, 특정 예가 예시의 목적으로 사용될 수 있는 일반적인 부류를 포함한다. 본원의 용어는 본 발명의 특정 실시양태를 기재하기 위해 사용되지만, 이들의 사용은 특허청구범위에 개략된 것을 제외하고는 본 발명을 제한하지 않는다.
- [0032] 본 발명은 세포 또는 대상체에서 FLT3 키나제 활성을 억제하거나 또는 대상체에서 FLT3 키나제 활성 또는 발현과 관련된 장애를 치료하기 위한, 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다.
- [0033] 이러한 측면의 일 실시양태에서, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서의 FLT3의 키나제 활성 감소 또는 억제 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 FLT3의 키나제 활성 감소 또는 억제 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서의 세포 증식 억제 방법을 제공한다.
- [0034] 용어 "대상체"란 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되는 포유동물 또는 인간과 같은 동물을 지칭한다.
- [0035] 용어 "접촉시키는"이란 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 세포에 첨가하여 상기 화합물이 세포에 의해 수용되는 것을 지칭한다.
- [0036] 이러한 측면의 다른 실시양태에서, 본 발명은 FLT3의 비정상적인 키나제 활성에 의해 유도되는 세포 증식성 장애의 발병 위험에 있거나 상기 장애가 발병하기 쉬운 대상체를 치료하기 위한 예방적 및 치료적 방법 둘 다를 제공한다. 일례에서, 본 발명은 예방적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, FLT3 관련 세포 증식성 장애의 예방 방법을 제공한다. 상기 예방제를 세포 증식성 장애를 초래하는 FLT3의 증상 특징의 징후 이전에 투여하여, 질환 또는 장애를 예방하거나, 다르게는 그의 진행을 지연시킬 수 있다.

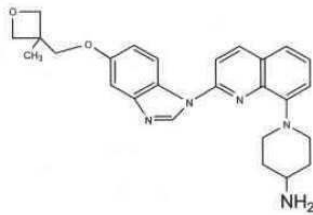
- [0037] 용어 "예방적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상가에 의해 시도되는 것으로서, 대상체에서 장애의 발병을 억제 또는 지연시키는 활성 화합물 또는 제약상 염의 양을 지칭한다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상가에 의해 시도되는 것으로서, 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응을 일으키는 활성 화합물 또는 제약상 염의 양을 지칭하고, 이것은 치료되는 질병 또는 장애의 증상의 경감을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 대한 치료적 및 예방적 유효량의 투여 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 명시된 양의 명시된 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 유추되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "FLT3 관련 장애" 또는 "FLT3 수용체 관련 장애" 또는 "FLT3 수용체 티로신 키나제 관련 장애" 또는 "FLT3 유도된 세포 증식성 장애"는 FLT3 활성화와 관련되거나 FLT3 활성을 나타내는 질환, 예를 들어 FLT3의 구조적 활성화를 야기하는 돌연변이를 포함한다. "FLT3 관련 장애"의 예로는 FLT3의 돌연변이로 인한 FLT3의 과도한 자극으로부터 초래된 장애, 또는 비정상적으로 높은 양의 FLT3 돌연변이로 인한 비정상적으로 높은 양의 FLT3 활성화로부터 초래된 장애가 포함된다. FLT3의 과다활성은 하기 열거된 세포 증식성 장애, 종양 장애 및 암을 비롯한 다수의 질환의 병인과 관련있는 것으로 알려져 있다.
- [0042] 용어 "세포 증식성 장애"는 다세포 유기체에게 해 (즉, 불편감 또는 예상 수명의 감소)를 끼치는, 다세포 유기체에서 1종 이상의 하위 세포의 과도한 세포 증식을 지칭한다. 세포 증식성 장애는 여러 유형의 동물 및 인간에서 발생할 수 있다. 본원에서 사용되는 "세포 증식성 장애"는 종양 장애를 포함한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 "종양 장애"는 비정상 또는 비-제어된 세포 성장으로부터 야기되는 종양을 지칭한다. 종양 장애의 예에는, 예를 들어 골수증식성 장애, 예컨대 혈소판감소증, 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명의 골수화생증, 골수섬유증 (MF), 골수화생증을 수반한 골수섬유증 (MMM), 만성 특발성 골수섬유증 (UIMF), 및 진성다혈증 (PV), 혈구감소증, 및 전악성 골수형이상 증후군; 암, 예컨대 신경교종암, 폐암, 유방암, 대장암, 전립선암, 위암, 식도암, 결장암, 췌장암, 난소암, 및 골수이형성증, 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종을 비롯한 혈액암이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 혈액암의 예에는, 예를 들어 백혈병, 림프종, 호지킨병 및 골수종이 포함된다. 또한, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 거대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, AML, 및 삼계열 골수이형성 (AML/TMDS), 혼합 가계 백혈병 (MLL), 골수이형성증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD) 및 다발성 골수종 (MM)이 있다.
- [0044] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 FLT3 관련 세포 증식성 장애의 발병을 치료하거나 억제시키기 위한 병용 요법으로서의 또다른 요법과 조합될 수 있다. 상기 병용 요법은 예방적 및 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 및 화학요법 및 방사선 요법을 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 다른 항-세포 증식성 치료법의 투여를 포함한다.
- [0045] 본 발명의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학요법과 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 화학요법은 화학치료제를 포함하는 치료법을 지칭한다. 다양한 화학치료제가 본 발명과 조합되어 사용될 수 있다. 예로서, 타산(taxane) 화합물, 특히 도세탁셀만이 체표면적의 평방 미터당 75 mg (mg/m^2)의 투여량으로 본 발명의 화합물과 함께 안전하게 투여된다.
- [0046] 화학요법은 당업자에게 공지되어 있다. 화학요법의 적절한 투여량 및 투여계획은, 화학요법이 다른 치료법과 조합되어 전달되거나 또는 단독으로 사용되는 임상요법에서 이미 사용된 것과 유사할 것이다.
- [0047] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법과 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 "방사선 요법"은 방사선을 필요로 하는 대상체에 노출시키는 것을 포함하는 치료를 지칭한다. 방사선 요법은 당업자에게 공지되어 있다. 방사선 요법에 적절한 투여량 및 투여계획은 방사선 요법이 다른 치료법과 조합되어 전달되거나 또는 단독으로 사용되는 임상요법에서 앞서 이용된 것들과 유사할 것이다.
- [0048] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 표적 요법과 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 "표적 요법"은 종양 발병 또는 종양형성유전자 신호전달에 관여하는 특정 부류의 단백질을 표적화하는 치료를 지

칭한다. 예를 들어, 혈관 내피세포 성장 인자에 대한 티로신 키나제 억제제는 암을 치료하는데 사용되어 왔다.

[0049] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 이외에, 제2 약제의 사용을 포함하는 방법을 포함하며, 이 둘은 동시에 또는 순차적으로 (어느 순서로든) 투여될 수 있다.

[0050] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을, 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수형성이상 증후군, 특발성 과다호산구 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두부 및 경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 혈액암 중 적어도 하나로부터 선택된 증식성 질환에 대해 치료적 또는 예방적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다:

[0051] <화학식 I>



[0052]

[0053] 히드로클로라이드, 포스페이트 및 락테이트를 비롯한 제약상 허용되는 염은 벤젠술포네이트 염과 유사한 방식으로 제조되며, 이는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0054] 본 발명의 화합물은 전신으로, 예를 들어 경구로, 정맥내로, 피하로, 근육내로, 피내로 또는 비경구로 대상체에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 국부로 대상체에 투여될 수 있다.

[0055] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물과 표적 조직과의 접촉을 바람직한 기간 동안 유지시키기 위해 서방형 또는 속방형으로 제형화될 수 있다.

[0056] 경구 투여에 적합한 조성물에는 환제, 정제, 당의정, 캡슐, 과립 및 분말과 같은 고체 형태, 및 용액, 에멀전 및 현탁액과 같은 액체 형태가 포함된다. 비경구 투여에 유용한 형태에는 무균 용액, 에멀전 및 현탁액이 포함된다.

[0057] 본 발명의 화합물의 1일 투여량은 성인에 대해 1일 당 50 내지 500 mg의 광범위한 범위에 걸쳐 다양할 수 있다. 경구 투여에 있어서, 조성물은 바람직하게는 20 및 100 mg을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 본 발명의 화합물은 1일 당 최대 3회 또는 그 이상의 투여계획에 따라 투여될 수 있다. 1일 당 3회가 바람직하다. 투여하고자 하는 최적의 투여량은 당업자에 의해 결정될 수 있고, 사용되는 본 발명의 화합물, 투여 방식, 투여 시간, 제제의 농도, 질환의 상세한 상태에 따라 변화할 것이다. 환자 특성과 관련된 인자, 예컨대 연령, 체중, 및 식습관이 투여량을 조정하는데 고려될 것이다.

[0058] 본 발명의 화합물의 제조. 화학식 I의 화합물을 제조하는데 참고할 수 있는 일반적 합성 방법은 관련 부분이 본원에 참조로 도입되는 미국 특허 제5,990,146호 (1999년 11월 23일자로 허여됨) (워너-램버트 코.(Warner-Lambert Co.)) 및 PCT 공개 출원 제WO 99/16755호 (1999년 4월 8일자로 공개됨) (머크 앤 코.(Merck & Co.)), 제WO 01/40217호 (2001년 7월 7일자로 공개됨) (화이자, 인크.), 미국 특허 출원 제US 2005/0124599호 (화이자, 인크.) 및 미국 특허 제7,183,414호 (화이자, 인크.)에 제공되어 있다.

[0059] 제약상 허용되는 염, 예컨대 히드로클로라이드, 포스페이트 및 락테이트는 벤젠술포네이트 염과 유사한 방식으로 제조되고, 이는 당업자에게 잘 알려져 있다. 크레노라닌 베실레이트, 크레노라닌 포스페이트, 크레노라닌 락테이트, 크레노라닌 히드로클로라이드, 크레노라닌 시트레이트, 크레노라닌 아세테이트, 크레노라닌 톨루엔술포네이트 및 크레노라닌 숙시네이트로서의 크레노라닌을 비롯한 본 발명의 대표적 화합물들은 단지 예시 목적을 위한 것이지, 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

[0060] 생물학적 활성.

[0061] 시험관내 분석. 본 발명의 FLT3 생물학적 활성을 측정하는데 있어서, 다음의 대표적인 시험관내 분석을 수행하였다. 이들은 본 발명을 비제한적 방식으로 예시하기 위해 제공된다.

[0062] 야생형 및 돌연변이된 FLT3 효소 활성의 억제 및 FLT3의 인산화된 형태의 억제에 대한 특이성은 FLT3 효소의 특

이적 억제 및 FLT3 활성화에 좌우되는 세포내 과정을 예시한다. 본원에서 모든 예는 FLT3 키나제의 유의하고 특이적인 억제, 및 FLT3-의존적 세포 반응을 나타낸다.

[0063] 경쟁적 결합 분석. 시험관내 키나제 분석에서 본 발명의 화합물의 활성을 측정하기 위해, KINOME주사 Kdelect 분석 프로토콜을 사용하여 인간 FLT3 수용체의 키나제 도메인의 억제를 수행하였다. KINOME주사 플랫폼(platform)은 고-처리량 경쟁적 결합 기법을 이용하였다. DNA-태그부착된 키나제, 고정된 리간드, 및 본 발명의 화합물을 배합하여 분석을 수행하였다. DNA 태그의 정량적 PCR을 사용하여, 고정된 리간드와 경쟁하는 본 발명의 화합물의 능력을 측정하였다. 경쟁적 결합 분석을 사용하여 96 개 인간 단백질 키나제의 패널에 대한 본 발명의 화합물을 평가하였다.

[0064] BL21 균주로부터 유도된 이.콜라이(E.coli) 숙주에서 24-웰 블록에서 키나제-태그부착된 T7 파지(phage) 균주를 동등하게 성장시켰다. 이.콜라이를 로그 상으로 성장시키고, 동결된 원액으로부터의 T7 파지로 감염시키고, 용해될 때까지 32°C에서 진탕하면서 인큐베이션하였다. 이어서, 용해물을 원심분리하고 여과하였다. 나머지 키나제를 HEK-293 세포에서 제조하고 정량적 PCR 검출을 위해 DNA로 태그부착시켰다. 스트렙타비딘-코팅된 자기 비드를 바이오티닐화된 소분자 리간드로 실온에서 30분 동안 처리하여 키나제 분석을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 비-특이적 파지 결합을 감소시키기 위해서, 리간드화된 비드를 과량의 바이오티닌으로 차단하고, 시 블록(Sea Block), 1% 소 혈청 알부민(BSA), 0.05% 트윈(Tween) 20, 1 mM 디티트레이톨(DTT)로 이루어진 차단 완충액으로 세척하였다. 100% 디메틸 술폰(DMSO)에서 40× 원액으로서 본 발명의 11.3배 계열 희석액을 제조하고, 분석시 바로 1×로 희석하였다.

[0065] 20% 시 블록, 0.17 인산염 완충 염수(PBS), 0.05% 트윈 20, 6 mM DTT로 이루어진 1× 결합 완충액에서 리간드화된 친화성 비드, 키나제, 및 본 발명의 화합물을 배합하여 결합 반응을 개시하였다. 모든 반응은 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 0.04 mL의 최종 부피가 되도록 수행하였다. 플레이트를 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 친화성 비드를 1× PBS 및 0.05% 트윈 20 완충액으로 세척하고, 이어서 1× PBS, 0.05% 트윈 20, 0.5 μM 비-바이오티닐화된 친화성 리간드로 이루어진 용리 완충액에 재현탁시켰다. 재현탁시킨 후, 친화성 비드를 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하였다. 이어서, 용리된 키나제 농도를 정량적 PCR에 의해 측정하였다.

[0066] 힐(Hill) 방정식을 사용한 표준 용량-반응 곡선을 사용하여 결합 상수(Kd)를 계산하였다. 르벤버그-마퀴트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘으로 비선형 최소제곱법을 사용하여 곡선을 적합화시켰다. 본 발명의 화합물의 Kd를 음성 DMSO 대조군 및 양성 대조군 화합물 모두와 비교하였다. 화합물 프로파일 시각화 상호작용 지도인 TREEspot를 사용하여 본 발명의 화합물의 결합 친화도를 시각화하였다.

[0067] 직접 효소 인산화 분석. 밀리포어 키나제 IC50 프로파일러(Millipore Kinase IC50 Profiler) 분석을 사용하여 정상 FLT3 및 돌연변이된 FLT3 키나제의 패널에 대해 본 발명의 화합물을 스크리닝하였다. 키나제 모두에 대한 분석에 대해, FLT3 효소를 pH 7.0에서 8 mM 3-(N-모르폴리노)프로판술폰산(MOPS), 0.2 mM 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 50 μM 합성 Abl 펩티드 기질 EAIYAAPFAKKK, 10 mM Mg아세테이트 및 [γ -33P-ATP]와 함께 인큐베이션하였다. MgATP 믹스를 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 3% 인산 용액을 첨가하여 중지시켰다. 반응 용액 10 μL를 P30 필터매트(filtermat) 상에 스포팅하고, 75 mM 인산으로 5분 동안 3회 세척하고, 건조 및 섬광 계수 전에 메탄올로 1회 세척하였다. 양성 및 음성 대조군을 비롯한 각 복제본(replicate)에 대한 섬광 값을 XLFit 버전 5.1을 사용하여 분석하여 정상 및 돌연변이된 FLT3에 대한 본 발명의 화합물의 IC50 값을 측정하였다.

[0068] 야생형 FLT3에 대한 생물학적 데이터. 야생형 FLT3에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 활성을 도 3에 제시하였다. 모든 결합 상수를 나노몰 농도로 제시하였다. 도 3에서, 야생형 FLT3에 대한 본 발명의 활성을 당업계에 공지된 기타 억제제에 대해 비교하였다. 문헌 [Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 2011;29:1046-51]을 참고한다. 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수(Kd)는 0.74 nM이었다. 본 발명의 베실레이트 염의 Kd를 야생형 FLT3 및 당업계의 또다른 억제제인 AST-487과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 AST-487 (Kd=0.79 nM)보다 야생형 FLT3에 대해 1배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 Kd 값을 야생형 FLT3 및 당업계의 또다른 억제제인 퀴자르티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 퀴자르티닙 (Kd=1.3 nM)보다 야생형 FLT3에 대해 2배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 Kd를 야생형 FLT3 및 당업계의 또다른 억제제인 MLN-518과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 MLN-518 (Kd=3 nM)보다 야생형 FLT3에 대해 4배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 Kd를 야생형 FLT3 및 당업계의 또다른 억제제인 레스타우르티닙과 비교한

경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 레스타우르티닙 ($K_d=8.5$ nM)보다 야생형 FLT3에 대해 4배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 야생형 FLT3 및 당업계의 또다른 억제제인 미도스타우린과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 미도스타우린 ($K_d=11$ nM)보다 야생형 FLT3에 대해 대략 15배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 야생형 FLT3 및 당업계의 또다른 억제제인 소라페닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 미도스타우린 ($K_d=13$ nM)보다 야생형 FLT3에 대해 대략 18배 더 큰 친화성을 가졌다.

[0069] 본 발명의 베실레이트 염의 활성은 직접 효소 밀리포어 IC50 프로파일러 분석을 사용하여 측정하였다. 모든 IC50 값을 나노몰 농도로 제시하였다. 직접 효소 측정 분석에서, 야생형 FLT3에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 IC50은 3 nM이었다. 도 1은 FLT3, PDGFRA, PDGFRB, CSF1R 및 KIT를 비롯한 클래스 III 수용체 티로신 키나제에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 특이성을 보여준다.

[0070] FLT3-ITD 돌연변이에 대한 생물학적 데이터. 내부 일렬 중복 돌연변이 (ITD)를 가진 FLT3에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 활성을 도 4에 제시하였다. 모든 결합 상수를 나노몰 농도로 제시하였다. 도 4에서, FLT3-ITD 돌연변이에 대한 본 발명의 활성을 당업계에 공지된 기타 억제제에 대해 비교하였다. 문헌 [Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 2011;29:1046-51]을 참고한다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 는 0.43 nM이었다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 수니티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 수니티닙 ($K_d=0.99$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 2배 초과 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 레스타우르티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 레스타우르티닙 ($K_d=1.5$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 3배 초과 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 퀴자르티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 퀴자르티닙 ($K_d=8.8$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 20배 초과 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 MLN-518과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 MLN-518 ($K_d=9.1$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 23배 초과 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 PKC-412와 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 PKC-412 ($K_d=11$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 25배 초과 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 AST-487과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 AST-487 ($K_d=11$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 25배 초과 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3-ITD 돌연변이 및 당업계의 또다른 억제제인 소라페닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 소라페닙 ($K_d=79$ nM)보다 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 183배 초과 더 큰 친화성을 가졌다.

[0071] FLT3-D835 돌연변이에 대한 생물학적 데이터. FLT3 티로신 키나제 도메인 돌연변이 D835Y 및 D835H에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 활성을 도 5 및 도 6에 제시하였다. 모든 결합 상수를 나노몰 농도로 제시하였다. 도 5 및 도 6 모두에서, FLT3 D835 돌연변이에 대한 본 발명의 활성을 당업계에 공지된 기타 억제제에 대해 비교하였다. 문헌 [Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 2011;29:1046-51]을 참고한다. FLT3 D835Y 돌연변이에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 상수 (K_d)는 0.18 nM이었으며, FLT3 D835H 돌연변이에 대해서는 0.4 nM이었다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3 D835Y 및 D835H 돌연변이, 및 당업계의 또다른 억제제인 레스타우르티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 레스타우르티닙 (D835Y $K_d=0.57$ nM 및 D835H $K_d=0.66$ nM)보다 FLT3 D835Y 돌연변이에 대해 3배 더 큰 친화성을 갖고, FLT3 D835H 돌연변이에 대해 1배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3 D835Y 및 D835H 돌연변이, 및 당업계의 또다른 억제제인 수니티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 수니티닙 (D835Y $K_d=2.3$ nM 및 D835H $K_d=4.3$ nM)보다 FLT3 D835Y 돌연변이에 대해 12배 더 큰 친화성을 갖고 FLT3 D835H 돌연변이에 대해 10배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3 D835Y 및 D835H 돌연변이, 및 당업계의 또다른 억제제인 퀴자르티닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 퀴자르티닙 (D835Y $K_d=7.1$ nM 및 D835H $K_d=3.7$ nM)보다 FLT3 D835Y 돌연변이에 대해 39배 더 큰 친화성을 갖고 FLT3 D835H 돌연변이에 대해 9배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3 D835Y 및 D835H 돌연변이, 및 당업계의 또다른 억제제인 AST-487과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 AST-487 (D835Y $K_d=11$ nM 및 D835H $K_d=4.9$ nM)보다 FLT3 D835Y 돌연변이에 대해 61배 더 큰 친화성을 갖고 FLT3 D835H 돌연변이에 대해 12배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 K_d 를 FLT3 D835Y 및 D835H 돌연변이, 및 당업계의 또다른 억제제인 PKC-412와 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 PKC-412 (D835Y $K_d=15$ nM 및 D835H $K_d=6.8$ nM)보다 FLT3 D835Y 돌연변이에 대해 83배 더 큰 친화성을 갖고 FLT3 D835H

돌연변이에 대해 9배 더 큰 친화성을 가졌다. 본 발명의 베실레이트 염의 Kd를 FLT3 D835Y 및 D835H 돌연변이, 및 당업계의 또다른 억제제인 소라페닙과 비교한 경우, 본 발명의 베실레이트 형태는 소라페닙 (D835Y Kd=82 nM 및 D835H Kd=30 nM)보다 FLT3 D835Y 돌연변이에 대해 455배 더 큰 친화성을 갖고 FLT3 D835H 돌연변이에 대해 75배 더 큰 친화성을 가졌다.

[0072] 본 발명의 베실레이트 염의 활성은 직접 효소 밀리포어 IC50 프로파일러 분석을 사용하여 측정하였다. 모든 IC50 값을 나노몰 농도로 제시하였다. 직접 효소 측정 분석에서, FLT3 TKD 돌연변이 D835Y에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 IC50은 2 nM이었다.

[0073] 인산화된 키나제 친화성에 대한 생물학적 데이터.

[0074] 본 발명의 화합물의 친화성에 대한 ABL1 A 루프 인산화의 영향의 결과를 도 7에 제시하였다. 키나제 ABL1 및 ABL(T315I)에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 친화성 분석은 분자가 I형 억제제의 특징적인 메커니즘을 나타냄을 입증하였다. 본 발명에 대한 인산화된 ABL1 (Kd=88 nM) 및 ABL(T315I) (Kd=760 nM)에 대한 결합 상수는 비-인산화된 ABL1 (Kd=600 nM) 및 ABL(T315I) (Kd=12000 nM)에 대한 그의 결합 상수보다 각각 7배 및 15배 더 낮았다. 본 발명이 ABL에 대해 활성이긴 않지만, 인산화 키나제에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 유의하게 더 큰 친화성은 크레노라닙이 I형 TKI임을 시사한다.

[0075] FLT3의 비-자가억제 상태 및 자가억제 상태에 대한 본 발명의 베실레이트 염의 결합 친화성의 차이는 또한 분자가 I형 억제제로서 작용함을 나타낸다. 도 2에 도시된 바와 같이, 본 발명의 베실레이트 염은 비-자가억제된 FLT3에 대해 0.61 nM의 Kd 값 및 자가억제된 FLT3에 대해 6.7 nM의 Kd 값을 갖는다. 따라서, 본 발명의 베실레이트 염은 FLT3의 비-자가억제 상태 및 자가억제 상태 사이에서 대략 10배의 친화성 이동을 갖는다. 상기 값은 다른 I형 티로신 키나제 억제제에 대해 보고된 친화성 이동 범위 내에 있고, II형 TKI에 대해 보고된 100배 내지 1000배의 친화성 이동 범위 밖에 멀리 있다. 문헌 [Davis, MI et al., Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnology. 2011; 29 (10): 1046-1051]; [Zhang, J et al., Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. Nat Rev Cancer. 2009; 9(1): 28-39]; [Liu, Y et al., Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. Nat Chem Biol. 2006; 2(7): 358-364]을 참고한다.

[0076] 본 명세서에 논의된 임의의 실시양태를 본 발명의 임의의 방법, 키트, 시약 또는 조성물에 대해 실시할 수 있고, 또한 그 반대일 수 있음이 고려된다. 또한, 본 발명의 조성물을 사용하여 본 발명의 방법을 달성할 수 있다.

[0077] 본원에 기재된 특정 실시양태는 예시의 방식으로 나타내어지고 본 발명의 제한으로서 나타내어지는 것이 아님이 이해될 것이다. 본 발명의 주요 특징은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 실시양태에서 이용될 수 있다. 당업자는 단지 통상의 실험만을 사용하여 본원에 기재된 구체적인 절차에 대한 다양한 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 여겨지고, 특허청구범위에 의해 보호된다.

[0078] 본 명세서에 언급된 모든 공개물 및 특허 출원은 본 발명에 관련된 당업자의 기술 수준을 나타내는 것이다. 모든 공개물 및 특허 출원은 각각의 개별 공개물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 인용되는 것으로 나타내어진 정도로 본원에 참고로 인용된다.

[0079] 특허청구범위 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 관련하여 사용되는 경우 단수형 명사의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 그 이상"의 의미와도 또한 일치한다. 특허청구범위에서 용어 "또는"의 사용은, 이러한 개시가 양자택일만을 나타내고 "및/또는"을 나타낸다는 정의를 뒷받침 하더라도, 양자택일만을 의미한다고 명확히 나타내어지거나 별법이 서로 배타적이지 않다면 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용된다. 본원 전반에 걸쳐, 용어 "약"은 일정 값이 상기 값을 측정하기 위해 이용되는 장치, 방법에 대한 오류의 고유한 변동성, 또는 연구 대상들 사이에 존재하는 변동성을 포함함을 나타내기 위해 사용된다.

[0080] 본 명세서 및 특허청구범위(들)에서 사용되는 용어 "포함하는" (및 "포함하다"와 같은 포함하는의 임의의 형태), "갖는" (및 "가지다"와 같은 갖는의 임의의 형태), "비롯한" (및 "비롯하다"와 같은 비롯한의 임의의 형태) 또는 "함유하는" (및 "함유하다"와 같은 함유하는의 임의의 형태)는 포괄적이거나 개방적이고, 추가의 명시되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

[0081] 본원에 사용되는 용어 "또는 이들의 조합"은 상기 용어에 선행하는 나열된 항목들의 모든 순열 및 조합을 나타낸다. 예를 들어, "A, B, C, 또는 이들의 조합"은 A, B, C, AB, AC, BC 또는 ABC 중 하나 이상을 포함하는 것

으로 의도되고, 특정 문맥에서 순서가 중요한 경우, 또한 BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC 또는 CAB 중 하나 이상을 포함하는 것으로 의도된다. 상기 예에 이어서, 하나 이상의 항목 또는 용어의 반복을 함유하는 조합, 예컨대 BB, AAA, MB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB 등도 명백히 포함된다. 문맥으로부터 달리 명백하지 않으면, 당업자는 전형적으로 임의의 조합 내의 항목 또는 용어의 개수에 대한 제한이 없음을 이해할 것이다,

[0082] 본원에 기재된 근사치의 용어, 예컨대, 제한 없이, "약", "상당한" 또는 "실질적으로"는 이와 같이 수식될 경우 반드시 절대적이거나 완벽하지 않은 것으로 이해되지만 당업자에게 존재하는 조건을 지정하는 것을 인가하기에 충분히 가까운 것으로 고려되는 것인 조건을 나타낸다. 그의 기재 정도는 얼마나 큰 변경이 일어날 수 있는지 그리고 당업자가 변경된 특징이, 변경되지 않은 특징의 능력 및 요구되는 특성을 여전히 갖는 것으로 여전히 인지하는지에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 그러나 앞선 논의에 따라, 근사치의 용어, 예컨대 "약"에 의해 수식되는 본원의 수치는 명시된 값으로부터 적어도 $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12$ 또는 15%만큼 변동할 수 있다.

[0083] 본원에 개시되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본 개시내용을 고려하여 과도한 실험 없이 구성하고 실시할 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법을 바람직한 실시양태의 관점에서 기재하였지만, 본 발명의 개념, 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 조성물 및/또는 방법에 대해 및 본원에 기재된 방법의 단계에서 또는 단계 순서에 변형이 적용될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 당업자에게 명백한 이러한 모든 유사한 대체 및 변형은 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된 본 발명의 취지, 범주 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

참고문헌

다른 공개물

Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. Leukemia. 1996; 10:588-599.

Gilliland, DG and JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood. 2002;100:1532-1542.

Stirewalt, DL and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. Nat Rev Cancer. 2003;3:650-665.

[0084]

Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918.

H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12:1333-1337.

PD Kottaridis, , RE Gale, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98:1742-1759.

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439.

Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335.

S Bains, Luthra R, Medeiros LJ and Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011;135:62-69.

PK Bhamidipati, Daver NG, Kantarjian H, et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes(MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl; abstract 6597.

Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918.

H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12:1333-1337.

H Kiyoi, T Naoe and S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia*. 1997;11:1447-1452.

[0085]

S Schnittger, C Schoch and M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002;100:59-66.

FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000;111:190-195.

H Kiyoi, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93:3074-3080.

DL Stirewalt and JP Radich. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3:650-665

Y Yamamoto, H Kiyoi and Y Nakano, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439.

C Thiede, Steudal C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335.

U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111:2527-2537.

T Kindler, Lipka DB, and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010;116:5089-102.

Liu, Y and N Gray. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chem. Biol*. 2006;2:358-354.

A Ramachandran, Marshall H and Jain V. Crenolainb, a novel type I, mutant specific inhibitor of class III receptor tyrosine kinases, preferentially binds to phosphorylated kinases. *Cancer Res*. 2012;72 (8 supplement): 3683.

J Zhang, Yang PL, and Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:28-39.

PW Manley, Cowan-Jacob SW, Mestan J. Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005;1754:3-13.

PT Wan, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116:855-867.

생물학적 절차 참고문헌

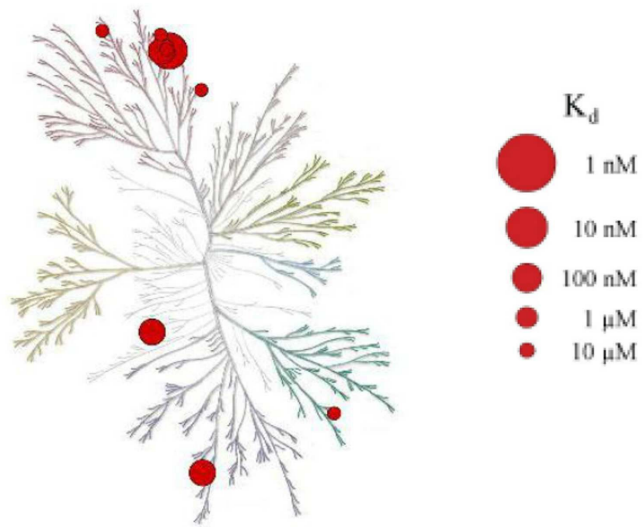
MA Fabian et al. A small molecule-kinases interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol*. 2005; 23:329-336.

MW Karaman et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008; 26:127-132.

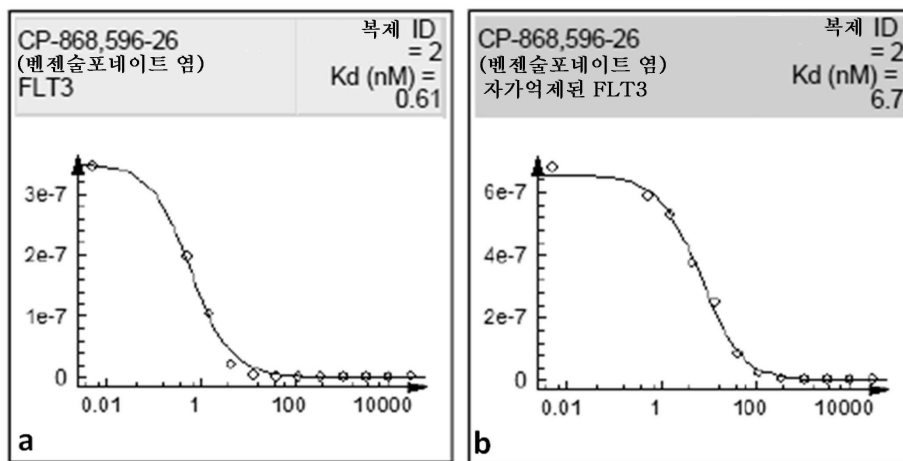
TA Carter et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:11011-11016.

도면

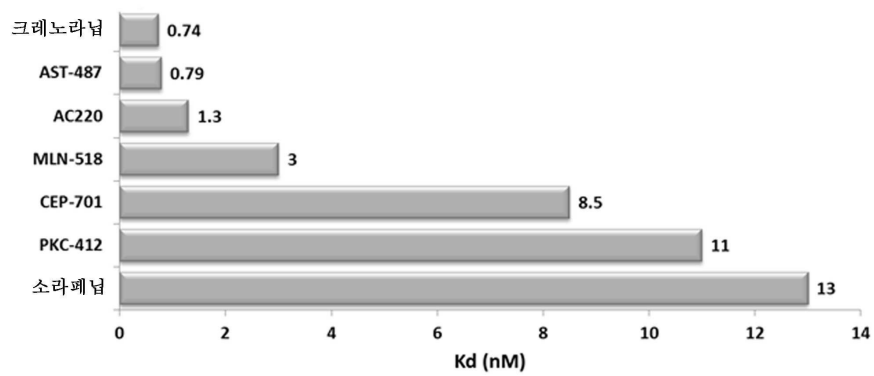
도면1



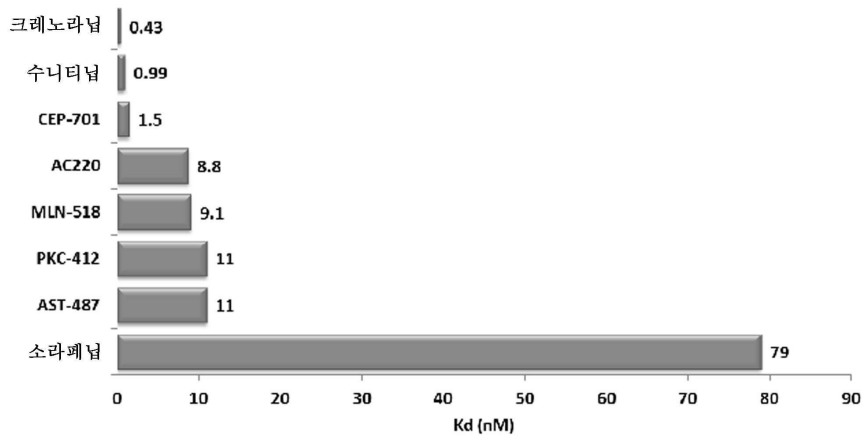
도면2



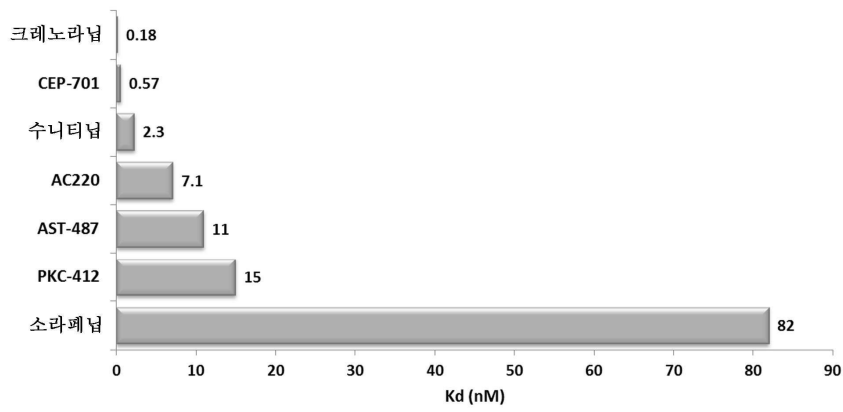
도면3



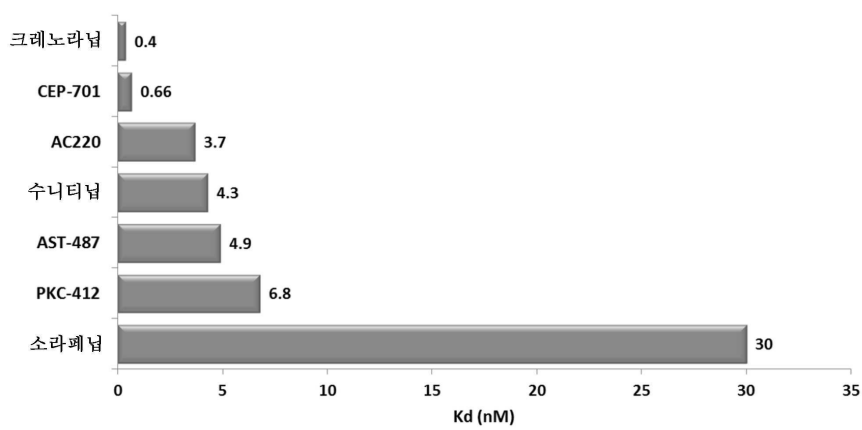
도면4



도면5



도면6



도면7

키나제 표적	CP-868,596-26 (벤젠술포네이트 염)
KINOME 주사 유전자 기호	Kd (nM)
ABL1(T315I)-비인산화	12000
ABL1(T315I)-인산화	760
ABL1-비인산화	600
ABL1-인산화	88