	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0139999 (43) 공개일자 2013년12월23일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/505 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7012320 (22) 출원일자(국제) 2011년10월14일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년05월13일 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/056457 (87) 국제공개번호 WO 2012/051587 국제공개일자 2012년04월19일 (30) 우선권주장 61/393,291 2010년10월14일 미국(US)		(71) 출원인 어리어드 파마슈티칼스, 인코포레이티드 미국 02139 메사추세츠 캠프리지 랜스다운 스트리트 26 (72) 발명자 달가르노, 데이비드, 씨. 미국 02446 메사추세츠 브루클린 크라운윌드 로드 50 셰이크피어, 윌리엄, 씨. 미국 01772 메사추세츠 사우스버러 허블리 레인 2 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 EGFR-유도된 암의 세포 증식을 억제하는 방법

(57) 요약

본 발명은, 환자에게 구조식 (I)의 화합물을 투여함으로써, 엘로티닙 및 제피티닙과 같은 타이로신 키나아제 억제제에 불응성이거나 불응성이 되는, EGFR-유도된 암에 걸린 환자를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 본 발명은 또한, 본 명세서에 특정된 EGFR 돌연변이를 갖는 EGFR-유도된 암의 치료를 특징으로 한다.

(72) 발명자

추, 시아오티안

미국 02465 매사추세츠 뉴턴 템플 스트리트 137

리베라, 빅터, 엠.

미국 02476 매사추세츠 알링턴 레이크뷰 스트리트
15

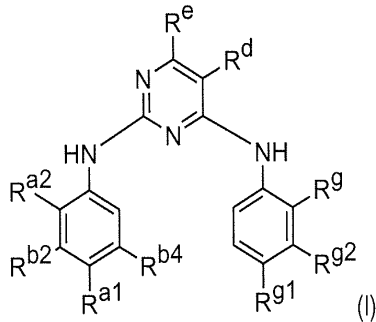
미렛, 주안, 제이.

미국 01545 매사추세츠 슈루즈베리 올드 팜 씨클 9

특허청구의 범위

청구항 1

대상 내의 EGFR-유도된 암을 치료하는 방법으로서, 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법:



상기 구조식 (I)에서,

R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이도; R^e 가 H 또는 NH_2 이거나; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하며, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되고;

R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이며;

R^{a2} 가 H, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이고;

R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$, $-S(O)_2R^{3E}$, $-OC(O)N(R^{3F})(R^{3G})$, $-NR^{3H}C(O)OR^{3I}$, 1, 2, 3 또는 4 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{g2} 와 결합하여 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 이 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} , 또는 R^{3F} 및 R^{3G} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{g2} 가 H, F, C_{1-4} 알킬이거나, R^{g2} 및 R^g 가, 이들이 부착된 원자와 함께 P, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

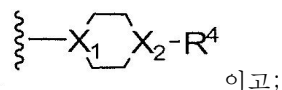
R^{g1} 이 H, F이거나, 1 또는 2 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b2} 가 H, F이거나, 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b4} 가 H, F, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시, $-OC(O)N(R^{5A})(R^{5B})$, $-NR^{5C}C(O)OR^{5D}$; 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{b4} 및 R^{a1} 이, 이들이 부착된 원자와 함께 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;

각각의 R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 및 R^{5D} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{5A} 및 R^{5B} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{a1} 이 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 R^{b4} 와 결합하거나, H, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는



각각의 Y가 독립적으로, 결합(a bond), $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 이고;

각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이며;

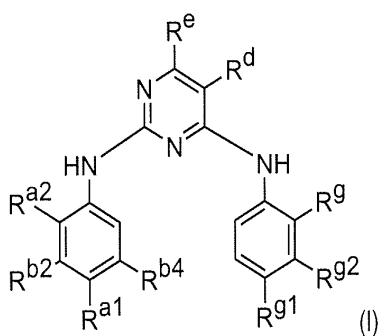
각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 또는 N이며;

R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이다.

청구항 2

대상 내에 EGFR-유도된 암을 치료하는 방법으로서,

- 표피 성장 인자 수용체 키나아제(EGFR) 내의 돌연변이의 존재가 특징인 암을 지닌 대상을 제공하는 단계, 및
- 구조식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 대상에 투여하는 단계를 포함하는 방법;



상기 구조식 (I)에서,

R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이고; R^e 가 H 또는 NH_2 이거나; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하며, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되고;

R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이며;

R^{a2} 가 H, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이고;

R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$, $-S(O)_2R^{3E}$, $-OC(O)N(R^{3F})(R^{3G})$, $-NR^{3H}C(O)OR^{3I}$, 1, 2, 3 또는 4 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{g2} 와 결합하여 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} , 또는 R^{3F} 및 R^{3G} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{g2} 가 H, F, C_{1-4} 알킬이거나, R^{g2} 및 R^g 가, 이들이 부착된 원자와 함께 P, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

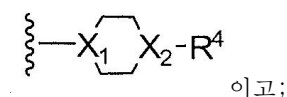
R^{g1} 이 H, F이거나, 1 또는 2 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b2} 가 H, F이거나, 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b4} 가 H, F, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시, $-OC(O)N(R^{5A})(R^{5B})$, $-NR^{5C}C(O)OR^{5D}$; 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{b4} 및 R^{a1} 이, 이들이 부착된 원자와 함께 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;

각각의 R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 및 R^{5D} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬로부터 선택되거나; R^{5A} 및 R^{5B} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{a1} 이 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 R^{b4} 와 결합하거나, H, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는



각각의 Y가 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1$ -이고;

각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이며;

각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 또는 N이며;

R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이다.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

EGFR-유도된 암이 하나 이상의 돌연변이의 존재로 특징지어지며, 상기 돌연변이가 (i) L858R, (ii) T790M,

(iii) L858R 및 T790M 둘 모두, (iv) delE746_A750 및 (v) delE746_A750 및 T790M 둘 모두로부터 선택되는 방법.

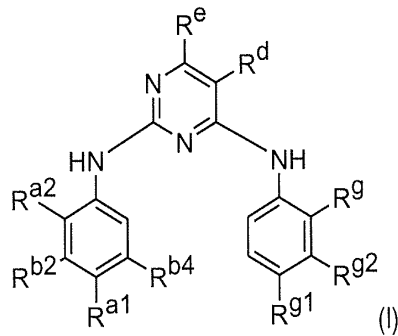
청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGFR-유도된 암이 비소세포 폐암(NSCLS); 교모세포종; 췌장암; 두경부암(예컨대, 편평세포암종); 유방암; 대장암; 상피성 암; 난소암; 전립선 암; 또는 선암인 방법.

청구항 5

EGFR 돌연변이체를 발현하는 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 증식을 억제하기에 충분한 양의 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법:



상기 구조식 (I)에서,

R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이도; R^e 가 H 또는 NH_2 이거나; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하며, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되고;

R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이며;

R^{a2} 가 H, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이고;

R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$, $-S(O)_2R^{3E}$, $-OC(O)N(R^{3F})(R^{3G})$, $-NR^{3H}C(O)OR^{3I}$, 1, 2, 3 또는 4 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{g2} 와 결합하여 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} , 또는 R^{3F} 및 R^{3G} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{g2} 가 H, F, C_{1-4} 알킬이거나, R^{g2} 및 R^g 가, 이들이 부착된 원자와 함께 P, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

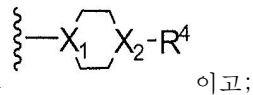
R^{g1} 이 H, F이거나, 1 또는 2 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b2} 가 H, F이거나, 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b4} 가 H, F, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시, $-OC(O)N(R^{5A})(R^{5B})$, $-NR^{5C}C(O)OR^{5D}$; 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{b4} 및 R^{a1} 이, 이들이 부착된 원자와 함께 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;

각각의 R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 및 R^{5D} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{5A} 및 R^{5B} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{a1} 이 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 R^{b4} 와 결합하거나, H, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는



각각의 Y가 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 이고;

각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이며;

각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 또는 N이며;

R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이다.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

EGFR 돌연변이체가 표피 성장 인자 수용체 키나아제(EGFR) 내에 하나 이상의 돌연변이의 존재로 특징지어지며, 상기 돌연변이가 (i) L858R, (ii) T790M, (iii) L858R 및 T790M 둘 모두, (iv) delE746_A750 및 (v) delE746_A750 및 T790M 둘 모두로부터 선택되는 방법.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

세포가 암 세포인 방법.

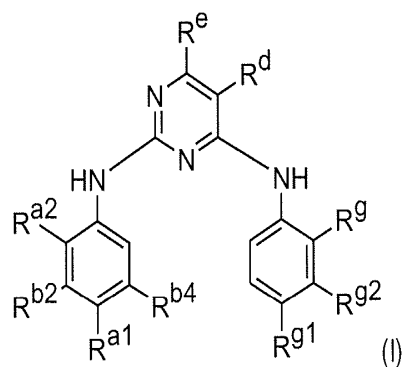
청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

암세포가 비소세포 폐암(NSCLS); 교모세포종; 췌장암; 두경부암(예컨대, 편평세포암종); 유방암; 대장암; 상피성 암; 난소암; 전립선암; 또는 선암으로부터의 세포인 방법.

청구항 9

엘로티닙 또는 제피티닙에 불응성이거나, 이들의 약학적으로 허용가능한 염에 불응성인 EGFR-유도된 암을 대상에게서 치료하는 방법으로서, 암을 치료하기에 충분한 양의 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법:



상기 구조식 (I)에서,

R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이고; R^e 가 H 또는 NH_2 이거나; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하며, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되고;

R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이며;

R^{a2} 가 H, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이고;

R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$, $-S(O)_2R^{3E}$, $-OC(O)N(R^{3F})(R^{3G})$, $-NR^{3H}C(O)OR^{3I}$, 1, 2, 3 또는 4 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{g2} 와 결합하여 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} , 또는 R^{3F} 및 R^{3G} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{g2} 가 H, F, C_{1-4} 알킬이거나, R^{g2} 및 R^g 가, 이들이 부착된 원자와 함께 P, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{g1} 이 H, F이거나, 1 또는 2 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

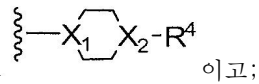
R^{b2} 가 H, F이거나, 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

R^{b4} 가 H, F, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시, $-OC(O)N(R^{5A})(R^{5B})$, $-NR^{5C}C(O)OR^{5D}$; 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{b4} 및 R^{a1} 이, 이들이 부착된 원자와 함께 1, 2 또는 3 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;

각각의 R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 및 R^{5D} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{5A} 및 R^{5B} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^{a1} 이 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 R^{b4} 와 결합하거나, H, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$,

$-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1-\text{OR}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{SC}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{YC}(=\text{NR}^1)\text{YR}^2$, $-\text{YC}(=\text{N}-\text{OR}^1)\text{YR}^2$, $-\text{YC}(=\text{N}-\text{NR}^1\text{R}^2)\text{YR}^2$, $-\text{YP}(=\text{O})(\text{YR}^1)(\text{YR}^2)$, $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_f\text{R}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 또는



각각의 Y가 독립적으로, 결합, -O-, -S- 또는 $-\text{NR}^1$ -이고;

각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이며;

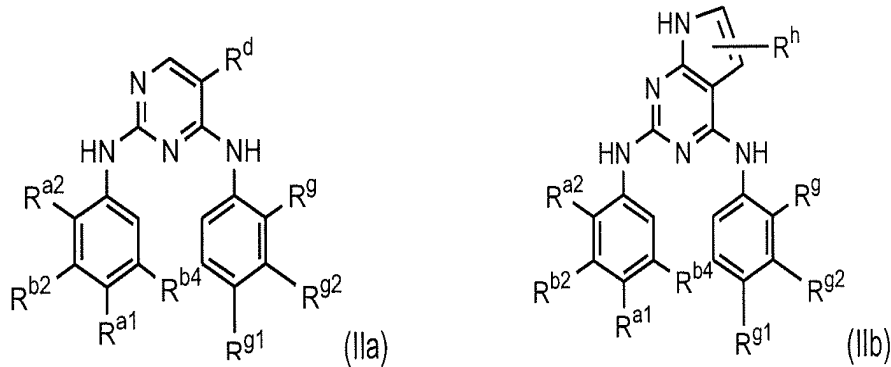
각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 또는 N이며;

R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이다.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조식 (IIa) 또는 구조식 (IIb), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 기재되는 방법:



상기 구조식에서, $\text{R}^{\text{a}1}$; $\text{R}^{\text{a}2}$; $\text{R}^{\text{b}2}$; $\text{R}^{\text{b}4}$; R^{g} ; $\text{R}^{\text{g}1}$; $\text{R}^{\text{g}2}$; R^{d} ; 및 R^{h} 는 구조식 (I)에서 정의된 것과 같다.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

$\text{R}^{\text{g}1}$, $\text{R}^{\text{g}2}$, $\text{R}^{\text{b}2}$ 및 $\text{R}^{\text{b}4}$ 가 H 또는 F인 방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

R^{d} 가 Cl, F 또는 CF_3 인 방법.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

$\text{R}^{\text{a}1}$ 이 메톡시인 방법.

청구항 14

제 10 항에 있어서,

R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$ 또는 $-S(O)_2R^{3E}$ 이고, R^{3A} ; R^{3B} ; 및 R^{3E} 가 구조식 (I)에 정의된 것과 같은 방법.

청구항 15

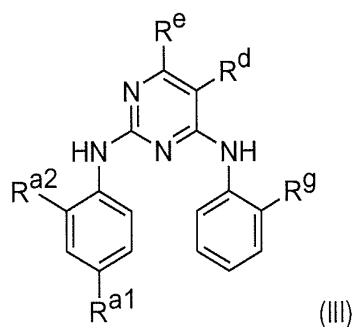
제 10 항에 있어서,

R^{a1} 이 1 또는 2 개의 N 또는 O 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이며, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환되거나 알킬 기로 치환되는 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조식 (III) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 기재되는 방법:



상기 구조식 (III)에서,

R^{a2} 가 알콕시이고;

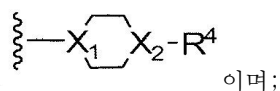
R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$; $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$; 또는 $-S(O)_2R^{3E}$ 이며;

각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} 및 R^{3E} 가 독립적으로, H 및 C_{1-7} 알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이고; R^e 가 H 또는 NH_2 이며; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리와 함께 N, S 또는 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되며;

R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이고;

R^{a1} 이 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는



각각의 Y가 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 이고;

각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴이며;

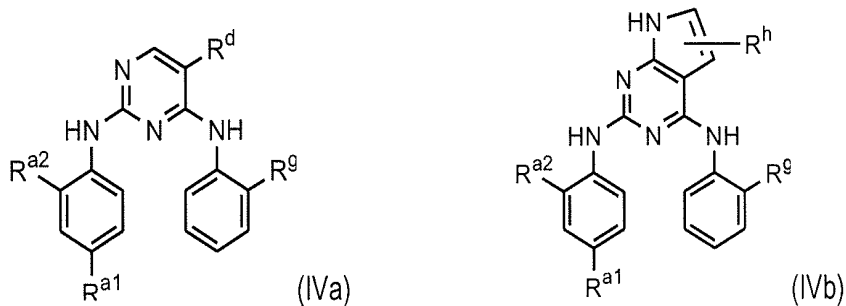
각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 및 N으로부터 선택되고;

R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴이다.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

구조식 (III)의 화합물이 하기의 구조식 (IVa) 또는 구조식 (IVb), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 기재되는 방법:



상기 구조식에서, R^{a2} ; R^g ; R^d ; R^h ; 및 R^{a1} 이 구조식 (III)에서 정의된 것과 같다.

청구항 18

제 16 항에 있어서,

R^{a2} 가 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시 기인 방법.

청구항 19

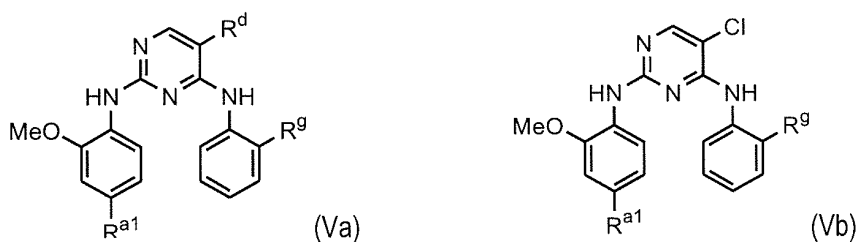
제 17 항에 있어서,

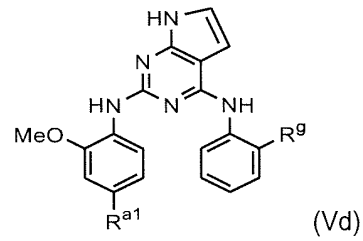
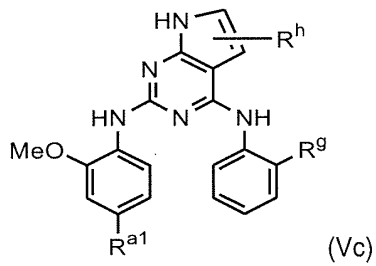
R^d 가 Cl, F, CF_3 또는 사이클로프로필인 방법.

청구항 20

제 16 항에 있어서,

구조식 (III)의 화합물이 하기의 구조식 (Va) 내지 (Vd) 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 기재되는 방법:





상기 구조식에서, R^g ; R^d ; R^h ; 및 R^{a1} 이 구조식 (III)에서 정의된 것과 같다.

청구항 21

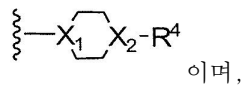
제 20 항에 있어서,

R^g 가 $-P(O)(CH_3)_2$ 또는 $-S(O)_2(CH(CH_3)_2)_2$ 인 방법.

청구항 22

제 20 항에 있어서,

R^{a1} 이

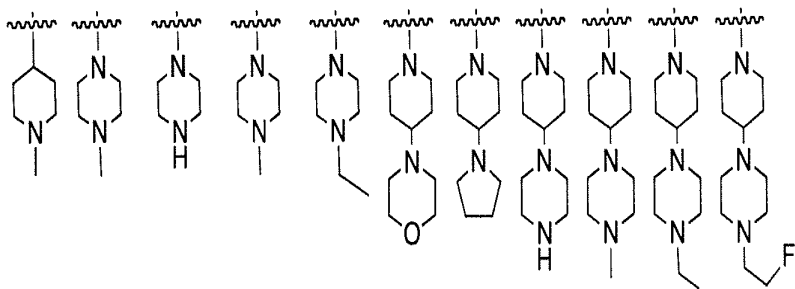


여기서, X_1 , X_2 및 R^4 가 구조식 (III)에서 정의된 것과 같은 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

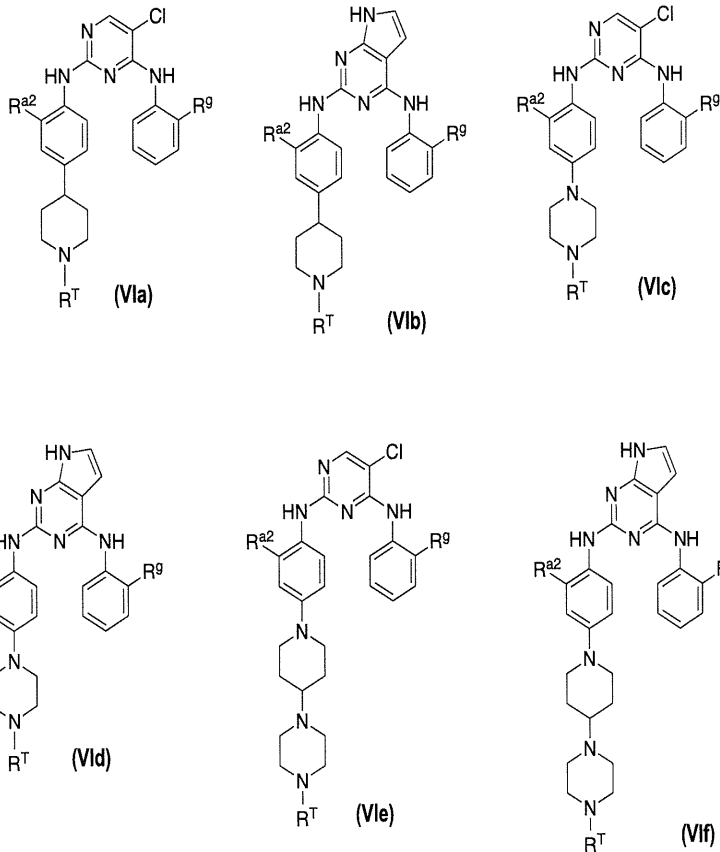
R^{a1} 이 하기의 기 중 어느 하나로부터 선택되는 방법:



청구항 24

제 16 항에 있어서,

구조식 (III)의 화합물이 하기의 구조식 (VIa) 내지 (VIb) 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 기재되는 방법:



상기 구조식에서,

R^{a2} 가 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시 기이고;

R^g 가 $-P(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 또는 $-S(O)_2(CH(CH_3)_2)_2$ 이며;

R^T 가 H, 아실, 또는 치환 또는 비치환될 수 있는 C_1-C_4 알킬이다.

명세서

발명의 내용

발명의 배경기술

본 발명은 세포의 증식을 억제하고 특정 암을 치료하기 위한 약학 조성물 및 방법에 관한 것이다.

특정 타이로신 키나아제의 활성을 유발하는 것과 같은 암 세포의 증식을 이끄는 특정 유전적 병변은, 일부 암을 키나아제를 억제하는 치료제에 매우 민감하게 한다. 그러나, 그러한 제제의 효능은 대개, 억제제 결합을 감소 시킴으로써 내성을 부여하는 표적 키나아제 도메인(domain)에서의 돌연변이의 발생으로 인해 제한된다.

예를 들면, ABL 키나아제 억제제 이마티닙(imatinib)은, 활성화된 BCR-ABL 융합 종양단백질(oncoprotein)에 의해 발생하는 만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia)(CML)을 지닌 환자의 치료에 혁신을 일으켰다. 그러나, 시간이 지남에 따라, ABL 키나아제 도메인에서의 돌연변이의 발생은 상당한 비율의 환자에서 내성을 부여한다. 보다 강력한 ABL 억제제인, 2세대 ABL 억제제 다사티닙(dasatinib) 및 닐로티닙(nilotinib)은 보다 우수한 효능을 발휘하며, 이마티닙에 의해 나타나는, 돌연변이에 기초한 내성을 상당히 극복할 수 있다.

표피 성장 인자 수용체(EGFR)에서의 보다 최근의 유전적 병변이, 제 1세대 억제제에 대한 민감성 및 돌연변이 기초 내성에 대한 감수성(susceptibility)의 유사한 패턴을 보여줌이 확인되었다. EGFR 내의 활성화 돌연변이가 NSCLC인 환자의 10-20%에서 확인되었으며, EGFR 키나아제 억제제 제피티닙(gefitinib) 및 엘로티닙

(erlotinib)이 이러한 환자에게 활성이 있음이 입증되었다.

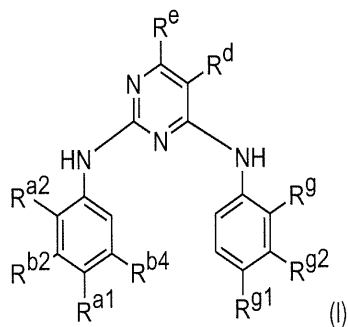
[0006] 키나아제 도메인에서의 작은 결실(deletion) 또는 점돌연변이(point mutation)의 형태를 취할 수 있는, EGFR에 대한 활성화 돌연변이가 목록화되어 있으며, 과학 문헌에 상세히 기재되어 있다. 예컨대, [Sharma, Nat. Rev. Cancer 7:169 (2007)](아미노산 747의 인프레임(in-frame) 결실로 특정되는 엑손(exon) 19 돌연변이가 돌연변이의 45%를 차지하고, L858R 치환을 야기하는 엑손 21 돌연변이가 돌연변이의 40-45%를 차지하며, 돌연변이의 남은 10%는 엑손 18 및 20과 관련됨); [Sordella et al., Science 305:1 163 (2004)]; 및 [Mulloy et al., Cancer Res. 67:2325 (2007)]을 참조하라.

[0007] 그러나, 제피티닙 및 엘로티닙의 임상적 효능은, 내성의 발생, 예컨대, 환자의 50%에서 발생하는 EGFR 키나아제 도메인 게이트키퍼 잔기(gatekeeper residue)(T790M)에서의 돌연변이에 의해 궁극적으로 제한된다.

[0008] 현재의 EGFR 타이로신 키나아제 억제제("TKI") 제품에 내성을 일으키는 T790M과 같은 EGFR 돌연변이를 지닌 세포를 억제하기 위한, 새로운 방법에 대한 분명한 필요성이 있다. 그러한 돌연변이와 관련된 암을 치료하는 새로운 요법(therapy)이 매우 유용할 것이다.

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 하기의 구조식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 부류를 특징으로 한다:



[0011]

[0012] 상기 구조식 (I)에서, R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이도; R^e 가 H 또는 NH_2 이거나; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하며, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되고;


[0013] R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이며;

[0014] R^{a2} 가 H, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이고;

[0015] R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$, $-S(O)_2R^{3E}$, $-OC(O)N(R^{3F})(R^{3G})$, $-NR^{3H}C(O)OR^{3I}$, 1, 2, 3 또는 4 개의 질소 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{g2} 와 결합하여 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} , 또는 R^{3F} 및 R^{3G} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;

[0016] R^{g2} 가 H, F, C_{1-4} 알킬이거나, R^{g2} 및 R^g 가, 이들이 부착된 원자와 함께 P, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

[0017] R^{g1} 가 H, F이거나, 1 또는 2 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;

- [0018] R^{b2} 가 H, F이거나, 1, 2 또는 3 개의 N 또는 0 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며;
- [0019] R^{b4} 가 H, F, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시, $-OC(O)N(R^{5A})(R^{5B})$, $-NR^{5C}C(O)OR^{5D}$; 1, 2 또는 3 개의 N 또는 0 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{b4} 및 R^{a1} 이, 이들이 부착된 원자와 함께 1, 2 또는 3 개의 N 또는 0 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;
- [0020] 각각의 R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 및 R^{5D} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{5A} 및 R^{5B} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고;
- [0021] R^{a1} 이 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 R^{b4} 와 결합하거나, H, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는
- [0022]  이고;
- [0023] 각각의 Y가 독립적으로, 결합(a bond), $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 이고;
- [0024] 각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴로부터 선택되며;
- [0025] 각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0026] R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 모이어티(moiety)는 하기에서 추가로 논의되는 하나 이상의 치환기를 갖는다.
- [0027] 특정 구현예에서, R^d 가 추가로 사이클로프로필일 수 있다.
- [0028] 본 발명의 방법을 실시하는데 사용되는 현재 관심 있는 특정 화합물의 한 가지 서브클래스(subclass)는, R^{a2} 가 C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이고, R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$, $-S(O)_2R^{3E}$ 인 구조식 (I)의 화합물, 및 그러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염들이다.
- [0029] (하기에 보다 상세하게 논의되는) 구조식 (I)의 화합물, 이의 서브클래스 및 이의 다양한 구현예는 EGFR 돌연변이체(mutant)의 활성 억제제이고, 상기 EGFR 돌연변이체는 (a) L858R 또는 delE746_A750과 같은 활성화 돌연변이, (b) T790M과 같은 내성-부여 돌연변이 및 (c) 둘 모두의 돌연변이 유형을 지닌 EGFR 단백질을 포함한다. 이러한 사항은 중요한데, 그 이유는 EGFR 내의 활성화 돌연변이로 특징지어진 암이 엘로티닙 또는 제피티닙으로 치료가 가능할 수 있을지라도, EGFR이 내성-부여 돌연변이를 단독으로, 또는 (그렇지 않다면) 활성화 돌연변이와 조합하여 지닌다면 상기 치료가 불가능하기 때문이다. 내성 EGFR 돌연변이 또는 이들이 관련되어 있는 암을 효과적으로 억제하는 엘로티닙 및 제피티닙과 같은 현존하는 EGFR 억제제의 불능은 환자에게 치료 선택사항의 극심한 부족을 남긴다. 본 명세서에 개시된 화합물이 이전의 TKI가 할 수 없었던 경우를 억제하기 때문에, 새로운 치료 선택사항으로 관심을 끌고 있다.
- [0030] 게다가, 야생형 EGFR에 대한 돌연변이체 EGFR을 우선적으로 억제하는 구조식 (I)의 화합물이, 상기 우선(preference)이 10배 이상, 심지어 100배 이상 및 가장 흥미롭게는 500배 이상인 경우에, 특별히 관심을 끈다.

상기 우선적 억제제는 종래의 방법에 의해 쉽게 측정될 수 있는데, 이러한 종래의 방법에는 각가지 형태의 EGFR로 형질전환된 세포에 대한, 화합물의 상대적인 성장 억제 효과의 측정에 의한, 야생형 및 돌연변이체 EGFR에 대한 화합물의 상대적인 IC₅₀ 값의 생화학적 결정 등이 있다. 야생형 EGFR에 대한 돌연변이체 EGFR의 우선적 억제제는 위험을 줄이는데 도움이 된다.

[0031] 따라서, 본 발명은, 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상에 투여함으로써 대상 내의 EGFR-유도된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 암이 엘로티닙 또는 제피티닙에 불응성인 대상, 또는 암이 T790M EGFR 돌연변이, 또는 단독으로 또는 활성화 돌연변이와 조합하여 엘로티닙 또는 제피티닙에 대한 내성과 관련된 다른 돌연변이의 존재로 특징지어진 대상에 있어서, 특별히 중요하다.

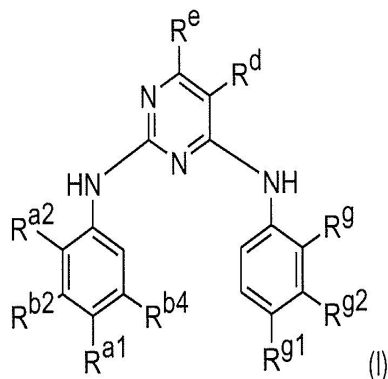
[0032] 본 발명은 대상 내의 EGFR-유도된 암을 치료하는 방법을 추가로 제공하는데, 상기 방법은, (a) 표피 성장 인자 수용체 키나아제(EGFR) 내의 돌연변이의 존재로 특징지어지는 EGFR-유도된 암에 걸린 대상을 제공하는 단계 및 (b) 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, EGFR-유도된 암은 하기로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 존재로 특징지어질 수 있다: (i) L858R, (ii) T790, (iii) L858R 및 T790M 둘 모두 (iv) delE746_A750, (v) delE746_A750 및 T790M 둘 모두, 및 본 명세서에 기재된 임의의 다른 EGFR 돌연변이.

[0033] 상기 방법에서, EGFR-유도된 암은 비소세포 폐암(NSCLS); 교모세포종(glioblastoma); 췌장암; 두경부암(예컨대, 편평세포암종); 유방암; 대장암; 상피성 암(epithelial cancer); 난소암; 전립선암; 선암(adenocarcinoma) 또는 임의의 EGFR-유도된 암일 수 있다.

[0034] 관련 측면에서, 본 발명은 EGFR 돌연변이체를 발현하는 세포의 증식을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를, 증식을 억제하기에 충분한 양의 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 특징으로 한다. 예를 들면, 상기 세포는 하기로부터 선택되는 EGFR 내의 하나 이상의 돌연변이의 존재로 특징지어질 수 있다: (i) L858R, (ii) T790M, (iii) L858R 및 T790M 둘 모두, (iv) delE746_A750, (v) delE746_A750 및 T790M 둘 모두, 및 본 명세서에 기재된 임의의 다른 EGFR 돌연변이. 특정 구현예에서, 상기 세포는 암세포(예컨대, 비소세포 폐암(NSCLS); 교모세포종; 췌장암; 두경부암(예컨대, 편평세포암종); 유방암; 대장암; 상피성 암; 난소암; 전립선암; 선암, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 EGFR로 표현되는 암으로부터의 세포)이다.

[0035] 본 발명은 추가로, 엘로티닙, 제피티닙 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 1세대 키나아제 억제제에 대해 불응성인 EGFR-유도된 암을, 상기 암을 치료하기에 충분한 양으로 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상 내에 투여함으로써 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0036] 세포 증식을 억제하거나 EGFR-유도된 암을 지닌 대상을 치료하는 상기 방법 중 임의의 방법에서, 구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조식으로 기재된다:



[0037]

[0038] 상기 구조식 (I)에서, R^d가 H, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 할로이코; R^e가 H 또는 NH₂이거나; R^d 및 R^e가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하며, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h로 치환되고; R^h가 H, C₁₋₄ 알킬 또는 할로이며; R^{a2}가 H, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 알케닐옥시 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시이고; R^g가 -P(O)(R^{3A})(R^{3B}), -S(O)N(R^{3C})(R^{3D}),

$-S(O)_2R^{3E}$, $-OC(O)N(R^{3F})(R^{3G})$, $-NR^{3H}C(O)OR^{3I}$, 1, 2, 3 또는 4 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{g2} 와 결합하여 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며; 여기서 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} , 또는 R^{3E} 및 R^{3F} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고; R^{g2} 가 H, F, C_{1-4} 알킬이거나, R^{g2} 및 R^{g3} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 P, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며; R^{g1} 이 H, F이거나, 1 또는 2 개의 N 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며; R^{b2} 가 H, F이거나, 1, 2 또는 3 개의 N 또는 0 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 비치환 또는 치환되며; R^{b4} 가 H, F, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시, $-OC(O)N(R^{5A})(R^{5B})$, $-NR^{5C}C(O)OR^{5D}$; 1, 2 또는 3 개의 N 또는 0 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이거나, R^{b4} 및 R^{a1} 이, 이들이 부착된 원자와 함께 1, 2 또는 3 개의 N 또는 0 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며; 각각의 R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 및 R^{5D} 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, R^{5A} 및 R^{5B} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고; R^{a1} 이 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 R^{b4} 와 결합하거나, H, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는

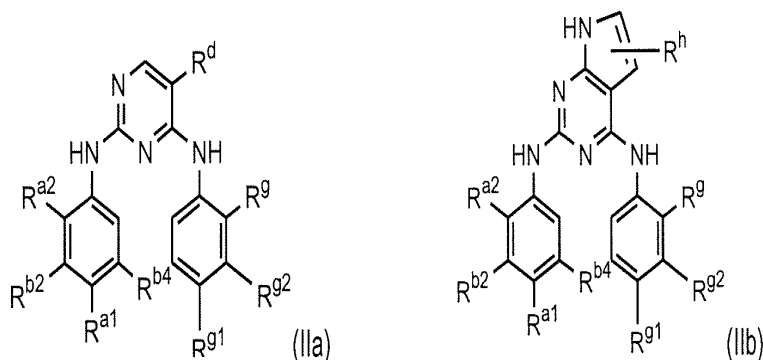


이고;

각각의 Y가 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 이고; 각 경우의 R^1 및 R^2 가 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며; 각각의 X_1 및 X_2 가 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되고; R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

상기 구조식 (I)에서, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시, C_{3-6} 사이클로알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴로부터 선택되는 R^{a2} , R^d , R^h , R^1 , R^2 , R^4 , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{3E} , R^{3F} , R^{3G} , R^{3H} 및 R^{3I} 중 임의의 것에 있어서, 치환기가 치환 또는 비치환된다.

특정 구현예에서, 본 발명의 방법을 실시하는데 사용되는 구조식 (I)의 화합물이 추가로 하기의 구조식 (IIa) 또는 구조식 (IIb)으로 기재된다:



[0043]

[0044]

상기 구조식 (IIa) 및 (IIb)에서, R^{a1} ; R^{a2} ; R^{b2} ; R^{b4} ; R^g ; R^{g1} ; R^{g2} ; R^d ; 및 R^h 는 상기에 정의된 것과 같다.

[0045]

특정 구현예에서, 본 발명의 방법을 실시하는데 사용되는 화합물은, R^{g1} , R^{g2} , R^{b2} 및 R^{b4} 가 H 또는 F인 구조식 (I), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다.

[0046]

다른 구현예에서, 사용되는 화합물은, R^d 가 Cl, F 또는 CF_3 인 구조식 (IIa)의 화합물이다.

[0047]

다른 구현예에서, 사용되는 화합물은, R^{a1} 이 -OMe인 구조식 (I), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 다른 경우에 있어서, R^{a1} 은 $YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-SO_2NR^1R^2$ 또는 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 이다.

[0048]

다른 구현예에서, 사용되는 화합물은, R^{a2} 가 C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시인 구조식 (I), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이고; 이들의 특정 구현예에서, R^{a2} 는 메톡시이다.

[0049]

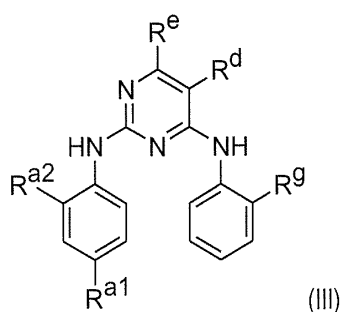
다른 구현예에서, 화합물은 구조식 (I), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이고, R^g 는 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$ 또는 $-S(O)_2R^{3E}$ 이다. 화합물의 일 구현예에서, R^{a2} 는 C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 사이클로알킬옥시이다.

[0050]

다른 구현예에서, 화합물은 구조식 (I), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이고, R^{a1} 은, N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 고리는 알킬 기로 비치환 또는 치환된다.

[0051]

일부 구현예에서, 방법은, 하기의 구조식 (III)으로 추가 기재될 수 있는 구조식 (I)의 화합물을 사용한다:



[0052]

[0053]

상기 구조식 (III)에서, R^{a2} 가 알콕시이고; R^g 가 $-P(O)(R^{3A})(R^{3B})$, $-S(O)N(R^{3C})(R^{3D})$ 또는 $-S(O)_2R^{3E}$ 이며; 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} 및 R^{3E} 가 독립적으로, H 또는 C_{1-7} 알킬이거나, R^{3A} 및 R^{3B} , 또는 R^{3C} 및 R^{3D} 가, 이들이 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하기 위해 결합하고; R^d 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로이며; R^e 가 H 또는 NH_2 이거나; R^d 및 R^e 가, 이들이 부착된 피리미딘 고리와 함께 1 또는 2

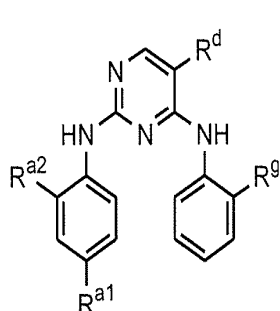
개의 헤테로원자, 독립적으로는 N, S 또는 O를 함유한 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5 또는 6원 고리가 R^h 로 치환되며; R^h 가 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로이코; R^{a1} 이 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^1)(YR^2)$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 또는



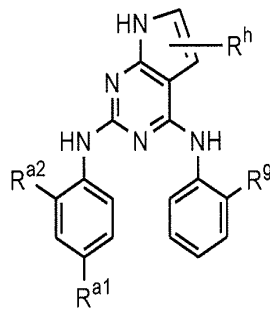
[0054] 이며;

[0055] 각각의 Y가 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 이고; 각 경우의 R^1 및 R^2 가 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴이며; 각각의 X_1 및 X_2 가 독립적으로, CH 또는 N이고; R^4 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴이다.

[0056] 특정 구현예는, 하기의 구조식 (IVa) 또는 구조식 (IVb)으로 추가 기재되는 구조식 (III)의 화합물을 사용한다:



(IVa)



(IVb)

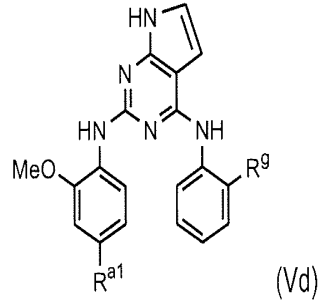
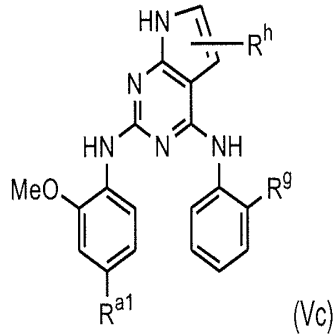
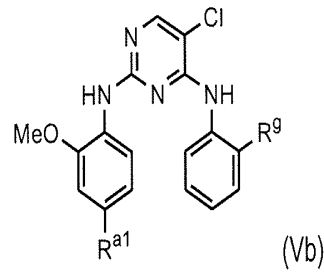
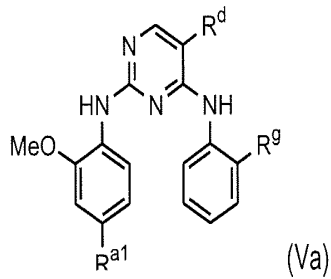
[0057]

[0058] 상기 구조식 (IVa) 및 (IVb)에서, R^{a2} ; R^g ; R^d ; R^h ; 및 R^{a1} 는, 상기 구조식 (III)에서 정의된 것과 같다.

[0059] 특정 구현예에서, 사용되는 화합물은 구조식 (III), (IVa) 및 (IVb) 중 임의의 것일 수 있으며, R^{a2} 는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시 기이다.

[0060] 일부 구현예에서, 사용되는 화합물은 구조식 (III) 및 (IVa)이고, R^d 는 Cl, F, CF_3 및 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0061] 또 다른 구현예에서, 구조식 (III)의 화합물이 하기의 구조식 (Va)-(Vd) 중 어느 하나로 추가 기재된다:



[0062]

[0063]

상기 구조식 (Va)-(Vd)에서, R^g ; R^d ; R^h ; 및 R^{a1} 는 상기 구조식 (III)에서 정의한 것과 같다.

[0064]

특정 구현예에서, 사용되는 화합물은 상기의 구조식 중 어느 하나이며, R^g 는 $-P(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 또는 $-S(O)_2(CH(CH_3)_2)_2$ 이다.

[0065]

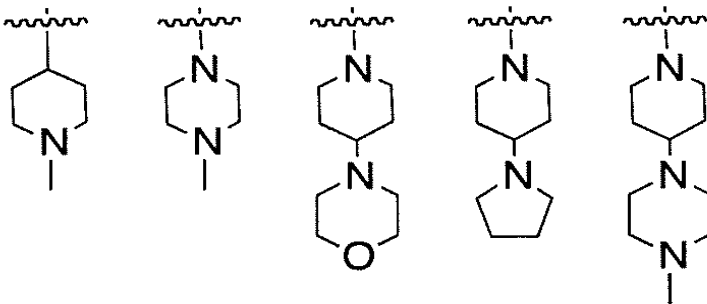
특정 구현예에서, 상기 구조식 중 어느 하나의 화합물은 R^{a1} 모이어티로서 하기의 기를 가진다:



[0066]

[0067]

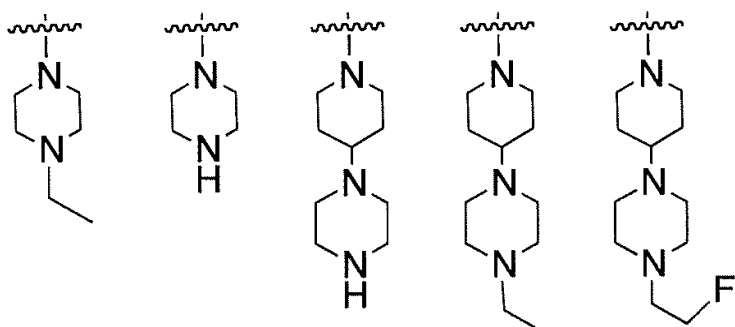
여기서, X_1 , X_2 및 R^4 은 상기 구조식 (III)에서 정의된 것과 같다. 예를 들면, R^{a1} 은 하기의 기 중 어느 하나로 부터 선택될 수 있다:



[0068]

[0069]

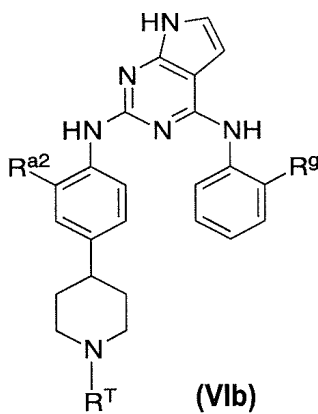
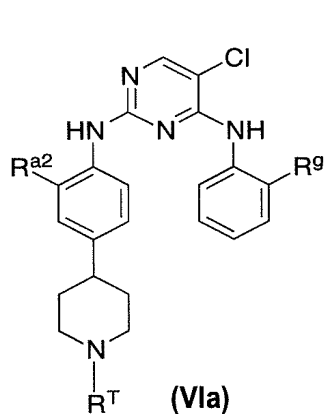
R^{a1} 은 또한, 하기에 추가 예시된 R^{a1} 선택사항이 도시된 것처럼, 추가 치환되거나 보다 덜 치환된 기로부터 선택 될 수 있다:



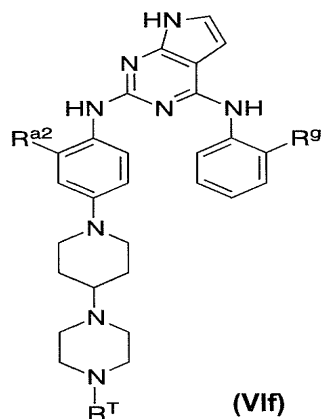
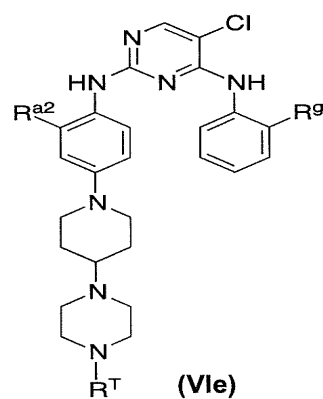
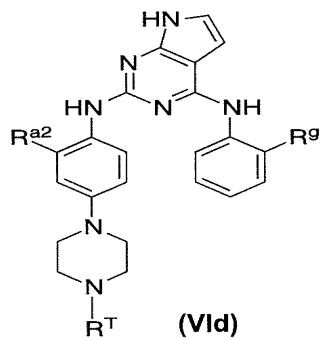
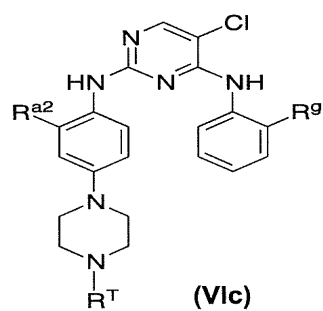
[0070]

[0071] 그리고, 보다 다양한 R^{a1} 선택사항을 도시는, 본 명세서의 수많은 다른 예들로부터 R^{a1} 이 선택될 수 있다.

[0072] 특정 구현예에서, 구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조식 (VIa)-(VI f) 중 어느 하나로 추가 기재된다:



[0073]



[0074]

[0075] 상기 구조식 (VIa)-(VI f)에서, R^{a2} 는 메톡시, 에톡시 또는 프로톡시 기이고; R^g 는 $-P(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_2CH_3)_2$

또는 $-S(O)_2(CH(CH_3)_2)_2$ 이며; 특정 구현예에서, R^T 는 메틸이다. 구조식 (VIa)-(VI f)의 다른 구현예에서, R^T 는 H, 아실, 또는 치환되거나 비치환될 수 있는 C1 - C4 알킬, 예컨대, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2OH$ 이다.

[0076] 상기 구조식 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다.

[0077] 구조식 (I)의 화합물은, PCT 공개 번호 WO 2009/143389, WO 2006/021454, WO 2006/021457 및 WO 2009/126515에 기재된 것을 포함하며, 이들 각각은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0078] 정의

[0079] 본 발명의 방법에 대한 임상적 응답은, 암 환자가 치료 동안에 개선되거나("응답"), 동일하게 머무르거나("안정") 보다 나빠지는("진행") 경우를 정의하는 고형 종양(RECIST) 가이드라인([Eur. J. Cancer 45:228 (2009)] 참조) 내의 응답 평가 기준에 따라 분류될 수 있다. 완전한 응답은 하기에 의해 특징지어진다: (i) 모든 표적 병변이 사라지고; (ii) (표적 또는 비표적에 해당하는) 임의의 병리학적 림프절이 짧은 축에 있어서 10 mm 미만으로 감소해야한다. 부분적 응답은 하기에 의해 특징지어진다: (i) 기준선 직경의 총량(baseline sum diameter)을 기준으로 하여, 표적 병변 직경의 총량에 있어서 30% 이상의 감소. 진행성 질병은, (i) 연구 상의 가장 작은 총량을 기준(이것은, 연구에서 직경이 가장 작은 경우의 기준선 총량을 포함함)으로 하여, 표적 병변 직경의 총량에 있어서 5%, 10% 또는 20% 이상의 증가; 또는 (ii) 하나 이상의 새로운 병변의 나타남으로 특징지어진다.

[0080] 용어 "투여" 또는 "투여하는 것"은 약학 조성물을 포유동물에 투여하는 방법을 나타내며, 상기 방법은, 예컨대, 경구, 정맥 내, 복강 내, 동맥 내 또는 근육 내로의 투여이다. 바람직한 투여 방법은 다양한 인자, 예컨대, 약학 조성물의 성분, 잠재적 또는 실제 병의 위치, 및 병의 심각성에 따라 변할 수 있다. 구조식 I의 화합물이 일반적으로 경구용으로 투여될지라도, 본 발명의 방법이 수행되는 경우에 다른 투여 경로가 유용할 수 있다.

[0081] "EGFR-유도된 암"은, 본 명세서에 나타난 특정 돌연변이를 포함하여, EGFR 핵산 분자 또는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 변화시키는 EGFR 유전자 내의 돌연변이로 특징지어지는 암을 의미한다. EGFR-유도된 암은, 뇌, 혈액, 결합 조직, 간, 입, 근육, 비장, 위, 정소 및 기도(trachea)를 포함하는 임의의 조직에서 발생할 수 있다. EGFR-유도된 암은, 편평세포암종, 선암, 선암, 기관지 폐포암(bronchioloalveolar carcinoma)(BAC), 국소 침범된 BAC, BAC 특징을 지닌 선암, 및 대세포암(large cell carcinoma)의 하나 이상을 포함하는 비소세포 폐암(NSCLS); 신경 종양(neural tumor), 예컨대, 교모세포종; 췌장암; 두경부암(예컨대, 편평세포암종); 유방암; 대장암; 편평세포암종을 포함하는 상피성 암; 난소암; 전립선암; 선암; 및 EGFR가 매개된 암을 포함한다.

[0082] "EGFR 돌연변이체" 또는 "돌연변이체"는, EGFR 단백질의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열, 또는 EGFR 코딩 서열 내의 하나 이상의 결실, 치환 또는 첨가를 포함한다. EGFR 돌연변이체는 또한, 야생형 EGFR와 비교하였을 때, 상기 돌연변이체가 타이로신 키나아제 활성을 유지하거나 증가하는 동안에, 하나 이상의 결실, 치환 또는 첨가, 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다. 특정 EGFR 돌연변이에서, 야생형 EGFR와 비교하였을 때, 키나아제 또는 인산화(phosphorylation) 활성이 (예를 들면, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 또는 심지어 100%까지) 증가될 수 있다. 특정 EGFR 돌연변이체가 본 명세서에 기재되며, 상기 돌연변이는, [NCBI GenBank Reference Sequence: NP_005219.2] 내에 제공되는 서열에 기재된 것처럼, 인간 EGFR 내의 아미노산 위치에 상응하여 제공된다.

[0083] 본 명세서에서 사용된, 용어 "EGFR 돌연변이체를 발현하는 세포 증식의 억제"는, 생체 외 또는 생체 내에서의 EGFR-발현 세포의 성장 속도를 어느 정도 늦추거나 멈추는 것 또는 감소시키는 것을 나타낸다. 바람직하게는, 성장 속도의 늦춤은 10%, 20%, 30%, 50% 또는 심지어 70% 이상까지이며, 이는 세포 성장 속도의 측정을 위한 적합한 분석법(예컨대, 본 명세서에 기재된 세포 성장 분석법)을 사용하여 측정된다. EGFR 돌연변이체는, 본 명세서에 기재된 임의의 EGFR 돌연변이체일 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용된, 용어 "불응성"은 특정 요법의 적용에도 불구하고 진행되는 암을 나타낸다. 암은, 요법의 초기 투여에서부터 불응성이거나; 요법에 대응하는 시간이 지남에 따라 불응성이 될 수 있다. 약제에 대한 "내성"은 약제에 대한 감소된 민감성을 나타내며, 이는 임의의 과학적으로 입증된 비교 분석에 의해 결정된다.

[0085] 용어 "서열 동일성(sequence identity)"은, 서열 간의 동일성이라는 용어로 표현된, 둘 이상의 핵산 서열 또는

둘 이상의 아미노산 서열 간의 공유 동일성을 의미한다. 서열 동일성은 퍼센티지 동일성이라는 용어로 측정될 수 있는데; 퍼센티지가 높을수록, 서열의 동일성이 높아진다. 핵산 또는 아미노산 서열의 상동체(homolog) 또는 오솔로그(ortholog)는, 표준 방법을 사용하여 배열되는 경우에, 상대적으로 높은 서열 동일성도를 지닌다. 비교되는 서열의 배열 방법이 해당 기술분야에 공지되어 있다. 다양한 프로그램 및 배열 알고리즘이 하기에 기재되어 있다: [Smith and Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)]; [Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]; [Pearson and Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444 (1988)]; [Corpet et al., Nuc. Acid Res. 16:10881 (1988)]; [Huang et al., Computer Appls. in the Biosciences 8:155 (1992)]; 및 [Pearson et al., Meth. Mol. Biol. 24:307 (1994)]. [Altschul et al. (J. Mol. Biol. 215:403 (1990))]는 서열 배열 방법 및 상동체 계산에 대한 상세한 고찰을 보여준다. NCBI Basic Local Alignment Search Tool(BLAST)([Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403 (1990)])은, National Center for Biological Information (NCBI) 웹사이트를 포함하는 몇몇 공급처로부터 입수가 가능하며, 이는 서열 분석 프로그램인 blastp, blastn, blastx, tblastn 및 tblastx와 연동하여 사용가능하다. 추가 정보는 NCBI 웹사이트에서 찾을 수 있다. BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는데 사용되는 반면에, BLASTN은 핵산 서열을 비교하는데 사용된다. 두 가지의 핵산 서열을 비교함에 있어서, 선택사항이 하기와 같이 정해질 수 있다: -i는, 비교되는 제 1 핵산 서열을 함유하는 파일로 정해지고; -j는, 비교되는 제 2 핵산 서열을 함유하는 파일로 정해지며; -o는 임의의 원하는 파일명으로 정해지고; -q는 -1로 정해지며; -r은 2로 정해지고; 모든 다른 선택사항은 이들의 기본 설정(default setting)으로 남겨둔다. 배열되면, 동일성의 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기(residue)가 둘 모두의 서열 내에 존재하는 위치 번호를 계산함으로써, 매치 번호가 결정된다. 퍼센트 서열 동일성은, 매치 번호를, 식별된 서열에서 개진되는 서열의 길이 또는 연결 길이(예컨대, 식별된 서열에서 개진되는 서열로부터의 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350 또는 400의 연속적인 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기)로 나눈 다음에, 생성된 값에 100을 곱함으로써 결정된다. 두 개의 핵산 분자가 밀접하게 관련되어 있다는 한 가지 암시는, 엄격한 조건 하에서 두개의 분자가 서로 혼성화(hybridize)된다는 점이다. 엄격한 조건은 서열 의존적이며, 다른 환경적 파라미터 하에서 상이하다. 엄격한 조건 하에서 EGFR 유전자 서열과 혼성화되는 핵산 분자는 전형적으로, 상기에 기재된 조건 하에서, 전체 EGFR 유전자 또는 유전자의 선택된 부분(예컨대, 본 명세서에 기재된 변이된 코돈을 함유하는 유전자의 키나아제 도메인 또는 세그먼트)에 기초한 프로브(probe)와 혼성화한다.

[0086] 본 명세서에서 사용된, 용어 "치료"는 예방 및/또는 치료상의 목적을 위한 약학 조성물을 투여하는 것을 나타낸다. "병을 예방"하는 것은, 아직 병에 걸리지 않았지만 특정 병에 걸리기 쉽거나 그렇지 않으면 특정 병의 위험이 있는 대상의 예방적 치료를 나타낸다. "병을 치료"하는 것 또는 "치료적 치료제"의 사용은, 대상의 상태를 개선시키거나 안정화하기 위해, 이미 병에 걸린 대상에 치료제를 투여하는 것을 나타낸다. 따라서, 청구항 및 구현예에서의 치료는, 치료적 또는 예방적 목적을 위한 대상으로의 투여이다.

[0087] 용어 "알킬"은 선형, 분지형, 환형 및 폴리사이클릭(polycyclic) 비방향족 탄화수소 기를 나타내며, 이는 치환 또는 비치환될 수 있다. 달리 특정되지 않는다면, "알킬" 기는 1 내지 8 개 및 바람직하게는, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 저차 알킬은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기를 나타낸다. 알킬의 예는 특히, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 사이클로부틸, 펜틸, 이소펜틸 tert-펜틸, 사이클로펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실 및 n-헵틸을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 대표적인 치환 알킬 기는 특히, 할로알킬 기(예컨대, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필), 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 벤질, 치환된 벤질, 및 펜에틸을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0088] 용어 "알콕시"는, 상기에 정의된 알킬 기가 산소 다리를 통해 부착되는 탄소, -O-알킬의 지시된 수를 지닌, 알킬의 서브셋(subset)을 나타내며, 여기서 알킬 기는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하고, 치환 또는 비치환된다. 대표적인 알콕시 기는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, t-부톡시, n-부톡시, s-펜톡시, -OCF₃ 및 -O-사이클로프로필을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0089] 용어 "할로알킬"은, 상기에 정의된 알킬 기가, 할로젠 원자로 치환된 알킬로서 하나 이상의 할로젠 원자를 갖는 알킬의 서브셋을 나타낸다. 대표적인 할로알킬 기는, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0090] 용어 "알케닐"은, 하나 이상의 이중 결합을 함유하고 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는, 분지형 또는 비분지형 탄화수소 기를 나타낸다. 알케닐은 임의적으로 모노사이클릭(monocyclic) 또는 폴리사이클릭 고리를 포함할

수 있으며, 각각의 고리가 바람직하게는 3 내지 6원을 갖는다. 알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 알케닐 기는, 비닐, 알릴, 2-사이클로프로필-1-에테닐, 1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸-1-프로페닐 및 2-메틸-2-프로페닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0091] 용어 "알킬"은, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하고 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는, 분지형 또는 비분지형 탄화수소 기를 나타낸다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 알킬은, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸 및 3-부틸을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0092] 용어 "사이클로알킬"은, 3 내지 13 개 탄소 원자의 환형 또는 폴리사이클릭 탄화수소 기를 나타내며, 이들 중 어떤 것은 포화된다. 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬 기는, 다른 알킬 모이어티의 경우에서처럼 임의적으로 치환될 수 있는, 사이클로프로필, 노르보닐(norbornyl), [2.2.2]바이사이클로옥탄 및 [4.4.0]바이사이클로데칸 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0093] 용어 "사이클로알케닐"은, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는, 3 내지 13 개의 탄소 원자, 바람직하게는 5 내지 8 개의 탄소 원자의 환형 또는 폴리사이클릭 탄화수소 기를 나타낸다. 사이클로알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알케닐 기는, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로옥테닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0094] 용어 "사이클로알킬"은, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는, 5 내지 13 개의 탄소 원자의 환형 또는 폴리사이클릭 탄화수소 기를 나타낸다. 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0095] 용어 "헤테로알킬"은, N, O, S 및 P로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자에 더하여, 1 내지 14 개의 탄소 원자를 갖는, 분지형 또는 비분지형 알킬, 알케닐 또는 알킬 기를 의미한다. 헤테로알킬은, 3차 아민, 2차 아민, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 티오아마이드, 카바메이트, 티오카바메이트, 하이드라존, 이민, 포스포디에스테르, 포스포르아미데이트(phosphoramidate), 설포아마이드 및 디설파이드를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 헤테로알킬은 임의적으로, 모노사이클릭, 바이사이클릭(bicyclic) 또는 트리사이클릭(tricyclic) 고리를 포함할 수 있으며, 각각의 고리가 바람직하게는, 3 내지 6원을 갖는다. 헤테로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로알킬의 예는, 폴리에테르, 에컨대, 메톡시메틸 및 에톡시메틸을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0096] 본 명세서에서 사용된, "헤테로사이클릭 고리" 및 "헤테로사이클릴"은, 하나 이상의 고리 탄소, 바람직하게는 1 내지 4 개의 고리 탄소 각각이 N,O,S 또는 P와 같은 헤테로원자에 의해 대체되는, 5 내지 14 개의 고리 원자를 갖는 비방향족 고리 시스템을 나타내며, 이는 단독으로, 또는 "헤테로사이클릴-알킬"(헤테로사이클릴-치환 C₁₋₆ 알킬), "헤테로사이클릴-알콕시"(헤테로사이클릴-치환 C₁₋₆ 알콕시) 또는 "헤테로사이클옥시(heterocycloxy)-알킬"(헤테로사이클옥시-치환 C₁₋₆ 알킬)에서와 같은 보다 큰 모이어티의 부분으로서 사용될 수 있으며, 아르알킬, 아르알콕시 및 아릴옥시알킬 기를 포함한다. 헤테로사이클릭 고리는 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1, 2 또는 3 축합(fuse)되거나 비축합된 고리 시스템을 포함한다. 바람직하게는, 헤테로사이클릭 고리가, 2 내지 6 개의 탄소 원자, 및 N,O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자로 구성되고, 상기에 정의된 헤테로사이클릭 고리 중 임의의 것이 벤젠 고리에 축합되는 임의의 바이사이클릭 기를 포함하는, 5 내지 7 원 모노사이클릭 또는 7 내지 14원 바이사이클릭, 헤테로사이클릭 고리이다. 대표적인 헤테로사이클릭 고리는, 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로티오펜, 3-테트라하이드로티오펜, 2-모폴리닐, 3-모폴리닐, 4-모폴리닐, 2-티오모폴리닐, 3-티오모폴리닐, 4-티오모폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐(thiazolidinyl), 디아졸로닐(diazolonyl), N-치환 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐(phthalimidinyl), 벤즈옥사닐(benzoxanyl), 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤즈옥솔라닐(benzoxoanyl), 벤조티올라닐(benzothiolanyl) 및 벤조티아닐(benzothianyl)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 헤테로사이클릴 기는 상기에 열거된 고리 시스템의 둘 이상을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는, 비방향족 헤테로원자-함유 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리, 에컨대, 인돌리닐, 크로마닐(chromanyl), 펜안트리디닐(phenanthridinyl) 또는 테트라하이드로퀴놀리닐에 축합되는 것을 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 비방향족 헤테로원자-함유 고리 상에 존재한다.

[0097] 단독으로, 또는 "아르알킬"(아릴-치환 C₁₋₆ 알킬), "아르알콕시"(아릴-치환 C₁₋₆ 알콕시) 또는 "아릴옥시알킬"(아릴옥시-치환 C₁₋₆ 알킬)에서의 보다 큰 모이어티의 부분으로서 사용된 용어 "아릴"은, 6 내지 14 개의 고리 원자

를 갖는 방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 기, 예컨대, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 (anthracyl) 및 2-안트라실을 나타내며, 아르알킬, 아르알콕시 및 아릴옥시알킬 기를 포함한다. "아릴" 고리는 치환 또는 비치환될 수 있다. 용어 "아릴"은 축합된 폴리사이클릭 방향족 고리 시스템을 포함하며, 상기 방향족 고리는 하나 이상의 고리에 축합된다. 아릴 기의 비제한 예는, 페닐, 하이드록시페닐, 할로페닐, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 트리알콕시페닐, 알킬렌디옥시페닐, 나프틸, 펜안트릴, 안트릴, 펜안트로(phenanthro), 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 경우에, 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리, 예컨대, 인다닐, 펜안트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸에 축합되는 기가 상기 용어 "아릴"의 범주 내에 또한 포함되며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 방향족 고리 상에 존재한다.

[0098]

본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로아릴"은 안정한 헤테로사이클릭, 및 5 내지 14 개의 고리 원자를 갖는 폴리헤테로사이클릭 방향족 모이어티를 나타낸다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있으며, 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 고리 시스템 둘 모두를 포함한다. 전형적인 헤테로아릴 고리의 예는, 5원 모노사이클릭 고리, 예컨대, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 퓨릴, 이소티아졸릴, 퓨라자닐(furazanyl), 이소옥사졸릴(isoxazoly) 및 티아졸릴; 6원 모노사이클릭 고리, 예컨대, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐; 및 폴리사이클릭 헤테로사이클릭 고리, 예컨대, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 펜옥사티에닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐(puriny), 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈아지닐, 나프티리디닐, 퀴옥살리닐, 퀴아졸리닐, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 테트라하이드로퀴놀린 신놀리닐(cinnoliny), 프테리디닐(pteridiny), 카바졸릴, 베타-카볼리닐, 펜안트리디닐, 아크리디닐, 피미디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 이소티아졸릴, 페노티아지닐 및 펜옥사지닐을 포함한다(예컨대, [Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry] 참조). 대표적인 헤테로아릴 고리는, 2-퓨라닐, 3-퓨라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에틸, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐 및 벤조이소옥사졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 헤테로아릴 기는, 라디칼 또는 부착점이 헤테로방향족 고리에 존재하는, 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 축합되는 기, 예컨대, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린 및 피리도[3,4-d]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리미딜, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,2-c]피리미딜, 피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아지닐, 피라졸로[1,5-c]피리미딜, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,5-a]피리미딜, 피라졸로[1,5-b][1,2,4]트리아진, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴옥살릴, 이미다조트리아지닐, 피롤로[2,3-d]피리미딜, 트리아졸로피리미딜 및 피리도피라지닐을 추가로 포함한다.

[0099]

아릴 기 또는 헤테로아릴 기는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 기에 대한 대표적인 치환기는, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, $-NO_2$, $-CN$, $-R^A$, $-OR^B$, $-S(O)_rR^B$ (여기서 r은 0, 1 또는 2임), $-SO_2NR^A R^B$, $-NR^A R^B$, $-O-NR^A R^B$, $-NR^A-NR^A R^B$, $-(CO)YR^B$, $-O(CO)YR^B$, $-NR^A(CO)YR^B$, $-S(CO)YR^B$, $-NR^A C(=S)YR^B$, $-OC(=S)YR^B$, $-C(=S)YR^B$, $-YC(=NR^A)YR^B$, $-YC(=N-OR^A)YR^B$, $-YC(=N-NR^A R^B)YR^B$, $-COCOR^B$, $-COMCOR^B$ (여기서 M은 C_{1-6} 알킬 기임), $-YP(O)(YR^C)(YR^C)$, $-P(O)(R^C)_2$, $-Si(R^C)_3$, $-NR^A SO_2 R^B$ 및 $-NR^A SO_2 NR^A R^B$ 를 포함하며, 여기서 각 경우의 Y는, 독립적으로, $-O-$, $-S-$, $-NR^A$ 또는 화학적 결합이다(즉, 따라서 $-(CO)YR^B$ 는 $-C(=O)R^B$, $-C(=O)OR^B$ 및 $-C(=O)NR^A R^B$ 를 포함함).

[0100]

R^C 는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 각각의 경우에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0101]

각각의 R^A , R^B 및 R^C 는 임의적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 알콕시, 할로알콕시 기, 하이드록시, 보호된 하이드록실 기(예컨대, $-O-X$, 여기서 X는 아실, 페닐, 치환된 페닐, 벤질,

치환된 벤질, 페닐 또는 치환된 페닐), -M-헤테로아릴, -M-헤테로사이클, -M-아릴, -M-OR^B, -M-SR^B, -M-NR^AR^B, -M-OC(O)NR^AR^B, -M-C(=NR^B)NR^AR^B, -M-C(=NR^A)OR^B, -M-P(=O)(R^C)₂, Si(R^C)₃, -M-NR^AC(O)R^B, -M-NR^AC(O)OR^B, -M-C(O)R^B, -M-C(=S)R^B, -M-C(=S)NR^AR^B, -M-C(O)NR^AR^B, -M-C(O)NR^B-M-NR^AR^B, -M-NR^BC(NR^A)NR^AR^B, -M-NR^AC(S)NR^AR^B, -M-S(O)₂R^A, -M-C(O)R^A, -M-OC(O)R^A, -MC(O)SR^B, -M-S(O)₂NR^AR^B, -C(O)-M-C(O)R^B, -MCO₂R^B, -MC(=O)NR^AR^B, -M-C(=NH)NR^AR^B 및 -M-OC(=NH)NR^AR^B로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 가지며, 여기서 M은 C₁₋₆ 알킬 기이다.

치환된 R^A, R^B 또는 R^C 기의 비제한 예는, 할로알킬 및 트리할로알킬, 알콕시알킬, 할로페닐, 클로로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시에틸, 알콕시페닐, 할로페닐, -CH₂-아릴, -CH₂-헤테로사이클, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂OCH₃, -C(O)NH₂, -CH₂CH₂-헤테로사이클, -C(=S)CH₃, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)OEt, -C(O)NH-사이클로프로필, -C(O)NHCH₂CH₂-헤테로사이클, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂F, -C(O)CH₂-헤테로사이클, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂CH₂P(=O)(CH₃)₂ 및 -Si(CH₃)₃를 포함한다.

[0102] 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 또는 헤테로사이클릭 기는, =O, =S, =NH, =NNR^AR^B, =NNHC(O)R^B, =NNHCO₂R^B 또는 =NNHSO₂R^B에 더하여, 알릴 및 헤테로아릴 기로써 상기에 열거된 것으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있으며, 여기서 R^A 및 R^B는 상기에 정의된 것과 같다. 예컨대, 헤테로사이클릭 또는 다른 모이어티 내의 질소 상에서의 치환기의 비제한 예는, (치환 또는 비치환된) 알킬, 아실, 아미노아실 및 설폰일 기를 포함한다.

[0103] 본 발명의 다른 특징 및 이점이 하기의 상세한 설명 및 청구항에서 분명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0104] 본 발명은, EGFR-유도된 암에 걸린 환자로서 엘로티닙 또는 제피티닙에 불응성이거나 불응성이 되는, 또는 본 명세서에서 특정한 EGFR 돌연변이를 갖는 환자에 구조식 (I)의 화합물을 투여함으로써 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0105] EGFR 돌연변이체

[0106] EGFR 돌연변이체는, EGFR의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이들의 단편 내에 하나 이상의 결손, 치환 또는 첨가를 포함한다.

[0107] EGFR 내의 돌연변이가 EGFR 서열의 임의의 부분에서 발생할 수 있다. 일반적으로, EGFR 돌연변이체는 키나아제 도메인(즉, EGFR 서열 내의 엑손 18-24) 또는 세포외 도메인(즉, EGFR 서열 내의 엑손 2-16) 내의 돌연변이로부터 일어난다. 예를 들면, 돌연변이는 전형적으로, 엑손 18 내의 점돌연변이(예컨대, L688P, V689M, P694L/S, N700D, L703V, E709K/Q/A/G/V, I715S, L718P, G719C/A/S/R 또는 S720P/F), 삽입을 포함하거나 포함하지 않는 엑손 19 내의 결손(예컨대, delG719, delE746_E749, delE746_A750, delE746_A750insRP, delE746_A750insQP, delE746_T751, delE746_T751insA/I/V, delE746_T751insVA, delE746_S752, delE746_S752insA/V/D, delE746_P53insLS, delL747_E749, delL747_A750, delL747_A750insP, delL747_T751, delL747_J751insP/S/Q, delL747_J751insPI, delL747_S752, delL747_S752insQ, delL747_P753, delL747_P753insS/Q, delL747_L754insSR, delE749_A750, delE749_A750insRP, delE749_T751, delT751_I759, delT751_I759insS/N 또는 delS752_I759), 엑손 19 내의 중복(duplication)(예컨대, K739_I44dupKIPVAI), 엑손 19 내의 점돌연변이(예컨대, L730F, W731Stop, P733L, G735S, V742A, E746V/K, A750P, T751I, S752Y, P753S, A754P 또는 D761Y), 엑손 20 내의 인-프레임 삽입(예컨대, D761_E762insEAFQ, A767_S768insTLA, V769_D770insY, V769_D770insCV, V769_D770insASV, D770_N771insD/G, D770_N771insNPG, D770_N771insSVQ, P772_H773insN/V, P772_H773insYNP 또는 V774_C775insHV), 삽입을 포함하거나 포함하지 않는 엑손 20 내의 결손(예컨대, delM766_A767, delM766_A767insAI, delA767_V769, delD770 또는 delP772_H773insNP), 엑손 20 내의 중복(예컨대, S768_D770dupSVD, A767_V769dupASV 또는 H773dupH), 엑손 20 내의 점돌연변이(예컨대, D761N, A763V, V765A/M, S768I, V769L/M, S768I, P772R, N771T, H773R/Y/L, V774M, R776G/H/C, G779S/F, T783A,

T784F, L792P, L798H/F, T790M, R803W, K806E 또는 L814P), 또는 엑손 21 내의 점돌연변이(예컨대, G810S, N826S, L833V, H835L, L838V, A839T, K846R, T847I, H850N, V851I/A, I853T, L858M/R, A859T, L861Q/R, G863D, A864T, E866K 또는 G873E)의 하나 이상을 포함하여, 키나아제 도메인 내에서 일어난다. 폐암에 있어서, 활성 돌연변이체가 전형적이고, 746-750(ELREA) 및 L858R의 90% 결손은 리간드(ligand) 자극 없이 EGFR의 지속적인 인산화를 일으키게 한다. 폐암의 50%에서의 약제 내성이 T790M 점돌연변이에 의해 일어난다고 알려져 있다.

[0108] 예를 들면, 교모세포종 내에서의 돌연변이는 전형적으로, 세포의 도메인이 결핍되고 v-erbB 종양단백질을 닮은 EGFR 돌연변이체 I(EGFRvI); 도메인 IV에서 83 아미노산이 결핍된 EGFRvII; 및 가장 흔한 증폭이며, 교모세포종의 30-50% 및 편평세포암종의 5%에서 보고된 도메인 I 및 II에서의 아미노산 30-297이 결핍된 EGFRvIII을 포함하는, 세포의 도메인 내에서 일어나지만, 이에 한정되지는 않는다. 교모세포종의 다른 돌연변이는, 엑손 2 내의 점돌연변이(예컨대, D46N 또는 G63R), 엑손 3 내의 점돌연변이(예컨대, 도메인 I 내의 R108K), 엑손 7 내의 점돌연변이(예컨대, 도메인 II 내의 T263P 또는 A289D/T/V), 엑손 8 내의 점돌연변이(예컨대, R324L 또는 E330K), 엑손 15 내의 점돌연변이(예컨대, 도메인 IV 내의 P596L 또는 G598V) 또는 엑손 21 내의 점돌연변이(예컨대, 키나아제 도메인 내의 L861Q)의 하나 이상을 포함한다.

[0109] EGFR 돌연변이체는 또한, 본 명세서에 기재된 둘 이상의 돌연변이가 조합된 것을 포함한다. 대표적인 조합은, S768I 및 G719A; S768I 및 V769L; H773R 및 W731Stop; R776G 및 L858R; R776H 및 L861Q; T790M 및 L858R; T790M 및 delE746_A750; R803W 및 delE746_T751insVA; delL747_E749 및 A750P; delL747_S752 및 E746V; delL747_S752 및 P753S; P772_H773insYNP 및 H773Y; P772_H773insNP 및 H773Y; 그리고 D770_N771insG 및 N771T을 포함한다. 특히 현재 관심이 있는 조합은 다른 돌연변이와 T790M의 조합(예컨대, T790M 및 L858R, 또는 T790M 및 delE746_A750)을 포함한다.

[0110] 특정 돌연변이는, EGF 리간드가 없을 때 활발하게 신호를 보내지만, 제피티닙 및 엘로티닙과 같은 EGFR 억제제에 대한 민감성으로 특징지어지는 돌연변이체 EGFR 단백질을 인코딩(encoding)한다. G719C/S/A, delE746_A750 및 L858R이 그러한 돌연변이의 예이다. 다른 EGFR 돌연변이는, 이전에 언급된 활성화 돌연변이 중 어느 하나와 조합하여 존재하는 경우에도, 그러한 약제에 대한 내성을 부여한다. T790M은 약제 내성을 부여하는 돌연변이의 예이다.

[0111] EGFR-유도된 암은, 본 명세서에 기재된 야생형 EGFR 또는 임의의 돌연변이체 EGFR에 의해 유도될 수 있다. 예를 들면, EGFRvIII은 교모세포종 내에서 흔히 발견되며, 또한, 유방, 난소, 전립선 및 폐암종에서 발견되어왔다. 대표적인 EGFR-유도된 암은 하기와 같다: 교모세포종, 폐암(예컨대, 편평세포암종, 비소세포 폐암, 선암, 기관지 폐포암(BAC), 국소 침범된 BAC, BAC 특징을 지닌 선암 및 대세포암), 췌장암, 두경부암(예컨대, 편평세포암종), 유방암, 대장암, 상피성 암(예컨대, 편평세포암종), 난소암 및 전립선암.

[0112] 본 명세서에 기재된 발명은 특히, TKI-내성 EGFR 돌연변이를 가지거나 이의 보다 높은 위험을 지닌 환자에게 관심을 끌 것이다. 매년 약 8,000 내지 16,000 건의 새로운 케이스(case)가 하기에 기반하여 측정될 수 있다: 비소세포 폐암의 발생(약 160,000 건의 새로운 케이스), 일반 개체군에서의 엘로티닙에 대한 응답(약 10%, 16,000 명의 민감한 개체군에서 나타남), 활성화 돌연변이의 존재(백인의 10-20% 및 아시아 집단의 30-40%, 16,000-32,000 명의 민감한 개체군에서 나타남), 2차 내성의 습득(모두는 아니지만 환자의 대부분, 16,000-32,000 명의 민감한 개체군에서 나타남) 및 T790M 점돌연변이에 의한 환자의 퍼센티지(약 50%, 8,000-16,000 명의 민감한 개체군에서 나타남). TKI-내성 돌연변이를 갖는 환자는, 엘로티닙, 제피티닙, CL-387,785, BIBW 2992(CAS Reg. No. 439081-18-2), CI-1033, 네라티닙(HKI-272), MP-412(AV-412), PF-299804, AEE78 및 XL64의 하나 이상에 대해 내성인 암을 갖는 환자를 포함한다.

[0113] 특히, 본 발명은 T790M 점돌연변이를 갖는 EGFR-유도된 암의 치료에 관한 것이다. 일반적으로, 가역성 억제제(예컨대, CI-1033, 네라티닙(HKI-272) 및 PF-299804)는, T790M 돌연변이를 갖는 세포주에서 덜 강력하며, 임상적으로 도달가능한 농도에서의 T790M을 억제하지 못한다. T790M 및 WT의 ATP Km이 유사하기 때문에, 돌연변이체를 억제하는 농도는 WT를 억제할 것이며, 위장병 및 피부병을 일으킬 것이다.

[0114] EGFR 돌연변이체는 또한, 타이로신 키나아제 또는 인산화 활성을 유지하거나 증가시키는 하나 이상의 결손, 치환 또는 첨가, 예컨대, 점돌연변이를 지닌 EGFR의 다른 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 상기 돌연변이체가 단백질 또는 폴리펩티드인 경우에, 바람직한 치환은 보존적 치환이며, 이는 구조적, 전기적, 극성 또는 소수성 특성과 같은 특성이 유사한 아미노산 간의 치환이다. 예를 들면, 상기 치환은 염기성 아미노산(예컨대, Lys, Arg 및 His) 간에, 또는 산성 아미노산(예컨대, Asp 및 Glu) 간에, 또는 비하전 극성 측쇄를 갖

는 아미노산(예컨대, Gly, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr 및 Cys) 간에, 또는 소수성 측쇄를 갖는 아미노산(예컨대, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 및 Met) 간에, 또는 분지형 측쇄를 갖는 아미노산(예컨대, Thr, Val, Leu 및 Ile) 간에, 또는 방향족 측쇄를 갖는 아미노산(예컨대, Tyr, Trp, Phe 및 His) 간에 수행될 수 있다.

[0115] 돌연변이체가 핵산인 경우에, EGFR 돌연변이체 단백질을 인코딩하는 DNA는, 본 명세서에서 정의된 것처럼, 엄격한 조건 하에서, EGFR 돌연변이체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 상보적 서열에 혼성화 가능한 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된, 엄격한 조건은 저, 중 또는 고의 엄격한 조건을 포함한다. 엄격한 조건의 예는, 대략 2-6 x SSC로 대략 42-55℃에서의 혼성화 다음에, 대략 0.1-0.2% SDS를 함유한 대략 0.1-1 x SSC로 대략 50-65℃에서 세척하는 것을 포함하며, 여기서 1 x SSC는 0.15 M NaCl 및 0.015 M Na 시트레이트를 함유한, pH 7.0인 용액이다. 세척은 한 번 이상 수행될 수 있다. 대개, 엄격한 조건은, 규정된 이온 강도 및 pH에서 특정 뉴클레오티드 서열의 용융 온도(Tm) 미만인 약 5℃의 온도로 설정될 수 있다.

[0116] EGFR의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열 및 이들을 인코딩하는 DNA는 잘 알려진 데이터베이스, 예컨대, NCBI GenBank(USA), EMBL(Europe) 등으로부터 입수가 가능하다. 예를 들면, EGFR [Homo sapiens]에 대한 GenBank 수탁 번호(accession number)는 MIM131550, AAI28420, NM_005228, NP_005219.2 및 GeneID: 1956을 포함한다.

[0117] EGFR-유도된 암의 특성

[0118] EGFR 돌연변이체 발현 또는 과다발현은, 생물학적 샘플 내 또는 세포에 의해 분비된 EGFR 돌연변이체의 수준 평가에 의한 (예컨대, 항-EGFR 항체 또는 항-p-EGFR 항체를 이용한 면역조직화학(immunohistochemistry) 분석법; FACS 분석법 등을 통한) 진단 또는 예후 분석법으로 결정될 수 있다. 이에 대신하여 또는 추가적으로, 일 분석법은, 예를 들면, EGFR 돌연변이체-인코딩 핵산 또는 이들의 보체(complement)에 상응하는 프로브 기반 핵산을 이용한 형광 동소 혼성법(fluorescent in situ hybridization); (FISH; 1998년 10월에 공개된 WO98/45479 참조), 서던 블롯팅(Southern blotting), 노던 블롯팅(Northern blotting) 또는 중합효소 연쇄반응(PCR) 기술, 예컨대, 실시간 증폭 PCR(RT-PCR)을 통하여, 세포 내의 EGFR 돌연변이체-인코딩 핵산 또는 mRNA의 수준을 측정할 수 있다. 일 분석법은 또한, 예를 들면, 항체-기반 분석법(예컨대, 1990년 6월 12일에 공개된 미국 특허 제 4,933,294; 1991년 4월 18일에 공개된 WO91/05264; 1995년 3월 28일에 공개된 미국 특허 제 5,401,638; 및 [Sias et al., J. Immunol. Methods 132:73 (1990)] 참조)을 이용하여, 혈청(serum)과 같은 생물학적 샘플 내의 shed(shed) 항원을 측정함으로써, EGFR 돌연변이체 발현을 연구할 수 있다. 상기의 분석법 외에, 다양한 생체 내 분석법이 통상의 기술자에게 이용가능하다. 예를 들면, 일 분석법은 포유동물의 바디 내의 세포를, 탐지가능한 표지, 예컨대 방사성 동위원소(radioactive isotope)로 임의적으로 표지된 항체에 노출시킬 수 있으며, 포유동물 내의 세포와 상기 항체의 결합은, 예를 들어, 방사선의 외부 주사(external scanning)에 의해 또는 이전에 항체에 노출된 포유동물로부터 취해진 생체검사(biopsy)의 분석을 통해 측정될 수 있다.

[0119] 분리된 세포 내에서 측정될 수 있는 생물학적 특성의 예는, mRNA 발현, 단백질 발현 및 DNA 정량을 포함한다. 추가로, 본 발명의 방법으로 분리된 세포의 DNA는 서열화될 수 있거나, 특정한 서열 특성(예컨대, 다형성(polymorphism) 및 염색체 이상)이 표준 기술, 예컨대, FISH 또는 PCR을 이용하여 식별될 수 있다. 세포의 화학적 성분 및 다른 분석물이 또한, 분리 후에 분석될 수 있다. 세포는 또한, 용해(lysis) 없이, 세포외 또는 세포내 스테인(stain)을 이용하거나, 다른 관찰, 예컨대, 다양한 매질 내에서의 모폴로지(morphology) 또는 성장 특성에 의해 분석될 수 있다.

[0120] 임의의 혼성화 기술이 유전자 재배열을 검출하는데 사용될 수 있는데, 그 중 바람직한 혼성화 기술은 형광 동소 혼성법(FISH)이다. FISH는, 염색체 상의 특정 DNA 또는 RNA 서열의 존재 또는 부존재를 검출하고 위치를 알아내는데 사용될 수 있는 세포유전학적 기술이다. FISH는, 고 서열 유사도를 보여주는 염색체의 부분에만 결합되는 형광 표지된 핵산 프로브의 사용을 포함한다. 형광 현미경(Fluorescence microscopy)이, 염색체와 결합된 형광 프로브를 찾는데 사용될 수 있다. FISH의 기본 단계가 하기에 기술되어 있다. 대표적인 FISH 프로브는, 밴드(band) 7p12에 혼성화되는 Vysis EGFR SpectrumOrange/CEP SpectrumGreen Probe(Abbott, Downers Grove, IL); 및 염색체 7 동원체(centromere)의 알파-부수(alpha-satellite) 서열에 혼성화되는 ZytoLight SPEC EGFR/CEN 7 Dual Color Probe(ZytoVision)을 포함한다.

[0121] FISH에 있어서, 프로브는, (계놈 내의 유사 서열이 아닌) 명확히 프로브의 표적에 혼성화될만큼 충분히 길게, 그러나 너무 커서 혼성화 단계를 방해하지는 않도록 구성된다. 프로브는 일반적으로, 형광물질(fluorophore), 항체에 대한 표적, 비오틴(biotin) 또는 이들의 임의의 조합으로 표지된다. 이것은 다양한 방법, 예를 들면,

랜덤 프라이밍(random priming), 틸 번역(nick translation) 및 표지된 뉴클레오타이드를 이용한 PCR로 행해질 수 있다.

[0122] 일반적으로, 세포 개체군의 샘플 또는 표본이 FISH 분석법에 사용된다. 예를 들면, 제조의 일 방법에 있어서, 세포가, 단세포, 유리 슬라이드 상의 시토스핀(cytospun)에 분산되기 위해 트립신화(trypsinize)된 다음에, 70% 에탄올에 보관되기 전에 파라포름알데하이드로 고정된다. FISH를 위한 염색체의 제조에 있어서, 상기 염색체가 기판(substrate), 대개 유리에 단단히 부착된다. 제조 후에, 프로브가 염색체 RNA에 적용되며, 혼성화가 시작된다. 몇몇 세척 단계에서, 모두 비혼성화되거나 부분적으로 혼성화된 프로브가 유실된다. (많은 인자, 예컨대, 프로브 표지화 효율, 프로브의 종류 및 형광 염료에 의존하는) 현미경의 검출 임계값(detection threshold)을 초과하기 위해 신호 증폭이 필요하다면, 형광 표지된 항체 또는 스트렙타비딘(streptavidin)이 태그 분자(tag molecule)에 결합될 수 있고, 이에 따라 형광이 증폭된다.

[0123] 형광 현미경(epifluorescence microscope)이 혼성화된 서열의 관찰을 위해 사용될 수 있다. 광원 램프의 백색 광은, 형광 분자의 들뜸(excitation)에 관련된 파장만이 샘플 상에 일어나기 위해, 걸러진다. 형광 색소(fluorochromes)의 방출은, 대개, 보다 큰 파장에서 일어나며, 이는 다른 광학 필터에 의해, 들뜸 및 발광 간의 구별을 가능하게 한다. 보다 정교한 필터 세트를 이용한다면, 몇몇 들뜸 및 방출 밴드 간의 구별이 가능하며, 따라서 동일한 가닥(strand) 상의 다수의 상이한 프로브의 관찰을 가능하게 하는 몇몇 형광 색소 간의 구별도 가능하다.

[0124] 사용되는 프로브에 따라, FISH는 거대 염색체 또는 아주 작은 (~100 킬로베이스(kilobase)의) 서열에 걸친 해상도(resolution)를 가질 수 있다. 프로브는 점(dot)을 계산하거나 색을 비교함으로써 간단하게 수량화될 수 있다.

[0125] 대립 유전자 특이적(allele-specific) 실시간 증폭 PCR이 또한, 돌연변이체 EGFR 단백질을 인코딩하는 핵산을 식별하는데 사용될 수 있다(예컨대, [Diagnostic Innovations DxS BCR-ABL T3151 Mutation Test Kit 및 Singer et al., Methods in Molec. Biol. 181:145 (2001)] 참조). 이 기술은 Taq DNA 중합효소를 이용하는데, 이는 (3'-염기가 미스매치되고 효율적인 증폭이 발생하지 않는 경우에) 프라이머의 3'-말단에서의 매치(match) 및 미스매치(mismatch) 간의 구별에 매우 효과적이다. 이 기술을 사용하여, 프라이머의 3'-말단이, 본 명세서에 기재된 것처럼, EGFR 돌연변이체 내의 돌연변이체 아미노산을 인코딩하는 코돈에 상응하는 핵산 서열을 혼성화하도록 특별히 고안될 수 있다. 이렇게 특정한 변이 서열은 환자 샘플 내에서 선택적으로 증폭될 수 있다. 이 기술은 추가로 스코피온(Scorpion) 프로브 분자를 이용할 수 있는데, 이는 PCR 프라이머, 형광물질 및 소광체(quencher)를 함유한 이관능성 분자이다. 프로브 내의 형광물질은 소광체와 상호작용하며, 이는 형광을 감소시킨다. PCR 반응 동안, 스코피온 프로브가 앰플리콘(amplicon)에 결합되는 경우에, 스코피온 프로브 내의 형광물질 및 소광체가 분리되기 시작하며, 이는 반응 튜브로부터의 형광의 증가를 이끈다. 본 명세서에 기재된 프라이머 중 임의의 것이, 대립 유전자 특이적 실시간 증폭 PCR에 사용될 수 있다.

[0126] 생물학적 샘플이, EGFR 유전자 내의 돌연변이 또는 EGFR 유전자의 발현 수준을 검출하기 위해, 해당 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 분석될 수 있다. 예를 들면, 직접 핵산 서열 분석(direct nucleic acid sequencing), 변경(altered) 혼성법, 이상 전기영동 겔 이동(aberrant electrophoretic gel migration), 미스매치 결합 단백질에 의해 매개된 결합 또는 절단(cleavage), 단일-가닥 입체형태적(conformational) 다형성(SSCP) 분석 또는 환자 샘플로부터 유래한 PCR 생성물의 제한 단편 길이 다형성(RFLP) 분석과 같은 방법이 EGFR 유전자 내의 돌연변이를 검출하는데 사용될 수 있고; ELISA가 EGFR 폴리펩티드 수준을 측정하는데 사용될 수 있으며; PCR이 EGFR 핵산 분자의 수준을 측정하는데 사용될 수 있다.

[0127] 상기 기술 중 임의의 것이, 후보 유전자(candidate gene) 내의 돌연변이의 검출을 용이하게 하는데 사용될 수 있으며, 각각은 해당 기술분야에서 잘 알려져 있고; 특정 기술의 예가, [Orita et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2766 (1989)) 및 Sheffield et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:232 (1989))]에 기재되어 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 게다가, 생물학적 샘플(예컨대, 생체검사)에서의 후보 유전자의 발현이 표준 노던 블롯 분석에 의해 모니터링될 수 있거나, PCR에 의해 지원받을 수 있다(예컨대, [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, NY (1995)]; [PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Ehrlich, Ed., Stockton Press, NY]; [Yap et al., Nucl. Acids. Res. 19:4294 (1991)] 참조).

[0128] 해당 기술분야의 통상의 기술자는, 핵산 또는 단백질 서열 잔기(예컨대, 아미노산 또는 뉴클레오타이드), 또는 야생형 EGFR 또는 EGFR 돌연변이체 내의 잔기 또는 코돈에 상응하는 코돈을, 수많은 서열 배열 소프트웨어 프로그램

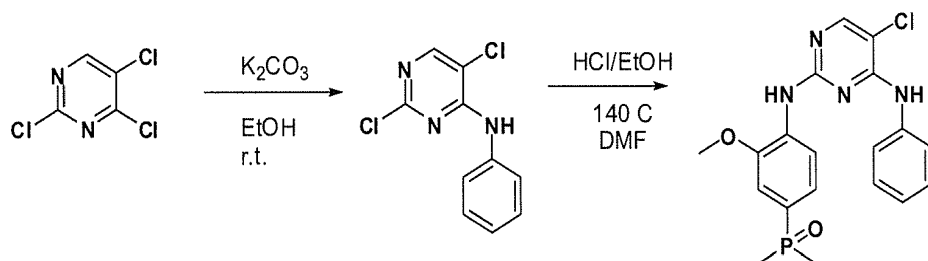
램(예컨대, NCBI BLAST 웹사이트)을 이용하여 식별할 수 있다. 그러한 소프트웨어 프로그램은 비교되는 서열의 배열 내의 차이를 허용할 수 있다. 그런 소프트웨어를 이용하여, 해당 기술분야의 통상의 기술자는, 뉴클레오타이드, 아미노산, 또는 야생형 EGFR 또는 EGFR 돌연변이체 내의 특정 뉴클레오타이드, 아미노산 또는 코돈에 상응하는 아미노산을 식별할 수 있다.

[0129] 생물학적 샘플 내의 EGFR 발현(예컨대, DNA, mRNA 또는 단백질)의 수준이, 해당 기술분야에서 잘 알려지거나 본 명세서에서 기재된 수많은 표준 기술 중 임의의 것을 이용하여 측정될 수 있다. 대표적인 생물학적 샘플은 혈장, 혈액, 담(sputum), 흉막 삼출(pleural effusion), 기관지 폐포 세척(bronchoalveolar lavage) 또는 폐 생체검사 및 림프절 생체검사와 같은 생체검사를 포함한다. 예를 들면, 환자로부터의 생물학적 샘플(예컨대, 혈액 또는 조직 샘플)에서의 EGFR 발현은 표준 노던 블롯 분석 또는 증폭 PCR에 의해 모니터링될 수 있다(예컨대, [Ausubel et al., supra]; [PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Ehrlich, Ed., Stockton Press, NY]; [Yap et al., Nucl. Acids. Res. 19:4294 (1991)] 참조).

[0130] 화합물의 합성

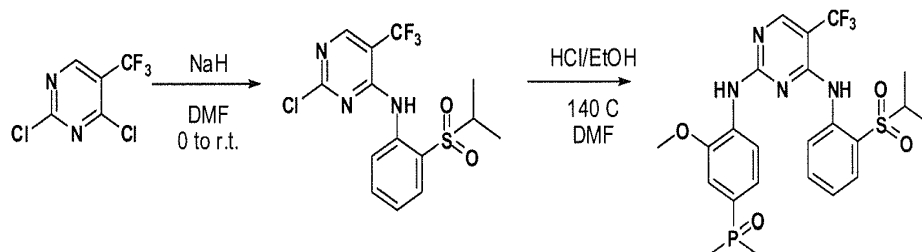
[0131] 구조식 (I)의 화합물은, 예를 들면, 국제 특허 출원 WO 2004/080980, WO 2005/016894, WO 2006/021454, WO 2006/021457, WO 2009/143389 및 WO 2009/126515에 상세하게 개진된 것처럼, 공지된 방법 및 물질을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, R^e가 H이고, R^d가 H, Cl, CF₃ 또는 CH₃인 구조식 (I)의 화합물이, PCT 공개 제 WO/2009/143389에 기재된 것처럼, 2,4-디클로로피리미딘, 2,4,5-트리클로로피리미딘, 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 또는 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘으로부터 각각 합성될 수 있다(예컨대, 하기의 도식 1A 및 1B를 참조).

[0132] 도식 1A



[0133]

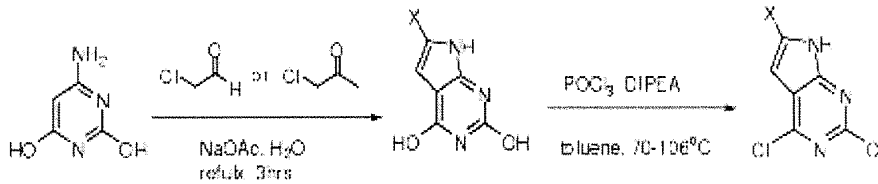
[0134] 도식 1B



[0135]

[0136] R^d 및 R^e가, 이들이 부착된 피리미딘 고리 원자와 함께, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리를 형성하는 구조식 (I)의 화합물이 PCT 공개 제 WO 2009/126515에 기재된 것처럼 합성될 수 있다. 예컨대, 구조식 (I)의 화합물이 합성될 수 있는 출발 물질의 합성을 기재하고 있는 도식 2를 참조하라. 도식 2에서, X는 CH₃ 또는 H이다.

[0137] 도식 2



[0138]

[0139] 제형(formulation)

[0140] 구조식 (I)의 화합물은, 본 발명의 방법에 사용하기에 효과적인 임의의 투여 경로(예컨대, 경구, 직장(rectally), 비경구, 소뇌연수조내(intracisternally), 질내(intravaginally), 복막내(intraperitoneally), (경피성 패치(transdermal patch), 파우더, 연고 또는 점적약(drop)처럼) 국소적으로, 설하(sublingually), 경구 또는 비강용 스프레이와 같은 구강(bucally))를 위해서 제형화될 수 있다. 본 발명의 방법의 사용에 있어서, 구조식 (I)의 화합물이 바람직하게는, 투여의 편리성 및 투여의 균일성을 위한 투여 단위 형태로 제형화된다. 예를 들면, 구조식 (I)의 화합물이, 화합물의 유리 염기 또는 산 첨가 염(예컨대, 염산염)으로서, 공칭적으로, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 500 mg, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 투여량을 함유하는 경구 투여용 캡슐로 제형화될 수 있다. 본 발명의 단위 투여 형태는, 화합물 또는 이의 염, 필러(filler)로 제형화된 형태, 유동 개선제(flow enhancer), 윤활제, 및/또는 필요하다면 붕해제(disintegrant)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 단위 투여 형태는 콜로이드성(colloidal) 실리콘 디옥사이드(유동 개선제), 락토오스 무수물(anhydrous)(필러), 마그네슘 스테아레이트(윤활제), 미세결정성 셀룰로오스(필러), 및/또는 소듐 스타치(starch) 글리콜레이트(붕해제)를 포함할 수 있다. 화합물 및 불활성 성분이, 예를 들면, 종래의 블렌딩(blending) 및 캡슐화 방법을 이용하여 제형화될 수 있다. 이에 대신하여, 구조식 (I)의 화합물이 PCT 공개 번호 WO 2009/143389 및 WO 2009/126515에 기재된 것처럼 제형화된다.

[0141] 요법

[0142] 구조식 (I)의 화합물은 EGFR-유도된 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 특히, 상기 화합물은, EGFR 돌연변이체를 발현하는 EGFR-유도된 암과 TKI 요법(예컨대, 엘로티닙 또는 제피티닙)에 불응성인 EGFR-유도된 암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0143] 그러한 암은, 특히, 편평세포암종, 선암, 선암, 기관지 폐포암(BAC), 국소 침범된 BAC, BAC 특징을 지닌 선암 및 대세포암을 포함하는 비소세포 폐암(NSCLC); 신경 종양, 예컨대, 교모세포종; 췌장암; 두경부암(예컨대, 편평세포암종); 유방암; 대장암; 편평세포암종을 포함하는 상피성 암; 난소암; 전립선암; 선암; 및 EGFR이 매개된 암을 포함할 수 있다.

[0144] 본 발명은, 구조식 (I)의 화합물이 EGFR-유도된 암, EGFR 돌연변이체를 발현하는 EGFR-유도된 암, 및 TKI 요법, 예컨대 엘로티닙 또는 제피티닙에 불응성인 EGFR-유도된 암을 치료하는데 사용될 수 있다는 발견에 기초한다. 구조식 (I)의 화합물은 또한, 그러한 치료의 요구가 있는 환자에 있어서, 암의 재발을 예방하기 위한 유지임무(maintenance role)에 사용될 수 있다.

[0145] 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 투여량은 대개, 성인 환자에 있어서, 단독 또는 다중 투여로 투여되는 화합물로서, 평균 일일 투여량의 5 mg 내지 2,000 mg 범위 내에 존재할 것이며, 경구로 투여되는 것이 바람직하다. 전형적인 평균 일일 투여량 범위는 10 - 500 mg, 20 - 550 mg, 30 - 600 mg, 40 - 650 mg, 50 - 700 mg을 포함한다.

[0146] 투여는, 매일, 매주 (또는 다른 수일 간격) 또는 간헐적 스케줄에 따라 한 번 또는 여러 번 이루어질 수 있다. 예를 들면, 화합물이, 주 단위(예컨대, 매주 월요일)로 또는 수주 간격, 예컨대, 4-10 주 간격으로 하루에 한 번 이상 무한정 투여될 수 있다. 이에 대신하여, 수일 간격(예컨대, 2-10 일)으로 일일 투여된 다음에, 화합물의 투여가 없는 수일 간격(예컨대, 1-30 일)이 뒤따르고, 이러한 사이클이 무한정으로, 또는 주어진 반복 수가, 예컨대, 4-10 사이클 동안 반복될 수 있다. 일례로서, 본 발명의 화합물은 5 일 동안 매일 투여된 다음에, 2 일 동안 중단되고 다시 다른 5 일 동안 매일 투여된 다음에, 2 일 동안 중단되는 방식 등으로 투여될

수 있으며, 이러한 사이클이 무한정으로, 또는 총 4-10 번 동안 반복될 수 있다.

- [0147] 하기의 실시예는, 해당 기술분야의 통상의 기술자에게, 본 명세서에서 청구한 방법 및 화합물이 어떻게 수행되고, 만들어지며, 측정되는지에 대해 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 이러한 실시예는 오직 본 발명의 실례로서 의도된 것이며, 발명자가 그의 발명으로 여기는 범주를 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0148] 시료: 하기의 화합물을 합성하거나 스크리닝(screening)을 위해 구매하였다: WZ4003([Zhou et al., Nature, 462:1070 (2009)]), HKI-272 및 CI-387,785.
- [0149] 실시예 1. 키나아제 분석
- [0150] 분석을, WT EGFR, L858R, T790M 및 L858R/T790M을 지닌 생체 외 키나아제 패널(panel)에서 수행하였다. 추가의 분석이, delE746_A750 및 delE746_A750/T790M을 추가로 포함하는 패널로 수행될 수 있다. 분석 조건에는 3 μ M 최고 농도(싱글리케이트(singlicate)) 및 10 μ M ATP를 지닌 10 pt 곡선이 포함되었다.
- [0151] 키나아제 분석에 있어서, 구조식 (I)의 화합물에는 EGFR 돌연변이체의 강력한 억제제가 포함되었다. 예를 들면, L858R 및 T790M 돌연변이를 지닌 H1975 세포주에서, 이전에 알려진 억제제인 제피티닙, CL-387,785 및 HKI-272이 153 nM 내지 >3.3 μ M 사이의 IC₅₀ 값을 가진 반면에, 구조식 (I)의 화합물은 0.5 내지 9 nM 범위 내의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 따라서, 구조식 (I)의 화합물은 EGFR-유도된 암에 필요한 억제제를 제공할 수 있다.
- [0152] 실시예 2. 세포 및 생체 내 분석
- [0153] 조작된 Ba/F3 및 NIH3T3 세포주뿐만 아니라 NSCLC 세포주를, EGFR의 3 가지 일반적 형태: 자생적(native) EGFR(자연적으로 발생하는 형태), 활성화 돌연변이를 지닌 EGFR(delE746_A750 [De1] 또는 L858R; 이 형태는 1 세대 EGFR 억제제에 민감함), 및 활성화 돌연변이 및 T790M 내성 돌연변이 둘 모두를 지닌 EGFR(L858R/T790M 또는 De1/T790M; T790M 돌연변이의 첨가는, 이 형태에 1 세대 EGFR 억제제에 대한 내성이 발생하도록 함)에 대한 구조식 (I)의 화합물의 활성을 검사하기 위해 사용하였다. EGFR 신호에 대한 시험 화합물의 효과를 인산화된 EGFR의 수준을 측정함으로써 평가하였고, 생체 외 증식에 대한 효과를 성장 또는 생존능력(viability) 분석에 의해 측정하였으며, 생체 내 종양 성장에 대한 효과를 매일의 경구 투여에 따라 쥐(mice)에서 측정하였다.
- [0154] 세포 분석에 있어서, 가장 큰 관심을 끄는 시험 화합물은 본질적으로 자생적 EGFR에 대해 불활성이었는데, 다시 말해서, EGFR 및 자생적 EGFR-형질도입된 NIH3T3 세포 내에 활성화 돌연변이가 없는 NSCLC 세포주에서 IC₅₀ > 1000 nM로 인산화를 억제하였다.
- [0155] 그에 반해서, 생체 외 및 생체 내 둘 모두의 세포 분석에서, 시험 화합물은 활성화된 형태의 EGFR에 대하여 강력한 활성을 보여주었다. EGFR 인산화가 3 가지 세포주 전체에 걸쳐 일부 경우에 있어서 ~65 nM 미만의 IC₅₀로 억제되었으며, 상기 3 가지 세포주는 하기와 같다: EGFR-De1 발현 NSCLC 주, 및 EGFR-De1 또는 EGFR-L858R 발현 NIH3T3 세포. NSCLC 세포 [De1]에서, 세포 성장이 ~200 nM 미만의 GI₅₀로 억제되었다. NSCLC 세포주 [De1]의 이종이식(Xenograft) 실험은, 일부 경우에서, 25 mg/kg 이상의 투여는 >33%까지 종양 퇴화(regression)를 이끌어 내고, EGFR 신호를, 투여 후 10 시간 및 24 시간에서 각각 >85% 및 >40%까지 억제한다는 것을 보여주었다.
- [0156] 생체 외 세포 분석에서, 관심있는 시험 화합물은 또한, EGFR의 T790M 돌연변이체 형태에 대하여 강력한 활성을 보여주었다. 연구의 일 세트에서, EGFR 신호가 6 가지 세포주 전체에 걸쳐 ~65 nM 미만의 IC₅₀로 억제되었으며, 상기 6 가지 세포주는 하기와 같다: EGFR-L858R/T790M(H1975) 또는 EGFR-De1/T790M(조작된 HCC827 세포) 발현 NSCLC주, 및 EGFR-De1/T790M 또는 EGFR-L858R/T790M 발현 NIH3T3 세포와 Ba/F3 세포의 쌍. 두 가지 Ba/F3 세포주의 생존능력이 141 및 502 nM의 IC₅₀로 억제되었다. EGFR-De1/T790M을 발현하도록 조작된 HCC827 세포 [De1]의 성장이, EGFR-De1을 발현하는 모(parental) HCC827 세포의 것과 유사하게, GI₅₀(245 nM)으로 억제되었다. 그에 반해서, 엘로티닙의 효능은, EGFR-De1 발현 세포에 비해 EGFR-De1/T790M 발현 세포에서 >100배까지 감소하였다.
- [0157] 끝으로, 대표적인 시험 화합물은 또한, 생체 내 분석에 있어서 EGFR의 T790M 돌연변이체 형태에 대하여 강력한 활성을 나타내었다. EGFR-De1/T790M 발현 Ba/F3 세포를 이용한 종양 모델에서, 50 mg/kg AP26113으로의 매

일 경구 투여는 >90%까지 성장을 억제하였고, 75 mg/kg의 투여는 종양 퇴화를 이끌어 냈다. 50 mg/kg의 단독 투여량은 종양 내의 인산화된 EGFR의 수준을, 투여 후 24 시간 동안 >80%까지 억제하는 것으로 나타났다. 항 종양(antitumor) 및 항-EGFR 활성이 또한, EGFR-De1/T790M 발현 NIH3T3 세포를 이용한 종양 모델에서 나타났다.

[0158] 실시예 3. 세포 억제 분석

[0159] 폐암 세포주를, 다양한 단백질의 인산화 및 발현 수준을 측정함으로써 분석하였다. 폐암 세포 내의 EGFR 및 다른 단백질의 인산화 및 발현 수준의 면역블롯(immunoblot) 분석을, 상이한 EGFR 돌연변이체를 갖는 폐암 세포 주에 대하여 수행하였다. H358는 WT EGFR를 발현하고, HCC827는 de1E746_A750 돌연변이를 지니며, H820은 de1E746_E749/T790M 돌연변이를 지니고, H1975은 L858R/T790M 돌연변이를 지닌다.

[0160] 면역블롯 분석을, 엘로티닙, 제피티닙, BIBW 2992, WZ4003, 및 구조식 (I)의 몇몇 화합물을 포함하는 다양한 화합물에 대해 수행하였다.

[0161] 상기 면역블롯은, 구조식 (I)의 시험 화합물이 EGFR 돌연변이를 지닌 암 세포주를 강력하게 억제한다는 것을 보여준다. 특히, 상기 화합물은, 일반적으로 약제 내성과 관련된 돌연변이, 예컨대, T790M, 및 L858R과 T790M의 조합에 대해 효과적이었다.

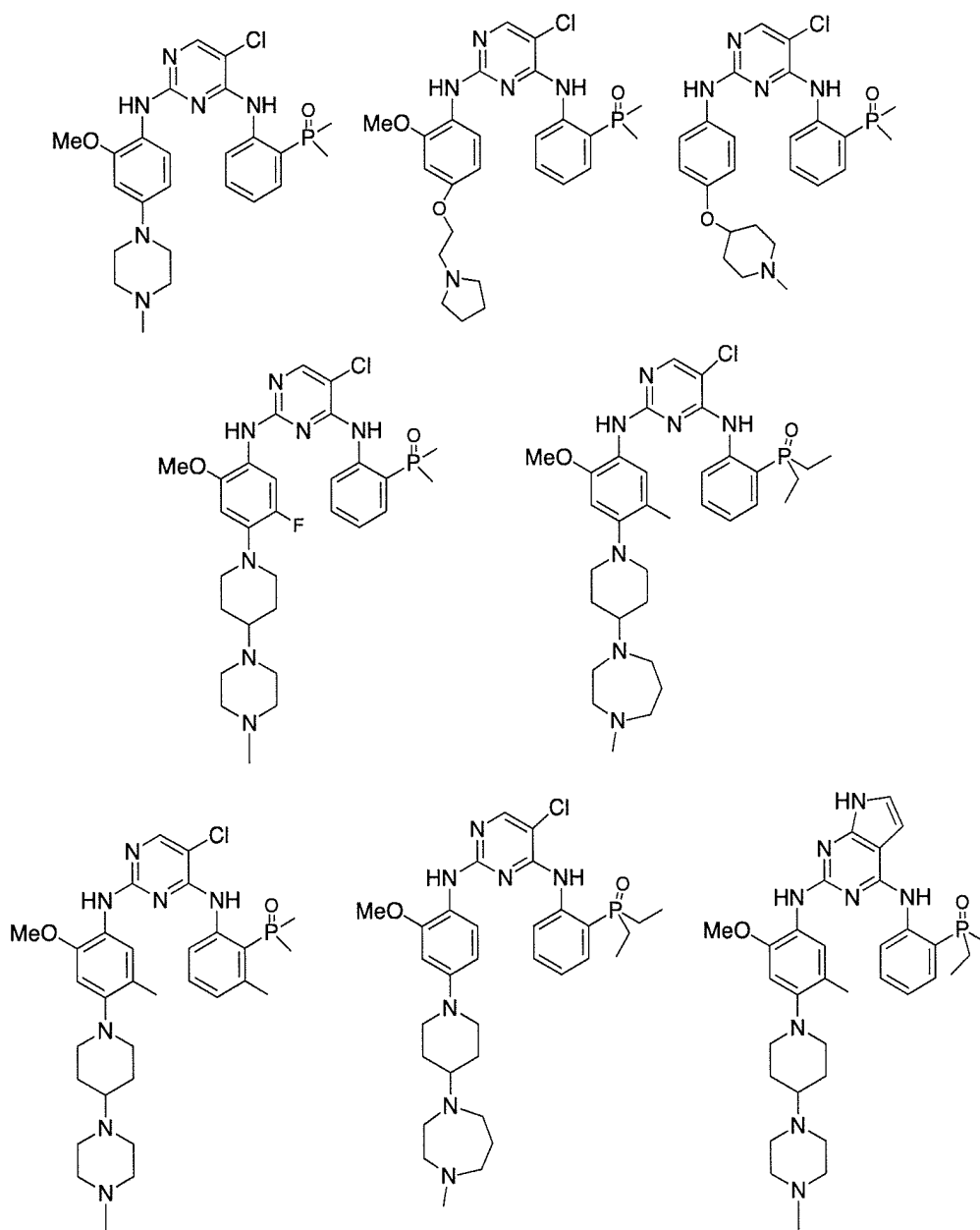
[0162] 실시예 4. 구조식 (I)의 대표적인 화합물

[0163] 하기에 묘사된 화합물을, 자생적 EGFR, 활성화 L858R 돌연변이를 낳는 EGFR, (내성을 부여하는) T790M 돌연변이를 낳는 EGFR, 및 L858R과 T790M 돌연변이를 낳는 EGFR에 대해서 상대적인 억제 활성을 측정하기 위해, 생체 외 키나아제 분석으로 시험하였다. 관찰된 IC50 값은 하기와 같았다:

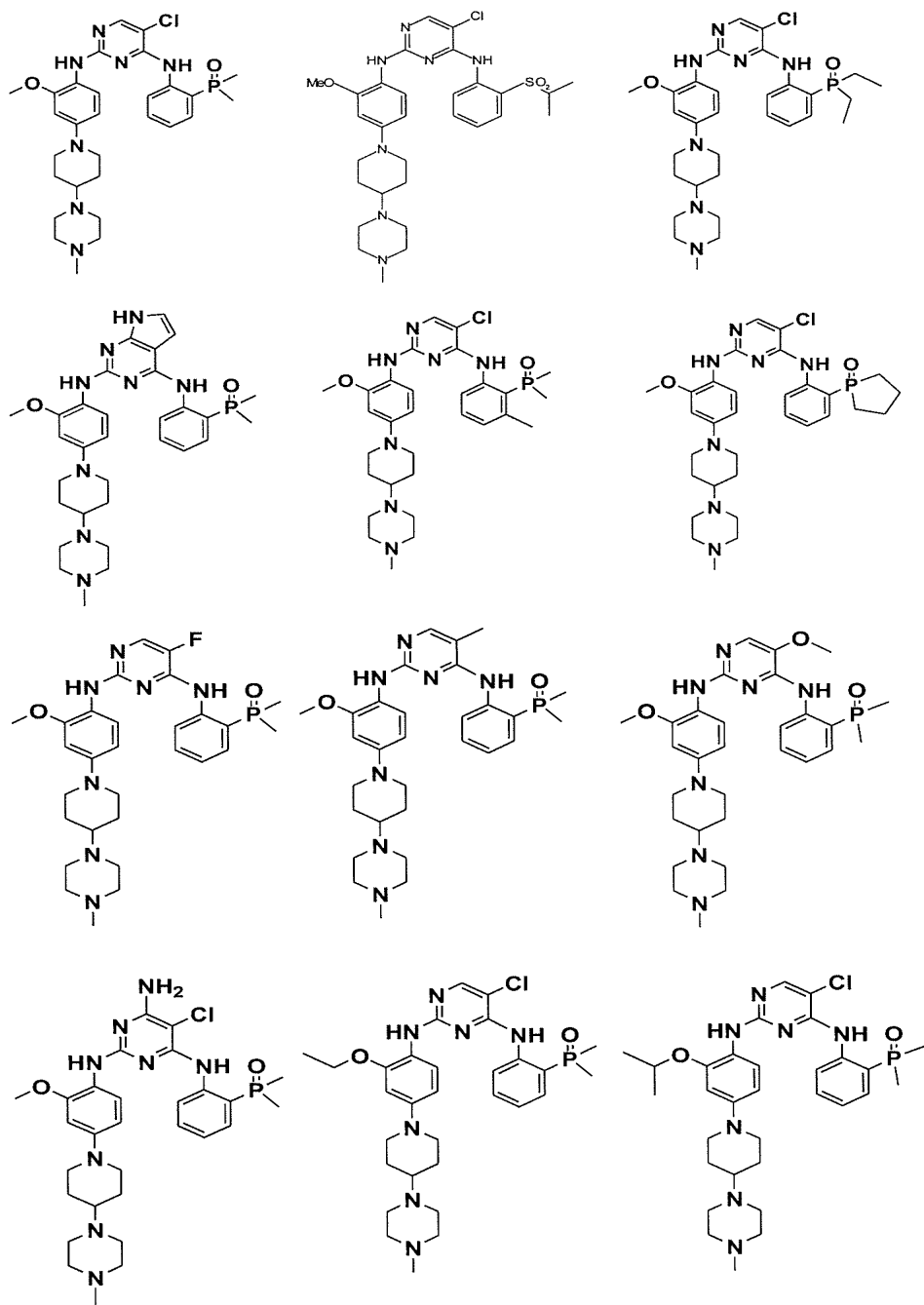
IC50 (나노몰)	
EGFR	한 자리 수(single digit) 내지 >1000
L858R	0.5 내지 200-300
T790M	한 자리 수 내지 >1000
L858R+T790M	한 자리 수 내지 >1000

[0164]

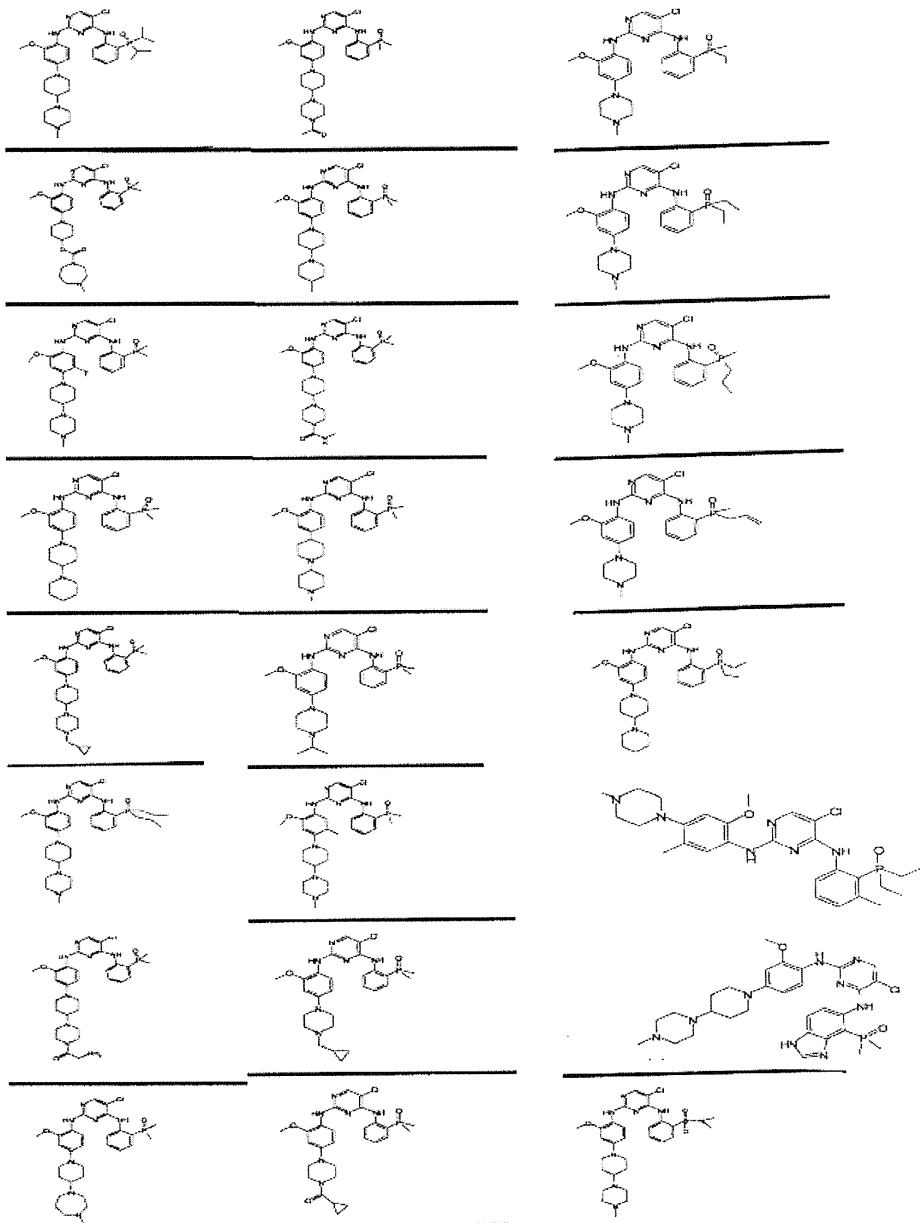
[0165] 일부 경우에서, 화합물은 자생적 EGFR와 관련된 L858R 돌연변이체에 대하여 100배 이상의 효능을 나타냈으며, 자생적 EGFR와 관련된 이중 돌연변이체에 대하여 10배 이상의 효능을 나타내었다.



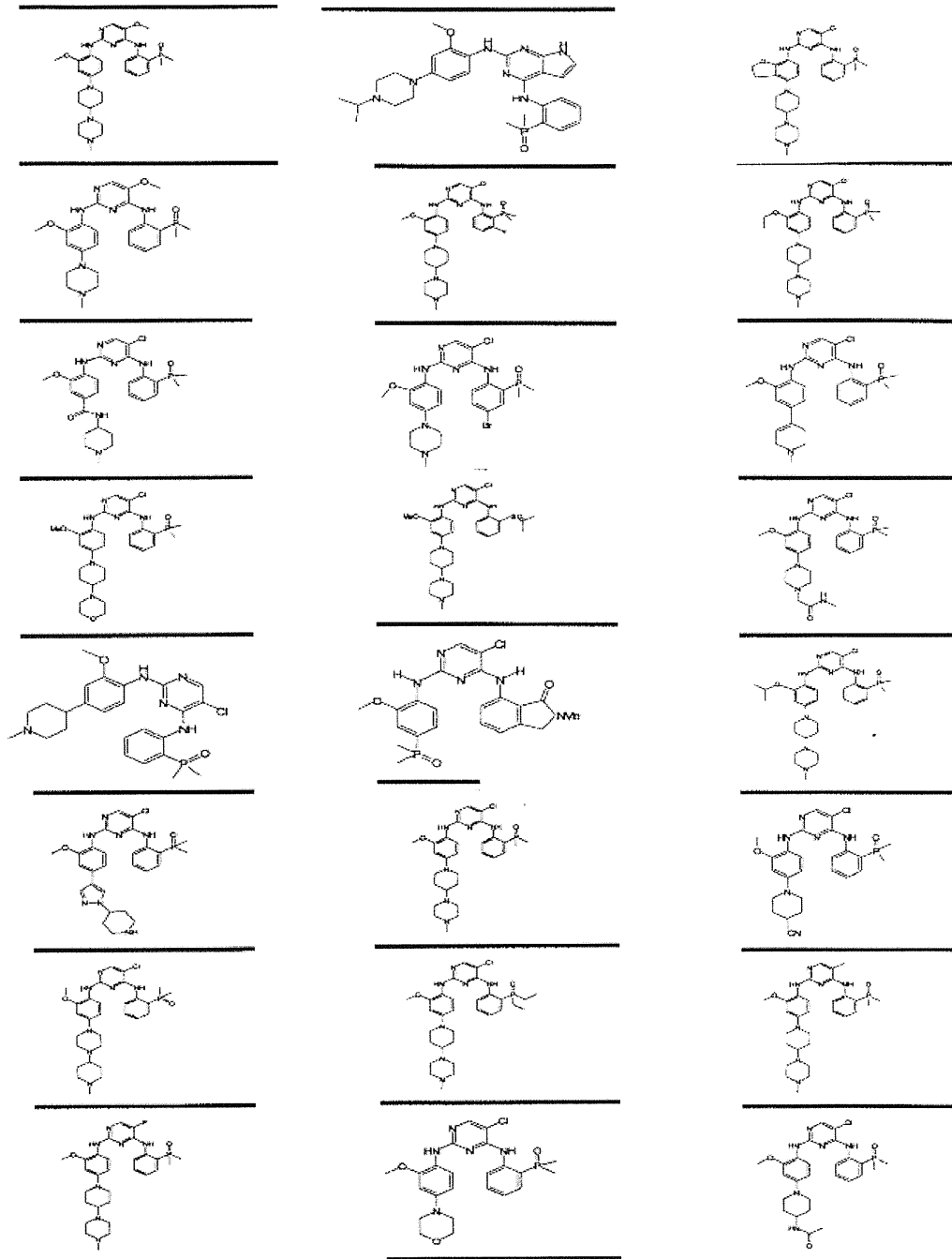
[0166]



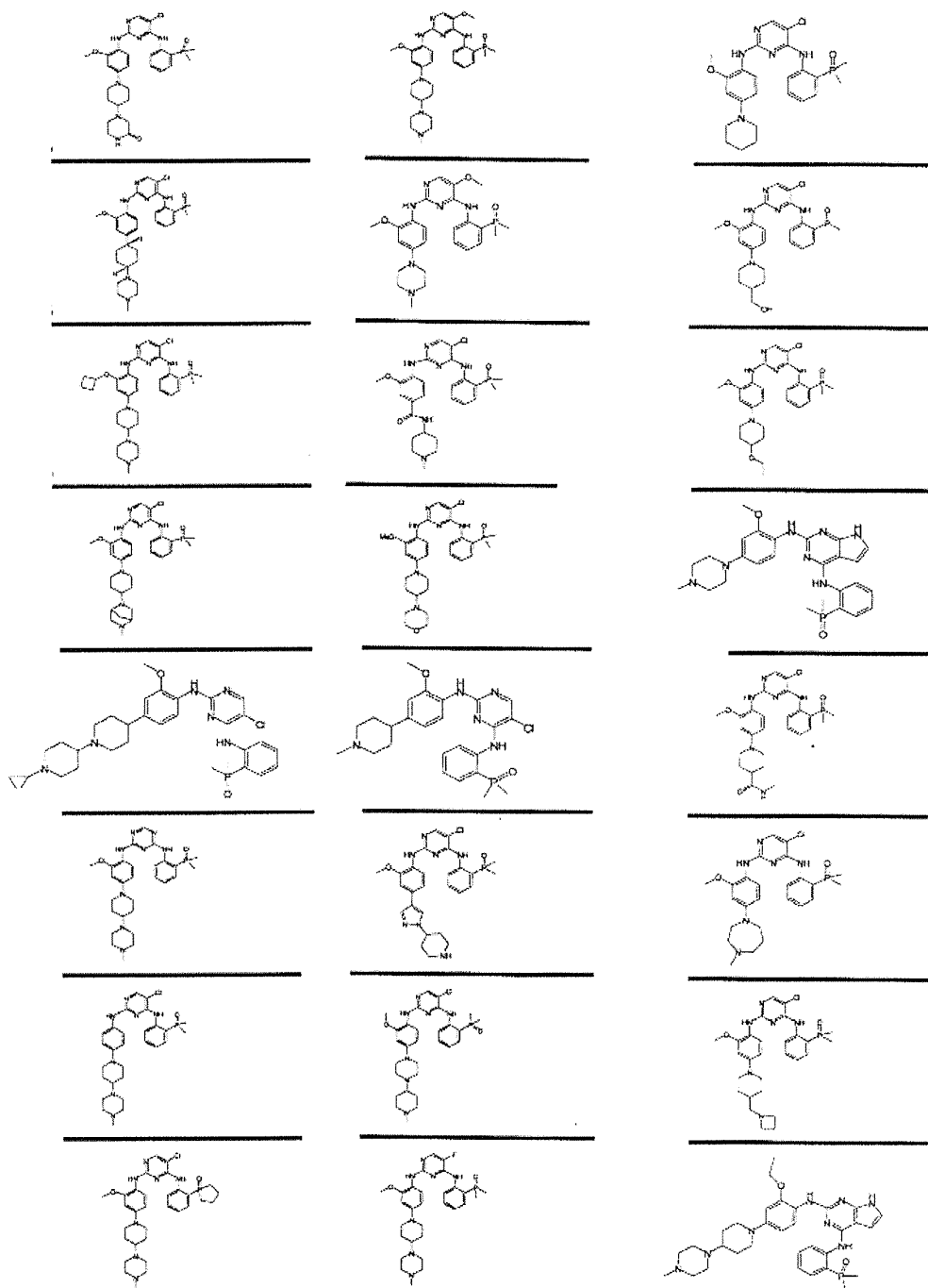
[0167]



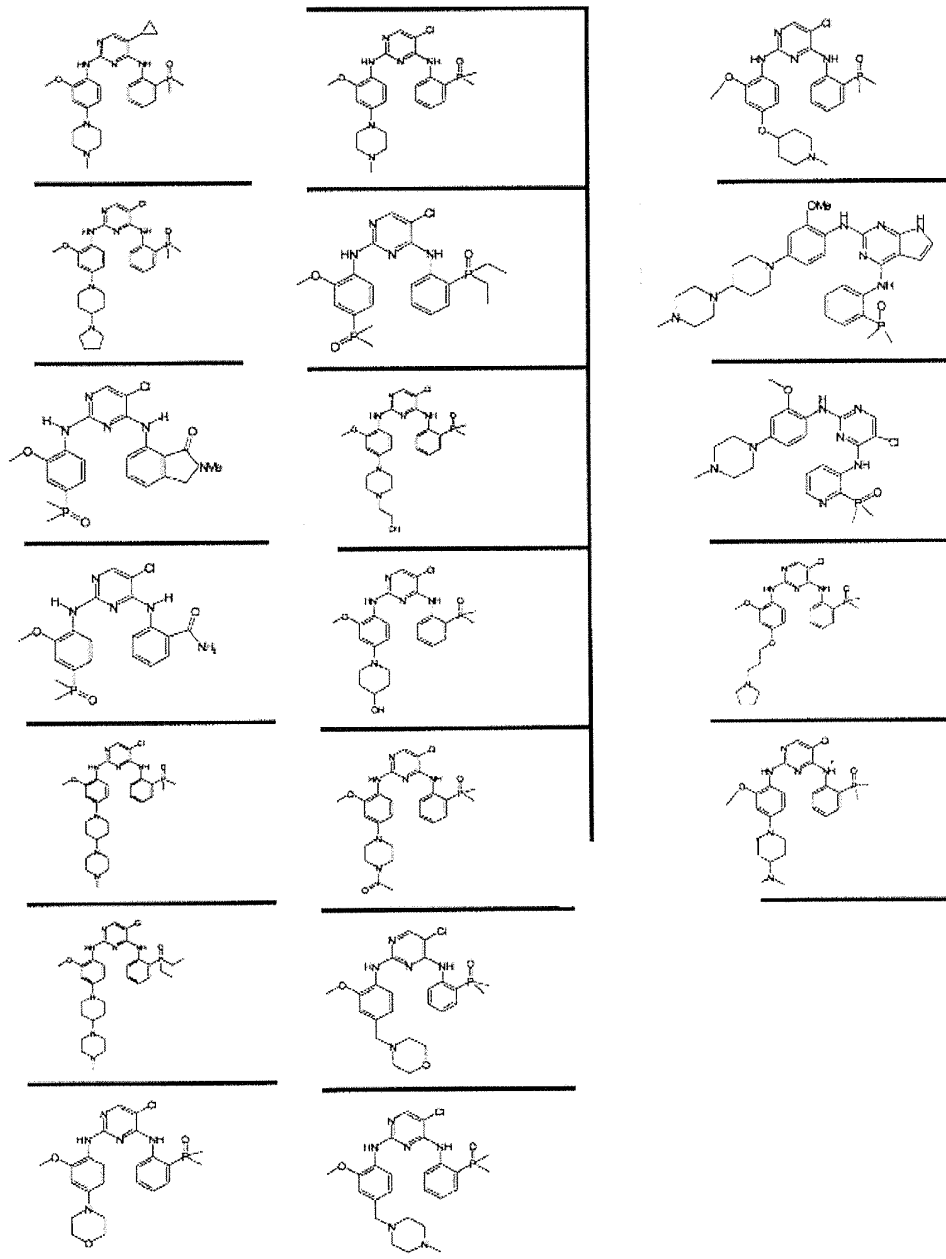
[0168]



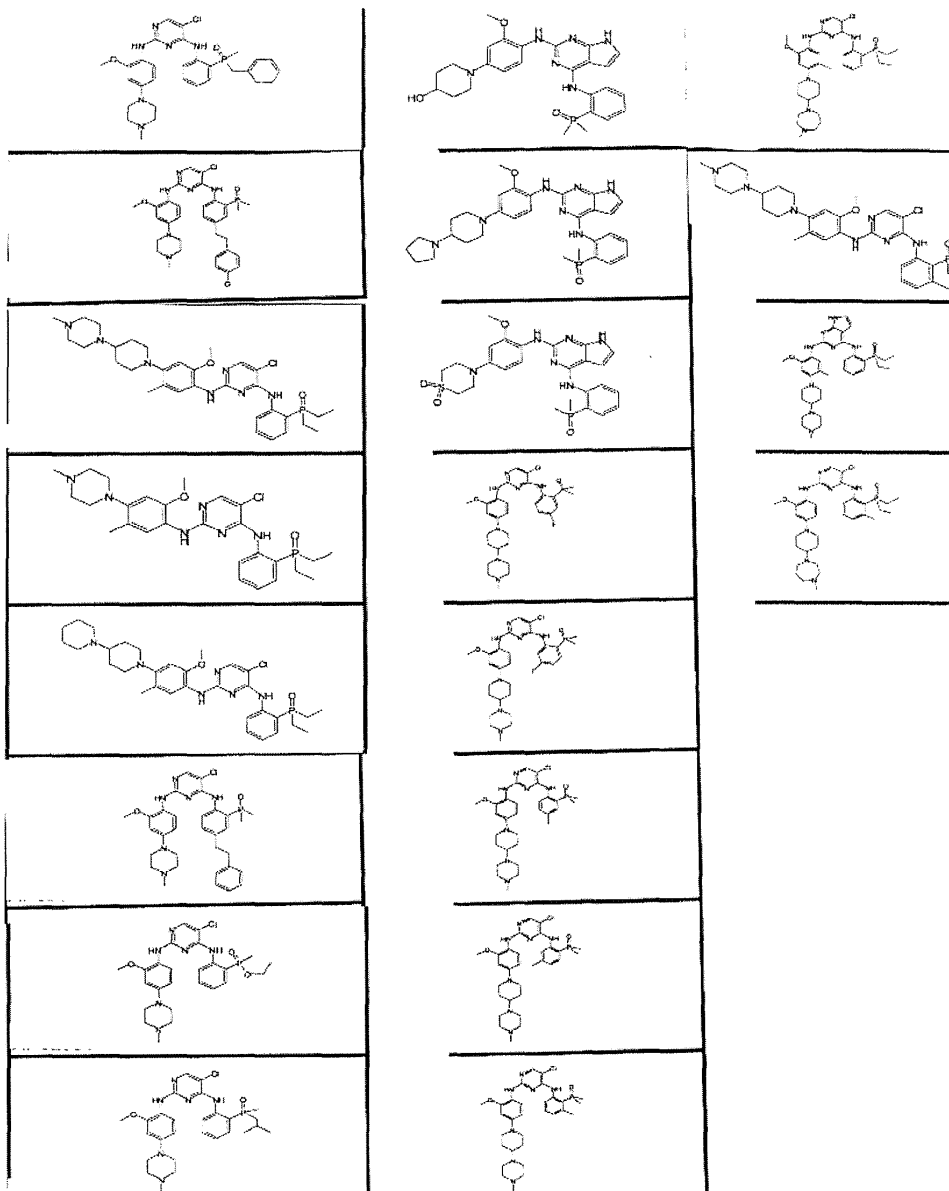
[0169]



[0170]



[0171]



[0172]

[0173] 실시예 5: EGFR-T790M에 대한 NSCLC 모델

[0174] 구조식 (I)의 화합물은, 세포주 HCC827(EGFR Del E746_A750) 또는 H1975(EGFR L858R/T790M)을 이용한 NSCLC에 대한 모델을 이용하여 추가로 시험될 수 있다. 상기 세포주를 2세대 EGFR-I 개발에 사용된 모델로 사용하였다. 약물동력학/약력학(pharmacokinetics/pharmacodynamics)(PK/PD) 및 효능성 연구가 또한, 예를 들면, 기준 화합물로서 BIBW 2992을 사용하여 수행될 수 있다.

[0175] 실시예 6: 임상 투여

[0176] 구조식 (I)의 화합물은 종래의 방법 및 물질을 이용한 경구 전달제로 제형화될 수 있으며, 이는 종래의 부형제(excipient)와 함께 또는 부형제 없이 캡슐 내에 화합물의 로딩(loading)을 포함한다.

[0177] 첫 번째 인간 임상 시도에서의 투여를, 부형제 없이 구조식 (I)의 화합물을 함유한 캡슐을 사용하여, 매일 30 mg의 경구 투여 수준으로 시작하였다. 상기 출발 투여량을 ADME, 화합물의 약물동력학 및 독성 연구에 기반하여 선택하였으며, 60 mg, 90 mg, 120 mg 및 이보다 많은 일일 투여량이 뒤따를 예정이다.

- [0178] 다른 구현예
- [0179] 본 명세서에서 언급된 모든 발행물, 특허 및 특허 출원이, 각각의 독립적인 발행물 또는 특허 출원이 분명하게 그리고 개별적으로 참조로서 포함되는 것으로 표시된 것과 같은 정도로, 참조로서 본 명세서에 포함된다.
- [0180] 본 발명이 이의 특정 구현예와 관련하여 기재되었을 지라도, 추가의 변경이 가능하며, 본 출원은, 대개 본 발명의 원칙에 따르고 본 발명이 속해 있는 해당 기술분야 내에서 공지되거나 종래의 실시 범위 내에 있는 본 개시로부터 벗어남이 없는 임의의 변형, 용도 또는 적용을 커버하도록 의도되었음이 이해될 것이며, 이것은 앞서서 개진한 필수적 특징에 적용될 수 있으며 청구항의 범주에서도 마찬가지이다.
- [0181] 다른 구현예가 청구항 내에 존재한다.