



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0119423
(43) 공개일자 2022년08월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 327/08* (2006.01)
C07K 7/64 (2006.01) *C12Q 1/6886* (2018.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 31/4025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7024749
- (22) 출원일자(국제) 2022년12월23일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년07월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/062366
- (87) 국제공개번호 WO 2021/130682
 국제공개일자 2021년07월01일
- (30) 우선권주장
 1919219.4 2019년12월23일 영국(GB)

- (71) 출원인
오쓰카 세이야쿠 가부시카가이사
 일본 도쿄도 지요다꾸 간다-쓰까사마치 2-9
- (72) 발명자
페라리 니콜라
 영국 캠브릿지 씨비40큐에이 캠브릿지 사이언스
 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
사이니 하프리트 카우르
 영국 캠브릿지 씨비40큐에이 캠브릿지 사이언스
 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
안 종숙
 영국 캠브릿지 씨비40큐에이 캠브릿지 사이언스
 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **MDM2 길항제를 사용하는 암 치료를 위한 생체표지자**

(57) 요약

본 발명은 MDM2 길항제를 사용하여 암의 효과적인 치료를 예측하기 위한 생체표지자를 제공한다. 암 환자에서의 이들 생체표지자들 중 하나 이상의 동정은 환자의 암이 MDM2 길항제를 사용하여 성공적으로 치료될 가능성이 있는지에 대한 결정이 이루어지게 한다. 따라서, 본 발명은 일반적으로 MDM2 길항제 치료를 위한 동반 진단에 관한 것이다. 생체표지자는 (i) BAP1; 및/또는 (ii) CDKN2A; 및/또는 (iii) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/45 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07C 327/08 (2013.01)

C07K 7/64 (2013.01)

C12Q 1/6886 (2022.01)

G01N 33/57484 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제로서, 암은 BAP1 고갈된, MDM2 길항제.

청구항 2

제1항에 있어서, 암은

CDKN2A 고갈되고/되거나;

1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 인터페론 서명 유전자의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 3

제2항에 있어서, 인터페론 서명 유전자는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 조직의 샘플은 치료 전의 암 발현 프로파일을 결정하도록 시험되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 5

제4항에 있어서, 샘플은 암 DNA, ctDNA, 또는 암 세포를 포함하는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 시험은 단백질, mRNA 및/또는 ctDNA를 검출하기 위한 검정을 포함하는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 7

제6항에 있어서, (i) 단백질은 면역검정, 단백질 결합 검정, 항체 기반 검정, 항원 결합 단백질 기반 검정, 단백질 기반 어레이, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay), 유세포 분석법, 단백질 어레이, 블롯, 웨스턴 블롯, 비탁법, 비탁분석, 크로마토그래피, 질량 분광법, 효소 활성화, 방사면역검정, 면역형광, 면역화학발광, 면역전기화학발광, 면역전기영동, 경쟁적 면역검정, 또는 면역침전을 사용하여 검출되고/되거나; (ii) mRNA는 RT-PCR 또는 정량적 유전자 발현 검정을 사용하여 검출되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 결정된 발현 프로파일에 기초하여 치료에 선택되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암은

(i) 비소세포 폐 암종, 중피종, 교모세포종 또는 신장 투명 신세포 암종; 또는

(ii) 뇌, 투명 세포 신세포 암종(ccRCC: clear cell renal cell carcinoma), 식도암 또는 흑색종인, 암을 치료

하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 P53 야생형인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 암 세포는 치료 단계 후에 세포자멸사를 겪는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화된 카스파제-3은 적어도 일정 비율의 암 세포에서 MDM2 길항제에 의해 유도되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 13

제12항에 있어서, 활성화된 카스파제-3은 적어도 40%의 암 세포 또는 적어도 60%의 암 세포에서 MDM2 길항제에 의해 유도되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 대조군에 비해 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1 및 WARS 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 15

제14항에 있어서, 암은 CXCL10 또는 CXCL11의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 16

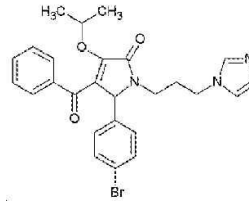
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 IRF7, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, IRF9, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.


청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2*S*,3*S*)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1*R*)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1*S*)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, MDM2 길항제는 이다사누틀린(RG-7388), HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, MI-773(SAR405838), CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994,



RO-6839921, ATSP-7041, SAH-p53-8, PM-2, K-178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

청구항 19

인간 환자의 암 세포 샘플에서, BAP1의 발현 수준 및 선택적으로

CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현 수준을,

암이 MDM2 길항제에 의한 치료에 감수성인지를 평가하기 위한 생체표지자 또는 생체표지자들로서 사용하는 용도로서, 예를 들어 MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 용도.

청구항 20

MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 인간 암 환자의 반응성을 예측하거나 평가하는 방법으로서, 암 환자로부터의 샘플에서, BAP1의 발현 수준 및 선택적으로

CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현 수준을 평가하는 단계; 및

시험된 발현 수준이 암이 MDM2 길항제로 치료되어야 한다는 것을 나타내는지를 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 평가 단계는 발현 수준을 (i) MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 반응성 또는 비반응성과 연관된 발현 수준 또는 (ii) 동일한 유형의 건강한 비암 세포로부터의 발현 수준과 비교하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 환자는 생체표지자 프로파일에 기초하여 그룹으로 분류되고, 선택적으로 그룹은

(iii) 반응자 및 비반응자; 또는

(iv) 강한 반응자를 포함하거나 이들로 이루어지는, 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및

BRCA1 표지자들 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상이 치료에 적합하지 않은 것으로 동정된 환자에서보다 더 높은 수준으로 발현될 때 치료에 특히 적합한 것으로 동정되는, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, (i) MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 비반응성과 연관된 발현 수준 또는 (ii) 동일한 유형의 건강한 비암 세포로부터의 발현 수준에 비해 감소된 BAP1 발현 및/또는 감소된 CDKN2A 발현이 검출될 때 환자는 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 동정되는, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 환자로부터의 암 세포의 샘플에서 생체표지자의 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 검출은 시험관내 검출 검정을 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 27

MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 인간 암 환자의 감수성을 결정하는 방법으로서, 환자로부터의 암 세포의 샘플에서, BAP1의 발현 및 선택적으로

CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현을 검출하는 단계; 및

환자에서의 암이 MDM2 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있는지를 샘플에서의 생체표지자의 발현 수준에 기초하여 평가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

암을 겪는 인간 환자에서 BAP1의 발현 및 선택적으로

CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현을 검출하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

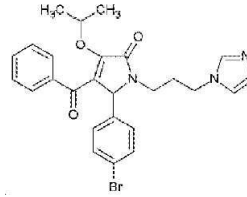
- (a) 인간 환자로부터의 암 세포의 샘플을 얻는 단계; 및
- (b) 샘플을 생체표지자의 발현을 검출하기 위한 하나 이상의 시약과 접촉시켜 상기 생체표지자가 샘플링된 암 세포에서 발현되는지를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

청구항 31

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, MI-773(SAR405838), CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921,



ATSP-7041, SAH-p53-8, PM-2, K-178, MMRi-64 및 \cdot , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 32

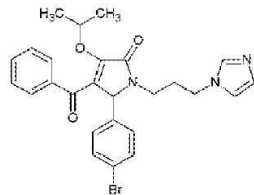
제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, MDM2 길항제를 투여함으로써 환자에서 암을 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, MI-773(SAR405838), CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, ATSP-7041, SAH-p53-8,



PM-2, K-178, MMRi-64 및 \cdot , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 상기 방법의 결과에 기초하여 환자에게 제공되는, 방법.

청구항 36

인간 환자로부터의 샘플에서 MDM2 억제에 대한 민감도를 나타내는 적어도 하나의 생체표지자의 발현 수준을 검출하기 위한 키트 또는 기기로서, BAP1을 검출하기 위한 검출 시약 및 선택적으로

CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상을 검출하기 위한 검출 시약을 포함하는, 키트 또는 기기.

청구항 37

인간 암 환자의 MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 적합성을 결정하기 위한 시스템으로서, 대상체로부터의 샘플에서 생체표지자 발현 수준을 나타내는 일단의 생체표지자들과 연관된 데이터를 포함하는 환자로부터의 샘플과 연

관된 데이터를 저장하는 저장 메모리 - 일단의 생체표지자들은 BAP1 및 선택적으로

CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상을 포함함 -; 및

환자를 분류하기 위해 저장 메모리에 통신 가능하게 연결된 프로세서를 포함하는, 시스템.

청구항 38

암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제로서, 암은

BAP1 고갈되고/되거나;

CDKN2A 고갈되고/되거나;

CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, MDM2 길항제.

청구항 39

암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제로서, 암이

BAP1 고갈되는 것; 및/또는

CDKN2A 고갈되는 것; 및/또는

CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는 것 중 1개 이상, 또는 2개 이상을 특징으로 하는, MDM2 길항제.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 BAP1 소실을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제, 용도, 방법, 키트, 또는 시스템.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 CDKN2A 소실을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제, 용도, 방법, 키트, 또는 시스템.

청구항 42

제1항 내지 제35항 또는 제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, MDM2 길항제는 제2 치료제와의 병용 치료의 일부인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제, 용도, 또는 방법.

청구항 43

암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제로서, 암은, 예를 들어 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 더 낮추거나 또는 인터페론 서명 유전자들 증가시키도록, MDM2 길항제 대한 민감도를 유도하는 제제와 조합되어,

정상 수준 또는 높은 수준으로 존재하는 BAP1을 갖고/갖거나;

정상 수준 또는 높은 수준으로 존재하는 CDKN2A를 갖고/갖거나;

CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44,

HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1의 인터페론 서명 유전자들 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, MDM2 길항제.

청구항 44

환자에서 암을 치료하는 방법으로서,

- (a) 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 정상 수준 또는 높은 수준의 BAP1 및/또는 CDKN2A, 및/또는 낮은 수준의 인터페론 서명 유전자를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- (b) 단계 (a)에서 선택된 상기 환자에게 치료적 유효량의 MDM2 길항제와, 예를 들어 BAP1 및/또는 CDKN2a의 수준을 낮추는 것 및/또는 인터페론 서명 유전자의 수준을 증가시키는 것에 의해 MDM2 길항제에 대한 민감도를 유도하는 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, MDM2 길항제에 대한 민감도를 유도하는 제제는 ASTX660인, 방법.

청구항 46

환자에서 암 치료에 사용하기 위한, MDM2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물로서, MDM2 억제제는 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, 암은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은, 약제학적 조성물.

청구항 47

암을 갖는 환자를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제로서, 상기 방법은

- (i) 환자로부터의 샘플이

BAP1 고갈되고/되거나;

CDKN2A 고갈되고/되거나;

CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, IRF7, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타낸다는 것을 결정하는 단계; 및

- (ii) 환자에게 유효량의 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, MDM2 길항제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암 치료를 위한 생체표지자(biomarker)에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 MDM2 길항제에 민감할 수 있는 암 세포를 동정하는 생물학적 표지자를 제공한다. 이들 생체표지자는 치료에 대한 반응을 예측하기 위한 방법, 시스템, 및 키트로 도입되고, 개인별 맞춤 암 치료에 도입될 수 있다.

배경 기술

[0002] 정밀 의학 또는 개인별 맞춤 의학은 각 환자의 유전자, 환경, 및 생활 양식에 있어서의 개인별 다양성을 고려하는 질병 치료 및 예방을 위한 부상하고 있는 접근법이다. 이는 올바른 약물의 올바른 투여량을 적시에 투여하는 관행이라고 흔히 일컬어지고 있다.

- [0003] 정밀 의학의 각별한 주안점은 소정의 환자가 특정 약물에 반응할지를 예측하는 것의 필요성이다. 특정 약물이 개별 환자를 효과적으로 치료하는지를 예측할 수 있는 시험을 종종 동반 진단이라고 한다. 효과적인 동반 진단은 비효과적인 치료를 제공하는 것의 상당한 경제 비용을 절약하면서도 환자에 대한 치료 결과를 개선하는 그 진단의 능력 때문에 매우 바람직하다. 새로운 치료제에 대한 효과적인 동반 진단은 또한 정확한 집단에서 실험되어서 궁극적으로는 승인되는 해당 치료의 기회를 증가시킬 수 있다.
- [0004] 정밀 의학 및 동반 진단은 대개의 경우에는 환자가 특정 치료에 반응할 가능성이 있는지를 신뢰성 있게 예측할 수 있는 생체표지자에 의존한다. 모든 치료 및 질병에 대한 신뢰성 있는 생체표지자를 동정하는 것은 매우 중대한 도전이다.
- [0005] 국제공개 WO-A-2016/056673호는 임상 적용을 위한 예측 분자 도구를 제공하는 것이라고 일컬어지는 복잡한 유전자 서명을 기술하고 있다. 본 개시내용은 또한, 암 또는 종양의 치료에 영향을 미칠 수 있는 항암 약물, 특히 MDM2 활성 억제제 및 MDM2 및 p53 단백질의 상호작용의 길항제에 대한 암 또는 종양의 민감도를 예측하는 방법에 관한 것이다.
- [0006] 미국 특허출원공개 US-A-2015/0211073호도 MDM2 길항제에 대한 암의 반응을 예측하기 위한 생체표지자로서 적어도 4개의 유전자를 통상적으로 포함하는 유전자 패널을 기술하고 있다.
- [0007] 이오리오(Iorio) 등(문헌[Cell. 2016 Jul 28;166(3):740-75, "A Landscape of Pharmacogenomic Interactions in Cancer"])은 29개의 조직으로부터의 11,289개의 종양에서 동정된 암-유발 변경(체세포 돌연변이들의 통합, 복제수 변경, DNA 메틸화, 및 유전자 발현)이 어떻게 1,001개의 분자로 주석화된 인간 암 세포주로 맵핑되고 265개의 약물에 대한 민감도와 상관될 수 있는지를 보고하고 있다. 이러한 연구가 유전자형을 세포 표현형과 연결시키고 선택된 암 하위집단에 대한 치료 옵션을 확인하기 위한 리소스를 제공하지만, 임상적으로 관련된 분자로 표적화된 암 치료의 개발은 매우 어려운 과제로 남아있다.
- [0008] 정밀 의학에서 사용하기 위한 신뢰성 있는 생체표지자를 동정할 필요성이 있다.

발명의 내용

- [0009] 본 발명은 MDM2 길항제를 사용한 암의 효과적인 치료를 예측하는 데 사용될 수 있는 생체표지자의 동정에 기반을 두고 있다. 암 환자에서의 이들 생체표지자들 중 하나 이상의 동정은 환자의 암이 MDM2 길항제를 사용하여 치료될 가능성이 있는지 또는 성공적으로 치료될 가능성이 있는지를 결정할 수 있게 한다. 따라서, 특정 양태에서, 본 발명은 일반적으로 MDM2 길항제 치료를 위한 동반 진단에 관한 것이다.
- [0010] 본 발명에서 동정된 생체표지자는 (i) BAP1; 및/또는 (ii) CDKN2A; 및/또는 (iii) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상이다. 이들 단백질 및 이를 암호화하는 유전자는 당해 분야에 잘 알려져 있고, 목록 유전자 ID가 하기에 제공된다. 본원에 사용된 이들 생체표지자는 "본 발명의 생체표지자"라 칭해진다.
- [0011] 구체적으로, 일 양태에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제를 제공하고, 암은
- [0012] BAP1 고갈되고/되거나;
- [0013] CDKN2A 고갈되고/되거나;
- [0014] CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타낸다.
- [0015] MDM2 길항작용에 대한 민감도는 (i) 감소된 BAP1 발현; 및/또는 (ii) 감소된 CDKN2A 발현; 및/또는 (iii) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN,

SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상의 증가된 발현에 의해 동정될 수 있다.

- [0016] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위해 제공되고, 암은 BAP1 고갈된다. 이 실시형태에서, BAP1 고갈된 암은 또한 CDKN2A 고갈되고; 그리고/또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 인터페론 서명 유전자의 증가된 발현을 나타낼 수 있다.
- [0017] CDKN2A의 경우, 단백질이 통상적으로 측정된다. 이는 예를 들어 면역조직화학(IHC)을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, CDKN2A 상태를 검출하는 데 돌연변이 분석(예를 들어, DNA 시퀀싱)이 사용될 수 있다.
- [0018] BAP1의 경우, 단백질이 통상적으로 측정될 수 있다. 이는 예를 들어 면역조직화학(IHC)을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포 위치도 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, BAP1 상태를 검출하는 데 돌연변이 분석(예를 들어, DNA 시퀀싱)이 사용될 수 있다.
- [0019] CDKN2A 및 BAP1은 본원에서 때로는 단백질 생체표지자로 칭해진다. CDKN2A 유전자는 p16(INK4A) 및 p14(ARF) 단백질을 암호화하고, 유전자 CDKN2A의 언급은 CDKN2A에 의해 암호화된 단백질을 포함한다. CDKN2A 소실은 낮은 단백질 발현 산물 수준, 즉 p16(INK4A) 및/또는 p14(ARF)의 대조군 발현 수준보다 낮은 발현 수준에 의해 측정될 수 있고, 즉 CDKN2A 유전자 소실의 결과는 p16 및/또는 P14의 소실이다.
- [0020] 유전자의 존재 또는 부재, 유전자의 돌연변이, 유전자 발현 수준 및 단백질 발현 수준을 포함하는 생체표지자의 다양한 측정치가 있다. 용어 고갈은 유전자의 소실 또는 완전한 소실, 유전자, 예를 들어 BAP1 또는 CDKN2A의 돌연변이 및 기능 소실을 의미할 수 있거나, 유전자의 소실 또는 돌연변이로부터 생기거나 달리 생기는 낮은 유전자 발현 및 낮은 단백질 발현 및 기능을 의미할 수 있다. 이들 고갈 모두는 "고갈된"이라는 용어에 포함된다.
- [0021] 동정된 나머지 생체표지자(즉, 증가된 발현을 갖는 것으로서 위에서 동정된 것)는 본원에서 때로는 인터페론 서명, 또는 IFN 서명, 생체표지자라 칭해진다. 이들은 1형 인터페론 경로 유전자라는 용어로도 칭해진다. 통상적으로, 이 생체표지자는 mRNA로서 검출될 것이다. 따라서, 하나 이상의 IFN 서명 생체표지자를 위한 측정 기법은 당해 분야에 알려진 것과 같은 정량적 기법, 예컨대 rtPCR 또는 Nanostring 분석을 포함할 수 있다. DNA도 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 복제수 변이(CNV) 분석 및/또는 돌연변이 분석(예를 들어, DNA 시퀀싱)은 생체표지자 유전자 상태를 검출하도록 사용될 수 있다.
- [0022] 본 발명의 생체표지자는 직접적으로 또는 간접적으로 측정될 수 있다. 간접 측정은 통상적으로 생체표지자의 기능적으로 업스트림 또는 다운스트림인 분자 및 생체표지자의 수준과 상관되는 수준의 검출을 수반한다. 예를 들어, 생체표지자가 작용하는 기질은 생체표지자의 간접 측정으로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, BAP1 수준은 히스톤 H2A 유비퀴틴화의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있고, 증가된 H2A 유비퀴틴화는 통상적으로 감소된 BAP1을 반영한다. 다른 실시형태에서, BAP1 고갈은 증가된 EZH2 발현 또는 활성을 결정함으로써 평가될 수 있다.
- [0023] 하기 실시예들에서의 데이터는 CDKN2A 및/또는 BAP1의 고갈, 예를 들어 소실(총 소실 또는 완전한 소실로도 알려짐), 및/또는 IFN 서명 생체표지자 중 하나 이상의 상승된 수준이 MDM2 길항제에 대한 암 세포의 민감도를 예측한다는 것을 나타낸다. 따라서, CDKN2A 및/또는 BAP1의 낮은 수준; 및/또는 IFN 서명 생체표지자 중 하나 이상의 높은 수준은 MDM2 길항제에 의한 치료에 적합한 암을 동정하는 데 사용될 수 있다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자 또는 생체표지자들의 감소된 발현 또는 증가된 발현은 비암 세포에 대해 결정된다. 이 암 대 비암의 비교는 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실에 특히 유용할 수 있다. 비암 세포는 통상적으로 암 세포와 동일한 유형의 세포일 것이다. 비암 세포는 동일한 환자 유래일 수 있거나, 상이한 환자 유래일 수 있거나, 그 유형의 비암 세포에 대해 알려진 값일 수 있다. 이러한 방식으로, 발현은 건강한 개체에서 결정된 대조군 수준에 대해 비교되거나 또는 정상 비증식성 조직에서 결정된 대조군 수준에 대해 비교될 수 있다.
- [0025] 일부 다른 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자 또는 생체표지자들의 감소된 발현 또는 증가된 발현은 MDM2 억제제 비반응성 대상체들로부터의 암 세포 샘플들에 대해 결정되거나, 또는 MDM2 억제제 비반응성 대상체로부터의 암 세포의 샘플에서 결정된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 IFN 서명 생체표지자는 MDM2 억제제 비반응성 대상체들로부터의 암 세포 샘플들에서, 또는 MDM2 억제제 비반응성 대상체로부터의 암 세포의 샘플에서 결정된 RNA의 양에 대해 증가 또는 상승된다. 통상적으로, 비반응성 암 세포는 시험된 암 세포와 동일한 암 유형의 세포일 것이다. 통상적으로, 비반응성 암 세포는 시험된 샘플로부터의 상이한 환자 또는 환자들로부터 유래될

수 있거나, 그 암 유형의 비반응성 암 세포에 대해 알려진 값일 수 있다.

- [0026] 일부 실시형태에서, 환자는 BAP1 및/또는 CDKN2A의 발현 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 낮을 때, 그리고/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 적어도 하나의 발현 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 높을 때 MDM2 길항제로 치료할 후보로 동정될 수 있다.
- [0027] 선택적으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 MDM2 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0028] 본원에 기재된 모든 양태 및 실시형태에서, 암은 통상적으로 p53-야생형 암이다.
- [0029] 일 실시형태에서, 본 발명은 암, 특히 p53 야생형 암의 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제를 제공하는 바, 암은 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상을 특징으로 한다.
- [0030] 본 발명의 다른 실시형태에 따르면, 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상의 발현 프로파일에 기초하여 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 환자는
- [0031] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 BAP1 발현을 갖는 것; 및/또는
- [0032] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 CDKN2A 발현을 갖는 것; 및/또는
- [0033] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 갖는 것에 기초하여 선택되고;
- [0034] 선택적으로, 그런 다음에, 치료적 유효량의 MDM2 길항제가 상기 환자에게 투여된다.
- [0035] 본 발명의 추가의 실시형태에 따르면, 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제가 제공되는 바, 이는 상기 환자가
- [0036] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 또는 낮은 BAP1 발현을 갖는 것; 및/또는
- [0037] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 또는 낮은 CDKN2A 발현을 갖는 것; 및/또는
- [0038] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현 또는 높은 발현을 갖는 것으로 선택된 것을 특징으로 한다.
- [0039] 소정의 실시형태에서, 환자 조직의 샘플은 암 생체표지자 발현 프로파일을 결정하기 위해 치료 전에 시험된다. 샘플은 통상적으로 하나 이상의 암 세포, 암 DNA, 또는 순환 종양 DNA를 포함할 수 있다. 샘플은 혈액 샘플일 수 있다. 샘플은 종양 샘플, 예를 들어 종양 생검일 수 있다. 시험은 단백질, mRNA, DNA 및/또는 ctDNA를 검출하기 위한 검정을 포함할 수 있다.
- [0040] 다른 양태에서, 본 발명은 인간 환자의 암 세포 샘플에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 발현 수준을 MDM2 길항제에 의한 치료에 감수성인지를 평가하기 위한 생체표지자로서 사용하는 용도를 제공한다.
- [0041] 추가의 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 암 환자로부터의 샘플에서 발현 수준을 평가하는 단계 및 암이 MDM2 길항제에 의해 치료되어야 한다는 것을 시험된 발현 수준이 나타내는지를 결정하는 단계를 포함하는, MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 인간 암 환자의 반응성을 예측하거나 평가하는 방법을 제공한다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 본 발명의 하나 이상의 생체표지자는 암이 효과적으로 세포자멸사될 가능성이 있다는 것을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 치료가 특히 효과적일 환자를 동정할 수 있다.

- [0043] 일부 실시형태에서, 평가 단계는 생체표지자 또는 생체표지자들의 발현 수준을 결정하기 위한 시험관내 검정을 포함한다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 평가 단계는 발현 수준을 MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 반응성 또는 비반응성과 연관된 발현 수준과 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 평가 단계는, 암이 MDM2 길항제에 의해 치료될 수 있다는 것을 시험된 발현 수준이 나타내는지를 평가하기 위해, 관찰된 발현 수준을 MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 감수성과 연관된 발현 수준을 동일한 방식으로 반영하는 한계치 값과 비교하는 것을 포함한다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 환자는 생체표지자 프로파일에 기초한 그룹으로 분류된다. 이는 환자를 MDM2 길항제에 의한 치료에 잘(또는 강하게) 반응할 가능성이 있는지 그렇지 않은지로 분류하는 것을 포함할 수 있다.
- [0046] 추가의 양태에서, 본 발명은
- [0047] 환자로부터의 암 세포의 샘플에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 발현을 검출하는 단계; 및
- [0048] 환자에서의 암이 MDM2 길항제에 의해 치료될 가능성이 있는지를 샘플에서의 생체표지자의 발현 수준에 기초하여 평가하는 단계를 포함하는, 인간 암 환자가 MDM2 길항제에 의한 치료에 적합한지를 결정하는 방법을 제공한다. 선택적으로, 이 양태의 방법은 MDM2 길항제를 사용하여 환자에서 암을 치료하는 추가의 단계를 포함한다.
- [0049] 추가의 실시형태에서 본 발명은, 항암 화합물과 조합되어 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제에 있어서, 상기 환자에서의 상기 암은 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 갖는 것으로 선택된 p53 야생형 암인 것을 특징으로 하는, MDM2 길항제를 제공한다.
- [0050] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 환자에서의 상기 암은 선택적으로 p53 야생형 암이고, 환자는 MDM2 길항제 치료가 효과적인 것이라는 것을 나타내는 수준에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 갖는 것으로 선택되고; 치료적 유효량의 MDM2 길항제 및 선택적으로 다른 항암제를 선택된 환자에게 투여한다.
- [0051] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 적합한 암을 겪는 환자를 동정하는 방법을 제공하고, 본 방법은 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 발현을 검출하고, 선택적으로 정량화하는 것을 포함한다.
- [0052] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자(예를 들어, 암을 겪는 환자)를 선택하는 방법을 제공하고, 본 방법은 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 발현을 검출하고, 선택적으로 정량화하여 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0053] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성을 결정하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은
- [0054] 환자로부터의 암 세포 샘플에서, 상응하는 비암 세포와 비교했을 때 감소된 BAP1 발현의 측정치를 얻는 단계; 및/또는
- [0055] 환자로부터의 암 세포 샘플에서, 상응하는 비암 세포와 비교했을 때 감소된 CDKN2A 발현의 측정치를 얻는 단계; 및/또는
- [0056] CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는 측정치를 얻는 단계; 및
- [0057] 상기 측정치에 기초하여 환자가 MDM2 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있는지를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0058] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 약물 투여 방법을 제공하는 바, 본 투여 방법은
- [0059] 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 결정하는 것과,
- [0060] 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 갖는 환자에게 치료적 유효량의 MDM2 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0061] 또 다른 추가 양태에서, 본 발명은 암을 겪는 인간 환자에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 발현을 검출하는 방법을 제공한다. 이 방법은 통상적으로

- [0062] (a) 인간 환자로부터의 암 세포의 샘플을 얻는 단계; 및
- [0063] (b) 샘플을 생체표지자의 발현을 검출하기 위한 하나 이상의 시약과 접촉시켜 상기 생체표지자가 샘플화된 암 세포에서 발현되는지를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0064] 또 다른 추가 양태에서, 본 발명은 인간 환자로부터의 샘플에서 MDM2 길항작용에 대한 민감도에 대해 적어도 하나의 생체표지자의 발현 수준을 검출하기 위한 키트 또는 기기를 제공하고, 본 키트 또는 기기는 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 검출하기 위한 검출 시약 또는 검출 시약들을 포함한다.
- [0065] 추가의 양태에서, 본 발명은 인간 암 환자가 MDM2 길항제에 의한 치료에 감수성인지를 평가하기 위한 시스템에 있고, 상기 시스템은
- [0066] 인간 환자로부터의 샘플에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 검출할 수 있고 검출하도록 구성된 검출 수단,
- [0067] 결정된 생체표지자 또는 생체표지자들로부터 MDM2 길항제에 의해 치료 가능할 환자의 가능성의 표시를 결정할 수 있고 결정하도록 구성된 프로세서를 포함한다.
- [0068] 상기 시스템은, 정보를 제시할 수 있고, 바람직하게는 대상체의 연령과 같은 정보뿐만 아니라 선택적으로 성별 및/또는 의학 병력 정보와 같은 기타 환자 정보를 넣는 것도 가능한 인터페이스, 특히 그래픽 사용자 인터페이스로의 데이터 연결을 선택적으로 포함하고, 상기 인터페이스는 상기 시스템의 일부이거나 또는 원격 인터페이스이다. 선택적으로, 상기 품목들 중 하나, 특히 프로세서는 "클라우드에서", 즉 고정된 기계에서가 아니라 인터넷 기반 애플리케이션에 의해 기능하는 것이 가능해진다.
- [0069] 본 발명은 또한 환자, 병용, 및 키트를 확인하고 스크리닝하기 위한 방법을 제공한다.
- [0070] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자를 스크리닝하거나 동정하는 방법을 제공하고, 본 방법은 상기 환자가
- [0071] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 BAP1 발현; 및/또는
- [0072] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 CDKN2A 발현; 및/또는
- [0073] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 갖는지를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0074] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자 반응을 동정하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0075] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 BAP1 발현; 및/또는
- [0076] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 CDKN2A 발현; 및/또는
- [0077] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현에 대해 환자를 시험하는 단계를 포함한다.
- [0078] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 치료 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0079] (a) 암, 선택적으로 p53 야생형 암, 예컨대 중피종에 대한 치료를 필요로 하는 환자를 동정하는 단계;
- [0080] (b) 환자가
- [0081] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 BAP1 발현; 및/또는
- [0082] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 CDKN2A 발현; 및/또는
- [0083] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18,

BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 갖는다는 것을 결정하는 단계; 및

- [0084] (c) 치료적 유효량의 MDM2 길항제로 환자를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0085] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 치료 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0086] (a) 암, 선택적으로 중피종에 대한 치료를 필요로 하는 환자를 동정하는 단계;
- [0087] (b) 환자에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 결정하는 단계;
- [0088] (c) MDM2 길항제가 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 갖는 환자에서 효과적이라는 인식에 기초하여 환자에 대한 치료로서 MDM2 길항제를 선택하는 단계;
- [0089] (d) 치료적 유효량의 MDM2 길항제로 환자를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0090] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 암 환자에 대한 치료를 선택하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0091] (a) 하나 이상의 생물학적 샘플을 분석하여 환자에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 결정하는 단계;
- [0092] (b) 그 결정에 기초하여 치료적 유효량의 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 그 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0093] 추가의 실시형태에서, 본 발명은, MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자(예를 들어, 암을 겪는)를 선택하는 방법에 있어서, 상기 환자는
- [0094] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 또는 낮은 BAP1 발현을 갖는 것; 및/또는
- [0095] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 또는 낮은 CDKN2A 발현을 갖는 것; 및/또는
- [0096] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현 또는 높은 발현을 갖는 것으로 선택된 것을 특징으로 하는, 방법을 제공한다.
- [0097] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제를 제공하고, 이는 상기 환자가
- [0098] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 BAP1 발현; 및/또는
- [0099] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 감소된 CDKN2A 발현; 및/또는
- [0100] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0101] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하기 위한 키트를 제공하고, 본 키트는 선택적으로 본원에 정의된 것과 같은 방법에 따라 키트의 사용을 위한 설명서와 함께 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 검출 및/또는 정량화를 위한 바이오센서, 및/또는 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 검출을 위한 시약을 포함한다.
- [0102] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 암을 갖는 개체의 반응성을 결정하는 방법을 제공한다:
- [0103] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 BAP1 발현; 및/또는
- [0104] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 CDKN2A 발현; 및/또는
- [0105] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPST11, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110,

PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현.

- [0106] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 암을 갖는 개체의 반응성을 결정하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은, 환자가
- [0107] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 BAP1 발현을 갖고/갖거나;
- [0108] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 CDKN2A 발현을 갖고/갖거나;
- [0109] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 갖는 것을 동정하는 단계; 및
- [0110] 그런 다음 상기 환자에게 치료적 유효량의 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0111] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은
- [0112] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 BAP1 발현을 갖고/갖거나;
- [0113] 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 감소된 CDKN2A 발현을 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0114] 여기에서의 단계에서 선택된 상기 환자에게 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 발현 수준을 평가하기 위해 인터페론(들)(예를 들어, 인터페론 알파)과 조합하여 치료적 유효량의 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 약물 투여 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0116] (i) BAP1 발현의 결정을 순서화하는 단계; 및/또는
- [0117] (ii) CDKN2A 발현의 결정을 순서화하는 단계; 및/또는
- [0118] (iii) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 발현 수준의 결정을 순서화하는 단계; 및
- [0119] (iv) BAP1 및/또는 CDKN2A의 감소된 수준 및/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 수준을 갖는 환자에게 치료적 유효량의 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0120] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 포장된 약제학적 생성물을 제공하고, 이 생성물은
- [0121] (i) MDM2 길항제;
- [0122] (ii) 본원에 기재된 생체표지자 프로파일을 사용하여 동정된 환자의 치료에 MDM2 길항제를 사용하기 위한 설명을 상술하는 환자용 삽입물을 포함한다.
- [0123] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0124] (i) BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1,

WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 발현 수준을 결정하기 위해 환자로부터의 샘플을 프라이머, 항체, 기질, 또는 프로브와 접촉시키는 단계;

- [0125] (ii) 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 BAP1 및/또는 CDKN2A의 감소된 수준 및/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 수준을 갖는 환자를 선택하는 단계;
- [0126] (iii) 이어서 단계 (ii)에서 선택된 상기 환자에게 치료적 유효량의 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0127] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자를 동정하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0128] (a) 환자로부터의 샘플을 복수의 올리고뉴클레오타이드 프라이머와 접촉시키는 단계 - 상기 복수의 프라이머는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 임의의 하나 이상에 대한 적어도 한 쌍의 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 포함함 -;
- [0129] (b) 상기 샘플에서 PCR을 수행하여 샘플에서 유전자 발현 산물/전사체를 증폭시키는 단계;
- [0130] (c) 상기 유전자들 중 적어도 하나의 유전자의 발현 산물의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0131] (d) 상기 적어도 하나 유전자의 발현 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 높을 때 환자를 MDM2 길항제로 치료할 후보로 동정하는 단계를 포함한다.
- [0132] 환자는 선택적으로 BAP1 및/또는 CDKN2A의 발현 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 낮을(예를 들어, 아래일) 때 및/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 적어도 하나의 발현 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 높을 때(예를 들어, 초과일 때) MDM2 길항제로 치료할 후보로 동정될 수 있다.
- [0133] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자를 동정하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0134] (a) 환자로부터의 샘플을 본 발명의 하나 이상의 생체표지자에 대한 항체와 접촉시키는 단계;
- [0135] (b) 상기 샘플에서 검정을 수행하는 단계;
- [0136] (c) 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0137] (d) 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 상승되거나 감소될 때 환자를 MDM2 길항제로 치료할 후보로 동정하는 단계를 포함한다.
- [0138] (b) 부분에서의 검정은 면역조직화학 검정일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 검정은 ELISA 이거나 이를 포함할 수 있다. 환자로부터의 샘플이 BAP1 및/또는 CDKN2A에 대한 항체와 접촉할 때, 면역조직화학 검정은 통상적으로 상기 샘플에서 수행되고, 환자는 BAP1 또는 CDKN2A의 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 낮을 때(또는 부재할 때) MDM2 길항제로 치료할 후보로 동정된다.
- [0139] 환자가 치료 대상으로 동정되면, 본원에 기재된 방법은 MDM2 길항제로 환자에서 암을 치료하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0140] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 암에 대한 MDM2 길항제 치료를 받기 위한 암 환자를 선택하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0141] (a) 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110,

PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준을 결정하는 단계; 및

- [0142] (b) 환자로부터의 생물학적 샘플에 BAP1 및/또는 CDKN2A를 사전 결정된 값보다 낮은 수준으로 갖고, 그리고/또는 환자로부터의 생물학적 샘플에 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상을 사전 결정된 값과 동등하거나 이보다 높은 수준으로 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0143] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암에 대한 MDM2 길항제의 효능을 예측하거나 암에 대한 MDM2 길항제에 대한 암 환자의 반응을 예측하는 방법을 제공하고, 본 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1 중 하나 이상의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 사전 결정된 값과 동등하거나 통상적으로 이보다 낮은 BAP1 및/또는 CDKN2A의 생물학적 샘플 수준 및/또는 사전 결정된 값과 동등하거나 통상적으로 이보다 높은 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준은 환자에서 효능을 예측한다.
- [0144] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료를 필요로 하는 암을 갖는 환자를 선택하는 방법을 제공하고, 본 방법은 (a) 환자로부터 얻은 종양 샘플을 상승된 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1에 대해 시험하고/하거나 (b) 환자로부터 얻은 종양 샘플을 낮은 수준의 BAP1 및/또는 CDKN2A에 대해 시험하는 단계를 포함한다.
- [0145] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공하고, 본 방법은 (i) 암을 겪거나 겪을 것 같은 환자로부터 얻은 종양 샘플을 상승된 IFN 서명 생체표지자 및/또는 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실에 대해 시험하는 단계 및 (ii) 샘플을 채취한 환자에게 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0146] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료로 가장 이익을 얻을 것 같은 암을 갖는 환자를 동정하는 방법을 제공하고, 본 방법은 환자로부터 얻은 종양 샘플에서 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 수준을 측정하고, 환자가 존재하는 수준에 따른 MDM2 길항제에 의한 치료로 이익을 얻을 가능성이 있는지 또는 없는지를 동정하는 단계를 포함한다.
- [0147] 본 발명의 일부 실시형태는 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실을 나타내는 BAP1 및/또는 CDKN2A의 돌연변이의 존재를 검출하는 것을 포함한다. 이들 돌연변이는 정상 비증식성 조직 또는 돌연변이의 부재에서 결정된 대조군 수준과 비교될 수 있다.
- [0148] 본 발명은 다양하게 암 환자가 MDM2 길항제에 의한 치료에 수정 가능한지를 결정하는 방법; MDM2 길항제에 의해 억제에 대한 종양 세포 성장의 민감도를 예측하는 방법; MDM2 길항제를 포함하는 암 치료에 대한 대상체에서의 암의 반응성을 예측하는 방법; 암을 갖는 대상체에 대한 치료 계획을 개발하는 방법; MDM2 길항제 요법에 의한 치료에 반응성 또는 민감성인 환자의 동정을 위한 시험관내 방법을 제공한다. 상기 방법들은 통상적으로 샘플, 통상적으로 종양 샘플에서의 본 발명의 하나 이상의 생체표지자의 수준을 기준 수준과 비교하는 단계 및 MDM2 길항제를 포함하는 암 치료에 의한 치료에 대한 암의 반응성을 예측하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법들은 1개 이상, 예를 들어 2개 이상, 또는 3개 이상, 또는 4개 이상, 또는 5개 이상, 또는 6개 이상, 또는 7개 이상, 또는 8개 이상, 또는 9개 이상, 또는 10개 이상, 또는 15개 이상의 본원에 기재된 생체표지자를 분석하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 하나 이상의 생체표지자는 BAP1을 포함한다. 실시형태에서, 2개 이상의 생체표지자는 BAP1 및 CDKN2A를 포함한다. 일 실시형태에서, 2개 이상의 생체표지자는 BAP1 및 CDKN2A, CXCL10, CXCL11, IRF7, IFITM1, IRF9, MX1 또는 IFI35로부터 선택된 하나 이상의 생체표지자를 포함한다.

- [0149] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제로 치료할 후보인, 증양을 겪는 환자가 상기 화합물에 의한 치료에 반응할 가능성을 예측하기 위한 시험관내 방법을 제공하고, 본 방법은 (a) 환자로부터 취한 하나 이상의 조직 샘플에서 BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 (i) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1의 상승된(예를 들어, 적어도 하나 건강한 기준 사람의 기준 값과 비교했을 때 상승된) 수준, 및/또는(예를 들어, 적어도 하나의 정상 비증식성 조직의 기준 값과 비교했을 때의) BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실은 환자가 치료에 반응할 것 같다는 것을 나타내고/내거나, (ii) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1의 더 낮은 수준, 및/또는 BAP1 및/또는 CDKN2A의 정상 수준 또는 높은 수준은 환자가 치료에 덜 반응할 것 같다는 것을 나타낸다.
- [0150] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 검정을 제공하고, 상기 검정은 (a) BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준을 측정하거나 정량화하는 단계; (b) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1를(예를 들어, 건강한 개체에서 결정된 대조군 수준에 대해) 비교하고/하거나 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을(예를 들어, 정상 비증식성 조직에서 결정된 대조군 수준에 대해) 비교하는 단계, 및 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1의 수준이(예를 들어, 건강한 개체에서 결정된 대조군 수준에 비해) 상승되고/되거나(예를 들어, 정상 비증식성 조직에서 결정된 대조군 수준에 비해) BAP1 및/또는 CDKN2A의 소실이 존재하면 환자를 MDM2 길항제에 의한 치료에 적합한 것으로 동정하는 단계를 포함한다.
- [0151] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 검정을 제공하고, 본 검정은
- [0152] (i) 환자로부터 얻은 생물학적 샘플을 항체, 예를 들어 BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상에 특이적인 항체와 접촉시키는 단계;
- [0153] (ii) 샘플을 세척하여 비결합 항체를 제거하는 단계;
- [0154] (iii) 결합 항체로부터의 신호의 강도를 측정하는 단계;
- [0155] (iv) 측정된 신호의 강도를 기준 값과 비교하고, 측정된 강도가 기준 값에 비해 증가하면,
- [0156] (v) 환자로부터 얻은 생물학적 샘플을
- [0157] a. 프라이머(예를 들어, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S,

DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 유전자들 중 임의의 하나 이상의 유전자에 대한 적어도 하나의 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍),

- [0158] b. 항체(예를 들어, BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상에 특이적인 항체), 및/또는
- [0159] c. BAP1의 소실 또는 CDKN2A의 소실을 나타내는 유전자 또는 돌연변이체에 대한 프라이머와 접촉시키는 단계;
- [0160] (vi) 상기 샘플에서 PCR, RT-PCR, 또는 차세대 시퀀싱을 수행하여 샘플에서 유전자 발현 산물/전사체를 증폭시키는 단계;
- [0161] (vii) 상기 유전자들 중 적어도 하나의 발현 산물의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0162] (viii) 대상체를 MDM2 길항제에 의한 치료에 적합하게 될 증가된 가망성을 갖는 것으로 동정하는 단계를 포함한다.
- [0163] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 시퀀싱 또는 면역검정에 의해 결정된 것과 같은 종양 샘플에서 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA 유전자들 중 하나 이상의 유전자의 상승된 발현이 있고/있거나 BAP1 및/또는 CDKN2A의 소실이 있는 대상체에게 MDM2 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다.
- [0164] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하는 바, 이 방법은
- [0165] (1) 환자의 BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1의 수준을 결정하는 단계;
- [0166] (2) (1)에서 결정된, 상기에 나열된 유전자들의 수준과 종양의 유전자형에 기초하여 환자에 불량(P), 중간(I), 및 민감(S)으로부터 선택되는 표현형을 배정하는 단계로서, 상기 표현형은 종양 내의 상기 유전자의 수준에 기초하여 배정되는 단계; 및
- [0167] (3) 표현형 S인 환자에게 MDM2 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0168] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 MDM2 길항제의 용도를 제공하는 바, 암 종양은 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실이 있고/있거나, 환자는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 유전자들 중 하나 이상의 유전자의 상승된 발현을 갖는다.
- [0169] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 따라 MDM2 길항제에 의한 치료에 반응할 것 같은 것으로 동정된 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 MDM2 길항제의 용도를 제공한다.
- [0170] 추가의 실시형태에서, 본 발명은, 약제학적으로 허용 가능한 담체 중의 MDM2 길항제 약제와, 암(예를 들어, 중피종, 신장, 또는 교모세포종) 약제가 생체표지자의 수준을 측정하는 데 사용된 검정 방법에 의해 결정된 것과 같은 본원에서 동정된 생체표지자 또는 생체표지자들의 수준에 기초하여 암을 갖는 환자를 치료하기 위한 것이라는 것을 나타내는 포장 삽입물을, 함께 포장된 상태로 포함하는 제조 물품을 제공한다.
- [0171] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제 약제를 광고하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은 CXCL10, CXCL11,

RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 유전자들 중 하나 이상 유전자의 상승된 수준을 갖고/갖거나 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실이 있는 암 환자를 치료하기 위한 MDM2 길항제 약제의 사용을 표적 오디언스에게 홍보하는 것을 포함한다.

[0172] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2를 표적화하는 치료제 또는 치료제들의 조합에 의한 치료로 이익을 얻을 것 같거나 또는 그 치료제 또는 치료제들의 조합에 의한 치료로 이익을 얻을 것 같지 않은 암 환자의 종양(예를 들어, 중피종)을 동정하도록 구성된 장치를 제공한다. 상기 장치는 MDM2를 표적화하는 치료제 또는 치료제들의 조합으로부터 이익을 얻을 것 같거나 얻을 것 같지 않은 환자를 동정하기 위해 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1의 유전자들 중 하나 이상의 유전자의 수준에 대한, 그리고/또는 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실에 대한 종양 또는 혈액 기반 샘플로부터의 시퀀싱 데이터 또는 면역검정 데이터를 저장하기 위한 저장 장치를 포함할 수 있다.

[0173] 본원에 기재된 방법의 일 실시형태에서, BAP1 및/또는 CDKN2A 수준이 낮거나 부재(예를 들어, BAP1 소실 또는 CDKN2A 소실)할 때 및/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준이 정상이 아닐 때(예를 들어, 증가되거나 높을 때), 환자에게 MDM2 길항제가 투여된다.

[0174] 본원에 기재된 방법의 다른 실시형태에서, BAP1 및/또는 CDKN2A 수준이 높을 때(또는 존재할 때) 및/또는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준이 정상이거나 낮을 때, 환자에게 MDM2 길항제가 투여되지 않는다.

[0175] 소정의 실시형태에서, MDM2 길항제는 MDM2 길항제가 아닌 추가 암 치료제와 조합되어 환자에게 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 적어도 하나의 생체표지자는 하기 (i) 내지 (xlix)에 기재된 제제(agent)와 조합한 MDM2 길항제로 치료하려는 환자를 선택하는 데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0176] 도 1: CDKN2A 소실이 있는 암 세포주는 시험된 모든 종양 유형(A)에 걸쳐 그리고 특정 적응증, 예컨대 비소세포 폐 암종(NSCLC)(B)에서 야생형 CDKN2A를 갖는 것과 비교하였을 때 화합물 1에 대해 증가된 민감도를 나타내었다.

도 2: 인간 환자 유래 중피종 세포주에서 DMSO 및 1 μM 화합물 1에 의한 72시간 치료 후 활성화된 카스파제-3 양성 세포의 백분율.

도 3: 세포자멸적(apoptotic) 중피종 세포주와 비세포자멸적(non-apoptotic) 중피종 세포주의 비교에서의 유의미하게 차등적으로 발현된 유전자의 열지도. 열은 세포주이고, 행은 유전자이다. 좌측 상단의 키는 유전자의 log 배수 변화를 나타낸다.

도 4: 인터페론 알파 신호전달 경로의 GSEA 풍부 플롯. x축은 유전자(수직 검정 선)이고, y축은 풍부 점수(ES)를 나타내고, 이는 랭킹된 유전자 목록의 상부에서 인터페론 알파 신호전달 경로의 풍부를 나타낸다. 플롯의 시작에서 구별되는 피크를 갖는 유전자는 세포자멸적 표현형과 고도로 양성으로 상관된다.

도 5: 창의성 경로 분석(IPA: ingenuity pathway analysis)으로 생성된 인터페론 신호전달 경로. 분석에 상향 조절된 유전자 및 하향 조절된 유전자 둘 모두가 사용되었다. 세포자멸적 세포주에서 유의미하게 상향 조절된 유전자는 회색 배경으로 강조된다.

도 6: 신장 종양에서도 상향조절된 인터페론 서명 유전자. 각각의 유전자에 대해, 왼쪽에서 오른쪽 막대는 GTEx(정상 조직), TCGA-GBM(교모세포종), TCGA-KIRC(신장 투명 신세포 암종) 및 TCGA-MESO(중피종)를 나타낸다.

도 7: 12명의 환자 유래 중피종 세포주의 총 용해물에서의 BAP1 및 β -액틴의 단백질 수준을 보여주는 웨스턴 블롯. 세포주는 도 2에 도시된 것과 같이 세포자멸사 대 비세포자멸적으로 그룹화된다(* 비특이적 밴드) (A). 터키 박스플롯은 도 7의 A로부터 β -액틴으로 정규화된 BAP1 단백질 발현의 정량화를 보여준다. **P < 0.005, 만-휘트니 시험 (B).

도 8: 신장암 세포주에서의 BAP1 억제는 세포자멸사를 증가시킨다. 3개의 상이한 shRNA에 의해 달성된 KD의 정도와 상관된다.

도 9: 신장암 세포주에서의 BAP1 억제는 세포자멸사를 증가시킨다. 3개의 상이한 shRNA에 의해 달성된 KD의 정도와 상관된다.

도 10: 환자 유래 중피종 세포주에서의 BAP1 억제는 또한 + 화학물 1 후 세포자멸사를 증가시킨다.

도 11: 신장암 세포주에서 세포자멸사와 상관되는 BAP1 단백질 발현 상태.

도 12: (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 X선 분말 회절도.

도 13: 세포분석법에 의해 절단된 카스파제-3을 측정함으로써 72시간 치료 후 OCI-AML3 세포주에서의 세포자멸사의 유도의 측정.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0177] 정의

[0178] "MDM2 억제제"와 "MDM2 길항제"라는 용어는 동의어로서 사용되고, 본원에 기재된 것과 같은 MDM2 화합물 또는 MDM2 화합물의 유사체 - 상기 기재된 것과 같은 이의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥사이드, 에스테르, 전구약물, 동위원소, 및 보호된 형태(바람직하게는 이의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥사이드 또는 용매화물, 더 바람직하게는, 이의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥사이드 또는 용매화물)를 포함함 - 를 정의한다.

[0179] "MDM2 길항제"는 하나 이상의 MDM2 패밀리 구성원, 특히 MDM2 및 MDM4(MDMx라고도 칭함)의 길항제를 의미한다. "길항제"라는 용어는 작용제 매개된 생물학적 반응을 차단하거나 약화시키는 수용체 리간드 또는 약물의 유형을 지칭한다. 길항제는 친화성을 갖지만, 이의 동족 수용체에 대한 작용제성 효력을 갖지 않고, 결합이 상호작용을 파괴하고 수용체에서의 임의의 리간드(예를 들어, 내인성 리간드 또는 기질, 작용제 또는 역작용제)의 기능을 억제할 것이다. 길항작용은 직접적으로 또는 간접적으로 발생할 수 있고, 임의의 기전에 의해 그리고 임의의 생리학적 수준에서 매개될 수 있다. 그 결과, 리간드의 길항작용은 다양한 상황 하에서 그 자체가 기능적으로 다양한 방식으로 나타날 수 있다. 길항제는 수용체 상의 활성 부위 또는 알로스테릭 부위에 결합함으로써 이의 효과를 매개하거나, 이것은 수용체 활성의 생물학적 조절에 보통 관여되지 않은 고유한 결합 부위에서 상호작용할 수 있다. 길항제 활성은 길항제-수용체 복합체의 수명에 따라 가역적 또는 비가역적일 수 있고, 다시 말해 길항제 수용체 결합의 성질에 따라 달라진다.

[0180] "약효"는 주어진 강도의 효과를 생성하는 데 필요한 양의 측면에서 표현된 약물 활성의 척도이다. 고도로 강력한 약물은 저농도에서 더 큰 반응을 발휘한다. 약효는 친화성 및 효능에 비례한다. 친화성은 약물이 수용체에 결합하는 능력이다. 효능은 수용체 점유율(occupancy)과 분자, 세포, 조직 또는 시스템 수준에서의 반응을 개시하는 능력 사이의 관계이다.

[0181] 예를 들어 본원에 기재된 MDM2/p53과 함께 사용된 본원에 사용되는 바와 같이(그리고 예를 들어 다양한 생리학적 과정, 질환, 상태, 병태, 치료법, 치료, 또는 중재에 적용되는 바와 같이) "매개되는"이라는 용어는 제한적으로 작동하는 것으로 의도되고, 그래서 상기 용어가 적용되는 다양한 과정, 질환, 상태, 병태, 치료, 및 중재는 단백질이 생물학적 역할을 발휘하는 것들이다. 상기 용어가 질환, 상태, 또는 병태에 적용되는 경우, 단백질에 의해 발휘되는 생물학적 역할은 직접적 또는 간접적일 수 있고, 질환, 상태, 또는 병태의 증상의 표명(또는 이의 병인론 또는 진행)에 필수적이고/이거나 충분할 수 있다. 그러므로, 단백질 기능(및 특히 기능의 비정상적인 수준, 예를 들어 과발현 또는 과소발현)은 필수적으로 질환, 상태, 또는 병태의 기저(proximal) 원인일 필요

는 없고: 그보다는, 매개된 질환, 상태, 또는 병태는 해당 단백질이 부분적으로만 관여하는 다인자적 병인론 및 복잡한 진행을 갖는 것들을 포함하는 것으로 생각된다. 상기 용어가 질환, 상태, 또는 병태에 적용되는 경우, 단백질에 의해 발휘되는 생물학적 역할은 직접적 또는 간접적일 수 있고, 중재의 치료, 예방 또는 결과물의 작동에 필수적이고/이거나 충분할 수 있다. 그러므로, 단백질에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태는 임의의 특정 암 약물 또는 치료에 대한 내성의 발달을 포함한다.

- [0182] 병태, 즉, 상태, 장애 또는 질환을 치료하는 맥락에서 본원에 사용된 "치료"라는 용어는 일반적으로, 인간에 대해서든지 또는 동물(예를 들어, 수의학 적용에서)에 대해서든지 간에, 일부 요망되는 치료 효과, 예를 들어 병태의 진행의 저해가 달성되고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중단, 병태의 개선, 치료되는 병태와 관련되거나 이에 의해 유발된 적어도 하나의 증상의 약화 또는 경감, 및 병태의 치유를 포함하는 치료 및 치료법에 관한 것이다. 예를 들어, 치료는 장애의 하나 또는 몇몇 증상의 약화 또는 장애의 완전한 근절일 수 있다.
- [0183] 병태, 즉, 상태, 장애, 또는 질환을 치료하는 맥락에서 본원에 사용된 "예방"(즉, 예방 조치로서의 화합물의 용도)이라는 용어는 일반적으로, 인간에 대해서든지 또는 동물(예를 들어, 수의학 적용에서)에 대해서든지 간에, 일부 요망되는 예방 효과가, 예를 들어 질병의 발생을 방지하거나 질병으로부터 보호하는 데 있어서 달성되는 예방 또는 방지에 관한 것이다. 예방은 무한한 기간 동안 장애의 모든 증상의 완전하고 총체적인 차단, 질환의 하나 또는 몇몇 증상의 개시의 단순한 지연, 또는 질환의 발생 가능성의 저하를 포함한다.
- [0184] 질환 상태 또는 병태, 예컨대 암의 예방 또는 치료라는 언급은 예를 들어 암의 발생을 경감시키거나 감소시키는 것을 이의 범위 내에 포함한다.
- [0185] 본 발명의 조합은 별개로 투여되는 경우 개별 화합물/제제의 치료 효과에 비해 치료학적으로 효능이 있는 효과를 발휘할 수 있다.
- [0186] '효과적'이라는 용어는 유리한 효과, 예컨대 상가적, 상승작용적, 감소된 부작용, 감소된 독성, 질환 진행까지의 증가된 시간, 증가된 생존 시간, 또 다른 제제에 대한 하나의 제제의 민감화 또는 재민감화, 또는 향상된 반응물을 포함한다. 유리하게는, 효과적인 효과는 환자에게 투여되는 각각의 또는 어느 구성성분의 용량을 낮출 수 있게 함으로써, 동일한 치료 효과를 발휘하고/하거나 유지시키는 한편 화학치료법의 독성을 감소시킬 수 있다. 본 맥락에서 "상승" 효과는, 조합의 제제가 개별적으로 제시된 경우의 치료 효과의 합계보다 더 큰 상기 조합에 의해 발휘되는 치료 효과를 지칭한다. 본 맥락에서 "상가" 효과는, 조합의 제제가 개별적으로 제시된 경우의 임의의 제제의 치료 효과보다 더 큰 상기 조합에 의해 발휘되는 치료 효과를 지칭한다. 본원에 사용된 "반응물"이라는 용어는 고휘 종양의 경우, 주어진 시점, 예를 들어 12주에서 종양 크기의 감소 정도를 지칭한다. 그러므로, 예를 들어 50% 반응물은 종양 크기의 50% 감소를 의미한다. 본원에서 "임상 반응"의 언급은 50% 이상의 반응물을 지칭한다. "부분 반응"은 본원에서 50% 미만의 반응물인 것으로 정의된다.
- [0187] 본원에 사용된 "조합"이라는 용어는 2종 이상의 화합물 및/또는 제제에 적용되는 바와 같이 2종 이상의 제제가 관련된 물질을 정의하는 것으로 의도된다. 이러한 맥락에서 "조합된" 및 "조합하는"이라는 용어는 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0188] 조합에서 2종 이상의 화합물/제제의 관련성은 물리적 또는 비물리적일 수 있다. 물리적으로 관련 있는 조합된 화합물/제제의 예는 하기를 포함한다:
- [0189] · 혼합물에(예를 들어, 동일한 단위 용량 내에) 2종 이상의 화합물/제제를 포함하는 조성물(예를 들어, 일원화 제형);
- [0190] · 2종 이상의 화합물/제제가 (예를 들어, 가교, 분자 응집 또는 공동 비히클 모이어티에의 결합에 의해) 화학적으로/물리화학적으로 연결된 물질을 포함하는 조성물;
- [0191] · 2종 이상의 화합물/제제가 화학적으로/물리화학적으로 함께 포장된(예를 들어, 지질 비히클, 입자(예를 들어, 마이크로입자 또는 나노입자) 상에 또는 내에 배치된) 물질을 포함하는 조성물;
- [0192] · 2종 이상의 화합물/제제가 (예를 들어, 단위 용량 어레이의 일부로서) 함께 포장되거나 함께 제공되는 약제학적 키트, 약제학적 팩, 또는 환자 팩;
- [0193] 비물리적으로 연관된 조합된 화합물/제제의 예는 하기를 포함한다:
- [0194] · 2종 이상의 화합물/제제의 물리적 결합을 형성하기 위해 적어도 하나의 화합물의 즉석 결합에 대한 설명서와 함께 상기 2종 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질(예를 들어, 비일원화 제형);

- [0195] · 2종 이상의 화합물/제제를 이용한 병용 치료에 대한 설명서와 함께 상기 2종 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질(예를 들어, 비일원화 제형);
- [0196] · 2종 이상의 화합물/제제 중 다른 것이 투여되었던(또는 투여되고 있는) 환자 집단에게 투여하는 것에 대한 설명서와 함께 상기 2종 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질;
- [0197] · 2종 이상의 화합물/제제 중 다른 것과 조합되어 사용되도록 특이적으로 적응된 양 또는 형태의 2종 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질.
- [0198] 본원에 사용된 "병용 치료"라는 용어는 2종 이상의 화합물/제제(상기 정의된 바와 같음)의 조합의 사용을 포함하는 치료를 정의하는 것으로 의도된다. 그러므로, 본 출원에서 "병용 치료", "조합" 및 "조합된" 화합물/제제의 용도에 대한 지칭은 동일한 전체 치료 요법의 일부로서 투여되는 화합물/제제를 지칭할 수 있다. 이와 같이, 2종 이상의 화합물/제제 각각의 약량학은 상이할 수 있고, 그 각각은 동일한 시기에 또는 상이한 시기에 투여될 수 있다. 따라서, 조합의 화합물/제제는 동일한 약제학적 제형에서(즉, 함께) 또는 상이한 약제학적 제형에서(즉, 별개로), 순차적으로(예를 들어, 그 전에 또는 그 후에) 또는 동시에 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 동일한 제형에서 동시인 일원화 제형으로서인 반면, 상이한 약제학적 제형에서 동시인 비일원화이다. 병용 치료에서 2종 이상의 화합물/제제 각각의 약량학은 또한 투여 경로에 관하여 상이할 수 있다.
- [0199] 본원에 사용된 "약제학적 키트"라는 용어는 투약 수단(예를 들어, 측정 기기) 및/또는 전달 수단(예를 들어, 흡입기 또는 주사기)과 함께 약제학적 조성물의 하나 이상의 단위 용량의 어레이를 정의하며, 선택적으로 이들 모두는 공통 외부 포장재 내에 함유된다. 2종 이상의 화합물/제제의 조합을 포함하는 약제학적 키트에서, 개별 화합물/제제는 일원화 제형 또는 비일원화 제형일 수 있다. 블리스터 팩 내에 단위 용량(들)이 함유될 수 있다. 약제학적 키트는 선택적으로 사용 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0200] 본원에 사용된 "약제학적 팩"이라는 용어는 약제학적 조성물의 하나 이상의 단위 용량의 어레이를 정의하고, 선택적으로 이들은 공통 외부 포장재 내에 함유된다. 2종 이상의 화합물/제제의 조합을 포함하는 약제학적 팩에서, 개별 화합물/제제는 일원화 제형 또는 비일원화 제형일 수 있다. 블리스터 팩 내에 단위 용량(들)이 함유될 수 있다. 약제학적 팩은 선택적으로 사용 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0201] 본원에 사용된 '선택적으로 치환된'이라는 용어는 비치환될 수 있거나 본원에 정의된 바와 같은 치환기에 의해 치환될 수 있는 기를 지칭한다.
- [0202] **발명의 상세한 설명**
- [0203] 본 발명은 암 환자가 MDM2 길항제 치료에 반응할 가능성이 있는지의 결정을 허용하는 생체표지자의 동정에 기초한다. 이는 MDM2 길항제를 사용한 암의 정밀 치료를 제공한다.
- [0204] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제를 사용하여 암 치료를 위한 동반 진단을 제공한다. 본원에 사용된 동반 진단이라는 용어는 환자가 약물에 반응할지 또는 아닌지를 결정하기 위해 필요한 시험(즉, 필요한 동반 진단) 및 환자가 양호하게 또는 최적으로(때때로 상보성 진단이라 칭해짐) 반응할지를 확인하기 위해 의도된 시험들 모두를 지칭하도록 사용된다. 소정의 실시형태에서, 생체표지자는 반응할 환자를 동정하고, 그리고서 비반응자로부터 반응자를 구별한다. 다른 실시형태에서, 생체표지자는 최적으로 반응할 환자를 동정하고, 이로써 의사는 이후 그 환자에 대한 최적 치료를 선택할 수 있다.
- [0205] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 동정된 생체표지자 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 20개, 25개 또는 초과 발현 수준을 결정하기 위한 검정을 제공한다. 이 검정은 예후 결과를 추론하는 단계를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 검정은 통상적으로 환자로부터의 샘플, 예컨대 암 생검 또는 혈액 샘플(암이 혈액 암이든 또는 아니든)에서 수행된 시험관내 검정이다.
- [0206] **효과적인 암 치료를 위한 생체표지자**
- [0207] 본 개시내용은 MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 암 세포의 증가된 민감도를 나타내는 생체표지자를 제공한다. 따라서, 동정된 생체표지자 중 하나 이상의 동정은 암 환자가 MDM2 길항제 치료에 선택되게 한다.
- [0208] 생체표지자 중 하나는 CDKN2A의 발현 수준이다. 실시예 2에서, CDKN2A 고갈(예를 들어, 결실, 소실, 침묵화, 이형접합성의 소실, 및/또는 불활성화)은 화합물 1에 대한 향상된 민감도를 예측하는 통계적으로 유의미한(조정된 p-값 < 0.020) 생체표지자로서 나타난다(도 1).
- [0209] 일부 실시형태에서, CDKN2A 결실은 CDKN2A 유전자에서의 하나 이상의 핵산 치환 및/또는 결실로부터 생길 수 있

다. 일부 실시형태에서, CDKN2A 유전자에서의 하나 이상의 핵산 치환 및/또는 결실은 예를 들어 문헌[Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18): 1569-1574, 1999]; 문헌[Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journals of Oncology, 16(3): 1197-1206, 1998]; 및/또는 문헌[Cairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995]에 기재된 것과 같이 비활성화이다. 이 비활성화 돌연변이의 예는 아르기닌 코돈에서 중단 코돈으로의 인간 CDKN2A 유전자의 C에서 T 변위 전환 코돈 232; p16의 리딩 프레임 쉬프트 및 7개의 절두를 야기하는 뉴클레오타이드 223에서의 19-염기쌍 생식선 결실; CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 363-368에서의 6개의 염기쌍 결실; 및 인간 CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 34에서의 G에서 T 변위를 포함한다.

- [0210] CDKN2A 유전자는 대안적으로 스플라이싱된 제1 엑손의 사용을 통해 p16(ink4) 및 p14(arf)인 2개의 단백질을 암호화한다. 이들 단백질 중 어느 하나 또는 둘 모두의 발현 수준은 CDKN2A 발현을 측정하도록 사용될 수 있다. 인간 p16은 UniProtKB 수탁 번호 P42771을 갖는다. 인간 p14ARF는 UniProtKB 수탁 번호 Q8N726을 갖는다.
- [0211] 본원에서 동정된 다른 생체표지자는 BAP1의 발현 수준이다. 실시예 6(예를 들어, 도 7)은 BAP1 결실이 화합물 1-유도된 세포자멸사에 대한 민감도를 예측하는 표지자라는 것을 나타낸다.
- [0212] 일부 실시형태에서, BAP1 고갈은 인간 염색체 3p21.1에 위치한 BAP1 유전자에 대한 하나 이상의 변경으로부터 생길 수 있다. 돌연변이는 하나 이상의 뉴클레오타이드 치환, 부가, 결실, 역위 또는 다른 DNA 재배열 또는 임의의 이들의 조합을 포함할 수 있다. BAP1 고갈을 생성시키는 하나 이상의 유전자 변경은 엑손-인트론 스플라이스 부위에서의 또는 그 근위에서의 변경을 포함하여 인트론, 엑손, 또는 둘 모두에서 발생할 수 있다. 하나 이상의 변경은 생식선 또는 체세포 핵산 서열에서의 돌연변이일 수 있다.
- [0213] BAP1 결실을 생성시키는 변경의 비제한적인 예는 국제공개 WO-A- 2012/112846호에 기재되어 있다. BAP1 고갈은 문헌[Harbour et al.(2010) Science 330:1410-3]에 의해 기재된 것과 같이 BAP1 cDNA의 1318번 내지 1319번 위치 사이의 아데노신의 삽입으로부터 생길 수 있다. 다른 변경은 엑손 16에서의, 통상적으로 인간 염색체 3의 52436624번 위치에서의 C에서 T 치환을 포함한다. 인트론 6의 3' 말단의 업스트림의 2개의 뉴클레오타이드인 52441334번 위치에서의 A에서 G 치환은 BAP1 결실을 생성시킬 수 있다. 이 A에서 G 치환은 엑손 7이 결여된 비정상 스플라이스 부위 생성물을 생성시킬 수 있다. 5개의 뉴클레오타이드의 고갈과 엑손 3의 3' 말단에서의 1 뉴클레오타이드의 치환은 BAP1 고갈을 생성시킬 수 있다. 결실된 5개의 뉴클레오타이드는 인간 염색체 3의 52443570번 내지 52443575번 위치 중에서 발생할 수 있다.
- [0214] BAP1의 변경은 엑손 13에서의, 예를 들어 인간 염색체 3의 52437444번 위치에서의 사이토신의 결실을 포함할 수 있다. 변경은 엑손 14로부터 4개의 뉴클레오타이드의 결실을 포함할 수 있다. 4개의 뉴클레오타이드는 TCAC를 포함할 수 있고, 인간 염색체 3의 52437159번 내지 52437162번 위치에서 발생할 수 있다. 엑손 4에서의 25개의 뉴클레오타이드의 결실은 BAP1 고갈을 생성시킬 수 있다. 결실된 뉴클레오타이드는 인간 염색체 3의 52442507번 내지 52442531번 위치에서 발생할 수 있다.
- [0215] 일 실시형태에서, BAP1 단백질은 하나 이상의 돌연변이를 갖는 전장 단백질일 수 있다. 돌연변이체 BAP1은 야생형 BAP1 단백질의 부분 결실 또는 완전 결실일 수 있다. BAP1에서의 부분 결실 또는 돌연변이는 핵 국제화 신호, 야생형 BAP1의 활성 부위, ASXL의 결합 부위, 또는 BAP1의 기능 소실을 발생시키는 유전자의 임의의 장소에서 발생할 수 있다. 다른 실시형태에서, BAP1 고갈은 비기능적 BAP1 단백질로부터의 결과일 수 있다. "비기능적 BAP1 단백질"이라는 용어는 탈유비퀴티나제 활성을 나타내지 않는 BAP1 단백질을 지칭할 수 있지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 국제공개 WO-A-2018/051110호는 기능적 BAP1 고갈을 생성시키는 돌연변이체 BAP1 단백질 서열의 비제한적인 예를 제공한다.
- [0216] 다른 실시형태에서, 생체표지자 고갈은 후성적 침묵화의 결과일 수 있다. 후성적 침묵화는 국제공개 WO-A-2017/139404호에 기재된 것과 같은 히스톤 메틸화를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 야생형으로부터의 후성적 변화는 생체표지자의 활성을 억제하거나 감소시키거나 폐지할 수 있다. 일 실시형태에서, 야생형으로부터의 후성적 변화는 BAP1 단백질의 활성을 억제하거나 감소시키거나 폐지한다. 일 실시형태에서, BAP1 고갈은 국제공개 WO-A-2015/196064호에 기재된 것과 같이 상향조절된 히스톤 H3K27me3의 결과일 수 있다. 히스톤 메틸화 및 다른 후성적 변화를 측정하기 위한 방법은 당해 분야에 알려져 있다.
- [0217] 따라서, CDKN2A 및/또는 BAP1의 낮은 수준은 MDM2 길항제 치료에 대한 향상된 민감도를 예측한다.
- [0218] 예는 또한 암 세포에서의 하기 단백질 중 적어도 하나의 증가된 또는 상향조절된 발현이 MDM2 억제에 대한 증가된 민감도와 연관된다는 것을 보여준다: CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2,

IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1. 이 생체표지자는 총체적으로 본원에서 "인터페론 서명"이라 칭해진다. 상기 기재된 것처럼, 이들 단백질의 발현은 통상적으로 mRNA 전사체를 측정함으로써 결정된다. 소정의 실시형태에서, 이들 단백질의 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 초과, 예를 들어 20개 또는 초과, 25개 또는 초과, 또는 모두가 세포에서 발현될 때 암 세포는 MDM2 길항제에 대해 민감한 것으로 동정된다. 통상적인 실시형태에서, 이들 생체표지자의 발현 수준은 증가한다. 따라서, 이들 단백질의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 10개, 15개, 20개, 25개 또는 초과에 높은 수준은 MDM2 길항제 치료에 대한 향상된 민감도를 예측한다.

- [0219] 소정의 실시형태에서, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1 및 BATF2 중 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 전부의 발현은 MDM2 길항제에 대한 민감도를 예측한다.
- [0220] 소정의 실시형태에서, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2 및 IFI27 중 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 전부의 발현은 MDM2 길항제에 대한 민감도를 예측한다.
- [0221] 소정의 실시형태에서, IRF7, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, IRF9, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 발현.
- [0222] 소정의 실시형태에서, (a) CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1 및 BATF2의 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 전부; 및 (b) IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2 및 IFI27의 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 전부; 및 (c) IRF7, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, IRF9, FLI1 및 BRCA1의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부의 발현 수준은 MDM2 길항제에 대한 민감도를 예측한다.
- [0223] 참조의 용이를 위해, 본 개시내용의 생체표지자는 이들이 동정된 방식에 따라 4개의 그룹으로 규명될 수 있다:
- [0224] a. CDKN2A 생체표지자의 소실은 일련의 암 세포주의 검정에 기초한 MDM2 길항제에 대한 향상된 민감도를 예측하는 것으로 동정되었다.
- [0225] b. 하기 생체표지자는 예들에서 MDM2 길항제에 의한 치료 시 강한 세포자멸사를 겪은 세포와 MDM2 길항제 유도된 세포자멸사의 정도가 덜 강한 것 사이에 차등적으로 발현된 것으로 동정되었다(예시된 한계치로서 세포의 40%에서의 유도를 사용): CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS.
- [0226] c. 하기 생체표지자는 "b"에 기재된 유전자의 경로에 관여된 것으로 동정되었다: IRF7, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, IRF9, FLI1 및 BRCA1.
- [0227] d. 생체표지자로서의 BAP1의 소실은 MDM2 유도된 세포자멸사에 민감한 암 세포에서 동정되었다.
- [0228] 일부 실시형태에서, 하나의 생체표지자가 결정된다. 이는 그룹 a), b), c), 또는 d) 중 어느 것 유래일 수 있다.
- [0229] 일부 실시형태에서, 다수의 생체표지자, 예를 들어 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 초과에 생체표지자가 결정된다. 이들은 단일 그룹(즉, 그룹 b) 또는 그룹 c))으로부터의 다수의 생체표지자를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있거나, 예를 들어 상이한 그룹으로부터의 하나 초과에 생체표지자를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다:
- [0230] - CDKN2A(그룹 a)); 및 그룹 b)로부터의 0개, 1개, 2개 또는 초과; 및 그룹 c)로부터의 0개, 1개, 2개 또는 초과; 및 BAP1을 가짐 또는 갖지 않음(그룹 d)); 또는
- [0231] - 그룹 b)로부터의 0개, 1개, 2개 또는 초과; 및 그룹 c)로부터의 0개, 1개, 2개 또는 초과, 및 BAP1을 가짐(그룹 d); 또는
- [0232] - 그룹 b)로부터의 2개 또는 초과; 그룹 c)로부터의 2개 또는 초과; 또는 BAP1을 가짐 또는 갖지 않음(그룹 d)).
- [0233] 다수의 생체표지자가 결정될 때, 생체표지자의 조합은 생체표지자 패널이라 칭해질 수 있다. 생체표지자 패널은 동정된 생체표지자를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

- [0234] 본 발명의 생체표지자 이외에, 다른 생체표지자 및 또는 데이터, 예컨대 인구학적 데이터(예를 들어, 연령, 성별)는 MDM2 억제에 대한 적합성의 결정에 적용된 데이터의 세트에 포함될 수 있다. 다른 생체표지자가 선택적으로 포함될 때, 생체표지자(즉, 본 발명의 일단의 생체표지자(biomarker panel)와 다른 생체표지자들)의 총 수는 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상일 수 있다. 일부 실시형태에서, 더 적은 성분을 갖는 예측적 생체표지자 패널은 필요한 시험을 단순화할 수 있다.
- [0235] 본원에 사용된 "소실" 및 "감소된"이라는 용어는 이의 일반 의미가 주어질 것이다. 본원에 사용된 "증가된" 및 "향상된"이라는 용어는 이의 일반 의미가 주어질 것이다.
- [0236] 생체표지자는 당업자에게 자명할 것인 적절한 기법에 의해 결정될 수 있다. 생체표지자는 직접 기법 또는 간접 기법에 의해 결정될 수 있다. 유전자 발현은 mRNA 전사체를 검출함으로써 검출될 수 있다. 단백질 생체표지자는 면역조직화학에 의해 검출될 수 있다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상의 고갈은 하나 이상의 생체표지자의 기능을 평가함으로써 결정될 수 있다. 생체표지자 발현 수준은 기능의 수준에 정비례할 수 있다. 하나 이상의 생체표지자의 기능은 직접적으로 또는 간접적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, SUZ12 발현의 조절은 국제공개 WO-A-2015/196064호에 기재된 것과 같이 BAP1 기능을 평가하기 위해 결정될 수 있다. BAP1 고갈은 EZH2 발현 및 활성을 생성시키는 것으로 나타났고, 그래서 일 실시형태에서, BAP1 고갈은 증가된 EZH2 발현을 결정함으로써 평가된다. 추가의 예시적인 실시형태에서, ASXL 단백질에 대한 결합은 국제공개 WO-A-2018/051110호에 기재된 것과 같이 BAP1의 발현을 결정하기 위해 사용될 수 있다. ASXL 단백질에 대한 BAP1의 저하된 결합은 BAP1 고갈을 동정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 시험된 값이 환자에서 MDM2 억제 치료에 대한 민감도를 나타내는지를 평가하기 위해 발현 수준은 동일한 방식으로 치료에 대한 민감도와 연관된 것으로 알려진 발현 수준을 반영하는 한계치 값과 비교될 수 있다.
- [0239] 본 개시내용에 따라 평가된 환자는 암을 갖는 것으로 공지되거나 예상된다. 시험된 샘플은 암 세포를 포함하는 것으로 공지되거나 추정될 수 있다. 통상적인 실시형태에서, 시험된 샘플은 암 조직의 생검일 것이다. 생검은 액체 생검 또는 고체 조직(예를 들어, 고형 종양) 생검일 수 있다.
- [0240] **생체표지자 수준**
- [0241] 본 발명은 증가된 또는 감소된 수준으로 하나 이상의 생체표지자를 제공한다. 통상적으로, 비교는 정상의 건강한 개체, 더 통상적으로 암 세포와 동일한 유형의 비암 세포에 대해 이루어질 것이다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 증가된 또는 감소된 생체표지자 수준은 동일한 개체로부터의 비암성 세포, 통상적으로 동일한 개체로부터의 동일한 유형의 비암성 세포에 대해 결정된다.
- [0243] 추가의 실시형태에서, 증가된 또는 감소된 생체표지자 수준은 알려진 정상 집단 값에 기초하여 실험실 표준 및 값에 대해 결정된다. 통상적으로, 비암 세포로부터 알려진 수준이 취해진다.
- [0244] 다른 실시형태에서, 증가된 또는 감소된 생체표지자 수준은 정상(비암성) 개체로부터의 알려진 값에 대한 것이다. 예를 들어, GTEx는 본원에서 어딘가 기술된 것과 같은 44개의 다양한 조직으로부터의 정상 건강한 개체의 유전자 발현의 데이터 리소스이다. BloodSpot(www.bloodspot.eu)는 정상 및 악성 혈액 세포의 유전자 발현의 데이터 리소스이고, AML 유전자 발현 데이터를 포함한다.
- [0245] 일부 다른 실시형태에서, 증가된 또는 감소된 생체표지자 수준은 MDM2 억제제 비반응성 대상체로부터의 암 샘플에서, 또는 MDM2 억제제 비반응성 대상체로부터의 암 샘플에서 결정된 수준에 대해 평가된다. 이는 하나 이상의 IFN 서명 생체표지자에 특히 유용할 수 있다.
- [0246] 일 실시형태에서, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1 중 하나 이상의 RNA 수준은 암을 겪지 않은 정상 대상체로부터 얻은 대조군 샘플에서의 상기 RNA의 양에 비해 상승된다.
- [0247] 대안적인 실시형태에서, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S,

DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1의 RNA 수준은 환자가 암을 갖지 않을 때 동일한 환자로부터 얻은 더 이른 샘플에서의 상기 RNA의 양에 비해 상승된다.

- [0248] 일 실시형태에서, 이것은 정상 수준(예를 들어, "정상 상한" 또는 ULN)에 비해 상승되거나 증가된다.
- [0249] 일 실시형태에서, 생체표지자의 적어도 하나의 수준은 (a) 암을 갖지 않는 조직 또는 사람으로부터의 샘플에서의 생체표지자의 적어도 하나의 수준, 또는 (b) 대상체로부터의 샘플에서의 하나 이상의 대조군 단백질의 수준에 비해 (증가된 생체표지자에 대해) 0.5 초과 또는 (결실된 생체표지자에 대해) 0.5 미만의 대조군 샘플에 대한 암에서의 곡선 하 면적(AUC)을 갖는다. 선택적으로 AUC는 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 0.95, 0.975 또는 0.99 초과 또는 미만이다.
- [0250] 일부 실시형태에서, 생체표지자 중 적어도 하나의 수준은 (a) 암을 갖지 않는 조직 또는 사람으로부터의 샘플에서 하나 이상의 생체표지자의 수준, 또는 (b) 암 대상체로부터의 샘플에서의 하나 이상의 대조군 단백질의 수준에 대해 대조군으로부터의 적어도 하나의 표준 편차이다.
- [0251] 일부 실시형태에서, 비교를 위한 대조군은 건강한 환자로부터 얻은 샘플 또는 암으로 진단된 환자로부터 얻은 비암성 조직 샘플, 예컨대 종양이 있는 동일한 장기로부터의 비암성 조직 샘플(예를 들어, 비암성 결장 조직은 결장암에 대한 대조군으로서 작용할 수 있음)이다. 일부 실시형태에서, 대조군은 역사적 대조군 또는 표준 값(즉, 기준선 또는 정상 값을 나타내는 이전에 시험된 대조군 샘플 또는 샘플의 군)이다.
- [0252] 차등 발현의 결정을 위한 샘플과의 비교를 위한 대조군 또는 표준품은 가능하게는 임의의 세트를 통해서도 정상(이들이 원하는 특징, 예를 들어 결장암을 갖지 않는 대상체로부터의 샘플에 대해 변경되지 않는다는 점에서)뿐만 아니라 실험실 값인 것으로 여겨진 샘플을 포함한다. 실험실 표준 및 값은 알려진 집단 값 또는 결정된 집단 값에 기초하여 설정될 수 있고, 측정된, 실험적으로 결정된 값의 비교를 허용하는 그래프 또는 표의 형식으로 제공될 수 있다.
- [0253] 이러한 실시형태에서, 생체표지자 또는 생체표지자들에 대한 기준 점수는 정상 건강한 개체에 기초한다.
- [0254] **암**
- [0255] 동정된 생체표지자 중 하나 이상을 제시하는 암은 MDM2 길항제에 의한 성공적인 치료의 증가된 가능성을 갖는다. 치료할 암은 생체표지자들 중 하나 이상을 제시하는 한은 특별히 제한되지는 않는다.
- [0256] 암은 통상적으로 p53 야생형이다. 당해 분야에 인정된 것처럼, p53 야생형 암 세포는 야생형 수준에서 및 야생형 기능으로 종양 억제자 p53을 발현한다. 야생형 p53 세포는 감소된 p53 종양 억제자 기능으로 이어지는 p53 유전자에서의 돌연변이를 함유하지 않는다.
- [0257] 실시예에 제공된 데이터는 결장, 혈액, 유방, 폐, 피부, 난소 및 췌장을 포함하는 암성 조직의 범위로부터 생성되었다. 일 실시형태에서, 암은 결장암이다. 다른 실시형태에서, 암은 혈액암이다. 추가의 실시형태에서, 암은 유방암이다. 다른 실시형태에서, 암은 폐암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 피부암, 예를 들어 흑색종 또는 암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 난소암이다. 상이한 실시형태에서, 암은 췌장암이다.
- [0258] 본 발명에 따른 치료에 대해 평가될 수 있는 특정 암은 중피종, 비소세포 폐 암종(NSCLC), 교모세포종(예를 들어, GBM) 및 신장암(예를 들어, KIRC)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0259] 소정의 실시형태에서, 암 세포의 증식은 나노몰 범위의 IC₅₀ 값으로 MDM2 길항제에 의해 억제된다. 소정의 실시형태에서, IC₅₀ 값은 500 nM 미만, 400 nM 미만, 300 nM 미만, 또는 200 nM 미만이다. 일부 실시형태에서, IC₅₀ 값은 100 nM 미만이다. IC₅₀ 값은 예를 들어 본원에 예시된 것과 같은 GraphPad Prism 소프트웨어 또는 당해 분야에 알려진 방법을 사용하여 계산될 수 있다.
- [0260] 소정의 실시형태에서, MDM2 길항제는 암 세포의 세포자멸사를 유도한다. 세포자멸사는 통상적으로 활성화된 카스파제-3을 통해 매개될 수 있다. 세포자멸사의 유도는 1 μM의 MDM2 길항제에 의한 72시간 치료 후 활성화된 카스파제-3에 양성인 세포를 검출함으로써 결정될 수 있다. 다른 검정 농도 및/또는 치료 길이, 예를 들어 1 μM에 의한 48시간 또는 5 μM의 MDM2 길항제에 의한 48시간은 당업자에게 자명한 것처럼 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 활성화된 카스파제-3에 대한 양성을 염색하는 세포의 적어도 10%, 적어도 20% 또는 적어도 30%는 유도된 세포자멸사의 표지자이다. 소정의 실시형태에서, 40%는 세포자멸사의 강한 유도를 동정하기 위한 신뢰성 있는 수준이고, 여기서 활성화된 카스파제-3에 대한 양성을 염색하는 집단에서의 세포의 40% 초과는 세포자멸적

(apoptotic)으로 여겨질 수 있다. 다른 수준, 예를 들어 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 75% 또는 그 이상은 당업자에게 자명한 것처럼 세포 및 검정에 적절한 것으로 사용될 수 있다. 활성 카스파제-3 염색 키트는 상업적으로 입수 가능하고, 예를 들어 카탈로그 번호 ab65617로서 Abcam(영국 캠브리지)로부터 입수 가능한 "Cleaved Caspase-3 Staining Kit(Red)"이다. Invitrogen Cell Event 염료(C10423)는 또한 사용될 수 있다.

[0261] Annexin V 염료는 세포자멸사를 검출하는 데에도 사용될 수 있다. 이는 도 9에 사용되었고, 당해 분야에 세포자멸사를 검출하기 위한 유용한 염료로 잘 알려져 있다.

[0262] **MDM2 길항제**

[0263] 형질전환 관련 단백질 53(TP53) 유전자는 53 KDa 단백질 - p53을 암호화한다. 종양 억제자 단백질 p53은 인산화, 아세틸화 및 메틸화를 포함하는 다수의 번역후 변형을 통해 세포 스트레스, 예컨대 저산소증, DNA 손상 및 종양발생 활성화와 반응하고 활성화된 다양한 경로에서 신호전달 노드로서 작용한다. p53은 자가포식, 세포 부착, 세포 대사, 생식력, 및 줄기 세포 노화 및 발생을 포함하는 다른 생리학적 과정에서 추가 역할을 갖는다. ATM, CHK1 및 2, 및 DNA-PK를 포함하는 키나제의 활성화로부터 생긴 p53의 인산화는 단백질의 안정화되고 전사적으로 활성인 형태를 생성시켜서 유전자 생성물의 범위를 생성한다. p53 활성화에 대한 반응은 세포자멸사, 생존, 세포 주기 정지, DNA-보수, 혈관신생, 침윤, 및 자동조절을 포함한다. 세포의 유전 배경과 협력하여 이들의 특정 조합은 관찰된 세포 효과, 즉 세포자멸사, 세포 주기 정지, 또는 노쇠를 일으킨다. 종양 세포에 대해, 세포자멸적 경로는 종양발생 스트레스와 커플링된 종양 억제자 단백질 및 연관된 세포 주기 관문 대조군의 소실로 인해 선호될 수 있다.

[0264] 스트레스, 예컨대 저산소증 및 DNA 손상의 조건 하에 단백질 p53의 세포 수준이 증가한다고 알려져 있다. p53은 세포 주기를 통한 진행, DNA 보수의 개시 및 예정 세포사를 지배하는 다수의 유전자의 전사를 개시시키는 것으로 알려져 있다. 이는 유전 연구를 통해 입증된 p53의 종양 억제자 역할에 대한 기전을 제공한다.

[0265] p53의 활성화는 자체가 p53에 의해 직접 조절된 전사인 MDM2 단백질에 의한 결합 상호작용에 의해 음성으로 그리고 단단히 조절된다. 이의 트랜스활성화 도메인이 MDM2 단백질에 의해 결합될 때 p53은 불활성화된다. 불활성화되면 p53의 기능은 억제되고 p53-MDM2 복합체는 유비퀴틴화에 대한 표적이 된다.

[0266] 정상 세포에서 활성 p53과 불활성 MDM2 결합된 p53 사이의 균형은 자동조절 음성 피드백 루프에서 유지된다. 다시 말해서 p53은 MDM2 발현을 활성화할 수 있고, 이는 p53의 억제로 결국 이어진다.

[0267] 돌연변이에 의한 p53의 불활성화가 모든 흔한 성인 산발성 암의 거의 절반에서 흔하다는 것이 발견되었다. 더욱이, 대략 10%의 종양에서, MDM2의 유전자 증폭 및 과발현은 기능적 p53을 소실시키고, 이로써 악성 변환 및 비제어된 종양 성장이 가능하게 한다.

[0268] 일련의 기전에 의한 p53의 불활성화는 암의 발생 및 진행에서 빈번한 인과관계 사건이다. 이는 종양발생 바이러스에 의해 표적화하는 돌연변이에 의한 불활성화 및, 상당한 비율의 경우에, MDM2 단백질의 과발현 또는 증가된 활성화를 생성시키는 MDM2 유전자의 증폭 및/또는 상승된 전사 속도를 포함한다. MDM2 단백질의 과발현을 생성시키는 MDM2의 유전자 증폭은 흔한 산발적 암으로부터 취한 종양 샘플에서 관찰되었다. 전체적으로, 대략 10%의 종양은 MDM2 증폭을 가졌는데, 가장 높은 발병률이 간세포 암종(44%), 폐(15%), 육종 및 골육종(28%), 및 호지킨병(67%)에서 발견되었다(문헌[Danovi et al., Mol. Cell. Biol. 2004, 24, 5835-5843], 문헌[Toledo et al., Nat Rev Cancer 2006, 6, 909-923], 문헌[Gembarska et al., Nat Med 2012, 18, 1239-1247]). 보통, 활성화된 p53에 의한 MDM2의 전사 활성화는 MDM2 단백질 수준을 증가시켜서 음성 피드백 루프를 형성한다. MDM2 및 MDMX에 의한 p53 조절의 필수 성질은 유전자 녹아웃 마우스 모델에 의해 입증된다. MDM2-/- 녹아웃 마우스는 이식 시간 무렵에 배아적으로 치사이다. 치사율은 MDM2 및 TP53에 대한 이중 녹아웃에 구제된다. MDM2는 p53 트랜스활성화 도메인에 결합하고 이를 폐색함으로써, 그리고 이의 E3-유비퀴틴 리가제 활성을 통해 복합체의 프로테오솜 파괴를 촉진함으로써 p53의 활성을 직접적으로 억제한다. 게다가, MDM2는 p53의 전사 표적이고, 그래서 2개의 단백질은 자기조절 피드백 루프에서 연결되어서, p53 활성화가 일시적이라도 보장한다.

[0269] p16INK4a 좌위(CDKN2A)의 교체 리딩 프레임(ARF: alternate reading frame) 생성물인 p14ARF 단백질의 유도는 또한 p53-MDM2 상호작용을 음성적으로 조절하는 기전이다. p14ARF는 MDM2와 직접 상호작용하고, p53 전사 반응의 상향조절로 이어진다. CDKN2A(INK4A) 유전자에서의 동형접합성 돌연변이에 의한 p14ARF의 소실은 MDM2에서의 상승된 수준 및, 따라서 p53 기능의 소실 및 세포 주기 제어로 이어질 것이다. 타가와(Tagawa) 등(문헌[Molecular Therapy, Volume 24, Supplement 1, May 2016: Abstract 211])은 MDM2-p53 상호작용을 차단하는 물질과 P53의 강제된 형질도입의 조합이 INK4A/ARF 영역에서 결합인 중피종에서 상승 세포독성을 생성한다는 것을

기술하고 있다. 유사하게, 타가와(Tagawa) 등(문헌[Human Gene Therapy, Volume 26 (10) October 2015: Abstract P014])은 p53과 Mdm2 사이의 상호작용을 억제하는 것이 INK4A/ARF-결합 종피종에서 p53 매개된 세포 독성 활성을 향상시킨다는 것을 기술하고 있다.

[0270] MDMX가 강한 아미노산 서열 및 MDM2와 구조 상동성을 나타내지만, 단백질은 다른 것의 소실을 치환할 수도 없고; MDMX 높 마우스가 자궁 내 죽지도 않지만, MDM2 녹아웃은 조기 배아발생 동안 치사이지만, 둘 모두는 p53 녹아웃에 의해 구제될 수 있어서, 치사성의 p53 독립성을 나타낸다. MDMX는 또한 p53에 결합하고, p53 의존적 전사를 억제하지만, MDM2와 달리 이것은 p53에 의해 전사적으로 활성화되지 않고, 그래서 동일한 자동조절 루프를 형성하지 않는다. 더욱이, MDMX는 E3 유비퀴틴 리가제 활성도 갖지 않고 핵 국제화 신호도 갖지 않지만, MDM2와 이종이합체를 형성함으로써 p53 분해에 기여하고 MDM2 안정화에 기여하는 것으로 여겨진다.

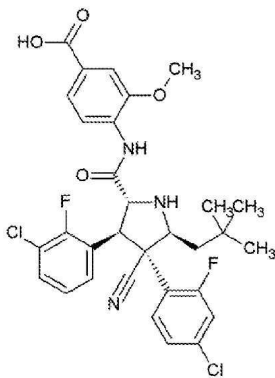
[0271] MDM2-p53 억제의 치료학적 근거는 단백질-단백질 상호작용의 강력한 길항제가 MDM2의 억제 제어로부터 p53을 방출시키고 종양에서 p53 매개된 세포사를 활성화할 것이라는 것이다. 종양에서, 민감도는 정상 또는 발현된 수준에서의 MDM2의 작용에 의해 이전에 차단된 이미 존재하는 DNA-손상 또는 종양발생 활성화 신호를 감지하는 p53로부터 생기는 것으로 고안된다. 정상 세포에서, p53 활성화는 비세포자멸적 경로의 활성화를 일으킬 것으로 예상되는데 오히려 보호 성장 억제 반응을 일으킬 것으로 예상된다. 게다가 MDM2-p53 길항제에 대한 비유전자독성 작용 기전으로 인해 이들은 특히 소아 집단에서의 암 치료에 적합하다. MDM4는 또한 p53의 중요한 음성 조절제이다.

[0272] 암의 약 50%는 p53을 암호화하는 유전자인 TP53이 돌연변이된 세포를 보유하여서 단백질의 종양 억제자 기능의 소실 및 때때로 심지어 신규의 종양발생 기능을 획득하는 p53 단백질 버전을 생성시킨다.

[0273] 높은 수준의 MDM2 증폭이 있는 암은 지방육종(88%), 연조직 육종(20%), 골육종(16%) 식도암(13%) 및 B 세포 악성상태를 포함하는 소정의 소아 악성상태를 포함한다.

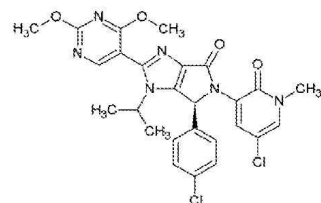
[0274] **MDM2 길항제의 예**

[0275] Roche로부터의 MDM2의 소분자 길항제인 이다사누틀린(RG-7388)은 고형 종양 및 혈액학적 종양, AML, 미만성 대형 B 세포 림프종, 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증 및 소포 림프종에 대해 I-III상 임상시험에 있는 것으로 보고되었다. 이다사누틀린(RG-7388)은 하기 구조를 갖는다:



[0276] 이다사누틀린(RG-7388)은 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2014/128094호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

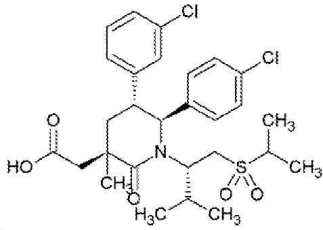
[0278] HDM-201(NVP-HDM201)은 Novartis에 의해 야생형 TP53 규정된 진행된/전이성 고형 종양, 혈액학적 종양, 예를 들어 ALL, AML, MS, 전이성 포도막 흑색종, 탈분화된 지방육종 및 잘 분화된 지방육종에 대해 I/II상 임상시험에서 개발되고 있다. 길항제 HDM-201(NVP-HDM201)은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0279] HDM-201(NVP-HDM201)은 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2013/111105호에 기재된 것과

같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

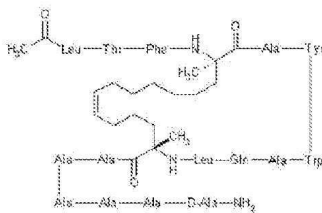
[0281] MDM2의 소분자 길항제인 KRT-232(AMG-232)는 NCI/Amgen/GSK에 의해 고형 종양, 연조직 육종, 예킨대 지방육종, 재발성 또는 새로 진단된 교모세포종, 전이성 유방암, 불응성 MM, 전이성 피부 흑색종 및 재발성/불응성 AML에 대해 I-I상/II상 임상시험에서 개발되고 있다. KRT-232(AMG-232)는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0282]

[0283] KRT-232(AMG-232)는 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2011/153509호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

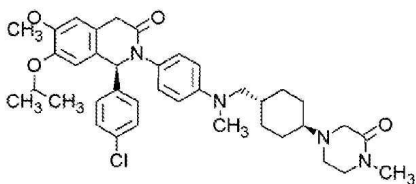
[0284] MDM2 및 MDM4의 펩타이드 이중 길항제인 ALRN-6924(SP-315)는 Aileron Therapeutics 및 Roche에 의해 림프종, 급성 골수성 백혈병 급성 림프구성 백혈병, 망막모세포종, 간모세포종, 뇌종양, 지방육종 및 전이성 유방암을 포함하여 고형 종양, 소세포 폐암 및 소아 종양의 정맥내 치료를 위해 II상 임상시험에서 개발되고 있다. ALRN-6924(SP-315)는 프로테아제에 내성인 소정의 접힌 형상(생물학적 활성 형상)으로 펩타이드를 잡그는 스테이플된 펩타이드 기술에 기초하여 개발된 합성 펩타이드이다. ALRN-6924(SP-315)는 하기 구조를 갖는다:



[0285]

[0286] ALRN-6924(SP-315)는 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2017205786호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

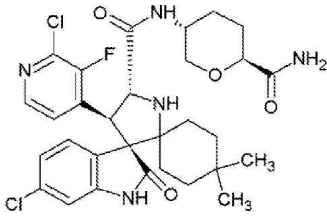
[0287] MDM2의 소분자 길항제인 CGM-097(NVP-CGM-097)은 Novartis에 의해, 진행된 고형 종양 및 급성 림프아구성 백혈병(B-ALL)에 대해 I상 임상시험에서 개발되고 있다. CGM-097(NVP-CGM-097)은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0288]

[0289] CGM-097(NVP-CGM-097)은 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2011076786호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0290] MDM2의 소분자 길항제인 밀라테메탄 토실레이트(DS-3032)는 Daiichi Sankyo에 의해, 진행된 고형 종양, 림프종, 흑색종, 불응성 또는 재발된 AML, ALL, 다발성 골수종, 모세포 단계에서의 CML, 또는 고위험 MDS 및 미만성 대형 B 세포 림프종에 대해 I상 임상시험에서 개발되고 있다. 밀라테메탄 토실레이트(DS-3032)는 하기 화학 구조를 갖는다:



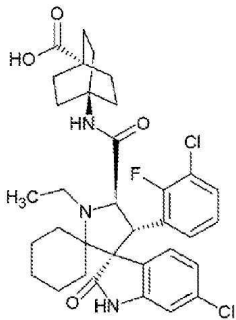
[0291]

[0292]

밀라테메탄 토실레이트(DS-3032)는 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2015/033974호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0293]

MDM2의 소분자 길항제인 APG-115(AAA-115; NCT-02935907)는 Ascentage Pharma에 의해 고형 종양 및 림프종, AML, 선암 암종(ACC)의 치료를 위해 I상 임상시험에서 개발되고 있다. APG-115(AAA-115; NCT-02935907)는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0294]

[0295]

APG-115(AAA-115; NCT-02935907)는 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2015/161032호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0296]

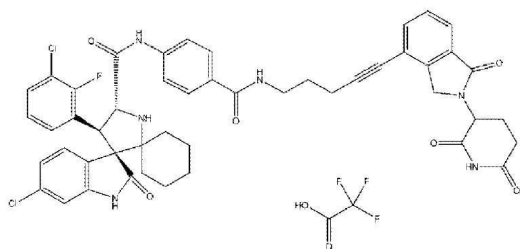
MDM2의 BI-907828 길항제는 BI에 의해 GBM, 전이성 뇌종양, NSCLC, 연조직 육종 및 이행성 세포 암종(요로상피 세포 암종)의 치료를 위해 I상 임상시험에서 개발되고 있다.

[0297]

BI-907828은 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2015/161032호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0298]

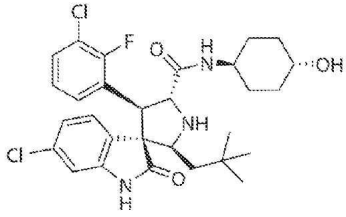
미시간 대학교(University of Michigan)는 MI-1061의 PROTAC인 LE-004 및 탈리도마이드 접합체를 개발 중인데, 이것이 MDM2 분해를 유도함으로써 마우스에서 인간 백혈병 모델에서 성장을 효율적으로 억제한다는 것을 나타냈다. 구조는 하기에 있고, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2017/176957호 또는 국제공개 WO 2017/176958호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. LE-004는 하기 화학 구조를 갖는다



[0299]

[0300]

MI-773(SAR405838)은 고도로 강력하고 선택적인 MDM2 억제제이고, 다른 단백질에 비해 높은 특이성으로 MDM2에 결합하고, 강력하게 암 세포주에서 세포 성장을 억제한다. SAR405838은 세포자멸사를 효과적으로 유도하고, 세포 성장을 강력하게 억제하고, 용량 의존적 세포자멸사를 유도하고, 임상시험에서 조사되고 있다. 구조는 하기와 같다:



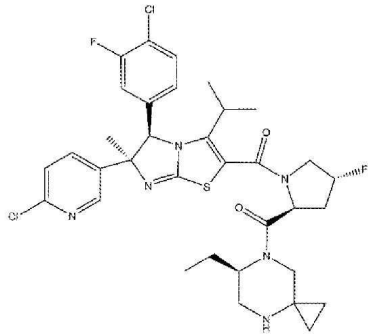
[0301]

[0302]

SAR405838은 예를 들어 국제공개 WO-A-2011/060049호에 기재된 것과 같이 제조될 수 있다.

[0303]

DS-5272는 MDM2의 길항제이고, Daiichi Sankyo에 의해 경구 투여를 위해 개발되고 있다. 구조는 하기와 같다:



[0304]

[0305]

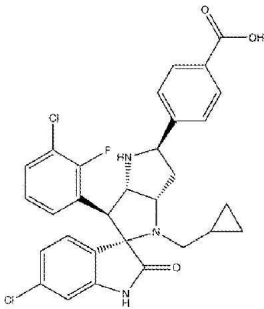
DS-5272는 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2015/033974호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0306]

SJ-0211은 MDM2의 길항제이고, 테네시 대학교(University of Tennessee), 켄터키 대학교(University of Kentucky) 및 망막 요법 치료를 위한 세인트 주드 아동 연구 병원(St Jude Children's Research Hospital for treatment of Retinotherapy)에 의해 개발되고 있다. 구조는 Nutlin-3 유사체이다.

[0307]

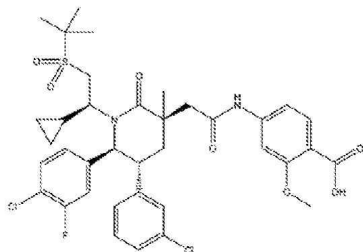
BI-0252는 BI에 의해 경구 투여를 위해 개발되고 있는 MDM2의 길항제이다. BI-0252는 MDM2 및 p53 상호작용을 억제한다. 구조는 하기와 같다:



[0308]

[0309]

AM-7209는 MDM2의 길항제이고, Amgen에 의해 AMG-232에 대한 백업으로서 개발되고 있다. 구조는 하기와 같다:



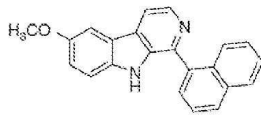
[0310]

[0311]

AM-7209는 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2014/200937호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0312]

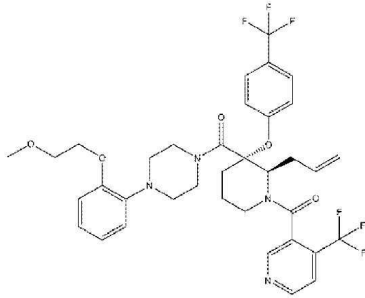
SP-141(JapA)은 MDM2의 직접적인 길항제이고, Texas Tech University에 의해 개발되고 있다. 구조는 하기와 같다:



SP-141

[0313]

[0314] SCH-1450206은 Schering-Plough & Merck에 의해 경구 투여를 위해 개발되고 있는 MDM2의 길항제이다. 하나의 예시적인 구조는 하기와 같다:

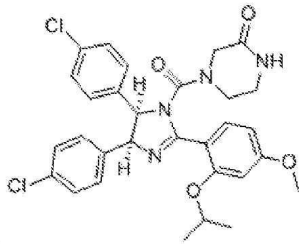


[0315]

[0316] MK-8242 및 SCH-900242로도 알려진 사이타라빈은 변형된 당 모이어티(리보스 대신에 아라비노스)를 갖는 시티딘의 항대사물질 유사체이다. 잠재적 항신생물 활성을 갖는 더블 미소 2(HDM2)의 인간 동족체의 경구로 생체이용 가능한 억제제는, 경구 투여 시 HDM2 억제제 MK-8242는 종양 억제자 단백질 p53의 전사 활성화 도메인에 대한 HDM2 단백질의 결합을 억제한다. 이 HDM2-p53 상호작용을 방지함으로써, p53의 저하가 억제되고, 이는 p53 신호 전달을 복원할 수 있다. 이는 p53 매개된 종양 세포 세포자멸사를 유도한다.

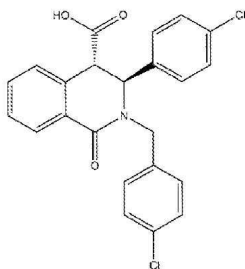
[0317]

뉴틀린-3a는 p53의 안정화 및 활성화로 이어지는 p53과의 이의 상호작용을 파괴하는 MDM2(첫과 이중 미소 2의 인간 동족체)의 길항제 또는 억제제이다. 구조는 하기와 같다:



[0318]

[0319] NXN-6(NXN-7; NXN-552; NXN-561; NXN-11)은 Nexus, Priaxon 및 BI에 의해 경구 투여를 위해 개발되고 있는 MDM2의 길항제이다. 예시적인 구조는 하기와 같다:

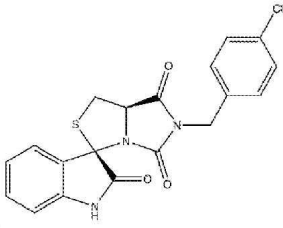


[0320]

[0321] ADO-21은 Adamed Group에 의해 개발되고 있는 MDM2의 길항제이다.

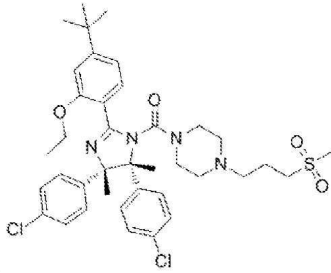
[0322] CTX-50 - CTX-1은 MiRx Pharmaceuticals, CRC에 의해 개발되고 있는 소분자 MDM2 길항제이다.

[0323] ISA-27은 나폴리 대학교(University of Napoli) 및 살레르노 대학교(University of Salerno)에 의해 개발되고 있는 소분자 MDM2 길항제이다. 구조는 하기와 같다:



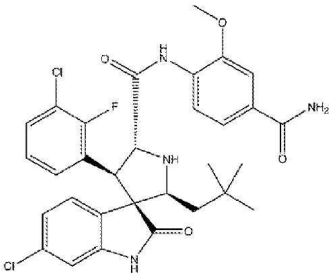
[0324]

[0325] RG-7112(R05045337)는 강력하고 선택적인 제1 임상, 경구 활성 및 혈액-뇌 장벽 횡단된 MDM2-p53 억제제이다. 구조는 하기와 같다:



[0326]

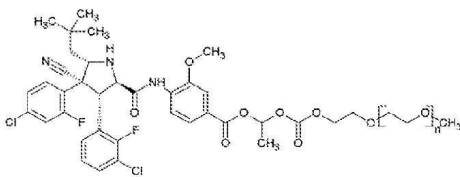
[0327] RO-8994는 Roche에 의해 개발되고 있는 소분자 MDM2 길항제이다. RO-8994는 p53의 미토콘드리아 효과를 유도하는 종양 성장을 억제하는 것으로 나타났다. 구조는 하기와 같다:



[0328]

[0329] RO-8994는 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2011/067185호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

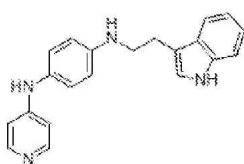
[0330] RO-6839921(RG-7775)은 Roche에 의해 IV 투여를 위해 개발되고 있는 소분자 MDM2 길항제이다. 구조는 하기와 같다:



[0331]

[0332] RO-6839921(RG-7775)은 예를 들어 PCT 국제공개 WO 2014/206866호에 기재된 것과 같이 또는 이와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

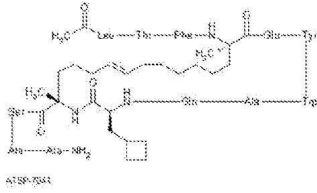
[0333] JNJ 26854165(Serdemetan)는 시험관내 및 생체의 다발성 골수종(MM) 세포에 대한 강력한 활성을 나타낸 경구 HDM2 억제제(또는 길항제); p53 기능을 복원하고 다른 HDM2 의존적 경로에 잠재적으로 영향을 미치는 잠재적인 물질이면서 하기 구조를 갖는다.



[0334]

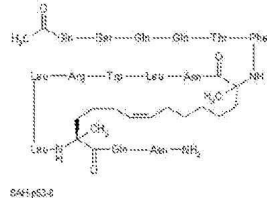
[0335] MDM2 및 MDM4의 스테이플된 합성 펩타이드 이중 길항제인 ATSP-7041(SP-154)은 Aileron Therapeutics 및 Roche

에 의해 개발되고 있고, 전임상 개발에 있다. ATSP-7041(SP-154)은 하기 구조를 갖는다:



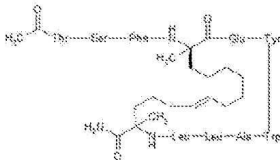
[0336]

[0337] SAH-p53-8은 MDM4의 스테이플된 합성 펩타이드 길항제이고, Hdm2 및 카스파제 3은 하버드 대학교 및 Dana-Faber에 의해 개발되고 있고, 전임상 개발에 있다. SAH-p53-8은 하기 구조를 갖는다:



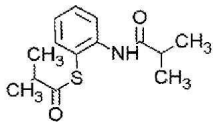
[0338]

[0339] PM-2(sMTide-02)는 MDM4의 스테이플된 합성 펩타이드 길항제이고, Hdm2 및 카스파제 3은 하버드 대학교 및 Dana-Faber에 의해 개발되고 있고, 전임상 개발에 있다. PM-2(sMTide-02)는 하기 구조를 갖는다:



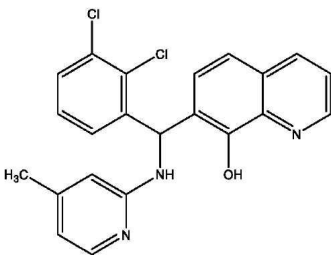
[0340]

[0341] K-178은 간사이 의학 대학교(Kansai Medical University)에 의해 개발되고 있고 전임상 단계에 있는 MDM4의 소분자 길항제이다. K-178은 하기 화학 구조를 갖는다:



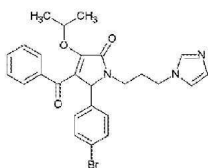
[0342]

[0343] MMRi-64는 Roswell Park Cancer Institute에 의해 개발되고 있고 탐색 단계에 있는 MDM2 및 MDM4의 소분자 길항제이다. MMRi-64는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0344]

[0345] MDM2 및 MDM4의 소분자 길항제는 또한 야기에우워 대학교(Jagiellonian University) 및 제2 군사 의학 대학(Second Military Medical University)에 의해 개발되고 있다. 하나의 예는 하기 화학 구조를 갖는다:



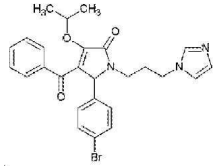
[0346]

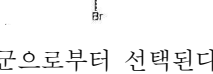
[0347] MDM2 및 MDM4의 소분자 길항제는 에모리 조지아 주립 대학교(Emory and Georgia State University)에 의해 개

발되고 있고, 급성 림프아구성 백혈병의 치료를 위해 전임상 개발에 있다.

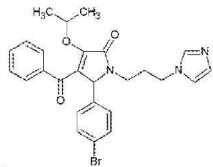
[0348] MDM2 및 MDM4의 소분자 길항제는 Adamed에 의해 개발되고 있고, 탐색 단계에 있다.

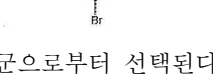
[0349] 본 발명의 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232, ALRN-6924, ALRN-6924, CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, ATSP-7041, SAH-p53-8, PM-2, K-



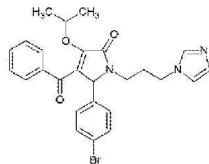
178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

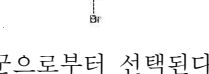
[0350] 본 발명의 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트(DS-3032b), APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, APG-155, RG-7112, RG7388, SAR405939, 사이타라빈(MK-8242 및 SCH-900242로도 알려짐), BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, RO-6839921, ATSP-7041, SAH-p53-8, PM-2, K-



178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0351] 본 발명의 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트(DS-3032b), APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, RO-6839921, ATSP-7041,



SAH-p53-8, PM-2, K-178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

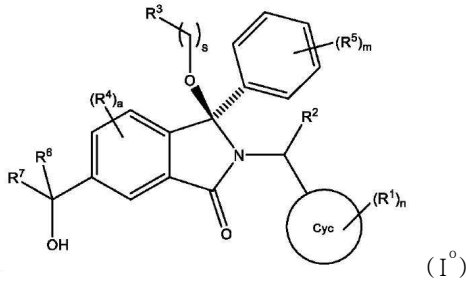
[0352] 본 발명의 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 이다사누틀린(RG-7388), HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, MI-773(SAR405838), 밀라테메탄(DS-3032b), APG-115, BI-907828, 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0353] 본 발명의 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 이다사누틀린(RG-7388), HDM-201, KRT-232(AMG-232), ALRN-6924, MI-773(SAR405838), 밀라테메탄(DS-3032b), APG-115, BI-907828, 또는 화학식 I°의 화합물, 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0354] **화학식 I°의 화합물**

[0355] 특정 MDM2 길항제는 이소인돌린 화합물이고, 이것은 2015년 9월 29일에 출원된 영국 특허 출원 제1517216.6호와 영국 특허 출원 제1517217.4호의 우선권을 주장하는 2016년 9월 29일에 출원된 본 발명자들의 선행의 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053042호 및 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053041호에 개시되어 있고, 이들 모두의 내용은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 특히, 화합물 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산("화합물 1")은 본 발명자들의 선행의 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053042호에 개시되어 있다.

[0356] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 화학식 I°의 화합물, 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



- [0357]
- [0358] 상기 식 중, cyc는 페닐, 또는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐인 헤테로사이클릭 기 Het, 또는 이의 N-옥사이드이고;
- [0359] R¹은 하이드록시, 할로젠, 니트로, 니트릴, C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬, 하이드록시C₁₋₄알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₄알콕시, 할로C₁₋₄알콕시, C₂₋₄알키닐, -O_{0,1}-(CR^xR^y)_v-CO₂H, -(CR^xR^y)_v-CO₂C₁₋₄알킬, -(CR^xR^y)_v-CON(C₁₋₄알킬)₂, -P(=O)(R^x)₂, -S(O)_d-R^x, 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 -S(O)_d-헤테로사이클릭 기 및 -S(O)_d-N(R⁸)₂로부터 독립적으로 선택되고, cyc가 Het일 때, R¹은 탄소 원자에 부착되고;
- [0360] R²는 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₆알케닐, 하이드록시C₁₋₄알킬, -(CR^xR^y)_u-CO₂H, -(CR^xR^y)_u-CO₂C₁₋₄알킬 및 -(CR^xR^y)_u-CONR^xR^y로부터 선택되고;
- [0361] s는 0 및 1로부터 선택되고;
- [0362] R³은 수소 또는 -(A)_t-(CR^xR^y)_q-X이고;
- [0363] t는 0 및 1로부터 선택되고;
- [0364] q는 0, 1 및 2로부터 선택되고;
- [0365] 상기 식 중, R³이 -(A)_t-(CR^xR^y)_q-X일 때, (i) s, t 및 q 중 적어도 하나는 0이 아니고, (ii) t가 0일 때, s는 1이고, q는 0이 아니고;
- [0366] A는 C₃₋₆사이클로알킬 기 또는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기이고, 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고;
- [0367] X는 수소, 할로젠, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_v-CO₂H, -(CH₂)_v-CO₂C₁₋₄알킬, -S(O)_d-R^x, -C(=O)-C₁₋₄알킬, -S(O)_d-N(H)_e(C₁₋₄알킬)_{2-e}, -NR^xR^y, -NHSO₂R^x, -NR^xCOR^y 및 -C(=O)NR^xR^y로부터 선택되고;
- [0368] R⁴ 및 R⁵는 할로젠, 니트릴, C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 및 할로C₁₋₄알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0369] R⁶ 및 R⁷은 수소, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₆알킬, -COOC₁₋₆알킬, -(CH₂)_j-O-C₁₋₆알킬, -(CH₂)_j-O-(하이드록시C₁₋₆알킬), -C₁₋₆알킬-NR^xR^y, -(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y, -(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y, -(CR^xR^y)_p-O-CH₂-CONR^xR^y, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 -CH₂-헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 -CH₂-O-헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 -CH₂-NH-헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 -CH₂-N(C₁₋₆알킬)-헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 -C(=O)NH-헤테로사이클릭 기, C₃₋₈사이클로알킬, -CH₂-C₃₋₈사이클로알킬, -CH₂-O-C₃₋₈사이클로알킬 및 C₃₋₈사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^z 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있고, 각각의 경우에 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하거나;

[0370] R^6 및 R^7 기는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 연결되어, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릴 기를 형성할 수 있고, 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기는 하나 이상의 R^z 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있고;

[0371] R^8 및 R^9 는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_k-O-(하이드록시C_{1-6}알킬)$, 하이드록시 C_{1-6} 알콕시, $-(CH_2)_k-CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_k-CO_2H$, $-C_{1-6}$ 알킬- $N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, $-(CH_2)_j-C_{3-8}$ 사이클로알킬 및 $-(CH_2)_j-C_{3-8}$ 사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0372] R^x 및 R^y 는 수소, 할로젠, 니트로, 니트릴, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알콕시, $-COOC_{1-6}$ 알킬, $-N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, $-C_{1-6}$ 알킬- $N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, $-(CH_2)_k-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{3-8} 사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택되거나;

[0373] R^x 및 R^y 기는, 이들이 부착된 탄소 원자 또는 질소 원자와 함께 연결되어, 3개 내지 5개의 고리원의 방향족 헤테로사이클릴 기에 선택적으로 융합될 수 있는, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 포화 헤테로사이클릴 기를 형성할 수 있거나;

[0374] R^x 및 R^y 기는 탄소 원자에 있을 때 함께 연결되어 $=CH_2$ 기를 형성할 수 있고;

[0375] R^z 는 할로젠, 니트로, 니트릴, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $=O$, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬-OH, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬- $N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, $-(CH_2)_r-CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_r-CO_2H$, $-N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, $-C_{1-6}$ 알킬- $N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$, 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릴 기, $-C(=O)C_{1-4}알킬$ 에 의해 치환된 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릴 기, $-C(=O)OC_{1-4}알킬$ 에 의해 치환된 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릴 기, $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$ 에 의해 치환된 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릴 기, 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 $-C(=O)$ 헤테로사이클릴 기, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{3-8} 사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고, R^7 이 피리딘이면, R^z 는 $-NH_2$ 가 아니고;

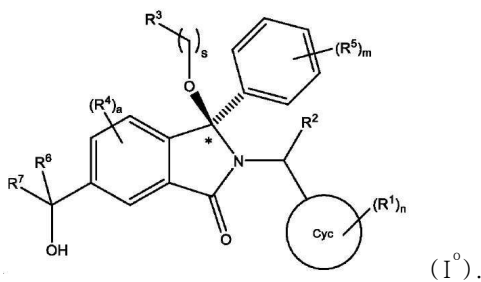
[0376] a, j, d, e, n, r 및 p는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택되고;

[0377] k 및 m은 1 및 2로부터 독립적으로 선택되고;

[0378] u는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고;

[0379] v는 0 및 1로부터 선택된다.

[0380] 화학식 (I⁰)의 화합물은 하기에 "*" 기호를 붙인 키랄 중심을 갖는다:



[0381]

[0382] 화학식 (I⁰)의 화합물은 표시된 위치(본원에서 (3)이라 칭함)에서 입체중심을 포함하고, 키랄 비라세미체이다.

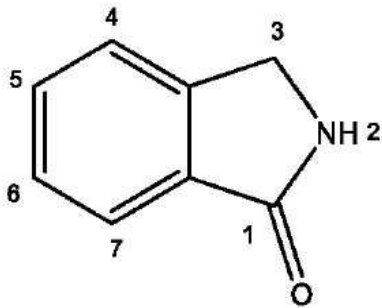
화학식 (I⁰)의 화합물은 헤시 및 실선 췌기선 결합에 의해 표시된 입체화학을 갖고, 이 입체이성질체가 우세하다.

[0383] 통상적으로, 화학식 (I⁰)의 화합물의 적어도 55%(예를 들어, 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)는 도시된 입체이성질체로서 존재한다. 일반적인 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물의 총 양의 97%(예를 들어, 99%) 또는 초과(예를 들어, 실질적으로 전부)는 단일 입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0384] 화합물은 또한 (예를 들어, -CR⁶R⁷OH 기에서 및/또는 R³ 기에서 및/또는 -CHR² 기에서) 하나 이상의 추가의 키랄 중심을 포함할 수 있다.

[0385] 통상적으로, 화학식 (I⁰)의 화합물은 적어도 10%(예를 들어, 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)의 거울상이성질체 과량을 갖는다. 일반적인 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 97%(예를 들어, 99%) 또는 초과(예를 들어, 실질적으로 전부)의 거울상이성질체 과량을 갖는다.

[0386] 이 부분의 목적을 위해, 이소인돌린-1-온 고리는 하기와 같이 번호가 붙여진다:



[0387] .
 [0388] 화학 명명 소프트웨어 패키지에 의해 활용되는 프로토콜에 따라 화합물이 명명된다.

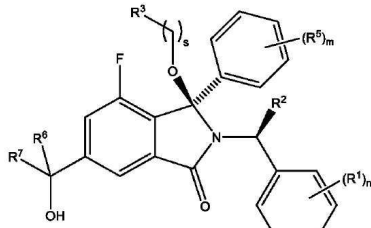
[0389] **화학식 (I⁰)(여기서, cyc는 페닐임)의 화합물**

[0390] 화학식 (I⁰)(여기서, cyc는 페닐임)의 화합물은 2017년 4월 6일에 국제공개 WO 2017/055860호로 공개된 본 발명자들의 선행의 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053042호에 개시되어 있다. 국제공개 WO 2017/055860호에 개시된 화합물, 하위화학식, 및 치환기(예를 들어, 화학식 (I), 화학식 I(e), 화학식 I(f), 화학식 I(g), 화학식 I(g'), 화학식 I(h), 화학식 I(i), 화학식 I(j), 화학식 I(k), 화학식 I(L), 화학식 I(m), 화학식 I(m'), 화학식 I(n), 화학식 I(o), 화학식 I(o'), 화학식 I(o''), 화학식 I(p), 화학식 I(p'), 화학식 I(q), 화학식 I(q'), 화학식 I(q''), 화학식 I(q'''), 화학식 I(q'''), 화학식 I(r), 화학식 I(s), 화학식 I(t), 화학식 I(u), 화학식 I(v), 화학식 I(v'), 화학식 I(w), 화학식 I(x), 화학식 I(x'), 화학식 I(y), 화학식 (II), 화학식 (IIa), 화학식 (IIb), 화학식 (IIIa), 화학식 (IIIb), 화학식 (IVa), 화학식 (IVb), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (Via), 화학식 (VII), 화학식 (VIIa), 화학식 (VIIb), 화학식 (VIIc), 화학식 (VIId), 화학식 (VIId'), 화학식 (VIIe), 화학식 (VIIe'), 화학식 (a), 화학식 (b), 화학식 (ba), 화학식 (bb), 화학식 (bc) 또는 화학식 (c))를 교차 참조한다. 따라서, 이 교차 참조에 의하면, 국제공개 WO 2017/055860호의 화합물, 하위화학식, 및 치환기는 본 출원에 의해 직접적이고도 분명하게 개시되어 있다.

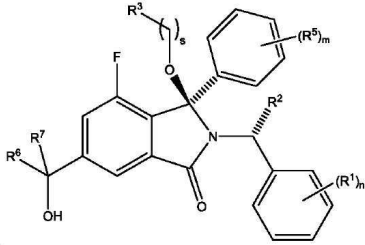
[0391] 화학식 (I⁰)(여기서, cyc는 페닐임)의 특정 하위화학식, 실시형태 및 화합물은 하기를 포함한다:

[0392] 일 실시형태에서, R¹은 클로로 또는 니트릴, 특히 클로로이다.

[0393] R²가 수소가 아닐 때, 화학식 (I⁰)의 화합물은 적어도 2개의 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다:



[0394] 부분입체이성질체 1A

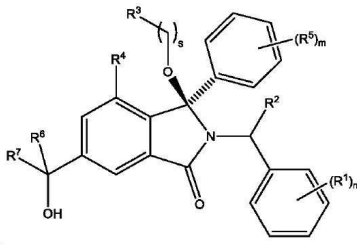


[0395] 부분입체이성질체 1B

[0396] 오해를 피하기 위해, 일반식 (I⁰) 및 모든 하위화학식은 -CHR²- 기에서 에피머로서 관련된 개별 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물 둘 모두를 다룬다. 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 부분입체이성질체 1A 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 부분입체이성질체 1B 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0397] 일 실시형태에서 R²는 수소 및 -(CR^xR^y)_u-CO₂H(예를 들어, -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂-CO₂H, -(CH(CH₃))-CO₂H 및 -(C(CH₃)₂)-CO₂H)로부터 선택된다.

[0398] 일 실시형태에서, a는 1이고, 치환기 R⁴는 이소인돌린-1-온의 4번 위치에 있고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ir)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

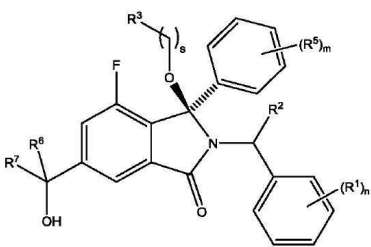


[0399] (Ir)

[0400] R⁴는 할로젠, 니트릴, C₁₋₄ 알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 및 할로C₁₋₄알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

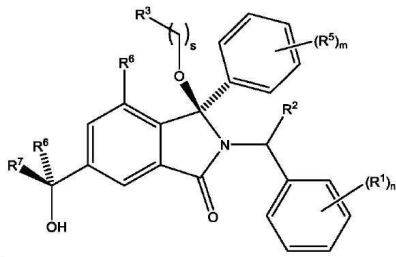
[0401] 일 실시형태에서, R⁴는 할로젠이다. 일 실시형태에서, R⁴는 플루오로 또는 클로로이다. 다른 실시형태에서, R⁴는 플루오로이다.

[0402] 일 실시형태에서, a는 1이고, 치환기 R⁴는 이소인돌린-1-온의 4번 위치에 있고, R⁴는 F이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Is)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

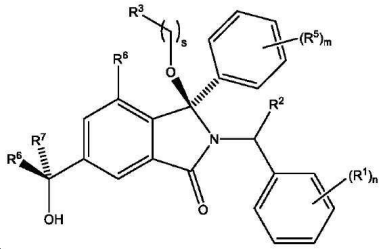


[0403] (Is).

[0404] R^6 및 R^7 이 다를 때, 화학식 (I^o)의 화합물은 적어도 2개의 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다:



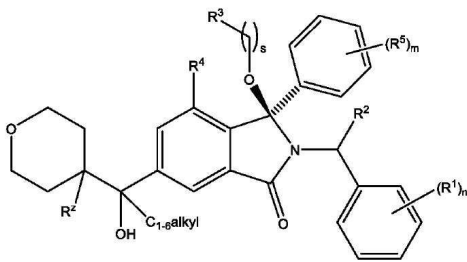
[0405] 부분입체이성질체 2A



[0406] 부분입체이성질체 2B

[0407] 오해를 피하기 위해, 일반 화학식 (I^o) 및 모든 하위화학식은 $-CR^6R^7OH$ 기에서 에피머로서 관련된 개별 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물 둘 모두를 다룬다.

[0408] 일 실시형태에서, R^6 은 C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸, 예를 들어 메틸)이고, R^7 은 옥사닐이고, 화학식 (I^o)의 화합물은 화학식 (I_w)의 화합물이다:

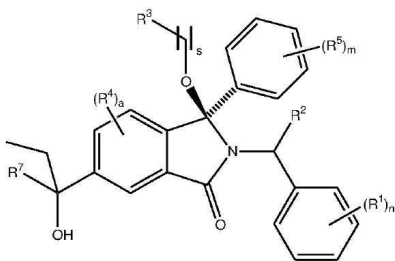


[0409] (I_w)

[0410] 화학식 (I_w)의 일 실시형태에서, R_2 는 수소 또는 불소이다.

[0411] 하위화학식

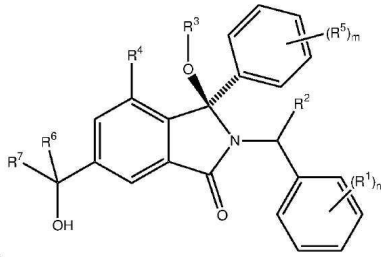
[0412] 일 실시형태에서, R^6 은 메틸 또는 에틸이고, 화학식 (I^o)의 화합물은 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0413] (IIIb)

[0414] 상기 식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , a, m 및 s는 본원에 정의된 것과 같다.

[0415] 일 실시형태에서, s는 0이고, 화학식 (I^o)의 화합물은 화학식 (IVb)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0416]

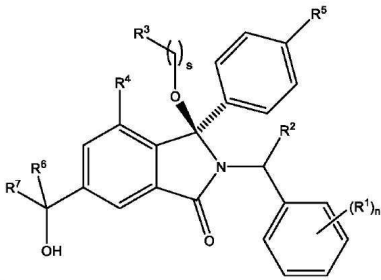
(IVb)

[0417]

상기 식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , a, m 및 s는 본원에 정의된 것과 같다.

[0418]

일 실시형태에서, m은 1이고, 치환기 R^4 는 페닐 기의 4번 위치에 있고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

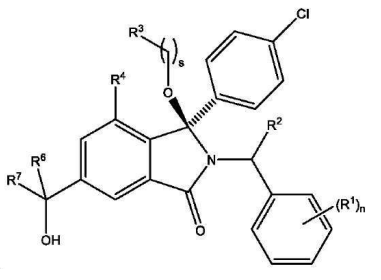


[0419]

(VI).

[0420]

일 실시형태에서, R^5 는 클로로이고, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VIa)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

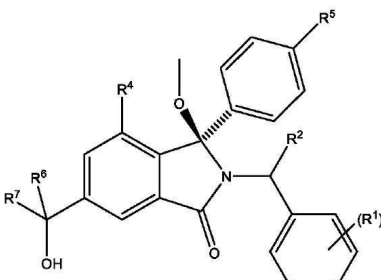


[0421]

(VIa).

[0422]

일 실시형태에서, R^3 는 메틸이고, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VIIf)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0423]

(VIIf).

[0424]

화학식 (VIIf)의 일 실시형태에서, R^6 은 에틸이다.

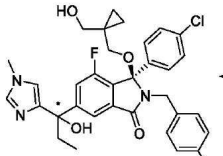
[0425]

화학식 (VIIf)의 화합물의 일 실시형태에서, R^7 은 메틸, 옥사닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피페리디닐 및 사이클로헥실로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^2 기(예를 들어, 메틸, 불소 또는 하이드록시)에 의해 선택적으로 치환된다.

[0426]

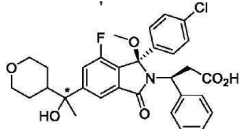
화학식 (VIIf)의 화합물의 일 실시형태에서, R^7 은 옥사닐 및 메틸로부터 선택된다.

- [0427] 화학식 (VII f)의 화합물의 일 실시형태에서, R^7 은 하나 이상의 R^2 기(예를 들어, 메틸, 불소 또는 하이드록시)에 의해 선택적으로 치환된 피페리디닐로부터 선택된다.
- [0428] 상기 기재된 하위화학식의 다른 실시형태에서, R^2 는 $-(CH(CH_3))-CO_2H$ 및 $-(C(CH_3)_2-CO_2H)$ 로부터 선택된다.
- [0429] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 식 중,
- [0430] R^1 은 할로젠(예를 들어, Cl), 니트릴, $O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (예를 들어, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ 또는 $-C(CH_3)_2COOH$)이고;
- [0431] n 은 1 또는 2이고;
- [0432] R^2 은 수소 및 $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$ (예를 들어, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH(CH_3))-CO_2H$ 및 $-(C(CH_3)_2)-CO_2H$)로부터 선택된다.
- [0433] R^3 은 수소이고, s 는 1이고;
- [0434] R^4 는 할로젠(예를 들어, F)이고;
- [0435] R^5 는 할로젠(예를 들어, Cl)이고;
- [0436] m 은 1이고;
- [0437] R^6 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬(예를 들어, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$)이고;
- [0438] R^7 은 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸), 하이드록실 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 하이드록실메틸), 메톡시 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메톡시메틸), 5개 또는 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기(예를 들어, 피페리디닐, 옥사닐, 이미다졸릴 또는 피라졸릴)이고;
- [0439] 5개 또는 6개의 고리원을 갖는 상기 헤테로사이클릭 기는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 R^2 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0440] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 실시예 1 내지 실시예 137 중 하나이거나 본원에 정의된 제1 세트의 실시예들(즉, 국제공개 WO 2017/055860호에 기재된 것과 같이 cyc가 페닐인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 137 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된 화학식 (I^o)의 화합물이다.
- [0441] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 실시예 1 내지 실시예 97(cyc가 페닐인 실시예) 중 하나이거나 본원에 정의된 제1 세트의 실시예들(즉, 국제공개 WO 2017/055860호에 기재된 것과 같이 cyc가 페닐인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 97(cyc가 페닐인 실시예) 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된 화학식 (I^o)의 화합물이다.
- [0442] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I^o)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:
- [0443] 4-[[1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}벤조니트릴



[0444] 예를 들어 .

[0445] (3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산



[0446] 예를 들어 . 이다.

[0447] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I⁰)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[0448] 4-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}벤조니트릴; 및

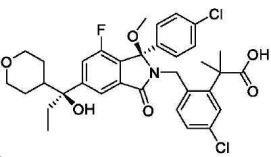
[0449] (3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산이다.

[0450] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 부분입체이성질체 2B인 화학식 (I⁰)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[0451] 4-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}벤조니트릴; 및

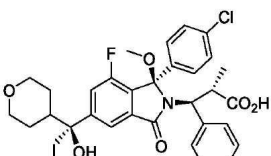
[0452] (3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산이다.

[0453] 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 2-(5-클로로-2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페닐]-2-메틸프로판산, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



[0454] 예를 들어 . 이다.

[0455] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산("화합물 1")인 화학식 (I⁰)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



[0456] 예를 들어 . 이다.

[0457] 오해를 피하기 위해, 하나의 치환기의 각각의 일반적인 구체적인 실시형태 및 예는 본원에 정의된 것과 같은

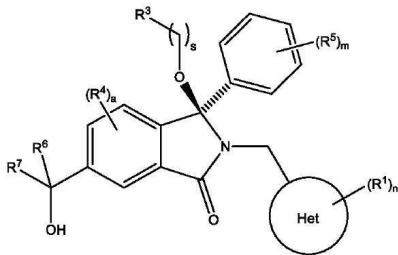
하나 이상의, 특히 모든 다른 치환기에 대한 각각의 일반적이고 구체적인 실시형태 및 예와 조합될 수 있고, 모든 이러한 실시형태는 본 출원에 포괄되는 것으로 이해되어야 한다.

[0458] 화학식 (I⁰)(여기서, cyc는 헤테로사이클릭 기임)의 화합물

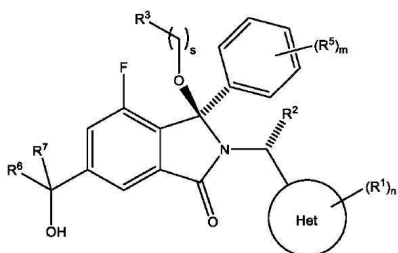
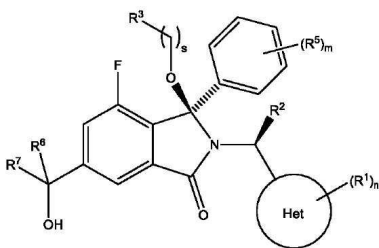
[0459] 화학식 (I⁰)(여기서, cyc는 헤테로사이클릭 기임)의 화합물은 2017년 4월 06일에 국제공개 WO 2017/055859호로 공개된 본 발명자들의 이전의 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053041호에 개시되어 있다. 국제공개 WO 2017/055859호에 개시된 화합물, 하위화학식 및 치환기(예를 들어, 화학식 (I), 화학식 I(a), 화학식 I(a'), 화학식 I(b), 화학식 I(c), 화학식 I(d), 화학식 I(e), 화학식 I(f), 화학식 I(g), 화학식 I(g'), 화학식 I(h), 화학식 I(i), 화학식 I(j), 화학식 I(k), 화학식 I(L), 화학식 I(m), 화학식 I(m'), 화학식 I(n), 화학식 I(o), 화학식 I(o'), 화학식 I(o''), 화학식 I(p), 화학식 I(p'), 화학식 I(q), 화학식 I(q'), 화학식 I(q''), 화학식 I(q'''), 화학식 I(q'''), 화학식 I(r), 화학식 I(s), 화학식 I(t), 화학식 I(u), 화학식 I(v), 화학식 I(v'), 화학식 I(w), 화학식 I(x), 화학식 I(x'), 화학식 I(y), 화학식 (II), 화학식 (IIa), 화학식 (IIb), 화학식 (IIIa), 화학식 (IIIb), 화학식 (Iva), 화학식 (IVb), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VIa), 화학식 (VII), 화학식 (VIIa), 화학식 (VIIb), 화학식 (VIIc), 화학식 (VIId), 화학식 (VIId'), 화학식 (VIIe), 화학식 (VIIe'), 화학식 (a), 화학식 (b), 화학식 (ba), 화학식 (bb), 화학식 (bc) 또는 화학식 (c)) 및 본원에 정의된 것과 같은 이의 예를 교차 참조한다. 따라서, 이 교차 참조에 의하면, 국제공개 WO 2017/055859호의 화합물, 하위화학식 및 치환기는 본 출원에 의해 직접적이고도 분명하게 개시되어 있다.

[0460] 화학식 (I⁰)(여기서, cyc는 헤테로사이클릭 기임)의 특정 하위화학식, 실시형태, 및 화합물은 하기를 포함한다:

[0461] 다른 실시형태에서, R²는 수소이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



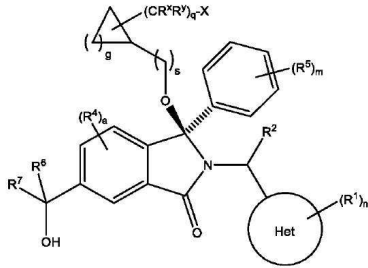
[0462] R²가 수소가 아닐 때, 화학식 (I⁰)의 화합물은 적어도 2개의 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다:



[0465] [0466] 오해를 피하기 위해, 일반식 (I⁰) 및 모든 하위화학식은 -CHR²- 기에서 에피머로서 관련된 개별 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물 둘 모두를 다룬다. 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 부분입체이성질체 1A 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, 화학식

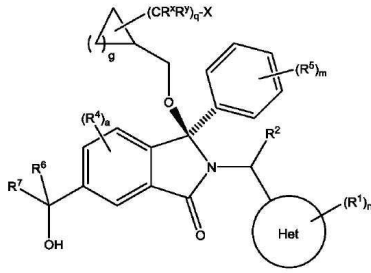
(I⁰)의 화합물은 부분입체이성질체 1B 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0467] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(즉, g는 1, 2 또는 3임)이고, t는 1이고, s는 0 또는 1이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (If)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



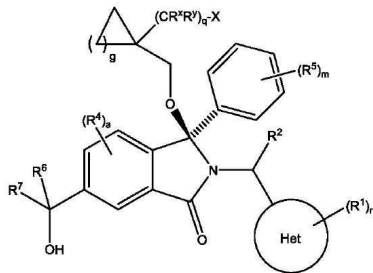
[0468] (If).

[0469] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(즉, g는 1, 2 또는 3임)이고, t는 1이고, s는 1이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ig)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



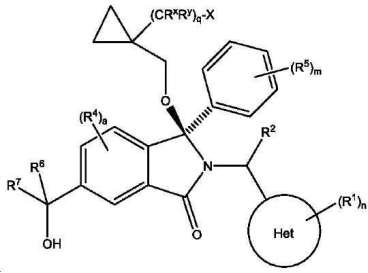
[0470] (Ig)

[0471] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(즉, g는 1, 2 또는 3임)이고, t는 1이고, s는 1이고, 사이클로알킬 기는 제미닐로 이치환되고(즉, 기 -(CR^xR^y)_q-X 및 -CH₂-O-이소인돌리논 기는 둘 모두 사이클로알킬 기의 동일한 원자에 부착됨), 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ih)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



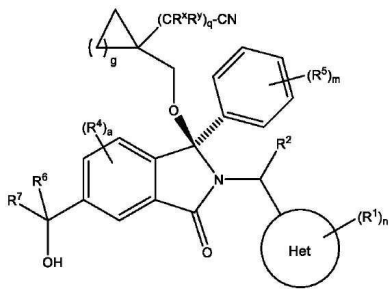
[0472] (Ih)

[0473] 일 실시형태에서, A는 사이클로프로필 기(즉, g는 1임)이고, t는 1이고, s는 1이다. 따라서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필 기이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ii)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



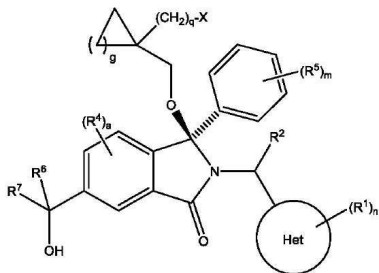
[0474] (Ii).

[0475] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(즉, g는 1, 2 또는 3임)이고, t는 1이고, s는 1이고, X는 -CN이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ik')



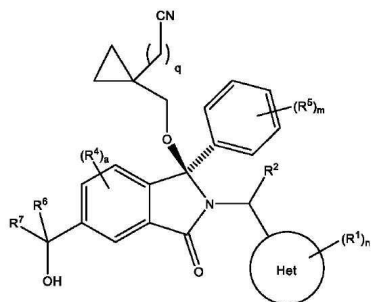
[0476] (Ik')

[0477] 다른 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(즉, g는 1, 2 또는 3임), t는 1이고, s는 1이고, R^x 및 R^y는 수소 (¹H 및 ²H를 포함)이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (IL)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0478] (IL)

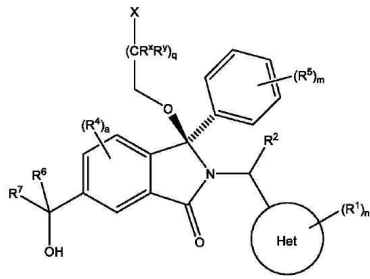
[0479] 일 실시형태에서, A는 C₃-사이클로알킬 기(즉, g는 1임), t는 1이고, s는 1이고, X는 -CN이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (In')



[0480] (In').

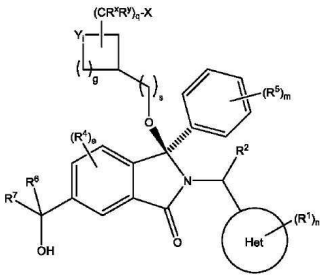
[0481] 상기 식 중, q는 0 또는 1이다. 화합물 (In)의 일 실시형태에서, q는 0이다.

[0482] 일 실시형태에서, R³은 -(CR^xR^y)_q-X이고, s는 1이고, t는 0이고, q는 1 또는 2이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ip)의 화합물이다:



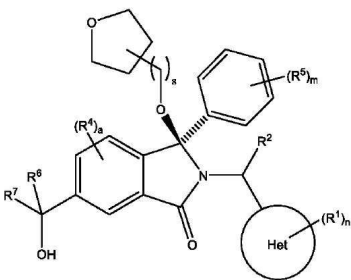
[0483] (Ip).

[0484] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기 또는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 포화 헤테로사이클릭 기이고, 여기서 t는 1이고, s는 1이고, Y는 -CH₂-, O 또는 SO₂로부터 독립적으로 선택되고, i는 0 또는 1이고, g는 1, 2, 3 또는 4이고, i + g는 1, 2, 3 또는 4이고, 화학식 (I^o)의 화합물은 화학식 (Iq)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0485] (Iq)

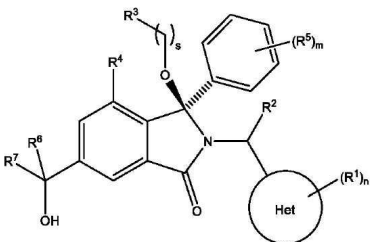
[0486] 일 실시형태에서, i는 1이고, Y는 O 또는 SO₂, 특히 O이다. 일 실시형태에서, 화학식 (Iq)의 화합물은 화학식 (Iq''')의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0487] (Iq''').

[0488] 일 실시형태에서, s는 0이고, t는 1이고, A는 테트라하이드로푸라닐이고, q는 0이고, X는 수소이다. 일 실시형태에서, R³은 테트라하이드로푸라닐이고, s는 0이다.

[0489] 일 실시형태에서, a는 1이고, 치환기 R⁴는 이소인돌린-1-온의 4번 위치에 있고, 화학식 (I^o)의 화합물은 화학식 (Ir)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

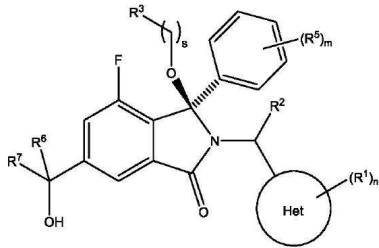


[0490] (Ir)

[0491] R⁴는 할로젠, 니트릴, C₁₋₄ 알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 및 할로C₁₋₄알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

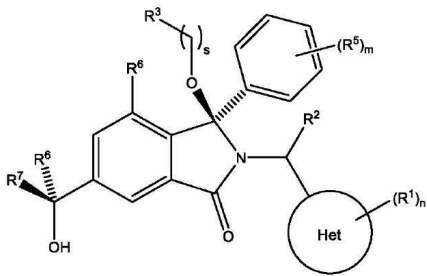
[0492] 일 실시형태에서, R⁴는 할로젠이다. 일 실시형태에서, R⁴는 플루오로 또는 클로로이다. 다른 실시형태에서, R⁴는 플루오로이다.

[0493] 일 실시형태에서, a는 1이고, 치환기 R⁴는 이소인돌린-1-온의 4번 위치에 있고, R⁴는 F이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Is)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

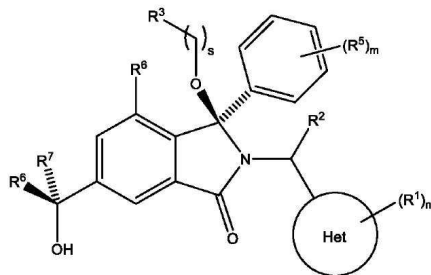


[0494] (Is).

[0495] R⁶ 및 R⁷이 다를 때, 화학식 (I⁰)의 화합물은 적어도 2개의 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다:



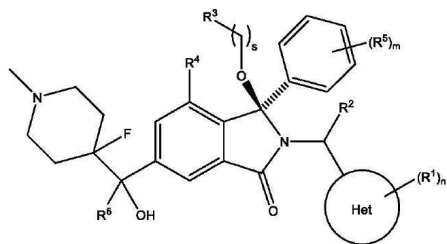
[0496] 부분입체이성질체 2A



[0497] 부분입체이성질체 2B

[0498] 오해를 피하기 위해, 일반 화학식 (I⁰) 및 모든 하위화학식은 -CR⁶R⁷OH 기에서 에피머로서 관련된 개별 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물 둘 모두를 다룬다.

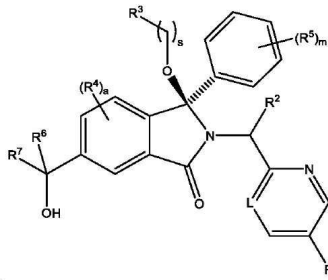
[0499] 일 실시형태에서, R⁷은 4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (Ix'')의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0500] (Ix'')

[0501] 하위화학식

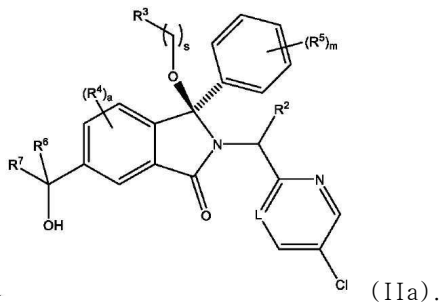
[0502] 일 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0503] (II).

[0504] 상기 식 중, L은 CR¹, CH 또는 N이고, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, a, m 및 s는 본원에 정의된 것과 같다. 일 실시형태에서, L은 CH이다. 일 실시형태에서, L은 N이다. 일 실시형태에서 L은 CR¹, 예컨대 C-OH 또는 C-하이드록시C₁₋₄알킬(예를 들어, C-OH 또는 C-CH₂OH)이다.

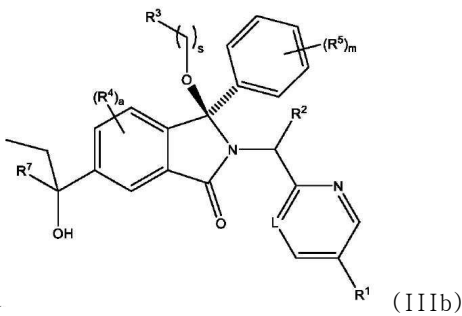
[0505] 다른 실시형태에서, R¹은 클로로 또는 니트릴이고, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIa)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0506] (IIa).

[0507] 상기 식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, m 및 s는 본원에 정의된 것과 같다.

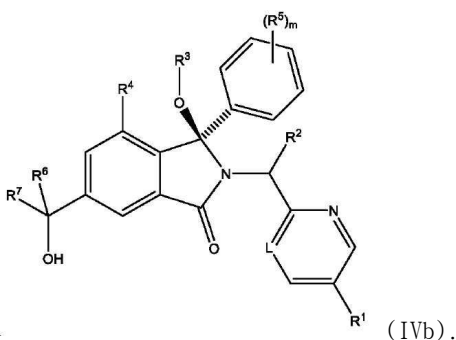
[0508] 일 실시형태에서, R⁶은 에틸이고, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0509] (IIIb)

[0510] 상기 식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, a, m 및 s는 본원에 정의된 것과 같다.

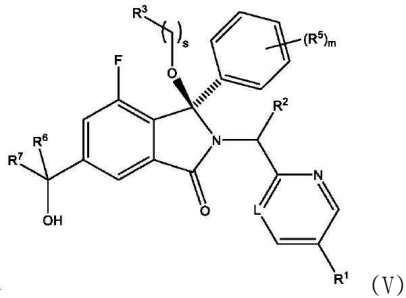
[0511] 일 실시형태에서, s는 0이고, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IVb)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0512] (IVb).

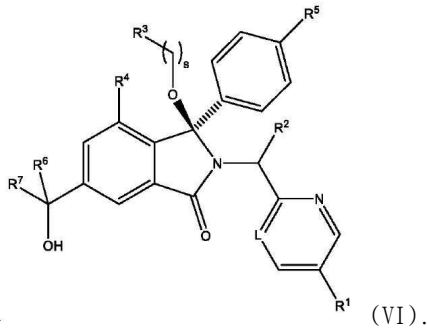
[0513] 상기 식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m 및 s 는 본원에 정의된 것과 같다.

[0514] 일 실시형태에서, R^4 는 F이고, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매 화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

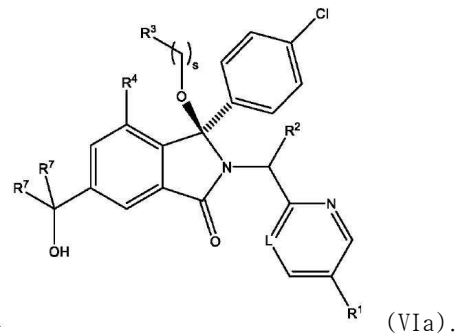


[0515] 상기 식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , m 및 s 는 본원에 정의된 것과 같다.

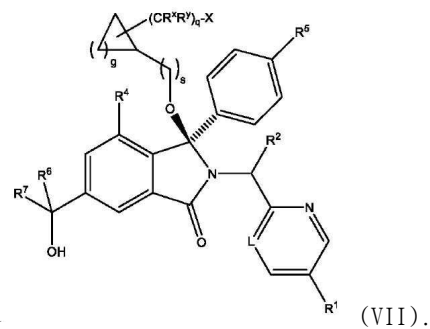
[0517] 일 실시형태에서, m 은 1이고, 치환기 R^4 는 페닐 기의 4번 위치에 있고, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



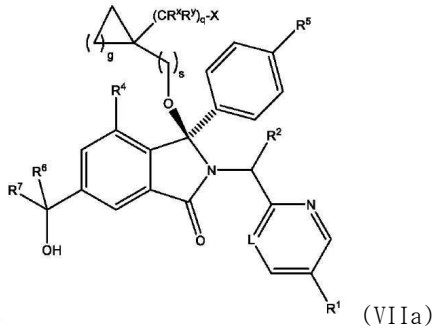
[0518] 일 실시형태에서, R^5 는 클로로이고, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VIa)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0520] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(g 는 1, 2 또는 3임)이고, t 는 1이고, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

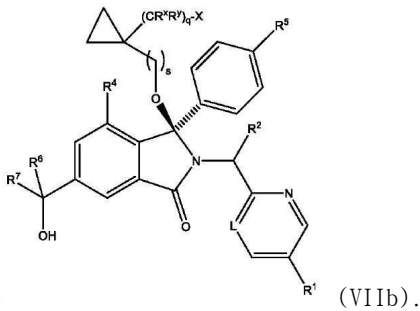


[0523] 일 실시형태에서, A는 C₃₋₆사이클로알킬 기(g는 1, 2 또는 3임)이고, t는 1이고, 사이클로알킬 기는 제미닐로 이 치환되고(즉, 기 -(CR^xR^y)-X 및 CH₂ 기(여기서, s는 1임) 또는 산소 원자(여기서, s는 0임)는 둘 모두 사이클로알킬 기의 동일한 원자에 부착됨), 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIIa)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



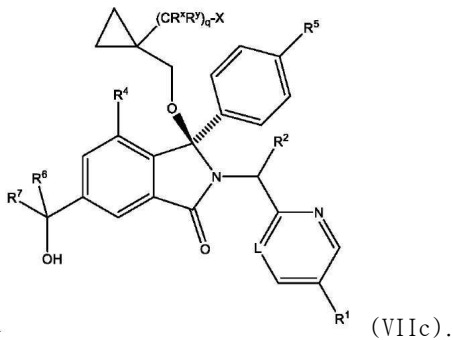
[0524]

[0525] 일 실시형태에서, g는 1이고, 그래서 사이클로알킬 기는 사이클로프로필 기이고, 화학식 (VIIa)의 화합물은 화학식 (VIIb)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



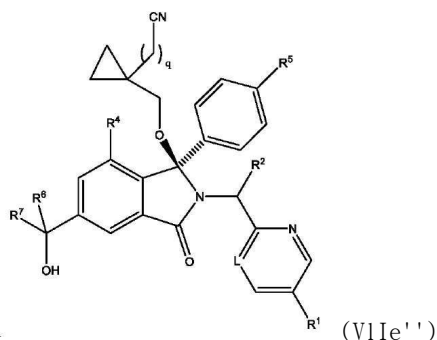
[0526]

[0527] 일 실시형태에서, s는 1이고, 화학식 (VIIb)의 화합물은 화학식 (VIIc)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0528]

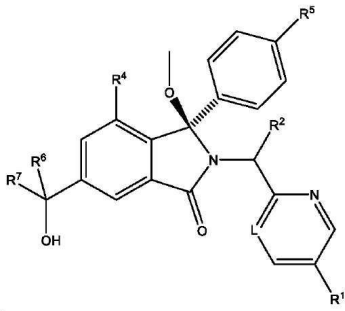
[0529] 일 실시형태에서, X는 -CN이고, 화학식 (VIId)의 화합물은 화학식 (VIIe'')의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0530]

[0531] 상기 식 중, q는 0 또는 1이고, 특히 q는 0이다.

[0532] 일 실시형태에서, R³은 메틸이고, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VIIf)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

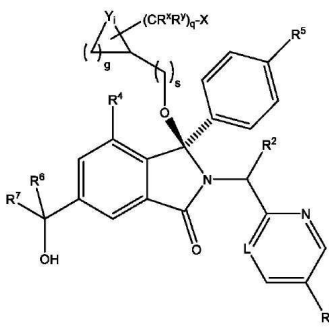


[0533] 화학식 (VIIf).

[0534] 화학식 (a)의 화합물의 일 실시형태에서, R⁷은 C₁₋₆ 알킬(예를 들어, 메틸) 및/또는 할로(예를 들어, 플루오로)로 선택적으로 치환된 피페리디닐 또는 피페라지닐이다.

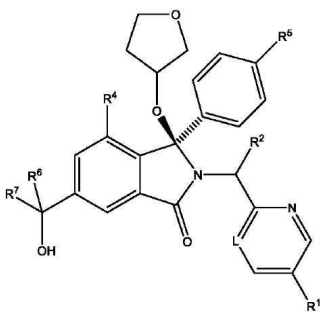
[0535] 화학식 (a')의 화합물의 일 실시형태에서, R⁷은 C₁₋₆ 알킬(예를 들어, 메틸) 및/또는 할로(예를 들어, 플루오로)로 선택적으로 치환된 피페리디닐이다.

[0536] 일 실시형태에서, A는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기이고, 여기서 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고(t는 1이고; g는 1, 2, 3 또는 4이고, Z는 N, O, S 및 이의 산화된 형태를 나타내고; i는 1, 2 또는 3이고; i + g = 2, 3, 4 또는 5임), 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (b)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



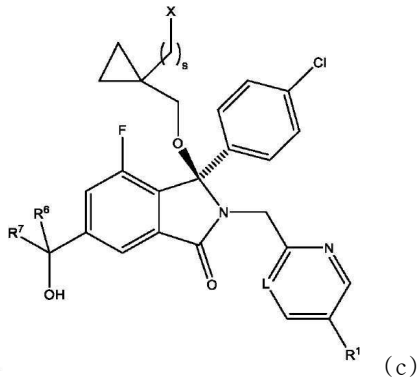
[0537] 화학식 (b).

[0538] 일 실시형태에서, s는 0이고, g는 2이고, q는 0이고, X는 수소이고, 화학식 (b)의 화합물은 화학식 (bb)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0539] 화학식 (bb).

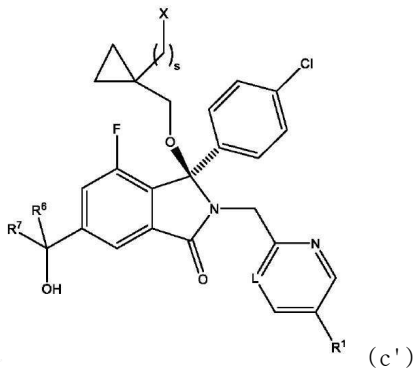
[0540] 다른 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (c)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0541]

[0542] 상기 식 중, R¹은 클로로 또는 니트릴이고, s는 1이고, X는 하이드록실이거나, s는 0이고, X는 -C(=O)NH₂이다.

[0543] 다른 실시형태에서, 화학식 (I⁰)의 화합물은 화학식 (c')의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0544]

[0545] 상기 식 중, R¹은 클로로 또는 니트릴이고, s는 1이고, X는 하이드록실이거나, s는 0이고, X는 -CN이다.

[0546] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 화학식 (I⁰)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 식 중,

[0547] Het는 피리디닐 또는 피리미디닐이고;

[0548] R¹은 탄소 원자에 부착되고, 하이드록시, 할로겐, 니트로, 니트릴 및 C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0549] R²는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₆알케닐, 하이드록시C₁₋₄알킬 및 -CH₂CO₂H로부터 선택되고;

[0550] R³은 수소 또는 -(A)_t-(CR^xR^y)_q-X이고;

[0551] s 및 t는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고;

[0552] q는 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0553] 상기 식 중, R³이 -(A)_t-(CR^xR^y)_q-X일 때, (i) s, t 및 q 중 적어도 하나는 0이 아니고, (ii) t가 0일 때, s는 1이고, q는 0이 아니고;

[0554] A는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기이고, 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고;

[0555] X는 수소, 할로겐, -CN 및 -OR⁹로부터 선택되고;

[0556] R⁴ 및 R⁵는 할로겐, 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

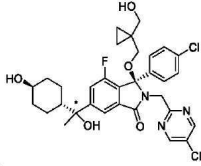
- [0557] R^6 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0558] R^7 은 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 $-CH_2-$ 헤테로사이클릭 기, C_{3-8} 사이클로알킬 및 $-CH_2-C_{3-8}$ 사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^z 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있고, 각각의 경우에 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고;
- [0559] R^9 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0560] R^x 및 R^y 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0561] R^z 는 할로젠, 니트로, 니트릴, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬 및 $-N(H)_e(C_{1-4}알킬)_{2-e}$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0562] n 및 e는 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택되고;
- [0563] m은 1 및 2로부터 선택되고;
- [0564] a는 0 및 1로부터 선택된다.
- [0565] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 화학식 (I^0)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 식 중,
- [0566] Het는 피리디닐 또는 피리미디닐이다.
- [0567] R^1 은 탄소 원자에 부착되고, 할로젠, 하이드록시 및 니트릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0568] R^2 은 수소, C_{1-4} 알킬 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 선택되고;
- [0569] R^3 은 수소 또는 $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ 이고;
- [0570] A는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기이고, 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고;
- [0571] s 및 t는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고;
- [0572] q는 0, 1 및 2로부터 선택되고;
- [0573] 상기 식 중, R^3 이 $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ 일 때, (i) s, t 및 q 중 적어도 하나는 0이 아니고, (ii) t가 0일 때, s는 1이고, q는 0이 아니고;
- [0574] X는 수소, 할로젠 또는 $-OR^9$ 로부터 선택되고;
- [0575] R^4 및 R^5 는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0576] R^6 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0577] R^7 은 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 $-CH_2-$ 헤테로사이클릭 기, C_{3-8} 사이클로알킬 및 $-CH_2-C_{3-8}$ 사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^z 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있고, 각각의 경우에 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고;
- [0578] R^9 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

- [0579] R^x 및 R^y 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0580] R^z 는 할로젠, 니트로, 니트릴, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0581] n 은 1이고, m 은 1이고;
- [0582] a 는 0 및 1로부터 선택된다.
- [0583] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 화학식 (I^0)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 식 중,
- [0584] Het는 피리디닐 또는 피리미디닐이고;
- [0585] R^1 은 탄소 원자에 부착되고, 할로젠, 하이드록시 및 니트릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0586] R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 선택되고;
- [0587] R^3 은 $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ 이고;
- [0588] A 는 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기이고, 헤테로사이클릭 기는 N, O, S 및 이의 산화된 형태로부터 선택된 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 이종원자를 포함하고;
- [0589] s 및 t 는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고;
- [0590] q 는 0, 1 및 2로부터 선택되고;
- [0591] (i) s , t 및 q 중 적어도 하나는 0이 아니고, (ii) t 가 0일 때, s 는 1이고, q 는 0이 아니고;
- [0592] X 는 수소, 할로젠 및 $-OR^9$ 로부터 선택되고;
- [0593] R^4 및 R^5 는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0594] R^6 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0595] R^7 은 하나 이상의 R^z 기에 의해 선택적으로 치환된 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로사이클릭 기이고;
- [0596] R^9 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0597] R^x 및 R^y 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0598] R^z 는 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0599] n 은 1이고, m 은 1이고,
- [0600] a 는 1이다.
- [0601] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 실시예 1 내지 실시예 580(cyc가 헤테로사이클릭 기인 실시예) 중 하나이거나 본원에 정의된 제2 세트의 실시예들(즉, 국제공개 WO 2017/055859호에 또한 기재된 것과 같이 cyc가 Het인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 580 또는 이의 호변이성질체, N -옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된 화학식 (I^0)의 화합물이다.
- [0602] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 실시예 1 내지 실시예 460 중 하나이거나 본원에 정의된 제2 세트의 실시예들(즉, 국제공개 WO 2017/055859호에 또한 기재된 것과 같이 cyc가 Het인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 460 또는 이의 호변이성질체, N -옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된 화학식 (I^0)의 화합물이다.
- [0603] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 실시예 1 내지 실시예 459 중 하나이거나 본원에 정의된 제2 세트의 실시예들

(즉, 국제공개 WO 2017/055859호에 또한 기재된 것과 같이 cyc가 Het인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 459 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된 화학식 (I⁰)의 화합물이다.

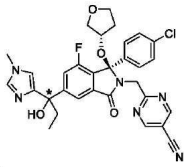
[0604] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I⁰)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[0605] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-[트랜스-4-하이드록시 사이클로헥실]에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;



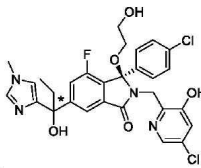
[0606] 예를 들어 .

[0607] 2-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴;



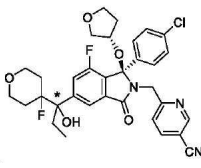
[0608] 예를 들어 .

[0609] (3R)-2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;



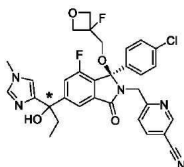
[0610] 예를 들어 .

[0611] 6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴;



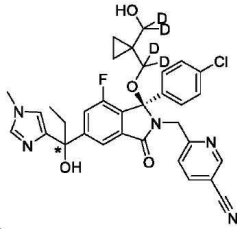
[0612] 예를 들어 .

[0613] 6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴;



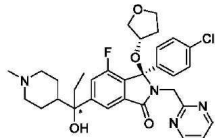
[0614] 예를 들어 .

[0615] 6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-((1-[하이드록시(²H₂)메틸]사이클로프로필)(²H₂)메톡시)-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴;



[0616] 예를 들어 . 및

[0617] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온



[0618] 예를 들어 . 이다.

[0619] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 부분입체이성질체 2A인 화학식 (I^o)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[0620] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-[트랜스-4-하이드록시 사이클로헥실]에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;

[0621] 2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴];

[0622] (3R)-2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;

[0623] 6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴];

[0624] 6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴];

[0625] 6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-({1-[하이드록시(²H₂)메틸]사이클로프로필)(²H₂)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴]; 및

[0626] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온이다.

[0627] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 부분입체이성질체 2B인 화학식 (I^o)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[0628] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-[트랜스-4-하이드록시 사이클로헥실]에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;

[0629] 2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴];

[0630] (3R)-2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;

[0631] 6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴];

[0632] 6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이

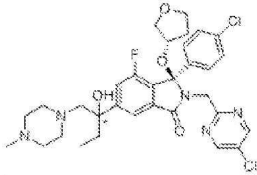
미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴;

[0633] 6-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-({1-[하이드록시(²H₂)메틸]사이클로프로필)(²H₂)메톡시)-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴; 및

[0634] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온이다.

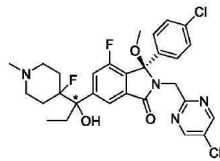
[0635] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I⁰)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[0636] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;



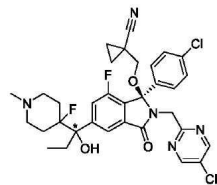
[0637] 예를 들어

[0638] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;



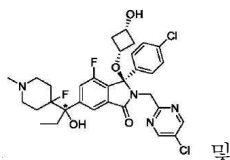
[0639] 예를 들어

[0640] 1-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시}메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴;



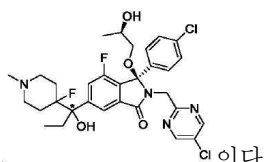
[0641] 예를 들어

[0642] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온;



[0643] 예를 들어

[0644] (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-[(2R)-2-하이드록시프로프옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온



[0645] 예를 들어

[0646] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 1-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-

[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일}옥시}메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴인 화학식 (I⁰)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0647] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온인 화학식 (I⁰)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0648] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 부분입체이성질체 2A인 화학식 (I⁰)의 화합물이고, 1-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일}옥시}메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0649] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 부분입체이성질체 2A인 화학식 (I⁰)의 화합물이고, (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0650] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 부분입체이성질체 2B인 화학식 (I⁰)의 화합물이고, 1-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일}옥시}메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0651] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 부분입체이성질체 2B인 화학식 (I⁰)의 화합물이고, (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0652] 일 실시형태에서 MDM2 길항제는 (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0653] 일 실시형태에서 MDM2 길항제는 (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1R)-1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0654] 일 실시형태에서 MDM2 길항제는 1-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[(1S)-1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일}옥시}메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0655] 일 실시형태에서 MDM2 길항제는 1-({[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일}옥시}메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0656] 오해를 피하기 위해, 하나의 치환기의 각각의 일반적인 구체적 실시형태 및 예는 본원에 정의된 것과 같은 하나 이상의, 특히 모든 다른 치환기에 대한 각각의 일반적인 구체적 실시형태 및 예와 조합될 수 있고, 모든 이러한 실시형태는 본 출원에 포괄되는 것으로 이해되어야 한다.

[0657] **특정 화합물**

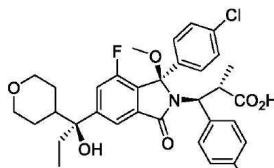
[0658] 본 발명의 용도 및 방법은 본원에 기재된 모든 화학식 I⁰의 화합물에 적용되고, 즉 MDM2 길항제는 본원에 기재된 화학식 I⁰의 화합물, 이의 임의의 하위화학식, 또는 임의의 특정 화합물, 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물일 수 있다.

[0659] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 제1 세트의 실시예들(즉, 국제공개 WO 2017/055860호에 기재된 것과 같이 cyc가 페닐인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 134로부터 선택된 화학식 I^o의 화합물이다.

[0660] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 제2 세트의 실시예들(즉, 국제공개 WO 2017/055859호에 기재된 것과 같이 cyc가 Het인 화합물)에 기재된 것과 같은 실시예 1 내지 실시예 580으로부터 선택된 화학식 I^o의 화합물이다.

[0661] 본 발명의 하나의 특정 실시형태에서, MDM2 길항제는 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산인 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0662] (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산은 본원에서 "화합물1"



[0663] 예를 들어, 이라 칭해진다.

[0664] (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산은 2017년 4월 6일에 국제공개 WO 2017/055860호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053042호에서 실시예 124로 개시되어 있다.

[0665] 화합물 1의 제조 방법은 2018년 10월 4일에 국제공개 WO 2018/178691호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2018/050845호에서 발견될 수 있다.

[0666] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 유리 산의 형태의 화합물 1이다. 다른 실시형태에서, MDM2 길항제는 화합물 1의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0667] **일반사항**

[0668] 다른 MDM2 길항제는 예를 들어 기재된 것과 유사한 공정에 의해 종래의 방식으로 제조될 수 있다.

[0669] MDM2 길항제의 약용량학은 당업자에게 알려져 있다. 각각의 MDM2 길항제에 대한 바람직한 투여 방법 및 투여량 및 요법이 치료되는 특정 종양 및 치료되는 특정 숙주에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 최적 방법, 투여 스케줄, 투여량 및 요법은 종래의 방법을 사용하여 그리고 본원에 제시된 정보의 면에서 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0670] **염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, N-옥사이드, 에스테르, 전구약물 및 동위원소**

[0671] 본원에서 임의의 화합물의 언급은 또한, 예를 들어 하기 논의된 바와 같은 이의 이온성 형태, 염, 용매화물, 이성질체(명시되지 않는 한, 기하이성질체 및 입체이성질체 포함), 호변이성질체, N-옥사이드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태; 특히, 이의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥사이드 또는 용매화물; 및 더욱 특히 이의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥사이드 또는 용매화물을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물에 대한 언급은 또한 염 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물을 포함한다.

[0672] **염**

[0673] 상기 화합물은 염, 예를 들어 산 부가염, 또는 소정의 경우 유기 염기 및 무기 염기의 염, 예컨대 카복실레이트, 설포네이트 및 포스페이트 염의 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 염은 본 발명의 범위 내에 있고, 화학식 (I^o)의 화합물의 언급은 상기 화합물의 염 형태를 포함한다.

[0674] **N-옥사이드**

[0675] 아민 작용기를 함유하는 화합물은 또한, N-옥사이드를 형성할 수 있다. 아민 작용기를 함유하는 화합물의 언급

은 또한 N-옥사이드를 포함한다.

[0676] 기하이성질체 및 호변이성질체

[0677] 상기 화합물은 많은 다양한 기하이성질체 및 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 (I⁰)의 화합물체의 모든 이러한 형태를 포함한다. 오해를 피하기 위해, 화합물이 몇몇 기하이성질체 또는 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고 단지 하나만 구체적으로 기재되거나 제시되는 경우, 그럼에도 불구하고 모든 다른 것이 본 발명에 의해 포괄된다.

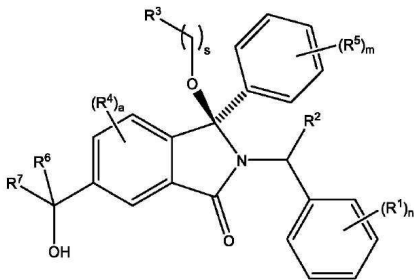
[0678] 예를 들어, 소정의 헤테로아릴 고리는 2개의 호변이성질체 형태, 예컨대 하기 제시된 A 및 B로 존재할 수 있다. 단순성을 위해, 화학식이 하나의 형태를 예시할 수 있지만, 상기 화학식은 호변이성질체 형태 둘 모두를 포괄하는 것으로 간주되어야 한다.

[0679] 입체이성질체

[0680] 다르게 언급되거나 지시되지 않는 한, 화합물의 화학적 지정은 모든 가능한 입체화학적 이성질체 형태의 혼합물을 의미한다.

[0681] 화학식 (I⁰)의 화합물

[0682] 입체중심은 예를 들어, '해시' 또는 '실선' 췌기선을 사용하여 통상적인 방식으로 예시된다. 예를 들어



[0683]

[0684] 화합물이 2개의 부분입체이성질체/에피머의 혼합물로서 기재된 경우, 입체중심의 배열은 명시되지 않고 직선에 의해 표시된다.

[0685] 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고 2개 이상의 광학이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 화합물의 지칭은, 문맥상 달리 필요로 하지 않는 한, 개별 광학이성질체 또는 혼합물(예를 들어, 라세미체 또는 스칼레미 혼합물) 또는 2개 이상의 광학이성질체로서 이의 모든 광학이성질체 형태(예를 들어, 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체)를 포함한다.

[0686] 특히 흥미로운 것은 입체화학적으로 순수한 화합물이다. 화합물이 예를 들어 R로서 명시되는 경우, 이는 상기 화합물이 S 이성질체가 실질적으로 없음을 의미한다. 화합물이 예를 들어 E로서 명시되는 경우, 이는 상기 화합물이 Z 이성질체가 실질적으로 없음을 의미한다. 용어 시스, 트랜스, R, S, E 및 Z는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0687] 동위원소 변형

[0688] 본 발명은 모든 약제학적으로 허용 가능한 동위원소-표지 화합물, 즉 화합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다.

[0689] 용매화물 및 결정질 형태

[0690] 화합물의 임의의 다형 형태, 및 용매화물, 예컨대 수화물, 알코올레이트 등이 또한 화합물에 의해 포괄된다.

[0691] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 유리 산의 결정질 형태이다.

[0692] 일 실시형태에서, MDM2 길항제는 하기를 갖는 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판

산의 결정질 형태이다:

- [0693] (a) 회절각 15.1, 15.5, 15.8 및 22.3° 2θ에서의 피크(± 0.2° 2θ)를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴; 또는
- [0694] (b) 3.99, 5.62, 5.71 및 5.87 Å의 평면간 공간.
- [0695] 특히, (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 결정질 형태는 하기를 갖는다:
- [0696] (a) 회절각 11.3, 15.1, 15.5, 15.8, 17.2, 20.8, 22.3 및 28.6° 2θ에서의 피크(± 0.2° 2θ)를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴; 또는
- [0697] (b) 3.12, 3.99, 4.27, 5.17, 5.62, 5.71, 5.87 및 7.85 Å에서의 평면간 공간.
- [0698] 특히, (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 결정질 형태는 본원에서 표 6에 기재된 회절각(2θ)에서의 주피크, 평면간 공간(d) 및 강도의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0699] 특히, (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 결정질 형태는 도 12에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴의 것과 동일한 회절각에서의 피크를 나타내는 X선 분말 회절 패턴을 갖고, 바람직하게는 피크는 도 12에서의 피크와 동일한 상대 강도를 갖는다.
- [0700] 특히, (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 결정질 형태는 실질적으로 도 12에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0701] 일 실시형태에서, (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산의 결정질 형태는 DSC로 처리될 때 266 °C 내지 267 °C(예를 들어, 266.61 °C)에서 발열 피크를 나타낸다.
- [0702] 결정질 형태는 실질적으로 결정질일 수 있고, 이는 하나의 단일 결정질 형태가 우세할 수 있지만, 다른 결정질 형태가 소량으로 그리고 바람직하게는 무시할만한 양으로 존재할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0703] 예를 들어, 결정질 형태는 임의의 다른 결정질 형태의 5 중량% 이하를 함유할 수 있다.
- [0704] **복합체**
- [0705] 화합물은 또한 해당 화합물의 복합체(예를 들어, 사이클로덱스트린과 같은 화합물과의 포집 복합체 또는 클라트레이트(clathrate), 또는 금속과의 복합체)를 그 화합물의 범위 내에 포함한다. 포집 복합체, 클라트레이트, 및 금속 복합체는 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 형성될 수 있다.
- [0706] **전구약물**
- [0707] 화합물의 임의의 전구약물도 화합물에 포함된다. "전구약물"은, 예를 들어, 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환되는 임의의 화합물을 의미한다.
- [0708] **본 발명에 사용된 화합물의 제조 방법**
- [0709] **화학식 (I°)의 화합물**
- [0710] 이 절에서, 문맥상 달리 나타내지 않는 한 본 출원의 모든 다른 절에서와 같이, 화학식 I°의 언급은 또한 문맥상 달리 나타내지 않는 한 본원에 정의된 것과 같은 모든 다른 하위화학식 및 이들의 예를 포함한다.
- [0711] 화학식 (I°)의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 합성 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0712] 필요한 중간체는 상업적으로 입수 가능하거나, 당해 분야에 공지되거나, 문헌에서의 것과 유사한 방법에 의해 제조되거나, 하기 실시예 실험 절차에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조된다. 다른 화합물은 당해 분야에

잘 알려진 방법을 사용하여 기의 작용기 상호전환에 의해 제조될 수 있다.

- [0713] 화합물(여기서, cyc는 Het 임)을 제조하고 단리하고 정제하기 위한 일반 공정은 2017년 4월 6일에 국제공개 WO 2017/055860호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053042호에서 발견될 수 있다:
- [0714] 화합물(여기서, cyc는 Het 임)을 제조하고 단리하고 정제하기 위한 일반 공정은 2017년 4월 6일에 국제공개 WO 2017/055859호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053041호에서 발견될 수 있다:
- [0715] **생체표지자 검출**
- [0716] 일부 실시형태에서, 환자 조직의 샘플을 시험한다. 조직은 하나 이상의 암 세포를 포함할 수 있거나, 암 세포로부터의 핵산, 통상적으로 DNA, 예컨대 혈액으로부터 수득 가능한 순환 종양 DNA(ctDNA)를 포함할 수 있다.
- [0717] 일부 실시형태에서, 샘플은 관심 생체표지자 또는 생체표지자들의 관련 발현을 측정하는 시험관내 진단 기기로 들어간다.
- [0718] 본 발명이 치료가 효과적일 가능성이 있다는 것을 동정하기 위해 수행될 때 환자는 통상적으로 암을 갖는 것으로 알려지거나 의심될 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 암을 갖는 것으로 공지되거나 의심되는 인간 환자가 MDM2 길항제를 사용하여 치료될 수 있는지를 평가하기 위한 것이다.
- [0719] 본 발명의 방법은 통상적으로 하나 이상의 검출 시약 및/또는 검출 기법을 사용하여 동정된 생체표지자 중 하나 이상, 및 선택적으로 추가의 생체표지자를 검출하는 것을 포함한다. 검출은 통상적으로 예를 들어 시험관내 환자로부터의 샘플에서 생체의 수행된다. 일 실시형태에서, 생체표지자는 직접 측정된다. 다른 실시형태에서, 생체표지자 기질은 생체표지자 수준을 간접적으로 측정하기 위해 측정될 수 있다.
- [0720] "검출한다"에 의해 생체표지자의 발현 수준의 측정, 정량화, 점수화 또는 분석이 의도된다. 생체표지자 단백질, 유전자 또는 mRNA 전사체를 포함하는 생물학적 화합물을 평가하는 방법이 당해 분야에 알려져 있다. 생체표지자를 검출하는 방법이 직접 측정 및 간접 측정을 포함하는 것으로 인식된다. 당해 분야의 숙련자는 특정 생체표지자를 분석하는 적절한 방법을 선택할 수 있을 것이다.
- [0721] "검출 시약"은 관심 생체표지자에 특이적으로(또는 선택적으로) 결합하거나 이와 상호작용하거나 이를 검출하는 제제 또는 화합물이다. 이러한 검출 시약은 단백질 생체표지자에 우선적으로 결합하는 항체, 다중클론 항체, 또는 단일클론 항체, 또는 mRNA 또는 DNA 생체표지자에 상보성이고 통상적으로 엄격한 혼성화 조건 하에 mRNA 또는 DNA에 선택적으로 결합하는 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0722] 검출 시약을 지칭할 때 "특이적으로(또는 선택적으로) 결합한다" 또는 "특이적으로(또는 선택적으로) 면역반응성"이라는 구절은 생물학적 분자의 불균질한 집단에서 생체표지자의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 예를 들어 지정된 면역검정 조건 하에, 규정된 검출 시약(예를 들어, 항체)은 배경의 적어도 2배로 특정 단백질에 결합하고, 샘플에 존재하는 다른 단백질에 상당한 양으로 실질적으로 결합하지 않는다. 이러한 조건 하의 특이적 결합은 특정 단백질에 대한 이의 특이성에 대해 선택된 항체를 요할 수 있다. 다양한 면역검정 형식은 특정 단백질과 특이적으로 면역반응성인 항체를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 고상 ELISA 면역검정(효소 결합 면역흡착 검정)은 단백질과 특이적으로 면역반응인 항체를 선택하기 위해 일상적으로 사용된다(특이적 면역반응성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역검정 형식 및 조건을 설명하기 위해 예를 들어 문헌[Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988)] 참조). 통상적으로 특이적 반응 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 노이즈의 적어도 2배, 더 통상적으로 배경의 10배 내지 100배 초과일 것이다.
- [0723] 동소 교잡법(ISH: *in situ* hybridization), 정량적 실시간 중합효소 연쇄 반응(qRT PCR) 및 면역조직화학(IHC)과 같은 기술은 질환 생체표지자를 진단하거나 검출하기 위해 전통적으로 사용되었다. 그러나, 높은 처리량, 민감한 접근법, 예컨대 차세대 시퀀싱, 단일 분자 실시간 시퀀싱, 디지털 병리학 및 정량적 조직병리학의 출현은 동반 진단 또는 CDx에 대한 가능한 기술 플랫폼의 이동을 생성하였다. 정량적 조직병리학 및 디지털 병리학은 둘 모두 의학적 영상 기반 진단 접근법이고; 이들은 조직 샘플에서 단백질 생체표지자의 국제화 및 측정을 제공한다. 조직 표지자는 자동화된, 형광 기반 영상화 플랫폼을 사용하여 동정되고 정량화되었다.
- [0724] 검출되는 생체표지자가 단백질일 때, 검출 방법은 항체 기반 검정, 단백질 어레이 검정, 질량 분광법(MS) 기반 검정, 및 (근)적외선 분광학 기반 검정을 포함한다. 예를 들어, 면역검정은 웨스턴 블롯, 방사면역검정, ELISA, "샌드위치" 면역검정, 면역침전 검정, 침강소 반응, 겔 확산 침강소 반응, 면역확산 검정, 형광 면역검정 및 기타와 같은 기법을 사용한 경쟁적 검정 시스템 및 비경쟁적 검정 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다

다. 이러한 검정은 일상적이고 당해 분야에 잘 알려져 있다.

- [0725] "분석"하는 것은 샘플에서 표지자(예컨대, 예를 들어 표지자 또는 구성 발현 수준의 존재 또는 부재)의 측정에 의해 샘플과 연관된 값의 세트를 결정하는 것 및 동일한 대상체 또는 다른 대조군 대상체(들)로부터의 샘플 또는 샘플의 세트에서의 측정에 대해 그 측정을 비교하는 것을 포함한다. 본 교시내용의 표지자는 당해 분야에 알려진 임의의 다양한 종래의 방법에 의해 분석될 수 있다. "분석"하는 것은 예를 들어 대상체가 치료(예를 들어, 본원에 기재된 것과 같은 MDM2 길항제 치료)에 대한 반응자 또는 비반응자인지를 결정하기 위해 통계 분석을 수행하는 것을 포함할 수 있다.
- [0726] 본 개시내용의 맥락에서 "샘플"은 대상체로부터 단리된 임의의 생물학적 샘플, 예를 들어 혈액 샘플 또는 생검을 지칭한다. 샘플은 제한 없이 단일 세포 또는 다수의 세포, 세포의 분획, 체액의 분취액, 전혈, 혈소판, 혈청, 혈장, 적혈구, 백색 혈액 세포 또는 백혈구, 내피 세포, 조직 생검, 활액, 림프액, 복수액, 및 간질 또는 세포의 유체를 포함할 수 있다. "샘플"이라는 용어는 또한 치은열구액, 골수, 뇌척수액(CSF: cerebrospinal fluid), 타액, 점액, 가래, 정액, 땀, 뇨, 또는 임의의 다른 체액을 포함하는 세포 사이의 공간에서의 유체를 포함한다. "혈액 샘플"은 혈액 세포, 적혈구, 백색 혈액 세포 또는 백혈구, 혈소판, 혈청 및 혈장을 포함하는 전혈 또는 이의 분획을 지칭할 수 있다. 샘플은 비제한적인 예로서 정맥천자, 배설, 사정, 마시지, 생검, 침 흡인, 세척, 긁어내기, 수술 절개, 또는 중재 또는 당해 분야에 알려진 다른 수단을 포함하는 수단에 의해 대상체로부터 얻어질 수 있다.
- [0727] 분석 기법
- [0728] MDM2 길항제의 투여 전에, 환자는 상기 환자가 겪거나 겪을 수 있는 질환 또는 병태가 MDM2/p53을 억제하는 화합물에 의한 치료에 감수성인지를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다. '환자'라는 용어는 인간 및 척추동물 대상체, 예컨대 영장류, 특히 인간 환자를 포함한다.
- [0729] 예를 들어, 환자로부터 취해진 생물학적 샘플은, 환자가 겪거나 겪을 수 있는 병태 또는 질환, 예컨대 암이 MDM2의 수준의 상향조절 또는 MDM2/p53의 다운스트림의 생화학적 경로의 상향조절을 야기하는 유전적 비정상 또는 비정상적인 단백질 발현을 특징으로 하는 지를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 더욱이, 환자가 겪거나 겪을 수 있는 병태 또는 질환, 예컨대 암이 본 발명의 생체표지자를 특징으로 하는 것인지를 결정하기 위해 환자로부터 취해진 생물학적 샘플을 분석할 수 있다.
- [0730] 이러한 비정상의 예는 MDM2의 활성화 또는 민감화, MDM2 발현에 영향을 주는 조절 경로의 손실 또는 억제, 수용체 또는 이의 리간드의 상향조절, 세포유전적 이상, 또는 수용체 또는 리간드의 돌연변이 변이체의 존재를 초래한다. MDM2/p53의 상향조절, 특히 MDM2의 과발현을 갖거나 야생형 p53을 나타내는 종양은 MDM2/p53의 억제제에 특히 민감할 수 있다. 예를 들어, MDM2의 증폭 및/또는 이의 음성 조절제, 예컨대 p14ARF의 결실은 본원에 기재된 것과 같은 암들의 범위에서 동정되었다. 게다가, BAP1 및/또는 CDKN2A의 소실 및/또는 본원에 개략된 유전자들의 증가된 발현이 있을 수 있다.
- [0731] "상승된" 및 "증가된"이라는 용어는 전사 효과 또는 번역후 효과에 의한 유전자 증폭(즉, 다수의 유전자 복제), 세포유전적 이상 및 증가된 발현을 포함한 상향조절된 발현 또는 과발현을 포함한다. 그러므로, 환자는 본 발명의 생체표지자의 상향조절의 적합한 단백질 또는 표지자 특징을 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다. 진단이라는 용어는 스크리닝을 포함한다.
- [0732] "표지자" 또는 "생체표지자"라는 용어는 예를 들어 p53에서의 돌연변이의 존재 또는 p14ARF의 증폭 MDM2 또는 결실(소실)을 동정하기 위한 DNA 조성물의 측정, 또는 통상적으로 본원에 광범위하게 기술된 본 발명의 생체표지자를 포함하는 유전적 표지자를 포함한다. 표지자라는 용어는 또한 단백질 수준, 단백질 상태 및 상기 언급된 단백질의 mRNA 수준을 포함한 MDM2/p53의 상향조절 또는 본원에 개략된 생체표지자들의 상향조절 또는 하향조절의 특징인 표지자를 포함한다. 유전자 증폭은 7개 초과와 복제뿐만 아니라 2개 내지 7개 복제의 획득을 포함한다.
- [0733] "저하된", "고갈된" 또는 "감소된"이라는 용어는 전사 효과에 의한 하향조절(즉, 감소된 유전자 복제), 세포유전 비정상 및 감소된 발현을 포함하는 저하된 발현 또는 감소된 발현을 포함한다. 따라서, 본 발명의 생체표지자의 더 낮은 수준을 검출하기 위해 환자는 진단 시험을 받을 수 있다.
- [0734] 진단 시험 및 스크린은 통상적으로, 종양 생검 시료, 혈액 시료(유출된 종양 세포의 단리 및 농후화 또는 순환 종양 DNA의 단리), 뇌척수액, 혈장, 혈청, 침, 대변 시료, 가래, 염색체 분석, 흉수, 복막액, 협측 스피어(buccal spear), 피부 생검 또는 소변으로부터 선택되는 생물학적 샘플(즉, 신체 조직 또는 체액)에서

수행된다.

- [0735] 더욱이, 액체 생검. 예컨대 혈액 기반(체계적) 순환 종양 DNA(ctDNA) 시험 또는 NGS 기반 액체 생검 시험은 특히 암을 검출하거나 돌연변이를 동정하는 데에도 사용될 수 있다. 차세대 시퀀싱(NGS)을 수반하는 액체 기반 생검은 예를 들어 순환 종양 세포(CTC)에 대한 전체 게놈 시퀀싱 또는 순환 종양 DNA(ctDNA)의 대량 병렬 시퀀싱에 의해 PCR 및 종양 생검의 전통적인 검출 방법을 보충한다.
- [0736] 일 실시형태에서, 얻은 샘플은 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 또는 혈청 샘플, 특히 혈청 샘플이다. 일 실시형태에서, 얻은 샘플은 종양 생검 샘플이다.
- [0737] 일 실시형태에서, 혈청-분리 관에서 보통 수집된 혈액은 의학 실험실에서 또는 치료 시점에 분석된다. 제2 실시형태에서, 종양은 생검에 의해 분석되고, 의학 실험실에서 분석된다.
- [0738] 스크리닝 방법은 역전사효소 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR), 단백질 분석 또는 동소 교잡법, 예컨대 형광 동소 교잡법(FISH: fluorescence in situ hybridization)과 같은 표준 방법을 포함할 수 있었지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0739] 단백질의 세포조직 이상, 유전적 증폭, 결실, 하향조절, 돌연변이, 및 상향조절을 동정 및 분석하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 스크리닝 방법은 표준 방법, 예컨대 종래의 생어 또는 차세대 시퀀싱 방법에 의한 DNA 서열 분석, 역-전사 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR), RNA 시퀀싱(RNAseq), Nanostring 혼성화 근접 RNA nCounter 검정법, 또는 동소 교잡법, 예컨대 형광 동소 교잡법(FISH), 또는 대립유전자-특이적 증합효소 연쇄 반응(PCR)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 게다가, 단백질 수준을 평가하는 방법은 면역조직화학 또는 다른 면역검정을 포함한다. 따라서, 일 실시형태에서, 단백질 발현은 환자 샘플에서 분석된다. 다른 실시형태에서, 유전자 발현은 FISH와 같은 기법을 사용하여 환자 샘플, 예를 들어 유전자 비정상에서 분석된다. 유전자 복제 변화를 평가하는 방법은 세포유전자 실험실에서 흔히 사용되는 기법, 예컨대 MLPA(멀티플렉스 결찰 의존적 프로브 증폭), 비정상적인 복제수를 검출하는 멀티플렉스 PCR 방법, 또는 유전자 증폭, 획득 및 결실을 검출할 수 있는 다른 PCR 기법을 포함한다.
- [0740] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 복제를 생성하고 뒤이어 상기 cDNA를 PCR에 의해 증폭시킴으로써 평가된다. PCR 증폭, 프라이머 선택 및 증폭 조건의 방법은 당업자에게 알려져 있다. 핵산 조작 및 PCR은 예를 들어, 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc.], 또는 문헌[Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의해 수행된다. 핵산 기법을 수반하는 반응 및 조작은 또한 문헌[Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 대안적으로, 상업적으로 입수 가능한 RT-PCR 키트(예를 들어, Roche Molecular Biochemicals) 또는 미국 특허 제4,666,828호; 미국 특허 제4,683,202호; 미국 특허 제4,801,531호; 미국 특허 제5,192,659호, 미국 특허 제5,272,057호, 미국 특허 제5,882,864호 및 미국 특허 제6,218,529호에 제시되고 본원에 인용되어 포함된 방법이 사용될 수 있다. 돌연변이, 예를 들어 본원에 개략된 유전자들은 PCR에 의해 결정될 수 있다. 일 실시형태에서, 특이적 프라이머 쌍은 상업적으로 입수 가능하거나 문헌에 기재된 것과 같다.
- [0741] mRNA 발현을 평가하기 위한 동소 교잡법 기법의 예는 형광 동소 교잡법(FISH)일 것이다(문헌[Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649] 참조).
- [0742] 차세대 시퀀싱(NGS), DNA 시퀀싱 또는 Nanostring이 수행될 수 있다.
- [0743] 일반적으로, 동소 교잡법은 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석하려는 조직의 고정 단계; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키기 위한 시료의 예비 교잡 처리 단계; (3) 생물학적 구조물 또는 조직 내의 핵산으로의 핵산 혼합물의 교잡 단계; (4) 교잡에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 교잡 후 세척 단계; 및 (5) 교잡된 핵산 단편의 검출 단계. 이러한 적용에 사용되는 프로브는 통상적으로 예를 들어 방사성 동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 소정의 프로브는 충분히 길어서, 예를 들어 약 50개, 100개 또는 200개 뉴클레오타이드 내지 약 1000개 이상의 뉴클레오타이드이어서 엄격한 조건 하에 표적 핵산(들)과의 특이적인 교잡을 가능하게 한다. FISH를 수행하기 위한 표준 방법은 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어

있다.

- [0744] 유전자 발현 프로파일링 방법은 문헌[(DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3)]에 의해 기재되어 있다. 간략하게는, 프로토콜은 하기와 같다: 이중 가닥 cDNA는 제1-가닥 cDNA 합성, 뒤이어 랜덤 6량체 프라이머를 이용한 제2 가닥 cDNA 합성을 프라이밍하기 위한 (dT)24 올리고머를 사용하여 총 RNA로부터 합성된다. 이중 가닥 cDNA는 비오틴화된 리보뉴클레오타이드를 사용하여 cRNA의 생체내 전사를 위한 주형으로서 사용된다. cRNA는 Affymetrix(미국 캘리포니아주 산타클라라 소재)에 의해 기재된 프로토콜에 따라 화학적으로 단편화된 다음, 인간 게놈 어레이에서 밤새 혼성화된다. 대안적으로, DNA 마이크로어레이의 유형인 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)은 집단 내에서 다형성을 검출하는 데 사용될 수 있다.
- [0745] 게다가, 시험 키트는 Nanostring 기술 또는 ddPCR을 사용할 수 있다.
- [0746] 대안적으로, mRNA로부터 발현되는 단백질 생성물은 종양 샘플의 면역조직화학(또는 다른 면역검정), 미량역가 플레이트를 이용한 고상 면역검정법, 웨스턴 블로팅, 2차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유세포 분석법 및 특이적인 단백질의 검출을 위해 당해 분야에 알려진 다른 방법, 예를 들어 모세관 전기영동에 의해 검정될 수 있다. 검출 방법은 부위 특이적 항체의 사용을 포함할 것이다. 숙련자는 MDM2 및 p53의 상향조절의 검출, MDM2 또는 p53 변이체 또는 돌연변이체의 검출, 또는 MDM2(예를 들어, p14ARF)의 음성 조절제의 소실, 또는 본원에 기재된 유전자에 대한 모든 이러한 잘 알려진 기법이 본 경우에 적용 가능하다는 것을 인식할 것이다. 본원에 기재된 유전자의 특정 수준은 면역조직화학을 사용하여 측정될 수 있다. 종양 세포의 염색에 의해 세포질에서의 발현을 평가할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 단백질 생체표지자의 하나 또는 둘 모두는 이들 기법을 사용하여 분석된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 생체표지자 기질은 이들 기법을 사용하여 분석된다.
- [0747] 단백질의 수준, 특히 단백질의 증가된, 감소된 또는 비정상 수준은 표준 단백질 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 상승된 또는 저하된 수준, 또는 저발현 또는 과발현은 또한 단백질 수준을 검정법, 예컨대 Chemicon International로부터의 검정법을 이용하여 측정함으로써 조직 샘플, 예를 들어 종양 조직에서 검출될 수 있었다. 관심 단백질은 샘플 용해물로부터 면역침전되고 이의 수준이 측정될 것이다.
- [0748] 유전자가 CDKN2A 또는 BAP1인 실시형태에서, 결정에 이용 가능한 다양한 분석 방법, 예컨대 ELISA, 면역비탁법, 신속 면역확산 및 시각적 응집반응이 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0749] 유전자 발현이 시험되는 실시형태에서, 예를 들어 IFN 서명 생체표지자에 대해, 결정에 이용 가능한 다양한 분석 방법이 있다고 이해될 것이다.
- [0750] BAP1 소실 또는 CDKN2A 소실의 검출을 포함하는 일 실시형태에서, 이러한 검출은 통상적으로 샘플에서 임상 검증된 검정을 사용하여 DNA(즉, DNA 시퀀싱), RNA(즉, qPCR, 유전자 어레이, 액츄 시퀀싱 및 기타) 또는 단백질(즉, 면역조직화학) 수준에서 수행될 수 있다. 대안적인 실시형태에서, BAP1 소실 또는 CDKN2A 소실의 검출은 역상 단백질 어레이, 웨스턴 블로팅, 반정량적 또는 정량적 IHC 중 하나 이상을 포함한다.
- [0751] 면역조직화학(IHC)은 생체표지자 검출에 대한 중요한 기법이다. 처음에, 이것은 조사된 암 조직의 조직학적으로 관련된 영역에서 생체표지자 발현의 직접적인 가시화가 가능하게 한다. 둘째로, IHC는 표준 방법에 의해 가공된 FFPE 조직 절편에서 실행되어서, 생체표지자 검정이 임상적으로 이용 가능한 시편에서 실행될 수 있게 보장한다. 셋째로, 검증된 IHC 검정은 임상 실행으로 용이하게 실행될 수 있다. 예를 들어, 임상적으로 사용된 다수의 검증된 IHC 검정, 예컨대 PD-L1, HER2 및 ALK를 검출하기 위한 검정이 있다 (<https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>). 전통적으로, 병리학자는 IHC 데이터를 가시적으로 점수화하였다. 예를 들어, HSCORE의 계산에서, 염색의 가중 강도(예를 들어, 1, 2, 또는 3; 여기서 0은 무염색이고, 1은 약한 염색이고, 2는 중간 염색이고, 3은 강한 염색임)를 곱한 각각의 강도 수준에서 염색된 면적의 백분율의 합계가 생성되었다(문헌[McCarty et al: Cancer Res 1986, 46:4244s-4248s]). 검정 검증 목적을 위해 이 분석은 염색된 TMA 절편에서 분석된 시편에서 자주 실행되어서 통계적으로 엄격한 시험을 위해 충분히 많은 수의 시편의 표시가 가능하게 한다. 조직 시편은 적절하게는 매우 적은 슬라이드에서 조직 코어에 의해 표시되어서 IHC 비용 및 조직 사용을 최소화하고, 관찰자간, 관찰자내 및 실험실간 연구를 용이하게 한다. 관심 영상 부위(예를 들어, 조직 견본의 암성 부위)를 분류하고 이 부위 내에 IHC 염색 강도를 정량화하기 위한 컴퓨터 보조 방법도 데이터를 생성하는 데 사용될 수 있다.
- [0752] 이러한 기법은 본원에 기재된 다른 유전자의 검출에서 동일한 이용가능성을 발견할 것이다. 일부 실시형태에서,

본원에 기재된 유전자의 증가된 수준의 검출은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 검정, 또는 직접 핵산 시퀀싱 또는 유전자에 특이적인 핵산 프로브에 의한 혼성화를 포함한다.

- [0753] 따라서, 모든 이들 기법은 또한 본 발명의 MDM2 길항제를 이용한 치료에 특히 적합한 종양을 동정하는 데 사용될 수 있었다.
- [0754] 생체외 기능적 검정법은 또한, 적절하다면, 예를 들어 암 환자에서 순환하는 백혈구 세포의 측정에 이용되어, MDM2/p53 억제제를 이용한 시도에 대한 반응을 평가할 수 있었다.
- [0755] 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 MDM2/p53 억제제를 이용한 치료에 감수성인 질환 또는 병태를 겪거나 겪을 위험에 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 MDM2 길항제의 용도를 포함한다.
- [0756] 본 발명의 다른 양태는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1 유전자들 중 하나 이상의 유전자의 상승된 수준을 갖고/갖거나 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실이 있는 하위집단으로부터 선택된 환자에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제를 포함한다.
- [0757] 본 발명의 다른 양태는 p53 야생형 및 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1 유전자들 중 하나 이상의 상승된 수준, 및/또는 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실이 있는 하위집단으로부터 선택된 환자에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제를 포함한다.
- [0758] 본 발명의 다른 양태는 MDM2 음성 조절제, 예컨대 p14ARF의 소실 및 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1 유전자들 중 하나 이상의 상승된 수준, 및/또는 BAP1 소실 및/또는 CDKN2A 소실이 있는 환자에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 MDM2 길항제를 포함한다.
- [0759] 순환 생체표지자와 조합된 혈관 정상화의 (예를 들어, MRI 그라디언트 에코(gradient echo), 스핀 에코(spin echo), 및 조영 증강(contrast enhancement) 및 혈관 투과성을 사용한) MRI 결정은 또한 본 발명에 사용된 화합물을 이용한 치료에 적합한 환자를 동정하는 데 사용될 수 있다.
- [0760] 따라서, 본 발명의 추가의 양태는 MDM2/p53에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 진단 및 치료 방법이고, 본 방법은 (i) 환자가 겪거나 겪고 있을 수 있는 질환 또는 병태가 MDM2/p53 억제제를 이용한 치료에 감수성인지를 결정하기 위해 환자를 스크리닝하는 단계; 및 (ii) 상기 환자로부터의 질환 또는 병태가 본원에 정의된 바와 같은 MDM2 길항제 및 이의 하위그룹 또는 예를 상기 환자에게 투여한 후 상기 환자가 감수성이 되는지 나타내는 단계를 포함한다.
- [0761] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 MDM 패밀리 구성원(예를 들어, MDM2 및/또는 MDMx) 중 하나 이상의 과발현을 보유하는 환자를 스크리닝하는 단계를 추가적으로 포함한다.
- [0762] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 MDM2의 과발현을 생성시키는 세포유전 비정상을 보유하는 환자, 예를 들어 음성 조절제 p14ARF의 소실이 있는 것으로 선택된 환자를 스크리닝하는 단계를 추가적으로 포함한다.
- [0763] 일 실시형태에서, 환자로부터 얻은 샘플은 본원에 기재된 유전자의 수준을 결정하기 위해 프라이머, 항체, 기질 또는 프로브와 접촉된다.
- [0764] 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 프라이머, 항체, 기질 또는 프로브와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 본원에 기재된 유전자의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0765] 형광 프로브에 접촉된 항체와 같은 항체에 의해 비치료된 세포의 세포내 염색을 수행함으로써 기준 수준을 분석할 수 있다. 본원에 기재된 생체표지자에 대한 항체는 일련의 공급자로부터 상업적으로 입수 가능하다. 특히 사

용되는 항체는 FDA 허가된 시험관내 진단 키트(IVD)의 부분일 수 있다.

- [0766] 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 본원에 기재된 하나 이상의 생체표지자의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0767] 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 본원에 기재된 하나 이상의 생체표지자의 수준을 평가하기 위한 핵 국제화의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0768] 적절할 때, 핵 국제화의 수준은 항체를 사용한 면역조직화학 또는 면역형광을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0769] BAP1 또는 CDKN2A의 소실을 발생시키는 돌연변이는 역상 단백질 어레이, 웨스턴 블로팅, 반정량적 또는 정량적 IHC, 또는 DNA 시퀀싱을 사용하여 검출될 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 항-돌연변이체 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 환자의 종양이 BAP1 소실 및/또는 이의 CDKN2A 소실이라는 것을 결정하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 항-돌연변이체 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) BAP1 또는 CDKN2A(또는 이의 소실)의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0770] BAP1 또는 CDKN2A 결실 및 돌연변이의 검출은 환자 샘플로부터의 DNA의 추출, 예를 들어 종양 생검, PCR에 의한 증폭 및 적절한 프라이머를 사용한 DNA 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. PCR 프라이머는 설계될 수 있거나 상업적으로 입수 가능하다. 돌연변이 어레이 키트는 또한 상업적으로 입수 가능하다.
- [0771] 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 하나 이상의 BAP1 및/또는 CDKN2A PCR 프라이머와 접촉시키는 단계, 및 (ii) BAP1 및/또는 CDKN2A 돌연변이 또는 결실의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함한다. 대안적인 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)는 환자 샘플을 하나 이상의 생체표지자 기질에 대한 하나 이상의 PCR 프라이머와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0772] 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 BAP1 및/또는 CDKN2A 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) BAP1 및/또는 CDKN2A 돌연변이 또는 결실의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함한다. 대안적인 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)는 환자 샘플을 생체표지자 기질 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0773] 단백질 수준은 ELISA 키트를 사용하여 결정될 수 있다. 환자 샘플에서 사용하기 위한 ELISA 키트는 혈액 화학을 평가하기 위해 임상 설정에서 사용될 수 있다. 이는 단백질 예를 들어 항-생체표지자 항체에 특이적인 항체, 예컨대 항-BAP1 또는 항-CDKN2A, 또는 접합된 항체를 이용한다. 특히 사용되는 항체는 FDA 허가된 시험관내 진단 키트의 부분이다. 일 실시형태에서, 그 수준은 Association for Clinical Biochemistry(ACB)에 의해 정의된 것과 같은 표준에 부합하는 시험을 사용하여 결정된다.
- [0774] 일 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 환자 샘플을 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 본원에 기재된 유전자로부터의 단백질의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0775] 특히, 샘플은 수준을 정량화하기 위한 조건 하에 접촉된다.
- [0776] 예를 들어, 상기 접촉 단계에서 샘플은 통상적으로 완충액의 존재 하에 프라이머, 프로브, 기질 또는 항체와 접촉한다. 기질은 예를 들어 형광 프로브일 수 있다.
- [0777] 환자 선택
- [0778] 본 발명에 따른 MDM2 길항제에 의한 치료에 선택된 환자가, 앞의 절에서 설명된 방법론에 따라, BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1에 대해 시험되거나 측정될 것이라고 이해될 것이다.
- [0779] 예를 들어, 이러한 선택된 환자는
- [0780] 감소된 또는 낮은 BAP1 발현; 및/또는
- [0781] 감소된 또는 낮은 CDKN2A 발현; 및/또는
- [0782] CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN,

SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현 또는 높은 발현을 가질 것이다.

- [0783] 일 실시형태에서, 선택된 환자는 암, 특히 TP53 야생형 종양의 적어도 하나의 증상을 나타내거나 제시한다.
- [0784] 일 실시형태에서, 선택된 암 환자는 MDM2 길항제에 의해 과거에 치료되지 않았다. 일 실시형태에서, 선택된 환자는 MDM2 길항제에 의한 치료에 과거에 반응하지 않았다.
- [0785] 일부 실시형태에서, 핵산 발현 프로파일(예를 들어, IFN 유전자 서명)은 PCR, HTG EdgeSeq 또는 정량적 유전자 발현 검정, 예컨대 NanoString nCounter에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 단백질 발현 프로파일(예를 들어, BAP1 및/또는 CDKN2A)은 면역검정에 의해 결정된다.
- [0786] 유전자 서명 (IFN)
- [0787] 일 실시형태에서, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1 중 하나 이상의 RNA 수준은 암을 겪지 않은 정상 대상체로부터 얻은 대조군 샘플에서의 상기 RNA의 양에 비해 상승된다.
- [0788] 대안적인 실시형태에서, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및/또는 BRCA1의 RNA 수준은 동일한 환자로부터 얻은 비종양 샘플에서의 상기 RNA의 양에 비해 종양에서 상승된다.
- [0789] 일 실시형태에서 암은 CXCL10 또는 CXCL11의 증가된 발현을 나타낸다.
- [0790] 다른 실시형태에서, 암은 IRF7, IFITM1, IRF9, MX1 또는 IFI35의 증가된 발현을 나타낸다.
- [0791] 다른 실시형태에서, 암은 IRF7, IFITM1, IRF9, MX1, IFI35, CXCL10 또는 CXCL11 중 1개 이상, 예를 들어 2개 이상의 증가된 발현을 나타낸다.
- [0792] 일부 실시형태에서, 상승된 수준은 MDM2 억제제 비반응성 대상체로부터의 샘플에서 결정된 RNA의 양에 대한 것이다.
- [0793] 일 실시형태에서, 이것은 정상 수준에 비해 상승되거나 증가된다.
- [0794] 정상 상한(ULN)은 전체 범위의 95%인 수준을 지칭한다. 이것은 정상 집단의 95%에 속하는(즉, 95% 예측 간격) 값들의 세트이다.
- [0795] 일 실시형태에서, 상승된 수준은 대조군 샘플, 정상 상한(ULN) 또는 상기 환자로부터 취한 샘플에 대한 1 초과 배수 차이, 예컨대 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 또는 이들 사이의 임의의 범위의 배수 차이이다. 일 실시형태에서, 상승된 수준은 대조군 샘플 또는 ULN에 비해 1배 내지 50배 차이이다. 일 실시형태에서, 상승된 수준은 매우 높고, 예를 들어 대조군 샘플, ULN 또는 상기 환자로부터 취한 샘플에 비해 10배 초과 차이, 예컨대 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 1000 또는 이들 사이의 임의의 범위의 배수 차이이다. 일 실시형태에서, 상승된 수준은 대조군 샘플 또는 ULN에 비해 10배 내지 1000배 차이이다. 일 실시형태에서, 상승된 수준은 대조군 샘플에 비해 2배 내지 10배(예를 들어, 5배) 차이이다.
- [0796] 배수 차이는 질환 개체와 정상 개체(기준 값 또는 대조군 샘플) 사이에 결정될 수 있다. 이 기준 값은 정상 개체로부터 또는 시험되는 샘플 유형(예를 들어, TP53 야생형 및 CDKN2A 또는 BAP1 소실)을 배제하여 샘플의 풀에 기초하여 계산될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자 증피종 샘플(소스: TCGA)에 대한 정상 조직에서의 인터페론 유전자의 발현의 차이(소스: GTEX; Nat Biotechnol. 2017 Apr 11;35(4):314-316)는 5배수 초과 내지 0.05배 (log2 스케일)이고, 특히 유전자의 세트에 걸쳐 1.5배(log2 스케일) 증가의 평균이 있다.
- [0797] 일 실시형태에서, RNA의 농도는 rtPCR 및/또는 마이크로어레이 및/또는 나노스트링에 의해 결정된다. 각각의 검정이 특정 검정 방법과 연관된 "정상 상한"(ULN) 값을 갖는 것이 통상적이다. 이러한 ULN은 통상적으로 RNA 농

도를 측정하기 위해 특정 검정 방법을 사용하여 정상, 건강한 대상체의 충분한 샘플 크기로부터 결정된다. 이후, ULN은 통상적으로 정상 범위 내(예를 들어, 2의 평균의 표준 편차 내)로 여전히 여겨지는 가장 높은 RNA 농도인 것으로 결정된다. 이러한 ULN 값이 농도를 측정하기 위해 사용된 특정 검정 방법에 따라 달라질 것이므로, 각각의 특정 검정은 그 검정 방법과 연관된 고유한 ULN 값을 가질 것이다.

- [0798] 본원에 나타난 바와 같이, 농도는 암 환자가 MDM2 길항제 치료로 이익을 얻을 가능성이 있는지를 예측하도록 사용될 수 있다.
- [0799] *BAP1* 및 *CDKN2A* 검정
- [0800] 일 실시형태에서, *BAP1* 및/*CDKN2A* 중 하나 이상의 단백질 수준은 암을 겪지 않은 정상 대상체로부터 얻은 대조군 샘플에서의 상기 단백질의 양에 비해 감소된다.
- [0801] 대안적인 실시형태에서, *BAP1* 및/*CDKN2A*의 단백질 수준은 동일한 환자로부터의 더 이른 샘플에서의 상기 단백질의 양에 비해 감소된다.
- [0802] 일 실시형태에서, 이것은 정상 수준에 비해 저하되거나 감소된다.
- [0803] 정상 상한(ULN)은 전체 범위의 95%인 수준을 지칭한다. 이것은 정상 집단의 95%에 속하는(즉, 95% 예측 간격) 값들의 세트이다.
- [0804] 일 실시형태에서, 저하된 수준은 대조군 샘플, 정상 상한(ULN) 또는 상기 환자로부터 취한 샘플에 대한 1 미만의 배수 차이, 예컨대 0.75, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.15, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 또는 0.01, 또는 이들 사이의 임의의 범위의 배수 차이이다. 일 실시형태에서, 저하된 수준은 대조군 샘플 또는 ULN에 비해 1배 내지 0.01배 차이이다. 일 실시형태에서, 저하된 수준은 매우 낮고, 예를 들어 대조군 샘플, ULN 또는 상기 환자로부터 취한 샘플에 대한 0.01 초과의 배수 차이, 예컨대 0.001 또는 이들 사이의 임의의 범위의 배수 차이이다. 일 실시형태에서, 저하된 수준은 0이고, 즉 완전히 부재한다.
- [0805] 다른 실시형태에서, *BAP1* 또는 *CDKN2A* 수준은 면역조직화학에 의해 결정된다.
- [0806] 단백질, 단백질 복합체 또는 프로테옴 표지자는 당해 분야에 알려진 다양한 방법에 의해 특이적으로 동정되고/되거나 정량화될 수 있고, 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 면역학적 기반 또는 항체 기반 기법은 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사면역검정(RIA), 웨스턴 블로팅, 면역형광, 마이크로어레이, 일부 크로마토그래피 기법(즉, 면역친화성 크로마토그래피), 유세포분석법, 면역침전 및 기타를 포함한다. 이러한 방법은 관심 단백질 또는 단백질 복합체와 연관된 특정 에피토프 또는 에피토프의 조합을 위한 항체 또는 항체들의 특이성에 기초한다. 비면역학적 방법은 단백질 또는 단백질 복합체 자체의 물리적 특징에 기초한 것을 포함한다. 이러한 방법의 예는 전기영동, 일부 크로마토그래피 기법(예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 신속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC), 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 및 기타), 질량 분광법, 시퀀싱, 프로테아제 분해, 및 기타를 포함한다. 이러한 방법은 단백질 또는 단백질 복합체의 아미노산 보체, 및 아미노산의 특이적 서열로부터 유래된 질량, 전하, 소수화도 또는 친수화도에 기초한다.
- [0807] 일 실시형태에서, *BAP1* 또는 *CDKN2A* 발현이 없다. *BAP1* 또는 *CDKN2A*의 낮은 수준을 갖는 샘플은 *BAP1* 음성 또는 *CDKN2A* 음성, 예를 들어 *BAP1* 소실 또는 *CDKN2A* 소실로서 동정될 수 있다.
- [0808] 일 실시형태에서, *BAP1* 또는 *CDKN2A*의 소실은 돌연변이 분석, 예를 들어 DNA 시퀀싱에 의해 평가된다.
- [0809] *BAP1* 또는 *CDKN2A*의 세포질 발현뿐만 아니라 핵 발현의 수준이 또한 결정될 수 있다. *BAP1* 또는 *CDKN2A* 단백질의 핵 국재화는 세포에서의 표지자이다. 항체(예를 들어, 생체표지자에 대한 단일클론 항인간 항체)에 의한 치료 후 얻은 양성 세포의 백분율을 나타내는 점수(범위, 0 내지 100)에 의해 조직학을 사용하여 핵 발현의 수준이 점수화될 수 있다. 면역염색 발현 점수가 이루어질 수 있다.
- [0810] 세포질에서의 *BAP1* 및/또는 *CDKN2A*의 수준은 또한 면역조직화학 또는 면역형광을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0811] 일 실시형태에서, *BAP1* 및/또는 *CDKN2A* 중 하나 이상의 수준은 암을 겪지 않은 정상 대상체로부터 얻은 대조군 샘플에서의 상기 단백질의 양에 비해 저하된다.
- [0812] 일 실시형태에서, *BAP1* 및/또는 *CDKN2A* 중 하나 이상의 수준은 동일한 환자로부터 얻은 비종양 샘플에서의 상기 단백질의 양에 비해 종양에서 저하된다.
- [0813] 일 실시형태에서, *BAP1* 및/또는 *CDKN2A* 중 하나 이상의 발현 수준은 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96, 97%,

98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 100%만큼 저하된다. 발현의 100% 저하는 완전히 저하되고, 즉 전체 소실이다. 일부 실시형태에서, 적어도 50% 저하가 제공된다. 일부 실시형태에서, 적어도 75% 저하가 제공된다.

- [0814] 일부 실시형태에서, 적어도 80% 저하가 제공된다.
- [0815] 일부 실시형태에서, 적어도 95%, 예를 들어 적어도 99% 저하가 제공된다.
- [0816] *정량화 방법*
- [0817] 본 발명은 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자를 동정하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 적어도
 - [0818] (a) 환자로부터의 샘플을 BAP1 및/또는 CDKN2A에 대한 항체(또는 하나 이상의 BAP1 및/또는 CDKN2A 기질)와 접촉시키는 단계;
 - [0819] (b) 상기 샘플에서 ELISA 또는 면역조직화학 검정을 수행하는 단계;
 - [0820] (c) BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 결정하는 단계; 및
 - [0821] (d) (i) BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 저하될 때; 또는 (ii) BAP1 및/또는 CDKN2A가 부재할 때; 또는 (iii) BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 낮을 때 환자를 MDM2 길항제로 치료할 후보로 동정하는 단계를 포함한다.
- [0822] 다른 실시형태에서, MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자를 동정하는 방법은
 - [0823] (a) 환자로부터 얻은 샘플을 BAP1(및/또는 하나 이상의 BAP1 기질)에 대한 항체와 접촉시켜 단백질 발현의 수준을 결정하는 단계; 및/또는
 - [0824] (b) 환자로부터 얻은 샘플을 CDKN2A(및/또는 하나 이상의 BAP1 기질)에 대한 항체와 접촉시켜 단백질 발현의 수준을 결정하는 단계;
 - [0825] (c) BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준이 정상 상한 (ULN)에 비해 저하될 때 환자를 MDM2 길항제로 처리하는 단계를 포함한다.
- [0826] 다른 방법에서, 환자에서 암을 치료하는 방법은
 - [0827] (a) 환자로부터의 샘플을 복수의 올리고뉴클레오타이드 프라이머와 접촉시키는 단계이되, 상기 복수의 프라이머는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 유전자들 중 임의의 하나 이상의 유전자에 대해 적어도 한 쌍의 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 포함하는 단계; 및
 - [0828] (b) 상기 적어도 하나 유전자의 발현 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 높을 때 환자를 MDM2 길항제로 처리하는 단계를 포함한다.
- [0829] MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 환자를 동정하거나 선택하는 방법이 또한 기재되어 있고, 본 방법은
 - [0830] (a) 환자로부터 얻은 샘플을 BAP1 및/또는 CDKN2A에 대한 항체와 접촉시켜 단백질 발현의 수준을 결정하는 단계; 및/또는
 - [0831] (b) 환자로부터 얻은 샘플을 BAP1 및/또는 CDKN2A에 대한 항체와 접촉시켜 단백질 발현의 수준을 결정하는 단계; 및/또는
 - [0832] (c) 환자로부터의 샘플을 복수의 올리고뉴클레오타이드 프라이머와 접촉시키는 단계이되, 상기 복수의 프라이머는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 유전자들 중 임의의 하나 이상의 유전자에 대해 적어도 한 쌍의 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 포함하는 단계; 및
 - [0833] (d) BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 저하되고/되거나 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1,

BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 유전자들 중 하나 이상의 수준이 정상 상한(ULN)에 비해 높을 때 환자를 MDM2 길항제로 처리하는 단계를 포함한다.

[0834] 선택된 환자는 통상적으로 암 환자이다. 환자는 환자가 예비결정된 값보다 낮은(또는 부재) 환자로부터의 생물학적 샘플에서 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준, 및/또는 예비결정된 값과 동등하거나 이보다 높은 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준을 가질 때 통상적으로 선택된다.

[0835] 환자에서 암에 대한 MDM2 길항제의 효능을 예측하는 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 사전에 결정된 값보다 낮은 BAP1 및/또는 CDKN2A의 생물학적 샘플 수준 및/또는 사전에 결정된 값과 동등하거나 이보다 큰 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 수준은 환자에서 효능을 예측한다.

[0836] 방법을 수행하기 위한 시스템

[0837] 본원에 기재된 방법은 환자의 평가 또는 예후를 보조하도록 시스템을 사용할 수 있다. 상기 시스템은 여기에 통합된 다양한 기기 부품(유닛)을 갖는 단일 장치일 수 있다. 상기 시스템은 또한 그의 다양한 구성요소들, 또는 이들 구성요소들 중 일부를 별개의 장치로서 구비할 수 있다. 부품은 측정 기기, 그래픽 사용자 인터페이스, 및 컴퓨터 처리 장치를 포함할 수 있다.

[0838] 상기 시스템은 통상적으로 인터페이스에 대한 데이터 연결을 포함하고, 이로써 인터페이스 자체는 시스템의 일부일 수 있거나 리모트 인터페이스일 수 있다. 후자는, 실제 인터페이스를 제공하기 위해, 상이한 장치, 바람직하게는 휴대용 장치, 예컨대 스마트폰 또는 태블릿 컴퓨터를 사용할 가능성을 의미한다. 이러한 경우에 데이터 연결은 바람직하게는 예컨대 와이파이(Wi-Fi) 또는 블루투스(Bluetooth), 또는 다른 기법 또는 표준에 의한 무선 데이터 전송을 수반할 것이다.

[0839] 소정의 실시형태에서, 측정 기기는 예를 들어 기기로 삽입될 수 있는 카트리지에서 하나 이상의 암 세포 또는 혈액 방울을 넣음으로써 조직 샘플을 수용하도록 구성된다. 상기 기기는 동일한 샘플로부터 생체표지자 또는 생체표지자들의 수준을 결정할 수 있는 기존의 기기일 수 있다. 처리 장치는 측정 기기로부터 단백질 농도를 위한 숫자 값을 수신할 수 있다. 처리 장치는 통상적으로 소프트웨어(통상적으로 임베딩된 소프트웨어)가 제공되어서 이것이 입력된 데이터에 기초하여 점수를 계산하게 한다.

[0840] 다른 실시형태에서, 인간 암 환자가 MDM2 길항제에 의한 치료에 적합한지를 평가하기 위한 시스템은 하기를 포함한다:

[0841] (a) 인간 환자로부터의 샘플에서 본 발명의 생체표지자 또는 생체표지자들을 검출할 수 있고 검출하도록 구성된 검출 수단. 이러한 수단은 알려져 있고, 숙련자에게 용이하게 접근 가능함. 통상적으로, 내부에 대상체의 샘플을 수용하기 위한, 검출 수단이 제공된, 용기가 제공됨;

[0842] (b) 상기 단백질의 결정된 농도로부터 MDM2 길항제에 의해 치료되는 환자의 가능성을 결정할 수 있고 결정하도록 구성된 프로세서.

[0843] 선택적으로, 상기 시스템은 사용자 인터페이스(또는 원격 인터페이스에 대한 데이터 연결), 특히 정보를 제시할 수 있는 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)를 포함하고; GUI는 타이핑된 명령 라벨 또는 텍스트 네비게이션 대신에

그래픽 아이콘 및 시각 인디케이터, 예컨대 2차 표기법을 통해 전자 장치와 사용자가 상호작용하게 하는 사용자 인터페이스의 유형이고(이러한 인터페이스 유형 중 어느 것도 본 발명에서 배제되지 않음); GUI는 일반적으로 알려져 있고, 통상적으로 휴대용 모바일 기기, 예컨대 MP3 플레이어, 휴대용 미디어 플레이어, 게임 기기, 스마트폰 및 더 작은 가정, 사무실 및 산업 제어기에 사용되고; 상기처럼, 인터페이스는 선택적으로 또한 정보, 예컨대, 환자에 대한 정보를 넣을 수 있도록 선택될 수 있다.

- [0844] 일 실시형태에서, MDM2 길항제에 의한 치료를 위한 인간 암 환자의 적합성을 결정하기 위한 시스템은 대상체로부터의 샘플에서 생체표지자 발현 수준을 나타내는 일단의 생체표지자들(a panel of biomarkers)과 연관된 데이터를 포함하는 환자로부터의 샘플과 연관된 데이터를 저장하기 위한 저장 메모리 - 일단의 생체표지자들은 본 발명의 하나 이상의 생체표지자를 포함함 -; 및
- [0845] 환자를 분류하기 위한 저장 메모리에 통신 가능하게 연결된 프로세서를 포함한다.
- [0846] 키트
- [0847] 본 발명은 또한 암 치료에 대해 MDM2 억제에 반응할 환자의 가능성을 평가하기 위한 별개로 또는 상기 언급된 시스템의 일부로서, 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상을 검출하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 통상적으로 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상을 검출하기 위한 하나 이상의 검출 시약을 포함한다. 이 시약은 생체표지자의 직접 검출 또는 간접 검출, 예를 들어 상관된 기질의 검출을 위한 것일 수 있다.
- [0848] 통상적으로, 키트는 각각 본 발명의 상이한 생체표지자와 관련된 2개 이상 또는 3개 이상의 검출 시약을 포함한다.
- [0849] 본 발명의 방법과 관련하여 상기 기재된 것처럼, 키트는 예컨대 다른 단백질에 대해 더 많은 검출 시약을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 키트에서 이용 가능하게 제조된 검출 시약은 언급된 것과 같은 본 발명의 일단의 생체표지자를 구성하는 2개, 3개, 또는 4개 단백질의 검출을 위한 검출 시약으로 이루어진다.
- [0850] 키트는 상기 검출 시약을 포함하는 고체 지지체, 예컨대 칩, 미량역가 플레이트 또는 비드 또는 수지를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키트는 질량 분광법 프로브를 포함한다.
- [0851] 키트는 비결합된 검출 시약 중 어느 하나 또는 상기 생체표지자(샌드위치 유형 검정)에 특이적인 세척 용액 및/또는 검출 시약을 또한 제공할 수 있다.
- [0852] 이러한 키트는 적합하게는 선택적으로 본원에 기재된 것과 같은 방법론에 따라 키트의 사용을 위한 설명서와 함께 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상의 검출 및/또는 정량화를 위한 바이오센서를 포함할 것이다.
- [0853] 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상의 상태를 규명하는 잘 확립된 유전적 수단 및 생화학적 수단이 있다. 또한 혈액, 예를 들어 혈청 샘플에서의 단백질의 양을 규명하는 잘 확립된 생화학적 수단이 있다.
- [0854] 일 실시형태에서, 본 발명은 패키징된 암 치료를 포함한다. 패키징된 치료는 본 발명을 사용하여 선택된 환자에서의 의도된 사용을 위해 본 발명의 유효량의 조성물을 사용하기 위한 설명서와 패키징된 조성물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 임의의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0855] 일 실시형태에서, 본 발명은 단일 환자 샘플로부터 본 발명의 생체표지자 중 하나 이상의 수준을 결정하기 위한 키트 또는 패널 또는 어레이를 제공한다.
- [0856] 생물학적 효과
- [0857] 본원에 기재된 화합물, 이의 하위그룹 및 예는 p53과 MDM2의 상호작용을 억제하는 것으로 나타났다. 이러한 억제는 세포 증식성 정지 및 세포사(통상적으로 세포자멸사)를 야기하고, 이는 본원에 기재된 질환 상태 또는 병태, 예를 들어 하기 논의된 질환 및 병태 및 p53 및 MDM2가 역할을 하는 상기 기재된 질환 및 병태를 예방하거나 치료하는 데 유용할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 암을 완화하거나 암 발생을 감소시키는 데 유용할 수 있음이 구상된다.
- [0858] 본원에 기재된 화합물은 성인 집단의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 소아 집단의 치료에 유용할 수 있다.
- [0859] 본원에 기재된 화합물은 MDM2-p53 복합체의 형성의 양호한 길항제인 것으로 나타났다. 본원에 기재된 화합물은 MDM2에 결합하고 MDM2에 대한 효력을 나타낼 수 있다. 본 발명의 화합물의 효능은 본원에 기재된 검정 프로토콜

및 당해 분야에 알려진 다른 방법을 사용하여 MDM2/p53에 대해 결정되었다. 더욱 특히, 화학식 (I^o)의 화합물 및 이의 하위그룹은 MDM2/p53에 대한 친화성을 갖는다.

- [0860] 본 발명에 사용하기 위한 소정의 화합물은 0.1 μM 미만, 특히 0.01 또는 0.001 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 것들이다.
- [0861] MDM2/p53 기능은 다양한 과정, 예를 들어 혈관 개형 및 항혈관신생 과정 및 대사 경로의 조절뿐만 아니라 종양 발생에서의 이의 역할로 인해 많은 질환에 연루된다. MDM2에 대한 이의 친화성의 결과로서, 상기 화합물이 자가면역 병태; 진성 당뇨병; 만성 염증성 질환, 예를 들어 낭창성 신염, 전신 홍반 루푸스(SLE: systemic lupus erythematosus), 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스성 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 자가면역 진성 당뇨병, 습진 과민증 반응, 천식, COPD, 비염 및 상기도 질환; 각막비후 질환, 예컨대 상염색체 열성 선천성 비늘증 (ARCI: autosomal recessive congenital ichthyosis); 사구체 장애, 만성 신장 질환(CKD: chronic kidney disease) 신장 염증, 다리세포 소실, 사구체경화증, 단백뇨 및 진행성 신장 질환을 포함하는 신장 질환; 심혈관 질환, 예를 들어 심장 비대, 재협착증, 부정맥, 죽상동맥경화증; 심근 경색, 혈관 손상, 뇌졸중 및 재관류 손상과 연관된 허혈성 손상; 혈관 증식성 질환; 눈 질환, 예컨대 연령 관련 황반변성, 특히 연령 관련 황반변성의 습식 형태, 허혈성 증식성 망막병증, 예컨대 미숙아 망막증(ROP) 및 당뇨병성 망막병증 및 혈관종을 포함하는 질환 또는 병태의 범위를 치료하거나 예방하는 데 유용한 것으로 판명될 수 있다고 기대된다.
- [0862] MDM2에 대한 이의 친화성의 결과로서, 상기 화합물은 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는 데 유용한 것으로 입증될 수 있는 것으로 예상된다.
- [0863] 치료(또는 저해)될 수 있는 암(및 이들 암의 양성 대응물)의 예는 상피 기원의 종양(선암종, 편평세포암종, 이행세포암종 및 다른 암종을 포함하여 다양한 유형의 선종 및 암종), 예컨대 방광 및 요로, 유방, 위장관(식도, 위(위장), 소장, 결장, 창자, 결장직장, 직장 및 항문을 포함함), 간(간세포암종), 담낭 및 담도계, 외분비 췌장, 신장(예를 들어, 신세포 암종), 폐(예를 들어, 선암종, 소세포폐암종, 비소세포폐암종, 세기관지폐포암종 및 중피종), 두경부(예를 들어, 혀, 협강, 후두, 인두, 비인두, 편도, 침샘, 비강 및 부비동의 암), 난소, 나팔관, 복막, 질, 음문, 음경, 고환, 자궁경부, 자궁근층, 자궁내막, 갑상선(예를 들어, 갑상선 여포암종), 뇌, 부신, 전립선, 피부 및 부속기(예를 들어, 흑색종, 기저세포암종, 편평세포암종, 각질극세포종, 이형성 모반)의 암종; 림프성 계통의 혈액학적 악성물 및 관련 질환을 포함하여 혈액학적 악성물(즉, 백혈병, 림프종) 및 전악성 혈액학적 악성물 및 경계선 악성물의 장애(예를 들어, 급성 림프구성 백혈병[ALL], 만성 림프구성 백혈병[CLL], B 세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종[DLBCL], 여포성 림프종, 버킷 림프종, 맨틀 세포 림프종, T 세포 림프종 및 백혈병, 자연 살해[NK] 세포 림프종, 호지킨 림프종, 모양세포성(hairy cell) 백혈병, 의미불명 단클론 감마병증(monoclonal gammopathy of uncertain significance), 형질세포종, 다발성 골수종 및 이식후 림프증식성 장애), 및 골수성 계통의 혈액학적 악성물 및 관련 병태(예를 들어, 급성 골수성 백혈병[AML], 만성 골수성 백혈병[CML], 만성 림프단핵구성 백혈병[CMML], 과다호산구 증후군, 골수증식성 장애, 예컨대 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증 및 원발성 골수섬유증, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 및 전골수구 백혈병), 중간엽 기원의 종양, 예를 들어 연조직, 뼈 또는 연골의 육종, 예컨대 골육종, 섬유육종, 연골육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 혈관육종, 카포시육종, 유잉육종, 활액육종, 상피육종, 위장 간질종양, 양성 및 악성 조직세포종 및 용기성 피부섬유 육종; 중추신경계 또는 말초신경계의 종양(예를 들어, 성상세포종(예를 들어, 신경교종), 신경종 및 교모세포종, 수막종, 뇌실막종, 송과선 종양 및 신경초종); 내분비 종양(예를 들어, 뇌하수체 종양, 부신 종양, 섬세포 종양, 부갑상선 종양, 유암종 종양 및 갑상선 수질 암종); 안구 및 부속기 종양(예를 들어, 망막모세포종); 생식 세포 및 영양모세포 종양(예를 들어, 기형종, 정상피종, 난소고환종, 포상기태 및 융모막암종); 및 소아 및 배아 종양(예를 들어, 수모세포종, 신경모세포종, 윌름 종양 및 원시 신경외배엽 종양); 또는 선천적 또는 그렇지 않다면 환자를 악성물에 취약하게 하는 증후군(예를 들어, 색소성 건피증)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0864] 세포의 성장은 면밀히 제어되는 기능이다. 비정상적인 세포 성장의 병태인 암은 세포가 비제어된 방식으로 복제하고/하거나(수의 증가), 제어 불능하게 성장하고/하거나(더 커짐), 세포자멸사(세포예정사), 괴사 또는 아노이키스(anoikis)에 의한 저하된 세포사를 경험하는 경우 초래된다. 일 실시형태에서, 비정상적인 세포 성장은 비제어된 세포 증식, 과도한 세포 성장 또는 저하된 예정 세포사로부터 선택된다. 특히, 비정상적인 세포 성장의 병태 또는 질환은 암이다.
- [0865] 그러므로, 비정상적인 세포 성장(즉, 비제어된 및/또는 급속한 세포 성장)을 포함하는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 본 발명의 약제학적 조성물, 용도 또는 방법에서, 비정상적인 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태는

일 실시형태에서, 암이다.

- [0866] 많은 질환은 지속적이고 상향조절된 혈관신생을 특징으로 한다. 만성 증식성 질환은 대개 뿌리 깊은 혈관신생을 동반하고, 이는 염증성 상태 및/또는 증식성 상태에 기여하거나 이를 유지시킬 수 있거나, 혈관의 침습적 증식을 통해 조직 파괴로 이어진다. 종양 성장 및 전이는 혈관신생 의존적인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 종양 혈관신생의 개시를 예방하고 파괴하는 데 유용할 수 있다.
- [0867] 혈관신생은 일반적으로 새로운 혈관 또는 대체 혈관, 또는 신혈관화의 발생을 설명하는 데 사용된다. 이것은 배아에서 맥관구조가 확립된 필요하고 생리화적인 정상 과정이다. 혈관신생은 일반적으로 대부분의 정상 성체 조직에서 발생하지 않고, 예외는 배란, 생리 및 상처 치유의 부위이다. 그러나, 많은 질환은 지속적이고 상향조절된 혈관신생을 특징으로 한다. 예를 들어, 관절염에서, 새로운 모세 혈관은 관절을 침범하고 연골을 파괴한다. 당뇨병에서(그리고 많은 다양한 눈 질환에서), 새로운 혈관은 황반 또는 망막 또는 다른 눈 구조를 침범하고, 실명을 야기할 수 있다. 죽상동맥경화증의 과정은 혈관신생에 연결되었다. 종양 성장 및 전이는 혈관신생 의존적인 것으로 밝혀졌다. 화합물은 암 및 전이, 눈 질환, 관절염 및 혈관종과 같은 질환의 치료에 유리할 수 있다.
- [0868] 따라서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 전이 및 전이성 암의 치료에 유용할 수 있다. 전이 또는 전이성 질환은 하나의 기관 또는 부분으로부터 또 다른 비인접 기관 또는 부분으로의 질환의 확산이다. 본 발명에서 사용하기 위한 화합물에 의해 치료될 수 있는 암은 원발성 종양(즉, 기원 부위에서의 암세포), 국소 침범(국소 부위 내의 주변 정상 조직을 투과하고 침습하는 암세포), 및 전이성(또는 속발성) 종양, 즉, 혈류를 통해(조혈성 확산) 또는 림프계를 통하거나 체강을 가로질러(경계강성) 신체의 다른 부위 및 조직으로 순환된 악성 세포로부터 형성된 종양을 포함한다. 특히, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 전이 및 전이성 암의 치료에 유용할 수 있다.
- [0869] 일 실시형태에서, 혈액학적 악성물은 백혈병이다. 다른 실시형태에서, 혈액학적 악성물은 림프종이다. 일 실시형태에서 암은 AML이다. 다른 실시형태에서, 암은 CLL이다.
- [0870] 일 실시형태에서, 본 발명에 사용된 화합물은 백혈병, 예컨대 급성 또는 만성 백혈병, 특히 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 만성 림프성 백혈병(CML)의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명에 사용된 화합물은 림프종, 예컨대 급성 또는 만성 림프종, 특히 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 또는 미만성 거대 B 세포 림프종의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0871] 일 실시형태에서, 본 발명에 사용된 화합물은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 급성 림프구성 백혈병(ALL)의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0872] 일 실시형태에서, 본 발명에 사용된 화합물은 림프성 계통의 혈액학적 악성물 및 관련 질환을 포함하여 혈액학적 악성물(즉, 백혈병, 림프종) 및 전악성 혈액학적 악성물 및 경계선 악성물의 장애(예를 들어, 급성 림프구성 백혈병[ALL], 만성 림프구성 백혈병[CLL], B 세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종[DLBCL], 여포성 림프종, 버킷 림프종, 맨틀 세포 림프종, T 세포 림프종 및 백혈병, 자연 살해[NK] 세포 림프종, 호지킨 림프종, 모양세포성 백혈병, 의미불명 단일클론 감마병증, 형질세포종, 다발성 골수종 및 이식후 림프증식성 질환), 및 골수성 계통의 혈액학적 악성물 및 관련 병태(예를 들어, 급성 골수성 백혈병[AML], 만성 골수성 백혈병[CML], 만성 림프단핵구성 백혈병[CMML], 과다호산구 증후군, 골수증식성 장애, 예컨대 진성 적혈구증가증, 본태 혈소판증가증 및 원발성 골수섬유증, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 및 전골수구 백혈병)의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0873] 하나의 실시형태는 p53 야생형이거나 MDM2 증폭을 갖는 암을 보유하는 하위집단으로부터 선택된 환자에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위해 본 발명에 사용된 화합물을 포함한다.
- [0874] 암은 MDM2 길항제에 의한 치료에 민감한 암일 수 있다. 암은 MDM2를 과발현하는 암일 수 있다. 암은 p53 야생형인 암일 수 있다.
- [0875] 특정 암은 MDM2 증폭 및/또는 MDM2 과발현을 갖는 것, 예를 들어 간세포 암종, 폐, 육종, 골육종 및 호지킨병을 포함한다.
- [0876] 특정 암은 야생형 p53을 갖는 것을 포함한다. 특정 암은 특히 베타적은 아니지만, MDM2가 고도로 발현되면 야생형 p53을 갖는 암 세포를 포함한다.

- [0877] 일 실시형태에서, 암은 p53 기능성 종양이다. 일 실시형태에서, 치료되는 이 질환은 p53 기능성 고형 및 혈액학적 악성상태이다. 다른 실시형태에서, 치료되는 환자, 예를 들어 p53 돌연변이체 종양을 갖는 AML 환자는 p53 돌연변이체 종양을 갖는다.
- [0878] 일 실시형태에서, 암은 뇌의 종양, 예를 들어 신경교종, 또는 신경모세포종이다.
- [0879] 일 실시형태에서, 암은 피부암, 예를 들어 흑색종이다.
- [0880] 일 실시형태에서 암은 폐의 암, 예를 들어 NSCLC 또는 중피종이다. 일 실시형태에서, 암은 폐의 암, 예를 들어 중피종이다. 일 실시형태에서, 중피종은 악성 복막 중피종 또는 악성 늑막 중피종이다.
- [0881] 일 실시형태에서, 암은 위장관, 예를 들어 GIST, 위, 결장직장 또는 장의 암이다.
- [0882] 일 실시형태에서, 암은 골육종이다.
- [0883] 일 실시형태에서, 암은 지방육종이다.
- [0884] 일 실시형태에서, 암은 유잉 육종(Ewing's sarcoma)이다.
- [0885] 일 실시형태에서, 암은 지방육종, 연조직 육종, 골육종, 식도암, 및 B 세포 악성상태를 포함하는 소정의 소아 악성상태이다.
- [0886] 일 실시형태에서, 암은 결장직장, 유방, 폐 및 뇌이다.
- [0887] 일 실시형태에서, 암은 소아암이다.
- [0888] 일 실시형태에서, 암은 p53 야생형이다.
- [0889] 일 실시형태에서, 암은 폐의 암, 예를 들어 NSCLC 또는 중피종, 신장, 예를 들어 KIRC 또는 뇌의 암, 예컨대 교모세포종이다.
- [0890] 일 실시형태에서, 암은 BAP1 소실을 나타내는 것으로 자주 알려진 암이다. 일 실시형태에서, 암은 뇌의 암, 신장의 암, 예를 들어 투명 세포 신세포 암종(ccRCC) 또는 KIRC, 식도암, 또는 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 BAP1 소실이 고형 종양 또는 암종이라는 것을 자주 나타내는 것으로 알려진 암이다.
- [0891] 일 실시형태에서, 암은 상피 기원의 종양; 간엽 기원의 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양; 내인성 종양; 눈 및 부속기 종양; 배아 세포 및 영양막 종양; 소아 및 배아 종양; 또는 증후군(선천성 또는 환자가 악성상태에 감수성 있게 두는 다른 것)이다. 일 실시형태에서, 암은 상피 기원의 종양; 간엽 기원의 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양; 내인성 종양; 눈 및 부속기 종양; 배아 세포 및 영양막 종양이다.
- [0892] 특정 암이 MDM2 길항제에 민감한 것인지의 여부는 제목이 "진단 방법"인 절에 제시된 바와 같은 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0893] 추가의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태, 특히 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도를 제공한다.
- [0894] 소정의 암은 특정 약물을 이용한 치료에 내성이다. 이는 종양 유형으로 인한 것일 수 있거나(대부분의 보편적인 상피 악성물은 본래 내화학성이고, 전립선은 화학치료법 또는 방사선 치료법의 현재 이용 가능한 요법에 상대적으로 내성임), 내성은 질환이 진행됨에 따라 또는 치료 결과로서 자발적으로 발생할 수 있다. 이러한 측면에서, 전립선의 지칭은 항안드로겐 치료, 특히 아비라테론 또는 엔잘루타마이드에 대해 내성을 갖는 전립선 또는 거세 저항 전립선을 포함한다. 유사하게는, 다발성 골수종의 지칭은 보르테오미드 불응성 다발성 골수종 또는 불응성 다발성 골수종을 포함하고, 만성 골수구성 백혈병의 지칭은 이미타닙 불응성 만성 골수구성 백혈병 및 불응성 만성 골수구성 백혈병을 포함한다. 이러한 측면에서, 중피종의 지칭은 토포이소머라제 독, 알킬화제, 항류블린, 항플레이트, 백금 화합물 및 방사선 치료에 대해 내성을 갖는 중피종, 특히 시스플라틴 내성 중피종을 포함한다.
- [0895] 화합물은 또한 세포를 화학치료법에 대해 민감화시킴으로써 화학치료 및 방사선치료를 대해 내성인 종양 성장, 발병의 치료에서, 그리고 항전이제로서 유용할 수 있다.
- [0896] 모든 유형의 치료학적 항암 중재는 본질적으로 표적 종양 세포에 가해지는 스트레스를 증가시킨다. MDM2/p53의 길항제는 (i) 악성 세포를 항암 약물 및/또는 치료에 민감화시키는 것; (ii) 항암 약물 및/또는 치료에 대한 내성의 발생률을 경감시키거나 감소시키는 것; (iii) 항암 약물 및/또는 치료에 대한 내성을 역전시키는 것; (iv)

항암 약물 및/또는 치료의 활성을 강화시키는 것; (v) 항암 약물 및/또는 치료에 대한 내성의 개시를 지연시키거나 방지하는 것에 대한 잠재력을 갖는 하나의 종류의 화학치료제이다.

- [0897] 일 실시형태에서, 본 발명은 MDM2에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 추가의 실시형태에서, MDM2에 의해 매개되는 질환 또는 병태는 MDM2의 과발현 및/또는 증가된 활성, 또는 높은 복제수 MDM2 및/또는 야생형 p53을 특징으로 하는 암이다.
- [0898] 추가의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태, 특히 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도를 제공한다.
- [0899] 일 실시형태에서, MDM2/p53에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, MDM2 단백질과 p53의 상호작용을 억제하기 위한 화합물이 제공된다.
- [0900] 일 실시형태에서, 정의된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0901] 일 실시형태에서, 암의 예방 또는 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 정의된 것과 같은 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제를 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0902] **약제학적 제형**
- [0903] 활성 화합물이 단독으로 투여될 수 있는 한편, 상기 활성 화합물은 일반적으로, 약제학적 조성물(예를 들어, 제형)로서 제시된다.
- [0904] 그러므로, 나아가, 본 발명은 적어도 하나의 화학식 (I^0)의 화합물을 포함하는 적어도 하나의 MDM2 길항제(및 본원에 정의된 바와 같은 이의 하위그룹)를 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료 제제 또는 예방 제제와 함께 포함하는(예를 들어, 혼합하는) 상기 정의된 바와 같은 약제학적 조성물, 및 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0905] 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)는 예를 들어, 담체(예를 들어, 고체, 액체 또는 반고체 담체), 보조제, 희석제, 충전제 또는 장화장제(bulking agent), 과립화제, 코팅제, 방출-제어제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 보존제, 향산화제, 완충제, 현탁제, 증점제, 풍미제, 감미제, 교미제, 안정화제 또는 약제학적 조성물에서 통상적으로 사용되는 임의의 다른 부형제로부터 선택될 수 있다. 다양한 유형의 약제학적 조성물에 대한 부형제의 예는 하기에서 보다 상세히 제시된다.
- [0906] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용 가능한"이라는 용어는 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 유익/위험 비에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 대상체(예를 들어, 인간 대상체)의 조직과 접촉되어 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태에 관한 것이다. 각각의 부형제는 또한 제형의 다른 성분과 용화성이라는 점에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0907] 화학식 (I^0)의 화합물을 포함하는 MDM2 길항제를 함유하는 약제학적 조성물은 알려진 기법에 따라 제형화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA] 참조).
- [0908] 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비내, 기관지내, 설하, 눈, 귀(otic), 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태로 존재할 수 있다. 상기 조성물이 비경구 투여용으로 의도되는 경우, 이들 조성물은 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여를 위해 또는 주사, 주입 또는 다른 전달 수단에 의한 표적 기관 또는 조직 내로의 직접적인 전달을 위해 제형화될 수 있다. 전달은 볼루스(bolus) 주사, 단기간 주입 또는 장기간 주입에 의한 것일 수 있고, 수동 전달을 통해 또는 적합한 주입 펌프 또는 주사기 구동기(driver)의 이용을 통해서일 수 있다.
- [0909] 비경구 투여를 위해 적응된 약제학적 제형은 향산화제, 완충제, 정균제, 공-용매, 표면 활성제, 유기 용매 혼합물, 사이클로덱스트린 복합체화제, 유화제(에멀전 제형을 형성하고 안정화시키기 위한), 리포솜을 형성하기 위한 리포솜 구성성분, 중합체성 겔을 형성하기 위한 겔화 중합체, 동결건조 보호제 및 특히 가용성 형태에서 활성 성분을 안정화시키고 제형을 의도된 수혜자의 혈액과 등장성으로 되게 하기 위한 제제들의 조합을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사액을 포함한다. 비경구 투여용 약제학적 제형은 또한 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액의 형태를 취할 수 있다(문헌[R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230]).
- [0910] 상기 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플, 바이얼 및 예비충전된 주사기에서 제시될

수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다. 일 실시형태에서, 제형은 적절한 희석제를 사용한 후속적인 재구성을 위한 병에서 활성 약제학적 성분으로서 제공된다.

- [0911] 약제학적 제형은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 하위그룹을 포함하는 MDM2 길항제를 동결건조시켜 제조될 수 있다. 동결건조는 상기 조성물을 냉동-건조시키는 절차를 지칭한다. 따라서, 냉동-건조 및 동결건조는 본원에서 동의어로서 사용된다.
- [0912] 즉석 주사액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0913] 비경구 주사를 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 또한, 약제학적으로 허용 가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전뿐만 아니라 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액 내로의 재구성을 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카복시메틸셀룰로스 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 해바라기 오일, 잇꽃 오일, 옥수수 오일 또는 올리브 오일), 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적당한 유동성은 예를 들어 증점화 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0914] 본 발명의 조성물은 또한, 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한, 장성(tonicity)을 조정하기 위한 제제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 유발될 수 있다.
- [0915] 본 발명의 하나의 통상적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 정맥내 투여에 적합한 형태로 존재한다. 정맥내 투여의 경우, 용액은 그 자체로 투약될 수 있거나, 투여 전에 (약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 0.9% 식염수 또는 5% 텍스트로스를 함유하는) 주입 백 내로 주사될 수 있다.
- [0916] 다른 통상적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 피하(s.c.) 투여에 적합한 형태로 존재한다.
- [0917] 경구 투여에 적합한 약제학적 투약 형태는 정제(코팅 또는 비코팅), 캡슐(경질 또는 연질 쉘), 당의정, 알약, 로젠지, 시럽, 용액, 분말, 과립, 엘릭서 및 현탁액, 설하 정제, 웨이퍼 또는 패치, 예컨대 흡착 패치를 포함한다.
- [0918] 따라서, 정제 조성물은 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알코올, 예를 들어 락토스, 수크로스 또는 만니톨; 및/또는 비-당 유래 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탄산칼슘 또는 셀룰로스 또는 이의 유도체, 예컨대 미세결정질 셀룰로스(MCC), 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 전분, 예컨대 옥수수 전분과 함께 활성 화합물의 단위 투약량을 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제로서 이러한 표준 성분, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕해제(예를 들어, 삼킬 수 있는 가교된 중합체, 예컨대 가교된 카복시메틸셀룰로스), 윤활제(예를 들어, 스테아레이트), 보존제(예를 들어, 파라벤), 항산화제(예를 들어, BHT), 완충제(예를 들어, 포스페이트 또는 시트레이트 완충제), 및 발포제, 예컨대 시트레이트/비카보네이트 혼합물을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 잘 알려져 있고, 본원에서 상세히 논의될 필요는 없다.
- [0919] 정제는 위액과 접촉 시 약물을 방출시키거나(즉시 방출 정제) 연장된 시간 기간에 걸쳐 또는 GI 관의 특정 영역과 제어된 방식으로 방출시키기 위해(제어 방출 정제) 설계될 수 있다.
- [0920] 캡슐 제형은 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 종류일 수 있고, 활성 구성성분을 고체, 반고체 또는 액체 형태에 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물 젤라틴 또는 이의 합성 또는 식물 유래 등가물로부터 형성될 수 있다.
- [0921] 고체 투약 형태(예를 들어, 정제, 캡슐 등)는 코팅되거나 비코팅될 수 있다. 코팅은 보호용 필름(예를 들어, 중합체, 왁스 또는 바니쉬(varnish))로서 또는 약물 방출을 제어하거나 미학적 목적 또는 동정 목적을 위한 기전으로서 작용할 수 있다. 코팅제(예를 들어, Eudragit™ 유형 중합체)는 활성 성분을 위장관 내의 요망되는 장소에서 방출시키기 위해 설계될 수 있다. 그러므로, 코팅제는 소정의 pH 조건 하에 위장관 내에서 분해되어, 이로써 위에서 또는 회장, 십이지장, 공장 또는 결장에서 화합물을 선택적으로 방출시키기 위해 선택될 수 있다.
- [0922] 코팅제 대신에 또는 이에 더하여, 약물은 화합물을 위장관에서 제어된 방식으로 방출시키도록 적응될 수 있는 방출 제어제, 예를 들어 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스에서 제시될 수 있다. 대안적으로, 약물은 위장

관에서 산성 또는 알칼리성을 다양화시키는 조건 하에 화합물을 선택적으로 방출시키도록 적응될 수 있는 중합체 코팅제, 예를 들어 폴리메타크릴레이트 중합체 코팅제에 제시될 수 있다. 대안적으로, 매트릭스 물질 또는 방출 지연 코팅제는 투약 형태가 위장관을 통해 통과함에 따라 실질적으로 계속해서 침식되는 침식성 중합체(예를 들어, 말레산 무수물 중합체) 형태를 취할 수 있다. 다른 대안에서, 코팅제는 창자에서 미생물 작용 하에 분해되도록 설계될 수 있다. 추가의 대안으로서, 활성 화합물은 상기 화합물의 방출의 삼투성 제어를 제공하는 전달 시스템에서 제형화될 수 있다. 삼투성 방출 및 다른 지연 방출 또는 지속 방출 제형(예를 들어, 이온 교환 수지에 기초하는 제형)은 당업자에게 잘 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다.

- [0923] 화학식 (1^o)의 화합물을 포함하는 MDM2 길항제는 담체와 함께 제형화되고, 나노입자의 형태로 투여될 수 있고, 나노입자의 증가된 표면적은 이들의 흡수를 돕는다. 또한, 나노입자는 세포 내로의 직접적인 침투 확률을 부여한다. 나노입자 약물 전달 시스템은 2006년 3월 13일에 공개된 문헌["Nanoparticle Technology for Drug Delivery", edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573]에 기재되어 있다. 약물 전달용 나노입자는 또한, 문헌[J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172] 및 문헌[Sinha *et al.*, Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909]에 기재되어 있다.
- [0924] 약제학적 조성물은 통상적으로 대략 1%(w/w) 내지 대략 95%의 활성 성분 및 99%(w/w) 내지 5%(w/w)의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 부형제들의 조합을 포함한다. 통상적으로, 약제학적 조성물은 대략 20%(w/w) 내지 대략 90%(w/w)의 활성 성분 및 80%(w/w) 내지 10%의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 부형제들의 조합을 포함한다. 약제학적 조성물은 대략 1% 내지 대략 95%, 통상적으로 대략 20% 내지 대략 90%의 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 예를 들어, 단위 투약 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌제, 예비-충진된 주사기, 드라제, 정제 또는 캡슐의 형태로 존재할 수 있다.
- [0925] 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)는 제형의 요망되는 물리적 형태에 따라 선택될 수 있고, 예를 들어 희석제(예를 들어, 고체 희석제, 예컨대 충전제 또는 장확장제, 및 액체 희석제, 예컨대 용매 및 공용매), 봉해제, 완충제, 윤활제, 유동 보조제, 방출 제어제(예를 들어, 방출 지체 또는 지연 중합체 또는 왁스), 결합제, 과립화제, 안료, 가소제, 향산화제, 보존제, 풍미제, 고미제, 장성 조정제 및 코팅제로부터 선택될 수 있다.
- [0926] 당업자는 제형에 사용하기 위한 성분의 적절한 양을 선택하기 위한 전문 지식을 가질 것이다. 예를 들어, 정제 및 캡슐은 통상적으로, (약물 용량에 따라) 0% 내지 20%의 봉해제, 0% 내지 5%의 윤활제, 0% 내지 5%의 유동 보조제 및/또는 0% 내지 99%(w/w)의 충전제/장확장제를 함유한다. 이들은 또한 0% 내지 10%(w/w)의 중합체 결합제, 0% 내지 5%(w/w)의 향산화제, 0% 내지 5%(w/w)의 안료를 함유할 수 있다. 서방성 정제는 또한 (용량에 따라) 0% 내지 99%(w/w)의 중합체를 함유할 것이다. 정제 또는 캡슐의 필름 코트는 통상적으로, 0% 내지 10%(w/w)의 방출-제어(예를 들어, 지연) 중합체, 0% 내지 3%(w/w)의 안료, 및/또는 0% 내지 2%(w/w)의 가소제를 함유한다.
- [0927] 비경구 제형은 통상적으로, (용량에 따라 그리고 냉동 건조된다면) 0% 내지 20%(w/w)의 완충제, 0% 내지 50%(w/w)의 공용매, 및/또는 0% 내지 99%(w/w)의 주사용수(WFI)를 함유한다. 근육내 데포(depot)용 제형은 또한 0% 내지 99%(w/w)의 오일을 함유할 수 있다.
- [0928] 경구 투여용 약제학적 조성물은 활성 성분을 고체 담체와 조합하고, 요망된다면 결과적인 혼합물을 과립화하고, 상기 혼합물을 적절한 부형제의 첨가 후에 요망되거나 필요하다면 정제, 드라제 코어 또는 캡슐 내로 가공함으로써 수득될 수 있다. 또한, 이들은 활성 성분이 측정된 양으로 확산되거나 방출되게 하는 중합체 또는 왁스질 매트릭스 내로 혼입되는 것이 가능하다.
- [0929] 본 발명에 사용된 화합물은 또한 고체 분산액으로서 제형화될 수 있다. 고체 분산액은 2개 이상의 고체의 균질한 극도의 미세 분산 상이다. 고체 분산액의 한 유형인 고체 용액(분자적으로 분산 시스템)은 약제학적 기술에 사용하는 것으로 잘 알려져 있고(문헌[Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)] 참조), 용해 속도를 증가시키고 불량하게 수용성인 약물의 생체이용률을 증가시키는 데 유용하다.
- [0930] 본 발명은 또한 본원에 기재된 고체 용액을 포함하는 고체 투약 형태를 제공한다. 고체 투약 형태는 정제, 캡슐, 추잉 정제 및 분산성 또는 발포성 정제를 포함한다. 알려진 부형제는 고체 용액과 배합되어, 요망되는 투약 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 (a) 봉해제 및 윤활제, 또는 (b) 봉해제, 윤활제 및 계면활성제와 배합된 고체 용액을 함유할 수 있다. 또한, 캡슐은 장확장제, 예컨대 락토스 또는 미세결정질 셀룰로스를 함유할 수 있다. 정제는 적어도 하나의 봉해제, 윤활제, 계면활성제, 장확장제 및 유동화제와 배합된 고체 용액을 함유할 수 있다. 추잉 정제는 장확장제, 윤활제, 및 요망된다면 추가의 감미제(예컨대, 인공 감미제), 및 적합

한 풍미제와 배합된 고체 용액을 함유할 수 있다. 고체 용액은 또한 약물 및 적합한 중합체의 용액을 불활성 담체, 예컨대 당 비드('비-파릴스(pareils)')의 표면 상으로 분무함으로써 형성될 수 있다. 이들 비드는 후속적으로, 캡슐 내로 충전되거나 정제 내로 압축될 수 있다.

- [0931] 약제학적 제형은 단일 패키지, 통상적으로 블리스터 팩에서의 전체 처리 코스를 함유하는 "환자 팩"에서 환자에게 제시될 수 있다. 환자 팩은 약사가 벌크 공급물로부터 환자의 약제 공급물을 나누는 통상적인 처방을 증가하는 이점을 가지며, 이런 점에서 환자는 항상 환자 팩에 함유된 첨부문서에 접근하여, 통상적으로 환자 처방이 누락된다. 첨부문서를 포함하는 것은 의사의 지시사항에 대한 환자의 순응도를 향상시키는 것으로 나타났다.
- [0932] 국소 용도 및 비강 전달을 위한 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패치, 젤, 액체 점적액 및 인서트(예를 들어, 안내 인서트)를 포함한다. 이러한 조성물은 알려진 방법에 따라 제형화될 수 있다.
- [0933] 직장 또는 질내 투여용 제형의 예는 예를 들어, 활성 화합물을 함유하는 형성화된 성형성 또는 왁스질 물질로부터 형성될 수 있는 페서리 및 좌제를 포함한다. 활성 화합물의 용액은 또한 직장 투여에 사용될 수 있다.
- [0934] 흡입에 의한 투여용 조성물은 흡입 가능한 분말 조성물 또는 액체나 분말 스프레이 형태를 취할 수 있고, 분말 흡입기 기기 또는 에어로졸 분배 기기를 사용하여 표준 형태에서 투여될 수 있다. 이러한 기기는 잘 알려져 있다. 흡입에 의한 투여의 경우, 분말화된 제형은 통상적으로, 불활성 고체 분말화된 희석제, 예컨대 락토스와 함께 활성 화합물을 포함한다.
- [0935] 화학식 (I^o)의 화합물을 포함하는 MDM2 길항제는 일반적으로, 단위 투약 형태로 제시될 것이고, 이와 같이, 통상적으로 요망되는 수준의 생물학적 활성을 제공하기에 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들어, 제형은 1 나노그램 내지 2 그램의 활성 성분, 예를 들어 1 나노그램 내지 2 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 범위 내에서, 화합물의 입자 하위범위는 0.1 밀리그램 내지 2 그램의 활성 성분(더욱 통상적으로 10 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들어 50 밀리그램 내지 500 밀리그램), 또는 1 마이크로그램 내지 20 밀리그램(예를 들어, 1 마이크로그램 내지 10 밀리그램, 예를 들어 0.1 밀리그램 내지 2 밀리그램의 활성 성분)이다.
- [0936] 경구 조성물의 경우, 단위 투약 형태는 1 밀리그램 내지 2 그램, 보다 통상적으로 10 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들어 50 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들어 100 밀리그램 내지 1 그램의 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0937] 활성 화합물은 요망되는 치료 효과를 달성하기에 충분한 양으로 이를 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간 또는 동물 환자)에게 투여될 것이다.
- [0938] 다른 항암제와의 조합
- [0939] 본원에 정의된 것과 같은 MDM2 길항제는 MDM2/p53에 의해 매개되는 일련의 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다. 이러한 질환 상태 및 병태의 예는 상기 제시되어 있다.
- [0940] 상기 화합물은 일반적으로, 이러한 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 환자, 통상적으로 인간에게 투여된다.
- [0941] 상기 화합물은 통상적으로, 치료학적으로 또는 예방적으로 유용하고 일반적으로 무독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 소정의 상황에서(예를 들어, 생명을 위협하는 질환의 경우에서), 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 이득은 임의의 독성 효과 또는 부작용의 단점을 능가할 수 있으며, 이러한 경우 독성의 정도와 관련된 양의 화합물을 투여하는 것이 바람직한 것으로 여겨질 수 있다.
- [0942] 상기 화합물은 유익한 치료 효과를 유지시키기 위해 연장된 기간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 단지 단기간 동안 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 화합물은 연속적인 방식으로 또는 간헐적인 투약을 제공하는 방식(예를 들어, 박동적(pulsatile) 방식)으로 투여될 수 있다.
- [0943] MDM2 길항제의 통상적인 일일 용량은 체중 1 킬로그램당 100 피코그램 내지 100 밀리그램, 더 통상적으로 체중 1 킬로그램당 5 나노그램 내지 25 밀리그램, 및 더 보통 체중 1 킬로그램당 10 나노그램 내지 15 밀리그램(예를 들어, 10 나노그램 내지 10 밀리그램, 및 더 통상적으로 1 1 킬로그램당 마이크로그램 내지 1 킬로그램당 20 밀리그램, 예를 들어 1 킬로그램당 1 마이크로그램 내지 1 킬로그램당 10 밀리그램)의 범위일 수 있지만, 더 높거나 더 낮은 용량이 필요한 경우 투여될 수 있다. 화학식 (I^o)의 화합물은 매일 기준으로 또는 예를 들어 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10 또는 14일, 또는 21일, 또는 28일마다 반복 기준으로 투여될 수 있다.

- [0944] 투여량은 또한 환자의 체표면적(mg/m^2)에 대한 투여된 약물의 양으로 표현될 수 있다. MDM2 길항제의 통상적인 일일 용량은 $3700 \text{ pg}/\text{m}^2$ 내지 $3700 \text{ mg}/\text{m}^2$, 더 통상적으로 $185 \text{ ng}/\text{m}^2$ 내지 $925 \text{ mg}/\text{m}^2$, 및 더 보통 $370 \text{ ng}/\text{m}^2$ 내지 $555 \text{ mg}/\text{m}^2$ (예를 들어, $370 \text{ ng}/\text{m}^2$ 내지 $370 \text{ mg}/\text{m}^2$, 및 더 통상적으로 $37 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 $740 \text{ mg}/\text{m}^2$, 예를 들어 $37 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 $370 \text{ mg}/\text{m}^2$)의 범위일 수 있지만, 더 높은 또는 더 낮은 용량은 필요한 경우 투여될 수 있다. 화학식 (I⁰)의 화합물은 매일 기준으로 또는 예를 들어 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10 또는 14일, 또는 21일, 또는 28일마다 반복 기준으로 투여될 수 있다.
- [0945] 본 발명에 사용된 화합물은 용량의 범위, 예를 들어 0.1 내지 5000 mg, 또는 1 내지 1500 mg, 2 내지 800 mg, 또는 5 내지 500 mg, 예를 들어 2 내지 200 mg 또는 10 내지 1000 mg로 경구로 투여될 수 있고, 용량의 특정 예는 10, 20, 50 및 80 mg을 포함한다. 화합물은 매일 1회 또는 1회 초과 투여될 수 있다. 화합물은 지속적으로 투여될 수 있다(즉, 치료 요법의 기간 동안 중단 없이 매일 취해짐). 대안적으로, 화합물은 간헐적으로 투여될 수 있다(즉, 소정의 기간, 예컨대 1주 동안 지속적으로 취해지고, 이후 1주와 같은 기간 동안 중단되고, 이후 1주와 같은 다른 기간 동안 지속적으로 취해지고 치료 요법의 기간에 걸쳐 기타 등등). 간헐적 투여를 수반하는 치료 요법의 예는 투여가 하나 이상의 사이클, 예를 들어 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회 또는 그 이상의 사이클 동안 1주 투약, 1주 휴약; 또는 2주 투약, 1주 휴약; 또는 3주 투약, 1주 휴약; 또는 2주 투약, 2주 휴약; 또는 4주 투약 2주 휴약; 또는 1주 투약 3주 휴약의 사이클에 있는 요법을 포함한다. 이 불연속적 치료는 또한 전체 주의 수보다는 일수에 기초할 수 있다. 예를 들어, 치료는 1일 내지 6일 동안 매일 투여, 1일 내지 6일 동안 무투여를 포함할 수 있고, 이 패턴은 치료 프로토콜 동안 반복한다. 본 발명에 사용된 화합물이 투여되지 않는 일수(또는 주수)는 본 발명에 사용된 화합물이 투여되는 일수(또는 주수)와 반드시 동일해야 할 필요는 없다.
- [0946] 일 실시형태에서, 본 발명에 사용된 화합물은 매일 $3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 양으로 투여될 수 있다. 치료는 연속 일일 투여에 의할 수 있거나 더 보통 치료 중단에 의해 분리된 다수의 치료 사이클로 이루어진다. 단일 치료 사이클의 하나의 예는 연속 5회 일일 용량, 이어서 치료 없는 3주이다.
- [0947] 하나의 특정 투여 요법은 1주(예를 들어, 치료의 5일) 동안 1회(예를 들어, 경구로), 이어서 1주, 2주 또는 3주의 치료 중단이다. 대안적인 투여 요법은 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 1주 1회(예를 들어, 경구로)이다.
- [0948] 하나의 특정 투여 스케줄에서, 환자는 최대 10일간, 특히 1주 동안 최대 5일간 매일 1시간 동안 화학식 (I⁰)의 화합물을 주입받고, 치료는 원하는 간격으로, 예컨대 2주 내지 4주, 특히 3주마다 반복될 것이다.
- [0949] 보다 구체적으로는, 환자는 5일 동안 매일 1시간의 기간 동안 화학식 (I⁰)의 화합물의 점적이 주어지고, 치료는 3주마다 반복될 수 있다.
- [0950] 다른 특정 투여 스케줄에서, 환자는 30분 내지 1시간에 걸쳐 점적이 주어지고, 이어서 가변 기간, 예를 들어 1 내지 5시간, 예를 들어 3시간 유지 점적된다.
- [0951] 본 발명에 사용된 화합물은 또한, 볼루스 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 본 발명에 사용된 화합물은 치료 사이클 동안 매주 1회, 또는 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 매일 주어질 수 있다. 치료 주기 동안 매일 투여되면, 이 매일 투여는 주 동안 투여(또는 다수 일), 1주 동안 무투여(또는 다수 일, 패턴은 치료 주기 동안 반복함)와 같이 치료 주기의 주의 수에 걸쳐 불연속일 수 있다.
- [0952] 추가의 특정 투여 스케줄에서, 환자는 12시간 내지 5일의 기간 동안 연속 점적, 및 특히 24시간 내지 72시간의 연속 점적이 주어진다.
- [0953] 그러나, 궁극적으로, 투여되는 화합물의 분량 및 사용되는 조성물의 유형은 치료할 질환 또는 생리학적 병태의 성질에 상응할 것이고, 의사의 재량에 달려 있을 것이다.
- [0954] 본 발명에 사용된 화합물을 단일 제제로서 사용하거나 본 발명에 사용된 화합물을 다른 제제와 조합하는 것이 유익할 수 있고, 상기 다른 제제는 세포 성장을 조절하기 위해 상이한 기전을 통해 작용하여 암 발병의 2 가지 특징적인 특질을 치료한다. 조합 실험은 예를 들어, 문헌[Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27-55]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

- [0955] 본원에 정의된 바와 같은 화합물은 단독 치료제로서 투여될 수 있거나, 이들 화합물은 특정 질환 상태, 예를 들어 신생물성 질환(neoplastic disease), 예컨대 상기에서 정의된 바와 같은 암의 치료를 위해 하나 이상의 다른 화합물(또는 치료법)과 조합되어 투여될 수 있다. 상기 병태의 치료를 위해, 본 발명에 사용된 화합물은 유리하게는, 하나 이상의 다른 의학적 제제와, 보다 특히, 암 치료법에서 다른 항암제 또는 보조제(치료법에서 보조제제)와 조합되어 사용될 수 있다. MDM2 길항제와 함께(동시이든 또는 상이한 시간 간격이든) 투여될 수 있는 다른 치료제 또는 치료의 예는,
- [0956] · 토포아이소머라제 I 억제제
- [0957] · 항대사물질
- [0958] · 튜블린 표적화제
- [0959] · DNA 결합제 및 토포아이소머라제 II 억제제
- [0960] · 알킬화제
- [0961] · 단일클론 항체.
- [0962] · 항호르몬제
- [0963] · 신호 전달 억제제
- [0964] · 프로테아솜 억제제
- [0965] · DNA 메틸 전환효소 억제제
- [0966] · 사이토카인 및 레티노이드
- [0967] · 염색질 표적화된 치료
- [0968] · 방사선요법, 및
- [0969] · 다른 치료제 또는 예방제.
- [0970] 항암제 또는 아류반트(또는 이의 염)의 특정 예는 군 (i) 내지 (xlviii) 및 선택적으로 하기 군 (xlix)로부터 선택되는 임의의 제제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:
- [0971] (i) 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴(선택적으로 아미포스틴과 조합됨), 카보플라틴 또는 옥살리플라틴;
- [0972] (ii) 탁산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합 입자(AbraxaneTM), 도세탁셀, 카바지탁셀 또는 라로탁셀;
- [0973] (iii) 토포아이소머라제 I 억제제, 예를 들어 캄토테신 화합물, 예를 들어 캄토테신, 이리노테칸(CPT11), SN-38 또는 토포테칸;
- [0974] (iv) 토포아이소머라제 II 억제제, 예를 들어 항종양 에피포도필로톡신 또는 포도필로톡신 유도체, 예를 들어 에토포사이드 또는 테니포사이드;
- [0975] (v) 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 리포솜 빈크리스틴(Onco-TCS), 비노렐빈, 빈테신, 빈플루닌 또는 빈베시르;
- [0976] (vi) 뉴클레오사이드 유도체, 예를 들어 5-플루오로우라실(5-FU, 선택적으로 류코보린과 조합됨), 겐시타빈, 카페시타빈, 테가푸르, UFT, S1, 클라드리빈, 사이타라빈(Ara-C, 시토신 아라비노사이드), 플루다라빈, 클로파라빈 또는 벨라라빈;
- [0977] (vii) 항대사물질, 예를 들어 클로파라빈, 아미노프테린 또는 메토티렉세이트, 아자시타딘, 시타라빈, 플록수리딘, 헨토스타틴, 티오구아닌, 티오피린, 6-머캅토피린 또는 하이드록시우레아(하이드록시카바마이드);
- [0978] (viii) 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 사이클로포스파미드, 클로르암부실, 카르무스틴(BCNU), 벤다무스틴, 티오테파, 멜팔란, 트레오설판, 로무스틴(CCNU), 알트레타민, 부숴판, 데카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드(선택적으로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 우라실, 메클로르에타민, 메틸사이클로헥실클로로에틸니트로소우레아 또는 니무스틴

(ACNU);

- [0979] (ix) 안트라사이클린, 안트라센디온 및 관련 약물, 예를 들어 다우노루비신, 독소루비신(선택적으로 텍스라죽산과 조합됨), 독소루비신의 리포솜 제형(예를 들어, Caelyx™, Myocet™, Doxil™), 이다루비신, 미톡산트론, 에피루비신, 암사크린 또는 발루비신;
- [0980] (x) 에포틸론, 예를 들어 익사베필론, 파투필론, BMS-310705, KOS-862 및 ZK-EPO, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 테스옥시에포틸론 B(에포틸론 D 또는 KOS-862로도 알려져 있음), 아자-에포틸론 B(BMS-247550으로도 알려져 있음), 아울리말리드, 이소라울리말리드 또는 류테로빈;
- [0981] (xi) DNA 메틸 전환효소 억제제, 예를 들어 테모졸로마이드, 아자시티딘 또는 데시타빈;
- [0982] (xii) 항폴레이트, 예를 들어 메토틱렉세이트, 페메트렉세드 이나트륨 또는 칼티트렉세드;
- [0983] (xiii) 세포독성 항체, 예를 들어 악티노마이신 D, 블레오마이신, 미토마이신 C, 닥티노마이신, 카르미노마이신, 다우노마이신, 레바미솔, 플리카마이신 또는 미트라마이신;
- [0984] (xiv) 튜블린 결합제, 예를 들어 콤프레스타틴, 콜히친 또는 노코다졸;
- [0985] (xv) 신호 전달 억제제, 예컨대 키나제 억제제, 예를 들어 수용체 티로신 키나제 억제제(예를 들어, EGFR(상피 성장 인자 수용체) 억제제, VEGFR(혈관 내피 성장 인자 수용체) 억제제, PDGFR(혈소관 유래 성장 인자 수용체) 억제제, Ax1 억제제, MTKI(다중 표적 키나제 억제제), Raf 억제제, ROCK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제 또는 PI3K 억제제) 예를 들어 이마티닙 메실레이트, 에를로티닙, 게피티닙, 다사티닙, 라파티닙, 도보티닙, 악시티닙, 닐로티닙, 반데타닙, 바타리닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 에버롤리무스(RAD 001), 베무라페닙(PLX4032 또는 RG7204), 다브라페닙, 엔코라페닙, 셀루메티닙(AZD6244), 트라메티닙(GSK121120212), 닥톨리십(BEZ235), 부팔리십(BKM-120; NVP-BKM-120), BYL719, 코판리십(BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, 아피도리십(GDC-0980; RG-7422), 픽틸리십(pictrelisib, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, 이텔리십(이전에 CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117(INK1117), MLN0128(INK128), IPI-145(INK1197), LY-3023414, 이파타세르티프, 아푸레세르티프, MK-2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 또는 PI-103, 소놀리십(PX-866), 또는 AT13148.
- [0986] (xvi) 오로라 키나제 억제제, 예를 들어 AT9283, 바라세르티프(AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), 세니세르티프(R-763), 다누세르티프(PHA-739358), 알리세르티프(MLN-8237) 또는 MP-470;
- [0987] (xvii) CDK 억제제, 예를 들어 AT7519, 로스코비틴, 셀리시클립, 알보시딕(플라보피리돌), 디나시클립(SCH-727965), 7-하이드록시-스타우로스포린(UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032(SNS-032로도 알려짐), PHA533533, ZK-304709, 또는 AZD-5438 및 CDK4 억제제, 예컨대 팔보시클립(PD332991) 및 리보시클립(LEE-011);
- [0988] (xviii) PKA/B 억제제 및 PKB(akt) 경로 억제제, 예를 들어 AT13148, AZ-5363, 세마포어(Semaphore), SF1126 및 MTOR 억제제, 예컨대 라파마이신 유사체, AP23841 및 AP23573, 칼모둘린 억제제(포크헤드 전좌 억제제), API-2/TCN(트리시리빈), RX-0201, 엔자스타우린 HCl(LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316 또는 KRX-0401(페리포신/NSC 639966);
- [0989] (xix) Hsp90 억제제, 예를 들어 오날레스웍(AT13387), 헤르비마이신, 겔다나마이신(GA), 17-알릴아미노-17-데스메톡시겔다나마이신(17-AAG), 예를 들어 NSC-330507, Kos-953 및 CNF-1010, 17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시겔다나마이신 하이드로클로라이드(17-DMAG), 예를 들어 NSC-707545 및 Kos-1022, NVP-AUY922(VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024(BIIB-021 경구 퓨린), 가네테스웍(STA-9090), SNX-5422(SC-102112) 또는 IPI-504;
- [0990] (xx) 단일클론 항체(비접합되거나 방사성동위원소, 독소 또는 다른 제제에 접합됨), 항체 유도체 및 관련된 제제, 예컨대 항-CD, 항-VEGFR, 항-HER2 또는 항-EGFR 항체, 예를 들어 리툭시맵(CD20), 오파투무맵(CD20), 이브리투모맵 티옥세탄(CD20), GA101(CD20), 토시투모맵(CD20), 에프라투주맵(CD22), 린투주맵(CD33), 겐투주맵 오조가미신(CD33), 알렘투주맵(CD52), 갈릭시맵(CD80), 트라스투주맵(HER2 항체), 페르투주맵(HER2), 트라스투주맵-DM1(HER2), 에르투막소맵(HER2 및 CD3), 세톡시맵(EGFR), 파니투무맵(EGFR), 네시투무맵(EGFR), 니모투주맵(EGFR), 베바시주맵(VEGF), 카투막수맵(EpCAM 및 CD3), 아바고보맵(CA125), 파르레투주맵(폴레이트 수용체), 엘로투주맵(CS1), 데노수맵(RANK 리간드), 피기투무맵(IGF1R), CP751,871(IGF1R), 마파투무맵(TRAIL 수용체), metMAB(met), 미투모맵(GD3 강글리오사이드), 납투모맵 에스타페나톡스(5T4), 또는 실톡시맵(IL6) 또는 면역조

절제, 예컨대 CTLA-4 차단 항체 및/또는 PD-1 및 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 항체, 예를 들어 이필리무맙 (CTLA4), MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙, 항-PD-1), 니볼루맙(항-PD-1), BMS-936559(항-PD-L1), MPDL320A, AMP-514 또는 MEDI4736(항-PD-L1), 또는 트레벨리무맙(이전에 티실리무맙, CP-675,206, 항-CTLA-4);

- [0991] (xxi) 에스트로겐 수용체 길항제 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 또는 에스트로겐 합성의 억제제, 예를 들어 타목시펜, 퓌베스트란트, 토레미펜, 드롤록시펜, 파슬로텍스 또는 칼록시펜;
- [0992] (xxii) 아로마타제 억제제 및 관련 약물, 예컨대 엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트로졸, 테스토라톤 아미노글루테타마이드, 미토탄 또는 보로졸;
- [0993] (xxiii) 항안드로젠(즉, 안드로젠 수용체 길항제) 및 관련 제제, 예를 들어 비칼루타마이드, 닐루타마이드, 플루타마이드, 사이프로테론 또는 케토코나졸;
- [0994] (xxiv) 호르몬 및 이의 유사체, 예컨대 메드록시프로게스테론, 디에틸stil베스트롤(즉, 디에틸stil보에스트롤) 또는 옥트레오타이드;
- [0995] (xxv) 스테로이드, 예를 들어 드로모스타놀론 프로피오네이트, 메게스트롤 아세테이트, 난드로론(데카노에이트, 펜프로피오네이트), 플루옥시메스트론 또는 고씨폴,
- [0996] (xxvi) 스테로이드성 사이토크롬 P450 17알파-하이드록실라제-17,20-리아제 억제제(CYP17), 예를 들어 아비라테론;
- [0997] (xxvii) 성선자극호르몬 방출 호르몬 작용제 또는 길항제(GnRA), 예를 들어 아바렐릭스, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 류프롤라이드 아세테이트, 트립토텐린, 부세렐린 또는 데스로렐린;
- [0998] (xxviii) 글루코코르티코이드, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 텍사메타손;
- [0999] (xxix) 분화제, 예컨대 레티노이드, 렉시노이드, 비타민 D 또는 레티노산 대사 차단제(RAMBA) 예를 들어, 약쿠탄, 알리트레티노인, 백사로텐 또는 트레티노인;
- [1000] (xxx) 파르네실전환효소 억제제, 예를 들어 티피파르닙;
- [1001] (xxxi) 염색질 표적화된 치료법, 예컨대 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 예를 들어 나트륨 부티레이트, 수베로일아날라이드 하이드록사마이드 산(SAHA), 램시팸타이드(FR 901228), 다시노스타트(NVP-LAQ824), R306465/JNJ-16241199, JNJ-26481585, 트리코스타틴 A, 보리노스타트, 클라미도신, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101 또는 아피시딘;
- [1002] (xxxii) 프로테아솜 억제제를 포함하는 유비퀴틴-프로테아솜 경로를 표적화하는 약물, 예를 들어 보르테조밐, 카르필조밐, CEP-18770, MLN-9708, 또는 ONX-0912; NEDD8 억제제; HDM2 길항제 및 데유비퀴나제(DUB);
- [1003] (xxxiii) 광역학적 약물, 예를 들어 포르피메르 나트륨 또는 테모포르핀;
- [1004] (xxxiv) 해양 유기체 유래 항암제, 예컨대 트라벡티딘;
- [1005] (xxxv) 예를 들어, 베타 입자-방출성 동위원소(예를 들어, 요오드 -131, 이트륨 -90) 또는 알파 입자-방출성 동위원소(예를 들어, 비스무트-213 또는 액티늄-225)를 이용한 방사선면역치료법을 위한 방사성표지된 약물, 예를 들어 이브리투모맙, 요오드 토시투모맙 또는 알파 라듐 223;
- [1006] (xxxvi) 텔로머라제 억제제, 예를 들어 텔로메스타틴;
- [1007] (xxxvii) 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 예를 들어 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노스타트 또는 메타스타트;
- [1008] (xxxviii) 재조합 인터페론(예컨대, 인터페론- γ 및 인터페론 α) 및 인터루킨(예를 들어, 인터루킨 2), 예를 들어 알데스류킨, 데니류킨 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 또는 페그인터페론 알파 2b;
- [1009] (xxxix) 선택적 면역반응 조절제, 예를 들어 탈리도마이드 또는 레날리도마이드;
- [1010] (xl) 치료 백신, 예컨대 시플류셀-T(Provence) 또는 OncoVex;
- [1011] (xli) 사이토키인-활성화제는 피시바닐, 로무르타이드, 시조피란, 비물리진 또는 티모신을 포함하고;
- [1012] (xlii) 삼산화비소;

- [1013] (xliii) G-단백질 결합 수용체(GPCR)의 억제제, 예를 들어 아트라센탄;
- [1014] (xliv) 효소, 예컨대 L-아스파라기나제, 페가스파르가제, 라스부리카제 또는 페가테마제;
- [1015] (xlv) DNA 보수 억제제, 예컨대 PARP 억제제, 예를 들어, 올라파립, 벨라파립, 이니파립, INO-1001, AG-014699 또는 ONO-2231;
- [1016] (xlvi) 사멸 수용체(예를 들어, TNF-관련 세포자멸사 유도 리간드(TRAIL) 수용체)의 작용제, 예컨대 마파투무맙 (이전에 HGS-ETR1), 코나투무맙(이전에 AMG 655), PR095780, 렉사투무맙, 둘라네르민, CS-1008, 아포맙 또는 제조함 TRAIL 리간드, 예컨대 제조함 인간 TRAIL/Apo2 리간드;
- [1017] (xlvii) 면역요법, 예컨대 면역 관문 억제제; 암 백신 및 CAR-T 세포 치료;
- [1018] (xlviii) 베네토클락스(ABT-199 또는 GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, 사부토클락스, 오바토클락스, 및 MIM1과 같은 Bcl-2(B 세포 림프종 2) 길항제 및 LCL-161(Novartis), Debio-1143(Debiopharma / Ascenta), AZD5582, 비리나판트(Birinapant) / TL-32711(TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459(Genentech), JP1201(Joyant), T-3256336(Takeda), GDC-0152(Genentech) 또는 HGS-1029/AEG-40826(HGS/ Aegera)를 포함한 IAP 길항제를 포함하는 세포사(세포자멸사) 조절제;
- [1019] (xlix) 예방제(보조제); 즉, 화학치료제와 관련된 부작용 중 일부를 감소시키거나 경감시키는 제제, 예를 들어
- [1020] - 항구토제,
- [1021] - 화학치료법-관련 호중구감소증을 예방하거나 이의 기간을 감소시키고 혈소판, 적혈구 또는 백혈구의 감소된 수준으로 인한 합병증을 예방하는 제제, 예를 들어 인터루킨-11(예를 들어, 오프렐베킨), 에리트로포이에틴 (EPO) 및 이의 유사체(예를 들어, 다르베포에틴 알파), 콜로니-자극 인자 유사체, 예컨대 과립구 대식세포-콜로 니 자극 인자(GM-CSF)(예를 들어, 사르그라모스팀), 및 과립구-콜로니 자극 인자(G-CSF) 및 이의 유사체(예를 들어, 필그라스팀, 페그필그라스팀),
- [1022] - 골 재흡수를 저해하는 제제, 예컨대 데노수맙 또는 비스포스포네이트, 예를 들어 졸레드로네이트, 졸레드론산, 파미드로네이트 및 이반드로네이트,
- [1023] - 염증 반응을 억제시키는 제제, 예컨대 텍사메타손, 프레드니손 및 프레드니솔론,
- [1024] - 말단비대증 또는 다른 희귀한 호르몬-생성 종양을 갖는 환자에서 성장 호르몬 및 IGF-1(및 다른 호르몬)의 혈 액 수준을 감소시키는 데 사용되는 제제, 예컨대 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태, 예를 들어 옥트레오티드 아세테이트,
- [1025] - 염산의 수준을 저하시키는 약물에 대한 해독제, 예컨대 류코보린 또는 폴린산,
- [1026] - 통증에 대한 제제, 예를 들어 오피에이트, 예컨대 모르핀, 디아모르핀 및 펜타닐,
- [1027] - 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 예컨대 COX-2 억제제, 예를 들어 셀렉록시브, 에토리콕시브 및 루미라콕 시브,
- [1028] - 점막염에 대한 물질, 예를 들어 팔리페르민,
- [1029] - 거식증, 악액질, 부종 또는 혈전색전증성 에피소드를 포함한 부작용의 치료를 위한 제제, 예컨대 메게스트롤 아세테이트.
- [1030] 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 유전자는 상기 (i) 내지 (xlix)에 열거된 제제 중 하나 이상과 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사 용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 인터 페론 유전자는 재조합 인터페론, DNA 보수 억제제, 예컨대 PARP 억제제; IAP 길항제; 백금 화합물; 알킬화제, 및/또는 방사선 치료와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사용될 수 있다.
- [1031] 일 실시형태에서, 환자의 종양은 정상 수준 또는 높은 수준의 BAP1 및/또는 CDKN2A, 및/또는 낮은 수준의 인터 페론 서명 유전자의 존재로 인해 단일 물질 MDM2 억제제에 의한 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되고, 그러므 로 환자는 MDM2 길항제에 대한 종양 민감도를 야기하도록 사용될 수 있는 추가 물질과 조합되어 MDM2 억제제로 치료될 수 있었다. 일 실시형태에서, 환자의 종양은 BAP1 정상 또는 고 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고 및/또는 인터페론 서명 유전자 저인 것으로 결정되고, 추가 항암제와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료된다. 일 실시형

태에서, 환자의 종양은 존재하는 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 정상 수준 또는 높은 수준 BAP1 및/또는 CDKN2A 유전자 발현, 및/또는 인터페론 서명 유전자의 낮은 발현 수준을 갖는 것으로 결정되고, 상기 (i) 내지 (xlix) 에 열거된 제제 중 하나 이상과 조합되어 MDM2 길항제로 치료된다.

[1032] 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 유전자, 예를 들어 인터페론 서명 유전자는 상기 (i) 내지 (xlix)에 열거된 제제 중 하나 이상과 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사용될 수 있다.

[1033] 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 BAP1 및/또는 CDKN2A는 재조합 인터페론(예컨대, 인터페론- γ 및 인터페론 α) 및 인터류킨(예를 들어, 인터류킨 2), 예를 들어 알테스류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b 또는 페그인터페론 알파 2b와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자의 종양은 BAP1 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고 및/또는 인터페론 서명 저인 것으로 결정되고, 하나 이상의 재조합 인터페론과 조합되어 MDM2 길항제로 치료된다.

[1034] 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 유전자는 DNA 보수 억제제, 예컨대 PARP 억제제, 예를 들어 올라파립, 벨라파립, 이니파립, INO-1001, AG-014699 또는 ONO-2231과 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자의 종양은 BAP1 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고 및/또는 인터페론 서명 유전자 저인 것으로 결정되고, PARP 억제제와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료된다. 일 실시형태에서, PARP 억제제는 예를 들어 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 이니파립, INO-1001, AG-014699, ONO-2231; 및 탈라조파립으로부터 선택된다.

[1035] 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 유전자는 LCL-161(Novartis), Debio-1143(Debiopharma / Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711(TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459(Genentech), JP1201(Joyant), T-3256336(Takeda), GDC-0152(Genentech) 또는 HGS-1029 / AEG-40826(HGS/ Aegera)을 포함하는 IAP 길항제와 조합하여 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자의 종양은 BAP1 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고, 및/또는 인터페론 서명 유전자(들) 저인 것으로 결정되고, IAP 길항제와 조합되어 MDM2 길항제로 치료된다. 일 실시형태에서, IAP 길항제는 예를 들어 LCL-161(Novartis), Debio-1143(Debiopharma / Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711(TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459(Genentech), JP1201 (Joyant), T-3256336(Takeda), GDC-0152(Genentech), ASTX660 및 HGS-1029 / AEG-40826(HGS/ Aegera)으로부터 선택된다.

[1036] 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 인터페론 유전자는 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴(선택적으로 아미포스틴과 조합됨), 카보플라틴 또는 옥살리플라틴; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 사이클로포스파미드, 클로르암부실, 카르무스틴(BCNU), 벤다무스틴, 티오테파, 멜팔란, 트레오셀판, 로무스틴(CCNU), 알트레타민, 부술판, 데카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드(선택적으로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 우라실, 메클로르에타민, 메틸사이클로헥실클로로에틸니트로소우레아, 또는 니무스틴(ACNU), 및/또는 방사선 치료와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자의 종양은 BAP1 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고 및/또는 인터페론 서명 유전자 저인 것으로 결정되고, 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴(선택적으로 아미포스틴과 조합됨), 카보플라틴 또는 옥살리플라틴; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 사이클로포스파미드, 클로르암부실, 카르무스틴(BCNU), 벤다무스틴, 티오테파, 멜팔란, 트레오셀판, 로무스틴(CCNU), 알트레타민, 부술판, 데카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드(선택적으로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 우라실, 메클로르에타민, 메틸사이클로헥실클로로에틸니트로소우레아, 또는 니무스틴(ACNU), 및/또는 방사선 치료와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료된다. 일 실시형태에서, 백금 화합물은 예를 들어 시스플라틴(선택적으로 아미포스틴과 조합됨), 카보플라틴, 옥살리플라틴, 디사이클로플라틴, 헵타플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴 또는 트리플라틴 테트라니트레이트, 특히 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아는 예를 들어, 사이클로포스파미드, 클로르암부실, 카르무스틴(BCNU), 암바무스틴, 벤다무스틴, 티오테파, 멜팔란, 트레오셀판, 로무스틴(CCNU), 부술판, 데카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드(선택적으로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 우라실, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 메틸사이클로헥실클로로에틸니트로소우레아, 니무스틴(ACNU), 프레드니무스틴, 메클로레타민, 에토글루시드; 스트렙토조신, 이로폴벤, 미토락톨, 글루포스파미드, 에보포스파미드, 알트레타민을 포함한 에틸렌아민 또는 메틸아멜라민, 트리에틸렌멜라민, 트리메틸올로멜라민, 트리에틸

렌포스포라마이드, 트리에틸렌티오포스포라마이드 또는 트리메틸올로멜라민으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 생체표지자, 특히 본원에 열거된 BAP1 및/또는 CDKN2A 및/또는 유전자는 방사선 치료와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료하기 위한 환자를 선택하도록 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자의 종양은 BAP1 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고 및/또는 인터페론 서명 유전자 저인 것으로 결정되고, 방사선 치료와 조합되어 MDM2 길항제에 의해 치료된다.

- [1037] 다른 실시형태에서, 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은
- [1038] (a) 상기 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 정상 수준 또는 높은 수준의 BAP1 및/또는 CDKN2A(또는 낮은 수준의 인터페론 서명)를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [1039] (b) 단계 (a)에서 선택된 상기 환자에게 치료적 유효량의 MDM2 길항제 및 예를 들어 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 낮추는 것(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는 것)에 의해 MDM2 길항제에 대한 민감도를 유도하는 제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [1040] 일 실시형태에서, BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 저하시키는(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는) 제제 또는 치료는 항암제 또는 치료이다. 일 실시형태에서, BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 저하시키는(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는) 제제 또는 치료는 재조합 인터페론(예컨대, 인터페론- γ 및 인터페론 α) 및 인터류킨(예를 들어, 인터류킨 2), 예를 들어 알데스류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 또는 페그인터페론 알파 2b, 또는 DNA 보수 억제제, 예컨대 PARP 억제제, 또는 IAP 길항제 또는 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴(선택적으로 아미포스틴과 조합됨), 카보플라틴 또는 옥살리플라틴; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 사이클로포스파미드, 클로르암부실, 카르무스틴(BCNU), 벤다무스틴, 티오테과, 멜팔란, 트레오셀판, 로무스틴(CCNU), 알트레타민, 부술판, 데카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드(선택적으로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 우라실, 메클로르에타민, 메틸사이클로헥실클로로에틸니트로소우레아, 또는 니무스틴(ACNU), 및/또는 방사선 치료이다.
- [1041] 일 실시형태에서, 민감도를 유도하는, 예를 들어 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 저하시키는(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는) 제제 또는 치료는 재조합 인터페론 및 인터류킨, DNA 보수 억제제, IAP 길항제 또는 백금 화합물이다. 일 실시형태에서, 민감도를 유도하는, 예를 들어 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 저하시키는(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는) 제제 또는 치료는 IAP 길항제이다.
- [1042] 일 실시형태에서, 세포자멸사를 촉발하는 제제 또는 치료는 IAP 길항제이다. 일 실시형태에서, IAP 길항제는 LCL-161(Novartis), Debio-1143(Debiopharma / Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711(TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459(Genentech), JP1201(Joyant), T-3256336(Takeda), GDC-0152(Genentech) 또는 HGS-1029 / AEG-40826(HGS/ Aegera)이다.
- [1043] 일 실시형태에서, IAP 길항제는 ASTX660, LCL-161(Novartis), Debio-1143(Debiopharma / Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711(TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459(Genentech), JP1201(Joyant), T-3256336(Takeda), GDC-0152(Genentech) 또는 HGS-1029 / AEG-40826(HGS/ Aegera)이다. 일 실시형태에서, IAP 길항제는 ASTX660이다. 일 실시형태에서, 본 발명은 MDM2 길항제, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 및 ASTX660의 조합에 관한 것이다.
- [1044] 일 양태에서, 본 발명은
- [1045] (i) (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 ("이소인돌린-1-온 화합물") 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염; 및
- [1046] (ii) 1-{6-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-(하이드록시메틸)-3,3-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일}-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]메틸]피페라진-1-일}에탄-1-온("ASTX660") 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 조합을 제공한다.
- [1047] 특히, 본 발명의 이 양태는
- [1048] 본원에 개시된 것과 같은 조합(예를 들어, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한

한 염의 조합) 및 선택적으로 1종 이상(예를 들어, 1종 또는 2종)의 다른 치료제(예를 들어, 항암제)를 포함하는 조합을 제공한다.

- [1049] 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본원에 개시된 것과 같은 조합으로서, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 물리적으로 회합된다.
- [1050] 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합으로서, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 (a) 혼합물로 있거나; (b) 화학적으로/물리화학적으로 연결되거나; (c) 화학적으로/물리화학적으로 함께 포장되거나; (d) 비혼합되지만 함께 포장 또는 함께 제공된다.
- [1051] 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합으로서, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 비물리적으로 회합된다.
- [1052] 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합으로서, 조합은 (a) 2종 이상의 화합물의 물리적 회합을 형성하기 위한 적어도 1종의 화합물의 즉석의 회합을 위한 설명서와 함께 2종 이상의 화합물 중 적어도 1종; 또는 (b) 2종 이상의 화합물과의 병용 치료를 위한 설명서와 함께 2종 이상의 화합물 중 적어도 1종; 또는 (c) 2종 이상의 화합물의 다른 것(들)이 투여된(또는 투여되는) 환자 집단에 대한 투여를 위한 설명서와 함께 2종 이상의 화합물 중 적어도 1종; 또는 (d) 2종 이상의 화합물의 다른 것(들)과 조합하여 사용하기 위해 특이적으로 적응된 양 또는 형태의 2종 이상의 화합물 중 적어도 1종을 포함한다.
- [1053] 약제학적 키트 또는 환자 팩의 형태의 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합.
- [1054] 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합을 포함하는 약제학적 조성물.
- [1055] 치료에 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합, 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 포함하는 약제학적 조성물.
- [1056] 본원에 기재된 것과 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 포함하는 약제학적 조성물.
- [1057] 본원에 기재된 것과 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 포함하는 약제학적 조성물의 용도.
- [1058] 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 본

원에 기재된 것과 같은 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 방법.

- [1059] (i) 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 (ii) 본원에 정의된 것과 같은 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 것과 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 방법.
- [1060] 본원에 개시된 것과 같은 용도를 위한, 특히 본원에 개시된 것과 같은 예방 또는 치료를 위한 방법에 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 조합을 포함하는 약제학적 조성물로서, 질환 상태 또는 병태는 MDM2-p53에 의해 매개된다.
- [1061] 본원에 개시된 것과 같은 용도를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 조합을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 사용한 예방 또는 치료를 위한 방법으로서, 환자는 하나 이상의 인터페론 서명 유전자의 특정 BAP1 고갈된 및/또는 CDKN2A 고갈된 및/또는 증가된 발현에서 본원에 기재된 생체표지자에 따라 선택된다.
- [1062] 본원에 개시된 것과 같은 용도를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 조합을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 사용한 예방 또는 치료를 위한 방법으로서, 환자는 BAP1 및/또는 CDKN2A 정상 또는 고 및/또는 인터페론 서명 유전자 저 증양을 갖는 것으로 선택된다.
- [1063] 본원에 개시된 것과 같은 용도를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 조합을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 사용한 예방 또는 치료를 위한 방법으로서, 질환 상태 또는 병태는 암이다.
- [1064] 본원에 개시된 것과 같은 용도를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합 또는 조합을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 본원에 개시된 것과 같은 조합을 사용한 예방 또는 치료를 위한 방법으로서, 질환 상태 또는 병태는 급성 골수성 백혈병인 암이다.
- [1065] 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료를 위한 본원에 개시된 것과 같은 용도를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합.
- [1066] 본원에 기재된 것과 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 이소인돌린-1-온 화합물은 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과 조합되어 사용된다.
- [1067] 본원에 기재된 것과 같은 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 이소인돌린-1-온 화합물은 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과 조합되어 사용된다.
- [1068] 본원에 기재된 것과 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 치료제는 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과 조합되어 사용된다.
- [1069] 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 선택적으로 하나 이상의 다른 치료제와의 병용 치료에서 이를 필요로 하는 환자에서 암을 예방하거나 치료하거나 관리하는 데 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

- [1070] 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도로서, 환자는 다른 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의해 치료된다.
- [1071] 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도로서, 환자는 본원에 개시된 것과 같은 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의해 치료된다.
- [1072] 암을 겪는 환자에서 반응을 향상시키거나 강화시키는 데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도로서, 환자는 다른 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의해 치료된다.
- [1073] 포유류에서 비정상 세포 성장을 포함하거나 이로부터 생긴 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 포유류는 다른 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의한 치료를 받는다.
- [1074] 포유류에서 비정상 세포 성장을 포함하거나 이로부터 생긴 질환 또는 병태를 완화하거나 이의 발생률을 감소시키는 데 사용하기 위한, 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 포유류는 다른 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의한 치료를 받는다.
- [1075] 종양 세포의 성장을 억제하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 본원에 개시된 것과 같은 조합(예를 들어, 이소인돌린-1-온 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조합)의 용도.
- [1076] 암 치료에서의 동시의, 별개의 또는 순차적인 사용을 위한 조합된 제제로서의, 제1 활성 성분으로서의 이소인돌린-1-온 화합물, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 추가 활성 성분으로서의 추가 치료제, 예를 들어 ASTX660, 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 생성물.
- [1077] 일 실시형태에서, 조합에 사용된 추가 치료제는 BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 저하시키는(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는) 제제 또는 치료이다. 일 실시형태에서, BAP1 및/또는 CDKN2A의 수준을 저하시키는(또는 인터페론 서명의 수준을 증가시키는) 제제 또는 치료는 재조합 인터페론(예컨대, 인터페론- γ 및 인터페론 α) 및 인터류킨(예를 들어, 인터류킨 2), 예를 들어 알테스류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 또는 페그인터페론 알파 2b, 또는 DNA 보수 억제제, 예컨대 PARP 억제제, 또는 IAP 길항제 또는 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴(선택적으로 아미포스틴과 조합됨), 카보플라틴 또는 옥살리플라틴; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 사이클로포스파미드, 클로르암부실, 카르무스틴(BCNU), 벤다무스틴, 티오테파, 멜팔란, 트레오실판, 로무스틴(CCNU), 알트레타민, 부술판, 데카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드(선택적으로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카바진, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 우라실, 메클로르에타민, 메틸사이클로헥실글로로에틸니트로소우레아, 또는 니무스틴(ACNU), 및/또는 방사선 치료이다.
- [1078] 1-{6-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-(하이드록시메틸)-3,3-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일}-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]메틸]피페라진-1-일]에탄-1-온(ASTX660) 및 락테이트 염을 포함하는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하고 단리하고 정제하기 위한 특정 공정은 2015년 6월 25일에 국제공개 WO 2015/092420호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2014/053778호에서의 실시예 2에서 발견될 수 있다. 일 실시형태에서, 이것은 1-{6-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-(하이드록시메틸)-3,3-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일}-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]메틸]피페라진-1-일]에탄-1-온의 락테이트 염이다.
- [1079] 본 발명의 조합에 존재하는 각각의 화합물은 개별적으로 다양한 용량 스케줄로 그리고 다양한 경로를 통해 주어질 수 있다. 이와 같이, 2종 이상의 제제 각각의 약량은 상이할 수 있고, 그 각각은 동일한 시기에 또는 상이한 시기에 투여될 수 있다. 당업자는 그 자신의 보편적인 일반 지식을 통해 투약 요법 및 사용을 위한 병용 요

법을 알게 될 것이다. 예를 들어, 본 발명에 사용된 화합물은 기존의 병용 요법에 따라 투여되는 1종 이상의 다른 제제와 병용되어 사용될 수 있다. 표준 치료 요법의 예가 아래에 제공된다.

- [1080] 타산 화합물은 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 50 내지 400 mg(mg/m²), 예를 들어 75 내지 250 mg/m²의 투여량으로, 특히 파클리탁셀에 대해 약 175 내지 250 mg/m²의 투여량 및 도세탁셀에 대해 약 75 내지 150 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1081] 캄프토테신 화합물은 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 0.1 내지 400 mg(mg/m²), 예를 들어 1 내지 300 mg/m²의 투여량으로, 특히 이리노테칸에 대해 약 100 내지 350 mg/m²의 투여량 및 토포테칸에 대해 약 1 내지 2 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1082] 항-중양 포도필로독소 유도체는 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 30 내지 300 mg(mg/m²), 예를 들어 50 내지 250 mg/m²의 투여량으로, 특히 에토포사이드에 대해 약 35 내지 100 mg/m²의 투여량 및 테니포사이드에 대해 약 50 내지 250 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1083] 항-중양 빈카 알칼로이드는 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 2 내지 30 mg(mg/m²)의 투여량으로, 특히 빈블라스틴에 대해 약 3 내지 12 mg/m²의 투여량으로, 빈크리스틴에 대해 약 1 내지 2 mg/m²의 투여량으로, 및 비노렐빈에 대해 약 10 내지 30 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1084] 항-중양 뉴클레오사이드 유도체는 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 200 내지 2500 mg(mg/m²), 예를 들어 700 내지 1500 mg/m²의 투여량으로, 특히 5-FU에 대해 200 내지 500 mg/m²의 투여량으로, 겐시타빈에 대해 약 800 내지 1200 mg/m²의 투여량으로 및 카페시타빈에 대해 약 1000 내지 2500 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1085] 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아는 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 100 내지 500 mg(mg/m²), 예를 들어 120 내지 200 mg/m²의 투여량으로, 특히 사이클로포스파미드에 대해 약 100 내지 500 mg/m²의 투여량으로, 클로르암부실에 대해 약 0.1 내지 0.2 mg/kg의 투여량으로, 카르무스틴에 대해 약 150 내지 200 mg/m²의 투여량으로, 및 로무스틴에 대해 약 100 내지 150 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1086] 항-중양 안트라사이클린 유도체는 유리하게는 치료의 과정에 따라 체표면적의 평방미터당 10 내지 75 mg(mg/m²), 예를 들어 15 내지 60 mg/m²의 투여량으로, 특히 독소루비신에 대해 약 40 내지 75 mg/m²의 투여량으로, 다우노루비신에 대해 약 25 내지 45 mg/m²의 투여량으로, 및 이다루비신에 대해 약 10 내지 15 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1087] 항에스트로젠 물질은 유리하게는 특정 물질 및 치료되는 병태에 따라 매일 약 1 내지 100 mg의 투여량으로 투여된다. 타목시펜은 유리하게는 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 치료를 지속하며 1일 2회 5 내지 50 mg, 통상적으로 10 내지 20 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 타목시펜은 유리하게는 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 치료를 지속하며 1일 1회 60 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 아나스트로졸은 유리하게는 1일 1회 약 1 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 드롤록시펜은 유리하게는 1일 1회 약 20 내지 100 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 랄록시펜은 유리하게는 1일 1회 약 60 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 엑세메스탄은 유리하게는 1일 1회 약 25 mg의 투여량으로 경구로 투여된다.
- [1088] 항체는 유리하게는 체표면적의 평방미터당 약 1 내지 5 mg(mg/m²)의 투여량으로, 또는 다르게 한다면 당해 분야에 알려진 대로, 투여된다. 트라스투주맙은 유리하게는 체표면적의 평방미터당 1 내지 5 mg(mg/m²), 특히 2 내지 4 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1089] 화학식 (I^o)의 화합물이 1종, 2종, 3종, 4종 이상(통상적으로, 1종 또는 2종, 보다 통상적으로 1종)의 다른 치료제와의 병용 치료에서 투여되는 경우, 상기 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투

여되는 경우, 2종 이상의 화합물은 유리한 효과 또는 상승 효과가 달성되는 것을 보장하기에 충분한 기간 내에 그리고 양 및 방식으로 투여될 것이다. 순차적으로 투여될 때 이들은 가깝게 떨어진 간격으로(예를 들어, 5분 내지 10분의 기간에 걸쳐) 또는 더 긴 간격으로(예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 또는 그 이상 떨어져 또는 필요할 때 훨씬 더 긴 기간 떨어져서) 투여될 수 있고, 정확한 투여량 요법은 치료제(들)의 특성과 상응한다. 이 투여량은 예를 들어 7일, 14일, 21일 또는 28일마다 반복될 수 있는 치료의 과정에 따라 예를 들어 1회, 2회 또는 그 이상으로 투여될 수 있다.

[1090] 통상적인 방법과 투여 순서 및 조합의 각각의 구성성분에 대한 각각의 투약량 및 요법은 특정한 다른 의학 제제 및 투여되는 본 발명에 사용된 화합물, 이들의 투여 경로, 치료되는 특정 종양 및 치료되는 특정 숙주에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 최적 방법 및 투여 순서 및 투여량 및 요법은 종래의 방법을 사용하여 그리고 본원에 제시된 정보의 면에서 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[1091] 본 발명에 따른 화합물 및 하나 이상의 다른 항암제(들)의 중량비는 조합으로 주어지는 경우 당업자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비율 및 투약의 정확한 투약량과 빈도는, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 본 발명에 따른 특정 화합물 및 사용되는 다른 항암제(들), 치료되는 특정 병태, 치료되는 질환의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이요법, 투여 시간 및 일반 건강 조건, 투여 방식뿐만 아니라 개체가 복용하고 있을 수 있는 다른 약제에 따라 달라진다. 더욱이, 일일 유효량은 치료되는 대상체의 반응에 따라 그리고/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 낮아지거나 증가될 수 있다. 본 MDM2 길항제 및 다른 항암제에 대한 특정 중량비는 1/10 내지 10/1, 더 특히 1/5 내지 5/1, 훨씬 더 특히 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.

[1092] 본 발명의 화합물은 또한 비화학치료학적 치료, 예컨대 방사선치료, 광역학적 치료, 유전자 치료, 수술 및 조절된 식이요법과 함께 또한 투여될 수 있다. 방사선치료는 급진적인, 완화적인, 보조적인, 신생보조적인 또는 예방적 목적을 위한 것일 수 있다.

[1093] 본 발명의 화합물은 또한 방사선치료 및 화학치료를 위해 종양 세포를 감작시키는 데 있어서 치료 적용을 갖는다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 "방사선감작제(radiosensitizer)" 및/또는 "화학감작제(chemosensitizer)"로서 사용될 수 있거나, 또 다른 "방사선감작제" 및/또는 "화학감작제"와 병용되어 주어질 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명에 사용된 화합물은 화학감작제로서 사용되기 위한 것이다.

[1094] "방사선감작제"라는 용어는 이온화 방사선에 대한 세포의 민감도를 증가시키기 위해 그리고/또는 이온화 방사선으로 치료 가능한 질환의 치료를 촉진하기 위해 치료적 유효량으로 환자에게 투여되는 분자로서 정의된다.

[1095] "화학감작제"라는 용어는 화학치료에 대한 세포의 민감도를 증가시키기 위해 그리고/또는 화학치료로 치료 가능한 질환의 치료를 촉진하기 위해 치료적 유효량으로 환자에게 투여되는 분자로서 정의된다.

[1096] 많은 암 치료 프로토콜은 현재 x-선의 방사선과 함께 방사선감작제를 이용한다. x-선 활성화된 방사선감작제의 예는 메트로니다졸, 미소니다졸, 데스메틸미소니다졸, 피모니다졸, 에타니다졸, 니모라졸, 미토마이신 C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, 니코틴아미드, 5-브로모데옥시우리딘(BUdR), 5-요오도데옥시우리딘(IUdR), 브로모데옥시시티딘, 플루오로데옥시우리딘(FudR), 하이드록시우레아, 시스플라틴, 및 이의 치료학적으로 효과적인 유사체 및 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[1097] 암의 광역학적 치료법(PDT)은 가시광을 감작제의 방사선 활성화제로서 이용한다. 광역학적 방사선감작제의 예는 헤마토포르피린 유도체, 포토프린, 벤조포르피린 유도체, 주석 에티오포르피린, 페오포르비드-a, 박테리오클로로필-a, 나프트할로시아닌, 프탈로시아닌, 아연 프탈로시아닌, 및 이의 치료학적으로 효과적인 유사체 및 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다.

[1098] 방사선감작제는, 표적 세포에의 방사선감작제의 혼입을 촉진하는 화합물; 표적 세포에의 치료제, 영양소, 및/또는 산소의 유동을 제어하는 화합물; 추가 방사선과 함께 또는 이것 없이 종양에 작용하는 화학치료제; 또는 암 또는 다른 질환을 치료하기 위한 다른 치료학적으로 효과적인 화합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.

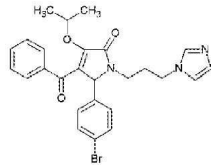
[1099] 화학감작제는, 표적 세포에의 화학감작제의 혼입을 촉진하는 화합물; 표적 세포에의 치료제, 영양소, 및/또는 산소의 유동을 제어하는 화합물; 종양에 작용하는 화학치료제; 또는 암 또는 다른 질환을 치료하기 위한 다른 치료학적으로 효과적인 화합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다. 칼슘 길항제, 예를 들어 베라파밀은 허용된 화학치료제에 대해 내성인 종양 세포에서 화학민감도를 확립하기 위해 그리고 약물-민감도 악성물에서 이러한 화합물의 효능을 강화시키기 위해 항신생물제

와 병용되어 유용한 것으로 발견된다.

- [1100] 다른 화학치료제와 조합하여 사용하기 위해, 화학식 (I^o)의 화합물 및 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 다른 치료제는 예를 들어 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 치료제를 함유하는 투약 형태에서, 즉, 모든 구성성분을 함유하는 일원화 약제학적 조성물에서 함께 제형화될 수 있다. 대안에서, 개별 치료제는 별개로 제형화되고, 선택적으로 이들의 사용 설명서와 함께 키트 형태로 함께 제시될 수 있다.
- [1101] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I^o)의 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 선택적으로 하나 이상의 치료제(들)와 함께 포함한다.
- [1102] 다른 실시형태에서, 본 발명은 종양 세포의 성장을 저해시키기 위한 약제학적 조성물의 제조에서의 본 발명에 따른 조합의 용도에 관한 것이다.
- [1103] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 암을 겪고 있는 환자의 치료에서의 동시 사용, 별개 사용 또는 순차 사용을 위한 조합 제제로서의 화학식 (I^o)의 화합물 및 하나 이상의 항암제를 함유하는 생성물에 관한 것이다.
- [1104] 본 발명의 소정의 실시형태는 번호 매겨진 실시형태의 하기 목록에 요약되어 있다.
- [1105] 1. 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제로서, 암은
- [1106] BAP1 고갈되고/되거나;
- [1107] CDKN2A 고갈되고/되거나;
- [1108] CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMM3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, MDM2 길항제.
- [1109] 2. 실시형태 1에 있어서, 환자 조직의 샘플은 치료 전의 암 발현 프로파일을 결정하도록 시험되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1110] 3. 실시형태 2에 있어서, 샘플은 암 DNA, ctDNA, 또는 암 세포를 포함하는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1111] 4. 실시형태 2 또는 실시형태 3에 있어서, 시험은 단백질, mRNA 및/또는 ctDNA를 검출하기 위한 검정을 포함하는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1112] 5. 실시형태 4에 있어서, (i) 단백질은 면역검정, 단백질 결합 검정, 항체 기반 검정, 항원 결합 단백질 기반 검정, 단백질 기반 어레이, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 유세포 분석법, 단백질 어레이, 블롯, 웨스턴 블롯, 비탁법, 비탁분석, 크로마토그래피, 질량 분광법, 효소 활성, 방사면역검정, 면역형광, 면역화학발광, 면역전기화학발광, 면역전기영동, 경쟁적 면역검정, 또는 면역침전을 사용하여 검출되고/되거나; (ii) mRNA는 RT-PCR 또는 정량적 유전자 발현 검정을 사용하여 검출되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1113] 6. 실시형태 2 내지 실시형태 5 중 어느 한 하나에 있어서, 환자는 결정된 발현 프로파일에 기초하여 치료에 선택되는, 용도를 위한 MDM2 길항제.
- [1114] 7. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, 암은 비소세포 폐 암종, 중피종, 교모세포종 또는 신장 투명 신세포 암종인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1115] 8. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, 암은 P53 야생형인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1116] 9. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, 암 세포는 치료 단계 후에 세포자멸사를 겪는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1117] 10. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, 활성화된 카스파제-3은 적어도 일정 비율의 암 세포에서 MDM2 길항제에 의해 유도되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1118] 11. 실시형태 10에 있어서, 활성화된 카스파제-3은 적어도 40%의 암 세포 또는 적어도 60%의 암 세포에서 MDM2

길항제에 의해 유도되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

- [1119] 12. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, 암은 대조군에 비해 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1 및 WARS 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1120] 13. 실시형태 12에 있어서, 암은 CXCL10 또는 CXCL11의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1121] 14. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, 암은 IRF7, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, IRF9, FLI1 및 BRCA1 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 증가된 발현을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1122] 15. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I⁰)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.
- [1123] 16. 임의의 이전의 실시양태에 있어서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232, ALRN-6924, ALRN-6924, CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, RO-6839921, ATSP-



7041, SAH-p53-8, PM-2, K-178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제.

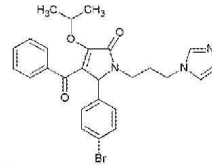
- [1124] 17. 인간 환자의 암 세포 샘플에서,
- [1125] BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현을 검출하는 단계; 및
- [1126] 암이 MDM2 길항제에 의한 치료에 감수성인지를 평가하기 위한 생체표지자 또는 생체표지자들로서 사용하는 용도로서, 예를 들어 MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I⁰)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 용도.
- [1127] 18. MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 인간 암 환자의 반응성을 예측하거나 평가하는 방법으로서,
- [1128] BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현을 검출하는 단계; 및
- [1129] 시험된 발현 수준이 암이 MDM2 길항제로 치료되어야 한다는 것을 나타내는지 결정하는 단계를 포함하는,


방법.

- [1130] 19. 실시형태 18에 있어서, 평가 단계는 발현 수준을 (i) MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 반응성 또는 비반응성과 연관된 발현 수준 또는 (ii) 동일한 유형의 건강한 비암 세포로부터의 발현 수준과 비교하는 것을 포함하는, 방법.
- [1131] 20. 실시형태 18 또는 실시형태 19에 있어서, 환자는 생체표지자 프로파일에 기초하여 그룹으로 분류되고, 선택적으로 그룹은
 - [1132] (i) 반응자 및 비반응자; 또는
 - [1133] (ii) 강한 반응자를 포함하거나 이들로 이루어지는, 방법.
- [1134] 21. 실시형태 18 내지 실시형태 20 중 어느 하나에 있어서, 환자는 CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 표지자들 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상이 치료에 적합하지 않은 것으로 동정된 환자에서보다 더 높은 수준으로 발현될 때 치료에 특히 적합한 것으로 동정되는, 방법.
- [1135] 22. 실시형태 18 내지 실시형태 21 중 어느 하나에 있어서, (i) MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 비반응성과 연관된 발현 수준 또는 (ii) 동일한 유형의 건강한 비암 세포로부터의 발현 수준에 비해 감소된 BAP1 발현 및/또는 감소된 CDKN2A 발현이 검출될 때 환자는 MDM2 길항제에 의한 치료에 대해 동정되는, 방법.
- [1136] 23. 실시형태 18 내지 실시형태 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 인간 환자로부터의 암 세포의 샘플에서 생체표지자의 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1137] 24. 실시형태 23에 있어서, 검출은 시험관내 검출 검정을 사용하여 수행되는, 방법.
- [1138] 25. MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 인간 암 환자의 감수성을 결정하는 방법으로서, 환자로부터의 암 세포의 샘플에서
 - [1139] BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현을 검출하는 단계; 및
 - [1140] 환자에서의 암이 MDM2 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있는지를 샘플에서의 생체표지자의 발현 수준에 기초하여 평가하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1141] 26. 암을 겪는 인간 환자에서
 - [1142] BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 발현을 검출하는 방법.
 - [1143] 27. 실시형태 26에 있어서,
 - [1144] (a) 인간 환자로부터의 암 세포의 샘플을 얻는 단계; 및
 - [1145] (b) 샘플을 생체표지자의 발현을 검출하기 위한 하나 이상의 시약과 접촉시켜 상기 생체표지자가 샘플링된 암 세포에서 발현되는지를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1146] 28. 실시형태 18 내지 실시형태 27 중 어느 하나에 있어서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I^o)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-

1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

- [1147] 29. 실시형태 18 내지 실시형태 27 중 어느 하나에 있어서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232, ALRN-6924, ALRN-6924, CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, RO-

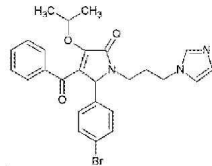



6839921, ATSP-7041, SAH-p53-8, PM-2, K-178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [1148] 30. 실시형태 18 내지 실시형태 29 중 어느 하나에 있어서, MDM2 길항제를 투여함으로써 환자에서 암을 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

- [1149] 31. 실시형태 30에 있어서, MDM2 길항제는 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (I⁰)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 또는 이의 호변이성질체, *N*-옥사이드, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

- [1150] 32. 실시형태 30에 있어서, MDM2 길항제는 이다사누틀린, HDM-201, KRT-232, ALRN-6924, ALRN-6924, CGM-097, 밀라테메탄 토실레이트, APG-115, BI-907828, LE-004, DS-5272, SJ-0211, BI-0252, AM-7209, SP-141, SCH-1450206, NXN-6, ADO-21, CTX-50 - CTX-1, ISA-27, RO-8994, RO-6839921, RO-6839921, ATSP-7041, SAH-p53-8,



PM-2, K-178, MMRi-64 및 , 또는 이의 호변이성질체 또는 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [1151] 33. 실시형태 30 내지 실시형태 32 중 어느 하나에 있어서, 치료는 상기 방법의 결과에 기초하여 환자에게 제공되는, 방법.

- [1152] 34. 인간 환자로부터의 샘플에서 MDM2 억제에 대한 민감도를 나타내는 적어도 하나의 생체표지자의 발현 수준을 검출하기 위한 키트 또는 기기로서,

- [1153] BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상의 하나 이상을 검출하기 위한 검출 시약을 포함하는, 키트 또는 기기.

- [1154] 35. 인간 암 환자의 MDM2 길항제에 의한 치료에 대한 적합성을 결정하기 위한 시스템으로서, 대상체로부터의 샘플에서 생체표지자 발현 수준을 나타내는 일단의 생체표지자들과 연관된 데이터를 포함하는 환자로부터의 샘플과 연관된 데이터를 저장하기 위한 저장 메모리 - 상기 일단의 생체표지자들은

- [1155] BAP1, CDKN2A, CXCL10, CXCL11, RSAD2, MX1, BATF2, IFI44L, IFITM1, ISG15, CMPK2, IFI27, CD74, IFIH1, CCRL2, IFI44, HERC6, ISG20, IFIT3, HLA-C, OAS1, IFI35, IRF9, EPSTI1, USP18, BST2, CSF1, C1S, DHX58, TRIM14, OASL, IRF7, LGALS3BP, DDX60, LAP3, LAMP3, PARP12, PARP9, SP110, PLSCR1, WARS, STAT1, IRF3, IRF5, MSC, JUN, SPI1, IRF1, COMMD3-BMI1, STAT2, RUNX3, SREBF1, FLI1 및 BRCA1 중 하나 이상을 포함함 -; 및

- [1156] 환자를 분류하기 위해 저장 메모리에 통신 가능하게 연결된 프로세서를 포함하는, 시스템.

- [1157] 36. 임의의 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 암은 BAP1 소실을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용

하기 위한 MDM2 길항제, 용도, 방법, 키트, 또는 시스템.

[1158] 37. 임의의 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 암은 CDKN2A 소실을 나타내는, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 MDM2 길항제, 용도, 방법, 키트 또는 시스템.

[1159] 이제는 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 본 발명을 더 설명한다.

[1160] 실시예

[1161] 이제는 본 발명에 사용하기 위한 MDM2 길항제는 하기 실시예에 기재된 구체적인 실시형태를 참조하여 예시될 것 이지만 이들로 제한되지는 않는다. 화합물은 자동화 명명 패키지, 예컨대 AutoNom(MDL) 또는 ChemAxon Structure to Name을 사용하여 명명되거나 화학 공급자에 의해 명명된 것과 같다.

[1162] 하기 제1 세트의 실시예들의 MDM2 길항제(여기서, cyc는 Het임)는 2017년 4월 6일에 국제공개 WO 2017/055860 호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053042호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다:

실시예	명칭
1	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
2	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
3	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(2-하이드록시메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
4	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-[[3-(하이드록시메틸)옥세탄-3-일]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
5	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸사이클로프로판-1-카복실산
6	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(4-클로로페닐)에틸]-3-(2,3-디하이드록시-2-메틸프로프옥시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
7	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(4-클로로페닐)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
8 및 9	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-6-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
10 및 11	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(4-클로로페닐)에틸]-6-(2-하이드록시-1-메톡시프로판-2-일)-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
12 및 13	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-6-[1-(디메틸아미노)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
14	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
15	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(4-클로로페닐)에틸]-6-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
16	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
17	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-[(1H-피라졸-4-일)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
18	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸사이클로프로판-1-카보니트릴
19	N-[[1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸]사이클로프로필]메틸]메탄설폰아미드
20	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-에티닐페닐)메틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
21	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-에티닐페닐)메틸]-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
22 및 23	(3R)-3-(4-클로로페닐)-6-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-2-[(4-에티닐페닐)메틸]-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1163]

실시예	명칭
24	4-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-((1-[하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필)(2H ₂)메톡시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조니트릴
25	4-((1R)-1-(4-클로로페닐)-1-((1-[하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조니트릴
26	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
27 및 28	4-((1R)-1-(4-클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-1-((1-[하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조니트릴
29	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-3-((1-하이드록시사이클로프로필)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
30	2-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시}-N,N-디메틸아세타미드
31	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-((1-[메톡시메틸]사이클로프로필)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
32	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-3-((1-하이드록시메틸)사이클로부틸)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
33	5-클로로-2-((1R)-1-(4-클로로페닐)-1-((1-[하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조산
34	(3R)-2-((4-클로로-2-(모르폴린-4-실포닐)페닐)메틸)-3-(4-클로로페닐)-3-((1-[하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
35	1-((1R)-2-((4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
36	(3R)-2-((4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸)-3-(4-클로로페닐)-3-((1-[하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필)(2H ₂)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
37 및 38	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-(옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
39 및 40	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((4-클로로페닐)메틸)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-((옥솔란-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
41 및 42	(3R)-2-((4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-((1-[하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
43 및 44	(3R)-2-((4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-((1-[하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
45	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((1S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-3-((3S,4R)-4-하이드록시옥솔란-3-일)옥시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
46	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((1S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-3-((3R,4S)-4-하이드록시옥솔란-3-일)옥시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1164]

실시예	명칭
47	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
48	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-({1-[하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필}(2H ₂)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
49	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-(3-하이드록시프로포옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
50	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
51	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(2,2-디플루오로-3-하이드록시프로포옥시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
52 및 53	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-({2-[하이드록시메틸]사이클로부틸}메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
54 및 55	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-6-[2-하이드록시-1-옥소-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일]-3-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
56 및 57	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-1-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N,N-디메틸프로판아미드
58 및 59	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-1-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N-메틸프로판아미드
60	(3R)-2-[(4-클로로-2-(메틸설폰닐)페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
61 및 62	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
63 및 64	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-(2-하이드록시-1-메톡시프로판-2-일)-3-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
65 및 66	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-6-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-4-플루오로-3-({1-[하이드록시메틸]사이클로프로필}메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
67 및 68	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-[(3R)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
69 및 70	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
71	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
72	1-({(1R)-2-[(4-클로로-2-(하이드록시메틸)페닐)메틸]-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일}옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴

[1165]

실시예	명칭
73 및 74	1-(((1R)-2-(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
75 및 76	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-하이드록시사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
77 및 78	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페리딘-1-일)프로판-2-일]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
79	5-클로로-2-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-1-(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조산
80 및 81	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
82	(3R)-2-[(4-클로로-2-(디메틸포스포닐)페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
83 및 84	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[하이드록시(옥산-4-일)메틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
85 및 86	1-(((1R)-2-(4-클로로-2-메탄설폰닐페닐)메틸)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
87	5-클로로-2-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조산
88 및 89	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산
90 및 91	4-((1R)-1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-하이드록시에틸)벤조니트릴
92 및 93	4-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)-3-(하이드록시메틸)벤조니트릴
94 및 95	4-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조니트릴
96 및 97	4-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)벤조니트릴
98 및 99	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산
100	(4S)-4-(4-클로로페닐)-4-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄산

[1166]

실시예	명칭
101 및 102	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
103 및 104	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-5-(1-사이클로부틸-1-하이드록시에틸)-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
105	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
106	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
107	(4S)-4-(4-클로로페닐)-4-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]부탄산
108	(4S)-4-(4-클로로페닐)-4-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]부탄산
109	(4S)-4-(4-클로로페닐)-4-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]부탄산 (트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)
110	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-트리뷰테로메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
111	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-에톡시-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
113	4S)-4-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-4-(4-메톡시페닐)부탄산
114	(4S)-4-(4-클로로페닐)-4-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실 프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]부탄산
115	2-(5-클로로-2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)페녹시)아세트산 (트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)
116	5-클로로-2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)벤조산
117	5-클로로-2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)벤조산
118	5-클로로-2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-에톡시-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)벤조산 - (트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)
119	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)-5-메틸벤조산
120	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)-5-메톡시벤조산 - 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염
121	2-(5-클로로-2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)페닐)-2-메틸프로판산 (트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)

[1167]

실시예	명칭
122	2-(5-클로로-2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페닐]아세트산 (트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)
123	2-(5-클로로-2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페닐]아세트산
124	(2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 (“화합물 1”)
124a	(2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 (“화합물 1”) “(트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)
125 및 126	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-(2-하이드록시부탄-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
127 및 128	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(피리딘-2-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
129	(3R)-2-[(4-클로로-2-메탄설포닐페닐)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
130	4-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-옥소-1-시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]벤조니트릴
131	(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산
132 및 133	<i>tert</i> -부틸 2-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시프로필]피페리딘-1-일}아세트레이트 및 <i>tert</i> -부틸 2-{4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시프로필]피페리딘-1-일}아세트레이트
134	2-[4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시프로필]피페리딘-1-일]아세트산
135	2-[4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시프로필]피페리딘-1-일]아세트산
136	메틸 3-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시프로필]피페리딘-1-일}프로파노에이트
137	3-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시프로필]피페리딘-1-일}프로판산

[1168]

[1169]

하기 제2 세트의 실시예들의 MDM2 길항제(여기서, cyc는 Het임)는 2017년 4월 6일에 국제공개 WO 2017/055859 호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2016/053041호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다:

실시예	명칭
1	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[(1-하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필(2H ₂)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
2	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
3	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
4	1-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
5	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(1-하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필(2H ₂)메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
6	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(2-하이드록시메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
7	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[1-(하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
8	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
9	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-(3-하이드록시프로판옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
10	(3R)-2-[(5-클로로-1-옥소-1λ ⁵ -피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-3-[[1-(하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
11	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
12	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-[(1-하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필(2H ₂)메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
13	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[[1-(메톡시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
14 및 15	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-3-[[1-(하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
16 및 17	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(1,2-디하이드록시프로판-2-일)-4-플루오로-3-[(1-하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필(2H ₂)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
18 및 19	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2,4-디하이드록시부탄-2-일)-3-[[1-(하이드록시메틸]사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
20 및 21	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-5-(2,4-디하이드록시부탄-2-일)-7-플루오로-1-[(1-하이드록시(2H ₂)메틸]사이클로프로필(2H ₂)메톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴

[1170]

실시예	명칭
22 및 23	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(디메틸아미노)-2-하이드록시프로판-2-일]-4-플루오로-3-[[1-하이드록시(2H)메틸]사이클로프로필(2H)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
24 및 25	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[[1-하이드록시(2H)메틸]사이클로프로필(2H)메톡시]-6-(2-하이드록시-1-메톡시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
26	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로프옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
27	1-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카보니트릴
28	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-[(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
29	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
30	3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
31	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[1-(하이드록시사이클로프로필)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
32	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[1-하이드록시(2H)메틸]사이클로프로필(2H)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
33	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[[1-메탄설포닐사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
34	N-[1-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로필]아세트아미드
35	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[[1-하이드록시(2H)메틸]사이클로프로필(2H)메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
36	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
37	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-[[1-하이드록시(2H)메틸]사이클로프로필(2H)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-[[6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
38 및 39	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온 및 (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸]옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
40 및 41	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]옥시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴 및 6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸]옥시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴

[1171]

실시예	명칭
42 및 43	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리딘-3-카보니트릴
44 및 45	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[{(1R,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온 및 (3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[{(1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸]옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
46	(3S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
47	((3R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(4-에틸페닐)-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
48	4-[(1R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-([1-하이드록시(² H ₂)메틸]사이클로프로필)(² H ₂)메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]벤조니트릴
49	(3R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(4-플루오로페닐)-3-[[1-(하이드록시(² H ₂)메틸]사이클로프로필)(² H ₂)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
50	(3R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[1-하이드록시(² H ₂)메틸]사이클로프로필)(² H ₂)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
51	(3R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
52	(3R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-[[1-(하이드록시(² H ₂)메틸]사이클로프로필)(² H ₂)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
53	(3R)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[[1-하이드록시(² H ₂)메틸]사이클로프로필)(² H ₂)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
54	(3R)-4-클로로-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
55 및 56	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1H-피라졸-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
57 및 58	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
59	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[(2S)-3-하이드록시-2-메틸(3,3- ² H ₂)프로프옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
60	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[(2R)-3-하이드록시-2-메틸(3,3- ² H ₂)프로프옥시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
61	3-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]-1,2,6-티올란 e-1,1-디온 - 이성질체 1
62	3-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]-1,2,6-티올란 e-1,1-디온 - 이성질체 2

[1172]

실시예	명칭
63	2-[1-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸]사이클로프로판]아세토니트릴
64	(3R)-3-[(1-아세틸아제티딘-3-일)메톡시]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
65	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-[3-(하이드록시메틸)사이클로부톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
66	(3R)-3-[(1-아미노사이클로프로필)메톡시]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
67	1-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸]N-메틸사이클로프로판-1-카복사미드
68 및 69	1-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
70 및 71	1-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(5-클로로피리딘-2-일)에틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸]사이클로프로판-1-카복사미드 및 1-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(1R)-1-(5-클로로피리딘-2-일)에틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
72	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(5-클로로피리딘-2-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
73	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-((2-하이드록시메틸)사이클로펜틸)옥시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]피리딘-3-카보니트릴
74	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
75	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[(3S)-옥솔란-3-일)옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
76	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[(3R)-옥솔란-3-일)옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
77 및 78	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(피리딘-3-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
79 및 80	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
81	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-((시스-3-하이드록시사이클로부틸)메톡시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]피리딘-3-카보니트릴
82 및 83	1-((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
84	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-(3-하이드록시사이클로부톡시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]피리딘-3-카보니트릴
85 및 86	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1173]

실시예	명칭
87	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-1-(사이클로프로필메톡시)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
88	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1-옥소-1λ ⁵ -피리딘-3-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
89 및 90	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
91 및 92	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
93	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
94	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-(2-메탄설포닐에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
95	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(사이클로부틸메톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
96	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-(2-하이드록시-2-메틸프로프옥시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
97 및 98	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-(2-하이드록시부톡시)-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
99 및 100	2-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시프로프옥시]-N,N-디메틸아세트아미드
101	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[[1-(2-하이드록시에톡시)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
102 및 103	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(2-하이드록시에톡시)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
104 및 105	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
106 및 107	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(모르폴린-4-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
108 및 109	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(메틸아미노)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
110 및 111	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(사이클로프로필아미노)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
112 및 113	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
114 및 115	N-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시프로필]아세트아미드
116 및 117	(3R)-6-[1-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1174]

실시예	명칭
118 및 119	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(2-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
120 및 121	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(피리미딘-5-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
122 및 123	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(피리딘-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
124	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(2-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
125 및 126	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
127	1-(((1R)-5-[1-(4-아세틸페페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
128 및 129	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(4-메틸페페라진-1-일)프로판-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
130 및 131	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시-1-메톡시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
132 및 133	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
134 및 135	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1H-피라졸-5-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
136 및 137	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸페페라진-1-일)프로판-2-일]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
138 및 139	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(디메틸아미노)-2-하이드록시프로판-2-일]-4-플루오로-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
140 및 141	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(1-에톡시-2-하이드록시프로판-2-일)-4-플루오로-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
142 및 143	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)(² H ₂)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(² H ₃)메톡시프로판-2-일]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
144	2-[[1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로필]메톡시]아세트산
145 및 146	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N-메틸프로판아미드
147 및 148	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-N-에틸-2-하이드록시프로판아미드
149 및 150	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-하이드록시프로판아미드

[1175]

실시예	명칭
151 및 152	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N-(프로판-2-일)프로판아미드
153 및 154	6-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(1-하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
155	2-([(1-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로필]메틸)아미노)-N-메틸아세타미드
156	N-[[1-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸]사이클로프로필]메틸]아세타미드
157 및 158	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(2-옥소이미다졸 idin-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
159 및 160	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
161 및 162	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-하이드록시메틸]-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
163 및 164	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
165 및 166	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1,3-티아졸-2-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
167	(2S)-3-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)-2-메틸프로판아미드
168	(2R)-3-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)-2-메틸프로판아미드
169	6-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]에틸]피리딘-3-카보니트릴
170	6-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]에틸]피리딘-3-카보니트릴
171 및 172	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-[[1-메탄설피닐]사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
173	6-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴.
174	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1S)-1-(5-클로로피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-일]-4-플루오로-3-[[1-(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
175 및 176	1-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[하이드록시(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
177 및 178	1-([(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸]사이클로프로판-1-카복사미드

[1176]

실시예	명칭
179 및 180	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-[1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1-하이드록시에틸]-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
181 및 182	(3R)-6-{1-[1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-1-하이드록시에틸}-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
183 및 184	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1-하이드록시에틸]-4-플루오로-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
185 및 186	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
187 및 188	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
189 및 190	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
191 및 192	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(1-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-일)-1-하이드록시에틸]-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
193 및 194	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1,3-티아졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
195 및 196	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
197 및 198	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-[1-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-하이드록시에틸]-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
199 및 200	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
201 및 202	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
203 및 204	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
205	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
206	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-트랜스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
207	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-트랜스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
208	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1177]

실시예	명칭
209	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-2-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
210	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-2-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
211	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
212	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
213	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-(2-하이드록시메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
214	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
215	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
216	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
217	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
218	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일]옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
219	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
220	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
221	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(2R)-2-하이드록시프로프옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
222	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(3S)-옥솔란-3-일]옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
223	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(3S)-옥솔란-3-일]옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
224	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1178]

실시예	명칭
225	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2-[(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
226	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
227	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2-[(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
228	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
229	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
230	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
231	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
232	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
233 및 234	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(피리딘-3-일옥시)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
235	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(1-에톡시-2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
236	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(1-에톡시-2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
237	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
238	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
239	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
240	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-[(옥산-4-일)아미노]프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
241	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(3-옥소피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
242	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(1,4-디아제판-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1179]

실시예	명칭
243	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(1,4-디아제판-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
244	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(옥산-4-일)아미노]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
245	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(3-옥소피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
246	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
247	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
248	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
249	4-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시프로필}-1 β -티오모르폴린-1,1-디온
250	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
251	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
252	4-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시프로필}-1 β -티오모르폴린-1,1-디온
253	(3R)-6-[1-[(1-아세틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
253a	(3R)-6-[1-[(1-아세틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
254	(3R)-6-[1-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
255	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
256	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
257	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
258	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
259	(3R)-6-[1-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
260	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(5-옥소-1,4-디아제판-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
261	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(5-옥소-1,4-디아제판-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1180]

실시예	명칭
262	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피라진-5-일}프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
263	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
264	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
265	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(2R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
266	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
267	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(2R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
268	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
269	(3R)-6-[1-(아제티딘-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
270	(3R)-6-[1-(아제티딘-1-일)-2-하이드록시프로판-2-일]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
271	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
272	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
273	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
274	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(2S)-2,4-디메틸피페라진-1-일]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
275	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피라진-5-일}프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
276 및 277	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
278 및 279	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
280	1-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-시아노피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
281	1-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-시아노피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카복사미드
282 및 283	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴

[1181]

실시예	명칭
284 및 285	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
286	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{1-하이드록시-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]에틸}-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
287	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
288	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
289 및 290	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(피페리딘-4-일)에틸]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
291 및 292	6-(((1R)-5-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
293	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
294	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메탄설폰닐피페리딘-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
295	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{1-하이드록시-1-[1-(1,3-옥사졸-2-카보닐)피페리딘-4-일]에틸}-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
296	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{1-하이드록시-1-[1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-4-일]에틸}-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
297	6-(((1R)-5-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
298 및 299	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(1-(1-[2-(디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸)-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
300	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[[1-하이드록시사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
301	1-(((1R)-5-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
302 및 303	1-(((1R)-5-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
304	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
305	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드

[1182]

실시예	명칭
306	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
307 및 308	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸아제티딘-3-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
309 및 310	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(피리딘-2-일)에틸]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
311 및 312	4-([1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시에틸)-1λ6-티안-1,1-디온
313 및 314	4-([1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시에틸)-1λ6-티안-1,1-디온
315	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-메톡시-2-[(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
316 및 317	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
318 및 319	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
320 및 321	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-하이드록시-1-(피리딘-2-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
322 및 323	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(피리딘-4-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
324 및 325	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-하이드록시에틸]-4-플루오로-3-[[1-하이드록시사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
326	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[[1-[[2-하이드록시에틸)아미노]메틸]사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
327 및 328	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(3-옥소모르폴린-4-일)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
329 및 330	1-([2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시프로필]이미다졸리딘-2,4-디온
331	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(1R)-1-(5-클로로피리딘-2-일)-2,3-디하이드록시프로필]-4-플루오로-3-[[1-하이드록시사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
332	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)에틸]-3-[[1-하이드록시사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
333 및 334	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1,3-티아졸-4-일)프로필]-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴

[1183]

실시예	명칭
335 및 336	6-[[1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
337 및 338	6-[[1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[(1-하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
339	6-[[1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(시스-3-하이드록시사이클로부톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
340	6-[[1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-1-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
341	6-[[1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-1-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
342	6-[[1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(시스-3-하이드록시사이클로부톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
343	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-(2-하이드록시메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
344	6-[[1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
345	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
346	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
347	(3R)-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
348	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
349	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
350	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
351	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1184]

실시예	명칭
352	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-({1-하이드록시(² H ₂)메틸}사이클로프로필)(² H ₂)메톡시)-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
353	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-({1-하이드록시(² H ₂)메틸}사이클로프로필)(² H ₂)메톡시)-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
354	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(2R)-2-하이드록시프로프옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
355	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-1-[(시스-3-하이드록시사이클로부톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
356	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-1-[(시스-3-하이드록시사이클로부톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
357	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[하이드록시(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
358	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
359	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
360	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[하이드록시(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
361	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-1-[(시스-3-하이드록시사이클로부톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
362	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-1-[(시스-3-하이드록시사이클로부톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
363	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
364	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
365	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
366	6-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리딘-3-카보니트릴
367	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
368	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
369	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}피리미딘-5-카보니트릴

[1185]

실시예	명칭
370	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}페리미딘-5-카보니트릴
371	6-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-5-[2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}페리딘-3-카보니트릴
372	(3R)-2-[(5-클로로-3-메탄설폰닐페리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
373	(3R)-2-[(5-클로로-3-메탄설폰닐페리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
374 및 375	6-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}페리딘-3-카보니트릴
376	6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
377 및 378	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[2-하이드록시-1-(피페리딘-4-일옥시)프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
379	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
380	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-[1-[(2S)-2,4-디메틸피페라진-1-일]-2-하이드록시프로판-2-일]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
381	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
382	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
383	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
384	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-6-(2-하이드록시-1-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]프로판-2-일)-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
385	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
386	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
387	6-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}페리딘-3-카보니트릴
388	6-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸}페리딘-3-카보니트릴
389 및 390	(3R)-6-[1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
391 및 392	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-[(2-하이드록시아세틸)아제티딘-3-일]에틸]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1186]

실시예	명칭
393 및 394	3-[(1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-시아노피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시메틸)-N,N-디메틸아제티딘-1-카복사미드
395 및 396	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(피리미딘-2-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
397 및 398	4-[(1-(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시메틸)-1λ6-티안-1,1-디온
399 및 400	4-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일](하이드록시)메틸)-1λ6-티안-1,1-디온
401 및 402	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
403 및 404	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-5-(1-사이클로부틸-1-하이드록시메틸)-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
405 및 406	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-5-(1-사이클로부틸-1-하이드록시메틸)-7-플루오로-1-(2-하이드록시메톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
407	(3R)-2-[(5-클로로-1-옥소-1λ ⁵ -피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
408	1-(((1R)-2-[(5-클로로-1-옥소-1λ ⁵ -피리딘-2-일)메틸]-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
409	(3R)-2-[(5-클로로-1-옥소-1λ ⁵ -피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-[(1-하이드록시사이클로프로필)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
410	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시부탄-2-일)-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
411	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시부탄-2-일)-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
412	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시부트-3-엔-2-일)-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
413	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시부트-3-엔-2-일)-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
414	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-5-(1-사이클로프로필-1-하이드록시메틸)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴

[1187]

실시예	명칭
415	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-5-(1-사이클로프로필-1-하이드록시에틸)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시에틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
416	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시에틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
417	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[[1-(하이드록시에틸)사이클로프로필]메톡시]-3-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
418	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[1(R)-1-(5-클로로피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸]-4-플루오로-3-[[1-(하이드록시에틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
419	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-1-[[트렌스-3-하이드록시사이클로부틸]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
420	1-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-2-[[5-클로로피리딘-2-일]메틸]-7-플루오로-5-(1-하이드록시-1-[1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일]에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카보니트릴
421	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[[5-클로로피리딘-2-일]메틸]-4-플루오로-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
422	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[[5-클로로피리미딘-2-일]메틸]-4-플루오로-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
423	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[5-클로로피리미딘-2-일]메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[[3S]-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
424	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-2-[[5-클로로-3-(하이드록시에틸)피리딘-2-일]메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
425	(3R)-6-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(4-클로로페닐)-2-[[5-클로로피리미딘-2-일]메틸]-4-플루오로-3-[[3S]-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
426	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[[3R]-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
427	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[[3R]-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
428	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-3-옥소-1-[[3S]-옥솔란-3-일옥시]-5-[2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
429	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(2-메톡시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
430	6-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(2-메톡시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
431	5-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[[3S]-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-2-카보니트릴

[1188]

실시예	명칭
432	5-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-2-카보니트릴
433	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-5-[사이클로프로필(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-플루오로-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
434	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-5-[사이클로프로필(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-플루오로-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
435	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
436	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
437	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[(2R)-2-하이드록시프로포옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
438	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[(2R)-2-하이드록시프로포옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
439	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-((1-하이드록시(2H)메틸)사이클로프로필)(2H)메톡시)-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
440	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-((1-하이드록시(2H)메틸)사이클로프로필)(2H)메톡시)-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
441 및 442	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[2-플루오로-1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
443 및 444	(3R)-2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
445	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
446	6-((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
447	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)methyl]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-((1-하이드록시(2H)메틸)사이클로프로필)(2H)메톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
448	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
449	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1189]

실시예	명칭
450	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(피페리딘-4-일)프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
451 및 452	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드
453 및 454	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판아미드
455 및 456	2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-하이드록시-N-(1-메틸아제티딘-3-일)프로판아미드
457 및 458	tert-부틸 3-(4-{1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시에틸}-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트
459	2-(4-{1-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-7-플루오로-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-하이드록시에틸}피페리딘-1-일)아세트산
460	(3R)-3-(4-클로로페닐)-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
461	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
462	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
463	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
464	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
465	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
466	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(3-하이드록시-2-메틸리텐프로프옥시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
467	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-(3-하이드록시-2-메틸리텐프로프옥시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
468	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
469	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴

[1190]

실시예	명칭
470	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
471	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
472	6-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)부틸]-3-옥소-1-(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리딘-3-카보니트릴
473	6-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)부틸]-3-옥소-1-(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리딘-3-카보니트릴
474	(3 <i>R</i>)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로페리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
475	(3 <i>R</i>)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로페리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
476	(3 <i>R</i>)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로페리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
477	(3 <i>R</i>)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로페리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
478	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[(트랜스-3-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
479	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[(트랜스-3-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
480	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-1-[(트랜스-3-하이드록시사이클로펜틸)옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
481	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(트랜스-3-(하이드록시메틸)사이클로부틸]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
482	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(트랜스-3-(하이드록시메틸)사이클로부틸]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
483	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴
484	2-[[<i>(1R)</i> -1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-1-[(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]페리미딘-5-카보니트릴

[1191]

실시예	명칭
485	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
486	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카복사미드
487	(3R)-2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
488	(3R)-2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
489	2-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리미딘-5-카보니트릴
490	2-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리미딘-5-카보니트릴
491	(3R)-2-[(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
492	(3R)-2-[(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
493	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
494	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
495	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(트렌스-4-하이드록시사이클로헥실)-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
496	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(트렌스-4-하이드록시사이클로헥실)-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온; *빠르게 용리하는 이성질체
497	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-[(2R)-2-하이드록시프로폭시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
498	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-[(2R)-2-하이드록시프로폭시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
499	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
500	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
501	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1192]

실시예	명칭
502	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
503	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
504	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
505	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
506	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
507	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
508	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
509	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
510	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-1-(2-하이드록시에톡시)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
511	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
512	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-1-[(2R)-2-하이드록시프로프옥시]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
513	2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(1-하이드록시디유테로메틸]사이클로프로필)디유테로메톡시]-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
514	5-클로로-2-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카복실산(트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)
515	3-[[{(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1R)-1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]-6-메틸피리딘-2-카복실산
516	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)디유테로메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
517	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1193]

실시예	명칭
518	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필)-3-옥소-1-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
519	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필}-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
520	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필)-3-옥소-1-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
521	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-(1-하이드록시-1-[트렌스-4-하이드록시사이클로헥실]프로필)-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸)피리딘-3-카보니트릴
522 및 523	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
524	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
525	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
526	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{2-하이드록시-1-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]부탄-2-일}-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
527	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-{2-하이드록시-1-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]부탄-2-일}-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
528	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-6-[1-(디메틸아미노)-2-하이드록시부탄-2-일]-4-플루오로-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
529	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-6-[1-(디메틸아미노)-2-하이드록시부탄-2-일]-4-플루오로-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
530	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
531	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
532	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
533	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
534	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
535	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴

[1194]

실시예	명칭
536	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
537	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
538	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-3-((3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시)-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
539	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-3-((3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시)-6-[2-하이드록시-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
540	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-((3S)-옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
541	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-((3S)-옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
541a	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-((3S)-옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온 - L-(+)-락트산 염
542	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
543	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-((2R)-2-하이드록시프로프옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
544	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
545	1-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시)메틸)사이클로프로판-1-카보니트릴
546	6-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-((3S)-옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리딘-3-카보니트릴
547	2-(((1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-((3S)-옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸)피리미딘-5-카보니트릴
548	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-((3S)-옥솔란-3-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
549	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-((2R)-2-하이드록시프로프옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
550	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-((1S)-1-하이드록시-1-[1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일]프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
551	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-((1S)-1-하이드록시-1-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
552	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1195]

실시예	명칭
553	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
554	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
555	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
556	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]메톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
557	2-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-옥소-1-(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
558	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-3-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메톡시]-6-[1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
559	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
560	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
561	2-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-1-(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
562	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(2R)-2-하이드록시프로프옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
563	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
563a	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온 - L-(+)-락트산 염
563b	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온 - 하이드로클로라이드 염
564	1-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카보니트릴
564a	1-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카보니트릴 - L-(+)-락트산 염
564b	1-[[1(R)-1-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]옥시]메틸]사이클로프로판-1-카보니트릴 - 하이드로클로라이드 염

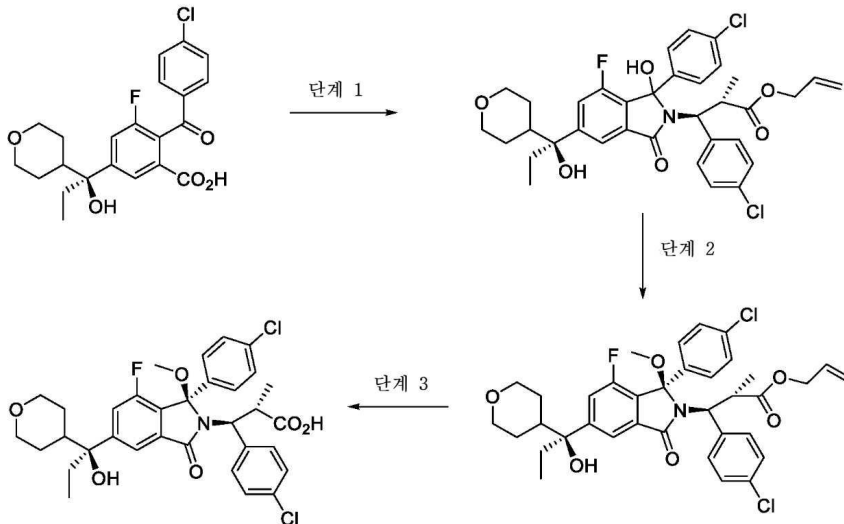
[1196]

실시예	명칭
565	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
566	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1R)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-메톡시-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
567	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[(1R)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
568	2-[(5-클로로-3-하이드록시피리딘-2-일)메틸]-3-(4-클로로페닐)-4-플루오로-6-[(1S)-1-하이드록시-1-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
570	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-[시스-3-하이드록시사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
571	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
572	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-[(2R)-2-하이드록시프로프옥시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
574	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-[(1-시아노사이클로프로필)메톡시]-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
575	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
576	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(1-[하이드록시디뉴테로메틸]사이클로프로필)디뉴테로메톡시]-5-(2-하이드록시부탄-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
577	2-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(1-[하이드록시디뉴테로메틸]사이클로프로필)디뉴테로메톡시]-5-(2-하이드록시부탄-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리미딘-5-카보니트릴
578	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온
579	6-[[[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-[(2S)-3-플루오로-2-하이드록시프로프옥시]-5-[1-(4-플루오로옥산-4-일)-1-하이드록시에틸]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피리딘-3-카보니트릴
580	(3R)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-클로로피리미딘-2-일)메틸]-4-플루오로-6-[1-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1-하이드록시프로필]-3-[2-하이드록시(1,1,2,2-테트라뉴테로)에톡시]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온

[1197]

[1198]

(2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산("화합물 1")의 제법 1



[1199]

[1200] 단계 1: 프로프-2-엔-1-일 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-하이드록시-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트

[1201] DMF(15 mL) 중의 (S)-2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-(1-하이드록시-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로필)벤조산(제법 52)(0.686 g, 1.6 mmol), 프로프-2-엔-1-일 (2S,3S)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)-2-메틸프로파노에이트(제법 62)(0.54 g, 2.12 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.83 mL, 4.8 mmol)의 용액에 HATU(0.91 g, 2.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(0.75 g, 72%)을 산출시켰다. MS: [M-H]⁻ = 654.

[1202] 단계 2: 프로프-2-엔-1-일 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트

[1203] 제법 10에 기재된 것과 유사한 방식으로, 그러나 1,1-비스(하이드록시메틸)사이클로프로판 대신에 MeOH를 사용하여 에틸 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-하이드록시-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트 및 메탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 부분입체이성질체를 키랄 SFC에 의해 분리하고, 표제 화합물은 더 빨리 용리하는 이성질체였다. MS: [M + H]⁺ = 670.

[1204] 단계 3: (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산

[1205] 실시예 90, 단계 4에 기재된 것과 유사한 방식으로 프로프-2-엔-1-일 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.56-12.00 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.02 (4H, d), 6.88 (3H, d), 4.91 (1H, s), 4.23 (1H, d), 3.99-3.85 (2H, m), 3.75 (1H, dd), 3.25-3.10 (5H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.67 (1H, d), 1.43-1.17 (6H, m), 0.95 (1H, d), 0.58 (3H, t). MS: [M + H]⁺ = 630.

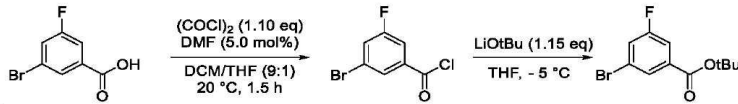
[1206] (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산(트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염)

[1207] 상기 화합물을 EtOH에 용해시키고, 1 mol 당량의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 첨가하였다. 용매를 진공에서 제거하여 무색의 고체를 생성시켰다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.01 (broad s, 4H), 6.96 - 6.88 (m, 4H), 4.92 (broad s, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.94 (tt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 0.57

(t, $J = 7.3$ Hz, 3H). MS: $[M + H]^+ = 630$.

[1208] (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산("화합물 1")의 제법 2

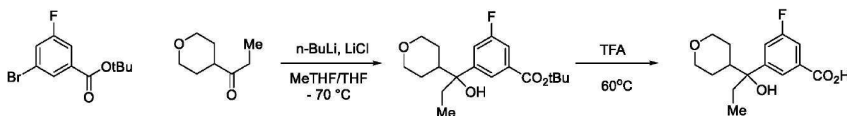
[1209] 단계 1: tert-부틸 3-브로모-5-플루오로벤조에이트



[1210]

[1211] 3-브로모-5-플루오로벤조산(32.0 g, 1.0 당량)을 DCM(288 mL, 9 부피)와 THF(32 mL, 1 부피)의 혼합물에서 교반되 고체의 대부분이 용해될 때까지 교반하였다. DMF(0.57 mL, 5 mol%)를 첨가하고, 플라스크를 주위 온도 수욕에 배치하였다. 옥살릴 클로라이드(13.7 mL, 1.10 당량)를 1시간에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 첨가하고; 첨가의 완료 후 30분에 반응은 HPLC에 의해 완료되었다(분석 전에 메틸 에스테르를 형성하기 위해 샘플은 MeOH로 켄칭함). 생성된 묽은 슬러리를 밤새 시효시키고, 100 mL의 부피로 농축시키고, THF(160 mL, 5 부피)로 희석하고, 다시 100 mL로 농축시켰다. 생성된 묽은 산 클로라이드 슬러리를 THF로 160 mL의 총 부피가 되게 희석하였다. THF 중의 LiOtBu의 용액(20 중량%, 67.3 g, 77 mL, 1.15 당량)을 THF(243 mL)로 희석하고, 이후 이 용액을 얼음/염 옥으로 -9°C의 내부 온도까지 냉각시켰다. 여기에, 산 클로라이드를 함유하는 슬러리를, 내부 온도가 -3°C 아래로 유지되게 하면서 55분에 걸쳐 첨가하였다. 반응은 첨가 종료 후 15분에 완료되었다. 용액을 주위 온도까지 가온시키면서 밤새 시효시키고, 헵탄(320 mL, 10 부피)으로 희석하고, 물(160 mL, 5 부피)로 세척하였다. 수성 층을 계면에서 불용성 래그로 제거시킨 다음, 유기 층을 solka-floc 패드를 통해 여과시켰다. 패드를 헵탄(10 mL)으로 린싱하고, 이후 합한 유기 층을 물로 2x 세척하였다(2 x 80 mL, 2.5 부피). 생성된 유기 층을 감압 하에 100 mL의 최종 부피로 증류시키고, 헵탄(160 mL, 5 부피)으로 희석하고, 다시 100 mL의 총 부피로 농축시켰다. 다음 단계에서 tert-부틸 3-브로모-5-플루오로벤조에이트의 용액을 바로 사용하였다. NMR 1H (400MHz; $CDCl_3$): 7.89-7.88 (1H, m), 7.60-7.57 (1H, m), 7.40-7.37 (1H, m), 1.57 (9H, s).

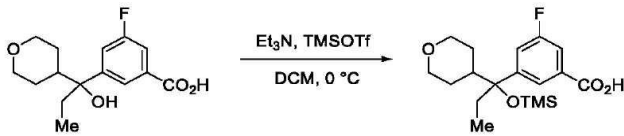
[1212] 단계 2: 3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산



[1213]

[1214] 2-MeTHF(200 mL, 10 부피) 중의 tert-부틸 3-브로모-5-플루오로벤조에이트(20.0 g, 1.0 당량) 및 1-(옥산-4-일)프로판-1-온(10.85 g, 1.05 당량)의 용액을 THF 중의 LiCl의 0.5 M 용액(72.7 mL, 0.5 당량)으로 처리하고, -70°C까지 냉각시켰다. 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액(2.2 M, 39.0 mL, 1.1 당량)을 1시간에 걸쳐 적 가하였고; 첨가 종료 시 반응은 완료되었다. 혼합물을 -20°C까지 가온시키고, 반포화된 수성 NH_4Cl 용액(200 mL)으로 켄칭하고, 10분 동안 아지태이션하였다. 혼합물을 침전되게 하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 물(50 mL, 2.5 부피)로 세척하였다. 20.6 g의 tert-부틸 3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조에이트(84% 검정 수율)에 대해 HPLC에 의해 용액을 분석하였다. LCMS (M-H) $^-$; $m/z = 337.2$. 유기 용액을 감압 하에 증류에 의해 약 40 mL의 총 부피(약 2 부피)로 농축시켰다. tert-부틸 3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조에이트의 진한 용액을 20°C에서 TFA(28.0 mL, 6.0 당량)로 처리하고, 용액을 60°C까지 가온시키고, 반응이 98% 완료되었다는 것을 HPLC 분석이 나타낸 때 2시간 동안 시효시키고; 혼합물을 20°C까지 냉각시킨 다음 MTBE(40 mL, 2 부피) 및 헵탄(80 mL, 4 부피)으로 희석하였다. 용액을 정분 tert-부틸 3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조에이트로 시딩하고, 30분 동안 시효시켰고 그 동안 시드 층이 성장하였다. 슬러리를 헵탄(120 mL)의 첨가에 의해 1시간에 걸쳐 희석하고, 여과시키고, 케이크를 헵탄(40 mL)으로 세척 하여서 표제 화합물을 미백색의 고체(14.89 g, 수율 87%)로 생성시켰다. NMR 1H (400MHz; DMSO): 13.23 (1H, s), 7.79 (1H, t), 7.50-7.47 (1H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 4.79 (1H, s, broad), 3.79 (2H, ddd), 3.18 (2H, dt), 1.86-1.79 (3H, m), 1.64 (1H, d), 1.36-1.09 (2H, m), 0.93 (1H, d), 0.58 (3H, t); LCMS (M+H) $^+$; $m/z = 283.1$

[1215] 단계 3: 3-플루오로-5-[1-(옥산-4-일)-1-[(트리메틸실릴)옥시]프로필]벤조산



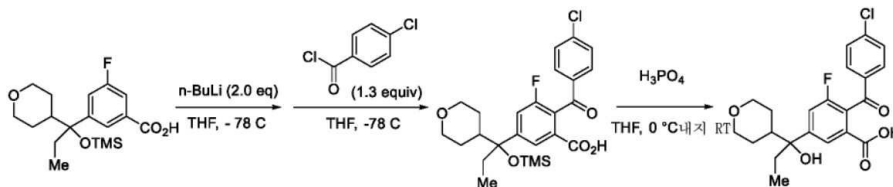
[1216]

[1217]

0°C에서의 DCM(40 mL) 중의 3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산(7.06 g, 1.0 당량)의 현탁액에 (5°C 아래로 온도를 유지시키면서) 30분에 걸쳐 Et₃N(7.08 g, 2.6 당량)을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 (5°C 아래로 온도를 유지시키면서) 60분에 걸쳐 DCM(40 mL) 중의 TMSOTf(13.34 g, 2.4 당량)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 물(88 mL)을 15분에 걸쳐 차가운 반응 혼합물에 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 0.2M KHSO₄ 용액(53 mL) 및 물(2 x 88 mL)로 세척하였다. 용액을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(오일)을 DCM/헵탄으로부터 결정화하여 표제 화합물(8.24 g, 93%)을 미백색의 고체로 산출시켰다. NMR ¹H (400MHz; DMSO): 7.79 (1H, t), 7.65-8.62 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 3.98 (2H, ddd), 3.33 (2H, dtd), 2.04-1.84 (3H, m), 1.75 (1H, d), 1.37 (1H, qd), 1.26-1.20 (2H, m), 0.72 (3H, t), 0.25 (9H, s); LCMS (M+H)⁺: m/z = 355.2

[1218]

단계 4: 2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산



[1219]

[1220]

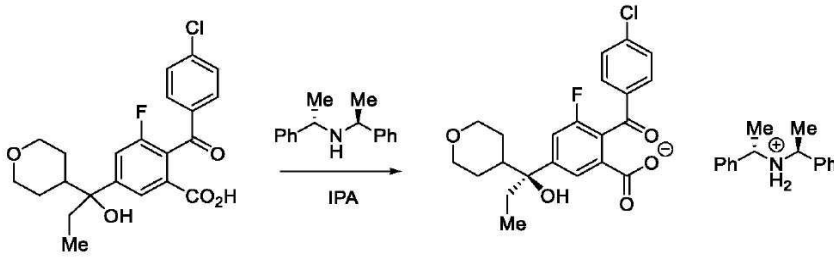
-70°C 내부 온도에서의 THF(60 mL, 15 부피)에 n-BuLi(9.8 mL, 2.0 당량, 헥산 중의 2.3M 용액)를 첨가하였다. THF(20.0 mL, 5 부피) 중의 3-플루오로-5-[1-(옥산-4-일)-1-[(트리메틸실릴)옥시]프로필]벤조산(4.0 g, 1.0 당량)의 용액을 내부 온도를 -65°C 아래로 유지시키면서 60분에 걸쳐 적가하였다. 첨가의 종료 후 생성된 담적색의 용액을 30분 동안 교반하고, 내부 온도를 -60°C 아래로 유지시키면서 THF(2 부피, 8.0 mL) 중의 4-클로로벤조일 클로라이드(1.6 mL, 1.15 당량)를 10분에 걸쳐 첨가하고 - 첨가의 종료 후 반응이 완료되었고; 이 용액을 0°C까지 가온시켜서 THF 중의 용액으로서 2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-[1-(옥산-4-일)-1-[(트리메틸실릴)옥시]프로필]벤조산을 생성시켰다. LCMS (M+H)⁺: m/z = 493.2

[1221]

이 용액에 진한 H₃PO₄(3.8 mL, 5.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 톨루엔(40 mL, 10 부피) 및 4% 수성 NaCl(20 mL, 5 부피)로 희석하였다. 상을 분리하고, 상부 유기 층을 4% 수성 NaCl(20 mL) 및 물(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 약 1/3 부피로 농축시키고, 이후 톨루엔(60 mL, 15 부피)으로 희석하였다. 이 용액을 약 35 mL의 총 부피(약 9 부피, 50°C 욕 온도, 80 mbar 압력)로 농축시켰고, 이 시간에 걸쳐 백색의 고체가 침전되었다. 슬러리를 50°C에서 1시간 동안 시효시키고, 이후 주위 온도까지 냉각시키고 3시간 동안 시효시켰다. 슬러리를 여과시키고, 케이크를 2 x 8 mL(2 x 2 부피)의 톨루엔으로 세척한 후 일정한 질량으로 진공 오븐(50 °C 오븐 온도)에서 건조시켰다. 표제 화합물을 81% 보정 수율(4.04 g, 95 중량%)로 백색의 고체로 얻었다. LCMS (M+H)⁺: m/z = 421.1

[1222]

단계 5: 2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산 - 비스[(1S)-1-페닐에틸]아민 염



[1223]

[1224]

2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-[1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산(라세메이트, 300 g, 85 중량%, 255 g 6, 1.0 당량)을 55°C에서 10분 동안 교반에 의해 이소프로판올(4000 mL)에 용해시켜 균질한 용액을 생성시킨 후 25°C로 냉각시켰다. 이 용액에 2분에 걸쳐 IPA(300ml) 중의 비스[(1S)-1-페닐에틸]아민(136.52 g; 1.0 당량), 이어서 IPA 린스(200 mL)를 첨가하였다. 이 용액을 주위 온도(22°C 내지 23°C)에서 15분 동안 교반하고, 이후 표제 화합물(0.50 g)의 정확한 샘플로 시딩하고; 고체가 용이하게 결정화되었고, 약간의 내온(약 -0.4°C)이 관찰되었다. 현탁액을 19°C의 내부 온도에서 20시간 동안 교반하고, 케이크를 IPA(450 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 흡인 하에 2시간 동안 건조시키고, 그런 다음 진공 오븐에서 50°C에서 20시간 동안 건조시켜 베이지색의 고체 175.5 g(IPA 용매화물로서 수율 41%)을 생성시켰고, HPLC에 의하면, 혼합물은 95:5 e.r.이다.

[1225]

키랄 HPLC 조건:

칼럼: ChiralPak IC-3 3 μ 칼럼 4.6 x 150 mm
 칼럼 온도: 27°C
 용리제: 헵탄/IPA 80:20 과 0.1% TFA
 유속: 1.0 mL/분 @ 254 nm

[1226]

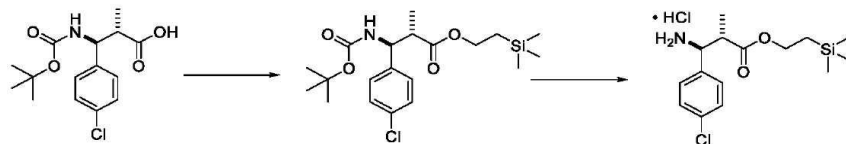
보유 원하는 (S) 거울상이성질체; RT = 4.60 분. 원치 않는 (R) 거울상이성질체, RT = 5.83 분

[1227]

재료(250 g, 1.0 당량, 95:5 e.r.)를 IPA(4000 mL, 16 부피)에 용해시키되, 80°C까지 가온시켜서 균질한 용액이 형성될 때까지 이 온도에서 15분 동안 교반시킴으로써, 용해시켰다. 이 용액을 약 1시간에 걸쳐 52°C로 냉각시키고, 표제 화합물(0.50 g)의 정확한 샘플로 시딩하고, 현탁액을 4시간에 걸쳐 20°C까지 냉각시키고, 이후 이 온도인 주위 온도에서 밤새(총 24시간) 교반하였다. 고체를 진공 하에 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 IPA(2x 450 mL)로 세척하고, 필터 케이크를 5분 동안 흡인 건조시킨 후 50°C 진공 오븐에서 추가 건조시켰다. 2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산 - 비스[(1S)-1-페닐에틸]아민 염을 베이지색의 고체(219.2 g; 88% 회수)로서 얻었고; HPLC에 의한 e.r.은 99.6 : 0.4였다. NMR ¹H (400MHz; DMSO): 7.84 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, t), 7.56 (1H, t), 7.47 (1H, dd), 7.34-7.30 (4H, m), 7.28-7.20 (6H, m), 4.90 (1H, s), 3.90 (1H, dd), 3.80-3.72 (1H, m), 3.51-3.46 (1H, m), 3.30-3.15 (1H, m), 1.93-1.83 (3H, m), 1.68 (1H, d), 1.41-1.28 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.65 (3H, t)

[1228]

단계 6: 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)-2-메틸프로파노에이트 - 하이드로클로라이드 염



[1229]

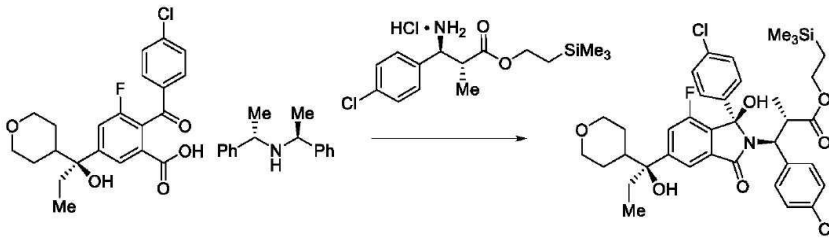
[1230]

-10°C에서의 DCM(1100 mL, 10 부피) 중의 (2S,3S)-3-[[tert-부톡시]카보닐]아미노-3-(4-클로로페닐)-2-메틸프로판산(109.82 g, 1.0 당량), 2-트리메틸실릴에탄올(49.66 g, 1.2 당량) 및 DMAP(4.28 g, 0.05 mol%)의 현탁액에 (0°C 아래로 온도를 유지시키면서) 5개의 동일 부분으로 나누어 75분에 걸쳐 EDC-HCl(100.65 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 실온으로 천천히 가온되게 하고, 16시간 동안 교반하였다. 1N HCl 용액(1000 mL)을 15분에 걸쳐 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 5% NaHCO₃ 용액(500 mL) 및 물(2 x 500 mL)로 세척하였다. 유기 상을 진공에서 농축시켜 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-[[tert-부톡시]카보닐]아미노-3-(4-클로로페닐)-2-메틸프로파노에이트를 생성시키고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하

었다. LCMS (M+H)⁺: m/z = 414.2

[1231] 미정제 재료(백색의 고체)를 DCM(200 mL)/헵탄(1500 mL)에 재용해시키고, 디옥산 중의 HCl의 4N 용액(350 mL, 4.0 당량)을 2시간에 걸쳐 헵탄 용액에 적가하였다. 이 첨가 동안 HCl 염은 침전하기 시작하였고, 반응이 24시간 동안 주변 온도에서 시효되면서 현탁액은 점점 두꺼워졌다. 현탁액을 MTBE(800 mL)로 희석하고, 여과시키고, 필터 케이크를 MTBE(2 x 200 mL)로 처리하여 일정한 중량으로 50°C에서 진공 오븐에서 건조 후 표제 화합물을 백색의 플레이크 고체(108.22 g, 88%)로 산출시켰다. NMR ¹H (400MHz; CDCl₃): 8.93 (3H, bs), 7.39-7.29 (4H, m), 4.3 (1H, bd), 4.06-3.92 (2H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 1.32 (3H, d), 0.80-0.71 (2H, m), -0.02 (9H, s); LCMS (M+H)⁺: m/z = 314.1

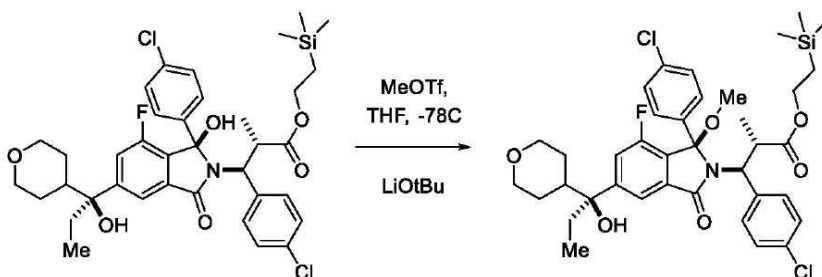
[1232] 단계 7: 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-하이드록시-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트



[1233]

[1234] 디클로로메탄(150 mL, 10 부피)을 2-(4-클로로벤조일)-3-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]벤조산 - 비스[(1S)-1-페닐에틸]아민 염(15.0 g, 1.0 당량), 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)-2-메틸프로파노에이트 - 하이드로클로라이드 염(8.2 g, 1.1 당량), EDC 하이드로클로라이드(4.7 g, 1.15 당량), DMAP(260 mg, 0.1 당량)와 2-하이드록시피리딘-N-옥사이드 (230 mg, 0.1 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이후 수성 NaHCO₃(4.5 g, 60 mL의 H₂O 중의 2.5 당량)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 층을 분리하고, DCM 상을 30 mL(2 부피)로 농축시켰다. MTBE(150 mL, 10 부피)를 첨가하고, 유기 층을 2 x 수성 H₃PO₄(3.5 mL, 60 mL의 물 중의 2.5 당량), 수성 NaHCO₃(4.5 g, 60 mL의 H₂O 중의 2.5 당량) 및 물 (60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 60 mL(2 부피)로 농축시키고, MeOH(300 mL, 20 부피)로 희석하고, 150 mL(10 부피)로 농축시켰다. MeOH 용액을 물(15 mL)로 희석하고, 정확한 샘플(15 mg, 0.1 중량%)로 시딩하고, 시드 층이 성장하면서 주변 온도에서 30분 동안 시효시켰다. 슬러리를 2시간에 걸쳐 첨가된 물(45 mL)로 희석하고, 1시간 동안 시효시키고, 이후 여과하였다. 케이크를 2.5/1의 MeOH:H₂O(45 mL) 및 물(45 mL)로 세척하고, 50°C에서 18시간 동안 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 백색의 고체(13.5 g, 89% 수율, d.r. >99:1 19F NMR에 의해)로서 생성시켰다. NMR ¹H (400MHz; CDCl₃): 7.80 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.01-6.99 (4H, m), 6.97-6.92 (4H, m), 4.77 (1H, s), 4.36 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 3.94-3.90 (1H, m), 3.89-3.79 (2H, m), 3.47 (1H, d), 3.31 (1H, t), 3.08 (1H, t), 2.55 (1H, s), 1.91 (1H, sep), 1.86-1.77 (2H, m), 1.74-1.71 (1H, m), 1.41-1.22 (5H, m), 0.94 (1H, d), 0.68-0.54 (5H, m), 0.10 (9H, s), NMR ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ: --119.1 및 LCMS (M+H)⁺: m/z = 716.2

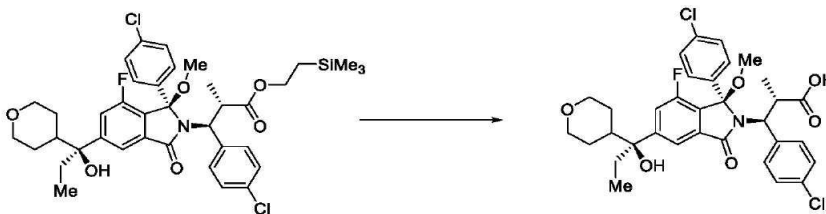
[1235] 단계 8: 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트



[1236]

[1237] 고체 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-1-하이드록시-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트 (2.5 g, 1.0 당량)를 100 mL의 3구 플라스크에서 실온에서 무수 THF(12.5 mL, 5 부피)에 용해시켰다. 이 용액을 -70°C 내부 온도까지 냉각시키고, MeOTf(메틸 트리플루오로메탄설포네이트)(0.46 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 -70°C의 내부 온도에서 유지시켰다. LiOtBu(THF 중의 20 중량%, 1.9 mL, 1.2 당량)를 주사기 펌프로 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 -70°C에서 18시간 동안 유지시키고, 이후 2시간에 걸쳐 -15°C까지 가온시키고, 이때 전환율은 98% 초과였다. 반응 혼합물을 IPA(12.5 mL) 및 이어서 물(12.5 mL)로 희석하였다. 이 용액을 생성물 10으로 시딩하고, 시드 층이 형성되면서 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 추가 물(25 mL)을 1.5시간에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 천천히 첨가하고, 슬러리를 여과 전에 주변 온도에서 1시간 동안 시효시켰다. 케이크를 1:1 IPA/물(20 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 50°C에서 건조시켜 표제 화합물(2.4 g)(94% 비전환된 수율, 19F NMR에 의해 100:0.5 d.r.)을 생성시켰다. NMR ¹H (400MHz; CDCl₃): 7.67 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 6.93-6.88 (8H, m), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H), 3.92-3.77 (m, 3H), 3.40-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.72 (bs, 3H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 1.07 (bd, 1H), 0.69 (t, 3H), 0.61-0.52 (m, 2H), -0.08 (s, 9H); NMR ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ: -118.8 및 LCMS (M+H)⁺: m/z = 730.3

[1238] 단계 9: (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산



[1239]

[1240] 2-(트리메틸실릴)에틸 (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트(170.0 g, 1.0 당량) 및 CsF(70.7 g, 2.0 당량)를 5L의 고정 용기에 충전하고, DMF(510 mL, 3 부피)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C까지 가온시키고, 이 온도에서 7시간 동안 시효시키고, 이때 반응이 완료되었다. 이 혼합물을 20°C까지 냉각시키고 밤새 교반하였다. DMF를 EtOAc(1700 mL, 10 부피) 및 1M HCl(510 mL, 3 부피)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 농축 전에 5% 수성 LiCl(4 x 680 mL, 4 부피) 및 물(2 x 680 mL, 4 부피)로 순차적으로 세척하였다. 생성된 오일을 EtOAc(250 mL 매회)로부터 2회 농축시켜 표제 화합물을 담황색의 폼(141 g 보정됨, 92 중량%, 96% 수율)으로서 생성시켰다. 고체를 EtOAc(684 mL, 4 부피)에 현탁시키고, 70°C로 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 보유하고, 이후 2시간에 걸쳐 20°C까지 냉각시켰다. 헵탄(1370 mL, 8 부피)을 70분에 걸쳐 첨가하고, 슬러리를 밤새 시효시켰다. 고체를 여과시키고, EtOAc/헵탄 1:2(2 x 300 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 50°C에서 일정한 중량으로 건조시켜 133 g(86% 수율)을 생성시켰다.

[1241] 생성물은 안정한 무수 결정질 형태로 단리되었다. 이는 유리 산 'F 형태'로 지정되고, 안정한 결정질 다형이다.

[1242] XRPD는 하기 공명에서 피크를 갖는다(표 6):

표 6

위치 [°2Th.]	높이 [cts]	FWHM [°2Th.]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
5.5324	119.60	0.4093	15.97459	3.19
8.0939	363.89	0.0768	10.92389	9.72
8.7670	654.55	0.0768	10.08658	17.48
10.0983	1123.93	0.0768	8.75963	30.02
11.0597	867.75	0.0768	8.00021	23.18
11.2706	1141.77	0.1023	7.85102	30.50
11.7674	80.69	0.1535	7.52066	2.16
13.5705	1039.22	0.1023	6.52514	27.76
14.2250	333.44	0.0768	6.22639	8.91
15.1034	2704.30	0.1279	5.86616	72.24
15.5082	3743.65	0.1279	5.71395	100.00
15.7699	2649.88	0.1023	5.61973	70.78
16.1290	684.97	0.1023	5.49539	18.30
16.5503	413.16	0.1023	5.35644	11.04
17.1682	1577.31	0.1279	5.16504	42.13
17.6278	246.51	0.1023	5.03138	6.58
18.1385	279.01	0.1023	4.89085	7.45
18.8833	723.33	0.1279	4.69961	19.32
19.1793	179.94	0.0768	4.62773	4.81
19.6727	256.37	0.1279	4.51276	6.85
20.3698	132.83	0.1023	4.35988	3.55
20.8132	2330.35	0.1279	4.26799	62.25
21.4724	496.23	0.1279	4.13844	13.26
22.2644	2823.66	0.2303	3.99297	75.43
23.2042	254.87	0.1023	3.83333	6.81
23.9443	465.26	0.1279	3.71650	12.43
24.5109	196.57	0.1023	3.63186	5.25
24.9654	105.69	0.1279	3.56676	2.82
25.4394	438.68	0.1023	3.50137	11.72
25.8370	351.04	0.1023	3.44839	9.38
26.5691	327.59	0.1535	3.35500	8.75
26.9367	637.86	0.1791	3.31004	17.04
27.3570	1012.15	0.1279	3.26015	27.04
28.2316	985.61	0.1535	3.16110	26.33
28.6372	1599.45	0.1535	3.11725	42.72
29.2407	315.65	0.1535	3.05427	8.43
29.9430	289.99	0.1791	2.98422	7.75
30.6433	463.31	0.1535	2.91759	12.38
31.2365	165.53	0.1279	2.86353	4.42

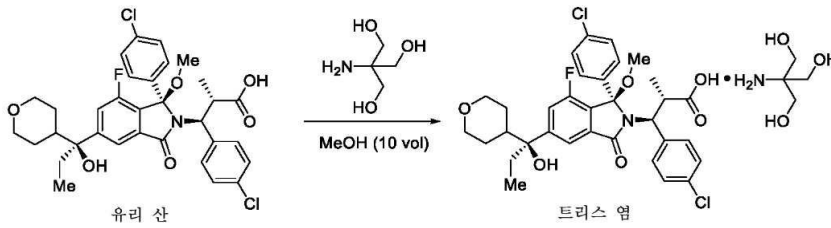
[1243]

31.5627	201.49	0.1279	2.83467	5.38
32.1380	66.90	0.1535	2.78523	1.79
33.5238	129.51	0.2047	2.67320	3.46
33.7620	120.56	0.1535	2.65488	3.22
34.4905	171.78	0.1279	2.60045	4.59

[1244]

[1245]

단계 10a: (2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염



[1246]

[1247]

(2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-3-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-7-플루오로-5-[(1S)-1-하이드록시-1-(옥산-4-일)프로필]-1-메톡시-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로판산(113.0 g, 1.0 당량) 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(21.95 g, 1.01 당량)을 2 L의 용기에 고체로 충전하였다. 메탄올(1130 mL)을 질소 하에 교반하면서 첨가하여 이동 현탁액을 생성하였다. 고체를 30분에 걸쳐 38℃ 내지 40℃까지 가온시켜 용해시켜서 투명한 용액을 생성하였다. 이것을 20℃ 내지 22℃까지 냉각시키고, 이후 부치(Buchi) 회전증발기에서 감압 하에 농축시켜 백색의 폼을 생성하였다. 폼을 결정화 접시로 옮기고, 60℃에서 진공(약 20 mmHg) 하에 1주일(60시간)에 걸쳐 건조시켜 바삭바삭한 백색의 폼(134.1 g; 99.5)으로서 표제 화합물을 생성시켰다.

[1248]

화합물 1의 제조를 위한 다른 방법은 2018년 10월 4일에 국제공개 WO 2018/178691호로 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2018/050845호에서 발견될 수 있다.

[1249]

생물학적 검정

[1250]

실시예 1 - 화학식 (I⁰)의 화합물

[1251]

96웰 플레이트 결합 검정(ELISA)을 사용한 MDM2-p53 상호작용

[1252]

1 μg ml⁻¹의 바이오티닐화된 IP3 펩타이드의 웰당 200 μl에 의해 예비항온처리된 스트렙타비딘 코팅된 플레이트에서 ELISA 검정을 수행하였다. 플레이트를 PBS로 세척한 후 플레이트는 MDM2 결합에 사용할 준비가 되었다.

[1253]

96웰 플레이트에 분취된 DMSO 중의 화합물 및 대조군 용액을 실온(예를 들어, 20℃)에서 20분 동안 190 μl의 시험관내 번역된 MDM2의 최적화된 농도의 분취액과 최종 2.5% 내지 5% (v/v) DMSO 농도로 예비항온처리한 후, MDM2-화합물 혼합물을 b-IP3 스트렙타비딘 플레이트로 옮기고, 4℃에서 90분 동안 항온처리하였다. 비결합 MDM2를 제거하기 위해 PBS로 3회 세척 후, 각각의 웰을 1차 마우스 단일클론 항-MDM2 항체(Ab-5, Calbiochem, 사용된 항체 스톡 용액에 따라 1/10000 또는 1/200 희석액으로 사용됨)의 TBS-Tween(50 mM Tris pH 7.5; 150 mM NaCl; 0.05% Tween 20 비이온성 세제) 완충 용액과 20℃에서 1시간 동안 항온처리하고, 이후 TBS-Tween으로 3회 세척한 후, 염소-항-마우스 겨자무 과산화효소(HRP) 접합된 2차 항체(항체 스톡 용액에 따라 1/20000 또는 1/2000으로 사용됨)의 TBS-Tween 완충 용액과 20℃에서 45분 동안 항온처리하였다. TBS-Tween에 의해 수회 세척함으로써 비결합 2차 항체를 제거하였다. 정량화 가능한 광 신호를 생성하기 위해 루미놀인 디아실하이드라지드 기질의 산화를 사용하여 향상된 화학발광(ECLTM, Amersham Biosciences)에 의해 결합 HRP 활성을 측정하였다. 소정의 농도에서의 MDM2 억제제의 백분율은 [1 - (화합물 치료된 샘플에서 검출된 RLU - RLU 음성 DMSO 대조군) ÷ (DMSO 양성 대조군 및 음성 대조군의 RLU)] x 100로서 또는 (화합물 치료된 샘플에서 검출된 RLU ÷ DMSO 대조군의 RLU) x 100로서 계산된다. IC₅₀은 % MDM2 억제 대 농도의 플롯을 사용하여 계산되었고, 2회 또는 3회 독립 실험의 평균이다.

[1254]

웨스턴 블롯 분석

[1255]

SJSA 세포를 0.5% DMSO 중의 5, 10 및 20 μM의 화합물로 6시간 동안 처리하였다. 고분자량 DNA를 분해하고 샘플의 점도를 감소시키기 위해 2x5초(Soniprep 150 ME) 동안 음파처리에 의해 SDS 완충액(62.5 mM Tris pH 6.8; 2% 항산 도데실 나트륨(SDS); 10% 글리세롤)에 세포를 용해시켜 제조된 단백질 추출물 및 빙냉(ice-cold) 포스페이트 완충 식염수(PBS)로 0.5% DMSO 단독 대조군과 함께 세포를 세척하였다. 표준 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE) 및 웨스턴 면역블로팅 절차를 사용하여 분석된 50 μg의 단백질의 분취량 및 Pierce BCA 검정 시스템(Pierce, 일리노이주 록퍼드)을 사용하여 샘플의 단백질 농도가 추정되었다. β-머캅토에탄올(5%) 및 브로모페놀 블루(0.05%)를 첨가하고, 이후 샘플을 5분 동안 비등시킨 후, 가벼운 원심분리한 후, 프리-캐스트 4% 내지 20% 구배 Tris-Glycine 완충 SDS-폴리아크릴아미드 겔(Invitrogen)에 로딩하였다. 분자량 표준품(SeeBlueTM, Invitrogen)은 모든 겔에 포함되었고, 전기영동은 Novex XL 탱크(Invitrogen)에서 180 볼트에서 90

분 동안 수행되었다. 30 볼트에서, 또는 70 볼트에서 2시간, BioRad 전기영동 탱크 및 25 mM 트리스, 190 mM 글리신, 및 20% 메탄올 이동 완충액을 사용하여 분리된 단백질을 겔로부터 Hybond C 니트로셀룰로스 막(Amersham)으로 밤새 전기영동으로 옮겼다. 전달된 단백질의 면역검출에 사용된 1차 항체는 1:1000에서의 마우스 단일클론 NCL-p53DO-7(Novocastra); 1:500에서의 MDM2(Ab-1, 클론 IF2)(Oncogene); 1:100에서의 WAF1(Ab-1, 클론 4D10)(Oncogene); 1:1000에서의 액틴(AC40)(Sigma)였다. 사용된 2차 항체는 1:1000에서의 퍼옥시다제 접합된, 친화성 정제된, 염소 항-마우스(Dako)였다. 청색-민감 자기방사법 필름(Super RX, Fuji)에 대한 노출에 의해 광검출에 의해 향상된 화학발광(ECL™, Amersham)에 의해 단백질 검출 및 시각화를 수행하였다.

[1256] 프로토콜 A: SJSA-1 및 SN40R2 검정

[1257] 시험된 MDM2 증폭된 세포주는 p53 야생형 및 돌연변이된 골육종의 동질유전자 일치된 쌍(각각 SJSA-1 및 SN40R2)였다. 모든 세포 배양물은 10% 소 태아 혈청이 보충된 RPMI 1640 배지(Gibco, 영국 페이즐리)에서 성장되었고, 일상적으로 시험되었고, 마이크플라즈마 감염에 대해 음성으로 확인되었다. 세포의 성장 및 이의 억제 는 앞에서 개요를 설명한 것과 같이 세포로다민 B(SRB) 방법을 사용하여 측정되었다. 각각 100 μl의 3x10⁴/ml 및 2x10⁴/ml의 SJSA-1 및 SN40R2 세포를 96웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고, 5% CO₂ 습윤된 항온처리기에서 37°C에서 24시간 동안 항온처리하고, 이후 배지를 MDM2-p53 길항제 농도의 범위를 함유하는 100 μl의 시험 배 지로 대체하고, 추가 72시간 동안 항온처리하여서 4°C에서 1시간 동안 세포를 고정하기 위해 50% 트리클로로아세트산(TCA)의 25 μL를 첨가하기 전에 세포 성장이 가능하게 한다. TCA를 플레이트의 각각의 웰에 첨가된 100 μL의 SRB 염료(1% 아세트산 중의 0.4% w/v)(Sigma-Aldrich, 도싯 폴) 및 증류수로 세척하였다. 실온에서 30분 동안 SRB 염료와의 항온처리 후, 플레이트를 1% 아세트산으로 세척하고 정치시켜 건조시켰다. 이후, 웰에서 세포의 수의 측정치인 SRB 염색된 단백질을 100 μL의 10 mM Tris-HCl(pH 10.5)에 재현탁시키고, λ = 570 nm에서의 흡광도를 FluoStar Omega Plate 판독기를 사용하여 각각의 웰에서 측정하였다. Prism v4.0 통계 소프트웨어를 사용하여 데이터의 비선형 회귀 분석에 의해 GI₅₀을 계산하였다.

[1258] 프로토콜 B: SJSA-1 및 SN40R2 검정

[1259] CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay은 대사적으로 활성인 세포의 존재를 신호전달하는 존재하는 ATP의 정량화에 기초하여 배양물 중의 생존가능 세포의 수를 결정하기 위한 균질한 방법이다. SJSA-1 및 SN40R2 둘 모두를 10% FBS(PAA A15-204호) 및 10 U/ml의 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640(Life Technologies 61870호)에서 성장시켰다. 75 μl 중의 2000개의 세포를 96웰 플레이트의 각각의 웰에서 시딩하고, 5% CO₂ 습윤된 항온처리기에서 37°C에서 24시간 동안 두었다. 이후, DMSO 중의 MDM2-p53 길항제 농도의 범위를 0.3%의 최종 DMSO 농도로 세포에 첨가하고, 추가 72시간 동안 항온처리하여 세포 성장이 가능하게 하였다. 100 μl의 CTG 시약(Promega G7573호)을 모든 웰에 첨가하고, 탑카운트(topcount)에서 발광을 측정하였다. Activity Base(IDBS; Guildford, 영국 서리)와 함께 Xlfit를 사용하여 S자형 4 매개변수 곡선 피트로부터 EC₅₀ 값을 결정하였다.

[1260] 항증식성 활성

[1261] 세포 성장의 억제는 알라머 블루 검정을 사용하여 측정된다(문헌[Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167]). 상기 방법은 레사주린을 이의 형광 생성물인 레소루핀으로 환원시키는 생존가능 세포의 능력에 기초한다. 각각의 증식 검정을 위해 세포를 96웰 플레이트에 플레이팅하고, 추가 72시간 동안 (0.1% DMSO v/v 중의) 억제제 화합물의 첨가 전에 16시간 동안 회수되게 하였다. 항온처리 기간의 종료 시 10% (v/v) 알라머 블루를 첨가하고, 535 nm ex / 590 nm em에서의 형광 생성물의 결정 전에 추가 6시간 동안 항온처리하였다. 본 발명에 사용하기 위한 화합물의 항증식성 활성은 예를 들어 DSMZ, ECACC 또는 ATCC로부터 이용 가능한 암 세포주에서 성장을 억제하는 화합물의 능력을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[1262] 결과: 제1 세트의 실시예들(여기서, cyc는 페닐업)

표 7

표 7 - 본원에 기재된 바와 같은 검정법으로부터 수득된 생물학적 데이터

특허 실시예	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
1	0.012	0.49	0.55	18	10 에서 10%
2	0.0046	0.33	0.46	17	10 에서 22%
3	0.093				
4	0.043				
5	0.14				
6	0.12				
7	0.0066				
8	0.0047	0.33		18	
9	0.011				
10	0.0037	0.14		7.5	
11	0.033				
12	0.0058	0.51	0.69	5.9	
13	0.12	4.6		5.9	
14	0.0050	0.83	0.49	30 에서 10%	10 에서 9%
15	0.019				
16	0.14	2.1		13	
17	0.063	0.95		8.1	
18	0.045	0.80		18	
19	0.022	0.62	2.0	13	13
20	0.011	0.33		11	
21	0.0078	0.23	0.39	15	10 에서 51%
22	0.0052	0.21		18	
24	0.0075	0.37	0.63	21	10 에서 19%
25	0.0072	0.71	1.1	25	10 에서 14%
26	0.032	1.7		17	
27	0.065	2.1		30 에서 29%	
28	0.026	0.93		30 에서 26%	
29	0.11	1.4		17	
30	0.086	2.4		27	
31	0.038	1.2		18	
32		0.87		15	
33	0.0019	9.1		30 에서 7%	
34	0.0046	0.093		9.9	
35	0.0018	0.16	0.69	23	13
36	0.0019	0.078		17	
37	0.041	1.2		13	
38	0.026	0.67		17	
39	0.068	2.0		18	
40	0.063	1.5		17	
41	0.0016	0.14		13	
42	34%@0.00030	0.011	0.03	12	10

[1263]

특허 실시예	MDM2 IC50 (μ M)	SJSA-1 IC50 (μ M) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μ M) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μ M) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μ M) (프로토콜 B)
43	47%@0.0010	0.57		12	
44	0.0058	0.83		6.8	
45	0.23				
46	10.78				
47	0.43				
48	0.0073	0.46	0.97	17	10 에서 24%
49	0.082	1.6		18	
50	0.00080	0.079	0.032	17	10 에서 22%
51	0.13				
52	0.15	1.8			
53	0.12	1.9			
54	0.15				
55		1.7		11	
56	0.12				
57	0.061	1.4		16	
58	0.018	0.59		15	
59	0.0041	0.25		19	
60	0.014				
61	0.016	0.69		30 에서 44%	
62	0.0023	0.055		30 에서 55%	
63	71%@0.0010		0.096		10 에서 19%
64	0.0021				
65	0.0018		0.26		
66	0.0030				
67	60%@0.0010		0.53		9.4
68	0.0070		1.8		13
69	0.00070	0.081	0.16	15	6.6
70	0.0057		0.68		4.9
71	0.0020	0.66	0.7	44	10 에서 3%
72	0.0015	0.14	0.17	16	10 에서 45%
73	0.012		3.6		30 에서 39%
74	0.00050	0.28	1.0	28	13
75	73%@0.0010	0.12	0.35	22	12
76	0.0095		1.0		13
77	61%@0.00030		0.46		3.7
78	0.0046	0.41	1.4	5.9	4.2
79	0.0022		8.1		30 에서 10%
80	73%@0.0010		0.83		13
81	0.0026				
82	0.0025	0.21		30 에서 51%	
83	0.0010		0.53		11
84	39%@0.00030	0.065		18	
85	0.00049		0.049		13

[1264]

특허 실시예	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
86	56%@0.10				
87	82%@0.0030		10 에서 37%		10 에서 1%
88	0.00079	0.15	0.23	39	10 에서 11%
89	0.012		3.6		10 에서 3%
90	39%@0.030		10 에서 97%		10 에서 6%
91	78%@0.0010	0.080	0.059	26	10 에서 13%
92	76%@0.0010	0.080	0.084	36	10 에서 12%
93	49%@0.030		3.3		10 에서 12%
94	64%@0.10				
95	87%@0.0010	0.036	0.022	16	10 에서 21%
96	0.00064	0.071	0.075	19	10 에서 17%
97	45%@0.10				
98	0.0008	0.081	0.13	33	10 에서 11%
99	0.012		3.2		10 에서 4%
100	0.0063		1.7		10 에서 7%
101	55%@0.00030	0.026	0.026	18	3 에서 11%
102	0.017		1.4		10 에서 26%
103	55%@0.030		0.8		10 에서 18%
104	70%@0.10		10 에서 42%		10 에서 5%
105	92%@0.0010	0.022	0.05	33	10 에서 20%
106	57%@0.030		3.2		10 에서 8%
107	78%@0.0010	0.021	0.038	24	10 에서 18%
108	0.0061		10 에서 27%		10 에서 29%
109	92%@0.0010	0.012	0.02	26	10 에서 75%
110	76%@0.0010	0.026	0.013	17	10 에서 30%
111	61%@0.0010	0.024	0.037	9	10 에서 51%
113	57%@0.0010		0.02		10 에서 10%
114	81%@0.0010	0.029	0.063	20	10 에서 15%
115	73%@0.0010		0.22		10 에서 2%
116	88%@0.0010	0.08	0.14	44	10 에서 12%
117	0.03 에서 45%		10 에서 30%		10 에서 19%
118	87%@0.0010		0.36		10 에서 8%
119	54%@0.0010	0.06	0.2	39	10 에서 7%
120	76%@0.0010	0.063	0.095	50 에서 40%	10 에서 4%
121	93%@0.0010	0.015	0.015	26	10 에서 18%
122	88%@0.0010		0.024		10 에서 20%
123	42%@0.030		10 에서 107%		10 에서 16%
124	80%@0.0010	0.023	0.027	23	10 에서 55%
125	18%@0.10				

[1265]

특허 실시예	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
126	0.0019	0.6	0.61	30	10 에서 7%
127	0.0045		1.4		10 에서 14%
128	39%@0.10				
129	90%@0.0010	0.047	0.048	6	10 에서 112%
130	98%@0.0010		0.23		10 에서 87%
131	89%@0.0010	0.044	0.093	22	10 에서 -3%
132	43%@0.030		0.75		10 에서 34%
133	6%@0.10		10 에서 37%		10 에서 89%
134	0.0011		0.78		10 에서 2%
135	40%@0.10		10 에서 20%		10 에서 7%
136	0.0013		0.056		10 에서 86%
137	0.00057		0.15		10 에서 12%

[1266]

[1267]

1개 초과와 데이터 점을 얻은 경우, 상기 표는 이들 데이터 점들의 평균(예를 들어, 기하 평균 또는 산술 평균)을 나타낸다.

[1268]

당연하게도, 본 발명이 예로만 기재된 상기 실시형태의 세부사항으로 제약되지 않고자 함이 이해되어야 한다.

[1269]

결과: 제2 세트의 실시예들(여기서, cvc는 Het임)

[1270]

결과

표 8

표 8 - 본원에 기재된 바와 같은 검정법으로부터 취득된 생물학적 데이터

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
7	0.0036	0.11	0.34	26	10에서 8%
8	0.053	2.0	3.8	30에서 34%	10에서 11%
6	0.023	1.7	2.5	30에서 13%	10에서 4%
9	0.015	0.82		30에서 32%	
93	0.030	1.0		30에서 40%	
31	0.017	0.55	0.76	30에서 20%	10에서 0%
1	0.0020	0.088	0.2	24	10에서 14%
94	0.10	2.4		30에서 15%	
2	0.026	1.7	3.4	30에서 38%	10에서 10%
47	0.12	1.6		24	
46	0.016	0.59	0.76	30에서 42%	10에서 13%
10	0.016	0.32		30에서 6%	
44	0.015	0.28		24	
61	0.11	0.86		30에서 26%	
62	0.041	0.75		30에서 29%	
5	0.0038	0.20	0.28	30에서 20%	10에서 7%
38	0.0094	0.64		30에서 15%	
39	0.0044	0.17		30에서 3%	
45	0.0084	0.23		27	
63	0.032	0.57		27	
11	0.0087	0.23	0.46	30에서 15%	
32	0.0012	0.089	0.14	27	10에서 9%
12	0.046	1.5		30에서 0%	
33	0.010	0.61		30에서 31%	
13	0.0077	0.52	0.73	24	10에서 21%
48	0.018	0.60	0.56	30에서 4%	10에서 -3%
64	0.040	0.75		30에서 3%	
95	0.060	2.0		19	
34	0.085	0.97	2.2	30에서 14%	30에서 20%
16	0.030	0.27		30에서 24%	
17	0.0038	0.10	0.21	30에서 29%	
3	0.12	0.96		30에서 7%	30에서 9%
14	0.029	0.55		30에서 13%	
15	0.0068	0.21		30에서 22%	
54	0.10	2.2		25	
59	0.034	0.70		30에서 34%	
4	0.010	0.23	0.24	30에서 24%	10에서 9%
49	0.040	0.38		30에서 18%	
60	0.020	0.55		27	

[1271]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
18	0.020	0.51		30 에서 20%	
19	0.0027	0.069		30 에서 20%	
65	0.021	0.41		24	
35	0.010	0.45	0.8	30 에서 8%	10 에서 6%
42	0.010	0.45	0.60	30 에서 29%	10 에서 14%
43	0.026	0.49	0.48	30 에서 16%	10 에서 13%
40	0.046	0.81	1.0	30 에서 2%	10 에서 9%
41	0.013	0.32	0.47	30 에서 15%	10 에서 8%
37	0.035	0.26		25	12
50	0.0088	0.23		24	
96	0.14				
51	0.69				
22	0.0018	0.16	0.059	19	13
23	0.0074	0.55		17	
36	0.0051	0.21	0.18	30 에서 13%	
74	0.015	0.31		24	
28	0.014	0.19		30 에서 44%	
55	0.49				
56	0.021	0.33		24	
30	0.017	0.30		30 에서 0%	
24	0.0077	0.24		30 에서 42%	
25	0.0018	0.054	0.090	26	10 에서 13%
26	0.027	0.58		28	
27	42%@0.0030	0.24	0.71	23	10 에서 11%
52	0.031	0.25		30 에서 15%	
87	0.031	0.71		19	
77	0.076	2.2		30 에서 48%	
78	0.026	0.77		26	
53	0.12				
29	0.012	0.39	0.52	30 에서 16%	30 에서 25%
20	0.026	1.6		30 에서 4%	
21	0.0052	0.27		30 에서 10%	
119	0.018	0.53		30 에서 47%	
118	0.034	0.67		30 에서 39%	
79	0.0046	0.12	0.38	25	10 에서 2%
97	0.013	0.37		24	
98	0.018	0.43		23	
73	0.082	1.8		30 에서 0%	
75	0.0045	0.14	0.47	29	10 에서 15%
70	0.0032	0.21		30 에서 48%	
76	0.0065	0.54		20	

[1272]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
71	0.082	5.3		30에서 33%	
124	0.093	1.9		30에서 2%	
122	0.033	0.68		9.9	
123	0.0098	0.23		21	
120	0.085	1.9		30에서 39%	
121	0.023	0.55		30에서 28%	
104	52%@1.0				
105	0.015	0.40		9.8	
67	0.029	0.71		30에서 36%	
85	0.0017	0.10		30에서 34%	
86	0.15				
110	55%@1.0				
111	0.059	2.0		29	
106	0.52	5.2		24	
107	0.016	0.38		29	
108	0.79	8.2		16	
109	0.11	1.7	3.5	18	10에서 24%
114	0.12	2.0		30에서 10%	
115	81%@0.10	5.2		30에서 13%	
82	0.027	0.62		30에서 32%	
83	41%@0.0010	0.038		30에서 36%	
66	0.0099	0.51	0.73	18	13
89	0.011	0.45		30에서 23%	
90	0.00064	0.046		30에서 24%	
112	0.18	5.4		30에서 15%	
113	0.0069	0.50		30에서 13%	
84	0.022	1.3		30에서 23%	
99	35%@1.0				
100	0.016	0.47		20에서 38%	
101	0.013	0.28		30에서 25%	
72	0.0086	0.36		30에서 35%	
81	0.11				
91	41%@0.15				
92	0.0059	0.24		21	
102	37%@0.30				
103	0.022	0.43		9.5	
68	0.0016	3.2		30에서 19%	
69	0.0081	7.6		30에서 32%	
57	44%@0.30				
58	0.0053	0.23		24	
88	0.028	1.5		30에서 12%	
125	0.10				

[1273]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
126	0.015				
116	48%@0.10				
117	0.0078	0.26		26	
419	0.018	0.70		30 에서 21%	
318	11%@0.025				
319	0.0076	0.16		14	
327	42%@0.30	9.3		30 에서 9%	
328	42%@0.10	2.3		25	
329	61%@0.30	3.0		30 에서 8%	
330	36%@0.30	7.1		30 에서 18%	
381	33%@0.30	10 에서 46%		17	
382	0.036	0.82		18	
383	31%@0.30	6.6		18	
384	39%@0.030	0.36		16	
157	39%@0.30	6.4		30 에서 30%	
158	57%@0.10	1.2		30 에서 30%	
242	35%@0.30	6.3		6.2	
243	0.018	0.63		5.8	
245	51%@0.30	7.4		16	
241	0.012	0.58		8.9	
239	0.015				
248	37%@0.30				
247	0.022	0.76		18	
238	41%@0.30	10 에서 52%		19	
246	37%@0.30	7.6		18	
237	0.013	0.55		16	
244	36%@0.30	10 에서 40%		18	
240	0.032	0.91		17	
159	0.031	1.2		24	
160	43%@0.30				
167	0.011	0.64		30 에서 19%	
253	53%@1.0				
253a	0.035	0.85		29	
252	41%@0.30				
249	0.013	0.51		30 에서 34%	
251	61%@1.0				
250	0.0072	1.6		18	
320	0.0060	2.7		24	
321	0.0027	1.4		22	
258	50%@1.0				
257	0.12	1.9		30 에서 29%	
256	59%@1.0				
255	0.0032	0.51		16	7.1

[1274]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
254	45%@0.30				
259	0.0097	0.96		5.5	
127	45%@0.0033	0.38		30 예서 20%	
134	47%@0.30				
135	0.049	1.6		30 예서 38%	
323	46%@0.64				
324	0.028	0.57		23	
260	39%@1.0				
261	0.048	0.65		19	
169	0.0046	0.26		43	
170	4%@0.10				
275	43%@0.30				
262	0.033	0.47		22	
233	37%@1.0				
234	0.015	0.38		21	
128	0.11	2.4		23	
129	0.0047	0.24		21	
263	45%@1.0				
264	0.043	0.67		8.0	
235	40%@1.0				
236	0.041	0.72		28	
316	0.0072	0.86		30 예서 17%	
317	0.0016	0.19		50 예서 36%	
377	0.11				
378	52%@0.30				
376	0.0040		0.32		10 예서 18%
302	63%@0.10	5.3		30 예서 9%	
303	0.0016	0.55		30 예서 13%	
268	45%@1.0				
266	0.015				
267	42%@1.0				
265	0.044				
289	0.012				
291	45%@0.0010				
292	0.021				
172	0.13				
171	0.14				
270	33%@1.0				
269	0.16				
290	0.0025				
168	0.039				
175	0.0061				
176	0.0010				

[1275]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
379	52%@1.0				
271	0.014				
380	59%@1.0				
274	0.0097				
309	0.0023				
273	47%@1.0				
272	0.0088				
177	47%@0.030				
178	0.00079	0.16	0.10	50 에서 43%	30 에서 18%
145	0.21				
147	44%@0.10				
310	53%@0.0010				
173	0.025				
146	0.081				
148	0.035				
153	0.015				
154	0.014				
287	0.0031				
151	32%@0.30				
152	0.30				
149	53%@1.0				
150	49%@0.10				
345	0.0037				
346	46%@0.00030	0.031	0.012	20	12
288	0.046				
281	58%@0.10				
280	0.0063				
131	0.092				
130	0.0057		0.17		10 에서 8%
285	41%@0.10				
284	0.0025		0.017		30 에서 12%
132	51%@0.30				
133	33%@1.0				
305	0.0015		1.9		30 에서 32%
282	0.0021		0.061		30 에서 5%
283	57%@0.10				
304	0.0022		0.36		9.0
161	0.016		4.3		30 에서 28%
162	0.0022		0.22		13
308	0.044				
136	0.037		1.4		13
137	0.0016	0.20	0.27	21	11
306	55%@0.030		6.6		13

[1276]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
199	49%@0.030		0.83		30 에서 16%
200	0.00071	0.066	0.099	40	30 에서 21%
189	0.013		1.0		30 에서 47%
190	0.037		5.0		30 에서 19%
205	0.0012	0.18	0.22	34	12
206	0.0015		0.45		13
207	56%@0.10		2.2		13
307	62%@0.030		1.9		11
315	0.46		12		13
163	0.042		3.1		13
164	0.034		2.2		30 에서 28%
165	0.017		1.4		13
166	48%@0.010		3.8		30 에서 33%
208	0.027		2.3		30 에서 24%
298	0.00066	0.22	0.55	7.6	8.9
299	0.0096		2.0		8.0
191	0.048		2.5		11
192	0.0021		1.4		11
420	68%@0.0010	0.49	0.87	17	4.4
301	75%@0.0010	0.070	0.036	28	12
286	0.0041		0.68		12
293	0.0011	0.11	0.37	35	30 에서 45%
209	0.0041	0.59	0.45	50 에서 22%	30 에서 17%
210	46%@0.030				30 에서 17%
187	0.0055		0.89		10 에서 5%
188	49%@0.10				
294	0.00093		0.077		10 에서 23%
197	0.00062		0.21		10 에서 2%
198	0.0050				
211	0.0010	0.28	0.36	50 에서 41%	10 에서 5%
212	54%@0.030				
202	72%@0.0010	0.064	0.11	24	10 에서 13%
201	0.0029		0.76		10 에서 9%
194	0.0033				
193	0.00077	0.13	0.14	34	10 에서 11%
144	0.0021		2.9		10 에서 3%
300	60%@0.0010				
179	48%@0.030				
180	0.00095		0.16		10 에서 14%
295	0.00093				
138	0.0044		0.56		10 에서 18%
139	42%@0.030				

[1277]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
156	0.0011		0.25		10 에서 9%
213	0.0021	0.26	0.25	50 에서 42%	10 에서 3%
343	49%@0.10				
203	0.0012	0.10	0.080	50 에서 19%	10 에서 7%
204	0.012		0.94		10 에서 -1%
214	0.0014	0.26	0.22	50 에서 12%	10 에서 0%
215	51%@0.030				
311	0.0026		0.25		10 에서 11%
312	57%@0.030				
216	0.0032		0.28		10 에서 1%
217	52%@0.10				
181	42%@0.010				
182	0.0013		0.88		10 에서 6%
140	0.00070		0.23		
141	0.017		1.8		
142	0.00073		0.23		
143	0.0043		0.86		
277	0.0012		1.2		10 에서 5%
276	0.0036		2.5		10 에서 33%
279	0.00097		0.57		10 에서 17%
278	0.0034		2.6		10 에서 18%
196	0.0013	0.11	0.15	50 에서 27%	10 에서 7%
218	0.00086	0.22	0.43	50 에서 31%	10 에서 4%
219	0.00095	0.087	0.11	33	10 에서 8%
220	0.0081		0.60		10 에서 14%
296	62%@0.0010	0.11	0.16	32	10 에서 12%
195	0.0055		0.61		10 에서 4%
221	0.033		2.2		10 에서 3%
222	80%@0.0010	0.064	0.099	36	10 에서 14%
223	0.0026		0.52		10 에서 8%
324	0.0048		2.2		10 에서 2%
224	0.00070	0.078	0.12	47	10 에서 6%
226	0.0095		0.57		10 에서 3%
225	48%@0.030		1.8		10 에서 9%
347	63%@0.10		1.7		
325	0.0013		0.24		
227	0.0048		0.29		10 에서 8%
228	61%@0.010		0.21		
174	0.0038				
183	0.0042		0.43		10 에서 4%
184	0.00092		0.14		10 에서 8%

[1278]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
372	52%@0.10		2.6		
373	0.0023		0.26		10 에서 12%
297	0.0026		0.76		10 에서 5%
229	51%@0.10		1.4		
230	0.0055		0.22		10 에서 0%
344	0.010		1.9		10 에서 0%
231	0.0028		0.33		10 에서 5%
232	50%@0.10		2.3		10 에서 5%
185	47%@0.010		2.2		10 에서 8%
186	0.0089		0.42		10 에서 2%
313	0.0028		0.95		10 에서 2%
314	52%@0.010		10 에서 66%		10 에서 9%
155	0.0094		0.31		
353	69%@0.0010	0.19	0.27	50 에서 44%	10 에서 6%
352	0.0055		1.1		10 에서 13%
385	0.0061		0.45		10 에서 5%
354	0.0013	0.16	0.34	36	10 에서 8%
421	0.00084		0.59		10 에서 5%
357	0.0015		0.30		10 에서 10%
360	0.0032		0.74		10 에서 9%
358	74%@0.0010		0.039		10 에서 9%
359	50%@0.10		3.9		10 에서 6%
389	41%@0.10		4.2		10 에서 9%
390	0.0035		0.63		10 에서 11%
391	0.0066		0.66		10 에서 2%
350	54%@0.030		0.51		10 에서 2%
351	25%@0.10		4.3		10 에서 5%
405	0.010		0.63		10 에서 6%
406	54%@0.10		3.9		10 에서 11%
418	0.00081	0.12	0.28	25	10 에서 8%
326	50%@0.030		2.0		10 에서 16%
407	62%@0.0010		0.58		10 에서 -9%
408	0.0011		0.75		10 에서 5%
409	0.0019	0.28	0.41	50 에서 12%	10 에서 5%
395	44%@0.030				
396	0.0044		0.28		10 에서 9%
392	45%@0.10				
340	56%@0.10		2.0		
348	0.0026		0.27		10 에서 5%
349	79%@0.0010	0.042	0.028	44	10 에서 6%

[1279]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
341	0.0023	0.53	0.50	30 에서 15%	10 에서 -0%
386	0.00065	0.034	0.019	45	10 에서 6%
331	49%@0.030				
403	52%@0.030		1.2		10 에서 2%
397	49%@0.030		2.5		10 에서 7%
422	0.0032		1.1		
404	0.0018	0.16	0.095	25	10 에서 12%
355	16%@0.10		4.7		
356	0.0059	1.1	0.96	50 에서 17%	10 에서 5%
410	0.0022		0.19		10 에서 4%
411	0.00093	0.11	0.077	40	10 에서 6%
412	0.0023		0.27		10 에서 8%
413	0.0020	0.22	0.24	41	10 에서 12%
398	0.0023	0.58	0.58	50 에서 16%	10 에서 4%
423	0.0020	0.24	0.25	34	
416	0.0011	0.17	0.15	19	10 에서 25%
417	0.0052		0.41		10 에서 16%
332	60%@0.030		2.6		10 에서 5%
414	60%@0.0030		0.11		
415	0.00084		0.24		
393	0.0065		0.79		
394	18%@0.10				
424	45%@0.0030		0.69		
338	50%@0.030		1.5		10 에서 6%
337	48%@0.00010	0.051	0.058	46	10 에서 7%
361	0.0039		0.78		10 에서 8%
362	52%@0.10				
425	0.0019		0.74		10 에서 7%
399	50%@0.00030		10 에서 11%		10 에서 2%
400	0.0031		1.1		10 에서 4%
363	48%@0.10				
364	0.0055		0.47		10 에서 9%
333	0.0044		0.22		10 에서 5%
334	42%@0.10		10 에서 73%		10 에서 4%
365	0.0011	0.067	0.10	50 에서 33%	10 에서 -0%
366	0.19		2.7		10 에서 2%
335	51%@0.10		2.8		10 에서 7%
336	56%@0.0010	0.10	0.16	42	10 에서 4%
401	37%@0.00030	0.0089	0.0098	36	10 에서 6%
402	0.0043		0.21		10 에서 5%
367	0.0026	0.22	0.11	46	10 에서 1%

[1280]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
368	27%@0.10		10 에서 52%		10 에서 6%
371	43%@0.030		2.3		10 에서 3%
374	0.00090	0.64	0.85	50 에서 26%	10 에서 2%
375	37%@0.10				
387	42%@0.10				
388	0.0021	0.066	0.23	39	10 에서 4%
369	0.00061	0.058	0.062	50 에서 18%	10 에서 5%
370	51%@0.10		3.5		10 에서 0%
339	0.00051		0.21		10 에서 3%
342	25%@0.10		10 에서 21%		10 에서 4%
428	65%@0.0010	0.11	0.19	22	10 에서 12%
429	65%@0.10				
430	59%@0.0010	0.11	0.18	50 에서 33%	10 에서 4%
431	48%@0.0010	0.11	0.16	50 에서 39%	10 에서 5%
432	45%@0.030		6.2		10 에서 8%
443	58%@0.0010	0.11	0.093	38	10 에서 3%
444	63%@0.10				
433	0.011		1.5		30 에서 20%
434	0.0013		0.47		10 에서 7%
448	84%@0.0010		0.86		30 에서 48%
445	43%@0.0010 56%@0.10		3.3		10 에서 16%
446	76%@0.0010	0.018	0.023	29	10 에서 13%
447	74%@0.0010		0.011		10 에서 10%
435	66%@0.0010		0.015		10 에서 0%
436	53%@0.10				
426	0.00072	0.22	0.32	50 에서 29%	10 에서 4%
427	41%@0.10				
437	51%@0.030		2.5		10 에서 -4%
438	0.0016		0.34		10 에서 2%
439	85%@0.0010	0.045	0.030	50 에서 46%	10 에서 3%
440	0.012		1.9		10 에서 7%
449	78%@0.0010	0.041	0.012	18	10 에서 19%
450	76%@0.0010		0.38		10 에서 15%
441	0.012		1.5		10 에서 1%
442	0.0034	0.42	0.50	50 에서 26%	10 에서 6%
451	0.078				
452	0.15				
453	0.094				
454	0.035				
455	58%@1.0				

[1281]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
456	0.21				
457	53%@0.30				
458	44%@0.010				12
459	0.0020		6.4		10 에서 7%
460	0.48				
461	0.00053	0.075	0.091	50 에서 19%	10 에서 6%
462	80%@0.0010	0.073	0.047	50 에서 37%	10 에서 4%
463	73%@0.10				
464	0.0019		0.18		10 에서 46%
465	29%@0.10				
466	0.00086	0.21	0.14	50 에서 41%	10 에서 4%
467	36%@0.10				
468	0.0035		0.48		10 에서 2%
469	52%@0.030				
470	0.001		0.1		10 에서 3%
471	38%@0.10		3.5		10 에서 2%
472	48%@0.0030		0.39		10 에서 10%
473	44%@0.10		10 에서 104%		10 에서 11%
474	38%@0.030		1.3		10 에서 12%
475	71%@0.0010	0.028	0.022	50 에서 46%	10 에서 7%
476	51%@0.030		0.6		10 에서 4%
477	86%@0.0010	0.013	0.0091		10 에서 5%
478	58%@0.10		10 에서 81%		10 에서 -0%
479	0.0006		0.079		10 에서 2%
480	67%@0.10		3.7		10 에서 2%
481	0.0014		0.33		10 에서 8%
483	58%@0.0010		0.2		10 에서 9%
485	58%@0.10		4.2		10 에서 3%
486	59%@0.0010	0.075	0.051	50 에서 10%	10 에서 7%
493	0.00054	0.038	0.02	25	10 에서 11%
494	0.013				
495	0.0011	0.068	0.054	50 에서 34%	10 에서 7%
496	56%@0.10		1.8		10 에서 -0%
500	21%@0.10		10 에서 16%		10 에서 6%
501	0.0031	0.015	0.022	6.4	3.0 에서 8%
502	18%@0.10		4.9		10 에서 11%
503	87%@0.0010		0.011		10 에서 13%
505	60%@0.0010		0.027		10 에서 5%
506	36%@0.030		3.4		10 에서 2%
507	65%@0.0030		0.02		3 에서 5%
508	17%@0.10		10 에서 11%		10 에서 9%

[1282]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
509	0.00094		0.042		10 에서 6%
510	79%@0.0010	0.084	0.073	50 에서 5%	10 에서 9%
511	72%@0.0010		0.018		10 에서 10%
512	0.00048	0.053	0.025	50 에서 27%	10 에서 5%
514			0.64		10 에서 3%
516	0.0012		0.038		10 에서 4%
517	82%@0.0010	0.019	0.01	50 에서 26%	10 에서 5%
518	79%@0.0010	0.058	0.065	50 에서 46%	10 에서 10%
519	35%@0.030		1.9		10 에서 12%
520	32%@0.030		3.9		10 에서 5%
521	77%@0.0010	0.035	0.033	37	10 에서 11%
524	0.021		1.1		10 에서 35%
525	50%@0.0010	0.17	0.078	17	10 에서 40%
526	0.0013	0.11	0.11		10 에서 9%
527	0.017		1.4		10 에서 14%
528	0.0029		0.32		10 에서 10%
530	0.0031		0.39		10 에서 2%
531	42%@0.10		4.3		10 에서 8%
532	0.0031		0.14		10 에서 7%
533	44%@0.10		4		10 에서 20%
534	0.0088		0.7		10 에서 44%
535	65%@0.0010	0.05	0.058	18	10 에서 45%
536	64%@0.0010		0.13		10 에서 46%
522	0.0007	0.053	0.048	19	10 에서 24%
523	50%@0.030		1.5		10 에서 29%
537			0.76		10 에서 45%
538	44%@0.030		2.2		10 에서 43%
539	41%@0.0010		0.092		10 에서 38%
540	33%@0.030		1.8		10 에서 62%
541	64%@0.00030	0.19	0.014	13	10
542	57%@0.010		3.1		10 에서 -1%
543	68%@0.0010		0.69		10 에서 -6%
544	86%@0.0010	0.032	0.041	7.4	10 에서 109%
545	94%@0.0010		0.094		3 에서 4%
546	86%@0.0010		0.7		10 에서 17%
547	82%@0.0010		0.96		10 에서 4%
548	82%@0.0010	0.14	0.17	6.3	10 에서 111%
549	85%@0.0010		0.27		10 에서 33%

[1283]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
553	0.0006		0.065		10 에서 24%
554	74%@0.0010	0.21	0.07	50 에서 46%	10 에서 11%
555	55%@0.0010		0.079		10 에서 58%
556	91%@0.0010	0.056	0.0064	27	10 에서 14%
557	81%@0.0010	0.25	0.037	10 에서 37%	10 에서 6%
558	53%@0.0030	0.22	0.082	35	10 에서 6%
559	0.00062	0.46	0.052	50 에서 22%	10 에서 1%
560	30%@0.0010		0.13		10 에서 3%
561	47%@0.0010	0.021	0.065	26	10 에서 12%
562	0.0013		0.25		10 에서 1%
563	76%@0.0010	0.025	0.027	15	10 에서 72%
564	86%@0.0010	0.018	0.00038	16	3 에서 10%
565	65%@0.0010	0.045	0.035	33	10 에서 11%
566	47%@0.030		1.9		10 에서 46%
567	57%@0.10				
568	76%@0.0010		0.094		10 에서 36%
570	83%@0.0010	0.034	0.046		10 에서 26%
571	77%@0.0010	0.023	0.0085	17	10 에서 38%
572	53%@0.00075	0.019	0.022	18	10 에서 23%
550	0.00098	0.077	0.056	17	10 에서 33%
551	70%@0.0010	0.031	0.026	36	10 에서 13%
552	79%@0.0010	0.028	0.02	21	10 에서 7%
513	0.0031	0.26	0.38	50 에서 19%	10 에서 4%
576	42%@0.0030		0.14		10 에서 5%
577	0.00093		0.079		10 에서 7%
491	0.0089		0.81		10 에서 5%
578	0.002		0.12		10 에서 4%
499	68%@0.0010		0.053		10 에서 2%
498	32%@0.10		10 에서 96%		10 에서 4%
497	83%@0.0010	0.039	0.046	45	10 에서 10%
487	59%@0.0010	0.12	0.025	27	10 에서 12%
488	56%@0.10				
529	0.028		2.2		10 에서 17%
482	58%@0.10		5		10 에서 3%
484			4.9		10 에서 2%
574	45%@0.0010	0.021	0.016	17	10 에서 27%
575	38%@0.0010	0.028	0.066	21	10 에서 14%
504	71%@0.0010	0.039	0.034	48	10 에서 0%
492	31%@0.10		10 에서 25%		10 에서 19%
579	41%@0.030		10 에서 19%		10 에서 4%

[1284]

예를 들어	MDM2 IC50 (μM)	SJSA-1 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SJSA1 IC50 (μM) (프로토콜 B)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 A)	SN40R2 IC50 (μM) (프로토콜 B)
515	0.0014		1.0		10 에서 8%
489			3.3		10 에서 -9%
490	0.0023		0.27		10 에서 -0%
580			0.014		10 에서 13%

[1285]

[1286]

1개 초과 데이터 점을 얻은 경우, 상기 표는 이들 데이터 점들의 평균(예를 들어, 기하 평균 또는 산술 평균)을 나타낸다.

[1287]

당연하게도, 본 발명이 예로만 기재된 상기 실시형태의 세부사항으로 제약되지 않고자 함이 이해되어야 한다.

[1288]

실시예 2 - 210개의 p53 야생형 암 세포주의 세포주 패널 스크린에서의 화합물 1의 항증식성 효과에 대한 증가

된 민감도를 예측하는 생체표지자들에 대한 조사

- [1289] 화합물 1은 결장, 혈액, 유방, 폐, 피부, 난소 및 췌장을 포함하는 소정 범위의 종양 조직으로부터 유래된 일단의 210개의 p53 야생형 암 세포주에서 스크리닝되었다. IC₅₀ 값 및 활성 면적이 원시 용량-반응 곡선으로부터 계산되었다. 이들 세포주에 대한 체세포 돌연변이, 복제수 변경, 및 과메틸화와 같은 게놈 특징을 가넷(Garnett) 등(2016)에 의해 보고된 바와 같은 암 기능 사건(Cancer Functional Events) 목록으로부터 얻었다. 화합물 1 약물 반응에 대한 게놈 특징의 상당한 연관을 동정하는 데 ANOVA 방법이 사용되었다. 본 발명자들은 화합물 1에 대한 향상된 민감도를 예측하는 통계적으로 유의미한(조정된 p-값 <0.02) 생체표지자로서 CDKN2A 소실을 동정하였다(도 1).
- [1290] **방법:**
- [1291] 암 세포를 적절한 배지에서 배양하였다. 세포를 수확하고, Vi-cell XR 세포 계수기를 사용하여 계수하였다. 세포를 적절한 밀도로 조정하고, 96웰 불투명 벽의 투명 바닥 플레이트에 100 μL의 부피로 시딩하고, 5% CO₂의 습윤 분위기에서 37°C에서 밤새 항온처리하였다. 칼럼 1은 블랭크 대조군으로 사용하려는 것이므로 칼럼 1에는 세포를 첨가하지 않았다. 플레이트 배치를 표 1에 나타내었다.
- [1292] 화합물 1의 10 mM 스톱 용액을 DMSO에서 제조하였다. 스톱 용액을 DMSO 중에 추가로 희석한 후, 세포를 함유하는 96웰 플레이트의 2중 웰에 첨가하여서 0.1% DMSO 최종 농도를 생성시켰다. 이후, 플레이트를 5% CO₂의 습윤화된 분위기에서 37°C에서 3일 동안 항온처리하였다. 각각의 세포주를 3중 반복 시험하였다.
- [1293] 100 μL의 CellTiter-Glo 시약을 검정 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 항온처리로 처리 전에 10분 동안 오비탈 진탕기에서 혼합하였다. 그런 다음, 플레이트를 (발광에 대해) EnSpire 플레이트 판독기에서 판독하였다.
- [1294] 평균 DMSO 대조군 빼기 배지 단독 대조군의 백분율로서 배지 단독 대조군(세포 무)을 빼서 각각의 웰을 계산하였다. S자형 용량-반응(가변 기울기) 곡선 및 IC₅₀ 값을 GraphPad Prism(GraphPad Software, 미국 캘리포니아주 라 쥘라)을 사용하여 계산하였다.
- [1295] **실시예 3 - 인간 환자 유래 중피종 세포주에서 화합물 1의 항증식성 효과**
- [1296] 중피종이 CDKN2A의 소실(목록 유전자 ID 1029)이 흔히 발견되는 표시 중 하나이면서, 화합물 1의 항증식성 활성은 일단의 12개의 p53 야생형, 환자 유래 중피종 세포주에서 추가로 조사되었다. 화합물 1은 12개 중 7개의 세포주에서 100 nM 미만 및 11 세포주에서 400 nM 미만의 평균 IC₅₀ 값으로 이들 세포주의 증식을 강력하게 억제하였다(표 1).

표 1

세포주	평균 화합물 1 증식 IC ₅₀ (μM)
#40	0.0092
#35	0.045
#2	0.062
MESO-50T	0.067
#52	0.076
#12	0.078
#24	0.094
#18	0.11
#19	0.17
#26	0.36
MESO-7T	0.36
MESO-29T	> 10

표 1: 72 시간 증식 검정(알라머 블루 검정)에 의해 결정된 인간 환자 유래 증피종 세포주에서의 화합물 1의 항증식성 효과

[1297]

[1298] 방법:

표 2

세포주 명칭	하위유형	배양 조건
#2	이상성	RPMI 1640(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스)+ 2 mM L-GlutaMax(Life Technologies, 미국 캘리포니아주 칼스바드), 100 U/ml의 페니실린, 100 μg/ml의 스트렙토마이신(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 25 mM HEPES(H0887, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 피루브산나트륨(S8636, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 5% 소 태아 혈청
#12	이상성	
#18	이상성	
#19	이상성	
#24	육종	
#26	이상성	
#35	이상성	
#40	상피모양	
#52	상피모양	
MESO_7T MESO_29T MESO_50T	이상성	0.1% 젤라틴으로 예비코팅된 플라스크 및 페트리 접시. RPMI1640(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스)+ 2 mM L-GlutaMax(Life Technologies, 미국 캘리포니아주 칼스바드), 100 U/ml, 100 U/ml 스트렙토마이신(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 20 ng/ml의 재조합 인간 표피 성장 인자(E9644, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 1 μg/ml의 하이드로코티손(H0135, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 2 μg/ml의 헤파린(E4643, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스), 10% 소 태아 혈청

표 2: 12 명의 환자 유래 증피종 세포주를 나타낸 바와 같이 배양물에서 유지시켰다. Mesobank

UK로부터 모든 세포주를 받았다.

[1299]

[1300] 알라머 블루 증식 검정:

[1301] 2×10^5 개의 세포를 시딩하고, 공기 중의 5% CO₂의 습윤화된 분위기에서 37°C에서 밤새 항온처리하였다. 화합물을 먼저 DMSO(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스)에 희석하고, 그런 다음 혈청 비함유 배지에 희석한 후, 세포로 시딩된 96웰 플레이트의 삼중 웰에 첨가하여서 0.1% DMSO 최종 농도를 생성시켰다. 이후, 플레이트를 각각의 세포주에 대해 공기에서 5% CO₂의 습윤화된 분위기에서 37°C에서 72시간 동안 항온처리하였다. 모든 세포주에 대해 생존가능 세포의 미토콘드리아 활성에 반응한 레소루핀으로의 레자수린(알라머 블루)의 전환을 측정함으로써 생존능력 세포의 수를 결정하였다. Alamar Blue™(AbD Serotec/Bio-Rad, 미국 캘리포니아주 헤라클레스)를 치료 기간의 종료 무렵에 웰 부피(20 μ l/웰)의 10%에 첨가하고, 추가 8시간 내지 24시간 동안 항온처리하였다. 이후, SpectraMax Gemini 판독기(Molecular Devices, 미국 캘리포니아주 써니베일)에서 535 nm(여기) 및 590 nm(방출)에서 플레이트를 판독하였다. 각각의 웰을 평균 DMSO 대조군의 백분율로 계산하였다. S자형 용량-반응(가변 기울기) 곡선 및 IC₅₀ 값을 GraphPad Prism(GraphPad Software, 미국 캘리포니아주 라 졸라)을 사용하여 계산하였다.

[1302] **실시예 4 - 인간 환자 유래 증피종 세포주에서 화합물 1에 의한 활성화된 카스파제-3의 유도**

[1303] 화합물 1의 일반적인 항증식성 효과를 평가하는 것 이외에, 화합물 1-유도 세포자멸사의 수준은 활성화된 카스파제-3을 갖는 세포의 백분율로 측정되었다. 활성화된 카스파제-3에서의 화합물 1-의존적 증가는 모든 세포주에서 관찰되었다. 특히, 6개의 세포주(#2, #40, #12, #19, #52 및 Meso-7T)는 세포자멸사의 강한 유도를 나타냈고, 세포의 40% 미만은 1 μ M 화합물 1에 의한 72시간 처리 후 활성화된 카스파제-3에 대해 양성 염색한다. 추적관찰 분석의 목적을 위해, 이들 6개의 세포주는 다른 6개의 "비세포자멸적(non-apoptotic)" 세포주(#26, #18, Meso-29T, Meso-50T, #24, #35)에 대비되는 "세포자멸적(apoptotic)"으로 그룹화되었고, 이는 화합물 1에 의한 동일한 처리 후 40% 미만의 세포자멸사(apoptosis)를 나타냈다(도 2). 화합물 1-유도 세포자멸사의 정도는 Alamar Blue 증식 검정으로부터 얻은 IC₅₀ 값으로부터 예측되지 않아서(표 1), 하기 절에 기재된 것처럼 구체적으로 후속하는 생물정보 분석에 대한 이의 세포자멸 가능성(apoptotic potential)에 기초하여 세포주의 그룹화의 영향을 강조한다.

[1304] **실시예 5 - 화합물 1-유도 세포자멸사에 대한 민감도를 예측하는 생체표지자를 동정하기 위한 환자 유래 증피종 세포주의 생물정보 분석**

[1305] 생물정보 분석은 화합물 1-유도 세포자멸사에 민감한 암 세포를 예측하는 생체표지자를 동정하기 위한 (상기 기재된) 세포자멸적 대 비세포자멸적 환자 유래 증피종 세포주에서 수행되었다.

[1306] **a. 차등적 유전자 발현**

[1307] 각각의 샘플에 대해 Illumina HiSeq 플랫폼 및 3회 생물학적 반복실험을 사용하여 쌍별-말단, 가닥 RNA-시퀀싱(RNA-seq)에 의해 환자 유래 증피종 세포주의 유전자 발현 프로파일링을 수행하였다. 시퀀싱은 GATC Biotech(현재는 Eurofins Genomics)에 의해 수행되었고, RNA-seq 데이터의 생물정보 분석은 인하우스로 수행되었다. 평균하여 샘플마다 대략 3700만개의 판독치가 생성되었다. STAR 정렬기(v2.5.4b)를 사용하여 RNA-seq 판독치를 인간 게놈 hg38/GRCh38에 정렬시켰다. 평균하여 판독치의 94%는 게놈에 특별히 정렬되었다. GENCODE v27 주석에 기초하여 HTSeq 소프트웨어 스위트(버전 0.11.1)의 htseq-계수 도구를 사용하는 전사체 및 유전자 정량화에 정렬된 BAM 파일이 사용되었다. DESeq2 R 패키지(v1.20.0)로부터의 분산 안정화 변환 함수는 원시 계수 데이터를 정규화하도록 사용되었고, 비지도된 계층적 클러스터링을 수행하였다. 생물학적 복제물은 고도로 상관되었다($R^2 = 0.98$).

[1308] 차등적 유전자 발현은 DESeq2 R 패키지를 사용하여 수행되었다. 2배수 초과 발현 및 조정된 P-값 <1e-7을 갖는 유전자는 세포자멸적 샘플과 비세포자멸적 샘플 사이에 유의미하게 차등적으로 발현되는 것으로 여겨졌다. 총 105개 및 123개의 유전자는 비세포자멸적 세포주와 비교할 때 세포자멸적 세포주에서 각각 유의미하게 상향 조절되고 하향조절되는 것으로 예상되었다(도 3).

[1309] **b. 경로 풍부 분석**

[1310] Molecular Signature Database(MSigDB)로부터 얻은 홀마크(Hallmark) 및 정규 경로 유전자 세트를 사용하여 상향조절된 유전자 및 하향조절된 유전자에서 풍부한 생물학적 경로를 동정하는 데 유전자 세트 풍부 분석(GSEA)이 사용되었다. "인터페론 신호전달" 경로는 세포자멸적 세포주에서 유의미하게 상향조절되는 것으로 예측되었다(정규화된 풍부 점수 = 1.87 및 FDR q-값 < 0.002)(도 4). 표 3은 풍부 신호에 기여하는 유전자의 하위집단을

열거한다.

표 3

HGNC 기호	목록 유전자 번호	배수-변화 (log2)	조정된 p-값
CXCL10	3627	6.77	1.42E-06
CXCL11	6373	4.21	0.0004
RSAD2	91543	4.12	3.29E-06
MX1	4599	3.91	7.38E-05
BATF2	116071	3.72	4.04E-07
IFI44L	10964	3.70	0.009
IFITM1	8519	3.50	0.004
ISG15	9636	3.33	5.84E-06
CMPK2	129607	2.81	0.002
IFI27	3429	2.64	0.0004
CD74	972	2.54	0.07
IFIH1	64135	2.32	0.004
CCRL2	9034	2.30	0.22
IFI44	10561	2.63	0.008
HERC6	55008	2.12	0.005
ISG20	3669	2.04	0.0008
IFIT3	3437	1.98	0.02
HLA-C	3107	1.93	0.0001
OAS1	4938	1.90	0.08
IFI35	3430	1.88	0.003
IRF9	10379	1.86	0.0005
EPSTI1	94240	1.80	0.10
USP18	11274	1.75	0.03
BST2	684	1.75	0.03
CSF1	1435	1.68	0.05
C1S	716	1.65	0.06
DHX58	79132	1.62	0.004
TRIM14	9830	1.62	3.52E-05
OASL	8638	1.46	0.07
IRF7	3665	1.38	0.03
LGALS3BP	3959	1.28	0.004
DDX60	55601	1.26	0.03
LAP3	51056	1.26	0.02
LAMP3	27074	1.24	0.15
PARP12	64761	1.20	0.04
PARP9	83666	1.15	0.08
SP110	3431	1.09	0.05
PLSCR1	5359	1.09	0.11
WARS	7453	1.08	0.07

표 3: GSEA 에 의해 예측된 인터페론 알파 신호전달 경로에 대한 코어 풍부 유전자의 목록.

[1311]

[1312]

c. 창의성 경로 및 업스트림 조절제 분석

[1313]

게다가, 세포자멸적 샘플과 비세포자멸적 샘플 사이에 차등적으로 발현된 유전자에서 풍부한 경로 및 업스트림 조절제(예를 들어, 전사 조절제)를 동정하는 데 QIAGEN의 창의성 경로 분석(IPA)이 사용되었다. 정규 경로의 IPA 핵심 분석은 또한 유의미하게 풍부한 것으로 인터페론 신호전달을 동정하였다(z -점수 = 3 및 p -값 = $4.45e-03$)(도 5). 업스트림 조절제 분석은 15개의 활성화된 전사 인자를 동정하였다(활성화 점수 > 2 및 p -값 중첩 < 0.05). 예측된 상위 업스트림 활성화된 조절제는 대부분 IRF7, IRF1, IRF3, IRF9 및 IRF5를 포함하여 IRF였다(표 4).

표 4

HGNC 기호	목록 유전자 번호	활성화 z-점수	p-값
IRF7	3665	4.638	1.81e-06
STAT1	6772	4.435	6.70e-08
IRF3	3661	4.182	1.57e-06
IRF5	3663	3.410	1.61e-04
MSC	9242	3.207	3.72e-03
JUN	3725	3.203	4.81e-05
SPI1	6688	3.169	1.86e-04
IRF1	3659	2.721	1.31e-06
COMMD3-BMI1	100532731	2.703	7.88e-07
STAT2	6773	2.640	1.23e-08
RUNX3	864	2.617	2.81e-03
SREBF1	6720	2.581	2.46e-02
IRF9	10379	2.158	7.09e-05
FLI1	2313	2.085	7.09e-03
BRCA1	672	2.035	8.07e-03

표 4: IPA 에 의해 예측된 업스트림 전사 인자의 목록.

[1314]

[1315]

[1316]

[1317]

[1318]

[1319]

[1320]

[1321]

[1322]

[1323]

[1324]

[1325]

d. 정상 조직 및 중피종에서 상향조절된 인터페론 서명 유전자

정상 조직(소스: GTEx) 및 중피종 샘플(소스: TCGA)에서의 인터페론 유전자의 발현은 정상 조직 대 중피종 암에서의 이들 유전자의 예상된 배수 차이를 이해도록 검토되었다. 모든 중피종 샘플을 사용하고, 이들은 P53 및 CDKN2A/BAP1 상태에 기초하여 예비선택되지 않았다.

유전자 발현 데이터는 균일한 재정렬, 동일한 기준 게놈, 유전자 발현 정량화 및 배치 효과 제거를 포함하는 이들 2개의 상이한 소스로부터 통합된 유전자 발현 데이터를 갖는 Toil RNA-seq 파이프라인(문헌[Nat Biotechnol. 2017 Apr 11;35(4):314-316, <https://xenabrowser.net/datapages/?hub=https://toil.xenahubs.net:443>])으로부터 얻었고, 그래서 이들 2개의 데이터 세트는 동일한 스케일에서 비교될 수 있다.

fpkm 값은 21개의 정상 조직 및 87개의 중피종 샘플에 걸쳐 비교되었다. 도 6은 선택된 인터페론 유전자의 박스 플롯을 제공한다. 전체적으로, 인터페론 유전자는 정상 조직보다 중피종에서 더 높은 발현을 갖는다. 배수 차이는 53개의 인터페론 유전자의 세트에 걸쳐 1.5배수의 평균으로 5배수 초과로부터 0.05배수(log2 스케일)로 변한다.

e. 교모세포종 및 신장암종에서 상향조절된 인터페론 서명 유전자

교모세포종(GBM) 및 신장 투명 세포 암종(KIRC)에 대한 유전자 발현 데이터(fpkm 값)은 Toil RNA-seq 파이프라인(문헌[Nat Biotechnol. 2017 Apr 11;35(4):314-316, <https://xenabrowser.net/datapages/?hub=https://toil.xenahubs.net:443>])으로부터 얻었고, GBM 및 KIRC 샘플에 대한 pfm 값은 정상 조직과 비교되었다(도 6).

신장 투명 신세포 암종(KIRC)에서 IFN 서명과 BAP1 돌연변이의 상관관계.

도 6(정상 GTEx 조직, 중피종(MESO), 신장 투명 세포 암종(KIRC) 및 교모세포종(GBM)에서의 IFN 유전자 발현)은 정상 GTEx 조직과 비교하여 MESO, KIRC 및 GBM에서 핵심 인터페론 유전자의 높은 발현을 보여준다.

인터페론 서명의 이 상향조절은 신장 투명 세포 암종(KIRC)에서의 BAP1 돌연변이와 유의미하게 상관된다.

KIRC에 대해 https://xenabrowser.net/datapages/?dataset=TCGA-KIRC.htseq_counts.tsv&host=https%3A%2F%2Fgdc.xenahubs.net&removeHub=https%3A%2F%2Fxcna.treehouse.gi.ucsc.edu%3A443에서 발견될 수 있는 UCSC Xena 리소스로부터 유전자 발현 데이터를 얻었다.

데이터는 분산 안정화 변환(문헌[Anders, S., Huber, W. Differential expression analysis for sequence count data. Genome Biol 11, R106 (2010) doi:10.1186/gb-2010-11-10-r106])을 사용하여 정규화되었고, 동시

발현 네트워크는 디폴트 설정에 의한 자동 네트워크 구성에 기초하여 R에서 WGCNA 패키지(문헌[Langfelder, P., Horvath, S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. BMC Bioinformatics 9, 559 (2008) doi:10.1186/1471-2105-9-559])를 사용하여 구성되었다. 유전자 발현 모듈 및 유전자형(예를 들어, BAP1 돌연변이) 사이의 상관관계를 계산하였다. anRichment R 패키지를 사용하여 BAP1 돌연변이와 유의미하게 상관된 모듈의 생물학적 기능을 분석하기 위해 유전자 존재론 풍부 분석을 수행하였다. 상위 생물학적 과정은 면역 반응 및 염증성 반응의 조절이었다.

[1326] **실시예 6 - 화합물 1-유도 세포자멸사에 민감한 암 세포에서의 BAP1 단백질 발현의 소실**

[1327] BAP1(목록 유전자 ID 8314)의 소실은 핵심 인터페론 경로 유전자, 예컨대 세포자멸적 세포주(표 3 및 표 4)에서 발견된 IRF1 및 IRF9의 풍부와 연관된 특징 중 하나이다(Hmeljak *et al.*, 2018). BAP1에 대한 면역블로팅은 모든 6개의 세포자멸적 세포주(#2, #12, #19, #40, #52, Meso-7T)가 검출 가능한 BAP1 단백질 발현의 소실을 보여준다는 것을 나타낸다(도 7). 이 데이터는 BAP1 발현에서의 소실이 화합물 1-유도 세포자멸사에 대한 민감도를 예측하는 표지자라는 것을 나타낸다.

[1328] 추가의 실험 증거는 도 8 내지 도 11에 제공된다.

[1329] 도 8은 BAP1이 비세포자멸적 인간 신장암 세포주(MSKCC로부터의 허가 하에 얻은 Caki-1 세포주)에서 shRNA를 통해 억압된다는 것을 보여준다. BAP1을 표적화하는 3의 독립 shRNA를 사용하고, BAP1 억압 수준은 2개의 독립 shRNA에 의해 달성되었다. 결과는 BAP1 소실이 증가된 DNA 손상으로 이어진다는 것을 보여준다.

[1330] 도 9는 CAK11 shBAP1 세포자멸 검정을 보여준다. 세포자멸사를 겪은 세포의 %를 검출하기 위해 1 uM 화합물 1로 72시간 동안 처리된 세포에서 Annexin V 검정을 수행하였다. BAP1의 소실은 화합물 1 처리 후 세포자멸사 증가로 이어지는 것으로 나타난다.

[1331] 이는 3개의 상이한 shRNA에 의해 달성된 KD의 정도와 상관된다.

[1332] 환자 유래 중피종 세포주에서의 BAP1 억압은 화합물 1의 첨가 후 세포자멸사를 증가시키는 것으로 관찰되었다(도 10 참조). 안정한 BAP1 억압을 달성하기 위해 1차 중피종 세포주 Meso #24에서 BAP1 shRNA를 사용하였다. BAP1의 소실은 화합물 1 처리 후 세포자멸사 증가로 이어지는 것으로 나타난다.

[1333] BAP1 상태는 또한 시험된 p53 야생형 신장암 세포주에서 세포자멸사와 상관된다(도 11 참조).

[1334] **방법:**

[1335] 웨스턴 블로팅

[1336] 세포 펠릿을 취하고, 빙냉 1 x 컴플리트 트리스 용해 완충액(1% Triton X-100, 150 mM NaCl, 20 mM Tris.HCl pH 7.5와, 프로테아제 억제제(complete mini, 1개 정제/10 ml, Roche, 영국 허츠 웰턴 가든 시티), 50 mM NaF 및 1 mM Na₃VO₄)을 첨가함으로써 세포 용해물을 제조하였다. 샘플을 와류시키고, 30분 동안 얼음에 두었다. 용해물을 차가운 원심분리기에서 14,000 rpm에서 15분 동안 원심분리에 의해 제거하고, 상청액의 샘플을 단백질 결정(BCA 검정 - Pierce, 영국 페이즐리)을 위해 제거하였다.

[1337] 이후, 웨스턴 블로팅에 의해 세포 용해물을 분석하였다. 동등한 양의 단백질 용해물을 SDS 샘플 완충액(Novex, 영국 페이즐리) 및 DTT와 혼합한 후 10분 동안 비등시켰다. 샘플을 SDS PAGE(4% 내지 12% Nu-PAGE 겔 - Novex, Paisley, Scotland)에 의해 해상하고, 니트로셀룰로스 필터로 블로팅하고, Odyssey Blocking Buffer (LI-COR Bioscience, 미국 린콜린)로 차단하고, 특이적 1차 항체와 4°C에서 밤새 항온처리하고, Odyssey 차단 완충액에 희석하였다(표 5). 세척 후, 블롯을 Odyssey 차단 완충액(LiCor Biosciences, 미국 린콜린) 중에 1:10,000의 희석에서 적외선 염료 표지된 항-토끼 IR800 또는 항-염소 IR800 2차 항체와 1시간 동안 항온처리하였다. 이후, 블롯을 스캐닝하여 Odyssey 적외선 영상화 시스템(LiCOR Biosciences, 미국 린콜린)에서 적외선 형광을 검출하였다.

표 5

항체	공급처	카탈로그 번호	종/항체 유형
BAP1 (C-4)	Santa Cruz	sc-28383	마우스 단일클론
β-액틴	Cell Signaling Technology	3700	마우스 단일클론

표 5: 사용된 1 차 항체의 목록.

[1338]

[1339] 실시예 7 - 급성 골수성 백혈병(AML) 세포주에서 MDM2 길항제 화합물 1과 IAP 길항제 ASTX660의 조합에 의한 세포자멸사의 유도 규명

[1340] 24시간, 48시간 또는 72시간 동안 MDM2 길항제 화합물 1에 의한 처리 후 절단된-카스파제-3 세포분석법에 의해 세포자멸사의 유도에 대해 야생형(WT) TP53을 갖는 일단의 AML 세포주가 분석되었다. 0.1 μM 화합물 1에 의한 처리 후 유도된 세포자멸사의 수준의 범위를 관찰하였고, 첨가된 TNF-알파의 존재 하에 화합물 1과 IAP 길항제 ASTX660의 가능한 조합 효과의 분석을 위해 OCI-AML3을 (이것이 72시간 후 더 낮은 세포자멸사-유도 수준을 가짐에 따라) 선택하였다. 도 13에 도시된 것처럼, 0.1 μM 화합물 1 치료 단독은 72시간 처리 후에도 OCI-AML3 세포에서 높은 세포자멸사 수준을 유도하지 않았다. 그러나, 0.1 μM 화합물 1과 1 μM ASTX660 및 1 ng/ml TNF-알파의 조합에서, 72시간 후 측정된 OCI-AML3 세포에서의 세포자멸사의 수준의 상승작용적 증가가 있었고, 이는 AML 세포주에서 세포사의 유도를 위한 MDM2 길항제를 IAP 길항제와 조합하는 것의 잠재적인 이익을 시사한다.

[1341] **방법:**

[1342] OCI-AML3 세포를 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지에서 0.25 x10⁶ 세포/ml로 6웰 플레이트로 시딩하고, 습윤된 5% CO2/공기 항온처리기에서 37°C에서 밤새 두었다. 다음날, 세포를 0.1 μM 화합물 1 또는 1 μM ASTX660 + 1 ng/ml의 TNF-알파 또는 처리의 조합으로 처리하고, 37°C에서 72시간 동안 항온처리하였다(비교를 위해 0.1% v/v DMSO 대조군이 설정되었다). 72시간 후, 세포를 원심분리에 의해 수확하고, 0.5 ml PBS + 1% FBS에 재현탁시켰다. 절단된 카스파제-3 수준의 분석은 37°C에서 30분 동안 2 μM CellEvent 카스파제-3/7 녹색 검출 시약(Thermo Fisher, 영국 페이즐리)을 첨가함으로써 수행되었고, 이후 Guava easyCyte HT 세포계산기(Merck Millipore, 미국 뉴저지주 케널워스)에서 형광 염색된 세포를 측정하였다. 비염색된 웰 및 DMSO 대조군 웰을 게이트된 염색된 세포 집단 및 비염색된 세포 집단을 설정하도록 사용하면서, 절단된 카스파제-3 염색을 FL1(녹색) 채널에서 기록하였고, 이는 세포자멸적인 세포의 백분율을 계산할 수 있게 한다.

[1343] **검토: 화합물 1 및 ASTX660의 조합**

[1344] 기재된 실험에 따르면, 일부 p53 wt 종양은 화합물 1에 민감하고 다른 것은 덜 민감하다는 것이 입증되고 있다. 예를 들어, OCI-AML3 세포주로는, 화합물 1은 세포자멸사에 의한 세포 사멸의 실질적인 수준을 유도하지 않는다(도 13). OCI-AML3은 정상 수준의 BAP1 및 CDKN2A를 나타낸다(즉, OCI-AML3은 BAP1 소실/CDKN2A 소실 세포주가 아니다).

[1345] 세포자멸사를 유도할 수 있는 하나 초과제의 조합은 단일 제제에 대한 종양 내성의 감수성을 증가시킬 수 있다. OCI-AML3이 화합물 1에 민감하지 않은 세포주로서의 특징을 나타내더라도, IAP 길항제 ASTX660의 첨가는 OCI-AML3 세포주를 화합물 1에 의한 세포자멸사 유도에 대해 민감하게 한다(도 13).

[1346] 본원에 기재된 실시예 및 실시형태가 오직 예시 목적을 위한 것이고, 이의 견지에서 다양한 변형 또는 변경이 당해 분야의 숙련자에게 시사될 것이고, 본 출원의 사상 및 범위와 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 공보, 서열 수탁 번호, 특허, 및 특허 출원은 본원에 모든 목적을 위해 그 전체가 인용되어 포함된다.

[1347] **약제학적 제형 실시예**

[1348] (i) 정제 제형

[1349] 적절한 양의 상기 화합물(예를 들어, 50 mg 내지 250 mg)을 적절한 희석제, 봉해제, 압축제 및/또는 활택제와

함께 혼합함으로써 화학식 (I^o)의 화합물을 함유하는 정제 조성물을 제조한다. 하나의 가능한 정제는 알려진 방식으로 50 mg의 화합물을 희석제로서 197 mg의 락토스(BP) 및 운할제로서 3 mg의 스테아르산마그네슘을 포함하고 압축시켜 정제를 형성한다. 압축 정제를 선택적으로 필름 코팅할 수 있다.

[1350] (ii) 캡슐 제형

[1351] 100 mg 내지 250 mg의 화학식 (I^o)의 화합물을 등가량의 락토스와 혼합하고 생성된 혼합물을 표준 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전함으로써 캡슐 제형을 제조한다. 적절한 붕해제 및/또는 활택제를 필요하다면 적절한 양으로 포함시킬 수 있다.

[1352] (iii) 주사용 제형 I

[1353] 화학식 (I^o)의 화합물(예를 들어, 염 형태)을 10% 프로필렌 글리콜을 함유하는 물에 용해시켜 1.5 중량%의 활성 화합물의 농도를 제공함으로써 주사에 의한 투여용 비경구 조성물을 제조할 수 있다. 그 후에, 용액을 등장성으로 만들며, 여과에 의해 또는 열적 멸균에 의해 멸균하고, 앰플 또는 바이얼 또는 예비-충진된 주사기 내로 충전하고, 밀봉한다.

[1354] (iv) 주사 제형 II

[1355] 화학식 (I^o)의 화합물(예를 들어, 염 형태)(2 mg/ml) 및 만니톨(50 mg/ml)을 물에 용해시킴으로써 주사용 비경구 조성물을 제조하고, 용액을 멸균 여과하거나 열적 멸균하고, 밀봉 가능한 1 ml 바이얼 또는 앰플 또는 예비-충진된 주사기 내로 충전한다.

[1356] (v) 주사용 제형 III

[1357] 화학식 (I^o)의 화합물(예를 들어, 염 형태)을 물에 20 mg/ml로 용해시킨 다음 등장성에 대해 조정함으로써 주사 또는 주입에 의한 정맥 전달용 제형을 제조할 수 있다. 그 후에, 바이얼을 밀봉하고, 고압멸균에 의해 멸균하거나 앰플 또는 바이얼 또는 예비-충진된 주사기 내로 충전하고, 여과에 의해 멸균하고, 밀봉한다.

[1358] (vi) 주사용 제형 IV

[1359] 화학식 (I^o)의 화합물(예를 들어, 염 형태)을 완충제(예를 들어, 0.2 M 아세테이트 pH 4.6)을 함유하는 물에 20 mg/ml로 용해시킴으로써 주사 또는 주입에 의한 정맥 전달용 제형을 제조할 수 있다. 그 후에, 바이얼, 앰플 또는 예비-충진된 주사기를 밀봉하고, 고압멸균에 의해 멸균하거나 여과에 의해 멸균하고, 밀봉한다.

[1360] (vii) 피하 또는 근육내 주사 제형

[1361] 화학식 (I^o)의 화합물을 약제학적 등급 옥수수 오일과 혼합하여 5 내지 50 mg/ml의 농도를 산출함으로써 피하 또는 근육내 투여용 조성물을 제조한다. 조성물을 멸균하고, 적합한 용기 내로 충전한다.

[1362] (viii) 동결건조된 제형 I

[1363] 화학식 (I^o)의 제형화된 화합물의 분취물을 50 ml 바이얼 내로 넣고, 동결건조한다. 동결건조 동안, 상기 조성물을 (-45°C)에서 1-단계 냉동 프로토콜을 사용하여 동결한다. 상기 온도를 어닐링을 위해 -10°C까지 상승시키고, 이후 -45°C에서의 동결까지 낮춘 후, +25°C에서 대략 3400분 동안 1차 건조한 후, 온도가 50°C가 되면 단계적 증가로 2차 건조한다. 1차 건조 및 2차 건조 동안 압력을 80 밀리토르에서 설정한다.

[1364] (ix) 동결건조된 제형 II

[1365] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I^o)의 제형화된 화합물 또는 이의 염의 분취물을 50 ml 바이얼 내로 넣고, 동결건조한다. 동결건조 동안, 상기 조성물을 (-45°C)에서 1-단계 냉동 프로토콜을 사용하여 동결한다. 상기 온도를 어닐링을 위해 -10°C까지 상승시키고, 이후 -45°C에서의 동결까지 낮춘 후, +25°C에서 대략 3400분 동안 1차 건조한 후, 온도가 50°C가 되면 단계적 증가로 2차 건조한다. 1차 건조 및 2차 건조 동안 압력을 80 밀리토르에서 설정한다.

[1366] (x) 정맥 투여에 사용하기 위한 동결건조된 제형 III

[1367] 화학식 (I^o)의 화합물을 완충제에 용해시킴으로써 수성 완충된 용액을 제조한다. 완충된 용액을, 미립자 물질을

제거하기 위한 여과를 이용하여 용기(예컨대, 유형 1 유리 바이얼) 내로 충전하고, 그 후에 상기 용기를 (예를 들어, Flurotec 마개에 의해) 부분적으로 밀봉한다. 화합물 및 제형이 충분히 안정하다면, 121°C에서 적합한 시간 기간 동안 고압멸균함으로써 제형을 멸균한다. 제형이 고압멸균에 안정하지 않은 경우, 그 제형을 적합한 필터를 사용하여 멸균하고 멸균 조건 하에 멸균 바이얼 내로 충전할 수 있다. 용액을 적합한 사이클을 사용하여 냉동 건조한다. 냉동 건조 사이클의 완료 시, 바이얼을 질소로 대기압까지 재충전하고, 마개로 닫고, (예를 들어, 알루미늄 크립프로) 고정한다. 정맥내 투여의 경우, 냉동 건조된 고체를 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 예컨대 0.9% 식염수 또는 5% 텍스트로스로 재구성시킬 수 있다. 상기 용액은 그 자체로 투약될 수 있거나, 투여 전에 (약제학적으로 허용 가능한 희석제, 예컨대 0.9% 식염수 또는 5% 텍스트로스를 함유하는) 주입 백 내로 추가로 희석할 수 있다.

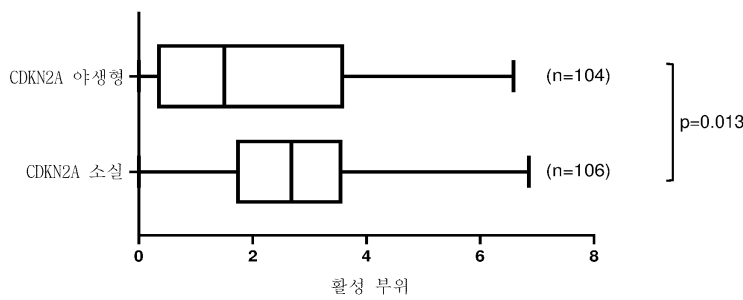
[1368] (xii) 병 내의 분말

[1369] 병 또는 바이얼을 본 발명에 사용된 화합물로 충전함으로써 경구 투여용 조성물을 제조한다. 그 후에, 상기 조성물을 적합한 희석제, 예를 들어 물, 과일 주스 또는 상업적으로 입수 가능한 비히클, 예컨대 OraSweet 또는 Syrspend로 재구성시킨다. 재구성된 용액을 투여용 투약 컵 또는 경구 주사기 내로 분배할 수 있다.

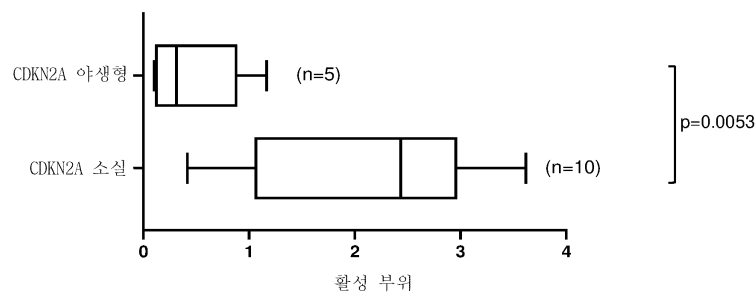
도면

도면1

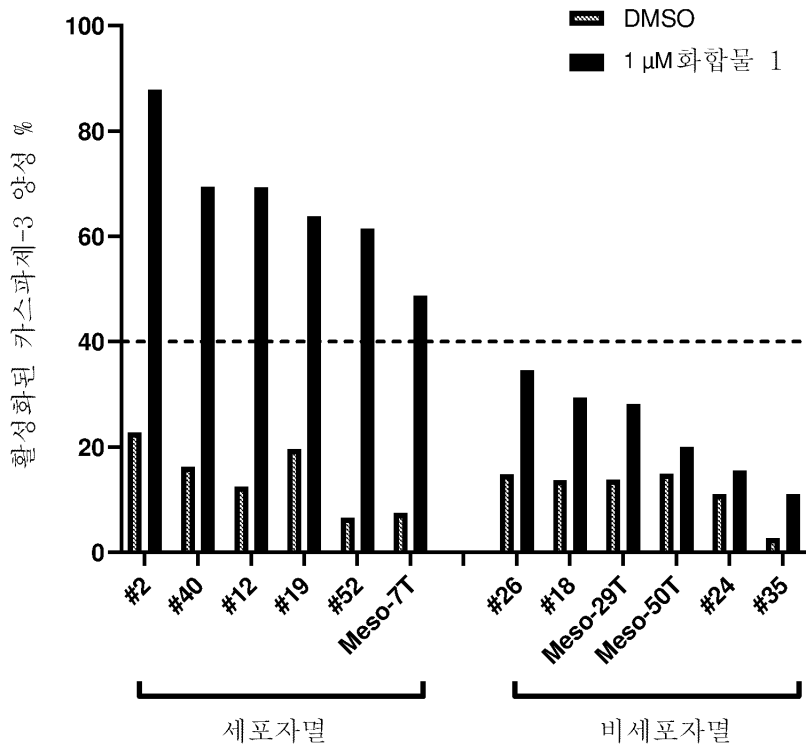
A.



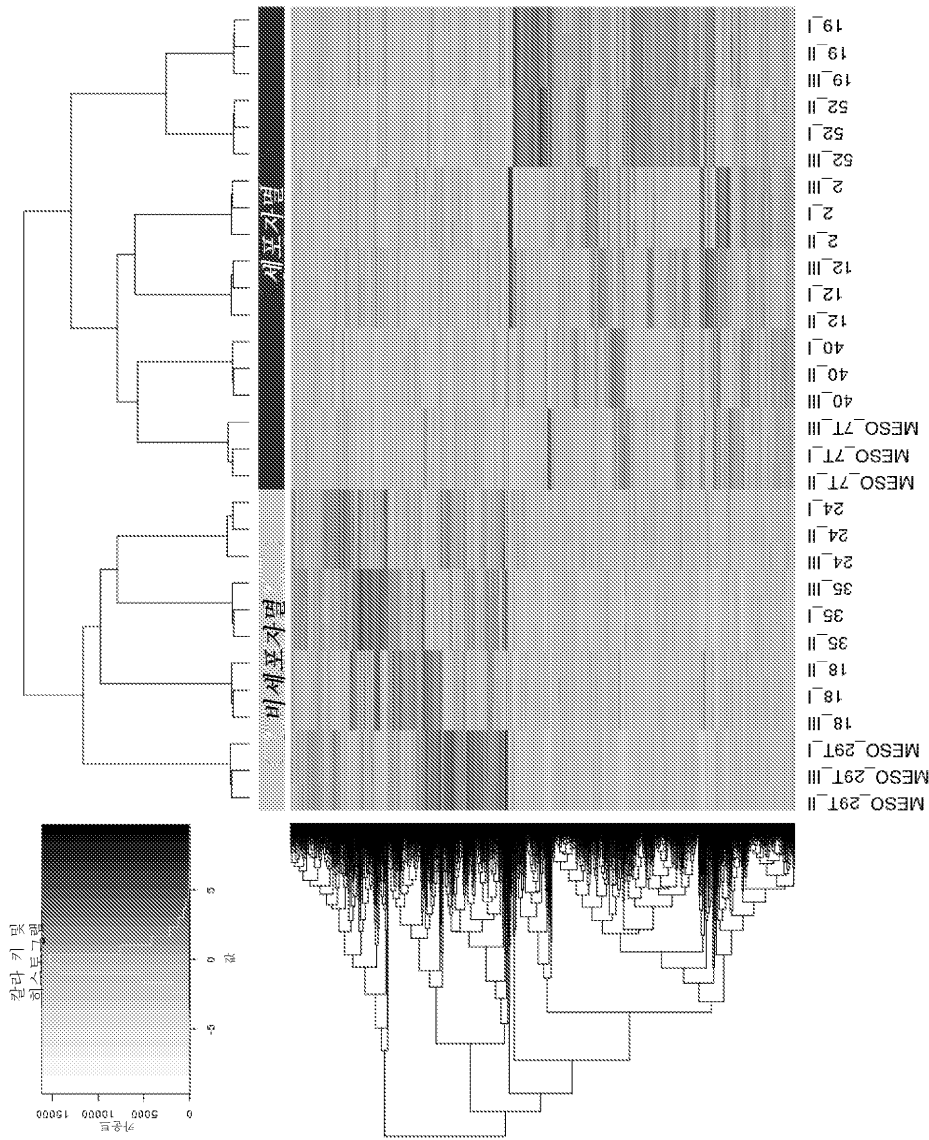
B.



도면2



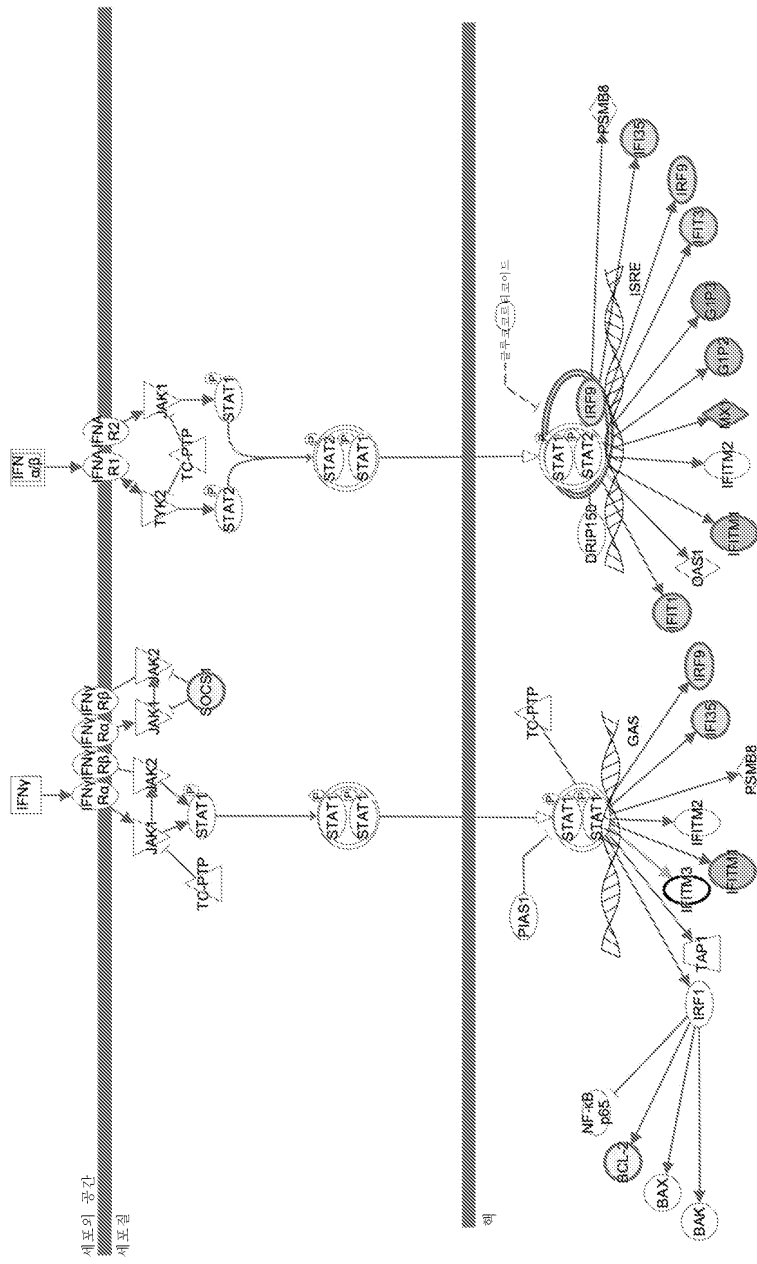
도면3



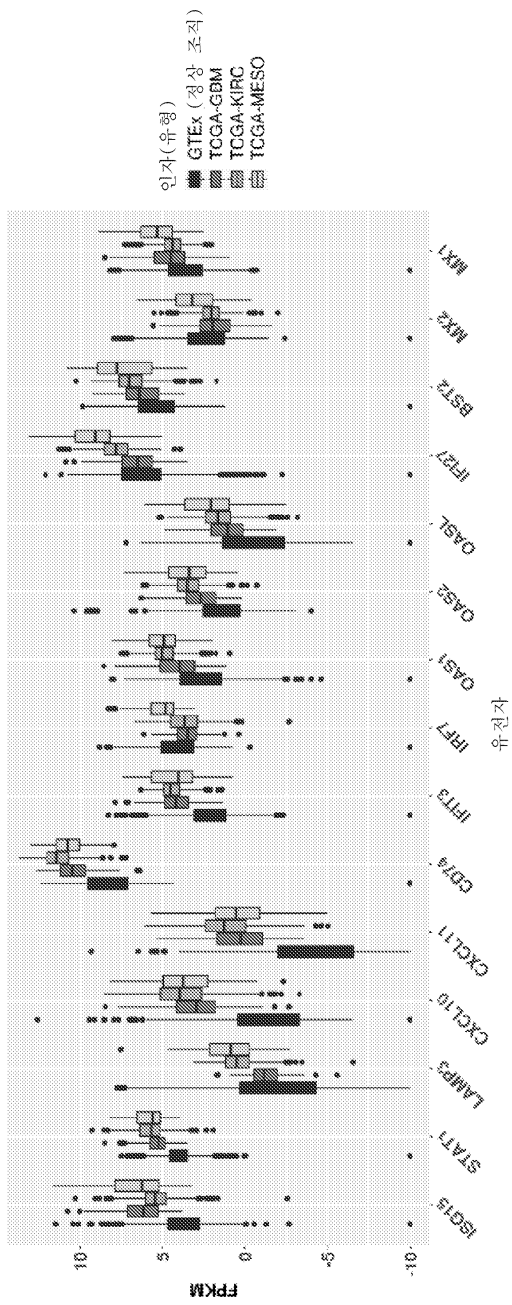
도면4



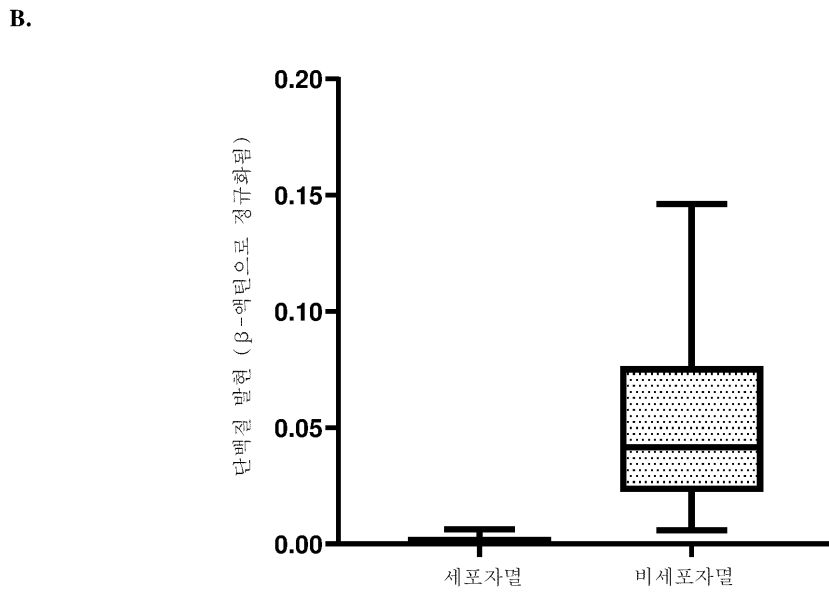
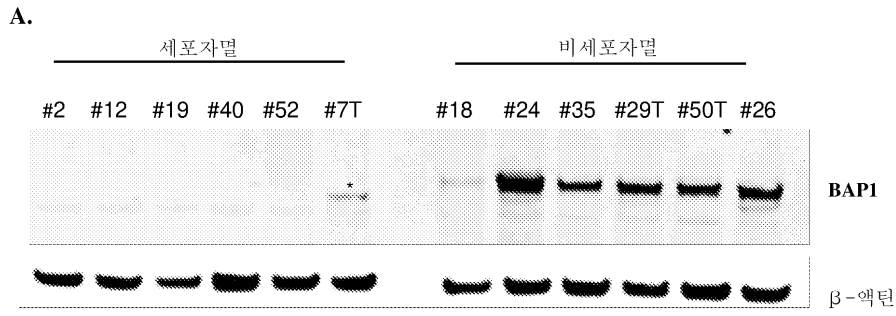
도면5



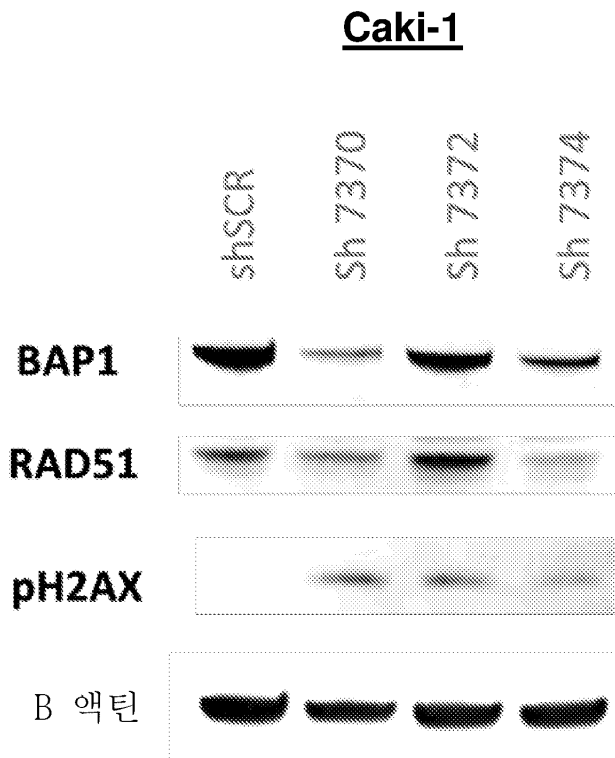
도면6



도면7



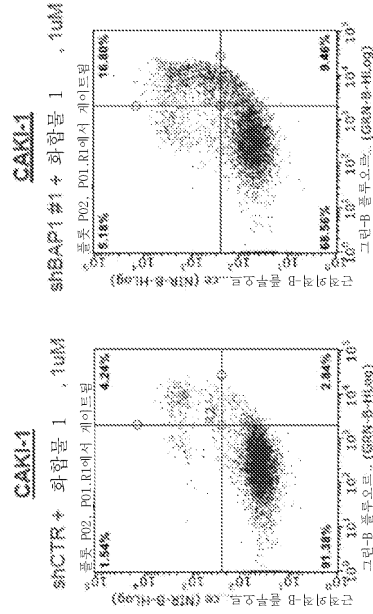
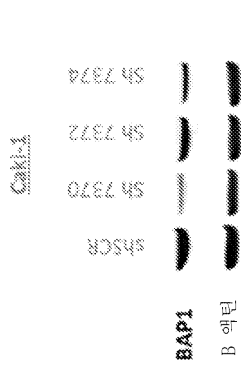
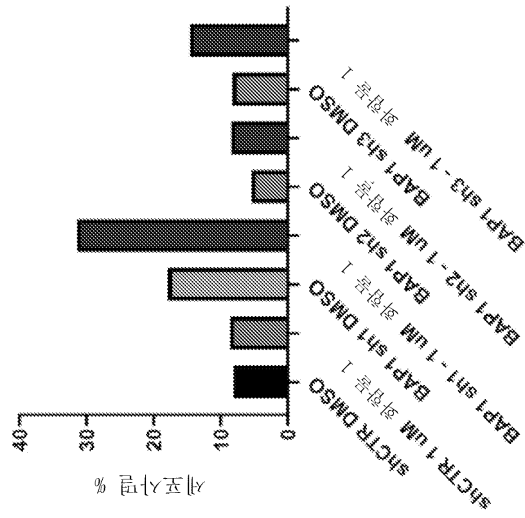
도면8



도면9

CAKI1 shBAP1 ~아넥신 V 세포자멸 검정

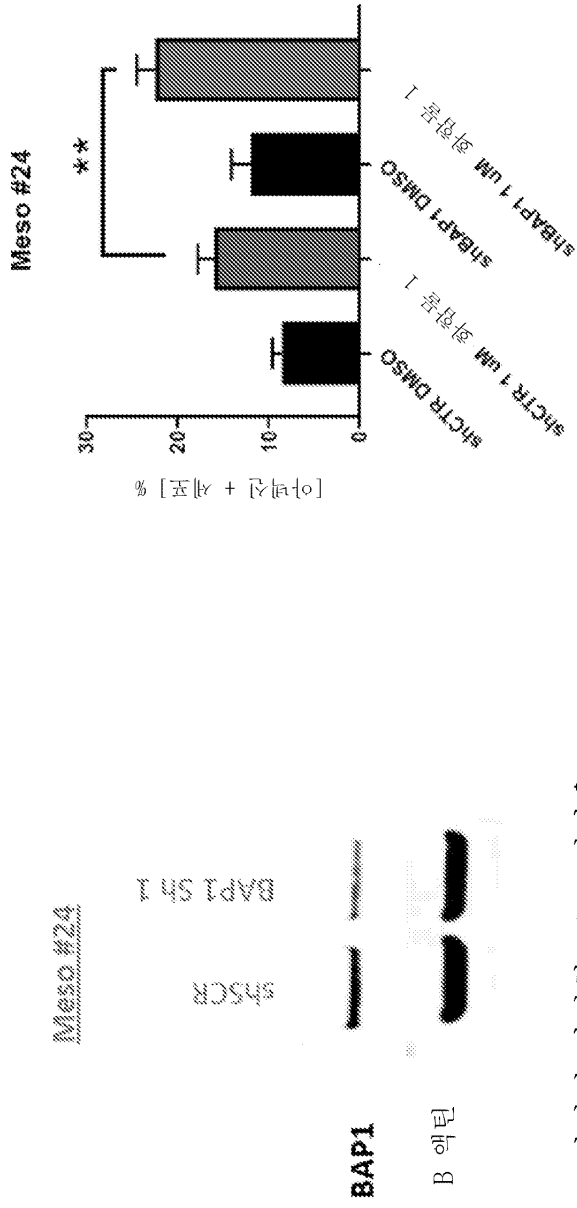
Caki1 - 72시간 아넥신 V 염색



BAP1의 소실은 화합물 1 처리 후 세포자멸사의 증가로 이어짐

도면10

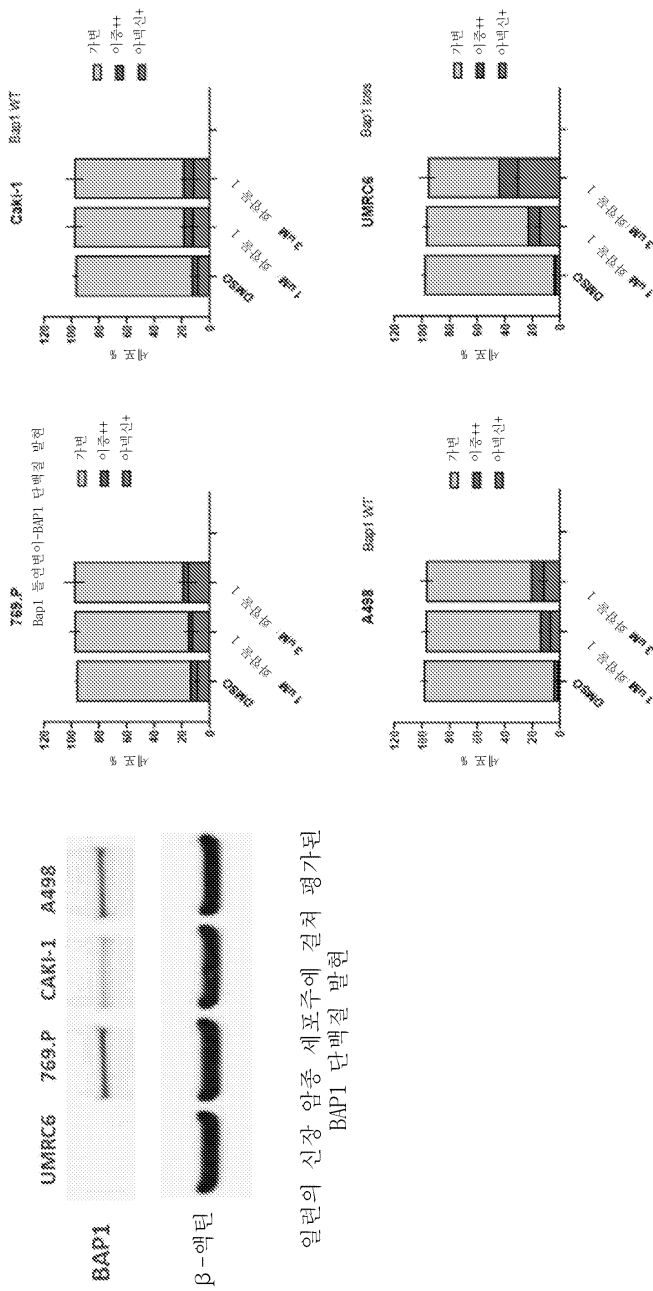
인발성 중피종 세포주 Meso#24에서의 shRNA를 통한 BAP1 Nick다운



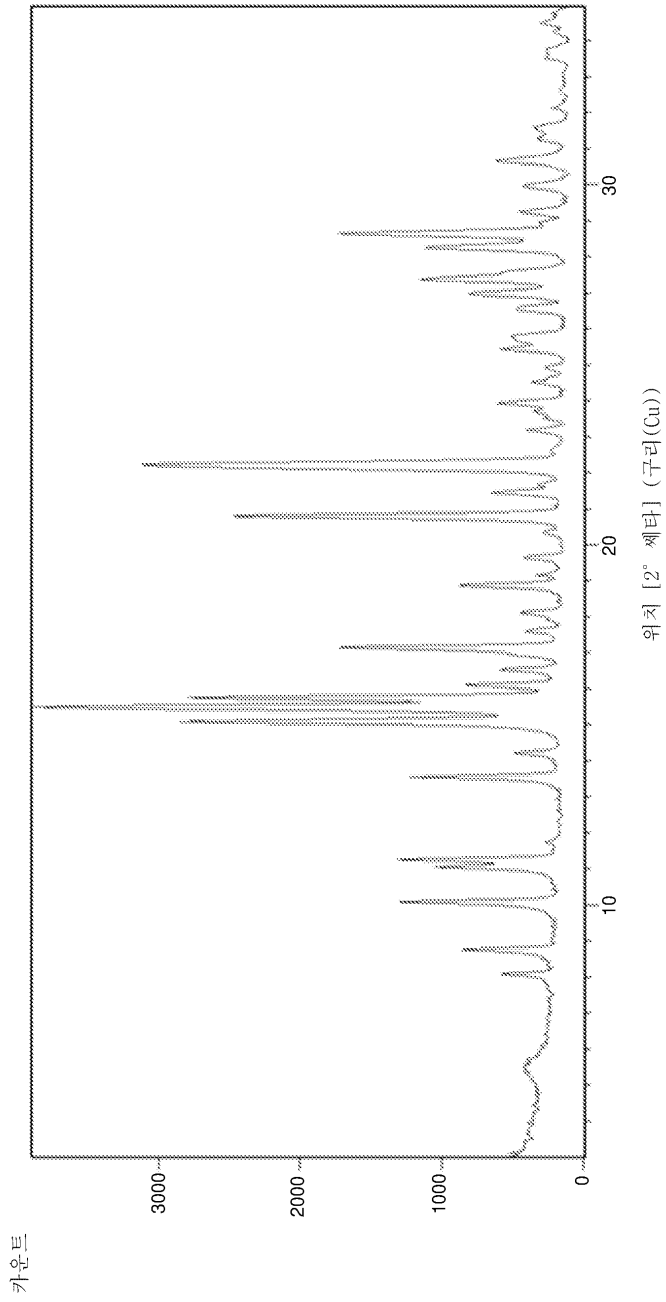
타성된 안정한 BAP1 Nick다운

BAP1의 소실은 화합물 1 처리 후 세포자멸사의 증가로 이어짐

도면11



도면12



도면13

